

基于帕累托图的蛋白质及多肽类药物致药品不良反应报告分析^Δ

孙晓利^{1*}, 白万军^{2#}, 孟萌¹ (1. 河北医科大学第四医院药学部, 石家庄 050011; 2. 河北省人民医院药学部, 石家庄 050051)

中图分类号 R977 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2022)05-0624-05

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2022.05.024

摘要 目的: 了解蛋白质及多肽类药物导致药品不良反应(ADR)发生的特征、规律及特点。方法: 对2014—2021年河北省人民医院和河北医科大学第四医院127例蛋白质及多肽类药物所致ADR报告进行帕累托分析。结果: 127例蛋白质及多肽类药物的ADR报告中, 40~<80岁患者较多(95例, 占74.80%); 静脉滴注为发生ADR的主要给药途径(96例, 占75.59%)。ADR涉及的药物中, 免疫调节类药物、改善脑代谢类药物及抗糖尿病药的ADR病例数累计构成比在0%~80%, 为主要影响因素。ADR病例数所占比例最高的药物为免疫调节类药物, 为44.09%(56例), 其次为改善脑代谢类药物(22例, 占17.32%), 抗糖尿病药居第3位(20例, 占15.75%)。蛋白质及多肽类药物所致ADR的临床表现合计232例次, 主要为皮肤及其附件损害(75例次, 占32.33%), 其次为全身性损害(45例次, 占19.40%)。结论: 蛋白质及多肽类药物易引发ADR, 尤其是免疫调节类药物, 应加强对该类药物的监管, 保障临床合理用药。

关键词 蛋白质及多肽类药物; 药品不良反应; 帕累托分析

Reports of Adverse Drug Reactions Induced by Protein and Peptide Drugs Based on Pareto Chart^Δ

SUN Xiaoli¹, BAI Wanjun², MENG Meng¹ (1. Dept. of Pharmacy, the Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050011, China; 2. Dept. of Pharmacy, Hebei General Hospital, Shijiazhuang 050051, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate the characteristics, rules and features of adverse drug reactions (ADR) induced by protein and peptide drugs. METHODS: Pareto analysis was performed on 127 cases of ADR induced by protein and peptide drugs in Hebei General Hospital and the Fourth Hospital of Hebei Medical University from 2014 to 2021. RESULTS: Among 127 cases of ADR induced by protein and peptide drugs, most patients aged from 40 to <80 years (95 cases, 74.80%). Intravenous administration was the main route of administration (96 cases, 75.59%). Among the drugs involved in ADR, the cumulative composition ratio of the number of ADR cases for immunomodulatory drugs, drugs for improving brain metabolism and antidiabetic drugs was in the range from 0% to 80%, which were the main influencing factors. The drugs with the highest proportion of ADR cases were immunomodulatory drugs (56 cases, 44.09%), followed by drugs for improving brain metabolism (22 cases, 17.32%) and antidiabetic drugs (20 cases, 15.75%). There were 232 case-times of clinical manifestations of ADR induced by protein and peptide drugs, mainly skin and its accessory damage (75 case-times, 32.33%), followed by systemic damage (45 case-times, 19.40%). CONCLUSIONS: Protein and peptide drugs are prone to induce ADR, especially immunomodulatory drugs, and the supervision of such drugs should be strengthened to ensure rational clinical drug use.

KEYWORDS Protein and peptide drugs; Adverse drug reactions; Pareto analysis

蛋白质及多肽类药物指用于治疗或控制疾病的多肽片

段或蛋白质, 其作为治疗各种疾病, 包括恶性肿瘤、代谢和自身免疫性疾病的有效治疗手段得到了广泛研究^[1]。蛋白质及多肽类药物作为传统的生化药物之一, 主要来源于生物体, 包括动物、植物和微生物, 由于提取物来源复杂、物质基础不明确, 其具有生物多样性和组成不确定性的特点^[2]。《第一批国家重点监控合理用药药品目录(化药及生物制品)》(国卫办医函[2019]558号)中提出要加强目录内药

Δ 基金项目: 2015年度河北省医学科学研究重点课题计划项目(No. 20150333); 2018年度河北省医学科学研究重点课题计划项目(No. 20180079)

