

2013—2018年西安市18家“三甲”医院中药注射剂不良反应/事件分析^Δ

寿晓媛^{1*},郝宇²,胡斌¹,薛小荣¹,翟宇瑶¹,王静¹,黄永亮³,闵慧^{1#}(1.西安市第四医院药剂科,西安714000;2.陕西省洛川县食品质量安全检验检测中心,陕西延安727400;3.成都中医药大学临床医学院,成都611137)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2019)19-2696-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2019.19.20

摘要 目的:分析西安市18家“三甲”医院中药注射剂不良反应/事件(ADR/ADE)发生的特点,为临床合理用药提供参考。方法:对2013—2018年西安市18家“三甲”医院临床上报的304例中药注射剂ADR/ADE报告进行统计分析,包括患者性别与年龄,ADR/ADE发生的时间分布,引发ADR/ADE的药品分布,ADR/ADE累及器官/系统及临床表现,ADR/ADE的分级、转归及关联性评价、合并用药情况。结果:纳入研究的医院同期共上报ADR/ADE 6 683例,其中304例(4.55%)由中药注射剂引起;在304例ADR/ADE报告中,女性(162例,53.29%)例数略多于男性(142例,46.71%),患者年龄以>40岁为主(223例,73.35%),其中>60岁的有118例(38.82%);ADR/ADE发生在给药后1 min内~10 d,以给药后30 min内为主(123例,40.46%);ADR/ADE涉及36个品种,主要包括活血通络类、扶正补益类和清热解毒类,丹红注射液例数占比最高(43例,14.14%);304例患者共发生352例次ADR/ADE,以皮肤及附件损害为主(164例次,46.59%),其次是心血管系统损害(54例次,15.34%)和全身性损害(51例次,14.49%),临床表现以瘙痒为主(117例次),其次为皮疹(68例次)和心悸(34例次);在304例ADR/ADE报告中,重度ADR/ADE 26例(8.55%)、新的ADR/ADE 8例(2.63%),302例(99.34%)患者痊愈或好转,2例(0.66%)不详,但均未死亡;266例(87.50%)关联性评价为很可能;46例(15.13%)患者存在联合用药情况,其中9例联用了中药注射剂,37例联用了化学药注射剂。结论:中药注射剂因其成分的复杂性、患者个体差异及临床使用等方面的原因导致ADR/ADE发生率较高,多为30 min内的速发型、常表现为皮肤及附件损害的轻度ADR/ADE,可通过临床合理使用与用药监测降低其发生率,对于患心血管等基础疾病的老年患者,要注意辨别其原发疾病与中药注射剂导致的ADR/ADE,更要注意其个体化用药。

关键词 西安市;中药注射剂;药品不良反应;药品不良事件;合理用药

Analysis of Adverse Drug Reactions/Events of TCM Injections in 18 Third Grade Class A Hospitals from Xi'an during 2013-2018

SHOU Xiaoi¹, HAO Yu², HU Bin¹, XUE Xiaorong¹, ZHAI Yuyao¹, WANG Jing¹, HUANG Yongliang³, MIN Hui¹ (1.Dept. of Pharmacy, Xi'an Forth Hospital, Xi'an 714000, China; 2.Luochuan County Food Quality and Safety Inspection and Testing Center, Shaanxi Province, Shaanxi Yan'an 727400, China; 3.College of Clinical Medicine, Chengdu University of TCM, Chengdu 611137, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To analyze the characteristics of adverse drug reactions/events (ADR/ADE) caused by TCM injections in 18 third grade class A hospitals from Xi'an, and to provide reference for rational drug use in clinic. **METHODS:** Totally 304 ADR/ADE cases of TCM injection reported by 18 third grade class A hospitals of Xi'an were analyzed statistically during 2013-2018 in respect of gender and ages, time distribution of ADR/ADE, distribution of ADR/ADE-inducing drugs, organs/systems involved in ADR/ADE and clinical manifestations, grading of ADR/ADE, outcome and relationship evaluation, drug combination. **RESULTS:** Totally 6 683 cases of ADR/ADE cases were reported in same period, 304 cases were caused by TCM injection (4.55%). Among 304 cases of ADR/ADE, the number of women (162 cases, 53.29%) was slightly higher than that of men (142 cases, 46.71%). The age of patients was mainly over 40 years old (223 cases, 73.35%). Among them, 118 cases

