

基于文献分析的疏血通注射液上市后临床安全性再评价[△]

杨玉晴^{1,2*}, 江程^{1,2}, 李春晓^{2,3,4#}, 李学林^{2,3,4#}, 陈玉欢², 王士挺², 凌霄^{2,3,4}, 赵娅^{2,3} (1. 河南中医药大学药学院, 郑州 450046; 2. 河南中医药大学第一附属医院药学部, 郑州 450000; 3. 河南省中药临床应用、评价与转化工程研究中心/河南省中药临床药学中医药重点实验室, 郑州 450000; 4. 河南中医药大学呼吸疾病中医药防治省部共建协同创新中心, 郑州 450046)

中图分类号 R932 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2024)02-0237-05

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2024.02.024



摘要 目的:对疏血通注射液上市后临床安全性的文献进行再评价研究,获取药品临床安全性信息,为临床安全用药提供参考。方法:检索截至2023年5月中国知网、万方数据库、维普数据库、中国生物医学文献数据库、PubMed中收录的疏血通注射液的药品不良反应(ADR)/药品不良事件(ADE)文献,采用描述性分析方法,对ADR/ADE发生特点进行总结分析。结果:纳入212篇符合标准的文献,其中临床研究151篇,个案报告41篇,安全性监测20篇,共报告ADR/ADE 1 361例。疏血通注射液的不良反应累及16个器官和(或)系统,90种临床表现,合计2 109例次,主要集中在皮肤及其附件损害(637例次,占30.20%),表现为皮疹、瘙痒、皮肤红肿等;其次是胃肠系统损害(447例次,占21.19%),表现为恶心、呕吐、腹泻等。802例给出了具体用药剂量,其中发生ADR/ADE的单次超剂量(>6 mL)使用情况占11.10%(89例)。314例有ADR/ADE发生时间的具体描述,其中给药后0~30 min发生的占36.94%(116例),>7 d发生的占11.78%(37例)。319例记录了ADR/ADE处理转归情况,其中317例好转或痊愈。严重的ADR/ADE共发现9例,表现为上消化道出血、严重皮疹、过敏性休克等。结论:通过描述性文献研究可以系统梳理疏血通注射液相关ADR/ADE的发生时间、临床表现、累及器官和(或)系统、ADR转归及预后情况,为其临床合理应用和安全监管提供参考。

关键词 疏血通注射液;药品不良反应;药品不良事件;安全性;再评价;文献分析

Reassessment on Post-Marketing Clinical Safety of Shuxuetong Injection Based on Literature Analysis[△]

YANG Yuqing^{1,2}, JIANG Cheng^{1,2}, LI Chunxiao^{2,3,4}, LI Xuelin^{2,3,4}, CHEN Yuhuan², WANG Shiting², LING Xiao^{2,3,4}, ZHAO Ya^{2,3} (1. School of Pharmacy, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China; 2. Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China; 3. Henan Province Engineering Research Center for Clinical Application, Evaluation and Transformation of Traditional Chinese Medicine/Henan Province Key Laboratory for Clinical Pharmacy of Traditional Chinese Medicine; Zhengzhou 450000, China; 4. Collaborative Innovation Center for Chinese Medicine and Respiratory Diseases Co-Constructed by Henan Province & Education Ministry of P. R. China, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To conduct reassessment on literature related to the post-marketing clinical safety of Shuxuetong injection, and to acquire the information on clinical safety of drugs, so as to provide references for clinical safe medication. **METHODS:** Literature of adverse drug reactions (ADR)/adverse drug events (ADE) of Shuxuetong injection recorded in CNKI, Wanfang Data, VIP, CBM and PubMed up to May 2023 were retrieved, descriptive analysis method was adopted to conduct summary and analysis on the occurrence characteristics of ADR/ADE. **RESULTS:** A total of 212 eligible studies were enrolled, including 151 clinical researches, 41 case reports, 20 safety monitoring, and 1 361 cases of ADR/ADE were reported. The ADR of Shuxuetong injection involved 16 organs and or (systems), 90 types clinical manifestations, totally 2 109 case-times, mainly focused on skin and its accessory damage (637 case-times, 30.20%), manifested by rash, itching, skin redness and swelling, etc.; followed by gastrointestinal system damage (447 case-times, 21.19%), manifested by nausea, vomiting, diarrhea, etc. Eight

