doi:10.3969/j.issn.1006－4931.2021.21.005

某院120例生化药品不良反应报告分析*

白万军[1],孙晓利[2],赫立恩[1],董占军[1△]

(1. 河北省人民医院,河北 石家庄 050051; 2. 河北医科大学第四医院,河北 石家庄 050011)

摘要:目的 监测医疗机构生化药品不良反应发生特征,为临床安全用药提供参考。**方法** 采用回顾性调查方法,收集某院2014年至2020年上报的120份生化药品不良反应报告,统计并分析患者的性别、年龄、给药途径、药品种类、累及器官/系统、临床表现、临床转归及关联性评价等。**结果** 120份药品不良反应报告中,50岁以上中老年人为易发人群;静脉给药为发生药品不良反应的主要给药途径;累及器官/系统主要为全身性损害,共55例次(26.70%),其次为皮肤及其附件损害48例次(23.30%);不良反应发生率最高的药品种类为多肽蛋白类,共66例(55.00%),其次为多糖及脂类17例(14.17%),再次为氨基酸及其衍生物15例(12.50%)。**结论** 临床使用生化药品过程中应加强用药监护,减少药品不良反应的发生。

关键词:生化药品;药品不良反应;安全用药

中图分类号:R95 **文献标志码:A** **文章编号:1006－4931(2021)21－0014－04**

Analysis of 120 Adverse Drug Reaction Reports of Biochemical Drugs in a Hospital

BAI Wanjun[1], *SUN Xiaoli*[2], *HE Li'en*[1], *DONG Zhanjun*[1]

(*1. Hebei General Hospital, Shijiazhuang, Hebei, China 050051; 2. The Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang, Hebei, China 050011*)

Abstract: Objective To monitor the characteristics of biochemical adverse drug reactions(ADRs) in medical institutions, and to provide a reference for the safety of drug in the clinic. **Methods** A total of 120 biochemical ADR reports reported by a hospital from 2014 to 2020 were analyzed by retrospective investigation method, inculding the patient's gender, age, route of administration, drug type, involved organ/system, clinical manifestation, clinical outcome and relevance evaluation. **Results** Among 120 ADR reports, middle－aged and elderly people over 50 years old were high－risk population occurred ADRs. Intravenous administration was the main route that led to ADRs. The main organ/system involved in ADRs was systemic damage(55 cases, 26.70%), followed by skin and its appendages damage (48 cases, 23.30%). The highest incidence of adverse reactions was caused by polypeptide proteins(66 cases, 55.00%), followed by polysaccharides and lipids(17 cases, 14.17%), amino acids and their derivatives(15 cases, 12.50%). **Conclusion** The clinical monitoring of biochemical drugs should be strengthened to reduce the occurrence of ADRs.

Key words: biochemical drugs; adverse drug reaction; safe medication

生化药品是指以生物化学方法为手段,从生物材料中分离、纯化、精制而成的用来治疗、预防和诊断疾病的

*基金项目:河北省医学科学研究重点课题计划项目[20180079;20150333]。

第一作者:白万军,男,硕士,副主任药师,研究方向为临床药学与临床药理学,(电子信箱)baiwanjun0311@163.com。

△通信作者:董占军,男,硕士,主任药师,研究方向为药事管理与临床药学,(电子信箱)13313213656@126.com。

思想政治、带教意识、教学管理内容与要求、过程考核组织与指导、教学质量监控与评估、医患沟通技能等内容,目前共有19名师资参与培训并全部取得《四川省药师规范化培训师资证书》。三是继续加强多元化培训模式的探索。受2020年新型冠状病毒肺炎疫情影响[2],为保障学员的健康安全,某些理论课程已不再适用于现场教学,经过我院药培基地应急培训模式探讨管理小组的讨论和确定,基于微信公众平台进行了多元化的培训模式探索,教学培训中心保持不变。目前,该模式培训质量良好、学员体验感良好[3],今后我基地将继续加强多元化的培训模式探索[4－5]。

