

## 重庆市 2014–2019 年中药注射剂不良反应流行病学特点分析

官松美<sup>1</sup>, 陈 宙<sup>1</sup>, 官 雪<sup>1</sup>, 林子然<sup>1</sup>, 刘裕晓<sup>1</sup>, 路晓钦<sup>2</sup> (1. 广东医科大学附属第二医院, 广东湛江 524000; 2. 重庆市第九人民医院, 重庆 400700)

**摘要:** 目的 了解重庆市 2014–2019 年中药注射剂不良反应(ADR)特点。方法 收集、分析重庆市 2014–2019 年中药注射剂 ADR 数据。结果 21 877 例报告中, 涉及怀疑的 ADR 药品有 22 016 个, 排名前 3 为中药来源的化学药品注射剂(38.26%)、活血类(36.77%)和清热类(14.83%)药物。新的 ADR 和严重 ADR 共占比 38.56%。老年人是 ADR 高发人群(47.36%)。68.8% ADR 发生在用药当天。结论 中药注射剂发生严重 ADR 的可能性高于其他类药物。

**关键词:** 药品不良反应(ADR); 药物流行病学; 中药

中图分类号: R 979.9

文献标志码: A

文章编号: 2096-3610 (2022) 04-0436-04

## Epidemiological features of adverse drug reactions of traditional Chinese medicine injections in Chongqing between 2014 and 2019

GUAN Song-mei<sup>1</sup>, CHEN Zhou<sup>1</sup>, GONG Xue<sup>1</sup>, LIN Zi-ran<sup>1</sup>, LIU Yu-xiao<sup>1</sup>, LU Xiao-qin<sup>2</sup> (1. Second Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Zhanjiang 524023, China; 2. Chongqing Ninth People's Hospital, Chongqing 400700, China)

**Abstract:** Objective To understand the adverse drug reaction (ADR) characteristics of traditional Chinese medicine (TCM) injections in Chongqing from 2014 to 2019. Methods The ADRs of TCM injections in Chongqing were collected and analyzed between 2014 and 2019. Results Among 21 877 ADRs of TCM injections, 22 016 suspected drugs were present, of which TCM-derived chemical (38.26%), invigorating blood (36.77%) and antipyretic (14.83%) injections ranked in the top 3. The new and severe ADRs accounted for 38.56%. The elderly persons were susceptible to ADR (47.36%). 68.8% of ADRs occurred on the day of medication. Conclusion Severe ADRs are more common in TCM injections than in other drugs.

**Key words:** adverse drug reaction; pharmacoepidemiology; traditional Chinese medicine

中药注射剂不仅保留了中医药传统的治疗优势, 而且具备西药起效迅速、生物利用度高的特点, 故广泛被临床使用。然而, 随着中药注射剂在临床广泛应用的同 时, 其安全性问题的报道也逐渐增加<sup>[1]</sup>。2020 年药品上市后监管工作重点任务部署视频会议将中药注射剂等各界关注的药品纳入重点监管范围。本研究应用课题组自主研发的药品不良反应(ADR)流行病学智能分析报告系统 V2.0 (证书号: 软著登字第 7318661 号, 后简称 ADR 分析系统), 对重庆市 2014–2019 年中药注射剂 ADR 报告进行流行病学统计和分析, 旨在帮助医务工作者和药品监管人员掌握中药注射剂 ADR 的发生特点和规律, 以期保证患者安全用药, 协助监管部门进行宏观监控。

### 1 资料和方法

#### 1.1 一般资料

收集重庆市药品不良反应监测中心申请的 2014–2019 年全部不良反应报表(去除患者基本隐私信息等非 ADR 分析必要信息的 56 个字段内容)。本研究严格遵循重庆市第九人民医院伦理委员会要求(2018 伦审 007 号)。

#### 1.2 研究材料

本课题组自主研发的 ADR 分析系统、IBM SPSS Statistics 23 软件、EXCEL 工作表。

#### 1.3 方法

将以上重庆市全量 ADR 数据导入 ADR 分析系统, 筛选 2014–2019 年中药注射剂 ADR 数据, 用分析系统

收稿日期: 2022-07-22

基金项目: 重庆市科技局(cstc2019jcsx-msxmX0309), 广东省中医药局(20221439)

