

基于真实世界的银杏酮酯滴丸用药安全性研究

迟航¹, 刘凯^{1*}, 赵英强^{2*}, 邢永发², 路美娟², 何晓清³, 张栋蔚⁴

1. 甘肃中医药大学, 甘肃 兰州 730000

2. 天津中医药大学第二附属医院 心内科, 天津 300250

3. 广州医科大学附属第三医院 心内科, 广东 广州 510140

4. 上海市第五人民医院 中医科, 上海 200240

摘要: **目的** 研究真实世界银杏酮酯滴丸用药的安全性, 为银杏酮酯滴丸临床大规模推广应用提供依据。**方法** 采用前瞻性、非干预、多中心、开放性、大样本真实世界研究的方法, 收集银杏酮酯滴丸适用人群药物不良事件 (adverse event, AE) 和药物不良反应 (adverse drug reaction, ADR) 发生情况及相关因素、发生与转归特点。**结果** 纳入天津中医药大学第二附属医院等 29 家机构的 1084 患者。其中 99 例患者发生 139 例次 AE, 发生率为 9.1%, 发生率最高的 AE 为感染及侵袭类疾病 (3.3%); 相关因素分析发现女性、60~70 岁患者、冠心病心绞痛 (血瘀证)、社区医院、合并代谢及营养类疾病的患者银杏酮酯滴丸 AE 发生率较高。共有 7 例患者发生 11 例次 ADR, 总发生率为 1.0%, 胃肠道疾病为 ADR 发生率最高, 女性、70 岁以上患者、冠心病心绞痛 (血瘀证)、社区医院和合并高血压的患者银杏酮酯滴丸 ADR 发生率最高。针对 AE 采取相对措施, 其中保持剂量不变 131 例次, 导致降低剂量的 AE 2 例次、暂停用药的 AE 3 例次、永久停药的 AE 3 例次; 105 例次 AE 转归为已恢复且不伴后遗症, 22 例次 AE 未恢复, 未知的 12 例次。针对 ADR 采取相对措施, 其中保持剂量不变 7 例次, 剂量降低的 ADR 2 例次, 暂停用药的 ADR 2 例次, 所有 ADR 转归为已恢复并不伴后遗症。**结论** 真实世界患者服用银杏酮酯滴丸安全性良好, 临床应加强银杏酮酯滴丸 AE 和 ADR 的监测, 保障用药安全。

关键词: 银杏酮酯滴丸; 不良事件; 药物不良反应; 转归; 安全性

中图分类号: R286.4

文献标志码: A

文章编号: 0253-2670(2022)09-2768-08

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2022.09.020

Safety evaluation of Ginkgo-ketone Dropping Pills based on real world

CHI Hang¹, LIU Kai¹, ZHAO Ying-qiang², XING Yong-fa², LU Mei-juan², HE Xiao-qing³, ZHANG Dong-wei⁴

1. Gansu University of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China

2. Department of Cardiology, The Second Affiliated Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300250, China

3. Department of Cardiology, The Third Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510140, China

4. Department of Traditional Chinese Medicine, Shanghai Fifth People's Hospital, Shanghai 200240, China

Abstract: Objective To study the safety of Ginkgo-ketone Dropping Pills (银杏酮酯滴丸) in the real world, and to provide basis for large-scale clinical application of Ginkgo-ketone Dropping Pills. **Methods** The adverse event (AE) and adverse drug reaction (ADR) occurrence and their related factors, occurrence and outcome characteristics of Ginkgo-ketone Dropping Pills were collected by prospective, non-intervention, multi-center, open and large-sample real world study. **Results** A total of 1084 patients from 29 institutions including the Second Affiliated Hospital of Tianjin University of Chinese Medicine were enrolled. There were 139 cases of AE in 99 patients, with an incidence of 9.1%. The highest incidence of AE was infection and infectious disease (3.3%). Correlation analysis showed that female patients, 60—70 years old patients, coronary heart disease angina pectoris (blood stasis syndrome), community hospitals, patients with metabolic and nutritional diseases had the highest AE incidence of Ginkgo-ketone Dropping Pills. There were 11 cases of ADR in seven patients, with an incidence of 1.0%. The highest incidence of ADR was gastrointestinal disease.

