

基于全面触发工具对住院患者使用中药配方颗粒及饮片不良事件的回顾性分析^Δ

李雅雄^{1,2*}, 王扶桑¹, 张梅¹, 林嘉伟¹, 陈文戈³, 黄民², 伍俊妍^{1#} (1. 中山大学孙逸仙纪念医院药学部, 广州 510120; 2. 中山大学药学院, 广州 510275; 3. 广州市品毅信息科技有限公司, 广州 510095)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2025)05-0606-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2025.05.18



摘要 **目的** 为提高住院患者使用中药配方颗粒及饮片不良事件(ADE)的识别率提供技术支持。**方法** 通过参考全面触发工具(GTT)白皮书、中药不良反应文献及专家审评意见,制定住院患者使用中药配方颗粒及饮片发生ADE的触发条目。借助GTT和中国医院药物警戒系统(CHPS)回顾性分析中山大学孙逸仙纪念医院2013年8月至2023年8月住院患者使用中药配方颗粒及饮片的ADE,评价GTT的性能并分析检出ADE的特征。**结果** 该GTT共制定了48项触发条目,包括32项实验室检查指标、13项临床症状、3项解救药物。在纳入的1 682例患者中,GTT共识别潜在ADE 652例、真阳性ADE 284例,触发率为38.76%,阳性预测值为43.56%;经审查员审核,最终确认ADE 278例,ADE发生率为16.53%,明显高于同期自发呈报ADE数量(0)。278例ADE严重程度多为1级(223例),主要累及肝胆系统疾病、胃肠道系统疾病、血液和淋巴系统疾病等;共涉及中药219种,使用频率高于1%的高频怀疑中药排前5位的分别为茯苓、党参、白术、炙甘草和黄芩。**结论** 所建GTT可用于提高住院患者使用中药配方颗粒及饮片发生ADE的识别率。

关键词 全面触发工具;中药配方颗粒;中药饮片;药品不良事件;药物警戒

Retrospective analysis of adverse events associated with traditional Chinese medicine formula granules and decoction pieces in hospitalized patients using the global trigger tool

LI Yaxiong^{1,2}, WANG Fusang¹, ZHANG Mei¹, LIN Jiawei¹, CHEN Wenge³, HUANG Min², WU Junyan¹ (1. Dept. of Pharmacy, Sun Yat-Sen Memorial Hospital, Sun Yat-Sen University, Guangzhou 510120, China; 2. School of Pharmaceutical Sciences, Sun Yat-Sen University, Guangzhou 510275, China; 3. Guangzhou Pinyi Information Technology Co., Ltd., Guangzhou 510095, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE** To provide technical support for improving recognition rate of adverse drug events (ADEs) related to traditional Chinese medicine (TCM) formula granules and decoction pieces among inpatient patients. **METHODS** By referencing the global trigger tool (GTT) whitepaper, literature on adverse reactions to TCM, and expert review opinions, ADE trigger items for TCM formula granules and decoction pieces used in the inpatients were established. GTT was applied to analyze ADEs in inpatients who had used TCM formula granules and decoction pieces in our hospital from August 2013 to August 2023, utilizing the Chinese Hospital Pharmacovigilance System. The effectiveness of GTT and the characteristics of these ADEs were analyzed. **RESULTS** A total of forty-eight triggers were established, including thirty-two laboratory test indexes, thirteen clinical symptoms, and three antidotes. Among the 1 682 patients included, GTT identified 652 potential ADEs, 284 true positive ADEs, with a trigger rate of 38.76% and a positive predictive value of 43.56%. After review by the auditor, 278 cases of ADEs were finally confirmed, with an incidence rate of 16.53%, significantly higher than the number of spontaneously reported ADEs during the same period (0). The 278 cases of ADEs were mostly grade 1 (223 cases), mainly involving hepatobiliary system, gastrointestinal system, blood-lymphatic system, etc; a total of 219 types of TCMs are involved, and the top five suspected TCMs used at a frequency higher than 1% were *Poria cocos*, *Codonopsis pilosula*, *Atractylodes macrocephala*, fried *Glycyrrhiza uralensis*, and *Scutellaria baicalensis*. **CONCLUSIONS** The established GTT can improve the recognition rate of ADEs for hospitalized patients using traditional Chinese

medicine formula granules and decoction pieces.

