

3 033例基于主动监测的舒筋健腰丸真实世界安全性 医院集中监测

崔鑫¹, 黎元元¹, 陈卫衡², 徐祖健³, 高景华⁴, 谢雁鸣^{1*}, 王连心^{1*}

(1. 中国中医科学院中医临床基础医学研究所, 北京 100700;

2. 北京中医药大学第三附属医院, 北京 100029;

3. 西南医科大学附属中医医院, 四川 泸州 646000;

4. 中国中医科学院望京医院, 北京 100102)

[摘要] 目的:为进一步评价舒筋健腰丸上市后临床应用的安全性,及早发现该药的潜在风险因素,获得舒筋健腰丸真实世界用药情况及其不良反应(ADR)发生率、临床特征,并探索其ADR发生的影响因素。方法:通过开展前瞻性、大样本、多中心全院连续注册登记式医院集中监测,配合用药结束后2~4周末的电话随访,对用药患者进行全疗程监测。监测过程严格执行三级质量控制,采用专有的电子数据管理系统进行数据管理,采用SAS 9.4和R软件进行统计分析。结果:自2018年5月到2020年7月完成了全国25家医院(30个临床科室)的3 033例舒筋健腰丸用药患者的安全性监测,通过数据及监测质量专家评估会论证和ADR专家判读会对ADR的判读,确认ADR 36例,49例次。结论:按照WHO ADR的症状分类主要为偶见ADR(0.1%≤ADR<1%,有腹胀、口腔溃疡、口干、便秘)和罕见ADR[0.01%≤ADR<0.1%,食欲减退、皮疹、乏力、丙氨酸氨基转移酶(ALT)升高、肌酐升高、头晕、胃痛、胃脘胀闷、肝区不适、瘙痒、烦躁、反酸、口麻、腹痛、喉痛、耳痛、耳鸣]。同时,通过少数类过取样算法(SOMTE)抽样联合Logistic回归方法,得出服药天数在1~14 d的患者、年龄在46~65岁、66~80岁、81岁及以上患者、患者合并使用阿托伐他汀、腺苷钴胺、骨化三醇软胶囊、骨疏康胶囊、氨基葡萄糖、硝苯地平、甲钴胺、二甲双胍、藤黄健骨胶囊、补骨片、双氯芬酸钠缓释片等可能是ADR的影响因素。通过本注册登记式研究为舒筋健腰丸临床安全规范用药提供了真实世界循证依据。

[关键词] 舒筋健腰丸; 真实世界研究; 主动监测; 安全性; 不良反应; 医院集中监测

[中图分类号] R242;R2-031;R287;R274 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2022)15-0102-09

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20221596 **[增强出版附件]** 内容详见<http://www.syfjxzz.com>或<http://cnki.net>

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.r.20220322.0840.004.html>

[网络出版日期] 2022-03-25 10:34

Real World Safety of Shujin Jianyao Pills in 3 033 Cases Under Intensive Hospital Monitoring Based on Active Monitoring

CUI Xin¹, LI Yuanyuan¹, CHEN Weiheng², XU Zujian³, GAO Jinghua⁴, XIE Yanming^{1*}, WANG Li anxin^{1*}

(1. *Institute of Basic Research in Clinical Medicine, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700,*

China; 2. The Third Affiliated Hospital of Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China;

3. The Affiliated Traditional Chinese Medicine Hospital of Southwest Medical University, Luzhou 646000, China;

4. Wangjing Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100102, China)

[Abstract] **Objective:** To further assess the safety of clinical application of Shujin Jianyao pills after

[收稿日期] 2021-12-22

[基金项目] 中央级公益性科研院所基本科研业务费项目(Z0737);国家“重大新药创制”科技重大专项(2015ZX09501004-001-002, 2015ZX09501004-001-009)

[第一作者] 崔鑫,博士,从事中药上市后评价研究,E-mail:Xinrobertcm@hotmail.com

[通信作者] * 谢雁鸣,首席研究员,博士生导师,从事中医临床评价方面研究,E-mail:ktzu2018@163.com;

* 王连心,博士生导师,从事中医临床评价方面研究,Tel:010-64093219,E-mail:wlxing@126.com

marketing and find its potential risk factors as early as possible, to obtain the real world medication situation of Shujin Jianyao pills and its incidence of adverse reactions and clinical characteristics, and to explore the factors affecting the occurrence of adverse drug reactions (ADR). **Method:** In this study, prospective, large-sample, multi-center and intensive whole-hospital monitoring with continuous registration was carried out, combined with telephone follow-up visits 2-4 weeks after the end of medication, for whole treatment course monitoring among patients. In addition, the three-level quality control was strictly implemented in the monitoring process. The study used a proprietary electronic data management system for data management, and SAS 9.4 and R software were used for statistical analysis. **Result:** From May 2018 to July 2020, the study completed the safety monitoring of 3 033 patients taking Shujin Jianyao pills in 30 clinical departments of 25 hospitals in China. A total of 36 ADR cases (49 times) were confirmed by expert assessment on data and supervision quality and expert interpretation of ADR. **Conclusion:** According to the World Health Organization (WHO), the symptoms of adverse reactions were mainly classified into occasional adverse reactions ($0.1\% \leq \text{ADR} < 1\%$: abdominal distension, oral ulcer, dry mouth, constipation) and rare adverse reactions ($0.01\% \leq \text{ADR} < 0.1\%$: loss of appetite, rash, fatigue, increased ALT, increased creatinine, dizziness, stomachache, stomach distension, liver discomfort, pruritus, dysphoria, acid regurgitation, numbness in mouth, abdominal pain, sore throat, earache, tinnitus). Moreover, through the synthetic minority oversampling technique (SOMTE) combined with logistic regression, the following factors might affect ADR: taking Shujin Jianyao pills for 1-14 days, aged 46-65, 66-80 and 81 and above as well as combined use of atorvastatin, cobamamide, calcitriol capsules, Gushukang capsules, glucosamine, nifedipine, methylcobalamin, metformin, Tenghuang Jiangu pills, Bugu tablets, and diclofenac sodium sustained-release tablets. This study provided a real world basis for the safety and standardized use of Shujin Jianyao pills in clinical practice.

