

60例骨瓜提取物注射剂不良反应文献分析

蔡志琴*,周福永#,陈晨(浙江省台州医院,浙江临海 317000)

中图分类号 R969.3;R283.611 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)15-1419-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.15.25

摘要 目的:探讨骨瓜提取物注射剂致不良反应(ADR)发生的一般规律及特点,为临床合理用药提供参考。方法:检索中国期刊全文数据库、维普数据库、万方数据库2003—2013年收录的骨瓜提取物注射剂致ADR的相关文献,对纳入文献的ADR病例的一般情况、给药方法、ADR发生时间、累及系统和/或器官及转归等进行分类、归纳、总结。结果:符合入选条件的病例报道共60例。骨瓜提取物注射剂所致ADR多集中于男性、40~49岁患者中;63.33%的病例ADR在用药30 min内发生,为速发型过敏反应;经停药及对症治疗后全部病例预后良好。结论:在合理使用骨瓜提取物注射剂的同时,应加强用药监测与预防,以尽量减少或避免ADR的发生。

关键词 骨瓜提取物注射剂;不良反应;合理用药

Literature Analysis of 60 Cases of ADR Induced by Gugua Extract Injection

CAI Zhi-qin, ZHOU Fu-yong, CHEN Chen (Taizhou Hospital of Zhejiang Province, Zhejiang Linhai 317000, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To investigate the regularity and characteristics of ADR induced by Gugua extract injection, and to provide guidance for rational drug use in the clinic. **METHODS:** Retrieved from CNKI, VIP and Wanfang database, related literatures about ADR induced by Gugua extract injection from 2003 to 2013 were included, and classified and summarized in respects of general information of patients, route of administration, occurrence time of ADR, systems or organs involved in ADR, outcomes, etc. **RESULTS:** A total of 60 cases were included, among which most of ADR cases occurred in male aged 40-49 year-old; 63.33% (38 cases) occurred within 30 min and were immediate hypersensitivity. All the symptoms disappeared by terminating drug administration and receiving symptomatic treatment. **CONCLUSIONS:** To decrease or avoid the occurrence of ADR, great importance should be attached to not only rational use of Gugua extract injection, but also monitoring and prevention.

KEYWORDS Gugua extract injection; ADR; Rational drug use

骨瓜提取物注射剂为复方制剂,是以新鲜或冷冻的猪四肢骨骼和葫芦科植物甜瓜(*Cucumis melo* L.)的干燥成熟种子,经分别提取后制成的无菌水溶液或无菌冻干品。骨瓜提取物系列产品主要含有多肽类骨代谢因子(骨代谢的活性肽类)、甜瓜籽提取物、多种游离氨基酸、无机盐及微量元素等,具有调节骨代谢,刺激成骨细胞增殖,促进新骨形成,调节钙、磷代谢,增加骨钙沉积,防治骨质疏松的作用,同时还具有抗炎、镇痛作用。临床常用其治疗风湿及类风湿关节炎、骨关节炎、腰腿疼痛及骨折创伤修复^[1-2]。近年来,随着其临床用途的不断扩大,骨瓜提取物注射剂的使用量不断增加,一些严重不良反应(ADR)病例报道也随之显现,引起了医务人员的关注。笔者通过对骨瓜提取物注射剂60例ADR的分类统计与分析,旨在探讨其ADR的一般规律及特点,为临床医师和患者安全合理地使用该药物提供参考。

1 资料与方法

1.1 文献收集方法

通过中国期刊全文数据库、维普数据库、万方数据库收集2003—2013年国内医学期刊相关文献,以“骨瓜提取物”和“不

良反应”作为关键词进行检索,剔除重复、资料不全的报道,同时辅以文献追溯的方法,查阅原始文献中有关骨瓜提取物注射剂ADR的个案报道进行分析。

1.2 ADR评价标准

入选文献中的ADR要符合药品不良反应报告因果关系评价原则^[3]:(1)ADR在用药后发生;(2)符合这种ADR的类型;(3)可以用患者的病理状况、合并用药、并用疗法、曾用疗法来解释;(4)停药或降低剂量后ADR有所改善;(5)再次接触该药后,又出现同样的ADR。