收稿日期: 2021-12-23

作者简介: 迟航 (1985—), 男, 在读硕士研究生, 研究方向为中西医结合防治心血管疾病。

*通信作者: 刘凯, 主任医师, 教授, 研究方向为中西医结合防治心血管疾病。E-mail: xubo_l@163.com

赵英强, 主任医师, 教授, 研究方向为中医内科心血管临床与教学工作。E-mail: zhaoyingqiang1000@126.com

Correlation analysis showed that female patients, patients over 70 years old, coronary heart disease and angina pectoris (blood stasis syndrome), community hospitals and patients complicated with hypertension had the highest ADR incidence of Ginkgo-ketone Dropping Pills. Relative measures were taken for AE, including 131 cases with unchanged dose, two cases with reduced dose, three cases with drug suspension, and three cases with permanent withdrawal of AE. A total of 105 cases of AE were recovered without sequelae, and 22 cases of secondary AE were not recovered, and 12 cases were unknown. Relative measures were taken for ADR, including seven cases with unchanged dose, two cases with reduced dose and two cases with drug suspension. All ADRs were recovered without sequelae. **Conclusion** Ginkgo-ketone Dropping Pills have good safety in real world patients. Clinical monitoring of AE and ADR of Ginkgo-ketone Dropping Pills should be strengthened to ensure drug safety.

Key words: Ginkgo-ketone Dropping Pills; adverse events; adverse drug reactions; prognosis; safety

根据《中国心血管健康与疾病报告 2020》, 2018 年中国城市居民冠心病死亡率为 12.018/万, 农村居民冠心病死亡率为 12.824/万, 冠心病死亡率近年来持续上升^[1]。脑动脉硬化症 (cerebral arteriosclerosis, CAS) 是老年人中的常见病, 是卒中常见的直接原因^[2]。冠心病和脑动脉硬化已成为突出的社会公共卫生问题。目前心脑血管疾病的治疗仍以西医治疗为主, 然而目前常用药物 (血管扩张剂、降压药、抗凝药和抗血栓药等) 疗效并未达到预期^[3]。以银杏总黄酮、银杏内酯组方研制而成的银杏酮酯滴丸具有活血化瘀通络的功效, 临床上广泛应用于血瘀型胸痹及血瘀型轻度脑动脉硬化的治疗^[4]。

但是, 上市前的临床研究受到研究设计和实施环境等因素的制约, 不能全面反映安全性信息, 尤其是一些发生率低或迟发的不良反应, 难以充分暴露相关危险因素, 也难以反映特殊人群用药情况, 不利于中药风险管理。同时, 对上市后安全性评价重视不足, 导致说明书中安全性信息欠缺 (如中药说明书中“不良反应”“注意事项”“禁忌”等相关信息不完善, 不利于产品推广)。

针对银杏酮酯滴丸的不良反应 (adverse drug reaction, ADR) 监测, 既往文献未见大样本临床研究报告, 未见可靠的 ADR 发生率数据。因此, 中药上市后临床安全性评价非常必要, 不但利于对产品安全性的全面把握, 更能为合理用药、说明书完善提供依据。

真实世界研究 (real world study, RWS) 是指在真实世界环境下收集与研究对象健康有关的真实世界数据, 通过分析获得药物的使用情况及潜在获益/风险的过程^[5]。2020 年, 国家药品监督管理局颁布《真实世界证据支持药物研发与审评的指导原则 (试行)》, 鼓励应用真实世界数据研发与评价药物^[6]。RWS 以较大的样本量来评价药物在现实医疗环境、广范的用药人群中的效果^[7]。相对于理想环境, RWS 可获得更加符合真实临床环境的证据来回

答药品的安全性问题^[8]。这符合中成药上市后安全性评价的要求, 是进行安全性评价时较为科学的研究方法。因此, 采用前瞻性、非干预、多中心、开放性、大样本 RWS 方法, 观察真实世界中银杏酮酯滴丸在广泛人群中不良事件 (adverse event, AE) 和 ADR 发生率、采取措施及预后, 以期银杏酮酯滴丸的合理用药提供参考。

1 方法

1.1 病例来源

本研究为前瞻性、非干预、多中心、开放性、大样本 RWS。相关数据由天津中医药大学第二附属医院等 29 家监测机构共同完成。

1.2 纳入和排除标准

1.2.1 纳入标准 患者为在检测机构就诊后被诊断为 (1) 血瘀型胸痹, 西医诊断为冠心病、心绞痛; (2) 血瘀型轻度脑动脉硬化引起的眩晕; 均以银杏酮酯滴丸处方治疗, 且不具有禁忌证者。