△ 基金项目:河南省科技攻关项目(No. 232102310476);河南省中医药拔尖人才培养项目资助(No. 2022ZYBJ05);河南省中医药科学研究专项课题(No. 2022ZY1049)

* 硕士研究生。研究方向:中药临床合理用药及中药上市后再评价。E-mail:yyq13273812920@163.com

通信作者1:主任药师,博士,硕士生导师。研究方向:中药临床合理用药及中药上市后再评价。E-mail:lichunxiao@126.com

通信作者2:主任药师,博士生导师。研究方向:药品上市后再评价、中药合理应用。E-mail:lixuelin450000@163.com

hundred and two cases provided specific dosage, of which 11.10% (89 cases) had ADR/ADE in a single overdose (>6 mL). Three hundred and fourteen cases provided specific descriptions for the occurrence time of ADR/ADE, of which 36.94% (116 cases) occurred between 0 to 30 min after drug administration, and 11.78% (37 cases) occurred >7 d. Three hundred and nineteen cases recorded the ADR/ADE treatment outcome, of which 317 cases were improved or recovered. Nine cases of severe ADR/ADE were found, manifested by upper gastrointestinal hemorrhage, severe skin rash and anaphylactic shock. CONCLUSIONS: Descriptive literature research can systematically sort out the occurrence time, clinical manifestations, involved organs and/or systems, ADR outcomes and prognoses of ADR/ADE associated with Shuxuetong injection, which can provide references for its rational clinical application and safety control.

KEYWORDS Shuxuetong injection; Adverse drug reactions; Adverse drug events; Safety; Reassessment; Literature analysis

疏血通注射液的成分为水蛭和地龙,具有活血化瘀、通经活络的功效,国家医保目录中明确指出该药为急性发作缺血性脑血管疾病重症患者使用^[1-2]。临床上,疏血通注射液被用于心脑血管疾病、糖尿病周围神经病变以及视网膜中央静脉阻塞等多种疾病的预防和治疗^[3-6]。随着疏血通注射液临床应用范围不断扩大,使用量不断增加,势必对该药的临床安全性多加关注。本研究采用文献研究的方法,对疏血通注射液的药品不良反应(adverse drug reaction, ADR)/药品不良事件(adverse drug event, ADE)进行再评价,获取其 ADR/ADE 的发生特点和规律等安全性信息,为临床合理用药提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

(1)纳入标准:临床研究中使用疏血通注射液且有 ADR/ADE 信息描述;疏血通注射液相关 ADR/ADE 的病例报道以及监测研究等观察性临床研究。(2)排除标准:综述、会议论文、药事管理、Meta 分析、系统评价、相关药理学和毒理学研究等;未确切提及 ADR/ADE 病例数量的文献;ADR/ADE 发生情况确定与疏血通注射液无关的文献;重复发表的文献;非上述纳入标准中的其他文献类型。

1.2 文献检索策略

计算机检索中国知网、万方数据库、维普数据库、中国生物医学文献数据库以及 PubMed。中文检索以“疏血通”为主题词,以“过敏”OR“副作用”OR“不良反应”OR“不良事件”以及 OR“安全性”为限定词。英文检索以“shuxuetong” AND “shuxuetong Injection”为主题词,以“allergies”OR“side effects”OR“adverse reactions”OR“adverse events”OR“safety”为限定词。检索时间为建库至 2023 年 5 月。

1.3 数据标准化处理原则

采用标准术语集对数据记录进行标准化。疾病名称诊断符合国际疾病分类(ICD)的编码或权威参考书籍、指南标准。药品名称以《中华人民共和国药典》(2015 年版)和《中国药品通用名称》(1997 年版)为准。按照世界卫生组织的监管活动医学词典(MedDRA)标准,对记录的 ADR/ADE 的名称进行术语标准化,对 ADR/ADE 进行器官或系统损害归属。对 ADR/ADE 的严重程度进行分级时采用 2 种标准:(1)如报告医院集中监测数据、ADR 监测中心数据的文献,在原文中直接划分为新的、一般、严重的分级标准,直接进行统计;(2)如临床研究、

