

中图分类号: R969.3 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2023)24-0142-04
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2023.24.033



山东省中成药致泌尿系统不良反应 / 不良事件报告分析和风险信号挖掘*

杜世芳¹, 王冠杰^{2△}, 曾建平³

(1. 山东省潍坊市皮肤病防治所, 山东 潍坊 261071; 2. 山东省潍坊市中医医院, 山东 潍坊 261041;
3. 山东省潍坊市市场监管发展服务中心, 山东 潍坊 261041)

摘要:目的 为临床安全使用中成药提供参考。方法 选取山东省药品不良反应监测中心数据库2018年1月至2021年12月的中成药药品不良反应(ADR)/药品不良事件(ADE)报告57 103份,提取其中致泌尿系统ADR/ADE的报告143份(涉及患者143例),对数据进行分类统计,并运用比例报告比(PRR)法、报告比值比(ROR)法和综合标准(MHRA)法挖掘ADR/ADE的风险信号,总结其特点。结果 143份报告中,患者性别男多于女(58.04%比41.96%);年龄以45~89岁多见(115例,80.42%);涉及中成药种类以理血剂占比最大(37.06%),其次为清热剂(20.98%),再次为补益剂(14.69%);具体药物以注射用血塞通(冻干)、参麦注射液、仙灵骨葆胶囊、三金片、丹红注射液较多见(分别为7例、6例、6例、6例、5例);ADR/ADE发生于用药后3 min至20 d,其中24 h内最多见(60.14%);痊愈88例,好转51例,4例不详;主要ADR/ADE表现有尿频(35例)、血尿(20例)、多尿(19例)、尿色异常(17例)等。PRR法、ROR法、MHRA法分别检出风险信号6个、6个、7个,6个共有信号中有3个(多尿、尿急、小便失禁)在各自药品说明书中未提及。结论 临床可根据该类ADR/ADE的发生特点有针对性地加强相应中成药的用药监测,促进其安全使用。

关键词: 中成药;泌尿系统;药品不良反应;药品不良事件;风险信号挖掘

Report Analysis and Risk Signal Mining of Adverse Reactions / Adverse Events of Urinary System Induced by Chinese Patent Medicines in Shandong

DU Shifang¹, WANG Guanjie², ZENG Jianping³

(1. Weifang Institute of Dermatology, Weifang, Shandong, China 261071; 2. Weifang Traditional Chinese Hospital, Weifang, Shandong, China 261041; 3. Weifang Market Supervision and Development Service Center, Weifang, Shandong, China 261041)

Abstract: Objective To provide a reference for the clinical safe use of Chinese patent medicines. **Methods** A total of 57 103 adverse drug reaction (ADR) / adverse drug event (ADE) reports of Chinese patent medicines from January 2018 to December 2021 in the Shandong Adverse Drug Reaction Monitoring Center database were selected, 143 ADR / ADE reports related to urinary system of which were extracted, involving 143 patients, and the data were classified and analyzed. Proportional reporting ratio (PRR), reporting odds ratio (ROR) and comprehensive standard (MHRA) methods were used to mine the risk signals of ADRs / ADEs, and the characteristics were summarized. **Results** Among the 143 reports, there were more males than females (58.04% vs. 41.96%), their ages were mostly in the range of 45 to 89 years (115 cases, 80.42%). The most Chinese patent medicines involved were blood-regulating agents (37.06%), followed by heat-clearing agents (20.98%) and tonic agents (14.69%). The specific drugs were mostly Sanqi Panax Notoginseng for Injection, Shenmai Injection, Xianling Gubao Capsules, Sanjin Tablets and Danhong Injection (involving seven, six, six, six and five cases respectively). ADRs / ADEs occurred from 3 min to 20 d after medication, with the highest incidence in 24 h (60.14%). Among the patients, 88 cases recovered, 51 improved, and four were unknown. The main ADR / ADE manifestations included frequent urination (35 cases), hematuria (20 cases), polyuria (19 cases) and abnormal urine color (17 cases). Six, six and seven risk signals were detected by the PRR, ROR and MHRA methods respectively; among the six common signals, three (polyuria, urgent urination and urinary incontinence) were not mentioned in the corresponding drug instructions. **Conclusion** It is suggested that we should strengthen the medication monitoring of Chinese patent medicines based on the occurrence characteristics of ADRs / ADEs in clinical practice to promote their safe use.

