

# 68 211 张丹红注射液处方专项点评与分析<sup>△</sup>

张天娇\*,李雪,陈潮,丁楠,刘一枢,郑培永,杨铭<sup>#</sup>(上海中医药大学附属龙华医院一期临床研究室,上海 200030)

中图分类号 R932 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2023)01-0112-05

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2023.01.023



**摘要** 目的:了解该院住院处方中丹红注射液的使用情况,为临床用药提供参考,以提高处方质量以及用药的安全性、有效性。方法:从该院信息系统中抽取2018年1月至2022年2月使用丹红注射液的住院处方68 211张,使用该院自主研发的处方分析系统PA 2.1,对处方基本信息、临床诊断以及联合用药等进行专项点评。结果:68 211张住院丹红注射液处方中,不适宜处方共3 038张(占4.45%),主要包括重复用药处方(3 018张,占4.42%)以及违反配伍禁忌处方(20张,占0.03%);潜在风险处方共5 097张(占7.47%),主要体现在潜在的药物相互作用。结论:该院丹红注射液的使用基本合理,但应防止处方中重复用药及配伍禁忌等问题,同时应注意其与高危药物联合应用时的药学监护工作,以促进合理用药。

**关键词** 丹红注射液;处方专项点评;联合用药;药物相互作用

## Special Review and Analysis on 68 211 Prescriptions of Danhong Injection<sup>△</sup>

ZHANG Tianjiao, LI Xue, CHEN Chao, DING Nan, LIU Yishu, ZHENG Peiyong, YANG Ming (Phase I Clinical Laboratory, Longhua Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200030, China)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE:** To investigate the application of Danhong injection in inpatient prescriptions of the hospital, and to provide reference for clinical medication, so as to improve the quality of prescription and safety and effectiveness of medication. **METHODS:** From Jan. 2018 to Feb. 2022, 68 211 inpatient prescriptions of Danhong injection were extracted from the information system of the hospital. The prescription analysis system PA 2.1 independently developed by the hospital was used to perform special review on basic prescription information, clinical diagnosis and drug combination. **RESULTS:** Of the 68 211 prescriptions of Danhong injection, there were 3 038 inappropriate prescriptions (4.45%), mainly for repeated medication prescriptions (3 018 prescriptions, 4.42%) and incompatible prescriptions (20 prescriptions, 0.03%). There were 5 097 potential risk prescriptions (7.47%), mainly reflected in potential drug interactions. **CONCLUSIONS:** The application of Danhong injection in the hospital is basically reasonable, yet the problems such as repeated medication and incompatibility should be prevented. Meanwhile, attention should be paid to the pharmaceutical care when Danhong injection is used in combination with high-risk drugs to promote rational drug use.

**KEYWORDS** Danhong injection; Special prescription review; Drug combination; Drug interaction

随着中医药事业的发展以及提取分离技术的不断提高,中药注射剂的品种也在不断增加。相较于传统中药,中药注射剂有着生物利用度高、起效迅速等特点,近年来在临床上的使用愈加广泛。《妇人明理论》中记载,“一味丹参散,功同四物汤”,可见丹参活血祛瘀功效之显著,其与红花配伍而制成的丹红注射液(Danhong injection, DHI)在临床上常被用于治

疗冠心病、心肌梗死、缺血性脑病等疾病<sup>[1-2]</sup>。但是,包括DHI在内的中药注射剂所致不良反应时有发生。2021年的国家药品不良反应检测年度报告显示,全国上报的196.2万份药品不良反应/事件中,中药占比为13%,注射剂占比为55.3%;注射剂总体报告中,中药注射剂所占比例为6.4%<sup>[3]</sup>。任晓蕾等<sup>[4]</sup>关于中药注射剂致药品不良反应报告的分析结果显示,DHI致药品不良反应病例数居前3位。为了提高用药的安全性和有效性,本研究对我院DHI相关处方进行专项点评和回顾性分析,现报告如下。

### 1 资料与方法

采用我院自主研发的处方分析系统PA 2.1(软著登记号:2017SR012498)<sup>[5]</sup>,从医院信息系统中抽取2018年1月1日

<sup>△</sup> 基金项目:国家中医药管理局中医药循证能力建设项目(No. 1749);上海市自然科学基金项目(No. 22ZR1462100);上海中医药大学附属龙华医院第二批科研人才培养计划项目(No. RC-2020-02-04)

