

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2021.20.003

基于我院药师咨询门诊的妊娠期中成药暴露安全性调查*

王柯静, 吕宗杰, 张小娟, 陈小红, 陈琳[△]

(重庆市妇幼保健院药剂科, 重庆 401147)

摘要:目的 为妊娠期中成药暴露人群的风险评估及用药指导提供参考。方法 以药品说明书及2015年版《中国药典(一部)》为基础, 查阅古今典籍及生殖毒性、胚胎毒性相关文献, 形成基于暴露人群的中成药妊娠期安全性信息数据库, 分析暴露中成药的品种特点及安全性证据。结果 该调查共涉及1 105个中成药, 被《中国药典(一部)》收录且标注为妊娠禁忌的有73个, 其中妊娠禁忌信息与药品说明书标注相符的有48个(65.75%); 含2015年版《中国药典(一部)》分类为“禁用”“忌用”“慎用”药材的中成药分别为46, 1, 207个, 药品说明书标注所含药材禁忌信息的有68个; 含西药成分的中成药有27个, 常用成分包括对乙酰氨基酚、马来酸氯苯那敏、咖啡因等。结论 妊娠期中成药的安全性证据不足, 且一致性较差, 部分中成药药品说明书存在妊娠期安全性信息缺失、描述不规范, 提供信息不可靠等问题。该调查可为中成药妊娠期安全性研究提供参考。

关键词:妊娠期; 中成药; 药师门诊; 安全性; 药品说明书

中图分类号: R95

文献标志码: A

文章编号: 1006-4931(2021)20-0008-06

Investigation on the Safety of Population Exposed to Chinese Patent Medicines During Pregnancy Based on the Information of Pharmacist Consultation Clinic in Our Hospital

WANG Kejing, LYU Zongjie, ZHANG Xiaojuan, CHEN Xiaohong, CHEN Lin

(Department of Pharmacy, Chongqing Health Center for Women and Children, Chongqing, China 401147)

Abstract: Objective To provide a basis for risk assessment and medication consultation for population exposed to Chinese patent medicine during pregnancy. **Methods** Based on the drug package insert and the *Chinese Pharmacopoeia* (2015 Edition, Volume I), a database of Chinese patent medicines for the safety of exposed population during pregnancy was formed by consulting ancient and modern books and modern studies on reproductive toxicity and embryotoxicity. Besides, the Chinese patent medicines were investigated and analyzed in terms of the property of variety and safety evidence for exposure during pregnancy. **Results** A total of 1 105 varieties of Chinese patent medicines were involved in this investigation, and there were 73 varieties listed in the *Chinese Pharmacopoeia* (2015 Edition, Volume I) and marked as pregnancy contraindications, of which 48 varieties (65.75%) were consistent with the labels in the drug package insert. There were respectively 46 varieties, 1 variety and 207 varieties of Chinese patent medicines containing medicinal materials categorized as "forbidden" "contraindicated" and "used with caution" for pregnancy in the *Chinese Pharmacopoeia* (2015 Edition, Volume I), and the drug package insert of 68 varieties in total were consistent with the contradictions of their contained drugs. A total of 27 varieties contained Western medicine ingredients, among which acetaminophen, chlorpheniramine maleate and caffeine were commonly used. **Conclusion** The safety evidence of Chinese patent medicines during pregnancy is insufficient and inconsistent, and there are some problems in the drug package insert of Chinese patent medicines, such as lack of safety information for pregnancy, non-standard description and unreliable information. This investigation can provide a reference for the safety study of Chinese patent medicines during pregnancy.

Key words: pregnancy; Chinese patent medicines; pharmacist consultation clinic; security; drug package insert

妊娠期中成药用药安全问题一直受历代医家重视, 从《神农本草经》记载的牛膝、瞿麦等6种“堕胎”药开始, 古今典籍记载了大量妊娠禁忌药物^[1-2]。但传统的妊娠禁忌分级理论受时代认知的局限, 主要关注药物导致的胎动不安、滑胎、堕胎等现象^[3], 未将药物致畸、致突变等作用纳入分级。现代研究从药理学、毒理学、遗传优生学等方向考察药物对生殖系统、受胎能力、胚胎发育、胎仔发育等的影响^[4], 但各研究方法之间的毒性评价标准不统一^[5], 其结论难以推广到目标人群。出于伦

