

# 参麦注射剂不良反应流行病学特点研究

刘庆<sup>1</sup> 张晓朦<sup>2</sup> 秦丹<sup>2</sup> 吴嘉瑞<sup>2</sup>

1 新疆医科大学附属中医医院药学部 (乌鲁木齐市 830000)

2 北京中医药大学 (北京 100102)

【摘要】目的：分析参麦注射剂不良反应特点。方法：检索 1972-2010 年文献报道的参麦注射剂不良反应，并应用独立样本  $t$  检验等进行统计分析。结果：参麦注射剂的不良反应主要发生  $\geq 60$  岁的老年人中，不良反应的临床表现包括过敏性休克、全身过敏样反应、皮肤损害过敏反应等，主要发生在用药 30min 内，预后再激发阳性 16 例 (19.28%)。结论：临床应用参麦注射剂时应根据患者的情况，特别关注再激发阳性，辨证用药，并采取相应的防治措施。

【关键字】参麦注射剂；不良反应；流行病学

【中图分类号】R283

【文献标志码】A

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2013.04.005

**Epidemiological studies of adverse reaction induced by Shenmai injection** Liu qing<sup>1</sup>, Zhang Xiao-meng<sup>2</sup>, Qin Dan<sup>2</sup>, Wu Jia-rui<sup>2</sup>. 1 Traditional Chinese Medicine Hospital Affiliated to Xinjiang Medical University, Urumqi 830000, China; 2 Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100102, China

【Abstract】Objective: To analyze the characteristics of adverse drug reaction (ADR) induced by Shenmai injection. Method: we collected reports of adverse drug reactions of Shenmai injection in national journals from 1972 to 2010, and do statistical analysis. Results: The ADR occurred mainly in more than 60 years old elderly patients, and ADR were anaphylactic shock and allergic reactions of multisystem and multiple organ. Allergic reactions mainly occurred within 30min after administration. There are 16 ADR cases (19.28%) rechallenging positive after treatment. Conclusion: Administration of Shenmai injection should base on the patient's condition, and we should pay special attention to rechallenging positive, diagnosis and prescription, and take appropriate preventive measures.

【Keywords】Shenmai injections; Adverse reaction; Epidemicology

参麦注射剂是由人参和麦冬经超滤提纯而成的纯中药制剂，主要有效成分为人参皂苷、麦冬皂苷等，具有益气固脱，养阴生津，生脉的功效<sup>[1]</sup>。临床上用于治疗气阴两虚性之休克、冠心病、病毒性心肌炎、慢性肺心病、粒细胞减少症。其能提高肿瘤病人的免疫功能，与化疗药物合用时，有一定的增效作用，并能减少化疗药物引起的毒副作用<sup>[2]</sup>。

随着参麦注射剂的广泛使用，其不良反应

(ADR) 和安全性备受关注。通过统计中国期刊全文数据库 (CNKI) 文献发现，自 2008 年开始有大量的参麦注射剂不良反应分析文献，2009 年较 2008 增加了 50%，2010 年文献数量较小，2011-2012 年虽有明显回升却也未超过 2008 年、2009 年。虽然文献数量受到多方面因素的制约，但也可以从一个侧面反映出学者对参麦注射剂的关注程度，以及临床安全合理使用的改善。本文通过对文献的分析，希冀为参

麦注射剂不良反应流行病学特点的探讨提供参考,为进一步改善临床安全合理用药提供依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 文献

文献来源于 CNKI、中文生物医学期刊数据库 (CMCC)、中文科技期刊数据库 (VIP)1972-2010 年中文医药学期刊、读秀知识库等的检索。只选取不良反应详细个案报道。病案排除标准:①排除患者性别、年龄、用药剂量、原发疾病、不良反应发生时间等关键信息中  $\geq 2$  项记载不详的病案;②排除涉嫌一稿多投或抄袭的病案。

