

## 热毒宁注射液上市后临床安全性文献研究

江程<sup>1,2</sup>, 李春晓<sup>2,3,4\*</sup>, 杨玉晴<sup>1,2</sup>, 郭静<sup>1,2</sup> (1. 河南中医药大学药学院, 郑州 450046; 2. 河南中医药大学第一附属医院, 郑州 450000; 3. 河南省中药临床应用、评价与转化工程研究中心/河南省中药临床药学中医药重点实验室, 郑州 450000; 4. 河南中医药大学呼吸疾病中医药防治省部共建协同创新中心, 郑州 450046)

**摘要** 目的: 对热毒宁注射液临床安全性的相关文献进行研究, 获得临床安全性信息, 为临床安全用药提供参考。方法: 对热毒宁注射液临床安全性相关文献进行收集与筛选、提取、标准化及整合, 形成热毒宁注射液不良反应/事件 (ADR/ADE) 文献数据库, 采用描述性分析方法对ADR/ADE发生特点进行梳理分析。结果: 共计纳入418篇符合标准的文献, 其中临床研究345篇, 个案报告22篇, ADR监测51篇; 报告ADR/ADE共计5292例, 其中ADR/ADE的临床表现为56个, 累及19个器官/系统损害, 以皮肤及其附件损害 (46.35%)、胃肠系统损害 (29.65%) 和全身性损害 (9.11%) 为主; 共计发生79例严重ADR, 主要表现为过敏性休克、肝损害和血尿等; 在发生时间和人群特征上表现为速发型不良反应, 儿童为发生热毒宁注射液ADR/ADE的高发人群; 有记录的ADR/ADE转归及预后情况均痊愈或好转。结论: 通过文献研究可获取热毒宁注射液ADR/ADE临床表现、累及器官/系统损害情况、严重程度、发生时间、转归及预后情况等, 但整体ADR/ADE发生发展过程的描述不够详细, 对ADR/ADE的处理措施、转归时间等信息缺失较多, 有待规范临床文献中对ADR/ADE发生情况的描述, 以提高药品上市后临床安全性有效信息的获取, 为临床合理用药提供科学的循证证据。

**关键词:** 热毒宁注射液; 药品不良反应/事件; 安全性; 文献研究

中图分类号: R97; R932 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2023)11-1252-014

doi:10.16153/j.1002-7777.2023.11.005

### Literature Study on Clinical Safety of Reduning Injection after Marketing

Jiang Cheng<sup>1,2</sup>, Li Chunxiao<sup>2,3,4\*</sup>, Yang Yuqing<sup>1,2</sup>, Guo Jing<sup>1,2</sup> (1. College of Pharmacy, Henan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China; 2. The First Affiliated Hospital of Henan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China; 3. Henan Engineering Research Center of Clinical Application, Evaluation and Transformation of Traditional Chinese Medicine/Henan Key Laboratory of Clinical Pharmacy of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China; 4. Provincial Collaborative Innovation Center of TCM Prevention and Treatment of Respiratory Diseases, Henan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China)

**Abstract Objective:** To study the relevant literature on the clinical safety of Reduning injection, to obtain the

基金项目: 河南省中医药科学研究专项课题 (编号 2022ZY1049); 河南省中医药拔尖人才培养项目 (编号 2022ZYBJ05); 河南省中医药科学研究重点专项课题 (编号 2018ZY1007); 河南省高等学校重点科研项目 (编号 19A360015); 国家重点研发计划项目 (编号 2017YFC1703400)

作者简介: 江程 Tel: 18654066971; E-mail: jc18654066971@163.com

通信作者: 李春晓 Tel: (0371) 66233562; E-mail: lichunxiao@126.com

clinical safety information, and to provide reference for clinical safe drug use. **Methods:** Literature related to the clinical safety of Reduning injection was collected, screened, extracted, standardized and integrated to form an ADR/ADE literature database for Reduning injection. Descriptive analysis was used to sort out and analyze the characteristics of adverse reactions/events. **Results:** A total of 418 literatures meeting the criteria were included, including 345 clinical studies, 22 case reports and 51 ADR monitors. A total of 5292 ADR/ADE cases were reported, among which 56 were ADR/ADE clinical manifestations involved 19 organs/systems, mainly skin and accessory damage (46.35%), gastrointestinal system damage (29.65%) and systemic damage (9.11%). There were 79 cases of severe ADR occurred, mainly manifested as anaphylactic shock, liver damage and hematuria. In terms of occurrence time and population characteristics, the ADR was quick-onset, and the ADR/ADE of Reduning injection occurred in children with high incidence. All recorded ADR/ADE outcomes and prognosis were cured or improved. **Conclusion:** The clinical manifestations, organ/system damage involved, severity, occurrence time, outcome and prognosis of ADR/ADE for Reduning injection could be obtained through literature studies. However, the overall occurrence and development process of ADR/ADE is not described in detail, and there is much lack of information on the treatment measures and outcome time of ADR/ADE. The description of ADR/ADE occurrence in clinical literature needs to be standardized, so as to improve the acquisition of clinical safety and effective information of drugs after marketing and provide scientific evidence-based evidence for clinical rational drug use.

**Keywords:** Reduning injection; adverse drug reaction/event; security; literature research

热毒宁注射液 (Reduning Injection, RDN) 是由青蒿为君药、金银花为臣药、栀子为佐药组成<sup>[1]</sup>的一种现代复方中药制剂, 具有清热、解毒、疏风的功效, 临床上主要用于治疗外感风热所致感冒、咳嗽, 症见高热、微恶风寒、头痛身痛、痰黄; 上呼吸道感染、急性支气管炎见上述证候者<sup>[2-3]</sup>, 属于国家医保目录中乙类用药。方中青蒿味苦、辛, 性寒, 归肝、胆经, 具有清透虚热、凉血除蒸、解暑、截疟的功效, 青蒿提取物及其主要成分倍半萜具有解热、抗炎、调节免疫、抗疟疾等药理作用<sup>[4]</sup>; 金银花具有清热解毒、疏散风热的功效, 其主要有效成分黄酮类化合物可抗菌、抗病毒、抗氧化、降血脂、降血糖等<sup>[5-6]</sup>, 临床上常用于治疗风热、温病、疮、癣等传染病<sup>[7]</sup>; 栀子以泻火除烦、凉血解毒为主要功效, 其主要药用成分提取物栀子苷具有抑制炎症通路、神经保护、保肝利胆等药理作用<sup>[8]</sup>。现代实验研究表明热毒宁注射液对腺病毒-3 (ADV3)<sup>[9]</sup>、人鼻病毒 (N36)<sup>[10]</sup>、禽流感病毒 (H5N1)<sup>[11]</sup>、柯萨奇病毒A16 (CoxA16)、肠道病毒71 (EV71)<sup>[12]</sup>等均具有一定程度的抑制作用。近年来多项临床研究<sup>[13-14]</sup>证实热毒宁注射液能够有效治疗新型冠状病毒肺炎, 在印发的《新型冠状病毒肺炎诊疗方案》(试行第九版)中被国家卫

