

9735例舒血宁注射液安全性医院集中监测研究

曲 阳¹, 马玄静², 李清华³, 李和林⁴, 赵晓晨⁵, 孙兴华¹, 张 淼¹, 陈 宏^{6*}

1. 黑龙江中医药大学附属第二医院 临床研究部, 黑龙江 哈尔滨 150001
2. 石家庄高新区太行社区卫生服务中心 全科医疗科, 河北 石家庄 050000
3. 河北省承德市隆化县中医医院 心血管内科, 河北 承德 067000
4. 中国中药协会 中药注射剂安全性再评价研究课题组, 北京 100101
5. 北京康派星医药科技开发有限公司 项目部, 北京 100000
6. 黑龙江省中医药科学院(黑龙江省中医医院) 中医临床研究所, 黑龙江 哈尔滨 150036

摘要: **目的** 通过安全性医院集中监测研究, 探索舒血宁注射液在真实世界使用过程中可能存在的不良反应及其影响因素, 并发现未知或罕见的不良反应。 **方法** 采用药品安全性医院集中监测方法, 观察 2016 年 8 月—2020 年 10 月注册登记的 39 家医疗机构所有使用舒血宁注射液 9735 例患者, 用药期间不良事件/反应发生情况, 采用单因素和多因素方法分析舒血宁注射液药物不良反应发生率及其影响因素。 **结果** 9735 例患者在使用舒血宁注射液过程中共有 256 例发生不良事件, 不良事件发生率为 2.63%, 其中 23 例患者发生的 36 例次不良反应经三级专家判定与舒血宁注射液有关, 舒血宁注射液药物不良反应发生率 0.236%, 总体不良反应发生率属于偶见范围。所有不良反应均为一般不良反应, 无严重不良反应及非预期不良反应发生。36 例次不良反应按照系统分类依次为全身性疾病及给药部位各种反应 8 例次、胃肠系统损伤 7 例次、各类神经系统损害 6 例次、心血管系统疾病 6 例次、皮肤及皮下组织类疾病 5 例次, 咳嗽、咳痰、肢体疼痛、静脉炎各 1 例次。单因素及多因素 Logistic 回归分析, 用药 3~5 d 和 6 d 及以上发生不良反应的风险分别较用药 3 d 以下降低 86%、99.6%; 合并高同型半胱氨酸血症、首次使用舒血宁注射液、用药时长、单次注射持续时间及合并使用川芎嗪类、氨茶碱类注射液对不良反应发生的影响均有统计学意义 ($P < 0.05$), 提示为危险因素。 **结论** 舒血宁注射液在临床使用中不良反应发生率低, 安全性良好, 并提示合并高同型半胱氨酸血症、首次使用舒血宁注射液、用药时长、单次注射持续时间及合并使用川芎嗪类、氨茶碱类注射剂时应特别注意安全风险。

关键词: 舒血宁注射液; 中药注射剂; 医院集中监测; 不良反应; 安全风险

中图分类号: R285.64 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2023)10-3253-08

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2023.10.022

Intensive hospital monitoring study on safety of 9735 cases of Shuxuening Injection

QU Yang¹, MA Xuan-jing², LI Qing-hua³, LI He-lin⁴, ZHAO Xiao-chen⁵, SUN Xing-hua¹, ZHANG Miao¹, CHEN Hong⁶

1. Department of Clinical Research, the Second Affiliated Hospital of Heilongjiang Traditional Chinese Medicine University, Harbin 150001, China
2. Department of General Practice, Taihang Community Health Service Center, High-tech Zone, Shijiazhuang 050000, China
3. Department of Cardiovascular Medicine, Chengde Longhua Hospital of Traditional Chinese Medicine, Chengde 067000, China
4. Research Group of Chinese Medicine Injection Safety Reevaluation of China Association of Chinese Materia Medica, Beijing 100101, China
5. Project Department, Beijing Kangpaixing Pharmaceutical Technology Development Co., Ltd., Beijing 100000, China
6. Institute of Clinical Chinese Medicine, Heilongjiang Academy of Traditional Chinese Medicine (Heilongjiang Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Harbin 150036, China)

收稿日期: 2022-11-23

基金项目: 科技部科技重大专项一示范性新药临床评价技术平台建设(2018ZX09734-002-004); 黑龙江中医药大学中药临床疗效与安全性评价工程中心资助项目(2017SEC01)

