

山东省 2 256 例防治骨质疏松症的中成药致不良反应报告分析[△]

李 宁^{1*}, 张文瑜², 刘丽红³, 朱 彦³, 路长飞^{4#1}, 王振华^{1#2} (1. 潍坊市中医院临床药学科, 山东 潍坊 261041; 2. 潍坊市中医院肺病二科, 山东 潍坊 261041; 3. 中国中医科学院中医药信息研究所, 北京 100700; 4. 山东省药品不良反应监测中心, 济南 250014)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2025)08-1011-05

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2025.08.024



摘要 目的: 了解防治骨质疏松症的中成药的安全性和用药规律, 为临床安全用药提供参考。方法: 搜集防治骨质疏松症的中成药品种, 检索 2018—2021 年山东省药品不良反应监测中心数据库中上述中成药为首要可疑药物的药品不良反应 (ADR) 报告数据, 进行回顾性分析。结果: 发现有 41 种中成药被作为“怀疑药品”上报 ADR, 涉及相关 ADR 2 256 例, 其中严重的 ADR 60 例; 患者中位年龄为 57 岁, 其中 45~<65 岁的患者最多, 其次为 ≥65 岁的患者; 绝大多数 ADR 发生时间集中于用药后 ≤5 d, 其中发生于用药后 ≤1 d 的最多 (994 例, 占 44.06%); ADR 主要累及胃肠道、皮肤及其附件、神经系统等; 严重的 ADR 以及发生例数排序居前 10 位的 ADR 所涉及的中成药品种均以理血剂、补益剂为主; 出现频率排序居前 3 位的中药类别分别为补虚药、活血化瘀药、祛风湿药, 出现频次较高的中药分别为当归、骨碎补、淫羊藿、熟地黄。结论: 防治骨质疏松症的中成药相对安全, 但是严重的 ADR 也时有发生, 临床应用时应辨证施治, 合理用药, 加强监测, 保障患者用药安全。

关键词 骨质疏松症; 中成药; 药品不良反应; 用药规律

Analysis on 2 256 Reports of Adverse Drug Reactions Induced by Chinese Patent Medicines for Prevention and Treatment of Osteoporosis in Shandong[△]

LI Ning¹, ZHANG Wenyu², LIU Lihong³, ZHU Yan³, LU Changfei⁴, WANG Zhenhua¹ (1. Dept. of Clinical Pharmacy, Weifang Hospital of Traditional Chinese Medicine, Shandong Weifang 261041, China; 2. the Second Dept. of Pulmonary Disease, Weifang Hospital of Traditional Chinese Medicine, Shandong Weifang 261041, China; 3. Institute of Information on Traditional Chinese Medicine, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China; 4. Shandong Provincial Center for Adverse Drug Reaction Monitoring, Jinan 250014, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To investigate the safety and medication patterns of Chinese patent medicines for prevention and treatment of osteoporosis, so as to provide references for safe clinical medication. **METHODS:** The varieties of Chinese patent medicines for prevention and treatment of osteoporosis were collected. The adverse drug reaction (ADR) reports of these drugs as the primary suspect drugs in the database of Shandong Adverse Drug Reaction Monitoring Center from 2018 to 2021 were retrieved for retrospective analysis. **RESULTS:** There were 41 kinds of Chinese patent medicines reported as “suspected drugs”, involving 2 256 cases of ADR, including 60 cases of severe ADR. The median age of patients was 57 years, and the main patients were 45 to <65 years, followed by ≥65 years. The majority of ADR occurred ≤5 d after administration, with the highest incidence occurring ≤1 d after administration (994 cases, 44.06%). ADR mainly involved gastrointestinal tract, skin and its accessories and nervous system. The severe ADR and the top 10 ADR ranked by number of cases were mainly related to blood-regulating prescription and tonic prescription. The top three categories of Chinese patent medicines ranked by frequency were tonic drugs, blood-activating and stasis-resolving drugs and rheumatism-relieving drugs. *Angelicae sinensis radix*, *Drynaria rhizome*, *Epimrui herba* and *Radix rehmanniae preparata* were the top four medicines with the high frequency. **CONCLUSIONS:** Chinese patent medicines for prevention and treatment of osteoporosis are relatively safe, yet severe ADR also occurs. In clinical application, it is necessary to treat according to syndrome differentiation, use

