

复方阿胶浆治疗贫血的安全性观察

徐瑞荣^{1*}, 刘洪利², 胡钦勇³, 毕经旺⁴, 郭其森⁵, 司国民⁶

- (1. 山东中医药大学附属医院, 济南 250011;
2. 华中科技大学同济医学院附属协和医院肿瘤中心, 武汉 430022;
3. 湖北省人民医院, 武汉 430060; 4. 济南军区总医院, 济南 250031;
5. 山东省肿瘤医院, 济南 250117; 6. 山东省立医院中医科, 济南 250021)

[摘要] 目的:评价复方阿胶浆治疗贫血的临床安全性。方法:收集2010年1月至2011年12月期间收治的贫血患者口服复方阿胶浆1200例,观察治疗1个月后所有患者的不良反应及白细胞分类、肝、肾功能的变化,并对所有服药患者的不良反应发生率进行安全性监测,评价复方阿胶浆的安全性。结果:1200例服用复方阿胶浆的患者的不良反应发生率为0.83%,以消化系统反应的发生率最高,其他不良反应如头晕、恶心、呕吐、过敏反应发生率低,不良事件的持续时间短,全部好转或消失;实验室检查白细胞及分类、转氨酶、尿素氮变化不大,没有统计学意义。结论:复方阿胶浆治疗贫血具有良好的临床安全性。

[关键词] 复方阿胶浆; 贫血; 安全性

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)02-0315-04

Evaluation of the Clinical Safety of Fufang Ejiao Jiang in Treating Anemia

XU Rui-rong^{1*}, LIU Hong-li², HU Qin-yong³, BI Jing-wang⁴, GUO Qi-sen⁵, SI Guo-min⁶

- (1. Affiliated Hospital, Shandong University of Traditional Chinese Medical, Ji'nan 250011, China;
2. Cancer Center, Union Hospital Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, China; 3. Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China;
4. General Hospital of Ji'nan Military Command Area, Ji'nan 250031, China;
5. Shangdong Cancer Hospital, Ji'nan 250117, China; 6. Shandong Provincial Hospital, Ji'nan 250021, China)

[Abstract] **Objective:** To evaluate the clinical safety of Fufang Ejiao Jiang in treatment of anemia. **Method:** In 2010 January-2011 December, 1 200 cases of anemia were treated with Fufang Ejiao Jiang. After 1 months of treatment, evaluate the adverse drug reaction and the changes of classification of blood white blood cells, and the function of liver and kidney, and monitor the incidence of adverse reactions. **Result:** The incidence of adverse reaction rate was 0.83% on the 1 200 cases of anemia, the highest incidence was digestive system reaction, other adverse reactions rate was lower, such as Dizziness, nausea, vomiting, allergic reaction. and lasted for a short duration, all disappeared or improved. The changes of classification of leukocytes, transaminase, blood urea nitrogen, was little and no significant difference. **Conclusion:** Fufang Ejiao Jiang is safe for treating anemia in clinical use.

[Key words] Fufang Ejiao Jiang; anemia; safety

复方阿胶浆是在中医“损者益之”,“劳者温之”

及“形不足者温之以气,精不足者补之以味”的原则指导下,遣药组方而成。组方参考明朝著名医学家张介宾《景岳全书》中记载“两仪膏”为基础方,“两仪膏”由党参、熟地黄组成,复方阿胶浆即在此基础上,采用阿胶配以红参、党参、熟地黄和山楂组成,具

[收稿日期] 20120822(502)

[通讯作者] * 徐瑞荣,主任医师,博士,从事血液科临床医学,
Tel:0531-68617876, E-mail: xrr18@sina.com

有补气养血的功能。

复方阿胶浆作为温补气血的良药,但存在部分不良反应现象,而且其临床应用的安全性尚无系统、有对照的前瞻性临床研究观察。为此,2010 年我们组织了山东中医药大学附属医院在内 10 个研究实施单位,对复方阿胶浆在治疗贫血的临床应用中的不良反应和安全性进行评价。

1 资料与方法

1.1 一般资料 所有病例均为 2010 年 1 月至 2011 年 12 月来自山东中医药大学附属医院等 10 家医院住院和门诊贫血患者,以住院患者为主,经各科临床明确诊断。临床表现为:神疲乏力,面色萎黄或苍白,头晕,眼花,指甲黏膜色淡,舌质偏淡,脉细无力等。入组患者共 1 200 例,其中男 608 例,女 592 例;年龄 18 ~ 71 岁;轻度贫血(Hgb,男性 91 ~ 119 g·L⁻¹,女性 91 ~ 109 g·L⁻¹),224 例;中度贫血(Hgb 61 ~ 90 g·L⁻¹) 720 例;重度贫血(Hgb 30 ~ 60 g·L⁻¹) 256 例;癌性贫血 365 例,缺铁性贫血 265 例,再生障碍性贫血 220 例,孕、产、流产贫血 210 例,其他贫血 140 例。

