

血液动力学改变,但选择腹腔镜手术方式仍比开腹手术治疗更有优势。

参考文献

- 1 李光仪. 异位妊娠腹腔镜保守手术[J]. 实用妇产科杂志, 2006, 22(4): 198-200.
- 2 冷金花, 郎景和. 腹腔镜在异位妊娠诊治中的应用[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2000, 16(4): 204-205.
- 3 成九梅, 段 华, 王金娟, 等. 妇科腹腔镜手术中转开腹手术的原因分析[J]. 中华妇产科杂志, 2007, 42(3): 173-175.
- 4 毛嘉平, 刘 霞. 妇科腹腔镜手术中转开腹的原因分析[J]. 浙江医学, 2005, 27(9): 687-688.

- 5 Sokol AI, Chuang K, Milad MP. Risk factors for conversion to laparotomy during gynecologic laparoscopy[J]. J Am Assoc Gynecol Laparosc, 2003, 10(4): 469-473.
- 6 Seifer DB, Gutmann JN, Doyly MB, et al. Persistent ectopic pregnancy following laparoscopic linear salpingostomy[J]. Obstet Gynecol, 1990, 76(6): 1121-1125.
- 7 祝文峰, 李红梅, 皮回春. 输卵管妊娠腹腔镜术后持续性异位妊娠的相关因素分析[J]. 岭南急诊医学杂志, 2006, 11(4): 308-309.
- 8 夏恩兰, 陈春林, 袁瑞. 推行微创观念发展微创技术[J]. 中华妇产科杂志, 2009, 44(9): 650-654.

[收稿日期 2011-07-20][本文编辑 刘京虹 韦 颖]

博硕论坛·论著

药品不良反应 1393 例报告分析

杨天燕, 李 梅, 王 劲, 黄晓青

作者单位: 530027 南宁, 广西医科大学第一附属医院药剂科

作者简介: 杨天燕(1975-), 女, 博士, 主管药师, 研究方向: 临床药学, 药物信息学。E-mail: yty_2008@126.com

[摘要] 目的 了解药品不良反应(ADR)发生的特点及一般规律, 为临床合理用药提供依据。方法 采用回顾性研究方法, 对2008-01~2011-06收集到的1393例ADR报告进行统计分析。结果 1393例ADR报告中, 共计1666例次药品引起ADR, 涉及品种211种, 其中约5%涉及2种以上药物联用。其中抗微生物类药的ADR发生率最高(860例次, 占51.62%), 其次为营养支持及能量代谢药(150例, 占9%); 发生ADR主要的给药途径为静脉注射(1211例, 占86.93%); 药物剂型中以注射剂为主(1518例次, 占91.12%); ADR累及器官或系统主要为皮肤及其附件(760例, 占54.56%), 其次为全身性和消化系统。ADR转归中, 1389例ADR治愈或好转, 2例出现后遗症, 死亡2例。结论 ADR的发生与诸多因素有关, 临床需加强ADR的监测和报告, 以促进临床安全合理用药。

[关键词] 药品不良反应; 报告; 分析; 合理用药

[中图分类号] R 969.3 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2011)12-1135-05

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2011.12.11

Analysis of 1393 adverse drug reaction reports YANG Tian-yan, LI Mei, WANG Jin, et al. Department of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530027, China

[Abstract] **Objective** To comprehend the characteristics and general rules of adverse drug reaction(ADR) in our hospital, in order to provide suggestion for rational use of medicines in clinical practice. **Methods** A retrospective analysis of 1393 ADR reports in our hospital from Jan. 2008 to Jun. 2011 were analyzed. **Results** Of 1393 ADR reports, with total 1666 cases of drugs induced ADR 211 classes of drugs were involved, and drugs combination more than one class approximated 5%. The greatest proportion of ADR was caused by antimicrobial agents (860 cases, 51.62%), followed by agents for nutritional support and energy metabolism (150 cases, 9%); Main route of administration was intravenous injection (1211 reports, 86.93%); The doseage-form of medicine was injection primarily (1518 cases, 91.12%); Organ or system involved in ADR mainly were skin and its appendants (760 reports, 54.56%), followed by systemic and digestive system. In outcome of ADR, 1389 patients were cured or improved, 2 patients suffered from sequelae, 2 patients died. **Conclusion** The occurrence of ADR is related to many

factors. ADR monitoring and report should be strengthened in the clinic, in order to promote rational and safe use of medicines in the clinic.