### 1.2 研究方法

应用 ACCESS 建立病案数据库。确定数据库字段:序号、注射剂名称、性别、年龄、原发病、过敏史、用药剂量,配液种类、浓度、用量;给药途径、合并用药,不良反应发生时间、临床表现,临床诊断和临床预后、生产厂家、报告单位、病案文献来源。通过 SPSS 软件分析符合标准的参麦注射剂不良反应病案,计量资料比较采用独立样本  $t$  检验,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 患者一般情况

在 83 例不良反应病例报告中,男性 34 例 (40.964%), 女性 49 例 (59.04%)。男性平均年龄 ( $53.15 \pm 17.30$ ) 岁, 女性平均年龄 ( $45.57 \pm 15.19$ ) 岁, 见表 1。从表中可以发现  $\geq 60$  岁的不良反应高发。

### 2.2 患者的个人及家族过敏史

有既往药物不良反应史的共 10 例 (12.05%), 分别是磺胺类过敏 3 例, 青霉素 2 例, 环丙沙星 1 例, 头孢类 1 例, 参制剂 1 例, 血栓通 1 例, 泰素帝、丹参注射液 1 例, 鱼腥草 1 例。此外还有 19 例 (22.89%) 明确无药物过敏史和 54 例 (65.06%) 不详。

### 2.3 原患疾病类型

主要为冠心病 35 例 (约 42.17%), 自述乏力或诊断为气血两虚型疾病 25 例 (约 30.12%), 肿瘤科疾病 17 例 (约 20.48%)。另有外伤 2 例, 急性肠炎、肝炎各 1 例, 自主神经紊乱 1 例。

### 2.4 ADR 累及系统-器官及主要临床表现

主要为多器官多系统损害 64 例 (77.11%), 即包括过敏性休克及过敏样反应, 其次为心脑血管系统损害 8 例 (9.64%), 另外还有胃肠道反应, 皮肤及其附件损害, 神经损害等。具体临床表现及构成比见表 2。

### 2.5 用法用量

76 例为静脉滴注, 滴注速度从每分钟 20 ~ 60 滴不等。另外动脉滴注 1 例, 静脉穿刺注射 1 例, 静脉推注 4 例。静脉滴注时要求 1 次 20 ~ 100mL (用 5% 葡萄糖注射液 250 ~ 500mL 稀释后应用), 在本文所统计的病例中有 1 例存在严重过量的问题, 过量使用会引发不良反应的发生。

### 2.6 ADR 发生时间及预后

在 83 例 ADR 中, 出现 ADR 时间最快的为刚进行静脉穿刺, 最迟的为 20d 后才发生。其中于 5min 内发生的有 40 例 (48.19%), 5 ~ 30min 有 17 例 (20.48%), 30min 至 1d 有 17 例 (20.48%), 1d 以上 5 例 (6.02%), 包括 2 次用药 4 例。发生不良反应后, 经停药或治疗后好转为 63 例 (75.91%)。经治疗症状消失好转, 再激发阳性有 16 例 (19.28%)。另有 4 例不详。无死亡案例。

### 2.7 合并用药及溶媒情况

合并用药记录不详的有 61 例 (73.49%), 合并 1 种药物的有 8 例 (9.64%), 2 种药物的有 10 例 (12.05%),  $\geq 3$  种的有 4 例 (4.82%)。合并用药中, 以合用抗生素类药物 6 例, 中药注射剂 5 例为主。所使用的溶媒主要为 5% 葡萄糖 45 例, 0.9% 生理盐水 9 例, 5% 葡萄糖氯化

表 1 患者年龄分布

年龄段	病例数	构成比	性别及构成比	
			男性 (%)	女性 (%)
11 ~ 20	2	2.41	1(1.21)	1(1.21)
21 ~ 30	12	14.46	4(4.82)	8(9.64)
31 ~ 40	17	20.48	5(6.02)	12(14.46)
41 ~ 50	15	18.07	5(6.02)	10(12.05)
51 ~ 60	13	15.66	5(6.02)	8(9.64)
>60	24	28.92	14(16.87)	10(12.05)
总计	83	100	34(40.96)	49(59.04)