Key words: Chinese patent medicine; urinary system; adverse drug reaction; adverse drug event; risk signal mining

中成药因疗效佳、副作用较少而广受欢迎,近年来随着广泛应用,关于其药品不良反应(ADR)/药品不良事件(ADE)的报道逐渐增多^[1]。但其中部分ADR/ADE经常被忽视,尤其是泌尿系统的ADR/ADE^[2-3],因临床

症状不典型,不易被发现,可能会导致严重后果。在此,对山东省药品不良反应监测中心数据库中的中成药致泌尿系统ADR/ADE报告进行统计与分析,并挖掘风险信号,为临床合理使用相关药物提供参考。现报道如下。

* 基金项目:山东省中医药科技项目[Q-2022020];山东省潍坊市卫生健康委员会科研项目[2020-4-109,WFZYY2022-2-005,WFWSJK-2023-299];山东省潍坊市科技发展计划项目[2022RKX066]。

第一作者:杜世芳,女,硕士,主管药师,研究方向为药物制剂及其安全性,(电话)0536-8781505。

△通信作者:王冠杰,男,硕士,主管药师,研究方向为临床药学与药品不良反应,(电子信箱)wangguanjie1986@163.com。

1 资料与方法

1.1 数据来源

提取山东省药品不良反应监测中心数据库 2018 年 1 月至 2021 年 12 月收到的中成药 ADR / ADE 报告,共 57 103 份。

1.2 数据清洗与处理

选取怀疑药品国药准字包含字母 Z(即为中药),依据世界卫生组织药品不良反应术语集(WHOART)选取 ADR 名称中包含“小便”“尿”“肌酐”“肾”“膀胱”“排空障碍”“液体排出困难”“血尿素氮升高”“氮质血症”“范可尼综合征”的报告,并通过“报告表编码”删除重复项,剔除缺乏重要信息及非泌尿系统损伤的病例,共提取中成药致泌尿系统损伤的 ADR / ADE 报告 143 份(涉及患者 143 例)。分别按病例的性别与年龄分布、药品种类、剂型、给药途径、用药时间、ADR / ADE 累及系统及临床表现、转归等进行数据统计与分析。

1.3 信号挖掘方法

采用比例报告比(PRR)法、报告比值比(ROR)法和综合标准法(MHRA)^[4],依据经典四格表对相关 ADR / ADE 信号进行挖掘。相关内容见表 1 和表 2。

表 1 PRR,ROR 和 MHRA 法的四格表

Tab. 1 Fourfold table of PRR,ROR and MHRA methods

药物类别	目标 ADR / ADE 报告数	其他 ADR / ADE 报告数	合计
目标药物	<i>a</i>	<i>b</i>	<i>a + b</i>
其他药物	<i>c</i>	<i>d</i>	<i>c + d</i>
合计	<i>a + c</i>	<i>b + d</i>	<i>a + b + c + d</i>

2 结果

2.1 数据统计

性别及年龄:143 例 ADR / ADE 患者中,男 83 例(58.04%),女 60 例(41.96%);年龄 2~99 岁,以 45~89 岁多见(115 例,80.42%)。详见表 3。

药品种类、剂型、给药途径:143 份 ADR / ADE 报告共涉及中成药品种 18 类,以理血剂最多见;涉及具体药物以注射用血塞通(冻干)、参麦注射液、仙灵骨葆胶囊、三金片、丹红注射液多见。详见表 4。涉及药品剂型以胶囊(35 例,24.48%),注射液(31 例,21.68%),片剂

