

痰热清注射液不良事件文献分析[△]

王亮^{1*}, 张凤², 陈万生^{1,2#} (1.上海中医药大学中药研究所, 上海 201203; 2.第二军医大学长征医院药学部, 上海 200003)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2019)05-0694-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2019.05.24

摘要 目的:分析痰热清注射液不良事件(ADE)的发生规律和特点,为ADE机制研究奠定基础。方法:以“痰热清注射液”“不良反应”为关键词检索2014年1月1日—2018年10月30日收录于中国期刊全文数据库、中文科技期刊数据库、中国生物医学文献数据库和万方数据中痰热清注射液ADE的文献,对患者的性别、年龄、药物过敏史、原发疾病、药物剂量及所用溶剂、累及器官及系统,不良事件主要临床表现、发生时间、联合用药进行统计分析。结果:共纳入126篇文献,合计1 577例患者。男性906例(57.45%)、女性671例(42.55%),年龄6个月~98岁,其中以0~10岁最多(625例,39.63%);1 577例患者中537例记录了原患疾病,主要是支气管炎及肺炎(323例,60.15%);687例记录了使用剂量,其中612例为正常剂量(89.08%)、75例为超说明书剂量(10.92%);779例记录了溶剂,主要是5%葡萄糖注射液或0.9%氯化钠注射液(715例,91.78%);共记录ADE 1 960例次,其中以皮肤及其附件为主(930例次,47.45%),其次为全身性反应(231例次,11.79%)、消化系统(221例次,11.28%)和心血管系统(220例次,11.22%);1 172例记录了ADE发生时间,以用药后10~30 min为主(434例);1 356例患者记录了详细用药情况,其中521例存在联合用药,以抗菌药物为主,其次为一些具有清热解毒作用的中药注射剂及抗病毒药等。结论:临床应该重视痰热清注射液的不良反应,一方面加强ADE监测,对其进行总结、分析、评价;另一方面当患者存在上述情况时应予以重视,促进临床采取合理有效措施,保证患者用药安全。

关键词 痰热清注射液;药物不良事件;文献分析;安全性

Literature Analysis of ADE Induced by Tanreqing Injection

WANG Liang¹, ZHANG Feng², CHEN Wansheng^{1,2} (1.Institute of Chinese Materia Medica, Shanghai University of TCM, Shanghai 201203, China; 2.Dept. of Pharmacy, Changzheng Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200003, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To analyze the regularity and characteristics of ADE induced by Tanreqing injection, and to lay the foundation for ADE mechanism study. METHODS: Using “Tanreqing injection” and “ADE” as keywords, the literatures about ADE induced by Tanreqing injection were retrieved from CJFD, VIP, CBM and Wanfang database during Jan. 1st, 2014 to Oct. 30th, 2018. Patient's gender, age, drug allergy history, primary diseases, drug dosage, solvent, organs or systems involved, main clinical manifestation of ADE, occurrence time, drug combination were all analyzed statistically. RESULTS: A total of 126 literatures were included, involving 1 577 patients. There were 906 male (57.45%) and 671 female (42.55%); the age ranged from 6 months to 98 years old, of which 625 cases (39.63%) were aged from 0 to 10 years. Among 1 577 patients, primary diseases of 537 patients were recorded and mainly were bronchitis and pneumonia (323 cases, 60.15%). Drug dosages of 687 patients were recorded, among which there were 612 cases of normal dose (89.08%), 75 cases of off-label dose (10.92%). 779 cases of solvent (mainly containing 5% Glucose injection or 0.9% Sodium chloride injection, 715 cases, 91.78%). 1 960 case times of ADE were recorded, mainly including lesion of skin and its appendents (930 case times, 47.45%), followed by systemic response (231 case times, 11.79%), digestive system (221 case times, 11.28%) and cardiovascular system (220 case times, 11.22%). Occurrence time of ADE was recorded in 1 172 cases, mainly 10-30 min after medication (434 cases). Detailed drug use was recorded in 1 356 patients, among which there were 521 cases of drug combination, mainly containing antibiotics, followed

本栏目协办

重庆希尔安药业有限公司

地址:重庆市合川工业园区希尔安路168号
电话:023-67893732 邮编:401520

△基金项目:国家自然科学基金重点项目(No.81830109)

*博士研究生。研究方向:中药注射剂代谢和中药化学。电话:021-81886191。E-mail:15102164592@163.com

#通信作者:主任药师,教授,博士生导师。研究方向:中药药效物质研究和临床药学。电话:021-81886181。E-mail:chenwansheng@smmu.edu.cn

by TCM injection for clearing away heat and toxic material and antiviral drugs, etc. CONCLUSIONS: Attention should be paid to ADE induced by Tanreqing injection. On the one hand, ADE monitoring should be strengthened to summarize, analyze and evaluate ADE; on the other hand, attention should be paid when patients have above situations, so as to promote rational and effective clinical measures and to ensure drug safety of patients.

