

脑心通胶囊上市后临床安全性文献研究

李春晓^{1,2,3}, 赵娅^{1,2}, 李学林^{1,2,3}, 贾晴晴¹, 凌霄^{1,2,3}, 唐进法^{1,2,3}, 陈玉欢^{2,4} (1. 河南中医药大学第一附属医院药学部, 河南 郑州 450000; 2. 中药临床评价技术河南省工程实验室, 河南 郑州 450000; 3. 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, 河南 郑州 450000; 4. 河南中医药大学药学院, 河南 郑州 450046)

[摘要] 目的:对脑心通胶囊有关临床安全性的文献进行研究,获取临床安全性信息,为临床安全用药提供参考。方法:对脑心通胶囊临床安全性相关文献进行收集、筛选、标化及整合,形成脑心通胶囊不良事件(adverse drug event, ADE)/不良反应(adverse drug reaction, ADR)文献数据库,采用描述性分析方法对 ADR 发生特点进行梳理分析。结果:共计纳入 58 篇符合标准的文献,其中临床研究 54 篇,个案报告 2 篇,不良事件监测 2 篇;报告不良反应共计 213 例,其中 ADR 的临床表现 31 个,累及 9 个器官/系统损害,以胃肠系统损害(67.21%)、中枢及外周神经系统损害(15.79%)和全身性损害(7.69%)为主;有记录的 ADR 转归及预后情况(141 例,66.2%)均良好。结论:通过文献研究可获取脑心通胶囊的 ADR 临床表现、累及器官/系统损害情况,ADR 转归及预后情况;但整体 ADR 发生情况的描述不够详细,对 ADR 的发生时间等信息缺失较多,不良反应发生率受文献中临床研究样本量的限制而差别较大;有待规范临床研究文献中对 ADE/ADR 发生情况描述的内容,提高安全性有效信息的获取;目前描述性文献研究在获取药品临床安全性有效信息中可起到一定的补充作用。

[关键词] 脑心通胶囊;不良反应;安全性;文献研究

[中图分类号] R972 **[文献标识码]** B **[文章编号]** 1001-5213(2020)20-2158-07 **DOI:** 10.13286/j.1001-5213.2020.20.13

The clinical safety literature research of Naoxintong capsule

LI Chun-xiao^{1,2,3}, ZHAO Ya^{1,2}, LI Xue-lin^{1,2,3}, JIA Qing-qing¹, LING Xiao^{1,2,3}, TANG Jin-fa^{1,2,3}, CHEN Yu-huan^{2,4} (1. The First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Henan Zhengzhou 450000, China; 2. Henan Province Engineering Laboratory For Clinical Evaluation Technology of TCM, Henan Zhengzhou 450000, China; 3. Henan University of Chinese Medicine, Henan Zhengzhou 450046, China; 4. College of Pharmacy, Henan University of Chinese Medicine, Henan Zhengzhou 450046, China)

ABSTRACT; OBJECTIVE To obtain clinical safety information and provide basis for rational drug use in clinic by studying the clinical safety literature of Naoxintong capsule. **METHODS** The clinical safety literature of Naoxintong capsule was collected, screened, standardized and integrated to form a literature database of adverse drug event(ADE)/adverse drug reaction(ADR)of Naoxintong capsule. The occurrence characteristics of ADR were analyzed by descriptive analysis method. **RESULTS** Among the 58 eligible literatures, 54 were clinical studies, 2 were case reports and 2 were ADR/event monitoring. A total of 213 ADR cases were reported. 31 ADR clinical manifestations involved 9 organ/system lesions, mainly gastrointestinal system lesions (67.21%), central and peripheral nervous system lesions(15.79%)and systemic lesions(7.69%). Only 16 cases(7.51%)had detailed records of the occurrence time of ADR, 141 cases(66.2%)had records of ADR treatment and prognosis, and the incidence of ADR was 4.95%. **CONCLUSION** The clinical manifestations, organ/system damage involved, ADR outcome and prognosis of ADR of Naoxintong capsule can be obtained through literature study; however, the description of the overall ADR occurrence is not detailed enough, there are many missing information on the occurrence time of ADR, etc., and the incidence of adverse reactions varies greatly due to the limitation of the sample size of clinical studies in the literature; it is necessary to standardize the content of the description of the occurrence of ADE/ADR in the clinical study literature and improve the acquisition of safe and effective information; the descriptive literature study can play a supplementary role in obtaining effective information on the clinical safety of drugs.

KEY WORDS: Naoxintong capsule; adverse reactions; safety; literature research

[基金项目] 重大新药创制“符合中药特点的安全用药风险评控关键技术”子课题“临床需长期用药的微毒中药口服制剂不良反应监测研究”(编号:2015ZX09501004-001-007);河南省中医管理局河南省中医药科学研究专项课题(编号:2016ZY1006);河南省科技攻关项目(编号:202102310182) **[作者简介]** 李春晓,女,博士,硕士生导师,副主任药师,研究方向:中药上市后再评价研究 **[通讯作者]** 李学林,男,博士生导师,主任药师,研究方向:中药合理应用研究

