

· 药物不良反应 ·

葛根素注射液的不良反 应及预防

刘绍德 莫惠平

摘要 对近年国内文献报道的葛根素注射液不良反应归纳分析。本品可致多系统(如:免疫、血液、泌尿、消化、心血管等系统)不良反应,甚至死亡。因此,应严格按药品说明书合理用药,加强用药监护,预防不良反应的发生。

关键词 葛根素注射液;不良反应;预防

Occurrence and Prevention of Adverse Reaction Induced by Puerarin Injection LIU Shao-de, and MO Hui-ping
Department of Pharmaceutics, Liugang Hospital of Liuzhou City, Guangxi (545002)

Abstract In this paper, literatures about adverse reaction induced by Puerarin injection published in recent years were reviewed and analyzed. It was reported that Puerarin injection can not only induce adverse reactions on multiple systems, such as immune, blood, urinary, digestive and cardiovascular system, but so far as to cause death. Therefore, it should be administered rationally and strictly according to the direction and the course of medication should be rigorously monitored to prevent the occurrence of adverse reactions.

Key words Puerarin injection; adverse reaction; prevention

葛根素注射液的主要成分为葛根素,是从豆科植物野葛中提取的一种黄酮苷。药理作用有扩张冠状动脉和脑血管、减轻缺血再灌注损伤、抗动脉粥样硬化、抗氧化、抗肿瘤、保护神经细胞等作用。临床主要适应症:冠心病、高血压、脑梗死、椎-基底动脉供血不足、糖尿病、突发性耳聋、青光眼等疾病^[1]。随着在临床上的广泛应用,有关的不良反应报道也越来越多,尤其是严重不良反应(过敏性休克、急性溶血、死亡等),引起了广泛的关注。为此,通过查阅近年相关文献,对其不良反应类型、临床症状及预防措施进行总结。

1 免疫系统不良反应

1.1 药物热 发热是葛根素注射液最常见,发生率最高的不良反应。邵华等^[2]报道静脉滴注葛根素注射液期间(7 天以上)发生无其他原因可以解释的,39℃ 以上的高热反应 23 例,发热时除伴有畏寒、胸痛、咳嗽、腹痛、腹泻及皮疹等临床表现。发热时的血象正常,其中有 5 例在高热时曾予血液培养检查,均呈阴性结果。所有药物反应者在停药及用小剂量地塞米松后,临床症状在 6 h 内完全消失。

1.2 药物性皮疹 潘静等^[3]报道,患者,女,56 岁。因右眼上方视物不清 6 天就诊,给予本品 400 mg

静脉滴注后约 5 h,患者感颜面部肿胀,出现大片红色斑块,奇痒,继之发展至颈、头皮部,红斑连接成片,双眼肿胀,感胸闷,呼吸急促,即停药。予地塞米松静脉滴注,口服息斯敏,外用乐肤液。2 天后红斑消退。

1.3 过敏性喉头水肿 王婷等^[4]报道 1 例心肌梗死患者在用本品 500 mg 静脉滴注,输入半量时出现注射液部位瘙痒,口周麻木,唇舌明显水肿,并发全身荨麻疹,呼吸困难,即停药。诊断为药物过敏反应、咽喉梗阻。经治疗皮疹消退,水肿减轻,逐渐恢复正常。

1.4 面部血管水肿 廖新惠等^[5]报道,58 岁男性患者因高血压 II 期及糖尿病,用本品 500 mg 静脉滴注,每天 1 次。同时服用卡托普利、格列吡嗪、氢氯噻嗪。用药 5 天突感心慌,面部水肿呈非凹陷状,局部充血,第 2 天面部水肿扩大。立即停药,10 h 后患者症状消失。

1.5 过敏性休克 朱久珍^[6]报道,患者,男,59 岁。患有 II 型糖尿病、冠心病,予本品 300 mg 静脉滴注,约 10 min 时患者突感胸闷,面色苍白,全身出冷汗,神志淡漠,继而烦躁不安,大小便失禁。测血压 70/40 mmHg,心率 120 次/min,血糖 13.2 mol/L,心电图示窦性心动过速。考虑为药物过敏性休克,即停药,予肾上腺素、异丙嗪肌肉注射,间羟胺、多巴胺、地塞米松静脉滴注,吸氧,补充水、电解质,输注能量合剂、生脉注射液等。约 3 h 后患者神志清楚,四肢转暖,胸闷缓解。

作者单位:广西柳州市柳钢医院药剂科(广西 545002)

通讯作者:刘绍德, Tel:0772-2596238, E-mail:Lieon7.0@163.

