

基于真实世界的仙灵骨葆临床应用安全性评价

杜倩¹, 张秀宝², 罗则华¹, 赵鸿燕¹, 赵绿翠¹, 孙梅¹

1. 重庆医科大学第三附属医院 药剂科, 重庆 401120

2. 德州市人民医院 药剂科, 山东 德州 253014

摘要: **目的** 探讨仙灵骨葆胶囊引起不良反应尤其是药物性肝损伤的人群特点与药物不良反应(ADR)发生与转归特点, 以期临床合理用药提供参考, 为中药上市后安全性再评价提供思路。**方法** 采用真实世界研究方法, 选取某三甲医院 788 例患者, 观察仙灵骨葆的临床应用安全性。**结果** 仙灵骨葆组与常规治疗组相比, 总 ADR 发生率差异不显著 ($P>0.05$), 仙灵骨葆组消化道 ADR 发生率最高 (占总 ADR 83.0%); 与常规治疗组相比, 仙灵骨葆组腹胀发生率更高 ($P<0.01$), 与仙灵骨葆用药时间、住院时间相关; 仙灵骨葆组肝功能异常 (≥ 2 倍正常上限)、严重肝功能异常 (≥ 3 倍正常上限) 发生率均高于常规治疗组, 但无统计学意义 ($P>0.05$), 用药前存在肝功能异常或伴有基础肝脏疾病者更易发生肝功能异常 (30.4%)。**结论** 临床应加强对仙灵骨葆制剂 ADR 的监测, 促进合理用药, 保障用药安全。

关键词: 仙灵骨葆; 不良反应; 真实世界研究; 肝损伤; 上市后再评价

中图分类号: R285.61 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2018)23-5614-05

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2018.23.020

Safety evaluation of Xianling Gubao Capsule based on real-world study

DU Qian¹, ZHANG Xiu-bao², LUO Ze-hua¹, ZHAO Hong-yan¹, ZHAO Lv-cui¹, SUN Mei¹

1. Department of Pharmacy, The Third Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 401120, China

2. Department of Pharmacy, Dezhou People's Hospital, Dezhou 253014, China

Abstract: **Objective** To explore the characteristics of Xianling Gubao Capsule (XGC) induced adverse reactions, especially drug-induced liver injury, and the occurrence and prognosis of ADR, aiming to provide a reference for clinical rational drug use, and ideas for after-marketing re-evaluation of Chinese materia medica. **Methods** A total of 788 patients were enrolled in one tertiary hospital to observe the clinical application safety of XGC based on real-world study. **Results** Compared with the conventional treatment group, the incidence of ADR in the treatment group showed no significant difference ($P>0.05$) in XGC group. XGC group had the highest incidence of adverse gastrointestinal reactions (83.0%), and a higher incidence of abdominal distension ($P<0.01$). Incidence of liver function abnormalities (≥ 2 ULN) and abnormal liver function abnormalities (≥ 3 ULN) was both higher in XGC group, but there was no statistical significance ($P>0.05$). Pre-drug liver abnormalities or patients with underlying liver disease were more likely to have drug induced liver injury (30.4%). **Conclusion** Monitoring adverse reactions of XGC should be enhanced in order to promote the rational use and ensure the safety in clinic.

Key words: Xianling Gubao Capsule; adverse reaction; real-world study; liver injury; after-marketing re-evaluation

仙灵骨葆胶囊是骨伤科最常用药物之一, 收载于《国家基本药物目录(2009年版)》, 在治疗骨创关节疾病中成药市场中占有量较大。随着仙灵骨葆制剂在临床的广泛应用, 其不良反应(ADR)时有报道, 尤其是关于严重肝功能异常的报道, 引起对其安全性的关注。2016年12月, 原国家食品药品监督管理局(CFDA)提出警惕仙灵骨葆口服制剂

引起肝损伤风险, 并督促仙灵骨葆制剂修改相关说明书内容。2017年1月, CFDA将仙灵骨葆胶囊和仙灵骨葆片调出非处方药目录, 按处方药管理。但目前对于仙灵骨葆安全性评价的研究仅限于小规模随机对照研究, 2篇对于仙灵骨葆安全性的系统评价均认为其安全性良好^[1-2], 未见肝功能异常不良反应。少数仙灵骨葆导致肝损伤的报道均为个案

