

胞因子介导巨噬细胞活化,吞噬病原,同时刺激B细胞释放抗体。CD8+T细胞具有识别、清除被感染细胞的作用,故其水平高反映了被感染细胞多,感染程度重^[16]。本研究发现,治疗后观察组CD4+、CD4+/CD8+均高于对照组,CD8+更低,即细胞免疫功能增强,被感染细胞数减少,提示小儿肺热清颗粒具有一定的细胞免疫调节及抗炎作用。

综上所述,小儿肺热清颗粒联合阿奇霉素可较快地缓解儿童肺炎支原体肺炎患者咳嗽、发热症状,缩短病程,促进炎症吸收,增强细胞免疫功能,为相关治疗提供了新治疗方案,有助于促进患者早日康复。

参考文献:

[1] 帅金凤,黄坤玲,刘建华,等.肺炎支原体感染致儿童坏死性肺炎的临床特征分析[J].临床儿科杂志,2019,37(1):30-33.

[2] 中华中医药学会.中医儿科常见病诊疗指南[S].北京:中国中医药出版社,2012:12-20.

[3] 中华中医药学会儿童肺炎联盟.儿童肺炎支原体肺炎中西医结合诊治专家共识(2017年制定)[J].中国实用儿科杂志,2017,32(12):881-885.

[4] 王卫平,孙坤,常立文,等.儿科学[M].9版.北京:人民卫生出版社,2018:261-262.

[5] 中华医学会儿科学分会呼吸组.儿童肺炎支原体肺炎诊治专家共识(2015年版)[J].中华实用儿科临床杂志,2015,30(17):1304-1308.

[6] 吴俊填,张佳彬,周曙明.200例儿童肺炎支原体感染的流行病学和耐药性分析[J].中国中西医结合儿科学,2017,9(2):172-174.

[7] 孙红,孙红妹.肺炎支原体直接损伤及其免疫学致病机制研究进展[J].中华微生物学和免疫学杂志,2015,35(1):65-68.

[8] 中华人民共和国国家健康委员会,国家中医药局.儿童社区获得性肺炎诊疗规范(2019年版)[J].中华临床感染病杂志,2019,12(1):6-13.

[9] 杨珍珍,许亚红,唐琰捷,等.肺炎支原体肺炎患儿血清CRP、LDH的变化及临床意义[J].西南国防医药,2016,26(9):1057-1058.

[10] 罗明鑫,华山,魏文,等.支原体肺炎患儿血清中早期淀粉样蛋白A和D-二聚体的水平及临床意义[J].中华全科医学,2020,18(5):790-793.

[11] 周明莉,蔡爱玲,王雪峰.C-反应蛋白检测在小儿支原体肺炎急性感染中的价值[J].国际检验医学杂志,2010,31(12):1392-1393.

[12] 齐蕊涵,张洪春,李尤佳,等.丹参治疗支气管哮喘的机制研究进展[J].山东医药,2020,60(17):97-100.

[13] 刘如秀,刘宇,汪艳丽,等.当归的药理作用[J].西部中医药,2014,27(11):153-156.

[14] 梁盈,袁晓娟,刘巧丽,等.阿魏酸及其衍生物的生理活性及应用研究进展[J].食品与生物技术学报,2018,37(5):449-454.

[15] 赵雯,张子宁,王亚男,等.2862例临床患者T淋巴细胞亚群检测结果分析[J].中国医科大学学报,2012,41(11):1026-1029.

[16] 王晓川,沈立松.流式细胞术分析外周血淋巴细胞亚群在儿科的临床应用共识[J].中华检验医学杂志,2016,39(5):344-349.