\* 硕士研究生。研究方向:临床药理学。E-mail:zhangtj123@126.com  
<sup>#</sup> 通信作者:主任药师。研究方向:临床药理学。E-mail:yangpluszhu@sina.com

至 2022 年 2 月 28 日使用 DHI 的住院患者处方共 68 211 张, 涉及患者 5 875 例。依据《上海市医疗机构处方点评工作管理规定》(沪卫规[2017]012 号)、《中华人民共和国药典》(2020 年版)、《医院处方点评管理规范(试行)》(卫医管发[2010]28 号)、《医疗机构药事管理规定》(卫医政发[2011]11 号)、《处方管理办法》(卫生部令第 53 号)、DHI 的药品说明书及相关文献报道,从基本信息、临床诊断、联合用药等方面对 DHI 进行专项点评和合理性分析。

## 2 结果

### 2.1 患者基本信息

经过 PA 软件的筛选,5 875 例使用 DHI 的住院患者中,男性患者占 51.91%(3 050 例),女性患者占 48.09%(2 825 例),男女比例相差较小。患者年龄为 11~106 岁,中位年龄为 73 岁,多集中分布在>60~90 岁,见图 1。

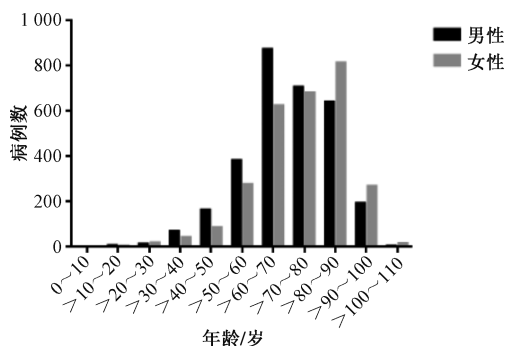


图 1 使用 DHI 患者的年龄、性别分布

Fig 1 Distribution of age and gender of patients with DHI

### 2.2 处方的科室分布信息

68 211 张包含 DHI 的处方共涉及 33 个科室,其中处方数排序居前 5 位的科室为脑病科(21 589 张)、老年科(12 626 张)、心病科(7 565 张)、神经外科(6 651 张)和急诊内科(6 562 张),所占比例分别为 31.65%、18.51%、11.09%、9.75%和 9.62%,见图 2。

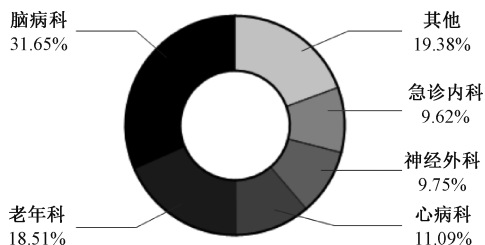


图 2 DHI 处方的科室分布

Fig 2 Distribution of departments with DHI

### 2.3 处方点评结果

2.3.1 处方点评结果:68 211 张住院患者使用 DHI 的处方中,不合理处方 7 179 张,占 10.52%;其中,丹参、红花二药同时存在重复使用的处方有 3 018 张,占 4.42%;存在潜在药物相互作用风险的处方有 5 097 张,占 7.47%,见表 1。

2.3.2 处方疾病诊断分布:68 211 张住院患者使用 DHI 的处

表 1 DHI 处方点评结果

Tab 1 Distribution of results of prescriptions review

不合理处方类型	存在的问题	处方数/张	占总抽查处方数的比例/%
不适宜处方	重复用药	3 018	4.42
	违反配伍禁忌	20	0.03
潜在风险处方	潜在药物相互作用	5 097	7.47

注:存在同一处方包含多种问题的现象,如部分有潜在药物相互作用的处方也存在重复用药问题,违反配伍禁忌的处方包含在有潜在药物相互作用的处方范围内

Note:some prescriptions with potential drug interactions also have the problem of repeated medication, and the prescriptions against incompatibility are included in the scope of prescriptions with potential drug interaction