脑心痛胶囊是国家基本药物目录品种,2015 年版《中华人民共和国药典》收录的现代中药方剂,全方由 16 味中药组成,其中包括水蛭和全蝎两味毒性中药饮片^[1]。该药具有益气活血、化痰通络的作用,临床上需长期口服,用于防治冠心病、心绞痛、脑卒中等心脑血管疾病^[2],是年销售额超过 10 亿的口服中成药大品种。脑心痛胶囊作为防治心脑血管疾病的基础用药,近年来在临床研究上越来越受重视,物质基础和药理实验研究取得了较大进展^[3],由于疗效确切,临床应用得到了推广但药品说明书中不良反应(ADR)项仍以“尚不明确”显示。本文将从脑心痛胶囊上市以来相关的临床安全性文献报道入手,分析 ADR 发生的特点,为临床安全用药提供参考信息。

1 资料与方法

1.1 资料来源与检索策略 利用计算机检索中国期刊全文数据库(CNKI)、万方数字化期刊全文数据库、维普中文科技期刊全文数据库、PubMed、Cochrane Library、Embase、Web of Science。中文检索式以“脑心痛”为主题词,再以“过敏”;OR“副作用”;OR“不良反应”;OR“不良事件”;OR“安全性”。英文检索词为“naoxintong”AND“naoxintong Capsule”为主题词,再以“allergies”OR“side effects”OR“adverse reactions”OR“adverse events”OR“safety”筛选英文文献。筛选脑心痛胶囊发生不良反应/事件的临床研究相关文献报道,时间范围为脑心痛胶囊上市后至 2018 年 12 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。

1.1.1 文献资料纳入标准 (1)临床研究中治疗组或观察组中使用脑心痛胶囊且有 ADR 信息描述;(2)脑心痛胶囊不良反应/事件的病例报道、临床安全性监测研究等。

1.1.2 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)未确切提及不良反应/事件病例数量的文献;(4)不良反应/事件发生情况确定与脑心痛胶囊无关的文献;(5)重复发表的文献;(6)非以上纳入标准中的其他文献类型。

1.2 文献内容筛选与提取 由 2 名研究者根据纳入/排除标准筛选文献并制定脑心痛不良反应数据提取 Excel 表,设定主要提取字段:文献的研究类型及发表年代,发生不良反应/事件病例数,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 临床表现、发生时间、转归时间、严重程度、

处理与转归等。根据提取字段对文献进行数据提取和核对,双方有异议时,请第三方核对并确定。

1.3 ADR 相关术语标准化 ADR 临床表现及器官/系统损害以 WHO ADR 术语集为标准,原患疾病名称以 WHO 制定的国际疾病分类标准编码 ICD-10 为标准。

1.4 建立 ADR 数据库 根据以上的标准和要求建立可用于分析的脑心痛 ADE/ADR 文献 Excel 数据库。

1.5 统计学处理 采用描述性分析的方法,应用 SPSS 22.0 对提取的数据进行统计并描述性分析,获取脑心痛胶囊临床使用相关的安全性信息。

2 结果

2.1 文献筛选情况 在设定的检索策略下,初步检索搜集到脑心痛胶囊相关中文文献 768 篇,剔除不同数据库重复文献(248 篇),阅读文献题目及摘要,剔除综述(48 篇)、重复发表及会议论文(32 篇)、根据纳入/排除标准剔除文献(244 篇),共剔除 572 篇,对 196 篇文献进行全文阅读分析,排除未明确描述 ADR 病例数量、文中无 ADR 关联性判断或仅最后讨论提及“无不良反应”的文献,最终纳入符合标准的文献共计 58 篇,其中临床研究 54 篇,个案报告 2 篇,ADR 监测 2 篇。收集英文文献共计 12 篇,剔除与中文重复文献(6 篇),系统评价(2 篇),无全文文献(1 篇),阅读全文,根据纳入/排除标准剔除文献(1 篇),剩余 2 篇未见 ADR 的相关报道。本文所用的数据对 58 篇中文文献进行分析。

2.2 文献发表年代情况 筛选纳入的文献发表年份情况按时间先后顺序如下:2001 年(1 篇)、2005 年(2 篇)、2006 年(2 篇)、2007 年(7 篇)、2008 年(4 篇)、2009 年(5 篇)、2010 年(2 篇)、2011 年(9 篇)、2012 年(2 篇)、2013 年(4 篇)、2014 年(5 篇)、2015 年(2 篇)、2016 年(6 篇)、2017 年(4 篇)、2018 年(3 篇)。

2.3 ADR 发生情况

2.3.1 ADR 病例资料整体描述 纳入的 58 篇文献中,主要涵盖临床研究、个案报道和 ADR 监测 3 种类型。共收集临床使用脑心痛胶囊病例 3 723 例(不包括临床研究中的对照组病例),ADR 发生例数 213 例,其中 2 篇为个案报道 2 例,1 例为杨际等^[4]报道患者口服脑心痛胶囊 4 粒,1 h 后发生过敏性紫癜(皮肤型),另 1 例为陆红斌等^[5]报道的患者服用脑心痛胶囊后出现固定型药疹,2 例个案报道中 ADR 累及的器官/系统损害均为皮肤及其附件损害。张小巧、李凯歌等^[6-7]报道的 2 篇关于脑心痛胶

囊 ADR 的临床监测中 ADR 例数为 28 例。其余 54 篇均为有对照组病例的临床研究,报告发生 183 例 ADR,病例数 3 693 例,ADR 发生率为 4.95%。