1.2.2 排除标准 处方量 < 2 周, 或未按医嘱服用的患者, 随访数据不全者。

1.3 药物使用及随访

银杏酮酯滴丸由北京汉典制药有限公司生产, 商品名为达洛特[®], 每丸含银杏酮酯 8 mg。本研究中, 药物的服用方法为口服, 每次 5 丸, 3 次/d。每名进入监测的患者完整监测周期为 4 周, 在 4 周后进行随访。

1.4 监测信息的收集

患者性别、年龄、适应证、监测机构类型、基础疾病、合并用药、实验室检查异常值、AE 发生情况。AE 记录内容包括: AE 的名称、例数、发生率、严重程度、对监测药物采取的措施、预后。若 AE 的发生与银杏酮酯滴丸间存在合理的因果关系, 则被定义为 ADR, ADR 的记录内容包括: ADR 的名称、例数、发生率、严重程度、对监测药物采取的措施、预后。

1.5 伦理审批

已通过组长单位天津中医药大学第二附属医院

医学伦理审查委员会审查,取得伦理审查批件(批件号 2019-027-01),其他各参加单位服从天津中医药大学第二附属医院的伦理审批决定,采取口头知情的方式进行知情同意。

1.6 统计分析

1.6.1 统计方法 本研究为真实世界患者用药的安全性监测研究,在选定的监测点和监测期内连续纳入用药患者,全部分析以描述性统计分析为主,必要时对特定的亚组人群间进行比较,比较时均采用双侧检验, $P<0.05$ 被认为有统计学意义,或估计95%双侧置信区间。分类/等级的数据计算频率和比例,连续性或定量数据计算均值、标准差、中位数、最大值和最小值。采用统计软件 SAS (Statistical Analysis System) (9.4) 进行分析。

1.6.2 数据管理 本研究采用纸质监测信息采集表进行数据收集,将填写完成的采集表扫描成图像后传输至电子数据采集系统。电子数据采集系统使用 DFdiscover 5.1.0 版本。

2 结果

2.1 患者基本情况

共纳入患者 1162 例,脱落 76 例,最终剔除 78 例(未按照规定疗程及剂量服药以及自动退出的患者),

纳入分析 1084 例。纳入分析的 1084 例患者平均年龄为 (67.40 ± 12.88) 岁,60 岁以下的患者 275 例(占比 25.4%),60~69 岁的患者 323 例(占比 29.8%),70 岁以上的患者 486 例(占比 44.8%);男性 529 例(占比 48.8%),女性 555 例(占比 51.2%)。应用银杏酮酯滴丸的原因分别为冠心病心绞痛(血瘀证) 451 例(占比 41.6%)、脑动脉硬化性眩晕(血瘀证) 555 例(占比 51.2%),其他适应证(高血压、高脂血症、脑梗死等疾病) 132 例(占比 12.2%);采用 MedDRA (22.0) 对基础疾病进行医学编码,使用系统器官分类(system organ class, SOC) 进行分类,共有基础疾病 2192 例次,发生率大于 25% 的疾病有血管与淋巴管类(占比 55.7%)、高血压(占比 52.5%)、各类神经系统疾病(占比 29.4%)和代谢及营养类疾病(占比 32.3%)。

2.2 安全性监测结果

参加监测的患者中共有 99 例患者发生 139 例次 AE。其中轻度 AE 125 例次、中度 AE 12 例次,重度 AE 2 例次。所有 AE 按 SOC 进行分类,发生率最高的为感染及侵染类疾病(44 例次/38 例,占比 31.7%),其次为胃肠系统疾病(25 例次/21 例,占比 18.0%)、各种肌肉骨骼及结缔组织疾病(14 例次/12 例,占比 10.1%)(图 1)。

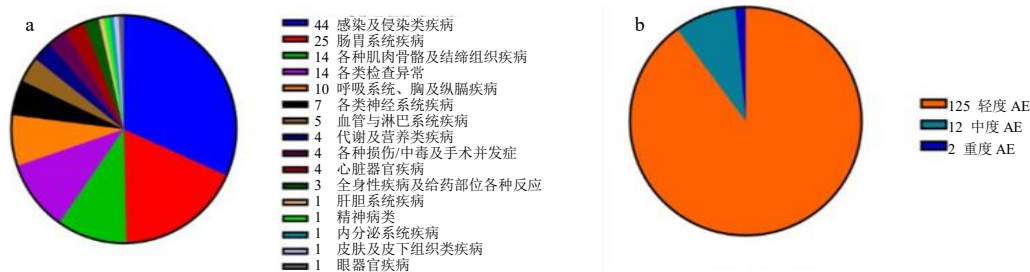


图 1 银杏酮酯滴丸不良事件分类 (a) 和严重程度 (b) 统计

Fig. 1 AE classification (a) and severity (b) statistics of Ginkgo-ketone Dropping Pills