KEYWORDS Tanreqing injection; ADE; Literature analysis; Safety

痰热清注射液由黄芩、山羊角、熊胆粉、连翘、金银花5味中药组成,具有清热、化痰、解毒的功效,主要用于风温肺热病痰热阻肺证,是治疗急性支气管炎和急性肺炎等疾病的中药制剂,被广泛应用于呼吸科、肿瘤科、儿科等^[1]。中药注射液常见不良事件(ADE)报道,且已经有文献报道了痰热清注射液 ADE 可能发生的原因^[2-4],但是尚未见大样本量 ADE 的归纳分析。本课题组前期对痰热清注射液开展了较系统的研究,已经完成5种主要活性成分的含量测定和体内动态变化特征研究^[5-6],下一步将对 ADE 的相关机制进行探究。为了明确痰热清注射液 ADE 发生特点及规律,也为了给 ADE 相关机制研究奠定基础,并且促进临床合理用药,本文对2014—2018年报道的痰热清注射液 ADE 的相关文献进行统计分析,旨在找出痰热清注射液主要 ADE 表现形式,探讨痰热清注射液 ADE 发生特点,同时为临床安全用药提供依据。

1 资料与方法

通过检索中国期刊全文数据库、中文科技期刊数据库、中国生物医学文献数据库和万方数据,检索时间为2018年10月30日,检索时限为2014年1月1日—2018年10月30日,检索词为“痰热清注射液”和“不良反应”,手动剔除动物实验研究、文献综述、不良事件病例描述不清楚的报道(笔者亦检索了相关英文数据库,但无符合标准的文献)。经统计,共纳入126篇文献,记录1 577例患者,并对患者的性别、年龄、药物过敏史、原发疾病、药物剂量及所用溶剂、累及器官及系统、不良事件主要临床表现、发生时间、联合用药进行了统计分析,组间两两比较采用 SPSS 18.0 软件行 *t* 检验, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者一般情况

在1 577例患者中,男性906例,占发生 ADE 患者的57.45%;女性671例,占发生 ADE 患者的42.55%;最小年龄6个月,最大年龄98岁。患者性别及年龄分布见表1。

表1 患者性别及年龄分布

Tab 1 Distribution of patient's sex and age

年龄,岁	男性	女性	合计	构成比,%
0~10	384	241	625	39.63
11~20	141	112	253	16.04
21~60	182	140	322	20.42
>60	199	178	377	23.91
合计	906	671	1 577	100

2.2 患者原患疾病与药物过敏史

537例患者原患疾病有明确记录,主要是支气管炎及肺炎(323例),其余多为细菌感染、病毒感染、病毒性脑膜炎、流行性腮腺炎、小儿肠炎、哮喘等。有药物过敏史患者为109例,无药物过敏史患者为549例,情况不详患者为919例,其中有明确过敏记录的有63例,这其中的50例对青霉素、头孢菌素类药物过敏。部分文献中未出现药物过敏史的相关描述,此类情况全部按照情况不详处理,因此情况不详患者较多。

2.3 溶剂、用法用量

1 577例患者用药途径全部为静脉滴注给药,有明确溶剂记录的有779例,其中以5%葡萄糖注射液或0.9%氯化钠注射液为溶剂的有715例(占91.91%)、10%葡萄糖注射液的有29例、25%葡萄糖注射液的有35例。痰热清注射液说明书对使用剂量规定为:成人一般1次20 mL,重症患者1次可用40 mL,一日1次;儿童按体质量0.3~0.5 mL/kg,最高剂量不超过20 mL,一日1次,或遵医嘱,24个月以下婴幼儿禁用本品。文献中有687例患者对剂量有明确记录,使用剂量最高为80 mL,最低为2 mL,其中有75例超过说明书中使用剂量,其余612例均为正常剂量。考虑到痰热清注射液说明书中对滴速有明确规定,成人、儿童每分钟分别不超过60滴、30~60滴,文献中有44例滴速超过说明书中规定范围,占有明确滴速记录的20.37%。