表 3 ADR / ADE 涉及患者性别及年龄分布(*n* = 143)

Tab. 3 Distribution of gender and age of patients involved in

ADRs / ADEs (*n* = 143)

年龄	男 (例)	女 (例)	合计 (例)	构成比 (%)	年龄	男 (例)	女 (例)	合计 (例)	构成比 (%)
0~12 岁	3	1	4	2.80	60~74 岁	25	19	44	30.77
13~17 岁	0	2	2	1.40	75~89 岁	23	9	32	22.38
18~44 岁	11	10	21	14.69	>89 岁	1	0	1	0.70
45~59 岁	20	19	39	27.27	合计	83	60	143	100.00

(29 例,20.28%),颗粒剂(18 例,12.59%),粉针剂(11 例,7.69%)为主。给药途径以口服(96 例,67.13%)为主,其次是静脉滴注(42 例,29.37%),其他(5 例,3.50%)。

ADR / ADE 发生时间及转归:143 例 ADR / ADE 均发生于用药后 3 min 至 20 d,其中用药 24 h 内(86 例,60.14%)较多。转归,88 例痊愈、51 例好转,4 例不详。

ADR / ADE 临床表现:143 例 ADR / ADE 中,严重 ADR / ADE 25 例(17.48%),一般 ADR / ADE 118 例(82.52%);其表现主要为尿频(35 例)、血尿(20 例)、多尿(19 例)、尿色异常(17 例)、尿急(14 例)、排尿困难(13 例)、小便失禁(9 例)、尿痛(8 例)、尿潴留(4 例)、小便困难(3 例)、肾区疼痛(3 例)、排尿异常(3 例)等;严重不良反应主要表现为小便失禁(9 例)、血尿(7 例)、肾功能异常(3 例)、尿频(2 例)、小便困难(2 例)、腰痛(2 例)等。

2.2 风险信号挖掘

PRR 法、ROR 法均检测出 6 个风险信号,MHRA 法检测出 7 个风险信号。详见表 5、表 6。

3 讨论

3.1 ADR / ADE 与性别、年龄

发生 ADR / ADE 的患者中,男性明显多于女性,提示性别差异与山东省患者中成药致泌尿系统 ADR / ADE(已上报的)的发生有一定关联性,但与文献报道中中药 ADR 与性别的相关性有差异^[5-6]。各年龄段发生比例不同,以中老年患者高发,值得注意的是,随着年龄的增长,男性的发生比例更高,是否与男性生理结构有关需进一步研究。中老年患者尤其是男性患者用

表 2 PRR,ROR 和 MHRA 法的计算公式及阈值

Tab. 2 Calculation formulas and thresholds of PRR,ROR and MHRA methods

方法	计算公式	阈值
PRR 法	$PRR = [a / (a + b)] / [c / (c + d)]$ $95\%CI = e^{\ln(PRR) \pm 1.96\sqrt{1/a - 1/(a+b) + 1/c - 1/(c+d)}}$	$a \geq 3$ 且 PRR 值的 95%CI 下限 > 1,提示生成 1 个信号
ROR 法	$ROR = (a / c) / (b / d) = ad / bc$ $95\%CI = e^{\ln(ROR) \pm 1.96\sqrt{1/a + 1/b + 1/c + 1/d}}$	$a \geq 3$ 且 ROR 值的 95%CI 下限 > 1,提示生成 1 个信号
MHRA 法	$PRR = [a / (a + b)] / [c / (c + d)]$ $\chi^2 = [(ad - bc)^2(a + b + c + d)] / [(a + b)(c + d)(b + d)(a + c)]$	$a \geq 3, PRR \geq 2, \chi^2 \geq 4$,提示生成 1 个 ADR 信号

表4 ADR / ADE 涉及中成药种类及具体药物分布

Tab. 4 Distribution of Chinese patent medicines types and specific drugs involved in ADRs / ADEs

