

## 中药制剂的安全性评价

孙英英, 张东霞, 蒋士卿\*

(河南中医学院第三附属医院药剂科, 郑州 450008)

**[摘要]** **目的:**分析中药制剂不良反应(ADR)的特点、一般规律及影响因素,以促进临床合理用药。**方法:**采用回顾性分析方法,对我院 2007 至 2009 年收集到的 70 例中药制剂 ADR 报告分别从患者年龄、药品种类、给药途径、涉及器官或系统以及临床表现等方面进行统计、分析。**结果:**中药注射剂是引起 ADR 的主要剂型(91.63%);其中心脑血管用中药制剂引起的 ADR 所占比例最高(占中药制剂的 60%)。**结论:**应及时报告中药制剂 ADR,加强对其监测的意识,保障临床用药安全、有效。

**[关键词]** 不良反应;中药制剂;心脑血管用药;合理用药

**[中图分类号]** R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2011)21-0251-05

## Safety of Traditional Chinese Medicine Preparations

SUN Ying-ying, ZHANG Dong-xia, JIANG Shi-qing\*

(Department of Pharmacy, The Third Affiliated Hospital of Henan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450008, China)

**[Abstract]** **Objective:** In order to promote rational drug use in the clinic, to analyze the characteristics, general patterns and influencing factors of adverse drug reaction(ADR) induced by traditional Chinese medicine preparations. **Method:** A retrospective analysis method was adopted. Seventy ADR case reports which were collected from 2006 to 2008 in our hospital were analyzed statistically in respect of patients' age, drug categories, routes of administration, organs and systems involved and clinical manifestations etc. **Result:** 91.63% of the ADR were induced by traditional Chinese medicine injections. The injections in therapy cardiovascular and cerebrovascular diseases took the most (account for 60%). **Conclusion:** Timely reporting of traditional Chinese medicine preparation-induced ADRs, awareness on ADR monitoring should be strengthened to ensure safe and effective in the clinic.

**[Key words]** adverse drug reaction; traditional Chinese medicine preparation; cardiovascular and cerebrovascular drugs; rational drug use

中药制剂不良反应 ADR 是指在中医药理论指导下,用于预防、诊断或治疗人的疾病,改善人的生理功能而给予正常剂量中药后所出现的任何有害且非预期的反应<sup>[1]</sup>。随着医药工业的发展,我国传统药剂型和品种不断增加。临床应用的不断增加,不

良反应的报道也逐年增多。本文对以上 ADR 资料进行回顾性分析,旨在了解中药制剂 ADR 发生特点,为临床更加合理、安全、有效使用药物提供参考依据。

### 1 资源与方法

**1.1 资料来源与处理** 收集 2007 至 2009 年河南中医学院第三附属医院各科室呈报的有效 ADR 报告 538 例,用 SPSS 10.0 统计软件进行统计分析,选择其中中药制剂引起的 ADR 70 例(占 17.29%),仅次于抗感染药物,位居第二。其中中药注射剂 64 例,占中药不良反应的 91.63%,在所用的 ADR 报告

**[收稿日期]** 2011-07-11

**[第一作者]** 孙英英,副主任药师,从事临床药学, Tel: 13014632148, E-mail: zysunyinying@126.com

**[通讯作者]** \* 蒋士卿,教授, Tel: 13607640006, E-mail: jiangshiqing66@126.com

中,心脑血管用药有 42 例,用药剂型全部为中药注射剂,占中药不良反应的 60%。

**1.2 数据分析** 对 70 例中药制剂 ADR 报告中患者性别分布、患者年龄、药品种类、给药途径、涉及器官或系统以及临床表现、ADR 分类等进行回顾性分析。

## 2 结果与分析

**2.1 患者相关信息** 发生 ADR 的 70 例病例中,男性 38 例(54.29%),女性 32 例(45.71%);患者年龄 9 个月~95 岁,平均 55.62 岁;42 名心脑血管用药患者中,男性 23 例(54.76%),女性 19 例(45.24%),患者年龄 9 个月~95 岁,平均 56.06 岁。年龄分布见表 1。

表 1 发生 ADR 年龄分布

年龄/岁	例数	构成比/%	心脑血管 用药例数	心脑血管用药 构成比/%
<18	5	7.14	4	5.71
18~39	10	14.29	6	8.57
40~59	22	31.43	12	17.14
>60	33	47.14	20	28.57
合计	70	100.00	42	60.00

