

注射用丹参不良反应报告

李昊娟¹, 农一兵², 林谦^{2*}

(1. 北京中医药大学, 北京 100029; 2. 北京中医药大学附属东方医院, 北京 100078)

[摘要] **目的:**探讨注射用丹参引起出血事件的风险,为临床提供可靠的安全性数据。**方法:**检索中国生物医学文献数据库(CBM),检索式为“注射用丹参 or 丹参粉针和不良反应 or 不良事件 or 副作用 or 出血 or 凝血 or 血凝”,检索 1979 年 1 月至 2009 年 8 月,检索有注射用丹参不良反应报告的文献。**结果:**①检索到 1 659 篇文献,纳入统计文献 86 篇。其中共报道有不良反应病例 7 900 例,涉及注射用丹参不良反应病例 395 例(0.05%)。不良反应病例原发疾病以心脑血管病为主(58.1%)。②不良事件类型:出血 16 篇(18.6%)、皮疹 14 篇(16.3%)、休克、死亡各 7 篇(8.1%)。**结论:**病例报告注射用丹参引起不良事件及出血事件比例较低。

[关键词] 注射用丹参病例报告;不良反应;出血事件

[中图分类号] R288 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2011)24-0240-03

Case Report on Adverse Reaction and Bleeding Event Induced by Danshen Injection

LI Hao-wa¹, NONG Yi-bing², LIN Qian^{2*}

(1. Beijing University of Chinese Medicine, Beijing, 100029, China;

2. Dongfang Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100078, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate bleeding risk induced by Danshen injection, and to provide safety data for clinical treatment. **Method:** Chinese biological medical disc (CBM) was searched by the formulae of ‘Salvia miltiorrhiza injection’ or ‘injection powder’ and ‘side effects’ or ‘adverse events’ or ‘bleeding’ or ‘blood clotting’ or ‘coagulation’, with duration from 1979.01-2009.08 for the literatures with Danshen injection adverse reaction case report. **Result:** ① A number of 1659 documents is retrieved and 86 medical reports are selected. Among them, 86 cases in the literature reported 7 900 cases of adverse reactions, involving 395 cases of Danshen injection cases (0.05%). The primary diseases of adverse reaction cases are mainly cardiovascular disease and cerebrovascular disease (58.1%). ② Adverse events include bleeding 16 records (18.6%), rash 14 records (16.3%) and shock and death each 7 records (8.1%). **Conclusion:** The reports indicates that the ratio of adverse events and bleeding events induced by Danshen injection is low.

[Key words] Danshen injection; case report; adverse reaction; bleeding event

丹参是治疗胸痹心痛的要药,具有活血化瘀的作用。

注射用丹参是丹参的精提物,主要用于治疗冠心病心绞痛,是治疗冠心病(ACS)的常用药物。在临床实践中,注射用丹参已被广泛应用,但其发生不良事件,尤其是发生出血事件的综合情况在既往文献中报道并非详尽,故本文对既往文献病例报告中注射用丹参发生不良事件及出血事件情况进行分析,为其在临床治疗中的使用提供安全可靠的数据资料。

[收稿日期] 2011-08-16

[基金项目] 首都医学科技发展基金项目(SF-2007-Ⅲ-07)

[第一作者] 李昊娟,博士, Tel: 13811510622, E-mail: penghaowa@sohu.com

[通讯作者] *林谦,主任医师,从事中西医结合治疗心脑血管病, Tel: 010-67689611, E-mail: linqian62@126.com

1 方法

1.1 文献检索 信息来源于中国生物医学文献数据库

(CBM)。检索式为:注射用丹参 or 丹参粉针和不良反应 or 不良事件 or 副作用 or 出血 or 凝血 or 血凝,检索年限:1979年1月至2009年8月。

1.2 文献筛选

1.2.1 通过阅读中文标题和摘要,依据标准进行初筛,筛选出应纳入和排除的文献,对难以明确的文献先归入文献范围。

1.2.2 获取应纳入文献的全文,通过阅读全文最终决定是否纳入。

1.3 文献研究 阅读纳入文献的全文,按照文献的基本类别(临床研究、实验研究、理论研究)建立数据库。其中临床研究包括临床观察及临床试验(其中包含病例报告),实验研究包括药代动力学及药效学,理论研究包括经验探讨及综述。

