

胞磷胆碱注射液致不良反应58例文献分析

蒋霞^{1*}, 蔡果珍²(1.广西医科大学第一附属医院药学部, 南宁 530021; 2.广西医科大学药学院, 南宁 530022)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)40-3816-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.40.23

摘要 目的:探讨胞磷胆碱注射液致不良反应(ADR)的一般规律和特点,为临床合理用药提供参考。方法:检索1994—2013年相关中文医学期刊报道的胞磷胆碱注射液致ADR病例,并就收集到的58例ADR相关信息采用统计学的方法进行分类、统计和分析。结果:58例ADR患者均为静脉给药,老年患者占比较高;ADR主要发生在用药后30 min内,以速发型为主;0.50~1.00 g剂量范围内发生ADR的比例较高;以中枢神经系统损害较为多见;发生ADR强度以Ⅱ级为主,经停药和对症治疗后均可恢复正常。结论:胞磷胆碱注射液致ADR预后较好,但临床仍应加强用药监测,过敏体质须慎用,以确保用药安全。

关键词 胞磷胆碱;不良反应;文献分析

Literature Analysis of 58 ADR Cases Induced by Citicoline Injection

JIANG Xia¹, CAI Guo-zhen²(1.Dept. of Pharmacy, The First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, China; 2.College of Pharmacy, Guangxi Medical University, Nanning 530022, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate the general regularity and characteristics of adverse drug reaction (ADR) induced by Citicoline injection, and to provide reference for rational drug use in the clinic. METHODS: By retrieving ADR cases induced by Citicoline injection published by Chinese pharmaceutical journals during 1994—2013, 58 ADR cases were collected and analyzed statistically by statistics method. RESULTS: 58 cases of ADR were induced by intravenous administration, and elderly patients occupied the high proportion. Most of ADR cases occurred within 30 min after medication and belonged anaphylactic type ADR. In the range of 0.50-1.00 g, ADR took up the high proportion. Main manifestation was central nervous system damage. The type of ADR mainly belonged to grade II, and all cases could recover after drug withdrawal or symptomatic therapy. CONCLUSIONS: ADR induced by Citicoline injection has good prognosis. Medication monitoring should also be strengthened in the clinic, and drugs should be used carefully for allergic anstitution to ensure medication safety.

KEYWORDS Citicoline; ADR; Literature analysis

肝素、羟乙基淀粉和氯吡格雷,也恰恰是连续3年销售金额排名前3位的药物。这就使得2010—2012年间,虽然DDDs的年平均增长率不高,但销售金额年平均增长率却达到29.68%。

另外,从销售金额排序来看,抗凝血药及溶栓药和抗血小板药占据了前10位中的6种,且其DDDs和销售金额的增长率也较高。这是因为,随着人们生活水平的提高,人口寿命的延长,老龄化社会的到来,心脑血管疾病患者逐年增多,从而使这类药物的使用逐年增加。尤其是连续3年销售金额排序第1位的氯吡格雷,该药作为新一代抗血小板聚集药及二磷酸腺苷(ADP)受体拮抗药,可用于预防和治疗因血小板聚集状态引起的心、脑及其他动脉的循环障碍疾病,安全性高,对血象的抑制作用小,预计其用量将持续增长。

国家基本药物制度是为了适应我国基本医疗卫生需求,让公众可公平获得剂型适宜、价格合理、能够保障供应的药品。2013年5月1日起,2012年版《国家基本药物目录》正式施行。新版目录不仅优化了品种结构,还增加了品种数量,规范了剂型规格,包括化学药品和生物制品317种、中成药203

种,共计520种,增加了213种,较2009年版扩容逾6成^[1-2]。前面提到的低分子量肝素、羟乙基淀粉和氯吡格雷因在临床应用广泛,也被纳入2012年版《国家基本药物目录》。

由此可见,《国家基本药物目录》的制定是以保障临床实际应用为基础,新版目录更进一步满足了民众基本用药需求。而武汉地区应用血液系统基本药物的趋势也符合基本药物目录的预期和制定的目标。

参考文献

- [1] 卫生部.国家基本药物目录:基层医疗卫生机构配备使用部分:2009版[S].2009.
- [2] 卫生部.国家基本药物目录:2012年版[S].2012.
- [3] WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology. Anatomical therapeutic chemical (ATC) classification index with Defined Daily Dose (DDDs) [C]. Oslo: Norway, 1997:2-61.
- [4] 陈新谦,金有豫,汤光.新编药理学[M].17版.北京:人民卫生出版社,2011:525-557.

