

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2015.03.011

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2015.03.011>

我院2010–2014年中药注射剂致不良反应报告分析

沈颖, 吴泊

(江苏大学附属宜兴市人民医院, 江苏 宜兴 214200)

[摘要] 目的: 考察中药注射剂引起的不良反应(adverse drug reactions, ADR)的发生情况, 并分析其原因, 为临床合理用药提供参考。方法: 对2010年1月~2014年12月收集的244例中药注射剂不良反应报告统计结果进行分析。结果: 244例不良反应中, 男性137例, 女性107例, 60岁以上患者发生率最高, 占47.95%。引起中药注射剂不良反应构成比最高的为参麦注射液32例, 占13.11%, 其次为丹红注射液(12.70%)、银杏达莫注射液(10.66%)。不良反应的临床表现主要为皮肤及其附件损害, 占23.8%。结论: 熟练掌握中药注射剂的不良反应, 积极应对不良反应, 有利于提高中药注射剂的合理使用水平, 提高临床疗效, 做到安全、合理用药。

[关键词] 中药注射剂; 不良反应; 分析; 合理用药

Analysis on adverse drug reaction during 2010-2014 induced by Chinese material medical injections in our hospital

SHEN Ying, WU Po

(Yixing People's Hospital Affiliated to Jiangsu University, Yixing Jiangsu 214200, China)

Abstract **Objective:** To survey the occurrence and analyze the reason of the adverse drug reactions (ADR) of Chinese material medical injections (CMMI) and provide references for rational drug use in the clinic. **Methods:** 244 ADR reports induced by CMMI from January 2010 to December 2014 were statistically analyzed. **Results:** In all 244 cases, 137 male and 107 female patients; Elderly (>60 years) patients with a higher incidence of ADR, accounting for 47.95%. Shenmai injection had the highest ratio (32cases), accounting for 13.11% of the total ADR induced by CMMI, and the next were Danhong injection (12.70%) and Yinxingdamo injection (10.66%). Lesions of skin and its appendages were clinically common ADR, which accounted for 23.8% of the total ADR. **Conclusion:** It is useful to improve the level of rational usage of CMMI by mastering ADR of CMMI, so as to improve the clinical efficacy and safety and use the drugs rationally.

Keywords Chinese material medical injections; adverse drug reaction; analyze; rational use of drug

收稿日期 (Date of reception): 2015-01-10

通信作者 (Corresponding author): 沈颖, Email: 1726144687@qq.com

随着我国中药产业的快速发展, 中药注射剂使用的安全性问题越来越受到药品监督管理部门和临床医务人员的关注, 如何保障临床使用的安全性是一个重要的研究课题^[1-2]。为减少中药注射剂的药物不良反应(adverse drug reaction, ADR), 保证其临床应用安全有效, 笔者对江苏大学附属宜兴市人民医院药剂科2010年1月~2014年12月收集的244例中药注射剂ADR进行统计分析, 为临床合理利用中药注射剂提供参考, 减少和避免ADR的重复发生。

1 资料与方法

1.1 一般资料

2010年1月~2014年12月共收到江苏省宜兴市人民医院门诊输液室、急诊观察室、住院病房上报的中药注射剂不良反应报告244例。

1.2 方法

对244份中药注射剂不良反应报告病例中患者的性别、年龄、涉及药品类别和名称、累及器官/系统、临床表现等进行总结分析。本研究对所有不良反应病例按照药物不良反应类别进行分类, 中药不良反应的判断等根据卫生部发布的《药品不良反应报告和检测管理办法》中制订的标准进行^[3]。其中, 对药品不良反应的定义是: 合格药品在正常用法用量下出现的与用药目的无关或者意外的有害反应。一般分为两种类型: 一种是指药品药理作用的加强和延长; 另一种是在具体病人身上发生, 很难预测的不良反应。严重的药品ADR可威胁患者生命甚至造成死亡。

2 结果

2.1 患者年龄、性别分布

2010年1月~2014年12月本院ADR监测办公室共收到中药注射剂引起的ADR报表共244份。其中男性137例, 女性107例; 患者平均年龄(56.54±19.56)岁(年龄范围: 1~103岁), ADR在不同年龄段的分布见表1。244份所涉中药注射剂均为静脉滴注给药。