生健康委员会和国家中医药管理局推荐用于治疗危重型新型冠状病毒肺炎患者<sup>[15]</sup>。由于热毒宁注射液抗病毒、抗炎、镇痛、解热疗效确切, 临床使用率逐年提升, 其药品不良反应/事件 (Adverse Drug Reaction/Event, ADR/ADE) 报道也相应增多<sup>[16-17]</sup>。为探讨热毒宁注射液上市后临床安全性研究特点, 本文全面检索了热毒宁注射液上市以来相关ADR/ADE文献报道进行描述性统计分析, 获取其ADR/ADE发生的相关信息, 为临床安全用药提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料来源与检索策略

通过计算机检索中文期刊全文数据库 (CNKI)、万方数字化期刊全文数据库 (Wan Fang Data)、维普中文科技期刊文献数据库 (VIP)、中国生物医学文献数据库、PubMed、Cochrane Library、Embase与Web of Science共8大数据库。中文检索式以“热毒宁”为主题词, 以“过敏”; OR“副作用”; OR“不良反应”; OR“不良事件”; OR“安全性”筛选中文文献。英文检索词以“reduning”AND“reduning injection”为主题词, 以“allergies”OR“side effects”OR“adverse reations”OR“adverse

events” OR “safety” 筛选英文文献。筛选热毒宁注射液发生ADR/ADE的临床研究相关文献报道, 时间范围为热毒宁注射液上市后至2022年8月31日。检索后根据摘要筛选文献, 剔除非相关性文献, 导出题录并下载全文。

## 1.2 文献资料纳入标准

①临床研究中观察组或对照组中使用热毒宁注射液且有ADR/ADE信息描述; ②热毒宁注射液ADR/ADE的个案报道、临床安全性监测研究等。

## 1.3 文献资料排除标准

①综述性文献、会议论文、新闻报道、药事管理、meta分析、系统评价等; ②研究对象涉及实验动物的文献; ③未确切提及ADR/ADE病例数量的文献; ④ADR/ADE发生情况确定与热毒宁注射液无关的文献; ⑤重复发表的文献; ⑥非以上纳入标准中的其他文献类型。

## 1.4 ADR/ADE相关术语标准化

采用标准术语集对数据记录进行标准化。疾病名称诊断符合ICD的编码或权威参考书籍、指南标准; 药品名称以2020版《中华人民共和国药典》和《中国药品通用名称》(1997年版)为准; 按照WHO MedDRA (The Medical Dictionary for Regulatory Activities) 标准, 对记录的ADR/ADE名称进行术语标准化, 对ADR/ADE进行器官/系统损

害归属; 参考国家不良反应中心推荐的药品ADR/ADE严重程度分级标准, 采用双人双评的原则, 将ADR/ADE发生程度分为轻度、中度、重度三类。

## 1.5 建立ADR/ADE数据库

由2名研究者独立筛选文献、提取资料并交叉核对。如有分歧, 则通过讨论或与第三方协商解决。资料提取内容包括: 文献的研究类型及发表年代, 发生ADR/ADE病例数, 个人药物、食物过敏史, 原患疾病, 联合用药, 用药剂量, 疗程及ADR/ADE临床表现、发生时间、转归时间、严重程度、处理与转归等。根据以上的标准和要求建立可用于分析的热毒宁注射液ADR/ADE文献Excel数据库。

## 1.6 统计学处理

采用描述性分析的方法, 应用SPSS 25.0软件对提取的数据进行统计并描述性分析, 获取热毒宁注射液临床使用相关的安全性信息。

## 2 结果

### 2.1 文献检索流程及结果

初步检索共获得相关文献4175篇, 经逐层筛选, 最终纳入418篇文献, 其中包括临床研究345篇, 个案报告22篇, ADR监测51篇, 文献筛选流程及结果见图1。

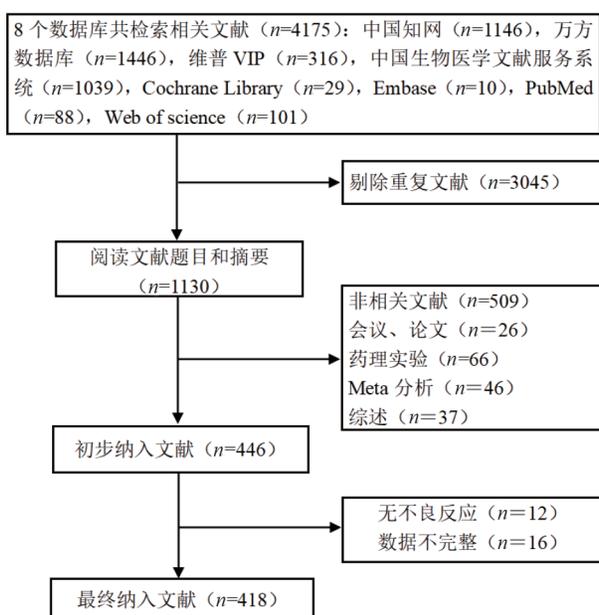


图1 文献筛选流程及结果

## 2.2 ADR/ADE发生总例数

①纳入设有对照组病例的临床研究共计345篇, 报告发生1518例ADR, 病例数29297例; ②纳入个案报道22篇, 共报告32例ADR; ③纳入ADR监测文章51篇, 其中1篇为医院集中监测数据, 4篇为ADR监测中心的数据, 其余46篇均为各个医院的监测数据, 共收集到3742例热毒宁注射液相关ADR。3种类型的热毒宁注射液ADR/ADE报道文献中共计

报告ADR/ADE数量为5292例。

## 2.3 ADR/ADE患者年龄及性别分布情况

在5292例发生热毒宁注射液ADR/ADE患者中, 有3525例对性别有具体描述, 其中男性1980例, 占比56.17%, 女性1545例, 占比43.83%; 有2752例对年龄有具体描述, 最小年龄为1个月, 最大年龄为86岁, 其中占比最多的年龄阶段为9岁以下的患者。患者年龄分布情况详见表1。

表1 ADR/ADE 年龄分布情况 (n=2752)

| 年龄    | 例数/例 | 构成比/%  |
|-------|------|--------|
| ≤9    | 1910 | 69.40  |
| 10~19 | 264  | 9.59   |
| 20~29 | 97   | 3.52   |
| 30~39 | 101  | 3.67   |
| 40~49 | 95   | 3.45   |
| 50~59 | 65   | 2.36   |
| ≥60   | 220  | 7.99   |
| 合计    | 2752 | 100.00 |