本栏目协办

重庆希尔安药业有限公司

地址:重庆市合川工业园区希尔安路168号
电话:023-67893732 邮编:401520

^Δ基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81503254);陕西省重点研发计划项目(No.2018SF-319)

*药师,硕士。研究方向:临床药学。电话:029-87480635。E-mail:shou1988@163.com

#通信作者:副主任药师。研究方向:临床药学。电话:029-87366501。E-mail:mh85226@163.com

(38.82%) were over 60 years old. ADR/ADE occurred within 1 min to 10 days after administration, especially within 30 min after administration (123 cases, 40.46%). ADR/ADE involved 36 varieties, mainly including agent for promoting blood circulation and dredging, agent for reinforcing and tonifying and agent for clearing away heat and detoxification, and Danhong injection accounted for the highest proportion (43 cases, 14.14%). A total of 352 ADR/ADE case times occurred in 304 patients, mainly lesion of skin and appendents (164 case times, 46.59%), followed by cardiovascular system lesions (54 case times, 15.34%) and systemic lesions (51 case times, 14.49%). The main clinical manifestations were mainly pruritus (117 case times), followed by rash (68 case times) and palpitation (34 case times). Among 304 ADR/ADE reports, 26 cases (8.55%) were severe, 8 cases (2.63%) were new ADR/ADE, 302 cases (99.34%) were cured or improved, 2 cases (0.66%) were unknown, but none of them died. 266 cases (87.50%) were evaluated as likely to be related. 46 patients (15.13%) had combined use of drugs, including 9 cases of combined use of TCM injection and 37 cases of combined use of chemical medicine injection. CONCLUSIONS: TCM injections had a high incidence of ADR/ADE due to the complexity of their components, individual differences and clinical use. Most of them were rapid-onset ADR/ADE within 30 min and mild ADR/ADE commonly seen in lesion of skin and its appendents. The incidence could be reduced by rational clinical use and drug monitoring. For cardiovascular diseases and other basic diseases, attention should be paid to distinguishing their primary diseases from ADR/ADE caused by TCM injections, and more attention should be paid to their individualized drug use.

KEYWORDS Xi'an; TCM injections; Adverse drug reaction; Adverse drug event; Rational drug use

中药注射剂是从中药、天然药物的单方或者复方中提取的有效物质制成可供注入体内使用的灭菌制剂,是传统医药理论与现代生产工艺相结合的产物^[1]。中药注射剂不良反应/事件(ADR/ADE)一直备受关注,2006年以来,先后有鱼腥草、刺五加注射液、茵栀黄注射液、双黄连注射液等多个中药注射剂发生致死不良事件。根据2013—2016年《国家药品不良反应监测年度报告》可以看出,按照药品剂型统计,注射剂ADR/ADE所占比例居高不下(均为60%以上)^[2]。2018年,国家药品监督管理局先后发布关于修订柴胡注射液和双黄连注射液说明书的公告,对中药注射剂说明书的内容严格要求。西安市第四医院为西安市临床合理用药质控中心(简称“质控中心”)依托单位,负责西安市合理用药调研、数据采集和分析统计等工作,为了提高中药注射剂的安全性,减少对患者的危害,本文对西安市第四医院收集到的西安市18家三级医院共计304例中药注射剂的ADR/ADE进行了回顾性分析,同时探讨其致ADR/ADE的因素及预防措施,希望促进中药注射剂的临床合理、安全使用。

1 资料与方法

利用西安市质控中心依托单位收集的数据,提取2013—2018年来自西安市18家“三甲”医院上报的304例中药注射剂ADR/ADE报告。参照国家ADR监测中心分类评价方法,利用Excel 2007软件对患者性别、年龄、ADR/ADE所涉及的具体药物、ADR/ADE发生时间、ADR/ADE的转归及关联性评价、临床表现、累及器官/系统及联合用药情况进行回顾性分析。

2 结果

2.1 患者性别与年龄

同期,18家医院共上报6 683例ADR/ADE,其中由中药注射剂引起的ADR/ADE共计304例(4.55%),占

比4.55%。其中,男性142例,占46.71%;女性162例,占53.29%,男女比例为0.88:1,几乎无差异;年龄最大的95岁,年龄最小的1岁8个月。各年龄段发生ADR/ADE的男性和女性患者所占比例无明显规律,但随着年龄增长,占比明显增高。患者的性别与年龄分布见表1。