个案报道等未在原文直接报告严重程度分级的文献,参考国家药品不良反应监测中心推荐的严重的 ADR/ADE 分级标准确定严重等级,通过双人双评的方法,划分为轻度、中度和重度后,再进行统计。

1.4 建立文献数据仓库

由 2 名研究者对文献进行筛选,剔除不符合纳入标准的文献,制定 Excel 数据提取表格,对符合纳入标准的文献进行数据提取和核对。双方有异议时,请第三方核对解决。对纳入文献内容进行筛选与提取,主要包括:(1)患者的一般情况信息(性别、年龄、过敏史、原患疾病、样本量等);(2)用药情况(用药原因、单次用药剂量、用药次数、用药方式、用药开始时间、用药终止时间、联合用药等);(3)ADR/ADE 信息(临床表现、发生时间、过程描述、转归情况、预后情况、结局、后遗症表现、严重程度等)。

1.5 统计方法

采用 SPSS 22.0 以及 Excel 2019 统计分析软件处理数据。计数资料采用频数和构成比表示,描述性统计汇总 ADR/ADE 的临床表现、发生时间、发生频次、累及器官和(或)系统、转归时间以及严重程度等安全性信息和规律。

2 结果

2.1 文献检索结果

在设定的检索策略下,未检索到相关英文文献,初步检索到疏血通注射液相关 ADR/ADE 的中文文献 631 篇。根据纳入与排除标准进行筛选,最终纳入 212 篇符合标准的文献,其中临床研究文献 151 篇,个案报告文献 41 篇,ADR/ADE 监测文献 20 篇,见图 1。

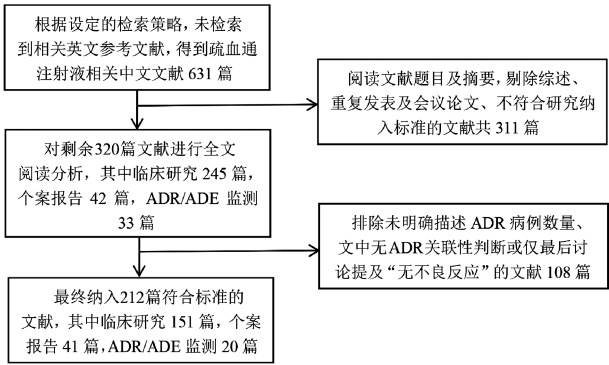


图 1 文献筛选流程与结果

2.2 疏血通注射液相关 ADR/ADE 报告情况

151 篇临床研究文献中,疏血通注射液相关 ADR/ADE 共 681 例;20 篇 ADR/ADE 监测文献中,2 篇为医院集中监测数据,4 篇为 ADR 监测中心的数据,其余 14 篇均为各医院的监测数据或 ADR 分析报告,共收集到疏血通注射液相关 ADR/ADE 627 例;41 篇个案报告文献中,共有 53 例疏血通注射液相关 ADR。上述 3 种类型文献共报告疏血通注射液相关 ADR/ADE 1 361 例。

2.3 患者的原患疾病分布

纳入的 212 篇文献中,共 9 188 例患者有明确的诊断信息,其余病例的诊断信息未见详细描述。分析结果显示,疏血

通注射液主要用于脑血管系统疾病(占 67. 71%)和心血管系统疾病(占 20. 25%),见表 1。

2.4 用药特征分布

对 1 361 例疏血通注射液相关 ADR/ADE 的用药特征进行统计:(1)共 728 例对溶剂有具体描述,其中 99. 86%(727 例)均按照药品说明书要求使用 5%葡萄糖注射液或 0. 9%氯化钠注射液作为溶剂;也存在 1 例(占 0. 14%)超药品说明书要求使用溶剂,使用 0. 5%木糖醇注射液作为溶剂。(2)共 802 例有具体用药剂量的描述,其中 88. 90%(713 例)按照药品说明书规定剂量使用,但也存在 11. 10%(89 例)的单次大剂量(>6 mL)使用的情况,见表 2。

