

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2022.10.006

· 论著 ·

90 例儿童中成药不良反应报告分析

王彬, 赵汝霞 (海口市妇幼保健院, 海口 570203)

[摘要]目的:探讨儿童应用中成药所致不良反应(ADR)发生特点及规律,为促进临床合理用药提供参考。方法:采用回顾性分析方法,选取海口市妇幼保健院 2012-2019 年上报至国家药品不良反应监测中心的 90 例中成药所致 ADR 报告进行统计分析。结果:90 例 ADR 中,1~6 岁儿童 ADR 发生率最高(72.22%);静脉滴注是引发 ADR 最主要的给药途径(82.80%);清热解毒类中药注射剂导致的 ADR 最多,与呼吸系统疾病发生率较高有关;ADR 以皮肤及其附件损害为主(82.76%)。结论:临床应重视儿童中成药的应用,加强 ADR 监测,以降低 ADR 发生率,促进临床合理用药。

[关键词]中成药;不良反应;监测;合理用药

[中图分类号]R969.3

[文献标识码]A

[文章编号]1672-108X(2022)10-0020-03

Analysis of 90 Cases of Adverse Drug Reactions Induced by Chinese Patent Medicine in Children

Wang Bin, Zhao Ruxia (Haikou Hospital of the Maternal and Child Health, Haikou 570203, China)

[Abstract] **Objective:** To probe into the characteristics and rules of adverse drug reactions (ADR) induced by Chinese patent medicine in children, so as to provide reference for promoting clinical rational drug use. **Methods:** Retrospective analysis was adopted, 90 cases of ADR induced by Chinese patent medicine reported to the National Adverse Drug Reaction Monitoring Center in Haikou Hospital of the Maternal and Child Health from 2012 to 2019 were selected for statistical analysis. **Results:** Of the 90 cases of ADR, the incidence of ADR in children aged from 1 to 6 years was the highest (72.22%). The most of ADR cases were induced by intravenous injection (82.80%). The antipyretic and detoxifying Chinese patent medicine injection were the major cause of ADR in respect of the drug types, which was related to the high incidence of respiratory diseases. The skin and its appendages were mainly damaged in ADR (82.76%). **Conclusion:** Clinical attention should be paid to the application of Chinese patent medicine in children, and ADR monitoring should be strengthened to reduce the incidence of ADR and promote clinical rational drug use.

[Keywords] Chinese patent medicine; adverse drug reactions; monitoring; rational drug use

中成药是在中医药理论指导下,以中药饮片为原料,按规定处方和标准制成具有一定规格的剂型,可直接用于防治疾病的制剂^[1]。药品不良反应(adverse drug reaction, ADR)是指合格药品在正常用法用量下出现的与用药目的无关的有害反应^[2]。有研究表明,25.3%患儿家属认为中成药不存在不良反应^[3]。为进一步了解中成药所致 ADR 发生特点及规律,本研究对海口市妇幼保健院 2012-2019 年上报至国家药品不良反应监测中心的 90 例儿童应用中成药所致 ADR 报告进行回顾性分析,旨在为临床安全合理用药提供参考。

1 资料和方法

采用回顾性分析方法,收集 2012-2019 年上报至国家药品不良反应监测中心的儿童应用中成药所致 ADR 报告 90 例,应用 Excel 对患儿年龄、性别、药物类别、给药途径、ADR 累及系统/器官、转归等进行统计分析。

2 结果

2.1 ADR 患儿性别、年龄分布

90 例 ADR 报告中,男 55 例(61.11%),女 35 例(38.89%),男女比例 1.57:1;年龄 2 个月~13 岁,其中>1~3 岁 ADR 发生率最高,共 48 例(53.33%),其次为>3~6 岁 17 例(18.89%),>6~9 岁 13 例(14.44%),>2 个月~1 岁 8 例(8.89%),>9~13 岁 4 例(4.44%)。

2.2 ADR 涉及药品种类分布

根据《国家基本药物目录》及《临床用药须知-中药成方制剂卷(2015 年版)》,部分未收录药品根据说明书提示的药理机制按“功效为主,科别为辅,病证为补”的原则^[4]进行分类。90 例 ADR 中,共涉及 4 类药物 12 个品种,其中热毒宁注射剂、喜炎平注射剂、痰热清注射剂等清热剂引发 ADR 例次较多,共 83 例次(83/93, 89.25%)。见表 1。