KEYWORDS global trigger tool; traditional Chinese medicine formula granules; traditional Chinese medicine decoction pieces; adverse drug events; pharmacovigilance

^Δ基金项目 广东省基础与应用基础研究基金(省企联合基金)-面上项目(No.2021A1515220154)

* 第一作者 硕士研究生。研究方向:临床药学。E-mail: liyx276@mail2.sysu.edu.cn

通信作者 主任药师,硕士生导师,硕士。研究方向:临床药学。E-mail: wujunyan@mail.sysu.edu.cn

近年来,中医药行业在市场中的地位不断升高,其安全性问题也成为研究与实践领域中不可忽视的内容。由于中药的服用方式是以用药材饮片或颗粒煎煮或沸水浸泡制成的汤剂口服为主^[1],临床对中药配方颗粒及饮片的使用十分广泛。与中成药不同,中药配方颗粒及饮片的配伍和剂量使用更加灵活,更易存在配方不合理等问题^[2]。2023 年国家药品不良事件(adverse drug events, ADE)报告共涉及怀疑药品 262.7 万例次,其中中药占 12.6%,但是在已上报的中药 ADE 中,中药配方颗粒及饮片的报告例数占比不足 2%^[3]。中药配方颗粒及饮片得到广泛使用,但被主动上报的 ADE 非常少,这提示中药配方颗粒及饮片的相关 ADE 容易被忽视或遗漏。因此,提高对中药配方颗粒及饮片 ADE 的识别率具有重要意义。

全面触发工具(global trigger tool, GTT)是 2003 年由美国健康促进研究所(Institute for Healthcare Improvement, IHI)提出的医疗 ADE 监测工具,其可通过预设的“触发条目”来识别潜在的 ADE。该工具需要人工介入,定期回顾数据并匹配触发条目,属于事后分析工具,其优势在于能够系统性地发现隐藏的 ADE。研究表明,使用 GTT 可显著提高 ADE 的检出率和上报率^[4]。本研究基于 GTT 制定住院患者使用中药配方颗粒及饮片的 ADE 触发条目,并结合中国医院药物警戒系统(Chinese Hospital Pharmacovigilance System, CHPS)对中山大学孙逸仙纪念医院(以下简称“我院”)2013 年 8 月至 2023 年 8 月住院患者使用中药配方颗粒和/或饮片发生的 ADE 进行分析,以期为提高中药配方颗粒及饮片 ADE 的识别率提供技术支持。

1 资料与方法

1.1 GTT 的建立

1.1.1 目标监测对象的设置

IHI 于 2009 年发布的 GTT 白皮书将触发器分为药物、手术操作、重症监护等多个模块。为了减少非药物因素的干扰,本研究将目标监测对象设定为使用中药配方颗粒和/或饮片的住院患者,并排除手术、产科、重症监护室等患者。

1.1.2 触发条目的设置

以“中药”“中草药”“颗粒”“饮片”“汤剂”“病例”“不良反应”“ADE”“毒性”等为检索关键词,检索中国知网及 PubMed 中关于中药配方颗粒及饮片致 ADE 的文献,检索时间为 2000 年 1 月至 2024 年 8 月,排除无 ADE 报道、动物实验、技术开发与应用等方面的文献后,共获得相关文献 156 篇。收集信息包括 ADE 临床症状、中医证

候、实验室检查指标等。依据监管活动医学词典(Medical Dictionary for Regularly Activities, MedDRA) (27.0 版)药物 ADE 术语集中的系统器官分类对信息进行归类,形成初始触发条目;同时,借鉴 MedDRA 术语体系,完善中医证候术语的对应表达^[5]。在此基础上,根据国际人用药品注册技术协调会 E9 指导原则,对每条触发条目进行如下设定:(1)除特别强调外,设定患者的基线指标处于正常范围内,或用药前未出现相应症状;(2)设定 ADE 发生在首次给药时间至末次给药时间后 7 d(中草药的体内半衰期较短,一般为 4~8 h,甚至更短^[6],药物在体内经过 5 个半衰期则认为代谢完全,因此中草药在体内约存留 2~3 d);(3)对部分触发条目增加排除条件,以提高触发条目的检出率。