(收稿日期:2014-05-20 修回日期:2014-09-18)

* 副主任医师,硕士。研究方向:临床药学。电话:0771-5356154。E-mail:47240986@qq.com

胞磷胆碱又称胞二磷胆碱,为核苷衍生物。该药具有增加脑干网状结构,尤其是与意识密切相关的上行网状结构激动系统及锥体系统的功能,改善运动麻痹、大脑循环,通过减少大脑血流阻力来增加组织血流,从而促进大脑物质代谢、大脑功能恢复及苏醒等作用。该药临床上常用于治疗意识障碍、脑卒中偏瘫、脑血栓、共济失调症、神经性耳聋及内耳功能障碍、新生儿缺氧缺血性脑病、迟发性运动障碍和顽固性呕吐等^[1]。一般认为该药耐受性较好,但随着其临床应用的日益增多,其不良反应也明显增多,已引起医务人员对其安全性的关注^[2]。为此,笔者收集和分析了胞磷胆碱注射液致不良反应(ADR)的报道,旨在为临床合理用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 文献筛选标准

1.1.1 纳入标准 ①使用胞磷胆碱治疗后发生ADR的对照研究、临床对照研究(随机与非随机对照试验)、病例报告(个案报告和系列病例报告)与横断面研究;②患者性别、年龄、原发疾病不限;③胞磷胆碱给药方式均为静脉用药,用药剂量不限;④语种限制为中文。

1.1.2 排除标准 ①综述、个人观点、基础研究、媒体报道等;②重复发表的文献;③非静脉用药的文献。

1.2 资料来源与检索策略

计算机检索1994—2013年中国期刊全文数据库(CNKI)、万方数据库、中国生物医学文献数据库(CBM)、中文科技期刊数据库(VIP)中收集的有关胞磷胆碱注射液致ADR的文献。检索词包括“胞磷胆碱”“胞二磷胆碱”“尼可林”“尼古林”“胞嘧啶核苷二磷酸胆碱”“胞嘧啶”“二磷酸胞苷胆碱”“不良反应”“不良事件”“过敏”“副作用”“副反应”。

1.3 文献整理与数据分析

笔者通过阅读全文后,分别对患者性别、年龄、原患疾病与药物食物过敏史、ADR分级、给药途径与剂量、溶媒的使用、ADR发生时间、累及器官/系统及临床表现、转归等信息进行分类、统计和分析。应用SPSS13.0统计软件对所得数据进行分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料以率比较,采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者性别和年龄分布

共检索到符合条件的病例58例,其中男性31例,女性27例,男、女患者性别比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。最小年龄17岁,最大82岁;男性患者平均年龄(59.12 ± 13.67)岁,女性患者平均年龄(59.19 ± 12.70)岁,男、女患者平均年龄比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。患者性别和年龄分布详见表1。

2.2 原患疾病

58例病例中,原患疾病有脑部疾病,头痛、头晕,颈椎病,梅尼埃病,高血压病等。患者原患疾病分布详见表2。

2.3 患者药物食物过敏史

58例病例中,同时对丹参注射液和刺五加注射液过敏1例;同时对氨茶碱、地塞米松、青霉素及阿司匹林过敏1例;同时对青霉素、蝮蛇抗栓酶、脑活素、胞磷胆碱过敏1例;对双黄连注射液过敏1例;同时对多种药物过敏,但具体药物不详者1例;53例患者未提及有无药物食物过敏史。

2.4 患者ADR分级

根据世界卫生组织ADR严重性分级标准进行分级^[1]。

58例病例中,Ⅱ级最多,达26例,详见表3。

表1 患者性别和年龄分布(例)

年龄,岁	男性	女性	小计	构成比,%
10~19	1	0	1	1.72
20~29	1	1	2	3.45
30~39	0	1	1	1.72
40~49	3	3	6	10.35
50~59	7	5	12	20.69
60~69	14	11	25	43.11
70~79	4	4	8	13.79
≥80	1	1	2	3.45
不明年龄	0	1	1	1.72
合计	31	27	58	100

表2 患者原患疾病分布

原发疾病	例数	构成比,%
脑部疾病	55	63.21
头痛、头晕	4	4.59
颈椎病	3	3.44
梅尼埃病	1	1.16
高血压	11	12.63
其他心血管疾病	6	6.89
2型糖尿病合并神经病变	1	1.16
支气管哮喘	3	3.44
慢性苯中毒	1	1.16
过敏性休克	1	1.16
腰椎间盘突出	1	1.16
合计	87	100

