

## 血必净注射液类过敏反应及合理用药方法

易艳<sup>1</sup>, 李春英<sup>1</sup>, 张宇实<sup>1</sup>, 赵雍<sup>1</sup>, 张桂萍<sup>2</sup>, 韩佳寅<sup>1</sup>, 田婧卓<sup>1</sup>, 王连媚<sup>1</sup>, 潘辰<sup>1</sup>,  
刘素彦<sup>1</sup>, 梁爱华<sup>1\*</sup>

(1. 中国中医科学院中药研究所, 中药鉴定与安全性检测评估北京市重点实验室, 创新天然药物与中药注射剂国家重点实验室, 北京 100700; 2. 天津红日药业股份有限公司, 天津 301700)

**[摘要]** **目的:**探讨血必净注射液(XBJJ)不良反应是否以类过敏反应为主,并挖掘其可能引起类过敏反应的影响因素。**方法:**借助小鼠类过敏反应模型,分别选取XBJJ临床最高浓度的0.5,1,2倍进行类过敏反应研究,以判断不同浓度XBJJ是否诱发小鼠类过敏反应;比较配制后存放不同时间的XBJJ诱发小鼠类过敏反应是否存在差异,具体为配制XBJJ到不同浓度后,分别存放10 min,2.5 h,6 h,24 h后再给小鼠尾静脉注射;最后选取3 s,45 s,90 s 3个推注时间进行XBJJ注射,再对不同注射速度的XBJJ诱发小鼠类过敏反应差异进行比较。**结果:**XBJJ在药物浓度高于临床推荐浓度时会诱发小鼠类过敏反应;与配制后存放10 min比较,随着存放时间的延长,相同浓度XBJJ诱发小鼠类过敏反应的加重;另外,当XBJJ以3 s注射完时(注射速度达0.083 mL·s<sup>-1</sup>),其产生的类过敏反应最强。**结论:**XBJJ诱发的不良反应以类过敏反应为主。XBJJ配制后存放时间过长和注射速度过快,都会导致其诱发小鼠类过敏反应加重。XBJJ临床使用时,应严格按照药品使用说明书推荐的用法、用量、配制浓度、滴注速度,并现用现配,合理用药,对于提高XBJJ的用药安全性具有积极意义。

**[关键词]** 血必净注射液; 不良反应; 类过敏反应; 合理用药

**[中图分类号]** R22;R242;R2-031;R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2021)05-0077-07

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.20212522

**[网络出版地址]** <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20201105.1502.004.html>

**[网络出版日期]** 2020-11-6 13:18

### Pseudoallergic Reactions of Xuebijing Injection and Its Rational Drug Use

YI Yan<sup>1</sup>, LI Chun-ying<sup>1</sup>, ZHANG Yu-shi<sup>1</sup>, ZHAO Yong<sup>1</sup>, ZHANG Gui-ping<sup>2</sup>, HAN Jia-yin<sup>1</sup>,  
TIAN Jing-zhuo<sup>1</sup>, WANG Lian-mei<sup>1</sup>, PAN Chen<sup>1</sup>, LIU Su-yan<sup>1</sup>, LIANG Ai-hua<sup>1\*</sup>

(1. State Key Laboratory of Innovative Natural Medicine and Traditional Chinese Medicine (TCM) Injections, Key Laboratory of Beijing for Identification and Safety of TCM, Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China;  
2. Tianjin Chase Sun Pharmaceutical Co. Ltd., Tianjin 301700, China)

**[Abstract]** **Objective:** To investigate whether the adverse reactions of Xuebijing injection (XBJJ) are mainly pseudoallergic reactions and explore the influencing factors of its pseudoallergic reactions. **Method:** Mouse model of pseudoallergic reaction was used to study the anaphylactoid reaction of XBJJ which at 0.5, 1 and 2 times of the highest clinical concentration. Next, we compared the differences in pseudoallergic reactions caused by XBJJ for different storage times after preparation. Specifically, XBJJ was prepared into different concentrations, stored for 10 minutes, 2.5 hours, 6 hours and 24 hours, and then injected into the tail vein of mice. Finally, three different injection speeds of 3 seconds, 45 seconds and 90 seconds were selected for XBJJ injection,

**[收稿日期]** 20200707(024)

**[基金项目]** 国家“重大新药创制”科技重大专项(2014ZX09201022-004,2015ZX09501004-003-001,2018ZX09101002-003);中国中医科学院自选课题项目(Z2014036,ZZ2014023,ZXKT15031);中国中医科学院中医药“一带一路”合作专项(GH201919)

**[第一作者]** 易艳,博士,副研究员,从事中药药理学与毒理学研究,E-mail:yyi@icmm.ac.cn

**[通信作者]** \*梁爱华,研究员,博士生导师,从事中药药理学与毒理学研究,Tel:010-84035683,E-mail:ahliang@icmm.ac.cn

and then the differences in the pseudoallergic reactions induced by XBJJ in mice under different injection speeds were compared. **Result:** XBJJ induces pseudoallergic reactions in mice when the drug concentration is higher than the clinically recommended concentration. Compared with storage for 10 minutes after preparation, the degree of pseudoallergic reaction in mice induced by the same concentration of XBJJ increased with the extension of storage time. In addition, when XBJJ was injected in 3 s (the injection rate was  $0.083 \text{ mL} \cdot \text{s}^{-1}$ ), it produced the strongest pseudoallergic reaction. **Conclusion:** The adverse reactions induced by XBJJ are mainly pseudoallergic reactions. Excessive storage time after preparation and fast injection speed of XBJJ will lead to aggravation of pseudoallergic reactions in mice. When XBJJ is used clinically, it should strictly follow the usage, dosage, concentration, and drip rate recommended in the drug instruction manual. Rational drug use is of positive significance for improving the safety of XBJJ.