[Key words] Adverse drug reactions; Reports; Analysis; Rational use of medicines

药品不良反应(adverse drug reaction, ADR)是合格药品在正常用法用量下出现的与用药目的无关的有害反应,包括副作用、毒性作用、后遗效应、过敏反应、继发反应、特异性反应等。临床主要表现为过敏样反应、胃肠道反应、血液系统反应、神经系统反应,严重者引起过敏性休克甚至导致死亡。近年来,随着药物种类、剂型以及临床存在的不合理用药现象的不断增加,ADR 越来越引起医护人员的重视。2004 年随着《药品不良反应报告和监测管理办法》的实施,使得 ADR 监测工作在我国得到长足发展。为进一步了解近年来 ADR 发生的特点与规律,特收集我院 2008-01~2011-06 上报的全院 1 393 例 ADR 报告进行统计分析,为临床合理用药提供参考,从而保障患者的临床用药安全。

1 资料与方法

1.1 资料来源 为 2008-01~2011-06 全院范围内收集并上报至自治区 ADR 监测中心的 1 393 例 ADR 报告。

1.2 分析方法 采用回顾性研究分析方法,利用 Excel 表格分类及筛选。将上报的 1 393 例 ADR 报告按患者性别与年龄、引起 ADR 的药品种类、给药途径、药物剂型、ADR 累及器官或系统及临床表现、ADR 因果关系评价及转归等进行统计分析。

1.3 统计学方法 应用 SPSS15.0 进行统计学分析处理。

2 结果

2.1 发生 ADR 患者的性别和年龄分布 1 393 例 ADR 报告中,男性 731 例(52.48%),女性 662 例(47.52%);年龄最小者 2 个月,最大者 103 岁。男性与女性比较差异无统计学意义($P=0.064$),各年龄组比较差异有统计学意义($P=0.000$)。ADR 高发年龄集中在 21~50 岁,共计 750 例,占 53.8%。见表 1。

2.2 药物联用引起 ADR 分布 1 393 例报告中,共计 1 666 例次药品引起 ADR,其中 5% 涉及 2 种以上联合药品,分布情况见表 2。

2.3 引发 ADR 的给药途径分布 1 393 例 ADR 报告中,静脉注射途径给药引发 ADR 最多,达 1 211 例次(86.93%),其次为口服给药 101 例(7.25%)。引发 ADR 的给药途径分布见表 3。

万方数据

表 1 1 393 例发生 ADR 患者的性别和年龄分布[n(%)]

年龄组(岁)	男	女	合计
≤10	92(6.60)	37(2.66)	129(9.26)
11~	49(3.52)	27(1.94)	76(5.46)
21~	115(8.26)	177(12.71)	292(20.96)
31~	105(7.54)	117(8.40)	222(15.94)
41~	121(8.69)	115(8.26)	236(16.94)
51~	83(5.96)	95(6.82)	178(12.78)
61~	82(5.89)	51(3.67)	133(9.55)
71~	59(4.24)	32(2.30)	91(6.53)
81~	22(1.58)	8(0.57)	30(2.15)
>90	3(0.22)	3(0.22)	6(0.43)
合计	731(52.48)	662(47.52)	1393(100.00)

注:各年龄组比较, $\chi^2=554.243$, $P=0.000$;男女性别比较, $\chi^2=3.418$, $P=0.064$

表 2 药物联用引起 ADR 分布构成比

联合药品数	ADR 例数	构成比(%)
1	1334	95.76
2	15	1.08
3	32	2.30
4	11	0.79
5	1	0.07
合计	1393	100.00

