

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2014.08.011

10029 例感染性疾病患者常用中药注射剂安全性 医院集中监测分析

杨 伟, 王连心, 谢雁鸣*, 常艳鹏, 廖 星, 卢鹏飞

(中国中医科学院中医临床基础医学研究所, 北京市东城区东直门内南小街 16 号, 100700)

基金项目: 国家中医药管理局中医药行业科研专项 (200907001-5-6)

摘要 目的 探讨喜炎平注射液、热毒宁注射液、痰热清注射液 3 种感染性疾病常用中药注射剂上市后在广泛人群中使用的临床安全性。方法 采用前瞻性、多中心、大样本、注册登记式医院集中监测形式, 监测 2012 年 9 月至 2013 年 10 月使用 3 种中药注射剂的 10029 例感染性疾病患者, 对出现不良反应 (ADR) 的患者临床特征及怀疑药品情况进行详细记录。结果 10029 例感染性疾病患者出现 26 例 ADR, ADR 发生率为 0.26%。ADR 患者均为首次报告, 24 例患者为一般不良反应, 1 例严重不良反应, 1 例新发不良反应。ADR 患者年龄以 9 岁以下婴幼儿及儿童为主, 原患疾病主要为呼吸系统为主, 其发生多在用药后 0.5 h, 主要以腹痛、腹泻、高热多见。其中 6 例患者在使用本研究注射剂前使用了其他注射剂, 20 例患者在使用本研究注射剂后使用了其他注射剂。结论 喜炎平注射液、热毒宁注射液、痰热清注射液 ADR 发生率较低, 其原因可能与临床用药规范及合并用药情况有关。

关键词 中药注射剂; 不良反应; 医院集中监测; 药物安全性

中药注射剂作为我国中药自主研发、原始创新的药品品种, 几十年来在各种急性病、慢性病、传染病的治疗中发挥着积极的作用。然而, 近年来中药注射剂的安全性问题被广泛关注, 政府及药监部门更是颁布了若干条法规以对中药注射剂的安全性加强监管。本研究基于注册登记式医院集中监测^[1-3]观察真实世界热毒宁注射液、痰热清注射液、喜炎平注射液 3 种感染性疾病常用中药注射剂的不良反应 (ADR), 总结 ADR 特征, 并探讨其发生原因。

1 资料与方法

1.1 研究方法

采用前瞻性、多中心、大样本、注册登记式医院集中监测的方法^[4-5]。观察 2012 年 9 月至 2013 年 10 月来自长春中医药大学附属医院、成都市传染病医院、安徽中医药大学附属医院、长沙市第一医院、福州市传染病院、石家庄市第五医院、首都医科大学附属北京佑安医院、大连市儿童医院、烟台市毓璜顶医院、辽宁中医药大学附属医院使用热

毒宁注射液、痰热清注射液、喜炎平注射液的感染性疾病患者。

1.2 监测信息采集

1.2.1 监测信息采集方式^[6-7] 监测表由临床医师/药师/护师填写“临床安全性注册登记式监测登记表”(分为 A 表和 B 表)进行数据采集。其中 A 表主要为患者治疗期间的一般情况, 如果患者在用药期间出现 ADR 或不良事件 (ADE) 需要临床医师/药师/护师填写“中药注射剂不良反应/事件报告表”(即 B 表), 详细记录患者的 ADR/ADE 的临床表现及怀疑药品的情况, 并结合网上平台录入系统的方式, 统一给监测单位发放用户名与密码, 同时为保证录入质量, 进行双人录入, 通过中药上市后临床再评价公共服务平台 (<http://www.crpcm.com/>), 将监测表数据分别录入到各品种中药注射剂监测平台。

1.2.2 监测数据质量控制 由于各家医院在数据采集时使用的标准不尽相同, 因而需要进行诊断信息和用药信息规范化^[8]。参照《诊断学》^[9]对西医诊断信息进行规范化, 参照《中医诊断学》^[10]对中医诊断及辨证信息进行规范化。对数据库中记录为

* 通讯作者: datamining5288@163.com, (010) 64014411 转 3302

商品名称的化学药, 将其转化为化学名称, 再将同种化学成分合并, 并转化为其治疗作用的方式进行规范; 对于中成药, 将药物成分相同但剂型不同者进行合并, 根据其治疗作用进行规范。