△ 基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (No. 82274684); 山东省中医药科技项目 (No. Q-2022020); 潍坊市中医药科研计划项目 (No. WfZYY2022-4-020)

* 主管药师, 硕士。研究方向: 临床药学。E-mail: scnuln@163.com

通信作者 1: 副主任药师。研究方向: 药品不良反应监测评价。E-mail: 740633737@qq.com

通信作者 2: 主任药师。研究方向: 临床药学。E-mail: 2206611895@qq.com

随着我国人口老龄化程度日益严重,骨质疏松症(osteoporosis,OP)已成为严重影响中老年群体的慢性疾病之一,其是一种比较常见的骨骼系统疾病,由于骨量低、骨组织微结构的损坏,从而导致骨脆性增加,易发生以骨折为特征的全身性骨病^[1]。中医学认为,OP属于“骨枯”“骨痿”以及“骨痹”的范畴,其发病机制与肾密切相关,其次与脾、胃和肝等有关,中医治疗一般以补益肝肾、壮骨、益气健脾等方法为主^[2]。中成药因服用和携带方便、疗效确切等优点,目前已成为治疗OP的重要手段。但是,随着中成药的使用量不断增加,安全性问题也逐渐凸显。鉴于此,本研究对山东省药品不良反应监测中心收集的防治OP的中成药导致的药品不良反应(adverse drug reaction,ADR)报告进行了统计分析,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 资料来源

查阅药品说明书、OP相关防治指南,搜集防治OP的中成药品种。以药品通用名称检索2018—2021年山东省药品不良反应监测中心数据库,收集以上述中成药为首要可疑药物的ADR报告数据。

1.2 方法

利用Excel软件对纳入的防治OP的中成药所致ADR报告进行统计分析,内容主要包括ADR报告的报告类型、关联性、上报机构及报告人职业、患者年龄、性别、ADR转归情况、对原患疾病的影响、ADR发生时间、ADR累及器官/系统和临床表现、怀疑药品的种类及分布情况等。ADR报告累及器官/系统参照《世界卫生组织药品不良反应术语集》进行分类。此外,对ADR报告涉及的所有中成药组方进行统计分析,包括中药分类、使用频次、性味归经等。

2 结果

2.1 ADR报告类型及关联性评价

共发现68种防治OP的中成药。其中有41种中成药被作为“怀疑药品”上报ADR,基本是口服制剂,涉及相关ADR报告2256例;其中,一般的ADR1128例(占50.00%),严重的ADR37例(占1.64%),新的一般的ADR1068例(占47.34%),新的严重的ADR23例(占1.02%);关联性评价为“很可能”的有1205例(占53.41%),“可能”的有907例(占40.20%),“肯定”的有144例(占6.38%)。

2.2 ADR上报机构及报告人职业

2256例ADR中,医疗机构共上报2235例(占99.07%),为报告的上报主体;药品经营企业上报18例(占0.80%);药品生产企业上报2例(占0.09%);个人上报1例(占0.04%)。报告人职业包括医师、护士、药师及其他;其中,医师上报716例(占31.74%),药师上报172例(占7.62%),护士上报62例(占2.75%),其他上报1306例(占57.89%,基本为医疗机构人员,但未写明相关职业)。

2.3 ADR的转归及对原患疾病的影响

2256例患者经过停药或救治处理后,痊愈1444例(占64.01%),好转799例(占35.42%),不详11例(占0.49%),

未好转2例(占0.09%)。ADR的发生对原患疾病的影响不明显的有2227例(占98.71%),致使病程延长的有29例(占1.29%)。

2.4 发生ADR患者的年龄、性别分布

除1例年龄不详及2例性别不详外,其余2253例ADR中,男性患者1150例(占51.04%),女性患者1103例(占48.96%),男女患者之比为1.04:1;中位年龄为57岁(6~99岁),其中45~<65岁的患者最多,其次为≥65岁的患者,见表1。

表1 不同年龄段发生ADR患者的性别分布
[例(%),n=2253]

年龄/岁	男性	女性	合计
6~<15	17(0.75)	7(0.31)	24(1.06)
15~<45	288(12.78)	172(7.63)	460(20.42)
45~<65	527(23.39)	522(23.17)	1049(46.56)
≥65	318(14.11)	402(17.84)	720(31.96)
合计	1150(51.04)	1103(48.96)	2253(100.00)

