

443 例舒肝宁注射液的药品不良反应/事件文献分析^Δ

郭 静^{1,2*}, 杨玉晴^{1,2}, 李春晓^{1,3,4#}, 凌 霄^{1,3,4}, 马 静^{1,3,4}, 李学林^{1,3,4} (1. 河南中医药大学第一附属医院药学部, 郑州 450003; 2. 河南中医药大学药学院, 郑州 450046; 3. 河南省中药临床应用、评价与转化工程研究中心/河南省中药临床药理学中药重点实验室, 郑州 450003; 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 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2025)01-0102-06
DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2025.01.023



摘 要 目的:探讨舒肝宁注射液致药品不良反应/事件(ADR/ADE)发生的规律与特征,为舒肝宁注射液临床安全应用提供参考。方法:检索舒肝宁注射液上市后至2024年3月中国知网、万方数据库、维普数据库、中国生物医学文献服务系统、the Cochrane Library、PubMed 和 Web of Science 等数据库中舒肝宁注射液相关 ADR/ADE 的文献报告,采用描述性分析方法进行研究。结果:共纳入 89 篇符合标准的文献,包括 66 篇临床研究、20 篇个案报道和 3 篇 ADR 监测报告。涉及 443 例 ADR/ADE,主要集中在>40~65 岁人群(268 例,占 60.50%);累及 9 个器官/系统,共 980 例次,主要为胃肠道损害(328 例次,占 33.47%)、全身性损害(300 例次,占 30.61%)、皮肤及其附件损害(250 例次,占 25.51%)等;临床表现多样,包括恶心、呕吐、寒战、发热和皮疹等。39 例患者有详细 ADR/ADE 发生时间描述,多为用药后 30 min 内(26 例,占 66.67%)。有 16.93% 的患者(75 例)溶剂使用不当,10.83%(48 例)超药品说明书推荐用量。122 例 ADR/ADE 可进行严重程度分级,多数为轻中度(108 例,占 88.52%),症状自然缓解或对症治疗后得以缓解,未报告有严重的 ADR/ADE 发生。122 例 ADR/ADE 记录了详细的处理过程及转归,转归结果多为痊愈或好转。结论:临床应用舒肝宁注射液过程中,仍需强化用药安全监测。建议临床医务人员严格遵循药品说明书合理用药,以确保患者用药安全。

关键词 舒肝宁注射液;文献分析;临床安全性再评价;药品不良反应;药品不良事件

Literature Analysis of Adverse Drug Reactions/Events in 443 Cases of Shuganning Injection^Δ

GUO Jing^{1,2}, YANG Yuqing^{1,2}, LI Chunxiao^{1,3,4}, LING Xiao^{1,3,4}, MA Jing^{1,3,4}, LI Xuelin^{1,3,4} (1. Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450003, China; 2. College of Pharmacy, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China; 3. Henan Province Engineering Research Center for Clinical Application, Evaluation and Transformation of Traditional Chinese Medicine/Henan Province Engineering Laboratory for Clinical Evaluation Technology of Chinese Medicine, Zhengzhou 450003, 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 probe into the regularities and characteristics of adverse drug reactions/adverse drug events (ADR/ADE) induced by Shuganning injection, so as to provide reference for the clinical safety application of Shuganning injection. **METHODS:** By searching the literature reports for ADR/ADE of Shuganning injection in CNKI, Wanfang Data, VIP, SinoMed, the Cochrane Library, PubMed and Web of Science from the marketing of Shuganning injection to Mar. 2024, descriptive analysis method was used to study the ADR/ADE of Shuganning injection. **RESULTS:** A total of 89 articles were enrolled, including 66 clinical studies, 20 case reports and 3 ADR monitoring reports. And 443 cases of ADR/ADE were involved, mainly in patients aged from >40 to 65 years (268 cases, 60.50%). There were 980 cases involving 9 organs/systems, mainly gastrointestinal damage (328 cases, 33.47%), systemic damage (300 cases, 30.61%), skin and its appendages damage (250 cases, 25.51%). The clinical manifestations of ADR/ADE were diverse, including nausea, vomiting, chills, fever and rash. Thirty-nine patients had a detailed description of the onset time of ADR/ADE, mostly within 30 min of drug administration (26 cases,