培训基地的组织管理架构、制度流程建设、师资培养及队伍建设、日常培训考核、培训考核评价机制等都是基地建设的重要组成部分。为了适应医疗机构改革对药学人才的需要,满足毕业后药师职业发展的需要,作为药培基地必须不断创新、积极探索、持续改进,依据四川省各项标准,培养以岗位胜任能力为核心,拥有医德医风、实践能力、专业理论知识、人际沟通交流良好技能的综合素质药师,推动医院药学服务发展。

参考文献

[1] 王治丹,秦 舟,徐 珽,等. 新型冠状病毒肺炎疫情期间线上规范化药学培训模式探索[J]. 中国药业,2020,29(22):43－44.

[2] 秦 舟,沈 超,王治丹,等. 新型冠状病毒肺炎疫情期间药师规范化培训教育的应急管理[J]. 中国药业,2020,29(6):52－54.

[3] 周 俊,石红霞,李 玥,等. 疫情期间基于微信平台开展PBL教学的医院药师规范化培训效果评价[J]. 中国药业,2020,29(9):55－57.

[4] 苏 娜,沈 超,吴逢波. 多学科协作模式在临床药师规范化培训中的应用研究[J]. 中华医学教育杂志,2020,40(9):696－699.

[5] 石红霞,周 俊,何云华,等. 医院调剂药师在中药房规范化培训中的教学模式探讨[J]. 中国继续医学教育,2020,12(22):41－44.

(收稿日期:2020－12－21;修回日期:2021－04－02)

药品[1]，其成分多为蛋白质、多肽、氨基酸、多糖、核苷酸、脂、酶及辅酶等，来源及成分与生物制品具有相似性。通过药品批准文号格式中的字母 S 易于识别生物制品，但生化药品均采用化学药品同样的批准文号格式进行注册，且《中国药典》中未明确标注并加以区分。生化药品的生物来源和组分多样性给生物医药管理和公众认知均带来了风险隐患。朱琳等[2]提出《关于现行药品标准在类别项下标注生化药品的建议》，以提高对生化药品的认知度和加强质量监管。目前临床重点监控药品中大部分属于生化药品，鉴于生化药品在药品监管和临床使用过程中存在较大风险[3]，本研究中回顾性分析了我院上报的生化药品不良反应（ADR）报告 120 份，为临床安全用药提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集我院 2014 年至 2020 年的生化药品不良反应/不良事件报告表 120 份，报表填写真实、完整，符合相关管理规范和要求。

1.2 方法

采用回顾性调查法，按患者的性别、年龄、给药途径、药品种类、累及系统/器官、临床表现、临床转归及关联性评价等情况进行统计与分析。

2 结果

2.1 性别与年龄分布

120 份 ADR 报告中，男 59 例（49.17%），女 61 例（50.83%）；年龄 1～95 岁，其中 50 岁以上中老年人群 ADR 发生率最高，共 93 例（77.50%）。ADR 患者年龄及性别分布见表 1。

表 1 ADR 患者的性别与年龄分布（n=120）

Tab. 1 Distribution of gender and age in patients with ADR（n=120）

年龄（岁）	男（例）	女（例）	合计（例）	构成比（%）	年龄（岁）	男（例）	女（例）	合计（例）	构成比（%）
<10	6	2	8	6.67	50～59	10	15	25	20.83
11～19	0	0	0	0	60～69	11	12	23	19.17
20～29	0	7	7	5.83	70～79	15	11	26	21.67
30～39	4	1	5	4.17	80～89	6	7	13	10.83
40～49	5	2	7	5.83	90～99	2	4	6	5.00

2.2 发生 ADR 的给药途径

120 份 ADR 报告中，静脉滴注途径 87 例（72.50%），为引发 ADR 的最主要方式；其次为皮下注射途径，共 13 例（10.83%）。发生 ADR 的给药途径分布见表 2。

表 2 发生 ADR 的给药途径分布

Tab. 2 Distribution of administration route causing ADR

给药途径	例数	构成比（%）	给药途径	例数	构成比（%）
静脉滴注	87	72.50	肌肉注射	6	5.00
皮下注射	13	10.83	口服	4	3.33
静脉注射	10	8.33	合计	120	100.00

