

注射用益气复脉（冻干）临床使用中対肝肾功能的影响

李 克, 师伯省*, 彭丽华, 陶继阳
郑州市中医院, 河南 郑州 450007

摘要: **目的** 探讨注射用益气复脉(冻干)临床使用安全性问题。**方法** 随机抽取某医院2016年11月—2017年10月临床使用注射用益气复脉(冻干)住院病历,设计《注射用益气复脉(冻干)使用情况调查表》,对240份病例进行回顾性调查,研究其对肝肾功能的影响,并统计不良反应发生情况,初步探讨注射用益气复脉(冻干)临床使用安全性问题。**结果** 在使用注射用益气复脉(冻干)治疗的240名患者中,药物治疗前后,对肝肾功能无明显影响。**结论** 注射用益气复脉(冻干)临床使用对肝肾功能未见影响,不良反应发生率低,临床使用安全性较好。

关键词: 注射用益气复脉(冻干); 临床应用; 安全性

中图分类号: R969 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2018)03-0425-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2018.03.013

Effect of Yiqi Fumai Lyophilized Injection on liver and kidney function in clinical application

LI Ke, SHI Bosheng, PENG Lihua, TAO Jiyang
Zhengzhou Municipal Hospital of TCM, Zhengzhou 450007, China

Abstract: Objective To evaluate the safety of Yiqi Fumai Lyophilized Injection in clinical usage. **Methods** Random selection of medical records in a hospital where Yiqi Fumai Lyophilized Injection is clinically used between Nov. 2016 and Oct. 2017, and design the application questionnaire of Yiqi Fumai lyophilized Injection. We produced the retrospective investigation of 240 cases to study its impact on liver and kidney function, and statistics of adverse reactions occurred, then preliminary evaluate the clinical safety of Yiqi Fumai Lyophilized Injection. **Results** Among the 240 patients treated with Yiqi Fumai Lyophilized Injection, there was no significant influence on liver and kidney function before and after treatment. **Conclusion** Clinical application of Yiqi Fumai Lyophilized Injection had no effect on liver and kidney function and there was a low adverse effect ratio, so it's safe to use Yiqi Fumai Lyophilized Injection clinically.

Key words: Yiqi Fumai Lyophilized Injection; clinical application; safety

中药注射剂是指在中医药理论指导下,采用现代科学技术与方法,从中药或其他天然药物中提取有效物质制成,其生物利用度高、起效快、较好地发挥了中药在治疗危急重症中的良好作用。但随着临床用量的不断增长,中药注射剂的不良反应/事件(ADR/ADE)也明显增多。《国家药品不良反应监测报告》(2010版)已明确指出,中药注射剂已经成为我国药品安全风险主要集中区域之一。而临床的一些不合理使用加大不良反应/事件的发生。注射用益气复脉(冻干)是临床常用的中药注射剂,具有益气复脉,养阴生津的作用,临床主要用于冠心病

劳累性心绞痛、心功能不全等^[1-2]。

本研究随机抽取某医院2016年11月—2017年10月临床使用注射用益气复脉(冻干)住院病历,通过自制的注射用益气复脉(冻干)使用情况调查表,进行回顾性调查,统计不良反应发生情况,研究其对肝肾功能的影响,初步探讨注射用益气复脉(冻干)临床使用安全性问题。

1 材料与方法

1.1 资料来源

采用回顾性调研方法,按月份进行分层随机抽取某医院2016年11月—2017年10月份临床使用

收稿日期: 2018-01-19

第一作者: 李 克 (1985—), 男, 硕士, 主管药师。主要从事临床药理学方面研究。Tel: 13676929306 E-mail: like198502@163.com