中成药种类	药品名称(例)	合计[例(%)]
理血剂	注射用血塞通(冻干)(7)、丹红注射液(5)、丹参注射液(4)、注射用红花黄色素(3)、脉络宁注射液(3)、保妇康栓(2)、活血止痛胶囊(2)、肾康注射液(2)、心可舒片(2)、脑心痛胶囊(2)、通心络胶囊(2)、丹珍头痛胶囊(1)、颠茄片(1)、冠心宁注射液(1)、桂枝茯苓胶囊(1)、花红胶囊(1)、苦碟子注射液(1)、脉管复康胶囊(1)、脑安颗粒(1)、乳癖消片(1)、伤科接骨片(1)、麝香保心丸(1)、舒血宁注射液(1)、疏血通注射液(1)、心宝丸(1)、养血清脑颗粒(1)、腰痹通胶囊(1)、益母草膏(1)、银杏内酯注射液(1)、注射用丹参多酚酸盐(1)	53(37.06)
清热剂	三金片(6)、复方黄连素片(2)、黄连上清片(2)、龙胆泻肝丸(2)、牛黄上清片(2)、痰热清注射液(2)、板蓝根颗粒(1)、复方黄柏液(1)、蓝芩口服液(1)、莲必治注射液(1)、马应龙麝香痔疮膏(1)、麝香痔疮栓(1)、香菊胶囊(1)、小儿热速清颗粒(1)、新癍片(1)、一清颗粒(1)、银黄颗粒(1)、金叶败毒颗粒(1)、龙泽熊胆胶囊(1)、清热解毒颗粒(1)	30(20.98)
补益剂	参麦注射液(6)、仙灵骨葆胶囊(6)、参芪降糖颗粒(2)、普乐安片(2)、金匱肾气丸(1)、芪明颗粒(1)、清宫长春胶囊(1)、肾衰宁胶囊(1)、益心巴迪然吉布亚颗粒(1)	21(14.69)
祛湿剂	宫炎平胶囊(2)、藿胆丸(1)、雷公藤多苷片(1)、癥瘕胶囊(1)、尿毒清颗粒(1)、蒲苓益康颗粒(1)、五苓胶囊(1)	8(5.59)
解表剂	鼻炎康片(2)、感冒灵颗粒(1)、疏风解毒胶囊(1)	4(2.80)
安神剂	参芪五味子片(1)、舒肝解郁胶囊(1)、舒眠胶囊(1)、珍菊降压片(1)	4(2.80)
止咳平喘剂	寒喘祖帕颗粒(1)、化痰平喘片(1)、肺力咳合剂(1)、强力枇杷露(1)	4(2.80)
治燥剂	润燥止痒胶囊(2)、润肺膏(1)	3(2.10)
治风剂	强力定眩片(1)、正天胶囊(1)	2(1.40)
消导化积剂	健胃消食口服液(1)、六味安消胶囊(1)	2(1.40)
温里剂	参附注射液(1)、迈之灵片(1)	2(1.40)
开窍剂	清开灵注射液(2)	2(1.40)
和解剂	胃康灵胶囊(1)、逍遙丸(1)	2(1.40)
固涩剂	缩泉胶囊(1)、玉屏风颗粒(1)	2(1.40)
泻下剂	三黄片(1)	1(0.70)
祛痰剂	通宣理肺胶囊(1)	1(0.70)
表里双解剂	防风通圣颗粒(1)	1(0.70)
祛风剂	小活络丸(1)	1(0.70)
合计		143(100.00)