2.3 ADR 累及器官/系统及其临床表现

120 份 ADR 报告中，全身性损害 55 例次（26.70%），主要表现为寒战、发热等；皮肤及其附件损害 48 例次（23.30%），主要表现为皮疹、瘙痒等；循环系统损害 31 例次（15.05%）。详见表 3。

2.4 引发 ADR 的药品种类

参照 2015 年版《中国药典》《新编药物学》（第 17 版）、药品说明书及参考文献[2]的分类方法，生化药品根据本身结构可分为 5 类，分别为多肽蛋白类、多糖及脂类、氨基酸及其衍生物、酶及辅酶类、核苷酸及其衍生物，引发 ADR 的药品见表 4。

2.5 ADR 的临床转归及关联性评价

按国家 ADR 监测中心的分类标准，ADR 临床结果

表 3 ADR 累及器官/系统及其临床表现

Tab. 3 Systems/organs involved in ADR and their clinical manifestations

累及器官/系统	临床表现（例次）	例次	构成比（%）
全身性损害	寒战（23），发热（11），高热（5），过敏样反应（4），过敏性休克（4），输液反应（4），骨髓抑制（3），发冷（1），全身颤抖（1），休克（1），干眼症（1），失血性休克（1），白细胞计数增多（1）	55	26.70
皮肤及其附件损害	皮疹（16），瘙痒（12），多汗（5），水肿（3），皮肤发红（2），眼异常（2），发绀（2），红斑性皮疹（2），多毛症（1），鼻出血（1），面部肿胀（1），麻疹样皮疹（1），下肢肿胀（1），急性荨麻疹（1），发疹性皮疹（1）	48	23.30
循环系统损害	心悸（9），血压升高（6），心律失常（7），低血压（4），心动过速（2），静脉炎（1），心慌（1），心动过缓（1）	31	15.05
消化系统损害	恶心（10），呕吐（7），厌食（3），胃肠道出血（2），便血（2），胃肠道反应（1），腹痛（1），大便失禁（1），肝功能损伤（1），上消化道出血（1）	29	14.08
神经系统损害	头晕（3），疼痛（2），局部颤抖（2），嗜睡（1），哭闹（1），口周麻木（1），头胀（1），晕厥（1），烦躁（2）	14	6.80
呼吸系统损害	胸闷（6），呼吸困难（5），气短（2）	13	6.31
血液系统损害	骨髓抑制（3），白细胞计数增多（1），血浆纤维蛋白原减少（1），凝血指标异常（1）	6	2.91
泌尿系统损害	便血（3），血尿（1）	4	1.94
五官系统损害	眼异常（2），干眼症（1），鼻出血（1）	4	1.94
代谢和营养障碍	低血糖昏迷（1），低血糖（1）	2	0.97
合计		206	100.00