2.5 ADR发生时间分布

ADR最短发生时间为用药后0~5min,最长为用药后3~12个月;绝大多数ADR发生时间集中在用药后≤5d,其中以用药后≤1d最多(994例,占44.06%),其次为用药后>1~2d(841例,占37.28%),见表2。

表2 ADR发生时间分布(n=2256)

发生时间 (用药后)	一般的 ADR/例	新的一般的 ADR/例	严重的 ADR/例	新的严重的 ADR/例	合计/例 (%)
0~5 min	6	9	0	0	15(0.66)
>5~10 min	17	23	2	0	42(1.86)
>10~20 min	39	42	1	0	82(3.63)
>20~30 min	119	104	0	3	226(10.02)
>30~60 min	122	84	3	1	210(9.31)
>1~2 h	61	64	2	1	128(5.67)
>2~22 h	58	75	2	1	136(6.03)
当日不详	85	66	2	2	155(6.87)
>1~2 d	409	414	10	8	841(37.28)
>2~5 d	136	127	7	3	273(12.10)
>5~7 d	27	22	0	2	51(2.26)
>7~15 d	39	30	3	1	73(3.24)
>15~30 d	6	5	2	0	13(0.58)
>30 d	4	3	3	1	11(0.49)

2.6 ADR累及器官/系统和临床表现

2256例ADR共涉及临床表现3271例次,累及多个器官/系统,主要累及胃肠道、皮肤及其附件、神经系统,见表3。

2.7 严重的ADR涉及的中成药品种及临床表现

共发现60例严重的ADR,涉及活血止痛(软)胶囊、仙灵骨葆胶囊等15个中成药品种,见表4。

2.8 ADR发生例数排序居前10位的中成药品种

2256例ADR中,ADR发生例数排序居前10位的中成药品种主要包括活血止痛(软)胶囊、仙灵骨葆胶囊、接骨七厘片、六味地黄丸等,合计1948例(占86.35%),见表5。

2.9 ADR涉及的中成药组方分析

发生ADR的41种防治OP的中成药,共涉及26首方剂(含单方),包含92味中药和1种提取物,用药频数合计

表 3 ADR 累及器官/系统及临床表现			
累及器官/系统	临床表现 (例次)	合计/例次	构成比/%
胃肠道	恶心(699)、腹痛(311)、胃肠道反应(234)、腹泻(207)、呕吐(204)、腹胀(111)、口干(98)、反酸(69)、腹部不适(93)、食欲减退(58)、烧心(54)、便秘(30)、胃胀(28)、嗝气(27)、胃灼热(25)、消化不良(14)、呃逆(10)、胃炎(7)、大便次数增加(6)、胃肠疼痛(5)、口苦(6)、口腔异味(2)、味觉异常(2)、便秘加重(1)、肠鸣音异常(1)、多饮(1)、恶心想吐(1)、反酸加重(1)、非特异性粪便异常(4)、非特异性胃肠疾病(2)、腹泻加重(1)、黄色水样便(1)、口干加重(1)、排便困难(1)	2 315	70.77
皮肤及其附件	皮疹(246)、瘙痒(227)、荨麻疹(19)、过敏反应(15)、皮肤潮红(13)、局部皮肤发热(6)、过敏性皮炎(5)、局部皮肤反应(4)、风团(2)、紫癜(2)、皮肤发红(2)、面色改变(2)、面色苍白(1)、皮肤变色(1)、皮肤发热(1)、唇肿胀(1)、固定型药疹(1)、局部痤疮(1)、口腔及外阴溃疡(1)、口腔炎症(1)、疱疹(1)、皮肤干燥(1)、皮肤鳞屑干燥灼热感(1)、皮疹加重(1)、水疱(1)、外阴瘙痒(1)	557	17.03
神经系统	头晕(91)、头痛(46)、失眠(10)、头晕目眩(8)、局部麻木(6)、嗜睡(6)、烦躁(4)、口周麻木(4)、抽搐(3)、头部不适(2)、多梦(1)、感觉不适(1)、惊厥(1)、局部颤抖(1)、偏头痛(1)、舌麻木(1)、血管迷走神经性晕厥(1)、言语不清(1)	188	5.75
全身	乏力(28)、面部水肿(12)、发热(5)、水肿(5)、出汗(4)、外周水肿(4)、下肢肿胀(2)、多汗(2)、不适(2)、盗汗(1)、冷汗(1)、发冷(1)、高热(1)、寒战(1)、踝部水肿(1)、全身肿胀(1)、上肢肿胀(1)、手肿胀(1)、四肢无力(1)、腿无力(1)、体温低(1)、畏寒(1)	77	2.35
呼吸系统	胸闷(15)、呼吸困难(11)、咳嗽(4)、憋气(3)、气喘(1)、喘息(1)、呼吸音异常(1)、血氧饱和度降低(1)	37	1.13
心血管系统	心慌(11)、心悸(7)、血压升高(5)、血压降低(1)、心动过速(1)、胸部不适(1)、血管扩张(1)	27	0.83
肌肉骨骼	疼痛(6)、腰痛(3)、疼痛加重(1)、关节疼痛(2)、背痛(1)、肌肉疼痛(1)、下肢酸胀(1)	15	0.46
眼部	眼睑水肿(5)、眶周水肿(2)、眼痛(2)、眼异常(1)、结膜充血(1)、视力异常(1)、视物模糊(1)	13	0.40
泌尿系统	尿色异常(3)、尿液异常(2)、尿频(2)、尿急(1)、尿痛(1)、小便困难(1)、夜尿增多(1)	11	0.34
血液系统	鼻腔出血(3)、血尿(3)、牙龈出血(2)、便血(1)、咳血(1)	10	0.31
肝胆系统	肝功能异常(5)、肝损害(3)、丙氨酸转氨酶升高(1)	9	0.28
生殖系统	阴茎异常勃起(4)、月经过多(3)、遗精(1)	8	0.24
其他	面部不适(1)、牙周病(1)、咽喉不适(1)、咽喉干涩(1)	4	0.12
合计		3 271	100.00