**2.2 药品给药途径分布** 药品不同给药途径所致 ADR 的构成比较见表 2。

表 2 不同给药途径所致 ADR 的构成比较

给药途径	例数	构成比 /%	心脑血管 用药例数	心脑血管用药 构成比/%
静脉滴注	64	91.43	42	60
口服	6	8.57	0	0
合计	70	100	42	60

**2.3 引起 ADR 的药物及引起 ADR 的药品种类分布** 将 70 例 ADR 涉及的药品进行分类统计,引起 ADR 的药物见表 3,引起 ADR 的药品种类分布见表 4。ADR 的发生例数由多到少依次为注射用血塞通(9 例,占 12.86%)、灯盏细辛注射液(5 例,占 7.14%)银杏达莫注射液、痰热清注射液、得力生注射液、舒肝宁注射液、注射用七叶皂苷钠(各 4 例,分别占 5.71%)等药物,位于前 15 位的均为中药注射剂。药品种类涉及心脑血管用药、消化系统用药、抗病毒药、抗肿瘤及辅助药等。其中心脑血管用药 15 种 42 例,均为中药注射剂,其药品种数占总药品种数的 51.72%,发生 ADR 例数占总例数的 60%。

表 3 引起 ADR 的药物

引起 ADR 的药物	例数	构成比/%
注射用血塞通	9	12.86
灯盏细辛注射液	5	7.14
痰热清注射液	4	5.71
得力生注射液	4	5.71
银杏达莫注射液	4	5.71
舒肝宁注射液	4	5.71
注射用七叶皂苷钠	4	5.71
参芪扶正注射液	3	4.29
复方麝香注射液	3	4.29
疏血通注射液	3	4.29
注射用血栓通	3	4.29
丹香冠心注射液	3	4.29
醒脑静注射液	3	4.29
舒血宁注射液	2	2.86
参脉注射液	2	2.86
大黄蛰虫丸	1	1.43
肠泰合剂	1	1.43
小金丸(微丸)	1	1.43
茵栀黄颗粒	1	1.43
注射用双黄连	1	1.43
葛根素注射液	1	1.43
苦碟子注射液	1	1.43
虎力散胶囊	1	1.43
艾迪注射液	1	1.43
参附注射液	1	1.43
防风通圣丸	1	1.43
脉络宁注射液	1	1.43
生脉注射液	1	1.43
喜炎平注射液	1	1.43
合计	70	100

表 4 引起 ADR 的药品种类分布

药品	药品数 /种	药品数 构成比/%	例数	例数构成比 /%
心脑血管用药	15	51.72	42	60
抗肿瘤及辅助药	3	10.34	8	11.43
消化系统用药	3	10.34	6	8.57
抗病毒药物	3	10.34	6	8.57
其他	5	17.24	8	11.43
合计	29	100	70	100

**2.4 ADR 涉及的器官系统及主要临床表现** ADR 涉及的器官系统及主要临床表现见表 5。表 5 中

ADR 发生的总次数为大于总例数,是因为有些药物所造成的不良反应可涉及多个器官系统。

表 5 ADR 涉及的器官系统及主要临床表现

系统或器官	次 /例	构成比 /%	心脑血管用药次 /例	心脑血管用药 构成比/%	临床主要表现
皮肤及附件	32	32.65	19	19.39	皮疹、荨麻疹、瘙痒
全身性损害	20	20.41	10	10.20	发热、寒战、过敏性休克、疼痛
神经系统	14	14.29	14	14.29	头晕、头痛、意识障碍、肢体麻木
消化	12	12.24	7	7.14	恶心、呕吐、腹泻
呼吸	12	12.24	7	7.14	呼吸困难、咳嗽、气喘、胸闷、紫绀
循环	7	7.14	5	5.10	心悸、血压下降、紫绀
心外血管损害	1	1.02	1	1.02	静脉炎
合计	98	100	63	64.29	

**2.5 ADR 类型** 70 例中药制剂及 42 例心脑血管用药不良反应报告的类型分布见表 6。均以新的一般的不良反应居多,分别为 57.14% 和 32.86%。

表 6 ADR 类型分布

ADR 类型	例数	构成比 /%	心脑血管 用药例数	心脑血管用药 构成比较/%
一般的	26	37.14	18	25.71
新的一般的	40	57.14	23	32.86
新的严重的	4	5.71	1	1.43
合计	70	100	42	60.00