方无诊断书写不规范或缺失情况。处方数排序居前 10 位的西医诊断见图 3;处方数排序居前 10 位的中医诊断见图 4。

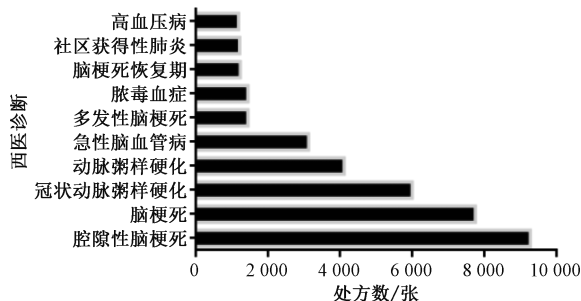


图 3 处方数排序居前 10 位的西医诊断

Fig 3 Top 10 western medicine diagnosis ranked by prescription number

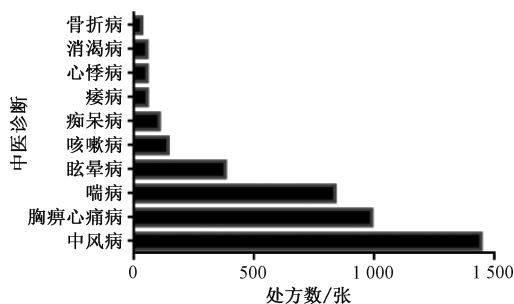


图 4 处方数排序居前 10 位的中医诊断

Fig 4 Top 10 traditional Chinese medicine diagnosis ranked by prescription number

### 2.4 联合用药

68 211 张住院患者使用 DHI 的处方均存在联合用药。与中药饮片联合使用的处方涉及的中医饮片主要为清热药,其次为补气药、活血化瘀药,主归肝经、脾经;与中成药联合使用的处方涉及中成药共 28 573 次,药物功效多与活血化瘀、益气通络、健脾泻浊等相关,且银杏叶提取物占比较大;与西药联合使用的处方中,处方数排序居前 5 位的药物为循环系统用药、激素及调节内分泌功能药、消化系统用药、神经系统用药以及泌尿系统用药。

2.4.1 重复用药:通过 PA 软件筛选,共 8 611 张处方存在 DHI 的重复用药,占全部处方的 12.62%。DHI 与中药饮片、中成药存在重复用药,重复用药详细处方数见表 2;DHI 与其他中成药部分重复用药案例见表 3。

表 2 DHI 重复用药情况

重复用药情况	仅中成药重复用药的处方/张	仅中药饮片重复用药的处方/张	中成药与中药饮片均存在重复用药的处方/张	合计/张
丹参+红花	2 660	350	8	3 018
仅丹参	2 234	1 400	577	4 211
仅红花	618	638	126	1 382
合计	5 512	2 388	711	8 611

表 3 DHI 与其他中成药部分重复用药案例

Tab 3 Cases of partial repeated use of DHI with other Chinese patent medicine

与 DHI 合用的中成药	功效	重复成分	处方数/张
肾衰宁胶囊	益气健脾、活血化痰、通腑泄浊	丹参、红花	1 506
芪蒯强心胶囊	益气温阳、活血通络、利水消肿	丹参、红花	592
肾康注射液	降逆泄浊、益气活血、通腑利湿	丹参、红花	440
脑脉利颗粒	活血化痰、益气通脉	丹参、红花	208
清脑复神液	清心安神、化痰醒脑、活血通络	丹参、红花	95

注:包含同一处方中多种中成药联合应用的现象,若同一处方中同时存在 DHI、肾衰宁胶囊、肾康注射液,则处方数被重复统计

Note:if DHI, Shenshuanning capsules and Shenkang injection are simultaneously included in the same prescription, the number of prescriptions will be counted repeatedly