表 4 严重的 ADR 涉及的中成药品种及临床表现

药品名称	严重的 ADR/例	临床表现 (例次)	
		严重的	新的严重的
活血止痛(软)胶囊	22	皮疹(3)、斑丘疹(1)、瘙痒(4)、头晕(1)、面部水肿(2)、发热(1)、呕吐(3)、恶心想吐(2)、腹痛(6)、腹泻(3)、呼吸困难(2)、血尿(1)	视力异常(1)、皮肤干燥(1)、反酸(1)、小便困难(1)、腰痛(1)、局部麻木(1)、憋气(1)、呼吸音异常(1)、血压升高(1)
仙灵骨葆胶囊	15	皮疹(3)、丘疹(1)、瘙痒(1)、腹痛(1)、腹泻(1)、恶心想吐(2)、食欲减退(1)、肝损伤(2)、肝功能异常(2)、丙氨酸转氨酶升高(1)	呼吸困难(2)、憋气(1)、喘息(1)、多汗(1)、收缩期血压升高(1)、心动过速(1)、血氧饱和度降低(1)、心悸(1)、胸闷(1)、血尿(1)
活血止痛片	5	皮疹(3)、瘙痒(1)、心悸(1)、呼吸困难(1)、头晕(1)	—
接骨七厘片	5	瘙痒(2)	荨麻疹(2)、皮疹(1)、腹部不适(1)、血管迷走神经性晕厥(1)
接骨七厘丸	2	瘙痒(1)	皮疹(1)、胸闷(1)、呼吸困难(1)
六味地黄丸	2	红斑性皮疹(1)、腹泻(1)	水疱(1)、面色苍白(1)、血压降低(1)、体温低(1)
骨疏康胶囊	1	—	皮疹(1)、瘙痒(1)
骨松宝颗粒	1	皮疹(1)、瘙痒(1)	—
活血止痛散	1	—	高热(1)、惊厥(1)
接骨七厘散	1	—	呕吐(1)、恶心想吐(1)
金匮肾气丸	1	—	红斑丘疹(1)、口腔及外阴溃疡(1)、畏寒(1)
金天格胶囊	1	固定型药疹(1)	—
金乌骨通胶囊	1	—	肝损伤(1)
强骨胶囊	1	—	皮疹(1)
生骨胶囊	1	—	斑丘疹(1)、瘙痒(1)