2.3.2 ADR 的原患疾病 原患疾病涉及种类较多,按照国际疾病分类标准编码 ICD-10 及内科学教材对疾病进行分类汇总,具体的疾病分类及构成比见表 1。原患疾病主要涉及脑血管系统^[8-21](39.44%)和心血管系统^[22-42](37.56%),其中 11 例 ADR 的原患疾病并未进行描述^[6],有 6 例描述为脑血管疾病^[43],并未对具体的疾病名称进行描述。

表 1 ADR 病例原患疾病分布

Tab 1 Distribution of primary diseases in ADR cases

疾病分类	原患疾病	总例数	构成比/%
脑血管系统疾病	脑梗死(36),血管性痴呆(10),脑动脉硬化(4),短暂脑缺血发作(8),偏头痛(8),缺血性卒中(3),椎基底动脉缺血性眩晕(3),后循环缺血眩晕(5),颈动脉硬化(7)	84	39.44
心血管系统疾病	冠心病(9),心绞痛(42),高血压(22),慢性心力衰竭(5),PCI 术后(1),心肌梗死(1)	80	37.56
代谢性疾病	糖尿病合并颈动脉粥样斑块(6),糖尿病周围神经病变(2),糖尿病肾病(5)	13	6.10
肝脏疾病	脂肪肝(6)	6	2.82
其他	脑卒中后抑郁 ^[44] (6),中小面积深度烧伤 ^[45] (4),心、脑血管病(6),下肢深静脉血栓(2),颈椎病(1),不详(11)	30	14.08
合计		213	100

2.3.3 ADR 的联合用药 根据文献资料分析,213 例 ADR 中,单用脑心通胶囊的有 53 例,占 23.1%,而联用其他药物的有 176 例,占 76.9%。联合用药的 ADR 发生比例明显高于单一用药。但文献中对于联合用药的详细情况没有进行交待。

2.3.4 ADR 的临床表现及累及器官/系统损害 213 例 ADR 中,ADR 的临床表现共 31 个,累及 9 个器官/系统损害,累及前 3 的器官/系统损害分别为胃肠系统损害(67.21%),其次为中枢及外周神经系统损害(15.79%)和全身性损害(7.69%),同一 ADR 病例可出现多种症状累及不同的器官/系统损害^[17,44],ADR 发生的例次(247 例次)多于纳入的 ADR 病例数 213 例。见表 2。

2.3.5 ADR 的发生时间 通过对 ADR 的病例资料分析发现,有详细 ADR 发生时间记录的 ADR 共 16 例,占总 ADR 例数的 7.51%,其余 197 例患者在用药后发生 ADR 的时间描述不详。16 例 ADR 均发生在用药后一周内^[6-7,20,46]。其中,在用药后 1 h 发生 ADR 的患者有 1 例(6.25%);1 d 内发生 ADR 的患者 1 例(6.25%);2 d 内发生 ADR 的患者 2 例(12.5%);2~3 d 内发生 ADR 的病例数 10 例(62.5%);3~7 d 内发生 ADR 的病例数 2 例

(12.5%)。

表 2 ADR 的临床表现及累及器官/系统损害

Tab 2 The clinical manifestations and organ /system injury involved in ADR

ADR 累及系统	例次	构成比/%	临床表现/例
胃肠系统损害	167	67.21	胃部不适感(85),恶心(29),腹部不适感(16),腹痛(12),呕吐(6),口干(6),腹泻(5),食欲不振(3),胃肠胀气(2),口苦(1),便秘(1),牙痛(1)
中枢及外周神经系统损害	39	15.79	头晕(16),嗜睡(8),失眠(8),头痛(5),眩晕(2)
全身性损害	19	7.69	乏力(12),体质量增加(6),发热(1)
皮肤及其附件损害	9	3.64	瘙痒(8),固定型药疹(1)
心外血管损害	5	2.02	脑梗死(3),脑出血(1),过敏性紫癜(1)
心血管系统一般损害	3	1.21	心肌梗死(2),I 度房室传导阻滞(1)
泌尿系统损害	2	0.81	泌尿系感染(1),尿频(1)
代谢和营养障碍	2	0.81	低钾(2)
呼吸系统损害	1	0.40	轻度上呼吸道感染和尿素氮高(1)
合计	247	100	

2.3.6 ADR 的处理及转归 213 例 ADR 中有 141 例(66.2%)对 ADR 的处理及转归预后有描述,均为痊愈或好转。27 篇文献描述了发生 ADR 的处理措施及预后转归,其中 6 篇文献报道的 34 例(16.0%)中指出给予胃黏膜保护药或采取相应的措施或停药后症状消失或缓解^[29-30,32,37,39,43],8 篇文献报道的 27 例(12.7%)改为饭后服用后 ADR 消失^[20,22,36,38,40,45,47-48],2 篇文献报道的 6 例(2.8%)减少服药量后 ADR 消失^[18,49],8 篇文献报道的 23 例(10.8%)中未经特殊处理,继续服药过程中自行缓解^[17,19,28,33,46,50-52],李凯歌等^[7]发表的临床监测文献中指出对于发生的 7 例(3.3%)采用餐后 45 min 内服用或者停药,ADR 可自行消失。其余的文献未对 ADR 的处理和转归情况进行描述。

