

# 344例生脉注射液致不良反应/事件分析

赵洋<sup>1\*</sup>, 赵雪梅<sup>1</sup>, 龙扬<sup>1</sup>, 陶梦瑶<sup>2</sup>, 张婷<sup>2</sup>, 高天<sup>2#</sup>, 何燕<sup>2</sup>(1.成都中医药大学, 成都 610041; 2.成都中医药大学附属医院, 成都 610072)

中图分类号 R969.3 文献标志码 C 文章编号 1001-0408(2013)12-1127-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.12.26

**摘要** 目的:了解生脉注射液致不良反应/事件(ADR/ADE)的一般规律及特点,促进临床合理用药。方法:收集2004年1月—2011年12月期间报告的344例生脉注射液致ADR/ADE,对发生ADR/ADE的患者年龄、性别、用药剂量、累及器官/系统以及临床表现、原患疾病等情况进行统计和分析。结果:在11~40岁之间女性患者多于男性患者,差异有统计学意义( $P<0.05$ );生脉注射液致ADR/ADE主要涉及皮肤及其附件、循环系统、呼吸系统、神经系统等,相关ADR/ADE分别占总例次数的38.10%、19.76%、10.71%和9.76%,其中排尿困难、脑出血、局部麻木、白细胞减少为新的ADR/ADE;发生ADR/ADE患者的原患疾病主要集中在循环系统。结论:生脉注射液致ADR/ADE与性别、个体差异、原患疾病存在一定关联,临床应重视其ADR/ADE的相关因素并加强合理用药。

**关键词** 生脉注射液;不良反应/事件;分析

## Analysis of 344 Adverse Drug Reactions/Event of Shengmai Injection

ZHAO Yang<sup>1</sup>, ZHAO Xue-mei<sup>1</sup>, LONG Yang<sup>1</sup>, TAO Meng-yao<sup>2</sup>, ZHANG Ting<sup>2</sup>, GAO Tian<sup>2</sup>, HE Yan<sup>2</sup>(1.Chengdu University of TCM, Chengdu 610041, China; 2.The Affiliated Hospital of Chengdu University of TCM, Chengdu 610072, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To explore the general regularity and characteristics of adverse drug reactions/event (ADR/ADE) of Shengmai injection. METHODS: 344 cases of ADR/ADE collected during Jan. 2004—Dec. 2011 were analyzed statistically in terms of patient's age, gender, dosage, organs or systems involved, clinical manifestation, primary disease and so on. RESULTS: The number of female patients aged 11 to 40 years old was more than that of male ones, and there was statistical significance ( $P<0.05$ ); skin and its appendants, circulatory system, respiratory system and nervous system were involved in ADR/ADE of Shengmai injection, accounting for 38.10%, 19.76%, 10.71% and 9.76%, respectively; dysuria, cerebral hemorrhage, local numbness, and leukopenia were new ADR/ADE; organs or systems involved in ADR mainly focused on circulatory system. CONCLUSION: To some extent, ADR/ADE of Shengmai injection is concerned with primary disease, gender, individual difference. It's very important to pay attention to analyze the factors related to ADR/ADE and insist rational use of drugs.

**KEY WORDS** Shengmai injection; Adverse drug reaction/event; Analysis

生脉注射液是根据古方“生脉散”制成的中药注射剂,由红参、麦冬、五味子组方而成。其主要功效为益气养阴、复脉固脱,用于气阴两亏、脉虚欲脱的心悸、气短、四肢厥冷、汗出、脉欲绝及心肌梗死、心源性休克、感染性休克等见上述证候者<sup>[1]</sup>。笔者通过对收集到的生脉注射液不良反应/事件(ADR/ADE)报告进行分析,以了解生脉注射液致ADR/ADE的一般规律及特点,为临床合理使用生脉注射液提供参考。

## 1 资料与方法

收集2004年1月—2011年12月报告的344例生脉注射液致ADR/ADE。从ADR/ADE患者的年龄、性别、用药剂量、累及器官/系统以及临床表现、原患疾病等方面对收集到的生脉注射液致ADR/ADE进行分类统计、分析。