1.1.3 触发条目的优化

为确保触发条目的合理性和实用性,本课题组组织临床专家及 CHPS 工程师以会议的形式对初始触发条目进行细致评审并提出修改意见。参与临床专家的基本情况见表 1。

表 1 临床专家的基本情况

特征分类	人数(构成比/%)	特征分类	人数(构成比/%)
从事专业		性别	
临床医师	6(50.00)	男性	4(33.33)
临床药师	6(50.00)	女性	8(66.67)
年龄/岁		最高学位	
30~39	5(41.67)	学士	1(8.33)
40~49	3(25.00)	硕士	4(33.33)
≥50	4(33.33)	博士	7(58.33)
职称		工作年限/年	
中级	2(16.67)	<10	1(8.33)
副高级	4(33.33)	10~19	6(50.00)
高级	6(50.00)	≥20	5(41.67)

1.2 住院患者使用中药配方颗粒及饮片的 ADE 分析

本研究通过真实世界回顾性研究,借助 GTT 和 CHPS,分析住院患者使用中药配方颗粒或饮片的 ADE 发生情况。

1.2.1 资料来源

本研究的纳入对象为我院 2013 年 8 月至 2023 年 8 月入院的住院患者。纳入标准为:(1)住院期间使用中药配方颗粒和/或饮片;(2)住院时间>24 h,且具有完整的医嘱、病历记录。排除标准为:(1)手术患者;(2)产科、重症监护室患者;(3)病程记录或医嘱不完整的患者。同期回顾我院自发呈报的中药 ADE 情况。

1.2.2 GTT 检索策略

CHPS 内置检索工具,检索内容覆盖患者、检验/检查、医嘱、病历、函数等八大维度。本研究通过函数、布尔运算符自定义多维条件,将触发条目转化成 CHPS 评价方案(图 1A),从而实现病例的精准检索,并识别潜在

ADE;点击检索结果中的单个患者可查看其详细病历信息(图1B)。



图1 GTT结合CHPS的操作示例

1.2.3 ADE的判定及严重程度分级

本研究共有6名审查员,包括药学专业研究生1名、药师2名、主管药师2名、主任药师1名。由审查员对潜在ADE进行审核,最终确定中药配方颗粒及饮片与ADE的因果关系及ADE的严重程度分级。其中,药学专业研究生和药师为初级审查员,负责采集和审查潜在ADE患者的信息,初步分析中药配方颗粒及饮片与ADE的因果关系;主管药师为中级审查员,主要负责对初级审查员的分析结果进行核对确认;主任药师为高级审查员,主要负责把关触发条目的合理性和实用性、解答在病历审查过程中遇到的问题。

中药配方颗粒及饮片与ADE的因果关系根据国家药品监督管理局2018年发布的《个例药品不良反应收集

和报告指导原则》(2018年第131号公告)进行评估,纳入评估结果为“肯定”“很可能”“可能”的ADE,即真阳性ADE。其中“可能”定义为用药与反应发生时间关系密切,同时有文献资料佐证,但引发不良反应的药品不止一种,或不能排除原患疾病病情进展因素。ADE因果关系的判别标准见表2。

表2 ADE因果关系的判别标准

关联性评价	时间相关	不良事件是否已知	去激发	再激发	其他解释
肯定	+	+	+	+	-
很可能	+	+	+	?	-
可能	+	±	±?	?	±?
可能无关	-	-	±?	?	±?
待评价	需要补充材料才能评价				
无法评价	评价的必需资料无法获得				

+ :肯定或阳性;- :否定或阴性;± :现有信息难以做出判断;?:相关信息完全缺失或无法获取。

ADE的严重程度根据美国卫生及公共服务部发布的《常见不良事件评价标准5.0版》分为1~5级,其中1级为轻度,5级为与ADE相关的死亡,等级越高,ADE越严重^[7]。

1.2.4 GTT性能评价

按以下公式计算GTT的触发率和阳性预测值(positive predictive value, PPV):触发率=潜在ADE患者数/总患者数×100%,PPV=真阳性ADE患者数/潜在ADE患者数×100%。

1.2.5 数据分析方法

采用Excel录入患者的基本资料、用药情况以及ADE发生率、累及系统器官、涉及中药类别等数据。定量资料符合正态分布,以 $\bar{x} \pm s$ 表示;分类资料以频数(构成比)表示,采用四联表 χ^2 检验进行比较,检验水准 $\alpha=0.05$ 。鉴于不同中药炮制方式会产生不同的药效作用,笔者根据2020年版《中国药典》(一部)中的中药名称,分别统计中药的不同炮制品,例如炙甘草与甘草、生姜与干姜。