4例脉络宁注射液聚集性不良反应分析

丁兰,孟景*,刘玲,刘滔

(安徽皖北康复医院药械部临床药学室,安徽淮北235000)

摘要:目的 分析使用脉络宁注射液患者出现4例聚集性不良反应的原因。方法 采用横断面调查研究,抽阅2020年7月至2020年8月安徽皖北康复医院外科病区使用脉络宁注射液的62例住院患者病历,对一般情况、用药情况、药品不良反应(ADR)等信息进行统计,卡方检验分析影响不良反应发生的危险因素。结果 共发生4例不良反应,发生率为6.45%,主要表现为神经、心血管系统损害,如头晕、血压升高等,严重者会有呼吸困难等症状,并且均发生在用药1~2d时。药品生产批次为危险因素,会增加不良反应发生率($P<0.01$)。结论 脉络宁注射液本身质量问题会增加其聚集性不良反应发生率。一旦出现上述情况,则应及时停药,以防止严重不良反应发生,保障患者用药安全。

关键词:脉络宁注射液;聚集性不良反应;横断面调查研究;卡方检验

中图分类号:R287

文献标志码:B

文章编号:1001-1528(2022)09-3081-04

doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2022.09.065

收稿日期:2021-08-04

作者简介:丁兰(1993—),女,硕士,主管药师,从事心脑血管临床药学研究。E-mail:1209357964@qq.com

*通信作者:孟景(1991—),女,主管药师,从事医院药学研究。Tel:(0561)5252155, E-mail:1357831814@qq.com

药品不良反应是指合格药品在正常用法用量下出现的与用药目的无关或意外的有害反应^[1],其中聚集性药品不良反应是指同一药品、同一生产厂家、同一批号在一定时期、一定使用范围内,发生的多例药品不良反应病例^[2]。

脉络宁注射液是以牛膝、玄参、石斛、金银花等药材为原料,经现代制药工艺制成的静脉用制剂^[3],可缓解血管痉挛,增加血流量,改善微循环,临床广泛应用于治疗脑卒中、冠心病、心梗、静脉血栓等血栓栓塞性疾病^[4],但该制剂不良反应报道也日益增多,主要表现为过敏、呼吸困难、胸闷、心悸、低血压、高血压、寒战、发热、过敏性休克等^[5],其中呼吸困难、过敏反应发生率较高。2020年7月至2020年8月,安徽皖北康复医院连续出现4例脉络宁注射液聚集性药品不良反应,均为同一生产厂家、同一批号,为了进一步探讨该制剂不良反应发生的危险因素,现对相关病历开展回顾性分析。

1 资料与方法

1.1 一般资料 通过电子病历管理系统抽阅安徽皖北康复医院2020年7月至2020年8月外科病区所有使用脉络宁注射液(金陵药业股份有限公司南京金陵制药厂,批准文号Z20023355,批号20200216、20200305)的住院患者病历,共62份。

1.2 纳入标准 ①使用脉络宁注射液;②地点外科病区,时间2020年7月至2020年8月;③产品批号20200216、20200305。

1.3 排除标准 ①病历资料及用药医嘱不够完整、准确、可靠;②其他原因不能入组的情况。

1.4 数据分析 采用横断面调查研究,查阅外科患者病历并进行数据收集,包括①患者一般情况,如病历号、性别、年龄、过敏史及具体过敏源、主要诊断、既往病史;②合理用药情况,如联合用药、用法用量、用药疗程、溶剂种类和用量、滴速等;③药物本身因素,如生产批次、生产厂家、药物剂型等;④不良反应信息,如脉络宁注射液所致不良反应具体情况(发生时间、临床表现、严重程度、转归、关联性评价结果等)、既往所有药品不良反应史^[6]。

1.5 评价标准

1.5.1 脉络宁注射液用药合理性 参考脉络宁注射液说明书、《中药注射剂临床应用指导原则》、相关指南或专家共识及其他文献或循证医学证据,从适应证、禁忌症、用法用量、溶剂选择、疗程等方面评价用药合理性^[7]。

1.5.2 药物所致不良反应 根据国家不良反应监测中心组织编制的《药品不良反应术语使用指南(2016年版)》进行药品不良反应判定及关联性评价^[8],最终评价分级为可能、很可能或肯定。

1.5.3 聚集性药品不良反应 聚集性药品不良反应是指同一药品、生产厂家、批号在一定时期、使用范围内,发生的多例药品不良反应病例。医院2020年7月至8月连续出现4例脉络宁注射液所致药品不良反应,其中3例均为同一生产厂家、批号,即可判定为聚集性不良反应。

