

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2020.14.006

2014年至2018年重庆市4家二甲医院中药注射剂不良反应分析*

杨菊¹, 范治国², 张玉方³, 王莉⁴, 冉毅¹, 周春巧², 杨军宣^{5△}

(1. 重庆市巴南区第二人民医院, 重庆 400054; 2. 重庆两江新区第一人民医院, 重庆 401121; 3. 重庆市红十字会医院·江北区人民医院, 重庆 400020; 4. 重庆市南岸区人民医院, 重庆 400060; 5. 重庆医科大学中医药学院, 重庆 400016)

摘要:目的 为临床合理使用中药注射剂提供参考。方法 对重庆市不同区域4家二甲医院2014年至2018年发生的中药注射剂药品不良反应(ADR)进行统计及分析。结果 210例中药注射剂ADR患者中,男女比例为1:1.47,多为40岁以上;13例(6.19%)明确既往有药物过敏史,138例(65.71%)明确无药物过敏史;涉及的30种中药注射剂中引发ADR最多的为痰热清注射液(41例,19.52%);95例ADR由心脑血管疾病治疗药物引起,涉及15个药品;124例(59.05%)为一般ADR,85例(40.48%)为新的一般ADR,1例(0.48%)为严重ADR;103例(49.05%)累及器官/系统为皮肤及其附件;65例(30.95%)治愈,140例(66.67%)好转。结论 中药注射剂ADR的发生与患者个体差异、药物本身及医务人员的操作规范性有关,因此临床使用中药注射剂时应详细了解患者情况,合理用药、规范操作,同时应加强ADR的监测。

关键词: 中药注射剂;药品不良反应;合理用药

中图分类号:R932;R288

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2020)14-0018-03

Analysis on the Adverse Reactions Induced by Traditional Chinese Medicine Injections in 4 Second-Class Level-A Hospitals in Chongqing from 2014 to 2018

YANG Ju¹, FAN Zhiguo², ZHANG Yufang³, WANG Li⁴, RAN Yi¹, ZHOU Chunqiao², YANG Junxuan⁵

(1. Banan District Second People's Hospital, Chongqing, China 400054; 2. The First People's Hospital of Chongqing Liang Jiang New Area, Chongqing, China 401121; 3. Chongqing Red Cross Hospital · People's Hospital of Jiangbei District, Chongqing, China 400020; 4. Nanan District People's Hospital, Chongqing, China 400060; 5. College of Traditional Chinese Medicine, Chongqing Medical University, Chongqing, China 400016)

Abstract: Objective To provide reference for the rational use of traditional Chinese medicine (TCM) injections in clinic.

Methods Statistics and analysis were made on the adverse drug reaction (ADR) of TCM injections from 2014 to 2018 in 4 second-class level-A hospitals in different regions of Chongqing. **Results** Among the 210 patients with ADR of TCM injections, the ratio of male to female was 1:1.47, and most patients were over 40 years old; 13 cases (6.19%) confirmed that there was a history of drug allergy, and 138 cases (65.71%) had no history of drug allergy; among the 30 kinds of TCM injections, the most induced ADR was Tanreqing Injection (41 cases, 19.52%); 95 cases ADR is caused by cardiovascular and cerebrovascular disease drugs, involving 15 drugs; 124 cases (59.05%) were general ADR, 85 cases (40.48%) were new general ADR, 1 case (0.48%) was severe ADR; 103 cases (49.05%) of the affected organs/systems were skin and its accessories; 65 cases (30.95%) were cured, and 140 (66.67%) cases were improved. **Conclusion** The occurrence of ADR of TCM injections is related to the individual differences of patients, the drug itself and the standardization of the operation of medical personnel. Therefore, when using TCM injections, we should understand the patients' situation in detail, rationally use drugs, and standardize the operational steps. Meanwhile, we should also strengthen the ADR monitoring.