表 3 引发 ADR 的给药途径分布构成比

给药途径	例数	构成比(%)
静脉注射	1211	86.93
口服	101	7.25
肌肉注射	48	3.45
皮下注射	18	1.29
吸入剂	10	0.72
鞘内给药	3	0.22
局部外用	1	0.07
直肠给药	1	0.07
合计	1393	100.00

2.4 引发 ADR 的药物剂型分布 1 666 例次引起 ADR 的药品以注射用制剂为主,有 1 518 例(91.12%);其次为口服制剂,有 139 例(8.34%)。引发 ADR 的药物剂型分布见表 4。

表 4 引发 ADR 的药物剂型分布构成比

剂 型	例次	构成比(%)
注射剂型(注射剂、粉针剂)	1518	91.12
口服剂型(片剂、胶囊剂、口服溶液剂、颗粒剂)	139	8.34
气雾剂	4	0.24
溶液剂	3	0.18
混悬剂	1	0.06
栓剂	1	0.06
合计	1666	100.00

2.5 引发 ADR 的药品种类分布 1 666 例次引起 ADR 药品品种有 211 种,其中抗微生物类药引发的 ADR 最多,为 860 例次(51.62%);其次为营养支持及能量代谢药,为 150 例次(9%)。引发 ADR 的药品种类见表 5。引起 ADR 的抗微生物类药主要品种为左氧氟沙星、依诺沙星、克林霉素、头孢呋辛、环丙沙星;引起 ADR 的营养支持及能量代谢药主要品种有氨基酸、脂肪乳、低分子右旋糖酐氨基酸;引起 ADR 的消化系统药主要品种有硫普罗宁、门冬氨酸鸟氨酸、还原型谷胱甘肽、奥美拉唑;引起 ADR 的抗肿瘤药物主要品种为甲氨蝶呤、顺铂、吉西他滨、氟尿嘧啶。此外,临床中常见的引起 ADR 的药品尚有右旋糖酐 40 注射液、前列地尔注射液、注射用小牛血清去蛋白、依达拉奉注射液、银杏达莫注射液、注射用环磷腺苷、银杏叶提取物注射液、果糖注射液、氯化钾注射液等。

表 5 引发 ADR 的药品种类分布构成比

药物种类	例次	构成比(%)	品种数	构成比(%)
抗微生物类药	860	51.62	57	27.01
营养支持及能量代谢药	150	9.00	9	4.27
消化系统药	116	6.96	16	7.58
抗肿瘤药	96	5.76	21	9.95
血液系统药	90	5.40	11	5.21
维生素及矿物质补充药	60	3.60	9	4.27
神经系统药	52	3.12	15	7.11
影响免疫功能药物	52	3.12	9	4.27
中药制剂	50	3.00	18	8.53
心血管系统药	44	2.64	11	5.21
水电解质酸碱平衡调节药	31	1.86	5	2.37
解热镇痛抗风湿痛风药	20	1.20	6	2.84
代谢及内分泌药物	17	1.02	9	4.27
呼吸系统药	12	0.72	3	1.42
其它药物	11	0.66	7	3.32
生物制剂	4	0.24	4	1.90
外用药物	1	0.06	1	0.47
合计	1666	100.00	211	100.00

2.6 引发 ADR 的抗微生物类药种类分布 抗微生物类药引起的 ADR 中,以氟喹诺酮类居首,有 296

例(34.42%),主要品种为左氧氟沙星、依诺沙星、环丙沙星、洛美沙星;其次为头孢菌素类 175 例(20.35%);主要品种有头孢呋辛、头孢哌酮及 β 内酰胺酶抑制剂复合制剂、头孢唑肟;抗结核药与林可酰胺类次之,均为 84 例(9.77%),抗结核药主要为吡嗪酰胺、利福平、乙胺丁醇、异烟肼,林可酰胺类为克林霉素。引发 ADR 的抗微生物类药种类见表 6。