注：“—”表示未出现相关临床表现。

表 5 ADR 发生例数排序居前 10 位的中成药品种

药品名称	一般的 ADR/例	新的一般的 ADR/例	严重的 ADR/例	新的严重的 ADR/例	合计/例	占 ADR 总例数的比例/%
活血止痛(软)胶囊	503	368	14	8	893	39.58
仙灵骨葆胶囊	268	141	11	4	424	18.79
接骨七厘片	61	136	2	3	202	8.95
六味地黄丸	44	70	1	1	116	5.14
金天格胶囊	58	38	1	0	97	4.30
接骨七厘丸	12	50	1	1	64	2.84
恒古骨伤愈合剂	29	21	0	0	50	2.22
骨松宝颗粒	17	27	1	0	45	1.99
六味地黄丸(浓缩丸)	18	12	0	0	30	1.33
骨愈灵胶囊	12	15	0	0	27	1.20

253 次。其中,出现频次≥5 次的中药有 17 种,见表 6。出现频次最高的中药为当归和骨碎补(均为 11 次),其次为淫羊藿(10 次)、熟地黄(9 次)。药性(合计 92 次)以温性为主(40 次,占 43.48%),其次为平性(25 次,占 27.17%);药味(合计 144 次)以甘味为主(48 次,占 33.33%),其次为苦味(36 次,占 25.00%);归经(合计 222 次)则主要为肝经(61 次,占 27.48%)、肾经(47 次,占 21.17%)、脾经(39 次,占 17.57%)。可见,防治 OP

的中成药组方主要使用温平、甘味及入肝、肾经的药物。药物功效(合计 92 次)方面,补虚药的出现频率最高(29 次,占 31.52%),其次为活血化瘀药(19 次,占 20.65%)、祛风湿药(11 次,占 11.96%);补虚药中,补阳药、补气药的使用最为频繁。

3 讨论

3.1 ADR 基本情况分析

2 256 例防治 OP 的中成药相关 ADR 中,男女患者之比为

表 6 防治 OP 常用中药的出现频次及性味归经
(出现频次≥5 次)

中药名称	出现频次/次	药味	药性	归经
当归	11	甘、辛、苦	温	肝、心、脾
骨碎补	11	苦	温	肝、肾
淫羊藿	10	辛、甘	温	肝、肾
熟地黄	9	甘	微温	肝、肾
续断	8	辛、苦	温	肝、肾
自然铜(煅)	8	辛	平	肝
醋没药	7	辛、苦	平	肝、心、脾
醋乳香	7	辛、苦	温	肝、心、脾
三七	7	甘、微苦	温	肝、胃
补骨脂	6	辛、苦	温	肾、心包、脾、胃、肺
酒大黄	6	苦	寒	胃、脾、大肠、肝、心
硼砂	6	甘、咸	凉	肺、胃
土鳖虫	6	咸	寒	肝
川芎	5	辛	温	肝、胆
丹参	5	苦	微寒	心、肝
杜仲	5	甘	温	肝、肾
黄芪	5	甘	微温	肝、肾、脾、肺

1.04 : 1,中位年龄为 57 岁,其中 45~<65 岁患者最多,其次为≥65 岁患者,这可能与随着年龄增长,生理机能减退,从而导致药物在体内的药动力学特性发生变化等有关^[3-4]。另外,根据 2022 年的《国家统计年鉴》,截至 2021 年底,我国 60 岁以上人口约占总人口的 18.7%;65 岁以上人口约占总人口的 14.2%^[5]。2018 年 10 月,国家卫生健康委公布的首个我国 OP 流行病学调查结果显示,50 岁以上人群的 OP 患病率为 19.2%,其中女性为 32.1%,男性为 6.0%;65 岁以上人群的 OP 患病率达 32.0%,其中女性为 51.6%,男性为 10.7%。因此,也可能与我国人口老龄化程度日益严重,以及中老年人 OP 患病率较高,从而导致中老年人群使用中成药数量增加有关。虽然男性的 OP 患病率明显低于女性,但是 ADR 中涉及的男性患者数略多于女性患者,可能与男性患者滥用补益药以及生活习惯等有关。

3.2 ADR 发生时间

本研究发现,防治 OP 的中成药相关 ADR 可发生在用药后数秒,也可能在用药后数月才发生,绝大多数 ADR 发生时间集中在用药后≤5 d,其中以用药后≤1 d 最多(占 44.06%),其次为用药后>1~2 d(占 37.28%);ADR 最快发生于用药后 0~5 min,最慢发生于用药后 3~12 个月,与既往研究中的中药相关 ADR 发生特点、规律基本一致^[6]。因此,建议在开始使用该类中成药时,就严密监测患者用药后的反应,尤其在首次应用 1 d 内这个时间段应加强监测。此外,还应注意长期服用该类中成药患者的随访工作,其发生情况如何,目前往往会被忽视。