**[Key words]** Xuebijing injection; adverse reaction; pseudoallergic reaction; rational administration of drug

血必净注射液(XBJJ)是以古方血府逐瘀汤为基础,按照现代中医药理论,以红花、赤芍、川芎、丹参、当归为主要原料药制成的中药注射液,具有化瘀解毒,即改善循环,减轻感染等功效。XBJJ是防治因感染、创伤和烧伤等引起的脓毒血症及多器官功能障碍综合征的一线临床用药,是中药注射剂中用于治疗危急重症的代表优势品种<sup>[1-4]</sup>。相关研究表明,XBJJ能够对冠状病毒导致的炎症因子风暴或者炎症反应有抑制作用,对冠状病毒也有一定的抑制作用<sup>[5]</sup>。

XBJJ疗效显著,临床文献Meta分析认为其安全性良好<sup>[6]</sup>,上市后的安全性研究发现XBJJ的不良反应发生率基本低于临床使用的1%。对其不良反应文献梳理发现,XBJJ不良反应主要表现为过敏样变态反应,以皮肤及其附件,呼吸系统和全身性损害表现为主,且大多数发生在用药30 min内<sup>[7-10]</sup>。目前认为XBJJ发生不良反应(ADR)的原因较复杂,但对其具体的性质,特点等尚还缺乏系统研究报道。本研究拟借助小鼠类过敏反应模型<sup>[11-12]</sup>,对XBJJ是否诱发小鼠类过敏反应进行探究。另外由于中药注射剂不良反应的发生很大程度与不合理用药有关,故本研究从药物浓度,配制后存放时间及注射速度3个方面对XBJJ诱发小鼠类过敏反应的风险进行筛查,进而了解临床使用过程中会诱发XBJJ发生类过敏发生的危险因素,以其寻找可靠的不良反应防治手段,提高安全性及临床合理用药提供参考。

## 1 材料

**1.1 供试品及试剂** XBJJ(天津红日药业有限公司,批号1303171);伊文思蓝(EB),甲酰胺,组胺(国药集团化学试剂有限公司,批号分别为

W20110325, F20120316, F20090423);0.9%氯化钠注射液(石家庄四药有限公司,批号120319407)。

**1.2 动物** 雄性SPF级ICR小鼠,体质量23~25 g,购于北京维通利华实验动物技术有限公司,合格证号SCXK(京)2012-0001。动物实验经中国中医科学院中药研究所伦理委员会批准,批准号20142002。所有动物于实验前适应性饲养1 d,温度20~23 °C,相对湿度为40%~70%,12 h明暗周期照明。动物自由饮用纯净水,喂饲小鼠颗粒饲料(北京市科奥协力饲料有限公司,批号20140106)。

**1.3 仪器** BSA3202s型动物天平(德国Sartorius集团);Varioskan LUX型酶标仪(美国Thermo Scientific公司)。

## 2 方法

**2.1 药物剂量、浓度设置** 根据说明书推荐,XBJJ最高给药剂量为每人 $100 \text{ mL} \cdot \text{d}^{-1}$ (治疗多器官功能失常综合征),最高用药浓度为注射液 $0.5 \text{ L} \cdot \text{L}^{-1}$ (XBJJ 100 mL加生理盐水100 mL静脉滴注)。人按平均体质量60 kg计,则XBJJ的最高给药剂量为 $1.67 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$ 。根据《药理学实验》<sup>[13]</sup>中人和动物间体表面积折算的等效剂量,则XBJJ的最大剂量换算成小鼠等效剂量为 $15.2 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$ ( $1.67 \times 9.1$ )。本研究中用于小鼠的XBJJ注射浓度为0.25(1/4原液),0.5(1/2原液), $1 \text{ L} \cdot \text{L}^{-1}$ (原液),分别相当于XBJJ临床最高浓度的0.5,1,2倍。由于本实验中XBJJ给药体积为 $10 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$ (小鼠),故3个XBJJ组的剂量分别为2.5,5,10  $\text{mL} \cdot \text{kg}^{-1}$ ,分别相当于XBJJ最高小鼠等效剂量的0.16,0.33,0.66倍。

**2.2 分组及XBJJ小鼠类过敏反应评价** 采用本实验室建立的小鼠类过敏实验模型<sup>[6-7]</sup>进行实验。各小鼠根据体质量随机分成正常组,组胺组,XBJJ低、

中、高浓度组,每组10只。给小鼠经尾静脉缓慢推注相应的受试物(生理盐水、组胺溶液, XBJJ 0.25, 0.5, 1 L·L<sup>-1</sup>) 10 mL·kg<sup>-1</sup>;随之静脉注射0.8% EB溶液10 mL·kg<sup>-1</sup>。给药后30 min,观察小鼠一般反应、耳廓蓝染的动物数(耳朵数目)、对耳蓝染面积进行评分(表1)。然后,脱颈椎处死小鼠,沿耳根剪下双

