

中药注射剂不良反应/事件回顾性分析

邹凤丹¹, 李永林¹, 纪亚明¹, 陈尚岳¹, 郭桂明^{2*}
(1. 北京小汤山医院, 北京 102211; 2. 首都医科大学附属北京中医医院, 北京 100010)

摘要: **目的** 对中药注射剂不良反应/事件进行回顾性分析, 以减少或避免相关情况的发生。**方法** 采用 Excel、SPSS 22.0 软件, 分析 2009 年 1 月至 2016 年 12 月北京市 4 950 例中药注射剂不良反应/事件。**结果** 涉及不良反应/事件的中药注射剂有 50 种, 以舒血宁注射液发生例数最多, 其次是痰热清注射液、丹红注射液; 女性不良反应/事件发生率高于男性 ($P<0.01$), 并且主要发生在大于 50 岁的中老年人中; 不良事件占比高于不良反应 ($P<0.01$); 不良事件发生原因主要为溶剂种类不适宜, 其次是药品用量不适宜、溶剂用量少; 不良反应/事件主要出现在开始用药 30 min 内、连续用药 1~7 d 内; 大多数不良反应/事件程度较轻, 可好转或痊愈。**结论** 女性、中老年人是发生中药注射剂不良反应/事件的高危群体, 在临床用药过程中应加强观察。

关键词: 中药注射剂; 不良反应/事件; 回顾性分析

中图分类号: R287 **文献标志码:** B **文章编号:** 1001-1528(2021)01-0285-04

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2021.01.056

近年来, 中药注射剂以其价格低、疗效好、起效快的优点被全国各大医院广泛使用, 但随着使用量增加, 其不良反应/事件屡屡发生。2015 年国家药品不良反应监测年度报告指出, 在中药不良反应/事件报告中, 中药注射剂占比为 51.3%^[1]; 同年北京市药品不良反应监测中心在年度报告书中提到, 不良反应/事件涉及中药 1 403 例, 其中中药注射剂 613 例, 占比 43.69%^[2]; 2016 年, 国家药品不良反应监测中心指出, 在中药不良反应/事件报告中中药注射剂占比达到 53.7%, 需要继续关注其安全用药风险^[3]。上述问题引起了社会与公众的广泛关注, 也引起了人们一定程度的恐慌, 故本研究分析中药注射剂发生不良反应/事件的原因, 以期减少或避免其发生。

1 资料

中药注射剂不良反应/事件报告表数据由北京市药品不良反应监测中心提供, 发生时间 2009 年 1 月至 2016 年 12 月, 并且是第一手数据。最终, 获得 4 950 例相关数据。

2 方法

2.1 排除标准 (1) 不良反应/事件发生时间在 2009 年 1 月至 2016 年 12 月之外; (2) 中药注射剂为并用药品, 而非怀疑药品; (3) 溶剂、西药; (4) 患者年龄、性别未作记录; (5) 不良反应/事件关联性评价不是“肯定”“很可能”或“可能”。

2.2 数据统计 (1) 对患者性别、年龄、既往不良反应/事件等一般情况进行统计; (2) 对中药注射剂种类、用量、用法、给药次数、溶剂种类、溶剂用量、疗程等临床用药信息进行整理; (3) 对不良反应/事件报告类型、严重程

度、不良反应发生时间、不良反应结果等情况进行统计。

2.3 说明书整理 统计数据表中所包含的中药注射剂品种, 通过丁香园用药助手、纸质药品说明书查询相关说明书, Excel 软件建立中药注射剂药品说明书快速查询简表, 内容包括品种名称、用法用量、溶剂种类、溶剂用量、疗程信息。

2.4 合理性点评 以药品说明书为点评依据, 对中药注射剂用法、用量、给药次数、溶剂种类、溶剂用量、疗程这 6 项临床用药信息进行用药合理性点评及统计。点评后的分类包括 (1) 以上 6 项有 1 项或某几项用药不合理的, 则纳入不良事件; (2) 以上 6 项都符合说明书的, 则纳入不良反应; (3) 以上 6 项有 1 项或某几项信息不详、但其余项临床用药合理的, 则纳入临床用药信息不详。

2.5 数据处理 采用 Excel 软件处理并建立信息数据库, 通过 SPSS 22.0 进行统计学分析, 计数资料组间比较采用卡方检验。 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

