



# 不同方法防治蟾酥注射液所致静脉炎疗效的临床再评价

赵玉斌<sup>1,2</sup>, 郝哲<sup>3</sup>, 张红丹<sup>3</sup>, 史建<sup>4</sup>, 谢雁鸣<sup>5\*</sup>

(1. 中国中医科学院 博士后流动站, 北京 100700;

2. 河北医科大学 附属石家庄市中医院, 河北 石家庄 050051;

3. 石家庄市第三医院, 河北 石家庄 050035; 4. 河北医科大学 第四医院, 河北 石家庄 050011;

5. 中国中医科学院 中医临床基础医学研究所, 北京 100700)

**[摘要]** 目的:对应用25%硫酸镁、酚妥拉明、山莨菪碱预防蟾酥注射液所致静脉炎的效果进行临床再评价。方法:将使用蟾酥注射液的患者分为4组:对照组、硫酸镁组、酚妥拉明组、山莨菪碱组,每组50例,平均使用蟾酥注射液10次。各试验组实施不同治疗方法干预;对照组行常规治疗。对蟾酥注射液治疗后出现的静脉炎发生率、疼痛程度评分、疼痛持续时间进行对照观察与分析。结果:硫酸镁组、酚妥拉明组、山莨菪碱组静脉炎发生率为分别为8%、8%、6%,静脉炎发生时间分别为蟾酥注射液注射后的(21±9.31)、(22.34±10.15)、(20.19±11.23)h;疼痛程度评分分别为(4.15±1.03)、(3.26±1.17)、(4.32±1.36),疼痛持续时间分别为(4.05±1.21)、(3.37±1.17)、(3.19±1.67)d;对照组静脉炎发生率为24%,静脉炎发生时间平均为应用蟾酥注射液后的(17±6.32)h,疼痛程度评分为(6.58±1.29),疼痛持续时间平均为(5.32±1.12)d。各试验组与对照组比较,在以上几个方面差异均有统计学意义。结论:局部外敷25%硫酸镁、山莨菪碱溶液与静脉滴注酚妥拉明均能使蟾酥注射液引起的静脉炎发生率明显下降,疼痛持续时间缩短,疼痛程度减轻。

**[关键词]** 蟾酥注射液;静脉炎;临床再评价;药物不良反应

蟾酥注射液是常用的中药注射液。在临床应用过程中,常因静脉滴注出现局部红、肿、痛等静脉炎症状,导致患者不愿接受蟾酥注射液治疗,从而影响治疗效果<sup>[1-3]</sup>。为有效预防蟾酥注射液所导致的药物不良反应,笔者对150例患者在静脉滴注蟾酥注射液过程中采用不同的治疗方法防治蟾酥注射液所致的静脉炎,并对此3种方法预防蟾酥注射液所致的静脉炎的临床疗效进行了评价。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

2009年2月—2010年10月在石家庄市中医院、河北省中医院、石家庄市第三医院、河北医科大学第四医院住院并接受蟾酥注射液静滴治疗的患者200例,其中男167例、女53例,年龄29~81岁。

### 1.2 静脉选择标准

选择手背静脉,应是静脉网粗直、富有弹性、易于穿刺和固定,且外表无静脉炎表现的血管,均采用7号头皮针穿刺。

### 1.3 蟾酥注射液用法

蟾酥注射液,安徽凤阳科苑药业公司生产,批号090929。10 mL蟾酥注射液加入5%葡萄糖注射液500 mL静滴,滴速5 mL·min<sup>-1</sup>,每日1次。

### 1.4 治疗分组

将入选患者随机分为4组:对照组、硫酸镁组、山莨菪碱组、酚妥拉明组各50例。对照组:静滴蟾酥注射液过程中未采用任何防护方法,按静脉输液操作方法穿刺成功,确保输液无渗漏;观察组:静脉穿刺成功后以3 L胶贴固定直至疗程结束;硫酸镁组:除上述静脉穿刺方法外,采用文献所述方法<sup>[4]</sup>,静滴蟾酥注射液的同时予50%硫酸镁溶液浸湿纱布湿敷于穿刺点上方,沿静脉走行约10 cm的范围,每隔10 min用注射器往纱布上淋硫酸镁溶液,输完蟾酥注射液后去除纱布,每日1次,直至疗程结束;山莨菪碱组:除对照组所述静脉穿刺方法外,在距穿刺点前方1 cm处向近心端外敷浸有2%山莨菪碱溶液的3 cm×5 cm湿纱布,以不滴水为宜,外面用输液器外包装袋剪开覆盖其上,以保持湿润,待输液完毕拔针后2 h停止湿敷,采用酚妥拉明5 mg和蟾酥注射液20 mL,同时加入5%葡萄糖注射液500 mL静滴注,每