[Keywords] Shujin Jianyao pills; real world study; active monitoring; safety; adverse reactions; intensive hospital monitoring

舒筋健腰丸由黑老虎、金樱子、千斤拔、鸡血藤、牛大力、狗脊、女贞子(蒸)等13味中药组成,味甘、涩、微苦,具有补益肝肾、强健筋骨、祛风除湿、活络止痛的功效^[1],有良好的镇痛、抗炎、抗骨质疏松等药理作用,对风寒湿痹日久不愈兼肝肾不足、气血亏虚者有良好疗效,常用于治疗腰椎间盘突出症、腰膝酸痛、坐骨神经痛、腰椎椎管狭窄症、骨关节炎、强直性脊柱炎、骨质疏松等病证^[2-7]。

舒筋健腰丸目前已开展了生产工艺、质量标准、药理药效、临床有效性等多方面研究工作,提高了药物的有效性、安全性和质量可控性^[8-13]。通过文献检索、国家不良反应(ADR)自发呈报系统、制药企业主动监测、临床研究等方式,自2004年有监测数据以来至2020年8月31日共收到舒筋健腰丸ADR报告325例。但相关ADR信号收集存在一定局限性,如漏报、错报、无法计算ADR发生率等。为进一步评价舒筋健腰丸上市后临床应用的安全性,及早发现本药的潜在风险因素,获得舒筋健腰丸真实世界用药情况及其ADR发生率、临床特征,并探索ADR发生的影响因素,特开展一项注册登记式医

院集中监测研究,以期为舒筋健腰丸临床安全规范用药提供真实世界循证依据^[14-16]。

1 资料与方法

1.1 研究设计 本研究的设计类型为前瞻性、大样本、多中心全院连续注册登记式医院集中监测。

1.2 监测机构 华东、华北、西南、中南、东北、西北等全国范围内25家临床分中心参与本监测,三级、二级医院均作为监测单位,并设置中国中医科学院望京医院、西南医科大学附属中医医院为本监测负责单位。

1.3 监测对象 连续监测在临床分中心使用舒筋健腰丸的全部患者,监测过程中最大程度避免患者失访,所有对象的监测程序一致。第1例病例纳入监测时间为2018年5月28日,2018年7月27日随访结束,最后1例病例纳入时间为2020年1月16日,2020年5月31日随访结束。

1.4 样本量 对于偶发或罕见目标ADR发生率的中成药,应根据药品的特点、监测目标及相关统计学要求来设定。首先可按照公式估算样本量,因ADR发生率服从泊松分布,不良事件(AE)/ADR

背景发生率已知的中成药,在确定目标AE/ADR在用药人群中的背景发生率 λ_0 、药物引起的额外的AE/ADR发生率 δ 、I类错误概率 α 和II类错误概率 β ,进行单侧检验水平和双侧检验水平计算样本量,即 $N=3/\lambda$;同时,根据2013年《国家食品药品监督管理局安监局关于征求〈关于推动生产企业开展药品重点监测工作的通知(征求意见稿)〉意见的函》^[17]注册登记舒筋健腰丸用药患者共3 000例,实际监测3 033例。

1.5 监测周期 用药期间对患者进行全程监测,用药结束后2~4周末进行电话随访。

1.6 监测内容 ①监测受试者的性别、年龄、职业、既往史、过敏史、家族史等一般信息;西医诊断、中医诊断、中医辨证等诊断信息;主要合并用药及停止用药时间、用药天数、频次、剂量等用药信息及服用后症状。②对发生AE/ADR的患者,除上述监测指标外,还要重点监测AE/ADR既往史,AE/ADR发生距用药时间,AE/ADR处理措施,AE/ADR用药调查及合并用药,判定药物性肝损伤、过敏反应、消化道ADR等诊断,疑似药物性肝损伤患者排除病毒性、免疫性、酒精性、遗传代谢性、胆道疾病、血管疾病等原因导致的肝损伤,同时根据因果关系评估量表(RUCAM)评分评价舒筋健腰丸与药物性肝损伤的关联性,并对患者药物性肝损伤的程度进行判定及AE/ADR愈后转归。③实验室指标主要监测患者用药前后的血常规、尿常规、肝功能、肾功能及心电图等理化指标。

1.7 质量控制 ①各监测分中心根据监测方案内容制定一级质量控制细则及质控清单。②本研究对参与监测单位的性质、规模、临床专业水平、科研能力、预期可能影响纳入病例数的事件、疾病发病季节和环境因素等进行了全面审核;同时审查了各监测单位的信息系统,确保临床研究数据真实可溯源。③本研究采用医生、护士、药师共同监测的模式,一级检查、二级监查、三级稽查的质量控制形式,以更好地保证各分中心的质量控制体系有效运行、研究实施遵循研究方案和各项标准操作规程,进而保证研究数据真实可靠。

1.8 数据管理 ①本研究的数据采集工具是监测表,并同步构建了专有的电子数据管理(EDC)系统。数据录入采用双人双录入方式,差异数据的处理由2名参加录入的数据管理员分别核对原始病例报告表(CRF)后解决。监测表数据的修改遵照标准操作程序,保留了修改痕迹;同时,本研究对全部纸

