

# 甲氧氯普胺不良反应中文文献分析

陈世伟, 王长之, 刘超, 陈晓博 (河南省药品评价中心, 郑州 450018)

**摘要** 目的: 探讨甲氧氯普胺导致不良反应的特征及规律, 为临床安全用药提供参考。方法: 以“甲氧氯普胺”或“胃复安”和“安全性”或“不良反应”“副作用”等检索词进行组合, 检索中国知网数据库、万方数据库、维普数据库, 按照设定的文献纳入和排除标准进行筛选, 提取病例信息进行统计分析。结果: 共纳入文献48篇, 提取病例62例。各年龄段男女患者性别分布差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。患者年龄主要集中在15~44岁 (占41.94%), 其次为14岁以下儿童 (占25.81%), 且儿童超剂量用药现象较为普遍。不良反应主要累及中枢及外周神经系统, 主要临床表现为锥体外系反应。结论: 临床应重点关注儿童患者, 避免超剂量用药行为, 并加强对锥体外系反应症状的关注, 避免误诊。生产企业应加强风险研究, 完善说明书中儿童用药年龄及用量等信息, 补充对锥体外系反应的具体临床症状的描述, 为临床安全用药、正确诊疗提供参考。

**关键词:** 甲氧氯普胺; 不良反应; 文献分析

中图分类号: R95 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2020)10-1231-06

doi:10.16153/j.1002-7777.2020.10.017

## Chinese Literature Analysis on Adverse Reactions of Metoclopramide

Chen Shiwei, Wang Changzhi, Liu Chao, Chen Xiaobo (Center for Drug Reevaluation of He'nan, Zhengzhou 450018, China)

**Abstract Objective:** To provide technical support for clinical safe medication by investigating the characteristics and mechanism of adverse reactions induced by metoclopramide. **Methods:** “Metoclopramide”, “safety”, “adverse reaction” and “side effect”, etc. were used as key words to search and retrieve articles in the CNKI database, Wanfang database and VIP Chinese full-text database. The literature was screened according to the established criteria for inclusion and exclusion of documents, and the case information was extracted for statistical analysis. **Results:** A total of 48 articles were included and 62 cases were extracted. There was no significant difference in gender distribution between male and female patients of all ages ( $P > 0.05$ ). The patients were mainly aged 15-44 years old (41.94%), followed by children under 14 years old (25.81%). The phenomenon of overdose medication was rather common in children. ADR mainly involved the central and peripheral nervous system, and the main clinical manifestations were extrapyramidal reactions. **Conclusion:** Clinicians should focus on children patients, avoid overdose medication, and pay attention to symptoms of extrapyramidal reactions so as to avoid misdiagnosis. The manufacturers should strengthen risk research, revise the information about the age and dosage of children's medication in the instruction manual, and supplement the descriptions of specific clinical symptoms of extrapyramidal reactions, so as to provide references for clinical safe medication and correct diagnosis and treatment.

**Keywords:** metoclopramide; adverse drug reaction; literature analysis

基金项目: 河南省科技攻关项目 (编号 192102310421)

作者简介: 陈世伟, 医学博士, 高级工程师; 研究方向: 药品安全监测与评价; Tel: (0371) 65567101; E-mail: csw3000@163.com

甲氧氯普胺别名胃复安、灭吐灵，是一种多巴胺受体拮抗剂，其主要通过抑制延髓催吐化学感受区，从而发挥强大的中枢性止吐作用，临床上用于各种原因引起的恶心、呕吐、食欲不振、消化不良等<sup>[1]</sup>。通过查询国家药品监督管理局（以下简称“国家局”）官方网站<sup>[2]</sup>，共检索到我国批准上市的甲氧氯普胺批准文号123个，均为国产药品，其中原料药批准文号4个，甲氧氯普胺片批准文号99个，盐酸甲氧氯普胺注射液批准文号20个。随着甲氧氯普胺在临床上的大范围应用，其导致不良反应（Adverse Drug Reaction, ADR）的报道不断增加。尽管国家药品不良反应监测中心已在第4期、第66期《药品不良反应信息通报》中提示要警惕甲氧氯普胺（片剂、注射剂）的锥体外系反应，但由于其低廉的价格，部分基层医疗机构仍在广泛使用，死亡病例时有发生<sup>[3-4]</sup>。