**[稿件编号]** 20110806015

**[基金项目]** 国家“重大新药创制”科技重大专项(2009ZX09502-030);中国中医科学院自主选题研究项目(Z0133)

**[通信作者]** \*谢雁鸣,研究员,博士生导师,研究方向为中医临床评价方法研究, Tel: (010) 64014411-3302, E-mail: zhinanb2010@ yahoo.com.cn

**[作者简介]** 赵玉斌,博士,主任医师,主要从事上市中药注射剂再评价研究, Tel: (0311) 89638685, E-mail: drzhyubin@sina.com



日1次,4周为1个疗程;酚妥拉明组:采用酚妥拉明5 mg和蟾酥注射液20 mL,同时加入5%葡萄糖注射液500 mL静脉滴注,每日1次,4周为1个疗程。

### 1.5 观察指标

观察静脉炎发生情况;静脉炎发生时间、疼痛程度和疼痛持续时间。

### 1.6 评价标准

**1.6.1 静脉炎判定标准** 采用美国静脉输液护理学会标准<sup>[5]</sup>:0为无临床症状;1+为穿刺部位有红斑,伴有或无疼痛;2+为穿刺部位有红斑、疼痛,伴有或无水肿;3+为穿刺部位有红斑、疼痛,伴有或无水肿,静脉条纹形成,可触及索状物;4+为穿刺部位有红斑、疼痛,伴有或无水肿,静脉条纹形成,可触及索状物,长度大于2.5 cm,并有浓性渗出。

**1.6.2 疼痛分级标准** 疼痛程度以疼痛数字分级法(numerical rating scale, NRS)为判断标准<sup>[6]</sup>数字分级法用0~10

代表不同程度的疼痛,0为无痛,10为剧痛。疼痛程度分级标准0为无痛;1~3为轻度疼痛;4~6为中度疼痛;7~10为重度疼痛。

### 1.7 统计学方法

计量数据以平均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,计数资料采用 $\chi^2$ 检验;计量资料采用 $t$ 检验。数据处理应用SPSS 17.0统计学软件, $P < 0.05$ 为有统计学差异。

## 2 结果

### 2.1 2组静脉炎发生情况

对照组静脉炎I级5例次,II级6例次,III级4例次,总发生率为30%;硫酸镁组静脉炎发生分别为2,1,1例次,总发生率为8%;酚妥拉明组静脉炎发生分别为1,2,1例次,总发生率为8%;山莨菪碱组静脉炎发生分别为1,1,1例次,总发生率为6%。3个试验组分别与对照组相比较,差异均有显著性( $\chi^2 = 918.7, P < 0.05$ ),表明采用酚妥拉明与蟾酥注射液同时输入,静脉炎发生率较未用酚妥拉明组低,见表1。

表1 各组静脉炎发生情况

组别	I级		II级		III级		P
	例次	发生率/%	例次	发生率/%	例次	发生率/%	
对照	4	14	5	12	3	8	
硫酸镁	2	4	1	2	1	2	0.029
酚妥拉明	1	2	2	4	1	2	0.029
山莨菪碱	1	2	1	2	1	2	0.012

### 2.2 各组静脉炎发生时间、疼痛程度、疼痛持续时间比较

硫酸镁组的静脉炎发生于静脉滴注蟾酥注射液后的(21±9.31)h,酚妥拉明组的静脉炎发生于静脉滴注蟾酥注射液后的(22.34±10.15)h,山莨菪碱组的静脉炎发生于静脉滴注蟾酥注射液后的(20.19±11.23)h,对照组的发生时间为(17±6.32)h。经 $t$ 检验 $P < 0.05$ ,即应用25%硫酸镁、酚妥拉明及山莨菪碱后,静脉炎发生时间与未应用上述药物的静脉炎发生时间相比较差异有统计学意义。此外,结果还显示,各试验组的疼痛程度评分分别为(4.15±1.03), (3.26±1.17), (4.32±1.36), 对照组为(6.58±1.29),经 $t$ 检验, $P < 0.05$ ,表明各试验组的疼痛发生程度明显下降。硫酸镁组、酚妥拉明组、山莨菪碱组的疼痛持续时间分别为(4.05±1.21), (3.37±1.17), (3.19±1.67)d,明显低于对照组的(5.32±1.12)d,经 $t$ 检验, $P < 0.05$ ,表明3组疼痛持续时间与对照组相比差异明显,试验组疼痛持续时间缩短,见表2~4。