收稿日期: 2018-07-18

作者简介: 杜倩(1985—), 女, 博士, 研究方向为临床评价与医院药学。Tel: (023)60353049 E-mail: duqian331100@sina.com

报道^[3-6],尚无较大样本真实世界数据的安全性分析。本研究拟通过真实世界研究方法,基于某三甲医院 HIS 数据库信息,评价广泛入选条件下使用仙灵骨葆制剂患者的真实用药安全性,探讨仙灵骨葆制剂引起药物 ADR,尤其是药物性肝损伤的人群特点与相关因素、转归特点,以期为临床合理用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 病例来源

筛选 2016 年 6 月 1 日—2017 年 10 月 20 日,于某三甲医院住院的诊断骨与创伤相关疾病的病例,数据信息来自 HIS 系统。

1.2 病例选择

1.2.1 入选标准 凡是应用仙灵骨葆胶囊的患者均作为入选对象,纳入试验组。统计其入院科室,按照各科室患者的相应人数,从美康合理用药软件 PASS 系统随机匹配未使用仙灵骨葆的骨创相关疾病患者,作为常规治疗组。

1.2.2 排除标准 住院天数 ≤ 3 d;住院期间未使用、仅出院带药使用仙灵骨葆者。

1.3 观察指标

(1) 基本人口学信息,入院科室,诊断信息,肝肾疾病既往史、入院肝肾功能基线等;(2) 仙灵骨葆及联合用药的药物信息;(3) 给药后新发不良事件(消化道症状、变态反应)、检验指标异常(肝酶、肾功能指标)、用药时间、处置转归等。

1.4 数据分析

将各观察指标登记于 Excel 表中,采用 SPSS 19.0 软件建立数据库并进行统计分析。计数资料采用例数和占比表示,组间比较采用 χ^2 检验或确切概率法;计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示。

2 结果

2.1 一般情况

本研究最终纳入试验组 396 例,常规治疗组 392 例。试验组男性 177 例、女性 219 例,年龄最小 15 岁、最大 95 岁,平均年龄 (58.7 ± 17.0) 岁。常规治疗组男性 194 例、女性 198 例,年龄最小 11 岁、最大 94 岁,平均年龄 (56.8 ± 17.9) 岁。将所有患者按照年龄分组,分为 40 岁以下、41~60 岁、61~80 岁、81 岁以上共 4 组,统计每组人数;将所有患者按照住院时间分组,分为 10 d 以下、11~20 d、20 d 以上共 3 组,统计每组人数,结果两组间均无明显差异($P > 0.05$),样本均衡。

在试验组与常规治疗组患者中,入院科室以骨与创伤科最多,分别占 89.39%与 88.78%。其余入院科室主要分布在呼吸科、急诊科、康复科、内分泌科、心内科等。原发疾病中排名前 3 的为非骨质疏松型骨折、骨质疏松、骨质疏松型骨折。合并心血管疾病的患者分别占 28.8%、30.8%,合并脑血管疾病的分别占 6.6%、8.0%。

2.2 仙灵骨葆及联合用药分布情况

2.2.1 仙灵骨葆用药情况 在试验组 396 例病例中,388 例遵从仙灵骨葆胶囊说明书的用法用量,为 3 粒(1.5 g),每天 2 次口服;另有 8 例为 3 粒每天 1 次口服。用药时间上,最短 1 d,最长 67 d,中位数 8 d。将使用时间按照 ≤ 8 d、9~16 d、 ≥ 17 d 分组,结果可见用药时间在 ≤ 8 d 者最多,占 74.5%,用药 9~16 d 占 17.9%, ≥ 17 d 者占 7.6%。

2.2.2 仙灵骨葆联合用药情况 骨科疾病用药主要包括止痛药如非甾体抗炎药(NSAIDs)与术后镇痛药、钙制剂相关药物如骨化醇类、磷酸盐制剂、碳酸钙等,还包括肌松药乙哌立松、促进软骨形成的氨基葡萄糖等。

统计试验组仙灵骨葆与骨科相关药物联合用药分布情况,单独使用仙灵骨葆者 52 例,占 13.1%;仙灵骨葆与其他骨科用药联合使用者占 86.9%。二联、三联、四联用药分别占 40.2%、37.6%、9.1%。治疗方案中含有 NSAIDs 者最多,占 74.7%、含有阿片类者占 38.6%、含有钙制剂者占 29.3%。