表 6 引发 ADR 的抗微生物类药种类分布构成比

抗微生物药种类	例次数	构成比(%)	品种数	构成比(%)
氟喹诺酮类	296	34.42	7	12.28
头孢菌素类	175	20.35	14	24.56
抗结核药	84	9.77	5	8.77
林可酰胺类	84	9.77	1	1.75
其它 β 内酰胺类	46	5.35	7	12.28
大环内酯类	45	5.23	3	5.26
青霉素类	44	5.12	6	10.53
氨基糖苷类	24	2.79	3	5.26
抗真菌药	24	2.79	4	7.02
硝基咪唑类	16	1.86	3	5.26
抗病毒药	11	1.28	2	3.51
多肽类	8	0.93	1	1.75
磺胺类	3	0.35	1	1.75
合计	860	100.00	57	100.00

2.7 ADR 累及器官或系统的发生率及临床表现 1 393 例 ADR 报告中,对累及的器官或系统及临床表现进行分类统计,表明 760 例涉及皮肤及其附件损害,发生率最高(54.56%),主要表现为静脉炎、皮疹、瘙痒、溃疡性口炎、鼻衄、脱发、表皮坏死等;192 例涉及全身性,发生率为 13.78%,主要表现为发热、寒战、过敏样反应、过敏性休克;涉及消化系统 178 例(12.78%),主要表现为恶心、呕吐、腹痛、腹泻、厌食等;涉及神经系统 162 例(11.63%),主要表现为头晕、头痛、球后视神经炎、抽搐、谵妄等。1 393 例 ADR 报告中,累及 1 处器官或系统 1 212 例(87.01%),累及 2 处器官或系统 160 例(11.49%);累及 2 处以上器官或系统 21 例(1.51%)。见表 7。

表 7 ADR 累及器官或系统的发生率

累及器官或系统	发生例数	发生率(%)
皮肤及其附件	760	54.56
全身性	192	13.78
消化系统	178	12.78
神经系统	162	11.63
循环系统	154	11.06
肝肾功能损害	56	4.02
呼吸系统	46	3.30
血液系统	25	1.79
泌尿系统	15	1.08
肌肉骨骼肌系统	6	0.43
合计	1393	100.00

2.8 引发新的严重的 ADR 的相关药品及临床表现
发生新的严重的 ADR 报告有 8 例,相关药品及其临床表现见表 8。

表 8 引发新的严重的 ADR 相关药品及其临床表现

序 号	相关药品	给药途径	临床表现
1	三磷酸腺苷二钠注射液 + 注射用水溶性维生素 + 复方维生素注射液 + 氯化钾注射液	静脉滴注	过敏性休克
2	复方氨基酸注射液 18AA-IV	静脉滴注	过敏性休克, 死亡
3	吡喹酮	直肠给药	大疱性疹, 表皮坏死
4	甲型 H1N1 流感病毒裂解疫苗	肌肉注射	抽搐
5	注射用五水头孢唑林钠	静脉滴注	固定型皮疹
6	前列地尔注射液	静脉滴注	呼吸困难, 喘鸣, 多汗, 心动过速
7	注射用哌拉西林钠舒巴坦钠	静脉滴注	呼吸困难, 心悸
8	注射用丁二磺酸腺苷蛋氨酸	静脉滴注	过敏样反应

2.9 ADR 因果关系评价及转归

2.9.1 评价结果 根据我国不良反应监测中心的 ADR 因果关系判断标准,自治区监测中心评价为肯定结论者为 91 例(6.53%),很可能者为 1 099 例(78.89%),可能者为 201 例(14.42%),待评价者 2 例(0.14%)。

2.9.2 ADR 级别 1 393 例 ADR 报告中,评价为一般者为 1 181 例(84.78%),新的一般者为 174 例(12.49%),严重者为 30 例(2.15%),新的严重者为 8 例(0.57%)。

2.9.3 ADR 转归 1 393 例 ADR 报告中,ADR 发生程度较轻者,经及时停药和对症处理后治愈 919 例(65.97%),好转 470 例(33.74%),出现后遗症 2 例(0.14%),死亡 2 例(0.14%)。

2.10 ADR 对原患疾病的影响 1 393 例报告,对原患疾病影响不明显的有 1 344 例(96.48%),使原疾病病程延长者 33 例(2.37%),病情加重者 12 例(0.86%)。

3 讨论

3.1 近年来,通过对药品不良反应相关法律法规的学习,由于临床医务人员对 ADR 上报的重视,因此,近年来 ADR 报告数量明显增加。但在 ADR 上报格式方面,存在填写内容错误、信息不完整及缺项等情况。此外,因部分医护人员有上报 ADR 后易引发医

