

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2022.02.032

注射用红花黄色素不良反应个案报道文献分析*

伍莉^{1,2},宋良玉^{1,2},张惠^{1,2},唐志立^{1,2△},唐捷^{1,2},胡晓燕^{1,2}

(1. 四川省南充市中心医院药学部·川北医学院第二临床医院药学部,四川南充 637000; 2. 个体化药物治疗南充市重点实验室,四川南充 637000)

摘要:目的 为注射用红花黄色素的临床安全使用提供参考。方法 检索中国期刊全文数据库、维普数据库、万方数据库收录的注射用红花黄色素药品不良反应(ADR)的个案报道,检索时限为2003年1月1日至2021年6月2日,统计并分析ADR发生特点。结果 共检索到相关文献22篇,提取病例40例;患者以60~70岁人群居多(40.00%),原患疾病主要为心脏类疾病(62.50%)和骨科相关疾病(25.00%),用药剂量合理率为70.00%,溶剂选择与用量的合理率为70.00%,ADR尤其是严重ADR多在用药后30 min内发生,累及多个系统/器官,最常见的为皮肤及其附件损害(28.71%)。结论 临床应严格按药品说明书的适应证及用法用量使用注射用红花黄色素,用药后30 min内应加强监护,以便发生ADR时能及时采取措施,以降低用药风险,提高临床疗效。

关键词:注射用红花黄色素;药品不良反应;文献分析;合理用药

中图分类号:R932;R285.6

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2022)02-0119-03

Literature Analysis on Case Reports of Adverse Drug Reactions Induced by Safflower Yellow Pigment for Injection

WU Li^{1,2}, SONG Liangyu^{1,2}, ZHANG Hui^{1,2}, TANG Zhili^{1,2}, TANG Jie^{1,2}, HU Xiaoyan^{1,2}

(1. Department of Pharmacy, Nanchong Central Hospital·Department of Pharmacy, The Second Clinical Medical College of North Sichuan Medical College, Nanchong, Sichuan, China 637000; 2. Nanchong Key Laboratory of Individualized Drug Therapy, Nanchong, Sichuan, China 637000)

Abstract: Objective To provide a reference for the clinical safe use of Safflower Yellow Pigment for Injection. **Methods** The case reports of adverse drug reactions (ADRs) induced by Safflower Yellow Pigment for Injection in CNKI, VIP and WanFang database were retrieved from January 1st, 2003 to June 2nd, 2021. The occurrence characteristics of ADRs were counted and analyzed. **Results** A total of 22 related reports were retrieved and 40 cases were identified. Most of the ADRs occurred in patients aged 60 - 74 years (40.00%), the patients' primary diseases were heart diseases (62.50%) and orthopedic related diseases (25.00%), the reasonable rate of drug dose was 70.00%, and the reasonable rate of solvent selection and dosage was 70.00%. ADR, especially severe ADR, occurred within 30 min after drug administration, and ADR involved multiple systems / organs, most commonly the skin and its accessories (28.71%). **Conclusion** The Safflower Yellow Pigment for Injection should be used according the indication, usage and dosage listed in the drug instructions, intensive care should be given within 30 min after administration, immediate measures should be taken in case of ADR to reduce the risk of medication and improve clinical efficacy.

Key words: Safflower Yellow Pigment for Injection; adverse drug reactions; literature analysis; rational drug use

注射用红花黄色素具有活血化瘀、通脉止痛功效,用于治疗冠心病稳定型劳累性心绞痛且中医辨证为心血瘀阻证,症见胸痛、胸闷、心悸等。药理学研究表明,该药可改善血瘀模型家兔的全血黏度,对正常麻醉犬有增加冠状动脉血流量、降低血压、减慢心率、减小心肌耗氧量作用。注射用红花黄色素药品不良反应

(ADR)时有报道,为找出其ADR发生的规律和特点,本研究中通过检索文献,统计与分析相应个案报道中的病例,为临床安全用药提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

以“注射用红花黄色素”“不良反应”“过敏”“引起”“致”为检索词,检索中国期刊全文数据库、维普数据

*基金项目:四川省南充市重点实验室建设项目[NCKL201711];四川省南充市科技局项目[19YFZJ0038, 20YFZJ0121]。

第一作者:伍莉,女,副主任中药师,研究方向为中药学,(电子信箱)100869311@qq.com。

△通信作者:唐志立,男,大学本科,主任药师,研究方向为药事管理,(电话)0817-2243048(电子信箱)1003955916@qq.com。

[12] 陈佰义,管向东,何礼贤,等. 万古霉素临床应用中国专家共识(2011版)[J]. 中国新药与临床杂志,2011,30(8): 561-573.