3 结果

3.1 一般情况

3.1.1 品种 4 950 例中药注射剂不良反应/事件共涉及 50 个品种, 排名前 15 位的达 4 260 例, 占比 86.06%, 其中舒血宁注射液占比最高, 其次是痰热清注射液, 有多个品种都仅有 1 例, 具体见表 1。

3.1.2 溶剂种类 50 种中药注射剂均采用静脉滴注时说明书推荐使用的溶剂, 主要包括 0.9% 氯化钠注射液、5% 葡萄糖注射液、10% 葡萄糖注射液。有些中药注射剂仅供肌肉注射而不能用于静脉滴注, 如喘可治注射液; 还有些可直接静脉滴注, 不需要溶剂, 如康莱特注射液。

收稿日期: 2020-01-15

作者简介: 邹凤丹 (1992—), 女, 硕士, 初级药师, 研究方向为临床中药学。E-mail: zoufengdan@qq.com

* 通信作者: 郭桂明 (1961—), 男, 主任药师, 研究方向为临床药学。E-mail: ggmjq@sina.com

表 1 中药注射剂品种及例数（前 15 位）

序号	品种	例数/例	占比/%
1	舒血宁注射液	1 379	27.86
2	痰热清注射液	446	9.01
3	丹红注射液	413	8.34
4	注射用血栓通(冻干)	339	6.85
5	醒脑静注射液	306	6.18
6	喜炎平注射液	282	5.70
7	疏血通注射液	202	4.08
8	注射用血塞通(冻干)	194	3.92
9	注射用双黄连(冻干)	145	2.93
10	刺五加注射液	132	2.67
11	苦碟子注射液	106	2.14
12	血塞通注射液	83	1.68
13	热毒宁注射液	81	1.64
14	注射用灯盏花素(冻干)	80	1.62
15	灯盏细辛注射液	72	1.45
总计	—	4 260	86.06

3.1.3 患者性别、年龄 4 950 例中药注射剂不良反应/事件中男性 2 032 例（41.05%），女性 2 918 例（58.95%），

表 2 患者性别、年龄分布

年龄/岁	男性		女性		总计	
	例数/例	占比/%	例数/例	占比/%	例数/例	占比/%
0~10	89	1.80	77	1.56	166	3.35
10~20	49	0.99	35	0.71	84	1.70
20~30	102	2.06	133	2.69	235	4.75
30~40	125	2.53	151	3.05	276	5.58
40~50	198	4.00	287	5.80	485	9.80
50~60	378	7.64	731	14.77	1 109	22.40
60~70	381	7.70	586	11.84	967	19.54
70~80	478	9.66	678	13.70	1 156	23.35
80~90	214	4.32	218	4.40	432	8.73
>90	18	0.36	22	0.44	40	0.81
总计	2 032	41.05	2 918	58.95	4 950	100.00

1 369 例不良事件中独立统计各项临床用药信息，发现溶剂种类不适宜的有 765 例，共涉及 25 种中药注射剂，排名前三的是舒血宁注射液、注射用血栓通（冻干）、丹红注射液；溶剂用量最多 66 例，最少 120 例；药品用量不适宜的 488 例；给药次数多的 34 例；给药途径不适宜的 7 例；超疗程用药的 13 例，具体见表 3~4。

表 3 不良事件临床用药信息(6项临床用药信息单独统计)

用药信息	适宜/例	不适宜/例	不详/例	总计/例
溶剂种类	277	765	327	1 369
溶剂用量	846	66(多)/120(少)	337	1 369
药品用量	874	488	7	1 369
给药次数(多)	1 335	34	0	1 369
给药途径	1 362	7	0	1 369
疗程	1 356	13	0	1 369

3.3 其他情况

3.3.1 不良反应/事件出现时间 中药注射剂不良反应/事件主要出现在开始用药的 30 min 内、连续用药 1~7 d 内，

性别比较差异有统计学意义 ($\chi^2 = 158.585, P < 0.001$)；年龄最小者 0.42 岁，最大者 115 岁，平均年龄 (59.10 ± 19.39) 岁；主要发生在大于 50 岁的中老年患者中，占比达 74.83%（3 704 例），与其他年龄比较差异有统计学意义 ($\chi^2 = 1 220.558, P < 0.001$)，具体见表 2。