2.3 ADR 与联合用药情况

90 例 ADR 报告中,单一品种用药 48 例(53.33%),两种药物联用 39 例(43.33%),3 种药物联用 3 例(3.33%)。

基金项目:海南省卫生计生行业科研项目,编号16A200026。

作者简介:王彬(1987.10-),女,硕士,主管药师,主要从事临床药学工作,E-mail: 421278859@qq.com。

表 1 ADR 涉及药品种类分布

药物类别	例次(构成比/%)	药品名称(例次)
清热剂	83(89.25)	热毒宁注射剂(32)、喜炎平注射剂(28)、痰热清注射剂(17)、百蕊颗粒(4)、蒲地蓝消炎口服液(2)
解表剂	5(5.38)	小儿柴桂退热颗粒(3)、小儿宣肺止咳颗粒(1)、银胡感冒散(1)
止咳平喘剂	4(4.30)	肺力咳合剂(2)、小儿肺热咳喘口服液(1)、喘可治注射剂(1)
温里剂	1(1.07)	肠胃散(1)

注:部分药物引起多种 ADR,故总例次超过 90 例

2.4 ADR 患儿原患疾病

90 例 ADR 报告中,原患疾病主要为呼吸系统疾病 83 例(92.22%),见表 2。

表 2 原患疾病分布及构成比

原患疾病分类	例数(%)	临床诊断(例次)
呼吸系统疾病	83(92.22)	急性支气管炎(28)、急性上呼吸道感染(14)、急性扁桃体炎(12)、支气管肺炎(12)、肺部感染(10)、肺炎(2)、咽炎(2)、急性喉支气管炎(1)、疱疹性咽峡炎(1)、咽喉炎(1)
其他	6(7.78)	手足口病(2)、急性胃肠炎(1)、发热(1)、颌下淋巴结炎(1)、急性化脓性口腔炎(1)、口腔炎(1)

2.5 ADR 涉及的给药途径分布

90 例 ADR 报告中,中成药主要涉及 4 种给药途径,以静脉滴注最多见,77 例次(77/93,82.80%),其次为口服给药途径,共 13 例次(13/93,13.98%),肌肉注射 1 例次(1/93,1.08%),外用 2 例次(2/93,2.15%)。

2.6 ADR 累及系统/器官及主要临床表现

90 例 ADR 报告中,ADR 主要累及皮肤及其附件损害 96 例次(96/116,82.76%),其次为全身性损害 9 例次(9/116,7.76%),见表 3。

表 3 ADR 累及系统/器官及主要临床表现

ADR 累及系统/器官	例次(%)	主要临床表现(例次)
皮肤及其附件损害	96(82.76)	皮疹(43)、斑丘疹(18)、荨麻疹(14)、瘙痒(14)、皮肤潮红(5)、皮肤红肿(1)、出汗(1)
全身性损害	9(7.76)	寒颤(4)、发热(2)、震颤(2)、畏寒(1)
心血管系统损害	5(4.31)	口唇发绀(2)、胸闷(2)、面色苍白(1)
胃肠道系统损害	3(2.59)	呕吐(2)、恶心(1)
其他器官损害	3(2.59)	唇肿胀(1)、眼睑水肿(1)、眼睑红肿(1)

注:部分药物引起多种 ADR,故总例次超过 90 例

2.7 ADR 处理方法及转归

根据关联性分析,通过停用疑似药物、对症治疗等基础措施,90 例 ADR 患儿中 73 例(81.11%)接受对症治疗,17 例(18.89%)未经特殊处理。痊愈 76 例(84.44%),好转 14 例(15.56%)。

2.8 ADR 报告类型

90 例 ADR 报告中,一般 ADR 为 77 例(85.56%),

新的一般 ADR 为 13 例(14.44%)。

3 讨论

3.1 ADR 与患儿性别、年龄的关系

本研究结果显示,90 例儿童应用中成药所致 ADR 报告中,男女比例 1.57:1,与既往研究^[5]结果一致。>1~3 岁 ADR 发生率最高,共 48 例(53.33%),其次为>3~6 岁 17 例(18.89%),可能是由于该年龄段儿童身体各组织和器官尚未发育完全,药物代谢能力及耐受力均较差,且处于疾病易发阶段,导致 ADR 发生率较高。>1~6 岁患儿 ADR 发生率较高,考虑原因可能为大部分中成药说明书无明确儿童用法用量说明,儿童用药剂量多根据年龄或体质量计算,患儿年龄越小,器官生理功能发育越不成熟,用药风险相对较大^[5]。<1 岁患儿 ADR 发生率低于>1~9 岁患儿,一方面可能是由于<1 岁患儿大部分处于哺乳期,母乳成分如低聚糖可有效降低婴幼儿变态反应的发生风险^[6];另一方面,由于喜炎平注射剂禁用于<1 岁儿童,热毒宁注射剂及痰热清注射剂禁用于<2 岁儿童,这三类易引发 ADR 的药品在该年龄段儿童中的使用受到限制。