表4 引发ADR的49种药品种类

Tab. 4 Types of 49 drugs causing ADR

药品种类	品种数	药品名称(例次)	例数	构成比(%)
多肽蛋白类	21	甘露聚糖肽(8),小牛脾提取物注射液(5),脾多肽注射液(4),胸腺五肽(3),脾氨肽口服冻干粉(2),胎盘多肽注射液(2),注射用核糖核酸Ⅱ(2),薄芝糖肽注射液(1),小牛血清去蛋白注射液(7),曲克芦丁脑蛋白水解物注射液(6),脑蛋白水解物注射液(1),脑苷肌肽注射液(2),精蛋白生物合成人胰岛素注射液(预混50R)(1),中性胰岛素注射液(6),利拉鲁肽注射液(3),注射用还原型谷胱甘肽(7),聚明胶肽注射液(2),垂体后叶注射液(1),硫酸鱼精蛋白注射液(1),缩宫素注射液(1),鲑降钙素(1)	66	55.00
多糖及脂类	11	前列地尔注射液(5),达肝素钠注射液(2),低分子量肝素钠注射液(1),那屈肝素钙注射液(1),依诺肝素钠注射液(1),注射用低分子量肝素钙(2),注射用前列地尔干乳剂(1),复方右旋糖酐40注射液(2),贝前列素钠片(1),多烯磷脂酰胆碱注射液(1),十一酸睾酮软胶囊(1)	17	14.17
氨基酸及其衍生物	6	复方氨基酸注射液(20AA)(8),18种氨基酸注射液(1),氨基酸注射液(2),复方氨基酸注射液(18AA-Ⅱ)(1),复方氨基酸注射液(18AA-Ⅶ)(1),复方氨基酸注射液(18AA-Ⅳ)(2)	15	12.50
酶及辅酶类	7	注射用复合辅酶(7),培门冬酶注射液(1),蛇毒血凝酶注射液(1),脂肪酶(1),注射用白眉蛇毒血凝酶(1),注射用尖吻蝮蛇血凝酶(1),注射用门冬酰胺酶(1)	13	10.83
核苷酸及其衍生物	4	脱氧核苷酸钠注射液(3),注射用二丁酰环磷腺苷钙(3),注射用磷酸肌酸钠(2),注射用阿糖胞苷(1)	9	7.50
合计	49		120	100.00

转归分为痊愈、好转、未好转、不详、有后遗症等。120份ADR报告中,患者痊愈46例(38.33%),好转73例(60.83%),未好转1例(0.83%)。关联性根据不良反应监测中心的ADR因果关系判断标准进行评价,肯定7例(5.83%),很可能88例(73.33%),可能25例(20.83%)。

3 讨论

3.1 ADR易发人群

本研究结果显示,男性与女性的ADR发生率相当,50岁以上年龄段ADR发生率明显升高,表明50岁以上中老年人是ADR的易发生人群。中老年人组织器官逐渐衰退,肝脏代谢能力及肾清除能力均不同程度减退,药物的代谢和消除延迟,药物浓度升高。此外,中老年患者多种疾病并存,接受多种药物治疗,增加了ADR的发生率[4]。因此,要特别关注中老年患者用药安全问题,加强其ADR监测,并实施个体化给药方案。

3.2 ADR与给药途径的关系

在不同给药途径中,静脉滴注和静脉注射相对于其他给药途径更易引发ADR。本研究中,生化药品静脉给药ADR发生比例最高(80.83%),与文献[5-6]报道一致。由于生化药品利用生物化学技术生产制备,其有效成分主要为蛋白质、多肽、多糖、核苷酸等,为保证药物免受消化系统酶的降解及最大程度保留药品效能,静脉途径给药是较理想的给药方式。生化药品的原料种属差异、药品质量、配制液的稳定性、输液的浓度及速度等均可能导致ADR。因此,临床在使用生化药品时不能按一般化学药品来管理和使用,尤其在静脉给药时应充分认识其特殊性,包括相对分子质量大、多组分、生物活性、过敏原等,应严格按药品说明书规定用法用量给药,以提高此类药物临床使用的安全性。

3.3 ADR累及器官/系统及其临床表现

120份ADR报告中,以全身性损害最多[55例次(26.70%)],主要表现为寒战、发热等输液反应,这可能与静脉输液的配置环境与输液速度、温度等有关;其次为皮肤及其附件损害[48例次(23.30%)],主要表现为皮疹、瘙痒等,均属过敏反应范畴,与文献[1]报道基本一致。生化药品生产过程涉及组织器官、体液、分泌物的提取、分离、纯化等,原材料为全抗原或半抗原,具有不均一性,进入人体后较易引起变态反应。故应详细询问患者的既往用药史、过敏史,严格控制生化药品给药剂量和速度,加强用药监护力度,以减少ADR的发生。

