

[医院药房]

122 例中药制剂所致 ADR 特点及其影响因素

张 明， 杨星辰， 金 丽， 祁 雯， 何志高*
(上海中医药大学附属龙华医院，上海 200032)

摘要：**目的** 探讨上海中医药大学附属龙华医院 122 例中药制剂所致 ADR 特点及其影响因素，为临床更合理地使用中药制剂提供参考。**方法** 对 122 例中药制剂所致 ADR 进行回顾性分析。**结果** 122 例病例中有 31 例为新的 ADR 病例，男女比例为 1：1.71，平均年龄 63.9 岁，共涉及 38 种中药制剂，发生例数排名前十位的均为中药注射剂。不同中药注射剂发生 ADR 的累及器官-系统与临床表现不相同。**结论** 中药制剂 ADR 的发生与个体差异、药物品种、临床不合理使用等因素有关，应加强对其临床使用的监管力度，关注特殊人群，加强医师、护士、药师协作，确保患者用药安全。

关键词：中药制剂；ADR；临床合理用药

中图分类号：R287 **文献标志码：**B **文章编号：**1001-1528(2021)08-2268-04

doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2021.08.055

目前，中药制剂，尤其是中药注射液的临床安全性问题正日益引起关注^[1-2]。本研究将上海中医药大学附属龙华医院近 6 年来的中药制剂药物不良反应（ADR）报告进行回顾性分析，探讨其发生特点及影响其发生的因素，以期为今后临床安全应用提供参考。

1 资料与方法

- 1.1 资料来源 检索国家药物不良反应监测系统，将 2015 年 1 月至 2020 年 12 月自上海中医药大学附属龙华医院上报的中药制剂剂所致 ADR 病例报告进行信息采集，共收集到 122 例。根据相关内容，对患者个人信息、怀疑药品、ADR 累计器官-系统与临床表现等情况进行分类、统计和分析^[3]。
- 1.2 数据处理 采用 Excel 软件，将病例报告按照患者性别、年龄、ADR 所涉及的药品、ADR 类型、临床表现、转归、预后效果及因果关系等进行统计和析。

2 结果

2.1 一般资料 122 例病例中男性 45 例，女性 77 例，男女比例 1：1.71；年龄 14~92 岁，平均年龄 63.9 岁，其中 60 岁以上人群发生 ADR 有 72 例，占总数的 59.02%，具体见表 1。

表 1 患者一般资料

年龄/岁	年龄			
	男性/例	占比/%	女性/例	占比/%
1~18	0	0	1	0.82
19~60	16	13.11	33	27.05
61~92	29	23.77	43	35.24
合计	45	36.88	77	63.11

2.2 发生 ADR 的中药制剂 122 例病例共涉及 38 个中药制剂，发生数居前十位的均为中药注射剂，共 79 例，占比 64.75%，具体见表 2。

表 2 发生 ADR 的中药注射剂

名称	例数/例	占比/%	主要临床表现(例数/例)
生脉注射液	14	11.48	皮疹(2)、皮肤瘙痒(2)、胸闷(2)、心悸(2)、多汗(2)、皮肤潮红(1)、口唇麻木(1)、气促(1)、寒战(2)、高血压(1)、头痛(1)、(腹泻(1)、食欲不振(1)、恶心(1)、呕吐(1)
艾迪注射液	13	10.66	恶心(4)、皮疹(3)、静脉炎(2)、皮肤潮红(1)、呕吐(1)、皮肤瘙痒(1)、皮肤潮红(1)、视物模糊(1)、头胀(1)
复方苦参注射液	9	7.38	皮疹(4)、恶心(3)、呕吐(2)、皮肤干燥(1)、心悸(1)
华蟾素注射液	8	6.56	静脉炎(5)、腹泻(1)、皮肤瘙痒(1)、皮肤潮红(1)
参麦注射液	8	6.56	静脉炎(3)、皮疹(1)、失眠(1)、瘙痒(1)、头晕(1)、胸闷(1)
丹红注射液	7	5.74	血尿(1)、低热(1)、皮肤潮红(1)、头晕(1)、恶心(1)、皮疹(1)、皮肤瘙痒(1)
鸦胆子油乳注射液	6	4.92	恶心(2)、腹泻(2)、静脉炎(2)、皮疹(1)、头晕(1)
消癌平注射液	5	4.10	皮疹(2)、皮肤瘙痒(1)、局部麻木(1)胸痛(1)
康艾注射液	5	4.10	低热(2)、腹痛(1)、皮肤干燥(1)、皮肤瘙痒(1)
痰热清注射液	4	3.28	皮疹(1)、静脉炎(1)、结节性红斑(1)、恶心(1)
合计	79	64.75	