表 2 ADR 累及系统 - 器官及主要临床表现

ADR 累及系统 - 器官	临床表现	例数 (%)
皮肤及其附件损害	四肢皮肤瘙痒, 出现红色斑丘疹	2(2.41)
胃肠系统损害	阵发性腹痛, 恶心, 呕吐	6(7.23)
心脑血管系统损害	心悸, 背痛, 面色潮红, 憋气, 烦躁不安, 心动过速	8(9.64)
神经系统	癫痫大发作	1(1.20)
过敏性休克	胸闷、气促、全身瘙痒, 憋气、面色紫暗、口唇发绀、呼吸困难	12(14.46)
过敏反应	心悸、胸闷、憋气、呼吸急促, 面色潮红, 唇鼻尖发绀	54(65.06)
总计		178(100)

钠溶媒有 1 例, 不详的 9 例。

### 3 讨论

#### 3.1 ADR 的发生与患者个人因素

3.1.1 ADR 与年龄、性别的关系 83 例 ADR 中男女性别比例为 1:1.44, 与中药 ADR 发生人群分布的 1:1.41 相符合<sup>[3-4]</sup>。从各年龄段上看,  $\geq 60$  年龄段 24 例 (28.92%), 为 ADR 最为高发的阶段, 无明显性别差异。老年人在整体 ADR 人群中构成比最高, 可能与具有补益作用的参麦注射剂多用于体虚老年患者有关。在各年龄段分布中, 21 ~ 50 这一年龄跨度中女性 ADR 发生率高于男性, 而最具有差异性的是 31 ~ 40 年龄段, 这可能与女性的自身生理特点及对致敏原的敏感性有关, 所以在临床上要密切关注女性的临床用药<sup>[4]</sup>。

3.1.2 ADR 与患者过敏史的关系 有明确既往过敏史的共 10 例, 其中最值得关注的 1 例是含人参制剂过敏。参麦注射剂是由人参和麦冬提取超滤精制而成, 还有人参皂苷等, 患者有明确的参

制剂过敏史, 临床治疗使用参麦注射剂势必会引发 ADR。另有 54 例过敏史不详, 这就要求临床治疗前, 应主动询问病史, 完善患者就诊病历, 以减少 ADR 的发生。

3.1.3 与原患疾病的关系 在 83 例 ADR 中, 心脑血管疾病居首位, 中医诊断气血两虚型疾病及肿瘤科疾病次之。这与参麦注射剂临床适应证相关, 也与其他文献统计结果基本一致<sup>[2]</sup>。但在这 83 例病例中, 有几例病例为自述乏力, 并无明确医学诊断而要求医院给予参麦注射剂, 应引起高度重视, 在用药前需要明确诊断, 以免发生不必要的 ADR 事件。

#### 3.2 ADR 发生时间与再激发阳性

30min 内发生 57 例 (68.67%), 表明参麦注射剂 ADR 以即刻型、速发型为主, 这与多数文献报道一致<sup>[5]</sup>。出现 ADR 最快的为刚进行静脉穿刺, 也有李志华<sup>[6]</sup>报道 1 例女性护士, 29 岁, 因少许药液溅到手指上即出现皮肤丘疹、发痒。这就要求临床上要密切关注用药 30min 内不良

事件的发生。在 83 例 ADR 中, 有 16 例预后再激发阳性, 即说明有些医务人员在用药时忽略了中药 ADR, 首次用药已发生 ADR, 治疗后症状消失, 继续二次用药, 引起严重过敏反应。应高度重视, 在用药前不可忽略对患者过敏史的查询。

