

## 喜炎平注射剂不良反应文献的系统评价

王燕萍\*, 焦凯, 何忠芳  
(兰州大学第一医院, 兰州 730000)

**[摘要]** **目的:**了解喜炎平注射剂不良反应的发生情况及其相关因素,探索药品上市后不良反应再评价的方法。**方法:**收集静脉滴注喜炎平注射剂不良反应文献资料,并分为同期对照临床研究、不良反应监测或病案系列报告、个案或典型病例报告 3 类,进行归类、整理、分析。**结果:**不同研究方法显示喜炎平注射剂平均不良反应发生率为 2.02%,不良反应类型以变态反应为主,且发现多种说明书记载以外的罕见类型;在 121 例个案报道中,0~10 岁儿童是高发人群,不良反应发生率为 45.45%;过敏性体质或有过敏史患者易发生不良反应,占 10.74%;不良反应发生时间多为用药后 30 min 内,占 54.55%;在不良反应治疗与转归中,除 1 例有基础疾病与过敏史患者死亡外,其余均经治疗痊愈。**结论:**规范喜炎平注射剂的临床合理使用,尽量减少不良反应的发生;针对有效可利用的文献报告情况,建议临床研究者应尽量详细报告所研究药物的不良反应情况,提高文献质量。

**[关键词]** 喜炎平注射剂;药品不良反应;系统评价;上市后再评价

**[中图分类号]** R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2011)24-0236-04

## Systematic Evaluation of Adverse Drug Reactions of Xiyanping Injection From Documents

WANG Yan-ping\*, JIAO Kai, HE Zhong-fang  
(First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China)

**[Abstract]** **Objective:** To find out the occurrence rate of adverse drug reactions (ADR) following the intravenous administration of Xiyanping Injection and to understand the relative factors such as the type and constitution of ADR. To preliminarily explore the methods for reevaluation of the drug after marketing. **Method:** A comprehensive collection of literature was classified into 3 categories, synchronous clinical study, monitoring of ADR and analysis of medical records, as well as individual or typical case reports. **Result:** Different study methods indicated that the mean occurrence rate of ADR in Xiyanping Injection was 2.02%; ADR manifested mainly as anaphylactic reaction. In addition, a variety of rare types of ADR was discovered, which was not indicated in the instructions of the product. **Conclusion:** The ADR of Xiyanping injection represented mainly as anaphylactic reaction, especially with anaphylactic shock.

**[Key words]** Xiyanping injection; adverse drug reaction (ADR); systematic evaluation; reevaluation after appeared on market

喜炎平注射液系纯中药制剂,其主要成分为穿心莲内酯

磺化物,功能主治为清热解毒、止咳止痢,用于支气管炎、扁桃体炎、细菌性痢疾等,常用于上呼吸道感染。随着该药在临床上的广泛使用,其不良反应的报告也日益增加,并有严重不良反应的出现。从文献报道的情况看<sup>[1-3]</sup>,该药物的不良反应发生率为 0%~3%,其涉及的内容包括变态反应、消化系统反应、呼吸系统反应等。为进一步阐明该制剂的不良反应概况,更好地指导临床合理用药,本文收集了近年来公开报道的有关文献,对其不良反应进行系统性评价。

**[收稿日期]** 20110515(008)

**[通讯作者]** \*王燕萍,硕士,副主任药师,从事临床药学及药物分析研究, Tel: 13088715500, E-mail: wangyp317@sina.com

## 1 资料与方法

**1.1 文献查找** 以“喜炎平”为题名或关键词,查找 1975 - 2010 年国内 3 个主要的光盘数据库:重庆维普中文科技期刊全文数据库、中国期刊全文数据库以及中国生物医学文献光盘数据库,并以“Xiyanning”为关键词检索 Medline 数据库。对所查找的相关文献资料分为同期对照临床研究或观察报告、不良反应监测和病案系列报告、个案或典型病例报告 3 类文献进行汇总分析。

**1.2 纳入标准** ① 同期对照临床研究或观察报告:主要干预措施为喜炎平注射液的同时对照的临床研究或观察报告。② 不良反应监测和病案系列报告:静脉滴注喜炎平注射剂的患者中有若干例发生了不良反应的、无对照的非比较性研究。③ 个案或典型病例报告:详尽记录了单个或多个病例使用喜炎平注射剂后发生不良反应的患者基本情况、具体表现等无对照的非比较性研究。

**1.3 排除标准** ① 同期对照临床研究或观察报告:合并使用其他中药或西药注射剂且无法判断不良反应因果关系者、文摘类报告、重复发表文献。② 不良反应监测和病案系列报告:未报告使用喜炎平注射剂总人数、所致不良反应具体例数、使用不当(如剂量过大、浓度过高、滴速过快等)所致不良反应及重复发表文献。③ 个案或典型病例报告:合并使用其他药物或合并与喜炎平注射剂不良反应类型一样的症状的某些疾病,而无法判断不良反应因果关系者及重复发表文献。