表5 PRR 法和 ROR 法风险信号挖掘结果

Tab. 5 Results of risk signal mining by PRR and ROR methods

药品名称	信号	a	b	c	d	PRR(95%CI)	ROR(95%CI)
丹红注射液	血尿	3	974	17	60 730	10.97(3.22,37.38)	11.00(3.22,37.61)
三金片	多尿*	4	130	15	61 575	122.57(41.22,364.49)	126.31(41.36,385.68)
仙灵骨葆胶囊	尿色异常	4	382	13	61 325	48.89(16.01,149.29)	49.40(16.03,152.18)
注射用血塞通(冻干)	血尿	3	2 248	17	59 456	4.66(1.37,15.90)	4.67(1.37,15.94)
注射用血塞通(冻干)	尿急*	3	2 248	11	59 462	7.21(2.01,25.81)	7.21(2.01,25.88)
参麦注射液	小便失禁*	4	1 534	5	60 181	31.31(8.41,116.47)	31.39(8.42,116.99)

注: *为尚未见于相应药品的药品说明书。表6同。

Note: * refers to the ADR / ADE that is not been mentioned in the corresponding drug instructions (for Tab. 5 - 6).

表6 MHRA 法风险信号挖掘结果

Tab. 6 Results of risk signal mining by MHRA method

药品名称	信号	a	b	c	d	PRR	χ^2 值
丹红注射液	血尿	3	974	17	60 730	10.97	953.05
三金片	多尿*	4	130	15	61 575	122.57	123 726.97
仙灵骨葆胶囊	尿色异常	4	382	13	61 325	48.89	17 035.04
注射用血塞通(冻干)	血尿	3	2 248	17	59 456	4.66	121.57
注射用血塞通(冻干)	尿频	3	2 248	32	59 441	2.48	32.96
注射用血塞通(冻干)	尿急*	3	2 248	11	59 462	7.21	219.83
参麦注射液	小便失禁*	4	1 534	5	60 181	31.31	1 968.11

药时需进一步加强用药监测,结合肝肾功能检测结果适当调整用药剂量,遵循个体化给药原则,减少 ADR / ADE 的发生。

3.2 ADR / ADE 与药品种类

ADR / ADE 怀疑药物以理血剂、清热剂、补益剂占比较高(合计占比超 70%)。理血剂主要是活血剂,临床主要用于治疗心脑血管疾病;清热剂有清热泻火、清营凉血、清热解毒等功效,主要用于治疗各种感染性与非感染性炎症性疾病^[7]。近年来,活血剂和补益剂的用药人群扩大,因此 ADR / ADE 发生率较高。ADR / ADE 发生例次较高的具体药物包括注射用血塞通(冻干)^[8]、丹红注射液^[9]、参麦注射液^[10-11],其他文献报道中亦有提及。

3.3 ADR / ADE 发生时间与转归

ADR / ADE 按发生时间分为速发型(用药后 1 h 内)、迟发型(用药后 1 h 至 7 d)和晚发型(用药后 7 d 及以后)^[12], 143 例 ADR / ADE 发生时间跨度较大,且 3 种类型均存在,但用药 24 h 内发生的比例超 60%,与已有报道中的老年患者应用中成药注射剂后发生 ADR / ADE 的时间有差异^[13]。提示相应人群用药后 1 d 内要特别注意监测泌尿系统 ADR / ADE(但本研究纳入患者整体预后较好)。

3.4 严重 ADR / ADE

严重 ADR / ADE 表现主要为小便失禁、血尿、肾功能异常等,未见急、慢性肾功能衰竭,间质性肾炎、肾功能衰竭等对器官功能产生永久损伤^[14]。25 例严重 ADR / ADE 报告中超半数药品说明书中尚未收录的 ADR / ADE,需高度重视并持续研究。

3.5 风险信号挖掘

有研究认为,当数据库中的病例报告数 > 3 个时,不同信号挖掘方法无本质差异^[15]。本次风险信号挖掘中设置 3 种方法的基本条件之一均为病例报告数不少于 3 个,MHRA 法挖掘出的风险信号仅比 PRR 法、ROR 法各多 1 个[注射用血塞通(冻干) - 尿频],与文献^[16]的报道基本一致。3 种方法均检出的 6 个风险信号中有 3 个在相应药品的药品说明书中未提及,提示临床使用上述中成药时应密切关注。