Key words: traditional Chinese medicine injections; adverse drug reactions; rational drug use

中药注射剂具有起效迅速、生物利用度高、疗效确切等优势,临床使用广泛,其年销售额已超300亿元,占医院中药销售额的1/3^[1]。随着中药注射剂在临床中使用频率的增加,其不良事件发生率也逐年增长^[2]。药品不良反应(ADR)是导致死亡的主要原因之一,与中药注射剂相关的ADR报告占与中药制剂相关ADR报告的80%以上^[1],具体药品包括鱼腥草注射液、茵栀黄注射液、葛根素注射液和刺五加注射液等^[3]。重庆地处西南地区,基层医务人员及患者比较偏爱中医药,中药注射

剂的应用较常见。本研究中旨在考察中药注射剂临床ADR发生的特点及规律,探讨引发ADR的可能因素,为临床合理、安全用药提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 资料来源

选取重庆市不同区域4家二甲综合医院2014年至2018年上报至国家药品不良反应监测系统的中药注射剂致ADR 210例患者的临床资料,包括患者性别、年龄、过敏史、涉及药物、ADR类型、严重程度、累及器官/

*基金项目:重庆市巴南区2018年度科技项目[巴南科委发<2018>25号]。

第一作者:杨菊,女,副主任药师,研究方向为医院药学、抗肿瘤药学,(电话)023-62867393(电子信箱)907400631@qq.com。

△通信作者:杨军宣,男,副研究员,研究方向为中药质量控制,(电话)023-65712064(电子信箱)yjxhawk@sina.com。

系统及临床表现、转归等,信息完整,排除非中药注射剂致ADR病例。

1.2 方法

按《药品不良反应报告和监测管理办法》^[4],对所收集的中药注射剂ADR病例进行分类、整理,采用Excel 2016版软件和手工筛选的方法对ADR报告中所涉及的临床资料进行统计、汇总,结合药品说明书、《中药注射剂临床使用基本原则》^[5]等对所有中药注射剂ADR进行分析和评价。

2 结果

2.1 患者性别和年龄

210例中药注射剂ADR患者中,男女比例为1:1.47,多为40岁以上患者。详见表1。

表1 患者性别和年龄分布(n=210)

年龄(岁)	男(例)	女(例)	合计(例)	构成比(%)
<1	1	0	1	0.48
1~10	6	8	14	6.67
11~20	1	4	5	2.38
21~30	4	11	15	7.14
31~40	7	15	22	10.48
41~50	13	18	31	14.76
51~60	13	20	33	15.71
61~70	18	23	41	19.52
71~80	13	15	28	13.33
>80	9	11	20	9.52
合计	85	125	210	100.00

2.2 药物过敏史

138例(65.71%)无明确药物过敏史,13例(6.19%)有明确既往药物过敏史,59例(28.10%)不清楚。

2.3 药品类别

共涉及30种中药注射剂,其中15种用于心脑血管疾病,涉及95例患者。详见表2和表3。

2.4 ADR类型

210例ADR患者中,一般ADR 124例(59.05%),新的一般ADR 85例(40.48%),已知严重ADR 1例(0.48%),无新的严重ADR类型。

2.5 累及器官/系统及主要临床表现

结果见表4。

2.6 转归

治愈65例(30.95%),好转140例(66.67%),未好转1例(0.48%),结局不详4例(1.90%)。

2.7 用药科室临床药师配备情况

患者所在科室大部分配备有专科临床药师,仅5例配备情况不详。

2.8 ADR原因

结果见表5。

表2 发生ADR的中药注射剂(n=210)

药品	例数	构成比(%)	药品	例数	构成比(%)
痰热清注射液	41	19.52	疏血通注射液	3	1.43
舒血宁注射液	27	12.86	舒肝宁注射液	3	1.43
喜炎平注射液	25	11.90	莲必治注射液	2	1.43
注射用血塞通(冻干)	22	10.48	谷红注射液	2	0.95
血必净注射液	18	8.57	复方苦参注射液	2	0.95
注射用红花黄色素	7	3.33	康莱特注射液	2	0.95
注射用灯盏花素	7	3.33	参芪扶正注射液	2	0.95
丹红注射液	6	2.86	参芎葡萄糖注射液	2	0.95
康艾注射液	6	2.86	鸭胆子油乳注射液	1	0.95
注射用血栓通(冻干)	6	2.86	丹参川芎嗪注射液	1	0.48
天麻素注射液	5	2.38	黄芪注射液	1	0.48
热毒宁注射液	5	2.38	心脉隆注射液	1	0.48
红花注射液	4	1.90	肾康注射液	1	0.48
醒脑静注射液	3	1.90	注射用鹿瓜多肽	1	0.48
苦碟子注射液	3	1.43	银杏叶提取物注射液	1	0.48