2.4.2 药物相互作用与配伍禁忌: DHI 中易发生药物相互作用的成分主要来自丹参,丹参的活性成分丹酚酸类、丹参酮类

表 4 DHI 与其他药物的潜在相互作用

Tab 4 Potential interactions between DHI and other drugs

合用药物(处方数/张)	对目标药物的潜在影响	药物相互作用机制
华法林(3 936)、艾司唑仑(2 441)、舍曲林(969)、卡马西平(592)、雷公藤(189)、地西泮(59)、芬太尼(28)、羟考酮(13)	使目标药物血药浓度升高,增强药效	丹参提取物或成分为代谢酶 CYP3A4/CYP2C9/CYP1A2 抑制剂,影响代谢酶 CYP3A4/CYP2C9/CYP1A2 底物的药动学性质,导致其血药浓度升高 <sup>[6]</sup>
七氟烷(4)	降低药效	丹参提取物或成分为代谢酶 CYP2E1 诱导剂,影响代谢酶 CYP2E1 底物七氟烷的药动学性质,导致其血药浓度降低 <sup>[7]</sup>
唑来膦酸(8)、贝伐珠单抗(4)、氟尿嘧啶(3)、奥沙利铂(3)、氨磷汀(3)	降低药效	机制不详 <sup>[8]</sup>
藜芦(20)	产生不良反应	丹参提取物或成分可促进藜芦碱的溶出并降低其代谢速率 <sup>[9]</sup>

### 3 讨论

#### 3.1 适应证

DHI 在临床上被广泛用于心脑血管疾病、血液循环系统疾病、神经系统疾病以及脑科疾病等的治疗,是中医“脑心同治”的代表药物。本次点评中,中风病、胸痹心痛病、眩晕病占所有中医诊断的 77.27%。中风内涵较为广泛,《金匱要略·中风历节病脉证并治第五》中记载,“夫风之为病,当半身不遂,或但臂不遂者,此为痹……邪入于藏,舌即难言,口吐涎”,涵盖了急慢性脑血管疾病、面神经炎及其并发症;现代医学认为,中风包括多种脑源性疾病、神经系统及风湿免疫系统疾病、心源性疾病<sup>[10]</sup>。中医认为,胸痹心痛是由于痰浊、淤血等痹阻心脉而引起的病症,在西医学中属于心血管疾病范畴,活血通络是其基本治法;由脑缺血、小脑或脑干梗死引起的眩晕可使用 DHI 治疗。

在中医辨证论治思想的指导下,结合“异病同治”理论,DHI 以多成分、多靶点、多通路的优势达到对目标疾病的治疗作用。研究结果表明,DHI 通过调节相关疾病所涉及的多种途径,实现抗炎、抗氧化、降脂、抗凝、促血管新生、改善微循环及保护神经等作用<sup>[11]</sup>,从而显著改善心肌缺血状态、稳定动脉粥

化合物等可影响 CYP450 酶系的表达,使代谢受该类酶调控的药物血药浓度改变进而影响作用效果<sup>[6]</sup>。点评的处方中共出现了 47 285 次上述酶的底物(氨氯地平、阿托伐他汀、华法林、阿司匹林等)与 DHI 联合应用的情况,其潜在的相互作用应引起重视。会产生相互作用的药物联合应用,在合理的范围内不足以致导致用药安全事件;但当 DHI 与华法林、卡马西平等一些治疗窗较窄的药物,以及艾司唑仑、舍曲林等精神药品联合应用时,应跟进监测患者相关生理指标,避免不良反应的发生。不适宜的联合用药会使药物的治疗效果降低。本次点评中发现,DHI 与七氟烷联合应用的处方有 4 张,有研究发现丹参中的活性成分可诱导 CYP2E1,使七氟烷代谢加快而影响其麻醉效果,二者联用时应注意给药时间间隔。另外,发现 12 张处方中的 5 种抗肿瘤药曾被报道与丹参合用药效降低,经查证该 12 张处方中仅 4 张涉及 1 例诊断为恶性肿瘤的患者,临床用药情况复杂,医师在开具处方时应进一步考虑高危药物相互作用可能产生的影响。根据“十八反”理论“诸参辛芍叛藜芦”,丹参不应与含藜芦的药物合用。本次点评中发现,20 张处方使用了含藜芦的“三七血伤宁胶囊”,故被判定为违反配伍禁忌的超常处方。DHI 与其他药物的潜在相互作用见表 4。