3 讨论

3.1 ADR 文献报道的整体情况 纳入的 58 篇临床安全性文献中,2 篇个案报道中有患者发生 ADR 相关详细信息,包括性别、年龄、过敏史、发生时间、因果关联性等的描述;临床研究文献报道中仅有 ADR 发生例数及给药方案和 ADR 临床表现的描述,缺乏患者基本信息和 ADR 发生描述的直接相关关键信息,对 ADR 临床表现术语描述不够规范,缺乏因果关联性评价,无法判断 ADR 的发生是否由临床使用不当或其他的一些非药品因素所造成的实质为不良事件情况^[53],直接影响了对 ADR 的深入分析。此外,文献报道中 ADR 因果关联性值得商榷,直接导致发生率不尽相同且差别较大。其

中张小巧^[6]发表的有关 ADR 临床观察中脑心通 ADR 发生率为 100%，值得注意的是所有均为合并使用脑心通胶囊所发生，无法从文献中获取与使用脑心通胶囊直接相关的证据。整体来看，文献报道质量参差不齐，ADR 描述术语不够规范，有关 ADR 有效信息项缺失较多，普遍缺乏患者的基本信息、ADR 发生时间等描述，对 ADR 的因果关联性评价造成了一定困难。从文献统计利用来看，诸如 ADR 的临床表现、累及器官/系统损害、联合用药情况及大部分 ADR 病例的处理和转归情况，可以为临床提供一定的参考。

3.2 ADR 文献研究方法 文献研究是通过系统查阅一段时期内某一专题的相关文献资料，经过全面分析评价，进行归纳整理形成综合性的报告。其中 Meta 分析是循证医学中的最常用权威的分析方法，与随机对照临床试验和队列研究相比扩大了样本量，增加了人群的代表性^[54]。Meta 分析结果的客观性取决于纳入的原始文献的质量，而实际研究中，往往存在原始文献数据样本量小、研究周期短等缺点，且过于严谨的随机对照、病例对照等设计很难全面的获取安全性的相关数据。目前脑心通胶囊的安全性荟萃分析相关文献研究主要采用 Meta 分析或系统评价的方法^[55-56]，在以有效性评价为核心的研究中，搭载开展部分安全性评价分析，并没有专门针对安全性评价的文献研究。为全面分析获取相关的文献中 ADR 的发生情况，本研究未对脑心通胶囊相关文献进行 Meta 分析，一方面考虑现有文献报道的整体质量，另一方面考虑药品安全性信息具有的特殊性，不同于有效性的相关信息，安全性信息包括的内容更加具体、广泛，诸如 ADR 具体的临床表现，发生频次，累及的器官/系统损害，ADR 发生时间、转归时间以及预后，联合用药情况，甚至影响因素等。因此，本研究只对脑心通胶囊上市以来所有有关安全性的文献报道进行收集、整理、分类、标化汇总后，采用描述性分析的方法挖掘分析脑心通胶囊文献中 ADR 发生的特点，获取脑心通胶囊临床安全性的文献研究结果。

3.3 影响脑心通胶囊 ADR 的风险因素

3.3.1 药物因素 脑心通胶囊中含有 16 味中药，黄芪为君，水蛭、地龙、全蝎三者共为臣药；当归、川芎、丹参、红花、赤芍等共为佐药，组方中水蛭，有小毒，另一味全蝎，有毒。目前发现水蛭致 ADR 表现轻者可出现口干、便秘、乏力，重者可出现恶心、呕吐、剧烈腹痛、血尿、子宫出血及血小板减少，甚则昏迷^[57]；全蝎致 ADR 表现轻者头痛头昏、心慌心

悸、烦躁不安、血压升高，严重者外用适量，血压突然下降，呼吸困难，发绀昏迷，甚者呼吸麻痹而死亡，过敏者可出现全身性红色皮疹及风团，可伴有发热等证，甚至引起蛋白尿，神经中毒表现为面部咬肌强直性痉挛以及全身剥脱性皮炎表现^[58]。此外，也有人将常见引起 ADR 的 16 种常见动物饮片进行总结，其中也包括地龙、全蝎、水蛭^[59]，这 3 种药材本身 ADR 的发生率较高。尽管口服全蝎药材粉末的量较小，但因全蝎毒腺中所含毒蛋白成分所具的高毒性质，仍有可能引起 ADR。有学者总结服用全蝎引起 ADR 发生类型主要涉及过敏反应、肝功能异常、心血管系统反应、胃肠道反应、肾脏损害、新生儿呼吸抑制、神经毒反应和中毒致死等^[60]。此外，中成药作为复方制剂，其中药材的来源和药物提取的过程、技术等方面的差异，使得药物质量可能存在一定的差异性，由于所含成分复杂，某些成分在体内的吸收、分布、代谢和排泄等研究尚不完善^[6,61]，这些不确定性因素也可能是引起 ADR 的原因之一。

