

多中心前瞻性真实世界肺力咳合剂上市后安全性研究

吴蒙蒙^{1,2}, 张洪春³, 杨伟⁴, 朱健⁴, 吴嘉瑞⁵, 钱真真⁴, 潘知玉⁴, 刘骏⁴, 吉萌萌⁶, 周莎⁷, 吴广^{1,2}, 向兴华⁴, 于亚南⁴, 武红莉⁴, 王忠⁴, 荆志伟^{4*}

1. 河南中医药大学第一附属医院 脑病科, 河南 郑州 450000

2. 河南中医药大学 第一临床医学院, 河南 郑州 450046

3. 中日友好医院 中医肺病科, 北京 100029

4. 中国中医科学院 中医临床基础医学研究所, 北京 100700

5. 北京中医药大学 中药学院, 北京 102488

6. 宁夏医科大学 中医学院, 宁夏 银川 750004

7. 广州中医药大学 第二临床医学院, 广东 广州 510006

摘要: 目的 分析肺力咳合剂在成人真实世界应用中不良反应(ADR)发生情况及其影响因素, 明确用药风险, 为临床用药提供参考。方法 采用前瞻性、多中心、大样本、注册登记式医院集中监测研究方法, 对全国 25 家研究中心于 2020 年 12 月 24 日—2021 年 12 月 20 日服用肺力咳合剂的门诊和住院成人患者进行监测, 分析发生 ADR 患者的基本情况及用药特征, 通过单因素及多因素 Logistic 回归, 分析发生 ADR 的影响因素。结果 全国 25 家研究中心, 3 189 例服用肺力咳合剂的患者中有 93 例发生 121 例次 ADR, 发生率为 2.92%。ADR 累及 7 个系统-器官损害, 均为轻中度 ADR。单因素及多因素 Logistic 回归显示, 合并用药和超说明书剂量用药是导致 ADR 出现的主要原因。结论 肺力咳合剂 ADR 发生率较低, 安全性良好, 无严重 ADR, 且提示当有合并用药时需特别注意用药风险和避免超说明书剂量用药情况。

关键词: 肺力咳合剂; 不良反应; 医院集中监测; 上市安全性评价; Logistic 回归分析

中图分类号: R969.4; R285.1; R974 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2025)12-3684-09

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2025.12.023

Multi-center prospective real-world post-marketing safety study of Feilike Mixture

WU Mengmeng^{1,2}, ZHANG Hongchun³, YANG Wei⁴, ZHU Jian⁴, WU Jiarui⁵, QIAN Zhenzhen⁴, PAN Zhiyu⁴, LIU Jun⁴, JI Mengmeng⁶, ZHOU Sha⁷, WU Guang^{1,2}, XIANG Xinghua⁴, YU Yanan⁴, WU Hongli⁴, WANG Zhong⁴, JING Zhiwei⁴

1. Department of Encephalopathy, the First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China

2. The First Clinical Medical College, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China

3. Traditional Chinese Medicine Pulmonary Disease Department, China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China

4. Institute of Basic Research in Clinical Medicine, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China

5. School of Chinese Materia Medica, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 102488, China

6. School of Traditional Chinese Medicine, Ningxia Medical University, Yinchuan 750004, China

7. The Second School of Clinical Medicine, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510006, China

Abstract: Objective To analyze the occurrence and influencing factors of adverse drug reactions (ADRs) in real-world application of Feilike Mixture in adult population, clarify the risks of medication, and provide reference for clinical medication. **Methods** A prospective, multi-center, large-sample, registered hospital centralized monitoring study method was used to monitor outpatient and inpatient adult patients who used Feilike Mixture from December 24th, 2020 to December 20th, 2021. The basic conditions and

收稿日期: 2025-06-06

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(82074584); 中国中医科学院中药监管科学项目(ZYJGKX202409); 中国中医科学院科技创新工程项目(CI2021A04702)

作者简介: 吴蒙蒙(1992—), 女, 硕士研究生, 研究方向为中医药防治脑病。E-mail: 3782411804@qq.com

*通信作者: 荆志伟, 男, 博士, 研究员, 主任医师, 主要从事中医临床药理学研究。E-mail: jzwgl@sina.com

medication characteristics of patients with ADR were analyzed, and the influencing factors of ADR were analyzed through single factor and multivariate Logistic regression. **Results** In 25 research centers across the country, 93 of the 3 189 patients who used Feilike Mixture had 121 ADRs, with an incidence rate of 2.92%. The ADRs involved seven system-organ damages, all of which were mild to moderate ADRs. Univariate and multivariate Logistic regression analysis showed that concomitant medication and off-label medication were the main causes of ADRs. **Conclusion** Feilike Mixture has a low incidence of ADR, has good safety, and has no serious ADRs, which suggests that special attention should be paid to medication risks and avoid taking drugs beyond the label when combined medication is used.