2.2 引起 ADR 的中药注射剂种类

在244例病例中, 共涉及到19种中药注射剂, 前5个品种分别为参麦注射液32例(13.11%)、丹红注射液31例(12.70%)、银杏达莫注射液26例

(10.66%)、注射用丹参23例(9.43%)、喜炎平注射液19例(7.79%), 其中活血类药物不良反应例数最多, 其次为清热类。见表2。

2.3 ADR 涉及的器官或系统 / 临床表现

不良反应临床表现类型主要为皮肤及其附件损害, 以皮疹、瘙痒等常见的药疹症状为主要表现, 共82例次占23.84%。其次为胃肠系统损害, 共64例次占18.60%, 主要包括恶心、呕吐、腹痛等。较严重的2例不良反应皆为全身皮疹, 主要原因是由变态反应所致。见表3。

2.4 原发疾病情况

244例不良反应中, 病人的原发疾病主要是心脑血管疾病, 共82例次占33.61%; 其次为呼吸系统疾病, 共47例次占19.26%; 中药注射剂不良反应主要发生在内科病人, 可能与内科病人常伴随着多种基础疾病相关。见表4。

2.5 新的或严重不良反应发生情况及转归

按不良反应级别分, 244例报表中新的或严重不良反应196例, 占80.33%。其中2例为严重不良反应, 2例皆为生脉注射液所致, 第1例患者第1次住院时连续静脉滴注生脉注射液60 mL, 1次/d, 4 d出院后全身多发性皮疹, 从而导致再次入院治疗皮疹, 入院经过抗过敏治疗4 d后皮疹消退出院; 第2例患者静脉滴注生脉注射液约15 min后全身出现红色斑块状皮疹, 予立即停药并予抗过敏治疗, 至第10天时皮疹方全部消失, 导致病程延长, 推迟出院日期。

表 1 发生 ADR 患者的性别年龄分布

Table 1 Distribution of age and sex of ADR case

年龄段 / 岁	男性	女性	例数	所占比例 / %
0~10	7	3	10	4.1
11~20	5	0	5	2.05
21~30	5	6	11	4.51
31~40	2	7	9	3.69
41~50	21	17	38	15.57
51~60	31	23	54	22.13
>60	66	51	117	47.95
合计	137	107	244	100

表 2 ADR 涉及的中药注射剂统计

Table 2 ADR involved CMMI

药品分类	品种	例数	构成比/%	药物及致敏例数
理血剂	11	171	70.08	参麦注射液 (32), 丹红注射液 (31), 银杏达莫注射液 (26), 注射用丹参 (23), 注射用丹参多酚酸盐 (16), 血塞通注射液 (13), 生脉注射液 (11), 疏血通注射液 (9), 注射用血栓通 (4), 大株红景天注射液 (4), 瓜蒌皮注射液 (2)
清热剂	4	50	20.49	喜炎平注射液 (19), 苦碟子注射液 (15), 血必净注射液 (15), 热毒宁注射液 (1)
补益剂	1	8	3.28	康艾注射液 (8)
祛湿剂	1	7	2.87	苦黄注射液 (7)
祛痰剂	1	6	2.46	痰热清注射液 (6)
开窍剂	1	2	0.82	麝香注射液 (2)
合计	19	244	100.00	

表 3 ADR 涉及的器官或系统 / 临床表现

Table 3 systems involved in ADR and the clinical manifestations

系统损害	不良反应名称	例次
皮肤及其附件损害	皮疹 (48), 瘙痒 (24), 冷汗 (4), 面部发热 (2), 皮肤不适 (1), 面色改变 (1), 荨麻疹 (1), 局部红肿 (1)	82
胃肠系统损害	恶心 (35), 呕吐 (18), 腹痛 (4), 腹胀 (2), 腹泻 (2), 腹部不适 (2), 口干 (1)	64
全身性损害	寒战 (15), 发热 (12), 不适 (5), 畏寒 (2), 高热 (2), 疼痛 (2), 腰部不适 (1), 过敏样反应 (1), 四肢不适 (1), 全身发热 (1), 口唇水肿 (1)	43
呼吸系统损害	胸闷 (34), 胸闷加重 (3), 咳嗽 (2), 咯血 (1)	40
中枢及外周神经系统损害	头晕 (21), 头痛 (7), 抽搐 (3), 口麻木 (2), 四肢麻痹 (1), 头痛加重 (1), 头胀 (1)	36
心外血管系统损害	静脉炎 (23), 潮红 (6), 面部充血 (1)	30
心率及心律紊乱	心悸 (29)	29
不详	面部不适 (11)	11
视觉障碍	眼睑水肿 (2), 视觉异常 (1)	3
用药部位损害	输液部位静脉炎 (1), 输液部位皮疹 (1)	2
精神紊乱	意识模糊 (1)	1
泌尿系统损害	面部水肿 (1)	1
其他	发抖 (1)	1
其他特殊感觉功能损害	口苦 (1)	1
合计		344*