3.3.2 临床不合理用药因素 临床不合理用药造成了 ADR 发生率的增高，不合理用药主要包括超适应病证用药和联合用药种类繁多等方面。首先表现在超说明书适应病证方面。脑心通胶囊具有益气活血，化瘀通络功效，用于气虚血滞、脉络瘀阻所致中风中经络，半身不遂、肢体麻木、口眼歪斜、舌强语蹇及胸痹心痛、胸闷、心悸、气短；脑梗死、冠心病心绞痛属上述证候者。在使用的过程中应当遵循辨证论治的原则，才能较好的发挥药物的疗效，减少 ADE/ADR 的发生。在文献报道中发现，适应证使用均为西医诊断，没有中医诊断，更未进行辨证论治，这也可能是导致 ADE/ADR 发生的原因。从文献统计的数据可以看出使用脑心通胶囊的心脑血管疾病所占的比例较高(77.0%)，除了心脑血管疾病外还有用于肝脏疾病，代谢性疾病及其他中小面积深度烧伤、颈椎病等等超说明书用药的情况，这些超说明书用药也可能造成 ADR 发生率的增高。从文献分析的 ADR 数据可以看出，脑心通胶囊的联合用药比例较高，且联合用药较复杂，使药物之间相互影响从而导致 ADR 的发生^[62]。

3.3.3 其他相关因素 此外，不同个体，因性别、年龄、生理病理状态等差异性，对药物的敏感性、反应不同，也是发生 ADR 的影响因素；脑心通胶囊主要适用于有心脑血管系统疾病的中老年人群^[63]，而由于老年人本身的生理特征以及药动学特点的特殊性，且临床常合并多种基础疾病，服用多种药物，

也是增加了 ADR 发生的客观原因^[64]。

3.4 临床使用建议 脑心通胶囊 ADR 主要以胃肠系统损害为主,由于相关性的基础研究匮乏,但一般认为引起胃肠系统损害的主要原因是由于药物直接作用于细胞结构上,改变了胃肠壁细胞的结构,使细胞功能受损、或影响了胃肠道的蠕动、或刺激或抑制了胃肠腺的分泌功能、或过度中和胃酸、或影响了消化道的血流或淋巴液等原因引起。因此,在临床使用该药不仅要按照说明书提醒胃病患者饭后服用外,还应建议其他所有患者也在饭后服用,避免或者减轻用药可能导致的胃肠系统损害。基于本次文献研究对影响脑心通胶囊安全性及 ADR 的因素进行系统分析,建议医护人员临床应用脑心通胶囊前应仔细询问既往过敏史,有过敏史者慎用;同时应严格按照适应证范围并结合患者情况合理使用;尽量避免或减少药物的合并应用;并注意药物的生产企业、批号、有效期等信息。

目前,长期跟踪随访脑心通胶囊应用情况的调查报道较少,无法对该药物近期及远期 ADR 进行系统性评价,但对于首次用药的患者需要密切观察。虽然脑心通胶囊上市以来临床应用过程中未见严重 ADR 报道,且发生的一般 ADR 经停药或采取相应的处理措施后均可恢复,但由于脑心通胶囊中含有两味毒性中药饮片,有研究总结发现中医诊疗过程中发生的 70% 以上的医疗事故与毒性药物的使用不当有关^[65]。因此,临床应用时仍不可掉以轻心。同时,临床药师应与患者建立良好的桥梁关系^[66],指导患者对药品说明书的禁忌和注意事项的认识,提高患者的用药依从性,并监测药品 ADR。总之,临床上应严格遵循其使用范围、剂量及方法,详细询问患者病史、既往用药史、药物食物过敏史,切不可忽视患者的体质及个体差异。对于连续用药者,应加强监护。在同时接受多种药物治疗时,需要适当延长用药的时间间隔,避免因用药过于频繁引起蓄积中毒及不良反应^[11]。

3.5 关于药品说明书的修改 脑心通胶囊自 2007 年上市以来,药品说明书【不良反应】项目目前仍描述为“尚不明确”,无法为临床提供安全用药警示。我国《药品说明书和标签管理规定》第十二条明确规定“药品生产企业应当主动跟踪药品上市后的安全性、有效性情况,需要对药品说明书进行修改的,应当及时提出申请。根据药品不良反应监测、药品再评价结果等信息,国家食品药品监督管理局也可以要求药品生产企业修改药品说明书”。因此,企业应积极开展药品的上市后安全性研究,为药品说明

书的重新修订、药品安全性的重新评估提供有力的安全性循证证据。目前国外药品上市后安全性再评价研究主要是依托其成熟的监测网络先开展上市后研究,结合文献调研所得的其他所有安全性相关研究结果,组织专家进行安全性评价,形成一致意见,并最终出具评估报告。我国也可以根据实际情况借鉴,定期开展以文献研究为基础,并结合国家不良反应中心自发呈报系统被动监测数据的研究分析,可根据需求开展前瞻性的主动监测研究获取较高证据等级的研究结果,最终形成安全性再评价的综合评价结论,为说明书的修订提供可靠的安全性循证证据支持。

4 小结

脑心通胶囊作为含毒性饮片中成药且需长期口服的中成药大品种代表药品,获取上市后临床安全性信息是保障合理用药的前提,如何全面、有效、快捷的从现有文献中获取药品安全性相关的有效信息,描述性文献研究无疑是比较可行的研究手段。从本研究的整体结果来看,通过描述性文献研究可获取脑心通胶囊的 ADR 临床表现、累及器官/系统损害情况,ADR 转归及预后情况;但整体 ADR 发生情况的描述不够详细,对 ADR 的发生时间等信息缺失较多,不良反应发生率受文献中临床研究样本量的限制而差别较大;有待规范临床研究文献中对 ADR 发生情况描述的内容,提高安全性有效信息的获取;描述性文献研究在获取药品临床安全性有效信息中可起到一定的补充作用。