作者简介: 官松美(1989–), 女, 硕士, 主管药师, E-mail: 441484781@qq.com

将筛选出的目标数据进行预清理,对部分系统不能自动清理的数据进行人工更新规范。

#### 1.4 统计学处理

数据采用分析系统进行统计或导出后用 IBM SPSS Statistics 23 软件进行描述分析。

## 2 结果

### 2.1 药品ADR报告例数和增长率

重庆市2014-2019年中药注射剂ADR上报标识账号(ID)数为21 877例;ADR报告例数和年增长率分别为:2014年(3 759例)、2015年(3 918例,4.23%)、2016年(3 829例,-2.27%)、2017年(3 852例,0.60%)、2018年(3 464例,-10.07%)、2019年(3 055例,-11.81%)。

### 2.2 药品分类

在21 877例ADR报告中,涉及怀疑的ADR药品有22 016个。发生ADR最多的是中药来源的化学药品注射剂,占38.26%,其次为活血类药物,第3位为清热类药物,见表1。从中药注射剂成分看,发生ADR前5名的成分占总数的49.40%,分别为:三七总皂苷、炎琥宁、银杏叶提取物、七叶皂苷钠、丹参川芎嗪,见表2。

表1 ADR中药注射剂三级分类

药品类别	报告例次	构成比/%
中药来源的化学药品注射液	8 424	38.26
活血类	8 096	36.77
清热类	3 266	14.83
补益类	1 072	4.87
其他	645	2.93
抗肿瘤类	346	1.57
祛风类	167	0.76

### 2.3 药品排名

2014-2019年上报的涉及怀疑的22 016个中药注

射剂ADR药品中,包括215种品规,单个药品上报例次排名前10见表3。根据上报ADR时间以年为单位,按照ADR报告例数分别进行排序,其中2014-2019年上报药物分别为105、107、111、110、96、105种。根据6年单个药品总例次排名和每年例次排名情况可知,在2014-2019年期间,每年报告例数均位居前3的中药注射剂有注射用血塞通(冻干)和注射用炎琥宁;近5年排名前10,且每年上报例数递增的药品有注射用七叶皂苷钠和天麻素注射液。6年中,有5年排名前10的药品有舒血宁注射液、注射用血栓通和丹参川芎嗪注射液;有4年排名前10的药品有清开灵注射液和香丹注射液;每年排名都进了前20的有痰热清注射液和热毒宁注射液,其中痰热清总排名为第10;有5年排名前20的药品有血塞通注射液、银杏叶提取物注射液、喜炎平注射液、血必净注射液和黄芪注射液。

### 2.4 患者基本情况

在21 877例中药注射剂ADR报告中,未描述重要信息的有17 747例,有吸烟史2 153例,饮酒史1 363例,过敏史452例,肝病史139例,描述其他重要信息的有489例。男性10 474例,女性11 357例,男女之比为0.92:1(有46例原始报告未填写性别信息)。从年龄结构看,不满1岁的有186例,最大99岁的有3例;≥60岁的老年人居多。从体质量分布看,9 810例患者(占44.84%)体质量在标准范围,4 977例患者(22.75%)偏瘦,3 772例患者(17.24%)原始报表中未填写体质量信息。从ADR发生时间看,68.83%患者在用药当天发生ADR,累计87.27%的患者在用药3 d内发生ADR,累计95.41%患者在用药7 d内发生ADR。

### 2.5 ADR严重类型及死亡病例

表2 ADR中药注射剂六级分类前10名

药品类别	报告例次	构成比/%	药品类别	报告例次	构成比/%
三七总皂苷	3 656	16.61	清开灵成方	1 128	5.12
炎琥宁	2 904	13.19	天麻素	1 105	5.02
银杏叶提取物	1 625	7.38	香丹成方	735	3.34
七叶皂苷钠	1 380	6.27	痰热清成方	674	3.06
丹参川芎嗪	1 312	5.96	紫杉醇	618	2.81