Δ 基金项目:河南省科技攻关项目(No. 202102310182, No. 232102310476);河南省中医药拔尖人才培养项目(No. 2022ZYBJ05);河南省中医药科学研究专项课题(No. 2022ZY1049)

* 助理实验师,硕士。研究方向:中药学、中药上市后再评价研究。E-mail: ann555666@126.com
通信作者:主任药师,博士,博士生导师,博士后合作导师。研究方向:中药临床合理用药研究及中药上市后再评价研究。E-mail: lichunxiao@126.com

66.67%)。There were 16.93% patients (75 cases) with improper solvent use, 10.83% (48 cases) had off-label drug use. Totally 122 cases of ADR/ADE could be graded in severity, most of which were mild to moderate (108 cases, 88.52%), symptoms were relieved naturally or after symptomatic treatment, no severe ADR/ADE was reported. In 122 cases of ADR/ADE, the treatment process and outcome were recorded in detail, and most of the outcomes were recovery or improvement. CONCLUSIONS: In the clinical application of Shuganning injection, it is necessary to strengthen the drug safety monitoring. Clinical staff should strictly follow the drug instructions for rational medication in order to ensure the safety of medication for patients.

KEYWORDS Shuganning injection; Literature analysis; Clinical safety re-evaluation; Adverse drug reaction; Adverse drug event

舒肝宁注射液已被纳入国家医保目录,该药是基于张仲景《伤寒杂病论》中的茵陈蒿汤并在此基础上进一步研发的中药注射剂,由茵陈提取物、栀子提取物、黄芩苷、板蓝根提取物、灵芝提取物制成,在临床上被广泛用于慢性病毒性肝炎、药物性肝炎、肝硬化等疾病^[1]。该制剂遵循清热解毒、利湿退黄为主,辅以益气扶正的治疗原则,旨在综合治疗肝病,实现退黄、降低氨基转移酶,同时健脾、益气扶正,体现了中医治疗肝病时兼顾清热、护肝与解毒的疗效^[2-3]。但随着其在临床上的广泛应用,相关药品不良反应/事件(ADR/ADE)报告也逐渐出现,这些报告多通过主动监测、个案报道和临床研究等形式呈现,尤以个案报道为主^[4-6]。个案报道虽为临床用药提供了指导,但存在结论代表性及研究广度不足的问题,并不能全面反映舒肝宁注射液临床应用安全性的系统研究。鉴于此,本研究采用文献研究的描述性分析方法,对舒肝宁注射液上市后的安全性相关报告进行汇总与分析,通过双人双评的方式,重新评价其 ADR/ADE 的特征、规律及影响因素,从而不断提高舒肝宁注射液临床应用的安全性,并为药品说明书的修订提供科学依据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

(1)纳入标准:治疗组或观察组中使用舒肝宁注射液且有 ADR/ADE 信息描述的临床研究;舒肝宁注射液的 ADR/ADE 个案报道、安全性监测研究等。(2)排除标准:综述、会议、Meta 分析/系统评价等;动物、细胞实验研究;未提及安全性、ADR/ADE 病例数的文献;ADR/ADE 发生情况确定与舒肝宁注射液无关的文献;重复发表文献;非相关文献。

1.2 文献检索策略

检索中国知网(CNKI)、万方数据库(Wanfang Data)、维普数据库(VIP)、中国生物医学文献服务系统(SinoMed)、the Cochrane Library、PubMed 和 Web of Science,筛选舒肝宁注射液相关 ADR/ADE 文献。中文检索以“舒肝宁”为主题词,再以“安全性”“副作用”“不良反应”“不良事件”“毒性”和“毒副作用”为自由词。英文检索以“Shuganning”为主题词,再以“safety”“side effects”“adverse effects”“adverse events”“toxicity”和“toxic side effects”为自由词。检索时间为舒肝宁注射液上市后至 2024 年 3 月。

