

· 临床 ·

合并用药对丹红注射液安全性的影响

唐进法, 徐涛, 孟菲, 李春晓, 李学林*

(河南中医学院第一附属医院药学部, 郑州 450000)

[摘要] **目的:** 探讨合并用药与丹红注射液安全性的关系, 为临床用药提供参考依据。**方法:** “多中心、大样本”医院集中监测法研究 10 409 例使用丹红注射液住院患者的合并用药情况, 并对相关资料进行挖掘和分析。**结果:** 丹红注射液与化学药物合并使用占用药总数的 99.7%, 依次为心脑血管疾病用药、神经与精神疾病用药、肠外肠内营养与调节水、电解质、酸碱平衡药、内分泌代谢疾病用药等, 丹红注射液不良反应(ADR)与口腔科疾病用药, 风湿免疫与骨科疾病用药, 肠外肠内营养与调节水、电解质、酸碱平衡药, 皮肤科疾病用药存在正相关。**结论:** 丹红注射液 ADR 与合并用药的种类及数量存在一定相关性, 应加强丹红注射液与相关类型药物合并用药的安全性监测。

[关键词] 合并用药; 丹红注射液; 安全性

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)13-0294-04

[doi] 10.11653/syjf2013130294

Effect of Combined Application of Medication on Safety of Danhong Injection

TANG Jin-fa, XU Tao, MENG Fei, LI Chun-xiao, LI Xue-lin*

(First Affiliated Hospital of Henan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China)

[Abstract] **Objective:** To probe into the relationship between combined medication and safety of Danhong injection, and offer a reference for clinical medication. **Method:** Multi-center and large sample hospital centralized monitoring method was applied to study the combined medication among 10 409 inpatients who used Danhong injection. The related data were mined and analyzed. **Result:** Among all inpatients investigated, the rate of combined use of Danhong injection and chemical drugs was 99.7%. Drugs frequently combined with Danhong injection were cardiovascular and cerebrovascular medicine, psychotherapeutic drug, enteral and parenteral nutrition and regulation water, electrolyte, acid-base balance drug and endocrine drug. The adverse reactions of Danhong injection positive correlated with stomatological preparation, anti-rheumatic and orthopaedic drug, enteral and parenteral nutrition and regulation water, electrolyte, acid-base balance drug and dermatologic drugs. **Conclusion:** Adverse reactions of Danhong injection related to the types and quantity of combined drugs. Safety monitoring of Danhong injection should be enhanced when it is combined with other drugs.

[Key words] combined with medication; Danhong injection; safety

药物合并使用的主要目的是提高临床疗效, 降低不良反应。中医药在自身发展过程中形成了独特的“七情”配伍理论和“君、臣、佐、使”组方原则, 在

此基础上对中药联合使用的原则进行了总结, 如《神农本草经》记载“…凡此七情, 合和视之。当用相须相使者良, 勿用相恶相反者。若有毒宜制, 可用相畏相杀者; 不尔, 勿合用也。”《素问》中说: “主病之谓君, 佐君之谓臣, 应臣之谓使。”以上是对中药配伍的精辟概括^[1]。目前, 在临床上中药与化学药的合并使用的现象也较为普遍, 但有关相互作用的研究尚不系统、不完善。

丹红注射液主要由红花、丹参组成, 是临床常用

[收稿日期] 20121227(012)

[基金项目] 国家科技部“十一五”重大新药创制子课题 (2009ZX09502-030)

[通讯作者] *李学林, 主任药师, 从事中药的应用形式研究, E-mail: lixuelin450000@163.com

治疗心脑血管疾病的药物^[2-8],前期研究初步明确了丹红注射液的不良反应发生率和临床表现^[9-10],同时发现临床上丹红注射液与化学药物合并使用的情况较多。本文通过对丹红注射液与化学药物合并使用的分析,以期探讨丹红注射液合并用药对安全性的影响。

1 资料与方法

1.1 资料 纳入标准:2009年4月—2010年7月监测期间参与监测研究的14家参加研究医院所有使用丹红注射液的住院患者使用丹红注射液合并用药的信息,包括合并用药的种类、数量以及不良反应发生的例数等。