2.4 ADE 类型及临床表现

ADE 类型及临床表现参考《WHO 药品不良反应术语集》^[7],因 ADE 可能累及多个器官或系统,所以统计共计1 960例次。痰热清注射液 ADE 类型及临床表现见表2。

表2 痰热清注射液 ADE 类型及临床表现

Tab 2 Types and clinical manifestations of Tanreqing injection ADE

累及器官或系统	例次	构成比,%	临床表现
皮肤及其附件	930	47.45	皮疹、瘙痒、荨麻疹、水疱、多汗、红斑疹、斑丘疹
全身性	231	11.79	过敏性休克、寒战、高热、畏寒、苍白、眼脸水肿、
消化系统	221	11.28	恶心、呕吐、腹痛、腹泻、腹胀、便秘、胃部不适
心血管系统	220	11.22	心悸、潮红、静脉炎、紫绀、心律失常、房颤、紫癜
呼吸系统	171	8.72	呼吸困难、喉水肿、喉痉挛、胸闷、咳嗽、声嘶、鼻塞、流涕
中枢及外周系统	154	7.86	头晕、头痛、局部麻木、震颤、眩晕、抽搐、神志不清、周身麻木
用药部位	30	1.53	注射部位皮疹、注射部位疼痛、注射液部位反应
肌肉骨骼	3	0.15	关节痛、肌痛

从表2可以看出,皮肤及其附件组织损伤可以认为是痰热清注射液主要的 ADE 类型,占总例次的47.45%,

且明显高于其他累及器官或系统 ADE 发生率 ($P < 0.05$)。在皮肤及其附件损伤中,排在前两位的分别是皮疹、瘙痒。

2.5 ADE 发生时间

1 172 例患者记录了 ADE 发生时间,出现 ADE 最多的时间段为用药后 10~30 min,有 434 例。痰热清注射液 ADE 发生时间见表 3。

表 3 痰热清注射液 ADE 发生时间

Tab 3 Occurrence time of ADE induced by Tanreqing injection

时间(用药后)	病例数
0~10 min	191
10~30 min	434
30~60 min	167
1~24 h	198
>24 h	182

2.6 联合用药情况

1 356 例患者详细记录了用药情况,其中 521 例存在联合用药情况(但由于文献记录不同,尚无法确定具体数据并判断合理性),所占比例为 38.42%。联合使用的药物绝大多数为抗菌药物,包括青霉素类(青霉素钠、舒巴坦钠、阿莫西林等),头孢菌素类(头孢哌酮钠、头孢替安、头孢唑辛钠等),大环内酯类(阿奇霉素、红霉素),喹诺酮类(左氧氟沙星、帕珠沙星、诺氟沙星等)和其他抗生素类(盐酸克林霉素、硫酸庆大霉素、阿米卡星等)。其次也会合并使用一些具有清热解毒的中药注射剂,如炎喜平、炎琥宁注射液等。另外也存在合并使用抗病毒药物的情况,如甲硝唑、利巴韦林等。

3 讨论

3.1 药物本身因素

痰热清注射液是在双黄连注射液的基础上添加山羊角和熊胆粉制成的,辅料为丙二醇。文献报道双黄连注射液引起的过敏反应可能是与其主要活性成分绿原酸和黄芩苷有关^[8]。研究发现,绿原酸引起的不良反应以 I 型过敏反应较多,但也有少量类过敏反应的报道^[9]。邓颖颖等^[10]从双黄连注射剂中黄芩苷致敏家兔的血清中明显检测到外源性免疫球蛋白(Ig)E 型抗体,结果表明黄芩苷对家兔具有致敏性。连翘中的连翘酯苷 A、牛蒡苷和连翘苷也可能是引起过敏反应的过敏源,易艳等^[11]剔除双黄连注射液中的连翘酯苷 A 后,与正常黄连注射液相比较安全性明显提高,过敏性明显降低。其次,熊胆粉所含活性成分鹅去氧胆酸具有肝脏毒性,大量服用可导致腹泻,原因是其在肠微生物作用下转变为肝毒性物质石胆酸^[12]。痰热清注射液的辅料丙二醇,可引起局部静脉炎、渗透压升高、接触性皮炎等 ADE^[13]。