## 4 讨论

**4.1 应用25%硫酸镁、酚妥拉明、山莨菪碱预防蟾酥注射液所致静脉炎的作用机制**

蟾酥注射液从我国传统中药材蟾蜍科动物的皮肤腺、耳后腺分泌物中提炼,具有生理活性的水溶性吲哚碱衍生物精

表2 各组静脉炎发生时间情况

组别	例次	静脉炎发生时间/h	P
对照	12	17±6.32	
硫酸镁	4	21±9.31	0.031
酚妥拉明	4	22.34±10.15	0.008
山莨菪碱	3	20.19±11.23	0.016

表3 各组NRS积分情况( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例次	疼痛程度评分	P
对照	12	6.58±1.29	
硫酸镁	4	4.15±1.03	0.029
酚妥拉明	4	3.26±1.17	0.009
山莨菪碱	3	4.32±1.36	0.037

表4 各组疼痛持续时间比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例次	疼痛持续时间/d	P
对照	12	5.32±1.12	
硫酸镁	4	4.05±1.21	0.038
酚妥拉明	4	3.37±1.43	0.019
山莨菪碱	3	3.19±1.67	0.009



制而成,清热解毒,用于急性、慢性化脓性感染;作为抗肿瘤、抗放射的辅助用药,有改善全身状况、恢复细胞免疫功能、提升白血球等作用。其主要不良反应为局部静脉反应,这些不良反应是因其制剂中水溶性成分5-羟色胺、蟾蜍色胺或作为异物的华蟾素在机体内引起的超敏反应刺激神经末梢的痛觉感受器,导致滴注静脉血管收缩痉挛而致疼痛,长期刺激可致静脉非特异性炎症,因此避免蟾酥注射液引起的静脉炎是临床关注的重点。

酚妥拉明为短效 $\alpha_2$ 受体阻滞剂,能对抗血中儿茶酚胺效应,使外周血管扩张,阻力降低,常用于治疗外周血管痉挛性疾病。本观察用酚妥拉明旨在使外周血管扩张,从而对抗蟾酥注射液中的水溶性成分5-羟色胺、蟾蜍色胺等引起的静脉收缩痉挛现象,减轻或避免蟾酥注射液静脉滴注引起的局部静脉反应<sup>[7]</sup>。

硫酸镁预防静脉炎的可能机制:静脉输入药物性静脉炎所致疼痛的发生,药物浓度和化学性刺激仅是诱因,而起重要作用的是神经传导作用<sup>[6]</sup>。硫酸镁可调节细胞内外离子平衡、稳定膜电位,静滴镁盐后,使钠/钾-ATP酶被激活,细胞内钾增多而钠降低,膜电位负值增大,起到稳定细胞膜的作用,镁离子能抑制神经末梢对乙酰胆碱的释放,阻断神经冲动的传导,从而有效地预防推注维苯引起的静脉反应和疼痛<sup>[8]</sup>。

#### 4.2 上市中药临床再评价对于防治中药注射剂ADR的作用

中药注射剂上市前所做的动物实验和临床试验限于动物种属、受试人群、观察病种、用药情况等因素,很难准确预测日后大量用于临床的安全性。中药上市前在广泛人群中使用的有效性、与同类药品疗效的比较、长期使用效应、新的适应症及在临床实践中存在的可影响疗效的多种因素均缺乏研究<sup>[9]</sup>。此外,对于一些发生率低于1%的不良反应和一些需要较长时间应用才能发现或迟发的不良反应,在中药上市前很难观察到。近年来,由于多次发生不良事件,中药注射剂成为再评价的首类药品,中药注射剂不良反应和安全性问题日益突出。中药注射剂不良反应的特点是多发性、普遍性和临床表现多样性。多数中药注射剂肌注、静注均出现过不良反应,绝大多数由静脉给药引起。清热解毒和活血化瘀类注射剂发生ADR的例次比口服制剂和外用药不良反应多且重,因此中药注射剂上市后再评价已迫在眉睫<sup>[10]</sup>。

安全性的研究评价主要针对药品在广泛人群中使用后,发现经长期应用才能出现或停药后迟发的不良反应,主要涉及给药方法、药物间作用、体质因素等。通过上市后临床使用,不仅可以对病死率、生活质量等终点指标进行长期观察,而且还可以总结临床上预防其不良反应的方法和治理措施。本研究通过对局部外敷25%硫酸镁、山莨菪碱溶液与静脉滴注酚妥拉明与蟾酥注射液合用,均能使蟾酥注射液引起的静脉炎发生率明显下降,疼痛持续时间缩短,疼痛程度减轻,从而在临床上提供了各种预防蟾酥注射液引起的静脉炎的防治方法,供临床医护人员参考。