表3 中药注射剂ADR总排序前10的药品

药品名称	报告例次	构成比/%	药品名称	报告例次	构成比/%
注射用炎琥宁	2 424	11.01	天麻素注射液	1 069	4.86
注射用血塞通(冻干)	1 990	9.04	注射用血栓通(冻干)	946	4.30
注射用七叶皂苷钠	1 373	6.24	丹参川芎嗪注射液	782	3.55
舒血宁注射液	1 126	5.11	香丹注射液	730	3.32
清开灵注射液	1 125	5.11	痰热清注射液	668	3.03

根据药品不良反应报告和监测管理办法规定,在21 877例中药注射剂ADR报告中,一般类型ADR 20 479例(93.61%),其中新的ADR占32.17%;严重ADR 1 398例(6.39%),其中新的ADR占1.98%;新的ADR和严重ADR总占比共38.56%。引起严重ADR例数前3名的药品类别分别是中药来源的化学药品注射液(619例)、活血类(442例)和清热类(164例)药物。死亡病例有5例,除待评价1例外,涉及5个药品分别为康艾注射液、紫杉醇注射液、丹香注射液、注射用七叶皂苷钠、痰热清注射液。

## 2.6 ADR转归与相关性评价

在涉及怀疑的21 877例ADR报告中,患者发生ADR经治疗后痊愈10 874例(49.71%),好转10 685例(48.84%),未好转116例(0.53%),有后遗症12例(0.05%),死亡5例(0.02%),资料不详185例(0.85%)。根据我国ADR与药物关联性评价标准,报告单位评价结果中,评价为很可能有关的有8 498例(38.84%),可能有关的有7 168例(32.77%),肯定有关的有5 060例(23.13%),可能无关的有384例(1.76%),待评价和无法评价共767例(3.51%)。

## 2.7 ADR剂型、给药途径与累及系统分布

在22 016个药品中,液体注射剂有13 295例(60.39%),注射用粉针有8 721例(39.61%)。给药途径中,静脉滴注方式给药有20 816例(94.55%),静脉注射方式给药有719例(3.27%),肌肉注射给药有248例(1.13%),具体给药方式和对应例数见表4。在21 877例ADR报告中,累及的器官和系统共3 8156个(有的药品不良反应症状对应多个器官和系统)。累及器官和系统前5名的个数总和占总数的88.45%,分别为皮肤及其附件损害12 521例(32.82%)、全身性损害6 589例(17.27%)、神经系统损害5 993(15.71%)、心血管系统损害5 345例(14.01%)和胃肠系统损害3 302例(8.65%)。主要临床表现为过敏样反应、发热、皮疹、斑丘疹等。

表4 ADR不同给药途径分布

给药途径	报告例次(%)	给药途径	报告例次(%)
静脉滴注	20 816(94.55)	外用	27(0.12)
静脉注射	719(3.27)	吸入给药	14(0.06)
肌肉注射	248(1.13)	皮下注射	5(0.02)
泵内注射	104(0.47)	动脉给药	4(0.02)
穴位注射	45(0.20)	膀胱内给药	3(0.01)
局部注射	30(0.14)	皮内注射	1(0.00)

## 3 讨论

### 3.1 重庆市ADR报告分布情况

由重庆市中药注射剂报告例数和增长率得知,2014-2019年ADR上报数量先增长后下降。分析原因:(1)中药注射剂应运而生后依靠其无可比拟的优势被大量使用,大量应用伴随着各种药害事件频发;(2)我国ADR监测逐步完善,对各种药害事件的警戒引起相关部门关注并对应制定发布相关政策<sup>[3-4]</sup>;(3)药物警戒提高了临床医生在药物使用过程中的警惕性,药品管理政策的落实限制了药品使用总量,同时减少了中药注射剂ADR的发生数和发生率。

