

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2021.07.023

基于 Logistic 回归分析的丹参酮 II_A 磺酸钠注射液致 药品不良反应影响因素分析*

徐美玲¹, 韩宝侠², 刘玲¹, 向光芳¹, 苟小军³, 丁春梅^{4△}

(1. 重庆市第四人民医院·重庆市急救医疗中心·重庆大学附属中心医院, 重庆 400014; 2. 苏州大学附属第二医院, 江苏 苏州 215004; 3. 上海市宝山区中西医结合医院, 上海 201999; 4. 上海市浦东新区迎博社区卫生服务中心, 上海 200125)

摘要:目的 分析丹参酮 II_A 磺酸钠注射液所致药品不良反应(ADR)的影响因素。方法 收集不同地区多家医院 2014 年 1 月至 2019 年 12 月上报的丹参酮 II_A 磺酸钠注射液相关 ADR 报告 236 份, 对人群特征、ADR 发生时间、用法用量等进行回归分析, 总结影响 ADR 发生的危险因素。结果 236 例 ADR 患者中, 51 岁及以上患者居多(94.49%), 用药后 30 min 内 ADR 发生率最高(44.49%)。Logistic 回归分析结果显示, 丹参酮 II_A 磺酸钠注射液 ADR 的主要影响因素包括年龄、用药时段、单次用药剂量、溶剂量不符合药品说明书要求、联合用药、原患疾病。结论 丹参酮 II_A 磺酸钠注射液所致 ADR 发生原因较多, 临床应规范其应用, 并加强 ADR 监测, 减少 ADR 发生, 确保临床用药的安全性和合理性。

关键词: 丹参酮 II_A 磺酸钠注射液; 药品不良反应; 影响因素; Logistic 回归分析

中图分类号: R95

文献标志码: A

文章编号: 1006-4931(2021)07-0081-04

Logistic Regression Analysis on Influential Factors of Adverse Drug Reactions Caused by Sulfotanshinone Sodium Injection

XU Meiling¹, HAN Baoxia², LIU Ling¹, XIANG Guangfang¹, GOU Xiaojun³, DING Chunmei⁴

(1. The Fourth People's Hospital of Chongqing · Chongqing Emergency Medical Center · The Central Hospital of Chongqing University, Chongqing, China 400014; 2. The Second Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou, Jiangsu, China 215004; 3. Baoshan District Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Shanghai, China 201999; 4. Pudong New Area Yingbo Community Health Service Center, Shanghai, China 200125)

Abstract: **Objective** To analyze the influential factors of adverse drug reactions(ADR) caused by Sulfotanshinone Sodium Injection. **Methods** A total of 236 ADR reports related to Sulfotanshinone Sodium Injection were collected from many hospitals in different regions from January 2014 to July 2019. Regression analysis was used to analyze the population characteristics, the onset time of ADR, usage and dosage of medicines. The risk factors affecting the occurrence of ADR were summarized. **Results** Among the 236 patients with ADR, most of them were 51 years old or above(94.49%), and the occurrence of ADR was the highest within 30 min after administration(44.49%). Logistic regression analysis showed that the main influential factors of ADR caused by Sulfotanshinone Sodium Injection were as follows: age, period of medication, single dose of drug, the amount of solvent didn't meet the requirements of drug instructions, drug combination and the primary disease. **Conclusion** There are many causes of the occurrence of ADR caused by Sulfotanshinone Sodium Injection. Clinicians should standardize the clinical application, strengthen the monitoring of ADR, reduce the occurrence of ADR, and ensure the safety and rationality of clinical medication.