### 3.3 ADR 累及系统 - 器官及临床表现

过敏反应仍是临床最常见的 ADR, 这与过敏反应在临床易于发现和诊断有关。虽偶有合并用药的报告, 但经分析确定是由于参麦注射剂所致<sup>[7]</sup>。另外据报道, 中药注射剂 ADR 主要是过敏反应, 且 88% 为类过敏反应, 主要是由吐温 80 诱发<sup>[8]</sup>。而参麦注射剂的制备工艺中, 吐温 80 是制备注射剂的主要辅料, 这也增加了 ADR 发生率。同时参麦注射剂 ADR 的主要表现为心悸、胸闷、憋气、呼吸急促, 面色潮红, 唇鼻尖发绀。而过量使用会引发滥用人参综合征, 临床表现为心悸、胸闷、心律失常、呼吸急促、面色潮红、烦躁、口唇发绀、血压升高、甚至死亡。参麦注射剂的 ADR 临床表现与滥用人参综合征临床表现基本一致<sup>[8]</sup>, 由此可以推论, 参麦注射剂的 ADR 主要由人参中提取成分引发。

### 3.4 ADR 的发生与临床应用

参麦注射剂由补气的人参与补阴的麦冬组成, 适用于气阴两虚, 而阴盛阳衰的人则禁用<sup>[9]</sup>, 临床上使用就要注意临床辨证论治。本文所搜集的病例中有 5 例与适应证不符, 非气阴两虚病症。另参麦注射剂属于补益类注射剂, 误用补益药有 "误补益疾" 之弊, 而参麦注射剂临床上用于治疗气阴两虚型之休克, 能提高肿瘤病人的免疫功能, 产生补益的作用。所以临床上使用就要注意辨证论治, 处理好祛邪与扶正的关系。例如本文所收集的案例中, 有 1 例用

于治疗感冒, 这些用法无疑是滥用滋补药, 会使病情加重。

总之, 参麦注射剂的 ADR 发生率较高, 仅排在刺五加、清开灵等注射剂之后<sup>[10-11]</sup>。另有文献显示, 参麦注射剂的销售额位列第一<sup>[12]</sup>。这些都是引起了专家学者高度关注的原因。自 2011 年起, 国家食品药品监督管理局组织对参麦注射剂等 4 个品种进行综合评价, 有序推进其安全性再评价工作。但通过上述分析, 参麦注射剂临床应用仍出现缺乏辨证的情形, 需要临床密切关注辨证论治、患者过敏史等关键问题, 增加对患者病历的完善, 以进一步降低 ADR 发生率。

### 【参考文献】

- [1] 戴海东. 参麦注射液致过敏性休克 1 例 [J]. 药物流行病学杂志, 2004, 13 (1): 46.
- [2] 黎颖然, 潘泰先. 170 例参麦注射液不良反应文献分析 [J]. 中国药物警戒, 2010, 7(10):623-625.
- [3] 李东, 王玉荣. 689 份中药制剂不良反应报告分析 [C]. 全国中药注射剂安全性学术研讨会论文集, 2009: 78.
- [4] 王书杰, 王丽萍, 李慧. 98 例参麦注射液不良反应分析 [J]. 药事组织, 2006, 15 (9): 51-52.
- [5] 赵刚, 蔡定芳, 袁中君. 参麦注射液致过敏性休克 1 例 [J]. 内科急危重症杂志, 2002, 8 (2): 112.
- [6] 李志华. 关于参麦注射引起接触过敏性皮炎一例 [J]. 四川医学, 1993, 14 (5): 305.
- [7] 梁爱华. 中药注射剂的类过敏评价方法及鱼腥草注射液的安全性评价 [C]. 全国重要设计安全性评价及质量控制学术研讨会论文集, 2012: 53.
- [8] 李卫红, 邢加慧, 陈菲菲. 参麦注射液致不良反应 116 例分析 [J]. 海峡药学, 23 (12): 247-248.
- [9] 梅全喜. 中成药临床新用 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2001: 439.
- [10] 顾健民, 诸葛爱武. 84 例中药注射剂的不良反应分析 [J]. 海峡药学, 2010, 22 (5): 246-247.
- [11] 李进明. 鱼腥草、黄芪、参麦等中药注射剂使用情况分析 [J]. 陕西中医, 2007, 28 (7): 897-899.
- [12] 符颖, 李日葵, 麦丽珍. 某院 2010 ~ 2011 年中药注射剂应用分析 [J]. 现代预防医学, 2012, 39 (14): 3565-3566.