com

2 血液系统不良反应 本品可致严重溶血反应。关颖卓^[7]报道,患者,男,68岁。因双下肢动脉硬化闭塞症给本品 500 mg 静脉滴注,每天 1 次;14 天后患者出现畏寒、四肢末梢皮肤发花、尿色红、巩膜黄染。血常规:WBC $16.6 \times 10^9/L$, RBC $2.37 \times 10^{12}/L$, Hb 81 g/L。尿常规:WBC(++) , RBC(+++) , 尿蛋白(++), 尿酮(+)。会诊为急性溶血性贫血合并一过性肝、肾损害,即停药,予吸氧,甲泼尼龙、碳酸氢钠静脉滴注,碱化尿液,保护肾脏,经治疗症状好转。徐芳等^[8]报道,72 岁女性患者有肝硬化史,因冠心病用本品 500 mg 静脉滴注 10 天,间隔 4 天再用药,滴注约 1 h 后感左腰部疼痛,全身皮肤呈青紫网状花纹,立即停药。巩膜黄染,尿呈浓茶色,尿检见少许红细胞,隐血试验强阳性。总胆红素 $288.1 \mu\text{mol}/L$, 直接胆红素 $146.3 \mu\text{mol}/L$, ALT 1068 IU/L。经输血、补液、护肝治疗,5 天后血红蛋白尿消失。

3 泌尿系统不良反应

3.1 肾绞痛 辛培乾等^[9]报道,患者,男,56 岁。因陈旧性下壁心肌梗死,予本品 400 mg 静脉滴注,每天 1 次。第 8 天滴入半量时,患者出现肾区绞痛,面色萎黄,大汗淋漓,立即停药,2 天后疼痛减轻。继续用药 2 天,每次均出现肾区绞痛,停药症状消失,疼痛时急查尿,发现有红细胞少许。2 天后,尿检查、肾 B 超正常。

3.2 一过性血红蛋白尿 常景梅等^[10]报道,患者,男,75 岁。患冠状动脉粥样硬化性心脏病、高血压、心绞痛用本品 200 mg 静脉滴注,每天 1 次。12 天后出现腰部胀痛,头昏乏力,皮肤、巩膜未见黄染;尿呈淡酱油色,尿潜血(+++) , 尿糖(+) , 即刻停药,32 h 后症状消失,尿化验检查正常。

4 消化系统不良反应

4.1 肝损害 辛培乾等^[11]报道,患者,男,45 岁。因心绞痛用本品 400 mg 静脉滴注,每天 1 次。8 天后自觉肝区不适,厌食。查肝功能:丙氨酸转氨酶增高(ALT 103 U/L),甲肝抗体、丙肝抗体、乙肝 5 项指标均为阴性,而用药前患者肝功能及各项指标均正常,停药后予保肝药强力宁。7 天后复查肝功能:ALT 27 U/L,停用强力宁,ALT 未再升高。

4.2 严重黄疸 王春红^[12]报道,患者,男,64 岁。因脑梗死予本品 500 mg 静脉滴注,每天 1 次。第 6 周患者出现尿黄,不思饮食,皮肤、巩膜黄染。急查肝功能:ALT 994 U/L,总胆红素 $136.2 \mu\text{mol}/L$, 直接胆红素 $72.9 \mu\text{mol}/L$, 间接胆红素 $63.3 \mu\text{mol}/L$, 乙肝表面抗原阴性,尿胆红素(+)。腹部 B 超未见异常,考虑

万方数据

此次黄疸为本品所致,立即停药并予肝泰乐保肝治疗。2 周后黄疸消失,肝功能恢复正常。

5 心血管系统不良反应 本品可致窦房结抑制。周春生等^[13]报道,患者,男,77 岁。患脑梗死、高血压,予本品 400 mg,每天 1 次。第 2 天用时,约滴入 80 ml,患者突感胸闷、气促、头昏,心率降至 45 次/min,心电图显示 P 波消失,结性心律 44~48 次/min,急停药。给阿托品 0.5 mg 静脉注射,20 min 后心率回升 65~75 次/min, P 波仍房颤改变,症状消失。

6 致死亡 张赞玲等^[14]报道,患者,男,66 岁。患冠心病、心绞痛,予本品 400 mg 静脉滴注,每天 1 次。第 8 天静脉滴注时患者出现畏寒、高热,停药;第 13 天再次用本品时患者感腰部疼痛难忍,畏寒,高热,立即停药。继而患者呕吐咖啡色胃液 50 ml,立即抢救。测 T 37.5℃, BP 180/100 mmHg, P 142 次/min, R 30 次/min。血常规:WBC $20.5 \times 10^9/L$, BPC $125 \times 10^9/L$, Hb 70 g/L。尿常规:尿潜血(+++) , 尿蛋白(++), 尿糖(+)。DIC 检查:PT 405 s, APTT 116 s, TT 32.1 s, FIB(-)。终因溶血性贫血、弥漫性血管内凝血抢救无效于次日死亡。

