

## 北京医院 2004—2007年中成药不良反应分析

张碧华, 高素强, 傅得兴

**【摘要】** 目的 分析近4年北京医院中成药不良反应报表, 促进中成药的合理应用。方法 对我院2004—2007年中成药的药物不良反应(ADR)的临床表现及相关因素进行分析, 并抽查了发生ADR的前23种中成药的说明书, 将其ADR的临床表现与说明书的描述进行了分析对比。结果 183例有效ADR报表涉及中成药10类66种, 其中祛瘀类药品101例; ADR累及多个器官和系统, 其中最为常见的是皮肤及附件的损害(53.01%), 其次为神经系统、消化系统等损害; 转归较好, 其中治愈114例(62.30%), 好转68例(37.16%), 仅1例留下后遗症。23种中成药的说明书仅有16种(69.56%)较明确地标注了ADR情况, 6种(26.09%)标注“尚不明确”, 1种(4.35%)无不良反应项。结论 中成药的不良反应不可忽视。中成药说明书的书写不够规范。中成药ADR的监测和对药品生产、使用的规范化管理, 对减少不良反应的发生, 控制药物滥用, 促进中成药安全合理地应用具有重要意义。

**【关键词】** 中成药; 副作用

**【中图分类号】** R 994.11 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1007-9572(2009)02-0301-04

### A Review of Adverse Drug Reaction of Traditional Chinese Patent Medicines in Beijing Hospital from 2004 to 2007

ZHANG Bi-hua, GAO Su-qiang, FU De-xing Pharmacy Department, Beijing Hospital, Beijing 100730, China

**【Abstract】 Objective** To analyze reports on adverse drug reaction (ADR) of traditional Chinese patent medicines (CPM) in Beijing hospital from 2004 to 2007, to promote the rational clinical use of CPM. **Methods** One hundred eighty-three ADR reports of traditional CPM were analyzed, and clinical manifestation of 23 cases were compared with description of drug instruction manuals. **Results** From 183 available ADR reports in which 66 kinds in 10 genus CPM were involved, 101 cases were induced by Removing-Stasis drugs. ADR was implicated in some of organs and systems, the most common damage due to ADR was in skin and appendix (53.01%), the next came nervous system and digestive system. The prognoses were good. One hundred fourteen (62.30%) of 183 cases were cured, 68 (37.16%) were improved, and sequelae was found in only 1. ADR was labeled definitely in 16 of 23 kinds of directions, "not definite yet in 6 (26.09%)", no ADR label in 1 (4.35%). **Conclusion** The ADR of CPM shouldn't be ignored. It is very important to monitor ADR and to manage standardizedly pharmaceutical production and drug application in control of drug abuse, reduction of ADR and promotion of CPM safe and reasonable use.

**【Key word】** Chinese patent medicines; Adverse effects

随着中成药新品种的不断开发与广泛使用, 中成药的药物不良反应(adverse drug reactions, ADR)发生率也呈上升趋势<sup>[1-2]</sup>, 尤其是近年来含马兜铃酸中药中毒<sup>[3-4]</sup>和鱼腥草注射液事件<sup>[5-7]</sup>的发生, 临床用药的安全性越来越引起有关部门和民众的重视。对ADR报表进行整理、分析和评价, 及时反馈相关信息, 对上市药品的安全性和疗效进行再评价, 对促进合理用药具有重要意义。因此本研究对2004—2007年我院ADR报表中中成药不良反应情况进行了分析, 希望能为临床合理用药提供参考。

### 1 资料与方法

1.1 一般资料 选取北京医院2004—2007年按国家药品不良反应监测中心ADR因果关系判断标准进行判断的183份中成药ADR报表及23份致ADR的药物说明书作为研究对象, 均

经北京市药品不良反应监测中心对其分析后认为有效。

1.2 方法 对183份ADR报表中患者性别、年龄、用药情况、用药途径、原发疾病、ADR发生时间、ADR表现和预后等相关数据进行分析。并对抽查的23种药物的ADR临床表现与其说明书进行对照分析。