1.3 ADR 分析

主要包括 ADR 报告类型及类别、ADR 名称、患者年龄、性别、体重、民族等基本信息、原患疾病、既往药品不良反应/事件、患者家族药品不良反应/事件、ADR 患者既往史、注射期间是否摄入易致过敏饮食、出现 ADR 距用药时间间隔、ADR 患者症状、体征、基本生命体征、处理及转归、以及发生 ADR 患者怀疑药品相关信息等方面。

1.4 统计学方法

采用 R 2. 15. 3 软件中的 Epicalc 和 Twang 程序包, 对观察到的 ADR 患者特征进行描述性分析。

2 结果

本研究共监测 10 029 例临床使用上述 3 种中药注射剂的患者, 其中使用热毒宁注射液的患者 3 000 例 (占 29. 91%), 使用痰热清注射液的患者 3 006 例 (占 29. 97%), 使用喜炎平注射液的患者 4 023 例 (占 40. 12%)。共出现 26 例 ADR, 发生率为 2. 59‰, 其中热毒宁注射液发生 ADR/ADE 16 例, 痰热清注射液 3 例, 喜炎平注射液 7 例。

2.1 发生 ADR 患者的一般情况

26 例 ADR 患者均为首次报告, 24 例患者为一般不良反应, 1 例严重不良反应 (患者出现发热、寒战、哮喘、双肺哮鸣音), 1 例新发不良反应 (患者出现双眼刺痛)。26 例 ADR 患者中, 年龄 1~90 岁, 平均 (12. 58 ± 23. 03) 岁; 9 岁以下婴幼儿及儿童 19 例; 汉族 25 例, 满族 1 例; 体重 1~72 kg, 平均 (29. 69 ± 21. 43) kg; 原患疾病主要为呼吸系统为主。ADR 的主要症状表现为腹痛 (14 例次)、腹泻 (14 例次)、恶心 (6 例次)、呕吐 (6 例次)、皮肤瘙痒 (3 例次)、呼吸困难 (2 例次)、腹胀 (2 例次)、胃脘痛 (1 例次)、发热、寒战 (1 例次)、双眼刺痛、干咳 (1 例次); 体征则见双肺哮鸣音 (1 例次)、皮疹 (3 例次)、高热 (4 例次)。出现 ADR 距当天用药时间间隔 0. 33~17 h, 平均 (1. 29 ± 3. 23) h, 发生在用药后 30 min 的患者有 13 例占 50%。26 例 ADR 患者体温、血压、脉搏和呼吸等生命体征基本正常。26 例 ADR 患者均采取停药处理, 其中有用药治疗者共 9 例, 其中采用地塞米松治疗者 6 例, 异丙嗪、吸

氧、氯苯那敏和葡萄糖酸钙、维生素 C 和维生素 B6 治疗者各 1 例。

2.2 发生 ADR 患者临床用药信息分析

26 例 ADR 患者中用药时间为 1~8 天, 平均 (3. 08 ± 2. 00) 天, 其中 2 天 8 例, 3 天 6 例, 1 天 5 例, 4 天、7 天各 2 例, 5 天、6 天、8 天各 1 例。联合用药情况: 26 例 ADR 患者在使用本研究中药注射剂的同时均未与其他药物配制使用; 在使用本研究注射剂前有 6 例患者使用了其他注射剂, 占 23. 08%; 在使用本研究注射剂后有 20 例患者使用了其他注射剂, 占 76. 92%, 具体见表 1。注射前后是否冲管: 26 例 ADR 患者中在使用本研究注射剂前有 5 例患者进行了冲管, 占 19. 23%; 使用本研究注射剂后有 18 例患者进行了冲管, 占 69. 23%。26 例 ADR 患者在使用本研究注射剂前后均未更换输液器。

表 1 发生 ADR 患者注射前后使用其他注射剂情况

注射前使用其他 注射剂名称	例数 (%)	注射后使用其他 注射剂名称	例数 (%)
谷胱甘肽	1 (3. 85)	阿莫西林钠克拉维酸钾	5 (19. 23)
磷酸肌酸钠	1 (3. 85)	单磷酸阿糖腺苷	5 (19. 23)
哌拉西林他唑巴坦钠	1 (3. 85)	复方氨基酸	1 (3. 85)
痰热清	1 (3. 85)	酒石酸吉他霉素	2 (7. 69)
头孢替唑钠	1 (3. 85)	美罗、左氧	1 (3. 85)
维生素 C、葡萄糖酸钙	1 (3. 85)	乳糖酸阿奇霉素	1 (3. 85)
无	20 (76. 92)	头孢美唑钠	4 (15. 38)
		维生素 c	1 (3. 85)
		无	6 (23. 08)