Key words: Sulfotanshinone Sodium Injection; adverse drug reactions; influential factors; Logistic regression analysis

丹参制剂是丹参中二萜醌类化合物丹参酮 II_A 经磺化而得的水溶性物质^[1-2], 能增加冠状动脉流量, 提高心肌耐缺氧能力, 改善缺氧心肌代谢紊乱, 抗血栓和抑制血小板聚集^[3], 在抗菌、减轻脑缺血组织炎症等方面具有一定药理作用^[4]。临床主要用于冠心病^[5]、心绞痛^[6-7]、心肌梗死^[8-9]、缺血性脑卒中^[10-11]等的辅助治疗。随着临床的广泛应用, 其药品不良反应(ADR)报道也越来越多。本研究中综合分析了 236 例丹参酮 II_A 磺

酸钠注射液 ADR 的规律和特点, 为临床合理用药提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 资料来源

从重庆、苏州、上海多家医院 ADR 监测管理系统中调取 2014 年 1 月至 2019 年 12 月丹参酮 II_A 磺酸钠注射液所致 ADR 报告, 纳入给药剂量、给药途径、ADR 发生时间及具体表现描述均完整, 排除联合用药情况不能

*基金项目: 上海市宝山区中西医结合医院科研项目[201610]。

第一作者: 徐美玲, 女, 硕士研究生, 主管药师, 研究方向为医院药学与临床药学, (电话)023-63692203(电子信箱)539858387@qq.com。

△通信作者: 丁春梅, 女, 大学本科, 副主任医师, 研究方向为临床医学, (电话)021-61345298(电子信箱)dingchunmei163@sina.com。

明确为丹参酮 II_A 磺酸钠注射液所致 ADR 的报告。

1.2 方法

采用回顾性分析法,应用 Excel 软件建立丹参酮 II_A 磺酸钠注射液 ADR 数据库。对 ADR 发生原因进行单因素、多因素 Logistic 回归分析。根据 Logistic 回归分析规定,分为自变量和因变量,自变量包括患者性别、年龄、用药过敏史、用药时段、单次给药剂量、溶剂量是否符合药品说明书要求、是否联合用药、原患疾病共 8 个变量;因变量包括全身性损害、消化系统反应、皮肤及其附件反应、循环系统反应、精神神经系统共 5 个变量。对不同类型的变量进行标准化处理。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 23.0 统计学软件分析。计数资料以率(%)表示,ADR 发生原因采用单因素、多因素 Logistic 回归分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 描述性分析

共报告 ADR 236 例。其中,一般 ADR 114 例(48.31%),新的一般 ADR 117 例(49.58%),严重 ADR 1 例(0.42%),新的严重 ADR 4 例(1.69%);ADR 累及系统/器官以循环系统(34.46%)、皮肤及其附件(31.09%)为主。详见表 1。

表 1 ADR 累及主要系统/器官和临床表现

Tab.1 Main systems/organs involved in ADR and their clinical manifestations

因变量	症状	占比(%)
全身性损害	过敏性休克,过敏样反应	2.62
消化系统	恶心呕吐,腹痛,腹泻,腹胀,呃逆,胃部不适	17.60
皮肤及其附件	皮疹,瘙痒,斑丘疹,输液部位红肿/疼痛	31.09
循环系统	心悸,心悸加重,心慌,头晕,胸闷,呼吸急促,呼吸困难,潮红,血压升高,血压降低	34.46
精神神经系统	头痛,乏力,麻木,肢体震颤,麻痹,冷汗	14.23

2.2 单因素 Logistic 分析

ADR 的发生主要集中在 60 岁及以上老年患者,发生概率为 75.00%(177/236);发生时间集中在用药 30 min 内(44.49%);溶剂量不符合药品说明书要求的占 36.86%。详见表 2。

2.3 多因素 Logistic 分析

Logistic 回归分析结果显示,全身性损害 ADR 的发生与年龄段在 50 岁及以下、60~69 岁、溶剂量不符合药品说明书要求及原患疾病为冠状动脉粥样硬化性心脏病(简称冠心病)、脑梗死有关($P < 0.05$);消化系统 ADR 的发生与用药时段在 31~60 min、大于规定剂量、溶剂量不符合药品说明书要求、联合用药及原患疾病为冠心病、脑梗死、脑动脉供血不足有关($P < 0.05$);皮肤