本研究共有 7 例患者发生 11 例次 ADR,总发生率为 1.0%,有 7 种表现(按照首选术语分类),累及 4 个系统和器官,涉及消化系统疾病、呼吸系统疾病、神经系统疾病、血管与淋巴管类疾病。包括轻度 ADR 9 例次、中度 ADR 2 例次。其中轻度 ADR 包括恶心 3 例(0.28%)、便秘 1 例(0.09%)、胃炎 1 例(0.09%)、消化不良 1 例(0.09%)、气管炎 1 例(0.09%)、头晕 1 例(0.09%)、潮红 1 例(0.09%),轻度 ADR 总发生率为 0.82%。中度 ADR 包括 1 例消化不良(0.09%)、1 例恶心(0.09%),中度 ADR 总发生率为 0.18%。所有 ADR 结局均为恢复且无后遗症,未发生严重 ADR(图 2)。

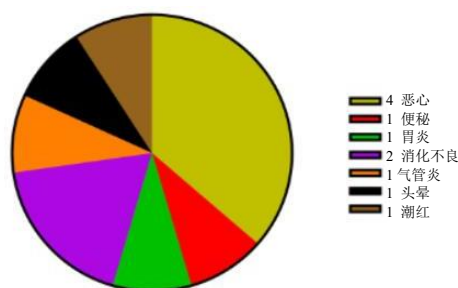


图 2 不同 ADR 发生情况统计

Fig. 2 Statistics of occurrence of different ADR

2.3 相关因素分析

对所有 AE 根据性别、年龄、适应证、监测机

构、基础疾病、合并用药等方面进行亚组分析。男性患者 AE 发生率为 7.6%，女性患者 AE 发生率为 10.6%；60~70 岁患者 AE 发生率最高，为 9.9%，60 岁以下患者 AE 发生率为 9.5%，70 岁以上患者 AE 发生率为 8.4%；根据适应证进行分析，冠心病心绞痛（血瘀证）患者 AE 发生率为 10.6%，脑动脉硬化性眩晕（血瘀证）患者 AE 发生率为 7.6%；社区医院患者的 AE 发生率高于二级及三级医院，为 22.2%，

二级医院患者 AE 发生率为 4.2%，三级医院患者 AE 发生率为 6.1%；合并其他基础疾病的患者 AE 发生率为 10.1%，高于无其他基础疾病的患者（3.7%）。在合并其他基础疾病的患者中，合并代谢及营养类疾病的患者 AE 发生率最高，为 13.7%；同时服用其他药物的患者的 AE 发生率为 9.7%，高于未服用其他药物的患者（1.3%），合并用理血剂的患者 AE 发生率最高，为 21.1%（表 1）。

表 1 银杏酮酯滴丸 AE 相关因素分析

Table 1 Analysis of AE related factors of Ginkgo-ketone Dropping Pill

	亚组	n/例	AE 例次	AE 例数	AE 发生率/%
性别	男性	529	51	40	7.6
	女性	555	88	59	10.6
年龄	60 岁以下	275	35	26	9.5
	60~70 岁	323	45	32	9.9
	70 岁及以上	486	59	41	8.4
适应证	冠心病心绞痛	451	74	48	10.6
	脑动脉粥样硬化性眩晕	555	53	42	7.6
监测机构	社区医院	234	71	52	22.2
	二级医院	259	12	11	4.2
	三级医院	591	56	36	6.1
基础疾病	无其他基础疾病	161	6	6	3.7
	有其他基础疾病	923	133	93	10.1
	血管与淋巴管类疾病	604	92	65	10.8
	高血压	569	92	65	11.4
	代谢及营养类疾病	350	74	48	13.7
	各类神经系统疾病	319	53	33	10.3
合并用药	无合并用药	77	1	1	1.3
	有合并用药	1007	138	98	9.7
	心脑血管疾病类用药	868	112	79	9.1
	高血压药	624	96	67	10.7
	抗血栓药物	426	61	41	9.6
	调血脂药物	405	70	49	12.1
	中药理血剂	275	87	58	21.1
	中药	400	115	80	20.0

