



# 苦碟子注射液(碟脉灵)安全性文献分析报告

廖星<sup>1</sup>, 申浩<sup>1</sup>, 谢雁鸣<sup>1\*</sup>, 张雯<sup>1</sup>, 杨薇<sup>1</sup>, 吕志国<sup>2</sup>

(1. 中国中医科学院 中医临床基础医学研究所, 北京 100700;

2. 长春中医药大学 附属医院, 吉林 长春 130021)

**[摘要]** 目的:通过对苦碟子注射液安全性文献的整理和分析,获得有关其上市后临床安全性方面的信息,为临床医生、研究者提供相关决策帮助。方法:该文通过检索相关文献库,获得有关苦碟子注射液安全性报道的文献96篇,并获取全文。筛选出关于苦碟子注射液发生不良反应的22篇报告,24个案例。通过对24个案例做5个方面的分析:严重不良反应5例;苦碟子注射液的不良反应在24篇文献报道中的具体表现;不良事件发生时间;关于发生不良反应后的处理;联合用药情况。结果:分析发现文献中的不良反应报告均欠规范,对于其真正的因果关系判断的过程不明确,且临床实际应对处理也存在不合理现象,对于联合用药的分析均未涉及。结论:虽然22篇报告均是来自于临床实践的真实报告,但是由于不良事件/反应发生过程存在多种影响因素,且报告者对于因果关系的判断以及报告的不规范,在很大程度上影响了苦碟子注射液在临床使用过程中发生不良反应发生的真实程度。

**[关键词]** 苦碟子注射液;安全性评价;文献分析;不良反应

苦碟子(碟脉灵)注射液来自于中草药抱茎苦蕒菜,具有活血止痛、清热祛瘀的功能。用于瘀血闭阻的胸痹,证见:胸闷、心痛,口苦,舌暗红或存瘀斑等。冠心病、心绞痛见上述病状者,亦可用于脑梗死者。近年因一些中药注射剂不良事件屡屡发生,诸多中药注射剂的安全性受到空前关注。然而中药注射剂的不良反应/不良事件屡有发生,其临床报告本身的质量直接影响读者对ADR/AE的充分了解。因此本文就苦碟子(碟脉灵)注射液相关安全性报告文献进行描述和分析,以展示有关苦碟子(碟脉灵)注射液不良反应/不良事件文献报告情况。

## 1 检索策略及检索结果

检索中国生物医学文献服务系统(中文库),检索时间为2012年3月9日,检索词为“苦碟子”,检索时段为:1860年至2012年3月9日,检索式为全字段检索“苦碟子”,检索结果为542条题录。获得文献题录542条。将题录导入到Note Express文献管理软件中,形成文献目录,按目录从万方数据资源库群、CNKI中国期刊全文数据库和维普医药资源信息系统中下载摘要和全文。

**[稿件编号]** 20120715049

**[基金项目]** 国家“重大新药创制”科技重大专项(2009ZX09502-030)“中药上市后评价关键技术研究”;中国中医科学院第6批自主选题项目(Z2015)

**[通信作者]** \*谢雁鸣,研究员,博士生导师,研究方向为中医临床疗效评价方法研究, Tel: (010) 64014411-3302, E-mail: zhinanb2012@yahoo.com.cn

**[作者简介]** 廖星,博士,助理研究员,研究方向为循证中医药临床评价方法研究, Tel: 15201084286, E-mail: okfrom2008@hotmail.com

检索CNKI中文期刊全文数据库,检索时间为2012年3月9日,检索词为“苦碟子”,检索时段为:1915年1月1日到2012年3月9日,检索式为全文检索“苦碟子”,检索结果为1707条题录。获得文献题录1000条。将题录导入到Note Express文献管理软件中,形成文献目录,按目录从万方数据资源库群、CNKI中国期刊全文数据库和维普医药资源信息系统中下载摘要和全文。

合并以上数据库检索到的题录,排除重复题录,根据题目和摘要对文献进行分类,进行初步筛查,剔除不相关文献,同时筛选出有关苦碟子注射剂安全性报道的相关文献,共获得相关文献1365篇。从中筛选出有关苦碟子安全性报道的文献98篇。获取全文96篇,发表于45种期刊。96篇文献中:1篇《碟脉灵慢性过敏1例报导》为蒙语,38篇仅在全文中提及“苦碟子”3字,非苦碟子注射液安全性报告,1篇为重复发表,故排除此40篇;4篇文章是基于文献分析的报告:其中1篇列举了5个相关特殊案例(本文已查获此5篇的全文,已纳入下文的分析中),另外3篇仅提及苦碟子不良反应报告的文献数,并无详细比较分析;另外30篇是来自全国各地地区医院的数字统计报告,仅在文中提及苦碟子发生不良反应的数目,并无详细分析;22篇是关于苦碟子注射液发生不良反应的案例报告,本文做了如下重点比较和分析。

## 2 22篇文献发表年代分布

根据本次的检索结果发现:2011年(1篇)、2010年(8篇)、2009年(5篇)、2008年(1篇)、2007年(3篇)、2006年(1篇)、2004年(2篇)、2001年(1篇)。