### 3 讨论

发生 ADR 的 70 例病例中,男性 38 例(54.29%),女性 32 例(45.71%),男女比例为 1.19:1,男性患者略多于女性患者,此结果与文献报道<sup>[2]</sup>相一致。在心脑血管用药一组中男性 23 例(54.76%),女性 19 例(45.24%),与上述比例基本一致。

随着心脑血管疾病的逐年增加,中药制剂在心脑血管疾病方面的应用越来越广泛,由此引起的 ADR 报道也在不断增加。老年人是心脑血管疾病的易患人群,由表 1 可知,年龄大于 60 岁组的 ADR 发生率最高为 47.14%,而心脑血管用药就占 28.57%。老年人组织器官的老化和生理功能的减退是导致老年人 ADR 发生率较高的重要因素,具体表现在:随着其肝、肾功能减退,肾小球滤过率及肾小管分泌能力降低,肾血流量明显减少而影响体内药物的排泄;肝血流量降低、肝药酶活性减弱而致解毒能力下降;组织器官功能减退,靶器官对某些药物

作用的敏感性增加;对药物剂量个体差异大,药效阈值变窄,易发生药物蓄积<sup>[3-4]</sup>。

由表 2~表 4 可知,发生 ADR 的药物大多数为中药注射剂(91.43%),而 42 例心脑血管用药全部为注射剂;心脑血管用药发生 ADR 的品种(51.72%)和例数(60%)均为最多。其原因一方面与心脑血管疾病发病率逐年升高有关,另一方面药材原料、生产工艺及药物的使用等原因也是导致中药注射剂发生 ADR 的重要因素。

过敏反应是中药制剂常见的 ADR 之一。由表 5 可知,ADR 所涉及的器官系统以皮肤及附件最高。中药材的质量受产地、季节、炮制、加工的影响很大,使得产生 ADR 的物质极难控制和把握。加之中药成分复杂,按生理活性可分为有效成分及杂质,其中导致机体过敏的物质,如药物本身的动植物蛋白、多肽、多糖等大分子物质,可能同时具有免疫原性抗原,从而刺激机体产生免疫应答,使机体产生抗体或致敏淋巴细胞,导致变态反应的发生<sup>[5]</sup>。另外,制剂中的添加剂、增溶剂、稳定剂等均能引起过敏反应。由表 3 可知,引起不良反应的药物中血塞通位于首位(9 例),占总例数的 12.86%,占心脑血管用药例数的 21.43%。血塞通的主要成分为三七总皂苷,具有活血祛瘀、扩张血管、改善血液循环的作用<sup>[6]</sup>。过敏反应是血塞通注射液最常见的不良反应,以皮肤过敏反应为主,偶有休克、类休克等严重过敏反应。静滴血塞通注射液引起过敏反应的原因可能为速发型药物的变态反应,是当易感性个体的 B 淋巴细胞在接受药物或其代谢刺激后,逐渐增生转化为浆细胞,分泌 IgE 抗体,抗原抗体结合后会激

活细胞内酶,导致靶细胞膜脱颗粒,释放组织胺、五羟色胺、缓慢反应物质等药理活性物质,血小板激活这些活性物质可导致平滑肌痉挛,毛细血管扩张,通透性增高,腺体分泌亢进等一系列的临床症状<sup>[7]</sup>。

配伍不当是中药注射剂引起 ADR 的主要因素之一。注射用血塞通在加入不同体积的各种输液中时,微粒数会有不同程度的增加<sup>[8]</sup>。复方丹参注射液与 0.9% 氯化钠注射液配伍后,微粒数量明显增加且严重超标<sup>[9]</sup>。因微粒不能在体内代谢,故可发生肉芽肿、肺水肿、静脉炎、血栓、组织坏死、过敏、热原和肿瘤样反应<sup>[10]</sup>。中药注射剂与某些抗生素配伍静脉滴注可致药液 pH 发生改变、浑浊、沉淀、微粒显著增加,随之颜色也发生改变,药效降低<sup>[11]</sup>。因此,临床上在静脉滴注中药注射剂时,要选择合适体积的液体品种稀释药物,中药注射剂要单独使用,不要盲目与其他药物加到同一瓶液体中使用。