3.3 ADR 累及器官/系统及临床表现

防治 OP 的中成药相关 ADR 主要累及胃肠道、皮肤及其附件、神经系统,其中前 2 位器官/系统与《国家药品不良反应监测年度报告(2023 年)》一致^[7]。说明该类中成药与其他所有药品一样,其 ADR 主要为胃肠道反应、过敏反应等。生物碱类为一类含氮有机化合物,普遍存在于各科植物中,能够兴奋胆碱能神经系统,具有促使胃肠道平滑肌收缩、加快胃肠道蠕动、增强唾液腺分泌等作用^[8]。中药中的皂苷类(如黄酮类)、蒽醌类、毒蛋白类等成分亦可刺激胃肠道,引起胃肠道毒性^[9]。此外,使用者可能存在个体差异,对中药比较敏感,初次服用中药会导致胃肠道不适应,并且疾病因素(胃肠道疾病,如肠梗阻、食管狭窄、胃炎等)、服药时机、服用方法错误等

都可能引起消化道反应。中药成分复杂,往往含有鞣质、蛋白质、淀粉等化学成分,这些成分进入人体后,在一些特殊条件下,可以诱发过敏反应和热原反应。有基础疾病的人群易发生过敏类 ADR,如肿瘤、感染、变态反应性疾病以及自身免疫性疾病等,以上疾病均可能改变患者体内的免疫状态,相对而言较容易导致严重的过敏反应^[10]。因此,存在药物过敏史以及免疫状态改变的患者,应慎用防治 OP 的中成药,在用药过程中应密切关注自身状况变化,一旦发现 ADR,立即停用相关药物,必要时应对症治疗。

3.4 ADR 涉及的中成药品种

本研究中,严重的 ADR 有 60 例,涉及活血止痛胶囊(片、散)、仙灵骨葆胶囊、接骨七厘片(丸、散)等 15 个中成药品种;所有 ADR 中,ADR 发生例数排序居前 10 位的中成药品种包括活血止痛(软)胶囊、仙灵骨葆胶囊、接骨七厘片(丸)、六味地黄丸等。两者均以理血剂、补益剂为主,《国家药品不良反应监测年度报告(2023 年)》中提及上述 2 类中成药 ADR 发生例次数排序居前 5 位,其中活血化瘀类中药的报告数量依然居首位^[7]。

活血化瘀类中药为临床常用药,但该类中药普遍存在成分复杂、有效成分尚未确定、化学性质不稳定等问题,极易出现不良反应;中医讲究辨证论治,中药具有一定的偏性,用药不合理或者患者自身原因等可诱导发生多种不良反应,导致患者生理功能发生改变,严重者甚至出现生命威胁,如肝肾功能损伤、溶血及变态反应等^[11]。活血止痛胶囊(片、散)、接骨七厘片(丸、散)均属于活血化瘀类中成药,主要用于 OP 血瘀气滞证。本研究中,活血止痛胶囊(片、散)导致的新的严重的 ADR,如小便困难、腰痛、视力异常、局部麻木等,在其药品说明书中均未载明,亦未见文献报道,加之发现严重的血尿不良反应,故临床应用中应加强对活血止痛胶囊(片、散)所致泌尿系统、神经系统不良反应的监测。

有文献报道,接骨七厘片导致消化道出血和过敏性休克^[12-13]。而本研究中亦发现严重的腹部不适、恶心呕吐、瘙痒、荨麻疹、皮疹、胸闷、呼吸困难等临床表现,因此,需警惕消化道出血和过敏性休克的发生。另外,发现 1 例接骨七厘片导致的血管迷走神经性晕厥。血管迷走神经性晕厥的发病机制与 Bezold-Jarisch 反射、儿茶酚胺、神经递质等因素有关,从而导致血管舒张,血压升高,最终诱发晕厥^[14]。临床常见患者站立或坐着时突然昏厥,或出现短暂的头晕、注意力不集中、听力下降、呕吐、出汗和站立困难等症状。因此,对于存在各种基础疾病的老年患者,应格外注意上述临床症状,防止晕厥后导致严重不良后果的发生。