表 1 发生 ADR/ADE 患者的原患疾病分布

疾病类型	原患疾病(例)	病例数	构成比/%
脑血管系统疾病	脑梗死(5 403)、脑出血(92)、短暂性脑缺血发作(219)、耳源性眩晕(40)、偏头痛(100)、血管性痴呆(51)、眩晕(292)和其他(24)	6 221	67. 71
心血管系统疾病	高血压(464)、特发性心房颤动(1)、心脏病(55)、冠心病(81)、心肌缺血(86)、心肌梗死(136)、不稳定性心绞痛(260)、高脂血症(121)、急性心肌梗死(268)、慢性肺源性心脏病(96)、稳定性心绞痛(115)、充血性心力衰竭(29)、急性冠脉综合征(136)、心肌炎(2)、高血压心脏病(2)和其他(9)	1 861	20. 25
内分泌、营养和代谢疾病	糖尿病(214)、2 型糖尿病周围神经病变(114)、糖尿病视网膜病变(41)、感染后甲状腺功能减退(2)和糖尿病性坏疽(1)	372	4. 05
肌肉骨骼系统和结缔组织疾病	腰椎间盘突出症(3)、神经根型颈椎病(18)、混合型颈椎病(5)、骨折(29)、骨性关节炎(40)、颈椎病(4)、骨质疏松(26)和骨髓炎(2)	127	1. 38
泌尿生殖系统疾病	慢性肾功能不全(201)、慢性肾衰综合征(2)、肾综合征(7)、急性肾盂肾炎(1)、慢性肾炎(3)和其他(14)	228	2. 48
呼吸系统疾病	肺源性心脏病(31)、慢性支气管炎合并肺气肿(1)、慢性阻塞性肺疾病(1)、肺结核(1)和吸入性肺炎(1)	35	0. 38
消化系统疾病	慢性胃炎(3)	3	0. 03
其他	静脉血栓形成(5)、下肢静脉血栓形成(92)、下肢深静脉血栓形成(19)、复合性外伤(4)、血脂紊乱(31)、病毒性肝炎(1)、青霉素过敏反应(1)、动脉粥样硬化(117)和其他(71)	341	3. 71
合计		9 188	100. 00

表 2 疏血通注射液相关 ADR/ADE 中疏血通注射液单次用量分布

与药品说明书对比	剂量/mL	病例数	占总病例数的比例/%
常规给药剂量(<i>n</i> =713)	2	1	0. 12
	4	45	5. 61
	5	2	0. 25
	6	665	82. 92
单次大剂量(<i>n</i> =89)	8	21	2. 62
	10	51	6. 36
	14	5	0. 62
	15	3	0. 37
	20	9	1. 12
合计		802	100. 00

2.5 ADR/ADE 的临床表现

1 361 例 ADR/ADE 共涉及临床表现 2 109 例次,ADR/ADE 主要累及皮肤及其附件(占 30. 20%),主要表现为皮疹、皮肤瘙痒、皮下瘀斑等;其次累及胃肠道(占 21. 19%),主要表现为恶心呕吐等,见表 3。

2.6 ADR/ADE 的发生时间分布

314 例 ADR/ADE 有发生时间的具体描述,分析发现 ADR/ADE 的发生时间不规律,有 36. 94%发生于用药后 0~30 min,也存在用药 7 d 后发生的情况(占 11. 78%),见表 4。