Key words: Feilike Mixture; adverse drug reaction; centralized monitoring of hospitals; study on post-marketing safety; Logistic regression analysis

2024 年全国药品不良反应(ADR)监测网络共收到《国家基本药物目录》(2018 年版)收录的中成药 ADR/不良事件(AE)报告 15.2 万例次, 包括严重的 ADR/AE 报告数量为 13 635 例次(9.0%)^[1], 因此有必要开展中成药上市后安全性再评价研究。肺力咳合剂为一种口服中成药制剂, 其组成为黄芩、前胡、百部、红花龙胆、梧桐根、白花蛇舌草、红管药, 具有清热解毒、镇咳祛痰^[2]的功效, 基础实验^[3]亦证实其具有平喘、解热功效, 临床主要应用于治疗慢性阻塞性肺疾病、支气管扩张伴感染、急性支气管炎、支气管哮喘^[3-4]。关于肺力咳合剂现有研究多集中在临床疗效评价方面^[5], 而上市后安全性研究较少。本研究旨在通过真实世界研究分析成年人服用肺力咳合剂的临床安全性, 为临床安全用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究设计

采用前瞻性、多中心、真实世界设计。

1.2 研究对象

纳入 2020 年 12 月 24 日—2021 年 12 月 20 日来自全国 7 大地理区域(华北、华东、华中、华南、西北、西南、东北)共 25 家二级与三级医院的所有成年(年龄≥18 周岁)肺力咳合剂服用者。

1.3 样本量

样本量计算参照国际通用的“三例原则”^[6], 即按照发现 1 例发生率 1/1 000 的 ADR 计算, 则需要收集不少于 3 000 例患者的安全性信息。

1.4 监测周期

从处方服用肺力咳合剂开始, 至停止服用肺力咳合剂后 3 d, 即用药期间全程监测。监测期间如果某个患者多次就诊并符合登记条件, 则每次均需要登记, 如果患者 2 次就诊服用肺力咳合剂时间间隔小于等于 14 d, 则作为 1 个患者登记; 如果 2 次服用肺力咳合剂时间间隔大于 14 d, 则作为 2 个患者登记。

1.5 监测形式与内容

监测表分为 A 表和 B 表。监测 A 表由临床医生和患者共同填写, 并根据实际情况选择电子收集系统收集表和纸质信息收集表, 住院患者可直接填写, 门诊患者可通过信息收集系统电话随访填写。监测 B 表由临床医生填写。A 表所有患者均应填写, 当患者发生 AE 后再填写 B 表。A、B 表的具体内容包括: ①一般信息: 性别、年龄、身高、体质量、身体质量指数(BMI)、民族、过敏史等; ②病症信息: 本次服用肺力咳合剂治疗的疾病、合并疾病; ③肺力咳合剂使用信息: 是否首次使用、服药时长、批号、停药原因及给药情况等; ④合并用药信息: 合并用药名称、使用原因等; ⑤AE 信息: AE 名称、发生时间、严重程度、处理、转归等。

1.6 质量控制

实施质量控制主要包括: 监测机构、项目团队、参研人员及数据管理人员、建立三级检查制度的质控体系、原始数据收集及录入。其中最重要的是原始数据采集的质量控制, 应保证电子数据采集系统(EDC)中的数据与研究单位原始病历记录中数据的一致性, 原始数据采集需在诊疗过程中采集, 保证数据记录及时、完整、准确、真实。数据录入采用双人双录入形式。所有数据均已作标准化处理, 并采用《监管活动医学词典》(MedDRA, 27.0 版)对 ADR 累及系统-器官中的术语进行编码。

1.7 统计分析方法

本研究统计分析采用 R4.1.6 统计软件。连续变量列出均值(标准差)、中位数(下四分位数; 上四分位数)、最大值、最小值以及 P 值。对数据进行正态性和方差齐性检验, 若满足正态性且方差齐, 则两组比较采用两独立样本 t 检验, 多组比较用方差分析(ANOVA); 否则用 Wilcoxon 秩和检验分类变量用频数(百分比%)描述, 无序分类变量组间比较用 χ^2 检验或精确 Fisher 检验; 如果无法确定连续变量