从药品分类情况可以知道,导致ADR最主要功效类别是活血化瘀类药物和抗炎药物。分析主要原因有:(1)人们通常认为中药毒副作用小,易耐受,因此临床应用广泛;(2)中药注射剂本身成分比较复杂,提取工艺也相对繁杂,含有蛋白质、鞣质、多肽、多糖、色素、树脂等大量大分子物质,而这些成分本身就是过敏原,在运输、储存、配伍中均有可能形成沉淀及氧化变色,进入人体后容易引起不良反应,导致ADR/ADE增多<sup>[5]</sup>;(3)中医讲究辨证施治,中药饮片的开具需要有资质的中医师,但是中药注射剂的使用门槛低,中西医师都可以开具,而未经辩证的盲目应用直接导致不良反应的发生;(4)近年来国家加强抗感染药物的管理,某些临床医生为降低抗感染药物的使用量,盲目使用中药注射剂或中成药替代治疗,造成临床应用增多;(5)我国心脑血管疾病高发,活血化瘀类药物治疗心脑血管疾病疗效显著,促进了医生对该类药品的使用。在国家卫健委2019年7月1日《关于印发第一批国家重点监控合理用药药品目录(化药及生物制品)的通知》<sup>[6]</sup>中,对中医师不同类别资质认定和处方权限等界定给出了明确要求。由政策可见,相关管理部门已经意识到了资质和辨证的重要性,希望政策能够落到实处,整体提高医疗人员诊疗水平,降低用药错误,减少ADR。

### 3.2 患者基本情况与ADR

从中药注射剂的使用人群分布可知,用药者大多为中老年人,少有未成年人。中药注射剂具有成分复杂、杂质多等特点<sup>[5]</sup>,代谢和排泄对肝脏和肾脏的依赖更强,加上普遍的合并用药,造成的负担相对更大,老年患者尤其是应用了中药注射剂的患者应该作为ADR/E的重点监测对象。从ADR发生时间统计数据可知,大多数ADR在用药当天发生,但我国ADR报表数据填写中对于上报时间一项仅精确到某天,没有小时和分钟的详细数据,这是ADR报表需要完善的。

### 3.3 ADR类型与转归

从 ADR 类型来看, 新的和严重 ADR 总占比共 38.56%, 严重 ADR 占比 6.39%, 高于重庆市全量 ADR 中严重 ADR 的占比, 但仍低于全国平均水平<sup>[7-12]</sup>。分析原因: 首先, 中药注射剂导致的严重 ADR 的概率高于其他药品平均发生严重 ADR 的概率, 从 2016—2018 年国家药品不良反应监测报告<sup>[7, 9, 11]</sup> 得出: 每年全国药品不良反应监测网络收到的 ADR 报告中, 静脉注射给药方式发生的 ADR 约 60%。中药占全部药品 ADR 约 15%, 其中静脉给药方式发生的 ADR 占中药 ADR 的 50%, 而中药静脉给药方式发生的严重 ADR 占中药严重 ADR 比例约 85%。也就是说, 虽然中药静脉给药方式 ADR 发生率稍低于其他药物品种, 但发生严重 ADR 的可能性却显著高于其他药物类别。中药注射剂多以静脉方式给药, 这也正是与近年来中药注射剂不良事件频发相呼应。其次, 新的 ADR 占比高反映了中药注射剂说明书中相关 ADR 信息存在警示缺陷<sup>[13]</sup>。再者, 我市 ADR 监测工作还有待提高, 加强医护人员有关 ADR 的培训与学习仍然是工作的重点。

从 ADR 转归来, 5 例 ADR 死亡病例临床表现为过敏和过敏性休克。因为中药注射剂成分及提取工艺复杂, 含有蛋白质、鞣质、多肽、多糖、色素、树脂等大量过敏原, 且绝大多数未要求皮试, 所以更应该慎重选用中药注射剂。此外, 严重 ADR 的及时发现和临床救治往往决定预后, 在使用前详细询问患者过敏史, 提前做好急救准备, 在应用中加强监测, 把患者用药风险降至最低。

### 3.4 ADR 给药途径

中药注射剂的给药途径相对西药过于丰富, 除常规的静脉注射、滴注和肌肉注射等外, 更有独特的穴位注射等给药方式, 不排除很多超说明书用法的给药方式。中医是我国传统学术瑰宝, 中药注射剂作为独特中医理论支撑下新研制的产物, 其给药途径的探索也在不断进行中。虽然现有说明书有一定滞后性, 但与严格按照说明书用药相比, 超说明书用药的风险必然更大<sup>[14]</sup>。建议临床慎重超说明书用药, 给药途径探索要有所依据, 遵循药物临床试验规范科学开展。