## 3 22篇报告中24个案例分析

**3.1 严重不良反应5例** 所有24例报告中无死亡报告,但



有5例严重不良反应。其中3例过敏性休克;1例严重变态反应;1例为多脏器功能衰竭、弥散性血管内凝血(disseminated intravascular coagulation, DIC),如下列举。

患者为女性,64岁,心脑血管疾病病史。2007年6月3日开始用药,0.9%氯化钠注射液250 mL+苦碟子注射液40 mL,每日1次静脉滴注。2007年6月8日于输液50 min时患者自述腰部疼痛同时伴有寒颤,立即停药。患者面色苍白,立即给予地塞米松肌注及平卧、保温,10 min后腰痛未见明显好转,寒颤加重,继而出现呕吐,后转入上级医院重症监护室救治,3 h后出现高热神昏,体温39~40℃,并相继出现多脏器功能衰竭,甚至DIC。

### 3.2 不良反应具体表现 不良反应具体表现见表1。

表1 不良反应具体表现

Table 1 Manifestation of adverse reactions

临床表现	例数	临床表现	例数
胸闷、气促、呼吸困难	3	消化道出血	1
皮疹、瘙痒	6	头痛、眩晕	1
血压升高	1	胸闷、气喘、哮喘音、烦躁	1
寒战、发冷	1	腰部疼痛伴有寒战	1
寒战、发冷、恶心、呕吐	1	四肢疼痛,伴有腹痛、乏力	1
寒战、发冷、心悸、头晕、	4	四肢不安宁、乏力	1
血压下降		异常分泌乳汁	1
寒战、发热、抽搐、意识不清,血压升高	2		

3.3 不良事件发生时间 24例中,有1例报告未提及不良反应发生的时间。剩余23例中,不良反应最晚发生于连续输液8 d之后,最早发生于输液开始5 min后。不良事件发生的时间见表2。

表2 不良反应发生时间

Table 2 Adverse reactions occurred time

t	例数	t	例数
5 min	1	2 d	1
10 min	4	3 d	6
15 min	4	4 d	2
50 min	2	8 d	1
3 h	2	治疗当日	1

## 4 讨论与分析

4.1 关于发生不良反应后的处理 24例报告中,有20例提及在发生可疑事件后,有及时的相应处理措施。但仍有4例报告提到在初次发生不良事件后,又再次甚至多次使用苦碟子注射液。报告者之所以在发生不良事件后仍继续使用,推测其原因可能是由于使用医生不确定是否由于苦碟子注射液导致该不良事件/反应,因而继续使用。所有报告中,除1例报告提及不良反应发生后未做处理,其他报告

都提到了积极的应对处理措施,如立即停药,针对不同的临床症状、体征进行了及时有效的处理等。24例报告中均无死亡报告。

4.2 联合用药情况 24例中的有9例报告了联合用药,且用药种类各异:1例报告使用了胞磷胆碱,同时口服复方丹参滴丸、阿司匹林肠溶片,1例报告使用了复方甘草酸苷注射液,普鲁卡因注射液、维生素C注射液、同时维持降压药服用(尼群地平,卡托普利片),1例报告同时静点葛根素注射液,1例报告使用了消炎痛控释片退热以及地塞米松退热,1例报告使用了注射丹参酮注射液(诺新康),1例报告使用了肌氨肽苷注射液。1例报告使用了马来酸桂哌齐特注射液,1例报告使用了舒血宁注射液,1例报告使用了静脉滴注青霉素。对于这种或同时使用,或相继使用,或过程中使用的联合用药,对于是否是苦碟子注射液导致不良反应的判断有很大影响,不排除有可能是药物之间相互拮抗作用,或其他药物所导致的不良反应。

4.3 苦碟子注射液说明书在临床中执行的情况 苦碟子注射液说明书指出苦碟子注射液可以活血止痛、清热祛瘀。用于瘀血闭阻型胸痹,症见:胸闷、心痛,口苦,舌暗红或存瘀斑等。适用于冠心病、心绞痛见上述病状者。亦可用于脑梗死者。静脉滴注。每次10~40 mL,每日1次;用5%葡萄糖或0.9%氯化钠注射液稀释至250~500 mL后应用。14 d为一个疗程;或遵医嘱。

仅5例个案报告提到了既往病史,且24例个案诊断中还出现了苦碟子注射液说明书上以外的疾病:高血压、肺炎、皮肤脓肿、胸痛、室性早搏、髓核摘除术、中心性浆液性脉络视网膜炎、椎基底动脉供血不足。溶媒使用情况:有4例未提及,2例不符合说明书,1例报道使用0.9%氯化钠注射液100 mL,用量在说明书范围之外,另1例报告使用了5%葡萄糖氯化钠,说明书中并未指出混合使用。24例中,40岁以上患者有23例,男女人数比为9:15。用药剂量都在说明书范围之内。