表 2 丹参酮 II_A 磺酸钠注射液 ADR 影响因素单因素 Logistic 分析($n = 236$)

Tab.2 The Logistic regression analysis results of single factor for ADR caused by Sulfotanshinone Sodium Injection

因素	例数(例)	百分比(%)	P 值
性别 男	73	30.93	0.046
女	163	69.07	
年龄 50 岁及以下	13	5.51	0.213
51~59 岁	46	19.49	
60~69 岁	67	28.39	
70 岁及以上	110	46.61	
药物过敏史 有	4	1.69	0.096
无	232	98.31	
用药时段 30 min 以内	105	44.49	0.000
31~60 min	45	19.07	
1~3 h	21	8.90	
3 h 以上	65	27.54	
单次给药剂量 ≤规定剂量	226	95.76	0.157
>规定剂量	10	4.24	
溶剂量是否符合要求 是	149	63.14	0.078
否	87	36.86	
是否联合用药 是	15	6.36	0.157
否	221	93.64	
原患疾病 冠心病	89	37.71	0.000
脑梗死	71	30.08	
脑动脉供血不足	46	19.49	
心肌梗死	7	2.97	
心绞痛	4	1.69	
眩晕	19	8.05	

及其附件 ADR 的发生与年龄段在 50 岁及以下、用药时段在 31~60 min 及原患疾病为冠心病、脑动脉供血不足有关($P < 0.05$);循环系统 ADR 的发生与用药时段在 1~3 h、大于规定剂量、溶剂量不符合药品说明书要求、联合用药及原患疾病为冠心病、脑梗死、脑动脉供血不足有关($P < 0.05$);精神神经系统 ADR 的发生与男性、大于规定剂量、溶剂量不符合药品说明书要求及联合用药有关($P < 0.05$)。详见表 3。

3 讨论

3.1 与性别关联性评价

236 例患者中,女性占 69.07%,性别间比较有统计学差异($P < 0.05$)。女性患者各项生理机能较男性弱,临床用药时要重视其 ADR 的监测^[12]。本研究结果显示,性别是精神神经系统 ADR 的影响因素,男性是发生精神神经系统 ADR 的危险因素;而其他系统 ADR 的发生与性别均无关。

3.2 与年龄关联性评价

丹参酮 II_A 磺酸钠注射液 ADR 的发生主要集中在

表 3 丹参酮 II_A 磺酸钠注射液 ADR 影响因素多因素 Logistic 分析

Tab. 3 The Logistic regression analysis results of multiple factors for ADR caused by Sulfotanshinone Sodium Injection