通过对河南省药品生产企业风险预警管理平台日常风险信号监测、跟踪发现甲氧氯普胺导致锥体外系不良反应情况较为突出，显示强信号，提示应对该品种所致不良反应进行关注。因此，本文通过对近10年来甲氧氯普胺导致不良反应的文献进行回顾性分析，探讨其不良反应发生规律及临床使用特点，为保障患者用药安全提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料来源

在中国知网（CNKI）数据库、维普资讯网（VIP）数据库以及万方数据库中，以“甲氧氯普胺”或“胃复安”和“安全性”或“不良反应”

“副作用”等检索词进行组合，分别以主题和摘要检索2010—2019年发表的中文文献。

### 1.2 文献纳入/排除标准

纳入标准：干预措施为甲氧氯普胺的文献，研究类型包括随机对照试验（RCT）、临床对照研究、个案报告。

排除标准：不良反应描述不清或未描述的；明确不为甲氧氯普胺引起不良反应的文献；重复发表的文献；二次文献研究；实验研究、综述、摘要类文献。

### 1.3 统计分析方法

利用Excel软件，对纳入文献的相关信息进行提取，并采用回顾性研究方法，按照患者性别、年龄、用法用量、不良反应发生时间、临床表现等进行统计分析。

## 2 结果

按照检索策略初检中文文献921篇，依据文献纳入与排除标准最后筛选出文献48篇，提取病例62例。

### 2.1 性别与年龄

62例病例中，男性29例，占46.77%，女性33例，占53.23%，男女比例为1:1.14。患者年龄最小者为3个月，年龄最大者为88岁，15~44岁患者占比最高（占41.94%），其次为14岁以下儿童患者（占25.81%），第三为65岁以上患者（占17.74%）。各年龄组男、女性别构成比差异无统计学意义（ $P>0.05$ ）。详见表1。

表1 患者年龄、性别分布

年龄 / 岁	男 / 例	女 / 例	合计 / 例	构成比 / %
< 1	2	1	3	4.84
1 ~ 4	1	1	2	3.22
5 ~ 14	6	5	11	17.74
15 ~ 44	14	12	26	41.94
45 ~ 64	3	6	9	14.52
≥ 65	3	8	11	17.74
合计	29	33	62	100.00

注：各年龄组间男女性别构成比比较： $\chi^2=3.608$ ， $P=0.607$ 。

## 2.2 用药原因

62例病例按照用药原因进行统计,有5例未载明用药原因,其余57例病例用药原因与其批准的适应症基本吻合,以各种原因引起的恶心或呕吐为主。其中以上呼吸道感染、腹部不适等原因引起恶

心或呕吐的患者占比最高,占33.87%;其次为胃炎、胃痛、胃溃疡、反流性食管炎导致恶心/呕吐者14例,占22.58%。另外有2例患者因误服甲氧氯普胺导致不良反应的发生,详见表2。

表2 患者用药原因

用药原因	例数	构成比 /%
上呼吸道感染、腹部不适等导致恶心、呕吐	21	33.87
胃炎、胃痛、胃溃疡、反流性食管炎导致恶心/呕吐	14	22.58
饮食不当导致恶心/呕吐	7	11.29
感冒、手术等对症用药导致恶心/呕吐	6	9.68
肿瘤化疗导致恶心/呕吐	4	6.45
妊娠导致恶心/呕吐	3	4.84
误服	2	3.23
不详	5	8.06
合计	62	100

## 2.3 用法用量

32例口服患者中,14岁以下儿童患者9例,单次口服剂量最小为2.5 mg,最大为20 mg,超剂量用药患者6例,占66.67%。

30例肌内或静脉注射患者中,14岁以下儿童患者7例,单次注射剂量最小为3 mg,最大为10 mg,超剂量用药患者5例,占71.43%。详见表3。

## 2.4 ADR发生时间

62例病例中,给药途径不同,ADR发生时间有所不同。32例口服患者ADR发生的时间主要集中在用药12 h后,占68.75%;30例肌内或静脉注射患者ADR发生的时间主要集中于用药12 h内,占73.33%。62例病例中,ADR发生时间最短者为用药后25 s,发生时间最长者为用药后50 d以上。详见表4。