1.2 诊断标准 参考第四届全国血液病学术会议制定的《血液病诊断和疗效标准》^[1],即成年男性 Hgb < 120 g·L⁻¹、成年女性 Hgb < 110 g·L⁻¹,可诊断为贫血。

1.3 纳入标准 符合贫血西医诊断标准(包括轻、中、重度);符合中医气血两虚诊断标准者;年龄 18 ~ 75 岁。

1.4 排除标准 年龄 75 岁以上者;有严重的心、肝、肾疾患及其功能障碍者;精神病患者;药物、食物过敏史者;同时服用其他含阿胶制剂的病人,不符合纳入标准。

1.5 治疗方法 所有患者服用复方阿胶浆(山东阿阿胶股份有限公司生产)主要成分为阿胶、红参、熟地黄、党参、山楂等),每次 20 mL,口服,3 次/d,1 个月为 1 个疗程,观察 3 个疗程。治疗期间根据具体病情,配合对症支持治疗,极重度贫血(Hgb ≤ 30 g·L⁻¹)可酌输浓缩红细胞;出血严重难以控制者,予止血或输注血小板;感染严重者可使用抗病原微生物药物。

1.6 观察项目 治疗前后白细胞及分类变化;肝、肾功能,包括转氨酶、尿素氮的变化;观察治疗过程中患者的临床症状,重点观察消化系统反应(恶心、呕吐、腹痛、腹胀、腹泻等),神经系统反应(胸闷、心悸、神经末梢麻痹、头晕等),泌尿系统反应(血尿、

蛋白尿等),过敏反应(皮疹、发热等)。

1.7 安全性评价标准

1.7.1 不良事件 指在治疗过程中发生的有害的或不可预见的解剖学、生理学或代谢改变,如体征、症状或实验室指标改变,无论此反应与复方阿胶浆用药是否相关,均属不良事件。按照我国药品安全性监测标准对服药者的不良事件进行安全性评价。在观察期间如实填写不良事件记录表,记录不良事件的发生时间、严重程度、持续时间、与复方阿胶浆的关系、采取的有效措施和转归。①严重程度判定标准。轻度:稍有不适,受试者可以忍受,不影响治疗,不需要特殊处理,对受试者康复无影响;中度:中度不适,受试者难以忍受,需要特殊处理,对受试者康复有直接影响;重度:重度不适,危及受试者生命,致死或致残,需立即做紧急处理。②不良反应与药物因果关系判断标准:观察者对不良事件和研究药品之间的关系,可参照药物安全性监测 5 级分类标准评定,分为:肯定有关、很可能有关、可能有关、可疑有关、无关和无法评定。

1.7.2 严重不良事件(SAE) 不良事件符合死亡、有生命危险、导致住院治疗和永久或严重致残标准时归为严重不良事件。

用药相关的不良事件判断为不良反应,药物安全性评价以不良反应为重点,因此我们重点分析其发生的不良反应。

1.8 统计学方法 所有数据采用 SPSS 13.0 统计软件处理,计量资料采用 *t* 检验,计数资料采用 χ^2 检验,以 *P* < 0.05 时有统计学意义。

2 结果

2.1 实验室检查

2.1.1 治疗前后白细胞及分类比较 治疗后白细胞升高 0.582 × 10⁹/L,中性粒细胞百分比升高 0.85%,淋巴细胞百分比比较升高 0.035%,前后变化不大,均在正常值范围内,无临床意义。见表 1。

表 1 治疗前后白细胞及分类比较($\bar{x} \pm s, n = 1\ 200$)

阶段	白细胞/×10 ⁹ /L	中性粒细胞/%	淋巴细胞/%
治疗前	6.646 ± 1.211	61.31 ± 18.98	25.16 ± 14.56
治疗后	7.216 ± 1.350	62.09 ± 17.09	25.24 ± 13.37

2.1.2 治疗前后肝、肾功能指标比较 治疗前、后丙氨酸转氨酶、天冬氨酸转氨酶、尿素氮、肌酐无显著变化,均在正常范围内,无临床意义。见表 2。

2.2 不良事件情况

2.2.1 不良事件的发生率 1 200 例贫血患者口服

表2 治疗前后肝、肾功能指标比较($\bar{x} \pm s, n=1200$)

