国卫生标准管理, 2022, 13(16): 54-57.
[3] 郭惠娟, 廖玉霞, 万晨露, 等. 基于 PDCA 循环管理的抗菌药物临床应用管理[J]. 儿科药学杂志, 2021, 27(8): 44-48.
[4] 吕慧, 饶早莼, 黄晓玲, 等. PDCA 循环管理在降低医院抗菌药物使用强度中的作用[J]. 中国药物滥用防治杂志, 2022, 28(7): 871-875.
[5] 时银萍, 李晓, 崔学艳, 等. 运用 PDCA 循环法改善住院患者静脉输液使用情况[J]. 中国药房, 2022, 33(22): 2797-2800.
[6] 抗菌药物临床应用指导原则修订工作组. 抗菌药物临床应用指导原则(2015 年版)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 160-163.
[7] 国家卫生计生委. 国家卫生计生委部署进一步加强抗菌药物临床应用管理遏制细菌耐药工作[J]. 中国应急管理, 2017(3): 38-39.
[8] 龚锦强, 邓燕群, 蒋玲君. PDCA 循环管理对降低内分泌科抗菌药物使用强度的作用评价[J]. 抗感染药学, 2022, 19(6): 923-926.
[9] 马丽丽. PDCA 循环管理方法在我院复审过程中药事管理的可行性[J]. 中医药管理杂志, 2021, 29(17): 178-180.
[10] 孙丽, 吴庆涛. PDCA 循环法在药物临床试验机构资格认定中的应用[J]. 儿科药学杂志, 2021, 27(12): 46-49.
[11] 欧忠顺, 成明建, 钟天文, 等. 临床药师干预前后对降低住院患者抗菌药物使用强度和使用率的成效比较[J]. 抗感染药学, 2021, 18(3): 339-342.
[12] 谢洁. PDCA 循环管理法的实施对提高医院抗菌药物合理使用率的影响[J]. 抗感染药学, 2021, 18(4): 538-540.
[13] 吉连军, 蒲晓辉. 降低新生儿重症监护室抗菌药物使用率的实践分析[J]. 河南大学学报(医学版), 2022, 41(3): 171-174.
[14] 蒋范黎, 刘永军. 我国儿童药品供应保障政策[J]. 中国药物经济学, 2022, 17(11): 33-37.
[15] 《β-内酰胺类抗生素/β-内酰胺酶抑制剂复方制剂临床应用专家共识》编写专家组. β-内酰胺类抗生素/β-内酰胺酶抑制剂复方制剂临床应用专家共识(2020 年版)[J]. 中华医学杂志, 2020(10): 738-747.

(编辑:刘雄志)
(收稿日期:2022-12-31 修回日期:2023-01-17)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2024.01.006

· 论著 ·

104 例儿童中药注射剂不良反应分析

许剑,唐志华(绍兴市人民医院,浙江绍兴 312000)

[摘要]**目的**:分析儿童中药注射剂不良反应(ADR)发生情况,为临床合理用药提供参考。**方法**:从国家药品 ADR 监测系统中收集 2006-2021 年中成药不良反应案例 1 356 例,筛选出中药注射剂在儿童中发生的 ADR 共 104 例。从患儿因素、药物因素及临床因素 3 个角度对 ADR 的特点及原因进行分析。**结果**:男 65 例(62.50%),女 39 例(37.50%);≤5 岁 59 例(56.73%);复方制剂 63 例(60.58%),单一组分制剂 41 例(39.42%);用药后 30 min 内发生 ADR 86 例(82.69%)。**结论**:儿童尚处于生长发育阶段,需要重视中药注射剂在儿童中的应用,谨慎用药,加强监测,以减少或避免 ADR 的发生。

[关键词]儿童;中成药;中药注射剂;不良反应
[中图分类号]R969.3 [文献标识码]A [文章编号]1672-108X(2024)01-0021-03

Analysis of Adverse Drug Reactions Induced by Traditional Chinese Medicine Injections in 104 Children

Xu Jian, Tang Zhihua (*Shaoxing People's Hospital, Zhejiang Shaoxing* 312000, *China*)

[**Abstract**]**Objective**: To analyze the occurrence of adverse drug reactions (ADR) induced by traditional Chinese medicine injections in children, so as to provide reference for rational drug use in clinic. **Methods**: A total of 1,356 cases of ADR induced by Chinese patent medicines were collected from the National ADR Monitoring System from 2006 and 2021. Totally 104 cases of ADR induced by traditional Chinese medicine injections in the pediatric population were selected for analysis. The characteristics and causes of ADR were analyzed from three perspectives: patient factors, drug factors and clinical factors. **Results**: Of the 104 cases, 65 cases (62.50%) were males and 39 cases (37.50%) were females. In the age group of ≤5 years, there were 59 cases (56.73%). Composite formulations accounted for 63 cases (60.58%), while single-component formulations accounted for 41 cases (39.42%). ADR occurred within 30 minutes after administration in 86 cases (82.69%). **Conclusion**: As children are still in the stage of growth and development, attention should be paid to the use of traditional Chinese medicine injections. Prudent drug use, enhanced monitoring, and measures to reduce or avoid ADR are recommended.