质、电子监测表的安全性数据(ADR/事件)等进行了手工二次核查。②数据审查和清理工作以纸质监测表为原始记录,删除冗余和重复部分;增补缺失数据;修改错误值;对异常值提出疑问报告。完成数据清理后对数据库进行锁定,进行统计分析。

1.9 ADR因果判断方法 本研究按照卫生部2011年发布的《药品不良反应报告和监测管理办法》^[18],分别对AE、ADR、严重ADR等进行判定,依据判定原则将AE与舒筋健腰丸的关联性评价分为肯定、很可能、可能、可能无关、待评价、无法评价6级。关联性评价判定为前三者的属于ADR,判定为可能无关的属于AE,判定为待评价或者无法评价者需结合原始监测资料重新进行判定。对于AE/ADR的判读采用三级判读的形式,经过一级(监测者)、二级(监测单位ADR判读委员会)、三级(行业专家ADR判读委员会)判读后,最终确定舒筋健腰丸的AE和ADR。

1.10 伦理与国际注册 本研究按照《赫尔辛基宣言》(2013年版)^[19]及中共中央办公厅、国务院办公厅2017年10月8日印发《关于深化审评审批制度改革鼓励药品医疗器械创新的意见》^[20]关于伦理审批制度的要求,在监测开始前,由监测组长单位中国中医科学院望京医院伦理委员会批准后(伦理批号WJEC-KT-2018-012-P002),实施本监测方案。同时,本研究方案在“Clinicaltrial.gov”进行了国际注册^[21](注册号No. NCT03598153)。

1.11 数据编码与标准化 本研究的西医疾病诊断编码参考国际疾病分类(ICD)-10;中医诊断及证候编码参考国家标准《中医病证分类与代码》(1995版)^[22];ADR编码采用世界卫生组织(WHO)的不良反应术语集(ART)系统。西药编码采用解剖学治疗学及化学分类(ATC)系统,药品分类和标准化参考2020版《中华人民共和国药典》^[23]、2020版《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录》^[24]。

1.12 统计学方法 本研究应用SAS 9.4统计软件进行基于频数与率的描述性分析。所有的统计检验均采用双侧检验, $P \leq 0.05$ 认为所检验的差异有统计学意义。应用R软件进行影响因素分析,包括基于DMwR程序包进行SMOTE抽样和应用Logistic回归进行分析。

2 结果

2.1 监测完成情况 本研究由全国25家临床分中心共同完成舒筋健腰丸医院集中监测3 033例,各单位完成情况见增强出版附加材料。根据卫生部

2011年发布的《药品ADR报告和监测管理办法》，判定舒筋健腰丸AE 113例,155例次。根据ADR专家委员会三级判定意见,判定113例(155例次)AE中有ADR 36例(49例次)。

2.2 ADR发生率 ADR的发生率主要根据国际医学科学组织委员会(CIOMS)推荐标准进行分级^[25]。

2.2.1 按照WHO ADR的症状分类^[26] ADR主要表现为偶见ADR(0.1%≤ADR<1%)和罕见ADR(0.01%≤ADR<0.1%)。偶见ADR为腹胀(0.264%)、口腔溃疡(0.198%)、口干(0.231%)、便秘(0.165%)。罕见ADR主要包括食欲减退(0.099%)、皮疹(0.099%)、乏力(0.066%)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)升高(0.066%)、肌酐升高(0.033%)、头晕(0.033%)、胃痛(0.033%)、胃脘胀闷(0.033%)、肝区不适(0.033%)、瘙痒(0.033%)、烦躁(0.033%)、反酸(0.033%)、口麻(0.033%)、腹痛(0.033%)、喉痛(0.033%)、耳痛(0.033%)、耳鸣(0.033%)，见表1。

表1 舒筋健腰丸ADR按照WHO症状分类

Table 1 Adverse reactions of Shujin Jianyao pills by WHO symptom classification

| 分类 | ADR名称 | 编码 | 例次/次 | ADR发生率 /%[95%置信区间(CI)] |
|-------|-------|------|--------------------|---------------------------|
| 偶见ADR | 腹胀 | 0285 | 8 | 0.264(0.001,0.004) |
| | 口干 | 0218 | 7 | 0.231(0.001,0.004) |
| | 口腔溃疡 | 0751 | 6 | 0.198(0.000,0.004) |
| | 便秘 | 0204 | 5 | 0.165(0.000,0.003) |
| 罕见ADR | 食欲减退 | 1955 | 3 | 0.099(0.000,0.002) |
| | 皮疹 | 0027 | 3 | 0.099(0.000,0.002) |
| | 乏力 | 0716 | 2 | 0.066(0.000,0.002) |
| | ALT升高 | 0348 | 2 | 0.066(0.000,0.002) |
| | 肌酐升高 | 0619 | 1 | 0.033(0.000,0.001) |
| | 头晕 | 0101 | 1 | 0.033(0.000,0.001) |
| | 胃痛 | 0291 | 1 | 0.033(0.000,0.001) |
| | 胃脘胀闷 | 0285 | 1 | 0.033(0.000,0.001) |
| | 肝区不适 | 0285 | 1 | 0.033(0.000,0.001) |
| | 瘙痒 | 0024 | 1 | 0.033(0.000,0.001) |
| | 烦躁 | 0186 | 1 | 0.033(0.000,0.001) |
| | 反酸 | 1149 | 1 | 0.033(0.000,0.001) |
| | 口麻 | 0062 | 1 | 0.033(0.000,0.001) |
| | 腹痛 | 0268 | 1 | 0.033(0.000,0.001) |
| | 喉痛 | 0521 | 1 | 0.033(0.000,0.001) |
| 耳痛 | 0260 | 1 | 0.033(0.000,0.001) | |
| 耳鸣 | 0264 | 1 | 0.033(0.000,0.001) | |