### 2 结果

2.1 ADR发生年份分布 按年份统计, 2004年报告49例(26.78%), 2005年53例(28.96%), 2006年50例(27.32%), 2007年31例(16.94%)。

2.2 患者性别与年龄 183例ADR报表中, 男44例, 占24.04%, 女139例, 占75.96%; 年龄16~86岁, 其中60岁者80例, 占43.72%(见表1)。

2.3 原发疾病 183例ADR中172例由西医填报, 中医申报的病例归入“其他”。原发疾病主要为脑供血不足和头晕、乳腺增生、肿瘤(见表2)。

作者单位: 100730北京市, 卫生部北京医院药学部

表 1 患者年龄分布

Table 1 The distribution of patients age

年龄组 (岁)	例数	构成比 (%)
29	20	10.93
30 ~	19	10.38
40 ~	32	17.49
50 ~	32	17.49
60 ~	40	21.86
70	40	21.86
合计	183	100.00

表 2 患者主要原发疾病分布

Table 2 The distribution of patients main primary affections

原发疾病	例数	构成比 (%)
脑供血不足和头晕	43	23.50
乳腺增生	34	18.58
肿瘤	16	8.74
耳聋耳鸣	15	8.20
关节痛	14	7.65
上呼吸道感染	10	5.46
心脏病、高血压	9	4.92
其他	42	22.95
合计	183	100.00

2.4 ADR 史 183 例 ADR 病例中, 43 例有 ADR 史, 占 23.50%; 无 ADR 史者 100 例, 占 54.64%; 不详者 40 例, 占 21.86%。

2.5 不良反应发生时间 5 s 3 例, 占 1.64%; 6 ~ s 12 例, 占 6.56%; 1 ~ h 40 例, 占 21.86%; 13 ~ h 51 例, 占 27.87%; 25 ~ h 25 例, 占 13.66%; 49 ~ h 17 例, 占 9.29%; 73 h ~ 7 d 24 例, 占 13.11%; > 7 d 11 例, 占 6.01%。

2.6 用药情况 183 例 ADR 病例中, 单独用药 143 例, 占 78.14%; 联合用药 40 例, 占 21.86%, 其中中西药联合使用 23 例, 占 12.57%, 两种以上中药联合使用 17 例, 占 9.29%。有 6 例疑为合用两种中药引起不良反应, 占 3.28%。涉及 3 种给药途径, 其中口服 94 例, 占 51.37%, 静脉滴注 82 例, 占 44.81%, 外用 7 种, 占 3.82%。

2.7 药物类别和品种 根据《北京市基本医疗保险和工伤保险药品目录》(2005年版) 中药分类原则将涉及不良反应的药物分类, 共涉及中成药 10 类 66 种 (见表 3、表 4)。其中祛瘀剂致 ADR 101 例, 占 55.19%。单品种报告例次依次为小金丸 31 例, 占 16.58%; 葛根素注射液 19 例, 占 10.16%; 西黄丸 17 例, 占 9.09% 等。

2.8 ADR 累及器官及临床表现 ADR 累及多个器官和系统, 其中对皮肤及附件造成的损害所占比例最大, 为 53.01%, 主要表现为皮疹、过敏样反应, 其次为神经系统、消化系统等反应 (见表 5)。

表 3 导致 ADR 的药品类别

Table 3 The categories of the drugs which induced ADR

次序	药品类别	药品 (种)	例数	构成比 (%)	不良反应表现
1	祛瘀剂 *	26	101	55.19	皮疹、局部红肿痒、头晕头痛、恶心、胸闷憋气、心悸、发热、出汗、血压下降、腹痛腹泻
2	祛湿剂	9	17	9.29	皮疹痒、全身肿胀、发红发热、头痛、腹痛、心悸
3	抗肿瘤辅助治疗药	4	20	10.93	心慌气短、尿频、皮疹、斑疹、发热
4	清热剂	7	14	7.65	胸闷憋气、心慌、皮疹、头晕、恶心、寒战、发热
5	补益剂	4	7	3.83	恶心、寒战、血压升高、皮疹
6	外用药	4	7	3.83	接触性皮炎、局部痒
7	祛风剂	3	6	3.28	头晕、心悸、局部麻木、皮疹
8	化痰止咳平喘剂	4	4	2.19	皮疹、尿频、口干
9	安神剂	3	4	2.19	心律减慢、皮疹、疹疹
10	开窍剂	2	3	1.64	头痛、腹泻、呕吐、皮疹
合计		66	183	100.00	