*通信作者: 师伯省, 男, 副主任药师, 主要从事临床药理学方面研究。

注射用益气复脉(冻干)住院病历 240 份,通过编制的《注射用益气复脉(冻干)使用情况调查表》对收集的病历相关信息进行统计分析。剔除标准:合并严重肝肾功能不全、恶性肿瘤、免疫系统疾病;合并严重心脏瓣膜疾病;对注射用益气复脉(冻干)成分过敏者,以及无法收集到相关生化检验数据的病例。该院使用的注射用益气复脉(冻干)生产厂家均为天津天士力之骄药业有限公司,批准文号:国药准字 Z20060463,涉及的批次有 20160401、20160406、20160411、20160910、20161108、20161206、20170309。

1.2 方法

1.2.1 使用人群分析 根据抽取信息,对患者的性别、年龄、使用科室进行统计。

1.2.2 用药情况分析 根据注射用益气复脉(冻干)药品说明书以及相关资料,对临床使用注射用益气复脉(冻干)中医辨病、中医辨证、给药剂量、溶媒选择及联合用药数目、种类等进行分析。

1.2.3 肝功能指标测定与评价 统计药物治疗前、后患者的肝功能变化情况。统计指标为血检测丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、总胆红素(TBil)水平,所有检查均由该院生化实验室全自动生化仪完成。肝功能损害程度的判断参照 WHO 药物性肝损害分级标准,分为(1)轻度:肝功能指标仅 1 或 2 项轻度异常,治疗前肝功能正常者治疗中 ALT 介于 1.25~2.5 倍正常值上限,或 TBil 介于 1~1.5 倍正常值上限;肝功能异常者 ALT 或 TBil 增加值介于 0.1~1.0 倍正常值上限。(2)中度:肝功能指标介于轻度和重度之间,治疗前肝功能正常者治疗中 ALT 介于 2.6~5.0 倍正常值上限,或 TBil 介于 1.6~2.5 倍正常值上限;肝功能异常者 ALT 或 TBil 增加值介于 1.0~2.0 倍正常值上限。(3)重度:治疗前肝功能正常者治疗中 ALT>5 倍,或 TBil>2.5 倍正常值上限;肝功能异常者 ALT 或 TBil 增加值>2 倍正常值上限。

1.2.4 肾功能指标测定与评价 本研究通过测定药物治疗前、后患者肌酐值的变化来评价患者的肾功能变化情况。

以肌酐值筛查肾功能恶化的临床标准为:出院时较入院时肌酐值升高 $\geq 26.5 \mu\text{mol/L}$ (0.3 mg/dL)。Gottlieb 等^[3]比较肌酐水平升高与预后的关系,发现基于任何的可测量变化都与死亡率升高、住院时间延长有关,以 0.3 mg/dL 为界值,预测住院死亡的

敏感度和特异度最高,分别为 81%和 62%,故本研究采用该界值作为肾功能恶化的临床标准。

1.2.5 药品不良反应/事件监测 对收集的病历进行查阅,重点了解注射用益气复脉(冻干)ADR/ADE 相关情况,并对其关联性进行评价。ADR/ADE 的关联性评价采用国家药品不良反应监测中心制定的六级标准(肯定、很可能、可能、可能无关、待评价、无法评价),并将其中关联性评价为肯定、很可能、可能的病例评定为不良反应病例。

1.3 统计学方法

全部数据采用 SPSS17.0 软件包进行处理,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 或中位数(四分位数间距)来表示,两组间比较用 *t* 检验或秩和检验;计数资料用百分比表示。

2 结果

2.1 注射用益气复脉(冻干)临床使用情况

2.1.1 性别及年龄情况 在调查的 240 份病历中,男性 109 例(占 45.42%),女性 131 例(占 54.58%),年龄最小者为 29 岁,最大者为 93 岁,大于 70 岁占 50.83%,60 岁以上占 76.02%(表 1)。

表 1 患者年龄及性别构成情况
Table 1 Age and gender composition of patients

项目		n/例	占比/%
性别	男	109	45.42
	女	131	54.58
年龄	≤50 岁	30	12.50
	51~60 岁	33	13.75
	61~70 岁	55	22.92
	71~80 岁	63	26.25
	~81 岁	59	24.58

