

复方丹参制剂的临床应用及不良反应研究概况

金荣泉¹, 唐晓清² (1. 桐乡市第一人民医院, 浙江 桐乡 314500; 2. 南京农业大学中药系, 江苏 南京 210002)

中图分类号: R284

文献标识码: A

文章编号: 1007-7693(2005)09-0838-02

丹参 *Salvia miltiorrhiza* Bunge 是我国中医药宝库中传统常用的活血化瘀药。现代药理研究表明丹参的药理作用主要是作用于心血管系统, 能扩张血管, 加快血流, 改善微循环, 改变血液粘滞性, 增加心肌供血量、供氧量、降低心肌耗氧量等。主要用于治疗心绞痛、心肌梗塞。此外, 丹参还具有抗肿瘤、抗菌、抗炎等作用。因此, 丹参的应用十分广泛。近几年, 关于丹参复方制剂的临床应用及丹参的不良反应的研究报道很多。丹参单独使用的情况很少, 一般是与其它药物组方制成复方制剂用于临床。如: 复方丹参片、复方丹参滴丸、复方丹参冲剂、复方丹参胶囊、复方丹参颗粒剂、复方丹参口服液、复方丹参气雾剂、复方丹参注射液等剂型的研制成功, 提高了产品质量, 增强了疗效, 为临床应用开辟了更为广阔的前景。但这些产品质量差别较大, 疗效不同, 甚至存在严重不良反应。因此, 丹参的临床应用仍然是我们关注的问题。现对复方丹参制剂的临床应用及不良反应作一综述, 以期引起大家注意。此外随着对活血化瘀药的深入研究, 复方丹参制剂对心脑血管和消化系统方面疾病的治疗展现了广阔的前景。虽然此药在一般情况下安全、疗效好, 但其不良反应时有发生, 故在使用时仍应加以注意。本文通过查阅有关文献, 对复方丹参制剂的不良反应进行综述。

1 复方丹参制剂的临床应用

1.1 在心脑血管疾病方面 周孜报道^[1], 临床观察丹参各种制剂(丹参注射液、复方丹参注射液、丹参舒心丸、冠宁注射液、丹参素等)治疗冠心病心绞痛总有效率可达 87.2%, 心电图改善率为 52.2%。复方丹参滴丸中的药物是以分子或液体微粒存在于基质中。与片剂比较, 复方丹参滴丸对主动脉搏张作用迅速, 起效时间优于片剂 6 倍^[2]; 它体积小每次服用 10 粒总表面积大, 在肠胃崩解快, 并由于接触面大可完全吸收; 服用方便, 特别是舌下含服, 起效快无刺激作用, 服用后症状的改善明显快于片剂。河北韩俊杰报道^[3], 复方丹参注射液与参麦注射液静脉滴注治疗急性心肌梗塞显效率 78.76%, 好转率 14.16%。

1.2 在脑血管疾病方面 丹参能活血化瘀, 改善脑微循环, 并对血后脑组织有明显的保护作用^[4]。吴瑞源等报道^[5], 用丹参注射液治疗急性脑出血患者 20 例, 痊愈 8 例, 好转 5 例, 有效 3 例, 总有效率为 80%。崔闽鲁等报道^[6], 用大剂量丹参注射液^[7]滴注并用定痫丸加减治疗多发梗塞性痴呆 17 例, 治愈 3 例, 显效 7 例, 进步 4 例, 总有效率 82.35%。

1.3 在消化系统疾病方面 丹参可防止肝硬化的发生^[8], 促进肝脏再生^[9], 它的有效成分之一丹参酮 II-A 磺酸钠能清除有细胞毒性的氧自由基作用, 并具有抗脂质、过氧化促进

胶原的降解和吸收, 抗肝纤维化作用。张谦报道^[10], 用复方丹参注射液 20mL 加低分子左旋糖酐 250mL, 静脉滴入, 每日一次, 30d 为一疗程, 治疗肝硬化 43 例, 有效 38 例, 占 88.5%。复方丹参注射液与酚妥拉明合用治疗病毒性肝炎 25 例, 并与对照组对照, 治疗组病死率 52%, 对照组 80%, 使存活率明显提高。

