

- 用分析[J]. 临床药物治疗杂志, 2014, 12(5):49-53.
- [5] 孟海兵, 来伟, 帅君, 等. 右美托咪定对老年患者全麻术后认知功能及炎症因子的影响[J]. 实用医学杂志, 2014, 30(14):2300-2301.
- [6] Warner K J, Cuschier J, Jurkovich G J, et al. Single-dose etomidate for rapid sequence intubation may impact outcome after severe injury[J]. J Trauma, 2009, 67(1):45-50.
- [7] 刘华, 刘焕结, 吕东森. 成人不同剂量瑞芬太尼、依托咪酯静脉诱导抑制气管插管反应的效果[J]. 现代中西医结合杂志, 2013, 22(20):2259-2260.
- [8] 杨世忠. 瑞芬太尼联合依托咪酯或丙泊酚在老年人肩关节脱位手法复位中的疗效观察[J]. 中国医院药学杂志, 2014, 34(13):1099-1101.
- [9] 刘燕, 吴桃云. 异丙酚复合芬太尼与异丙酚在无痛胃肠镜检查中应用的比较[J]. 中国现代药物应用, 2015, (2):100-101.
- [10] 李威, 李国玲, 曾文强, 等. 靶控输注瑞芬太尼复合依托咪酯麻醉在无痛气管镜检查中的应用[J]. 医药导报, 2014, 33(8):1039-1042.
- [11] Li J, HUANG Z L, ZHANG X T, et al. Sufentanil reduces emergence agitation in children receiving sevoflurane anesthesia for adenotonsillectomy compared with fentanyl[J]. Chin Med J(Engl), 2011, 124(22):3682-3685.
- [12] 鞠辉, 赫金鑫, 冯艺. 氟马西尼对使用丙泊酚无痛胃肠镜后苏醒和认知功能的影响[J]. 临床麻醉学杂志, 2013, 29(2):121-123.

## 北京地区丹参注射液不良反应 10 年回顾性分析

朱盛<sup>1</sup>, 梅丹<sup>1</sup>, 王兰<sup>1</sup>, 冯雷<sup>1\*</sup>, 张晓<sup>2</sup>

(1. 中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院药剂科, 北京 100730. 2. 北京市药品不良反应监测中心 北京 100054)

【摘要】目的: 调查北京地区丹参注射液所致药品不良反应(adverse drug reaction, ADR)发生情况, 为临床合理用药提供参考。方法: 对北京地区 2003—2013 年丹参注射液 ADR 上报信息进行统计归类, 对发生人群、ADR 症状及累及器官、发生时间、合并用药情况及处理预后情况进行回顾性分析。结果: 在 233 例不良反应报告中, 老年患者的 ADR 发生率>青壮年患者, 女性患者发生率>男性患者。丹参注射液 ADR 累及多个器官/系统, 其中皮肤及其附件的损害居首位, 共 95 例, 占总例数的 40.77%。主要表现为皮疹、皮肤过敏等。常见的累及器官/系统还有神经系统、循环系统等。给药期间 ADR 发生时间无规律可循, ADR 会发生在给药期间的任何时间段。ADR 报告中存在许多合并用药情况, 其中, 合并应用低分子右旋糖酐最为常见, 出现 7 例, 占合并用药患者比例 29.17%。结论: 合理使用丹参注射液, 保证临床用药安全, 减少 ADR 的发生。

【关键词】丹参注射液; 不良反应; 分析

【中图分类号】R696.3

【文献标志码】A

【文章编号】1672-3384(2015)05-0047-04

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2015.05.011

### Adverse reaction induced by salvia miltiorrhiza injection: a 10-year review of reported cases in Beijing

ZHU Sheng<sup>1</sup>, MEI Dan<sup>1</sup>, WANG Lan<sup>1</sup>, FENG Lei<sup>1\*</sup>, ZHANG Xiao<sup>2</sup>

(1. Department of Pharmacy, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Science, Beijing 100730, China.; 2. Beijing Adverse Reaction Monitoring Center)

【Abstract】Objective: To get a fair idea of adverse drug reaction(ADR) induced by Danshen injection in Beijing, and to provide reference for clinical applications. Methods: The ADRs during 2003-2013 in Beijing were collected and statistically analyzed using retrospective method. Results: In the 233 cases, higher ADR occurrence was observed in elderly patient group than that in the younger

【收稿日期】2015-03-28

【基金项目】2013-2014 年度国家重点专科建设项目 ([2013]544)