表3 患者ADR分级(例)

年龄,岁	I	II	III	IV
10~19	0	1	0	0
20~29	0	1	1	0
30~39	0	1	0	0
40~49	3	3	0	0
50~59	2	8	1	1
60~69	5	9	11	0
70~79	5	2	1	0
≥80	1	1	0	0
不明年龄	0	0	1	0
合计	16	26	15	1

2.5 给药途径与剂量

58例病例均为静脉用药,其中静脉注射2例,静脉滴注56例。

给药剂量:0.25 g 7例,0.50~1.00 g 50例,1.25 g 1例,均在说明书推荐剂量范围内。可见,胞磷胆碱在正常剂量范围内也可发生ADR。患者给药剂量详见表4。

表4 患者给药剂量(例)

剂量,g	小计	构成比,%
0.25	7	12.07
0.50~1.00	50	86.20
1.25	1	1.72
合计	58	100

2.6 溶媒的使用

58例病例中,26例为5%葡萄糖注射液,12例为0.9%氯

化钠注射液,1例为706代血浆,5例为10%葡萄糖注射液,14例未提及溶媒使用。

2.7 ADR发生时间分布

58例病例ADR发生时间分布详见表5。

表5 ADR发生时间分布

Tab 5 Distribution of occurrence time of ADR

时间	例数	构成比, %
≤30 min	39	67.24
>30 min~<1 d	2	3.45
2 d~<5 d	15	25.86
5 d~<9 d	2	3.45
合计	58	100

2.8 ADR累及器官/系统及临床表现

58例病例中,ADR累及器官/系统以中枢及外周神经系统损害为主,主要表现为昏迷、抽搐、强直、头晕、口周麻木、肢端麻木等。ADR累及器官/系统及临床表现详见表6。

表6 ADR累及器官/系统及临床表现

Tab 6 Organs or systems involved in ADR and clinical manifestations

累及器官/系统	主要临床表现	例次	构成比, %
皮肤及其附件	瘙痒、面色苍白、荨麻疹、斑丘疹、面色潮红、皮肤湿冷	19	7.98
呼吸系统	呼吸困难、胸闷、咳嗽、打喷嚏、喉头水肿	66	27.73
全身性损害	多汗、寒颤、发热、疼痛、畏寒	29	12.18
心血管系统	低血压、紫绀、口唇水肿、心脏骤停、心悸	33	13.87
中枢及外周神经系统	昏迷、抽搐、强直、头晕、口周麻木、肢端麻木、大便失禁、尿失禁、肢体震颤、口吐白沫、烦躁、幻听、幻视、夜间游走、躁狂、多语、神志恍惚、情绪激动、哭笑无常、思维活跃、被害妄想、逆行性遗忘、失眠、过度兴奋、行为异常、手舞足蹈、大哭大闹	82	34.45
消化系统	恶心、呕吐、腹胀、腹痛	7	2.94
泌尿系统	血尿	1	0.42
其他	白细胞增多	1	0.42
合计		238	100

2.9 ADR转归

58例病例经停药、对症治疗后均可恢复正常,34例患者30 min~1 h内恢复正常,17例1~7 d内恢复正常,2例>8 d恢复正常,5例恢复时间不明。

3 讨论

3.1 ADR与患者性别、年龄分布的关系

58例病例中,60~69岁(43.11%)患者占比较高,可能与胞磷胆碱在临床上主要用于治疗脑部疾病如脑梗死、脑栓塞等,而这类疾病常见于中老年患者,该年龄段患者使用胞磷胆碱较多,从而导致ADR发生率相对较高有关。

3.2 ADR发生时间分布

胞磷胆碱致ADR主要发生在用药后30 min内,以速发型为主,但也有少数患者发生在用药后5~9 d。如,1例患者在用药后9 d出现肢冷、寒战、胸闷、心悸气促,血压骤降至70/40 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa),体温39.4℃,脉搏125次/min,神志清楚,气息急促,迅速进入休克状态^[2]。提示患者在用药过程中,应密切观察用药反应,且应延长用药后的观察时间,以便及时发现及时对症处理。