表1 患者的性别与年龄分布

Tab 1 Distribution of patient's gender and age

年龄段,岁	例数	男性	女性	占比,%
0~10	3	2	1	0.99
11~20	16	13	3	5.26
21~30	20	11	9	6.58
31~40	22	8	14	7.24
41~50	43	25	18	14.14
51~60	62	26	36	20.39
>60	118	49	69	38.82
不详	20	8	12	6.54

2.2 ADR/ADE发生的时间分布

在304例ADR/ADE报告中,有发生时间记录的149例,发生时间变动较大。其中最快的是在给药后立即(1 min内)发生,最慢的在给药后10 d发生;多数集中在用药30 min内,占比为40.46%。ADR/ADE发生时间分布见表2。

表2 ADR/ADE发生时间分布

Tab 2 Distribution of occurrence time of ADR/ADE

ADR发生时间	例数	占比,%
≤5 min	43	14.14
6~30 min	80	26.32
31~60 min	9	2.96
1~24 h	7	2.30
1~7 d	9	2.96
>7 d	1	0.33
不详	155	50.99

2.3 引发ADR/ADE的药品分布

中药注射剂ADR/ADE涉及36个品种,排在前10位

的主要中药注射剂药理类别包括活血通络类、扶正补益类和清热解毒类。具体药品方面,丹红注射液例数占比最高,为43例,占14.14%。引发ADR/ADE的药品分布见表3。

表3 引发ADR/ADE的药品分布

Tab 3 Distribution of ADR/ADE-inducing drugs

序号	药品名称	类别	例数	占比,%
1	丹红注射液	活血通络类	43	14.14
2	舒血宁注射液	活血通络类	35	11.51
3	参麦注射液	扶正补益类	31	10.20
4	注射用血栓通	活血通络类	27	8.89
5	生脉注射液	扶正补益类	16	5.26
6	痰热清注射液	清热解毒类	16	5.26
7	注射用丹参多酚酸盐	活血通络类	13	4.28
8	疏血通注射液	活血通络类	12	3.95
9	刺五加注射液	其他类	11	3.62
10	苦黄注射液	清热解毒类	11	3.62
11	喜炎平注射液	清热解毒类	9	2.96
12	苦碟子注射液	活血止痛类	8	2.63
13	参芪扶正注射液	扶正补益类	7	2.30
14	注射用血塞通	活血通络类	6	1.97
15	参附注射液	扶正补益类	6	1.97
16	茵栀黄注射液	清热解毒类	5	1.64
17	黄芪注射液	扶正补益类	5	1.64
18	正清风痛宁注射液	活血通络类	4	1.32
19	红花注射液	活血通络类	4	1.32
20	灯盏细辛注射液	活血通络类	4	1.32
21	清开灵注射液	清热解毒类	4	1.32
22	脉络宁注射液	活血通络类	3	0.99
23	血栓通注射液	活血通络类	3	0.99
24	注射用益气复脉	扶正补益类	3	0.99
25	注射用双黄连	清热解毒类	2	0.66
26	血塞通注射液	活血通络类	2	0.66
27	醒脑静注射液	清热解毒类	2	0.66
28	穿心莲注射液	清热解毒类	2	0.66
29	香丹注射液	活血通络类	2	0.66
30	丹参注射液	活血通络类	2	0.66
31	血必净注射液	活血通络类	1	0.33
32	肾康注射液	扶正补益类	1	0.33
33	康莱特注射液	抗肿瘤类	1	0.33
34	复方苦参注射液	抗肿瘤类	1	0.33
35	大株红景天注射液	活血通络类	1	0.33
36	艾迪注射液	抗肿瘤类	1	0.33
合计			304	100

2.4 ADR/ADE累及器官/系统及临床表现

304例中药注射剂ADR/ADE共累及系统/器官13个,共发生352例次(部分ADR/ADE同时累及多个系统/器官),164例次累及皮肤及其附件,占46.59%,占比最高;主要表现为皮疹、瘙痒等,几乎见于发生ADR/ADE中的各类药物;其次,心血管循环系统亦比较多见(54例次,15.34%),表现为心悸、血压变化、静脉炎等。另一类常见的是全身性反应(51例次,14.49%),主要表现为寒战、发热等。ADR/ADE累及系统/器官与临床表现见表4。