2.7 ADR/ADE 的处理与转归

319 例 ADR/ADE 有处理与转归情况的描述,其中停药并

表 3 ADR/ADE 累及器官和(或)系统及临床表现

累及器官和(或)系统	临床表现	例次数	构成比/%
皮肤及其附件	皮疹(221)、瘙痒(127)、皮下瘀斑(30)、皮肤红肿(59)、荨麻疹(3)、皮肤黏膜出血(2)、结节性红斑(53)、皮下出血(6)、潮红(86)、苍白(1)和其他(53)	637	30. 20
胃肠道	恶心(145)、呕吐(95)、出血(58)、腹泻(38)、腹痛(25)、口干(11)、胃胀(1)、胃脘痛(2)、便秘(1)、嗝气(1)、厌食(3)和其他(67)	447	21. 19
全身性	过敏样反应(87)、发热(43)、寒战(38)、无力(22)、药物热(2)、水肿(7)、低热(5)、高热(3)、过敏性休克(5)、喉头水肿(1)、胸痛(1)和其他(49)	263	12. 47
中枢及外周神经系统	头晕(71)、头痛(41)、头胀(5)、嗜睡(8)、失眠(4)、眩晕(2)、局部麻木(3)、麻痹(1)、抽搐(1)、焦急不安(3)和其他(7)	146	6. 92
呼吸系统	胸闷(66)、感冒(10)、呼吸困难(39)、气促(64)、气短(2)、咳嗽(31)、流涕(1)和其他(29)	242	11. 47
心血管系统	心悸(37)、心律失常(9)、心慌(8)、心律下降(2)、心力衰竭(2)、低血压(7)、高血压(2)、脑卒中(3)、心绞痛(6)、心肌梗死(3)和其他(5)	86	4. 08
泌尿系统	肾功能损伤(15)、血尿(4)、尿潴留(2)、尿潜血(1)、尿急(1)、尿频(1)、尿痛(1)、排尿困难(1)和其他(1)	27	1. 28
肝胆	肝功能损伤(7)、肝功能异常(10)和转氨酶升高(9)	26	1. 23
血液系统	牙龈出血(17)、血小板增多(3)、血肿(1)、鼻出血(3)和其他(2)	26	1. 23
用药部位	注射部位疼痛(3)、静脉炎(7)和其他(7)	17	0. 81
视觉	眼胀(2)、结膜出血(4)、结膜炎(2)和其他(1)	9	0. 43
听觉和前庭功能	耳鸣(1)	1	0. 05
肌肉骨骼系统	腰背痛(2)、关节痛(1)、疼痛(2)和其他(1)	6	0. 28
女性生殖系统	月经过多(1)	1	0. 05
免疫系统	白细胞增多(3)	3	0. 14
其他	其他(172)	172	8. 16
合计		2 109*	100. 00

注:“*”表示由于 1 例 ADR/ADE 可表现为多器官损害,故 ADR/ADE 的临床表现总例次数大于纳入的 ADR/ADR 病例数。

表 4 ADR/ADE 发生时间分布

项目	发生时间(用药后)					合计
	0~30 min	>30 min 至 2 h	>2~24 h	>1~7 d	>7 d	
病例数	116	20	33	108	37	314
构成比/%	36.94	6.37	10.51	34.39	11.78	100.00

表 5 ADR/ADE 的处理措施分布

处理措施	病例数	构成比/%
停药并对症处理	150	47.02
停药/减量/更换输液器	73	22.88
仅停药	58	18.18
未处理	38	11.91
合计	319	100.00

对症处理占 47.02%,也存在 11.91%的未处理就好转的情况,见表 5;除 2 例未好转、1 例转归不详外,其余均为痊愈或好转,查看原文发现 2 例未好转未进行详细描述。

2.8 ADR/ADE 的严重程度

对原文中直接划分了严重程度分级的 222 例 ADR/ADE 进行汇总可知,其中表现为皮疹或瘙痒等“一般的”ADR/ADE 占比最大,为 87.39%,见表 6。此外,对原文中未有具体严重程度划分且有明确处理与转归的 223 例 ADR/ADE 重新进行分级,得到轻度 ADR/ADE 150 例,中度 ADR/ADE 50 例,重度 ADR/ADE 23 例,见表 7。

表 6 ADR/ADE 的严重程度汇总(原文已划分严重程度分级)

ADR/ADE 类型	临床表现	病例数	构成比/%
新的	左脸肿痛、双眼痛、头痛、暖气、腰痛、胸痛和血尿等	19	8.56
一般的	皮疹、瘙痒、皮肤潮红、呕吐腹泻、头晕等过敏样反应	194	87.39
严重的	上消化道出血、严重皮疹、周身大汗、呼吸困难、呼吸急促、过敏性休克等	9	4.05
合计		222	100.00

表 7 ADR/ADE 的严重程度情况汇总(原文未有严重程度划分且有处理与转归)

ADR/ADE 类型	临床表现	处理与转归	病例数	构成比/%
轻度	皮疹、瘙痒、发热、呕吐	停用疏血通注射	150	67.26
	腹泻等过敏样反应	液/未处理;治愈/转归		
中度	严重皮疹、严重瘙痒、高热、	停用疏血通注射液并	50	22.42
	恶心呕吐、血压升高和便血等	对症处理;治愈/转归		
重度	呼吸困难、过敏性休克等	停用疏血通注射液并肌肉注射肾上腺素、异丙嗪,同时采取吸氧、心电监护等;转归/未转归	23	10.31
合计			223	100.00