* 有些不良反应病例涉及多种器官系统损害。

表 4 244 例 ADR 患者原发疾病情况

Table 4 Primary disease of 244 cases of ADR

原发疾病	例数	构成比/%
心脑血管疾病	82	33.61
外科疾病	29	11.89
消化系统疾病	21	8.61
呼吸系统疾病	47	19.26
骨科疾病	11	4.51
眼科疾病	10	4.10
泌尿系统疾病	6	2.46
皮肤疾病	1	0.41
耳鼻喉科疾病	1	0.41
妇科疾病	1	0.41
其他	35	14.34

244 例 ADR 报告中, 经过治疗, 治愈 93.44%(228/244), 好转 6.56%(16/244)。

3 讨论

不良反应发生原因分析: 中药注射剂不良反应主要由药物自身因素、患者因素以及临床使用不当、说明书不规范等原因造成的。

药物因素。目前国内大多数中药注射剂是由多种中药经过现代工艺技术提取制备而来, 因此中药注射剂的成分复杂, 有效成分及毒性成分亦不十分明确。另外, 在注射剂的生产过程中, 为了提高药物的溶解度和稳定性, 常加入过量的助溶剂、稳定剂等添加剂^[4-6], 这些都可能会导致不良反应的发生。本研究中发现, 皮肤及其附件损害在在中药注射剂不良反应中较为常见, 表现为皮疹、瘙痒等; 且其 ADR 发生后短期的临床治疗效果不佳。与多数研究^[7-12]一样, 本研究同样显示中药注射剂 ADR 临床表现类型复杂, 因此推测在中药注射剂中各种添加剂成分和杂质可能是其不良反应产生的多样性和多种临床表现的重要原因。

患者因素。通过以上分析, 我们得知不同性别和中药不良反应之间的差别不大, 男性比较多, 占到 56.15%。曾有报道^[13]称, 男女患者的生理结构不同, 其中女性患者对于药物的敏感性较强, 但其耐受性较差, 所以女性患者应该占有较大比例, 在本次调查中并没有显现出来, 可能跟样本数较少有关。此外, 药物在不同年龄患者体内的吸收、分布、代谢及排泄速度不尽相同, 致使诱发 ADR 的概率、严重程度也有一定差异。由

表 1 可知, 60 岁以上的老年患者 ADR 的发生率最高。老年人常患有多种疾病, 合并用药较普遍, 且肝肾功能的减退影响了药物代谢, 这些因素导致 ADR 较易发生^[14]。应适当调整老年患者的药物剂量, 并加强对老年患者的用药监测。

临床使用不当。1) 适应症选择不当。据有关部门统计, 目前对中医理论不熟悉的西医师应用中药注射液时多是辨病而不是辨证使用, 将中药注射剂当西药使用倾向明显, 是导致 ADR 增加的重要原因之一^[15]。如参麦注射液由红参和麦冬组成, 具有益气固脱、滋阴生津、养心复脉之功效, 主要用于治疗气阴两虚之休克、冠心病、病毒性心肌炎、慢性肺心病、粒细胞减少症等。该药被临床医师扩大用于肺癌、胃癌等癌症或肿瘤术后治疗用于增强体质等, 与该药说明书中规定的功能主治不一致。2) 配伍不当。中药注射剂成分复杂, 合并用药可致 pH 值发生改变, 从而使某些成分发生氧化、水解、缩合等反应, 引起不良反应。临床应用除不应与其他药进行配伍之外, 还应注意输液管道的冲洗。3) 剂量偏大。《中成药临床应用指导原则》中指出“对于有明确使用剂量的, 慎重超剂量使用。有使用剂量范围的中成药, 老年人使用剂量应取偏小值”。如丹参粉针说明书规定的给药最大剂量为 400 mg/次, 1 次/d, 但临床科室在使用该药的常用剂量为 800 mg/次, 1 次/d, 超过最大剂量 2 倍。