2 结果

2.1 GTT触发条目的分类及内容

本研究共制定48项触发条目,包括32项实验室检查指标、13项临床症状、3项解救药物,具体分类及内容见表3。

2.2 纳入患者的基本情况

本研究共纳入患者1682例,平均年龄(53.18±23.76)岁,患者主要来源科室为中医科,占比58.09%。在中药使用种类方面,70.69%的患者使用了中药配方颗粒,少部分患者对中药配方颗粒和饮片均有使用。患者具体情况见表4。

表3 GTT触发条目的分类及内容

分类	编号	触发条目
实验室检查指标	L1	男性:血红蛋白<120 g/L;女性:血红蛋白<110 g/L
	L2	白细胞计数<3.5×10 ⁹ L ⁻¹
	L3	血小板计数<125×10 ⁹ L ⁻¹
	L4	凝血酶原时间国际标准化比值>3.5;血浆凝血酶原时间>1.5ULN;活化部分凝血活酶时间>1.5ULN;D-二聚体>0.5 mg/L
	L5	红细胞压积>ULN
	L6	肌酸激酶>1.5ULN;N端脑钠肽前体>2 000 pg/mL;高敏肌钙蛋白T>ULN
	L7	TSH<LLN;FT ₃ >ULN;FT ₄ >ULN
	L8	TSH>ULN;FT ₃ <LLN;FT ₄ <LLN
	L9	淀粉酶和/或脂肪酶>3ULN
	L10	基线值正常者:ALT>ULN;基线值不正常者:ALT>基线值1.5倍
	L11	基线值正常者:ALP>ULN;基线值不正常者:ALP>基线值2倍
	L12	基线值正常者:AST>ULN;基线值不正常者:AST>基线值1.5倍
	L13	基线值正常者:TBil>ULN;基线值不正常者:TBil>基线值1倍
	L14	pH<LLN
	L15	pH>ULN
	L16	钙>ULN
	L17	钙<2 mmol/L
	L18	钾>ULN
	L19	钾<3 mmol/L
	L20	随机血糖≥11.1 mmol/L或空腹血糖≥7 mmol/L
临床症状	L21	无糖尿病者:随机血糖<2.8 mmol/L;糖尿病患者:随机血糖<3.9 mmol/L
	L22	低密度脂蛋白胆固醇≥4.1 mmol/L
	L23	总胆固醇≥6.0 mmol/L
	L24	甘油三酯≥2.3 mmol/L
	L25	镁>ULN
	L26	镁<LLN
	L27	钠>150 mmol/L
	L28	钠<130 mmol/L
	L29	白蛋白<LLN
	L30	血磷<0.8 mmol/L
	L31	尿酸>ULN
	L32	基线值正常者:血肌酐>ULN;基线值不正常者:血肌酐>基线值1.5倍
	C1	使用致耳和迷路神经ADE的中药配方颗粒及饮片,临床表现为耳痛、听力损伤、中耳炎、耳鸣、耳聋、耳道红肿、耳道流脓/耳流脓、耳内痛、鼓膜充血、耳道发痒/耳发痒、听力障碍、耳廓水肿,排除入院诊断为耳石症、美尼尔氏综合征/梅尼埃病、耳鸣等相关疾病患者
	C2	使用致皮肤和皮下组织ADE的中药配方颗粒及饮片,临床表现为皮疹、药疹、瘙痒/风痒/热痒/湿痒/虫痒/血虚作痒、荨麻疹、红斑、丘疹、斑疹、红肿热痛、皮肤灼烧感/灼痒/灼痛、风团、皮下出血等
	C3	使用致胃肠道ADE的中药配方颗粒及饮片,临床表现为恶心、呕吐、呕恶、腹痛/上腹部疼痛/胃脘痛/胃脘隐痛/腹部绞痛/小腹坠痛、呃逆、反胃、反酸/胃酸/吞酸/吐酸、腹胀/胃胀/脘腹胀满/胃脘胀满/小腹胀满/肛门胀痛/闷胀/肛门坠胀、腹泻、便秘、大便异常/便血/便干/便溏/柏油便/灰白色便/黑便/水样便/便秘/便秘、吸收障碍、胃寒/胃凉、口干、口苦、食欲下降/食欲减退/厌食/纳差/胃纳呆滞/食少/口淡、消化道发麻及灼烧感/食管及胃部灼烧感、里急后重、痞满、胃脘、暖气、湿热蕴胃、脾胃失常、胃气凝滞/胃气郁滞、舌苔黄腻,排除入院诊断为腹痛查因等相关疾病患者
	C4	使用致骨骼肌和结缔组织ADE的中药配方颗粒及饮片,临床表现为关节痛、关节炎、骨痛、肌张力障碍/下降、肌肉痉挛/抖动/震颤、肌肉酸痛/疼痛、外周感觉异常、肢体对称性麻木、肢体麻刺感/肢体烧灼感、寒痹/湿痹/风湿热痹、阳虚身痛、腰膝酸软,排除入院诊断为关节炎相关基础疾病患者
	C5	使用致眼部ADE的中药配方颗粒及饮片,临床表现为视力模糊/视力下降、眼部刺痛/眼痛、眶周水肿/眼睛肿胀/眼睑水肿、流泪、眼睛压痛、眼部刺激、干眼、巩膜黄染、结膜充血、针眼、目赤、目涩、目盲,排除入院诊断为干眼症、糖尿病视网膜病变、Grace眼病等基础眼病患者