仙灵骨葆胶囊组方中含淫羊藿、续断、补骨脂、地黄、知母和丹参,具有滋补肝肾、接骨续筋、强身健骨的功效,用于 OP、骨折、骨关节炎、骨无菌性坏死等。仙灵骨葆胶囊的君药为淫羊藿,其主要成分是淫羊藿苷,有研究发现,淫羊藿苷对小鼠具有肝毒性,且具有长期毒性,但也提示临床剂量下用药相对安全^[15-17]。补骨脂素、异补骨脂素是中药补骨脂的主要活性成分,同时上述 2 种成分也可导致肝毒性^[18]。文献报道,对于肝功能异常的患者,建议仙灵骨葆制剂使用周期尽量控制在 14 d 为宜,为防止体内蓄积,待血药浓度下降后再行下个周期的治疗^[19]。

3.5 ADR 所涉及中成药的组方分析

本研究所涉及的治疗 OP 的中成药组方中,出现频次最高

的中药为当归和骨碎补,其次为淫羊藿、熟地黄;所用药物大多数属于补虚药、活血化瘀药;防治 OP 的中成药组方主要使用温平、甘味及入肝、肾经的药物。26 首方剂、93 味中药中,出现频率排序居前 3 位的中药类别分别为补虚药、活血化瘀药、祛风湿药。补虚药可以有效改善 OP 患者的骨密度,其临床疗效及安全性均优于西医疗法^[20],但是长期使用亦会存在用药安全风险。另外,有研究统计了《本草纲目》中所记载的祛风湿药,在 92 味有毒性记载的中药中,有毒性的中药有 22 种(占 23.91%)^[21]。因此,临床用药过程中必须谨慎。

综上所述,治疗 OP 的中成药相关 ADR 主要发生于中老年人,临床表现以胃肠道损害、皮肤及其附件损害较为常见,发生例数较高的 ADR 以及严重的 ADR 中涉及的中成药以理血剂、补益剂为主,出现频率排序居前 3 位的中药类别分别为补虚药、活血化瘀药、祛风湿药。虽然中成药相对安全,ADR 较少,但是严重的 ADR 也时有发生,故仍应辨证施治,合理用药,加强监测,保障患者用药安全。

参考文献

[1] 《中国老年骨质疏松症诊疗指南 2023》工作组,中国老年学和老年医学学会骨质疏松分会,中国医疗保健国际交流促进会骨质疏松病学分会,等. 中国老年骨质疏松症诊疗指南(2023)[J]. 中华骨与关节外科杂志, 2023, 16(10): 865-885.

[2] 葛继荣,陈可,王和鸣. 原发性骨质疏松症的中医辨证分型研究[J]. 福建中医学院学报, 2005, 15(1): 9-11.

[3] CHISAKI Y, AOJI S, YANO Y. Analysis of adverse drug reaction risk in elderly patients using the Japanese adverse drug event report (JADER) database[J]. Biol Pharm Bull, 2017, 40(6): 824-829.

[4] 邹林珂,闫峻峰,兰姗,等. 2013—2019 年四川省老年患者药品不良反应的回顾性分析[J]. 中国药房, 2020, 31(22): 2757-2762.

[5] 国家统计局. 中国统计年鉴[M]. 北京: 中国统计出版社, 2022: 2-8.

[6] 许多,高小明,贾淑娟,等. 中药不良反应发生特点与规律研究[J]. 辽宁中医药大学学报, 2015, 17(4): 62-64.

[7] 国家药品监督管理局. 国家药品不良反应监测年度报告(2023 年)

[EB/OL]. (2024-03-26)[2025-02-08]. https://www.cdr-adr.org.cn/drug_1/aqjs_1/drug_aqjs_sjbg/202403/t20240326_50614.html.

[8] 袁满,高建平,汪选斌,等. 中药毒理研究进展[J]. 亚太传统医药, 2024, 20(1): 225-232.

[9] 李勇. 中药毒性及减毒方法研究进展[J]. 海峡药学, 2019, 31(9): 45-48.

[10] 倪秀一,李智,李汶泽,等. 中药制剂致过敏类不良反应的研究进展[J]. 药物评价研究, 2023, 46(8): 1802-1809.

[11] 林丽彬. 活血化瘀中药临床应用不良反应分析[J]. 海峡药学, 2021, 33(9): 203-204.

[12] 李子荣. 接骨七厘片致下消化道出血 8 例[J]. 医药导报, 2012, 31(6): 817-818.

[13] 高晓,高攀峰. 接骨七厘片引起过敏性休克 1 例[J]. 中国现代医药杂志, 2005, 7(3): 20.