1.4 数据格式

1.4.1 病例报告及文献数据库 收集病例的年龄、性别、原发疾病、不良反应的类型、出现的时间、合并的用药和不良反应的处理等信息。

1.4.2 注射用丹参不良反应研究文献数据库 记录各文献的类型(临床研究、实验研究、理论研究等)、出处、标题、作者、刊出时间、研究方法、报告的病例数、不良事件的类型、不良事件持续事件、处理方法等。

1.5 数据整理和分析 用 Microsoft Access2003 软件建立数据库,最后用 SPSS 17.0 软件,进行描述性统计。

2 结果

2.1 文献检索和筛选 在 CBM 中共检索到1 659篇文献,阅读题名和摘要进行初筛,对 502 篇文献进行 2 次筛选,即依据全文进行筛选。初筛中剔除的文献为从题名或摘要中明显看出研究内容为非注射用丹参的文献。502 篇文献的全文全部通过电子检索或手检获得。经过阅读全文,剔除 11 篇重复发表的文献,最终入选数据库的文献为 491 篇。按照文献类型,理论研究 58 篇,实验研究 32 篇,临床研究 401 篇。

2.2 病例报告纳入标准 ①研究对象不设限;②临床研究;③对随机和对照不设限;④报告不良反应病例。按上述标准共纳入 127 篇,排除因合并使用其他活血化瘀中药治疗 5 篇,未明确报告合并药物 36 篇,纳入统计不良反应病例报告共 86 篇。

2.3 不良反应病例报告

2.3.1 病例报告数分析 见表 1。

在以上检索中,报告不良反应总数7 900例,其中注射用丹参不良反应病例报告 395 例,占总数 0.05%。既往文献报道丹参引起不良反应发生率为 1.22%,中药注射液引起不良反应发生率最低为 0.25%。发生不良反应病例报告例数以个例为主(54.65%),报道中注射用丹参发生不良反应比例较低。

表 1 注射用丹参不良反应病例数报告

注射用丹参不良 反应/例	报告文献 /篇	占总计/%
1~4	47	54.65
5~9	23	26.75
10~19	5	5.81
20~29	3	3.49
30~	1	1.16
未具体说明	7	8.14
总计	86	100.00

2.3.2 原发疾病分类 根据各文献研究原发病进行分类,感染、乙型脑炎、盆腔炎、系统性红斑狼疮、突发性耳聋、颈椎病、活动期肺结核、视网膜病变、银屑病、偏头痛及产后疾病统归类为其他疾病。见表 2。

表 2 注射用丹参不良反应病例报告原发疾病分析

原发疾病	出现频率	比例/%
癌症	3	3.5
肝脏	8	9.3
呼吸	4	4.6
脑血管	38	44.2
肾脏	3	3.5
糖尿病	3	3.5
心血管	12	13.9
血管病变	3	3.5
血液	1	1.2
其他	11	12.8
合计	86	100.0

病例报告的文献中,涉及疾病种类多样,以研究心、脑血管疾病文献最多,共计 50 篇,占 58.1%。

2.3.3 不良事件类型分类 不良事件简要分为以下 5 类,以有无出血事件为重点,休克主要为过敏性休克;死亡包括心脑血管严重事件引起的死亡;其他不良事件包括肝肾功能受损、粒细胞减少、消化道反应等。86 篇文献中报告不良反应病例分类见表 3。

表 3 注射用丹参不良反应病例报告不良反应类型分析

不良反应 类型	出现频率 /次	占总不良 反应/%	纳入文献 总数/篇	占纳入统计 文献比例/%
出血	16	17.4	86	18.6
皮疹	14	15.2		16.3
休克	7	7.6		8.1
死亡	7	7.6		8.1
其他	48	52.2		55.8
总计	92	100.0		-

2.3.4 不良事件分类与不良事件相关性 不良事件与使用注射用丹参的相关性结果如下:出血事件可能有关、肯定有关各 1 篇(2.3%),可能无关 8 篇,无关 6 篇;皮疹可能有关 4 篇,可能无关 8 篇,无关 2 篇;休克可能有关 6 篇,可能无关 1 篇;死亡可能有关 1 篇,可能无关 4 篇,无关 2 篇;其他事件可能有关 2 篇,可能无关 29 篇,无关 14 篇,无法判定 3 篇。