1.3 术语标准化

ADR/ADE 的临床表现及器官/系统损害以世界卫生组织(WHO)的 ADR 术语集为标准;原患疾病名称以 WHO 制定的国际疾病分类标准编码(ICD-10)为标准。药品名称以《中华

人民共和国药典》(2020 年版)和《中国药品通用名称》(1997 年版)为标准。按照 WHO 的《监管活动医学词典》(MedDRA)标准,对记录的 ADR/ADE 名称进行术语标准化,对 ADR/ADE 进行器官/系统损害归属。参考国家药品不良反应检测中心推荐的 ADR/ADE 严重程度分级标准并结合相关文献^[7-9],采用双人双评的原则,将本研究中的 ADR/ADE 分为 3 级,即轻度、中度、重度。(1)轻度:患者可以忍受,不影响继续治疗,不需要特别处理,对患者康复无影响;(2)中度:患者难以忍受,需要停药或特殊处理,对患者康复有直接影响;(3)重度:重要器官或系统功能有严重损害,导致残疾,缩短或危害患者生命。参考《国家基本药物目录(2022 年版)》和《慢性乙型肝炎防治指南(2022 年版)》^[10],对与舒肝宁注射液联合应用的药物进行分类。

1.4 建立 ADR/ADE 数据库及文献筛选与提取

对获取的文献及安全性数据进行预处理,包括查缺补漏、纠正错误信息。由 2 名研究者按照纳入与排除标准对文献进行筛选,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,通过第 3 名研究者协助解决,最终形成准确、完整的数据库。提取的内容:(1)文献题目、研究类型及发表年份;(2)患者的基本信息(性别、年龄、过敏史、原患疾病等);(3)用药情况(用药原因、用药剂量、用药起止时间、联合用药等);(4)ADR/ADE 信息(临床表现、发生时间、过程描述、ADR/ADE 严重程度等)。

1.5 统计学方法

采用描述性统计分析的方法,应用 SPSS 25.0 和 Excel 2019 软件对提取的数据进行统计汇总与分析,获取舒肝宁注射液临床使用相关的安全性信息。

2 结果

2.1 文献检索情况

初步检索得到文献 956 篇,其中中文 948 篇、英文 8 篇;依据纳入与排除标准进行筛选,最终纳入 89 篇文献,均为中文文献,其中临床研究 66 篇、个案报道 20 篇、ADR/ADE 监测报告 3 篇,见图 1。

2.2 ADR/ADE 发生例数

89 篇文献中共涉及使用舒肝宁注射液的患者 3 606 例,ADR/ADE 发生例数共 443 例。其中,个案报道 20 篇,涉及 ADR/ADE 28 例(占 6.32%);ADR 监测 3 篇,涉及 ADR/ADE 74 例(占 16.70%);其余 66 篇均为临床研究,涉及 ADR/ADE 341 例(占 76.98%)。

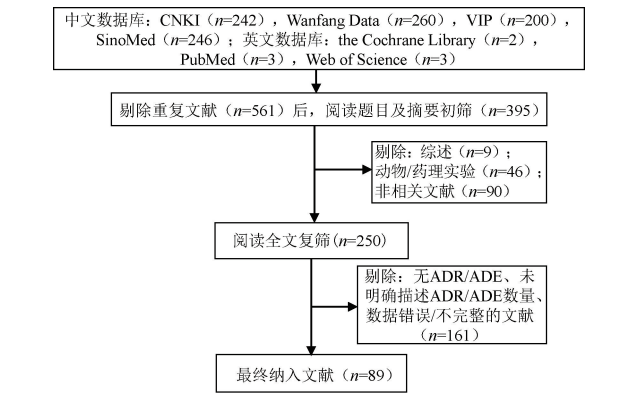


图 1 文献筛选流程

2.3 发生 ADR/ADE 患者的年龄分布

443 例发生 ADR/ADE 的患者中,402 例(占 90.74%)的年龄有详细描述,41 例(占 9.26%)年龄描述不详;患者年龄为 7 个月至 92 岁,其中>40~65 岁患者最多(268 例,占 60.50%),见表 1。