## 2.4 ADR/ADE 的原患疾病及药物过敏史分布情况

原患疾病按照国际疾病分类标准编码ICD-10及内科学教材进行分类汇总, 具体的疾病分类及构成比见表2。原患疾病主要涉及呼吸系统疾病

(76.89%)和消化系统疾病(10.62%), 其中494例ADR/ADE患者并未对具体的疾病名称进行描述。此外, 有16篇个案报道提及过敏史情况, 致敏药物主要包括青霉素、克林霉素等抗生素类。

表2 ADR/ADE 原患疾病分布情况 (n=5292)

| 原患疾病类型 | 原患疾病 / 例次   | 例数 / 例 | 构成比 / % |
|--------|---|--------|---------|
| 呼吸系统   | 上呼吸道感染 (1188)、支气管炎 (653)、肺炎 (428)、扁桃体炎 (375)、急性上呼吸道感染 (220)、流行性感冒 (217)、支原体性肺炎 (191)、发热 (121)、疱疹性咽峡炎 (100)、呼吸道感染 (94)、支气管肺炎 (74)、急性毛细支气管炎 (47)、肺部感染 (33)、慢性阻塞性肺疾病 (27)、麻疹合并肺炎 (21)、急性下呼吸道感染 (11)、流行性腮腺炎 (9)、支气管哮喘 (5)、呼吸道合胞病毒肺炎 (5)、冠状病毒病2019 (COVID-19) (4)、登革热 (4)、猩红热 (4)、咳嗽 (4)、肺气肿 (4)、水痘 (2)、哮喘性支气管炎 (1)、大叶性肺炎 (1)、肺结核 (1)、其他 (发热性疾病) (225) | 4069   | 76.89   |
| 消化系统   | 手足口病 (216)、腹泻 (136)、肠炎 (126)、阑尾炎 (4)、急性胆囊炎 (3)、呕吐 (1)、腹痛 (1)、会厌溃疡 (1)、疟疾 (1)、慢性乙型肝炎 (1)、肝损伤 (1)、其他 (71)   | 562    | 10.62   |
| 循环系统   | 传染性单核细胞增多症 (36)、黏膜皮肤淋巴结综合征 [川崎病] (5)、肠系膜淋巴结炎 (5)、颈部淋巴结炎 (3)、慢性心力衰竭 (3)、病毒性心肌炎 (3)   | 55     | 1.04    |

续表 2

| 原患疾病类型 | 原患疾病 / 例次  | 例数 / 例 | 构成比 /% |
|--------|--|--------|--------|
| 神经系统   | 非良性惊厥 (7)、病毒性脑炎 (6)、癫痫 (3)、颅内感染 (2)、脑梗死 (1)、抽搐 (1)   | 20     | 0.38   |
| 免疫系统   | 恶性肿瘤 (11)  | 11     | 0.21   |
| 泌尿系统   | 慢性肾盂肾炎 (2)、肾上腺良性肿瘤 (1)   | 3      | 0.05   |
| 运动系统   | 运动性发育迟缓 (1)  | 1      | 0.02   |
| 其他     | 病毒性咽炎 (36)、急性咽喉炎 (6)、带状疱疹 (4)、咽结膜热 (4)、口腔炎 (4)、大疱性脓疱疮 (3)、疱疹性龈口炎 (3)、化脓性咽炎 (2)、口腔感染 (2)、口腔溃疡 (2)、痛风性关节炎 (2)、皮疹 (1)、荨麻疹 (1)、电解质紊乱 (1)、低钾血症 (1)、乳房肿块 (1)、眼球突出 (1)、声带息肉 (1)、腹股沟疝 (1)、结膜炎 (1)、不详 (494) | 571    | 10.79  |
| 合计     |  | 5292   | 100.00 |

## 2.5 ADR/ADE的用法用量分布情况

在5292例发生热毒宁注射液ADR/ADE患者中, ①共计961例对溶媒有具体描述, 其中932例 (96.98%) 患者均按照药品说明书要求使用规定用量的5%葡萄糖注射液或是0.9%氯化钠注射液, 另外28例 (2.91%) 使用的为10%葡萄糖注射液, 1例 (0.10%) 以5%葡萄糖注射液500 mL进行稀释使用。详见表3。②共计1552例对用量有具体描述, 其中943例 (60.76%) 按照药品说

明书规定用量给药, 601例 (38.72%) ADR记录表述为按照年龄和体重等因素调整用量; 另外, 由于药品说明书中未规定3岁以下婴幼儿用量, 但有8例 (0.52%) 3岁以下婴幼儿每日给予5、6、8 mL不同的剂量都有ADR发生的文献报道。③共计706例对滴速有具体描述, 其中滴速在每分钟30~60滴的占比最高 (96.18%), 另外存在7例 (0.99%) 超药品说明书规定的滴注速度。详见表4。

表3 ADR/ADE 溶媒使用情况 (n=961)

| 与药品说明书对比            | 溶媒         | 例数/例       | 构成比/% | 汇总/例  | 构成比/% |       |
|---------------------|------------|------------|-------|-------|-------|-------|
| 按照说明书要求使用溶媒         | 5%葡萄糖注射液   | 50 mL      | 46    | 4.79  | 932   | 96.98 |
|                     |            | 100 mL     | 224   | 23.31 |       |       |
|                     |            | 150 mL     | 49    | 5.10  |       |       |
|                     |            | 200 mL     | 24    | 2.50  |       |       |
|                     |            | 250 mL     | 166   | 17.27 |       |       |
|                     |            | 100~250 mL | 118   | 12.28 |       |       |
|                     | 0.9%氯化钠注射液 | 100 mL     | 36    | 3.75  |       |       |
|                     |            | 150 mL     | 15    | 1.56  |       |       |
|                     |            | 250 mL     | 132   | 13.74 |       |       |
|                     |            | 100~250 mL | 72    | 7.49  |       |       |
| 5%葡萄糖注射液或0.9%氯化钠注射液 | 250 mL     | 50         | 5.20  |       |       |       |

续表 3

| 与药品说明书对比       | 溶媒        | 例数/例       | 构成比/%  | 汇总/例 | 构成比/%  |      |
|----------------|-----------|------------|--------|------|--------|------|
| 超说明书要求使用<br>溶媒 | 5%葡萄糖注射液  | 500 mL     | 1      | 0.10 | 29     | 3.02 |
|                | 10%葡萄糖注射液 | 100 mL     | 12     | 1.25 |        |      |
|                |           | 250 mL     | 3      | 0.31 |        |      |
|                |           | 100~200 mL | 13     | 1.35 |        |      |
| 合计             |           | 961        | 100.00 | 961  | 100.00 |      |