表3 发生ADR的中药注射剂类别(n=210)

类别	药品数量 (个)	医院1 (个/例)	医院2 (个/例)	医院3 (个/例)	医院4 (个/例)	合计 (例)
心脑血管疾病药物	15	5/12	8/29	11/24	10/30	95
呼吸道具体药物	4	1/3	3/35	2/12	4/16	66
肿瘤药物	6	3/3	1/1	2/8	4/5	17
中枢神经药物	1	0/0	0/0	1/3	1/5	8
关节炎药物	1	0/0	0/0	1/1	0/0	1
全身感染药物	1	1/9	0/0	0/0	1/10	19
肝脏疾病药物	1	0/0	1/3	0/0	0/0	3
肾脏疾病药物	1	0/0	1/1	0/0	0/0	1
合计	30	10/27	14/69	17/48	20/66	210

表4 ADR累及器官/系统及主要临床表现(n=210)

累及器官/系统	临床表现	例数(例)	构成比(%)
皮肤及其附件	皮肤瘙痒(169)、皮疹(75)、大汗(11)、皮肤红肿(10)、 荨麻疹(8)、斑丘疹(8)、红斑(4)、疱疹(1)、湿疹(1)	103	49.05
血液循环系统	心悸(18)、心慌(8)、潮红(7)、血管发红(2)、血小板 减少(1)、心律失常(1)、面色苍白(1)、	38	18.10
消化系统	恶心(13)、呕吐(10)、腹痛(4)、胃不适(2)、腹胀(1)	27	12.86
呼吸系统	胸闷(6)、呼吸困难(5)、气促(5)、咳嗽(4)、咽喉不 适(4)、胸痛(2)、鼻塞(2)、肺部啰音(1)	25	11.90
全身性损伤	寒战(10)、发热(9)、全身疼痛(4)、抽搐(3)、水肿(2)	16	7.62
中枢神经系统	头晕(9)、头痛(5)、局部麻木(3)、口唇麻木(2)、舌麻 痹(2)、突发短暂性失语(1)、吐词不清(1)	20	9.52
用药部位损害	静脉炎(3)、局部麻木(3)、输注静脉上方出现条索 状红线(2)、输液侧局部血管或皮肤发红(2)	8	3.81
视听系统	双眼红肿刺痛(3)、视力异常(1)、双耳发烫(1)	5	2.38
泌尿系统	急性肾功能衰竭(1)	1	0.48
其他	阵发性哭闹(2)、口干(2)、肌肉跳动感(1)	5	2.38

表5 ADR 原因分析结果($n=210$)

原因	例数	构成比(%)	原因	例数	构成比(%)
药物过敏	126	60.00	溶液浓度偏大	13	6.19
药物副作用	28	13.33	溶剂选择不合适	11	5.24
不合理用药	21	10.00	其他	4	1.90
滴注速度过快	17	8.10			

3 讨论

近年来发生的中药注射剂严重 ADR 引起了人们对其安全性和潜在毒性的担忧。本研究结果显示,4 家二甲综合医院 5 年内中药注射剂 ADR 总数量偏低。其原因可能与医院规模、地理位置、人口数量及周边是否有三级综合医院有关;同时,临床药师参与合理用药全程管理工作的不断深入也有助于降低中药注射剂 ADR 发生率。二级、三级综合医院中药注射剂引起的 ADR 在患者年龄、性别构成上基本一致,且涉及药物均以理血剂为主,ADR 发生率高的注射剂均包括痰热清注射液、舒血宁注射液、注射用血栓通和喜炎平注射液^[6]。从各医院使用中药注射剂的角度分析,发生 ADR 频率最高的是用于呼吸系统疾病的痰热清注射液,但中药注射剂 ADR 主要发生于治疗心脑血管疾病的过程中。中药注射剂 ADR 可能与患者个体差异、中药注射剂本身副作用、医师未合理用药、药物配制质量浓度过大及滴注速率不合理有关。