理考虑, 药物临床试验也很难用于妊娠期药物的安全性研究^[1]。目前, 我国尚未建立规范、统一的中成药妊娠期安全性评价标准, 中成药妊娠期安全性证据严重不足。妊娠期中成药药物暴露的风险客观存在^[6]。为此, 我院设立妊娠期药师咨询门诊, 对无意中暴露于中成药的孕妇开展药物风险评估, 以减少药物所致出生缺陷和潜在的用药风险^[7]。本研究中以我院药师门诊咨询患者所用中成药品种为纲, 构建基于暴露人群的中成药妊娠期安全信息数据库, 分析暴露中成药的品种特点及安全

*基金项目: 重庆市科学技术委员会技术创新与应用示范项目 [cstc2018jscx-msybX0101]。

第一作者: 王柯静, 女, 硕士, 副主任药师, 研究方向为医院药学与临床药学, (电话)023-60354452 (电子信箱)wymwkj001@163.com。

[△]通信作者: 陈琳, 女, 博士, 副主任药师, 研究方向为医院药学与临床药学, (电话)023-60354447 (电子信箱)clfxmm@163.com。

性证据,针对性地为妊娠期暴露人群的风险评估及用药指导提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

收集 2017 年 10 月至 2020 年 2 月前来我院药师门诊咨询中成药的备孕及孕早期妇女风险评估和用药指导相关信息。2 288 例妇女累计使用中成药 4 849 例次,经数据清洗去掉相同的品种,共收集到 1 105 种中成药。整合药品说明书、2015 年版《中国药典(一部)》收载成方制剂及单味药材的妊娠禁忌信息,并查阅古今典籍及生殖毒理、循证药学等相关文献,梳理中成药的妊娠期安全性信息。

2 结果

2.1 药品说明书标注

1 105 种中成药中,药品说明书中的妊娠禁忌信息标注为“禁用”“忌用”“慎用”“不宜服用”的有 567 种,累计使用 2 480 人次(51.14%);标注为“医师指导下用”的有 205 种,累计使用 987 人次(20.35%);标注为“尚不明确”(未进行该项试验且无可靠参考文献归于此。)和未标注妊娠禁忌信息的有 318 种,累计使用 1 229 人次(25.35%)。详见表 1。

表 1 药品说明书标注的妊娠禁忌信息

Tab. 1 Pregnancy – contraindicated drug information labeling in package insert

药品说明书标注信息	药品品种		药品使用	
	数目(种)	构成比(%)	人次(次)	构成比(%)
禁用	247	22.35	994	20.50
尚不明确	226	20.45	752	15.51
医师指导下用	205	18.55	987	20.35
慎用	176	15.93	1 035	21.34
忌用	133	12.04	398	8.21
无相关信息	92	8.33	477	9.84
妊娠前 3 个月慎用	13	1.18	116	2.39
不宜服用	11	1.00	53	1.09
妊娠早期和中期不建议使用,妊娠晚期禁用	1	0.09	32	0.66
妊娠 12 周内禁用	1	0.09	5	0.10
合计	1 105	100.00	4 849	100.00

2.2 《中国药典》成方制剂标注

2015 年版《中国药典(一部)》共收录中成药成方制剂 1 494 种,其中妊娠期“禁用”品种 183 种,“忌用”品种 112 种,“慎用”品种 192 种^[2]。1 105 种中成药中,226 个品种被 2015 年版《中国药典(一部)》收录,标注有妊娠禁忌的品种共 73 种,包括“禁用”品种 28 种,“忌用”品种 25 种,“慎用”品种 20 种。73 个品种中有 48 个品种(65.75%)的妊娠禁忌信息与药品说明书相符。详见表 2。