2.2.2 按照WHO ADR累及的器官及系统分类^[27]

偶见胃肠系统损害(0.725%)、肝胆系统损害

(0.363%)皮肤及其附件损害(0.132%)；罕见(0.01%≤ADR<0.1%)交感副交感神经系统损害(0.099%)、中枢及外周神经系统损害(0.066%)、全身性损害(0.066%)、听觉和前庭功能损害(0.066%)、泌尿系统损害(0.033%)、神经紊乱(0.033%)、呼吸系统损害(0.033%)，见表2。

表2 舒筋健腰丸ADR按照WHO累及器官系统分类

Table 2 Adverse reactions of Shujin Jianyao pills were classified according to WHO involved organ system

| 分类 | ADR累及器官系统 | 代码 | 例次/次 | ADR发生率 /%(95% CI) |
|-------|-------------|------|------|----------------------|
| 偶见ADR | 胃肠系统损害 | 0600 | 22 | 0.725(0.004,0.010) |
| | 肝胆系统损害 | 0700 | 11 | 0.363(0.001,0.006) |
| | 皮肤及其附件损害 | 0100 | 4 | 0.132(0.000,0.003) |
| 罕见ADR | 交感副交感神经系统损害 | 1030 | 3 | 0.099(0.000,0.002) |
| | 中枢及外周神经系统损害 | 0410 | 2 | 0.066(0.000,0.002) |
| | 全身性损害 | 1810 | 2 | 0.066(0.000,0.002) |
| | 听觉和前庭功能损害 | 0432 | 2 | 0.066(0.000,0.002) |
| | 泌尿系统损害 | 1300 | 1 | 0.033(0.000,0.001) |
| | 神经紊乱 | 0500 | 1 | 0.033(0.000,0.001) |
| | 呼吸系统损害 | 1100 | 1 | 0.033(0.000,0.001) |

2.2.3 按照ADR类型分类 舒筋健腰丸49例次ADR包括新发ADR 21例次[0.692%,95% CI(0.004,0.010)]、一般ADR 28例次[0.923%,95% CI(0.006,0.013)]，无严重ADR发生，合计49例次[1.616%,95% CI(0.012,0.021)]。

新发ADR主要表现为腹胀(8例次,0.264%)、食欲减退(3例次,0.099%)、乏力(2例次,0.066%)、肌酐升高(1例次,0.033%)、肝区不适(1例次,0.033%)、反酸(1例次,0.033%)、喉痛(1例次,0.033%)、耳鸣(1例次,0.033%)、耳痛(1例次,0.033%)、口麻(1例次,0.033%)、烦躁(1例次,0.033%)。

一般ADR主要表现为口腔溃疡(6例次,0.198%)、口干(7例次,0.231%)、便秘(5例次,0.165%)、皮疹(3例次,0.099%)、ALT升高(2例次,0.066%)、瘙痒(1例次,0.033%)、腹痛(1例次,0.033%)、头晕(1例次,0.033%)、胃痛(1例次,0.033%)、胃脘胀闷(1例次,0.033%)。

2.2.4 ADR地域分布特征 36例(49例次)ADR主要分布在中国的华北、西北、华中、西南区域。华北地区的ADR主要表现为食欲减退(3例次,6.12%)、

口干(3例次,6.12%)、乏力(2例次,4.08%),西北地区的ADR主要表现为口腔溃疡(6例次,12.24%)、便秘(4例次,8.16%)、口干(3例次,6.12%)、腹胀(3例次,6.12%),华中地区的ADR较少,主要表现为ALT升高(1例次,2.04%)、胃脘胀闷(1例次,2.04%),西南地区的ADR主要表现为腹胀(4例次,8.16%),见表3。

表3 ADR地域分布特征

Table 3 Regional distribution characteristics of ADR

| 序号 | 地域 | 医院 | ADR特征 | 例次/次 | 比例/% |
|------|----|--------------|-------|------|---------|
| 1 | 华北 | 中国中医科学院望京医院 | 食欲减退 | 3 | 6.12 |
| | | | 口干 | 3 | 6.12 |
| | | | 乏力 | 2 | 4.08 |
| | | | 便秘 | 1 | 2.04 |
| | | | 皮疹 | 1 | 2.04 |
| | | | 腹胀 | 1 | 2.04 |
| 2 | 华北 | 北京中医医院顺义医院 | 皮疹 | 1 | 2.04 |
| | | | 皮肤瘙痒 | 1 | 2.04 |
| 3 | 华北 | 北京市门头沟区中医医院 | 头晕 | 1 | 2.04 |
| 4 | 西北 | 甘肃省中医院 | 口腔溃疡 | 6 | 12.24 |
| | | | 便秘 | 4 | 8.16 |
| | | | 口干 | 3 | 6.12 |
| | | | 腹胀 | 3 | 6.12 |
| | | | ALT升高 | 1 | 2.04 |
| | | | 皮疹 | 1 | 2.04 |
| | | | 反酸 | 1 | 2.04 |
| | | | 烦躁 | 1 | 2.04 |
| | | | 喉痛 | 1 | 2.04 |
| | | | 耳痛 | 1 | 2.04 |
| | | | 5 | 华中 | 武汉市中医医院 |
| 胃脘胀闷 | 1 | 2.04 | | | |
| 6 | 西南 | 西南医科大学附属中医医院 | 肝区不适 | 1 | 2.04 |
| | | | 口干 | 1 | 2.04 |
| | | | 口麻 | 1 | 2.04 |
| | | | 腹痛 | 1 | 2.04 |
| | | | 耳鸣 | 1 | 2.04 |
| 7 | 西南 | 绵阳市中医医院 | 腹胀 | 4 | 8.16 |
| | | | 胃痛 | 1 | 2.04 |
| | | | 肌酐升高 | 1 | 2.04 |