[14] 张琦,田雨,金婧,等. 成人血管迷走神经性晕厥研究进展[J]. 中国现代医生, 2023, 61(5): 102-105.

[15] 王琴,张盼阳,袁晓美,等. 淫羊藿不同提取物的小鼠长期毒性研究[J]. 中国药物警戒, 2018, 15(2): 65-69.

[16] 王丹,贾德贤,李真真,等. 淫羊藿的安全性评价与风险控制措施探讨[J]. 中国中药杂志, 2019, 44(8): 1715-1723.

[17] 牛红妹. 淫羊藿苷急性毒性试验研究[J]. 神经药理学报, 2018, 8(2): 40-41.

[18] ZHANG C, ZHAO J Q, SUN J X, et al. Psoralen and isopsoralen from *Psoraleae Fructus* aroused hepatotoxicity via induction of aryl hydrocarbon receptor-mediated CYP1A2 expression [J]. J Ethnopharmacol, 2022, 297: 115577.

[19] 彭时雨,谢雁鸣,王志飞,等. 基于真实世界 SRS 数据的仙灵骨葆制剂不良反应特点分析[J]. 中国中药杂志, 2020, 45(10): 2316-2321.

[20] 匡浩铭,杨张琪,院一蔚,等. 补虚药治疗骨质疏松症的有效性及安全性 Meta 分析[J]. 中医导报, 2022, 28(4): 119-123, 130.

[21] 曾聪彦,曹海丽,戴卫波,等. 《本草纲目》祛风湿药研究之发现[J]. 时珍国医国药, 2018, 29(12): 3018-3020.

(收稿日期:2025-02-08 修回日期:2025-03-21)

(上接第 1010 页)

[18] 童珊珊,闵苏. 新型镇静药瑞马唑仑的临床研究进展[J]. 中国新药与临床杂志, 2021, 40(5): 351-355.

[19] AHMER W, IMTIAZ S, ALAM D M, et al. Remimazolam versus propofol for sedation in gastrointestinal endoscopy and colonoscopy within elderly patients: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Eur J Clin Pharmacol, 2024, 80(4): 493-503.

[20] TERRES M T, ASSIS M L, DA SILVEIRA C B, et al. Remimazolam versus propofol for endoscopy sedation in elderly patients: a systematic review, meta-analysis and trial sequential analysis[J]. Minerva Anesthesiol, 2024, 90(9): 775-784.

[21] DONG L Y, SUN T Z, YANG J C, et al. Remimazolam has similar anesthetic effect and superior safety compared to propofol in elderly patients: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. World J Surg, 2024, 48(9): 2262-2272.

[22] NAKAI T, KAKO E, OTA H, et al. Remimazolam anaphylaxis in a patient not allergic to brotizolam: a case report and literature review [J]. BMC Anesthesiol, 2024, 24(1): 204.

[23] HU K, XIANG Q, WANG Z, et al. Effects of vitamin D receptor,

cytochrome P450 3A, and cytochrome P450 oxidoreductase genetic polymorphisms on the pharmacokinetics of remimazolam in healthy Chinese volunteers[J]. Clin Pharmacol Drug Dev, 2021, 10(1): 22-29.

[24] SONG S W, KIM S, PARK J H, et al. Post-induction hypotension with remimazolam versus propofol in patients routinely administered angiotensin axis blockades: a randomized control trial [J]. BMC Anesthesiol, 2023, 23(1): 219.

[25] 吴文字,唐碧雨,吴建茹,等. FAERS 数据库建设与应用启示[J]. 中国药业, 2023, 32(17): 1-4.

[26] HASUSHITA Y, NAGAO M, MIYAZAWA Y, et al. Cardiac arrest following remimazolam-induced anaphylaxis: a case report[J]. A A Pract, 2022, 16(9): e01616.

[27] 瑞马唑仑临床应用专家指导意见专家组. 瑞马唑仑临床应用专家指导意见[J]. 国际麻醉学与复苏杂志, 2023, 44(6): 561-566.

[28] 张运周. 成人继发性中枢性肺泡通气不足综合征[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2013, 15(11): 1231-1232.

[29] KEMPENAERS S, HANSEN T G, VAN DE VELDE M. Remimazolam and serious adverse events: a scoping review[J]. Eur J Anaesthesiol, 2023, 40(11): 841-853.

(收稿日期:2024-12-27 修回日期:2025-03-27)