**1.4 资料收集** 按上述检索策略得到有关文献 337 篇,逐篇阅读文章摘要符合上述纳入标准及排除标准,共有 187 篇文献入选。按照同期对照临床研究或观察报告、不良反应监测和病案系列报告、个案或典型病例报告 3 类文献分别进行汇总分析。将文献整理和评价内容的相关信息输入 Excel 工作表,进行数据整理、核对、合并,确认无误后进行分析,计算喜炎平注射剂不良反应的发生率,据此估算其不良反应的平均报告发生率,描述不良反应的发生类型及其构成。

## 2 结果

**2.1 同期对照临床研究或观察报告类文献** 共检出相关题录 233 篇,按照纳入和排除标准,共有 156 篇入选。入选文献对不良反应发生情况的描述见表 1。在具体描述不良反应的发生情况的 57 篇文献中,53 篇提及有“随机”分组,除 1 篇按入院顺序随机,其余均未对随机步骤说明;42 篇文献进行了组间均衡性比较后描述为“两组具有可比性或差异无显著性”。文中提到“随机”、“均衡可比”二者之一或二者均有的文献 76 篇,其中 13 篇报告为“未发生不良反应”,报告不良反应发生总数为 64 例,使用药物的总人数为 3 889 人,不良反应发生率为 1.65%。其中 45 例为过敏性反应,12 例为消化系统不良反应,大部分症状较轻,一例为过敏性休克,经抢救后缓解。

**2.2 不良反应监测和病案系列报告类文献** 共检出相关题

表 1 156 篇文献对不良反应情况的描述

对不良反应的描述	文献数/篇	构成比/%
无不良反应记录或描述不具体	99	63.46
未提及不良反应发生情况	42	26.92
未发现明显或严重不良反应	33	21.15
不良反应较轻	24	15.38
具体描述不良反应的发生情况	57	36.54
报告了不良反应的具体例数	41	26.28
未发现任何不良反应	13	8.33
有数字报告但没说清何药引起	3	1.92

录 5 篇,获得符合纳入和排除标准的文献有 3 篇。本类文献涉及使用药物总人数为 2 477 人,发生不良反应 59 例,不良反应发生率为 2.38%。主要表现为过敏反应(占不良反应的 83.33%),其次为消化系统反应(占不良反应的 12.23%),所有不良反应经立即停药及处理后均治愈,无后遗症出现及导致死亡<sup>[4-6]</sup>。

**2.3 个案或典型病例报告类文献** 共检出相关题录 32 篇,获得符合纳入和排除标准的文献有 28 篇。不良反应病例共 121 例。将纳入统计分析的不良反应按患者性别及年龄分布、不良反应类型及主要临床表现、药物过敏史与家族过敏史、过敏性休克发生的时间、不良反应治疗与转归等分别进行统计与分析。

**2.3.1 性别及年龄分布** 121 例不良反应中,男性 61 例,女性 60 例,年龄最小 4 个月,最大 78 岁。其中年龄不详者 35 例,0~10 岁儿童为不良反应的高发人群,占已知年龄组病例的 63.95%,见表 2。

表 2 患者性别、年龄分布

年龄/岁	男/例	女/例	总例数	构成比/%
0~10	30	25	55	45.45
11~40	2	3	5	4.13
41~60	1	5	6	4.96
>60	8	12	20	16.53
不详	20	15	35	28.93
合计	61	60	121	100.00

**2.3.2 不良反应类型及主要临床表现** 121 例不良反应病例共发生不良反应 176 例次,大部分表现为过敏反应,而其他系统表现多为伴随症状,其中过敏反应、消化系统反应、呼吸系统反应的构成比依次排在前 3 位。喜炎平注射液致不良反应类型及主要临床症状见表 3。

**2.3.3 药物过敏史与家族过敏史** 121 例不良反应患者中,2 例患者为过敏性体质<sup>[11]</sup>,11 例患者存在药物过敏史,其中对青霉素过敏的 6 例,头孢类药物过敏的 3 例,磺胺类药物过敏的 1 例,对中成药针剂莲必治注射液过敏的 1 例。