ULN:正常上限值;TSH:促甲状腺激素;LLN:正常下限值;FT₃:游离三碘甲状腺原氨酸;FT₄:游离甲状腺素;ALT:丙氨酸转氨酶;ALP:碱性磷酸酶;AST:天冬氨酸转氨酶;TBil:胆红素。

续表3

分类	编号	触发条目
临床症状	C6	使用致呼吸道、胸腔和纵隔ADE的中药配方颗粒及饮片,临床表现为咳嗽、呼吸困难、鼻出血、声嘶、鼻塞、咽喉疼痛/咽痛/咽喉肿痛/喉痛、肺胀、肺热、憋气、息微、息粗,排除入院诊断为肺部感染、支气管哮喘/扩张、肺炎、感冒、呼吸道感染、咳嗽等相关疾病患者
	C7	使用致心脏及循环系统ADE的中药配方颗粒及饮片,临床表现为房颤、心房扑动、房室传导阻滞、胸闷/胸痛/胸痹、传导障碍、发绀、心肌梗死、心肌炎、心悸/惊悸/怔忡、心痛、心动过速、心动过缓、心律失常、低血压/收缩压下降、QT间期延长、脉搏不清、面部潮红、结胸,排除入院诊断为心力衰竭、冠心病、心绞痛、心律失常、胸痛/胸闷/心悸查因及心肌炎的患者
	C8	使用致神经系统ADE的中药配方颗粒及饮片,临床表现为眩晕/风眩、头痛/风头痛/头风/头重、嗜睡、昏睡、晕厥、头晕,排除入院诊断为眩晕、头痛的患者
	C9	使用致精神系统ADE的中药配方颗粒及饮片,临床表现为焦虑、谵妄/谵语、失眠、易激/激动、狂躁/烦躁/憎寒/烦热
	C10	使用致泌尿系统ADE的中药配方颗粒及饮片,临床表现为排尿困难/少尿/小便困难/小便短赤、血尿、肾绞痛、尿频/小便增多/小便频数、尿急、尿道疼痛、尿滞留、尿黄/小便黄/小便颜色深、小便淋漓涩痛、淋证、尿浊
	C11	使用致血管炎ADE的中药配方颗粒及饮片,临床表现为面色潮红、潮热、血管炎、静脉炎
	C12	使用致肝胆损伤的中药配方颗粒及饮片,临床表现为肝功能异常/损伤/损害/受损/下降、肝损伤、黄疸、肝肿大、胆汁淤积、肝着、肝郁脾虚、肝胆湿热、下焦湿热、湿热痹阻、湿邪困脾、肝气郁滞、脾胃虚弱、气阴两虚、气血两虚
	C13	使用致全身性ADE的中药配方颗粒及饮片,临床表现为发热/壮热/暴热、手脚冰凉/手足厥冷、乏力/疲乏、四肢麻木/肢体麻木、自汗/大汗、畏寒/恶寒、口溃、上火、气脱、浮肿
	A1	使用抗组胺药,排除化疗患者
	A2	使用止泻剂
解救药物	A3	使用止吐药,排除化疗患者