排除标准:依从性差、无法获得用药监测信息的住院患者合并用药信息。

1.2 方法 采用SPSS统计软件进行数据的分析处理,分析不同类别化学药物与丹红注射液合并使用时不良反应例数与药物合并使用的关系,评价合并用药对丹红注射液安全性的影响。

2 结果

2.1 参与研究医院监测丹红注射液研究病例分布 见表1。

表1 丹红注射液医院集中监测病例数、不良反应(ADR)分布

研究医院	病例数	ADR数/例
河南中医学院第一附属医院	5 149	43
河南中医学院第二附属医院	414	1
河南省人民医院	559	3
郑州大学第一附属医院	1 855	12
郑州大学第二附属医院	64	1
郑州市人民医院	1 001	5
陕西省中医院	308	0
太原钢铁有限公司总医院	199	0
太原市中心医院	349	1
武汉协和医院	24	0
山西中医学院第二中医院	27	0
山西医科大学第一医院	294	2
重庆第一人民医院	100	3
重庆中山医院	66	0

2.2 丹红注射液合并用药情况 10 409例病例中,丹红注射液临床合并用药,从单独使用到最多37种药物合用。见表2。

从表2可以看出丹红注射液与化学药物合并使用的现象非常普遍占99.7%。为便于分析,按照《药理学》教科书中化学药物的分类方法对合并用

表2 合并用药数量与病例数、ADR分布

合并用药数量	病例数	构成比例/%	ADR数/例	构成比/%
0	28	0.27	1	1.41
1	467	4.49	5	7.04
2	957	9.19	7	9.86
3	1 119	10.75	10	14.08
4	1 050	10.09	11	15.49
5	1 035	9.94	7	9.86
6	912	8.76	5	7.04
7	866	8.32	7	9.86
8	758	7.28	5	7.04
9	620	5.96	3	4.23
10	573	5.5	1	1.41
11	444	4.27	1	1.41
12	347	3.33	2	2.82
13	294	2.82	3	4.23
14	244	2.34	1	1.41
15以上	695	6.68	2	2.82

药的品种进行归类,并以字母作为代表分为以下20类:A——神经与精神疾病用药;B——呼吸系统疾病用药;C——消化系统疾病用药;D——心血管系统疾病用药;E——内分泌代谢疾病用药;F——血液系统疾病用药;G——风湿免疫与骨科疾病用药;H——泌尿系统疾病用药;I——感染疾病用药;J——肿瘤用药;K——肠外肠内营养与调节水、电解质、酸碱平衡药;L——妇产科疾病用药;M——眼科疾病用药;N——耳、鼻、咽喉科疾病用药;O——口腔科疾病用药;P——皮肤科疾病用药;Q——麻醉用药;R——免疫制剂与疫苗;S——急性中毒救治用药;T——诊断用药。丹红注射液合并用药比例在10%以上的药物分布情况以及不良反应的发生率见表3。

表3 丹红注射液合并用药情况

合并用药类型	合并用药/例	合并用药比例/%	ADR发生率/%
D	7 084	68.06	0.593
A	5 267	50.60	0.684
K	3 886	37.33	0.772
I	2 796	26.86	0.501
C	2 430	23.35	0.494
G	1 543	14.82	0.972
B	1 227	11.79	0.570

2.3 合并用药类型对丹红注射液安全性影响 合并用药类型与丹红注射液 ADR 的分布见表 4。

表 4 合并用药类型与丹红注射液 ADR 分布关系

合并用药组成	联合用药例数	ADR/%
AD	3 532	0.595
DK	2 986	0.770
DE	2 866	0.593
CD	1 811	0.442
AK	1 773	1.072
ADK	1 250	1.120
DEK	1 522	0.788
CDK	1 056	0.568