耳,剪碎,用甲酰胺溶液室温避光浸泡48 h,再用200目筛网过滤浸泡液,将滤液加入48孔培养板中,用酶标仪(波长610 nm)检测吸光度A。并用10 g·mL<sup>-1</sup> EB-甲酰胺溶液作为最高浓度,等差稀释作标准曲线,最后计算样本中EB含量来评价类过敏反应程度。

表1 类过敏反应评分和结果判断

Table 1 Score and judgment of pseudoallergic reaction

分值	耳廓蓝染面积	结果	阳性判断
0	双耳无蓝染	-	阴性
1	0<S≤1/8(耳廓蓝染面积占耳廓整体面积的1/8以内,下同)	-,+	可疑
2	1/8<S≤1/4	+	弱阳性
3	1/4<S≤1/2	++	阳性
4	1/2<S≤3/4	+++	强阳性
5	3/4<S≤1	++++	极强阳性

**2.3 小鼠分组及配制后不同存放时间的XBJJ小鼠类过敏反应评价** 配制XBJJ到0.5 L·L<sup>-1</sup>和开启XBJJ注射液原液(1 L·L<sup>-1</sup>),分别存放10 min, 2.5 h, 6 h, 24 h后(配制后的注射剂样品均按说明书要求存放于药品阴凉柜中,温度设置20℃,避光干燥),给小鼠尾静脉注射,观察其诱发的类过敏反应。小鼠按体质量随机分为16组,每组10只。各组注射相应受试物后,静脉注射0.8% EB溶液10 mL·kg<sup>-1</sup>。给药后30 min判断各组小鼠类过敏反应程度,具体方法同2.2项。

**2.4 小鼠分组及XBJJ不同注射速度的小鼠类过敏反应评价** 由于XBJJ说明书明确规定其注射时间为30~40 min,按100 mL药物剂量计算,即1 s注射0.04~0.06 mL。由于本小鼠模型无法复制临床静脉滴注过程,为了研究不同注射速度可能对XBJJ诱发小鼠类过敏反应的影响,本实验选取3 s, 45 s和90 s 3个推注时间来模拟临床注射速度。已知每只小鼠注射XBJJ的总体积平均为0.25 mL(小鼠平均体质量为25 g,注射体积为10 mL·kg<sup>-1</sup>),则注射速度分别为0.083, 0.006, 0.003 mL·s<sup>-1</sup>。小鼠按体质量随机分为12组,每组10只小鼠。各组注射相应受试物后,再静脉注射0.8% EB溶液10 mL·kg<sup>-1</sup>。给药后30 min判断各组小鼠类过敏反应程度,具体方法同2.2项。

**2.5 统计学分析** 采用SPSS 20.0统计软件对数据进行分析。EB渗出量数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示,其组间比较采用ANOVA程序进行方差分析;耳廓蓝染面积评分组间差异比较采用非参数检验。以P<0.05为差

异有统计学意义。

### 3 结果

**3.1 XBJJ致小鼠类过敏反应** 与正常组比较, XBJJ给药剂量为10 mL·kg<sup>-1</sup>, 1 L·L<sup>-1</sup> XBJJ组小鼠耳廓蓝染面积评分和EB渗出量显著增高(P<0.01); XBJJ(0.5 L·L<sup>-1</sup>)组有2只小鼠耳廓发生蓝染,造成耳廓蓝染面积评分比正常组升高(P<0.05),EB渗出与正常组比较差异无统计学意义;XBJJ(0.25 L·L<sup>-1</sup>)组所有小鼠均不发生耳廓蓝染反应,即耳廓蓝染面积评分和EB渗出均没有明显改变。见表2。结果提示XBJJ随着给药浓度的加大,其诱发小鼠类过敏反应风险增加。

**3.2 配制XBJJ后存放时间对小鼠类过敏反应的影响** 正常组未见假阳性。与正常组比较,组胺组诱发的小鼠类过敏反应均显著增强(P<0.01)。与配制后10 min的组胺组比较,存放2.5, 6 h组胺组造成的小鼠耳廓蓝染程度差异无统计学意义,但存放24 h的组胺溶液造成小鼠耳廓蓝染数目和EB渗出量比较配制后10 min组胺组都明显减轻(P<0.05, P<0.01),分析由于时间延长,组胺作用衰减,所以其造成的类过敏反应程度减轻。与配制和开启后存放10 min的XBJJ组比较,随着存放时间的延长,相同浓度的XBJJ诱发小鼠类过敏反应的加重,即配药后存放2.5, 6, 24 h XBJJ诱发小鼠类过敏反应强度(蓝染耳数目和EB渗出量)均明显升高(P<0.05, P<0.01)。结果提示,受试药配制后存放时间越长,其诱发类过敏反应的风险可能越大,建议XBJJ在使用前现用现配。见表3。