* 主管药师。研究方向: 静脉药物配置中心药物配置及医院药学。E-mail: xiaolisun2008@163.com

通信作者: 副主任药师。研究方向: 临床药学。E-mail: baiwanjun0311@163.com

品临床应用的全程监管,其中脑苷肌肽、小牛血清去蛋白、曲克芦丁脑蛋白提取物和胸腺五肽等多种药品属于蛋白质及多肽类药物。本研究对蛋白质及多肽类药物的药品不良反应(ADR)进行回顾性统计分析,以期为临床合理用药提供一定的参考依据。

1 资料与方法

选取 2014—2021 年河北省人民医院和河北医科大学第四医院蛋白质及多肽类药物的 ADR 报告,共 127 例。采用回顾性调查方法,分别按照药物类别、患者年龄进行汇总分析,利用 Excel 软件进行数据处理和帕累托分析。帕累托分析法:将影响因素分为 3 类,A 类为关键的少数,为主要影响因素,其影响程度的累计百分比在 0%~80%;B 类为次要影响因素,其影响程度的累计百分比在 80%~90%;C 类为一般影响因素,其影响程度的累计百分比仅在 90%~100%;B 类和 C 类构成了次要因素的大多数^[3]。根据《中华人民共和国药典》(2015 年版)、《新编药理学》(第 17 版)、药品说明书、相关参考文献^[4]以及 MCDEX 合理用药信息支持系统 V3 的分类方法,将引发 ADR 的药品按药理作用进行分类。按照国家 ADR 监测中心的标准,将 ADR 临床结果转归分为痊愈、好转、未好转、不详和有后遗症等情况。根据国家 ADR 监测中心的 ADR 因果关系判断标准进行关联性评价,包括肯定、很可能和可能等。

2 结果

2.1 患者基本情况

127 例蛋白质及多肽类药物的 ADR 报告中,男性患者 65 例(占 51.18%),女性患者 62 例(占 48.82%)。发生 ADR 患者的性别与年龄分布见表 1。将发生 ADR 的不同年龄段患者按病例数降序排列,并分别计算构成比和累计构成比,以不同年龄段为横坐标,以 ADR 发生例数为纵坐标作直方图,同时以累计构成比为纵坐标作折线图,最终绘制出帕累托图。结果显示,40~<80 岁年龄段患者的累计构成比在 0%~80%,为主要因素,见图 1。

表 1 发生 ADR 患者的性别与年龄分布

年龄/岁	男性/例	女性/例	合计/例	构成比/%	累计构成比/%	因素类型
60~<70	19	16	35	27.56	27.56	A
70~<80	13	13	26	20.47	48.03	A
50~<60	7	16	23	18.11	66.14	A
40~<50	9	2	11	8.66	74.80	A
80~<90	5	4	9	7.09	81.89	B
<20	4	3	7	5.51	87.40	B
30~<40	6	2	8	6.30	93.70	C
20~<30	0	5	5	3.94	97.64	C
90~<100	2	1	3	2.36	100.00	C
合计	65	62	127	100.00		

2.2 发生 ADR 的给药途径分布

127 例蛋白质及多肽类药物的 ADR 报告中,静脉滴注给药发生的 ADR 共 96 例(占 75.59%),为引发 ADR 的主要因素;其次为皮下注射给药,共 17 例(占 13.39%),为次要因素;其余为一般因素,见表 2。