[**Keywords**]children; Chinese patent medicines; traditional Chinese medicine injections; adverse drug reactions

作者简介:许剑(1989.08-),女,大学本科,主管药师,主要从事用药咨询工作,E-mail: 476299362@qq.com。
通信作者:唐志华(1973.05-),男,硕士,主任药师,主要从事医院药学工作,E-mail: sxtzh@163.com。

药品不良反应(adverse drug reaction, ADR)是指合格药品在正常的用法用量下出现的与治疗目的无关的或意外的有害反应[1]。儿童尚处于生长发育阶段,各项身体机能尚未发育成熟,特别是婴幼儿,其肝肾、神经系统均未发育完全,对药物的吸收、代谢及排泄较差,机体本身的耐受性和对药物的耐药性也较成人差,因此儿童用药尤其需要慎重[2]。笔者对 104 例儿童中药注射剂 ADR 案例进行回顾性分析,总结儿童中药注射剂发生 ADR 的特点、原因和一般规律,对指导儿科合理选择和使用中药注射剂提供参考。

1　资料与方法

采用回顾性研究方法,收集 2006-2021 年国家药品不良反应监测系统中的中成药 ADR 案例共 1 356 例,其中涉及中药注射剂的 ADR 共 872 例,包含 14 岁以下儿童 ADR 共 104 例。应用 Excel 软件设计表格,统计 104 例儿童中药注射剂 ADR 案例中患儿的性别、年龄、药物种类、不良反应的发生时间、抢救措施、临床预后情况等,分别从患儿因素、药物因素及临床因素 3 个角度对 ADR 的特点及原因进行分析。

2　结果

2.1　104 例儿童中药注射剂 ADR 临床表现

ADR 分为一般 ADR 和严重 ADR。一般 ADR 常与剂量有关,停药或减量后症状很快减轻或消失,发生率高,但病死率低。根据《药品不良反应报告和监测管理办法》,严重 ADR 是指因使用药品引起以下损害情形之一的反应:(1)导致死亡;(2)危及生命;(3)致癌、致畸、致出生缺陷;(4)导致显著的或者永久的人体伤残或者器官功能的损伤;(5)导致住院或者住院时间延长;(6)导致其他重要医学事件,如不进行治疗可能出现上述情况。本研究 104 例 ADR 中,严重 ADR 69 例(66.35%),主要表现为过敏性休克或呼吸困难;一般 ADR 35 例(33.65%),表现为皮疹或胃肠道反应。104 例 ADR 中,1 例 5 岁女童静脉滴注鱼腥草注射液引起过敏性休克致死亡,1 例 2 岁男童静脉滴注喜炎平注射液引起过敏性休克致植物人,1 例 3 岁女童静脉滴注清开灵注射液引起过敏反应致死亡,其余 101 例(97.12%)经治疗后预后均良好。见表 1。

表 1　104 例儿童中药注射剂 ADR 临床表现

药品名称	例数	严重 ADR	一般 ADR
双黄连注射液	17	过敏性休克 4 例;气短、呼吸困难 2 例;水肿、蛋白尿 2 例;急性溶血性贫血 1 例	皮肤瘙痒、红斑 3 例;胃肠道反应 2 例;寒颤 2 例;呕吐 1 例
喜炎平注射液	16	过敏性休克 7 例;口唇发绀、四肢冰凉僵硬 3 例;急性喉头水肿 1 例	皮肤瘙痒、红斑 4 例;咳嗽、呕吐 1 例
鱼腥草注射液	12	过敏性休克 3 例;紫绀 3 例;呼吸困难 3 例;急性喉头水肿 1 例;急性泛发性发疹性脓疱病 1 例	多形红斑型药疹 1 例
清开灵注射液	11	面色潮红、双眼睑水肿 3 例;过敏性休克 2 例;昏迷、口唇紫绀、大小便失禁 1 例	瘙痒、红斑 2 例;双眼水肿 2 例;烦躁、哭闹 1 例
痰热清注射液	10	过敏性休克 2 例;双眼、皮肤水肿 2 例;头晕、恶心、面色苍白并注射部位痛痒 1 例;昏睡 1 例	面色潮红、红斑伴有痒感 4 例
热毒宁注射液	10	气促、紫绀 3 例;抽搐、发绀、吐白沫、意识丧失 1 例;血尿 1 例;过敏性休克 1 例;皮损 1 例	丘疹、恶心、瘙痒、红斑 2 例;肢端凉伴哭闹 1 例
肿节风注射液	8	胸闷、面色潮红、口唇发绀 4 例;过敏性休克 1 例;恶寒、寒颤、四肢抽搐、昏睡 1 例	面色潮红、手足冰凉、寒颤 2 例
醒脑静注射液	5	过敏性休克 2 例;气促、口周紫绀、反应欠佳 2 例;剧烈痉挛性咳嗽伴面色青紫、口周紫绀 1 例	-
复方麝香注射液	5	呼吸困难、憋气、口吐白沫、面色青紫 4 例;过敏性休克 1 例	-
黄芪注射液	4	面色青紫、呼吸困难、双目凝视 2 例;血尿 1 例	头晕、呕吐、风团样皮疹 1 例
血必净注射液	2	过敏性休克 2 例	-
康艾注射液	1	-	红色丘疹、瘙痒 1 例
射干抗病毒注射液	1	-	红色丘疹及水疱 1 例
生脉注射液	1	-	皮疹、瘙痒 1 例
红花注射液	1	心悸、胸闷、高热、寒颤、全身抽搐、昏睡 1 例	-