[13] XU N, ZHANG Q, WU G, et al. Derivation and validation of a risk prediction model for vancomycin-associated acute kidney injury in chinese population[J]. Therapeutics and Clinical

Risk Management, 2020, 16: 539-550.

[14] ZHANG H, GAO P, WANG Y, et al. Baseline kidney function is associated with vancomycin-induced acute kidney injury in children: a prospective nested case-control study[J]. Pediatric Nephrology, 2021, 36(5): 1299-1306.

(收稿日期:2021-08-02)

库、万方数据库2003年1月1日至2021年6月2日的ADR个案报道,按患者性别、年龄、原患疾病,药物剂量、溶剂、联合用药情况,ADR发生时间、累及系统/器官、临床表现、预后情况等数据进行统计与分析,总结规律及特点。

2 结果

2.1 基本情况

共检索到个案报道22篇^[1-22],提取ADR病例40例。其中,男18例,女22例;年龄22~90岁。详见表1。原患疾病结果见表2,其中“脑血管疾病”在对应文献中未指明具体病种,且所有病例均未提及中医辨证。

表1 患者年龄分布(n=40)

Tab. 1 Distribution of patients' age(n=40)

年龄	例数	构成比(%)	年龄	例数	构成比(%)
22~44岁	4	10.00	60~74岁	16	40.00
45~59岁	9	22.50	75~90岁	11	27.50

表2 患者原患疾病情况

Tab. 2 Patients' original diseases

疾病类别	相关诊断(病例)	例数	构成比(%)
心脏病	冠心病(15),冠心病、心绞痛(2),冠心病、脑梗死(2),心悸(1),心绞痛(1),缺血性心脏病(1),急性心肌梗死(1),脑血管疾病(2)	25	62.50
骨科疾病	骨折术后(5),骨坏死(2),足外伤(1),腰椎间盘突出(1),颈椎病(1)	10	25.00
其他	糖尿病(2),突发性耳聋(1),肝硬化(1),皮肤黏膜损伤(1)	5	12.50

2.2 用药剂量、溶剂选择及联合用药

注射用红花黄色素药品说明书用法用量为每次100 mg,以0.9%氯化钠注射液250 mL稀释后静脉滴注。40例患者均为静脉滴注给药,但绝大多数未提及滴注速率。注射用红花黄色素药品说明书中的推荐剂量为每日100 mg,故28例用药剂量合理(另有2例剂量不详)。详见表3。37例溶剂类别选择正确,但仅28例按药品说明书用量配比(另有2例用药剂量不详,无法计算浓度)。详见表4。注射用红花黄色素单用34例,与其他药物合用6例,其中与左卡尼汀注射液合用3例,与盐酸氨溴索注射液合用2例,与疏血通注射液、血栓通注射液合用1例。

表3 患者用药剂量(n=40)

Tab. 3 Dosage of drugs for patients (n=40)

用量	例数	构成比(%)	用量	例数	构成比(%)
50 mg	1	2.50	300 mg	1	2.50
100 mg	28	70.00	不详	2	5.00
150 mg	8	20.00			

表4 溶剂选择及用量(n=40)

Tab. 4 Selection and dosage of solvent (n=40)

溶剂	用药剂量(mg)	溶剂用量(mL)	质量浓度(mg/mL)	例数	构成比(%)
0.9%氯化钠注射液	50	100	0.5	1	2.50
	100	250	0.4	28	70.00
	150	250	0.6	4	10.00
	150	150	1.0	1	2.50
	300	250	1.2	1	2.50
5%葡萄糖注射液	不详	250		2	5.00
	100	100		1	2.50
	100	150		1	2.50
	150	250		1	2.50