说明书不规范。本次调查的 19 种药品说明书主要存在两方面问题: 1) 不良反应标注不规范: 部分药品标注为“尚不明确”, 个别药品甚至无不良反项。2) 不良反应说明过于简单。如舒血宁注射液的不不良反应说明仅为“极少见过敏反应”, 与临床应用中出现的不良反应情况不符。还有部分说明书对“药理毒理”、“不良反应”、“禁忌”和“注意事项”等必要内容记载不全或缺失, 或对不良反应的描述过于简单, 多未提供发生频率、严重程度、处理办法等内容。这可能误导用药者, 认为中成药没有毒副作用, 从而造成药物滥用, 导致不良反应事件频发。因此药品监管部门应加强对药品说明书审批和修订的规范化管理, 同时厂家也应根据药品不良反应的临床表现有针对性地改进生产工艺、修改药品说明书, 以保障公众的用药安全。

减少 ADR 的措施。1) 严把中药注射剂的质量关。从源头上控制药品质量, 药材生产厂家应严格按照 GAP 的要求规范种植中药材, 可以通过拆方研究保留其有效成分, 改善其生产工艺, 并

严格按照GMP要求进行生产,使用精密仪器如HPLC、质谱、GC色谱等建立指纹图谱,提高质量控制标准。2)合理、规范使用中药注射剂。临床医师使用中药注射剂时,应严格遵守中医理论辨证论治,掌握正确的用法用量,切勿随意使用;护士在配制输液时,应严格按照说明书要求进行稀释,掌握中药注射剂的配伍禁忌,注意冲洗输液管道;使用中药注射剂时,应提醒患者注意饮食,忌烟酒和生冷食物等;对用药患者尽可能做皮试^[16],详细询问既往过敏史及家族史等;根据患者的自身耐受情况,掌握合适的静脉滴注速度;对患者应加强观察和监护,并告知患者注意不适情况,一旦出现ADR应立即停药,对症处理。

开展ADR监测和上报工作。医、药、护人员应加强中药注射剂相关的理论知识学习,积极开展ADR监测和上报工作,进行阶段性的ADR工作总结,通过开展ADR知识讲座,或在医院药讯及院报上发表ADR及原因分析,将信息及时传递给临床,引起临床重视。