本研究将所有病例的联合用药进行药物重整,将输液溶媒、电解质类、氨基酸类营养药物去除,仅考察与骨创相关疾病、伴发疾病的治疗用药,将联合用药品种数按照 ≤ 3 种(44.2% vs 45.4%)、4~7 种(49.2% vs 44.4%)、 ≥ 8 种(6.6% vs 10.2%)分组,试验组与常规治疗组之间比较,两组数据无统计差异($P > 0.05$)。

2.3 ADR 结果

2.3.1 总 ADR 发生率 总 ADR 包括消化道反应、肝肾功能不全、过敏反应。部分患者同时合并多种 ADR。其中,试验组发生 ADR 病例共 53 例,占 13.4%,常规治疗组发生 ADR 共 61 例,占 15.6%。结果无统计学差异($P > 0.05$)。

2.3.2 ADR 表现与发生率 消化道不良反应中,两组分别发生 44、45 例,分别占总病例数的 11.1%、11.5%,无统计学意义($P > 0.05$)。两组发生腹胀

ADR 具有统计学意义 ($P<0.01$)。过敏反应两组无统计学差异 ($P>0.05$)。具体数据见表 1。

由于本研究为回顾性研究, 入选患者及其病例信息全部从 HIS 数据库中提取。大部分病例只在入院后查过肝肾功能指标, 无异常且住院时间较短者未再复查肝肾功能指标。所以本研究从入选病例试验组中筛选用药前、用药后 2 次查肝肾功能者, 常

规治疗组入院后间隔 5 d 以上 2 次查肝肾功能者, 共筛选出试验组 115 例, 常规治疗组 95 例, 作为肝肾功能异常 ADR 观察的样本数。肝功能指标 ≥ 2 倍正常上限 (2 ULN) 即界定为肝功能异常。其中, ≥ 3 ULN 或有严重肝功能不全症状界定为严重异常, 肝功能指标在 2~3 ULN 界定为轻度异常。具体数据见表 2。

表 1 ADR 分布
Table 1 ADR distribution

类型	表现	试验组		常规治疗组		P 值
		例数	占比/%	例数	占比/%	
消化道 ADR	腹胀	21	5.3	5	1.3	<0.01
	便秘	23	5.8	25	6.3	>0.05
	腹泻	2	0.5	5	1.3	>0.05
	胃部不适	11	2.8	10	2.5	>0.05
	恶心呕吐	4	1.0	6	1.5	>0.05
	总计	44*	11.1	45*	11.5	>0.05
过敏反应	皮疹	1	0.25	5	1.3	>0.05
总计	一般 ADR	45	11.4	50	12.8	>0.05

*表示部分病例同时合并多种消化道 ADR, 因此总计病例数大于其上各项消化道反应病例数的加和

*multiple ADRs of digestive system occurred in some patients, resulting in total cases number was more than sum of each digestive ADR cases number

表 2 肝肾功能 ADR 分布
Table 2 ADR distribution of liver kidney function

指标	异常情况	试验组 总样本数	试验组		常规治疗组 总样本数	常规治疗组		P 值
			例数	占比/%		例数	占比/%	
肝功能	异常	115	7	6.1	95	3	3.2	>0.05
	严重异常		4	3.5		1	1.1	>0.05
肾功能	$>$ 正常上限		5	4.3		2	2.1	>0.05

2.3.3 ADR 相关因素

(1) 消化道 ADR 相关因素: 对试验组发生消化道 ADR 的 44 例病例进行相关因素分析, 发现其与年龄、住院时间、使用仙灵骨葆时间、联合用药品种数均明显相关 ($P<0.05$)。治疗药物中包含阿片类药物者发生 ADR 的概率最多, 为 17.0%, 包含 NSAIDs 者占 11.5%。试验组腹胀 ADR 的相关因素, 与仙灵骨葆用药时间、住院总时间显著相关 ($P<0.01$), 随着年龄增大, 腹胀 ADR 更容易发生; 腹胀时间发生在使用仙灵骨葆 3.8 d。