患纠纷等顾虑,ADR 漏报现象较为普遍。2011-07-01 起新修订的《药品不良反应报告和监测管理办法》正式颁布实施,新办法强调药品的上市后监管和规范药品不良反应报告和监测的制度,加大了有关 ADR 上报工作的培训,增强了医务人员 ADR 上报的意识,对控制药品风险,保障患者用药安全发挥了重要的作用。

3.2 本组结果表明,发生 ADR 的男女性别分布差异无统计学意义($P=0.064$),发生 ADR 患者的年龄分布差异具有统计学意义($P=0.000$),ADR 高发年龄段集中在 21~50 岁,该年龄段患者共计 750 例(53.8%),与国内报道的 ADR 患者年龄多集中于老年人有所不同^[1,2]。这些患者绝大多数为门诊输液病人,ADR 多表现为静脉炎及皮疹,原因可能为输液速度快而引发 ADR。建议临床注意控制药物浓度及输液速度,以减少这类 ADR 的发生。

3.3 本组 1 393 例 ADR 报告的分析表明,药物联用也是引起 ADR 发生的因素之一,在 1 666 例次药品引起的 ADR 中,约 5% 涉及 2 种以上药品的联用。药物联用有可能影响药物的疗效及其安全性,值得临床医生注意及重视。

3.4 本组结果表明,ADR 的发生与药物剂型、给药途径呈显著相关性,静脉注射发生 ADR 者占 86.93%,口服给药发生 ADR 者占 7.25%。一般认为静脉用药的药物制剂的质量要求比较高,但由于受各种因素的影响,如注射剂的 pH 值、渗透压、微粒、配液环境的洁净度、药物配伍的合理性等均可能引发不良反应发生,所以,建议临床应注意选择适合的药物剂型与合理的给药途径^[3]。国外多提倡使用口服给药途径,即使危重患者须静脉给药,一旦病情缓解也应采用序贯疗法,改为口服给药,以减少静脉用药并发症及 ADR 发生的风险^[4]。临床上如喹诺酮类药具有良好的口服生物利用度,绝大多数药物的口服生物利用度 > 50%,部分药物可达 100%^[5],因此,对这类药物应尽量采用口服给药,以减少静脉给药。目前世界卫生组织已将注射剂人均用药次数作为评定合理用药的重要标准之一^[6]。

3.5 本组调查所涉及的 211 类药品中有 57 个品种的抗微生物类药引起的 ADR,居首位(51.62%),这与抗微生物类药种类多与在临床中广泛使用有关。营养支持及能量代谢药引起的 ADR 位居第 2 位(9%),ADR 主要表现为皮疹、恶心、呕吐、寒战、头晕等。复方氨基酸注射液为高渗溶液,要求输注速度应缓慢,一般 5% 含量约 35~50 滴/min;8.5% 或

11.4% 含量输注速度 30~40 滴/min,若输注过快则易发生不良反应。脂肪乳注射液 500 ml 滴注时间应不少于 5 h,当病人脂肪廓清能力减退时,尽管输注速度正常仍可能导致脂肪超载综合征(表现为发热、脂肪浸润、脏器功能紊乱等)。抗微生物类药引起的 ADR 中,又以氟喹诺酮类居首(34.42%),其次为头孢菌素类和抗结核药。抗微生物类药所致的 ADR,与药物的临床用量密切相关,且与用药不合理因素及因该类药物无需皮试、抗菌谱广、抗菌作用强而在临床中广泛应用有关。其不良反应临床表现主要为皮肤过敏反应与胃肠道反应,部分患者可发生中枢神经系统的症状,主要表现为头痛、头晕,偶发幻觉、谵妄与癫痫发作等。头孢菌素类所致的 ADR 中,过敏反应导致皮肤及其附件损害最多,其次为全身样反应和神经系统及消化系统损害。抗结核药不良反应主要表现为肝损害,其次为皮肤及其附件损害。