参考文献

1. 卞兆祥, 商洪才, 吴泰相, 等. 中药注射剂不良反应/不良事件的反思[J]. 中国循证医学杂志, 2010, 10(2): 116-121.
BIAN Zhaoxiang, SHANG Hongcai, WU Taixiang, et al. Review of adverse reactions to chinese medicine injection[J]. Chin J Evid-based Med, 2010, 10(2): 116-121.
2. 梁燕. 中药注射剂在临床合理应用的分析[J]. 江苏医药, 2011, (12): 1478-1479.
LIANG Yan. Analysis of traditional Chinese medicine injections in clinical reasonable application[J]. Jiangsu Medical Journal, 2011, (12): 1478-1479.
3. 药品不良反应报告和检测管理办法[EB/OL]. 2011-05-04. Available online: <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0053/62621.html>
The measures for the administration of adverse drug reaction reports and monitoring [EB/OL]. 2011-05-04. Available online: <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0053/62621.html>
4. 谢紫薇. 696例中药注射剂不良反应分析[J]. 中医药临床杂志, 2009, 21(4): 323-325.
XIE Ziwei. Analysis on 696 cases of adverse reactions reports of traditional Chinese medicine Injections[J]. Clinical Journal of Traditional Chinese Medicine, 2009, 21(4): 323-325.
5. 李美蓉. 中药注射剂的不良反应及合理应用[J]. 中国药事, 2009, 23(5): 503-504.
LI Meirong. Side Effects of TCM injection and its reasonable application[J]. Chinese Pharmacy, 2009, 23(5): 503-504.
6. 林洪生, 张英. 中药注射剂的相关问题的探讨及对策[J]. 中国新药杂志, 2009, 18(18): 1701-1704.
LIN Hongsheng, ZHANG Ying. Approach and strategy for the problems related to Chinese herb injections[J]. Chinese Journal of New Drugs, 2009, 18(18): 1701-1704.
7. 瞿艳红. 114例中药注射剂药品不良反应报告分析[J]. 中国药业, 2012, 21(17): 49-50.
Qu Yanhong. Analysis on 114 cases of adverse reactions reports of traditional Chinese medicine injections[J]. China Pharmaceuticals, 2012, 21(17): 49-50.
8. 孙世光, 孙晓迪, 闫荟, 等. 医院高危中药注射剂管理及目录筛选的探讨与研究[J]. 中国医药, 2012, 7(8): 1050-1052.
SUN Shiguang, SUN Xiaodi, YAN Hui, et al. Discussion and research on the management of high-risk Chinese medicine injection in hospital[J]. China Medicine, 2012, 7(8): 1050-1052.
9. 孟祥英. 中药注射剂的不良反应及其研究进展[J]. 中国保健营养, 2012, 22(4): 599-600.
MENG Xiangying. Adverse reaction and research progress of traditional Chinese medicine injections[J]. China Health Care & Nutrition, 2012, 22(4): 599-600.
10. 朱丽莎, 杨思芸, 屈马静, 等. 153例药品不良反应报告的分析[J]. 重庆医学, 2012, 41(7): 707-709.
ZHU Lisha, YANG Siyun, QU Majing, et al. Analysis on 153 cases of adverse drug reactions reports[J]. Chongqing Medicine, 2012, 41(7): 707-709.
11. 高利. 从中药注射剂的不良反应看其使用时的辨证论治[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2010, 17(2): 67-68.
GAO Li. Differentiation and treatment on the use of Chinese medicine injections from the perspective of its adverse reactions[J]. Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Medicine in Intensive and Critical Care, 2010, 17(2): 67-68.
12. 于栋伟, 顾琴华, 卢恒清, 等. 中药注射剂临床安全使用的管理规范[J]. 医药导报, 2012, 31(7): 962-965.
YU Dongwei, GU Qinhu, LU Hengqing, et al. Management specification for safe clinical use of traditional Chinese medicine injections[J]. Herald of Medicine, 2012, 31(7): 962-965.
13. 杨立平. 中药不良反应报告分析[J]. 中国全科医学, 2011, 14(21): 2459-2470.
YANG Li-ping. Adverse reaction of Chinese traditional medicine[J]. Chinese General Practice, 2011, 14(21): 2459-2470.
14. 何伟珍, 吴丽兰, 应小飞, 等. 浙江丽水市2004年501例药品不良反应报告分析[J]. 中国药房, 2005, 16(10): 774-775.
HE Weizhen, WU Lilan, YING Xiaofei, et al. Analysis on 501 cases of

- adverse drug reaction report in Lishui City of Zhejiang Province[J]. *China Pharmacy*, 2005, 16(10): 774-775.
15. 李廷谦. 中药注射剂不良反应及临床合理用药[J]. *中国循证医学杂志*, 2010, 10(2): 111-115.
- LI Tingqiang. Avoiding Adverse Drug Reactions to Chinese Medicine Injections[J]. *Chinese Journal of Evidence-Based Medicine*, 2010, 10(2): 111-115.
16. 魏戌, 谢雁鸣, 王永炎. 皮试试验与中药注射剂上市后临床安全性再评价[J]. *中国中药杂志*, 2011, 36(20): 2877.
- WEI Xu, XIE Yanming, WANG Yongyan. Skin test: guide of post-marketed re-evaluation of clinical safety in traditional Chinese medicine injection[J]. *China Journal of Chinese Materia Medical*, 2011, 36(20): 2877.

本文引用: 沈颖, 吴泊. 我院 2010-2014 年中药注射剂致不良反应报告分析[J]. *临床与病理杂志*, 2015, 35(3): 382-387. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2015.03.011

Cite this article as: SHEN Ying, WU Po. Analysis on adverse drug reaction during 2010-2014 induced by Chinese materiamaterial medicamedical injections in our hospital[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2015, 35(3): 382-387. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2015.03.011