2.5 ADR/ADE的分级、转归及关联性评价结果

根据现行版国家ADR监测中心的《药品不良反应报告和监测工作手册》中提供的标准对每个病例报告进

表4 ADR/ADE累及系统/器官与临床表现

Tab 4 System/organs involved in ADR/ADE and clinical manifestations

累及系统/器官	例次	临床表现(例次)	占比,%
皮肤及附件损害	164	瘙痒(117)、皮疹(68)、多形性红斑(18)、斑丘疹(17)、荨麻疹(3)等	46.59
心血管系统损害	54	心悸(34)、心律失常(11)、血压升高/下降(8)、静脉炎(9)等	15.34
全身性损害	51	寒战(23)、发热(13)、过敏反应(6)、热潮红(3)、乏力(2)、过敏性休克(1)	14.49
胃肠道损害	24	恶心(12)、呕吐(8)、腹泻(4)、腹痛(3)、腹胀(2)	6.82
神经系统损害	11	头晕(11)、头痛(3)、抽搐(2)	3.13
用药部位损害	10	注射部位发红(8)、注射部位疼痛(2)、注射部位瘙痒(3)、注射部位皮疹(1)	2.84
视觉损害	9	结膜充血(4)、视物模糊(2)、眼睑水肿(2)、双眼发红(1)、流泪(1)、双眼疼痛(1)	2.56
呼吸系统损害	8	胸闷(7)、咳嗽(6)、呼吸困难(4)	2.27
肌肉骨骼系统损害	6	肌肉疼痛(5)、肌肉痉挛(2)	1.70
泌尿生殖系统损害	3	肾功能异常(2)、面部水肿(1)、血尿(1)、蛋白尿(1)、尿潜血(1)	0.85
血液系统损害	2	血小板减少(2)	0.57
肝功能损害	1	肝酶升高(1)	0.28
其他	9	咽痛(4)、口唇发麻(3)、口干(3)等	2.56
合计	352		100

行ADR/ADE严重程度分级,其中重度26例,占8.55%;中度8例,占2.63%;轻度270例,占88.82%。新的ADR/ADE 8例,占2.63%;其余均为一般ADR/ADE。

本研究的ADR/ADE报告中,痊愈、好转的患者共计302例,占99.34%。ADR/ADE发生后,288例(94.74%)立即停药,严重病例给予相应治疗,由于及时采取救治措施,无死亡病例发生;16例(5.36%)未停药,均为轻度ADR,自行好转。

本研究采用国家ADR监测中心的《药品不良反应报告和监测工作手册》中的六级标准对关联性进行评估,结果:很可能266例(87.5%),肯定22例(7.24%),可能15例(4.93%)。ADR/ADE的转归及关联性评价见表5。

表5 ADR/ADE的转归及关联性评价

Tab 5 Outcome and the relationship evaluation of ADR/ADE

级别	转归		关联性评价		
	例数	占比,%	例数	占比,%	
好转	282	92.76	很可能	266	87.50
痊愈	20	6.58	肯定	22	7.24
不详	2	0.66	可能	15	4.93
未好转	0	0	无法评价	1	0.33
有后遗症	0	0	可能无关	0	0
死亡	0	0	待评价	0	0

2.6 伴有合并用药的情况

中药注射剂临床单独使用的较少,多与溶剂及其他药物联合使用。在本次研究中有46例(15.13%)与其他药物联合用药,其中9例(19.57%)联合中药注射剂使用,37例(80.43%)联合化学药注射剂使用。合并用药情况见表6。