2.2　患儿性别和年龄

104 例患儿中,男 65 例(62.50%),女 39 例(37.50%);5 岁及以下 ADR 59 例,占 56.73%,表明儿童中药注射剂 ADR 以学龄前儿童为主。见表 2。

表 2　104 例患儿年龄分布

年龄/岁	例数	构成比/%	年龄/岁	例数	构成比/%
1	11	10.58	8	7	6.73
2	7	6.73	9	3	2.88
3	15	14.42	10	10	9.62
4	12	11.54	11	3	2.88
5	14	13.46	12	4	3.85
6	5	4.81	13	3	2.88
7	5	4.81	14	5	4.81

2.3　制剂组分特点

104 例 ADR 中,复方制剂 63 例(60.58%),单一组分制剂 41 例(39.42%),见表 3。

表 3　104 例 ADR 涉及中药注射剂的组分特点

药品	例数	构成比/%
复方制剂		
双黄连注射液	17	16.35
清开灵注射液	11	10.58
痰热清注射液	10	9.62
热毒宁注射液	10	9.62
醒脑静注射液	5	4.81
复方麝香注射液	5	4.81
血必净注射液	2	1.91
康艾注射液	1	0.96
射干抗病毒注射液	1	0.96
生脉注射液	1	0.96
单一组分制剂		
喜炎平注射液	16	15.38
鱼腥草注射液	12	11.54
肿节风注射液	8	7.69
黄芪注射液	4	3.85
红花注射液	1	0.96

2.4 ADR 发生时间

104 例 ADR 中，发生于用药后 < 5 min 32 例（30.77%），5~30 min 54 例（51.92%），>30 min~1 d 15 例（14.42%），>1~3 d 3 例（2.89%）。30 min 内发生的 ADR 共 86 例，占 82.69%，说明儿童中药注射剂 ADR 主要发生于用药后 30 min 内。

2.5 抢救措施

104 例 ADR 发生后均第一时间采取停药措施，32 例出现皮肤斑疹、瘙痒和水泡等过敏症状，35 例出现过敏性休克。其中，94 例采用地塞米松等激素药物对症治疗，对轻微过敏采取冷敷治疗或促排泄治疗。

3 讨论

《国家药品不良反应监测年度报告（2021 年）》显示，儿童患者 ADR 发生率男性高于女性，本研究中药注射剂在儿童中的 ADR 发生情况与之一致。中药注射剂在学龄前（<6 岁）儿童中的发生率较高，与儿童机体本身特点有关：儿童的身体结构、器官结构及代谢能力均随年龄呈非线性变化。儿童用药上市前临床数据较少，儿童处于生长发育状态的特殊性决定了儿童用药的复杂性，临床在对儿童患者进行用药选择时，应个体化给药，并作为 ADR 监测的重点。