3.2 患者因素

本研究结果表明,痰热清注射液 ADE 发生率男性高于女性,年龄段中 0~10 岁的患者人数最多,其次是 60 岁以上患者,但均没有统计学差异 ($P > 0.05$),推测这可能与患者生理因素密切相关。由于儿童正处于生长发育的特殊生理阶段,药物消除能力较弱;而老年人各项器官功能减弱,并且可能同时患有多种疾病,机体对药物的代谢状态弱于年轻人。

3.3 用药因素

患者合并使用药物绝大多数是以青霉素或头孢菌素类为代表的抗菌素药物,而在有明确过敏记录的 63 例患者中,50 例对青霉素或头孢菌素类抗生素过敏,这可能是因为青霉素或头孢菌素类本身易引起过敏反应。此外,中药注射液的成分复杂,药物联用时会发生氧化、聚合、沉淀等反应,从而引起 pH 变化,发生过敏反应^[14]。在对 ADE 的分析过程中还发现,部分报道的 ADE 指出是由于未按照说明书中规定操作,存在改变痰热清注射液稀释溶剂、超量使用或滴速过快等原因造成的。但从严格意义上讲,这些报道病例属于不良事件,不应归于 ADE。这也从侧面反映了规范使用中药注射剂的重要性。

3.4 中药注射剂现状分析

目前使用的中药注射剂中大约有 80% 的品种是在国家实施新药审批办法前开发的品种,受当时的条件限制,无法提供全面的临床数据和安全数据。相关研究显示,在 2017 年的中药药品不良反应报告中,注射剂比例达到 54.6%^[15]。在 2013—2016 年国家药品不良反应监测年度报告中,中药注射液剂药品不良反应报告均占中药药品不良反应总数的 60% 以上^[16]。在 2012 年全国药品不良反应监测网络收到的严重报告中,中成药例次数排名前 20 位的均为中药注射剂^[17]。另一方面,中药注射液临床应用十分广泛,以 35% 以上的市场份额居各类中药剂型之首,痰热清注射液等多个产品年产值已达到数十亿元,成为中药产业发展的支柱^[18]。随着市场份额的快速增长,中药注射剂 ADE 等问题引起了政府、相关产业、医疗机构及公众的广泛关注,2017 年 10 月 9 日,国家食品药品监督管理总局宣布,对中药注射剂的安全性再评价方案已经初步形成。随着国家对于中药注射剂安全性的重视,研究药物临床 ADE 的意义将更加重大。

3.5 中药注射液 ADE 机制研究策略

中药注射液通过多成分、多靶点、多途径发挥治疗功效,所含成分复杂多样,包括有效成分、无效成分,甚至还有有毒成分,这些成分含量差异巨大,在众多成分中寻找引起 ADE 发生的物质基础较为困难。因此笔者首先将目光聚焦于其主要 ADE 发生机制,从而需要寻找其主要 ADE 表现形式。主要 ADE 表现形式可能是由一

种成分引起,也可能是由多种成分共同引起,这些(个)成分可能在中药饮片中存在,可能是生产过程中产生,也可能是临床不合理用药造成,还有可能在体内进行生物转化时新出现的。在对中药注射剂开展上市后再评价的大背景下,笔者可以借助医疗机构开展再评价工作的同时,通过临床试验评价中药注射剂的安全性。另外,中药注射剂的质量标准再评价是保证注射液安全、有效、质量可控的根本。因此,笔者可以从临床研究出发,寻找主要 ADE 症状患者的血清与痰热清注射液成品、中间体和中药饮片间的关系,探讨中药注射液 ADE 产生的原因。首先笔者通过临床收集明确使用记录的 ADE、无 ADE 患者血清样本,根据是否产生主要 ADE 进行分组;然后通过质谱技术和聚类分析方法表征不同组间血清样本的外源性差异成分,推断这些外源性差异成分可能是引起主要 ADE 的化学成分(内源性差异成分可能是患者个体差异),并且根据用药记录找到相关批次的注射液,再与生产企业进行信息对接,获得相对应的提取物中间体及中药饮片的样本。最后采用质谱、液相色谱等多种分析技术进行对上述痰热清注射液成品、中间体及药材进行分析,探讨外源性差异成分在不同环节间的传递规律,并分析差异成分产生的原因,也就是找到了引起主要 ADE 的化学成分和这些成分产生的原因。