2.2.5 不同性别患者的ADR发生率 本研究共计监测3 033例患者,其中,男性1 099例,女性1 934例;36例ADR中,男性11例(1.001%),女性25例(1.293%),女性患者中的ADR发生率高于男

性患者。

2.3 ADR患者的基本信息

2.3.1 性别与年龄 36例ADR患者平均年龄(57.17±12.78)岁,46~65岁年龄段人数最多,占47.22%。女性患者(25/36,69.44%)明显多于男性患者(11/36,30.56%)。

2.3.2 西医诊断 36例ADR患者的西医诊断主要是以腰椎间盘突出、腰背痛、膝骨性关节炎等为主的腰腿部疾患,主要合并疾病是高血压、慢性浅表性胃炎等基础性疾病,见表4。

表4 ADR患者的西医诊断名称分布

Table 4 Distribution of diagnostic names of western medicine of ADR patients

| 西医诊断名称 | 例次/次 | 比例/% |
|----------------|------|-------|
| 腰椎间盘突出 | 19 | 45.24 |
| 腰背痛 | 9 | 21.43 |
| 膝骨性关节炎 | 4 | 9.53 |
| 腰椎骨质增生(腰椎骨关节炎) | 3 | 7.14 |
| 高血压 | 1 | 2.38 |
| 腰椎管狭窄 | 1 | 2.38 |
| 髋关节炎 | 1 | 2.38 |
| 急性腰扭伤 | 1 | 2.38 |
| 股骨头缺血性坏死 | 1 | 2.38 |
| 腰腿痛 | 1 | 2.38 |
| 慢性浅表性胃炎 | 1 | 2.38 |

2.3.3 中医辨证 36例ADR患者的中医辨证主要以肝肾亏虚(69.44%)、气滞血瘀(25%)为主,见表5。

表5 ADR患者的中医辨证分布

Table 5 Distribution of traditional Chinese medicine (TCM) syndrome differentiation of ADR patients

| 中医辨证 | 例数/例 | 比例/% |
|------|------|-------|
| 肝肾亏虚 | 25 | 69.44 |
| 气滞血瘀 | 9 | 25.00 |
| 寒湿痹阻 | 1 | 2.78 |
| 湿热内蕴 | 1 | 2.78 |

2.3.4 过敏史 36例ADR患者均无既往其他药品ADR/AE,仅3例患者有过敏史,且均为药物过敏史(主要为磺胺类药物、青霉素和青鹏软膏),主要过敏表现为皮疹、皮试阳性和皮肤瘙痒。

2.4 ADR患者用药信息 36例ADR患者均按照说明书剂量、频次进行服药,多数ADR患者(26例,

72.22%)的用药疗程是15~28 d,其次为1~14 d(5例,13.89%)和29~44 d(5例,13.89%)。36例患者的合并用药有21种,合并用西药主要以注射用骨瓜提取物等为主;合并用中成药主要以骨龙胶囊、瘀血痹胶囊等为主,见表6和表7。

表6 ADR患者合并用西药药品名称分布

Table 6 Distribution of names of combined western medicines of ADR patients

| 名称 | 例次/次 | 比例/% |
|------------|------|------|
| 注射用骨瓜提取物 | 2 | 6.67 |
| 二甲双胍 | 2 | 6.67 |
| 前列地尔注射液 | 2 | 6.67 |
| 苯环酸氨氯地平 | 2 | 6.67 |
| 汉防己甲素片 | 2 | 6.67 |
| 左甲状腺素钠片 | 1 | 3.33 |
| 吡格列酮 | 1 | 3.33 |
| 辛伐他汀片 | 1 | 3.33 |
| 利血平 | 1 | 3.33 |
| 甲磺酸多沙唑嗪片 | 1 | 3.33 |
| 鹿瓜多肽注射液 | 1 | 3.33 |
| 阿卡波糖 | 1 | 3.33 |
| 非洛地平缓释片 | 1 | 3.33 |
| 硝苯地平缓释片 | 1 | 3.33 |
| 注射用克林霉素磷酸酯 | 1 | 3.33 |
| 氯沙坦钾氢氯噻嗪 | 1 | 3.33 |
| 瑞舒伐他汀钙片 | 1 | 3.33 |
| 注射用赖氨匹林 | 1 | 3.33 |
| 奥美拉唑肠溶片 | 1 | 3.33 |
| 卡托普利 | 1 | 3.33 |
| 腺苷钴胺 | 1 | 3.33 |
| 缬沙坦胶囊 | 1 | 3.33 |
| 格列喹酮 | 1 | 3.33 |
| 阿司匹林 | 1 | 3.33 |
| 唑来膦酸注射液 | 1 | 3.33 |

2.5 出现ADR距用药时间 30例患者在距离开始用药14 d内出现ADR,其中距离开始用药1~3 d内出现的有5例(13.89%),4~7 d内出现的有12例(33.33%),8~14 d内出现的有13例(36.11%),15~28 d内出现的有4例(11.11%),29~44 d内出现的有2例(5.56%)。

2.6 ADR处理措施及转归 36例ADR患者中,28例(77.78%)给予停药观察,1例(2.78%)减量后服用,7例(19.44%)服药过程中无明显不适,未进行特

表7 ADR患者合并用中药药品名称分布

Table 7 Name distribution of combined TCM drugs of ADR patients

| 药品名称 | 例次/例 | 比例/% |
|---------|------|-------|
| 骨龙胶囊 | 2 | 12.50 |
| 瘀血痹胶囊 | 2 | 12.50 |
| 丹红注射液 | 2 | 12.50 |
| 痹祺胶囊 | 2 | 12.50 |
| 金天格胶囊 | 1 | 6.25 |
| 七厘胶囊 | 1 | 6.25 |
| 银杏达莫注射液 | 1 | 6.25 |
| 注射用血栓通 | 1 | 6.25 |
| 风湿祛痛胶囊 | 1 | 6.25 |
| 复方雪莲胶囊 | 1 | 6.25 |
| 藤黄健骨胶囊 | 1 | 6.25 |
| 胃苏颗粒 | 1 | 6.25 |