表4 纳入病例的人口学与基线特征

因素	分组	例数(构成比/%)	因素	分组	例数(构成比/%)
性别	男性	782(46.49)	中药种类 ^a	配方颗粒	1 189(70.69)
	女性	900(53.51)		饮片	502(29.85)
年龄/岁	<18	205(12.19)	主要来源科室	中医科	977(58.09)
	18~49	355(21.11)		儿科	182(10.82)
	50~59	327(19.44)		心血管内科	146(8.68)
	60~69	340(20.21)		其他	377(22.41)
	70~79	278(16.53)			
	≥80	177(10.52)			

a:部分患者对中药配方颗粒和饮片均有使用。

2.3 自发呈报的ADE情况

回顾我院同期自发呈报的中药ADE情况发现,未有中药配方颗粒或饮片相关的ADE上报;共自发呈报47例中成药相关ADE,涉及胃肠系统疾病29例、免疫系统11例、神经系统9例、肝胆系统3例、精神疾病3例、其他4例(部分患者涉及多个系统)。

2.4 GTT性能评价结果

本研究从1 682例患者中,共识别潜在ADE 652例、真阳性ADE 284例,触发率为38.76%,PPV为43.56%。48项触发条目中,有37项被触发,其中22项的PPV≥50%,结果见表5。经审查员审核发现,触发条目A1与C2中有3例患者重复触发同一ADE,A2和A3中分别与C3有1例患者重复触发同一ADE,L12中有1例患者因反复用药导致重复触发1次,最终确认ADE 278例。

表5 纳入患者的触发器检出结果

编号	触发例次	真阳性ADE例次	PPV/%	编号	触发例次	真阳性ADE例次	PPV/%
L1	17	15	88.24	L26	0	0	—
L2	13	9	69.23	L27	2	1	50.00
L3	8	7	87.50	L28	4	2	50.00
L4	4	4	100	L29	17	15	88.24
L5	2	1	50.00	L30	0	0	—
L6	0	0	—	L31	0	0	—
L7	0	0	—	L32	11	7	63.64
L8	1	1	100	C1	32	3	9.38
L9	0	0	—	C2	25	15	60.00
L10	16	14	87.50	C3	95	48	50.53
L11	14	13	92.86	C4	29	4	13.79
L12	19	13	68.42	C5	7	1	14.29
L13	16	12	75.00	C6	57	30	52.63
L14	0	0	—	C7	31	10	32.26
L15	2	0	0	C8	28	14	50.00
L16	1	1	100	C9	14	4	28.57
L17	8	5	62.50	C10	17	6	35.29
L18	3	3	100	C11	12	3	25.00
L19	2	0	0	C12	8	1	12.50
L20	8	5	62.50	C13	36	11	30.56
L21	0	0	—	A1	53	4	7.55
L22	0	0	—	A2	21	1	4.76
L23	0	0	—	A3	18	1	5.56
L24	0	0	—	合计	652	284	43.56
L25	1	0	0				

—:未触发。

2.5 检出ADE的特征

2.5.1 ADE发生率和累及系统器官分类

在1 682例患者中,共检出ADE 278例,ADE发生率为16.53%。ADE累及系统器官主要为肝胆系统(18.71%)、胃肠系统(17.27%)、血液和淋巴系统(12.95%),结果见表6。

表6 检出ADE的分类情况

ADE分类	例次	构成比/%	ADE分类	例次	构成比/%
肝胆系统疾病	52	18.71	全身性疾病	11	3.96
胃肠系统疾病	48	17.27	心脏疾病及循环系统	10	3.60
血液和淋巴系统疾病	36	12.95	骨骼肌肉和结缔组织疾病	4	1.44
代谢及营养疾病	32	11.51	精神疾病	4	1.44
呼吸系统疾病	30	10.79	耳与迷路疾病	3	1.08
皮肤及皮下组织疾病	16	5.76	血管疾病	3	1.08
神经系统疾病	14	5.04	眼部疾病	1	0.36
泌尿系统疾病	13	4.68	内分泌疾病	1	0.36