作者简介: 曲 阳, 硕士, 主治医师, 研究方向为中医药治疗心脑血管疾病的临床与基础研究。E-mail: 328681236@qq.com

*通信作者: 陈 宏, 博士, 主任医师, 从事中医临床与中药临床药理学研究。E-mail: zzykxych@163.com

Abstract: Objective To explore the possible adverse reactions and influencing factors of Shuxuening Injection (舒血宁注射液) in the real world, and to find unknown or rare adverse reactions through safety hospital centralized monitoring study. **Methods** From August 2016 to October 2020, 9735 patients who used Shuxuening Injection in 39 medical institutions were registered by hospital centralized monitoring method of drug safety. Adverse events/reactions during medication were observed and recorded. Univariate and multivariate methods were used to analyze the incidence and influencing factors of adverse drug reactions in Shuxuening Injection. **Results** A total of 256 adverse events occurred in 9735 patients during the use of Shuxuening Injection, and the incidence of adverse events was 2.63%. Among them, 36 adverse events occurred in 23 patients were judged to be related to Shuxuening Injection by third-level experts, and the incidence of adverse drug reactions of Shuxuening Injection was 0.236%. The overall incidence of adverse reactions was in the occasional range. All ADRs were general adverse reactions, and no serious adverse reactions and unexpected adverse reactions occurred. According to the systematic analysis, the 36 adverse reactions were systemic diseases and various reactions at the administration site (eight cases), gastrointestinal system injury (seven cases), nervous system damage (six cases), cardiovascular system diseases (six cases), skin and subcutaneous tissue diseases (five cases), cough, expectoration, limb pain, and phlebitis (one case each). Univariate and multivariate logistic regression analysis showed that the risk of adverse reactions for 3—5 d and more than 6 d were reduced by 86% and 99.6%, respectively, compared with those for less than 3 d. The effects of combined hyperhomocysteinemia, first use of Shuxuening Injection, duration of medication, duration of single injection, combined use of Ligustrazine and Aminophylline injections on the occurrence of adverse reactions were statistically significant ($P < 0.05$), suggesting that they were risk factors. **Conclusion** Shuxuening Injection has few adverse reactions, low incidence of adverse reactions and good safety in clinical use. It is suggested that special attention should be paid to the risk of combined hyperhomocysteinemia, first use of Shuxuening Injection, duration of medication, duration of single injection, combined use of Ligustrazine and Aminophylline injections. **Key words:** Shuxuening Injection; traditional Chinese medicine injection; hospital centralized monitoring; adverse reaction; safety risk

中药注射剂是在中医药理论指导下,应用现代科学技术和方法,从中药、天然药物的单方或复方中提取的有效物质制成的可供注入人体内的灭菌制剂,以及供临用前配制成溶液的无菌粉末或浓溶液^[1-2]。中药注射剂是我国特有的药品剂型,生物利用度高、起效快、作用强,在心脑血管、恶性肿瘤等疾病的临床治疗中表现出一定的疗效优势^[3-4]。特别是在发生新型冠状病毒感染疫情以来,多种中药注射剂被收入国家《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案》,中药注射剂对新冠病毒感染的治疗价值得到认可。近年来,随着我国药品不良反应监测技术和监测体系的发展与完善,药品不良事件的报告数量明显增加,行业内、患者和公众对中药注射剂安全性问题的关注成为近年来的热点之一^[5-6]。从2001年11月—2020年6月,国家药品不良反应监测中心发布的77期《药品不良反应信息通报》中有29种中成药被通报,其中中药注射剂就有15种^[7]。国家药品监督管理局报告指出,2020年全国药品不良反应监测网络收到《药品不良反应/事件报告表》167.6万份,其中化学药和生物制品占84.1%、中药占13.4%。化学药不良反应中注射剂占88.1%,中药中注射剂占7.8%^[8]。针对中药注射剂的安全性进行监测和评价,获得药品“真实世界”应用情况下

的安全性信息,将有助于进一步指导临床合理用药,有利于理性看待中药注射剂临床应用和不良反应事件,便于制药企业采取风险控制措施,使用药风险最小化。

舒血宁注射液是由石药银湖制药有限公司生产的银杏叶提取物的灭菌水溶液,主要成分为总黄酮醇苷、银杏内酯,功能主治为扩张血管、改善微循环,主要用于缺血性心脑血管疾病、脑血管痉挛等^[9-12]。一些研究团队对舒血宁注射液有效性进行研究^[13-16],并探讨了其作用机制^[17-19],但舒血宁注射液上市后在广泛应用下的安全性尚缺乏研究数据支撑。为集中监测舒血宁注射液上市后临床大规模人群使用时的不良反应发生率及不良反应表现特征,综合评价其安全性,本研究收集了39家医疗机构使用舒血宁注射液9735例患者的临床资料,通过巢式病例对照研究,探索舒血宁注射液不良反应的发生特征,分析其临床使用安全性的影响因素,进而指导临床合理用药,为进一步研究舒血宁注射液的安全性提供参考依据,为其临床合理处方提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 监测方法

采用多中心、大样本、医院集中监测的方式。

1.2 监测机构

全国共设 39 家监测机构,其中黑龙江中医药大学附属第二医院为组长单位,承德市隆化县中医院、哈尔滨市道里区太平人民医院、临沂市费县人民医院、昆明仁华医院、保定市兰池区兰园社区卫生服务站、哈尔滨市道外区巨源卫生院、哈尔滨市道外区民主乡卫生院、兰西县平山镇中心卫生院等机构共同参与本次安全性医院集中监测。