表 2 发生 ADR/ADE 患者的原患疾病分布

疾病类别	原患疾病(例)	病例数	构成比/%
消化系统疾病	慢性乙型肝炎(227)、肝硬化(17)、急性乙型肝炎(22)、慢性胆囊炎(2)、黄疸型肝炎(64)、肝功能异常(4)、慢性肝衰竭(6)、药物性肝损害(9)、脂肪肝(3)、黄疸(57)、上消化道出血(1)、胃炎(1)、急性胰腺炎(1)	414	93.45
呼吸系统疾病	支气管哮喘(2)	2	0.45
免疫系统疾病	恶性肿瘤(17)	17	3.84
循环系统疾病	血吸虫病(2)	2	0.45
其他	急性酒精中毒(7)、一氧化碳中毒(1)	8	1.81
合计		443	100.00

表 3 与舒肝宁注射液联合应用的药物类别分别

药物类别	合用药品(例次)	例次数	构成比/%
抗病毒药	替诺福韦二吡呋酯(19)、恩替卡韦(12)	31	13.08
肝病辅助治疗药	甘草酸二铵(14)、复方甘草酸苷(27)、注射用肝水解肽(1)、前列地尔(6)	48	20.25
抗肿瘤抗生素类	多柔比星(1)、盐酸伊立替康注射液(1)、多西他赛(1)、阿霉素(3)	6	2.53
抗代谢药	阿糖胞苷(1)	1	0.42
喹诺酮类抗菌药物	左氧氟沙星(1)	1	0.42
保肝护肝药	还原性谷胱甘肽(91)、门冬氨酸钾镁(51)、多烯磷脂酰胆碱(8)	150	63.30
合计		237*	100.00

注:“*”表示同一 ADR/ADE 病例存在多种联合用药,故合计例次数>222 例。

2.6 舒肝宁注射液的单次使用剂量和溶剂使用情况

舒肝宁注射液药品说明书中用法与用量为 1 次 10~20 mL,用 10% 葡萄糖注射液 250~500 mL 稀释后静脉滴注。443 例发生 ADR/ADE 的患者中,舒肝宁注射液静脉滴注 359 例(占 81.04%),静脉注射 6 例(占 1.35%),肌肉注射 4 例(占 0.90%),用药方式不详 74 例(占 16.70%)。舒肝宁注射液单次用药剂量主要为 20 mL(190 例,占 42.89%),其次为 10 mL(119 例,占 26.86%),见表 4。溶剂使用方面,145 例患者(占 32.73%)无具体描述;298 例患者(占 67.27%)有详细描述,使用最多的溶剂为 10% 葡萄糖注射液,见表 5。

2.7 ADR/ADE 的器官/系统损害及临床表现

443 例 ADR/ADE 的临床表现共 27 种,累及 9 个器官/系统,主要为全身性损害、胃肠系统损害和皮肤及其附件损害,见表 6。

表 1 发生 ADR/ADE 患者的年龄分布

年龄/岁	病例数	构成比/%
≤6	8	1.81
>6~18	2	0.45
>18~40	75	16.93
>40~65	268	60.50
>65	49	11.06
不详	41	9.25
合计	443	100.00

2.4 发生 ADR/ADE 患者的原患疾病分布

患者的原患疾病涉及种类较多,主要为消化系统疾病(414 例,占 93.45%),见表 2。

2.5 发生 ADR/ADE 患者的联合用药及药物过敏史情况

443 例发生 ADR/ADE 的患者中,单纯使用舒肝宁注射液的有 221 例(占 49.89%),联合用药 222 例(占 51.11%)。与舒肝宁注射液联合应用的药物主要涉及 6 类,主要为保肝护肝药,其次为肝病辅助用药,见表 3。有 14 例(占 3.16%) ADR/ADE 报告记录了患者既往过敏史,主要对药物过敏,致敏药物多为青霉素类抗菌药物。

表 4 舒肝宁注射液的单次使用剂量情况

与药品说明书比较	单次剂量/mL	病例数	构成比/%	合计/例	构成比/%
正常给药剂量	10	119	26.86	312	70.43
	16	3	0.67		
	20	190	42.89		
与药品说明书规定剂量不符	4	1	0.23	48	10.83
	6	4	0.90		
	8	25	5.64		
	30	17	3.84		
	60	1	0.23		
不详		83	18.74	83	18.74
合计		443	100.00	443	100.00