3.6 痰热清注射液 ADE 机制研究可行性分析

痰热清注射液是我国第一个采用指纹图谱技术批准上市的新药,具有全套的临床数据和安全性数据,并实现生产过程的全监测及样品保留。2014 年 1 月—2015 年 5 月,该药的生产厂家对 93 家医院的 30 322 例患者的痰热清注射液安全性进行了评价,但是尚未明确主要 ADE,也未对其的机制进行研究。本文对痰热清注射液的 ADE 进行概括总结,并找到其主要 ADE 类型及主要 ADE 累及器官。因此,可以运用中药注射液 ADE 机制研究策略来探究痰热清注射液 ADE 的引发机制。本课题组前期对痰热清注射液部分有效成分开展了药动学研究,探索痰热清注射液有效成分的代谢特征^[1,3-4],由于厂家对每批生产药品的饮片、提取物中间体、成品制剂的样品均进行保留,故为采用多样化的科学技术手段以实现“临床-成品-中间体-饮片”的 ADE 机制研究提供了条件。

总而言之,研究者应该重视痰热清注射液 ADE,一方面加强 ADE 监测,对其进行总结、分析、评价;另一方面应积极主动开展科学研究探讨 ADE 发生相关机制,促进临床采取合理有效措施,保证患者用药安全。

参考文献

[1] 孙亮.痰热清注射液体内代谢与相互作用研究[D].上海:

第二军医大学,2013.

- [2] 曹娅,刘俊.50 例痰热清注射液不良反应及相关因素分析[J].吉林医学,2014,35(1):42-44.
- [3] 王燕萍,颜晓霞,王玉玮,等.甘肃省 2011—2013 年痰热清注射液致不良反应报告分析[J].中国药房,2014,25(32):2994-2996.
- [4] 于莉,邱召娟,谭喜莹.110 例痰热清注射剂不良反应分析[J].中国药物警戒,2015,12(6):360-362.
- [5] SUN L, WEI H, ZHANG F, et al. Qualitative analysis and quality control of traditional chinese medicine preparation tanreqing injection by LC-TOF/MS and HPLC-DAD-ELSD [J]. *Anal Methods*, 2013. DOI: 10.1039/C3AY40681D.
- [6] ZHANG F, SUN L, GAO SH, et al. LC-MS/MS analysis and pharmacokinetic study on five bioactive constituents of Tanreqing injection in rats[J]. *Chin J Nat Med*, 2016, 14(10):769-775.
- [7] 国家药品不良反应监测中心,国家食品药品监督管理局药品评价中心. WHO 药品不良反应术语集[M].北京:中国医药科技出版社,2003:1.
- [8] 袁丽燕,黄洪林,涂海华.双黄连注射剂的不良反应研究[J].中国中医药信息杂志,2010,17(10):41-42.
- [9] 胡婧文.绿原酸在中药注射剂中是否产生致敏性的探讨[J].时珍国医国药,2016,27(1):215-217.
- [10] 邓颖颖,胡宗苗,周园里,等.双黄连注射剂中黄芩苷致敏家兔后血清中特异性抗体的测定[J].河北中医,2017,39(6):880-883.
- [11] 易艳,张宇实,李春英,等.双黄连注射液致类过敏物质筛选研究[J].中国中药杂志,2015,40(14):2727-2731.
- [12] 周超凡,高国建,刘颖.熊胆粉研究进展述评[J].中国中药杂志,2015,40(7):1252-1258.
- [13] 黄冰峰,喻锦扬,胡晓纓,等.3 种清热解类中药注射液文献分析及原因探索[J].药品评价,2017,14(23):20-22,29.
- [14] 王强,夏春萍.痰热清注射液的不良反应分析与用药指导[J].广东微量元素科学,2016,23(8):53-56.
- [15] 国家食品药品监督管理总局.国家药品不良反应监测年度报告(2017 年)[J].中国药物评价,2018,35(2):154-160.
- [16] 张彦昭,文占权,刘传绪,等.2013—2016 年国家药品不良反应监测年度报告统计分析[J].药物流行病学杂志,2017,26(11):763-765.
- [17] 2012 年国家药品不良反应监测年度报告[J].中国新药杂志,2013,22(8):861-862.
- [18] 刘白杨.中药注射剂企业的创新战略[D].北京:首都经济贸易大学,2014.

(收稿日期:2018-11-15 修回日期:2019-01-11)

(编辑:刘明伟)