样硬化斑块、改善血管内皮功能、减少血小板聚集、改善脑血流、缩小脑梗死面积<sup>[12-13]</sup>,进而对脑缺血损伤、脑缺血及心肌缺血再灌注损伤、心肌肥厚、心脏功能障碍、逆转心室重构等达到改善作用<sup>[14-15]</sup>。

#### 3.2 药物联合应用

老年群体为 DHI 的主体使用者,其也是上述心脑血管疾病等的主要发病人群。本次点评涉及的 5 875 例患者中,年龄>60 岁的共 4 817 例,占 81.99%。上述心脑血管疾病发病及治疗周期长,且老年人同时患有 2 种及以上疾病的情况时有发生,治疗期间经常出现多药联合应用的现象,故重复用药现象及潜在的药物相互作用应引起重视。

3.2.1 重复用药:丹参、红花均为常用中药,在中药配伍中使用频率较高。本次点评发现,DHI 与中药饮片以及中成药联合应用的处方中,丹参和红花均重复的处方共 3 018 张,为潜在风险较大的问题处方。部分处方甚至存在 DHI 与肾衰宁胶囊、肾康注射液三联使用的情况,虽然药物适应证以及给药方式不同,但均遵循活血化痰的治则,使用过程中存在一定的风险。医师在实际治疗中,需考虑患者病情的复杂性及给药剂型对于治疗的影响,常多种功效、剂型药物联合应用。但是,为了

保证用药安全性及处方合理性,临床上应尽量避免药物重复使用。

3.2.2 药物相互作用: DHI 为治疗心脑血管及循环系统疾病的常用药物,本次点评发现,其使用涉及的 33 个科室中,脑病科、老年科、心病科占比高达 61.25%;该药与氨氯地平、阿托伐他汀、华法林等有潜在相互作用的心脑血管及循环系统用药联合应用频次高达 18 275 次,其相互作用机制在于 DHI 对 CYP450 酶系的抑制或诱导作用<sup>[16-18]</sup>。合理的联合用药可以增强药物疗效、降低药物毒性,达到事半功倍的效果。例如,本次点评发现有 DHI 与庆大霉素等氨基糖苷类药物联合应用的处方。有文献报道,丹参注射液能够保护内耳线粒体功能,抑制内耳毛细胞凋亡,从而降低氨基糖苷类药物的耳毒性<sup>[19]</sup>。但 DHI 与华法林、卡马西平等治疗窗窄的药物,精神、麻醉药品,以及抗肿瘤药等高危药物联合应用时,仍需考虑目标药物毒性、治疗窗大小以及药效学上的相互作用,同时药师应加强药学监护,避免药品不良反应的发生。

3.2.3 配伍禁忌:“十八反”中有“诸参辛芍叛藜芦”的配伍禁

忌,根据《本草经集注》的记载,此处“诸参”为人参、沙参、玄参、苦参和丹参。药学研究结果表明,与丹参合用后可促进藜芦毒性生物碱的溶出,并对药物代谢酶 P450 的蛋白含量进行调控,使藜芦碱的代谢速率降低,从而导致心脏、肝脏毒性等不良反应发生<sup>[9]</sup>。也有观点认为,“十八反”和“十九畏”这种中药的传统配伍禁忌在临床使用上并不应绝对禁止,还应从药物剂型、用法与用量、给药方式进行多方面考虑。但对于相关事项,《中华人民共和国药典》中有着明确记载,应从药事法规的角度考量,尤其对于肝肾功能不全的患者,尽可能避免“反药同用”<sup>[20]</sup>。

### 3.3 结语与展望

中药注射剂是传统中医药理论与现代制剂工艺相结合的产物,其具备生物利用度高、起效迅速、治疗效果显著等优点,在临床上被广泛使用。但因其成分复杂且给药方式不同于传统中药制剂,中药注射剂在安全性方面面临着一定的挑战。本次点评从医院信息系统采集了 DHI 使用情况的相关数据,使用

(下转第 119 页)

(上接第 111 页)

### 参考文献

[1] 郭宗儒. 作用于 AMPA 受体的抗癫痫药吡仑帕奈的研制[J]. 药理学学报, 2020, 55(1): 177-180.

[2] 孟林雪, 王潇颖, 胡越. 吡仑帕奈的抗癫痫作用机制及临床应用[J]. 癫痫与神经电生理学杂志, 2021, 30(6): 321-326.