参考文献:

- [1] Zhao T, Wang YM, Liu N, *et al.* From Buyang Huanwu Decoction to Naoxintong capsule—Discussion on the treatment of brain and heart[J]. World J Integr Tradit West Med(世界中西医结合杂志), 2012, 7(10):900-903.
- [2] Li WX, Zhang SQ, Zhao YD, *et al.* Study progress on chemical compounds, pharmacological action and clinical application of Naoxintong capsule[J]. Chin J Mater Med(中国中药杂志), 2018, 43(10):1998-2005.
- [3] Hou JH, Zhang LL, Li JN, *et al.* The clinical curative effect and safety of Naoxintong capsules in the treatment of unstable angina: a Meta-analysis[J]. Progr Mod Biomed(现代生物医学进展), 2014, 14(8):1545-1549.
- [4] Yang J, Nie HW, Ma GF. A case report of allergic purpura caused by Naoxintong capsule[J]. Clin J Med Off(临床军医杂志), 2005, 33(6):713.
- [5] Lu HB, Wu HX. A case report of fixed drug eruption caused by Naoxintong capsule[J]. Chin Remedies Clin(中国药物与临床), 2002, 2(2):100.
- [6] Zhang XQ. Clinical observation on adverse drug reactions of Naoxintong capsule[J]. Nei Mongol J Tradit Chin Med(内蒙古中医药), 2014, 33(35):153.
- [7] Li KG. Clinical Observation on adverse drug reactions of Naox-