7 不良反应的预防

7.1 加强药物制剂质量控制 目前我国中药注射剂质量标准不完善,无法对注射剂所有成分进行定性定量分析。葛根素注射液为中药提取混合物,因药材产地不同,各厂家生产工艺未做标准化要求,造成制剂成分变化千差万别,决定了药品内在质量的不稳定性。制剂成分复杂,尤其是对人体有害的杂质成分处于未知状态,进入体内后,可形成抗原或半抗原,引起速发性或迟发性变态反应,这是导致不良反应发生的主要因素。李梅等^[15]对 3 家药厂不同批号的葛根素注射液进行了体外溶血试验,结果显示部分批号有溶血现象。因此,建议厂家进一步改进制药工艺,加强内在质量控制,以确保产品质量。医疗单位尽可能规范进货渠道,对药品进行必要的质量检查和质量跟踪,在使用前应注意观察注射液色泽及有无沉淀,避免使用有澄明度问题的药品。

7.2 注意询问患者用药过敏史 朱玉珍等^[16]证实,发生过本品致溶血反应的患者,痊愈 8 个月后复查抗体可全部消失。但如果再次接触此药,可能通过记忆细胞快速作出反应,产生大量葛根素抗体,导致更为强烈的溶血和全身病理损害。故临床应用时要注意询问患者用药过敏史,避免再次使用。

7.3 合理用药 掌握适应症,严格按药品说明书规定的剂量、疗程、滴速合理用药。高天等^[17]调查发

现,葛根素注射液引致的发热与剂量、疗程相关。连续用药超过 10 天(总药量超过 5 g)开始发热,若总药量超过 6 g 的患者,发热的比例明显增高,其中男性明显多于女性,这可能与男性本身前列腺素的含量高于女性有关。齐晓涟等^[18]报道,使用葛根素注射液的滴速为 40~60 滴/min 时较为安全,用药期间,患者均未出现输液部位疼痛等现象。故按说明书规定的剂量、疗程、滴速用药是控制不良反应发生的关键因素。

7.4 注意药物相互作用,加强用药监护 本品常用于老年并有多种疾病的患者,与其他药物合用时,应注意药物间的相互作用。同时,在用药过程中须密切观察患者的病情变化,特别注意血、尿常规,肝、肾功能等方面的监测,一旦出现瘙痒、皮疹、呼吸困难、心悸、气促等症状,立即停药,并采取相应措施救治,以免延误抢救时机。

综上所述,葛根素注射液可致多系统(如:免疫、血液、泌尿、消化、心血管等系统)不良反应,甚至死亡。为预防不良反应的发生,临床应用时,不但须注意询问患者用药过敏史,而且更重要的是严格按药品说明书合理用药,并加强用药监护。

参 考 文 献

1 崔 岚,祝德秋,陶达人. 葛根素药理作用研究进展. 中国药师 2004; 7(12): 924—927.
Cui L, Zhu DQ, Tao DR. Progress in pharmacological mechanisms of puerarin. Chin Pharmacist 2004; 7(12): 924—927.

2 邵 华,袁高辉. 静滴葛根素注射液致迟发高热反应 23 例分析. 中国中药杂志 2002;27(6):478.
Shao H, Yuan GH. Analysis of delayed hyperpyrexia following intravenous dripping of Puerarin injection in 23 cases. Chin J Chin Materia Med 2002;27(6):478.

3 潘 静,孙丽珍. 静滴葛根素注射液致药物性皮炎 1 例. 中国中药杂志 2002;27(3):235.
Pan J, Sun LZ. Drug eruption induced by Puerarin injection: a case report. Chin J Chin Materia Med 2002;27(3): 235.

4 王 婷,方娟娟. 葛根素针致速发喉头水肿 1 例. 中国药事 2000;14 (1):72.
Wang T, Fang JJ. A report of acute laryngeal edema following Puerarin injection. Chin Pharm Aff 2000;14 (1):72.

5 廖新惠,左 红. 葛根素致面部血管水肿 2 例. 药物流行病学杂志 2001 ;10 (1): 52—53.
Liao XH, Zuo H. Facial blood vessel edema induced by Puerarin. Chin J Pharmacoepidemiol 2001;10 (1):52—53.