3 讨论

3.1 患者性别与年龄

从表1可以看出,本研究范围内中药注射剂ADR/

表6 合并用药情况

Tab 6 Combined use of drugs

合并中药注射剂	例数	占比, %	合并化学药注射剂	例数	占比, %
参麦注射液	2	0.66	胰岛素注射液	6	1.97
注射用血栓通	1	0.33	马来酸桂哌齐特注射液	6	1.97
注射用丹参多酚酸盐	1	0.33	依达拉奉注射液	4	1.32
醒脑静注射液	1	0.33	前列地尔注射液	3	0.99
香丹注射液	1	0.33	注射用盐酸川芎嗪	3	0.99
红花注射液	1	0.33	注射用头孢哌酮舒巴坦钠	1	0.33
丹参川芎嗪注射液	1	0.33	注射用三磷酸腺苷钠	1	0.33
参麦注射液	1	0.33	注射用泮托拉唑	1	0.33
			注射用奥美拉唑	1	0.33
			盐酸法舒地尔注射液	1	0.33
			维生素C注射液	1	0.33
			维生素B ₆ 注射液	1	0.33
			脾多肽注射液	1	0.33
			硫辛酸注射液	1	0.33
			甲磺酸左氧氟沙星氯化钠注射液	1	0.33
			复方氨基酸注射液	1	0.33
			多烯磷脂酰胆碱注射液	1	0.33
			多索茶碱注射液	1	0.33
			吡拉西坦氯化钠注射液	1	0.33
			奥扎格雷钠氯化钠注射液	1	0.33

ADE的男女比例几乎无差异。统计结果显示,统计时段内中药注射剂 ADR/ADE 在 40 岁以上中老年患者的占比较大,为 73.35%,尤以 60 岁以上的老年患者最多,其占比为 38.82%,不良反应有着随年龄升高而增加的趋势。可能原因为老年患者肝、肾功能减退,使药物的代谢和排泄速率减慢,以及靶器官对药物作用的敏感性增加等有关。同时老年患者常伴有多种基础疾病,用药时间长,联合用药的概率大,均会增加 ADR 的发生^[3-4]。此外,老年患者免疫功能下降,使药物变态反应发生率增加。因此,对于老年患者应结合其生理特征、原发疾病实施个体化用药,避免长期用药并加强用药监护。

3.2 ADR/ADE 发生的时间分布

中药注射剂 ADR/ADE 发生时间分布广,但存在集中趋势,多集中在使用药品的 30 min 内,为速发型不良反应,共 123 例,其占比为 40.46%;5 min 内发生 ADR/ADE 的例数也较多。因中药注射剂多为静脉滴注给药,药物直接进入血液循环,血药浓度上升迅速,达峰时间短从而出现 ADR/ADE 时间通常较短。因此,在使用中药注射剂之后的 30 min 内应严密观察患者的用药反应,及时发现 ADR/ADE 并采取相应治疗措施,尽量减少或避免 ADR/ADE 给患者带来的伤害。相关文献亦报道大部分中药注射剂不良反应发生在用药后 60 min 之内^[5]。

3.3 引发 ADR/ADE 前 10 位的药品分布

从表 3 的统计结果可以看出,排在前 10 位的主要中药注射剂类别包括活血通络类、扶正补益类和清热解毒类,例次数排序居前两位的单品种为丹红注射液和舒血宁注射液,均为活血通络类中药注射剂。活血通络类中药注射剂的功能主治主要为活血化瘀、扩张血管、通脉

疏络,用于冠心病、心绞痛、脑栓塞、脑血管痉挛、中风偏瘫等^[6]。居于首位的丹红注射液 ADR/ADE 可累及呼吸、消化、心血管、神经肌肉等多器官/系统,大部分表现为变态反应,包括一般过敏反应(皮肤及其附件损害)和严重过敏反应(过敏性休克)。丹红注射液为中药复方制剂,成分复杂,其所含的少量花粉蛋白、丹参酮、鞣质与酸性结晶体可作为半抗原与血浆蛋白结合而具抗原性,引起单个系统或多个系统出现过敏反应,如皮肤瘙痒、皮疹、发热、寒战、过敏性哮喘、喉头水肿、消化系统反应等症状,严重者有致过敏性休克^[7]。丹参中的有效成分丹参素、咖啡酸的衍生物聚合或酯化为与鞣质结构相似的邻苯二羟基化合物^[8],可不同程度地与蛋白质结合。同时丹红注射液具有明显的扩张血管作用,从而导致血压下降,还可增加血管通透性,从而引起颅内压快速升高而致头痛、头晕等神经系统反应^[9]。丹红注射液中红花总黄酮活血功能较强,易引起毛细血管扩张,老年患者血管弹性差、脆性大,会出现紫癜、静脉炎、血尿等出血反应^[10]。