以丹红注射液与心血管系统疾病用药、肠外肠内营养与调节水、电解质、酸碱平衡药和神经与精神疾病用药联合使用时 ADR 发生率最高。

2.4 合并用药与不良反应发生的相关性 采用 SPSS 17.0 软件分析丹红注射液合并用药情况与 ADR 的相关性见表 5。

表 5 丹红注射液与不同类别药物合并使用时 ADR 的相关性分析

模型	非标准化系数		标准回归系数	t	P
	偏回归系数	标准方差			
常数	0.008 5	0.002 1		4.1269	0.0000
A	0.000 4	0.001 7	0.002 5	0.250 1	0.802 5
B	-0.000 3	0.002 7	-0.001 2	-0.110 7	0.911 9
C	-0.002 6	0.002 0	-0.013 6	-1.323 8	0.185 6
D	-0.002 1	0.001 9	-0.011 9	-1.132 3	0.257 6
E	-0.001 2	0.001 8	-0.007 0	-0.680 4	0.496 3
F	-0.002 1	0.003 0	-0.007 1	-0.704 6	0.481 1
G	0.003 6	0.002 4	0.015 5	1.524 8	0.127 4
H	-0.001 6	0.003 4	-0.004 6	-0.464 8	0.642 1
I	-0.002 6	0.001 9	-0.014 0	-1.344 4	0.178 8
J	-0.007 2	0.026 1	-0.002 7	-0.277 8	0.781 2
K	0.003 2	0.001 8	0.018 6	1.795 7	0.072 6
L	-0.005 1	0.023 8	-0.002 1	-0.215 3	0.829 5
M	-0.006 7	0.020 6	-0.003 2	-0.324 0	0.746 0
N	-0.008 7	0.013 8	-0.006 2	-0.629 0	0.529 4
O	0.104 1	0.027 7	0.037 2	3.754 8	0.000 2
P	0.018 2	0.014 5	0.012 4	1.254 7	0.209 6
Q	-0.004 4	0.004 9	-0.008 9	-0.903 2	0.366 5
R	-0.002 0	0.004 1	-0.005 0	-0.501 9	0.615 7
S	-0.004 5	0.029 2	-0.001 5	-0.153 0	0.878 4
T	-0.003 8	0.041 2	-0.000 9	-0.091 9	0.926 7

以合并用药类型为自变量, ADR 发生为因变量, 得到相关性方程 $Y = 0.008 5 + 0.104 1O -$

$0.004A - 0.003B - 0.002 6C - 0.002 1D - 0.001 2E - 0.002 1F + 0.003 6G - 0.001 6H - 0.002 6I - 0.007 2J + 0.003 2K - 0.005 1L - 0.006 7M - 0.008 7N + 0.018 2P - 0.004 4Q - 0.002 0R - 0.004 5S - 0.003 8T (R = 0.052 9, P = 0.084 2)$ 。不良反应与口腔科疾病用药存在显著性相关 ($R = 0.038, P = 0.000 125$)。

3 讨论与结论

临床上丹红注射液合并用药情况占绝大多数, 且与心脑血管疾病用药合用几率最高, 这与其适应症有关, 心脑血管疾病大多较为复杂常有并发症, 为了达到预期临床疗效需要合并用药, 但是应加强风险评估。

丹红注射液与不同类型药物合并使用的 ADR 发生率不同, 而且合并用药的种类不同 ADR 发生率也不同。统计表明丹红注射液不良反应的发生与 O, G, K, P 存在正相关, 提示丹红注射液在与 G, K 提示合并使用时应加强不良反应的监测。由于影响药物安全性的药物因素较多, 不仅仅包括合并使用的因素, 还有药物的质量、用法、剂量、疗程等, 因此还应对其他影响因素进行进一步分析。

中药 ADR 与合并用药的多因素交叉关联性分析需要区分因素的交叉与混杂, 选择正确的分析方法是研究的关键。本文尝试使用 logistic 回归方法分析不同种类药物与丹红注射液合并使用的安全性大小, 由于单因素分析时各类药物的差异不显著, 因此采用统计描述的方法对单因素安全性差异进行描述, 并建立多因素回归方程以对不同类别药物与丹红注射液合并使用时的安全性大小评价。

本文从安全用药的角度对丹红注射液合并用药风险进行提示, 尚需从机制上进一步阐明丹红注射液合并用药发生不良反应的机制和原因, 以为临床用药提供更高的证据。

[参考文献]

[1] 高学敏, 钟赣生. 临床中药学[M]. 石家庄: 河北科学技术出版社, 2006; 80, 116.
 [2] 张蕾, 刘剑刚, 史大卓, 等. 丹参红花有效部位配伍对大鼠心肌缺血/再灌注损伤的保护作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2009, 15(6): 37.
 [3] 金杰, 于浩, 陈海燕. 丹红注射液治疗血管性痴呆 40 例[J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(8): 198.
 [4] 周宗水. 银杏达莫注射液治疗急性脑梗死[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(2): 239.