3.2 ADR 与药物类别及原患疾病的关系

90 例中成药所致 ADR 报告中,清热剂引发 ADR 例次较多,共 83 例次(89.25%)。患儿原患疾病以呼吸系统疾病为主,占 92.22%。中医学认为,儿童体质为阳常有余,阴常不足,病症多为阳热实证,临床常采用清热解毒类中药进行治疗^[7]。儿童脏腑娇嫩,形气未充,易受天气变化影响而发病,其中上呼吸道感染、急性支气管炎等发生率较高^[8]。中药制剂在治疗儿童呼吸道感染等疾病时,多以清热解毒类药物为主^[9]。热毒宁注射剂主要成分为绿原酸,是一种半抗原,可进入患儿体内引起高致敏反应^[10-11]。热毒宁注射剂中的辅料吐温-80,也可导致过敏反应^[12]。痰热清注射剂中的黄芩苷、熊总胆酸、山羊角水解物(蛋白质等大分子)、连翘苷、绿原酸和异原酸等都可能是导致过敏反应的物质,尤其是山羊角水解物和绿原酸属于已知的高致敏物质^[13-14]。痰热清注射剂的辅料为丙二醇,部分患儿可能对醇类过敏^[14]。

3.3 ADR 与联合用药的关系

中药学中有“十八反”“十九畏”的用药原则,即在中药的使用过程中,药物间可产生配伍禁忌,导致原有药效下降或消失,甚至产生新的毒副作用。而中药与西药联用同样会发生配伍禁忌^[15]。本研究结果显示,喜炎平注射剂导致的 28 例次 ADR 中,13 例次为与头孢菌素联用。有研究^[16]表明,喜炎平注射剂与喹诺酮、头孢菌素等抗生素类注射剂联用导致 ADR 发生率较高;喜炎平注射剂联合头孢菌素易导致多种 ADR^[17]。

喜炎平注射剂与头孢菌素配伍,可形成粒径 10~25 μm 的不溶性微粒^[18],可能与喜炎平注射剂中的主要成分穿心莲内酯在酸性条件下水解产生沉淀有关^[19]。

3.4 ADR 与给药途径的关系

90 例中成药所致 ADR 报告中,以静脉滴注引发的 ADR 最多,占 82.80%。首先,中药注射剂成分复杂,引起过敏反应的因素较多,如其含有的某些植物蛋白、多糖等大分子物质具有完全抗原性;一些小分子化合物可与体内蛋白质形成抗原从而致敏^[20]。其次,中药注射剂生产过程中使用的辅料,如稳定剂、助溶剂等,可能与中药成分发生反应,形成致敏原^[20]。再次,静脉给药药物直接进入血管内,血药浓度、药品理化性质、不溶性微粒、药物放置时间、滴注速度等因素均可能引发 ADR^[21-22]。从次,静脉给药多为门诊留院观察或住院患者,易被医师、护师观察并记录。最后,静脉给药 ADR 发生时间较短,与药物相关性易于确认。

3.5 ADR 累及系统/器官及转归

90 例 ADR 共累及 5 个系统/器官,以皮肤及其附件(82.76%)为主,主要表现为皮疹、瘙痒,与姜辰^[5]和严荧燕等^[23]报道相同,其次为全身性损害(7.76%)。由于皮肤反应易于观察和判断,全身性损害的临床表现亦明显。绝大部分 ADR 均为治愈或好转,提示多数 ADR 通过及时减量、停药或对症处理后可得到有效控制。

3.6 ADR 报告类型

新的 ADR 是指药品说明书中未载明的 ADR^[2]。本研究结果显示,90 例 ADR 均为一般的 ADR,其中 13 例为新的 ADR,涉及 8 种药品,其中百蕊颗粒、喘可治注射剂、肺力咳合剂、小儿柴桂退热颗粒、小儿宣肺止咳颗粒及银胡感冒散药品说明书的“不良反应”项下均标注“尚不明确”,因此,中成药所致新的 ADR 发生率较高。本研究中无严重 ADR,可能存在漏报。

3.7 应对策略

(1)辨证施治:加强西医师中医药理论知识学习和培训,使用中成药时辨证施治,确保中成药使用合理和有效。(2)选择正确给药途径:临床用药应遵循“能口服不肌肉注射,能肌肉注射不静脉注射”的原则。(3)禁止混合配伍:使用中药注射剂时勿与其他药物配伍。配制中药注射剂应严格按照药品说明书选择合适溶媒进行稀释。(4)控制滴注速度:严格控制滴注速度,避免药物局部浓度过高。(5)加强药师干预:临床药师应积极收集药学情报,指导临床合理应用中成药。此外,临床药师需加强用药监护,并加强患儿家属儿童安全用药教育。(6)加强药品监测:在临床实践中,不断加强医护人员对 ADR 的认识和鉴别水平。