## 2 结果

### 2.1 患者年龄与性别分布

\* 硕士研究生。研究方向:中药理论与应用。E-mail: zhaoyang198784@163.com

# 通信作者:主任药师。研究方向:中药安全性。E-mail: tian-gao@hotmail.com

344例ADR/ADE中,男性158例(占45.93%),女性186例(占54.07%);其中60岁以上者所占比例达到46.22%。在11~40岁年龄段发生ADR/ADE的患者中,女性所占比例为68.35%,显著高于男性( $P<0.05$ ),同时也显著高于其他年龄段女性(49.81%, $P<0.05$ ),详见表1。

表1 患者年龄与性别分布[例(%)]

Tab 1 Distribution of patients' age and gender [case(%)]

年龄,岁	男性	女性	合计
0~10	1(0.29)	0(0)	1(0.29)
11~20	4(1.16)	7(2.03)	11(3.20)
21~30	6(1.74)	16(4.65)	22(6.40)
31~40	15(4.36)	31(9.01)	46(13.37)
41~50	29(8.43)	21(6.10)	50(14.53)
51~60	28(8.14)	27(7.85)	55(15.99)
≥61	75(21.80)	84(24.42)	159(46.22)
合计	158(45.93)	186(54.07)	344(100.00)

### 2.2 患者用药剂量分布

按生脉注射液说明书的规定,静脉滴注给药的单日用量为20~60 ml。据此,单日用量≤60 ml者为正常用量,单日用

量>60 ml者为超剂量。本次研究发现超剂量使用达31例,构成为9.01%。

### 2.3 ADR/ADE累及器官/系统以及临床表现

出现ADR/ADE临床表现的共420例次(ADR/ADE存在重复发生的情况)。皮肤及其附件方面的ADR/ADE 160例次(38.10%),其中发生皮疹者58例次(13.81%),发生瘙痒者48例次(11.43%);循环系统方面的ADR/ADE 83例次(19.76%);呼吸系统方面的ADR/ADE 45例次(10.71%);神经系统方面的ADR/ADE 41例次(9.76%);其他方面的ADR/ADE 63例次(15%)。说明书中未列出的排尿困难、脑出血、局部麻木、白细胞减少等ADR/ADE也有发生。ADR/ADE累及器官/系统以及临床表现详见表2。

表2 ADR/ADE累及器官/系统以及临床表现

Table 2 Organs or systems involved in ADR/ADE and clinical manifestations

累及器官/系统以及临床表现	例次	构成比, %	累及器官/系统以及临床表现	例次	构成比, %
循环系统	83	19.76	神经系统	41	9.76
面部潮红	11	2.62	头晕	21	5.00
心悸心慌	41	9.76	局部麻木	10	2.38
心律失常	6	1.43	神志不清	1	0.24
血压升高	25	5.95	头痛	7	1.67
			脑出血	2	0.48
呼吸系统	45	10.71	泌尿系统	1	0.24
气紧 呼吸困难	33	7.86	排尿困难	1	0.24
哮喘	2	0.48	血液系统	1	0.24
胸闷	10	2.38	白细胞减少	1	0.24
皮肤及其附件	160	38.10	其他		
瘙痒	48	11.43	寒战、发热	63	15.00
皮疹	58	13.81			
红斑	6	1.43			
其他过敏反应	48	11.43			
消化系统	26	6.19			
腹痛、腹胀	5	1.19			
恶心、呕吐	21	5.00			

### 2.4 患者原患疾病分布

对患者原患疾病所属八大系统进行归类统计并比较,发现原患疾病涉及循环系统最多。通过2004—2007年与2008—2011年数据对比,发现原患疾病涉及循环系统、血液系统的构成比有明显增加,分别升高至50.94%和6.92%,其中冠心病的构成比升高至27.04%;其余原患疾病涉及消化系统、呼吸系统、内分泌系统的构成比都有减少,详见表3。

## 3 讨论

### 3.1 生脉注射液致ADR/ADE与年龄、性别和个体差异的关系

由表1可知,生脉注射液致ADR/ADE发生率男性、女性在总体上无显著差异,但在11~40岁之间女性明显多于男性。可能是该年龄段女性更容易发生ADR/ADE,对于女性更容易由气阴两虚类疾病导致ADR/ADE的情况有待进一步研究。值得提醒的是,女性的某些特殊时期,比如月经期、孕产期,可能更容易发生ADR/ADE,而上述特殊时期与11~40岁的年龄段大致相吻合。因此,女性患者该时期用药要格外谨慎。从年龄分布来看,ADR/ADE发生的年龄段主要集中在41岁以上

表3 患者原患疾病分布(%)