对所有 ADR 根据性别、年龄、适应证、监测机构、基础疾病、合并用药等方面进行亚组分析。男性患者 ADR 发生率为 0.39%，女性患者 ADR 发生率为 0.9%；70 岁以上患者 AE 发生率最高，为 1.23%，60~70 岁患者 ADR 发生率稍低，为 0.31%，60 岁以下患者未发生 ADR；根据适应证进行分析，冠心病心绞痛（血瘀证）患者 ADR 发生率为 0.89%，脑动脉硬化性眩晕（血瘀证）患者 ADR 发生率为

0.72%；社区医院的 ADR 发生率高于二级及三级医院，为 1.28%，二级医院患者 ADR 发生率为 0.77%，三级医院患者 ADR 发生率为 0.34%。合并其他基础疾病的患者 ADR 发生率为 0.76%，无其他基础疾病的患者未发生 ADR。在合并其他基础疾病的患者中，合并高血压的患者 ADR 发生率最高，为 1.23%；同时服用其他药物的患者的 ADR 发生率为 0.70%，未服用合并药物的患者无 ADR 发生（表 2）。

表2 银杏酮酯滴丸 ADR 相关因素分析

Table 2 Analysis of ADR related factors of Ginkgo-ketone Dropping Pill

	亚组	n/例	ADR 例次	ADR 例数	ADR 发生率/%
性别	男性	529	2	2	0.38
	女性	555	9	5	0.90
年龄	60 岁以下	275	0	0	0
	60~70 岁	323	1	1	0.31
	70 岁及以上	486	10	6	1.23
适应证	冠心病心绞痛	451	8	4	0.89
	脑动脉粥样硬化性眩晕	555	7	4	0.72
监测机构	社区医院	234	3	3	1.28
	二级医院	259	2	2	0.77
	三级医院	591	6	2	0.34
基础疾病	无其他基础疾病	161	0	0	0
	有其他基础疾病	923	11	7	0.76
	血管与淋巴管类疾病	604	11	7	1.16
	高血压	569	11	7	1.23
	代谢及营养类疾病	350	6	3	0.86
	各类神经系统疾病	319	1	1	0.31
合并用药	无合并用药	77	0	0	0
	有合并用药	1007	11	7	0.70
	心脑血管疾病类用药	868	11	7	0.81
	高血压药	624	11	7	1.12
	抗血栓药物	426	0	0	0
	调血脂药物	405	0	0	0
	中药理血剂	275	3	3	1.09
	中药	400	4	4	1.00

2.4 采取措施及预后

2.4.1 针对 AE 采取的措施及预后 剂量不变 131 例次, 导致降低剂量的 AE 2 例次, 分别为恶心 1 例次、消化不良 1 例次; 导致暂停用药的 AE 3 例次, 分别为恶心 1 例次、消化不良 1 例次、腰椎骨折 1 例次; 导致永久停药的 AE 3 例次, 分别为恶心 2 例次、过敏性皮炎 1 例次。105 例次 AE 转归为已恢复且不伴后遗症, 22 例次 AE 未恢复 (表 3)。

2.4.2 针对 ADR 采取的措施及预后 导致剂量降低的 ADR 2 例次, 其中 1 例次为恶心、1 例次为消化不良。导致暂停用药的 ADR 2 例次, 1 例次为恶心, 1 例次为消化不良。无导致永久停药的 ADR。所有 ADR 均已恢复并不伴后遗症 (表 4)。

3 讨论

银杏叶为银杏科植物银杏 *Ginkgo biloba* L. 的

干燥叶, 归心、肺经, 味甘、苦、涩、平, 具有活血化瘀、止痛、敛肺、平喘等功效。银杏酮酯为银杏叶经醇提、水提、柱色谱、双层吸附等生产工艺后所获制剂^[9], 为银杏酮酯滴丸的活性成分。其活性成分为银杏总黄酮和银杏内酯^[10], 具有扩张冠脉、开放侧支循环、保护心肌细胞、调节血脂、稳定斑块及保护血管内皮、抗氧化损伤等药理作用^[11]。冠心病属于中医理论中的“胸痹心痛”“眩晕”等范畴, 其病机可概括为“阳微阴弦”, 即本虚标实, 上焦阳气亏虚, 阴寒凝结, 痹阻胸阳^[12]。根据气虚血瘀的基本病机, 银杏酮酯滴丸具有活血化瘀通络的功效, 临床广泛用于血瘀证冠心病、心绞痛、脑动脉硬化的治疗^[13-14], 可见银杏酮酯滴丸治疗冠心病心绞痛、脑动脉硬化眩晕具有独特优势, 值得进一步研究开发。但在广泛用药的基础上, 药物的安全性研究就