3 讨论

丹参具有多途径、多层次的抗血栓作用^[1]。对于注射用丹参本身质量的分析研究^[2]表明市售的注射用丹参均含有大量鞣质,能使血浆蛋白沉淀,使红细胞变形、破裂、细胞量减少。有实验研究^[3]显示 96 批注射用丹参中 6 批(6.3%)样品中检出丹参抗原活性杂质,不同企业及相同企业不同批次样品中的丹参抗原活性杂质的残留情况具有随机性,提示目前的丹参水溶性组分的提取工艺不能保证彻底去除丹参抗原活性杂质。除了注射用丹参的制作工艺不足会引起不良反应外,注射用丹参与其他药物合用也会引发不良反应。据报道,注射用丹参与维生素 C 注射液合用,易发生氧化还原反应,导致两者疗效减退或作用消失^[4];与维生素 K、凝血酶类等抗纤溶药物合用会产生拮抗作用,降低止血药的疗效^[4]。还有研究表明注射用丹参与抗癌药,如环磷酰胺、氟尿嘧啶、阿糖胞苷等合用,未见明显增效作用,且不同方式给药能促进恶性肿瘤转移^[5]。与阿托品合用时,因阿托品为阻断 M-胆碱能受体的抗胆碱药,具有解除迷走神经对心脏的抑制而使心率加速的作用,丹参具有降低血压的效应,能被阿托品所阻断,从而减低丹参的药效^[5]。

综合文献研究不良反应病例报告的结果,注射用丹参可引起出血、皮疹、休克、死亡及其他等不良事件。大量研究也表明,静滴注射用丹参时可引起室性心律失常^[6]、过敏性休克^[7,8]、肢体剧痛^[9]、静脉炎^[10]、肝脏损害等毒副反应^[11-12]。文献研究报告使用注射用丹参患者出现不良反应的共有 86 篇,7 900 例,研究以心、脑血管疾病为主(58.1%),涉及注射用丹参的不良反应病例 395 例,占病例报告总数 0.05%,其中报告不良反应例数在 10 例以内的文献共有 70 篇(81.4%);有 16 篇提到使用注射用丹参患者出现出血不良事件,占纳入统计文献的 18.6%,出血事件可能或者肯定与使用注射用丹参相关的有 2 篇(2.3%)。由此看来,报道注

射用丹参不良反应的文献涉及病例数较少,且发生出血事件的不良反应报告的文献更少,由于文献在报道不良反应发生事件中描述简单,无法准确判定出血等不良事件的发生是否与使用注射用丹参有关,由以上分析目前可以得出使用注射用丹参发生出血不良事件的比例较低,但鉴于文献本身的质量问题,其结果有待进一步研究。

[参考文献]

- [1] 沈映君. 中药药理学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2000:661.
- [2] 袁璐,苏桂兰,胡冠时. 丹参及复方注射用丹参质量分析研究[J]. 中草药,1994,25(6):299.
- [3] 胡昌勤,许明哲,马越,等. 含丹参的中药注射液中过敏性杂质的检测[J]. 药学学报,2008,43(5):518.
- [4] 牛继红,李庆辉. 中西医配伍的不良相互作用[J]. 中国中医药信息杂志,2003,10(3):76.
- [5] 高玉萍. 注射用丹参的合理用药与配伍禁忌[J]. 世界今日医学杂志,2006,7(5):242.
- [6] 邵自强,焦劲松,薛爽,等. 葛根素注射液治疗脑梗死 2500 例[J]. 医药导报,2006,25(6):517.
- [7] 吴万征,陈华萍. 丹参素研究概况[J]. 广东微量元素科学,2001,8(3):17.
- [8] 叶任高,陆再英. 内科学[M]. 6 版. 北京:人民卫生出版社, 2006: 272.
- [9] 彭招华,袁吕明,韩民立. 丹参的药理作用研究概况[J]. 中药材,2001,24(9):690.
- [10] 江亮,郑晓东,易飞. 杏丁注射液治疗急性脑梗死 50 例临床观察[J]. 实用临床医学,2008,9(7):23.
- [11] 樊丽芳. 中西医结合治疗短暂性脑缺血发作的临床观察[J]. 中国现代医生,2008,46(26):133.
- [12] 王兆宏,杜寿龙. 稳心颗粒与丹红注射液联合治疗心力衰竭合并过早搏动 46 例[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2008,6(7):842.

[责任编辑 何伟]