表 4 ADR/ADE 滴速分布情况 (n=706)

| 与药品说明书对比   | 滴速 / (滴 · min <sup>-1</sup> ) | 例数 / 例 | 构成比 / % | 汇总 / 例 | 构成比 / % |
|------------|-------------------------------|--------|---------|--------|---------|
| 符合说明书要求的滴速 | 10                            | 1      | 0.14    | 699    | 99.01   |
|            | 15                            | 1      | 0.14    |        |         |
|            | 20                            | 1      | 0.14    |        |         |
|            | 30                            | 4      | 0.57    |        |         |
|            | 40                            | 3      | 0.42    |        |         |
|            | 50                            | 1      | 0.14    |        |         |
|            | 60                            | 2      | 0.28    |        |         |
|            | 10~15                         | 1      | 0.14    |        |         |
|            | 15~30                         | 6      | 0.85    |        |         |
|            | 30~60                         | 679    | 96.18   |        |         |
| 超说明书要求的滴速  | > 60                          | 7      | 0.99    | 7      | 0.99    |
| 合计         |                               | 706    | 100.00  | 706    | 100.00  |

## 2.6 发生 ADR/ADE 的时间分布情况

通过对 ADR/ADE 的病例资料分析发现, 有详细 ADR/ADE 发生时间记录的共计 2732 例, 其中 30 min 内发生速发型不良反应的患者有 2019

例 (73.90%), 并且在用药后 5 min 内发生 ADR/ADE 的患者有 225 例 (8.24%), 另外发生迟发型不良反应的患者有 713 例 (26.10%)。详见表 5。

表5 ADR/ADE 发生时间分布情况 (n=2732)

| ADR发生时间类型 | ADR发生时间   | 例数/例 | 构成比/%  | 汇总/例 | 构成比/%  |
|-----------|-----------|------|--------|------|--------|
| 速发型不良反应   | ≤5 min    | 225  | 8.24   | 2019 | 73.90  |
|           | 6~10 min  | 360  | 13.18  |      |        |
|           | 11~20 min | 34   | 1.24   |      |        |
|           | 21~30 min | 1400 | 51.24  |      |        |
| 迟发型不良反应   | 31~60 min | 418  | 15.30  | 713  | 26.10  |
|           | 1~2 h     | 71   | 2.60   |      |        |
|           | 2~4 h     | 52   | 1.9    |      |        |
|           | 4~24 h    | 150  | 5.49   |      |        |
|           | 1~7 d     | 22   | 0.81   |      |        |
| 合计        |           | 2732 | 100.00 | 2732 | 100.00 |

## 2.7 ADR/ADE累及系统及器官与临床表现分布情况

在5292例发生热毒宁注射液ADR/ADE患者中, ADR/ADE的临床表现共计56个, 累及19个器官/系统损害, 累及前3的器官/系统损害分别为

皮肤及其附件损害(46.35%)、胃肠系统损害(29.65%)和全身性损害(9.11%)。同一ADR/ADE病例可出现多种症状累及不同的器官/系统损害, ADR/ADE发生的例次(5717例次)多于纳入的ADR/ADE病例数5292例。详见表6。

表6 ADR/ADE 累及系统及器官与临床表现分布情况 (n=5717)

| ADR累及系统及器官损害 | ADR临床表现  | 例数/例 | 构成比/% |
|--------------|--|------|-------|
| 皮肤及其附件损害     | 皮疹(1640)、瘙痒(667)、斑丘疹(134)、荨麻疹(104)、红斑疹(102)、渗出性红斑(1)、血管神经性水肿(1)、多汗(1)                      | 2650 | 46.35 |
| 胃肠系统损害       | 恶心(566)、呕吐(527)、腹泻(301)、腹痛(237)、口干(64)   | 1695 | 29.65 |
| 全身性损害        | 发热(145)、寒战(140)、过敏样反应(92)、过敏性休克(34)、眶周水肿(32)、苍白(29)、高热(20)、水肿(12)、无力(10)、胸痛(5)、晕厥(1)、不适(1) | 521  | 9.11  |
| 中枢及外周神经系统损害  | 头晕(196)、头痛(96)、抽搐(10)、惊厥(5)、嗜睡(5)、脑膜炎(1)、眩晕(1)   | 314  | 5.49  |
| 心外血管损害       | 潮红(66)、静脉炎(51)   | 117  | 2.05  |
| 心率及心律紊乱      | 心悸(93)   | 93   | 1.63  |
| 呼吸系统损害       | 咳嗽(52)、呼吸困难(28)、喉水肿(2)、哮喘(1)、上呼吸道感染(1)   | 84   | 1.47  |
| 用药部位损害       | 注射部位疼痛(72)   | 72   | 1.26  |

续表 6

| ADR累及系统及器官损害 | ADR临床表现                       | 例数/例 | 构成比/%  |
|--------------|-------------------------------|------|--------|
| 心血管系统一般损害    | 紫绀(46)                        | 46   | 0.80   |
| 白细胞和网状内皮系统异常 | 白细胞减少(19)、粒细胞减少(14)、淋巴细胞增多(3) | 36   | 0.63   |
| 肝胆系统损害       | 谷丙转氨酶升高(15)、肝功能异常(5)          | 20   | 0.35   |
| 血小板和出血,凝血障碍  | 血小板减少(20)                     | 20   | 0.35   |
| 代谢和营养障碍      | 脱水(19)                        | 19   | 0.33   |
| 泌尿系统损害       | 血尿(14)、肾功能异常(1)               | 15   | 0.26   |
| 神经紊乱         | 憋气(6)                         | 6    | 0.10   |
| 红细胞异常        | 贫血(5)                         | 5    | 0.09   |
| 听觉和前庭功能损害    | 耳鸣(2)                         | 2    | 0.03   |
| 视觉损害         | 流泪异常(1)                       | 1    | 0.02   |
| 免疫功能紊乱       | 脓肿(1)                         | 1    | 0.02   |
| 合计           |                               | 5717 | 100.00 |

## 2.8 ADR/ADE的联合用药分布情况

在5292例发生热毒宁注射液ADR/ADE患者中,共计973例对联合用药有详细描述,其中涉及抗生素药634例(65.16%),抗病毒药224例(23.02%),呼吸系统用药64例(6.58%),消化系统用药10例(1.03%)及其他类用药41例(4.21%),总计58种联合药品。详见表7。

## 2.9 ADR/ADE的治疗与转归分布情况

5292例ADR/ADE中有2002例对ADR/ADE的处理及转归预后详细描述,其中,应对措施主要是仅停药并未采取措施(72.00%),其次为立即停药并进行对症治疗(21.00%)。2002例ADR/ADE经处理后均痊愈或好转。详见表8。