	因素	β 值	S. E. 值	Wald χ^2 值	P 值	OR 值	95% CI
全身性损害	50 岁及以下	1.447	1.519	0.907	0.009	4.250	0.216 ~ 83.517
	60 ~ 69 岁	0.061	0.966	0.004	0.034	1.063	0.160 ~ 7.061
	溶剂量不符合药品说明书要求	0.715	0.833	0.737	0.001	2.044	0.40 ~ 10.457
	冠心病	16.151	0.917	309.923	0	1.03×10^7	$1.71 \times 10^6 \sim 6.24 \times 10^7$
	脑梗死	15.969	1.258	161.050	0	8.61×10^6	$7.31 \times 10^5 \sim 1.01 \times 10^7$
消化系统	31 ~ 60 min	0.344	0.837	0.169	0.048	0.604	0.273 ~ 7.279
	大于规定剂量	0.938	1.245	0.568	0.045	2.556	0.223 ~ 29.313
	溶剂量不符合药品说明书要求	-0.534	0.465	1.317	0.025	0.586	0.236 ~ 1.459
	联合用药	-1.249	0.830	2.262	0.013	0.287	0.056 ~ 1.460
	冠心病	-16.355	1.541	112.620	0	7.89×10^{-8}	$3.85 \times 10^{-9} \sim 1.62 \times 10^{-6}$
	脑梗死	-14.745	1.734	72.275	0	3.95×10^{-7}	$1.32 \times 10^{-8} \sim 1.18 \times 10^{-5}$
	脑动脉供血不足	-16.442	1.310	157.547	0	7.23×10^{-8}	$5.55 \times 10^{-8} \sim 9.43 \times 10^{-7}$
皮肤及其附件	50 岁及以下	1.014	1.119	0.821	0.008	2.757	0.307 ~ 24.719
	31 ~ 60 min	0.491	0.559	0.773	0.023	1.634	0.148 ~ 3.623
	冠心病	-2.201	1.074	4.198	0.040	0.111	0.013 ~ 0.909
	脑动脉供血不足	-18.221	1.128	260.726	0	1.22×10^{-8}	$1.34 \times 10^{-9} \sim 1.12 \times 10^{-7}$
循环系统	1 ~ 3 h	0.788	0.747	1.115	0.029	2.200	0.509 ~ 9.507
	大于规定剂量	-14.070	0.888	250.857	0	7.75×10^{-7}	$1.36 \times 10^{-7} \sim 4.42 \times 10^{-6}$
	溶剂量不符合药品说明书要求	-0.107	0.246	14.090	0	0.899	0.236 ~ 1.459
	联合用药	0.357	0.659	0.797	0.037	1.429	0.246 ~ 3.969
	冠心病	-15.662	1.467	113.940	0	1.58×10^{-7}	$8.89 \times 10^{-9} \sim 2.80 \times 10^{-6}$
	脑梗死	-14.713	1.680	76.653	0	4.08×10^{-7}	$1.51 \times 10^{-8} \sim 1.09 \times 10^{-5}$
	脑动脉供血不足	-16.355	1.230	176.685	0	7.89×10^{-8}	$7.08 \times 10^{-9} \sim 8.80 \times 10^{-7}$
精神神经系统	男性	-0.942	0.837	1.266	0.001	2.564	0.497 ~ 13.220
	大于规定剂量	-13.332	1.245	114.713	0	1.62×10^{-6}	$1.41 \times 10^{-7} \sim 1.86 \times 10^{-5}$
	溶剂量不符合药品说明书要求	-0.715	0.833	0.737	0.039	0.489	0.096 ~ 2.502
	联合用药	-15.237	0.659	534.920	0	2.41×10^{-7}	$6.63 \times 10^{-8} \sim 8.78 \times 10^{-7}$

50 岁及以上,尤其是 60 岁以上患者,占 75.00%,这与孔飞飞等^[13]的报道结果相符。根据 2015 年《丹参酮 II_A 磺酸钠注射液临床应用专家建议》(以下简称《专家建议》)推荐,一级推荐为心肌梗死、心绞痛、冠心病;二级推荐为缺血性脑卒中^[14]。分析该药的适应证为中老年人,且该年龄段患者易患各种心脑血管系统疾病,故用药频率高于其他年龄段人群,出现 ADR 的概率相应增加。由表 3 可知,年龄是全身性损害、皮肤及其附件 ADR 的影响因素。50 岁及以下是发生全身性损害、皮肤及其附件 ADR 的危险因素。虽然未见高龄与丹参酮 II_A 磺酸钠注射液安全性相关,但在临床应用中仍不能忽视年龄因素。由于老年人机体组成成分、生物转化、排泄及对药物的反应均呈增龄性变化^[15],该药主要经肠道排泄,少量经肾脏排泄,对中老年患者来说一般不会造成大的影响,但对肾功能严重受损的高龄老年人应注意调整临床用量^[16]。同时,老年患者多合并其他基础疾病,联合用药多,均可能影响用药安全,提示该药用于高龄患者时更应把握适