【作者简介】朱盛, 女, 药师, 研究方向: 临床药学, Tel: 18101035157, E-mail: zhusheng0812@126.com

【通讯作者】\*冯雷, 女, 主任药师, 研究方向: 临床药学, Tel: (010) 88068228, E-mail: fenglei1960@sina.com

group, and women were more easily to suffer ADR, which covers 66.52%. ADR of Danshen injection involved in multiple organs, including skin and its accessories damage in the first place, with a total of 95 cases accounting for 40.77% of the total number of cases. The main symptoms of ADR were rash, skin allergy, etc. There were no rules to follow about the occurrence time of ADR induced by Danshen injection. Adverse reactions happened any time during the delivery. The combined application of low molecular dextran was most common, which covered 7 cases and account for 29.17% of the cases with drug combination. **Conclusion:** Danshen injection should be used reasonably to ensure the safety of clinical medication and reduce the incidence of ADR.

【Keywords】 Danshen injection; adverse reaction; analysis

随着丹参注射液越来越广泛的应用,其不良反应(adverse drug reaction, ADR)也时有发生,应当引起医务人员的足够重视<sup>[1]</sup>。中药丹参具有活血化瘀、除烦安神的功效,现代研究证实丹参能够扩张冠状动脉,增加血流量,促进血液循环等<sup>[2]</sup>。在临床工作中充分认识药物的风险因素,采取合理的方法提高丹参注射液的安全与疗效、降低风险成本十分必要。我院临床药学工作不断发展和深化,药品不良反应的监测和报告也成了临床药学工作中的一项重要任务。为此,笔者对北京地区2003—2013年丹参注射液ADR上报信息作一回顾性分析,以了解本地区丹参注射液ADR的发生特点及规律,加深临床对丹参注射液的认识,促进中药注射剂的合理应用。

## 1 资料与方法

数据来源于北京市药品不良反应监测中心数据库,包含2003年1月—2013年12月北京地区80个医疗机构上报的不良反应报告。按ADR标准筛选丹参注射液ADR 233例。将患者年龄、性别、体质量、过敏史、合并用药ADR发生时间、临床表现、预后及关联性评价等资料导入,利用Excel表和手工筛选进行统计分析。

## 2 结果

### 2.1 年龄与性别分布

在233例丹参注射液ADR报告中,男性患者78例(其中年龄不详者1例),占33.48%,女性患者155例(其中年龄不详者5例),占66.52%。最小年龄者11岁,最大年龄者111岁。有年龄报道的患者平均年龄为60.0岁。老年患者的ADR发生率大于中青年患者。各年龄组ADR病例发生情况分布见表1。

### 2.2 家族过敏史

有家族过敏史患者体质特殊,更容易发生药

物过敏反应,笔者筛选的不良反应报告中记录家族过敏史不详者99例,131例无过敏史,3例有过敏史。

### 2.3 ADR累及器官/系统及表现

233例ADR报告累及的器官/系统中,皮肤及其附件的损害居首位,共95例,占总例数的40.77%,主要表现为皮疹、皮肤过敏等。常见的累及器官/系统还有神经系统、循环系统等,有的患者出现的ADR累及2种或2种以上器官和系统,见表2。

### 2.4 ADR发生时间

在233例不良反应中,有发生ADR的时间记载的有209例,占89.7%,时间记录不详者24例。其中,最快发生ADR的时间为给药后仅1 min,最迟发生在给药后10 d。给药期间ADR发生时间无规律可循,ADR会发生在给药期间的任何时间段,见表3。

### 2.5 合并用药情况统计

中药注射剂的合并用药比较常见,但不合理的联合应用也容易增加不良反应发生的风险,此前,国家食药监管总局已对中药注射剂合并用药的安全

表1 各年龄组丹参注射液ADR病例数及构成比

年龄组(岁)	男性患者 例数(n)	女性患者 例数(n)	合计例 数(n)	构成比 (%)
≤10	0	0	0	0
11~20	1	1	2	0.86
21~30	2	8	10	4.29
31~40	2	8	10	4.29
41~50	12	18	30	12.88
51~60	11	40	51	21.89
61~70	20	41	61	26.18
71~80	17	24	41	17.60
>80	12	10	22	9.44
不详	1	5	6	2.58
合计	78	155	233	100