表7 ADR/ADE 联合用药分布情况(n=973)

| 药品分类 | 联合用药   | 例数/例 | 构成比/% |
|------|--|------|-------|
| 抗生素药 | 注射用阿奇霉素(241)、注射用头孢美唑钠(54)、注射用头孢地嗪钠(48)、注射用头孢唑肟钠(35)、注射用盐酸克林霉素(35)、注射用头孢曲松钠(25)、注射用头孢硫脒(18)、注射用盐酸头孢替安(17)、注射用头孢唑林钠(17)、注射用美洛西林钠舒巴坦钠(16)、注射用头孢西丁钠(16)、注射用青霉素钠(15)、注射用乳糖酸红霉素(15)、注射用头孢呋辛钠(14)、注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠(14)、注射用阿莫西林钠舒巴坦钠(11)、注射用头孢噻肟钠(7)、注射用头孢他啶(6)、注射用拉氧头孢钠(5)、注射用头孢尼西钠(5)、阿莫西林克拉维酸钾干混悬剂(4)、注射用盐酸头孢甲肟(4)、左氧氟沙星氯化钠注射液(4)、注射用哌拉西林钠他唑巴坦钠(3)、盐酸莫西沙星氯化钠注射液(3)、注射用头孢替唑钠(1)、注射用头孢孟多酯钠(1) | 634  | 65.16 |

续表7

| 药品分类   | 联合用药   | 例数/例 | 构成比/%  |
|--------|--|------|--------|
| 抗病毒药   | 利巴韦林注射液(86)、重组人干扰素 $\alpha$ 1b注射液(68)、注射用单磷酸阿糖腺苷(33)、磷酸奥司他韦胶囊(20)、注射用更昔洛韦(13)、盐酸金刚乙胺糖浆(2)、帕拉米韦氯化钠注射液(1)、注射用阿昔洛韦(1)                   | 224  | 23.02  |
| 呼吸系统用药 | 盐酸溴己新注射液(14)、蒲地蓝消炎口服液(9)、金振口服液(7)、吸入用布地奈德混悬液(7)、盐酸氨溴索注射液(6)、双黄连口服液(4)、孟鲁司特钠片(4)、金叶败毒颗粒(4)、小儿豉翘清热颗粒(3)、小儿肺咳颗粒(3)、疏风解毒胶囊(2)、注射用赖氨匹林(1) | 64   | 6.58   |
| 消化系统用药 | 凝结芽孢杆菌活菌片(8)、藿香正气水(2)  | 10   | 1.03   |
| 其他类用药  | 人血丙种球蛋白(14)、开喉剑喷雾剂(9)、注射用甲泼尼龙琥珀酸钠(8)、裸花紫珠颗粒(3)、注射用氯诺昔康(2)、安宫牛黄丸(2)、复方氨基酸注射液(1)、注射用磷酸肌酸钠(1)、康复新液(1)                                   | 41   | 4.21   |
| 合计     |  | 973  | 100.00 |

表8 ADR/ADE 处理措施分布情况( $n=2002$ )

| ADR处理措施      | 例数/例 | 构成比/%  |
|--------------|------|--------|
| 立即停药, 对症治疗   | 421  | 21.03  |
| 仅停药          | 1444 | 72.13  |
| 未经特殊处理, 继续用药 | 107  | 5.34   |
| 减慢滴速         | 30   | 1.50   |
| 合计           | 2002 | 100.00 |

## 2.10 ADR严重程度分级情况

经统计, 有2569例ADR监测将不良反应报告分为新的、一般、严重三类, 其中新的354例(13.78%)、一般2136例(83.15%)、严重79例(3.08%), 严重ADR的临床表现为过敏性休克、血尿和肝损害等。详见表9。另外, 根据国家

不良反应中心规定的药品ADR严重程度分级, 对662例有详细描述ADR/ADE的处理及转归预后的病例进行ADR严重程度双人评估, 并针对双方不一致的结果进行讨论确定, 其中有365例轻度ADR(55.14%)、255例中度ADR(38.52%)、42例重度ADR(6.34%)。详见表10。

表9 ADR 报告类型情况( $n=2569$ )

| ADR类型 | ADR临床表现         | 例数/例 | 构成比/%  |
|-------|-----------------|------|--------|
| 新的    | 紫绀、心悸、耳鸣等       | 354  | 13.78  |
| 一般    | 皮疹、瘙痒、恶心、呕吐、腹泻等 | 2136 | 83.15  |
| 严重    | 过敏性休克、血尿和肝损害等   | 79   | 3.08   |
| 合计    |                 | 2569 | 100.00 |

表 10 ADR 严重程度分级情况 (n=662)

| ADR严重程度分级 | ADR临床表现      | ADR处理及预后                  | 例数/例 | 构成比/%  |
|-----------|--------------|---------------------------|------|--------|
| 轻度        | 无力、不适、过敏样反应等 | 未经特殊处理, 继续用药或减慢滴速, 最终痊愈   | 365  | 55.14  |
| 中度        | 贫血、血管神经性水肿等  | 立即停药, 对症治疗, 最终痊愈/好转       | 255  | 38.52  |
| 重度        | 呼吸困难、惊厥、抽搐等  | 立即停药并吸氧、注射肾上腺素等抢救措施, 最终好转 | 42   | 6.34   |
| 合计        |              |                           | 662  | 100.00 |

### 3 讨论

#### 3.1 不良反应/事件发生人群的分析

本研究结果显示, 发生热毒宁注射液ADR/ADE以9岁以下儿童占比最高(69.40%)。临床研究表明, 呼吸系统疾病在0~14岁儿童各类疾病顺位中居首位, 肺炎在1~6岁儿童疾病顺位中位居第一位<sup>[18-20]</sup>, 热毒宁注射液在患儿中临床使用频率较高。但儿童的肝脏代谢系统未发育完全, 葡萄糖醛酸结合酶含量低, 肝血流量减少, 代谢能力很差, 导致服用过的药物大多以原形存在; 同时, 在通过肾脏排泄时容易以原形再吸收, 再加上儿童肾脏排泄功能不健全, 所以极易产生药物蓄积性中毒<sup>[21]</sup>。因此, 儿童为发生热毒宁注射液ADR/ADE的高发人群, 可借鉴针对儿童患者建立的热毒宁注射液药物利用评价(Drug Utilization Criteria, DUC)标准<sup>[22]</sup>, 以降低热毒宁注射液ADR/ADE在儿童群体中的发生率。另外, 本研究有16篇个案报道提及过敏史情况, 致敏药物主要为抗生素类。由于中药注射剂成分复杂, 其中的半抗原物质与体内蛋白质结合成全抗原, 从而引起过敏反应。因此, 对于敏感体质患者, 一定要详细询问过敏史和既往用药史, 以做到正确、安全用药<sup>[23]</sup>。