表2 XBJJ类过敏反应浓度效应关系

Table 2 XBJJ pseudoallergic concentration-effect relationship

组别	浓度	耳蓝染分值分布/耳数目						耳蓝染 ( $\bar{x}\pm s, n=10$ )/分	EB渗出量 ( $\bar{x}\pm s, n=10$ )/ $\mu\text{g}$
		0	1	2	3	4	5		
正常		20	0	0	0	0	0	0	0.97 $\pm$ 0.14
组胺	0.5 g·L <sup>-1</sup>	1	1	0	0	0	18 <sup>2)</sup>	4.55 $\pm$ 1.39 <sup>2)</sup>	3.88 $\pm$ 1.22 <sup>2)</sup>
XBJJ	0.25 L·L <sup>-1</sup>	20	0	0	0	0	0	0	0.93 $\pm$ 0.18
	0.5 L·L <sup>-1</sup>	12	4	1	0	3	0	0.9 $\pm$ 1.45 <sup>1)</sup>	1.34 $\pm$ 0.34
	1 L·L <sup>-1</sup>	0	0	0	2	2	16	4.7 $\pm$ 0.66 <sup>2)</sup>	3.29 $\pm$ 0.88 <sup>2)</sup>

注:与正常组比较<sup>1)</sup> $P<0.05$ ,<sup>2)</sup> $P<0.01$ 。

表3 XBJJ配制后存放不同时间对小鼠类过敏效应的影响

Table 3 Effect of different storage times of XBJJ after preparation on pseudoallergic reactions in mice

配制时间	组别	浓度	耳蓝染分值分布/耳数目						耳蓝染 ( $\bar{x}\pm s, n=10$ )/分	EB渗出量 ( $\bar{x}\pm s, n=10$ )/ $\mu\text{g}$
			0	1	2	3	4	5		
$\leq 10$ min	正常		20	0	0	0	0	0	0	1.15 $\pm$ 0.29
	组胺	0.5 g·L <sup>-1</sup>	0	0	0	0	0	20	5 <sup>2)</sup>	3.34 $\pm$ 0.48 <sup>2)</sup>
	XBJJ	0.5 L·L <sup>-1</sup>	10	5	1	2	0	2	1.15 $\pm$ 1.63 <sup>1)</sup>	1.36 $\pm$ 0.63
		1 L·L <sup>-1</sup>	2	2	0	0	3	13	3.95 $\pm$ 1.82 <sup>2)</sup>	3.69 $\pm$ 1.69 <sup>1)</sup>
2.5 h	正常		20	0	0	0	0	0	0	1.15 $\pm$ 0.29
	组胺	0.5 g·L <sup>-1</sup>	0	0	0	2	4	14	4.60 $\pm$ 0.68 <sup>2)</sup>	3.58 $\pm$ 0.79 <sup>2)</sup>
	XBJJ	0.5 L·L <sup>-1</sup>	2	0	2	1	9	6	3.65 $\pm$ 1.53 <sup>2,4)</sup>	4.07 $\pm$ 1.27 <sup>2,4)</sup>
		1 L·L <sup>-1</sup>	0	0	0	0	0	20	5 <sup>2,3)</sup>	4.90 $\pm$ 0.83 <sup>2)</sup>
6 h	正常		20	0	0	0	0	0	0	1.35 $\pm$ 0.24
	组胺	0.5 g·L <sup>-1</sup>	0	0	0	2	4	14	4.60 $\pm$ 0.68 <sup>2)</sup>	4.50 $\pm$ 0.93 <sup>2,4)</sup>
	XBJJ	0.5 L·L <sup>-1</sup>	9	5	2	0	2	2	1.35 $\pm$ 1.76 <sup>1)</sup>	2.75 $\pm$ 0.92 <sup>1,4)</sup>
		1 L·L <sup>-1</sup>	0	0	0	0	0	20	5 <sup>2,3)</sup>	7.75 $\pm$ 1.87 <sup>2,4)</sup>
24 h	正常		20	0	0	0	0	0	0	0.91 $\pm$ 0.19
	组胺	0.5 g·L <sup>-1</sup>	3	6	2	3	0	6	2.45 $\pm$ 1.93 <sup>2,4)</sup>	2.72 $\pm$ 1.31 <sup>1)</sup>
	XBJJ	0.5 L·L <sup>-1</sup>	7	3	0	3	4	3	2.15 $\pm$ 2.00 <sup>1,3)</sup>	2.93 $\pm$ 1.53 <sup>1,4)</sup>
		1 L·L <sup>-1</sup>	2	0	1	1	0	16	4.25 $\pm$ 1.65 <sup>2)</sup>	5.43 $\pm$ 2.23 <sup>2,3)</sup>

注:与各自存放时间的正常组比较<sup>1)</sup> $P<0.05$ ,<sup>2)</sup> $P<0.01$ ;与各 $\leq 10$  min相同药物相同浓度组比较<sup>3)</sup> $P<0.05$ ,<sup>4)</sup> $P<0.01$ 。