2.3 含妊娠禁忌药材中成药

2015 年版《中国药典(一部)》收录“禁用”药材 37 种,

“忌用”药材 2 种,“慎用”药材 60 种^[2],共 99 种。1 105 种中成药中,含“禁用”药材的中成药 46 种,药品说明书标注为“禁用”的 21 种;含“忌用”药材天山雪莲的中成药 1 种,即复方雪莲胶囊,药品说明书标注为“忌用”;含“慎用”药材的中成药 207 种,药品说明书标注为“慎用”的 46 种;共计 68 种药品说明书标注与所含药材相符。详见表 3。同时含“禁用”和“慎用”药材的中成药共 54 种,药品说明书标注为“尚不明确”的 10 种。不含任何“禁用”“忌用”“慎用”药材的中成药共 797 种,药品说明书标注为“禁用”“忌用”“慎用”“不宜服用”的共 341 种。详见表 3。

2.4 含“禁用”药材的中成药

排名前 10 的含“禁用”药材的中成药品种中,药品说明书标注为“禁用”的 5 种,2015 年版《中国药典(一部)》成方制剂收录且标注为“禁用”的 2 种。以含“禁用”药材视为该中成药为“禁用”统计,“禁用”药材、成方制剂、药品说明书三者妊娠禁忌完全一致的仅 2 种。详见表 4。

2.5 含“慎用”药材的中成药

排名前 10 的含“慎用”药材的中成药品种中,药品说明书标注为“慎用”的 1 种,2015 年版《中国药典(一部)》成方制剂收录且标为妊娠禁忌的 2 种,分别标为“禁用”和“忌用”。详见表 5。

2.6 同时含“禁用”及“慎用”药材的中成药

1 105 种中成药中,同时含“禁用”和“慎用”药材的中成药共 54 种。使用人次排名前 10 的品种中,说明书标注为“禁用”和“忌用”的分别有 4 种和 1 种,“慎用”2 种,“尚不明确”3 种;2015 年版《中国药典(一部)》成方制剂收录 2 种均标为“禁用”。详见表 6。

2.7 含西药成分的中成药

含西药成分的中成药 27 种,包括对乙酰氨基酚、马来酸氯苯那敏、咖啡因等;丹参酮胶囊、甘霖洗剂、复方土槿皮酊、藿香正气水、脑心舒口服液辅料为乙醇,累计使用 898 人次(18.52%)。详见表 7。

3 讨论

3.1 妊娠期中成药暴露情况

中成药品种繁多,且很大部分为非处方药物(OTC),患者可在药店自行选择并随意购买^[8],孕妇暴露于中成药的可能性远高于其他药物。有研究显示,在妊娠早期,中成药是除叶酸、维生素和铁剂钙剂外使用最多的一类药物^[9]。本研究中,中成药是咨询量排名第一的药物品种,同时还考虑到有众多暴露后未能进行咨询的患者,我国妊娠期中成药暴露普遍存在。

此外,本研究中含西药成分的中成药虽仅 27 种,但累计使用构成比为 18.52%,常见西药成分包括对乙酰氨基酚、马来酸氯苯那敏、咖啡因、金刚烷胺等,是发热、

表 2 2015 年版《中国药典(一部)》收录品种标注的妊娠禁忌信息

Tab. 2 Pregnancy – contraindicated information of the varieties included in the Chinese Pharmacopoeia (2015 Edition, Volume 1)