2.3 ADR发生时间、累及系统/器官及临床表现

ADR发生时间见表5。临床表现涉及多个系统/器官,以皮肤及其附件损害占比最高,主要表现为皮疹、瘙痒,详见表6。

表5 ADR发生时间分布(n=40)

Tab. 5 Distribution of ADR occurrence time(n=40)

时间	例数	构成比(%)	时间	例数	构成比(%)
0~0.5 h	25	62.50	>48 h	4	10.00
>0.5~1 h	2	5.00	输液后	4	10.00
>1~48 h	3	7.50	不详	2	5.00

表6 ADR临床表现(n=101)

Tab. 6 Clinical manifestations of ADR (n=101)

累及系统/器官	临床表现	例次	构成比(%)
皮肤及其附件	皮疹(14),瘙痒(9),荨麻疹(2),风疹(1),过敏性紫癜(1),皮下组织水肿(1),血管炎(1)	29	28.71
中枢及外周神经系统	头晕(3),头痛(3),神志不清(1),烦躁(1),脑梗死(1)	9	8.91
呼吸系统	胸闷(8),呼吸急促(5),呼吸困难(2)	15	14.85
全身性	寒战(5),体温升高(4),全身乏力(3),过敏性休克(2),全身刺痛(1)	15	14.85
五官系统	口唇苍白(2),视物不清(1),眼球充血(1),眼结膜充血(1),眼结膜发痒(1),眼眶红肿(1),鼻咽部水肿(1),喉头水肿(1),下颌面部水肿(1),面部肿胀(1),咽部灼烧感(1)	12	11.88
心血管系统	心慌(6),心悸(3),血压升高(1)	10	9.90
胃肠系统	恶心(3),呕吐(2),腹痛(1)	6	9.52
其他	流汗(2),肋骨疼痛(1),腰背部疼痛(1),四肢红肿(1)	5	4.95

2.4 不良反应及预后

40例患者中有25例症状较轻,停药并对症处理后症状缓解;13例出现胸闷、呼吸困难、喉头水肿等症状,立即停药,给予吸氧、心电监护、补液扩容、抗过敏、休

克治疗,均治愈或好转,未见死亡病例报道;1例出现过敏性紫癜,停药并对症处理后11 d内痊愈;1例出现脑梗死,未好转。

3 讨论

3.1 ADR与原患疾病

注射用红花黄色素药品说明书仅适用于中医辨证为心血瘀阻所致冠心病稳定型劳累性心绞痛。40例病例中有15例(37.5%)用于治疗冠心病、心绞痛以外的其他疾病,属超药品说明书用药。目前尚无指南推荐该药用于治疗其他疾病,因此不建议医师超适应证使用。

另外,根据《冠心病稳定型心绞痛中医诊疗指南》^[23],该病中医辨证可分为心血瘀阻证、气滞血瘀证、痰浊闭阻证、寒凝心脉证、气虚血瘀证、气阴两虚证、心肾阴虚证、心肾阳虚证,注射用红花黄色素药品说明书仅载明其适用于其中的心血瘀阻证治疗。报道的ADR中均未提及中医诊断,若药不对证易导致ADR,因此建议医师根据疾病证候合理选用中成药。

3.2 ADR与用药剂量(浓度)

22.50%的患者用药剂量偏大(另有5%的患者用药剂量不详),用药剂量偏大或药物浓度偏大,易使药物在体内蓄积,导致ADR发生。

3.3 ADR与溶剂

中药注射剂成分复杂,溶剂使用不当,可能导致药液的pH升高、药物含量及微粒数增多,升高ADR发生率。40例患者中,有3例以5%葡萄糖注射液为溶剂,属溶剂选择不当。但文献研究表明,注射用红花黄色素与5%葡萄糖注射液配伍后在8 h内外观、pH和药液含量均无明显变化,不溶性微粒数也符合药典规定,但要在临床广泛应用,还需进一步考察^[24]。目前仍建议按其药品说明书要求选择溶剂(即选用0.9%氯化钠注射液)。