殊处理。转归方面,31例(86.11%)患者已痊愈,4例(11.11%)好转,1例无明显不适(2.78%)。36例ADR对原患疾病均无明显影响。36例ADR患者,8例患者再次服用了舒筋健腰丸,仅1例(2.78%)患者再次出现了同样的ADR。

2.7 ADR影响因素分析

2.7.1 影响因素分层分析 通过对ADR患者的服药时间、年龄、西医诊断、过敏史、其他药品不良事件、合并用药数量进行分层分析,结果显示,服药天数(1~14 d)、年龄(46~65、66~80岁人群)可能是ADR的影响因素。

2.7.2 影响因素多元分析 舒筋健腰丸用药总人群3 033例,其中ADR患者36例,非ADR患者2 997例,属于严重不平衡的数据。本研究采用SOMTE抽样联合Logistic回归的方法进行分析^[28-29]。首先通过SOMTE抽样处理两子类(ADR人群、非ADR人群)数量不平衡问题;再进行二元Logistic回归,选出回归系数>0, P值<0.05的因素。SMOTE抽样100次,每次都进行二元Logistic回归,然后对所有的自变量(影响因素)计算100次中被选出的频数,结果见表8。根据表8可知,年龄在46~65岁和81岁及以上、合并使用阿托伐他汀、腺苷钴胺、骨化三醇软胶囊、骨疏康胶囊、氨基葡萄糖、硝苯地平、甲钴胺、二甲双胍、藤黄健骨胶囊、补骨片、双氯芬酸钠缓释片的患者可能相对更容易发生ADR。

3 讨论

药品安全性既关系到百姓用药安全,也关系到

表8 连续100次SMOTE抽样中回归系数>0且差异具有统计学意义的变量

Table 8 Variables with regression coefficient > 0 in 100 consecutive SMOTE samplings

| 序号 | 变量 | 数量/次 |
|----|------------|------|
| 1 | 阿托伐他汀 | 30 |
| 2 | 腺苷钴胺 | 18 |
| 3 | 骨化三醇软胶囊 | 9 |
| 4 | 骨疏康胶囊 | 7 |
| 5 | 年龄分段81岁及以上 | 7 |
| 6 | 氨基葡萄糖 | 6 |
| 7 | 硝苯地平 | 3 |
| 8 | 甲钴胺 | 2 |
| 9 | 二甲双胍 | 1 |
| 10 | 藤黄健骨胶囊 | 1 |
| 11 | 补骨片 | 1 |
| 12 | 双氯芬酸钠缓释片 | 1 |
| 13 | 年龄分段46~65岁 | 1 |
| 14 | 阿司匹林 | 0 |
| 15 | 苯磺酸氨氯地平 | 0 |
| 16 | 阿卡波糖 | 0 |
| 17 | 金天格胶囊 | 0 |
| 18 | 瘀血痹胶囊 | 0 |
| 19 | 骨瓜提取物注射液 | 0 |
| 20 | 鹿瓜多肽注射液 | 0 |
| 21 | 前列地尔注射液 | 0 |
| 22 | 骨龙胶囊 | 0 |
| 23 | 年龄分段66~80岁 | 0 |

企业生存和中医药产业的发展方向。药品作为维护公众健康的重要工具,其安全性是建立基本医疗

卫生制度的一项重要内容,一直被视为关系民生的重大问题。2011年05月,国家相继颁布药品不良反应报告和监测管理办法(卫生部令第81号)、关于征求《关于推动生产企业开展药品重点监测工作的通知(征求意见稿)》意见的函等多个指导原则和通知,可见国家对药品安全性的重视。

舒筋健腰丸上市后临床安全性监测研究采用注册登记式医院集中监测的模式,2018年5月至2020年7月全国共25家医院(30个临床科室)参与了本研究,完成了3 033例舒筋健腰丸用药患者的安全性监测,监测过程严格执行三级质量控制,通过了数据及监测质量专家评估会论证和ADR专家判读会,确认ADR 36例,49例次。按照WHO ADR的症状分类主要为偶见ADR(0.1%≤ADR<1%)和罕见ADR(0.01%≤ADR<0.1%),见表9。

从年龄分布来看,46~81岁人群为中老年患者,一方面此类患群腰腿痛的患病率高,且多伴有慢性基础疾病,服药过程中可能存在多项联合用药;另一方面,此类患群的自身免疫功能相对青年患者较为低下,因此较易发生ADR^[30-31]。同时,从本研究SMOTE抽样分布结果来看,81岁以上的显著次数(7/100)>46~65岁的显著次数(1/100),因此相对于46~65岁患群,老年患者在用药过程中更应加强用药安全性监测。另外,从ADR的发生时间来看,本药的一般ADR(如皮疹、瘙痒、胃肠道反应等)多发生在用药后1~14 d内,故用药期间应持续关注药物的一般ADR;而肝、肾功能损害等ADR往往由长期用药的药量蓄积所致,所以长疗程用药更应关注药物的脏器损害等ADR^[32]。综上,在临床用药过程中进一步探索可能诱发ADR的影响因素,可以为制定