药典标注“禁用”				药典标注“忌用”				药典标注“慎用”			
药品名称	使用人次(次)	药品说明书标注	是否相符	药品名称	使用人次(次)	药品说明书标注	是否相符	药品名称	使用人次(次)	药品说明书标注	是否相符
妇炎康片	67	禁用	是	养血清脑丸	11	禁用	否	喉疾灵胶囊	7	禁用	否
益母草分散片	63	禁用	是	颈痛颗粒	8	禁用	否	湿毒清胶囊	6	禁用	否
牛黄解毒丸	31	禁用	是	腰痹通胶囊	7	禁用	否	女金胶囊	2	禁用	否
痹祺胶囊	16	禁用	是	平消片	5	禁用	否	独一味片	48	慎用	是
小金片	13	禁用	是	三七伤药片	3	禁用	否	黄连上清片	18	慎用	是
妇科千金胶囊	12	禁用	是	颈复康颗粒	2	禁用	否	栀子金花丸	15	慎用	是
抗宫炎片	11	禁用	是	治咳川贝枇杷滴丸	2	禁用	否	鼻炎康片	14	慎用	是
通天口服液	10	禁用	是	清淋颗粒	39	忌用	是	复方黄柏洗剂	13	慎用	是
保妇康栓	8	禁用	是	云南白药	13	忌用	是	马应龙麝香痔疮膏	10	慎用	是
平消胶囊	7	禁用	是	云南白药胶囊	10	忌用	是	清咽润喉丸	7	慎用	是
肾炎康片	6	禁用	是	桂枝茯苓胶囊	9	忌用	是	防风通圣颗粒	4	慎用	是
致康胶囊	6	禁用	是	止咳宝片	8	忌用	是	牛黄上清片	2	慎用	是
妇科再造丸	4	禁用	是	泻青丸	7	忌用	是	抗感颗粒	2	慎用	是
天舒胶囊	4	禁用	是	季德胜蛇药片	5	忌用	是	清胃黄连丸	2	慎用	是
骨折挫伤胶囊	3	禁用	是	乳癖散结胶囊	3	忌用	是	血脂康胶囊	2	慎用	是
独圣活血片	2	禁用	是	五味麝香丸	2	忌用	是	女金丸	1	慎用	是
调经活血胶囊	2	禁用	是	修正消糜栓	2	忌用	是	治偏痛胶囊	1	慎用	是
腰痛宁胶囊	2	禁用	是	片仔癀	2	忌用	是	防芷鼻炎片	2	尚不明确	否
牛黄解毒胶囊	1	禁用	是	保济口服液	1	忌用	是	正天丸	7	医师指导下用	否
赶痹片	1	禁用	是	止痛化癥片	1	忌用	是	附子理中丸	2	医师指导下用	否
血府逐瘀胶囊	17	忌用	否	消痰康片	1	忌用	是				
调经丸	9	忌用	否	桂枝茯苓丸	6	慎用	否				
接骨七厘胶囊	1	忌用	否	消炎止咳片	27	尚不明确	否				
新癬片	6	慎用	否	排石颗粒	8	尚不明确	否				
银屑灵膏	2	医师指导下用	否	鼻炎通窍颗粒	2	医师指导下用	否				
龟龄集	7	尚不明确	否								
速效救心丸	4	尚不明确	否								
增抗宁胶囊	2	尚不明确	否								
合计	317				184				165		

鼻炎、上呼吸道感染的常见治疗药物,但金刚烷胺有致畸风险,大剂量使用咖啡因有致流产风险^[10]。应重点关注,并有针对性地加强科普宣传和用药教育。

3.2 妊娠期中成药安全性研究的局限性

出于伦理考虑,药物临床试验阶段排除妊娠期妇女这一特殊人群,故难在药品上市前发现潜在的生殖毒性和胚胎毒性^[1],药品上市后也很难开展大规模的临床随机对照试验对其安全性进行监测,妊娠期安全性研究资料非常缺乏。目前,中成药妊娠期安全性信息主要从三方面获取:一是利用所含药材古典籍的妊娠禁忌分级结果;二是参考现代技术对所含药材生殖发育毒性的研究结果^[15];三是依据《中国药典(一部)》及药品说明书标注的妊娠禁忌信息。

妊娠期危险性分级系统常是评估药物在妊娠期危

险性的重要工具。传统妊娠禁忌分级分为“禁用”和“慎用”,禁用药多属剧毒药,或药性作用峻猛之品,或堕胎作用较强的中药,如雄黄、斑蝥、麝香等;慎用药主要是一些活血化瘀、行气导滞和攻下药等,如红花、大黄、附子等^[11]。但现存古籍记载的妊娠禁忌信息互不统一、出入较大^[12],如黄芩是古书记载的安胎圣药,而《女科要旨》认为可“堕胎”。2015 年版《中国药典(一部)》将 487 种成方制剂及 99 种单味药材标注为妊娠禁忌^[4],并按“禁用”“忌用”“慎用”分为三级。金锐等^[3]将妊娠期中药安全性重新分为 5 个等级(禁用、忌用、慎用、不确定、医师指导下用),将传统意义上的“禁用”药品归入“忌用”范畴,定义为“具有明显‘堕胎’、致流产作用的药物”;在“禁用”范畴中新增了“规范化实验证实药物或其中某一类化学成分具有较显著的致畸、致突变或致死胎作用”