## 2.5 ADR临床表现

62例病例共涉及ADR临床表现 233例次,累及系统-器官排在前2位的分别是中枢及外周神经系统损害(占78.11%)和心率及心律紊乱(占6.44%);主要临床表现为颈项后仰、双眼上翻、抽搐、言语不清、凝视、四肢震颤、行走困难、烦躁、伸舌、口嘴歪斜等锥体外系反应。详见表5。

表3 患者用法用量

给药途径	年龄 / 岁	用量	病例	
口服	< 1	6.6 mg	1	
	1 ~ 4	2.5 mg	1	
	5 ~ 14	5 mg	1	
		10 mg	3	
		15 mg	1	
		20 mg	1	
	≥ 15	不详	1	
5 mg		3		
10 mg		13		
肌内或静脉注射	< 1	不详	7	
		3 mg	1	
		10 mg	1	
	1 ~ 4	5 mg	1	
		5 mg	1	
	5 ~ 14	10 mg	2	
		不详	1	
		≥ 15	10 mg	12
		20 mg	7	
	≥ 15	不详	4	
		合计		62

表4 患者 ADR 发生时间

ADR 发生时间 (T)	病例数 / 例	构成比 /%
T < 30 min	14	22.58
30 min ≤ T < 1 h	7	11.29
1 h ≤ T < 12 h	11	17.74
12 h ≤ T < 1 d	9	14.52
1 d ≤ T < 3 d	8	12.90
3 d ≤ T ≤ 7 d	7	11.29
T > 7 d	5	8.06
不详	1	1.61
合计	62	100.00

表5 ADR 累及系统 - 器官及临床表现

累及系统 - 器官	不良反应临床表现	例次
中枢及外周神经系统损害	颈项后仰 (18)、双眼上翻 (13)、抽搐 (13)、言语不清 (11)、凝视 (9)、四肢震颤 (8)、行走困难 (8)、烦躁 (8)、伸舌 (7)、斜颈 (6)、口嘴歪斜 (6)、四肢僵硬 (6)、头颈部痉挛性往复运动 (5)、震颤 (5)、静坐不能 (4)、意识丧失 (3)、伸舌困难 (3)、颈强直 (3)、头晕 (3)、口唇麻木 (3)、颈部僵硬 (2)、呼之不应 (2)、意识不清 (2)、牙关紧闭 (2)、吞咽困难 (2)、表情呆滞 (2)、口不能闭 (2)、手脚发麻 (2)、舌体发硬 (2)、头部不自主运动 (2)、撇嘴 (2)、头昏 (2)、闭眼障碍 (1)、张口困难 (1)、四肢活动障碍 (1)、舌部疼痛 (1)、神志淡漠 (1)、肌张力增高 (1)、神志障碍 (1)、右手颤抖 (1)、麻痹乏力 (1)、吞咽障碍 (1)、颈部不适 (1)、咬舌 (1)、下颌运动障碍 (1)、头胀 (1)、共济失调 (1)、头痛 (1)	182
心率及心律紊乱	口唇紫绀 (4)、心动过速 (2)、室颤 (2)、心慌 (2)、呼吸骤停 (2)、脉搏微弱 (1)、心律失常 (1)、心房颤动 (1)	15
胃肠系统损害	流涎 (3)、磨牙 (1)、呕吐 (1)、上消化道梗阻 (1)、腹胀 (1)、口角流涎 (1)、恶心 (1)	9
全身性损害	面色苍白 (3)、过敏反应 (2)、过敏性休克 (2)、寒颤 (1)、全身乏力 (1)	9
呼吸系统损害	呼吸困难 (3)、胸闷 (2)、呼吸停止 (1)、会厌水肿 (1)	7
皮肤及其附件损害	出汗 (2)、瘙痒 (1)、红斑 (1)、面色潮红 (1)	5
精神紊乱	嗜睡 (1)、哭闹 (1)	2
泌尿系统损害	尿失禁 (2)	2
视觉障碍	视物模糊 (1)	1
听觉和前庭功能障碍	耳鸣 (1)	1
合计		233

## 2.6 ADR转归

来源于48篇文献的62例病例均有较为详细的诊疗描述, ADR的发生及对ADR的治疗均显示与甲氧氯普胺用药存在较大的关联性。在62例病例中, 有1例患者不良反应结果不详, 7例停药后症状消失, 49例经对症治疗后好转或痊愈, 2例有后遗症, 3例患者抢救无效死亡, 其中1例为过敏性休克<sup>[3]</sup>、1例为严重锥体外系反应及脱髓鞘脑病<sup>[5]</sup>、1例为心律失常<sup>[6]</sup>。