3.3 ADR累及器官/系统及临床表现

胞磷胆碱致ADR累及器官/系统主要包括中枢及外周神经系统、呼吸系统、心血管系统等,临床主要表现为昏迷、精神异常、呼吸困难、胸闷、紫绀、过敏性休克、低血压等。多数ADR症状与说明书一致,但也有精神异常^[3-4]、无痛性全程血尿^[5]、白细胞增多^[2]、寒颤等新的ADR。本研究中,有12例患者静脉用药后均出现了精神异常,主要表现为幻视、幻听、躁狂、多语、手舞足蹈、情绪高涨、被害妄想、逆行性遗忘等,经对症处理后,症状消失,但再次使用胞磷胆碱后,又可出现上述症状,经对症处理后再次消失。由于胞磷胆碱所导致的精神异常与精神运动性发作性癫痫的临床症状相似,因此认为可能与胞磷胆碱可使大脑生物电发生改变有关^[2],具体发病机制尚未明确。鉴于上述12例患者中有10例为60~80岁脑血管疾病患者,由此推断可能与老年患者脑动脉硬化造成慢性脑缺氧,使皮质下核团包括胆碱能、去甲肾上腺素能、5-羟色胺能及旁中央网状结构的功能异常及大脑皮质神经生化改变,胞磷胆碱改善了脑循环,增高了血氧含量,促进了脑神经细胞对氨基酸、磷脂及葡萄糖的利用,在短时期内神经递质含量迅速提高,使大脑皮层处于过度兴奋状态有关^[4]。有1例患者出现无痛性全程血尿,是目前关于胞磷胆碱致泌尿系统损害的唯一一位患者。该患者在用药后出现下腹胀痛,随即排出血尿约1 000 ml,无血块,为无痛性全程血尿。尿常规及经B超检查双肾、输尿管、膀胱未见异常。经对症处理后,症状消失,但再次用药后,症状可再次出现^[5]。其发病机制尚需进一步研究。

3.4 ADR与过敏史

3例有过敏史的患者使用胞磷胆碱后发生过敏性休克,其中2例出现呼吸困难、心脏停止,危及生命^[6-7]。因此,医务人员使用胞磷胆碱前应详细询问患者过敏史,对有既往过敏史以及过敏体质的患者,需谨慎用药。

3.5 ADR与转归

58例病例经停药后对症处理均可恢复正常。当出现呼吸困难、哮喘发作或过敏性休克等严重ADR时,应立即停药,使患者半卧位并予以吸氧,酌情使用糖皮质激素如地塞米松,抗组胺药如异丙嗪、苯海拉明,肾上腺素、氨茶碱等对症治疗。

3.6 研究局限性

本研究属于二次研究,纳入原始文献由于相关信息的缺乏,可信度提示其在一定程度上影响了本研究的论证强度,且目前国内关于胞磷胆碱致ADR报道的病例较少,尚不足以以此来评价国内整体胞磷胆碱致ADR的情况。因此,本研究不能代表胞磷胆碱静脉用药后致ADR的整体情况。

参考文献

- [1] 周践,武晓玉,张玉萌,等.5 165例药品不良反应报表分析[J].中国药物应用与监测,2004,1(1):45.
- [2] 李雪琴,曾凯军,王致道.胞磷胆碱钠葡萄糖注射液致过敏性休克1例[J].药学实践杂志,2005,23(6):384.
- [3] 李春英.胞二磷胆碱致精神症状2例报告[J].现代诊断与治疗,2013,24(12):2 859.
- [4] 米景龙,冯庆亮.胞二磷胆碱致精神症状9例报告[J].山东精神医学,2001,14(1):26.
- [5] 陈燕.胞磷胆碱致泌尿系出血1例[J].医药学报,1999,18(5):323.
- [6] 蒋新作.胞二磷胆碱致过敏性哮喘导致呼吸停止1例[J].

HPLC法同时测定双黄连颗粒中绿原酸、木犀草苷、连翘苷和黄芩苷的含量

宁科贤^{1*},黄燕萍^{2#}(1.广西医科大学第一附属医院药学部,南宁 530021;2.广西北海食品药品检验所,广西北海 536000)

中图分类号 R917 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)40-3819-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.40.24