1.6 统计学分析 通过SPSS 26.0软件进行处理,计数资料以百分率表示,计量资料以 $(\bar{x}\pm s)$ 表示,采用卡方检验进行分析。 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 描述性分析 62例患者年龄21~84岁,平均年龄 (50.16 ± 10.10) 岁,集中在40~60岁之间;男性53例(占比85.48%),女性9例(占比14.52%);共发生4例不良反应,均为男性,而且都发生在用药30 min内,药品不良反应关联性评价为“可能有关”的4例,总体不良反应发生率可能为6.45%,属于常见不良反应。但脉络宁注射液说明书中提到其不良反应属于偶见,与本研究结果不一致,故需对发生不良反应的影响因素进行统计学分析。

上述4例不良反应共发生15次,同时累及多个系统/器官,见表1,其中一般反应14次,占比93.33%;严重反应1次,占比6.67%,有新反应发生,如血压升高;心血管系统损害发生较多,共7例,占比46.67%,如血压升高(4例,占比26.67%)等;严重反应为呼吸系统损害(呼吸困难1例)。

表1 不良反应累及主要系统/器官和临床表现

累及系统/器官	临床表现(频次/次,发生率/%)	总频次/次	总发生率/%
呼吸系统损害	胸闷(2,13.33)、呼吸困难(1,6.67)	3	20.00
神经系统损害	头晕(4,26.67)、头痛(1,6.67)	5	33.33
心血管系统损害	心悸(1,6.67)、心慌(2,13.33)、血压升高(4,26.67)	7	46.67
合计	—	15	100.00

2.2 患者本身因素与不良反应症状特征的关系

2.2.1 年龄 神经、呼吸、心血管系统不良反应发生主要集中在中青年患者,见表2。

2.2.2 原患疾病 4例不良反应中原患疾病为骨折、关节炎,按照脉络宁注射液说明书适应证可知,后者属于超适应证用药情况,并且骨折患者呼吸、神经、心血管系统不良反应发生率较高,见表3。

2.3 不良反应发生率影响因素分析

2.3.1 患者本身因素 表4显示,各年龄段患者均有不良反应发生,表明其发生率与年龄无关($P>0.05$);有2例患者有过敏史,并且均对抗菌药物过敏,主要是头孢类、磺胺类,但与无过敏史患者比较,不良反应发生率差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.3.2 药品生产批次 脉络宁注射液生产批次包括20200216、20200305,患者分别使用了9、58例(某些患者同时使用2个批次),2个批次不良反应发生率比较,差异

有统计学意义 ($P < 0.01$), 见表5。

表2 年龄与不良反应症状特征的关系

累及系统/器官	年龄/岁	总频次/次	总发生率/%
呼吸系统损害	14~45(青年人)	2	13.33
	45~59(中年人)	1	6.67
	≥60(老年人)	0	0
神经系统损害	14~45(青年人)	2	13.33
	45~59(中年人)	2	13.33
	≥60(老年人)	1	6.67
心血管系统损害	14~45(青年人)	3	20.00
	45~59(中年人)	2	13.33
	≥60(老年人)	2	13.33
合计	—	15	100.00

表3 原患疾病与不良反应症状特征的关系

累及系统/器官	原患疾病	总频次/次	总发生率/%
呼吸系统损害	骨折	3	20.00
	关节炎	0	0
神经系统损害	骨折	4	26.67
	关节炎	1	6.67
心血管系统损害	骨折	5	33.33
	关节炎	2	13.33
合计	—	15	100.00

2.3.3 用药情况

2.3.3.1 给药剂量、稀释溶剂 4例不良反应均在常规剂量(20 mL)下进行静脉输液,并且均按脉络宁注射液说明书中推荐的葡萄糖注射液或氯化钠注射液进行稀释,提示不良反应与给药剂量、稀释溶剂无明显关系。