老年患者用药复杂,肝肾功能衰退,导致 ADR/ADE 发生率升高。再者,使用活血化瘀类中药注射剂的患者中老年患者偏多。西医师普遍认为,活血通络类中药注射剂可改善循环,未像中医师一样严格按照中医理论进行辨证施治。研究指出,非辩证性地应用具有活血化瘀作用的中药注射剂对血液流变学指标无明显影响。国家卫生健康委员会印发的新的第一批国家重点监控合理用药药品目录中涉及一个中药注射剂——丹参川芎嗪注射液,该药品为活血化瘀类中药注射剂。

国家卫生健康委员会要求加强目录外药品的处方管理,其中具体提到其他类别的医师(除中医类别医师),经过不少于 1 年系统学习中医药专业知识并考核合格后,遵照中医临床基本的辨证施治原则,可以开具中成药处方。辨证施治合理使用中药注射剂可以有效降低 ADR 发生率。

3.4 ADR/ADE 累及器官/系统及临床表现

从表 4 可以看出,ADR/ADE 可累及皮肤及其附件、心血管循环系统、消化系统等及全身性损害,共累及系统/器官 13 项,其中皮肤及其附件损害病例数所占比例最高,皮肤及其附件不良反应表现分为轻度和重度药疹,本研究的病例中主要是皮疹、瘙痒等,均为轻度反应,此类 ADR/ADE 多较轻,易治愈或者自愈。这类反应几乎见于 ADR/ADE 中的各类药物,原因可能是皮肤及其附件损害易于观察判断,易与原患疾病相区别,患者主观感受强烈,临床容易做出判断^[11]。心血管循环系统不良反应发生率也较高,从引发 ADR/ADE 前 10 位的药品分布中可以看出主要为活血化瘀类中药注射剂,此类药物主要用于冠心病、心绞痛、脑血栓等心血管类疾病,

这一结果提示这类不良反应发生率较高是否与原患疾病有关。全身性损害及肝胆泌尿系统等损害所占比例虽较少,但不易被及时发现,且多属于较严重的ADR/ADE事件,对患者的伤害大,需重点关注。很多中药注射剂中含有蛋白质、树脂、鞣质等致敏成分,这些大分子物质可与人体血清蛋白结合成为致敏原,使人体产生过敏反应^[12]。如蛋白质由静脉直接进入血液则可引起过敏反应;树脂能产生脏器损伤等;鞣质可引起中药注射剂发生浑浊、沉淀及注射后引起静脉炎、局部疼痛^[13]。而且,中药注射剂在制备过程中还需添加多种辅料,使中药注射剂引发ADR/ADE的风险增加^[14]。

3.5 ADR/ADE的分级、转归及关联性评价结果

在本研究的ADR/ADE报告中,绝大部分为轻度ADR/ADE,并且当ADR/ADE发生后,94.74%立即停药,并及时采取相应的治疗措施,基本上都痊愈或好转。这说明在合理使用中药注射剂时只要注意用药监护,及时救治,大部分ADR/ADE预后良好。但是,自2006年以来,先后有鱼腥草、刺五加注射液、茵栀黄注射液、双黄连注射液等多个中药注射剂发生致死不良事件,这也提醒医护人员应重视中药注射剂的ADR/ADE,注意观察患者用药反应,如有ADR/ADE发生应积极救治,避免出现严重的后果。

3.6 伴有合并用药的情况

中药注射剂成分复杂,复杂的成分随浓度、温度、酸碱度等因素的影响导致差异性较大,易产生ADR/ADE。所以应单独使用,尽量避免混合配伍。在本次研究中,304例均与溶剂联用,中药注射剂选择何种溶剂配伍稀释由多种因素决定,包括注射剂的酸碱度、稀释溶剂的pH值等。葡萄糖注射液和氯化钠注射液的酸碱度不同,部分中药注射剂因酸碱度不同导致可能析出不溶性微粒,例如,注射用灭菌粉末先用注射用水溶解比直接用5%葡萄糖溶解的安全性更高^[15]。有文献报道,红花注射液和舒血宁注射液选用0.9%氯化钠注射液为溶剂后,混合液不溶性微粒增加,进而增加ADR/ADE的发生率^[16-17]。在临床使用过程中,很多临床医师考虑糖尿病患者使用溶剂为5%葡萄糖注射液的中药注射剂时会影响患者血糖,而与胰岛素混合使用,但有的中药注射剂含有聚山梨酯增溶剂,稳定性较差,而胰岛素是大分子蛋白质,配伍后可能会改变溶液的pH、出现沉淀等变化,所以不宜与胰岛素同用。