表 3 喜炎平注射液致不良反应类型及主要临床症状

不良反应类型	例数	所占比例/%	主要临床表现
严重过敏样反应 <sup>[7-15]</sup>	8	4.55	心慌、出汗、头晕腹痛，面部细汗，口干，短时意识反应迟钝并伴出冷汗、四肢强制性惊厥等现象，精神萎靡、面色苍白、四肢湿冷、血压轻度下降
过敏性休克 <sup>[7-18]</sup>	37	21.02	胸闷、心慌、气短、继而呼吸困难，口唇发紫，四肢发麻，发冷颤抖，血压下降、神志不清精神萎靡、面色苍白、四肢湿冷
皮肤及其附件损害 <sup>[6-21]</sup>	90	51.36	皮肤黏膜损害为主，主要表现为面色潮红，局部及全身皮肤出现密集丘疹以四肢、前胸、后背为重，呈风团状伴灼热感。出现皮疹、荨麻疹、风团样红疹，四肢血管神经性水肿，眼睑、颜面浮肿明显，上下唇水肿发凉，手足指、趾轻度水肿
消化系统 <sup>[8,5,11]</sup>	21	11.92	阵发性腹痛，听诊均肠鸣音亢进。腹泻、排水样便、恶心、剧烈呕吐
呼吸系统 <sup>[6-18]</sup>	18	10.23	咽喉部紧缩感，胸闷，气短，口干舌燥，咳嗽，气促，憋气、双肺可闻及大量哮鸣音
药物热 <sup>[24]</sup>	1	0.57	烦躁不安，体温升高异常
过敏致死亡 <sup>[24]</sup>	1	0.57	呼吸困难，且伴有晕厥，意识丧失等后抢救无效死亡

**2.3.4 不良反应发生的时间** 不良反应发生时间最快为用药后 0.5 min,其中用药 30 min 内出现不良反应的有 66 例,占 54.55%;30 min 后出现不良反应的为 7 例,其余不良反应发生的具体时间不详,4 例为迟发性过敏反应,患者用药后立即出现过敏样反应,给予对症治疗后,3 例相隔 1 个 h 后,1 例相隔 57 h 后再次出现过敏性休克,并且症状出现得更严重。

**2.3.5 不良反应治疗与转归** 患者发生不良反应后,多采用立即停药,给予地塞米松、肾上腺素、葡萄糖酸钙、多巴胺,较严重者给予吸氧扩容等治疗。经治疗后,除 1 例有糖尿病史并对磺胺药物过敏患者死亡外<sup>[23]</sup>,其余患者均好转痊愈。

### 3 分析与讨论

**3.1 喜炎平注射剂不良反应发生情况及相关因素分析** 喜炎平注射剂作为一种中药制剂,在临床应用过程中取得较好的疗效,特别在病毒性感染疾病的治疗和儿科中应用较为广泛。随着该药临床应用的增多,其不良反应的报道也逐渐引起人们的重视。从本次调查的文献数量上来看同期对照临床研究或观察报告类文献较多,符合标准的有 156 篇,但多是关注其临床疗效,对不良反应详细报道较少,不良反应发生率为 1.65%。不良反应监测和病案系列报告类文献有 3 篇,用药人数为 2 477,不良反应发生率为 2.38%。个案或典型病例报告类文献有 28 篇,不良反应病例共 121 例。对不良反应发生类型分析,3 类文献分析结果均以过敏性反应为主,并且出现了许多说明书以外的不良反应类型。在个案或典型病例报告类文献进行相关因素分析,可见性别与不良反应关系不大,但 0~10 岁儿童是高发人群,不良反应发生率为 45.45%;121 例患者中有 13 例为过敏性体质或有过敏史,占 10.74%;不良反应发生时间多为用药后 30 min 内,占 54.55%;在不良反应治疗与转归中,除 1 例有基础疾病与过敏史患者死亡外,其余均经治疗痊愈。

**3.2 喜炎平注射液致过敏的可能发病机制** 喜炎平注射液

主要成分为穿心莲内酯磺化物,其注射液含有的多种蛋白质成分是产生变态反应的基础,因其含有生物大分子物质,静脉滴注后,未除尽的半抗原物质与血浆蛋白结合形成抗原-抗体复合物,激活补体产生过敏毒素,使肥大细胞、嗜碱性粒细胞和血小板活化,释放组胺等炎症介质<sup>[26]</sup>,引起局部水肿,同时吸引中性粒细胞聚集,释放蛋白水解酶、胶原酶、弹性纤维酶和碱性蛋白等,引起血管和周围组织细胞损伤,进而通过细胞溶解作用使损伤进一步加重,导致严重过敏反应,甚至引起死亡。对于中药注射剂,pH 或与其他注射剂联用都会引起不溶性微粒的形成,输液中的不溶性微粒对制剂质量的影响很大,若微粒被注入人体,会引起热原样反应和过敏样反应。

### 4 建议

喜炎平注射剂的不良反应以过敏反应为主,用药前详细询问患者是否过敏体质、有无药物过敏史,对于过敏体质或有药物过敏史的患者,应慎重用药,并密切关注用药过程中有无过敏反应发生。