使用剂量或用药时间不当也是中药制剂引起 ADR 的因素之一。传统认为中药的毒副作用小,所以在用药剂量和用药时间上会随意增大剂量或延长用药时间,从而导致药物在体内蓄积而中毒。心脑血管患者大多数为中老年人,因各器官系统的退行性改变,对药物的代谢和排泄也会随之改变,对药物的敏感性提高,如果超剂量使用药物或延长用药时间就更易引起 ADR 的发生。临床上常有超剂量使用中药注射剂的情况,如注射用血塞通,药品说明书推荐静脉滴注的剂量为 200 ~ 400 mg·d<sup>-1</sup>,以 5% 或 10% 的葡萄糖注射液 250 ~ 500 mL 稀释后缓慢滴注,而临床医嘱中常用剂量为 800 mg·d<sup>-1</sup>。所以,临床上应根据患者的具体状况,调整用药剂量,做到个体化给药。特别是对年龄较大、体重较轻、一般情况较差的老年患者应从“最小剂量”开始<sup>[12]</sup>。

药物相互作用是中药制剂引起 ADR 的另一因素。老年患者常多系统疾病并存,所需治疗药物也相对较多。临床上常遇到患者同时患有高血压,冠心病、慢性肾功能不全、脑血管病、糖尿病及其他感染情况等。需要同时服用几种甚至十几种以上药物<sup>[12]</sup>。中西药物并用可通过对 CYP(细胞色素 P450)酶系相应亚家族选择性地诱导和抑制,从而改变单纯使用某种中、西药物的疗效和毒性反应。酶的诱导可增加生物转化率,从而降低药物的浓度,通常表现为药物的作用降低;若代谢形成活性药物则可增加药物的毒性。而酶的抑制可增加药物浓

度,延长药理作用时间,药物引起毒性反应的发生率也会增加<sup>[13]</sup>。人体试验表明,银杏叶提取物能够对 CYP3A4 产生显著抑制作用,增加 53% 的 CYP3A4 的底物尼非地平的血浆浓度<sup>[14]</sup>。由于很多中药的作用机制尚不明确,许多中药与西药间以及中药与中药间的相互作用机制还不清楚。因此,心脑血管患者特别是老年患者当中西药物合用时应注意药物之间的相互作用和影响,有条件的单位应对治疗范围窄,毒性大的药物进行血药浓度监测,减少 ADR 的发生。

由表 6 可知,ADR 类型以新的一般的 ADR 为最多 40 例(57.14%),新的严重的 ADR 有 4 例(5.71%),心脑血管用药新的一般的 ADR 有 23 例(32.86%),新的严重的 ADR 有 1 例(1.43%),可见仅说明书上没有的不良反应就占 62.86%。由于传统认识的原因,人们对于中药的不良反应认识不足,有些中药的说明书上没有不良反项,有些叙述比较简单,随着中药注射剂应用日渐增多,中药不良反应的报告逐渐增加,建议生产企业应完善药品说明书中不良反项,预防不良反应的发生。

随着社会的老齡化,心脑血管疾病的发病率将会逐渐增高,心脑血管药物的应用越来越广泛,心脑血管用中药制剂的开发也会越来越多,建议药监部门加强监管力度,完善中药质量标准,建立中药不良反应监测系统,加强中药再评价。在应用上应根据中老年心血管病患者的生理特点,采用个体化给药,提高疗效,避免不良反应的发生。

### [参考文献]

- [1] 朱敬, 娄红祥. 中药不良反应类型及临床表现[J]. 中国药物警戒, 2007, 4(1): 35.
- [2] 王越, 吴抒艺, 徐厚明. 中药注射剂不良反应报告和信号检测分析[J]. 中国药物警戒, 2007, 4(6): 335.
- [3] 王立军, 周学琴. 我院 405 例药品不良反应报告分析[J]. 中国药房, 2007, 18(2): 137.
- [4] 国家药品监督管理局执业药师资格认证中心组织. 药品综合知识与技能[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2003: 63.
- [5] 龙惠, 于海江. 中药注射剂不良反应的特点及其相关因素分析[J]. 中国药房, 2007, 18(21): 1660.
- [6] 徐冬英, 黄海滨. 三七及其制剂的不良反分析[J]. 中国中药杂志, 2005, 30(18): 1465.
- [7] 彭辽宇, 覃宗升, 廖燕平. 血塞通注射液不良反应 83 例分析[J]. 广西医学, 2007, 29(3): 394.