补肾通络方对糖尿病周围神经病变氧化应激影响

张社峰*, 杨辰华

(河南省中医药研究院, 郑州 450003)

[摘要] **目的:**观察补肾通络方对糖尿病周围神经病变(DPN)氧化应激影响。**方法:**将 48 例 DPN 患者随机分为治疗组 30 例,对照组 18 例,两组均给予常规治疗 + 硫辛酸针,治疗组在对照组基础上配合补肾通络方治疗,疗程 90 d。观察患者临床疗效及血糖、糖化血红蛋白(HbA1c)、甘油三酯(TG)、总胆固醇(CHOL)、神经传导速度、丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)的变化。**结果:**治疗后总有效率治疗组 83.3%,对照组为 66.7%,两组比较差异显著($P < 0.05$)。两组治疗后空腹血糖(FBG),HbA1c,TG,CHOL 较治疗前显著下降($P < 0.05$);且治疗组 TG,CHOL 下降明显优于对照组($P < 0.05$)。治疗后两组运动神经传导速度(MNCV)、感觉神经传导速度(SNCV)较治疗前明显提高($P < 0.01, P < 0.05$);治疗组提高明显优于对照组($P < 0.01$)。治疗后两组 MDA 较治疗前明显下降,SOD 较治疗前明显提高($P < 0.01, P < 0.05$);治疗组 MDA 下降、SOD 提高明显优于对照组($P < 0.01$)。**结论:**在对照组治疗基础上配合补肾通络方治疗 DPN 可以提高临床疗效,改善血脂代谢,降低氧化应激反应,提高神经传导速度。

[关键词] 糖尿病周围神经病变;氧化应激;补肾通络方

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)13-0297-04

[doi] 10.11653/syfy2013130297

Influence of Bushen Tongluo Fang on Diabetic Peripheral Neuropathy Oxidative Stress

ZHANG She-feng*, YANG Chen-hua

(Henan Province Chinese Medicine Research Institute, Zhengzhou 450003, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the influence Bushen Tongluo fang on diabetic peripheral neuropathy (DPN) oxidative stress. **Method:** Forty-eight DPN patients were randomly divided into 2 groups, 30 cases in treatment group and 18 cases in control group, two groups were given conventional treatment and lipoic acid for 90 days, in the same time the treatment group were given Bushen Tongluo fang. The clinical curative effect and

[收稿日期] 20121226(002)

[基金项目] 河南省科技攻关项目(122102310161)

[通讯作者] 张社峰,硕士,主治医师,从事中医糖尿病及相关并发症的临床与科研,Tel:0371-66331725,E-mail:zhangshefeng@gmail.com

- [5] 张永香,张强. 丹红注射液对急性冠脉综合征患者介入治疗后的心肌保护作用[J]. 中国实验方剂学杂志,2012,18(23):308.
- [6] 王志杰. 丹红注射液辅助治疗急性脑梗死 34 例疗效观察[J]. 新中医,2013,23(2):11.
- [7] 肖跃红,刘洪波. 丹红注射液治疗冠心病心绞痛的应用分析[J]. 中国中医基础医学杂志,2013,19(2):211.
- [8] 顾惠民,吴玲玉. 丹红注射液联合中医康复治疗急性脑梗死临床观察[J]. 中国中医急症,2013,21(3):435.
- [9] 李学林,唐进法,孟菲. 10409 例丹红注射液上市后安全性医院集中监测研究[J]. 中国中药杂志,2011,36(20):26.
- [10] 李学林,唐进法,孟菲,等. 丹红注射液上市后安全性 4 种评价方法的比较[J]. 中国中药杂志,2011,36(20):29.

[责任编辑 邹晓翠]