### 3.3 注射速度对XBJJ诱发小鼠类过敏反应的影响

所有正常组均没有导致小鼠耳廓蓝染。同一注射速度下,与正常组比较,组胺组小鼠耳蓝染面积评分和耳廓EB渗出量均明显升高( $P<0.05, P<0.01$ ),即发生不同程度的类过敏反应。相同浓度不同注射速度的组胺溶液,与注射时长3 s组胺组比较,组胺推注时间为45 s时,耳蓝染面积评分和EB渗出量明显降低( $P<0.05, P<0.01$ );当推注时间继续延长到90 s时,耳蓝染面积评分和EB渗出量显著降低下降更加显著,差异有统计学意义( $P<0.01$ )。与相同浓度XBJJ以3 s注射完(注射速度达0.083 mL·s<sup>-1</sup>)组

比较,45 s(注射速度为0.006 mL·s<sup>-1</sup>)和90 s(注射速度为0.003 mL·s<sup>-1</sup>)注射完毕组小鼠耳蓝染面积评分明显降低,差异有统计学意义( $P<0.05, P<0.01$ ),耳廓EB渗出量也有降低趋势。即使在不诱发明显类过敏反应的0.5 L·L<sup>-1</sup>XBJJ组,当注射速度达到0.083 mL·s<sup>-1</sup>,有3只小鼠出现较明显耳廓蓝染反应,其他2个注射速度组没有小鼠发生反应。相同浓度XBJJ,与45 s注射完组比较,90 s注射完毕的XBJJ组小鼠耳蓝染面积评分和EB渗出量没有明显改变。结果表明,注射速度对XBJJ诱发小鼠类过敏反应有一定影响。见表4。

表4 XBJJ不同注射速度对其诱发小鼠类过敏反应的比较

Table 4 Comparison of pseudoallergic reactions induced by XBJJ with different injection speeds in mice

注射速度	组别	浓度	耳蓝染分值分布/耳数目						耳蓝染 ( $\bar{x}\pm s, n=10$ )/分	EB渗出量 ( $\bar{x}\pm s, n=10$ )/ $\mu\text{g}$
			0	1	2	3	4	5		
3 s	正常		20	0	0	0	0	0	0	0.71 $\pm$ 0.17
	组胺	0.5 g·L <sup>-1</sup>	0	0	0	0	1	19	4.95 $\pm$ 0.22 <sup>2)</sup>	3.93 $\pm$ 0.87 <sup>2)</sup>
	XBJJ	0.5 L·L <sup>-1</sup>	12	5	0	2	1	0	0.75 $\pm$ 1.45 <sup>1)</sup>	1.51 $\pm$ 0.43 <sup>1)</sup>
		1 L·L <sup>-1</sup>	1	0	2	1	3	13	4.30 $\pm$ 1.30 <sup>2)</sup>	3.06 $\pm$ 0.92 <sup>2)</sup>
45 s	正常		20	0	0	0	0	0	0	1.07 $\pm$ 0.49 <sup>1)</sup>
	组胺	0.5 g·L <sup>-1</sup>	4	0	0	0	4	12	3.80 $\pm$ 1.64 <sup>2,3)</sup>	2.80 $\pm$ 0.87 <sup>1,4)</sup>
	XBJJ	0.5 L·L <sup>-1</sup>	19	1	0	0	0	0	0.05 $\pm$ 0.22 <sup>3)</sup>	1.23 $\pm$ 0.26
		1 L·L <sup>-1</sup>	6	0	2	1	9	2	2.65 $\pm$ 2.13 <sup>2,3)</sup>	2.97 $\pm$ 1.24 <sup>1)</sup>
90 s	正常		20	0	0	0	0	0	0	1.06 $\pm$ 0.33 <sup>1)</sup>
	组胺	0.5 g·L <sup>-1</sup>	8	0	1	1	2	8	2.65 $\pm$ 1.46 <sup>2,4)</sup>	1.55 $\pm$ 0.68 <sup>4)</sup>
	XBJJ	0.5 L·L <sup>-1</sup>	20	0	0	0	0	0	0 <sup>2)</sup>	1.33 $\pm$ 0.35
		1 L·L <sup>-1</sup>	6	2	4	1	2	5	2.30 $\pm$ 2.05 <sup>2,4)</sup>	2.26 $\pm$ 0.77 <sup>2)</sup>

注:与各自注射速度正常组比较<sup>1)</sup>P<0.05,<sup>2)</sup>P<0.01;与3 s相应药物各浓度组比较<sup>3)</sup>P<0.05,<sup>4)</sup>P<0.01。

#### 4 讨论

由于过敏反应和类过敏反应发生机制较为复杂且反应的发生存在极大的个体差异性,目前国内尚未建立起较为灵敏准确的药物致敏性评价方法。我国食品药品监督管理局制定的《药物刺激性、过敏性和溶血性研究技术指导原则》建议使用全身主动过敏实验(ASA)和皮肤被动过敏实验(PCA)进行药物超敏反应主要是I型超敏反应的临床前评价<sup>[14-15]</sup>。然而,很多在临床上报道有明显“过敏反应”甚至有“过敏性休克”的中药注射剂采用上述指导原则或药典方法检测时假阴性极高,甚至在小鼠过敏实验中也基本上为阴性结果。本实验室前期研究发现,不同途径和剂量致敏的XBJJ均没有诱发豚鼠发生主动过敏反应,另外,对多个时间段的XBJJ致敏BN大鼠血清通过PCA实验进行检测,结果均没有检测到XBJJ的免疫球蛋白(Ig)E抗体,故在临床前过敏实验中未能发现XBJJ诱发过敏反应主要是I型超敏反应的证据。