表4 患者本身因素与不良反应发生率的关系

患者本身因素	发生不良反应例数/例	未发生不良反应例数/例	不良反应发生率/%	P值	
年龄/岁	14~45(青年人)	2	18	10.00	0.48
	45~59(中年人)	1	31	2.06	
	≥60(老年人)	1	9	10.00	
是否有过敏史	是	0	2	0	0.32
	否	4	56	7.14	
原患疾病	骨折	3	46	6.12	0.62
	关节病	1	5	16.67	
	截肢术后后遗症	0	2	0	
	脑外伤	0	2	0	
	脑梗死	0	1	0	
	腰椎间盘突出	0	1	0	
	右足烫伤后皮肤感染	0	1	0	

表5 药品生产批次与不良反应发生率的关系

药品生产批次	患者使用例数/例	发生不良反应例数/例	未发生不良反应例数/例	不良反应发生率/%	P值
20200216	9	3	6	33.33	0.007
20200305	58	1	57	1.72	

2.3.3.2 联合用药 单一用药、联合用药不良反应发生率 比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表6。

表6 联合用药与不良反应发生率的关系

用药方式	发生不良反应例数/例	未发生不良反应例数/例	不良反应发生率/%	P值
单一用药	2	45	4.30	0.24
联合用药	2	13	13.33	

2.3.3.3 用药总天数 4例不良反应均发生在用药1~2 d 见表7。
(30 min)内,而在3~5 d或5 d以上时均未发生不良反应,

表7 用药总天数与不良反应发生率的关系

用药总天数/d	发生不良反应例数/例	未发生不良反应例数/例	不良反应发生率/%	P值
1~2	4	2	66.7	0
3~5	0	1	0	
>5	0	56	0	

3 讨论

3.1 不良反应发生情况及特点 62例患者中有4例发生不良反应,总发生率为6.45%,高于说明书报道的0.1%~1%。可能与样本量较小有关,此外7月至8月发生的聚集性不良反应也是原因之一。其中,十分常见(发生率>10%)的有头晕、胸闷、心慌、血压升高,常见(发生率

1%~10%)的有呼吸困难、头痛、心悸等,经停药、对症处理后均基本好转。另外,本研究中心血管系统不良反应最常见的为血压升高(发生率26.67%),而不是文献报道的皮肤及其附件过敏损害^[9-10],可能与样本量小或不良反应未在病历中记载有关。

同时,神经系统、呼吸系统、心血管系统不良反应的

发生主要集中在中青年患者,这可能与医院大多收治淮北矿业中青年工伤患者有关,并且大多集中于骨折,可能与外科频繁给予脉络宁注射液治疗骨折后静脉血栓有关,但不能说明骨折较其他疾病更易发生不良反应,还有待进一步研究。

3.2 影响因素分析

3.2.1 年龄 虽然年龄与脉络宁注射液不良反应出现无关,但老年患者发生率较高,故不能排除两者关联。一方面,脉络宁注射液主要适应于患有微循环障碍疾病的老年人群,而另一方面与老年人身体状况有关,因为他们大多一体多病,肝肾代谢排泄功能逐渐衰退,药物在体内清除减慢,易造成体内蓄积中毒^[11],使不良反应风险增加。

3.2.2 药品生产批次 脉络宁注射液不良反应发生主要集中在批号 20200216 的产品,可能与药品纯度、制药工艺、生产过程中使用的辅料及热源污染有关,并且以上影响因素对制剂质量影响很大,都有可能产生与不良反应相关的物质^[12]。

3.2.3 联合用药 联合用药与脉络宁注射液不良反应出现无关,可能与临床医师用药前仔细阅读说明书,掌握该药品与其他注射剂的配伍禁忌有关,但联合用药所致不良反应发生率高于单独用药。文献 [13] 报道,中药注射剂成分复杂,易与其他药品发生相互作用,故应单独使用;脉络宁注射液说明书中也标注“本品不宜与其它药物在同一容器中混合滴注”,故仍不能排除联合用药导致不良反应发生的可能性。