1.3 监测对象

监测对象为 2016 年 8 月—2020 年 10 月在 39 家监测机构使用舒血宁注射液的所有患者。

1.4 样本量

根据国际通用“三例原则”^[20]分步实施,本次监测样本量为 10 000 例。

1.5 监测周期

监测每例患者从开始用药至用药结束的全过程,即用药期间全程观察。

1.6 监测形式和内容

本研究监测的形式分为 2 种,一是由临床医师观察并由临床医师填写监测表;二是由临床医师观察,继而将观察结果上报药师,由药师填写监测表。监测表分为 A、B 表。A 表包括一般信息、诊断信息、用药信息、联合用药信息,每个病例均需填写;B 表是不良事件相关信息,由发生不良事件的患者填写。A、B 表具体内容包括①一般信息:性别、年龄、生命体征、个人过敏史、家族过敏史等;②诊断信息:西医诊断、中医诊断、合并疾病;③用药信息:舒血宁注射液的使用方式、用药天数、药物剂量、溶媒、溶媒用量、注射室温、配液放置时间、注射持续时间、滴速;④联合用药信息:合并用药名称,注射前、注射期间及注射后使用的注射剂名称,注射前后是否冲管及更换输液器;⑤不良反应/事件信息:不良反应/事件名称、发生时间、症状/体征、临床检验,不良反应/事件结果、转归、预后,怀疑药品、溶媒、输液器、合并用药品的名称及其批准文号、通用名、生产厂家、批号、用法用量、室温等,关联性评价结果等。

1.7 质量控制

质量控制主要从以下 7 个方面实施:监测中心、监测人员、监测进度、原始文件、电子数据、档案管理、质量管理。其中,原始文件和电子数据是质量控制的重要内容。原始文件方面,主要是防止漏报病例及监测表的填写质量检查。通过调取医院信

息系统数据中研究时间范围内使用舒血宁的病例数,与实际登记例数进行对照,检查是否有漏报情况。原始文件质量方面,通过与原始病历进行溯源检查,要求具备规范性、及时性、准确性、真实性。电子数据要求与纸质监测表内容一致。

1.8 数据管理

本研究的数据采集工具是监测表,并建立专有网络平台数据库。采用独立双人双份数据录入的形式,并由计算机执行差异校验功能,解决录入间的不一致。数据的现场核查主要指核对源数据(住院病历)与监测表或电子数据的一致性。在收集数据结束之后,对所有数据进行整体核查与清理,包括清除重复数据、修改错误数据和疾病或药物名称不标准的数据,继而锁定数据库,用于统计分析。

1.9 不良反应因果关系判定

按照国家药品不良反应监测中心 2011 年公布的《药品不良反应报告和监测管理办法》(卫生部第 81 号令),不良事件的判定采用三级判定方式:一级判定由主管医生判断;二级判定在一级判定结果存在异议时,由监测单位专家委员会对一级判定的结果进行复核;三级判定除一级判定结果和二级判定结果为“可能无关”的不良事件外,其余不良事件由课题组不良反应判定专家委员会进行判定。采用 6 级不良事件关联性评价对不良事件与舒血宁注射液的关联性进行评价,包括肯定、很可能、可能、可能无关、待评价、无法评价。

1.10 数据标准化

参照西医 ICD-10 疾病分类对西医诊断进行规范化;参照《中华人民共和国国家标准—中医病证分类与代码》(GB/T15657-1995)^[4]对中医诊断标准化;采用 ATC 编码对药品名称进行标准化;采用 MedDAR (24.0 版本)对不良反应/事件名称及所属系统进行标准化。

1.11 数据统计分析方法

采用 SAS9.4 统计分析软件进行数据统计与分析。定量指标的描述使用例数、 $\bar{x} \pm s$ 、中位数、最小值和最大值;分类指标的描述使用各类的例数和百分数。不良反应发生风险因素分析采用 Logistic 回归,多因素分析采用逐步回归法,以风险比(odds ratio, OR)及其 95%置信区间(confidence interval, CI)评价因素影响大小。所有因素先采用单因素分析,并将 $P \leq 0.20$ 的因素纳入多因素分析。

2 结果

2.1 监测完成情况及患者人口学特征

39家医疗机构共监测使用舒血宁注射液的患者9735例,其中男性4346例,占比44.64%,女性5389例,占比55.36%。患者平均年龄(63.72±10.88)岁。

2.2 舒血宁注射液使用情况

监测的9735例首次使用舒血宁注射液患者比例和非首次使用的基本相当,分别为49.92%和50.08%,平均用药时间(7.02±3.19)d。从用法用量来看,基本上都是每天连续给药,选择的溶媒主要是5%葡萄糖(69.46%)或0.9%生理盐水(29.58%)。单次给药剂量绝大多数在15或20 mL(89.73%),其次是10 mL(7.64%),其他单次给药剂量很少。每次静滴时间平均(1.18±0.44)h。见表1。

表1 被监测患者治疗期间舒血宁注射液的使用情况

Table 1 Service condition of Shuxuening Injection during treatment of monitored patients