表 5 舒肝宁注射液的溶剂使用情况

与药品说明书比较	溶剂	病例数	构成比/%	合计/例	构成比/%
按药品说明书规定使用溶剂	10%葡萄糖注射液	223	50.34	223	50.34
超药品说明书规定使用溶剂	0.9%氯化钠注射液	1	0.23	75	16.93
	5%葡萄糖注射液	74	16.70		
溶剂使用情况不详		145	32.73	145	32.73
合计		443	100.00	443	100.00

2.8 ADR/ADE 发生时间分布

443 例 ADR/ADE 中,发生时间描述不详的有 404 例(占 91.20%);仅 39 例(占 8.80%)有详细的发生时间描述,其中发生时间主要为用药后 30 min 内,见表 7。

2.9 ADR/ADE 的处理情况

443 例 ADR/ADE 中,有 122 例(占 27.54%)对 ADR/ADE 的发生、发展过程,临床表现及处理措施有详细描述,其中对症治疗的措施主要是给予抗过敏药、肾上腺素等,见表 8;其余 321 例(占 72.46%)未描述对 ADR/ADE 的处理。

表 6 ADR/ADE 的器官/系统损害及临床表现			
器官/系统损害	例次数	构成比/%	临床表现(例次)
胃肠道损害	328	33.47	恶心(160)、呕吐(156)、腹泻(10)、胃肠胀气(2)
全身性损害	300	30.61	寒战(10)、低热(9)、过敏反应(4)、疲乏(11)、全身不适(15)、乏力(10)、畏寒(111)、发热(130)
皮肤及其附件损害	250	25.51	皮疹(200)、皮肤瘙痒(34)、荨麻疹(16)
中枢及外周神经系统损害	44	4.49	眩晕(11)、头痛(29)、头晕(4)
交感、副交感神经系统损害	28	2.86	心悸(11)、潮红(17)
呼吸系统损害	25	2.55	咳嗽(2)、呼吸困难(20)、呼吸急促(3)
泌尿系统损害	3	0.31	小便失禁(3)
心血管系统一般损害	1	0.10	血压骤降(1)
代谢和营养障碍	1	0.10	水肿(1)
合计	980*	100.00	

注:“*”表示同一 ADR/ADE 病例出现多种症状累及不同的器官/系统,故合计例次数>443 例。

2.10 ADR/ADE 严重程度分级

443 例 ADR/ADE 中,明确 ADR/ADE 等级的有 16 例(占 3.61%);未表明 ADR/ADE 分级但有详细发生、发展过程,临床表现及处理措施描述的有 106 例(占 23.93%);其余 321 例(占 72.46%)没有明确分级及详细 ADR/ADE 的发生、发展过

表 9 ADR/ADE 严重程度分级

严重程度分级	临床表现	转归	病例数	构成比/%
轻度	皮疹、皮肤瘙痒、头晕和发热等	自行缓解,未影响治疗	48	39.34
中度	憋气、心悸、水肿、头痛和心慌等	停药+对症治疗后缓解	60	49.18
重度	呼吸困难、胸闷、气促、嘴唇发绀和血压骤降等	立即停药,吸氧,进行心电监护,予以地塞米松、异丙嗪、肾上腺素等对症治疗	14	11.48
合计			122	100.00

表 10 不同严重程度 ADR/ADE 病例的发表年份

发表年份	轻度/例	中度/例	重度/例	合计/例	构成比/%
2010 年及以前	17	32	12	61	50.00
2011—2020 年	18	23	2	43	35.25
2021 年及以后	13	5	0	18	14.75
合计	48	60	14	122	100.00

3 讨论

3.1 原患疾病、年龄与 ADR/ADE 的关系

舒肝宁注射液主要用于治疗湿热黄疸和急慢性病毒性肝炎。本研究结果中,>90%的 ADR/ADE 病例涉及的原患疾病集中于消化系统(且主要为肝脏疾病),与药品说明书中的适应证相吻合。6.55%的案例中,患者的原患疾病超出了药品说明书规定的适应证范围,主要为恶性肿瘤患者,其 ADR 病例数占比显著高于其他类型疾病。主要是因为恶性肿瘤患者往往需要长期联合应用多种化疗药,导致身体的免疫功能、基础代谢和药动力学特征下降,从而增加不良反应发生风险^[5,11]。