1.3 统计学方法

将ADR所涉及的患者性别、年龄、给药情况、用药原因、过敏史与ADR临床表现、发生时间、累及系统和/或器官及预后等有效信息,应用Excel软件进行统计分析。

2 结果

2.1 病例报道与发表时间

检索到的所有文献均为2006年以后发表,其中符合入选条件的病例报道有26篇,共报道了60例ADR。

2.2 患者情况

60例发生ADR的患者中,男性46例,女性14例,男女构成为3.28:1;年龄最小4岁,最大77岁,60岁以上16例,发生ADR最多的年龄范围是40~49岁,共22例。患者年龄与性别分布见表1。

* 护师。研究方向:临床护理。电话:0576-85120120。E-mail:zhoucai_996@163.com

通信作者:主管药师。研究方向:医院药学。电话:0576-85120120。E-mail:yxzfy@163.com

表1 患者年龄与性别分布(例)

Tab 1 Distribution of sex and age of patients(case)

年龄,岁	男性	女性	合计	构成比,%
<20	4	0	4	6.67
20~29	4	2	6	10.00
30~39	2	2	4	6.67
40~49	18	4	22	36.67
50~59	6	2	8	13.33
≥60	12	4	16	26.67
合计	46	14	60	100.00

2.3 给药途径及溶媒

60例骨瓜提取物注射剂的ADR均采用的是静脉滴注途径。其中36例采用的溶媒为0.9%氯化钠注射液,18例为5%葡萄糖注射液,6例为葡萄糖氯化钠注射液。用药剂量为25~100 mg,均在药品说明书规定范围内,未发现超剂量用药。

2.4 用药原因及过敏史

60例病例中,患者均为骨或关节疾病,包括52例骨折、4例腰痛伴左下肢疼痛,2例腰椎退行性病变、2例肾性骨病。有53例注明了过敏史,其中4例有青霉素过敏史,43例无食物及药物过敏史,6例无药物过敏史,余7例不详。

2.5 ADR出现时间分布

骨瓜提取物注射剂ADR出现的时间,最短为用药后30 s^[4],最长为用药11 d后^[5];用药30 min内出现ADR的有38人,构成比为63.33%。ADR出现时间分布见表2。

表2 ADR出现时间分布

Tab 2 Distribution of occurrence time of ADR

出现时间,min	n	构成比,%
≤30 min	38	63.33
>30 min~<1 h	4	6.67
1 h~1 d	2	3.33
>1~<7 d	10	16.67
≥7 d	6	10.00

2.6 ADR累及系统和/或器官及临床表现

60例ADR累及系统和/或器官涉及全身性损害、心血管系统、呼吸系统、神经系统、皮肤黏膜、消化系统、其他系统和/或器官,共123例次;以全身性损害、心血管系统及呼吸系统为主,共84例次,构成比为68.29%。ADR累及系统和/或器官及临床表现见表3。

表3 ADR累及系统和/或器官及临床表现

Tab 3 Organs or systems involved in ADR and clinical manifestations

ADR累及系统和/或器官	临床表现(例)	例次	构成比,%
全身性损害	过敏性休克(11),意识丧失(3),发热(5),寒颤(6),畏寒(5)	30	24.39
心血管系统	胸闷(13),心慌(3),心悸(1),口唇发绀(6),面部潮红(3),面色发紫(3),心率加快(2)	31	25.20
呼吸系统	呼吸急促(7),呼吸困难(13),气促(3)	23	18.70
神经系统	烦躁(1),口唇麻木(3),抽搐(3),头痛(2),头晕(5),视物模糊(1)	15	12.20
皮肤黏膜	皮疹(3),丘疹(3),瘙痒(6)	12	9.76
消化系统	恶心(6),呕吐(3),烧灼感(1),腹痛(1)	11	8.94
其他	小便失禁(1)	1	0.81
合计		123	100.00

注:由于ADR涉及多个系统和/或器官,故例次数大于实际发生例数

note: because of multiple systems or organs involved in ADR, the number of ADR is higher than the number of actual cases

2.7 治疗及预后

60例ADR的治疗和预后良好,未见死亡病例报道。轻微ADR停药后即可自愈,必要时进行对症治疗。出现呼吸困难或过敏性休克等严重ADR时,皆立即停药,使患者半卧位并予以吸氧,在酌情使用糖皮质激素(地塞米松)、抗组胺药(异丙嗪、苯海拉明、氯苯那敏等)、肾上腺素及对症处理后,全部治愈或好转,无后遗症。