表 3 针对 AE 采取的措施及预后
Table 3 Measures and prognosis for AE

SOC	采取措施/例次/例 (发生率/%)				预后/例次/例 (发生率/%)		
	剂量不变	降低剂量	暂停用药	永久停药	未恢复/未解决	已恢复/已解决 无后遗症	未知
合计	131/96 (8.9)	2/1 (0.1)	3/2 (0.2)	3/2 (0.2)	22/17 (1.6)	105/80 (7.4)	12/10 (0.9)
感染及感染类疾病	44/38 (3.5)	0/0 (0)	0/0 (0)	0/0 (0)	1/1 (0.1)	42/36 (3.3)	1/1 (0.1)
肠胃系统疾病	19/19 (1.8)	2/1 (0.1)	2/1 (0.1)	2/1 (0.1)	0/0 (0)	24/20 (1.8)	1/1 (0.1)
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	14/12 (1.1)	0/0 (0)	0/0 (0)	0/0 (0)	4/4 (0.4)	9/7 (0.6)	1/1 (0.1)
各类检查异常	11 (11) (1.0)	0 (0) (0)	0/0 (0)	0/0 (0)	7/5 (0.5)	2/2 (0.2)	5/4 (0.4)
呼吸系统、胸及纵膈疾病	10/9 (0.8)	0/0 (0)	0/0 (0)	0/0 (0)	1/1 (0.1)	9/8 (0.7)	0/0 (0)
各类神经系统疾病	7/7 (0.6)	0/0 (0)	0/0 (0)	0/0 (0)	0/0 (0)	7/7 (0.6)	0/0 (0)
血管与淋巴系统疾病	5/4 (0.4)	0/0 (0)	0/0 (0)	0/0 (0)	4/3 (0.3)	1/1 (0.1)	0/0 (0)
代谢及营养类疾病	4/4 (0.4)	0/0 (0)	0/0 (0)	0/0 (0)	1/1 (0.1)	0/0 (0)	3/3 (0.3)
各种损伤/中毒及手术并发症	3/3 (0.3)	0/0 (0)	1/1 (0.1)	0/0 (0)	0/0 (0)	4/4 (0.4)	0/0 (0)
心脏器官疾病	4/4 (0.4)	0/0 (0)	0/0 (0)	0/0 (0)	2/2 (0.2)	1/1 (0.1)	1/1 (0.1)
全身性疾病及给药部位各种反应	3/3 (0.3)	0/0 (0)	0/0 (0)	0/0 (0)	0/0 (0)	3/3 (0.3)	0/0 (0)
肝胆系统疾病	1/1 (0.1)	0/0 (0)	0/0 (0)	0/0 (0)	0/0 (0)	1/1 (0.1)	0/0 (0)
精神病类	7/7 (0.6)	0/0 (0)	0/0 (0)	0/0 (0)	0/0 (0)	7/7 (0.6)	0/0 (0)
内分泌系统疾病	1/1 (0.1)	0/0 (0)	0/0 (0)	0/0 (0)	0/0 (0)	1/1 (0.1)	0/0 (0)
皮肤及皮下组织类疾病	0/0 (0)	0/0 (0)	0/0 (0)	1/1 (0.1)	0/0 (0)	1/1 (0.1)	0/0 (0)
眼器官疾病	1/1 (0.1)	0/0 (0)	0/0 (0)	0/0 (0)	0/0 (0)	1/1 (0.1)	0/0 (0)

表 4 针对 ADR 采取的措施及预后
Table 4 Measures and prognosis for ADR

SOC	采取措施/例次/例 (发生率/%)			预后已恢复/无后遗症
	剂量不变	降低剂量	暂停用药	
合计	7/6 (5.5)	2/1 (0.9)	2/1 (0.9)	11/7 (6.5)
胃肠系统疾病	4/4 (3.7)	2/1 (0.9)	2/1 (0.9)	8/5 (4.6)
恶心	2/2 (1.8)	1/1 (0.9)	1/1 (0.9)	4/3 (2.8)
便秘	1/1 (0.9)	0/0 (0)	0/0 (0)	1/1 (0.9)
胃炎	1/1 (0.9)	0/0 (0)	0/0 (0)	1/1 (0.9)
消化不良	0/0 (0)	1/1 (0.9)	1/1 (0.9)	2/2 (1.8)
感染及感染类疾病	1/1 (0.9)	0/0 (0)	0/0 (0)	1/1 (0.9)
气管炎	1/1 (0.9)	0/0 (0)	0/0 (0)	1/1 (0.9)
各类神经系统疾病	1/1 (0.9)	0/0 (0)	0/0 (0)	1/1 (0.9)
头晕	1/1 (0.9)	0/0 (0)	0/0 (0)	1/1 (0.9)
血管与淋巴管累疾病	1/1 (0.9)	0/0 (0)	0/0 (0)	1/1 (0.9)
潮红	1/1 (0.9)	0/0 (0)	0/0 (0)	1/1 (0.9)