摘要 目的:建立同时测定双黄连颗粒中绿原酸、木犀草苷、连翘苷和黄芩苷含量的方法。方法:采用高效液相色谱法。色谱柱为Eclipse XDB-C₁₈,流动相为甲醇-0.4%磷酸溶液(梯度洗脱),流速为0.80 ml/min,检测波长为277 nm,柱温为30 ℃,进样量为10 μl。结果:绿原酸、木犀草苷、连翘苷和黄芩苷检测质量浓度分别在3.91~78.3、0.84~16.7、1.83~36.5、41.47~829.4 μg/ml范围内与各自峰面积积分值呈良好的线性关系($r=0.999\ 8, 0.999\ 9, 0.999\ 8, 0.999\ 9$);精密性、稳定性、重复性试验的RSD≤1.23%;平均加样回收率分别为100.59%、101.04%、100.90%、100.76%,RSD分别为1.50%、2.05%、1.95%、1.46%($n=9$)。结论:该方法简便、准确、重复性好,可用于双黄连颗粒的质量控制。

关键词 高效液相色谱法;双黄连颗粒;绿原酸;木犀草苷;连翘苷;黄芩苷

Content Determination of Chlorogenic Acid, Luteolin, Forsythin and Baicalin in Shuanghuanglian Granules by HPLC

NING Ke-xian¹, HUANG Yan-ping²(1.Dept. of Pharmacy, The First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, China; 2.Guangxi Beihai Institute for Food and Drug Control, Guangxi Beihai 536000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To establish the method for content determination of chlorogenic acid, luteolin, forsythin and baicalin in Shuanghuanglian granules. METHODS: HPLC method was adopted. Eclipse XDB-C₁₈ column was used with mobile phase consisted of methanol-0.4% phosphoric acid solution (gradient elution) at the flow rate of 0.80 ml/min. The detection wavelength was set at 277 nm. The column temperature was 30 ℃ and the injection volume was 10 μl. RESULTS: The linear range were 3.91-78.3 μg/ml for chlorogenic acid($r=0.999\ 8$), 0.84-16.7 μg/ml for luteolin($r=0.999\ 9$), 1.83-36.5 μg/ml for forsythin($r=0.999\ 8$) and 41.47-829.4 μg/ml for baicalin($r=0.999\ 9$). RSDs of precision, Stability and reproducibility tests were all lower than 1.23%. The average recoveries were 100.59% (RSD=1.50%, $n=9$), 101.04% (RSD=2.05%, $n=9$), 100.90% (RSD=1.95%, $n=9$) and 100.76% (RSD=1.46%, $n=9$). CONCLUSIONS: The method is simple, accurate and reproducible, and can be used for the quality control of the granules.

KEYWORDS HPLC; Shuanghuanglian granules; Chlorogenic acid; Luteolin; Forsythin; Baicalin

双黄连颗粒是由金银花、黄芩、连翘3味中药经适宜加工、提取制成的中成药,收载于《中国药典》2010年版(一部)^[1],具有疏风解表、清热解毒之功效,临床用于治疗外感风热所致的感冒,症见发热、咳嗽、咽痛。原标准仅有黄芩苷和连翘苷的含量测定项。有文献报道单独或同时测定双黄连颗粒中绿原酸、连翘苷、黄芩苷的含量^[2-5],但未见同时测定该制剂中绿原酸、木犀草苷、连翘苷和黄芩苷4种成分含量的报道。本试验参考有关文献^[1-12],建立了以高效液相色谱(HPLC)法同时测定双黄连颗粒中绿原酸、木犀草苷、连翘苷和黄芩苷含量的方法,现报道如下。

1 材料

1200型HPLC仪,包含Agilent 1200 LC色谱工作站、G1322A(DEGASSER)溶剂脱气机、G1311A(Quat Pump)四元泵、G1329A(ALS)自动进样器、G1314B VWD紫外检测器(美国Agilent公司);CP225D型电子天平(德国赛多利斯公司);AW-120型电子天平(西班牙COBOS公司);SB3200S型超声波清洗器[必能信超声(上海)有限公司];HT-203A column HEATER型柱温箱(天津市恒奥科技发展有限公司)。

绿原酸、木犀草苷、连翘苷和黄芩苷对照品(中国食品药品检定研究院,批号:110753-201314、111720-201106、110821-201112、110715-200815,质量分数:96.6%、99.3%、91.8%、95.2%);双黄连颗粒(哈尔滨儿童制药厂有限公司,批号:

中国现代医学杂志,2007,17(2):256.

*主管药师。研究方向:临床药学。电话:0771-5305902

#通信作者:主任药师。研究方向:食品与药品检验。电话:

0779-6803508。E-mail:huangyanping500@163.com

[7] 李建辉,刘丽仙.静滴胞磷胆碱致过敏性休克及心跳骤停-心室分离抢救成功1例[J].中国社区医师:医学专业,2012,14(28):275.

(收稿日期:2014-06-18 修回日期:2014-08-29)