患者年龄、性别、药物过敏史是主要的患者个体差异,影响着中药注射剂 ADR 的发生率。本研究中,共发生 210 例中药注射剂 ADR,分布于各年龄阶段,以中老年人发生率最高,男女比例为 1:1.47,与文献报道结果一致^[7]。中老年人各项组织、器官功能逐步退化,机体免疫能力及代谢功能降低,对药物敏感度增加,同时伴多种疾病,需合并用药等,导致该人群中 ADR 发生率较高^[8]。女性患者多于男性的原因可能与女性的解剖学特点及敏感程度有关^[9]。本研究中 138 例患者虽主诉无过敏史,但不能避免中药注射剂引起的 ADR,且临床常规询问患者过敏史主要针对西药,对中药注射剂过敏情况缺乏了解。

本研究中共涉及 30 种中药注射剂,ADR 临床表现呈多样化,可累及机体各系统,其中以皮肤及其附件最多,皮疹瘙痒表现最明显,亦可引起多种全身性损伤(如寒战、抽搐等)、用药局部伤害等。中药注射剂成分复杂,作用靶点多样,是导致 ADR 的重要因素之一。大分子物质鞣质、多糖及异种蛋白等成

分复杂,且均具有较强的抗原性。此外,某些小分子化合物(如绿原酸)可与体内蛋白质结合形成抗原,导致机体出现过敏反应^[10]。如痰热清注射液中的主要成分绿原酸可引起变态反应^[11]。

因此,针对 4 家医院中药注射剂 ADR 发生的可能原因,可从以下几方面预防^[12]:询问患者基本情况,医师开药前详细询问患者是否有药物过敏史,辨明病因,对症下药,同时告知患者可能出现的 ADR;重视联合用药,详细了解药物特性及配伍禁忌;严格按中药注射剂药品说明书使用,明确药物的适应证、配制方法、给药剂量及药品疗程等;重视中药注射剂 ADR 的监测及报告;提升临床药师技能,临床药师全程参与中药注射剂的使用,有效减少不合理用药。

综上所述,医务人员及患者均应正确认识中药注射剂的 ADR,医院应加大监控力度,从多环节同时着手减少其发生率,为临床安全应用中药注射剂提供保障。

参考文献:

- [1] LI H, DENG J, DENG L, et al. Safety profile of traditional Chinese herbal injection: An analysis of a spontaneous reporting system in China[J]. Pharmacoeconomics and Drug Safety, 2019, 28(7): 1002 - 1013.
- [2] 杨洪军,于振兰. 中药注射剂安全性问题文献研究[J]. 中国药房, 2017, 28(11): 1489 - 1492.
- [3] 黄华利,杨佳丹. 中药注射剂发生不良反应的医源因素调查分析[J]. 中国药房, 2010, 21(23): 2204 - 2206.
- [4] 国家卫生部. 药品不良反应报告和监测管理办法[Z]. 卫生部令第 81 号, 2011 - 05 - 04.
- [5] 国家卫生部,国家食品药品监督管理局,国家中医药管理局. 中药注射剂临床使用基本原则[Z]. 卫医政发 71 号, 2008 - 12 - 24.
- [6] 王 焱,范丽萍,宋 菊,等. 74 例中药注射剂不良反应报告分析与探讨[J]. 中国中药杂志, 2018, 43(21): 4347 - 4351.
- [7] 李素娟,樊国斌,沈钦华. 116 例中药注射液致不良反应报告的相关因素分析[J]. 抗感染药学, 2017, 14(1): 90 - 93.
- [8] 杨君燕,季丽杭. 中成药注射剂 271 例不良反应回顾性分析[J]. 中国药业, 2015, 24(4): 61 - 62.
- [9] 白顺民,李霞丽,范 哲. 2016—2017 年焦作市第二人民医院中药注射剂不良反应分析[J]. 现代药物与临床, 2019, 34(6): 1921 - 1926.
- [10] 龙 惠,于海江. 中药注射剂不良反应的特点及其相关因素分析[J]. 中国药房, 2007, 18(21): 1660 - 1662.
- [11] 张海霞. 172 例中药注射剂不良反应分析与原因探讨[J]. 中华中医药杂志, 2013, 28(2): 367 - 370.
- [12] LI H, WANG S, YUE Z, et al. Traditional Chinese herbal injection: Current status and future perspectives[J]. Fitoterapia, 2018, 129: 249 - 256.

(收稿日期:2019 - 10 - 16;修回日期:2020 - 01 - 05)

本栏目

国药控股云南有限公司

协办