由于儿童是不良反应的高发人群,对儿童用药者更应密切监测,尤其是用药最初的 30 min 以及用药后的 5 h 内,发现问题应及时处理。

建立和健全药品不良反应监测和报告制度,对于说明书以外出现的不良反应更应关注及时报告,提高医生护士对相关反应的警觉性。

在文献调查时发现大多报告文献不够规范,质量有待提高,比较性临床研究文献中大多无不良反应记录,或仅描述发生类型和例数,极少提及严重程度,除个案报道外,基本没有不良反应发生者的性别、年龄、临床用药情况等记录。建议提高文献质量,以备全面考察综合评价药物不良反应,用于上市后药品的安全性再评价,为进一步的前瞻性研究提供依据。

## [参考文献]

- [1] 吕艳. 喜炎平注射液治疗急性上呼吸道感染临床疗效观察[J]. 中国现代药物应用, 2010,24(4):146.
- [2] 张德根. 喜炎平注射液致过敏反应文献分析[J]. 实用药物与临床, 2007,10(5):294.
- [3] 郑加嘉,杨小娟,杨万欢. 喜炎平注射液 1089 例临床用药不良反应分析[J]. 中国医药导报, 2006,23(3):107.
- [4] 高兆容. 喜炎平注射液致不良反应 25 例分析[J]. 广西医学, 2007,29(12):1926.
- [5] 左蜀媛,毕立刚. 喜炎平致肠痉挛 11 例分析[J]. 实用中医药杂志, 2002,18(3):45.
- [6] 张云颖. 喜炎平注射液致严重过敏反应 1 例[J]. 中国实用医药, 2010,35(5):152.
- [7] 李晓菊,季红英,姜燕. 中药注射剂喜炎平的不良反应 12 例临床分析[J]. 中医中药, 2009,28(34):107.
- [8] 李永辉,姜淑君,邓芙蓉. 静脉滴注喜炎平致神经精神症状 3 例[J]. 医药产业资讯, 2005,8(6):2.
- [9] 陈波. 静滴喜炎平注射液致过敏反应 1 例[J]. 中国中医急症, 2008,11(4):561.
- [10] 申翠平,段云飞,申竹萍. 喜炎平注射液治疗小儿上呼吸道感染临床观察[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2010,31(22):3602.
- [11] 徐益民. 喜炎平致过敏反应 6 例[J]. 现代预防医学, 2008,35(6):1196.
- [12] 马冠群,邝俊健. 109 例喜炎平注射液不良反应文献分析[J]. 中国药物警戒, 2010,7(9):558.
- [13] 董芳. 静脉滴注喜炎平致过敏性休克 1 例[J]. 新疆中医药, 2004,22(4):21.
- [14] 张新荣,黄成蓉. 喜炎平注射液致过敏反应 12 例[J]. 中国药师, 2008,11(8):973.
- [15] 左玉芝,岳红霞. 静滴喜炎平致过敏反应 1 例[J]. 中国中医急症, 2008,17(7):1013.
- [16] 郝晓洁,刘革光. 静滴喜炎平致过敏性休克 1 例[J]. 中国医药导报, 2006,26(3):159.
- [17] 郭菁华. 静滴喜炎平注射液致迟发性过敏反应 1 例[J]. 中国医疗前沿, 2009,13(4):83.
- [18] 赵雪金. 静滴喜炎平注射液致迟发性过敏反应 1 例[J]. 中国实用护理杂志, 2005,21(7):56.
- [19] 陈波. 静滴喜炎平注射液致过敏反应 1 例[J]. 中国中医急症, 2008,17(4):561.
- [20] 王翠玲,张宁. 喜炎平过敏 1 例[J]. 临床荟萃, 2006,21(6):392.
- [21] 张中利,顾红. 喜炎平致速发性过敏反应二例报告[J]. 临床误诊误治, 2004,17(8):593.
- [22] 董芳,刘光增. 喜炎平注射液致变态反应 1 例[J]. 中国实用乡村医生杂志, 2008,15(7):15.
- [23] 于宏. 喜炎平注射液致过敏死亡[J]. 药物不良反应杂志, 2003,5(6):401.
- [24] 乔华玲,于旭云. 喜炎平注射液致过敏性休克 1 例[J]. 护理研究, 2004,18(8):1406.
- [25] 李向平,郭庭江,李电明,等. 喜炎平注射液致严重过敏 1 例[J]. 中国药师, 2007,10(6):543.
- [26] 王林丽,愈稼. 穿心莲及其制剂的药理作用和临床研究进展[J]. 中国药业, 2003,12(10):72.

[责任编辑 邹晓翠]