(2) 肝功能异常 ADR 相关因素: 尽管两组之间肝功能异常发生率无统计学意义 ($P>0.05$), 但试验组肝功能异常 ADR 发生率高于常规治疗组

(6.1% vs 3.2%), 本研究将可能导致肝功能异常的相关因素如年龄、住院时间、仙灵骨葆用药时间与联合用药情况、是否合并肝脏基础疾病、是否合并消化道 ADR, 将之汇总加以分析。结果发现, 用药前肝功能异常或合并肝脏基础疾病者为使用仙灵骨葆后发生肝功能损害的危险因素 ($P<0.01$); 肝功能异常与联用药物品种、品种数均无统计学意义, 见表 3。

2.3.4 ADR 预后 所有患者消化道症状 ADR 均可通过对症治疗解决, 未影响疾病进展, 未延长住院时间。肝功能异常患者转归见表 4。

3 讨论

在既往的研究中, 笔者通过文献调研^[7]与系统

表 3 试验组发生肝功能异常 ADR 患者相关因素

Table 3 Relevant factors of abnormal liver function ADR in XGC group

相关因素	分组	ADR		分组病例数	P 值
		病例数	占比/%		
年龄	≤60 岁	5	2.4	58	>0.05
	61~79 岁	0	0.0	40	
	80 岁以上	2	4.4	17	
仙灵骨葆用药时间	≤8 d	3	1.0	72	>0.05
	9~16 d	3	4.2	27	
	≥17 d	1	3.3	16	
联合用药品种数	≤3 种	1	0.6	24	>0.05
	4~7 种	6	3.1	76	
	≥8 种	0	0.0	15	
住院时间	≤10 d	1	0.4	43	>0.05
	11~20 d	2	1.6	49	
	≥21 d	4	9.5	23	
用药前肝功能异常或肝病	有异常	7	30.4	23	<0.01
	无异常	0	0.0	92	
合并消化道症状	有异常	3	13.0	23	>0.05
	无异常	4	4.3	92	

表 4 肝功能异常 ADR 患者的转归

Table 4 Outcome of patients with abnormal liver function ADR

组别	异常程度	病例数	处理	转归
试验	严重异常	3	停药后给予保肝治疗	指标有所好转, 但好转速度较慢, 至出院时未完全恢复正常
	严重异常	1	停药后给予保肝治疗	基础疾病较重, 最终因肺部感染、血流动力学不稳定、肝功能异常、心功能不全等放弃治疗。不能排除基础肝病+术后应激导致肝功能异常, 也不能排除是否在此基础上仙灵骨葆加重肝损害导致
常规治疗	轻度异常	3	未处理	至出院时肝功能指标有所下降, 但未完全恢复正常
	严重异常	1	未停药, 给予保肝治疗	指标明显好转, 但至出院时未完全恢复正常
	轻度异常	2	未处理	至出院时肝功能指标有所下降, 但未完全恢复正常

评价^[2]方法评估仙灵骨葆的安全性, 认为其 ADR 发生率约 8.0%、7.4%, 本研究 ADR 总发生率为 13.4%。消化道 ADR 均为最主要的 ADR 类型, 约占 80.5%~83.0%。肝功能异常 ADR 中, 前两者分别为 1.62%、1.27%, 本研究肝功能异常 ADR 占 6.1%。本研究肝功能异常发生率高的原因可能是因为文献调研与系统评价纳入的原始文献均对入选人群做出严格限制, 如排除肝肾功能基础疾病, 制定年龄界限、固定的疾病类型、治疗方案, 致使安全性评价受到极大限制, 从而导致 ADR 发生率较真实世界更低。本研究为真实世界研究, 将所有使用仙灵骨葆的患者纳入后仅设极简单但必要的排除条件, 纳入人群更广, 联合用药更多, 治疗手段更广泛, 从而 ADR

发生率更高。尤其是超过 80 岁的高龄患者、入院时即伴有肝脏基础疾病的患者未排除, 此类患者发生肝功能异常的概率更高。

另外, 仙灵骨葆导致的肝功能异常为罕见的 ADR, 因此本研究为扩大观察范围, 将肝功能相关指标≥2 倍正常上限即作为肝功能异常 ADR 病例, ≥3 倍正常上限或出现明显肝功能异常症状者作为严重肝功能异常 ADR 病例。绝大多数病例未表现出明显的肝功能异常相关症状。试验组所有 7 例肝功能异常的病例中, 均在用药前即存在一过性或持续性的肝功能指标异常, 其中 1 例为慢性乙肝病毒感染、1 例肝胆管癌、1 例脂肪肝患者。符合《药物性肝损伤诊治指南》中“有慢性肝病基础的患者更