年龄分布方面,60.50%的 ADR/ADE 发生于>40~65 岁患者,原因可能与我国老龄化比例持续升高相关,中老年患者数增加,发生 ADR/ADE 的病例占比也会相应升高 ADDIN EN.CITE ADDIN EN.CITE. DATA^[12-13]。本研究中,有 1 例患者为 92 岁。随着年龄增长,肝脏的代谢功能会逐渐衰退,导致老年人的药物耐受性变差,解毒功能降低,从而增加发生 ADR/ADE 的风险^[14-15]。另外,本研究中有 8 例 ADR/ADE 发生于≤6 岁的婴幼儿,该年龄段患者处于生长发育阶段,具有独特的生理病理学、药动力学特征,身体各器官和系统发育尚未成熟,比成人更易出现不良反应^[16]。

3.2 联合用药对 ADR/ADE 的影响

本研究结果显示,与舒肝宁注射液联合应用的药物中,保

表 7 ADR/ADE 发生时间分布

发生时间类别	发生时间(用药后)	病例数	构成比/%
速发型	0~10 min	10	25.64
	>10~30 min	16	41.03
迟发型	>30~60 min	6	15.38
	>1~24 h	4	10.26
	>1 d	3	7.69
合计		39	100.00

表 8 ADR/ADE 的处理情况

处理措施	病例数	构成比/%
仅停药	16	13.11
停药+对症治疗	76	62.30
调整滴注速度/减量/稀释	19	15.57
未处理,自行缓解	11	9.02
合计	122	100.00

程及处理措施描述,无法进行 ADR/ADE 分级。122 例 ADR/ADE 可进行严重程度分级,见表 9。需要注意的是,14 例重度 ADR/ADE 中,有 1 例发生于 2020 年,1 例发生于 2017 年,其余均发生于 2010 年及以前,见表 10。

肝护肝药占 63.30%,肝病辅助治疗药占 20.25%。舒肝宁注射液与同类药物联合应用可能会导致重复用药,增加不良反应发生风险^[17]。舒肝宁注射液的药品说明书“注意事项”中表明严禁混合配伍,谨慎联合用药。有研究发现,还原型谷胱甘肽在应用过程中可能作为潜在抗原,诱发体内的过敏反应;此外,作为一种大分子化合物,还原型谷胱甘肽与其他药物联合应用时可能形成络合物,导致其理化特性发生变化,增加不良反应发生风险^[18-19]。实验研究结果表明,舒肝宁注射液与高血浆蛋白结合率的药物联合应用时,可能会因药物间对血浆蛋白结合位点的竞争,导致舒肝宁注射液成分或合用的药物在血浆中的浓度增加,从而导致游离药物浓度超过治疗窗而引起毒性反应^[20]。而含有甘草次酸、甘草酸等成分的药物,其血浆蛋白结合率普遍超过 95%^[21-22],这些药物与舒肝宁注射液联合应用,极易造成血浆蛋白结合率升高,增加发生不良反应的风险。

3.3 用法与用量、溶剂选择不当等对 ADR/ADE 的影响

舒肝宁注射液的药品说明书中规定,用量为 1 次 10~20 mL,溶剂为 10%葡萄糖注射液。本研究中,按照药品说明书正常使用溶剂的患者所占比例为 50.34%,正常给药剂量患者所占比例为 70.43%。正常用法与用量下发生 ADR/ADE 的原因可能与溶液配置后的放置时间、注射剂中含杂质成分等相关。实验研究结果表明,舒肝宁注射液与 10%葡萄糖注射液配伍,4~6 h 内配伍液的不溶性微粒会随放置时间延长而增加,因为配伍液长时间放置,不溶性微粒会出现复溶现象从而导致不溶性微粒增加^[23]。而不溶性微粒或杂质成分的增加会增加发生不良反应的风险^[24]。本研究也发现,16.93%的患者溶剂使用不当以及 10.83%的患者超说明书用量导致 ADR/ADE 发生。溶剂浓度过低可能达不到疗效,过高则会导致已