2.1.2 分布科室 在调查的病例中,有 137 份(57.08%)分布在心病区,其他病区内分泌 14 份(6.67%),老年病区 18 份(7.50%),肺病区 14 份(5.83%),肾病区 12 份(5.00%)(表 2)。

2.1.3 中医辨证 注射用益气复脉(冻干)说明书指出主要用于冠心病劳累性心绞痛,以及冠心病所致的左心功能不全,辨证为气阴两虚证。在调查的 240 份病例中,均诊断有冠心病,中医辨证中气阴两虚证病例数为 163 (67.92%),非气阴两虚证包括脾肾气虚 17 (7.08%),肝阳暴亢 17 (7.08%),痰湿蕴肺 40 (16.67%),以及其他 3 (1.25%)(表 3)。

表2 240份病例科室分布情况
Table 2 Case department distribution

科室	n/例	占比/%
心病	137	57.08
内分泌	16	6.67
肺病	14	5.83
老年	18	7.50
肾病	12	5.00
创伤	12	5.00
ICU	14	5.83
其他	17	7.08

表3 240份病例中医辨证情况
Table 3 Dialectical of traditional Chinese medicine in 240 cases

中医辨证	n/例	占比/%
气阴两虚证	163	67.92
非气阴两虚证	77	32.08
脾肾气虚	17	7.08
肝阳暴亢	17	7.08
痰湿蕴肺	40	16.67
其他	3	1.25

2.2 注射用益气复脉(冻干)临床使用安全性研究

2.2.1 对肝功能的影响 在注射用益气复脉(冻干)应用前, 240例患者均无肝功能异常。所有患者使用注射用益气复脉(冻干)疗程均超过7 d。2例患者应用注射用益气复脉(冻干)后ALT和AST升高, 出现轻度肝功能损害(表4), 未停用注射用益气复脉(冻干), 停用他汀类药物, 加用保肝药物治疗后恢复正常, 医生考虑该肝功能损害与患者服用他汀类药物有关, 与注射用益气复脉(冻干)无关。

表4 益气复脉对肝功能影响
Table 4 Effect of Yiqi Fumai Lyophilized Injection on liver function

程度	n/例	占比/%
无影响	238	99.17
轻度损伤	2	0.83
中度损伤	0	0
重度损伤	0	0

2.2.2 对肾功能的影响 在注射用益气复脉(冻干)应用前, 有47例患者有轻度肾功能异常。其余患者肾功能正常。所有患者使用注射用益气复脉(冻干)疗程均超过7 d。出院时没有1例患者较入院时肌酐

值升高大于26.5 μmol/L。

2.2.3 其他方面评价 1例患者在输注益气复脉中诉咽部疼痛, 未特殊处理, 停药后逐渐缓解, 之后未再使用益气复脉。采用国家药品不良反应监测中心制定的六级标准, 对其关联性评价为可能有关。在其他病例中未见关于益气复脉不良反应的记录。

3 讨论

注射用益气复脉(冻干)源自古方生脉散, 经现代工艺研制而成, 主要成分为红参、麦冬、五味子。它具有益气复脉、养阴生津的作用, 临床主要用于冠心病劳累性心绞痛、心功能不全等。自2007年注射用益气复脉(冻干)批准上市至今已经10年, 临床相关研究逐年增加, 其疗效也得到大量临床肯定^[4-7]。

注射用益气复脉(冻干)具有良好的临床效果, 且用药安全性到目前为止未发现重大安全性问题。但临床中也有不良反应的报道, 如心悸、胸闷不适、血压升高、头痛、嗜睡等, 这提示在临床使用的过程中针对不同人群用药存在一定的安全性风险^[8-11]。本研究在对240份病历中研究中发现, 仅发现1例患者在输注注射用益气复脉(冻干)后诉咽部疼痛, 未特殊处理, 停药后逐渐缓解。在对肝肾功能的影响的研究中发现, 有2例患者出现的ALT和AST升高, 但进一步证实是由于其他药物引起, 与本研究药物注射用益气复脉(冻干)无关。