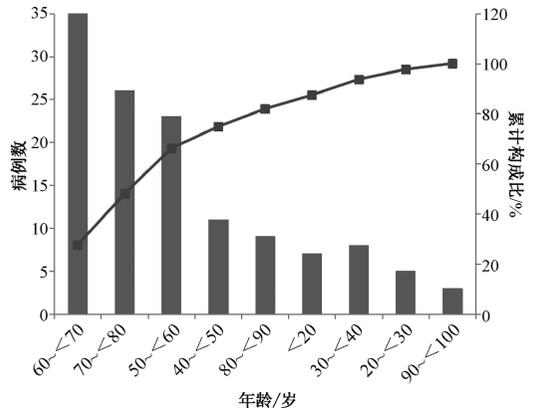


图 1 发生 ADR 患者的年龄构成帕累托图

Fig 1 Pareto chart of age composition of patients with ADR

表 2 发生 ADR 的给药途径分布

给药途径	ADR/例	构成比/%	累计构成比/%	因素类型
静脉滴注	96	75.59	75.59	A
皮下注射	17	13.39	88.98	B
肌内注射	7	5.51	94.49	C
静脉注射	3	2.36	96.85	C
泵入注射	2	1.57	98.43	C
口服	2	1.57	100.00	C
合计	127	100.00		

2.3 ADR 涉及的药物种类分布

127 例蛋白质及多肽类药物的 ADR 报告中,免疫调节类药物引发的 ADR 最多,共 56 例(占 44.10%);其次为改善脑代谢类药物,共 22 例(占 17.32%);再次为抗糖尿病药,共 20 例(占 15.75%),见表 3。ADR 涉及药物种类的帕累托图分析结果显示,免疫调节类药物、改善脑代谢类药物及抗糖尿病药的累计构成比在 0%~80% 区间,为主要因素,见图 2。

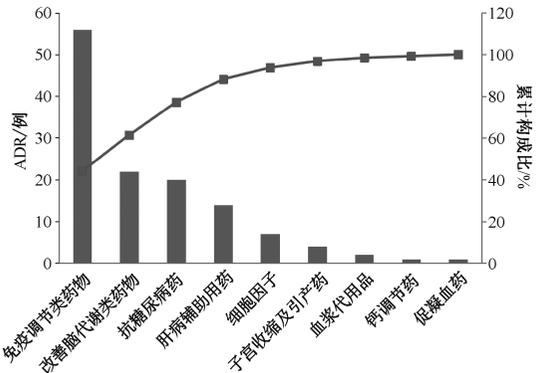


图 2 ADR 涉及药物种类的帕累托分析

Fig 2 Pareto chart of ADR inducing drugs

2.4 ADR 累及器官和(或)系统及临床表现

蛋白质及多肽类药物所致 ADR 的临床表现合计 232 例次,以皮肤及其附件反应最多,共 75 例次(占 32.33%),主要表现为皮疹、瘙痒等;其次为全身性损害,共 45 例次(占 19.40%),主要表现为寒战、发热,见表 4。ADR 累及器官和(或)系统的帕累托分析结果显示,皮肤及其附件、全身整体和呼吸系统的累计构成比在 0%~80%,为主要因素,见图 3。

表3 ADR涉及的药物种类分布

Tab 3 Distribution of drug types in ADR cases

药物类别	品种数/种	药品通用名	ADR/例	构成比/%	累计构成比/%	因素类型
免疫调节类药物	7	注射用甘露聚糖肽(20);脾氨肽口服冻干粉(2);脾多肽注射液(9);胎盘多肽注射液(3);小牛脾提取物注射液(14);胸腺五肽注射液(7);薄芝糖肽注射液(1)	56	44.10	44.10	A
改善脑代谢类药物	4	脑蛋白水解物注射液(1);脑苷肌肽注射液(4);曲克芦丁脑蛋白水解物注射液(8);小牛血清去蛋白注射液(9)	22	17.32	61.42	A
抗糖尿病药	5	地特胰岛素注射液(3);精蛋白生物合成人胰岛素注射液(预混50R)(1);门冬胰岛素注射液(2);中性胰岛素注射液(9);利拉鲁肽注射液(5)	20	15.75	77.17	A
肝病辅助用药	1	注射用还原型谷胱甘肽(14)	14	11.02	88.19	B
细胞因子	3	注射用鼠神经生长因子(2);重组人红细胞生成素注射液(1);注射用重组人粒细胞巨噬细胞刺激因子(4)	7	5.51	93.70	C
子宫收缩及引产药	2	缩宫素注射液(3);垂体后叶注射液(1)	4	3.15	96.85	C
血浆代用品	1	聚明胶肽注射液(2)	2	1.57	98.43	C
钙调节药	1	鲑降钙素注射液(1)	1	0.79	99.21	C
促凝血药	1	硫酸鱼精蛋白注射液(1)	1	0.79	100.00	C
合计	25		127	100.00		