溶解的物质重新析出使不溶解微粒增加,而不溶解微粒的聚集有可能堵塞毛细血管进而引发ADR/ADE^[25]。另有临床研究表明,舒肝宁注射液致不良反应发生与其稀释程度及用量密切相关,随着用量的增加,不良反应的发生率及严重程度也会相应升高^[26]。

3.4 ADR/ADE 的器官/系统损害

本研究结果显示,443 例 ADR/ADE 共涉及器官/系统损害 980 例次,发生例次数较高的为胃肠道损害(328 例次,占 33.47%)、全身性损害(300 例次,占 30.61%)、皮肤及其附件损害(250 例次,占 25.51%),临床表现多为恶心呕吐、畏寒、发热等。分析舒肝宁注射液发生多个器官/系统损害的原因,可能与注射剂本身成分较多且复杂相关。舒肝宁注射液由茵陈、栀子、黄芩苷、板蓝根、灵芝 5 味中药组成,每味中药成分的药理作用和代谢途径并不完全清楚,有效成分可能也是发生不良反应的主要成分。例如,茵陈中有效成分绿原酸在发挥抗炎、抗病毒疗效的同时也是一种致敏成分^[27-29]。研究结果显示,绿原酸为半抗原,本身是一种致敏物质,可以与血清蛋白结合形成复合物,可引起免疫球蛋白 E(IgE)介导的过敏反应^[30-32]。另外,患者个体之间存在体质和生理病理状态的差异性,也会导致其对药物的耐受性有所不同^[33-34]。舒肝宁注射液提取、纯化工艺复杂,导致其鞣质、大分子生物蛋白质等有关物质含量极易超标^[35-36]。以上情况可能也会导致 ADR/ADE 的发生。

3.5 ADR/ADE 发生时间及严重程度分析

本研究结果显示,ADR/ADE 发生时间多为用药后 30 min 内,为速发型过敏反应。有研究发现,中药注射剂引发的速发型不良反应中,约 3/4 发生于首次用药后 30 min 内,属于类过敏反应,临床上 77% 的过敏样临床表现可能由类过敏反应造成^[37]。目前对类过敏反应的发生机制尚不完全清楚,有学者推测可能与辅料相关^[38]。有研究发现,类过敏反应并不由 IgE 抗体所介导,而是由辅料吐温-80 刺激引起^[39]。本研究对 122 例有 ADR/ADE 发生、发展过程以及临床表现等的患者进行了严重程度分级,其中轻度 48 例,中度 60 例,重度 14 例。轻中度 ADR/ADE 的临床表现多为皮疹、瘙痒、恶心呕吐等,一般可自行缓解或停药、减药、调整滴注速度后缓解。重度 ADR/ADE 的临床表现主要为呼吸困难、血压骤降、输液反应等,治疗措施为停药后给予对症治疗,后续症状均可好转。中药注射剂的输液反应是静脉输液时由热源、杂质、药液温度过低或过高及输液速度过快等因素引起一种不良反应^[40]。严重的输液反应可能导致严重的并发症,甚至危及生命。本研究的 14 例重度 ADR/ADE 中,1 例发表于 2020 年,1 例发表于 2017 年,其余 12 例均发表于 2010 年及以前,推测重度 ADR/ADE 的发生可能与以往生产工艺不成熟、制备工艺不完善等因素相关^[41]。近年来,国家发布多项指南准则,要求医药企业需进行中药注射剂上市后安全性再评价,在一定程度上推动了中药注射剂生产技术和制备工艺技术的发展,也为提高药品质量、确保患者用药安全起到了重大作用^[42-43]。有研究提出,核磁共振波谱分析技术因具有无偏向性、不破坏样品等特点,适合用于中药注射剂的质量控制研究,有学者采用该技术对舒肝宁注射液进行了化学成分的鉴定,通过方法学考察,确认方法准确可靠,为舒肝宁注射液质量控制和生产技术的提高提供了参考依据^[44]。这可能会在一定程度上降低 ADR/ADE 的发生