3.4 ADR与其发生时间

62.50%的患者用药后30 min内出现了ADR,过敏性休克、喉头水肿、呼吸困难等较严重ADR也均发生在此时段。因此,医护人员及临床药师应及时告知患者注射用红花黄色素用药后可能出现的ADR,如有发生应及时处理,并将用药30 min内作为重点监测时段。

3.5 ADR与累及系统/器官

本研究中,注射用红花黄色素ADR累及多个系统/器官,临床表现各不相同,这与中药注射剂本身特性有关。该药成分复杂,可能通过多途径、多靶点发挥治疗作用。但各成分的药理学作用和代谢途径尚未完全清楚,发挥作用的有效成分也可能是导致ADR的主要成分,从而引起累及多个系统/器官的ADR,有待后续进一步研究。

参考文献

[1] 李晓东,彭芳.注射用红花黄色素致颈部水肿1例[J].

医药导报,2021,40(4):556-557.

[2] 田旭,张红梅,孙丽蕊,等.注射用红花黄色素致急性荨麻疹伴喉头水肿1例[J].中国医院药学杂志,2020,40(20):2191-2192.

[3] 李冰,赵传旭,李宪超,等.注射用红花黄色素致严重变态反应1例[J].医药导报,2018,37(8):1018-1019.

[4] 谢飞.我院2016年3例注射用红花黄色素不良反应分析[J].基层医学论坛,2018,22(11):1537-1539.

[5] 陈先媛,朱兴年.注射用红花黄色素致过敏性休克[J].中南药学,2017,15(11):1664.

[6] 龚青霞,范润平,巩文花,等.注射用红花黄色素致严重变态反应1例[J].全科护理,2017,15(16):2043.

[7] 刘清来.从注射用红花黄色素用药合理性方面分析用药期间突发脑梗死1例[J].临床合理用药杂志,2017,10(28):162-163.

[8] 王成义,张梅.红花黄色素致过敏反应1例[J].中国社区医师,2016,32(28):185-186.

[9] 梁丽.红花黄色素致眼部及卡他样过敏反应1例[J].中国保健营养,2015,25(15):98.

[10] 陈伟,周璇,张吕胜,等.注射用红花黄色素不良反应1例分析[J].母婴世界,2015,10(10A):142.

[11] 高世慧,刘晓倩.注射用红花黄色素(冻干)致迟发性发热反应一例[J].中国疗养医学,2013,22(7):658-659.

[12] 米达辉,孙建东.注射用红花黄色素致不良反应1例[J].中国实用乡村医生杂志,2013,20(17):55.

[13] 丁红,李晓静,罗璇.注射用红花黄色素致过敏性紫癜1例[J].内蒙古中医药,2013,32(13):152.

[14] 陶继阳.注射用红花黄色素不良反应9例分析[J].中国现代药物应用,2013,7(7):91.

[15] 郑雪静.注射用红花黄色素致过敏性休克1例[J].中外健康文摘,2013(33):67.

[16] 王军华,张兰芳,张敏丽.红花黄色素致过敏反应一例[J].中国医药,2013,8(1):65.

[17] 李翠红.注射用红花黄色素致不良反应9例临床分析[J].中国药业,2012,21(Z1):172-173.

[18] 侯晓明.注射用红花黄色素致迟发过敏反应一例[J].北方药学,2011,8(6):78.

[19] 王静.解析注射用红花黄色素引发典型不良反应1例[J].医学理论与实践,2011,24(6):734.

[20] 王静.注射用红花黄色素在临床中引发的不良反应1例[J].医学理论与实践,2011,24(1):114.

[21] 李慧,尹晓飞.注射用红花黄色素致皮疹1例[J].药物流行病学杂志,2010,19(4):189.

[22] 吉文霞.注射用红花致过敏性休克一例[J].药学服务与研究,2003,3(1):162-163.

[23] 中华中医药学会心血管病分会.冠心病稳定型心绞痛中医诊疗指南[J].中医杂志,2019,60(21):1880-1890.

[24] 陈欢,邓芳,陈小勇,等.注射用红花黄色素与7种输液的配伍稳定性考察[J].中国药师,2018,21(2):371-373.

(收稿日期:2021-06-22;修回日期:2021-09-07)