指标	数据
首次使用比例/%	49.92
平均用药时间/d ($\bar{x} \pm s$)	7.02±3.19
单次注射持续时间/h ($\bar{x} \pm s$)	1.18±0.44
配液间隔时间/min ($\bar{x} \pm s$)	9.06±15.97
每天1次给药比例/%	99.96
单次给药剂量构成/%	
5 mL	0.32
10 mL	7.64
12.5 mL	0.05
15 mL	11.56
20 mL	78.17
25 mL	1.98
30 mL	0.25
40 mL	0.02
溶媒类型构成/%	
5%葡萄糖	69.46
10%葡萄糖	0.04
25%葡萄糖	0.13
50%葡萄糖	0.26
0.9%氯化钠	29.58
其他	0.52

2.3 不良事件和不良反应发生率

本次监测的9735例患者中,共有256例发生不良事件,不良事件发生率为2.63%。其中23例共36例次不良事件与舒血宁注射液使用有关,舒血宁注射液药物不良反应发生率为0.236%。所有不良反应均为已知的一般不良反应,未发现新的或严重不

良反应。721例单独使用舒血宁注射液的患者中,发生不良事件的患者24例,不良事件发生率为3.33%,未见相关不良反应。

2.4 不良反应表现及系统分类

23例患者共发生36例次不良反应,不良反应表现涉及心血管、神经、肌肉骨骼及结缔组织、损伤、中毒及操作并发症、呼吸、皮肤及皮下组织、全身性反应及给药部位、胃肠系统等。不良反应表现及分类见表2。

2.5 不良反应类型、发生时间及转归

根据不良反应分型,36例次不良反应中属于A型反应9例次(包括头晕、皮肤潮红各2例次,静脉炎、皮疹、恶心、胸部不适、呕吐各1例次),B型反应17例次(包括瘙痒症、皮疹、心悸、头晕各2例次,胸部不适、腹胀、咳痰、咳嗽、肢体疼痛、头痛、肿胀、恶心、呕吐各1例次),C型反应10例次(包括心悸3例次,胸部不适2例次,恶心、干呕、寒战、头晕、心悸、血压升高各1例次)。其中判定为肯定有关3例次,很可能有关17例次,可能有关15例次,无法判定1例次。36例次不良反应发生时间均在24h内,其中主要在使用舒血宁注射液0.5~24h发生(表3)。所有患者不良反应均痊愈和好转,未出现后遗症和死亡。

2.6 不良反应人群特点及用药特征

2.6.1 年龄和性别 23例不良反应患者中,男性10例,女性13例;平均年龄63.14岁,60岁以上患者15例,60岁以下患者8例。

2.6.2 西医诊断和合并疾病 23例不良反应患者用药适应证主要是心脑血管疾病,包括脑血管病后遗症(3例)、脑梗死(1例)、脑血管痉挛(5例)、隐匿性冠心病(3例)、心律失常冠心病(1例)、心绞痛(4例)及脑神经衰弱、脑萎缩、颈椎病可能、3级极高危高血压、头颅多发性脑梗死、脑供血不足(各1例)。有18例患者合并有除第一疾病诊断以外的其他疾病诊断,主要是高血压、冠心病和糖尿病。

2.6.3 中医诊断 不良反应患者中9例患者有中医诊断,分别是胸痹4例、中风2例、头晕头痛3例。

2.6.4 既往不良反应史 23例不良反应患者中,仅3例患者有既往不良反应史,包括皮疹2例,瘙痒1例。

2.6.5 舒血宁注射液用药特征及合并用药 23例不良反应患者使用舒血宁注射液均采用静脉滴注的

表2 不良反应系统分类及表现

Table 2 Systematic classification and manifestation of adverse reactions

不良反应系统分类及表现	例次	n/例	发生率/%	不良反应系统分类及表现	例次	n/例	发生率/%
心血管系统	6	6	0.062	皮肤及皮下组织类疾病	5	4	0.041
心悸	5	5	0.051	皮疹	3	2	0.021
血压升高	1	1	0.010	瘙痒症	2	2	0.021
各类神经系统疾病	6	5	0.051	全身性疾病及给药部位各种反应	8	7	0.072
头痛	1	1	0.010	胸部不适	4	4	0.041
头晕	5	5	0.051	皮肤潮红	2	2	0.021
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	1	1	0.010	寒战	1	1	0.010
肢体疼痛	1	1	0.010	肿胀	1	1	0.010
各类损伤、中毒及操作并发症	1	1	0.010	胃肠系统疾病	7	5	0.051
静脉炎	1	1	0.010	恶心	3	3	0.031
呼吸系统、胸及纵隔疾病	2	1	0.010	腹胀	1	1	0.010
咳嗽	1	1	0.010	呕吐	2	2	0.021
咳痰	1	1	0.010	干呕	1	1	0.010

表3 不良反应发生时间分布

Table 3 Time distribution of adverse reactions

出现不良反应距最近一次开始注射时间	n/例 (占比/%)
0~0.5 h	10 (27.78)
0.5~1 h	12 (33.33)
1~24 h	14 (38.89)
>24 h	0 (0)