3 讨论

3.1 疏血通注射液相关 ADR/ADE 的发生特点

本研究共收集到疏血通注射液相关 ADR/ADE 1 361 例,累及多个器官和(或)系统,其中皮肤及其附件损害占比最高(占 30.20%),临床表现为皮疹、瘙痒、皮肤潮红、瘀斑等;其次是以恶心、呕吐为主要临床表现的胃肠道损害(占 21.19%)。分析疏血通注射液相关 ADR/ADE 的发生时间可知,36.94%的 ADR/ADE 发生于用药后 30 min 内,属于速发型不良反应(按发生时间≤30 min 或>30 min 分为速发型和迟发型),提示使用该药时应重点关注首次用药的前 30 min;同时,也存在用药 1 d 后甚至多日后发生的迟发型不良反应,多在用药后>1~7 d 内发生(占 34.39%),说明使用疏血通注射液时应全程监测,当出现不良反应时可以及时采取措施。47.02%的疏血通

注射液相关 ADR/ADE 通过停药并对症处理后好转或转归,11.91%的患者未采取处理措施。尽管也存在呼吸困难、过敏性休克等重度不良反应(占 10.31%)以及上消化道出血等严重不良反应(占 4.05%),经过及时停用疏血通注射液,并肌肉注射肾上腺素、异丙嗪,同时采取吸氧、心电监护等急救措施,大部分患者表现为治愈或转归。仅存在 2 例患者未转归,与其原患疾病脑出血预后不当相关。以上说明疏血通注射液的总体安全性可接受。

3.2 疏血通注射液相关 ADR/ADE 的影响因素分析

3.2.1 药物因素:疏血通注射液是从动物类中药饮片水蛭和地龙中提取精制而成的复方中药注射剂,其活性成分主要是含水蛭素样作用和含蚓激酶样作用的物质,如氨基酸、小分子肽以及黏多糖等^[7-8]。相关研究结果表明,水蛭及其制剂所致 ADR/ADE 的临床表现有出血障碍、皮肤损害等^[9-11];含地龙制剂的临床应用中,有引发头晕、头胀等不良反应的报告^[12-13]。本研究中也发现,使用疏血通注射液后发生上消化道出血、呼吸困难等严重不良反应,考虑原因可能与该药所含的氨基酸、小分子肽等蛋白质成分刺激机体有关。另外,为了增加中药注射剂的稳定性、抗氧化性、适宜 pH 等,在其生产过程中添加了多种辅料,如增溶剂、酸碱调节剂、抗氧化剂和抑菌剂等。这些辅料的加入可能导致有效成分之间发生反应,继而形成不必要的杂质,导致不良反应发生^[14]。疏血通注射液作为一种被广泛用于脑血管系统疾病的复方制剂,上市时间较早,早期中药材提取工艺尚未成熟,使得药物质量可能存在一定的差异性,由于该药所含成分复杂,某些成分在体内的吸收、分布、代谢和排泄等研究尚不完善,故早期文献中上述不确定性因素也是引起 ADR/ADE 的原因之一。目前,疏血通注射液彻底摒弃了传统中药材提取分离方法,采用了现代生物提取技术制备工艺,最大可能地去除掉无效物质和易引起过敏反应的异体蛋白等^[15-16]。通过控制生产工艺来提高疏血通注射液的质量,从而减少临床不良反应的发生,特别是过敏性休克、呼吸困难以及出血等重度不良反应的发生。