表 3 含“禁用”“忌用”“慎用”药材的中成药药品说明书妊娠禁忌信息(种)

Tab. 3 Pregnancy – contraindicated information in the package insert of Chinese patent medicine containing herbs tagged with “forbidden” “contraindicated” and “use with caution”(kind)

药品说明书 标注信息	含“禁用” 药材	含“忌用” 药材	含“慎用” 药材	同时含有“禁用”和 “慎用”药材	不含“禁用”“忌用” “慎用”药材
禁用	21	0	58	21	147
忌用	11	1	41	16	64
慎用	3	0	46	6	121
不宜服用	0	0	2	0	9
医师指导下用	3	0	14	0	188
12 周内禁用	0	0	0	1	0
妊娠前 3 个月慎用	0	0	0	0	13
妊娠早期和中期不建议使用， 妊娠晚期禁用	0	0	0	0	1
尚不明确	7	0	46	10	91
无相关信息	1	0	0	0	797
合计	46	1	207	54	

表 4 排名前 10 的含“禁用”药材的中成药妊娠禁忌信息($n=276$)

Tab. 4 Pregnancy – contraindicated drug information of the top 10 Chinese patent medicine containing herbs tagged with “forbidden” ($n=276$)

药品名称	使用人次(次)	药品说明书标注信息	药典标注信息	
			成方制剂信息	“禁用”药材明细
妇炎康片	67	禁用	禁用	三棱、莪术
枇杷止咳胶囊	45	禁用	未标注	罂粟壳
牛黄解毒丸	32	禁用	禁用	雄黄
消炎止咳片	27	尚不明确	忌用	罂粟壳
咳露口服液	23	禁用	未收录	罂粟壳
麻苈止咳糖浆	19	尚不明确	未收录	罂粟壳
咳速停糖浆	18	禁用	未收录	罂粟壳
珍贝止咳糖浆	16	尚不明确	未收录	罂粟壳
流感丸	16	尚不明确	未收录	麝香、草乌、阿魏
复方黄柏洗剂	13	慎用	未收录	蜈蚣

的界定。药品说明书的分级体系更多样,除上述“禁用”“忌用”“慎用”等分级术语外,还有“尚不明确”“在医师指导下用”“不宜服用”“不推荐用”等多元化描述。不同的分级体系间,其“禁用”“忌用”“慎用”内涵不能完全等同。妊娠禁忌分级体系不统一是制约中药安全性研究的重要原因。

以实验为基础的现代生殖毒性研究也存在一定局限性,目前多数研究为单味中药或单体成分,中药具有作用整体性、组分多样性、作用靶点和机制复杂性等特点^[5],中成药作为成方制剂,其整体毒性不能简单等同于各成分的叠加;不同研究的评价标准和毒性分级又各成体系,难以相互验证^[4];动物实验和体外替代实验脱

表 5 排名前 10 的含“慎用”药材的中成药妊娠禁忌信息($n=425$)

Tab. 5 Pregnancy – contraindicated drug information of the top 10 Chinese patent medicine containing herbs tagged with “use with caution”($n=425$)

药品名称	使用人次	药品说明书标注信息	药典标注信息	
			成方制剂信息	“慎用”药材明细
连花清瘟胶囊	97	医师指导下用	未标注	大黄
益母草分散片	63	禁用	禁用	益母草
风寒感冒颗粒	57	医师指导下用	未收录	桂枝
荆防颗粒	45	医师指导下用	未收录	枳壳
清淋颗粒	39	忌用	忌用	瞿麦、大黄
连花清瘟颗粒	29	尚不明确	未标注	大黄
三黄片	28	禁用	未标注	大黄
一清胶囊	26	尚不明确	未收录	大黄
定坤丹	22	尚不明确	未标注	西红花、益母草、肉桂、 三七、川牛膝、肉桂
胃康灵胶囊	19	慎用	未标注	三七

表 6 排名前 10 的同时含“禁用”和“慎用”药材的中成药妊娠禁忌信息($n=178$)

Tab. 6 Pregnancy – contraindicated drug information of the top 10 Chinese patent medicine containing herbs tagged with “forbidden” and “use with caution”($n=178$)