表2 丹参注射液 ADR 累及系统-器官及临床表现

不良反应	例数( <i>n</i> )	比例(%)	症状	例数( <i>n</i> )	比例(%)
过敏	11	4.72	过敏样反应	11	4.72
皮肤不良反应	95	40.77	皮疹、瘙痒	91	39.06
			潮红	4	1.72
发热	58	24.89	寒战畏寒	33	14.16
			发热	25	10.73
消化道反应	23	9.87	恶心	9	3.86
			呕吐	7	3.00
			腹痛	3	1.29
			腹泻	3	1.29
			胃肠道出血	1	0.43
呼吸系统	32	13.73	胸闷	7	3.00
			呼吸困难	6	2.58
			憋气	19	8.15
心血管系统	32	13.73	心慌、心悸、心跳过速	30	12.88
			血压骤变	2	0.86
神经系统	30	12.88	头痛	4	1.72
			头晕	22	9.44
			失眠	1	0.43
			麻木	3	1.29
运动系统反应	5	2.15	抽搐颤抖	4	1.72
			上肢疼痛	1	0.43
水肿	6	2.58	下肢水肿、颜面水肿	6	2.58
其他	27	11.59	静脉炎	10	4.29
			出汗	5	2.15
			注射部位不适	4	1.72
			面部刺痛	2	0.86
			视觉异常	1	0.43
			粒细胞减少	1	0.43
			血小板减少性紫癜	1	0.43
			关节畸形	1	0.43
			肝细胞损害	1	0.43
			末梢神经痛	1	0.43

风险发出警示,笔者统计的丹参注射液 ADR 中也存在 24 例合并用药现象,其中,合并应用低分子右旋糖酐最为常见,出现 7 例,占合并用药患者比例 29.17%,见表 4。

## 2.6 ADR 处理及预后

在 233 例 ADR 中,132 例痊愈,100 例好转,1 例有后遗症。对原患疾病影响不明显的为 225 例,有 7 例使病程延长,1 例使病情加重。

表3 丹参注射液出现 ADR 的时间分布

连续用药时间	例数( <i>n</i> )	构成比(%)
< 5 min	18	7.73
5 ~ 30 min	95	40.77
30 ~ 60 min	16	6.87
60 ~ 120 min	15	6.44
120 min ~ 24h	22	9.44
> 24 h	43	18.45
不详	24	10.30
合计	233	100

表4 丹参注射液 ADR 中合并用药情况统计

合并用药名称	例数( <i>n</i> )	比例(%)
低分子右旋糖酐	7	29.17
血栓通注射液	4	16.67
血塞通注射液	4	16.67
葛根素注射液	1	4.17
青霉素、细胞色素 C、激素	1	4.17
曲克芦丁注射液	1	4.17
生脉注射液	2	8.33
舒血宁注射液	1	4.17
苏灵	1	4.17
维脑路通注射液	1	4.17
五加注射液	1	4.17
合计	24	100

## 3 讨论

通过对中药丹参注射液 ADR 发生时间、出现症状、损害累及器官及丹参注射液成分和性质进行综合分析,究其 ADR 发生原因,从患者个体差异来看,不同年龄、性别的个体对药物的吸收、分布、代谢、排泄不同,有文献<sup>[3]</sup>报道,一般来说,女性比男性更易发生药品不良反应。在本次统计中,女性患者较多,占 66.52%,较为符合上述结论。各个年龄段的患者血浆与药物结合能力、药物代谢和排泄速度各有不同,血药浓度也相应不同,老年人脏器功能减退,代谢能力较低,因此对药物的耐受力较年轻人下降。同时,老年人群体所患基础疾病复杂,多为多种药品共同使用<sup>[4-5]</sup>,因此,发生药物之间相互作用的风险也随之增加。本次统计中年龄因素尤其值得注意,发生 ADR 的老年人占比重较大。在本次分析的 233 例 ADR 中,有 3 例 ADR 既往史的患者,这类患者在用药过程中发生 ADR 的风险大大增加,因此医生在诊疗时应详细询问用药史与过敏史,用药后加强观察与监测。

从药品质量来看,引发机体过敏反应的丹参抗原可能主要为在注射剂制备过程中残留的植物杂蛋白<sup>[6]</sup>,也可能为原料药丹参本身所含的鞣质<sup>[7]</sup>。而植物杂蛋白与鞣制都为脂溶性成分,不溶于水,所以可推测产生过敏性不良反应与丹参注射液本身有效成分无相关性,而是制剂工艺不完善所致<sup>[8-9]</sup>。国家药典委员会近年来不断提升药品质量标准,制剂中相关物质的质量标准也有提高,也会对中药注射剂的质量有所改善。