2.5.2 ADE严重程度

278例ADE中,严重程度为1级的有223例、2级有49例、3级有4例、4级有2例,可见大部分ADE的严重程度较轻。

2.5.3 高频怀疑中药的使用情况

278例ADE共涉及中药219种,累计使用频数为2 145次。以使用频率高于1%的中药为高频怀疑中药^[8],共涉及29种,其中使用频率排前5位的分别为茯苓、党参、白术、炙甘草、黄芪,结果见表7。

表7 高频怀疑中药的频数及功效分类

中药	频数	频率/%	功效分类	中药	频数	频率/%	功效分类
茯苓	95	4.43	利水渗湿药	防风	40	1.86	解表药
党参	91	4.24	补虚药	麻黄	37	1.72	解表药
白术	86	4.01	补虚药	干姜	32	1.49	温里药
炙甘草	84	3.92	补虚药	白芍	30	1.40	补虚药
黄芪	83	3.87	补虚药	丹参	29	1.35	活血化瘀药
桂枝	74	3.45	解表药	川芎	28	1.31	活血化瘀药
法半夏	62	2.89	化痰止咳平喘药	细辛	27	1.26	解表药
赤芍	57	2.66	清热药	当归	26	1.21	补虚药
大枣	53	2.47	补虚药	泽泻	26	1.21	利水渗湿药
苦杏仁	45	2.10	化痰止咳平喘药	天麻	25	1.17	平肝息风药
黄芩	44	2.05	清热药	葛根	24	1.12	解表药
枳壳	42	1.96	理气药	山药	22	1.03	补虚药
甘草	42	1.96	补虚药	陈皮	22	1.03	理气药
淡附片	42	1.96	温里药	砂仁	22	1.03	化湿药
厚朴	41	1.91	化湿药				

3 讨论

3.1 GTT性能分析

本研究通过参考GTT白皮书、中药不良反应文献及专家审评意见,针对住院患者使用中药配方颗粒或饮片的ADE制定了48条触发条目。借助GTT和CHPS的回顾性分析发现,在1 682例使用中药配方颗粒或饮片的患者中,共识别潜在ADE 652例、真阳性ADE 284例,触发率为38.76%,PPV为43.56%;经审查员审核确认ADE 278例,ADE发生率为16.53%。而回顾我院同期自发呈报的ADE情况,未有中药配方颗粒或饮片相关的ADE上报。由此可见,借助GTT和CHPS,显著提高了住院患者使用中药配方颗粒及饮片ADE的识别率。

本研究所建立GTT的PPV为43.56%,提示该GTT的PPV较高(已报道的其他药物或患者群体GTT的PPV为6.83%~58.7%^[9-10])。48项触发条目中,有11项触发条目未被触发,3项触发条目的PPV为0,其原因可能为:(1)临床上相关指标检查频率低;(2)样本量不足;(3)相关ADE发生率低或潜伏期长,住院期间难以发现。综合考虑上述原因,本课题组考虑后期删除该GTT中L9、L14~L15、L22~L26及L30共9项触发条目。

3.2 检出ADE的特征分析

本研究结果显示,住院患者使用中药配方颗粒和/或饮片时肝胆系统疾病相关ADE的发生率最高,其次是胃肠系统疾病、血液和淋巴系统疾病,但大部分ADE的严重程度较轻。

根据2020年版《中国药典》(一部)毒性中药收载情况,对本研究获得的高频怀疑中药进行分析,结果发现,29种高频怀疑中药大多为非毒性中药。笔者推测可能与这些中药在临床上使用广泛,而致使用频数较高,更容易受到关注与怀疑有关。按照功效分类看,补虚药占比最高,这与魏美贤等^[11]研究结果一致。

3.3 本研究的局限性

本研究存在一定的局限性:(1)本研究根据《个例药品不良反应收集和报告指导原则》判定中药配方颗粒及饮片与ADE的因果关系时,由于患者病情复杂,且合并使用化学药或化疗药物,因此审查团队在判断患者病情变化是原有疾病影响还是化学药/中药所致ADE上存在一定的主观性;(2)为减少非药物因素的干扰,本研究排除了接受手术或重症监护室的患者,也未将中成药纳入检索范畴,研究结果尚不能全面地反映中药ADE的整体现状;(3)由于纳入患者基数大,本研究未对全样本进行人工审查,以明确ADE实际发生情况,因此无法计算假阴性率等指标,在评价上存在不足;(4)本研究是单中心回顾性研究,病程记录的质量和检查项目的全面性会直接影响研究结果,后续可能需要外部的临床数据来验证触发器的适宜性和有效性。