中药注射剂的不良反应主要表现为过敏样反应,鉴于其在临床前过敏实验模型上检测基本为阴性及临床表现特点,考虑其有可能引发以类过敏反应为主的过敏样反应<sup>[16-17]</sup>。根据XBJJ不良反应文献报道<sup>[9]</sup>,其临床特点符合I型超敏反应或类过敏反应特征(主要有皮肤附件,呼吸系统,消化系统,循环系统和全身性损害等),并且其大多数发生时间为首次用药后30 min内,缺乏既往用药历史,故作者推测XBJJ的过敏样反应可能以类过敏反应为主。

而对于类过敏反应,国际上和我国均没有颁布相关的临床前评价指导原则。本实验室建立的利用小鼠耳廓血管通透性检测类过敏反应模型在评价注射剂类过敏反应方面取得了比较公认的成果,并且已经使用于多种中西药物诱发类过敏反应的判别<sup>[12]</sup>。何芳等<sup>[18]</sup>研究显示,XBJJ单日累积用量不超过说明书推荐用量时,其ADR的发生率与用药剂量无关。本小鼠类过敏反应模型中,所给XBJJ剂量均低于人临床等效推荐最大剂量,但随着XBJJ浓度的升高,特别是当XBJJ浓度高于临床给药浓度时,其诱发小鼠类过敏反应的风险就会增加,且这种风险与药物浓度呈正相关。王立丹等<sup>[19]</sup>的研究显示,单次给药剂量是XBJJ引发ADR的独立危险因素,本研究也提示,给药浓度也是诱发XBJJ发生ADR的危险因素,说明XBJJ在临床使用过程中,切勿超剂量和超浓度用药。

目前一致认为临床不合理用药是诱发中药注射剂不良反应的主要因素。梁爱华等<sup>[17]</sup>认为加强临床合理用药是降低中药注射剂类过敏反应的重要途径之一。XBJJ说明书推荐使用0.9%氯化钠注射液作为药物溶媒,孙立丽等<sup>[20]</sup>曾研究表明XBJJ与0.9%氯化钠注射液配伍后,其指标成分(丹参素,羟基红花黄色素A,阿魏酸,芍药苷,洋川芎内脂)在1 h内比较稳定,之后则有降解趋势,提示XBJJ与溶媒配伍时应现配现用。同样本研究显示XBJJ配制后放置时间越长,其注射后诱发的小鼠类过敏反应越严重,配制后存放时间 $\geq 2.5$  h以上,临床最高浓度

的XBJJ即有诱发小鼠类过敏反应风险,而相同浓度的XBJJ,现配现用,则几乎不诱发小鼠发生类过敏反应,因此XBJJ临床使用时现配现用也是其安全用药的重要保障。

中药注射剂的注射速度与不良反应的发生呈现一定相关性。本团队在进行双黄连注射液等中药注射剂的小鼠类过敏反应研究时,发现快速静脉注射对小鼠、犬产生的类过敏反应比慢速造成的严重<sup>[17,21]</sup>。另外,临床也显示,生脉注射液<sup>[22]</sup>、清开灵注射液<sup>[23]</sup>、血塞通注射液<sup>[24]</sup>用药滴注速度较快的发生不良反应的比例较高。本研究中,笔者考察了注射速度对XBJJ诱发小鼠类过敏反应的影响。XBJJ说明书中明确推荐了其注射时间为30~40 min,一方面是由于其疗效特点所致,另一方面也是考虑其诱发ADR的危险因素,其注射速度过快可导致药物的血药浓度升高过快,超过安全范围后就会产生不良反应。本研究通过数据说明注射速度越快,XBJJ诱发的小鼠类过敏反应越严重。前面实验显示,药物浓度过高会加大XBJJ发生类过敏反应的风险,本实验中注射速度达到 $0.083\text{ mL}\cdot\text{s}^{-1}$ (高于说明书要求的最快注射速度 $0.06\text{ mL}\cdot\text{s}^{-1}$ )时可能导致瞬时小鼠体内血药浓度过高,从而增强类过敏反应程度,故建议在本小鼠类过敏实验中,采用缓慢注射(1~2 min)较为适宜小鼠检测实验的研究。当然,本实验的推注速度设置不能完全拟推到人的实际用药情况,但给临床用药也起到了一定借鉴和参考作用,因此,在临床使用中应严格控制XBJJ静脉滴注的速度,对减少其诱发的类过敏反应可能起积极作用,如果注射时间过快(快于推荐注射时间),有可能会增加类过敏反应的风险。

XBJJ成分复杂,临床疗效肯定,总体安全性较高,且ADR发生率有逐年下降趋势,但其临床不良反应的发生也确实存在。本研究证实了XBJJ有诱发类过敏反应的风险,因此加强其不良反应监测,临床和基础进一步紧密结合,对其不良反应特别是类过敏反应机制,物质基础、防治方法以及风险防控等进行深入系统研究仍是提高产品安全性和市场做大做强的坚实保障。另外严格遵循“辨证论治”的治疗原则,警惕患者用药禁忌,严格按照药品使用说明书(用法、用量、配制、溶媒、滴速等),合理用药,同时加强注射剂管理,以上均对预防XBJJ不良反应的发生,提高药品使用安全性具有重要意义。