注: \* 葛根素注射液批准文号为“国药准字 H”, 但本文将其归于中药品种中讨论, 按其功能主治归于中药祛瘀剂。

表 4 导致 ADR 的主要药品品种

Table 4 The breeds of the drugs which induced ADR

次序	药品名称	例数	构成比 (%)	不良反应表现
1	小金丸	31	16.58	皮疹、局部皮肤红肿、痒
2	葛根素注射液	19	10.16	头晕、头痛、恶心、面部皮疹、发热
3	西黄丸	17	9.09	皮疹、皮肤红肿、痒、心慌
4	银杏达莫注射液	10	5.35	头晕头痛、胸闷憋气、心悸、恶心呕吐
5	血塞通注射液	10	5.35	皮疹、局部皮肤红肿、痒、心慌
6	灯盏细辛注射液	10	5.35	头晕头痛、血压下降、憋气、皮疹
7	鱼腥草注射液	5	2.67	胸闷憋气、心慌、面部潮红、全身皮疹
8	血栓通注射液	4	2.14	皮疹、面部红肿
9	舒血宁注射液	4	2.14	心悸、出汗、颜面部皮疹、红肿、痒
10	狗皮膏	4	2.14	用药局部出现皮疹痒症状, 不能耐受
11	颈舒颗粒	3	1.60	头晕、恶心、腹泻、皮疹痒
12	复方苦参注射液	3	1.60	胸闷憋气、恶心、头晕、寒战、发热
13	风痛宁片	3	1.60	皮疹痒、全身肿胀、发红发热
合计		123	65.77	

表 5 ADR 累及的器官 (系统) 及临床表现

Table 5 The involved organs (system) and clinic represent of ADR

累及器官或系统	例数	构成比 (%)	主要诊断或表现
皮肤及其附件	97	53.01	皮疹、痒、过敏样反应
神经系统	20	10.93	头晕、头痛、手麻
消化系统	17	9.29	恶心、呕吐、腹痛、腹泻、转氨酶升高
心血管系统	10	5.46	胸闷、心悸、部分出现血压异常下降
呼吸系统	7	3.83	憋气
用药局部	9	4.92	用药局部痒、疼痛、静脉炎
泌尿系统	6	3.28	血尿、尿频、头面部水肿
其他	17	9.29	寒战、口干、出汗、发热、耳鸣、白细胞减少
合计	183	100.00	

2.9 不良反应的转归及其对原患疾病的影响 183例 ADR 病例中, 123例 (占 67.21%) 临床症状在停止用药后即自行缓解, 60例 (占 32.79%) 接受了对症治疗或解救。其中痊愈 114例, 好转 68例, 有 1例留下后遗症 (面部皮疹、水肿)。对原发疾病影响不明显的有 175例, 占 95.63%, 使疾病病程延长或加重的有 8例, 占 4.37%。

2.10 药品说明书对 ADR 的描述情况 选择发生 ADR 的前 23 种中成药, 将其不良反应与产品说明书中对 ADR 的描述进行比较分析。结果发现仅有 16 种药物的说明书 (69.56%) 较明确地标注了 ADR 的具体内容, 标注“尚不明确”的 6 种 (占 26.09%), 分别为黄杨宁片、银杏叶片、乌灵胶囊、抗骨增生胶囊、风湿骨痛胶囊、狗皮膏; 无不良反应项的有 1 种 (占 4.35%), 为西黄丸。

### 3 讨论

3.1 ADR 发生年份分布 2007 年最少, 仅 31 例。2007 年起我院取消了葛根素注射液和鱼腥草注射液两个品种, 这可能是导致 ADR 发生率下降的主要因素 (前 3 年 ADR 共 152 例, 葛根素注射液占 12.50%, 鱼腥草注射液占 3.29%)。