2.3 发生 ADR 患者怀疑药品相关信息

2.3.1 怀疑药品的具体信息 26 例 ADR 患者中, 怀疑 15 例由热毒宁注射液引起, 7 例由喜炎平注射液引起, 3 例由痰热清注射液引起, 1 例由特治星 (注射用哌拉西林钠) 引起。怀疑药品主要用于治疗发热和咳嗽患者各 11 例 (42. 31%); 用于治疗肺部感染患者 2 例 (7. 69%); 用于治疗清热解毒、化痰止咳的患者 1 例 (3. 85%) 及湿热壅盛的患者 1 例 (3. 85%)。怀疑药品用量以 10 ml 静脉滴注为主, 共 12 例占 46. 15%; 4 ml 静脉滴注 5 例占 19. 23%; 20 ml 静脉滴注 3 例占 11. 54%; 8 ml 静脉滴注 2 例占 7. 69%; 3 ml、7 ml、30 ml 静脉滴注各 1 例; 特治星药品的使用量为 45 g。

2.3.2 怀疑药品使用情况 怀疑药品使用的室温以 22℃ 为主, 共 19 例占 73. 08%; 18℃ 共 2 例占 7. 69%; 19℃、20℃、23℃、28℃ 各 1 例; 缺失记录室温 1 例。怀疑药品配置后及时使用情况, 其中放置 4 min 最多, 共 18 例占 69. 23%; 放置 2 min

的 3 例; 放置 30 min 的 2 例; 放置 5 min、6 min 的各 1 例, 缺失记录放置时间 1 例。怀疑药品使用过程中, 滴速以 40 滴/min 为主, 共 20 例占 76.92%; 50 滴/min 2 例; 30 滴/min、60 滴/min、75 滴/min 各 1 例, 缺失记录滴速 1 例。静脉滴注持续时间以 40 min 居多, 共 14 例占 53.85%, 60 min 5 例, 30 min 3 例, 20 min、50 min、80 min 各有 1 例, 未记录静脉滴注持续时间者 1 例。怀疑药品使用的溶媒主要是 5% 葡萄糖注射液, 共 25 例占 96.15%; 5% 生理盐水 1 例。怀疑药品的输液器信息: 一次性使用精密过滤输液器 20 例占 76.92%, 一次性使用精密过滤输液器带针 1 例占 3.85%, 一次性使用输液器 2 例占 7.69%, 缺失 3 例占 11.54%。

2.3.3 怀疑药品的合并用药情况 怀疑药品使用同时并用药品名称具体见表 2。

表 2 怀疑药品的合并用药情况

注射剂	药物名称	例数(%)
怀疑药品第一类	热毒宁注射液	1(3.85)
	注射用单磷酸阿糖腺苷	1(3.85)
	注射用还原性谷胱甘肽	1(3.85)
	无	23(88.46)
怀疑药品第二类	利巴韦林注射液	1(3.85)
	生理盐水	1(3.85)
	无	24(92.31)

2.3.4 怀疑药品与 ADR 发生的关联性评价 26 例 ADR 患者中, 报告人和报告单位均认为怀疑药品与 ADR 的出现“肯定”有关联的报告 1 例; “很可能”有关联的 4 例 “可能”有关联的 20 例, 具体分布情况见表 3。

表 3 怀疑药品与 ADR 发生的关联性评价判断

项目	评价	例数(%)
报告人评价	肯定	1(3.85)
	很可能	4(15.38)
	可能	21(80.77)
报告单位评价	肯定	1(3.85)
	很可能	4(15.38)
	可能	20(76.92)
	缺失	1(3.85)

3 讨论

热毒宁注射液、痰热清注射液、喜炎平注射液是临床上主要用于治疗感染性疾病, 尤其是呼吸系统感染的 3 种中药注射剂, 在临床上收到一定治疗效果的同时, 安全性问题也频频出现^[1-13]。大多