是否正态，则利用 Shapiro-Wilk 检验是否服从正态分布； $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

1.8 ADR 因果关系判断

ADR/AE 判读经过监测人员的一级判读，监测医疗机构专家进行二级判读，ADR 判断专家委员会进行三级判读，并参照 2011 年国家药品 ADR 监测中心发布的《药品 ADR 报告和监测管理办法》中 6 级评价标准（肯定、很可能、可能、可能无关、待评价、无法评价）^[7] 进行关联性评价，将可能、很可能、肯定有关的判断为 ADR。

1.9 伦理审查与知情同意

本研究已获得中日友好医院临床研究伦理委员会批准（伦理批号：2020-86-Y29）。每位患者在进入试验之前均自愿签署了书面知情同意书。

1.10 ADR 影响因素分析

为探索肺力咳合剂 ADR 影响因素，在完成全人群统计分析后，建立以 ADR 为暴露因素的巢式病例对照队列。将纳入的 3189 例服用肺力咳合剂的患者数据，按 1:4 匹配病例组（93 例 ADR 患者）和对照组（372 例非 ADR 患者）。匹配条件包括相同病种（急性支气管炎、慢性支气管炎、慢性阻塞性肺疾病）、年龄（相差不大于 7 岁）、相同性别。对筛选出的变量建立模型，采用逐步回归法，选择最优模型。

2 结果

2.1 基本信息

共纳入 3189 例患者，年龄在 18~100 岁，平均年龄为 (55.06 ± 18.92) 岁。其中男性 1590 例（49.86%），女性 1599 例（50.14%）。通过统计分析得出，肺力咳合剂发生 ADR 人群和未发生 ADR 人群仅在有无中医辨证方面差异具有统计学意义 ($P<0.001$)。见表 1。

2.2 ADR 表现和累及系统-器官分类

本研究监测的 3189 例患者中，发生 AE 178 例（5.58%），其中确认为 ADR 的 93 例（2.92%），属常见 ADR。

发生 ADR 的 93 例患者共涉及 121 例次 ADR。其中 ADR 累及系统-器官最多的是胃肠系统 99 例次，占比高达 81.82%。具体 ADR 发生率排在前 3 位的均为胃肠道系统疾病，分别为口干 31 例次（25.62%），恶心及腹部不适各 14 例次（11.57%），胃食管反流病 9 例次（7.44%）。本研究基于药品 ADR 监测数据，发现未载入说明书的 ADR 共 36 例次（29.75%），主要表现为胃食管反流病 9 例次（7.44%），其次是异物感 4 例次（3.31%），粪便变色和食欲减退也较常见，各 3 例次（分别为 2.48%）。见表 2。

表 1 3189 例患者的一般特征
Table 1 General characteristics of 3189 patients

基本信息		发生 ADR 人群 (n=93)	未发生 ADR 人群 (n=3 096)	P
性别/例 (占比/%)	男	38 (40.86)	1 552 (50.13)	0.078
	女	55 (59.14)	1 544 (49.87)	
平均年龄/岁		52.83	55.13	0.220
平均身高/cm		164.59	164.54	0.843
平均体质量/kg		62.83	61.84	0.386
平均 BMI/kg·m ⁻²		23.09	22.79	0.244
民族/例 (占比/%)	汉族	92 (98.92)	3 058 (98.77)	>0.999
	其他	1 (1.08)	38 (1.23)	
过敏史/例 (占比/%)	有	4 (4.30)	80 (2.58)	0.309
	无	89 (95.70)	3 016 (97.42)	
中医辨证/例 (占比/%)	有	2 (2.15)	742 (23.97)	<0.001
	无	91 (97.85)	2 354 (76.03)	
合并疾病/例 (占比/%)	有	37 (39.78)	1 196 (38.63)	0.822
	无	56 (60.22)	1 900 (61.37)	
合并用药/例 (占比/%)	有	72 (77.42)	2 245 (72.51)	0.296
	无	21 (22.58)	851 (27.49)	

表2 肺力咳合剂ADR累及系统-器官及临床表现
Table 2 Systems-organs involved in Feilike Mixture ADR and clinical manifestations