从临床使用角度来看,分析的233例不良反应报告中,合并使用其他药物者常见,国家食药监管总局早前已对中药注射剂合并用药的安全风险发出警示,而且卫计委发布了《中药注射剂临床使用基本原则》,强调严禁混合配伍,谨慎联合用药。如确实需要联合应用其他药物时,则应谨慎考虑与中药注射剂的间隔时间以及药物相互作用等问题。临床上不少药物在配伍禁忌表上无法查到,还有不少药物缺乏相关的配伍研究,所以在不了解药物间相互作用的情况下,应避免中药注射剂与其他药物联合使用。而中药注射剂成分复杂,合并用药易导致药液理化性质发生改变,如pH改变、发生氧化还原反应、水解反应等,引起ADR的发生,增加安全风险。中药注射剂的安全性一直是我们的问题。除外药品质量原因,许多安全事件的发生其实是同我们的不合理使用相关。丹参注射液说明书提示溶剂选择用5%葡萄糖稀释,而在不良反应报告中不乏使用氯化钠的病例。此外,在临床用药操作中,常存在剂量不规范和滴注速度过快等问题,在滴注过程中,当药液滴注速度过快,血管壁侧压力将增大,血液回流受阻,导致静脉炎、注射部位疼痛、麻木等ADR的发生<sup>[10]</sup>。

为保证临床中丹参注射液的用药安全,减少ADR的发生,除药品生产部门加强药品质量控制,加强丹参注射剂指纹图谱研究,保证每一批次原料药品的质量可靠,提高制备工艺,使注射剂安全的质量得以保证。药品生产企业应深入研究药物信息,及时总结上报的ADR数据,完善药品说明书的安全警示信息,如:不良反应、配伍禁忌、注意事项等。在药品临床应用环节,建议注意以下问题:首先,应用丹参注射液前,应遵循辨证施治的原则<sup>[11]</sup>。

观察患者的体质状况,询问其用药史,过敏史,对个体化风险进行初步的评估,对用药的特殊人群,如:肝肾功能不全者、有过敏史者、高龄合并多种基础病者、体质弱等更应慎重。有报道对高敏体质患者宜先用0.1 mL丹参注射液做皮试,阴性反应方可继续使用<sup>[12]</sup>。其次,丹参注射液ADR发生时间无规律可循,根据ADR发生时间统计结果,在给药任何时间都有可能发生,门诊病例应慎用丹参注射液,住院患者在丹参注射液开始应用时至治疗结束后的一段时间内应全程监控,医务人员应了解丹参注射液ADR出现症状,随时观察并询问患者是否有异常感觉。在有抢救条件的医疗机构使用,并建立应急预案,重视应用前的风险告知和应用期间的安全监护。

#### 【参考文献】

- [1] 国家食品药品监督管理局关于进一步加强中药注射剂生产和临床使用管理的通知(卫医发[2008]71号)[S]. 2008-12-24.
- [2] Sugiyama, Atsushi, et al. Cardiac effects of salvia miltiorrhiza/dalbergia odoriferat mixture, an intravenously applicable Chinese medicine widely used for patients with ischemic heart disease in China[J]. Circulation, 2002, 66(2): 182-184.
- [3] 高洁芳,刘高峰,汪复. 临床药师工作指南[M]. 北京:人民卫生出版社, 2005:161-162.
- [4] 王华,徐建,刘静静. 226例中药注射剂不良反应报告分析[J]. 中国药物警戒, 2011, 10(8):621-623.
- [5] Guo X J, Ye X F, Wang X X, et al. Reporting patterns of adverse drug reactions over recent years in China: analysis from publication[J]. Expert Opin Drug Saf, 2015, 1(10):1517.
- [6] 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):518-520.
- [7] 李瑾璐,谭舜,赖宇红,等. 注射用丹参不良反应原因筛查的实验研究[J]. 中药新药与临床药理, 2009, 5(20):285-287.
- [8] 袁璐,苏桂兰,胡冠时. 丹参及复方丹参注射液质量分析研究[J]. 中草药, 1994, 25(6):299.
- [9] Hu S Y, et al. Multi-dimensional structure quality control over Salvia miltiorrhiza injection based on component structure theory[J]. 中国中药杂志, 2013, 38(24):4375-4378.
- [10] 吴国琳,张力,余国友. 中药注射剂发生不良反应常见原因分析及防范对策[J]. 中国中西医结合杂志, 2008, 12(28):1137-1139.
- [11] Liu Y, Hang Y, Zhao C, et al. Salvia miltiorrhiza Injection on Pulmonary Heart Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. Am J Chin med, 2014, 42(6):1315-1331.
- [12] 张胜东,张荣太. 丹参注射液临床应用风险分析与风险控制[J]. 中国医院用药评价与分析, 2011, 11(1):70-73.