药品名称	使用人次 (次)	药品说明书 标注信息	成方制剂 信息	药典标注信息	
				“禁用”药材明细	“慎用”药材明细
胆石利通片	25	慎用	未收录	三棱	大黄、没药、乳香
前列舒通胶囊	23	尚不明确	未收录	三棱	川牛膝
麝香痔疮栓	22	慎用	未收录	麝香	冰片、人工牛黄、三七
咽喉消炎丸	19	尚不明确	未收录	雄黄	冰片、人工牛黄、蟾酥
丹莪妇康煎膏	17	禁用	未收录	三棱、莪术	三七
六神丸	16	禁用	未收录	雄黄、麝香	冰片、蟾酥
痹祺胶囊	16	忌用	禁用	马钱子粉	牛膝、三七
跌打七厘片	14	禁用	未收录	朱砂、麝香	冰片、没药、红花、乳香(制)、三七
小金片	13	禁用	禁用	麝香	木鳖子(制)、没药(制)、制草乌、 乳香(制)
祖卡木颗粒	13	尚不明确	未收录	罂粟壳	大黄

离了人体的整体代谢环境,其结果也难以直接用于中成药妊娠期暴露的风险评估。

《中国药典(一部)》是我国管理药品生产过程及质量控制的法定标准,在保障药品药效及用药安全方面具有重要意义^[13]。但中成药品种繁多,2015 年版《中国药典(一部)》收录的品种有限,由本调查结果可知,1 105 个品种的中成药被 2015 年版《中国药典(一部)》收录的品种仅 226 种,大多数药物安全性仍不明。

药品说明书是药品生产企业按国家有关法律撰写用于指导临床安全、合理用药的重要技术性资料^[14],是医务人员和患者了解药品信息的重要途径,本应作为妊娠期安全用药的第一道防线。但本调查中发现部分中成

表7 含西药成分的中成药妊娠禁忌信息 (n=898)

Tab. 7 Pregnancy - contraindicated drug information of the Chinese patent medicine containing Western medicine ingredients (n=898)

药品名称	累计使用 人次(次)	所含西药成分	说明书标注 信息
感冒灵颗粒	435	马来酸氯苯那敏、咖啡因、对乙酰氨基酚	慎用
感冒清片	148	对乙酰氨基酚、盐酸吗啡、马来酸氯苯那敏	慎用
维C银翘片	62	马来酸氯苯那敏、对乙酰氨基酚、维生素C	慎用
藿香正气水	51	乙醇(辅料)	医师指导下用
重感灵片	32	马来酸氯苯那敏、安乃近	妊娠早期和中期 不建议使用, 妊娠晚期禁用
复方感冒灵片	27	对乙酰氨基酚、马来酸氯苯那敏、咖啡因	慎用
鼻舒通片	24	马来酸氯苯那敏	慎用
陈香露白露片	16	次硝酸铋、碳酸氢钠、碳酸镁、氧化镁	禁用
丹参酮胶囊	16	乙醇(辅料)	禁用
鼻炎康片	14	马来酸氯苯那敏	慎用
感通片	13	对乙酰氨基酚、盐酸金刚烷胺	慎用
咳克平胶囊	10	马来酸氯苯那敏	慎用
感愈胶囊	9	对乙酰氨基酚、盐酸金刚烷胺	忌用
咳特灵胶囊	6	小叶榕、马来酸氯苯那敏	禁用
甘露洗剂	6	乙醇(辅料)	忌用
胃痛宁片	7	氢氧化铝	禁用
维C银翘胶囊	5	马来酸氯苯那敏、对乙酰氨基酚、维生素C	慎用
腰息痛胶囊	3	对乙酰氨基酚	尚不明确
康乐鼻炎片	2	马来酸氯苯那敏	尚不明确
新复方大青叶片	2	对乙酰氨基酚、咖啡因、异戊巴比妥、维生素C	尚不明确
消渴丸	2	格列本脲	尚不明确
金感胶囊	2	对乙酰氨基酚、盐酸金刚烷胺、马来酸氯苯那敏	慎用
安神补脑液	2	维生素B ₁	医师指导下用
重感灵胶囊	1	马来酸氯苯那敏、安乃近	慎用
胃康灵胶囊	1	颠茄浸膏	慎用
复方土槿皮酊	1	乙醇(辅料)	禁用
脑心舒口服液	1	乙醇(辅料)	无信息