104 例中药注射剂致儿童 ADR 中，2 例因过敏性休克导致死亡（鱼腥草注射液、清开灵注射液），1 例因过敏性休克致植物人（喜炎平注射液）。鱼腥草注射液致 5 岁女童过敏性休克死亡案例，该患儿自身无其他病史和用药史，且为过敏性体质，故确定为过敏性休克死亡。清开灵注射液致 3 岁女童过敏性休克死亡案例，患儿自身因机体弱，免疫功能差，以及其首诊在村卫生站，相关临床人员未对其进行详尽的过敏史询问而导致过敏性休克。中药注射剂单方或复方制剂，其成分均较复杂，含有蛋白质、多肽、多糖等多种成分，某些成分作为半抗原物质可与体内蛋白质结合成全抗原，刺激机体产生免疫反应易引起过敏反应，严重者引起过敏性休克而导致死亡。喜炎平注射液致 2 岁男童过敏性休克成植物人案例，药物因素喜炎平注射液含有的多种蛋白质成分是产生变态反应的基础，患者自身因素也因其为特殊体质，对缺血缺氧耐受性极差，缺氧时间过长，导致脑组织损伤较重。因此，在药物因素不可完全避免的情况下，对于过敏体质患者，须详细询问过敏史和既往用药史，做到正确合理用药，对容易引起过敏反应的药物，要严密观察患者使用情况。

当前，部分中成药作用机制尚不明确，成分复杂，受提纯技术的影响，纯度不高，极易将杂质带入注射液中[3]。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[4]。目前国家对中药注射剂的质量控制标准并不完善，导致部分不同厂家同一产品的质量参差不齐[5]。单一组分中药注射剂的安全性尚未明确；复方制剂的中药注射剂中，几种药物的药效、毒副作用等呈叠加状态，药物之间相互作用有可能降低疗效甚至产生毒性。故应加强对中药注射剂生产企业的监管，尤其是儿童常用的中药注射剂如热毒宁注射液、喜炎平注射液等，丰富上市前临床数据，完善药品说明书，主动及时更新药品的不良反应信息、禁忌及注意事项，从源头把控药品质量，以减少 ADR 的发生。

本研究显示，中药注射剂 82.69% 的 ADR 发生在用药后 30 min 内，主要表现为过敏样反应、过敏性休克、心悸、胸闷、高热、寒颤、全身抽搐、恶心、呕吐等。一般在发现 ADR 的第一时间采取停药措施，对一些儿童中药注射剂使用较多的医疗机构，应配备完整的救治设备，提高医务人员应急抢救的实践能力，掌握药物的基本药理毒理特性[6]，选择合适的中药注射剂，对儿童患者进行个体化给药。

综上所述，中药注射剂的成分较多，作用机制复杂，受制备和提纯技术的影响，ADR 的发生率较高。儿童处于生长发育阶段，系统和器官尚未发育完全，ADR 的发生率较高。因此，临床在使用中药注射剂过程中，应仔细阅读药品说明书[7]，尤其是治疗儿童患者时，应谨慎使用中药注射剂，尤其是复方制剂，应结合患儿病情，个体化用药；加强用药监护，特别是在首次用药 30 min 内，医护人员应在用药前告知患者药品的基本信息和毒副作用，一旦发生 ADR，立即采取相应的治疗或者停药措施，使其转归，避免发生严重的 ADR；生产企业要不断地提高中药注射剂生产工艺水平，完善药品说明书内容等[8]；药师针对不同患者的生理或病理特点可开展相应的药学服务，对患者进行用药后的健康监测[9]。规范临床用药，保障儿童用药安全。

参考文献：

[1] 中华人民共和国卫生部. 药品不良反应报告和监测管理办法[S]. 卫生部 81 号令, 2011.

[2] 汪洋, 杨欢, 罗琪, 等. 某妇幼保健院 2019 年 104 例新的/严重的儿童药品不良反应报告分析[J]. 临床与病理杂志, 2022, 42(6): 1376-1382.

[3] 易艳, 李春英, 赵雍, 等. 中药注射剂不良反应及类过敏反应研究进展[J]. 中国中药杂志, 2021, 46(7): 1711-1716.

[4] 王彬, 赵汝霞. 90 例儿童中成药不良反应报告分析[J]. 儿科药学杂志, 2022, 28(10): 20-22.

[5] 王春晓, 王红娟, 张厚莉, 等. 对某三级甲等医院 159 例中成药不良反应回顾与分析[J]. 泰山医学院学报, 2020, 41(3): 219-222.

[6] 曾文燕, 范聪玲, 曹静. 中药注射剂在我院脑外科临床应用中存在的问题与管理对策[J]. 中医药管理杂志, 2022, 30(13): 138-140.

[7] 陈赛赛, 柯小洁, 陈晶晶, 等. 我院中药注射剂临床应用合理性分析[J]. 中医药管理杂志, 2021, 29(18): 76-78.

[8] 贾雪琳, 吴世福, 霍艳飞, 等. 932 例喜炎平注射液儿童不良反应的调研分析[J]. 儿科药学杂志, 2020, 26(9): 49-53.

[9] 林志健, 黄政凯, 张晓朦, 等. 基于中成药说明书不良反应完善的临床药学服务策略[J/OL]. 北京中医药大学学报, 2022(10): 985-989.

（编辑：刘雄志）

（收稿日期：2022-08-25 修回日期：2022-11-17）