方式,其中21例为首次使用;单次给药剂量以20 mL为主(14例),15 mL 6例,25 mL 2例,5 mL 1例;溶媒方面,18例使用5%葡萄糖,5例使用0.5%生理盐水;配液后放置时间在10 min以内11例,10~30 min 3例,30 min以上9例。23例不良反应患者均合并使用其他注射液,其中有3例同时注射,合并使用其他注射剂情况见表4。

2.6.6 出现不良反应距离最近一次用药时间 23例不良反应中,11例发生在舒血宁注射液静脉点滴过程中,11例发生在舒血宁注射液静滴结束后使用

表4 不良反应患者合并使用其他注射剂情况

Table 4 Combined use of other injections in patients with adverse reactions

注射剂	n/例 (占比/%)
天麻素注射液	5 (21.74)
川芎嗪注射液	5 (21.74)
地塞米松注射液	4 (17.39)
血塞通注射液	3 (13.04)
氨溴索注射液	3 (13.04)
脑蛋白类注射液	3 (13.04)
氨茶碱注射液	2 (8.70)

其他注射液静滴过程中,1例无法确定和舒血宁注射液使用时间的关系。

2.6.7 不良反应转归处理 36例次不良反应中,原剂量继续使用的有7例次(19.44%),完全停用的有29例次(80.56%)。采取对症处理的21例次(58.33%),不良反应最终转归痊愈的19例次(52.78%),好转17例次(47.22%),未出现后遗症和死亡。所有不良反应对原患疾病的影响均不明显。

2.7 舒血宁注射液不良反应影响因素分析

对患者的基本信息包括性别、年龄、体质量指数、就诊医院信息、既往病史、既往过敏信息、合并疾病等信息进行单因素分析,最终得出 $P \leq 0.20$ 的影响因素有(1)人口学信息:体质量、体质量指数分级、既往是否有不良反应、既往不良反应表现为皮疹或瘙痒;(2)本次使用舒血宁注射液原因:西医诊断脑栓塞、中医诊断眩晕;(3)合并疾病:颈椎病、支气管炎、脑血管供血不足、高原性心脏病、高同型半胱氨酸血症;(4)舒血宁注射液的使用情况:首次使用舒血宁注射液、用药天数、单次注射持续时间、配液间隔时间、单次给药剂量、是否推荐剂量、是否推荐溶媒剂量、给药浓度;(5)是否有顺序合并使用其他注射液:合并其他注射液;(6)顺序合并使用注射液类型:合并活血祛瘀剂;(7)合并使用药物:天麻素注射剂、血塞通注射剂、川芎嗪注射剂、氨茶碱注射剂。为探索影响舒血宁注射液药物不良反应的影响因素,选择患者人口统计学特征、既往不良反应表现、适应证、合并疾病、舒血宁注射液使用情况、合并使用注射液等相关变量为自变量,以患者是否发生不良反应为

因变量建立 Logistic 逐步回归模型 (模型自变量进入水准 0.1, 剔除水准 0.2), 模型变量及其编码见表 5。逐步回归多因素分析结果显示, 合并高同型半胱氨酸血症、首次使用舒血宁注射液、用药时间、

单次注射持续时间及使用舒血宁注射液时合并使用川芎嗪类注射液、氨茶碱类注射液对不良反应发生的影响均有统计学意义, 提示为危险因素。回归结果见表 6。

表 5 Logistic 回归纳入变量及其编码

Table 5 Variable and their codes of logistic regression

因素	编码	因素	编码
年龄/岁	1=0~, 2=60~	配液间隔时间/min	1=0~, 2=10~, 3=30~
体质量指数分级	1=偏瘦及正常, 2=过重及肥胖	单次给药剂量/mL	1=5~, 2=15~, 3=20~, 4=25~
不良反应表现: 皮疹	0=无, 1=有	是否推荐剂量	1=是, 2=否
不良反应表现: 瘙痒	0=无, 1=有	推荐溶媒剂量	1=是, 2=否
适应证: 脑栓塞	0=无, 1=有	给药浓度	1=0~, 2=0.04~, 3=0.08~, 4=0.12~
中医诊断: 眩晕	0=无, 1=有	滴速(滴·min ⁻¹)	1=0~, 2=60~
合并疾病: 颈椎病	0=无, 1=有	合并其他注射液	0=否, 1=是
合并疾病: 支气管炎	0=无, 1=有	同时使用其他注射液	0=否, 1=是
合并疾病: 脑血管供血不足	0=无, 1=有	合并使用非注射剂	0=无, 1=有
合并疾病: 高原性心脏病	0=无, 1=有	合并使用活血祛瘀剂	0=无, 1=有
合并疾病: 高同型半胱氨酸血症	0=无, 1=有	合并使用天麻素注射液	0=无, 1=有
首次使用舒血宁注射液	0=否, 1=是	合并使用血塞通注射液	0=无, 1=有
用药时间/d	1=0~, 2=3~, 3=6~	合并使用川芎嗪注射液	0=无, 1=有
单次注射持续时间/h	1=0~, 2=0.5~, 3=1~	合并使用氨茶碱注射液	0=无, 1=有