收稿日期：2021-02-19

基金项目：龙华医院创新项目（KY2050）

作者简介：张 明（1984—），女，硕士，主管中药师，研究方向为中医临床药学。E-mail：zhangming1984sh@163.com

* 通信作者：何志高（1965—），男，博士，主任药师，硕士生导师，研究方向为医院药学。E-mail：zhigaoh@hotmail.com

2.3 ADR 累及器官-系统与临床表现

根据国家药品不良

反应监测中心、国家食品药品监督管理局药品评价中心编

译的《WHO 药品不良反应术语集》中规定的 ADR 累及系

统-器官进行统计，发现 122 例病例中皮肤及其附件损害居

首位，其次为消化系统，见表 3。

表 3 ADR 累及系统-器官分类及临床表现

累及器官或系统	例数/例	占比/%	主要临床表现(例)
皮肤及其附件损害	46	31.08	皮疹(23)、皮肤瘙痒(13)、皮肤潮红(5)、皮肤干燥(2)、水疱(1)、结节性红斑(1)、 湿疹(1)
消化系统损害	37	25.00	恶心(15)、腹泻(10)、呕吐(6)、便潜血阳性(3)、腹痛(1)、食欲减退(1)、胃胀(1)
用药部位损害	20	13.51	静脉炎(20)
中枢及外周神经系统损害	14	9.46	头晕(7)、头痛(2)、头胀(1)、意识模糊(1)、口唇麻木(1)、失眠(1)、下腰部触电 样抽痛(1)
心血管系统损害	13	8.78	胸闷(6)、心悸(3)、多汗(2)、高血压(1)、胸痛(1)
全身性损害	10	6.76	发热(6)、寒战(3)、乏力(1)
肌肉骨骼系统损害	2	1.35	腰痛(1)、腿酸(1)
呼吸系统损害	1	0.68	气促(1)
泌尿系统损害	1	0.68	血尿(1)
内分泌系统损害	1	0.68	血糖升高(1)
其他	3	2.03	视物模糊(2)、眼底出血(1)
合计	148	100.00	—

注:由于某些 ADR 报告涉及多种类型,故总例数>122 例。

2.4 ADR/ADE 级别及转归情况

将 122 例病例临床表现

以引起身体的损害程度为标准进行统计，发现有 1 例严重

药物不良事件 (ADE)，31 例新的一般 ADR，其余均为轻、

中度的一般 ADR，并且大部分 ADR 发生后经停药或在停药

基础上及时进行药物（如金黄膏、西替利嗪、异丙嗪、地

塞米松、西地兰等）干预后，症状得到好转。最终，122

例病例痊愈 16 例，好转 101 例，不详 5 例，其中新的一般

ADR 31 例，痊愈 4 例，好转 26 例，不详 1 例；严重 ADE

1 例，诊断为药物性肝损，经保肝降酶治疗后肝功能好转

出院。新的一般 ADR 涉及中药制剂品种、累及器官-系统

及临床表现见表 4~5。

表 4 发生新的 ADR 所涉及中药制剂

名称	例数/例	占比/%	主要临床表现(例数/例)
复方苦参注射液	6	19.35	恶心(2)、呕吐(2)、心悸(1)、湿疹(1)
瓜蒌皮注射液	2	6.45	头晕(1)、皮疹(1)
黄芪注射液	2	6.45	瘙痒(1)、发热(1)
康艾注射液	2	6.45	皮肤干燥(1)、腹痛(1)
脉络宁注射液	2	6.45	下腹部触电样抽痛(1)、视物模糊(1)
芪胶升白胶囊	2	6.45	腹泻(2)、恶心(1)、呕吐(1)
金复康口服液	2	6.45	皮肤潮红(1)、血糖升高(1)
消癌平注射液	1	3.22	恶心(1)、呕吐(1)、胸痛(1)
艾迪注射液	1	3.22	视物模糊(1)
康莱特注射液	1	3.22	头晕(1)
红花注射液	1	3.22	胃不适(1)
苦碟子注射液	1	3.22	粪常规隐血(1)
痰热清注射液	1	3.22	结节性红斑(1)
鸦胆子油注射液	1	3.22	腹泻(1)、头晕(1)
注射用血栓通	1	3.22	眼出血(1)
白芍总苷胶囊	1	3.22	腹泻(1)
裸花紫珠胶囊	1	3.22	头晕(1)
泌淋清胶囊	1	3.22	胃胀(1)
芪麝丸	1	3.22	皮疹(1)、瘙痒(1)
蝎蜈胶囊	1	3.22	瘙痒(1)、呕吐(1)、胸闷(1)
合计	31	64.75	—