## 3 讨论及建议

### 3.1 ADR与性别、年龄及用法用量

从患者性别分布看, 甲氧氯普胺ADR的发生未见有男女间明显差异, 说明该药ADR无性别的倾向性。从年龄分布看, 各年龄组均有ADR发生, 但主要集中于15~44岁(占41.94%), 可能与该年龄段人群数量大有关。从给药途径看, 口服给药人数略多于注射给药, 这可能与临床上遵循“能口服不注射”用药原则有关。从用药剂量看, 无论是口服给药还是注射给药, 儿童超剂量用药现象较为普遍, 分别占66.67%和71.43%。甲氧氯普胺作为一种多巴胺受体拮抗剂, 易透过血脑屏障, 儿童作为特殊群体, 各项功能器官(肝、肾、血脑屏障等)尚未发育完全, 对药物敏感性高, 极易发生锥体外系反应。加之临床上儿童超剂量用药现象较为普遍, 甲氧氯普胺不良反应的发生又与剂量存在正相关, 加大了儿童使用该药的风险。

从各国监管机构对该药发布的风险提示看, 我国分别在《药品不良反应信息通报(第4期)》<sup>[7]</sup>和《药品不良反应信息通报(第66期)》<sup>[8]</sup>提示要警惕甲氧氯普胺导致的锥体外系反应, 且明确指出儿童使用应当减少剂量; 欧盟药监局(EMA)建议甲氧氯普胺不用于1岁以下儿童, 且明确指出使用时间不应超过5 d, 最大推荐剂量为 $0.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ <sup>[9]</sup>。通过对我国生产企业现用说明书风险提示内容的分析, 在使用时间上仅提示“小儿不宜长期应用”, 未明确具体用药时长; 在用法用量上, 口服制剂说明书提示“5~14岁每次用2.5~5 mg(0.5~1片)”, 注射制剂说明书提示“6岁以下每次 $0.1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ , 6~14岁一次2.5~5 mg(0.25~0.5支)”, 即是否可以理解为“对于口服制剂, 5岁以下儿童禁用; 对于注射制剂, 无禁用限制”。这与注射制剂风险高于口服制剂风险存在矛盾。建议

我国生产企业在说明书中明确儿童具体用药时长, 以及婴幼儿禁用的具体年龄限制。

### 3.2 ADR与发生时间的关系

通过对62例病例分析发现, 给药途径不同, ADR发生时间也有所不同, 通常情况下, 肌内或静脉注射甲氧氯普胺ADR多发生在用药12 h之内, 患者比例高达73.33%, 而口服给药ADR多发生在用药12 h之后, 患者比例高达68.75%。提示临床上在使用甲氧氯普胺时要根据不同剂型对患者采取不同的监护方式, 即对于使用注射制剂的患者要密切关注患者用药12 h内的健康状况, 尤其是用药30 min之内是否有锥体外系反应的典型症状; 而对于使用口服制剂的患者, 临床医护人员针对用药风险问题要与患者进行详细的沟通, 告知患者长期、多次用药后可能出现的不良反应症状, 一旦发生不良反应, 患者要及时就医进行对症治疗。

### 3.3 ADR累及系统-器官及临床表现

从表5可见, 甲氧氯普胺导致的不良反应主要累及系统-器官为中枢及外周神经系统, 其临床主要症状表现为锥体外系反应导致的颈项后仰、双眼上翻、抽搐、言语不清、凝视、四肢震颤、行走困难、烦躁、伸舌、口嘴歪斜等。锥体外系是人体运动系统的组成部分, 主要功能是调节肌张力、肌肉的协调运动与平衡, 其主要依赖于多巴胺和乙酰胆碱的动态平衡来调节。当多巴胺减少或乙酰胆碱相对增多时, 则可出现胆碱能神经亢进的症状, 出现肌张力增高、面容呆板、动作迟缓、肌肉震颤、流涎、强迫性张口、伸舌、斜颈、呼吸运动障碍、吞咽困难、静坐不能、反复徘徊、吸吮、舔舌、咀嚼等锥体外系反应。甲氧氯普胺作为一种多巴胺受体拮抗剂, 削弱了机体多巴胺对锥体外系的抑制功能, 从而使胆碱能神经占优势, 出现锥体外系症状。我国生产企业现用说明书【不良反应】项虽然提示“大剂量长期应用可能因阻断多巴胺受体, 使胆碱能受体相对亢进而导致锥体外系反应(特别是年轻人), 可出现肌震颤、发音困难、共济失调等”风险, 但由于一些基层医生以及患者本人对锥体外系这一术语理解有限, 即使出现了颈项后仰、双眼上翻、抽搐、凝视等典型症状, 在短时间内很难做出是由于使用甲氧氯普胺导致的不良反应, 还是其他疾病导致, 极易引起临床上误诊<sup>[10-13]</sup>, 贻误不良反应治疗最佳时机, 增加患者疾病负担。因