4 结语

中药注射剂是传统医药理论与现代制药工艺技术相结合的产物,突破了中药传统的给药方式。但目前中药注射剂作为一种新型剂型,成分复杂,其制备工艺不够完善,临床疗效缺乏严格的评价,而且不溶性微粒的存在以及质量标准低^[18],使用中发生ADR/ADE的现象比较常见。有研究报道,中药注射剂引起的过敏反应并

不都是由人体产生免疫反应,而是由于中药注射剂本身的刺激性,从而产生的“类过敏反应”,类过敏反应与I型超敏反应临床表现非常相似,但其是药物等抗原首次刺激机体所产生的的类似超敏样反应病理过程,并不通过免疫球蛋白(Ig)E介导,没有潜伏期,在首次接触致敏物时便可发生过敏症状,且具有致敏物浓度依赖性,所以这类反应可以通过合理控制药物剂量、降低滴速等措施降低,继而降低ADR/ADE发生率^[15]。据报道,中药注射剂引起的急性过敏反应中类过敏反应占77%,远高于I型过敏反应^[19]。因此,加强临床对中药注射剂的合理使用也是当前减少其ADR/ADE的有效措施之一。同时,中药注射剂成分复杂,应避免联合用药,注意中药注射剂与其他药品间相互作用等问题;临床使用中药注射剂前,应遵守《中药注射剂临床应用指导指南》^[20],仔细询问患者用药史和过敏史,降低用药风险并加强用药监护。在用药过程中,应密切关注可能出现的ADR/ADE,若出现ADR/ADE,及时采取相应的治疗措施,避免发生严重的ADR/ADE。

参考文献

- [1] 殷志萍,李莉,方忠宏.门急诊中药注射剂的合理用药分析[J].中国药事,2014,28(5):566-568.
- [2] 张彦昭,文占权,刘传绪,等.2013-2016年国家药品不良反应监测年度报告统计分析[J].药物流行病学杂志,2017,26(11):763-765.
- [3] 沈斌,周月红.127例中药注射剂的不良反应分析及原因探讨[J].中华中医药杂志,2015,30(2):428-431.
- [4] 张晓敏,侯聪聪,崔蕾,等.63例中药注射剂不良反应报告分析[J].中国临床药理学杂志,2015,31(9):754-755.
- [5] 卢伟锋,植伟文.21例中成药不良反应报告分析[J].中国执业药师,2015,12(12):53-56.
- [6] 张惠霞,陈建玉,宋成,等.3414例中药注射剂不良反应分析[J].中国药物警戒,2006,3(4):232-235.
- [7] 周育兰,颜向华,王宗贵,等.80例活血祛瘀中药注射剂不良反应/事件分析与用药合理性评价[J].中国药师,2016,19(1):103-106.
- [8] 魏菊萍,王惠霞.基于文献的丹红注射液药品不良反应分析[J].卫生职业教育,2019,37(5):121-123.
- [9] 关丽英,于倩,李忻.丹红注射液致寒战、高热不良反应1例[J].中国实验诊断学,2019,23(3):544-546.
- [10] 金慧瑾,杨梅.丹红注射液治疗冠心病疗效及作用机制研究[J].中医中药研究,2018,10(1):114-115.
- [11] 王艳艳,郭旭东,于秋影,等.丹红注射液与阿司匹林合用致眼球结膜出血加重1例[J].药物流行病学杂志,2015,24(5):316-317.
- [12] 乔璐.497例药品不良反应分析[J].中国现代医生,2016,54(18):99-101.
- [13] 李田军.中药注射剂不良反应报告分析与危险因素评估[J].安徽医药,2018,22(11):2251-2254.