3 32 例新的 ADR/ADE 特点分析

3.1 1 例严重的药物性肝损害事件

患者，男，19 岁，慢

性湿疹，无其他基础疾病，医生明确诊断后给予以润燥止

痒胶囊口服治疗，患者服药后自诉无特殊不适，后未再来

表 5 新的 ADR 累及系统-器官分类及临床表现

累及器官或系统	例数/例	占比/%	主要临床表现(例数/例)
消化系统损害	16	44.00	呕吐(4)、腹泻(4)、恶心(3)、腹痛(1)、胃胀(1)、胃不适(1)、粪常规隐血(1)
皮肤及其附件损害	8	22.22	皮疹(2)、瘙痒(3)、湿疹(1)、皮肤潮红(1)、皮肤干燥(1)、结节性红斑(1)
中枢及外周神经系统损害	5	13.89	头晕(3)、下腰部触电样抽痛(1)
其他	3	8.33	视物模糊(2)、眼出血(1)
心血管系统损害	2	5.56	心悸(1)、胸痛(1)、胸闷(1)
全身性损害	1	2.78	发热(1)
内分泌系统损害	1	2.78	血糖升高(1)
合计	36	100.00	—

注:临床表现由于某些 ADR 报告涉及多种类型,故总例数>31 例。
就诊。服药 45 d 后,患者家属发现患者巩膜发黄后即刻停药,观察 10 d 未退,来本院就诊,当天肝功能检查结果显示,谷丙转氨酶 1 395 U/L,谷草转氨酶 1 008 U/L,总胆红素 113.5 μmol/L,即刻入院,此时患者身目小便黄染,乏力,诊断为肝损害,给予 5%葡萄糖溶液 250 mL+异甘草酸镁注射液(天晴甘美) 200 mg、5%葡萄糖溶液 250 mL+乙酰半胱氨酸注射液(阿思欣泰) 4 g、5%葡萄糖溶液 250 mL+丁二磺酸腺苷蛋氨酸(喜美欣) 1 500 mg,三者联用静脉滴注,保肝降酶。治疗第 3 天时,ALT 838 U/L,AST 376 U/L,总胆红素 70 μmol/L;第 6 天时,ALT 470 U/L,AST 126 U/L,总胆红素 56.6 μmol/L;第 11 天时,ALT 131 U/L,AST 38 U/L,总胆红素 32 μmol/L,患者身目黄染明显减轻,乏力改善,准予出院。在住院过程中经检查,排除了病毒性肝炎的可能,诊断为药物性肝损害。

何首乌相关中药制剂有可能会引起药物性肝损害,已成为临床研究的热点问题^[4-5]。润燥止痒胶囊处方中既含有生何首乌,又含有制首乌,说明书中明确标明 2 周为 1 个疗程。该患者为年轻男性,而且除慢性湿疹外无其他基础疾病,自用药起至发现异常有 45 d 一直未停药。前期已有关于润燥止痒胶囊引起肝损害的相关报道^[6],故临床应用该制剂时应密切随访患者肝功能情况,不可长期服用,该患者用药时间过长,超出了说明书中疗程,故本次药物性肝损害虽经临床医生上报为 ADR,但实质上应判断为因用药时间过长超出说明书范畴而产生的 ADE,提醒临床用药时应严格按照说明书操作,使用 2 周后应隔一段时间再服用,如因特殊原因疗程不得不超出说明书用药,则必须定期监测肝功能。