表 6 Logistic 回归分析结果

Table 6 Results of logistic regression analysis*

因素	回归系数	标准误差	Wald χ^2	P 值	OR (95%CI)
常量	-1.945 9	1.042 4	3.484 6	0.061 9	
高同型半胱氨酸血症	4.111 8	1.262 8	10.602 3	0.001 1	61.055 (5.139, 725.448)
首次使用	2.365 4	0.760 8	9.665 5	0.001 9	10.648 (2.397, 47.306)
用药时间					
3~6 d	-1.942 5	0.488 5	15.814 3	<0.000 1	0.143 (0.055, 0.373)
6 d 以上	-5.639 8	1.059 6	28.332 0	<0.000 1	0.004 (<0.001, 0.028)
单次注射持续时间					
0.5~1 h	-3.039 3	0.768 1	15.657 8	<0.000 1	0.048 (0.011, 0.216)
1 h 以上	-4.523 2	0.790 0	32.782 9	<0.000 1	0.011 (0.002, 0.051)
合并使用川芎嗪注射液	2.382 5	0.592 0	16.196 8	<0.000 1	10.832 (3.395, 34.564)
合并使用氨茶碱注射液	3.304 6	0.868 5	14.476 4	0.000 1	27.237 (4.964, 149.433)

*模型拟合信息: 赤池信息准则 (AIC) = 195.275, $\chi^2 = 88.683 1$, $P < 0.000 1$

*model fitting information: akaike information criterion (AIC) = 195.275, $\chi^2 = 88.683 1$, $P < 0.000 1$

3 讨论

近年来, 中药注射剂不良反应的相关报道引起社会的广泛关注, 其适应证相对宽泛, 临床应用把控不严, 对于辨证还是辨病给药, 临床存在较大争议, 且伴随中药注射剂临床使用率的提高, 其不良反应发生率也明显升高, 其安全性遭到社会质疑^[21-22]。因此, 中药注射剂临床合理应用的监管尤为重要, 提高临床用药合理性、保障患者安全、完善中药注射剂用药安全性监测体系、提高临床中药注射剂的

规范使用率是当今需要考虑的临床实际问题^[23-24]。

本次监测的 9735 例患者中, 共 256 例患者发生不良事件, 不良事件发生率为 2.63%; 共 23 例患者发生不良反应 36 例次, 均为已知的一般不良反应, 不良反应发生率为 0.236%, 属于偶见不良反应, 且均发生在合并顺序使用其他注射液的人群中, 无严重不良反应及非预期不良反应发生, 说明舒血宁注射液的安全性良好。与吴婷婷^[25]研究结果不同, 其研究中严重不良反应发生率为 2.4%, 但由于其纳

入患者较少(208例),考虑主要受到个体因素影响,仍需进一步论证。监测中涉及最多的系统为全身性疾病及给药部位各种反应发生8例次,包括胸部不适、皮肤潮红、肿胀、寒战;其次,胃肠系统损伤7例次,包括恶心、腹胀、呕吐、干呕;各类神经系统损害6例次,包括头痛、头晕;心血管系统6例次,分别为心悸、血压升高;皮肤及皮下组织类疾病5例次,包括皮疹、瘙痒症;另外,咳嗽、咳痰、肢体疼痛、静脉炎各1例次。主要在使用舒血宁注射液0.5~24 h发生。这与姜俊杰等^[26]研究结果有一定差异,其研究报道中使用舒血宁注射液2 h时不良反应发生率较高,时间范围更小,考虑可能与本研究不良反应时间取值范围有关,仍待后续研究进一步论证。本研究提示舒血宁注射液诱发的不良反应出现时间较快,临床使用时需要医护人员做好用药30 min至24 h的观察。本次监测中发现,皮肤及皮下组织类损伤均发生于舒血宁注射液静注过程,多持续0.5~1 h;全身性疾病及给药部位各种反应多发生于注射结束后的2 h内;胃肠系统损伤多发生在舒血宁注射液静注结束后的2~3 h。所有不良反应对原患疾病的影响均不明显,且转归为痊愈和好转。说明书提示需着重关注出血风险及加强肝功能监测,但本次监测中未收集到相关的不良反应,可能与样本量较少有关。

通过单因素及多因素 Logistic 回归提示,用药3~5 d和6 d及以上发生不良反应的风险分别较用药3 d以下降低86%、99.6%;考虑在23例不良反应患者中,11例(45.8%)只接受1 d治疗,3例(12.5%)接受2 d治疗,4例(16.6%)接受4 d治疗,1例(4.1%)接受6 d治疗。用药时长越长发生不良反应的风险越低,可能与治疗过程中部分受试者因出现不良反应而停止接受治疗有关。本研究无法获得用药时长的相关结论。根据结果中多因素分析提示,合并高同型半胱氨酸血症、首次使用舒血宁注射液、用药时长、单次注射持续时间及使用舒血宁时合并使用川芎嗪类注射液、氨茶碱类注射液为不良反应发生的危险因素。可能与合并高同型半胱氨酸血症的患者发生心脑血管和神经系统疾病、糖尿病、慢性肾脏疾病、骨质疏松症、不良妊娠的概率更高有关,尤其对于老年人群来说,其身体对于疾病耐受力更低,合并糖尿病、肾病等基础疾病会增加不良反应的发生风险^[27-28];既往使用过舒血宁注射液的患者若发生不良反应,可能不会二次使