累及系统-器官	临床表现(例次)	总例次	构成比/%
胃肠系统疾病	口干(31)、恶心(14)、腹部不适(14)、胃食管反流病*(9)、呕吐(8)、腹泻(8)、腹胀(5)、粪便变色*(3)、上腹痛*(2)、口腔感觉减退*(2)、腹痛(2)、胃肠疾病*(1)	99	81.82
呼吸系统、胸及纵膈疾病	口咽疼痛*(2)、鼻衄*(2)、口咽不适感*(1)、咽喉刺激*(1)	6	4.96
全身性疾病及给药部位各种反应	异物感*(4)、乏力*(2)	6	4.96
代谢及营养类疾病	食欲减退*(3)	3	2.48
血管与淋巴管类疾病	潮红(2)、潮热*(1)	3	2.48
皮肤及皮下组织类疾病	冷汗*(1)、皮疹(1)	2	1.65
各种神经系统疾病	头晕*(1)、头痛*(1)	2	1.65

*肺力咳合剂说明书中未载入的ADR表现。

*Adverse reaction not included in instructions of Feilike Mixture.

2.3 ADR程度、发生时间和处理转归

在121例次ADR中,严重程度为轻度ADR有118例次(97.52%),中度ADR有3例次(2.48%),无重度病例;ADR发生时间主要集中在用药后3d内(89%),所有病例均在7d内出现;用药调整情况方面,继续原方案用药有81例次(66.94%),停药和减量使用分别有33例次(27.27%)和7例次(5.79%);处理措施方面,采取针对性干预3例次(服止泻药1例次、注射用奥美拉唑钠1例次、自服泮托拉唑胶囊1例次,各占0.83%),均获改善;转归方面,好转76例次(62.81%),痊愈45例次(37.19%)。

2.4 ADR人群特点及用药特征

2.4.1 过敏史发生ADR的93例患者中,无药物食物过敏史89例,而有药物食物过敏史仅4例。4例有药物食物过敏史患者的具体过敏原为链霉素、青霉素、氨茶碱、头孢类、螃蟹;过敏表现分布多样:表现为皮疹1例,表现为皮肤红伴瘙痒1例,未明确记录过敏反应2例。

2.4.2 中医证型诊断、西医诊断和合并疾病诊断93例患者有中医辨证2例。93例患者中,服用肺力咳合剂的西医诊断有急性支气管炎、慢性阻塞性肺疾病、肺炎、慢性支气管炎、支气管哮喘和其他呼吸系统疾病。93例患者中合并其他疾病的有37例,合并疾病类型达90种,排名前3位的为冠状动脉粥样硬化性心脏病、高血压、2型糖尿病。见表3。

2.4.3 肺力咳合剂用药特征及合并用药情况93例患者中,在首次用药情况方面,首次服用肺力咳合剂78例;在特殊用量方面,存在特殊用药情况7

例;停药原因以治愈或症状缓解为主,有68例;其他原因包括其他13例、发生AE10例及疗效不佳2例。见表4。

93例患者中,有合并用药的患者72例,占比达77.42%,涉及药物73种,排在前5位的为连花清瘟颗粒、二羟丙茶碱各9例;布地奈德7例;切诺肠溶软胶囊、苯磺酸左旋氨氯地平6例。有合并用药的患者中共涉及合并用药使用原因61种,排在前3位的为抗感染17例、平喘11例、降压9例。见表5。

2.5 肺力咳合剂ADR影响因素分析

为了分析不良反应影响因素,结合3189例全人群统计数据,采用巢氏病例对照研究控制混杂偏倚风险,并根据巢氏匹配后分析结果,筛选出显著性 ≤ 0.15 的26个变量作为ADR可能影响因素,而后对筛选出的因素建立单因素条件Logistic回归模型,再将经过单因素分析后的数据带入多因素Logistic分析模型中,采用逐步回归法,选择最优模型,其中头孢哌酮舒巴坦钠(合并用药)由于95%置信区间(95%CI)的取值范围过大,不符合研究要求或预期,所以对该模型予以剔除处理。最后纳入10个因素进行多因素分析,见表6。根据 $P < 0.05$,风险优势比(OR) > 1 时该因素为风险因素; $P < 0.05$, $0 < OR < 1$ 时该因素为保护因素(OR=1时,即暴露组与非暴露组的Odds无差异,无关联)。最终模型由8个因素组成,即:有特殊用量(肺力咳合剂使用情况)、布地奈德(合并用药)、阿司匹林(合并用药)、金水宝片(合并用药)、复方甲氧那明胶囊(合并用药)、降压(合并用药使用原

表 3 93 例患者西医诊断及前 3 位合并疾病分布

Table 3 Distribution of 93 patients diagnosed with western medicine and top 3 concomitant diseases