4.4 对于不良反应/事件的判断 通过对此次检索中所有有关苦碟注射液相关文献的比较和分析,发现对于不良事件和不良反应的判断,报告者尚缺乏客观的评判标准和严谨的判断行为规范。对于不良时间和不良反应的区分和判别有待进一步辨别和区分。不良事件(adverse drug event, ADE):指药物治疗过程中所发生的任何不幸的医疗卫生事件,而这种事件不一定与药物治疗有因果关系。不良事件包括2个要素:一是不良事件的发生是由上市药品引起的,二是产生的结果对人体有害。不良反应(adverse drug reaction, ADR):在按规定剂量正常应用药品的过程中产生的有害而非所期望的、与药品应用有因果关系的反应。对于不良事件/反应下明确判读术语的有9例。其余仅仅对症状进行了描述,而无判断术语。很多报告者,将两者的界线模糊,混淆判断,多是依据各自临床经验来进行判断,24个个案中,仅有1篇提



到请其他专家来进行会诊判别所发生的不良反应。

**4.5 关于报告苦碟子注射液不良事件/反应的规范性** 国内已有学者在对中药和中药注射剂 ADR/AE 文献分析时发现多数报告缺乏一些关键信息,无法鉴别 ADR 和不当使用或各种原因造成的 AE<sup>[1-2]</sup>。本文的 24 例报告来自于临床医生、药剂师、护士,由于缺乏规范的报告指导,以及每个报告者的身份背景的差异,所撰写出来的报告各有不同。且有些报告前后矛盾,推理不充分,所撰写的报告结论让读者非常迷惑。举例:在 1 篇报告《碟脉灵注射液致泌乳》的文献中,文中提到患者就诊时所患病为:中心性浆液性脉络膜视网膜炎,给予青霉素和碟脉灵 2 种注射剂,1 种西药抗生素,1 种为中药活血化瘀类注射剂(碟脉灵注射液属于“活血止痛、清热祛瘀”注射剂,说明书中并未提及可以抗炎,为何联合抗炎药使用,是否有风险,经验依据何在?)。在治疗当日,已经出现上肢红斑,先停用青霉素,(该患者治疗前是否进行青霉素皮试?),仍然继续使用苦碟子,第 3 天已经出现双眼红肿,球结膜充血,尽未作任何处理。一直用苦碟子到底 8 d,患者发生乳房不适,经过排除法,认为是苦碟子所为,但是未作任何处理。解释原因为“按照中医理论,乳汁分泌属血脉经

络……故蝶脉灵有引起泌乳的可能性”,这样的推断过程以及处理行为,对于本文结论来说,值得商榷。

总之,综观文献分析,对于如何规范、合理使用中药注射剂已然成为当前临床实践过程中的一个严峻问题。为了能够做到规范合理使用苦碟子注射液,降低各种不良事件/反应发生的可能性,医务工作者可以关注以下几方面:严格按照说明书指针用药,如适应证、剂量、溶媒的选择。谨慎和其他西药/中药的联合使用。加强对特殊人群用药指导,如老年人、多种合并病的患者。对于配液过程中的溶媒、输液器以及静滴过程中滴速的控制,尚需护理人员的谨慎和仔细。此外,对于发生的可疑不良事件/反应,应参考相关国内外报告标准,且进行及时、有效的对症处理。

#### [参考文献]

- [1] 卞兆祥,田皓瑶,高琳,等. 提高中药注射剂不良反应/不良事件文献报告质量[J]. 中国循证医学杂志,2010,10(2): 176.
- [2] 郝园,孔翔瑜,吴泰相. 277 篇 1 486 例清开灵注射液不良反应/不良事件系统评价[J]. 中国循证医学杂志,2010,10(2): 162.

## Literature review report on safety evaluation about Kudiezi injection

LIAO Xing<sup>1</sup>, SHEN Hao<sup>1</sup>, XIE Yan-ming<sup>1\*</sup>, ZHANG Wen<sup>1</sup>, YANG Wei<sup>1</sup>, LV Zhi-guo<sup>2</sup>

(1. Institute of Basic Research in Clinical Medicine, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China;  
2. Affiliated Hospital, Changchun University of Traditional Chinese Medicine, Changchun 130021, China)

[Abstract] **Objective:** To explore safety evaluation information about Kudiezi injection used in the clinical practice. **Method:** Three Chinese literature databases were searched and 96 articles were downloaded. Safety information about the study question was extracted by researchers in the Excel form. Finally, 22 articles including 24 case reports were analyzed in this article. Five aspects about safety information were summarized. **Result:** It was found that all the adverse drug reaction reports in the literature were improper. There was no clear causality relation inference. It was inaccurate that those reports were identified as adverse drug reactions. **Conclusion:** Although 24 case reports were identified as adverse drug reaction the evidence for each report was insufficient. There is no scientific causality judgment among these reports, which were implied little significance to future health decision about Kudiezi injection.

[Key words] Kudiezi; safety report; literature review; adverse drug reaction

doi:10.4268/cjcm20121828

[责任编辑 陈玲]