用,这也是为何首次使用舒血宁注射液可能不良反应发生风险更高的原因,首次用药更应严格控制输注速度和用药指征,加强监护^[29];单次注射持续时间越短,显示安全性风险越高,但既往研究中未见相关报道,其作用机制尚不明确,有待后续进一步证实;合并使用川芎嗪类、氨茶碱类注射液不排除药物间相互作用产生的不良反应,既往研究中也曾提出舒血宁注射液与氨茶碱类药物存在配伍禁忌^[30],但合并川芎嗪类、氨茶碱类注射液不良反应发生的作用机制并不明确。总体分析结果与舒血宁注射液说明书注意事项一致,但本研究不良反应数量较少,仍需进一步验证。

根据上述分析结果制定相关风险管理措施,如加强对临床医护合理用药方面的培训,规范记录患者合并疾病信息,对合并糖尿病、肾病等基础疾病人群进行限定,使用药风险降到最小,保证临床用药安全。

本研究按照多阶段抽样选择样本医疗机构,采用全院监测方法,样本人群有很好的代表性,且随访周期足以观察不良反应的全部转归过程,对风险管控措施的完善具有指导意义。对舒血宁注射液不良反应的相关危险因素进行分析,进一步明确使用风险,指导临床应用。但由于各种原因,本研究存在一定局限性:首先真实世界数据质量控制较难,可能存在患者不良反应漏报情况,或由于研究者水平有限,影响结果准确性,故临床诊疗规范性记录尤为重要;其次,一级医院纳入患者比例较高或住院患者比例较高,都可能导致研究结果的偏倚;最后,由于安全性较好,未观察到严重不良反应,没有进行巢式病例-对照研究,后续可以开展更大样本量研究。

通过本次集中监测证实舒血宁注射液在临床使用中不良反应少,不良反应发生率低,安全性良好,并提示合并高同型半胱氨酸血症、首次使用舒血宁注射液、用药时长、单次注射持续时间及合并使用川芎嗪类、氨茶碱类注射液时应特别注意使用风险。

参研中心:黑龙江中医药大学附属第二医院、保定市兰池区兰园社区卫生服务站、保定市涿源县白石山镇卫生院、保定市涿源县南马庄卫生院、保定市涿源县南屯乡卫生院、承德市隆化县中医院、哈尔滨市道里区太平人民医院、哈尔滨市道里区新农镇卫生院、哈尔滨市道外区巨源卫生院、哈尔滨市道外区民主乡卫生院、哈尔滨市道外区团结镇卫生院、哈尔滨市木兰镇卫生院、哈尔滨市南岗区红旗满族乡卫