西医诊断及合并疾病	结果	发生ADR组/例 (占比/%)	未发生ADR组/例 (占比/%)	总计/例 (占比/%)	P
西医诊断	急性支气管炎	有 47 (50.54)	792 (25.58)	839 (26.31)	<0.001
	无	46 (49.46)	2 304 (74.42)	2 350 (73.69)	
慢性阻塞性肺疾病	有	13 (13.98)	680 (21.96)	693 (21.73)	0.066
	无	80 (86.02)	2 416 (78.04)	2 496 (78.27)	
肺炎	有	12 (12.90)	481 (15.54)	493 (15.46)	0.492
	无	81 (87.10)	2 615 (84.46)	2 696 (84.54)	
慢性支气管炎	有	9 (9.68)	302 (9.75)	311 (9.75)	0.987
	无	84 (90.32)	2 794 (90.25)	2 878 (90.25)	
支气管哮喘	有	6 (6.45)	140 (4.52)	146 (4.58)	0.316
	无	87 (93.55)	2 956 (95.48)	3 043 (95.42)	
其他	有	35 (37.63)	1 203 (38.86)	1 238 (38.82)	0.813
	无	58 (62.37)	1 893 (61.14)	1 951 (61.18)	
合并疾病	冠状动脉粥样硬化	有 17 (18.28)	354 (11.43)	371 (11.63)	0.031
	性心脏病	无 76 (81.72)	2 742 (88.57)	2 818 (88.37)	
高血压	有	9 (9.68)	424 (13.70)	433 (13.58)	0.656
	无	84 (90.32)	2 672 (86.30)	2 756 (86.42)	
2型糖尿病	有	6 (6.45)	37 (1.20)	43 (1.35)	0.142
	无	87 (93.55)	3 059 (98.80)	3 146 (98.65)	

表 4 93 例患者服用肺力咳合剂的服药特征

Table 4 Characteristics of 93 patients who used pulmonary cough mixture

指标	数据
首次服用肺力咳合剂/例 (占比/%)	78 (83.87)
有特殊用量/例 (占比/%)	7 (7.53)
停药原因/例 (占比/%)	
发生 AE	10 (10.75)
疗效不佳	2 (2.15)
其他原因	13 (13.98)
治愈/症状缓解	68 (73.12)
服药时长/d (中位数)	3.00 (2.00, 5.00)
单次处方量/例 (占比/%)	
150 mL	47 (50.54)
300 mL	28 (30.11)
450 mL	10 (10.75)
600 mL	7 (7.53)
750 mL	1 (1.08)
900 mL	0 (0)
1 050 mL	0 (0)
1 200 mL	0 (0)
1 800 mL	0 (0)
每次处方用法用量/mL (中位数)	60.00 (60.00, 60.00)
总服药量/mL (中位数)	150.00 (140.00, 300.00)

表5 93例患者合并用药及排名前3位合并用药原因分布

Table 5 Distribution of concomitant medication and reasons for top 3 concomitant medication in 93 patients

合并用药情况	结果	发生ADR组/例(占比/%)	未发生ADR组/例(占比/%)	总计/例(占比/%)	P
合并用药	连花清瘟	有 9 (9.68)	132 (4.26)	141 (4.42)	0.020
	颗粒	无 84 (90.32)	2 964 (95.74)	3 048 (95.58)	
	二羟丙茶碱	有 9 (9.68)	74 (2.39)	83 (2.60)	<0.001
		无 84 (90.32)	3 022 (97.61)	3 106 (97.40)	
	布地奈德	有 7 (7.53)	53 (1.71)	60 (1.88)	0.002
		无 86 (92.47)	3 043 (98.29)	3 129 (98.12)	
	切诺肠溶软胶囊	有 6 (6.45)	87 (2.81)	93 (2.92)	0.052
		无 87 (93.55)	3 009 (97.19)	3 096 (97.08)	
	苯磺酸左旋氨氯地平	有 6 (6.45)	75 (2.42)	81 (2.54)	0.029
		无 87 (93.55)	3 021 (97.58)	3 108 (97.46)	
合并用药使 用原因	抗感染	有 17 (18.28)	641 (20.70)	658 (20.63)	0.569
		无 76 (81.72)	2 455 (79.30)	2 531 (79.37)	
	平喘	有 11 (11.83)	386 (12.47)	397 (12.45)	0.854
		无 82 (88.17)	2 710 (87.53)	2 792 (87.55)	
	降压	有 9 (9.68)	184 (5.94)	193 (6.05)	0.137
		无 84 (90.32)	2 912 (94.06)	2 996 (93.95)	