显得尤为重要。

银杏酮酯滴丸的临床应用中, 个别患者服药后可能会发生胃部不适、恶心等 ADR, 具体发生率不详。国家药品不良反应监测中心于 2019 年 11 月 7

日出具的《药品不良反应检索报告表》显示, 银杏酮酯滴丸的药品 ADR 种类包括皮肤及其附件损害(面部发红、发热)、神经系统损害(头痛、头晕)、胃肠损害(胃部不适、恶心、腹胀、便秘)、心血管

系统损害(心悸),除恶心、胃部不适外,其他均为现有说明书外新的 ADR。在一项银杏酮酯滴丸治疗冠心病心绞痛有效性与安全性的系统评价中 4 项随机对照试验报告了银杏酮酯滴丸的 ADR,表现为面部潮红、心动过速、头晕、呼吸困难、恶心等症状^[4]。根据《中药品种保护指导原则》的要求,采用科学、规范的临床研究方法,开展大样本量的临床观察,收集产品在临床使用过程中的 ADR、使用禁忌、注意事项等,完善使用说明书,以指导该药的合理用药^[15]。为进一步明确银杏酮酯滴丸的 ADR 及发生率,因此本研究开展了前瞻性、非干预、多中心、开放性、大样本 RWS。

RWS 为中药安全性评价提供了可以实施的基本条件,近年来活跃于中医药临床研究。随着医疗大数据发展、临床诊疗数据库的普及,为 RWS 的开展提供了数据支撑。RWS 在中成药上市后安全性评价中所采用的研究类型包括前瞻性观察性研究、回顾性研究、Meta 分析法等^[7]。本研究发现银杏酮酯滴丸 AE 发生率为 9.1%,其中发生率最高为感染及侵染类疾病,其中轻度 AE 占比为 89.9%。相关因素分析发现对女性、60~70 岁患者、冠心病心绞痛(血瘀证)、社区医院、合并代谢及营养类疾病的患者银杏酮酯滴丸 AE 发生率较高。本研究发现银杏酮酯滴丸 AE 多以轻度为主,经过治疗后,多数 AE 转归良好,然而银杏酮酯滴丸仍可出现暂停用药和永久停药的 AE,并且部分 AE 经治疗后仍未恢复。银杏酮酯滴丸 ADR 发生率为 0.65%,肠系统疾病为 ADR 发生率最高的系统。本研究发现除恶心之外,其余 ADR(便秘、胃炎、消化不良、头晕、潮红)均为说明书以外新的 ADR。恶心的发生率为 0.28%,根据国际医学科学组织理事会(Council for International Organizations of Medical Sciences, CIOMS)推荐,等级为“偶见”。其余 ADR 发生率均不足 0.1%,等级为“罕见”。亚组人群分析结果显示 70 岁以上、合并高血压,在社区医院处方的患者有增加银杏酮酯滴丸 ADR 发生的风险。银杏酮酯滴丸 ADR 多以轻度为主,经过停药或对症治疗后,均可恢复且不伴后遗症。在 AE 和 ADR 相关因素中,中药理血剂包含活血化瘀功效,用药机制与银杏酮酯滴丸有类似之处,故单独作为相关因素进行分析。

综上所述,本研究贴近实际,能够准确而真实地反映银杏酮酯滴丸治疗血瘀型胸痹及血瘀型轻度

脑动脉硬化引起的眩晕患者的安全性,但仍有一定局限性,本研究未深入探索注意事项中慎用人群的 ADR 发生率及主要 ADR 中肠系统疾病的发生机制,且难以排除 RWS 中的混杂因素或各种偏倚,后期需继续开展前瞻性研究以提供更加可靠的循证依据,结合特殊人群的生理特点给予合适的剂量并监测药物相互作用及 ADR,为进一步合理用药、完善说明书提供依据。