#### 3.2 不良反应/事件超说明书用药的分析

热毒宁注射液ADR/ADE超说明书用药首先表现在适应症方面, 从纳入的文献情况来看, 热毒宁注射液主要用于呼吸系统疾病(76.89%), 但在消化、循环、神经、免疫、泌尿生殖等系统中也存在使用热毒宁注射液的情况, 这些超说明书适应症用药也可能是造成ADR/ADE发生的原因。其次, 表现在溶媒和滴速方面, 根据药品说明

书, 热毒宁注射液以不超过250 mL的5%葡萄糖注射液或0.9%氯化钠注射液稀释后使用, 滴速不超过每分钟60滴。但根据发生ADR/ADE的文献进一步分析可知, 有28例溶媒使用的为10%葡萄糖注射液, 并有1例使用500 mL 5%葡萄糖注射液作为溶媒; 还有7例滴速超过每分钟60滴。有研究学者认为选择不恰当的溶媒及其用量, 混合液中则可能会产生不溶性微粒物质, 进而可能增强药液毒性<sup>[24]</sup>。此外, 滴速过快会引起循环血量增加, 心脏负担加重, 导致心力衰竭和肺水肿, 也会因为药物血药浓度升高过快而导致心悸、胸闷、恶心、呕吐等不良反应的发生<sup>[25-27]</sup>。因此, 临床医师应严格按照药品说明书规定的适应症给药, 严格掌握给药剂量及滴速, 尤其小儿以每分钟30~40滴为好<sup>[28]</sup>。

#### 3.3 不良反应/事件发生时间及联合用药特点的分析

本研究对热毒宁注射液ADR/ADE发生时间进行分析得出, 30 min内产生速发型不良反应的病例数居多, 且在5 min内发生ADR的数量也较多。根据实验研究表明, 热毒宁注射液通过调节细胞内Ca<sup>2+</sup>的浓度, 诱导β-氨基己糖苷酶(β-hex)以及白介素-4(IL-4)等相关炎症介质的产生, 从而引发速发型过敏反应<sup>[29]</sup>。同时, 本研究中有58种联合用药品种, 多为抗生素药、抗病毒药、呼吸系统用药和消化系统用药, 其联合用药种类繁多, 但根据《中药注射剂临床使用基本原则》中明确规定的“严禁混合配伍, 谨慎联合用药”<sup>[30]</sup>, 且在说明书中有关药物相互作用一栏仍是空白。因此, 联合用药也可能导致速发型不良反应的发生。此外, 有报道指出本品与青霉素类、氨基甙类和大环内酯类药物配伍使用时可产生混浊或沉淀<sup>[31-32]</sup>, 因此, 在热

毒宁注射液联合用药时,应先用5%葡萄糖注射液或0.9%氯化钠注射液(50 mL以上)冲洗输液器,或更换新的输液器,并保持一定的时间间隔,以免药物相互作用产生不良反应<sup>[33-34]</sup>。另外,也有一部分患者在使用热毒宁注射液后出现迟发型不良反应,提示在使用该药物时应重点关注首次用药的前30 min,同时后期持续用药也应密切观察,不可掉以轻心,当出现ADR/ADE时应立即采取措施,避免因处理不及时导致药品不良反应的严重程度增强。

### 3.4 不良反应/事件临床表现和累及器官及系统损害的分析

本研究纳入的418篇热毒宁注射液临床安全性文献中收集到5292例ADR/ADE,主要累及皮肤及其附件系统(46.35%)和胃肠系统(29.65%),主要表现为皮疹、瘙痒、恶心、呕吐、腹泻、腹痛等临床症状,这与中药注射剂发生ADR/ADE的普遍临床表现和累及器官及系统损害相一致<sup>[35]</sup>。据徐洪玉等研究学者报道<sup>[36]</sup>发生皮肤药物不良反应涉及的药品种类,中药注射剂仅次于排名第一的抗生素类药物。中药注射剂几乎可以导致各种类型的皮肤黏膜损害,如荨麻疹、风团疹、水疱疹、斑丘疹、红斑疹等<sup>[37]</sup>。据新加坡一家综合医院建立的基于住院患者网络电子药物过敏通知系统显示,皮肤的皮疹是最常见的药品不良反应临床表现<sup>[38]</sup>。世界过敏组织(The World Allergy Organization, WAO)将“药物过敏”定义为是免疫介导的药物超敏反应。药物过敏的机制可能是IgE介导或者是非IgE介导(t细胞介导)的反应<sup>[39]</sup>。由此,有学者认为中药注射剂制备工艺及质量控制标准可能并不完善,注射剂中可能残留的大颗粒、鞣质、大分子蛋白等杂质或许是容易引起致敏的原因<sup>[40-41]</sup>。另外,中药注射剂的原料主要从天然植物中提取而成,其原料质量可能因气候、环境等因素的影响而产生一定差异;同时为保证中药注射剂中有效成分的溶解度得到显著提升,一般需要将聚山梨酯80等增溶剂加入其中,导致临床使用时出现过敏反应。因此,中药注射剂的原、辅料也可能是引起药品ADR/ADE的因素之一<sup>[42]</sup>,提示药品生产企业应完善和加强药品制备工艺及质量控制标准。

### 3.5 发生不良反应/事件严重程度的分析

本研究统计结果显示,热毒宁注射液共计发生79例严重ADR,主要表现为过敏性休克、肝损害和血尿等。现代药理研究<sup>[43-47]</sup>指出,热毒宁注射液中的化学成分主要包括环烯醚萜类、倍半萜类、黄酮类、咖啡酰奎宁酸类及其他类成分,据相关研究证实,倍半萜内酯化合物与神经变性有关,具有引起中枢神经兴奋而导致惊厥的作用<sup>[48]</sup>;黄酮类化合物长期使用可能导致女性内分泌紊乱,产生月经周期不规律、长痤疮等不良反应,严重的还会引起子宫内膜炎症<sup>[49]</sup>,并且黄酮类化合物的诱变性和基因毒性可能会将未诞生的胎儿置于险境<sup>[50]</sup>。其次,方中金银花和栀子中的绿原酸成分具有致敏原作用,可引起严重变态反应,主要表现为心血管及呼吸系统症状(过敏性休克)<sup>[51-53]</sup>,这与热毒宁注射液发生严重不良反应的临床症状类似。同时,根据目前临床研究和实践表明<sup>[54-55]</sup>,在我国引起药物性肝损伤的药物主要为中成药、草药以及抗结核药物。由于我国使用中药治疗疾病历史悠久,更应基于中医辨证论治调整药物类型和剂量,且应中病即止,以避免由于药物使用过量而引起肝损伤的事件发生<sup>[56]</sup>;也有学者认为某些人群可能具有特殊体质或家族遗传倾向。例如,HLA-B\*35:01等位基因是易引起人肝损伤的一个潜在标记物,即使合理使用药物也有发生肝脏损伤的风险<sup>[57]</sup>。因此,提示临床医务工作者使用热毒宁注射液时应密切关注患者,加强药物浓度监测并准备好抢救药品与设备,一旦发生过敏性休克等严重ADR,应立即停药并及时展开救治。