#### [参考文献]

- [1] 王先桃. 静滴蟾酥注射液出现的不良反应及护理体会[J]. 医学理论与实践, 2005, 18(5):593.
- [2] 玲玲, 张新. 蟾酥注射液治疗恶性肿瘤60例毒副反应临床观察[J]. 实用新医学, 2007, 11(6):134.
- [3] 高瑞霖, 邵义祥. 蟾酥的临床应用[J]. 中国临床康复, 2006, 10(35): 142.
- [4] 董惠娟, 张玲娟, 翟笑枫, 等. 不同护理方法防治华蟾素所致静脉炎的效果观察[J]. 中西医结合学报, 2007, 5(5): 585.
- [5] Intravenous Nurses Society: infusion nursing standards of practice [J]. J Intraven Nurs, 2000, 23(6):S56.
- [6] Hjerstad M J, Fayers P M, Haugen D F. Studies comparing numerical rating scales, verbal rating scales, and visual analogue scales for assessment of pain intensity in adults: a systematic literature review[J]. J Pain Symptom Manage, 2011, 41(6): 1073.
- [7] 张超男, 方爱军. 减轻去甲长春新碱所致局部反应的给药方法[J]. 中华护理杂志, 2001, 36(3): 227.
- [8] 谭道玉, 王绍琼, 李昌平. 酚妥拉明预防华蟾素所致局部静脉反应的临床观察[J]. 中国中西医结合杂志, 2003, 23(12): 939.
- [9] 刘占玲. 硫酸镁的临床作用[J]. 黑龙江医药, 1998, 11(5): 287.
- [10] 周光树, 李贞. 中药注射剂不良反应原因分析与预防[J]. 中医药临床杂志, 2009, 21(2): 162.
- [11] 吴国琳, 张力, 余国友. 中药注射剂发生不良反应常见原因分析及防范对策[J]. 中国中西医结合杂志, 2008, 12(12): 1137.



## Clinical re-evaluation of effects of different treatments to prevent from phlebitis induced by Chansu injection

ZHAO Yubin<sup>1,2</sup>, HAO Zhe<sup>3</sup>, ZHANG Hongdan<sup>3</sup>, SHI Jian<sup>4</sup>, XIE Yanming<sup>5\*</sup>

(1. Post-doctoral Station of China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China;

2. Traditional Chinese Medicine Hospital of Shijiazhuang Affiliated to Hebei Medical University, Shijiazhuang 050051, China;

3. The Third Hospital of Shijiazhuang, Shijiazhuang 050035, China;

4. The Fourth Hospital Affiliated to Hebei Medical University, Shijiazhuang 050011, China;

5. Institute of Basic Research in Clinical Medicine, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China)

[Abstract] **Objective:** To re-evaluate the effects of different treatments to prevent from phlebitis induced by Chansu injection.

**Method:** Patients treated with Chansu injection were divided randomly into 4 groups with 50 per group, control group, the magnesium sulfate group, phentolaminum group, and anisodamine group. Patients in the control group only received the routine nursing treatment, and patients in the various experiment group received different interventions. The comparison was made in the morbidity and the starting time of occurrence of phlebitis, the severity of pain, duration of pain. **Result:** The morbidity of phlebitis was 8%, 8%, 6% respectively. The starting time of phlebitis occurrence was (21 ± 9.31), (22.34 ± 10.15), (20.19 ± 11.23) h, respectively. The NRS of pain was (4.15 ± 1.03), (3.26 ± 1.17), (4.32 ± 1.36), respectively. The duration time of pain was (4.05 ± 1.21), (3.37 ± 1.17), (3.19 ± 1.67) d, respectively. In control group, the morbidity of phlebitis, the starting time of occurrence of phlebitis, the severity of pain, duration of pain was 24%, (17 ± 6.32) h, (6.58 ± 1.29), (5.32 ± 1.12) d, respectively. As compared with the control group, a significance difference was found between every group in three test groups and control group respectively ( $P < 0.05$ ).

**Conclusion:** The morbidity and the starting time of occurrence of phlebitis, the severity of pain, duration of pain was significantly reduced respectively by external application of magnesium sulfate, anisodamine, and intravenous drip infusion of phentolaminum.

[Key words] Chansu injection; phlebitis; clinical re-evaluation; adverse drug reactions(ADR)

doi:10.4268/cjmm20112012

[责任编辑 马超一]