致谢: 安徽省蚌埠市五河县人民医院神内科、安徽省蚌埠市五河县人民医院心内科、安徽省蚌埠市五河县人民医院中医科、安徽省巢湖市宋庆龄爱心医院、东莞市东坑镇东部站、东莞市东坑中心医院、恩平人民医院、广州市第一人民医院老年病科、广州医科大学第三附属医院神内科、广州医科大学第三附属医院心内科、广州医科大学第三附属医院中医科、临汾市第二人民医院、临汾市尧都区医疗集团人民医院、上海市第五人民医院、天津河东常州街道社区卫生服务中心、天津津南区双河桥镇卫生院东泥沽社区、天津津南区双桥河卫生院、天津津南区双闸卫生院、天津市大港社区卫生服务中心港明里站、天津市大港社区卫生服务中心七邻里站、天津市大港社区卫生服务中心前进里站、天津市大港社区卫生服务中心兴盛里站、天津市大港社区卫生服务中心振业里站、天津市河西区下瓦房社区卫生中心、天津市武清区团结东里社区卫生服务站、天津市武清区雅静园社区卫生服务站、天津市武清区运泽社区卫生服务站、天津中医药大学第二附属医院、运城市中心医院。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 《中国心血管健康与疾病报告》写作委员会.《中国心血管健康与疾病报告 2020》概述[J].中国心血管病研究,2021,19(7):582-590.
- [2] Blevins B L, Vinters H V, Love S, et al. Brain arteriolosclerosis[J]. *Acta Neuropathol*, 2021, 141(1): 1-24.
- [3] Barnard Z R, Alexander M J. Update in the treatment of intracranial atherosclerotic disease[J]. *Stroke Vasc Neurol*, 2020, 5(1): 59-64.
- [4] 王可仪,王虎城,金鑫瑶,等.银杏酮酯滴丸治疗冠心病心绞痛有效性与安全性的系统评价[J].中国中药杂志,2021,46(9):2317-2324.
- [5] Baumfeld Andre E, Reynolds R, Caubel P, et al. Trial designs using real-world data: The changing landscape of the regulatory approval process[J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2020, 29(10): 1201-1212.
- [6] 方碧陶.国家药品监督管理局印发《真实世界证据支持

- 药物研发与审评的指导原则(试行)》[J]. 中医药管理杂志, 2020, 28(2): 107.
- [7] 乔佳慧, 杨浦, 董丽, 等. 真实世界研究方法在中成药上市后安全性评价中的应用 [J]. 中国新药杂志, 2021, 30(9): 769-772.
- [8] 薛雪, 金信妍, 鲁春丽, 等. 真实世界研究设计在上市后药品安全性评价的应用 [J]. 中国药物警戒, 2021, 18(11): 1025-1028.
- [9] 孙兴华, 李书霖, 张淼, 等. 银杏酮酯滴丸治疗冠心病稳定型心绞痛(心血瘀阻证)的随机对照、多中心临床研究 [J]. 中药新药与临床药理, 2021, 32(6): 880-885.
- [10] Liu X G, Yang H, Cheng X L, *et al.* Direct analysis of 18 flavonol glycosides, aglycones and terpene trilactones in *Ginkgo biloba* tablets by matrix solid phase dispersion coupled with ultra-high performance liquid chromatography tandem triple quadrupole mass spectrometry [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2014, 97: 123-128.
- [11] 王文静, 王晓玥, 王雅坤. 银杏酮酯滴丸对冠心病稳心型心绞痛病人 PCI 术后再狭窄及血清 FGF21、PPAR γ 水平的影响 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2021, 19(21): 3757-3760.
- [12] 宋宗胜, 刘箐, 唐巍. 《针灸甲乙经》胸痹心痛的诊治特点探析 [J]. 吉林中医药, 2022, 42(2): 142-145.
- [13] 刘颖, 常凯, 周晓秀. 银杏酮酯滴丸治疗心绞痛临床疗效及对炎性因子表达的影响 [J]. 临床心身疾病杂志, 2018, 24(5): 142-145.
- [14] 王继娟, 王维华. 银杏酮酯滴丸对动脉硬化眩晕伴高同型半胱氨酸血症患者疗效观察 [J]. 广州中医药大学学报, 2021, 38(3): 459-463.
- [15] 郑永红, 龙继红, 韩建东. 对《中药品种保护指导原则》的初步分析 [J]. 中国药事, 2010, 24(7): 635-637.

[责任编辑 潘明佳]