本次研究说明注射用益气复脉(冻干)在临床应用安全性较高, 不过本研究病例数偏少, 难于统计不良反应发生率和发现罕见的不良反应, 因此, 进行多中心、大样本的注射用益气复脉(冻干)上市后的安全性研究, 这都是后续需要关注的问题。

参考文献

- [1] 顾宏韬. 硫酸吗啡缓释片联合注射用益气复脉(冻干)治疗中晚期肝癌疼痛的疗效观察 [J]. 现代药物与临床, 2014, 29(1): 52-54.
- [2] 褚延斌, 苏小琴, 李德坤, 等. 基于一测多评法对注射用益气复脉(冻干)中9种成分的质量控制研究 [J]. 中草药, 2017, 48(17): 3537-3544.
- [3] Gottlieb S S, Abraham W T, Butler J, et al. The prognostic importance of different definitions of worsening renal function in congestive heart failure [J]. J Card Fail, 2002(8): 136-141.
- [4] 杨昌林, 刘召红. 注射用益气复脉(冻干)治疗老年冠心病慢性心力衰竭临床研究 [J]. 实用老年医学, 2014, 28(7): 607-608.

- [5] 朱蓉祥, 韩清华. 注射用益气复脉治疗冠心病介并心力衰竭的疗效观察 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2014, 12(6): 669-671.
- [6] 薛立新, 王慧俐, 雷 星, 等. 注射用益气复脉(冻干)对慢性心力衰竭患者心功能及血浆脑钠肽的影响 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2014, 12(3): 279-280.
- [7] 赵春杰, 曹明英. 益气复脉联合前列地尔治疗老年人心功能不全伴不稳定心绞痛临床观察 [J]. 中华老年医学杂志, 2014, 33(7): 745-747.
- [8] 孙兰军, 郑偕扣, 郝长颖. 注射用益气复脉(冻干)治疗冠心病心力衰竭的多中心临床研究 [J]. 中国当代医药, 2012, 19(17): 7-10.
- [9] 冯 强, 黄惠红, 朱婷婷. 中药注射剂溶媒类型、滴速与中药注射剂不良反应相关性分析 [J]. 河南中医, 2015, 35(12): 3200-3202.
- [10] 梅全喜, 曾聪彦. 中药注射剂的安全合理使用 [J]. 药品评价, 2010, 7(14): 10.
- [11] 马 宁, 侯雅竹, 王贤良, 等. 注射用益气复脉(冻干)不良反应文献研究与分析 [J]. 中国新药杂志, 2015, 24(10): 1197-1200.

(上接第410页)

- [2] 梁爱华, 易 艳, 张宇实, 等. 中药注射剂的类过敏反应及其风险防控 [J]. 中国药学杂志, 2015, 50(15): 1301-1308.
- [3] 易 艳, 李春英, 张宇实, 等. 3种中药注射剂类过敏反应评价及其机制探讨 [J]. 中国中药杂志, 2015, 40(14): 2717-2722.
- [4] 国家食品药品监督管理局. 中药注射剂安全性再评价非临床研究评价技术原则(试行) [S]. 2010.
- [5] 李 伟, 武璐璐, 姜 华, 等. 中药注射剂过敏及类过敏反应体外评价方法的初步建立 [J]. 世界中西医结合杂志, 2016, 1(3): 416-423.
- [6] 刘兆华. 应用豚窝淋巴结试验研究注射用双黄连的致敏性 [D]. 济南: 山东大学, 2010.
- [7] 梁爱华, 李春英, 刘 婷, 等. 中药注射剂的类过敏实验动物模型和实验方法研究 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2010, 12(6): 998-1004.
- [8] 张宇实, 易 艳, 李春英, 等. 中药注射剂类过敏反应临床前评价: 动物品系和性别差异研究 [J]. 中国中药杂志, 2015, 40(14): 2717-2722.
- [9] 梁爱华, 赵 雍, 李春英, 等. 药物类过敏反应的临床前评价方法研究(II)——大鼠皮肤类过敏试验 [J]. 中国中药杂志, 2012, 37(13): 1871-1874.