- intong capsule[J]. Chin and Foreign Med Res(中外医学研究), 2011,9(28):68.
- [8] Zhang XH, Zhou SL, Cai YQ, *et al.* Clinical effect of Naoxintong capsules combined with edaravone for treating elderly patients with acute cerebral infarction and its effect on levels of serum inflammatory factors[J]. Chin Pharm(中国药业), 2018, 27(10):57-59.
- [9] Shen WD, Zhang YF. Clinical effect of Naoxintong Capsule combined with Xuesaitong injection on cerebral infarction[J]. Clin J Med Off(临床军医杂志), 2017, 45(12): 1279-1281.
- [10] Wang HJ. Clinical Efficacy of Tongxinluo and Naoxintong in the prophylactic treatment of migraine[J]. Stro and Ner Dis(卒中与神经疾病), 2017, 24(5): 461-463.
- [11] Wang MH, Xu JY. Treatment of 60 cases of post circulation Ischemia vertigo with Naoxintong capsule[J]. Zhejiang J Tradit Chin Med(浙江中医杂志), 2017, 52(7): 540.
- [12] Li YR, Li HS. Clinical observation of metoprolol combined with Naoxintong capsule in The treatment of migraine[J]. Tianjin Phar(天津药学), 2016, 28(6): 35-36.
- [13] Cheng L. Clinical analysis of Naoxintong capsule combined with western medicine in the treat of migraine[J]. Asia-Pac Tradit Med(亚太传统医药), 2015, 11(7): 124-125.
- [14] Ye KS, Jin M, Chen MX. The clinical observation of Naoxintong combined with Xuesaitong, Aspirin treatment of transient ischemic attack[J]. Strait Pharm J(海峡药学), 2011, 23(8): 105-107.
- [15] Wang JC, Zhao LB. Treatment of 32 cases of cerebral infarction with Naoxintong capsule and Danhong injection[J]. Shanxi J Tradit Chin Med(陕西中医), 2011, 32(6): 677-678.
- [16] Guan YH, AiKBE. The clinical study of Naoxintong capsule in the secondary prevention of ischemic stroke[J]. China Pract Med(中国实用医药), 2011, 6(3): 161-162.
- [17] Gao ZH. Effect of Naoxintong capsule in treatment of cerebral infarction[J]. Mod J Integr Tradit Chin West Med(现代中西医结合杂志), 2008, 17(25): 3948-3949.
- [18] Zhu W, Zhao HQ. Effect of Naoxintong capsule on cerebral infarction and hemorheology and blood lipid[J]. Chin J Hemorheol(中国血液流变学杂志), 2007, 17(4): 552-553.
- [19] Song CW, Fang M, Ye JH, *et al.* Observating effect of clinical treatment in Naoxintong capsule to treat the vertebrat-basilar artery ischemia Vertigo[J]. China Pract Med(中国实用医药), 2007, 2(26): 20-21.
- [20] Huang QS. Observation on The effect of Buchang Naoxintong capsule on acute cerebral infarction [J]. Chin J Mod Drug Appl(中国现代药物应用), 2007, 1(5): 26-27.
- [21] Cao Y, Ji HW, Wang T, *et al.* Effects of Naoxintong capsule for treatment of stroke recovery patients with Qi-deficiency and blood effects of Naoxintong capsule for treatment of stroke recovery patients with Qi-deficiency and Blood-stasis syndrome [J]. Chin J Integr Med on Cardio-/Cerebrovascular Dis(中西医结合心脑血管病杂志), 2014, 12(11): 1312-1315.
- [22] Zhang WY, Wang Y. Discussion on the clinical value of Naoxintong capsule as a secondary preventive drug for patients after PCI [J]. J Aerospace Med(航空航天医学杂志), 2017, 28(5): 601-603.
- [23] Li JY. Clinicaleffect of recombinant human brain natriuretic peptide combined with Naoxintong capsule on acute heart failure[J]. Pract J Cardiac Cereb Pneum Vasc Dis(实用心脑血管病杂志), 2016, 24(7): 97-100.
- [24] Xue JF. Effect of Naoxintong capsule on hypertension with atherosclerosis[J]. Chin J Clin Ration Drug Use(临床合理用药杂志), 2016, 9(13): 54-55, 56.
- [25] Li Q. Efficacy observation on treatment of coronary heart disease with hyperlipoproteinemia by Naoxintong capsules combined with simvastatin[J]. Clin J Chin Med(中医临床研究), 2016, 8(3): 36-38.
- [26] Zhang FJ, Chen L, Wang ZX, *et al.* Clinical study on Naoxintong capsule in treating coronary heart disease with dyslipidemia [J]. Hebei Med(河北医学), 2014(12): 2048-2049.
- [27] Liu SJ. Clinical application of Danhong injection combined with Naoxintong Capsule in the treatment of chronic heart failure [J]. Yunnan J Tradit Chin Med Mater Med(云南中医中药杂志), 2014, 35(4): 14-16.
- [28] Cao Y, Ji HW, Wang T, *et al.* Clinical effect of Naoxintong capsule on Qi deficiency and blood stasis syndrome of chest obstruction(angina pectoris of coronary heart disease)[J]. Chin J Integr Med on Cardio-/Cerebrovascular Dis(中西医结合心脑血管病杂志), 2013, 12(12): 1430-1433.
- [29] Cui HR, Zhang YM. Clinical observation on therapeutic Effect of Naoxintong capsule on 40 cases of stable angina pectoris [J]. J Huaihai Med(淮海医药), 2013, 31(6): 559-560.
- [30] Wu J, Yang YL, Li L. Analysis of the therapeutic effect of Naoxintong capsule on 45 cases of senile unstable angina pectoris[J]. Chin J Trauma Disabil Med(中国伤残医学), 2013(5): 177-178.
- [31] Sui XW, Lu SB. Therapeutic efficacy of Shexiangbaoxin pills combination on the unstable angina pectoris-Naoxintong patients with[J]. China Mod Dr(中国现代医生), 2012, 50(12): 86-87.
- [32] Zou P, Peng HR, Li Y, *et al.* Effect of Naoxintong on 98 cases of unstable angina pectoris[J]. China Pract Med(中国实用医药), 2011, 6(32): 147-148.
- [33] Lu K. Effect of Naoxintong and aspirin on prevention of cerebral embolism in patients with atrial fibrillation[J]. People's Military Surg(人民军医), 2011, 54(10): 883-884.
- [34] Liang LT. Naoxintong capsule combined with indapamide in the treatment of 56 elderly patients with simple systolic hypertension[J]. Chin J Integr Med Cardio/cerebrovascular Dis(中西医结合心脑血管病杂志), 2011, 9(2): 232-234.
- [35] Wang Y, Wu XD, Jia LW. Assessment of effect of Naoxintong Jiaonang on endothelial dilation function in patients with elderly isolated systolic hypertension based ultrasound [J]. Chin Arch Tradit Chin Med(中华中医药学刊), 2010, 28(3): 657-659.
- [36] Hu CL. Curative effects of Naoxintong on unstable angina pectoris induced by coronary heart disease[J]. J Hainan Med Coll(海南医学院学报), 2009, 15(10): 1221-1223.
- [37] Li QJ, Lv HX, Liu CS. Effect of Naoxintong combined with western medicine on 90 cases of angina pectoris of coronary heart disease[J]. Yunnan J Tradit Chin Med Mater Med(云南中医中药杂志), 2007, 28(5): 16.
- [38] Yu ZQ, Su WQ, Li SM, *et al.* Effect of Naoxintong on exercise tolerance and vascular endothelial function in patients with acute myocardial infarction[J]. Chin J Integr Med on Cardio-/Cerebrovascular Dis(中西医结合心脑血管病杂志), 2005(12): 1037-1039.
- [39] Qian J, Li XL, Wang Z. Naoxintong capsule treat stable angina of coronary hesrt disease[J]. J Zhejiang Univ Tradit Chin Med