3.2 患者年龄、性别与不良反应 从年龄来看, 183 例发生不良反应的患者中, 60 岁的老年患者最多 (80 例, 占 43.72%), 其次是 40 ~ 59 岁的中年患者 (64 例, 占 34.97%), 其原因一方面是因为患者选取医院是以老年医学研究为重点的医院, 侧重对中老年患者的诊断治疗; 另一方面可能是因为随着年龄增长, 患者的身体机能下降, 肝肾对药物的代谢能力减弱, 不良反应发生概率上升。从性别来看, 发生不良反应的患者以女性居多 (140 例, 占 76.09%), 因为女性青春期后乳腺增生发病率较高 (共 34 例, 占女性患者的 24.29%), 并长期使用小金丸等活血化淤药治疗, 因此不良反应发生率也相对较高。

3.3 患者原发疾病与不良反应 183 例发生不良反应的患者中, 原发疾病主要为脑供血不足、头晕、乳腺增生和肿瘤, 占 50.82%。其原因可能是因为这类疾病患病人群多为老年人 (脑供血不足及抗肿瘤治疗患者年龄 > 60 岁的共 32 人, 占这两类疾病总患病人数的 54.24%) 和中年以上妇女, 病程较长, 需要长期大量用药, 同时相关药品大多药性较烈, 易破气伤正。

3.4 不良反应发生时间分析 ADR 发生的时间与药物的性质、给药途径等有关系。静脉给药由于药物直接进入血液, 发生不良反应的时间快于口服给药, 本研究中对在 1 h 内发生不良反应的药物均为注射液, 其中 3 例静脉给药后 5 s 即发生不良反应, 如 1 例使用灯盏细辛注射液者在用药 5 s 后即出现全身大汗、面色苍白、血压降低 [血压 60/40 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 kPa)]; 其余 2 例使用的药物为复方苦参注射液和鱼腥草注射液。口服药物也多在 24 h 内出现不良反应。

#### 3.5 影响不良反应的药物因素

3.5.1 ADR 的发生与剂型有关 其中注射剂引起的不良反应占 44.81%, 后果多较为严重。中药注射剂多为中草药提取物, 成分复杂, 其中含有的大分子物质如蛋白、多糖、鞣质等为抗原和半抗原致敏物质, 易刺激机体产生抗体或致敏淋巴细

胞, 从而导致病理性免疫反应的出现; 同时中药注射液中加入的助溶剂也可导致过敏反应<sup>[8]</sup>。

3.5.2 配伍不当、辨证不明 本报告统计中也发现药物配伍不当问题, 如 1 例为小金丸与西黄丸联用, 这两种药物中都含有麝香、乳香和没药, 导致重复用药<sup>[9]</sup>。故应注意病性有寒热虚实、病位有上下表里, 药物必须合理配伍, 辨证论治, 否则很难达到预期疗效。

中成药在临床上得到广泛使用, 本研究中 2007 年 8 月门诊中成药处方使用科室分布情况表明, 70.9% 的中成药处方由西医科室开具, 且往往是在对中医辨证论治理论不了解的情况下应用, 很难避免不良反应的发生。本统计结果中 93.99% (172 例) 的 ADR 报表是由西医填报的, 由中医报告的仅 11 例, 仅占总病例数的 6.01%, 与 2006 年中成药不良反应报告分析一致<sup>[10]</sup>。可见如果能够遵循辨证论治原则合理使用中成药, 将极大降低 ADR 的发生率。

3.5.3 药品类别与不良反应 祛瘀剂、祛湿剂、抗肿瘤辅助治疗药、清热剂等导致的不良反应占总病例数的 83.06%<sup>[11]</sup>。活血化淤药应用广泛。此类药运用不当会破气伤正。因此临床应用时要辨证施治, 并注意随时监测血小板、出凝血指标、微循环等, 发现异常及时减量或停药; 祛湿剂和抗肿瘤辅助治疗药则大多药性偏烈, 毒副作用大, 如抗肿瘤药在杀死肿瘤细胞的同时, 也会对正常细胞造成伤害, 因此在使用时应兼顾患者的身体耐受能力, 严格控制用药时间和用药剂量。