6 朱久珍. 葛根素注射液致过敏性休克. 药物不良反应杂志 2004; 6 (1):42.
Zhu JZ. Anaphylactic shock due to Puerarin injection. Ad-

verse Drug React J 2004; 6 (1): 42.

7 关颖卓. 葛根素注射液致急性溶血性贫血合并肝、肾损害. 药物不良反应杂志 2004; 6 (6):413—414.
Guan YZ. Acute hemolytic anemia complicated with liver and kidney lesions caused by Puerarin injection. Adverse Drug React J 2004; 6 (6):413—414.

8 徐 芳,何可男. 葛根素罕见的严重不良反应. 中国中西医结合杂志 2003; 23(5):362.
Xu F, He KN. Rarely serious adverse reactions of Puerarin. Chin J Integr Tradit West Med 2003; 23(5):362.

9 辛培乾,石昌红. 普乐林注射液致肾绞痛 1 例. 中国新药杂志 1997; 6 (3):214—215.
Xing PQ, Shi CH. A renal colic following Puerarin injection. Chin J New Drugs J 1997; 6 (3):214—215.

10 常景梅. 普乐林致一过性血红蛋白尿 1 例. 中华流行病学杂志 1998; 19(6):360.
Chang JM. A report of transient hemoglobinuria induced by Puerarin. Chin J Epidemiol 1998; 19(6):360.

11 辛培乾,孙明波. 静滴普乐林注射液致丙氨酸转氨酶增高 2 例. 中国医院药学杂志 1999;19(5):308.
Xin PQ, Shun MB. Elevated alanine transaminase following intravenous dripping of Puerarin injection: report of two cases. Chin Hosp Pharm J 1999;19(5):308.

12 王春红. 静滴葛根素致严重黄疸 1 例报告. 北京医学 2002;24(4): 270.
Wang CH. Severe jaundice induced by intravenous infusion of Puerarin injection: a case report. Beijing Med J 2002;24(4): 270.

13 周春生,黄亮平. 葛根素注射液静滴致窦房结抑制 2 例报告. 广州医学 2001;32(2):77.
Zhou CS, Huang LP. Sino-atrial node inhibition following intravenous dripping of Puerarin injection: report of two cases. Guangzhou Med J 2001;32(2):77.

14 张赞玲,尹 桃. 葛根素注射液引起死亡 3 例. 药物不良反应杂志 2004;6 (1):41—42.
Zhang ZL, Yin T. Death due to Puerarin injection: 3 cases report. Adverse Drug React J 2004;6 (1) : 41—42.

15 李 梅,杨 柳,黄伟强,等. 不同厂家葛根素注射液溶血试验比较. 广西医科大学学报 2001; 18(4) : 520.
Li M, Yang L, Huang WQ, et al. Comparison on hemolytic experiment of Puerarin injection from different manufacturer. Guangxi Univ Med 2001; 18(4):520.

16 朱玉珍,汪 波,马明信. 葛根素引起急性溶血和肾功能衰竭的致病机制讨论. 中国新药与临床杂志 2003; 22 (11):699.
Zhu YZ, Wang B, Ma MX. Exploration of pathogenic mechanism of acute hemolysis and renal failure induced by Puerarin. Chin J New Drugs Clin Remedies 2003; 22(11): 699.

17 高天, 王文莉. 葛根素注射液不良反应分析. 中国中医药信息杂志 2002; 9 (10): 74.
Gao T, Wang WL. Analysis of adverse reactions induced by Puerarin injection. Chin J Inf Tradit Chin Med 2002; 9 (10): 74.

18 齐晓涟, 陈莲珍, 王育琴. 135 例患者应用葛根素注射液安

全性分析. 中国药房 2004; 15(12): 751—752.
Qi XL, Chen LZ, Wang YQ. Analysis of the safety of Puerarin injection used in 135 patients. Chin Pharm 2004; 15(12): 751—752.

(收稿: 2005-04-04 修回: 2005-06-25)

参附注射液治疗充血性心力衰竭的疗效观察

姜晓梅

我院内科于 2000—2003 年对收治的充血性心力衰竭 (CHF) 患者在常规强心、利尿、扩血管治疗的基础上加用参附注射液静脉滴注, 取得一定疗效, 现报道如下。