表4 ADR累及的器官和(或)系统及临床表现

Tab 4 ADR-involved organs and (or) systems and clinical manifestations

累及器官和(或)系统	临床表现	ADR/例次	构成比/%	累计构成比/%	因素类型
皮肤及其附件	皮疹(17);水肿(2);瘙痒(19);多汗(7);冷汗(1);皮肤发红(3);红斑(2);面部潮红(4);眼异常(2);紫绀(2);面部肿胀(1);口唇肿胀(1);丘疹(2);麻疹样皮疹(1);臀部红肿痒(1);下肢肿胀(1);急性荨麻疹(4);发疹性皮疹(1);红斑性皮疹(1);苍白(2);耳鸣(1)	75	32.33	32.33	A
全身整体	寒战(24);高热(2);发热(9);过敏样反应(2);全身颤抖(1);过敏性休克(2);休克(1);输液反应(2);干眼症(1);白细胞计数增多(1)	45	19.40	51.73	A
呼吸系统	胸闷(17);喘憋(8);呼吸困难(5);气短(5);咳嗽(2);胸痛(1)	38	16.38	68.11	A
消化系统	恶心(14);呕吐(10);胃肠道反应(2);腹痛(1);厌食(4)	31	13.36	81.47	B
心血管系统	低血压(3);心悸(5);血压升高(5);心动过速(2);心律失常(2);心慌(5);心动过缓(1);烧心(1);心前区不适(1)	25	10.78	92.24	C
神经系统	疼痛(1);烦躁(1);局部颤抖(2);双上肢抖动(1);嗜睡(1);哭闹(1);头晕(3);口周麻木(1);头胀(1);腰酸(1);腿无力(1);四肢麻木(1)	15	6.47	98.71	C
代谢及营养系统	低血糖昏迷(1);低血糖(2)	3	1.29	100.00	C
合计		232	100.00		

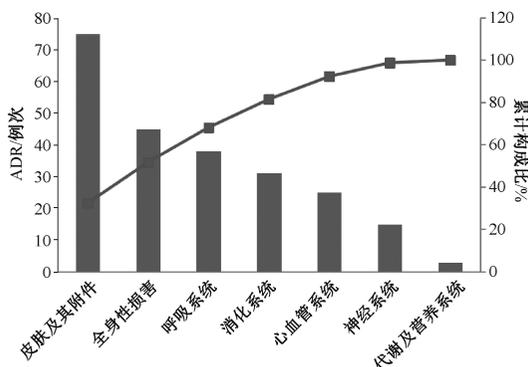


图3 ADR累及器官和(或)系统的帕累托分析

Fig 3 Pareto analysis on ADR-involved organs and (or) systems

2.5 ADR的临床转归及关联性评价

127例ADR的临床转归方面,痊愈47例(占37.01%),好转80例(占62.99%);关联性评价方面,肯定4例(占3.15%),很可能77例(占60.63%),可能46例(占36.22%)。

3 讨论

3.1 ADR易发人群

在发生ADR患者的年龄分布方面,40~<80岁年龄段占

据了主要因素,说明中老年人是ADR的易发人群。中老年患者属于特殊人群,各组织、器官功能逐渐衰退,对药物的代谢能力相对较差。另外,中老年患者免疫功能相对较低,基础疾病普遍偏多,服用药物种类也偏多,药物间的相互作用也会增加ADR的发生^[5]。因此,应将中老年患者作为ADR监测的重点对象,指导中老年患者科学用药,必要时可以根据血药浓度进行药物调整,制订合理给药方案。

3.2 ADR与药物的关系

ADR涉及药物种类的帕累托分析结果显示,127例ADR报告中,免疫调节类药物、改善脑代谢类药物及抗糖尿病药的累计构成比在0%~80%,为主要因素;肝病辅助用药注射用还原型谷胱甘肽的累计构成比在80%~90%,为次要因素;其余药物均为一般因素。