3.1.4 既往不良反应/事件 4 950 例中药注射剂不良反应/事件中既往无药品不良反应/事件的有 2 959 例，占比 59.78%，远高于既往有的（占比 11.96%），表明患者使用中药注射剂发生不良反应与既往是否发生过药品不良反应并无直接关系，临床上仍需密切观察。

3.2 临床不合理用药情况 4 950 例中药注射剂不良反应/事件中有 2 703 例不详（临床用药某 1 项或某几项不详，但其他项用药适宜），1 369 例属于不良事件（临床用药某 1 项或某几项不适宜），878 例属于不良反应（临床用药信息各项均适宜），不良事件（27.66%）所占比例高于不良反应（17.74%），差异有统计学意义 ($\chi^2 = 107.290, P < 0.001$)。

具体见表 5。

3.3.2 严重程度 4 950 例中药注射剂不良反应/事件的严重程度主要为一般，占比达 98.26%，严重者仅占 1.74%，表明其程度总体上比较轻，对患者的危害相对较小。

3.3.3 愈后 4 950 例中药注射剂不良反应/事件中 98.52% 均能好转或痊愈，0.77% 未好转，其余 0.71% 不详，表明其愈后较好。

4 讨论

4.1 中药注射剂不良反应/事件与品种的关系 本研究共涉及到 50 个中药注射剂，可见其临床品种繁多，但各品种之间发生不良反应/事件的比例有显著差异，其原因可能为（1）临床某些品种的用量较大，导致其发生不良发应的概率也随之增加；（2）不同品种中药注射剂的制备工艺存在差异，所参考的质量标准多样，而且很多要求偏低；（3）大多数中药注射剂属于提取的混合物，组成成分相对复杂，导致其内部质量不稳定，药物使用的安全性受到影响^[4-5]；（4）中药注射剂在生产过程中容易携入大分子物质，或者

表 4 溶剂种类不适宜品种和原因

序号	品种	例数/例	原因
1	参附注射液	1	0.9% 氯化钠注射液代替 5%~10% 葡萄糖注射液
2	参麦注射液	3	0.9% 氯化钠注射液代替 5% 葡萄糖注射液
3	喘可治注射液	1	肌肉注射,不需要溶剂,但以 0.9% 氯化钠注射液为溶剂
4	刺五加注射液	5	不需要溶剂,但以 0.9% 氯化钠注射液为溶剂
5	大株红景天注射液	1	0.9% 氯化钠注射液代替 5% 葡萄糖注射液
6	丹参注射液	2	0.9% 氯化钠注射液代替 5% 葡萄糖注射液
7	丹红注射液	99	0.9% 氯化钠注射液代替 5% 葡萄糖注射液
8	灯盏花素注射液	3	0.9% 氯化钠注射液代替 5%~10% 葡萄糖注射液
9	红花注射液	5	0.9% 氯化钠注射液代替葡萄糖注射液
10	华蟾素注射液	8	0.9% 氯化钠注射液代替 5% 葡萄糖注射液
11	黄芪注射液	3	不需要溶剂,但以 0.9% 氯化钠注射液为溶剂
12	康莱特注射液	1	不需要溶剂,但以 0.9% 氯化钠注射液为溶剂
13	清开灵注射液	8	5% 葡萄糖注射液代替 10% 葡萄糖注射液
14	热毒宁注射液	2	以 10% 葡萄糖注射液代替 0.9% 氯化钠注射液或 5% 葡萄糖注射液
15	肾康注射液	11	以 5% 葡萄糖注射液或 0.9% 氯化钠注射液代替 10% 葡萄糖注射液
16	生脉注射液	2	0.9% 氯化钠注射液代替 5% 葡萄糖注射液
17	舒肝宁注射液	2	5% 葡萄糖注射液代替 10% 葡萄糖注射液
18	舒血宁注射液	393	0.9% 氯化钠注射液代替 5% 葡萄糖注射液
19	喜炎平注射液	2	以小儿电解质为溶剂
20	香丹注射液	1	0.9% 氯化钠注射液代替 5%~10% 葡萄糖注射液
21	消癌平注射液	10	0.9% 氯化钠注射液代替 5%~10% 葡萄糖注射液
22	血塞通注射液	22	0.9% 氯化钠注射液代替 5%~10% 葡萄糖注射液
23	血栓通注射液	5	0.9% 氯化钠注射液代替 10% 葡萄糖注射液
24	注射用血塞通(冻干)	47	0.9% 氯化钠注射液代替 5%~10% 葡萄糖注射液
25	注射用血栓通(冻干)	128	以 5% 葡萄糖注射液或 0.9% 氯化钠注射液代替 10% 葡萄糖注射液
总计	—	765	—