3.5.4 药品品种与不良反应 本调查显示出现不良反应的依次为小金丸、葛根素注射液、西黄丸、银杏达莫注射液、血塞通注射液等。小金丸由麝香、枫香脂、木鳖子、制草乌、乳香、没药、当归、地龙、五灵脂、香墨组成, 功能散结消肿、化瘀止痛。2002—2004 年报告的 19 例小金丸不良反应报告表明, 其不良反应发生率为 8.4%, 其致 ADR 原因与小金丸的处方组成有关<sup>[12]</sup>。葛根素注射剂 (主要成分为葛根素, 化学名称为 8- -D- 葡萄糖吡喃糖 - 4; 7- 二羟基异黄酮) 为血管扩张药, 不良反应问题较为突出, 文献报道其发热的发生率为 5.18%<sup>[13]</sup>。国家药品不良反应监测中心曾对葛根素注射剂相关安全性问题进行了通报, 其中严重不良反应报告以急性血管内溶血为主, 属于 I 型变态反应。本组 19 例临床表现为发热、皮疹、皮肤红肿、瘙痒、头痛、头晕、恶心等。鉴于这些药品可能引起一些不良反应, 在应用时应严格掌握适应证, 加强血常规、肝功能、肾功能等方面的监测, 同时疗程不宜过长。

3.6 中成药说明书中存在的问题 本次抽查的 23 种药品说明书主要存在两方面问题: (1) 不良反应标注不规范: 部分药品标注为“尚不明确”, 个别药品甚至无不良反应项。如本组病例中西黄丸的 ADR 有 17 例 (9.09%), 但其说明书中无 ADR 项; 狗皮膏有 4 例出现局部皮疹, 不能耐受, 而说明书称其 ADR “尚不明确”。(2) 不良反应说明过于简单。如复方苦参注射液的不不良反应说明仅为“本品无明显全身毒副作用, 局部使用有轻度刺激, 但吸收良好”, 舒血宁注射液的不不良反应说明仅为“极少见过敏反应”, 与临床应用中出现的不不良反应情况不符。还有部分说明书对“药理毒理”、“不良反

应”、“禁忌”和“注意事项”等必要内容记载不全或缺失，或对不良反应的描述过于简单，多未提供发生频率、严重程度、处理办法等内容。这可能误导用药者，认为中成药没有毒副作用，从而造成药物滥用，导致不良反应事件频发。因此药监部门应加强对药品说明书审批和修订的规范化管理，同时厂家也应根据药品不良反应的临床表现有针对性地改进生产工艺、修改药品说明书，以保障公众的用药安全。

中成药的不良反应不可忽视，其药品说明书书写不规范问题也较为突出。因此，中成药的使用不仅应严格遵守中医辨证论治原则，仔细询问病史和用药史；同时应加强药品说明书的审批和修订工作，加强药品不良反应监测管理，减少ADR的发生，促进临床合理用药。

参考文献

- 1 韩洁, 刘治军, 高素强, 等. 中药制剂不良反应文献分析 [J]. 中国全科医学, 2007, 10 (2): 144.
- 2 何建中. 药品不良反应监测报告 82 例分析 [J]. 中国基层医药, 2005, 12 (12): 1793.
- 3 刘慧俊, 沈惠风. 中药与马兜铃酸肾病研究概述 [J]. 山东中医药大学学报, 2007, 31 (3): 259 - 262.
- 4 茅月娟. 药物不良反应 296 例分析 [J]. 中国基层医药, 2006, 13 (6): 1033.

- 5 刘敏, 曾庆岳. 鱼腥草注射液不良反应文献综述 [J]. 药物流行病学杂志, 2007, 16 (1): 25 - 26.
- 6 杨智辉, 徐勇, 黄玉辉. 鱼腥草注射液单独静滴临床安全性观察 [J]. 中国全科医学, 2005, 8 (1): 57.
- 7 王宪英, 李焕博, 胡少珍, 等. 鱼腥草制剂的临床应用进展 [J]. 中国全科医学, 2006, 9 (8): 658.
- 8 吕维红. 中药不良反应原因分析 [J]. 疑难病杂志, 2006, 5 (4): 315.
- 9 马力. 中药常见不良反应原因与治疗原则 [J]. 中国误诊学杂志, 2004 (4): 781.
- 10 韩洁, 高素强. 北京医院 2006 年中成药不良反应报告分析 [J]. 中国全科医学, 2007, 10 (24): 2066 - 2068.
- 11 付小梅. 中药的不良反应及其危害 [J]. 河北医药, 2004, 26 (9): 745.
- 12 李滔, 管涛, 胡欣, 等. 小金丸不良反应报告 19 例分析 [J]. 药物不良反应杂志, 2005, 3: 223 - 225.
- 13 程伟进, 胡红玲. 葛根素注射液致发热的回顾性调查 [J]. 药物流行病学杂志, 2000, 9 (3): 129 - 130.