# 贵阳市中医临床处方饮片用量的调查分析(外科)

李玲<sup>1</sup>, 周涛<sup>2\*</sup>, 梅璇<sup>3</sup>, 孙明玉<sup>1</sup>, 贺祝英<sup>1</sup>

(1. 贵阳中医学院第一附属医院, 贵阳 550001; 2. 贵阳中医学院, 贵阳 550002;  
3. 贵阳医学院附属医院, 贵阳 550001)

**[摘要]** **目的:**以贵阳中医学院两所附属医院为调查单位,调研中医外科临床处方饮片用量,明确贵阳市临床饮片用量的现状和特点。**方法:**采用分层抽样和简单随机抽样相结合的方法,收集各门诊中医外科内服汤剂处方5 327张,构建中药饮片用量数据库,基于 Weka 数据挖掘软件进行统计分析。**结果:**明确了贵阳市 300 味药物的中医外科临床用药频次、相应的用量区间、及其与《中国药典》规定用量的符合率,大多数药物的临床用量区间为(9~12]、(12~15]、(18~21]3 个区间,具体集中在 10,12,15,20 g 4 个用量。**结论:**贵阳市中医外科临床饮片用量状况和特点与全国整体饮片用量状况和特点基本一致。

**[关键词]** 中医外科; 中药饮片; 用量; 《中国药典》

**[中图分类号]** R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2011)21-0255-06

## Study on Chinese Cut Crude Drug Dosage in Clinical Prescription of Traditional Chinese Medicine for Surgery in Guiyang City

LI Ling<sup>1</sup>, ZHOU Tao<sup>2\*</sup>, MEI Xuan<sup>3</sup>, SUN Ming-yu<sup>1</sup>, HE Zhu-ying<sup>1</sup>

(1. The First Affiliated Hospital of GuiYang college of Traditional Chinese Medicine, Guiyang 550001, China;  
2. GuiYang College of Traditional Chinese Medicine, Guiyang 550002, China;  
3. Affiliated Hospital of GuiYang Medical College, Guiyang 550001, China)

**[Abstract]** **Objective:**To study the dosage of clinical prescription in surgery of traditional Chinese medicine (TCM) based on the data from two affiliated hospital of Guiyang college of TCM, and clear the situation and characteristics of the dosage of Chinese cut crude drug in Guiyang city. **Method:** The methods of stratified sampling and random sampling were used to investigate 5 327 broth prescriptions of TCM for surgery. We constructed the database, then applied Weka KDD software to analyze. **Result:** We identified the frequency and clinical dosage

**[收稿日期]** 2011-07-07

**[基金项目]** 贵州省中医药管理局项目(QZYY2010-17);国家科技基础条件平台项目(2004DEA71170)

**[第一作者]** 李玲,副主任药师,从事医院药房管理工作,Tel:13809436030,E-mail:ll022388@139.com

**[通讯作者]** \*周涛,副教授,从事生药专业的研究与教学,Tel:0851-5622506,E-mail:taozhou88@163.com

[8] 祁金文,毛小红,马珂. 注射用血塞通在不同输液中不溶性微粒的考察[J]. 中国医院药学杂志,2007,27(9):1313.

[9] 王晓玲,翟丽华,邓平. 复方丹参注射液引起输液反应的原因分析[J]. 护士进修杂志,2006,21(4):384.

[10] 刘静,黄祥,王玉荣. 542 例中药注射剂不良反应分析[J]. 中国医院用药评价与分析,2005,5(5):307.

[11] 李文杰,李慧. 中药注射剂与某些抗菌药物不易配伍应用[J]. 中国药业,2006,15(9):23.

[12] 范利. 关注老年心血管病的合理用药[J]. 中华老年心脑血管病杂志,2007,9(9):578.

[13] 夏芳,陈孝银. 中西药物并用对细胞色素 P450 酶系的影响[J]. 中国中西医结合杂志,2004,24(9):862.

[14] 范岚,谢海棠,周宏灏. 中西药合用治疗肿瘤的相互作用及其机制探讨[J]. 中国临床药理学与治疗学,2007,12(2):134.

[责任编辑 何伟]