表6 ADR的多因素分析结果

Table 6 Multivariate analysis of adverse reactions

因素	系数	标准误差	OR (95%CI)	P 值
是否有特殊用量	2.794	0.924	16.346 (2.67, 99.92)	0.003
服药时长	-0.150	0.076	0.861 (0.742, 0.999)	0.049
2型糖尿病	2.509	1.329	12.288 (0.909, 166.09)	0.059
中医辨证	-4.409	1.336	0.012 (0.0009, 0.167)	0.001
布地奈德	2.073	0.971	7.947 (1.185, 53.29)	0.033
苯磺酸左旋氨氯地平	1.840	1.259	6.297 (0.534, 74.37)	0.144
阿司匹林	3.587	1.442	36.115 (2.14, 609.47)	0.013
复方甲氧那明胶囊	1.767	0.888	5.855 (1.027, 33.35)	0.047
金水宝片	2.787	1.406	16.236 (1.032, 255.27)	0.047
降压	2.548	1.248	12.783 (1.107, 147.47)	0.041

因)是肺力咳合剂ADR的危险因素。服药时长(肺力咳合剂使用情况)、有中医辨证是肺力咳合剂ADR的保护因素。综上所述,有合并用药与超说明书用量为发生ADR的危险因素。

3 讨论

本研究监测的3 189例患者中,93例患者发生了121例次ADR,ADR发生率为2.92%,均为轻中度ADR。ADR主要累及胃肠道系统疾病(99例次)。ADR多发生在用药后3 d内,且多数病例在1周内转归良好。所有患者结局均好转或痊愈。

3.1 说明书中未记载的ADR

本次研究发现未载入说明书的ADR 36例次。究其原因可能是,首先,肺力咳合剂多用于支气管哮喘、气管炎等呼吸系统疾病初期治疗,需特别关注研究中出现的口咽疼痛、发热、头晕头痛等症状,可能与疾病动态发展过程有关,这提示在后续的研究中建立更严格的症状归因标准。其次,由于肺力咳合剂的药方中包含黄芩、白花蛇舌草等具有苦寒之性的药物,一方面,苦寒之性极易损伤脾胃,出现腹泻或许与药物成分存在关联;另一方面,通过

运用苦寒泻下类的中药,让邪气有出路,以达成祛除痰热之邪的目的。因此,腹泻需结合患者体质与治疗阶段进行综合评估。此外,本次集中监测的病人多数存在合并疾病,当合并疾病为糖尿病时,此时患者可能会使用胰高血糖素样肽 1(GLP-1)受体激动剂,而此类制剂存在恶心呕吐、食欲减退等胃轻瘫等胃肠道反应,提示在使用肺力咳合剂的过程中出现恶心呕吐、食欲减退的表现时,也不能完全认定为肺力咳合剂的 ADR。

3.2 胃肠道系统 ADR 及转归趋向的分析

肺力咳合剂的 ADR 主要累及胃肠道系统。这可能与口服中成药制剂多经胃肠道黏膜吸收而后发挥作用有关,建议临床医师在开具处方时嘱患者饭后 30 min 服药。数据显示,ADR 多发生在用药前 3 d,由于服药初始阶段,药物质量浓度在体内剧烈变化,机体对药物成分处于敏感阶段,因而应着重关注用药后短期内 ADR 发生情况。多数症状可在 1 周内自行缓解或经干预后消失,提示人体具有自我调节能力,以及及时采取措施对改善 ADR 具有积极作用。

3.3 ADR 与中医辨证的相关性

中成药是中医中药发展的现代产物,亦遵循辨证论治思想。本研究发现,发生 ADR 的患者中有 91 例无中医辨证。因此,提示临床医务人员使用肺力咳合剂前先对患者进行辨证,据证型给药,制定更精细的人群范围,以减少 ADR 并提高疗效。