应证和剂量,需密切观察症状,避免 ADR 发生。

3.3 与用药时段关联性评价

丹参酮 II_A 磺酸钠注射液 ADR 的发生时间主要在用药 30 min 及以内(44.49%),与王洪锐等^[17]的报道结果一致。因此,用药后 30 min 应注意患者情况,出现问题应立即解决。3 h 及以上发生 ADR 的概率占 27.54%,提示临床不应忽视患者用药后监测,应做到及时发现,正确处理。由表 3 可见,用药时段在 31 ~ 60 min 发生皮肤及其附件 ADR 的危险增加,可能是药物中添加的助溶剂、稳定剂等成分激活了皮肤组织的 H₁ 受体,从而引起组胺释放,使皮肤反应性增高^[17];用药时段在 1 ~ 3 h 发生循环系统 ADR 的危险增加。

3.4 与溶剂量、单次给药剂量是否符合药品说明书要求关联性评价

溶剂量选择:丹参酮 II_A 磺酸钠注射液药品说明书用法中支持静脉滴注使用 40 ~ 80 mg,用 250 ~ 500 mL 5% 葡萄糖注射液或 0.9% 氯化钠注射液稀释,36.86%

的患者使用的溶剂量未达到药品说明书要求,后续研究可关注 ADR 的发生是否与药物浓度过高相关。由表 3 可见,溶剂量不符合药品说明书要求使发生全身性损害 ADR 的危险增加,提示临床应严格按药品说明书用法用量使用。

单次给药剂量选择:丹参酮 II_A 磺酸钠注射液说明书用法用量中支持静脉滴注使用药物剂量为 40~80 mg, 95.76% 的患者使用剂量未超过规定剂量,但有 4.24% 的患者单次使用剂量超过 80 mg,即这部分患者使用的药物浓度仍高于正常浓度。由表 3 可见,单次给药大于规定剂量使消化系统发生 ADR 的危险增加,提示应严格按说明书推荐的用法用量使用。

3.5 与是否联合用药关联性评价

236 例 ADR 中,仅 6.36% 患者的病历记录了联合用药情况,考虑老年患者联合用药使用率高,不能排除部分报告未描述联合用药。联合使用的药物主要包括吡拉西坦氯化钠注射液、天麻素注射液、长春西汀注射液及奥扎格雷钠氯化钠注射液。由表 3 可见,联合用药使循环系统发生 ADR 的危险增加。《专家建议》指出,需特别注意安全性问题:由于丹参酮 II_A 磺酸钠能竞争性抑制人肝微粒体中的 CYP1A2,与 CYP1A2 底物药物(如咖啡因、对乙酰氨基酚、非那西丁等)联用会导致代谢减慢,血药浓度升高,药理作用或毒副作用增加。如必须合用时,需密切观察患者病情,必要时可适当减少或用其他药物替代^[14]。

3.6 与原患疾病关联性评价

该药药品说明书适应证为冠心病、心绞痛、心肌梗死的辅助治疗,也是《专家建议》的一级推荐适应证,二级推荐缺血性脑卒中^[14]。236 例 ADR 中,原患疾病主要为冠心病、脑梗死、脑动脉供血不足、心肌梗死、心绞痛、眩晕,无超适应证使用情况。由表 3 可见,原患疾病为冠心病是发生全身性损害、消化系统、皮肤及其附件、循环系统 ADR 的危险因素,脑梗死也是发生全身性损害、消化系统、循环系统 ADR 的危险因素,而精神神经系统的 ADR 与原患疾病无明显关系。

3.7 小结

针对丹参酮 II_A 磺酸钠注射液所致 ADR,为保证临床合理用药,应加强 ADR 的预防^[18]。在临床使用过程中,应严格掌握适应证,严格按说明书推荐的用法用量使用,按药品说明书推荐使用的溶剂和溶剂量使用,避免联合用药。另外,丹参酮 II_A 作为天然抗氧化剂^[14],极易发生氧化还原反应。因此,还需特别注意溶剂选择、配伍情况及储存环境温度。

参考文献

[1] HEO JY, IM DS. Anti-allergic effects of salvianolic acid A and

tanshinone II_A from *Salvia miltiorrhiza* determined using *in vivo* and *in vitro* experiments[J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 67: 69-77.