此, 建议生产企业在说明书中增加锥体外系反应的具体症状描述, 为临床医生诊疗提供参考。

#### 参考文献:

- [1] 王宝西. 促胃肠动力药物研究现状及展望[C]//中华医学会儿科学分会消化组, 《中华儿科杂志》编辑委员会. 第十届全国儿童消化系统疾病学术会议论文汇编. 北京: 中华医学会, 2014: 82-89.
- [2] 国家药品监督管理局. 数据查询[EB/OL]. (2019-11-05) [2020-03-10]. <http://app1.sfda.gov.cn/datasearchenda/face3/base.jsp?tableId=25&tableName=TABLE25&title=%E5%9B%BD%E4%BA%A7%E8%8D%AF%E5%93%81&bcId=152904713761213296322795806604>.
- [3] 汪瑞林, 左毅能, 李楨. 胃复安致过敏性休克死亡1例[J]. 中外医学研究, 2012, 10(28): 155.
- [4] 祁盛青. 胃复安肌注致过敏性休克死亡1例[J]. 中国急救医学, 2006, (12): 957.
- [5] 乃海燕, 毕津莲, 李湘斌. 甲氧氯普胺致严重锥体外系反应、脱髓鞘脑病1例[J]. 中国现代应用药学, 2012, 29(4): 375-376.
- [6] 柯尊平, 张宏考, 高爱梅. 甲氧氯普胺致室性心律失常一例并文献复习[J]. 山西医药杂志(下半月刊), 2011, 40(2): 113-114.
- [7] 国家药品不良反应监测中心. 药品不良反应信息通报(第4期): 警惕甲氧氯普胺(片剂、注射剂)的锥体外系反应、警惕鱼腥草注射液引起的不良反应、警惕群体服用碘化油胶丸补碘引起的不良事件、卡马西平片的严重不良反应、安痛定注射液的不良反应[EB/OL]. (2008-06-26) [2020-03-10]. [http://www.cdr-adr.org.cn/drug\\_1/aqjs\\_1/drug\\_aqjs\\_xxtb/200806/t20080626\\_36889.html](http://www.cdr-adr.org.cn/drug_1/aqjs_1/drug_aqjs_xxtb/200806/t20080626_36889.html).
- [8] 国家药品不良反应监测中心. 药品不良反应信息通报(第66期) 警惕甲氧氯普胺引起的锥体外系反应[EB/OL]. (2015-05-24) [2020-03-10]. [http://www.cdr-adr.org.cn/drug\\_1/aqjs\\_1/drug\\_aqjs\\_xxtb/201505/t20150504\\_36825.html](http://www.cdr-adr.org.cn/drug_1/aqjs_1/drug_aqjs_xxtb/201505/t20150504_36825.html).
- [9] European Medicines Agency. European Medicines Agency Recommends Changes to the Use of Metoclopramide [EB/OL]. (2013-07-26) [2020-03-10]. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Press\\_release/2013/07/WC500146614.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2013/07/WC500146614.pdf).
- [10] 何幼英, 任绍学, 刘庆宏. 甲氧氯普胺致锥体外系反应误诊19例分析[J]. 临床误诊误治, 2013, 26(7): 102-103.
- [11] 赵翠丽, 杨以超, 李素勇, 等. 甲氧氯普胺致锥体外系综合征38例误诊原因分析[J]. 临床合理用药杂志, 2012, 5(14): 79-80.
- [12] 任红. 胃复安致锥体外系反应误诊13例分析[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2011, 14(9): 92.
- [13] 孙蕾. 胃复安不良反应误诊2例分析[J]. 中国误诊学杂志, 2011, 11(3): 598.

(收稿日期 2020年3月17日 编辑 邹宇玲)