Table 3 Distribution of primary diseases (%)

原患疾病	构成比		原患疾病	构成比	
	2004—2007年	2008—2011年		2004—2007年	2008—2011年
循环系统	27.78	50.94	消化系统	25.00	15.72
冠心病	5.56	27.04	胰腺炎	12.50	1.89
心肌病	8.33	8.81	胃炎	2.78	4.40
高血压	9.72	6.92	肝囊肿	2.78	1.26
低血压	1.39	6.29	肝硬化、肝衰竭	2.78	1.26
心律失常等	2.78	1.89	酒精中毒	1.39	0
			胆囊结石、胆囊炎	2.78	6.92
呼吸系统	27.78	19.50	内分泌系统	6.94	1.26
肺源性心脏病	8.33	5.66	甲状腺功能减退	2.78	0
心源性哮喘	1.39	0			
肺部感染	4.17	3.77	泌尿生殖系统	2.78	1.89
肺癌	1.39	3.77	流产	1.39	0.63
慢性支气管炎	9.72	5.03	子宫肌瘤	1.39	0.63
鼻炎及鼻部恶性肿瘤	2.78	1.26	尿路感染	0.00	0.63
血液系统	2.78	6.92	运动系统	2.78	1.26
贫血	1.39	6.92	骨质疏松	1.39	0.63
白细胞减少	1.39	0	腰椎间盘突出	1.39	0.63
神经系统	4.17	3.14			
脑溢血	1.39	0			
脑梗死	2.78	1.89			

人群中,在41岁以上的比例占76.74%,可以从两个方面考虑:(1)该年龄段患病几率较高,故使用该药频率可能较高。(2)中老年人各系统生理机能衰退及对药物的代谢、排泄功能降低<sup>[2]</sup>。此外,生脉注射液容易出现ADR/ADE也与患者的ADR史和家族史、遗传因素、体内代谢酶的高低及免疫系统功能强弱等个体差异有关,故在临床应用时要密切注意<sup>[3]</sup>。

### 3.2 生脉注射液致ADR/ADE与用药剂量的关系

由表2可知,ADR/ADE例数在正常用量群体占有较大比例,这可能与正常用法用量应用频繁直接相关,超剂量用药ADR/ADE比例为9.01%。临床医师、药师应特别注意老年患者的用药剂量。对于老年患者应按年龄或体质情况酌情减量,不可首次就应用大剂量。

### 3.3 ADR/ADE累及器官/系统与原因分析

由表3可知,生脉注射液致ADR/ADE涉及人体多个器官/系统,尤其是皮疹等皮肤及其附件反应比例较大。这是由于注射液有效成分易受溶剂性质、pH值和温度等因素影响,当与“大输液”或西药注射剂配伍后,因溶剂性质改变,不溶性微粒显著增加,致变态反应的发生率增高<sup>[4]</sup>。有关文献<sup>[5]</sup>报道,参附、刺五加、生脉等注射液与其他药物配伍时都不同程度地使微粒增多,这些不溶性微粒沉积在毛细血管中可造成局部循环障碍,引起血管栓塞,产生静脉炎、肉芽肿,并可引起过敏和热源反应。故建议临床在使用中药注射剂时应当单一用药;若一定要联用其他药物,应分开进行输注,并用生理盐水冲洗输液管,以避免ADR/ADE发生。生脉注射液说明书中并未说明会造成排尿困难、脑出血、局部麻木、白细胞减少等ADR。有文献<sup>[6]</sup>报道,生脉注射液可以减少化疗中白细胞下降,并且有显著疗效。但本次研究则发现了致白细胞减少的ADR/ADE。总之,临床医师、药师应注意生脉注射液对神经系统、

# 毛细管电泳法同时测定小儿清热止咳口服液中3种生物碱类成分的含量<sup>Δ</sup>

曹 娣\*, 马 婕, 宋粉云<sup>#</sup>(广东药学院药科学院, 广州 510006)

中图分类号 R917 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)12-1129-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.12.27