参考文献:

- [1] 国家中医药管理局. 中成药临床应用指导原则[EB/OL]. [2010-06-30]. [http://www. satcm. gov. cn/yizhengsi/gongzuodongtai/2018-03-24/ 3071. html](http://www.satcm.gov.cn/yizhengsi/gongzuodongtai/2018-03-24/3071.html).
- [2] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 药品不良反应报告和监测管理办法(卫生部令第 81 号)[EB/OL]. [2011-05-04]. [http://www. nmpa. gov. cn/WS04/CL2174/300642_7. html](http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2174/300642_7.html).
- [3] 王彬, 吴眉, 赵汝霞, 等. 海口市儿童家长用药安全知识认知情况调查分析[J]. 今日药学, 2018, 28(7): 493-496.
- [4] 李学林, 孟菲, 唐进法, 等. 基于功效为主的中成药分类模式与方法的构建[J]. 中成药, 2015, 37(3): 656-659.
- [5] 姜辰. 2011-2018 年某儿童医院中成药致 167 例不良反应的分析[J]. 药学与临床研究, 2019, 27(2): 143-145.
- [6] 熊雪婷. 我院 94 例儿童中药注射剂不良反应调查分析[J]. 中国医学科学, 2019, 9(10): 26-29.
- [7] 刘雅娟, 曹译丹, 刘鑫. 2015-2016 年吉林大学第一医院儿科急诊清热解毒类中药注射剂使用情况及合理性评价[J]. 中国药事, 2018, 32(2): 260-266.
- [8] 王陈红, 尚莉丽. 中医药佐治小儿反复呼吸道感染研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2018, 20(3): 153-156.
- [9] 欧人豪. 306 例儿科下呼吸道感染住院患者抗菌药物应用分析[J]. 儿科药学杂志, 2015, 21(8): 38-41.
- [10] 田晓华. 热毒宁注射剂不良反应 25 例分析[J]. 中国医药指南, 2015, 13(16): 1-2.
- [11] 刘宝贵, 谢宁. 中药注射剂不良反应的特点及临床合理用药情况分析[J]. 临床医学研究与实践, 2019, 4(32): 112-114.
- [12] 孙盼盼, 张宁, 刘艳霞. 热毒宁注射剂不良反应文献计量研究[J]. 实用药物与临床, 2019, 22(2): 190-193.
- [13] 曾焕文, 董玲英, 陆燕. 痰热清注射剂的临床应用及不良反应[J]. 临床和实验医学杂志, 2012, 11(9): 719-720.
- [14] 张敏, 金剑. 痰热清注射剂不良反应文献分析[J]. 临床合理用药, 2019, 12(4A): 13-15.
- [15] 李瑞宏, 沈立茹, 张古英, 等. 某儿童医院 132 例中药注射剂不良反应报告分析[J]. 中国药业, 2019, 28(11): 120-123.
- [16] 米德苓. 喜炎平注射剂 789 例临床用药不良反应分析[J]. 现代诊断与治疗, 2013, 24(11): 2592-2593.
- [17] 吕黎, 孙延庆, 孟敏. 喜炎平不良反应文献分析[J]. 甘肃科技, 2018, 34(20): 152-156.
- [18] 李文杰, 尹晓飞, 范雪亮. 常用中药注射剂与各类抗菌药物配伍稳定性问题分析[J]. 中国药业, 2011, 20(22): 99-100.
- [19] 刘辰翔, 谭乐俊, 王萌, 等. 中药注射剂配伍稳定性的研究进展[J]. 中成药, 2015, 37(4): 844-849.
- [20] 黄婷. 昆山市中药注射剂不良反应回顾性分析[J]. 现代医药卫生, 2019, 35(11): 1643-1646.
- [21] 张笑颖, 叶银梅. 432 例药品不良反应报告分析[J]. 中国药物应用与监测, 2016, 13(5): 287-289.
- [22] 黄狄娜, 许韩波, 林和良, 等. 666 例药品不良反应报告分析[J]. 中国医院用药评价与分析, 2014, 14(5): 451-453.
- [23] 严荧燕, 毛瑛瑛, 姚韵茜. 我院儿科 2011-2014 年中成药不良反应分析[J]. 中国乡村医药, 2016, 23(3): 51-52.

(编辑:邓境)

(收稿日期:2020-06-26 修回日期:2020-07-15)