资料与方法

1 病例选择 60 例 CHF 住院患者符合卫生部 1993 年颁布的《中药新药治疗充血性心力衰竭和临床研究指导原则》中诊断标准, 随机分为参附治疗组与对照组。治疗组 30 例, 男 19 例, 女 11 例, 平均年龄 58 (19~74) 岁; 病因为缺血性心脏病 21 例, 高血压病 9 例, 同时合并糖尿病 19 例; 心功能 NYHA 分级: III 级 20 例, IV 级 10 例。对照组 30 例, 男 17 例, 女 13 例, 平均年龄 57 (18~76) 岁, 缺血性心脏病 23 例, 高血压病 7 例, 合并糖尿病 21 例; 心功能 III 级 18 例, IV 级为 12 例。两组临床资料比较差异无显著性 ($P > 0.05$), 具有可比性。

2 治疗方法 治疗组和对照组均使用标准治疗方法: 洋地黄类强心药、利尿剂、血管紧张素转换酶抑制剂或血管紧张素 II 受体阻滞剂, 血管扩张剂, 酌情加用 β 受体阻滞剂。治疗组辅用参附注射液 (四川雅安三九药业有限公司生产, 10 ml/支, 每毫升含生药红参 0.1g, 附子 0.1g) 50 ml 加入 5% 葡萄糖注射液或 0.9% 生理盐水 250 ml 静脉滴注, 每分钟 20 滴, 每天 1 次, 15 天为 1 个疗程。

合并糖尿病患者常规予对抗量的普通胰岛素。

观察两组临床疗效, 经胸超声多谱勒测定每搏输出量

(SV), 每搏输出量 (CO), 心脏指数 (CI), 左室射血分数 (EF%)。

统计学处理: 两组临床疗效的比较采用 χ^2 检验, 超声指标比较采用组间或配对 t 检验。

结果

1 疗效判定 显效: 心功能改善 ≥ 2 级, 心衰症状、体征及超声检查结果明显改善; 有效: 心功能改善 1 级, 症状、体征及超声检查结果有所改善; 无效: 临床症状、体征及心功能无变化, 甚至加重或死亡。

2 两组疗效比较 治疗组 30 例, 显效 5 例 (16.7%), 有效 21 例 (70.0%), 无效 4 例 (13.3%), 总有效率为 86.7%; 对照组 30 例, 显效 7 例 (23.3%), 有效 16 例 (53.3%), 无效 10 例 (33.3%), 总有效率为 76.7%。治疗组总有效率高于对照组 ($P < 0.05$)。

3 两组患者治疗前后的超声指标比较 见表 1。两组治疗前后的心功能指标均有明显改善, 但治疗组改善优于对照组 ($P < 0.05$)。

讨论 充血性心力衰竭是各种器质性心脏病的终末阶段, 其核心的损害发生在心肌水平。尽管以洋地黄类强心药、血管紧张素转换酶抑制剂或血管紧张素 II 受体阻滞剂、 β 受体阻滞剂为基础的长期治疗方案已经极大的改善了此类患者的预后, 降低了病死率, 但此类患者的治疗仍需进一步的完善。中医学认为: 人参补气功效, 附子补火助阳, 逐风寒湿邪。研究

表 1 两组患者治疗前后心功能改善比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	SV(ml)	CO(L/min)	CI	EF (%)
治疗	30	治疗前	35.54 ± 10.96	2.56 ± 0.58	1.62 ± 0.48	0.34 ± 0.26
	30	治疗后	57.21 ± 10.03*	3.81 ± 0.82*	2.63 ± 0.56*	0.42 ± 0.14*
对照	30	治疗前	36.32 ± 11.30	2.64 ± 0.73	1.66 ± 0.44	0.31 ± 0.18
	30	治疗后	46.37 ± 10.78* [△]	3.29 ± 0.88* [△]	2.42 ± 0.54* [△]	0.36 ± 0.15* [△]

注: 与本组治疗前比较, * $P < 0.05$; 与治疗组治疗后比较, [△] $P < 0.05$

发现人参皂甙能够增强心肌细胞对缺血、缺氧的耐受性, 能够增强病理状态下心肌细胞的收缩力, 并对心率有双向调节的作用。附子对培养的心肌细胞有使其收缩频率加快的作用。参附注射液是由红参和附子的有效成分组成, 故而理论上, 参附注射液不仅能强心, 改善心肌缺血功能, 同时还有提高血氧饱和度, 延长机体耐缺氧时间, 改善肺功能作用。

在本研究中, 两组患者的临床症状及心功能同治疗前相比均有明显改善。但参附注射液治疗不同原因的 30 例心衰患者其总有效率达到 86.7%, 显著高于单纯标准药物治疗的对照组 (76.7%)。另外治疗组患者 EF 值提高的程度也显著大于对照组 ($P < 0.05$), 从而更加客观地反映了参附注射液的疗效。

(收稿: 2004-10-08 修回: 2005-05-16)