阶段	丙氨酸转氨酶/ $U \cdot L^{-1}$	天冬氨酸转氨酶/ $U \cdot L^{-1}$	血尿素氮/ $mmol \cdot L^{-1}$	血肌酐/ $\mu mol \cdot L^{-1}$
治疗前	24.83 ± 8.65	27.54 ± 6.04	5.72 ± 1.15	81.94 ± 10.95
治疗后	24.80 ± 6.38	26.52 ± 6.43	5.73 ± 1.86	81.69 ± 10.42

复方阿胶浆后出现口干、胸闷、心悸、头晕、过敏反应等。其中胃肠道症状有4例,占0.33%,口干2例,占0.17%;恶心、呕吐1例,占0.08%;胸闷、心悸1例,占0.08%;头晕1例,占0.08%;过敏反应1例,占0.08%。不良事件在贫血患者中共有10例,发生率为0.83%。

2.2.2 不良事件的持续时间 最短者持续3h,最长者72h,平均为(37.8 ± 34.3)h。

2.2.3 不良事件的程度 4例胃肠道反应患者中腹胀腹泻程度轻和中度的分别为2例,各占0.17%;2例口干患者均为轻度不适,为0.17%;1例恶心、呕吐亦为轻度不适,占0.08%;1例胸闷、心悸者为轻度不适,占0.08%;1例头晕患者亦为轻度不适,占0.08%;1例过敏反应患者为轻度不适,占0.08%。总计在不良事件中,轻度事件8例,占0.67%,中度事件2例,占0.17%。

2.2.4 不良事件与复方阿胶浆的关系 出现腹胀腹泻胃肠道反应的4例患者中与口服复方阿胶浆无关者1例,可能有关者3例;口干患者2例均可能有关;恶心、呕吐者1例为可能有关;胸闷、心悸者1例为无关;头晕患者1例为可能有关;过敏反应患者1例为可能有关。总计不良事件可能和复方阿胶浆无关者2例,占0.17%;可能有关者8例,占0.67%。

2.2.5 不良事件采取的措施 对出现腹胀腹泻胃肠道反应者无措施者2例,占0.17%;对症治疗继续服药者2例,占0.17%;口干者2例均无措施,占0.17%;恶心、呕吐者1例对症治疗继续服药,占0.08%;胸闷、心悸者1例对症治疗继续服药,占0.08%;头晕者1例给予对症治疗继续服药,占0.08%;过敏反应1例给予对症治疗继续服药,占0.08%。总计在不良事件中需要对症治疗继续服药的5例,占0.5%,无措施的4例,占0.33%。

2.2.6 不良事件的转归 在出现腹胀腹泻胃肠道反应者中不良事件消失者3例,占0.25%,好转者1例,占0.08%;口干者中2例均消失,占0.17%;恶心、呕吐者1例消失,占0.08%;胸闷、心悸者1例消失,占0.08%;头晕者1例消失,占0.08%;过敏反应1例消失,占0.08%。总计在不良事件的转归中,好转1例,占0.08%,消失9例,占0.75%。

2.2.7 严重不良事件(SAE) 无。

3 讨论

药品在临床使用时既要考虑疗效,更要注意保证病人用药的安全性,安全比有效更为重要^[2]。中药也是如此,国内期刊已有不少关于中药中毒的报告,这些中药主要是巴豆、苦楝子、朱砂、蟾酥、苍耳子、雷公藤、木通及中成药六神丸、云南白药、牛黄解毒丸等^[3]。对于上市后中药安全性监测研究,其主要目的是识别罕见的不良事件并可能对受益/风险情况进行修改^[4]。罕见的不良事件常常是意想不到的,很难事先预见到它们的存在。

贫血是临床常见多发病证,相似于中医学的“血虚”、“阴虚”诸疾。中医认为贫血是由于失血过多,新血未生、或脾胃虚弱,血生不足、或久病不愈,营血消耗过多所致。祖国医学在运用中医药治疗贫血方面已经取得良好的疗效^[5-9]。目前复方阿胶浆对治贫血病人的面色萎黄、神疲乏力、头晕心悸等症状具有一定效果^[10-13],但对其临床毒性作用和不良反应观察甚少。本试验为随机、开放性临床试验,观察复方阿胶浆治疗贫血时可能出现的不良反应,评价其临床用药的安全性和合理性。在设计中不良反应由专人观察和记录,由10个有科研经验的单位承担实施任务,并有一定质量监控措施。观察相对较细,结论较可靠。

本次试验研究贫血患者口服复方阿胶浆后的不良事件、不良反应发生率均较低,为0.83%,持续时间长,大多为轻度,无需特殊处理,并且全部很快好转或消失,监测的全部患者中无严重不良事件的报道。未发生死亡事件;未发生除死亡外的其他严重不良事件。治疗前后生命体征和实验室各项指标的变化情况均无临床意义。