#### [参考文献]

- [1] WANG Y B, WANG Q, YAO Y M, et al. Effect of Xuebijing injection on systemic lupus erythematosus in mice[J]. Chin J Integr Med, 2013, 19(9):675-682.
- [2] WANG Y, JI M, WANG L, et al. Xuebijing injection improves the respiratory function in rabbits with oleic acid-induced acute lung injury by inhibiting IL-6 expression and promoting IL-10 expression at the protein and mRNA levels[J]. Exp Ther Med, 2014, 8(5):1593-1598.
- [3] YIN Q, LI C. Treatment effects of xuebijing injection in severe septic patients with disseminated intravascular coagulation[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2014, doi:10.1155/2014/949254.
- [4] 冯燕燕, 谢媛媛, 汪艳平, 等. 基于“药物-靶点-通路”网络的血必净注射液治疗脓毒症分子调控机制[J]. 药学学报, 2017, 52(4):556-562.
- [5] 孔艺, 林莉莉, 陈永, 等. 基于网络药理学探讨血必净注射液治疗新型冠状病毒肺炎机制[J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2020, 32(9): 552-560.
- [6] 孙维红, 马泽通, 陈倩, 等. 血必净注射液不良反应及事件的Meta分析[J]. 宁夏医科大学学报, 2015, 37(11): 1296-1299.
- [7] 郭华, 任艳丽, 王培, 等. 血必净注射液的不良反应文献分析[J]. 安徽医药, 2017, 21(8): 1548-1551.
- [8] 卢海儒, 樊凌沁. 血必净注射液的循证应用、不良反应及使用注意事项[J]. 中国新药杂志, 2013, 22(20): 2449-2452.
- [9] 陈瑞家. 119例血必净注射液不良反应的文献分析[J]. 海峡药学, 2016, 28(12):290-291.
- [10] 刘锋, 潘艳琳, 林建朱, 等. 血必净注射液的不利反应及其影响因素分析[J]. 海峡医学, 2016, 28(7): 276-278.
- [11] 梁爱华, 李春英, 易艳, 等. 药物类过敏反应的临床前评价方法研究(I)——小鼠类过敏反应评价方法的建立和验证[J]. 中国中药杂志, 2012, 37(13): 1865-1870.
- [12] 李春英, 梁爱华, 高双荣, 等. 啮齿类动物类过敏试验模型的建立[J]. 中国中药杂志, 2011, 36(4): 488-491.
- [13] 章元沛. 药理学实验[M]. 2版. 北京:人民卫生出版社, 1996: 238.
- [14] JACQUES D. Immunotoxicology-role in the safety assessment of drugs[J]. Drug Saf, 2005, 28(2): 127-136.
- [15] 韩佳寅, 易艳, 梁爱华, 等. 药物过敏和类过敏的临床前评价要求概述[J]. 中国中药杂志, 2015, 40(14):2685-2689.
- [16] 王钧, 陈天焱, 邵文, 等. 浅析中药注射液体外类过敏检测方法[J]. 免疫学杂志, 2011, 27(12): 1083-1085.

- [17] 梁爱华, 易艳, 张宇实, 等. 中药注射剂的类过敏反应及其风险防控[J]. 中国药理学报, 2015, 50(15): 1301-1308.
- [18] 何芳, 陈赫军, 张霄, 等. 我院血必净注射液的ADR集中监测研究[J]. 中国药房, 2017, 28(29): 4089-4092.
- [19] 王立丹, 张晓燕, 杜梅, 等. 血必净注射液致重症过敏反应的临床特征及危险因素分析[J]. 实用药物与临床, 2018, 21(12): 1420-1423.
- [20] 孙立丽, 任晓亮, 张慧杰, 等. 血必净注射液与不同溶媒和药物配伍后5种活性成分的稳定性考察[J]. 中南药学, 2016, 14(11): 1163-1167.
- [21] 卢禹婷, 易艳, 李春英, 等. 双黄连注射液的类过敏反应特点及影响因素分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(9): 97-101.
- [22] 符壮, 陈玲, 梁建珍. 我院生脉注射液不良反应分析[J]. 中国药师, 2009, 12(12): 1798-1800.
- [23] 郝园, 孔翔瑜, 吴泰相. 277篇1486例清开灵注射液不良反应/不良事件系统评价[J]. 中国循证医学杂志, 2010, 10(2): 162-175.
- [24] 李文武, 张惠霞, 杨莎莎, 等. 631例血塞通注射液不良反应/事件报告分析[J]. 中国药物警戒, 2010, 7(11): 690-693.
- [责任编辑 张丰丰]