## 4 小结

热毒宁注射液作为中药注射剂大品种代表药品,获取上市后临床安全性信息是保障合理用药的前提。根据本研究的整体结果,通过描述性文献研究可获取热毒宁注射液ADR/ADE的原患疾病、累及系统及器官损害情况、临床表现、发生时间、严重程度、转归及预后情况,可知热毒宁注射液ADR/ADE主要表现为皮疹、瘙痒、恶心、呕吐等临床症状,主要累及皮肤及其附件系统和胃肠系统;发生严重ADR的主要临床表现为过敏性休克、肝损害和血尿等;在发生时间和人群特征上表现为速发型不良反应,儿童为发生热毒宁注射液ADR/

ADE的高发人群；有记录的ADR/ADE转归及预后情况均痊愈或好转。但一部分临床研究、ADR监测研究类型文章中的ADR/ADE发生发展过程的描述不够详细，对ADR/ADE的处理措施、转归时间等信息缺失较多，有待规范临床研究文献中对ADR/ADE发生情况描述的内容，以提高安全性有效信息的获取<sup>[58]</sup>，为药品说明书的修订、医保政策的制定、临床科学合理用药提供有力的安全性循证证据。

#### 参考文献：

- [1] 柏付娟, 赵汗青, 赵旻, 等. 基于网络药理学和分子对接技术探索热毒宁注射液治疗新型冠状病毒肺炎的机制[J]. 沈阳药科大学学报, 2022, 39(4): 464-476.
- [2] 叶小兰, 汤琛琛, 刘慧, 等. 热毒宁注射液通过抑制肺脏炎症细胞浸润和降低细胞因子风暴保护流感小鼠[J]. 中国中药杂志, 2022, 47(17): 4698-4706.
- [3] 王振中, 鲍琳琳, 孙兰, 等. 热毒宁注射液抗甲型H1N1流感病毒作用机制研究[J]. 中草药, 2014, 45(1): 90-93.
- [4] 李海波, 秦大鹏, 葛雯, 等. 青蒿化学成分及药理作用研究进展[J]. 中草药, 2019, 50(14): 3461-3470.
- [5] Wang LN, Jiang Q, Hu JH, et al. Research Progress on Chemical Constituents of *Lonicerae Japonicae Flos*[J]. *BioMed Research International*, 2016, 2016: 8968940.
- [6] 刘晓龙, 李春燕, 薛金涛. 金银花主要活性成分及药理作用研究进展[J]. 新乡医学院学报, 2021, 38(10): 992-995.
- [7] 张仁群, 李仪晴, 刘子怡, 等. 金银花多糖的提取、分离纯化、结构特征和生物活性研究进展[J]. 中华中医药学刊, 2023, 41(5): 155-159.
- [8] 陈冠宁. 栀子的药物成分及药理作用研究进展[J]. 特种经济动植物, 2022, 25(11): 20-22, 32.
- [9] 冯吁珠, 周锋, 黄茂, 等. 热毒宁注射液对腺病毒-3的体外抑制作用[J]. 中国新药与临床杂志, 2007(8): 573-577.
- [10] 冯吁珠, 周锋, 黄茂, 等. 热毒宁注射液对人鼻病毒(N<sub>2</sub>(36))的体外抑制作用[J]. 中国药科大学学报, 2008(3): 262-266.
- [11] 萧伟, 刘涛, 陈仕兰, 等. 热毒宁注射液对禽流感病毒的抑制作用[J]. 中草药, 2009, 40(12): 1943-1945.
- [12] 曹泽曦, 谢雪, 牛莹, 等. 热毒宁注射液组抗CoxA16和EV71病毒活性研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(14): 106-110.
- [13] Xu X, Zhang J, Zheng W, et al. Efficacy and Safety of Reduning Injection in the Treatment of COVID-19: a Randomized, Multicenter Clinical Study[J]. *Annals of Palliative Medicine*, 2021, 10(5): 5146-5155.
- [14] Ma Q, Xie Y, Wang Z, et al. Efficacy and Safety of Reduning Injection as a Treatment for COVID-19 and Its Inhibitory Effect Against SARS-CoV-2[J]. *Journal of Ethnopharmacology*, 2021, 279: 114367.
- [15] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第九版)[J]. 中华临床感染病杂志, 2022, 15(2): 81-89.
- [16] 汪敏慧. 34例热毒宁注射液不良反应报告分析[J]. 世界复合医学, 2020, 6(12): 186-188.
- [17] 葛雯, 李海波, 于洋, 等. 热毒宁注射液化学成分、药理作用及临床应用研究进展[J]. 中草药, 2017, 48(5): 1027-1036.
- [18] Shi T, McAllister D, O'Brien K, et al. Global, Regional, and National Disease Burden Estimates of Acute Lower Respiratory Infections Due to Respiratory Syncytial Virus in Young Children in 2015: a Systematic Review and Modelling Study[J]. *Lancet (London, England)*, 2017, 390(10098): 946-958.
- [19] Liu P, Xu M, He L, et al. Epidemiology of Respiratory Pathogens in Children with Lower Respiratory Tract Infections in Shanghai, China, from 2013 to 2015[J]. *Japanese Journal of Infectious Diseases*, 2018, 71(1): 39-44.
- [20] 曹恩宏, 叶舒婷, 陈秀燕. 2018-2019年台州市0~14岁儿童呼吸系统疾病谱分析[J]. 中国妇幼保健, 2022, 37(3): 501-503.
- [21] 王楠. 特殊人群用药的结果观察分析[J]. 中国医药指南, 2020, 18(2): 12-13.
- [22] 吴庆涛, 赵兴辉, 韩兆欢, 等. 热毒宁注射液药物评价标准的建立与应用[J]. 儿科药学杂志, 2022, 28(11): 25-27.
- [23] 王慧媛, 赵志刚, 陈晓红. 引起过敏性休克死亡的药物及防治[J]. 中国医院用药评价与分析, 2010, 10(6): 567-569.
- [24] 刘欣. 抗肿瘤药物常见的溶媒错误及合理用药效果分析