3.2.4 用药总天数 用药总天数与脉络宁注射液不良反应有关,其原因是后者以速发型为主^[9],而本研究中聚集性不良反应均发生在用药 30 min 内,与其他中药注射剂相似^[14]。使用时若出现不良反应就立即停药,故用药时间越长,越不易发生不良反应。

4 结论

为了降低或预防脉络宁注射液不良反应发生,可采取以下措施:①生产企业应当加强中药材原料、辅料及包材、生产工艺管理,建立质量控制标准,加强有效物质的控制,缩小批间差异^[15];②在临床使用过程中,医师应严格掌握适应证,按药品说明书推荐使用的溶剂和溶剂量使用,例如本研究中聚集性不良反应中有 1 例关节炎患者就是属于超说明书用药;③建议医师尽量单独用药,如确需联合用药时,可用溶剂过渡冲管(冲管用的输液尽量选择与本药品所用溶剂相同),以加大间隔时间,减少因药物相互作用引起不良反应^[16];④首次给药的前 30 min,医护人员应密切观察输注过程中及输注后有无头晕、头痛、心慌心悸、

呼吸困难、皮肤过敏等不良反应,关键在于早期发现,能进行及时有效的处理;⑤审方药师应加强对中药注射剂的审核,对不合理的超说明书用药应予以坚决制止;⑥对于老年人等特殊人群,医师应详细询问既往病史、家族史、既往所有药品不良反应史等,特别是有没有哮喘史^[17],并且对有明确肝肾功能不全及过敏史患者应慎用本药品。

参考文献:

- [1] 康琪,梁萍,宋民宪.药品不良反应定义中“正常”的界定[J].中药与临床,2013,4(1):50-52.
- [2] 路长飞,崔小康,刘文文,等.省级药品不良反应聚集性信号监测与处置工作机制探讨[J].中国药物警戒,2022,19(2):180-184.
- [3] 陈斌,蔡巍,刘芳,等.脉络宁注射液的化学成分研究(II)[J].中南药学,2016,14(9):936-939.
- [4] 顾林.脉络宁注射液的临床应用进展[J].人人健康,2018,467(6):220.
- [5] 吴嘉瑞,张冰.脉络宁注射剂不良反应系统评价研究[J].中国执业药师,2009,6(11):3-6.
- [6] 吉萌萌,吴嘉瑞,武红莉,等.清开灵注射液不良反应影响因素的分析[J].中成药,2021,43(1):277-284.
- [7] 杨荣荣,毛欣彤,胡丽丽,等.我院肿瘤患者艾迪注射液临床使用合理性的横断面评价研究[J].智慧健康,2019,5(35):52-55.
- [8] 国家药品不良反应监测中心.药品不良反应术语使用指南(征求意见稿)[S].2016.
- [9] 李文武,夏旭东,张惠霞.962例脉络宁注射液ADR/ADE报告分析[J].中国药房,2010,21(24):2263-2265.
- [10] 陆叶,喻小勇,李明.264例脉络宁注射液不良反应分析[J].药学与临床研究,2011,19(2):171-173.
- [11] 朱峰,郭代红,袁凤仪,等.3695例中药注射剂不良反应分析[J].药物流行病学杂志,2015,24(3):158-160.
- [12] 杨华生,欧阳卫,夏新华.脉络宁粉针剂提取工艺研究[J].湖南中医学院学报,2004,24(6):26-27.
- [13] 纪芳,赵伍西.7例小牛血清去蛋白注射液聚集性不良反应分析[J].安徽医药,2014,18(7):1403-1404.
- [14] 许彦,缪婧.我院近五年来中药注射剂不良反应分析[J].中国药师,2010,13(8):1155-1157.
- [15] 黄芳华.从中药注射剂的不良反应浅析中药注射剂研发中的若干问题[J].世界科学技术(中医药现代化),2004,6(3):9-13;84.
- [16] 李磊,刘静,吴文.我院聚集性药品不良反应/事件病例分析[J].中国药物警戒,2012,9(10):615-618.
- [17] 魏士卒,王丽艳.脉络宁注射液致严重过敏反应1例[J].中国社区医师(医学专业),2012,14(32):253-254.