表9 舒筋健腰丸注册登记式医院集中监测结果

Table 9 Centralized monitoring results of Shujin Jianyao pills in registered hospitals

| 类别 | 注册登记式医院集中监测(3 033例) | | |
|--------|--|---|---|
| | 按一般、新发、严重ADR分类 | 按ADR累及的器官及系统分类 | 按ADR的症状分类 |
| ADR发生率 | 一般ADR 28例次(0.923%,属于偶见ADR);新发ADR 21例次(0.692%,属于偶见ADR) | 偶见ADR(0.1%≤ADR<1%)和罕见ADR(0.01%≤ADR<0.1%) | 偶见ADR(0.1%≤ADR<1%)和罕见ADR(0.01%≤ADR<0.1%) |
| 发生特征 | 一般ADR主要为ALT升高,皮疹,瘙痒,腹痛,头晕,便秘,口干,口腔溃疡,胃痛,胃脘胀闷等;新发ADR主要以肌酐升高,肝区不适,腹胀,反酸,食欲减退,乏力,喉痛,耳鸣,耳痛,口麻,烦躁为主;未监测到严重ADR病例 | 偶见:胃肠系统,肝胆系统,皮肤及其附件损害;罕见:交感副交感神经系统,中枢及外周神经系统,全身性,听觉和前庭功能,泌尿系统,呼吸系统损害和神经紊乱 | 偶见:腹胀、口腔溃疡、口干、便秘;罕见:食欲减退、皮疹、乏力、ALT升高、肌酐升高、头晕、胃痛、胃脘胀闷、肝区不适、瘙痒、烦躁、反酸、口麻、腹痛、喉痛、耳痛、耳鸣 |
| 地域分布 | 36例(49例次)ADR主要分布在中国的华北、西北、华中、西南区域。华北地区:主要表现为食欲减退、口干、乏力等;西北地区:主要表现为口腔溃疡、便秘、口干、腹胀;华中地区:ADR较少,主要表现为ALT升高、胃脘胀闷;西南地区:主要表现为腹胀、腹痛、口干等 | | |
| 影响因素 | ①服药天数在1~14 d;②年龄在46~65岁、66~80岁、81岁及以上;③合并用药:阿托伐他汀、腺苷钴胺、骨化三醇软胶囊、骨疏康胶囊、氨基葡萄糖、硝苯地平、甲钴胺、二甲双胍、藤黄健骨胶囊、补骨片、双氯芬酸钠缓释片等 | | |

合理的风险控制策略提供线索,将用药风险最小化,保证临床安全用药。

注册登记式医院集中监测对不良事件和ADR的报告方面,可能存在一定的低估局限。临床医师、护士和药师一般情况下会重点观察监测患者的严重ADR,一般ADR/AE可能被忽略。尤其在药师监测过程中,与医师和护士相比,存在因时间滞后性而导致低估的可能性。本研究在开展过程中严格执行了三级质量控制,采用专有的电子数据管理系统进行数据管理,良好地控制了漏报、错报情况的发生,更好地保证了各分中心的质控体系有效运行和研究数据真实可靠。

舒筋健腰丸临床安全性评价结论有利于指导临床安全合理用药,降低临床用药风险,进而保证百姓的用药安全,直系民生,维护社会的和谐稳定。同时,为药品生产企业乃至药品产业进一步进行药学成份、工艺质量的积极改进,制定舒筋健腰丸风险控制计划,完善药品说明书中ADR等安全性内容提供依据。另外,也为药品监管部门相关监管执法、风险防控、审核验收提供了依据,并为该药品安全态势有序可控、稳中向好奠定基础,保障百姓用药安全,具有良好的社会效益和经济效益,同时也推动了相关产业向前发展^[33-35]。

[利益冲突] 本研究不存在任何利益冲突。

[参考文献]

[1] 刘垭,高景华,谢雁鸣,等.《舒筋健腰丸临床应用专家共识》解读[J].中国中药杂志,2020,45(14):3336-3339.

[2] 李瑞鹏,陈迪新,郭秋平,等.舒筋健腰丸对新西兰兔膝关节炎症模型软骨组织的影响[J].中国当代医药,2020,27(7):14-17,封3.

[3] 王宝剑,高春雨,杨克新,等.舒筋健腰丸治疗肝肾不足、风湿瘀阻型腰椎间盘突出症的中医证候疗效观察[J].北京中医药,2020,39(2):134-138.

[4] 刘垭,高景华,谢雁鸣,等.舒筋健腰丸临床应用专家共识[J].中国中药杂志,2020,45(10):2300-2303.

[5] 王宝剑,高景华,高春雨,等.舒筋健腰丸治疗腰椎管狭窄症(肝肾不足,风湿瘀阻证)的多中心随机对照试验[J].中国中医骨伤科杂志,2019,27(8):20-23.

[6] 厉强,刘文东,于鹏飞.舒筋健腰丸治疗腰椎间盘突出所致坐骨神经痛(肝肾亏虚证)的临床研究[J].中药材,2018,41(3):737-739.

[7] 陈迪新,何风雷,欧慧瑜,等.用BATMAN-TCM中药数据库分析舒筋健腰丸消炎镇痛的作用靶点[C]//中国毒理学会中药与天然药物毒理专业委员会.中国

毒理学会中药与天然药物毒理专业委员会第二次(2017年)学术交流大会论文集.苏州:出版者不详,2017:195-196.

[8] 高景华,王宝剑,高春雨,等.舒筋健腰丸治疗腰椎间盘突出症(肝肾不足,风湿瘀阻证)的多中心随机对照试验[J].中国中医骨伤科杂志,2019,27(9):11-14.

[9] 石洪超,欧慧瑜,何风雷,等.舒筋健腰丸对坐骨神经痛大鼠坐骨神经组织及血清细胞因子的影响[J].中国医药导报,2017,14(22):11-15.