3.2.1 免疫调节类药物:发生ADR例数较多的为免疫调节类药物,共56例(占44.10%),涉及7个品种。免疫调节类药物能够调节、增强、兴奋和恢复机体的免疫功能,目前在临床上主要被用于原发性或继发性免疫缺陷性疾病、难治性细菌以及真菌和病毒感染,还有作为肿瘤的辅助治疗^[6]。注射用甘露聚糖肽发生的ADR例数最多,共20例,该药是由甲型溶血性链球菌深层培养液中发酵、分离及提取而得到大分子糖肽类药

物,可作为抗原进入体内,诱发过敏,甚至导致患者死亡,因此,在使用该药时应密切监护,尤其是首次用药及用药初始阶段,严格按照药品说明书的用法与用量,静脉滴注不易过快^[7]。小牛脾提取物注射液发生 ADR 14 例,该药是由健康乳牛脾脏为原料,经去脂肪、冻融使细胞破碎、沉淀和超滤等提取制成的无菌水溶液,主要成分为多肽及核糖,引起的 ADR 多为变态反应,也有导致白细胞减少症状的报道^[8]。使用小牛脾提取物注射液前,应询问患者有无药物过敏史,首次用药开始滴注的速度要慢,应单独使用,忌与其他药物配伍,药物浓度不宜过高,并注意观察用药过程中患者的反应,一旦发生不良反应,应及时停药并采取有效的抢救措施^[9]。胸腺五肽注射液是由动物胸腺(小牛或猪)中分离纯化的多肽化合物,其免疫活性中心是位于肽链的第 32—36 位氨基酸(即精氨酸-赖氨酸-天冬氨酸-缬氨酸-络氨酸)组成的五肽片断,可使骨髓产生的干细胞转变成 T 细胞,增强细胞免疫功能,在临床上主要被用于治疗免疫缺陷、急性慢性细菌或病毒感染和肿瘤等;该药含有产生致敏作用的大分子蛋白质,易产生变态反应,也可致重症红斑型药疹^[10-11]。

3.2.2 改善脑代谢类药物:作为治疗脑部障碍的药物,脑蛋白水解物注射液、脑苷肌肽注射液和曲克芦丁脑蛋白水解物注射液均是从动物脑蛋白中提取的肽制剂,成分多为氨基酸、多肽等。文献报道,脑蛋白水解物可致过敏性休克,严重者可致脑梗死偏瘫^[12-13]。脑苷肌肽注射液能促进星形胶质细胞分泌胶质源性神经生长因子,发挥神经细胞保护作用;此外,脑苷肌肽注射液陆续在面神经炎、视神经炎以及手足口病的治疗中发挥了重大作用^[14]。脑苷肌肽注射液中已知成分神经节苷脂是一类含有唾液酸的糖神经鞘脂,为具有半抗原性的致敏物质,当半抗原进入过敏体质的机体时,能与体内组织蛋白结合,成为完全抗原,这种完全抗原可引起急性变态反应和迟发性变态反应^[15]。曲克芦丁脑蛋白水解物注射液中有效成分曲克芦丁能通过血小板细胞膜上的腺苷载体蛋白可逆结合,抑制血小板聚集,防止血栓形成,还能对抗 5-羟色胺、缓激肽引起的血管损伤,增加毛细血管抵抗力,降低毛细血管通透性,防止血管通透性升高引起的水肿。文献报道,曲克芦丁脑蛋白水解物注射液可致儿童急性肝损伤及血小板减少^[16],导致喉头水肿^[17],持续应用可加重前列腺充血、肿胀而压迫尿道致病情加重^[18]。本研究中,曲克芦丁脑蛋白水解物注射液发生 ADR 8 例,其中 2 例表现为面部肿胀。小牛血去蛋白提取物注射液发生 ADR 9 例,该药是从健康新生幼牛血液中提取低分子活性物质,乳牛血源和生产工艺对成品质量影响很大,当成品含有异种蛋白时,使用该药易致变态反应,且生产无菌化要求高,容易被微生物或致热原污染^[19]。