3.4 ADR与药品种类的关系

多肽蛋白类:ADR发生率较高的是多肽蛋白类,占55.00%,涉及21种药物。其中,免疫调节药包括甘露聚糖肽、小牛脾提取物注射液、脾多肽注射液、胸腺五肽、脾氨肽口服冻干粉、胎盘多肽注射液、注射用核糖核酸Ⅱ和薄芝糖肽注射液。多肽蛋白类药物通常具有特定的三维结构和作用位点,在体内发挥特异性治疗作用。此类药物大多存在分离纯化困难、稳定性差、给药剂量小、体内半衰期短、生物利用度低等问题[7],尤其是外源性大分子多肽进入体内作为抗原物质[8]与血浆蛋白结合,易引起特异性蛋白反应,产生发热、寒战、胸闷,严重时可引起呼吸困难[9],甚至过敏性休克[10]等。随着恶性肿瘤发病率的不断上升,大量免疫调节药作为辅助治疗迅速发展,药物过度治疗的现象无法杜绝,ADR发生率也相应增加[11]。

多糖及脂类:多糖及脂类药物ADR发生率为14.17%,居第2位。多糖是除肽链、核苷酸链之外的第3种链状生物大分子,主要来源于高等植物、动物细胞膜及微生物细胞壁。多糖类药物的化学结构、性质及生物活性具有多样

性[12-13]。肝素是由猪的肠黏膜或牛肺提取精制的硫酸化糖胺聚糖，可诱导血小板减少。低分子肝素具有生物利用度高、较少引起血小板减少症等优点，已部分取代普通肝素[14]。此类药物多为大分子混合物，相对分子质量大，分布、占比不均一，导致临床药效学活性存在差异，胃肠道出血、鼻出血、尿血等 ADR 的发生风险相对较高。此外，脂类药物包括脂肪酸及其衍生物，以及有些药物采用脂类（如精制大豆油）作为辅料，外源性大分子物质进入机体较易引发过敏反应。本研究中，前列地尔注射液引起的 ADR 主要表现为寒战、皮疹、皮肤潮红、静脉炎等，均与过敏反应相关。

氨基酸及其衍生物：氨基酸是临床肠外营养支持的重要组成部分，是机体提供蛋白质合成的氮源。氨基酸类药物中，复方氨基酸注射液（20AA）ADR 发生率最高。复方氨基酸注射液（20AA）为肝病专用型氨基酸，富含支链氨基酸，可降低血氨浓度，用于严重肝功能不全和即将或已发展为肝性脑病患者的肠外营养以提供氨基酸，使肝功能不全患者的血浆氨基酸水平恢复正常，支持并提高肝脏功能，迅速改善肝性脑病，还可提供高效的营养，超适应证用于肝功能正常的肠外营养支持的情况屡见不鲜[15]。复方氨基酸（18AA）可供肝功能正常患者使用，常出现用药适应证控制不严格，甚至将复方氨基酸（20AA）和复方氨基酸（18AA）误用的情况，造成患者群体扩大，药物使用量明显提升，导致该类药物 ADR 发生率升高。

酶及辅酶类：注射用复合辅酶在该类药品中 ADR 发生率最高。注射用复合辅酶是用新鲜食用酵母为原料提取精制所得的多种辅酶和生物活性物质的复合物，主要含有辅酶 A、辅酶Ⅰ、三磷酸腺苷、还原型谷胱甘肽、核苷酸等生物活性物质，主要用于急、慢性肝炎，原发性血小板减少性紫癜，化、放疗引起的白细胞和血小板降低。对冠状动脉硬化、慢性动脉炎、心肌梗死、肾功能不全引起的少尿、尿毒症等有辅助治疗作用。临床多存在一定程度无适应证或超适应证用药问题，常作为营养补充剂，也有将注射用复合辅酶混入肠外营养制剂使用的情况[16]。缺乏上述生物活性物质相互配伍、溶液稳定性等方面的资料，造成用药风险升高。

核苷酸及其衍生物：核苷酸及其衍生物除了传统的化学合成外，近年来利用生物技术提取、酶法合成等方法制备此类药物成为研究热点，且市场占有率大。脱氧核苷酸钠注射液以日本进口鲑鱼提取 DNA 作为起始原料，经多种生物酶的降解作用提取富含腺嘌呤核苷酸、鸟嘌呤核苷酸、胞嘧啶核苷酸及胸腺嘧啶核苷酸的复方制剂。由于生物体种属差异，含有的外源性生物大分子物质进入人体易成为抗原，引起变态反应[17]。此外，由于此类药物临床多作为辅助性治疗，适应证范围广泛，临床使用量大，涉及人群个体差异大，ADR 发生率较高。