- (浙江中医药大学学报), 2009, 33(3): 347-348.
- [40] Jiang SJ. Effect of Naoxintong capsule on angina pectoris of coronary heart disease[J]. Mod Med Heal(现代医药卫生), 2009, 25(10): 1503-1504.
- [41] Zhang HF. Clinical effect of Naoxintong capsule on unstable angina pectoris[J]. Health Voca Edu(卫生职业教育), 2009, 25(10): 1503-1504.
- [42] Xu Kangkang. Analysis of 98 cases of angina pectoris of coronary heart disease treated by Naoxintong combined with Danshen and Ligustrazine injection[J]. Mod health rehabilitation(现代养生), 2016, (4): 79.
- [43] Hu TX. Efficacy of Naoxintong capsules on cardiac and cerebrovascular events[J]. Chin Arch Tradit Chin Med(中华中医药学刊), 2013, 31(12): 2835-2837.
- [44] Wei Q, Qin SD, Huang DM. Effect of Naoxintong combined with venlafaxine on post-stroke depression[J]. Guangxi Med J(广西医学), 2018, 40(10): 1179-1181.
- [45] Zhang HB, Shi Yun. 24 cases of middle and small area deep burn treated by Naoxintong[J]. Shandong Med J(山东医药), 2014, 54(27): 102-103.
- [46] Jia LW, Du YY, Hu Y, *et al.* Effect of Naoxintong Capsule on endothelium-dependent vasodilation in patients with silent myocardial ischemia[J]. Chin J Integr Med Cardio/Cerebrovas Dis(中西医结合心脑血管病杂志), 2007(10): 920-922.
- [47] Yang M. Treatment of fatty liver with Naoxintong Capsule[J]. Guid China Med(中国医药指南), 2011, 9(17): 134-135.
- [48] Liu XM. Effect of Naoxintong Capsule on carotid atherosclerosis[J]. Chin J Integr Med Cardio/Cerebrovas Dis(中西医结合心脑血管病杂志), 2009, 7(5): 627-628.
- [49] Zhu W, Zhao HQ. Study on the mechanism of Naoxintong against carotid atherosclerosis[J]. Chin J Gerontol(中国老年学杂志), 2009, 29(23): 3025-3026.
- [50] Huang YH, Qi J, Zhu GM, *et al.* Clinical observation of Naoxintong Capsule in preventing recurrence of cerebral infarction[J]. Beijing Med J(北京医学), 2006(11): 695.
- [51] Zhang JL, Jin XQ, Liu Y. Effect of Naoxintong on clinical symptoms and IMT in patients with carotid atherosclerosis[J]. Pharmacol Clin Chin Mater Clin Med(中药药理与临床), 2006(Z1): 174-176.
- [52] Zhou Q, Zhuang YL, Gan AF. Clinical observation of Naoxintong combined with donepezil in the treatment of vascular dementia[J]. China Pract Med(中国实用医药), 2008, 3(35): 148-149.
- [53] Chen SQ, Zheng R, Li YP, *et al.* Causality assessment of adverse drug reactions and its guiding significance for post-evaluation of Chinese patent medicine[J]. World Sci Technol-Mod Tradit Chin Med(世界科学技术-中医药现代化), 2018, 20(10): 1729-1733.
- [54] Yue P, Fan WH. Combination effects of entecavir and Compound Biejiaruangan tablet on serum hepatic fibrosis markers of chronic hepatitis B by meta analysis[J]. Med Plant, 2015, Z6: 42-45.
- [55] Sun LH, Zhang C, Yan H, *et al.* Meta analysis of the efficacy and safety of Naoxintong in the treatment of cerebral infarction[J]. Chin J Integr Med Cardio/Cerebrovas Dis(中西医结合心脑血管病杂志), 2012, 10(10): 1182-1186.
- [56] Yang Y, Zeng LX. Meta-analysis of efficacy and safety of Naoxintong capsule for treatment of angina pectoris of coronary heart disease[J]. Chin J Integr Med Cardio/Cerebrovas Dis(中西医结合心脑血管病杂志), 2012, 10(7): 769-772.
- [57] Xie YH, Shi XY. Clinical application and toxicity of leech[C]. National Academic Conference on adverse drug reactions and clinical safe use of drugs and the first International Symposium on drug epidemiology and clinical rational use of drugs in Shanghai(全国药品不良反应与临床安全用药学术会议暨首届上海药物流行病学与临床合理用药国际研讨会). 2004.
- [58] Lei TX, Xu AL. Research progress of Scorpio[J]. J Tradit Chin Med Univ Hunan(湖南中医学院学报), 2006, 26(4): 60-61.
- [59] Bai YM, Hao JD. Analysis of adverse reactions of traditional Chinese medicine in common use[J]. Chin J Hosp Pharm(中国医院药学杂志), 2010, 30(20): 1799-1801.
- [60] Qiu SH, Ding WW. Analysis of adverse reactions and causes of scorpion[J]. Hunan J Tradit Chin Med(湖南中医杂志), 2013, 29(1): 141-143.
- [61] Zhao T, Zhao BC, Wuhaile, *et al.* Study on the effect of Naoxintong Capsule in cardio cerebrovascular disease[J]. J Tradit Chin Med(中医杂志), 2012, 53(24): 2150-2152.
- [62] Cheng XX. ADR caused by the combination of Western medicine and Chinese patent medicine[J]. World Latest Med Inf(世界最新医学信息文摘), 2018, 18(18): 146.
- [63] Wang WZ, Jiang B, Sun HX, *et al.* Prevalence, incidence, and mortality of stroke in China: results from a nationwide population-based survey of 480? 687 adults[J]. Circulation, 2017, 135(8): 759-771.
- [64] Beniwal R, Gupta LK, Khare AK, *et al.* Clinical profile and comparison of causality assessment tools in cutaneous adverse drug reactions[J]. Indian Dermatol Online J, 2019, 10(1): 27-33.
- [65] Hou XQ. On the rational use of Chinese Herbal Pieces[J]. J Gansu Coll Tradit Chin Med(甘肃中医学院学报), 2012, 29(6): 70-71.
- [66] McDerby N, Kosari S, Bail K, *et al.* The effect of a residential care pharmacist on medication administration practices in aged care: a controlled trial[J]. J Clin Pharm Ther, 2019, 44(4): 595-602.

[收稿日期] 2019-12-20