易发生 DILI 的证据有限。但一旦发生, 出现肝功能衰竭甚至死亡的风险更高”^[7]的描述。

仙灵骨葆导致肝功能损伤后, 绝大多数可在停药后, 给予或不给予对症保肝治疗后逐渐恢复, 但恢复时间较长, 所有病例至出院时均未完全恢复正常, 可能会转变为慢性肝功能不全。

本研究为回顾性研究, 具有一定局限性, 如只能通过常规治疗组的基线平衡来比较两组 ADR 发生率差异, 以此判断是否仙灵骨葆更易导致 ADR。尤其是肝功能损伤的 ADR 发生率在统计学上无明显差异, 这可能与用药前后均检验肝功能指标的病例数较少有关, 未有足够的病例数纳入观察, 但从发生率与肝功能指标损伤的严重程度看, 试验组明显高于且重于常规治疗组, 因此具有一定借鉴意义。以后的工作中可以继续扩大样本量, 规范 ADR 观察指标, 考察其他可能的相关因素的影响, 对仙灵骨葆制剂的安全性全面评价, 从而进一步研究其肝功能损害类型, 并从毒理学上研究仙灵骨葆制剂对肝损害的机制, 找到其发生肝损害的原

因, 为中成药上市后再评价及其制剂改良提供理论依据。

参考文献

- [1] 章轶立, 廖 星, 刘福梅, 等. 仙灵骨葆胶囊上市后用药安全性系统评价 [J]. 中国中药杂志, 2017, 42(15): 2845-2856.
- [2] 杜 倩, 王 哲, 运乃茹, 等. 仙灵骨葆胶囊安全性系统评价 [J]. 中国药业, 2017, 26(19): 37-43.
- [3] 郑明节, 周 耘, 吕小琴. 仙灵骨葆胶囊与双氯芬酸钠缓释胶囊合用致肝衰竭 1 例 [J]. 中国药物警戒, 2014, 11(8): 507-508.
- [4] 赵晓卫, 徐灿丽. 仙灵骨葆胶囊与奥美拉唑联用致肝损害及乙型肝炎再活动 [J]. 药物不良反应杂志, 2012, 14(1): 60-61.
- [5] 杨良芹, 彭官良. 仙灵骨葆胶囊致重度肝损害 1 例 [J]. 中国药物警戒, 2013, 10(1): 62.
- [6] 杜 倩, 李 茁. 临床药师参与 3 例中药不良反应监测工作实践与体会 [J]. 中国药业, 2017, 26(5): 88-91.
- [7] Martinez M A, Vuppalachchi R, Fontana R J, et al. Clinical and histologic features of azithromycin-induced liver injury [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2015, 13(2): 369-376.
- [4] 张晓云, 冷建春, 郭小刚, 等. 中西医结合方案对脓毒症的疗效及对部分血清免疫学指标的影响 [J]. 中国中医药现代远程教育, 2010, 8(18): 160-161.
- [5] 王浴生, 邓文龙, 薛春生. 中药药理与应用 [M]. 第 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 1998.
- [6] 喻业安, 夏瑗瑜, 李相友, 等. 癃清片治疗老年患者下尿路感染临床研究 [J]. 天津医药, 2006, 34(12): 899-900.
- [7] 韩双红, 王玉芬, 陈卫平, 等. 癃清片对大鼠前列腺炎的抑制作用 [J]. 中草药, 2004, 35(7): 789-791.
- [8] Paulozzi L J. International trends in rates of hypospadias and cryptorchidism [J]. *Environ Health Perspect*, 1999, 107(4): 297-302.
- [9] 梅 骅. 泌尿外科手术学 [M]. 第 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 1998.
- [10] 郭应禄. 腔内泌尿外科 [M]. 第 2 版. 北京: 人民军医出版社, 1995.
- [11] 孙大锡, 王道若, 刁憬瑜, 等. 八正散抑制尿道致病性大肠杆菌的菌毛表选和对尿道上皮细胞的粘附的影响 [J]. 中医杂志, 1987, 28(1): 61-62.
- [12] 高 伟, 张 弋, 欧彤文, 等. 癃清片联合抗生素治疗双猪尾管置入术后尿路感染 [J]. 天津医药, 2007, 35(8): 595.