综上所述, 中药注射剂不良反应广泛存在, 国家层面已经意识到这个问题并发布相关政策。中老年人是中药注射剂特殊关注群体, 中药注射剂导致严重 ADR 的概率高于其他药品平均发生严重 ADR 的概率, 严重 ADR 中以过敏表现最为常见。因此, 医务人员在为患者使用中药注射剂过程中, 更应该结合患者基本

情况、过敏史, 关注个体差异, 辨证施治, 用个体化给药方式最大程度保证患者用药安全。

### 参考文献:

- [1] 杨洪军, 于振兰. 中药注射剂安全性问题文献研究[J]. 中国药房, 2017, 28(11): 1489-1492.
- [2] 裴振峨, 翟伟, 马军丽, 等. 北京地区 1015 例中药注射剂不良反应报告分析[J]. 临床药物治疗杂志, 2009, 7(2): 39-41.
- [3] 医政医管局. 关于做好辅助用药临床应用管理有关工作的通知 [EB/OL]. (2018-12-12)[2021-09-26]. <http://www.nhc.gov.cn/zyygi/s7659/201812/bc0259007f1a4cf38cb5d0352470e33e.shtml>.
- [4] 体制改革司. 关于印发控制公立医院医疗费用不合理增长的若干意见的通知 [EB/OL]. (2015-11-06)[2021-9-26]. <http://www.nhc.gov.cn/cms-search/xxgk/getManuscriptXxgk.htm?id=0038da2bf8fe43d69511fb675e205d37>.
- [5] 刘晨, 张立成. 中药注射剂临床使用中应注意的问题和建议[J]. 包头医学, 2008, 32(4): 225-226.
- [6] 医政医管局. 关于印发第一批国家重点监控合理用药药品目录(化药及生物制品)的通知 [EB/OL]. (2019-07-01)[2021-09-26]. <http://www.nhc.gov.cn/zyygi/s7659/201907/d356ce8a4ba1461ca66c544724dfc5e.shtml>.
- [7] 国家药品监督管理局. 关于发布国家药品不良反应监测年度报告(2018 年)的通告 [EB/OL]. (2019-10-18)[2020-09-26]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/gggt/qtgggt/20191018151301540.html>.
- [8] 国家药品监督管理局. 国家药品不良反应监测年度报告(2015 年) [EB/OL]. (2016-07-13)[2020-09-26]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/gzwj/gzwjyp/20160713155901987.html>.
- [9] 国家药品监督管理局. 国家药品不良反应监测年度报告(2016 年) [EB/OL]. (2017-04-28)[2020-09-26]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/gzwj/gzwjyp/20170428132601249.html>.
- [10] 国家药品监督管理局. 国家药品不良反应监测年度报告(2019 年) [EB/OL]. (2020-04-13)[2020-09-26]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/yjjsh/yplblytb/20200413094901811.html>.
- [11] 国家药品监督管理局. 国家药品监督管理局关于发布国家药品不良反应监测年度报告(2017 年)的公告(2018 年第 3 号) [EB/OL]. (2018-04-13)[2020-09-26]. <https://www.nmpa.gov.cn/yaopin/ypggtg/ypqtgg/20180413171401472.html>.
- [12] 国家食品药品监督管理总局. 食品药品监管总局发布 2014 年药品不良反应监测年度报告 [EB/OL]. (2015-07-17)[2020-09-26]. [http://www.gov.cn/xinwen/2015-07/17/content\\_2899023.htm](http://www.gov.cn/xinwen/2015-07/17/content_2899023.htm).
- [13] 张建平. 中药注射剂说明书中的警示缺陷[J]. 中国医院药学杂志, 2014, 34(8): 664-667.
- [14] 唐蕾, 韦炳华, 何秋毅, 等. 超说明书用药的现状及其法律风险[J]. 中国药房, 2014(45): 4225-4228.