3.2.3 注射用还原型谷胱甘肽:虽然帕累托分析结果显示注射用还原型谷胱甘肽的累计构成比在 80%~90% 区间,为次要因素,但其发生的 ADR 例数较多,共 14 例。还原型谷胱甘肽是人体内一种主要的生物活性成分,是由谷氨酸、半胱氨酸和甘氨酸残基组成的三肽,其化学结构中含有巯基(-SH),能激

活体内的巯基(-SH)酶,促进糖类、脂肪及蛋白质三大营养物质的代谢,还可通过巯基与体内自由基结合,促进易代谢低毒化合物的合成。曾有静脉滴注还原型谷胱甘肽发生严重 ADR 的报道^[20-21];也有还原型谷胱甘肽致妊娠期妇女过敏性休克及新生儿死亡的报道^[22]。临床使用还原型谷胱甘肽时,要严格把握适应症,仔细询问患者有无过敏史、哮喘史,对身体素质差者应特别关注,对于过敏性休克要做到诊断及及时、措施果断和抢救迅速。

3.3 ADR 累及器官和(或)系统及临床表现

帕累托分析结果显示,皮肤及其附件、全身性损害和消化系统构成 ADR 累及器官和(或)系统的主要因素,其中皮肤及其附件损害最多,共 75 例次,主要表现为变态反应等;其次为全身性损害,共 45 例次,主要表现为寒战、发热等输液反应。上述症状多数发生于浅表,临床表现易于观察和诊断。本身蛋白质及多肽类药物中含有的蛋白质或生物大分子物质易成为抗原,引起变态反应^[19];此外,生物来源的蛋白质、多肽等生化药品易受环境影响发生变性、失活和沉淀等化学物理变化,加之生物提取及合成修饰等工艺残留,导致 ADR 发生风险较高^[23]。

总之,帕累托分析可以从众多数据中快速筛选出主要因素,从而找出引发 ADR 的主要药品。蛋白质及多肽类药物多从动植物组织中提取,质量标准存在的问题较多,且质量控制是难点,其所致 ADR 也与多种因素有关。随着国家重点监控合理用药药品目录的出台,医院加强了对重点监控合理用药药品的监管;对尚未纳入目录管理的药品,也应做好常规临床使用监测工作,保障临床合理用药。

参考文献

- [1] 唐川,刘俊成,周兴智,等. 蛋白多肽类药物载体应用研究进展[J]. 沈阳药科大学学报, 2020, 37(1): 51-56.
- [2] 任丽萍,范慧红. 我国生化药品的质量现状与展望[J]. 中国生化药物杂志, 2016, 36(10): 1-4.
- [3] 马红,石杰,苏家茹. 药物不良反应 1 140 例帕累托图分析[J]. 中国药物与临床, 2013, 13(6): 810-811.
- [4] 朱琳,李明月. 关于现行药品标准在类别项下标注生化药品的建议[J]. 中国药事, 2012, 26(9): 959-963.
- [5] 付虹,邱召娟,戎有和. 1 786 例静脉用药致药品不良反应/事件的帕累托图分析[J]. 中国医院用药评价与分析, 2016, 16(6): 832-835.
- [6] 刘蔚,吴珂,张利涛,等. 1527 例住院患者免疫增强药的使用调查[J]. 中国药师, 2010, 13(1): 119-121.
- [7] 胡思星,苏艺. 注射用甘露聚糖肽致呼吸困难 4 例[J]. 中国医院用药评价与分析, 2019, 19(2): 255-256.
- [8] 杜亚斌,宋浩静,赵新鸿,等. 小牛脾提取物注射液致白细胞减少 1 例[J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(19): 2403-2404.
- [9] 吴晓镒,张桂芬,邹音. 356 例住院患者小牛脾提取物注射液应用分析[J]. 中国医院用药评价与分析, 2019, 19(4): 478-480, 483.
- [10] 李雪静. 1 例肌注胸腺五肽致 I 型超敏反应[J]. 当代临床医刊, 2016, 29(4): 2421.
- [11] 刘文丽,张坚,李红健,等. 注射用胸腺五肽致重症红斑型药疹一例[J]. 实用药物与临床, 2017, 20(9): 1105-1106.

(下转第 631 页)