3.2.2 临床用药:临床不合理用药也是造成 ADR/ADE 发生的重要原因。本研究结果显示,疏血通注射液在临床使用时存在超说明书适应证用药的情况。分析发生 ADR/ADE 患者的原患疾病发现,疏血通注射液主要用于脑血管系统疾病(占 67.71%),但在内分泌系统疾病、营养和代谢疾病、泌尿生殖系统疾病等疾病中也存在使用疏血通注射液的情况,这些超说明书用药情况也是导致 ADR/ADE 发生的潜在因素。分析发生 ADR/ADE 的疏血通注射液单次使用剂量发现,除临床使用最多的 6 mL 剂量(占 82.92%)外,也存在 14 mL(占 0.62%)、15 mL(占 0.37%)和 20 mL(占 1.12%)等大剂量使用情况。尽管药品说明书中指出可“遵医嘱”使用,但也在“注意事项”中特别强调“日剂量超过 12 mL 应慎重使用”,超剂量使用也是导致 ADR/ADE 发生的重要因素。此外,溶剂也是潜在的安全风险因素。有研究对疏血通注射液与常用溶剂 0.9%氯化钠注射液、0.5%葡萄糖注射液配伍后的不溶性微粒进行检查,发现 0.9%氯化钠注射液作为疏血通注射液的溶剂时,2 h 内不溶性微粒呈不稳定状态,此时易与中药注射剂中残留鞣质、

蛋白质、色素等杂质发生盐析作用而析出,但随着 0.9%氯化钠注射液剂量增大,不稳定时间也相应缩短^[17]。尽管疏血通注射液的药品说明书中推荐 0.9%氯化钠注射液作为溶剂,但存在疏血通注射液与 0.9%氯化钠注射液配伍后溶液变浑浊的情况^[8]。本研究中也普遍存在使用 0.9%氯化钠注射液为溶剂的情况,甚至存在 1 例使用 0.5%木糖醇注射液为溶剂。为减少不良反应的发生,建议临床使用药品说明书中推荐的溶剂,当选择 0.9%氯化钠注射液时,建议配伍大规格溶剂,并待配伍后溶液澄清后再使用。有文献报道,疏血通注射液与注射用磷酸川芎嗪粉针剂在输液管混合后立即变为白色浑浊液体,说明两者之间存在配伍禁忌^[18]。提示临床联合用药时,务必考虑是否存在配伍禁忌、药物相互作用等情况,降低 ADR/ADE 发生的风险。

3.2.3 机体因素:中药注射剂相关 ADR 的发生与个体差异存在很大的关联性,不同个体因体质、年龄、性别、生理病理状态等不同,对药物的敏感性及反应程度也会不同^[19]。本研究纳入 41 篇个案报道文献中,有 2 篇文献指出发生 ADR/ADE 的患者有磺胺类药物、青霉素过敏史^[20-21]。有研究结果表明,既往有个人药物/食物过敏史的患者使用疏血通注射液更容易发生不良反应^[22]。提示过敏体质患者在使用疏血通注射液时应更加谨慎,警惕 ADR 的发生。疏血通主要用于急性期脑梗死老年患者,老年人机体代谢功能减弱,导致血药浓度升高,药物容易在体内蓄积引起 ADR。同时,老年群体常合并多种基础疾病,经常联合多种药物治疗,特别是中西药联合应用时,成分之间的相互作用更加复杂,在一定程度上也增加了 ADR/ADE 的发生风险^[23]。有文献报道,疏血通注射液与其他药物联合应用导致 4 例皮疹发生^[24]。因此,临床上老年群体使用疏血通注射液时应特别关注其基础疾病,谨慎联合用药。

3.3 总结与展望

3.3.1 研究结论:从纳入文献的整体结果来看,疏血通注射液的 ADR/ADE 主要累及皮肤及其附件、胃肠道等部位,也有发生上消化道出血、过敏性休克等严重不良反应的报告,且多数为速发型不良反应(用药后 30 min 内发生)。临床使用该药时,应重点关注老年群体,警惕原患疾病与联合用药,避免滴注速度过快、溶剂选择不当等情况出现;还需密切关注患者病情变化,严格控制用药剂量、时间及方法,合理使用疏血通注射液,减少不良反应的发生。

3.3.2 未来展望:目前,临床研究文献中对疏血通注射液相关 ADR/ADE 的具体发生时间、预后及转归等未有具体描述,造成安全性信息的部分缺失;疏血通注射液的药品说明书中“药物相互作用”项空白,造成临床联合用药的潜在风险。因此,未来还应开展疏血通注射液的药物相互作用等药物机制研究,同时控制原材料质量、精进生产工艺,从源头减少不良反应的发生;疏血通注射液的临床研究文献也应准确表达发生不良反应的具体情况,便于临床安全性再评价研究,为合理用药和安全监管提供系统、科学的依据。