3 讨论

3.1 统计结果分析

60例ADR均在2006年以后报道,说明近年来有关骨瓜提取物注射剂ADR的病例相对较多,可能是与人们安全用药意识的提高和骨瓜提取物的广泛使用有关。

从ADR与患者性别的关系分析,骨瓜提取物注射剂所致ADR在男性中发生率较高,可能是骨折患者以男性居多的缘故。从年龄分布来看,各个年龄组均有ADR的发生,其中40~49岁为最多,但其机制不明,可能与该年龄组用药频率高有关;其次是60岁以上年龄组,这可能是由于老年人各脏器功能减退且容易合并多种慢性疾病,从而发生ADR的风险较高。建议今后给老年患者用药时,临床医师应根据其疾病情况、用药史,评估患者各脏器系统的功能情况,严格按照适应证个体化给药^[6]。

从发作时间分析,骨瓜提取物注射剂所致ADR多在30 min内发生,提示其ADR以首用即发型和速发型为主,故临床应重点观察用药过程中前30 min内的患者反应。另外,也有连续用药11 d后出现的ADR,表明其ADR有一定的潜伏期,提示临床应详细询问患者用药史,对已连续多次使用该药后的用药过程也应密切注意。

3.2 作用机制

骨瓜提取物注射剂的ADR主要为过敏性休克及其他严重过敏反应,其发生的机制可能与下列因素有关:(1)骨瓜提取物主要含有多肽类骨代谢因子、甜瓜籽提取物、多种游离氨基酸以及有机钙、无机钙、无机盐及微量元素。经静脉滴注后,骨的提取物——异种动物蛋白进入机体,机体产生Ag-IgE-细胞,使细胞膜稳定性下降、通透性增加,细胞内颗粒脱出并释放出多种生物活性介质,从而引起血管扩张、平滑肌痉挛和腺体分泌增加等类似胃肠道反应,以及皮肤过敏等速发性致敏反应^[7]。(2)高艳青等^[8]报道,骨瓜提取物注射剂的辅料右旋糖苷40为蔗糖发酵后生成的高分子葡萄糖聚合物,说明书中有其过敏性休克的记录,因此该辅料也可能是引起ADR的因素之一。(3)ADR还与制剂提取纯度有关。由于中药注射剂提取工艺复杂,药液中的酶、异性蛋白、不溶性微粒、内毒素等不能完全除尽,在使用时可能引起过敏等ADR。

3.3 预防

为防止骨瓜提取物注射剂ADR的发生,更好地发挥其治疗作用,在使用和生产过程中应注意以下几点:(1)用药前应详细询问患者有无该药过敏史或药物过敏史,有过敏史及过敏性疾病史者禁用或慎用;(2)首次使用该药时,宜选用小剂量缓慢滴注,把滴速控制在30滴/min以内,儿童按年龄及机体情况而定,并保持匀速缓慢滴注使血液中药物浓度不过高;(3)应尽量选择同种药效的口服制剂,倘若必须注射,则以非静脉用药为首选;(4)用药过程中应密切观察患者,如发现其有异常反应时应立即停药并对症处理;(5)输注药物时,输液

中医对代谢性高血压的认识与中药方剂治疗进展^Δ

胡煜明^{1*}, 李晓晖², 李顺祥¹, 袁洪^{3#} (1. 湖南中医药大学药学院, 长沙 410208; 2. 中南大学药学院药理学系, 长沙 410078; 3. 中南大学湘雅三医院临床药理中心, 长沙 410012)

中图分类号 R277; R972.4 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)15-1421-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.15.26

摘要 目的: 为代谢性高血压诊断标准的制定、辨证的规范化、治疗方案的优化提供参考。方法: 查阅国内、外相关文献, 对代谢性高血压的概念、中医认识、病机、中医治疗方案进行总结、分析。结果与结论: 代谢性高血压与代谢异常、脏气虚衰有关, 机体的代谢紊乱在先, 而血压升高则是外在表现; 中医常采用五苓散、小陷胸汤、健脾逆痰汤、益血降浊汤等具有调节代谢作用的方剂进行治疗。运用中医药知识探讨和研究代谢性高血压, 将是临床治疗的新思路。