数有关其 ADR 的报道主要来自个案分析或者文献分析, 以及医院回顾性病例分析等。本研究旨在探索 ADR 发生率、发生特征、分析用药原因等, 属于主动监测。共获得 10029 例患者的临床信息, 并对 26 例 ADR 患者临床用药信息及怀疑药品相关信息进行统计分析, 以便为既往自发呈报系统报告 ADR 时存在的不足和问题, 进行信息补充和完善。

中药注射剂作为具有中医特色的一种特殊注射剂, 其药品本身及在临床实际使用过程的各种因素, 都应该作为探索其发生 ADR 影响因素的分析内容。在监测信息的基础上, 本文从 ADR 患者报告类型、性别、年龄、体重、原患疾病、症状和体征、距用药时间间隔、基本生命体征以及处理与转归、怀疑药品相关信息等进行分析。调查结果显示, 26 例 ADR 患者均为首次报告, 24 例患者为一般不良反应, 1 例严重不良反应, 1 例新发不良反应。ADR 患者年龄以 9 岁以下婴幼儿及儿童为主, 原患疾病主要为呼吸系统为主。ADR 发生多在用药后 0.5 h, 主要以腹痛、腹泻、高热多见, 基本上与前期临床文献报道相近^[14]。有 6 例患者在使用 3 种中药注射剂前, 使用了其他注射剂, 有 20 例在使用后使用了其他注射剂, 提示联合用药及联合用药的方式方法、配置措施、注射条件等是 ADR 发生的一个重要外因, 临床医生应加以重视, 注意操作规范, 从而保障用药的安全。此外需要说明的是, 本研究仅是整个数据分析初级阶段的报告, 先从用药人群临床最基本特征入手进行较为全面的分析, 属于全面描述阶段。因此对于进一步有关 ADR 因果关系的判定以及相关因素的确证, 还有待下一步高层次的分析, 以及结合临床专业医生对 ADR 病例发生影响因素的因果判定分析。

参考文献

- [1] 杨薇, 谢雁鸣, 王永炎. 中医药临床实效研究: 中药注射剂注册登记式医院集中监测方案解读 [J]. 中国中药杂志, 2012, 37(18): 2683.
- [2] 杨薇, 谢雁鸣. 美国 AHRQ《评估患者结局的注册登记指南(第 2 版)》解读 [J]. 中国中药杂志, 2013, 38(18): 2958-2962.
- [3] 谢雁鸣, 廖星, 赵玉斌, 等. 中药上市后安全性医院集中监测技术规范(征求意见稿) [J]. 中国中药杂志, 2013, 38(18): 2919-2924.
- [4] 王连心, 谢雁鸣, 王志飞. 建立中药注射剂上市后临床安全性医院集中监测网络的思考 [J]. 中国中药杂志, 2012, 37(18): 2692-2694.
- [5] Liao X, Robinson N. Methodological approaches to develo-

ping and establishing the body of evidence on post-market-ing Chinese medicine safety [J]. Chin J Integr Med, 2013, 19(7): 494-497.

[6] 王永炎, 杜晓曦, 吕爱平. 中药上市后临床再评价设计方法与实施 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2012: 35-46.

[7] 孙塑伦, 翁维良, 杨龙会. 中医临床研究实施过程质控与管理 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2010: 18-31.

[8] 王永炎, 杜晓曦, 谢雁鸣. 中药注射剂上市后临床安全性评价技术指南 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 98-116.

[9] 陈文彬, 潘祥林. 诊断学 [M]. 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 16-466.

[10] 朱文锋. 中医诊断学 [M]. 2 版. 北京: 中国中医药出版社, 2007: 612-766.

[11] 田文颖. 93 例热毒宁注射液不良反应报告分析 [J]. 中医药导报, 2012, 36(11): 84-86.

[12] 高菲, 丁长玲, 张树平, 等. 85 例痰热清注射液不良反应报告分析 [J]. 中国药物评价, 2013, 37(4): 226-229.

[13] 王志飞, 谢雁鸣. 喜炎平注射液文献不良事件个案报道 [J]. 中国中药杂志, 2012, 37(18): 2792-2795.

[14] 王志飞, 向永洋, 谢雁鸣. 基于自发呈报系统的喜炎平注射液不良反应风险预警研究 [J]. 中国中药杂志, 2013, 38(18): 3008-3012.