风险。另外,ADR/ADE 的严重程度可能与注射剂滴注速度快慢、个人体质及是否存在过敏史等因素相关^[45-46]。例如,本研究中部分轻中度 ADR/ADE 患者自行调整滴注速度,可能导致其 ADR/ADE 的发生,但一般均可自行缓解;发生重度 ADR/ADE 的患者中,有 2 例患者既往有哮喘病史^[47],1 例患者有药物过敏史且过敏药物不详^[48],使用舒肝宁注射液并发生了不良反应。以上患者存在过敏史或为过敏体质的情况下使用舒肝宁注射液,与药品说明书中“存在过敏史、过敏体质者慎用”的理论相悖,可能加重了 ADR/ADE 的严重程度。

综上所述,本研究采用描述性文献研究方法,统计分析了舒肝宁注射液的 ADR/ADE 发生规律及特点。结果显示,舒肝宁注射液的 ADR/ADE 多发于中老年患者(>40~65 岁),原患疾病多为消化系统疾病,器官/系统损害多为胃肠道和全身性损害,ADR/ADE 多为轻中度,一般可自行缓解或给予一定对症治疗后缓解;临床超说明书用药的情况包括超适应证用药、超剂量给药、溶剂使用不当等。因此,临床应用舒肝宁注射液时,应严格按照药品说明书的规定用药、现用现配、规范用法与用量。老人、儿童等特殊人群用药时,应加强用药监测,一旦发生 ADR/ADE,及时救治。医务人员应事先详细询问患者是否存在过敏史及过敏体质,用药过程中时刻观察患者的临床反应,提醒患者不可擅自调整滴注速度、注意用药时间间隔及药物冲管等。本研究结果可为临床合理应用舒肝宁注射液提供参考,增强用药科学性。

参考文献

[1] 舒肝宁注射液治疗急性和慢性肝病共识专家委员会. 舒肝宁注射液治疗急性和慢性肝病专家共识(2020 版)[J]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2020, 14(5): 353-360.

[2] 王瑞丽, 汤晓堃, 马明辉. 舒肝宁注射液辅助治疗对原发性肝癌肝动脉栓塞化疗患者病情转归的影响[J]. 肿瘤基础与临床, 2024, 37(2): 187-189.

[3] 张立娜, 张向宇, 朱雨晴, 等. 基于网络药理学探讨舒肝宁注射液治疗乙型病毒性肝炎的作用机制[J]. 现代药物与临床, 2024, 39(3): 595-603.

[4] 李春晓, 凌霄, 李学林, 等. 中成药上市后安全性综合评价研究探讨[J]. 中医杂志, 2020, 61(12): 1049-1053.

[5] 李惊雷, 郑君君, 张曼, 等. 基于医院集中监测对参麦注射液临床用药安全性的再评价研究[J]. 实用药物与临床, 2018, 21(1): 94-97.

[6] 郭静, 杨玉晴, 李春晓. 中药注射剂联合常规方案治疗黄疸型肝炎的网状 Meta 分析[J]. 中国医院用药评价与分析, 2024, 24(3): 337-344.

[7] 李利军. ADR 严重程度的分级评分及两种 ADR 分析指数的设计与应用[D]. 上海: 第二军医大学, 2007.

[8] 周践, 武晓玉, 张玉萌, 等. 5165 例药品不良反应报表分析[J]. 中国药物应用与监测, 2004, 1(1): 45-47.

[9] 广东省药学会. 药物临床试验安全评价·广东共识(2020 年版)[J]. 今日药学, 2020, 30(11): 731-740.

[10] 中华医学会肝病学会, 中华医学会感染病学会. 慢性乙型肝炎防治指南(2022 年版)[J]. 传染病信息, 2023, 36(1): 1-17.

[11] 王宁生, 赵楠, 任碧琦, 等. 基于陕西省抗肿瘤药物不良反应报告的抗肿瘤用药安全性分析[J]. 中国药学杂志, 2022, 57(24): 2127-2134.

(下转第 110 页)