药的药品说明书存在妊娠期安全性信息缺失、标注不规范、提供信息不可靠等问题。①妊娠期安全性信息缺失:本调查中有92种药品的说明书未提及任何妊娠期安全性信息,有226种药品的说明书描述为“尚不明确”。②妊娠禁忌标注不规范:说明书通常在【禁忌】或(和)【注意事项】项下标注妊娠期安全性信息。少数药品说明书两项同时标注,个别药品中标注信息矛盾。如“平消片”在【禁忌】项下标注“尚不明确”,而在【注意事项】项下标注“孕妇忌用”。③不同厂家说明书标注的禁忌信息尚不统一:同一药品不同厂家存在标注信息不同的情况,如“黄连上清片”不同厂家分别标注为“忌用”和“慎用”,与其他研究相符^[6,14];相同成分、相同用药途径但在不同剂型也存在妊娠禁忌不同的情况,如“黄连上清片”和“黄连上清胶囊”含药材成分及炮制方法均完全相

同,但黄连上清胶囊标注为“禁用”。④药品说明书标注信息与《中国药典》一致性差:本研究中中成药的药品说明书与《中国药典》禁忌标注信息不一致情况较突出,与其他研究类似^[6,15-16]。本研究纳入的1105个中成药品种中,2015年版《中国药典(一部)》收载且标注妊娠禁忌信息的共73个品种,其中仅48个品种的药品说明书与药典相符。⑤药品说明书标注信息与所含药材的禁忌信息不一致:部分药品生产企业为规避风险从严标注孕期用药风险。本研究纳入的1105种中成药中,不含任何“禁用”“忌用”“慎用”药材的中成药共797种,说明书标注“禁用”“忌用”“慎用”“不宜服用”的共341种。药品说明书严格标注易给无意中暴露的孕妇和家庭带来恐慌。与之相反,另一种情况为妊娠禁忌标注信息过于模糊。本研究中含“禁用”药材的46种中成药品种中,药品说明书标注为“尚不明确”的7种;含“慎用”药材的207种中成药品种中,药品说明书标注为“尚不明确”的46种;同时含“禁用”和“慎用”药材的54种品种中,说明书标注为“尚不明确”的也有10种。陈或等^[17]认为,由于中成药的配伍规定其药物无法随证加减,所以含有禁忌或慎用药材的中成药也就相应被视为“禁用”或“慎用”。尽管配伍和炮制可能影响处方制剂的毒性,但药品说明书标注信息不宜差之太远。

3.3 本研究的意义及局限性

妊娠期中成药的暴露一方面增加了不良妊娠结局及出生缺陷的风险;另一方面,公众在药物暴露之后难以获得可靠的药物安全性信息,给孕妇和家庭带来沉重的心理负担,无形中增加了不必要的终止妊娠风险。基于前述原因,中成药在妊娠期的安全性证据严重不足且一致性差,加强中成药妊娠期安全性的规范化研究势在必行。

本研究中以药师咨询门诊为依托,在中医理论指导下查阅、整合暴露药物各方安全性证据,逐渐形成基于暴露药物品种的妊娠期安全信息数据库;同时对咨询案例进行跟踪随访,评估药物暴露与不良妊娠结局及出生缺陷的关系,为妊娠期中成药暴露药物风险评估、合理用药指导及科普宣传提供依据,为妊娠期中成药的安全性研究提供了新思路。但妊娠结局及出生缺陷的影响因素众多,如咨询者的个人史、家族史及所用药物的暴露阶段、用量、用药途径、疗程、联用药品等多种因素均存在异质性,将进一步筛选可疑药物开展流行病学研究,以建立药物暴露与不良妊娠结局及出生缺陷的因果关系。

参考文献

- [1] 王宇光,金锐,孔祥文,等. 中药妊娠期用药的安全性等级研究[J]. 中国中药杂志,2016,41(1):150-153.
- [2] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(一部)[M]. 北京:中国医药科技出版社,2015:3-385.