3.2 31 例新的一般药物不良反应临床表现 31 例 ADR 中,男性有 10 例,女性有 21 例,即后者数量将近前者的 2 倍;≥60 岁的患者有 19 例,占总数的 61.29%;临床表现以消化系统损害居首位,其次为皮肤及其附件损害,与非新的一般 ADR 累及系统-器官分类及临床表现次序相反,其余大多为心血管系统与神经系统损害。其中,有 1 例为患者在脉络宁注射液补液时突然自觉下腰部触电样抽痛难忍,呼吸急促,胸闷不适,医生急至床边关闭补液,关闭补液后患者神清,血压 130 mmHg/80 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa),嘱患者深呼吸,并予 0.9%氯化钠注射液

100 mL 冲管后症状缓解,医生对药物关联性评价判定为很可能;1 例为非糖尿病患者长期口服金复康口服液后血糖升高,空腹葡萄糖 6.57 mmol/L,停药后康复出院,医生对药物关联性评价为肯定;有 3 例新的一般 ADR 与眼部症状有关:2 例为视物模糊,其中 1 例在使用艾迪注射液静滴抗肿瘤过程中(患者为肺恶性肿瘤)诉偶有视物模糊,第 2 天亦然,故改为复方苦参注射液,停药第 3 天好转,而另 1 例为静滴脉络宁注射液 1 min 后立刻出现唇周麻木、视物模糊,故停止补液,静滴更换输液器,0.9%氯化钠注射液 100 mL 冲皮条 5 min 后,症状缓解;1 例使用注射用血栓通后,超声检查显示左眼后段见大量细小点状回声,可能为眼底出血,临床上虽无法判断是否与使用该制剂有关,但出于安全仍停用。

4 药物不良反应发生的规律和影响因素分析

4.1 ADR 与个体因素关系 ADR 患者年龄以>60 岁人群最多,占 59.02%,考虑到 ADR 发生率与该药品使用人群基数相关,该比率不能说明其发生率受到年龄的影响,但与文献[7]报道大致相符。其原因可能为老年人更容易发生不良反应,其肝、肾功能减退引起药品代谢、排泄减慢,导致药物在体内蓄积增加或中毒,同时血药浓度增高,药物半衰期延长,导致 ADR 发生几率增加^[8]

4.2 ADR 与用药品种、辅料因素的关系 122 例病例中 108 例均涉及中药注射剂,故其临床安全性是需要关注的重点问题。有研究表明,中药注射剂引起的过敏反应主要是 I 型、类过敏反应,约 3/4 发生于首次用药后 30 min 内,其中类过敏反应占比 77% 以上^[9]。因此,重视中药注射剂出现的过敏反应,如绿原酸、吐温 80 致敏性及注射剂是否含有有类组胺效应成分等^[10-11],对相关研发具有重大意义。

4.3 ADR 累及器官-系统与临床表现 122 例病例所涉损害部位比率与国内报道相似^[2-3,7,19],其中有 1 例严重药物性肝损害发生,建议临床医师对含有易引起肝肾等不良反应中草药的中药制剂加强监测。不同中药注射剂的常见 ADR 类型累及系统分类也有一定区别,如 10 例全身性损害 ADR 中有 5 例发生在生脉注射液用药期间,20 例静脉炎 ADR 中有 5 例发生在华蟾素注射液用药期间,与文献[12-13]报道一致,其中 5 例生脉注射液发生全身性损害 ADR 时症状均较重,并均在补液过程中发生,大多伴有呼吸急

促、胸闷心慌、大汗淋漓等，严重时出现神志恍惚，提示临床用药时需加以警惕。

4.4 ADR 与临床使用因素的关系 药师查房发现，临床存在患者同时使用 2 种或 3 种中药注射剂的情况。另外，医生开药时溶剂选择错误、中药注射剂与其他静脉用药滴注时没有冲皮条、护士在给患者调整中药注射剂滴速时滴速过快等情况都会增加了中药注射剂发生 ADR 的可能性^[14-16]。

4.5 新的 ADR 临床表现特点 31 例新的 ADR 所涉中药制剂大多有相关病例报道，如恶心、呕吐、腹泻、皮疹、皮肤瘙痒、头晕等^[17-18]，由于药品说明书中未对其有所记载，故判定为新的中药 ADR，也表明中药制剂药品说明书仍需进一步完善^[19]。2 例脉络宁注射液 ADR 都在用 100 mL 0.9% 氯化钠注射液冲皮条后得以缓解，可见其产生与脉络宁注射液本身含有的成分存在一定关联，需要引起重视。ADR 视物模糊的发生牵涉到神经系统损害、血管异常、瞳孔扩大等^[20-21]，其生理特性与人体视觉通路有关，牵涉到角膜、晶状体、视网膜、视神经、大脑等，涉及范围较广较复杂，临床可作进一步探讨。