关键词 代谢性高血压; 中医; 辨证论治

近年来, 我国高血压患病率呈上升趋势。据统计, 华南地区高血压患病率达 20.5%^[1], 北京地区高达 35.5%^[2]。高血压现已成为影响人们健康和生活质量的首要危险因素之一^[3]。研究发现, 高血压常伴随代谢异常发生, 一项针对 1 459 例高血压患者的分析资料表明, 高血压合并各种代谢异常的患者有 1 048 例^[4], 约占高血压患者的 71.8%, 而代谢综合征患者患冠心病的概率会显著增加^[5], 代谢性高血压对靶器官的损害程度相比于其他高血压更为严重^[6]。运用中医理论从一个更全面的角度去认识代谢紊乱与高血压的关系, 对于高血压病的防治具有重要意义。

1 代谢性高血压概念

代谢性高血压的概念首先由 Poolare 于 1993 年提出。他指出, 合并代谢异常的患者仅依靠单纯降压而不考虑整个代谢异常必然不能显著减少冠心病的发生率^[7]。国内学者进一步阐释, 代谢性高血压与代谢异常有明确的因果关系, 在排除了内分泌疾病、肾脏病变、大动脉炎等继发性高血压因素外, 通过改善代谢危险因素有助于控制血压^[8]。学者们也指出, 代

谢性高血压为代谢异常在先, 血压升高在后, 而高血压合并代谢异常患者常常是血压升高后出现代谢异常, 其主要区别是因果关系不同。脂代谢异常、糖尿病及肥胖是造成代谢性高血压、靶器官损害之根本原因。由于代谢异常在先, 出现血压升高之前机体及很多靶器官就已经造成了不同程度的损伤, 先于血压升高出现的各种代谢紊乱的危害更为严重, 应该引起重视。

2 从中医角度认识代谢性高血压

中医对代谢性高血压早有认识, 认为高血压的致病原因是脏气虚衰。有学者指出, 血压升高只是机体代谢异常的中间环节^[9], 其真正的致病因素可能是代谢异常。中医将高血压归属眩晕、头痛等证, 并将高血压分为四型: 肝阳上亢型、阴虚阳亢型、痰湿壅盛型和阴阳两虚型。王兆禹等^[10]研究了中医不同证型患者糖代谢、脂代谢的差异, 发现不同证型组间相比, 糖代谢、脂代谢指标差异无统计学意义, 但体脂含量或肥胖程度组间差异有统计学意义, 以肝火亢盛组为甚, 其次为阴阳两虚组。张云飞^[11]也探讨了高血压不同中医证型与血脂紊乱的



盘内应准备肾上腺素、地塞米松及注射器, 以减少往返时间, 一旦发生 ADR 也会赢得宝贵的抢救时间; (6) 氧气应始终保持备用状态, 以方便及时使用; (7) 生产厂家应严格控制药品质量, 尽可能去除易致敏的成分, 提高注射剂的纯度, 以减少 ADR 的发生。

参考文献

[1] 孙毅伟, 齐洋. 注射用骨瓜提取物临床应用综述[J]. 黑龙江医药, 2011, 24(4): 611.

[2] 陈晓波, 李丽. 骨瓜提取物注射液促进骨折愈合的疗效观

察[J]. 中国药业, 2011, 20(3): 73.

[3] 蒋学华, 丁虹, 杨帆, 等. 临床药学导论[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 208.

[4] 孔飞飞, 郭良君, 王翔, 等. 静脉滴注注射用骨瓜提取物致过敏性休克 1 例[J]. 药学与临床研究, 2011, 19(5): 464.

[5] 张晓燕, 熊辉, 王菊, 等. 骨瓜提取物注射液致不良反应 5 例[J]. 中国药师, 2013, 16(5): 746.

[6] 金辉, 王陈翔. 曲马多注射液致不良反应 46 例文献分析[J]. 中国药房, 2013, 24(20): 1 894.

[7] 左晖. 注射用骨瓜提取物致速发型超敏反应 1 例[J]. 中国现代应用药学, 2009, 26(8): 653.

[8] 高艳青, 刘敏, 范传新. 注射用骨瓜提取物致过敏性休克 1 例[J]. 中国药物滥用防治杂志, 2008, 14(3): 181.

(收稿日期: 2013-08-22 修回日期: 2013-11-25)

Δ 基金项目: “重大新药创制”科技重大专项(No. 2012ZX09303-014-001); 973 计划前期研究专项课题(No. 2011CB512001)

* 硕士研究生。研究方向: 中药化学。E-mail: hymim@qq.com
通信作者: 教授, 博士研究生导师。研究方向: 高血压个性化治疗、心血管临床药理。电话: 0731-88618319。E-mail: yuanhong01@vip.sina.com