- [J]. 中国现代药物应用, 2022, 16 (9): 175-177.
- [25] 陈日益. 擅自加快静脉滴速引发大麻烦[J]. 健康生活, 2021 (12): 42-43.
- [26] 王小敏, 谭喜莹. 374份静脉滴注药品说明书中滴速、输液器具及配置时限项标注情况分析[J]. 中国药业, 2021, 30 (13): 19-22.
- [27] 欧阳宇. 中药注射剂溶媒选择和滴速与不良反应的相关性[J]. 黑龙江中医药, 2020, 49 (5): 83.
- [28] 周永红, 吴涤心, 李郁, 等. 热毒宁注射剂不良反应6例报告[J]. 新疆中医药, 2013, 31 (2): 44-47.
- [29] 袁东琴, 姜康, 张宇, 等. 热毒宁注射液速发型过敏反应机制研究[J]. 中南药学, 2022, 20 (7): 1579-1583.
- [30] 刘松青. 从中药注射剂临床使用现状看《中药注射剂临床使用基本原则》的必要性[J]. 中国药房, 2009, 20 (12): 881-883.
- [31] 李源. 热毒宁注射液临床药物配伍禁忌分析[J]. 中国药业, 2014 (19): 71-73.
- [32] 王双艳, 黄德红, 王春国. 热毒宁注射液评价标准的建立与用药合理性评价[J]. 中医学报, 2022, 37 (7): 1479-1483.
- [33] 赵琳, 涂少辉, 陈佳佳, 等. 药师干预下取消对热毒宁注射剂与西药联用冲管的安全性评价[J]. 数理医药学杂志, 2020, 33 (10): 1553-1555.
- [34] 郭如佳. 热毒宁注射液与青霉素类注射剂联用输液不良反应的预防[J]. 中成药, 2013, 35 (11): 2551-2552.
- [35] 刘晓亮, 屈伟, 叶继红. 医院2019-2021年度中药注射剂药品不良反应/不良事件情况分析[J]. 临床合理用药杂志, 2022, 15 (34): 163-166.
- [36] 徐洪玉, 郑磊. 167例住院患者皮肤药物不良反应分析[J]. 中国麻风皮肤病杂志, 2015, 31 (4): 223-224, 226.
- [37] 莫小俊. 2117例药源性皮肤附件损害不良反应报告分析[J]. 中国合理用药探索, 2017, 14 (4): 59-61, 74.
- [38] Thong BY, Leong KP, Tang CY, et al. Drug Allergy in a General Hospital: Results of a Novel Prospective Inpatient Reporting System[J]. Ann Allergy Asthma Immunol, 2003, 90 (3): 342-347.
- [39] Thong BY, Tan TC. Epidemiology and Risk Factors for Drug Allergy[J]. Br J Clin Pharmacol, 2011, 71 (5): 684-700.
- [40] 李炳荣, 沈志纲, 刘燊, 等. 热毒宁注射液致肿瘤患儿重症多形红斑型药疹1例[J]. 儿科学杂志, 2018, 24 (8): 65-66.
- [41] 彭国平, 李存玉. 中药注射剂安全性的分析与思考[J]. 南京中医药大学学报, 2019, 35 (6): 744-751.
- [42] 潘恩. 中药注射剂不良反应的影响因素分析[J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2020, 8 (24): 165-167.
- [43] 李海波, 于洋, 王振中, 等. 热毒宁注射液抗病毒活性成分研究 (I) [J]. 中草药, 2014, 45 (12): 1682-1688.
- [44] 李海波, 于洋, 王振中, 等. 热毒宁注射液化学成分研究 (II) [J]. 中草药, 2015, 46 (11): 1597-1602.
- [45] 李海波, 于洋, 王振中, 等. 热毒宁注射液化学成分研究 (III) [J]. 中草药, 2016, 47 (10): 1643-1649.
- [46] 葛雯, 李海波, 于洋, 等. 热毒宁注射液化学成分研究 (IV) [J]. 中草药, 2017, 48 (15): 3042-3050.
- [47] 葛雯, 李海波, 王振中, 等. 热毒宁注射液解热抗炎活性成分研究 (V) [J]. 中草药, 2019, 50 (17): 4189-4199.
- [48] 徐静, 高玲, 谢永慧, 等. 倍半萜内酯化合物药理作用[J]. 中国热带医学, 2007 (4): 623-624.
- [49] 周宗洲, 张艳萍, 黄婉锋, 等. 超高效液相色谱-串联质谱法同时测定化妆品植物提取物原料中13种黄酮类化合物[J]. 广东化工, 2022, 49 (22): 181-183, 196.
- [50] 路燕, 李军生, 阎柳娟. 过度摄入黄酮的潜在危害[J]. 时珍国医国药, 2009, 20 (12): 3079-3081.
- [51] 帅维维, 朱丹凤, 蒋宝平, 等. 绿原酸对BN大鼠的致敏性研究[J]. 时珍国医国药, 2019, 30 (7): 1566-1568.
- [52] 武晓红, 田智勇, 王焕. 金银花的研究新进展[J]. 时珍国医国药, 2005 (12): 111-112.
- [53] 李钦, 张信岳, 陈国神. 含绿原酸的清热解毒类中药注射剂不良反应及其机理探讨[J]. 中国现代应用药学, 2009, 26 (7): 555-558.
- [54] Zhou Y, Yang L, Liao Z, et al. Epidemiology of Drug-Induced Liver Injury in China: A Systematic Analysis of the Chinese Literature Including 21, 789 Patients[J]. Eur J Gastroen Hepat, 2013, 25 (7): 825-9.
- [55] 朱春雾, 王海南, 袁继丽, 等. 445例药物性肝损伤的

- 临床分析[J]. 临床肝胆病杂志, 2018, 34 ( 2 ) : 354-358.
- [56] Tan K, Yang W, Pang L, et al. Differences in Clinical Characteristics Among 726 Patients with Chinese Herbal Medicine-or Western Medicine-induced Liver Injury[J]. *Medicine*, 2022, 101 ( 32 ) : e29909.
- [57] Yang WN, Pang LL, Zhou JY, et al. Single-nucleotide Polymorphisms of HLA and Polygonum Multiflorum-Induced Liver Injury in the Han Chinese Population[J]. *World J Gastroenterol*, 2020, 26 ( 12 ) : 1329-1339.
- [58] 李春晓, 赵娅, 李学林, 等. 脑心通胶囊上市后临床安全性文献研究[J]. 中国医院药学杂志, 2020, 40 ( 20 ) : 2158-2164.

( 收稿日期 2023年3月20日 编辑 肖妍 )