·书讯·

## 神经内科介入检查术后穿刺部位的护理 ——评《神经系统疾病的检验诊断》

在检查患者术后穿刺部位的护理研究方面经常会介入神经内科相关内容,深度探讨神经内科全脑血管造影术内容,即对穿刺部位损伤的发生率、形成原因以及有效护理措施进行全面分析研究。在研究过程中,主要对穿刺部位是否出现血肿肿块、血肿肿块形成原因等进行分析。通常情况下,患者术后穿刺部位出现血肿肿块的发生几率大约在5.2%左右,而发生血肿的主要原因则与手术操作不当、局部压迫止血时间太短亦或是患者无法较好配合治疗等因素有关。当然,如果能够较好护理出现血肿肿块的患者,其血肿肿块是能够被较好吸收的。如果按照穿刺部位的血肿形成原因进行针对性分析,希望能有效降低术后穿刺部位的手术并发症,从而提高护理质量则是重中之重。

《神经系统疾病的检验诊断》由李小龙、张旭主编,人民卫生出版社出版。全书以疾病研究作为主线,全面详实的介绍了医疗实验室中的各种诊断方法与临床医疗技术应用,满足了临床医师的疾病诊治需要。全书按照常见疾病所属系统进行归类,对不同疾病的“疾病概要”“检验诊断”两大主要部分进行分析,其中“检验诊断”内容还专门以“一般检验”和“特殊检验”进行划分。

在《神经系统疾病的检验诊断》一书中,专门针对神经内科介入检查术后穿刺部位的护理研究相关细节内容进行分析,例如局部血肿的形成原因分析。导致这一问题的主要原因是因为局部压迫时间不够导致患者股动脉穿刺压迫,其止血方法主要有3种,分别为传统压迫法、动脉压迫止血器及血管封堵器止血器,当沙袋脱落或质量不足时,动脉压迫止血器松动移位,血管封堵器滑脱会导致压迫止血时间相对延长,这也是形成血肿的主要原因。实际上,这与患者耐受性较差、患者紧张和肢体长时间不活动有关,进而出现了下肢制动不良问题。患者在术后血管修复过程中时间延长,也是造成血肿的主要原因。另外如果患者过早下床活动,由下床活动过于剧烈也会导致压迫点移位而出现血肿问题。如果术后血肿,其在出现皮下血肿后会导致高血压、糖尿病等,进而出现术后穿刺血肿,患者在进行全脑血管造影手术过程中,抗凝血时间延长,易化了股动脉穿刺后出血问题。

手术操作过程中,要求手术操作者具备扎实的理论基础和熟练的操作技术。加强穿刺基本功的训练,掌握穿刺技能,避免粗暴操作,提高血管穿刺的成功率,力争做到一针见血,减少患者痛苦,避免血管损伤。同时术中应合理使用抗凝剂。拔管后指压止血20 min,伤口包扎现在多采用8字固定法,据报道采用3条弹性绷带包扎,效果更好。如果利用弹性绷带固定,其方法应该用第一条弹性绷带的一端贴紧于大腿内侧中线会阴下约8 cm处,弹性绷带跨越穿刺部位沙袋、同侧髂前上棘,止于同侧下腰部腋后线处;第二条弹性绷带在大腿外侧中线下对应第一条处粘紧皮肤后跨越穿刺部位沙袋、对侧髂前上棘,止于对侧下腰部腋后线处;第三条弹性绷带于第一条起点的上缘,粘紧皮肤后跨越穿刺部位沙袋至同侧髂前上棘下缘大腿外侧中线下。

另外,在术后护理方面,需要严密观察患者生命体征,保证做到15~30 min进行一次病房巡视,专门做好对穿刺部位的局部护理,观察血管压迫器或者沙袋是否出现移位问题。另外,要观察患者的背动脉搏动情况,保证做到每小时一次,针对血肿直径>3.5 cm的条件分析其人体深部小血肿,此时无需限制活动,但需要对局部张力增加显著问题进行分析,以便了解可能出现的二次血肿出血问题。为此,需要对患者进行为期1周的观察,分析其血肿缩小、张力减轻、局部症状减轻等问题,分析破溃、合并感染等问题,必要时需进行外科手术治疗。

在生活护理方面,需要协助患者做好生活护理工作,例如像患者在咳嗽、打喷嚏、大小便时也必须用手大力压迫穿刺点,如此可防止穿刺部位出血导致血肿。在针对患者的穿刺侧可考虑采用约束带进行固定止血,避免患者在入睡后肢体活动而引起血肿问题。

在心理护理方面,针对许多患者所比较常见的血管穿刺点问题进行分析,观察患者是否会出现皮下血肿问题。如果出现皮下血肿,患者一般都会表现出心理焦虑、恐惧等问题,如此会加重患者心理反应。此时需要强化与患者之间的直接交流,并面向患者给出针对性解释,宣传医疗相关知识内容,以安慰、鼓励为主做好患者心理辅导。在手术之前也必须面向患者宣传相关知识内容,积极配合患者治疗,在手术过程中注意操作要领,如此可有效提高穿刺成功率,手术后应密切关注患者病情,注重对患者的心理护理,进而降低患者血肿二度发生几率。

《神经系统疾病的检验诊断》一书中,详细讲解了神经内科介入检查术后穿刺部位的相关护理研究内容,合理分析局部血肿形成成因,并有效解决问题。

(作者陈媛媛,敬思远,薛茜,河北北方学院附属第一医院,河北 张家口 075000)