**摘 要** 目的:建立同时测定小儿清热止咳口服液中盐酸麻黄碱、盐酸伪麻黄碱和盐酸甲基麻黄碱含量的方法。方法:采用毛细管电泳法,内标为盐酸小檗碱。毛细管柱为未涂层弹性融硅石英毛细管柱,运行缓冲液为40 mmol/L四硼酸钠-15%甲醇(pH 9.96),分离电压为12 kV,进样方式为重力进样10 s(高度15 cm),检测波长为190 nm,温度为25 ℃,湿度为<70%。结果:盐酸麻黄碱、盐酸伪麻黄碱和盐酸甲基麻黄碱检测质量浓度分别在2.4~30、1.2~15、0.308~3.85 μg/ml范围内与各自峰面积积分值线性关系良好;3种成分的平均加样回收率分别为96.3%、99.6%、97.6%,RSD分别为1.30%、1.76%、2.52%(n=6)。结论:本方法操作简便、快速,结果准确、可靠,可用于小儿清热止咳口服液的质量控制。

**关键词** 毛细管电泳法;小儿清热止咳口服液;盐酸麻黄碱;盐酸伪麻黄碱;盐酸甲基麻黄碱;含量测定

## Content Determination of 3 Kinds of Alkaloids in Xiao'er Qingre Zhike Oral Liquid by CE

CAO Di, MA Jie, SONG Fen-yun(School of Pharmacy, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To establish a method for the content determination of ephedrine hydrochloride, pseudoephedrine hydrochloride and methylephedrine hydrochloride in Xiao'er qingre zhike oral solution. METHODS: Capillary electrophoresis was adopted using berberine hydrochloride as internal standard. The separation was performed on a fused silica capillary column. 40 mmol/L NaB<sub>4</sub>O<sub>7</sub>+15% ethanol (pH 9.96) was selected as the running buffer. The voltage applied was 12 kV. The sample was injected by gravity(10 s, 15 cm). The detection wavelength was set at 190 nm. The column temperature was 25 ℃ and humidity was lower than 70%. RESULTS: The linear range of ephedrine hydrochloride, pseudoephedrine hydrochloride and methylephedrine hydrochloride were 2.4-30 μg/ml, 1.2-15 μg/ml, 0.308-3.85 μg/ml. The average recoveries were 96.3%, 99.6% and 97.6%, respectively. RSDs were 1.30%, 1.76% and 2.52%, respectively (n=6). CONCLUSION: The method is convenient, rapid, accurate and reliable for the quality control of Xiao'er qingre zhike oral solution.

**KEY WORDS** Capillary electrophoresis; Xiao'er qingre zhike oral solution; Ephedrine hydrochloride; Pseudoephedrine hydrochloride; Methylephedrine hydrochloride; Content determination

泌尿系统、血液系统的影响,以便权衡利弊用药。

### 3.4 生脉注射液致ADR/ADE与原患疾病的关系

由表4可知,2008—2011年相比2004—2007年原患疾病涉及循环系统、血液系统的ADR/ADE例数增加明显。生脉注射液由于能够增强心肌收缩力,增加冠状动脉血流量,改善心肌供血,调整心肌代谢,故常用于治疗冠心病<sup>[6]</sup>。由于冠心病发病率逐渐升高,故生脉注射液用于治疗冠心病时发生的ADR/ADE也逐年增多。生脉注射液致ADR/ADE可能与近年来脑力工作者逐年增加,人们精神压力增大、睡眠不足、饮食不合理等有关。建议对相关疾病患者在加强合理用药的同时,应提醒其多注意劳逸结合,常补水,少食高热量食物,保证

充足睡眠。

### 参考文献

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 临床用药须知: 中药卷[S]. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 346.
- [2] 杨耀芳, 季闰春, 金蕾, 等. 85例中药不良反应报告分析[J]. 中国药房, 2010, 21(19): 1 803.
- [3] 孙端. 中药注射液不良反应及预防[J]. 中国中医基础医学杂志, 2007, 13(2): 144.
- [4] 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.
- [5] 王植波. 从中药与化学药品联用的不良反应该合理用药[J]. 中国当代医学, 2006, 5(24): 121.
- [6] 盛瑶琴, 万建华, 文广生. 生脉注射液治疗冠心病的疗效观察[J]. 华西药学杂志, 2003, 18(2): 156.

(收稿日期:2012-04-03 修回日期:2012-07-18)

Δ 基金项目:广东省自然科学基金资助项目(No. 5002841)

\* 硕士研究生。研究方向:现代分析方法在中药质量控制中的应用。E-mail: caodivysj@163.com

<sup>#</sup> 通信作者:教授, 硕士。研究方向:现代分析方法在中药质量控制中的应用。E-mail: fuhaiwu@163.com