Safety Analysis of Commonly Used TCM Injections in 10029 Centralized Monitoring Hospitalized Patients With Infectious Diseases

YANG Wei, WANG Lianxin, XIE Yanming, CHANG Yanpeng, LIAO Xing, LU Pengfei

(China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700)

ABSTRACT **Objective** To study the clinical safety of Yanxiping Injection, Reduning Injection and Tanreqing Injection in extensive population. **Methods** A prospective, multicentral, and large sample post-market safety monitoring was conducted. Totally 10029 hospitalized patients with infectious diseases used the above 3 TCM injections were centrally monitored from September 2012 to October 2013. The clinical features and suspected drugs in patients with adverse reactions (ADRs) were recorded in detail. **Results** The incidence of ADRs was 0.26% (26/10029). All ADRs were first reported. There were 24 cases of general ADRs, one case of severe ADR and one case of new-onset ADR. Most of the patients with ADRs aged under 9, mainly infants and children, mainly with respiratory diseases as the primary disease, occurred in 0.5 h after treatment and with main symptoms of abdominal pain, diarrhea and fever common. There were 6 patients used other injections before this study and 20 patients used other injections after this study. **Conclusion** Yanxiping Injection, Reduning Injection and Tanreqing Injection are safe in extensive population with a lower incidence of ADR. The occurrence of the ADRs may be relevant to medication standard and combined medication.

Keywords TCM injection; adverse reaction; hospital centralized monitoring; safety

(收稿日期: 2013-12-25; 修回日期: 2014-03-12)

编辑: 邓 媛

开启新视野 成就肝健康

当飞利肝宁胶囊临床应用及基础研究有奖征文活动通知

病毒性肝炎、药物性肝炎、脂肪肝等肝脏疾病严重威胁人们的身体健康, 已成为当前重大公共卫生问题。消除传染性肝炎、防治肝损伤以及治疗肝病的合理用药, 已经成为肝病防治领域的共同心声和行动。当飞利肝宁胶囊是由“肝炎草”当药与保肝药水飞蓟精组方而成的抗炎保肝中成药, 具有保护肝细胞膜及线粒体, 减轻肝细胞变性、坏死及炎症反应, 减轻肝脏脂质沉积, 改善胰岛素抵抗及抗脂质过氧化作用。为了更好探索当飞利肝宁胶囊抗炎保肝作用机理及对各类肝损伤患者的有效影响, 完善肝病防治方案, 中华中医药学会内科肝胆病专业委员会、中医杂志社《中国脂肪肝防治与康复网》将联合开展“开启新视野, 成就肝健康”当飞利肝宁胶囊临床应用及基础研究有奖征文活动。具体要求如下。

一、征文内容: 1. 当飞利肝宁胶囊在抗炎保肝方面的临床应用、基础研究的论著、荟萃分析、合理用药方案研究等; 2. 当药的药理学研究、生物学研究、文献研究及基础理论研究等。二、论文要求: 1. 文章力求立题新颖、设计严格、数据完整, 具有新颖性和指导性; 2. 内容具有严谨性和科学性, 论点鲜明、论证充分、逻辑严谨, 结果真实可靠; 3. 文章应符合学术期刊论文发表的要求, 要求未公开发表及未在全国性会议上交流。三、投稿方式: 请将文章以 word 格式发至征文专用邮箱: jtemcn@163.com。四、征文截止日期: 2015 年 3 月 31 日。五、评选规则: 所有论文由中华中医药学会内科肝胆病专业委员会和中医杂志社邀请相关专家组成评选委员会进行评选, 结果将公布在《中医杂志》、《中西医结合肝病杂志》、《胃肠病学和肝病杂志》及《中国脂肪肝防治与康复网》。六、奖项设置: 特等奖 1 名, 支持科研基金 20000 元; 一等奖 3 名, 支持科研基金 10000 元; 二等奖 8 名, 支持科研基金 8000 元; 三等奖 15 名, 支持科研基金 5000 元; 纪念奖若干, 支持科研基金 1000 元。特等奖论文将推荐在 SCI 期刊发表, 一至三等奖符合发表要求论文将推荐发表在国内专业期刊上, 优秀科研成果将邀请参加全国性学术大会报告及交流。