免疫调节药物治疗多发性骨髓瘤发生深静脉血栓风险的系统评价和Meta分析[△]

邓桂行^{1*}, 陈敏^{2#}, 钟海利³, 张建超⁴(1.东莞市妇幼保健院药学部, 广东东莞 523000; 2.荆州市第一人民医院药学部, 湖北荆州 434000; 3.南昌大学第一附属医院药学部, 南昌 330006; 4.深圳大学医学部, 广东深圳 518060)

中图分类号 R979.1⁹ 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2019)19-2701-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2019.19.21

摘要 目的:系统评价免疫调节药物(IMiDs)治疗多发性骨髓瘤(MM)发生深静脉血栓(DVT)的风险,为临床安全用药提供参考。方法:计算机检索自建库起至2018年12月31日PubMed、Web of Science、Cochrane图书馆、中国期刊全文数据库、万方数据、中文科技期刊数据库、www.ClinicalTrials.gov中有关IMiDs治疗MM患者发生DVT风险的随机对照试验(RCT)。使用Stata 12.0统计软件对DVT发生率和相对危险度(RR)进行Meta分析,使用GRADE系统对所得证据进行评估分级。结果:共纳入11项RCT,合计3365例患者(其涉及3种药)。Meta分析结果显示,使用IMiDs治疗MM时DVT的发生率为7.3%[95%CI(4.5%, 10.2%)。与常规化疗相比,IMiDs治疗MM发生DVT的风险更高[RR=3.57, 95%CI(2.42, 5.27), P<0.01]。不同治疗阶段的亚组分析显示,IMiDs治疗诱导阶段MM患者后,DVT发生的风险较常规化疗方案增加386%[RR=4.86, 95%CI(2.85, 8.30), P<0.01],该证据级别为中等;与常规化疗方案相比,IMiDs在维持阶段[RR=2.40, 95%CI(0.70, 8.27), P=0.16]和复发阶段[RR=2.01, 95%CI(0.74, 5.46), P=0.17]治疗MM患者DVT发生风险无显著性差异。沙利度胺、来那度胺致DVT发生率分别为11%[95%CI(9%, 13%)], 3%[95%CI(2%, 4%)。结论:现有证据表明,IMiDs在MM治疗发生DVT的风险较高,临床用药需关注。

关键词 免疫调节药物;多发性骨髓瘤;深静脉血栓;系统评价;Meta分析

Risk of Immunomodulatory Drugs in the Treatment of Deep Venous Thrombosis in Multiple Myeloma: Systematic Evaluation and Meta-analysis

DENG Guihang¹, CHEN Min², ZHONG Haili³, ZHANG Jianchao⁴(1.Dept. of Pharmacy, Dongguan Maternal & Child Health Hospital, Guangdong Dongguan 523000, China; 2.Dept. of Pharmacy, Jingzhou First People's Hospital, Hubei Jingzhou 434000, China; 3.Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, China; 4.Dept. of Medicine, Shenzhen University, Guangdong Shenzhen 518060, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To evaluate immunomodulatory drugs (IMiDs) in the treatment of deep venous thrombosis (DVT) in patients with multiple myeloma (MM) systematically, and to provide reference for safe drug use in clinic. METHODS: Retrieved and collected randomized controlled trials (RCTs) about the risk of DVT in MM patients treated with IMiDs from PubMed, Web

- [14] 刘新丰.我院57例中药注射剂不良反应分析[J].临床合理用药杂志,2014,7(11B):26-27.
- [15] 练雪萍.中药注射剂类过敏反应致敏原筛查及其代谢组学研究[D].杭州:浙江大学药学院,2017.
- [16] 张慧兰,申云飞,霍建富,等.红花注射液与2种常用输液配伍的稳定性研究[J].山西医科大学学报,2011,42(2):

123-125.

- [17] 张蓬华,肖森生,张静,等.舒血宁注射液与五种注射液配伍后的稳定性考察[J].中国药师,2009,12(2):259-260.
- [18] 王志辉,陆宁华.中药注射剂的合理使用[J].临床合理用药杂志,2014,7(1A):76-77.
- [19] 樊孟.中药注射剂致类过敏反应中肥大细胞脱颗粒及补体活化相关机制研究[D].广州:广东药科大学,2017.
- [20] 任德权,张伯礼.中药注射剂临床应用指南[M].北京:人民卫生出版社,2011:1-302.

(收稿日期:2019-06-22 修回日期:2019-07-17)

(编辑:刘明伟)

△基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81502537)

*药师。研究方向:临床药学。电话:0769-23079836。E-mail:hangshao1989@126.com

#通信作者:主管药师,硕士。研究方向:临床药学。电话:0716-8112790。E-mail:mc1220@126.com