3.4 特殊用量与合并用药的影响

肺力咳合剂发生 ADR 的危险因素包括特殊用量和合并用药。有研究发现,肺力咳合剂 ADR 发生多与不合理用药有关^[8-9],本研究显示超说明书用量为 ADR 发生的重要因素,这提示医疗机构应加强临床医务人员合理用药方面的培训,规范剂量使用并避免长期过量服药。老年患者多合并其他疾病,合并用药也可能导致 ADR 的发生。合用布地奈德、阿司匹林、金水宝片、复方甲氧那明胶囊等增加了 ADR 风险,其原因一方面可能为并用药物本身导致的 ADR。研究表明^[10],布地奈德在治疗慢性阻塞性肺疾病过程中,可出现头晕、头痛、咽干、咳嗽、失眠、心律失常等 ADR。林艳花等^[11]在分析严重药品 ADR 与药物相互作用时指出,阿司匹林可能引发心血管系统相关的 ADR。1 项 Meta 分析^[12]显示,服用金水宝胶囊可引发消化道症状(如口干、

恶心)及神经系统反应(如头痛、失眠)。另有文献报道^[13],复方甲氧那明胶囊多导致皮疹及胃肠道不适。另一方面,可能为药物在体内之间的相互作用^[14],如肺力咳合剂中梧桐根具有利水消肿、降压作用^[2],对于合并高血压使用利尿剂(如氢氯噻嗪片)作为降压药物需慎重,临床必须合用时,应增加服药间隔。同时建议深入研究药物相互作用的机制,为临床优化治疗方案提供依据。

3.5 研究的局限性

本研究尚存在一定的局限性:①因门诊患者缺乏持续医疗监护,加上其知识水平不一,理解力和执行力参差不齐,一方面可能导致用药情况及 ADR 发生情况报告存在误差,难以保证收集到的数据信息的质量;另一方面存在漏报的可能,下一步应优化监测流程并加强人员的培训和教育;②中药具有多成分、多靶点的特点,导致出现 ADR 高估的情况,加上各级判读人员知识结构不一,对 ADR 因果关系判读存在差异,需制定统一评价标准以减少主观误差;③现有报道多为中成药注射剂型上市后医院集中监测研究过程中相关问题规范及建议,而口服中成药制剂与注射剂型不同的是,口服制剂存在门诊用药及出院带药的情况,其监测形式、数据采集等具有一定的局限性,尚不能完全沿用中药注射液医院集中监测方法^[15]。未来,应进一步完善口服中成药上市后评价的方法与技术体系。

4 结论

肺力咳合剂的 ADR 多为轻中度,主要累及胃肠道系统,且多发生在用药初期。临床医务人员在使用肺力咳合剂时,应注重辨证施治,合理用药,避免超说明书用量和不当合并用药,同时加强对有过敏史和合并疾病的患者的用药监护。总之,临床医生应根据药物的自身特性以及患者的个体差异,优化用药方案,同时动态评估联合用药风险,以降低 ADR 发生率。

多中心、大样本、医院集中监测研究对于中成药上市后安全性评价具有较高级别循证依据^[15],医务人员根据患者实际病情需要使用肺力咳合剂,不干预患者的治疗方案,排除了人为主观因素的影响,使 ADR 信息真实客观的暴露出来。用药安全是患者、医疗机构、药品生产企业共同关注的重大问题。开展中成药上市后安全性再评价可以指导临床合理用药,使用药风险最小化,有利于药品生产