生院、哈尔滨市南岗区王岗镇卫生院、哈尔滨市松北区万宝镇卫生院、天津市城区社区服务中心、天津小梁乡卫生院、槐中路社区卫生服务站、昆明仁华医院、兰西县平山镇中心医院、临沂市费县人民医院、石家庄高新区宋营镇卫生院、石家庄市长安区桃园社区卫生服务中心、辛集市王口镇卫生院、新绛县店头乡卫生院、新绛县横桥镇卫生院、新绛县柳泉乡卫生院、宣威云峰医院、云南省开远工人医院、运城市盐湖区大渠卫生服务院、运城市盐湖区南城社区卫生服务中心内西姚分中心、运城市盐湖区西城办事处社区卫生服务中心、运城市盐湖区席张乡卫生院、运城市盐湖区泓芝驿卫生院、运城市稷山县蔡村乡卫生院、枣庄市永安镇卫生院、涑源县王安镇中心卫生院、滕州市西岗中心卫生院、稷山县太阳乡卫生院、稷山县稷峰镇卫生院管村分院。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 张兆旺. 中药药剂学 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2003: 228.
- [2] 翟宇瑶, 段万里, 薛小荣, 等. 基于德尔菲法构建中药注射剂临床应用评价指标体系的研究 [J]. 药物流行病学杂志, 2021, 30(2): 110-115.
- [3] 邹凤丹, 李永林, 纪亚明, 等. 中药注射剂不良反应/事件回顾性分析 [J]. 中成药, 2021, 43(1): 285-288.
- [4] 吴志玮. 医院中药注射剂的管理对策研究 [J]. 中医药管理杂志, 2021, 29(19): 87-89.
- [5] 夏旭东, 程伟高, 周明, 等. 基于真实世界数据的清开灵注射液不良反应信号挖掘与分析 [J]. 中草药, 2023, 54(4): 1220-1227.
- [6] 翟静波, 张俊华, 阎小妍, 等. 中药注射剂安全性医院集中监测研究的统计分析相关问题及对策 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2017, 19(1): 166-170.
- [7] 国家药品不良反应监测中心. 药品不良反应信息通报 [EB/OL]. (2020-06-09) [2021-11-16]. <https://www.nmpa.gov.cn/so/s?qt=%E8%8D%AF%E5%93%81%E4%B8%8D%E8%89%AF%E5%8F%8D%E5%BA%94%E4%BF%A1%E6%81%AF%E9%80%9A%E6%8A%A5%EF%BC%88%E7%AC%AC&siteCode=bm35000001&tab=all&toolsStatus=1>.
- [8] 国家药品不良反应监测年度报告(2020年) [EB/OL]. (2021-03-06) [2021-09-17]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/gzwj/gzwjyp/20210325170127199.html>.
- [9] 彭杰, 李洁琼, 熊元元. 舒血宁注射液对急性脑梗死病人血液流变学及生活质量的影响 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2021, 19(11): 1914-1916.
- [10] 李佳娜, 艾世宜, 李星. 舒血宁注射液辅助治疗对冠心病心绞痛患者预后及血清结缔组织生长因子、转化生长因子的影响 [J]. 山西医药杂志, 2021, 50(9): 1506-1508.
- [11] 徐明昌, 徐锦锦, 邵艳敏. 舒血宁注射液治疗对急性脑梗死后神经功能缺损及认知功能的影响 [J]. 新中医, 2021, 53(5): 63-65.
- [12] 甄永生. 舒血宁注射液联合长春西汀治疗突发性耳聋的疗效及对血管内皮功能的影响 [J]. 现代诊断与治疗, 2020, 31(19): 3030-3032.
- [13] 黄涯, 何天麦, 韩松洁, 等. 舒血宁注射液临床证据评价及其效应特点 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2018, 20(10): 1754-1760.
- [14] 王俊依. 舒血宁注射液联合早期作业治疗脑卒中恢复期临床研究 [J]. 新中医, 2022, 54(16): 65-68.
- [15] 高亚, 刘明, 施树珍, 等. 舒血宁注射液的系统评价再评价 [J]. 中国中药杂志, 2021, 46(14): 3712-3721.
- [16] 顾莹. 舒血宁注射液联合无创正压通气对老年慢性阻塞性肺疾病合并呼吸衰竭患者的影响 [J]. 血栓与止血学, 2022, 28(3): 429-430.
- [17] 郭春英, 宁召臣, 董鹏志, 等. 无标记细胞检测方法揭示舒血宁注射液对血栓素 A₂ 受体亚型的选择性抑制作用 [J]. 中药药理与临床, 2017, 33(2): 86-91.
- [18] 蔡松泉, 蔡予. 舒血宁注射液治疗急性脑梗死的疗效及其作用机制 [J]. 吉林医学, 2017, 38(8): 1527-1528.
- [19] 焦光美, 单海雷, 张晓璇, 等. 舒血宁注射液对急性脑梗死大鼠脑组织的保护作用及其机制 [J]. 吉林大学学报: 医学版, 2020, 46(3): 557-562.
- [20] Strom B L, Kimmel S E. *Course of Drug Epidemiology* [M]. New York: John Wiley & Sons (Asia) Pte Ltd., 2008: 28.
- [21] 谭喜莹, 任发燕, 王超. 合理用药监测系统在中药注射剂使用中的作用分析 [J]. 药学与临床研究, 2020, 28(6): 470-472.
- [22] 王珂欣, 高丽, 秦雪梅, 等. 中药注射剂色差与安全性研究进展 [J]. 中草药, 2019, 50(9): 2219-2223.
- [23] 何晓其. 用药合理性与安全性监测在中药注射剂监管中的应用 [J]. 中医药管理杂志, 2021, 29(13): 132-133.
- [24] 于瑞, 王建茹, 彭广操, 等. 中药注射液防治蒽环类药物所致心脏毒性的系统评价 [J]. 中草药, 2021, 52(10): 3051-3060.
- [25] 吴婷婷. 西安市 2013—2017 年舒血宁注射液药品不良反应报告回顾分析 [J]. 医药导报, 2019, 38(1): 49-53.
- [26] 姜俊杰, 谢雁鸣, 张寅, 等. 30209 例舒血宁注射液安全性医院集中监测研究 [J]. 中国中药杂志, 2017, 42(15): 2883-2888.
- [27] 李乃谦. 活血化痰中药临床应用不良反应分析 [J]. 海峡药学, 2019, 31(3): 272-273.
- [28] 张国领, 张林, 刘桂萍. 高同型半胱氨酸血症的临床研究进展 [J]. 中国医药导报, 2018, 15(20): 29-32.
- [29] 张晓娟, 刘娟. 盐酸莫西沙星注射液致静脉炎不良反应分析 [J]. 北方药学, 2019, 16(9): 187-189.
- [30] 李艳玲, 韩玉娥, 魏云英. 舒血宁与氨茶碱存在配伍反应 [J]. 河北职工医学院学报, 2005, 22(4): 21.

[责任编辑 潘明佳]