5 结语

临床医务人员在应用中药制剂时，尤其是中药注射剂时，应关注其安全性问题，加强 ADR 监测和医师、护士、药师协作，完善 ADR/E 事件报告表，关注特殊人群用药，以期进一步促进临床合理用药。

参考文献：

[1] 刘 洋, 范 峥, 常馨予, 等. 我院祛瘀及清热类中药致新的和严重的不良反应 298 例分析[J]. 中国药房, 2018, 29(8): 1091-1094.

[2] 王 焱, 范丽萍, 宋 菊, 等. 74 例中药注射剂不良反应报告分析与探讨[J]. 中国中药杂志, 2018, 43(21): 4347-4351.

[3] 亢卫华, 平贯芳, 崔李平. 196 例中药制剂不良反应分析与原因探讨[J]. 中成药, 2016, 38(8): 1878-1880.

[4] 杨 倩, 李晓宇, 赵新妹, 等. 含何首乌的中成药不良反应系统分析[J]. 中草药, 2017, 48(9): 1878-1887.

[5] 于洪礼, 于冬梅, 宋海波, 等. 何首乌及其常用制剂相关不良反应文献研究及风险因素分析[J]. 中国药物警戒,

2018, 15(8): 470-475.

[6] 田璐璐, 周陶然, 吴 涓, 等. 润燥止痒胶囊致药物性肝损 1 例[J]. 上海医药, 2017, 38(17): 35-37.

[7] 程 军, 韩一萱, 张士洋, 等. 369 例中药注射剂不良反应/不良事件分析[J]. 药物流行病学杂志, 2018, 27(2): 113-116.

[8] 邹凤丹, 郭桂明. 中药注射剂不良反应/事件发生与临床不合理用药的相关性[J]. 北京中医药, 2018, 37(10): 991-995.

[9] 谷旭放, 黄宇虹. 中药注射剂类过敏反应研究进展[J]. 天津中医药大学学报, 2018, 37(2): 96-99.

[10] 范潇予, 林 琳, 魏金锋, 等. 中药注射剂过敏类反应研究新思路[J]. 毒理学杂志, 2018, 32(4): 327-331.

[11] 张 玮, 殷 华, 李 月, 等. 中药注射剂中增溶性辅料聚山梨酯 80 的安全性问题分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(20): 160-165.

[12] 王厚恩, 白文宇, 刘 唤, 等. 生脉方的研究进展[J]. 中成药, 2019, 41(1): 151-159.

[13] 柳 青, 雷招宝. 华蟾素注射液的不良反应与合理用药[J]. 中成药, 2012, 34(7): 1409-1411.

[14] 刘文清, 王 玥, 杜守颖, 等. 不溶性微粒引发中药注射剂不良反应的原因及分析[J]. 药物评价研究, 2019, 42(3): 575-578.

[15] 李春花, 郑 鹏, 李佳佳, 等. 中药注射剂不良反应原因分析及临床合理应用[J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(9): 4053-4056.

[16] 李 荣, 蒋英蓝, 曾敬怀, 等. 中药注射剂发生不良反应的相关性研究进展[J]. 中成药, 2013, 35(5): 1059-1061.

[17] 金火星, 雷招宝. 康莱特注射液的不良反应与合理用药建议[J]. 中成药, 2010, 32(3): 486-488.

[18] 牟重临. 蝎蜈胶囊治疗顽固性疼痛 48 例临床观察[J]. 上海中医药杂志, 2004, 38(1): 20-21.

[19] 滕树忠. 湖南省湘西州 2012—2015 年度中药注射剂 不良反应报告分析[J]. 中医药导报, 2018, 24(2): 56-58.

[20] 王凤霞, 黄米阁. 硝酸甘油致视物模糊 1 例[J]. 井冈山医学学报, 2005, 12(2): 77.

[21] 马崇智, 王 建, 曹子建. 盐酸戊乙奎醚致鼻内窥镜下鼻窦术后视物模糊一例[J]. 临床误诊误治, 2016, 29(S1): 91.