企业制定风险管控措施。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 国家药品不良反应监测中心. 国家药品不良反应监测年度报告(2024年) [EB/OL]. (2025-04-07) [2025-11-06]. https://www.cdr-adr.org.cn/center_news/202504/t20250407_51076.html
National Center for ADR Monitoring, China. National Annual Report on Adverse Drug Reaction Monitoring (2024) [EB/OL]. (2025-04-07) [2025-11-06]. https://www.cdr-adr.org.cn/center_news/202504/t20250407_51076.html
- [2] 何廷. 新型镇咳祛痰药—肺力咳合剂 [J]. 中南药学, 2009, 7(7): 554-556.
He T. A new type of antitussive expectorant - pulmonary cough mixture [J]. Cen South Pharm, 2009, 7(7): 554-556.
- [3] 张强, 王志飞, 谢雁鸣, 等. 肺力咳合剂治疗急性支气管炎痰热犯肺证的临床证据与价值综合评价 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2024(15): 120-128.
Zhang Q, Wang Z F, Xie Y M, et al. Comprehensive evaluation of clinical evidence and value of Feilike Mixture in treatment of acute bronchitis with phlegm-heat invading lung [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2024, 30(15): 120-128.
- [4] 张家嘉, 吕健, 黎元元, 等. 肺力咳合剂治疗支气管哮喘有效性与安全性的Meta分析 [J]. 中药新药与临床药理, 2022, 33(4): 543-549.
Zhang J J, Lü J, Li Y Y, et al. Effectiveness and safety of Feilike Mixture in the treatment of bronchial asthma: Systematic review and Meta-analysis of randomized controlled trials [J]. Tradit Chin Drug Res Clin Pharm, 2022, 33(4): 543-549.
- [5] 张颖超, 单淑香, 唐淑金, 等. 肺力咳合剂联合布地奈德福莫特罗治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2021, 36(11): 2293-2298.
Zhang Y C, Shan S X, Tang S J, et al. Clinical study on Feilike Mixture combined with budesonide formoterol in treatment of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease [J]. Drug Clin, 2021, 36(11): 2293-2298.
- [6] Inman W W. Postmarketing surveillance of adverse reactions to drugs [J]. BMJ, 1984, 288(6424): 1155-1156.
- [7] 陈诗琪, 郑蕊, 李幼平, 等. 不良反应因果关系判定方法对上市后中成药安全性评价的指导意义 [J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2018(10): 1729-1733.
Chen S Q, Zheng R, Li Y P, et al. Causality assessment of adverse drug reactions and its guiding significance for post-evaluation of Chinese patent medicine [J]. Mod Tradit Chin Med Mater Med-World Sci Tech, 2018, 20(10): 1729-1733.
- [8] 梁瑶, 钟超, 于丽娟, 等. 214例中成药不良反应分析 [J]. 中国处方药, 2023, 21(5): 46-49.
Liang Y, Zhong C, Yu L J, et al. Analysis of 214 Cases of adverse reactions of Chinese patent medicines [J]. J China Prescr Drug, 2023, 21(5): 46-49.
- [9] 陈丽萍, 徐宝顺, 贾建伟. 呼吸科止咳平喘中成药临床应用管理与风险评估 [J]. 中医药管理杂志, 2022, 30(18): 36-38.
Chen L P, Xu B S, Jia J W, et al. Clinical application management and risk assessment of Chinese patent medicines for relieving cough and asthma in respiratory department [J]. J Tradit Chin Med Manag, 2022, 30(18): 36-38.
- [10] 方园圆, 俞建洪. 不同剂量布地奈德治疗老年慢性阻塞性肺疾病的临床研究 [J]. 中国临床药理学杂志, 2024, 40(6): 787-791.
Fang Y Y, Yu J H. Clinical trial of different doses of budesonide in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease in the elderly [J]. Chin J Clin Pharm, 2024, 40(6): 787-791.
- [11] 林艳花, 吕小群, 任伟芳, 等. 360例严重药品不良反应和药物相互作用的分析 [J]. 中国现代应用药学, 2024, 41(5): 696-701.
Lin Y H, Lü X Q, Ren W F, et al. Analysis of Severe adverse drug reactions and drug interactions in 360 cases [J]. Chin J Mod App Pharm, 2024, 41(5): 696-701.
- [12] 张媛媛, 张梦真, 马千千, 等. 中成药治疗慢性阻塞性肺疾病稳定期的网状Meta分析 [J]. 中国中药杂志, 2025, 50(1): 248-266.
Zhang Y Y, Zhang M Z, Ma Q Q, et al. Network Meta-analysis of Chinese patent medicines in treatment of stable chronic obstructive pulmonary disease [J]. China J Chin Mater Med, 2025, 50(1): 248-266.
- [13] 冷丽丽, 王琳. 复方甲氧那明胶囊引起药源性肌颤1例

- [J]. 中国现代应用药学, 2023, 40(2): 261-262.
- Leng L L, Wang L. A case report of drug-induced muscle fibrillation caused by Compound Methoxyphenamine Capsule [J]. Chin J Mod App Pharm, 2023, 40(2): 261-262.
- [14] 林薇, 余莉, 吴伦. 我院 217 例中成药不良反应报告中不合理用药情况分析 [J]. 中国药师, 2017, 20(8): 1442-1444.
- Lin W, Yu L, Wu L. Analysis of irrational drug use in 217 cases of adverse reaction reports on Chinese patent medicines in our hospital [J]. China Pharm, 2017, 20(8): 1442-1444.
- [15] 凌霄, 李春晓, 李学林, 等. 中成药上市后临床安全性再评价研究的思考 [J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(9): 5363-5367.
- Ling X, Li C X, Li X L, et al. Reflection on the re-evaluation of clinical safety of Chinese patent medicines after marketing [J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2021, 36(9): 5363-5367.

[责任编辑 齐静雯]