参考文献

[1] 赵佳源,王小玲,王小芳,等.疏血通注射液治疗进展性卒中有效性的 Meta 分析及 GRADE 证据质量评价[J].中国中药杂

志,2022,47(3):807-818.
[2] 中华中医药学会内科分会.疏血通注射液治疗缺血性脑血管病临床应用专家共识[J].中医杂志,2018,59(2):175-180.
[3] 张彩霞,余晓峰,刘杰祥.疏血通注射液联合瑞舒伐他汀治疗急性心肌梗死后心绞痛的临床观察[J].中国药房,2018,29(2):216-219.
[4] 李夏,李博,王天园,等.疏血通注射液治疗糖尿病周围神经病变有效性和安全性的系统评价与 Meta 分析[J].中国中药杂志,2022,47(11):3088-3094.
[5] 黄慧,郑燕林,李园媛.水蛭及其提取液在眼科疾病中的应用和相关研究[J].国际眼科杂志,2021,21(4):644-647.
[6] 张洪峰,肖卫国.疏血通注射液治疗活动期类风湿关节炎的临床观察[J].中国中西医结合杂志,2008,28(3):255-257.
[7] 于丽.从疏血通看中药注射剂的提取工艺和质量控制[J].中国处方药,2009,8(9):54-55.
[8] 孔飞飞,谭兴起,郭良君,等.疏血通注射液的不良反应分析[J].中国新药杂志,2011,20(11):1046-1050.
[9] 徐明杰,赵迪,李龙宇,等.水蛭素的药理作用及临床应用研究进展[J].中国现代中药,2021,23(4):747-754.
[10] 姜鹤林,徐首航,金秋玲.水蛭粉治疗肾病综合征高凝血症 40 例[J].中国中医急症,2011,20(3):476-477.
[11] 黄秋阳,冷静,甘奇超,等.水蛭及其制剂在心脑血管疾病中的应用[J].中成药,2019,41(8):1915-1920.
[12] 杨树芳,周京辉,陈光,等.复方地龙胶囊治疗缺血性中风恢复期临床疗效及不良反应观察[J].海峡药学,2020,32(11):172-173.
[13] 傅煌黎.地龙干引起过敏性肠炎 1 例报告[J].时珍国医国药,1998,9(5):402.
[14] 谢华,袁海玲,陈玉芳,等.含辅料注射剂的临床合理用药[J].中国现代应用药学,2016,33(4):488-492.
[15] 王萌,张健.疏血通注射液的质量工艺与用药安全的相关性[J].中国中药杂志,2012,37(18):2818-2819.
[16] 李绪翠.中药注射剂质量标准与用药安全的相关性[J].药物流行病学杂志,2012,21(1):38-40.
[17] 谢佳蓉,马旭彤,闫宏丽,等.疏血通注射液与 2 种常用溶媒配伍的稳定性研究[J].天津中医药大学学报,2019,38(4):336-340.
[18] 邓英,龚艳.1 例疏血通注射液与注射用磷酸川芎嗪粉针剂发生配伍禁忌的处理[J].现代医药卫生,2009,25(22):3470-3471.
[19] 陈苏,周末林,江萍.中药注射剂临床应用的不良反应分析与管理对策[J].中医药管理杂志,2023,31(3):119-121.
[20] 肖展翅,郑喜英,程志忠,等.过敏性休克致进展性脑梗死 1 例[J].神经损伤与功能重建,2014,9(5):449-450.
[21] 王蓉华,吴涛.静脉注射疏血通致球结膜水肿 1 例[J].中国现代应用药学,2018,35(11):1733.
[22] 陈玉欢,凌霄,陶继阳,等.基于真实世界数据的疏血通注射液上市后临床安全性研究[J].世界科学技术-中医药现代化,2022,24(6):2411-2417.
[23] 姜俊杰,杨志欣,谢雁鸣,等.真实世界研究疏血通注射液在老年人中的应用及不良反应特征分析[J].中西医结合心脑血管病杂志,2016,14(21):2476-2480.
[24] 纪冬霞,冯钰,蔡伟.疏血通注射液致皮疹 4 例报告[J].国际医药卫生导报,2007,13(15):99-100.

(收稿日期:2023-05-29 修回日期:2023-09-17)