3.6 本组分析结果显示,ADR 累及的器官或系统主要为皮肤及其附件,其次为全身性和消化系统。症状较轻的 ADR 在停药一段时间后可自行消失或缓解,而一些症状较严重的皮肤及其附件的损害须进行必要的对症治疗。全身性反应主要表现为过敏样反应、发热、寒战,甚至休克等,症状较为严重者应及时进行治疗。消化系统和神经系统的损害多轻微,停药后基本可自行缓解。新的严重的 ADR 主要

表现为过敏样反应或过敏性休克。因此,对过敏性体质的患者、老年患者用药时应注意监护,尤其使用抗微生物类药、营养支持及能量代谢药等易发生 ADR 的药品时需严密监护。

3.7 不同种类药品的不良反应发生有其自身特点及规律,就我院近几年上报 ADR 的统计分析表明,抗微生物类药和营养支持及能量代谢药等易发生不良反应,静脉给药时输注时间过快也容易引起不良反应。临床医师对以上几点应引起注意,严格按照药品说明书及相关用药规范使用,以减少 ADR 的发生。

参考文献

- 1 李苏青. 我院 332 例药品不良反应报告分析[J]. 中国药房,2011,22(18):1711-1714.
- 2 韩 俊. 362 例药品不良反应报告分析[J]. 中国医院药学杂志,2011,31(3):258-260.
- 3 陈新谦,金有豫,汤 光,主编. 新编药理学[M]. 第 16 版. 北京:人民卫生出版社,2007:13.
- 4 Buyle F, Vogelaers D, Peleman R, et al. Implementation of guidelines for sequential therapy with fluoroquinolones in a Belgian hospital [J]. Pharm World Sci,2010,32(3):404-410.
- 5 汪 复,张婴元,主编. 实用抗感染治疗学[M]. 北京:人民卫生出版社,2004:302.
- 6 Kathleen Holloway, Liset van Dijk. The world medicines situation 2011 rational use of medicines [R]. World Health Organization, 2011:2.

[收稿日期 2011-08-04][本文编辑 谭 毅 黄晓红]

临床研究·论著

应用自体肿瘤免疫细胞治疗中晚期肿瘤的意义

林 辉, 冯国生, 陈 琳, 陈可和, 曹宇华, 袁贤彬

作者单位: 530021 南宁,广西壮族自治区人民医院

作者简介: 林 辉(1957-),男,医学博士,主任医师,博士、硕士研究生导师,研究方向:肺癌的诊断和治疗。E-mail:linhui33622@sina.com

[摘要] **目的** 探讨树突状细胞(dendritic cells,DCs)和细胞因子诱导的杀伤细胞(cytokine induced killer,CIK)联合化疗治疗晚期实体瘤的临床意义。**方法** 采用自体肿瘤免疫细胞治疗晚期实体瘤患者 130 例。分离外周血单个核细胞,其中贴壁细胞用粒细胞巨噬细胞集落刺激因子、肿瘤坏死因子及白细胞介素 4 等诱导产生 DCs,并用自体肿瘤细胞或外源性肿瘤细胞抗原致敏,获得 Ag-DCs;悬浮细胞经干扰素- γ 、IL2 和 CD3 单克隆抗体(CD3 monoclonal antibody,CD3mAb)等诱导产生 CIK 细胞,将 DCs 与 CIK 细胞共同培养;采用 FCM 法检测 DCs 及 CIK 细胞表型,一次回输患者。**结果** 130 例中晚期肿瘤自体肿瘤免疫细胞联合化疗治疗后,完全缓解(CR)5 例,部分缓解(PR)19 例,稳定(SD)87 例,疾病进展(PD)13 例,6 例晚期肿瘤进展死亡,疾病控制率 85.38%。**结论** DCs-CIK 细胞联合化疗治疗中晚期恶性实体瘤安全有效,具有重要的临床意义

万方数据