不良反应中以胃肠道反应和口干最多见,其原因是复方阿胶浆为复方制剂,由阿胶、红参、党参、熟地黄、山楂等组成,其中阿胶是主要成分,用量也最大。阿胶质地黏稠、性滋腻,长期服用会阻碍脾胃功能,容易引起消化不良的症状,所以脾胃虚弱者不宜服用。另外阿胶属于滋补阴血药物,阳虚者服用会导致阳虚症状加重。阴虚火旺体质者出现虚不受补的情况;湿邪重者也不宜服用,可能会导致湿邪加

重,从而出现口干症状。

进一步分析本研究的不良反应,根据相关分类原则,发生率在 1/100 ~ 1/1 000 的不良反应为偶见不良反应,发生率 1/1 000 ~ 1/10 000 为罕见不良反应,本研究发生的偶见不良反应为腹胀腹泻和口干;其他不良反应如恶心、呕吐、头晕、胸闷、心悸等发生率均较低,多为罕见不良反应。1 200 例患者中未发生最常见、常见不良反应,因此提示本品的安全性较好。

[参考文献]

[1] 张之南,沈悌. 血液病诊断及疗效标准[S]. 北京:科学技术出版社,2008: 34.
[2] 周超凡,林育华. 重视药品不良反应提高中药用药安全性[J]. 中国医药指南,2007(6): 18.
[3] 陈新谦,金有豫,汤光. 新编药理学[M]. 北京:人民卫生出版社,2007: 36.
[4] 周菁丽. 中药不良反应原因及对策[J]. 现代医药卫生,2006,22(8): 1226.
[5] 徐文江,杨淑莲,李青,等. 再障生血颗粒治疗再生障碍性贫血的临床观察[J]. 中国实验方剂学杂志,2010,16(3): 131.

[6] 王丽,杨伟鹏,刘绣,等. 怀山药多糖铁治疗缺铁性贫血小鼠的研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2011,17(9): 156.
[7] 刘清池,李建英,马亚辉,等. 龙藤生血丸治疗肾阳虚型慢性再生障碍性贫血[J]. 中国实验方剂学杂志,2011,17(18): 266.
[8] 李红霞,侯伟,王冬梅. 西黄丸治疗再生障碍性贫血并发带状疱疹 40 例[J]. 中国实验方剂学杂志,2010,16(4): 236.
[9] 邓云,丁慧. 生血宁片治疗围生期贫血的临床观察[J]. 中国计划生育学杂志,2012,20(2): 106.
[10] 张荻,侯丽,孙韬等. 复方阿胶浆改善化疗相关性贫血的临床研究[J]. 北京中医药大学学报:中医临床版,2012,19(3): 15.
[11] 张洪涛,齐广涛,刘智慧,等. 复方阿胶浆联合福乃得治疗妊娠期贫血 40 例效果观察[J]. 临床合理用药,2010,5(1B): 74.
[12] 梁正林,张晓宁. 复方阿胶浆联合促红细胞生成素治疗血透患者贫血疗效观察[J]. 内科,2008(5): 85.
[13] 郑青海. 复方阿胶浆配合促红细胞生成素治疗肾性贫血 46 例[J]. 世界中医药,2008,3(1): 9.

[责任编辑 何伟]

《天津中医药》2013 年征订启事

《天津中医药》(原名《天津中医》)创刊于 1984 年,是由天津市卫生局主管、天津中医药大学、天津中医药学会和天津中西医结合学会主办的综合性中医药学术期刊。本刊继承与发展并重,中医与中药兼顾,理论与实践并举,坚持中医特色,内容丰富,实用性强,是中国科技论文统计源期刊、中国科技核心期刊、《CAJ-CD 规范》执行优秀期刊、美国《化学文摘》(CA)俄罗斯《文摘杂志》(AJ)和波兰哥白尼索引(IC)源期刊、天津市一级期刊。2011 年被评为天津市优秀期刊、获得全国高校优秀科技期刊二等奖、第 3 届全国中医药优秀期刊奖。本刊设有专家论坛、名医精粹、博士之窗、临床论著、针灸与推拿、理论探讨、实验研究、中药研究、国际交流、留学生园地、科研动态、综述等专栏,以满足广大读者日益增长的需要。

本刊国内外公开发行,ISSN:1672-1519,CN:12-1349/R。国内邮发代号为 6-83,国外发行代号:1040-BM,2013 年每期定价 6.00 元,全年 6 期定价为 36 元。合订本 60 元。本刊编辑部也办理邮购。邮购地址:天津市南开区鞍山西道 312 号《天津中医药》编辑部收,邮编:300193,电话:(022)59596310,传真:(022)59596595,E-mail: xuebaobj@tjutc.edu.cn; xuebaobj@126.com