3.5 生化药品的监管

生化药品生产工艺对成品质量影响也很大，且生产无菌化要求高，易污染微生物或致热原，生物活性结构多变，从提取、纯化、保存、运输到临床使用过程中的质量很难控制，也缺乏统一的生化药品质量监管标准。此类药物的风险明显高于一般化学药品，不能同等对待。因此，需要引起社会公众及监管部门的高度关注，甚至类似于生物制品或中药注射剂进行单独管理。此外，由于部分生化药品具有辅助治疗作用，临床滥用现象明显。随着医保和集采政策的强有力执行，医院应严控辅助用药处方，规范超说明书使用，杜绝过度治疗，使生化药品的使用更加合理，有力保障患者的用药安全。

参考文献

[1] 耿凤英，杨 华，金 丹，等. 105 例生物生化药品不良反应分析[J]. 药物警戒，2007，4(4)：226－229.
[2] 朱 琳，李 明. 关于现行药品标准在类别项下标注生化药品的建议[J]. 中国药事，2012，26(9)：956－963.
[3] 白万军，邱志宏，孙晓利，等. 135 例药品不良反应报告分析[J]. 中国药物应用与监测，2016，13(1)：40－43.
[4] 江 灏，郑 欣，何菊英. 我院 1 159 例药品不良反应报告分析[J]. 中国药房，2013，24(2)：159－162.
[5] 钟玉娟. 浙江平湖 2017 年至 2019 年 2 232 例药品不良反应报告分析[J]. 中国药业，2020，29(16)：33－36.
[6] 吴 菲，沈爱宗，李 民. 某三甲医院血液科 1 036 例药品不良反应报告分析[J]. 中国药业，2019，28(17)：91－93.
[7] 丁 源，陈 新，涂家生，等. 蛋白及多肽类药物长效化制剂学技术研究进展[J]. 中国药科大学学报，2020，51(4)：433－440.
[8] 陈红燕，王永才，邱 洪. 复方骨肽引起严重不良反应 1 例[J]. 中国药业，2018，27(23)：65.
[9] 王杉杉. 甘露聚糖肽注射液致呼吸困难 1 例[J]. 基层医学论坛，2019，23(8)：1112.
[10] 李 波，姜 黎，吴多江，等. 甘露聚糖肽注射液致过敏性休克伴植物状态 1 例[J]. 中国药物警戒，2017，14(7)：446.
[11] 黄作超，曾春生，陈小妹，等. 免疫增强药用于恶性肿瘤患者辅助治疗现状调查[J]. 药物流行病学杂志，2014，23(1)：48－50.
[12] 隋玉荣. 多糖类药物的研究进展[J]. 天津药学，2013，25(2)：41－43.
[13] 徐丽芬，胡 琼，廖淑梅. 右旋糖酐 40 葡萄糖注射液致不良反应 1 例[J]. 中国药业，2017，26(6)：94－95.
[14] 颜明明，刘利月，戴婷婷，等. 低分子肝素类药物的临床应用[J]. 中国医药指南，2018，16(18)：39－40.
[15] 卞晓洁，杨靓靓，于冬悦，等. 复方氨基酸注射液（20AA）规范化应用及效果分析[J]. 药学与临床研究，2015，23(4)：407－409.
[16] 冯 静. 2017 年武汉大学人民医院注射用复合辅酶的使用情况分析[J]. 现代药物与临床，2018，33(12)：3383－3387.
[17] 朱 红，任秋霞，李 建，等. 脱氧核苷酸钠的不良反应分析[J]. 中国医院药学杂志，2016，36(14)：1196－1199.

（收稿日期：2021－01－25；修回日期：2021－04－09）