(收稿日期: 2008 - 07 - 23; 修回日期: 2008 - 11 - 12)

(本文编辑: 焦骞)

(上接 300 页)

血症, 剖宫术产妇应避免使用<sup>[7-9]</sup>。

近年抗菌药物的普遍应用, 在有效控制术后感染率的同时, 由于用药的不规范、频繁用药, 长时间用药, 二联、三联用药, 高级别用药, 已导致了耐药性菌株的出现<sup>[10-12]</sup>。因此, 应进一步加强对抗菌药物临床应用的管理, 对临床预防性应用抗菌药物加以干预。同时, 临床医师应加强药物知识的学习, 掌握规范的用药方法, 真正做到科学合理地应用药物。除此之外, 临床医师预防手术部位感染不应完全依赖抗菌药物的使用, 加强细菌培养的送检率, 依据病原学的细菌种类及药敏结果, 有针对性地使用抗菌药物, 更重要的是要依靠正确的无菌操作以及精细的手术技巧。临床药师也要重视自身素质的提高, 加强与临床的联系, 发现不合理之处及时与临床医师沟通, 防止细菌耐药性的产生, 减少药物的不良反应, 确保临床用药安全、有效、经济、合理, 进一步提高医疗质量。

参考文献

- 1 Heineck I, Ferreira MB, Schenekel EP. Prescribing practice for antibiotic prophylaxis for cesarean section in a teaching hospital in brazil [J]. Am J Infect Control, 2002, 30 (6): 341 - 345.
- 2 Chelmond, Ruehli MS, Huang E. Prophylactic use of antibiotics for nonlaboring patients undergoing cesarean delivery with intact membranes: a meta-analysis [J]. Am J Obstet Gynecol, 2001, 184 (4): 656 - 661.

- 3 Gomes UA, Silva AA, Bettiol H, et al. Risk factors for the increasing cesarean section rate in Southeast Brazil: a comparison of two birth cohorts 1978 - 1979 and 1994 [J]. Int J Epidemiol, 1999, 28 (4): 687 - 694.
- 4 治疗指南有限公司. 治疗指南: 抗生素分册 [M]. 12 版. 北京: 化学工业出版社, 2006: 133 - 137.
- 5 刘苏, 陈淑敏, 李晓恒. 10 年心脏手术后感染调查分析 [J]. 中华医院感染学杂志, 2003, 13 (5): 433 - 435.
- 6 中华医学会外科学分会, 中华外科杂志编辑委员会. 围术期预防应用抗菌药物指南 [J]. 中华外科杂志, 2006, 44 (23): 1594.
- 7 颜晓华, 刘苙. 静滴头孢哌酮致新生儿出血症 10 例 [J]. 新生儿科杂志, 2002, 17 (4): 162 - 184.
- 8 张治萍. 国外抗生素用于剖宫产术后预防感染 411 例分析 [J]. 河北医药, 2003, 25 (3): 198.
- 9 何慧敏. 抗生素在手术科室的应用 [J]. 河北医药, 2004, 26 (9): 743.
- 10 王芳, 马荣惠. 剖宫产围术期应用抗菌药物预防感染的调查 [J]. 中国妇幼健, 2006, 21 (9): 1192 - 1193.
- 11 史文昕, 史文晶, 李静峰, 等. 医院抗菌药物应用的管理与控制 [J]. 中国全科医学, 2006, 9 (3): 238.
- 12 邓体明, 谭同群. 我院 2005 年住院患者不合理应用抗生素分析 [J]. 河北医药, 2006, 18 (5): 423.

(收稿日期: 2008 - 06 - 20; 修回日期: 2008 - 11 - 12)

(本文编辑: 焦骞)