表 5 不良反应/事件出现时间

出现时间	例数/例	占比/%
≤30 min	1 165	23. 54
31~60 min	101	2. 04
1 h~1 d	737	14. 89
1~7 d	1 295	26. 16
7~14 d	226	4. 57
>14 d	24	0. 48
不详	1 402	28. 32
总计	4 950	100. 00

其发挥治疗作用的活性成分就是大分子物质^[6-8]，而它进入人体后可能引起机体过敏反应；（5）为了增加有效成分的溶解度和稳定性，经常需要加入助溶剂、稳定剂、稀释剂等辅料，也会影响不良反应/事件的发生。

4.2 中药注射剂不良反应/事件与患者性别、年龄的关系 女性、中老年人是发生中药注射剂不良反应/事件的高危群体，与文献 [9-10] 报道一致。李宏^[11]在对多种中药注射剂的说明书进行分析后认为，器官功能异常或生理状况特殊的老年人、女性患者更容易因自身的体质问题而产生不良反应。老年人是高危群体的原因一方面是其生理功能（如肝、肾）减退，导致药物体内代谢及排泄速率减慢而引起蓄积，使得血药浓度升高，药物半衰期延长，发生不良反应的风险也随之增加^[12-13]；另一方面，该年龄患者基础疾病多，治疗时大多联合用药，不同药物之间可能发生相互作用或配伍不当，导致发生不良反应的几率大大

增加^[14]。

4.3 中药注射剂不良反应/事件与临床不合理用药的关系

4.3.1 溶剂种类不适宜 溶剂种类不适宜有 765 例，其原因主要是用其他溶剂代替说明书推荐使用的。例如，舒血宁注射液说明书只推荐使用 5% 葡萄糖注射液作为溶剂进行稀释，但在临床使用中有些医生可能是出于某些患者伴有糖尿病的考虑而不宜使用，也有认为以 0.9% 氯化钠注射液为溶剂的影响不大，故没有特别注意。但 0.9% 氯化钠注射液、5% 葡萄糖注射液之间还是存在较大区别的，前者是电解质溶液，而后者是非电解质溶液；在酸碱度方面，前者偏中性，pH 4.5~7.0，而后者偏酸性，pH 3.2~5.5^[15]。

另外，药物在不同溶剂中的溶解度会发生改变，有可能使不溶性物质增加，甚至引起注射剂中本来处于溶解状态的物质重新析出，从而引起机体过敏等不良反应^[15-16]。例如，参麦注射液、生脉注射液 pH 为 4.0~6.5，需要以 5% 或 10% 葡萄糖注射液作为静脉滴注的稀释溶剂，而不能选择 0.9% 氯化钠注射液，否则会因盐析作用而引发不溶性微粒物质大量产生^[16-17]。

4.3.2 中药注射剂不良反应/事件与用法不适宜的关系 静脉滴注、静脉注射或肌肉注射是中药注射剂主要给药方式，有些品种可根据临床需要选择以上任意 1 种方式，如丹参注射液；有些品种只能肌肉注射和静脉滴注，如舒血宁注射液；有些品种只能肌肉注射，如柴胡注射液。本研究发现，中药注射剂用法不适宜的原因主要是将其给药途径更改为局

部给药、皮下注射、雾化吸入等说明书未推荐的，可能引起不良事件，如喜炎平注射液以皮下注射方式给药后出现皮肤过敏、红肿、瘙痒。前期也有报道，有些严重的不良事件是由于超药品说明书的给药途径引起的^[18]。

4.3.3 中药注射剂不良反应/事件与用量不适宜的关系
无论是药品用量过多或溶剂用量过少，都会使中药注射剂药物浓度升高，可能导致本来溶解的物质重新析出，使得不溶解微粒增加^[19]，从而出现不良反应。因此，临床上不仅不能超剂量应用中中药注射剂，对其溶剂用量也需严格把握。