[10] 任婧昱.舒筋健腰丸检验中的显微异常[J].黑龙江科技信息,2015(10):4.

[11] 谢琳,吴启富,王笑丹,等.舒筋健腰丸对骨关节炎大鼠关节软骨和血清中细胞因子的影响[J].今日药学,2014,24(12):862-865.

[12] 吴启富,接红宇,陈育尧,等.舒筋健腰丸对大鼠膝骨关节炎作用的基础研究[C]//中国中西医结合学会风湿病专业委员会.全国第十二届中西医结合风湿病学术会议论文汇编.天津:出版者不详,2014:194-199.

[13] 杨玥,吴启富,接红宇,等.舒筋健腰丸对膝骨关节炎大鼠基质金属蛋白酶表达的影响[C]//中国中西医结合学会风湿病专业委员会.全国第十一届中西医结合风湿病学术会议论文汇编.西安:出版者不详,2013:249.

[14] 凌霄,李春晓,李学林,等.中成药上市后临床安全性再评价研究的思考[J].中华中医药杂志,2021,36(9):5363-5367.

[15] 杨会生,房繁恭,刘保延,等.基于病例注册登记研究探讨针刺对早发性卵巢功能不全患者窦卵泡计数的影响[J].中华中医药杂志,2020,35(5):2276-2281.

[16] 李易真,夏椰,张佳玮,等.中医药大数据在真实世界中的应用现状研究进展[J].中华中医药杂志,2021,36(6):3471-3474.

[17] 国家药品监督管理局.国家食品药品监督管理局安监局关于征求《关于推动生产企业开展药品重点监测工作的通知(征求意见稿)》意见的函[EB/OL].(2013-03-25)[2021-12-15].<https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/zhqyj/zhqyjyp/20130325113801579.html>.

[18] 中华人民共和国国家卫生健康委员会.药品不良反应报告和监测管理办法(卫生部令第81号)[EB/OL].(2011-05-04)[2021-12-15].<http://www.nhc.gov.cn/xxgk/pages/viewdocument.jsp?dispatchDate=&staticUrl=/zwgkzt/wsbyjs/201105/51770.shtml&wenhao=卫生部令81号>.

[19] 北京大学肿瘤医院医学伦理委员会.赫尔辛基宣言(2013年版)[EB/OL].(2015-07-21)[2021-12-15].<https://www.bjcancer.org/Html/News/Articles/3146>.

- html.
- [20] 中华人民共和国中央人民政府. 中共中央办公厅 国务院办公厅印发《关于深化审评审批制度改革鼓励药品医疗器械创新的意见》[EB/OL]. (2017-10-08) [2021-12-15]. http://www.gov.cn/zhengce/2017-10/08/content_5230105.html.
- [21] CUI X, LIANG L, WANG L, et al. Safety of Shujinjianyao pill in clinical real world: A prospective, observational, multicenter, large-sample study Protocol [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(33): e16853.
- [22] 吴厚新. 国家中医药管理局发布国家标准《中医病证分类与代码》[J]. *中医药管理杂志*, 1995(6): 59.
- [23] 国家药品监督管理局. 国家药监局 国家卫生健康委关于发布2020年版《中华人民共和国药典》的公告(2020年第78号)[EB/OL]. (2020-06-24) [2021-12-15]. <https://www.nmpa.gov.cn/yaopin/ypgggtg/ypqtgg/20200702151301219.html>.
- [24] 国家医疗保障局, 人力资源社会保障部. 关于印发《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录(2020年)》的通知[EB/OL]. (2020-12-25) [2021-12-15]. http://www.nhsa.gov.cn/art/2020/12/28/art_37_4220.html.
- [25] CIOMS Working Group on Guidelines for Preparing Core Clinical-safety Information on Drugs. Guidelines for preparing core clinical-safety information on drugs: report of CIOMS Working Group III [J]. *Serviços De Informação Sobre Medicamentos*, 1995: 69.
- [26] WHO药品不良反应术语集累及的系统-器官代码检索[J]. *中国药物警戒*, 2009, 6(1): 63-64.
- [27] WHO药品不良反应术语集(S-Z)[J]. *中国药物警戒*, 2006, 3(6): 379-384.
- [28] 黎元元, 方邦江, 刘健, 等. 30 013例悦安欣苦碟子注射液安全性医院集中监测[J]. *世界中医药*, 2020, 15(1): 30-34.
- [29] 姜俊杰, 谢雁鸣, 张寅, 等. 30 209例舒血宁注射液安全性医院集中监测研究[J]. *中国中药杂志*, 2017, 42(15): 2883-2888.
- [30] 冯社军, 王慧娟, 李军涛, 等. 青少年与中老年急性脑血管疾病患者医院获得性肺炎的临床特征比较[J]. *西部医学*, 2015, 27(4): 501-504.
- [31] 魏娟. 针灸对中老年人免疫功能影响的研究进展[J]. *光明中医*, 2016, 31(1): 143-144.
- [32] 崔鑫, 王连心, 刘光宇, 等. 国际药物警戒体系对中药药物警戒体系建立的启示[J]. *中国中药杂志*, 2021, 46(21): 5450-5455.
- [33] 叶祖光, 张广平. 中药安全性评价的发展、现状及其对策[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2014, 20(16): 1-6.
- [34] 陆玉林, 骆文, 陆丽明. 开展真实世界中医药临床研究的机遇与挑战[J]. *中华中医药杂志*, 2021, 36(8): 4443-4446.
- [35] 邢冬梅, 李春晓, 刘新灿, 等. 中医药领域真实世界研究存在的问题与对策[J]. *中华中医药杂志*, 2021, 36(4): 1798-1801.

[责任编辑 王鑫]