参考文献

- [1] 吴雄志,卞兆祥,陈新宇,等. 中药配方颗粒临床应用国际专家共识[J]. 经典中医研究, 2021(1):19-26.
WU X Z, BIAN Z X, CHEN X Y, et al. International expert consensus on clinical application of TCM formula granules[J]. Class Chin Med Res, 2021(1):19-26.
- [2] 徐家珣,徐慧芳. 中药处方点评在促进临床中成药合理使用中的作用[J]. 中医药管理杂志, 2024, 32(8):79-81.
XU J X, XU H F. The role of traditional Chinese medicine prescription review in promoting the rational use of clinical Chinese patent medicines[J]. J Tradit Chin Med Manag, 2024, 32(8):79-81.
- [3] 杨妮娜,张蕾,宋艳琴,等. 2014—2019年国家药品不良反应监测报告统计分析[J]. 临床合理用药杂志, 2021, 14(21):1-4, 8.
YANG N N, ZHANG L, SONG Y Q, et al. Statistical analysis of national adverse drug reaction monitoring reports from 2014 to 2019[J]. Chin J Clin Ration Drug Use, 2021, 14(21):1-4, 8.
- [4] HIBBERT P D, MOLLOY C J, SCHULTZ T J, et al. Comparing rates of adverse events detected in incident reporting and the global trigger tool: a systematic review[J]. Int J Qual Health Care, 2023, 35(3):mzad056.
- [5] 吴颖,何桂英,刘雪梅,等. 质量管理小组活动在规范中成药生产企业药品不良反应中医术语MedDRA编码中的实践与探索[J]. 中国医药科学, 2022, 12(22):173-178.
WU Y, HE G Y, LIU X M, et al. Practice and exploration of quality control group activities in standardizing the Chinese medicine term MedDRA codes for adverse drug reactions in Chinese patent medicine manufacturers[J]. China Med Pharm, 2022, 12(22):173-178.
- [6] WU X Z, SUN C G, SHANG H C, et al. International expert consensus on clinical application of traditional Chinese medicine formula granules[J]. Tradit Med Res, 2021(1):88-94.
- [7] FREITES-MARTINEZ A, SANTANA N, ARIAS-SANTIAGO S, et al. Using the common terminology criteria for adverse events (CTCAE-version 5.0) to evaluate the severity of adverse events of anticancer therapies[J]. Actas Dermosifiliogr (Engl Ed), 2021, 112(1):90-92.
- [8] 薛宁,郭恒博,马瑞雪,等. 基于数据挖掘的中医药治疗消化性溃疡用药特点研究 [J]. 中草药, 2022, 53(3):799-805.
XUE N, GUO H B, MA R X, et al. Study on characteristics of traditional Chinese medicine in treatment of peptic ulcer based on data mining[J]. Chin Herb Med, 2022, 53(3):799-805.
- [9] 李少强,孔旭东,张倩,等. 全面触发工具法在成人及老年患者药品不良事件预警中的临床应用适用性分析[J]. 中国医院用药评价与分析, 2023, 23(11):1381-1386, 1390.
LI S Q, KONG X D, ZHANG Q, et al. Applicability of global trigger tool method for clinical application in early warning of adverse drug events in adult and senile patients [J]. Eval Anal Drug Use Hosp China, 2023, 23(11):1381-1386, 1390.
- [10] JI H H, SONG L, XIAO J W, et al. Adverse drug events in Chinese pediatric inpatients and associated risk factors: a retrospective review using the global trigger tool[J]. Sci Rep, 2018, 8(1):2573.
- [11] 魏美贤,刘莹,罗伟,等. 东莞市中药饮片所致药物不良反应的流行病学分析[J]. 抗感染药学, 2023, 20(5):486-489.
WEI M X, LIU Y, LUO W, et al. Epidemiological analysis of adverse drug reactions caused by Chinese herbal pieces in Dongguan[J]. Anti Infect Pharm, 2023, 20(5):486-489.

(收稿日期:2024-08-22 修回日期:2025-01-17)

(编辑:邹丽娟)