5 存在问题与应对措施

5.1 存在问题 在研究过程中发现，很多不良反应/事件报告表内容记录不详或不全，特别是溶剂种类、溶剂用量、中医辨证、联合用药等方面的信息，导致大部分报告表质量较低，参考意义不大。同时，报告表中未设计填写滴速、间隔液的项目，故无法对其进行统计分析，导致对中药注射剂不良反应发生原因的分析不够全面，从而影响准确分析及结果判定，可能达不到避免不良事件后续发生、提高用药安全的目的。

5.2 应对措施 临床上很多医护人员不能正确规范地填写报告表信息，或者有些重要信息在报告表中不能体现（如中医辨证等），都会导致报告表质量较低，参考意义不大。因此，建议各大医院定期组织临床医务人员规范填写不良反应/事件报告表的培训，同时国家相关部门也能对报告表进行改善，重要信息在报告表中均要有单独填写处，如溶剂项可分为浓度、种类、用量 3 个小项分别填写，以避免医护人员在填写时仅写种类的情况。

6 结语

中药注射剂发生不良反应/事件可能与其所含成分复杂或含有大分子成分、临床不合理用药等因素相关，分析其原因有利于避免或减少相关情况的重复发生，从而提高用药安全。另外，虽然中药注射剂不良反应/事件发生例数较多，但程度以一般为主，仅有少数严重的，而且大部分愈后良好，故该制剂临床应用还是相对安全的。

参考文献：

[1] 国家药品监督管理局药品评价中心. 国家药品不良反应监测年度报告[R]. 2015.

[2] 北京市药品不良反应监测中心. 北京市药品不良反应监测年度报告[R]. 2015.

[3] 国家药品监督管理局药品评价中心. 国家药品不良反应监测年度报告[R]. 2016.

[4] 姚福玉. 68 例中药注射液不良反应分析[J]. 中国医药导报, 2011, 8(3): 120-121.

[5] 杨晓虹, 颜碧杨, 林妙承. 儿科中药注射剂应用中药物不良反应相关因素探讨[J]. 北方药学, 2015, 12(3): 151-153.

[6] 苗明三, 李 艳, 祝侠丽, 等. 中药注射剂临床应用中存在的问题及安全应用策略[J]. 中国药师, 2015, 18(10): 1739-1743; 1746.

[7] 刘 杰. 中药注射剂的不良反应原因与防范措施[J]. 中国现代药物应用, 2010, 4(10): 93-94.

[8] 亚 莉, 范庆国. 中药注射剂临床不良反应分析及合理用药建议[J]. 亚太传统医药, 2015, 11(2): 132-133.

[9] 刘光金, 刘耀龙. 我院 104 例中药注射液不良反应分析[J]. 西北药学杂志, 2014, 29(5): 540-542.

[10] 韩丽娟, 范 峥, 王宏蕾, 等. 42 例舒血宁注射液不良反应分析[J]. 北京中医药, 2016, 35(3): 261-264.

[11] 李 宏. 320 份中药说明书标注不良反应、禁忌及注意事项分析[J]. 中国药物警戒, 2005, 2(2): 76-77.

[12] 徐运平, 李修源, 蒋叶军, 等. 115 例药品不良反应报告分析[J]. 中国医院用药评价与分析, 2006, 6(6): 376-378.

[13] 任晓辉, 黄 莹. 48 例中药注射剂不良反应分析及防范对策[J]. 兵团医学, 2014, 40(2): 57-59.

[14] 寇学良, 汪淑英, 李雪艳, 等. 对中药制剂不良反应的分析[J]. 陕西中医学院学报, 2009, 32(6): 55-56.

[15] 李会银. 舒血宁注射液在临床中应用以及溶媒的选择问题[J]. 现代中西医结合杂志, 2014, 23(23): 2619-2622.

[16] 郑 雪. 中药注射剂溶媒选择的统计分析[J]. 中国药事, 2014, 28(7): 795-798.

[17] 冯 强, 黄惠红, 朱婷婷. 中药注射剂溶媒类型、滴速与中药注射剂不良反应相关性分析[J]. 河南中医, 2015, 35(12): 3200-3202.

[18] 邹亚西. 中药注射剂不良反应的原因分析[J]. 首都医药, 2011, 4(下): 41-42.

[19] 刘 爽, 乔 艳, 刘高峰. 中药注射剂不良反应与不合理用药问题分析[J]. 中南药学, 2016, 14(11): 1177-1182.