- [2] 袁小莲,张爱云. 静脉滴注丹参酮 II_A 磺酸钠注射液的观察和防护[J]. *中国药业*, 2009, 18(17): 60-61.
- [3] SHI Y, ZHANG WL, JIANG MT, et al. Effects of sulfotanshinone sodium injection on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin in rats *in vivo*[J]. *Xenobiotica*, 2020, 50(6): 705-712.
- [4] 宋毅,唐尧,潘晓鸥. 丹参酮抗肿瘤作用研究进展[J]. *中国医院药学杂志*, 2004, 24(10): 637-638.
- [5] 加银吉. 探析丹参酮 II_A 磺酸钠注射液佐治冠心病心绞痛疗效[J]. *世界最新医学信息文摘*, 2019, 19(62): 167.
- [6] 袁晓伟. 阿托伐他汀联合丹参酮 II_A 磺酸钠注射液治疗冠状动脉粥样硬化性心脏病心绞痛疗效[J]. *中西医结合心血管病电子杂志*, 2019, 7(11): 44-45.
- [7] YAN FF, LIU YF, LIU Y, et al. Sulfotanshinone Sodium Injection could decrease fibrinogen level and improve clinical outcomes in patients with unstable angina pectoris[J]. *Int J Cardiol*, 2009, 135(2): 254-255.
- [8] 张英,金红艳. 丹参酮 II_A 磺酸钠对急性心肌梗死缺血再灌注心肌功能及预后的影响[J]. *河北医药*, 2019, 41(16): 2424-2427.
- [9] 赵梅,郭振丰,李天时,等. 丹参酮 II_A 对大鼠实验性心肌梗死心律失常机制研究[J]. *中国医院药学杂志*, 2016, 36(17): 1452-1455.
- [10] SZE FKH, YEUNG FF, WONG E, et al. Does Danshen improve disability after acute ischemic stroke? [J]. *Acta Neurol Scand*, 2005, 111(2): 118-125.
- [11] JI B, ZHOU F, HAN L, et al. Sodium Tanshinone II_A Sulfonate Enhances Effectiveness Rt-PA Treatment in Acute Ischemic Stroke Patients Associated with Ameliorating Blood-Brain Barrier Damage[J]. *Translational Stroke Research*, 2017, 8(4): 334-340.
- [12] 于红权. 丹参酮 II_A 磺酸钠注射液所致不良反应的流行病学特点分析[J]. *中国现代药物应用*, 2015, 9(18): 164-165.
- [13] 孔飞飞,谭兴起,郭良君,等. 丹参酮 II_A 磺酸钠注射液不良反应文献分析[J]. *中国药房*, 2011, 22(35): 3339-3341.
- [14] 郑刚. 丹参酮 II_A 磺酸钠注射液临床应用专家建议[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2015, 17(12): 1261-1264.
- [15] 杨微,张文周,林晓贞,等. 注射用甘露聚糖肽不良反应因素分析[J]. *中国现代应用药学*, 2018, 35(9): 1416-1418.
- [16] 朱卫,张雷. 丹参酮 II_A 磺酸钠注射液不良反应特点及使用建议[J]. *中国药物滥用防治杂志*, 2017, 23(2): 96-98.
- [17] 王洪锐,李东,翁浩聪,等. 丹参酮 II_A 磺酸钠注射液不良反应的流行病学特征研究[J]. *中国药业*, 2014, 23(14): 43-45.
- [18] 黄映. 丹参酮 II_A 磺酸钠注射液不良反应发生的临床研究[J]. *中国中医药现代远程教育*, 2015, 13(8): 132-133.

(收稿日期:2020-08-23)