[3] BONANNI P, GAMBARDELLA A, TINUPER P, et al. Perampanel as first add-on antiseizure medication: Italian consensus clinical practice statements[J]. BMC Neurol, 2021, 21(1): 410.

[4] CHINVARUN Y, HUANG C W, WU Y, et al. Optimal use of perampanel in Asian patients with epilepsy: expert opinion [J]. Ther Clin Risk Manag, 2021, 17: 739-746.

[5] 刘平, 吴茵, 何伟亮, 等. 吡仑帕奈抗癫痫的药理作用和临床评价[J]. 中国新药与临床杂志, 2022, 41(3): 138-142.

[6] VILLANUEVA V, D'SOUZA W, GOJI H, et al. PERMIT study: a global pooled analysis study of the effectiveness and tolerability of perampanel in routine clinical practice[J]. J Neurol, 2022, 269(4): 1957-1977.

[7] 季春梅, 周建成. 基于 FAERS 数据库的替格瑞洛相关不良事件信号检测与分析[J]. 中国医院用药评价与分析, 2022, 22(5): 632-635, 640.

[8] BÖHM R, BULIN C, WAETZIG V, et al. Pharmacovigilance-based drug repurposing: the search for inverse signals via OpenVigil identifies putative drugs against viral respiratory infections[J]. Br J Clin Pharmacol, 2021, 87(11): 4421-4431.

[9] PENG L, XIAO K, OTTAVIANI S, et al. A real-world disproportionality analysis of FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) events for baricitinib[J]. Expert Opin Drug Saf, 2020, 19(11): 1505-1511.

[10] 李轶凡, 王安妮, 冯欣. 基于 FAERS 数据库的奥拉帕利安全信号挖掘与分析[J]. 中国药理学杂志, 2021, 56(20): 1631-1636.

[11] 吴紫阳, 何娜, 程吟楚, 等. 基于美国 FAERS 数据库的恩美曲

妥珠单抗和维布妥昔单抗不良反应信号挖掘[J]. 中国药房, 2022, 33(6): 740-744.

[12] YAMAMOTO Y, SHIRATANI Y, ASAI S, et al. Pharmacokinetics, tolerability, and clinical effectiveness of perampanel in Japanese patients with epilepsy[J]. Seizure, 2020, 83: 181-186.

[13] VAZQUEZ B, TOMSON T, DOBRINSKY C, et al. Perampanel and pregnancy[J]. Epilepsia, 2021, 62(3): 698-708.

[14] 褚思嘉, 汤继宏. 第三代新型抗癫痫药吡仑帕奈在癫痫治疗中的研究进展[J]. 癫痫杂志, 2021, 7(1): 58-61.

[15] SUN M, ZHOU R, WANG X, et al. Influence of different antiepileptic drugs on blood ammonia and homocysteine levels in children with epilepsy[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2021, 2021: 5698765.

[16] SARECKA-HUJAR B, SZOŁTYSEK-BOŁDYS I, KOPYTA I, et al. Concentrations of the selected biomarkers of endothelial dysfunction in response to antiepileptic drugs: a literature review [J]. Clin Appl Thromb Hemost, 2019, 25: 1076029619859429.

[17] ZHU S F, NI G Z, SUI L S, et al. Genetic polymorphisms in enzymes involved in one-carbon metabolism and anti-epileptic drug monotherapy on homocysteine metabolism in patients with epilepsy [J]. Front Neurol, 2021, 12: 683275.

[18] XU Y B, ZHANG N, XU S S, et al. Effects of phenytoin on serum levels of homocysteine, vitamin B12, folate in patients with epilepsy: a systematic review and meta-analysis (PRISMA-compliant article) [J]. Medicine (Baltimore), 2019, 98(12): e14844.

[19] MORETTI R, CARUSO P. The controversial role of homocysteine in neurology: from labs to clinical practice [J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(1): 231.

[20] GOJI H, KANEMOTO K. The effect of perampanel on aggression and depression in patients with epilepsy: a short-term prospective study[J]. Seizure, 2019, 67: 1-4.

(收稿日期:2022-08-10 修回日期:2022-09-15)