1.4 其他 丹参还有抗菌消炎方面的作用。张锡源报道^[11], 用丹参注射液 16mL 加 5% 葡萄糖注射液 500mL 滴注, 每日一次, 3d 为一疗程, 治疗感染性腹泻 91 例, 总有效率为 92.31%。用丹参注射液双侧足三里穴位注射各 1mL, 每日一次, 治疗婴幼儿冬季腹泻 30 例, 平均治愈天数 2.35d, 全部病例治愈。

2 复方丹参制剂的不良反应

2.1 变态反应

2.1.1 过敏性休克 16 例患者应用复方丹参制剂后出现过敏性休克, 多数患者在静滴该药 5min 后出现头晕、心悸、气促、呼吸困难、面色苍白或紫绀、烦躁出冷汗, 严重者出现血压下降, 甚至意识不清、抽搐、死亡, 多数患者经对症治疗症状缓解, 其中有 1 例因抢救无效死亡。丹参致过敏反应的机理尚不清楚, 有人认为可能系丹参酮与酸性结晶体作为半抗原与血浆蛋白结合而具免疫原, 从而引起机体发生过敏反应。亦有人认为主要是由鞣质所致, 导致过敏性休克。因此, 在用药之前应明确适应症, 有药物过敏史者应慎用^[12]。

2.1.2 心跳骤停 2 例分别因脑供血不足、高血压和心脏病的患者, 用复方丹参注射液加入输液中静滴, 2min 后患者突然感觉烦躁、继而血压下降、呼吸停止, 立即给氧, 胸外心脏按摩及对症处理 5min 后心跳、呼吸恢复, 症状缓解^[13]。

2.1.3 哮喘 2 例患者因静滴复方丹参注射液后引起哮喘。临床表现: 鼻塞、咽痒、打喷嚏、胸闷心慌、口唇发绀、呼吸困难、端坐位、喘息貌、双肺布满哮鸣音, 经对症处理症状缓解, 再次用药又出现哮喘发作。复方丹参注射液引起哮喘的原因尚不清楚, 可能与该药致过敏反应引起变态反应性哮喘有关^[14]。

2.1.4 窦性心动过缓或过速 2 例患者因应用丹参制剂后出现窦性心动过缓, 心率 50 次/min 以下, 心电图示窦性心动过缓, 停用该药后, 病人症状逐渐恢复, 心率恢复正常。故系丹参不良反应所致^[15]。

2.1.5 剥脱性皮炎 井泉^[16]报道 1 例病人用 10% 葡萄糖注射液加复方丹参注射液 20mL 静滴, 连续用药 16d 后出现发热 39℃, 全身奇痒难忍, 面、颈、躯干及四肢相继出现暗红色斑丘疹, 皮肤粗糙, 继之斑丘疹密集成大片, 呈鳞片状脱屑、渗出。诊断为药物性重症剥脱性皮炎, 可能与丹参注射

液制剂不纯有关^[17]。

2.1.6 急性喉头水肿 黄全保^[18]报道一病毒性肝炎患者首次用 10% 葡萄糖注射液 250mL 复方丹参注射液 14mL 静滴。当输液至 100mL 时,患者出现咳嗽、打嚏、流泪、声嘶,继而躯干四肢散在 2~3cm 大荨麻疹,呼吸困难,腹部不适,心率 100 次/min,血压降低,立即停药,经对症治疗,病情缓解。

2.2 特异质反应

2.2.1 猝死 复方丹参为血管扩张药,有扩张血管与增进动脉血流量的作用。临床广泛用于心绞痛、心肌梗死等。2 例患者因静滴复方丹参注射液后出现畏寒、颤抖、继之血压下降、神志不清、呼吸困难、舌根发硬导致死亡,可能与患者的特异体质有关^[19]。

2.3 毒性反应

2.3.1 肝损害 赵鸿等^[20]报道用复方丹参注射液 10mL 加入 5% 葡萄糖注射液 500mL 中静滴致肝损害 1 例,临床表现为纳差、尿黄如浓茶样、巩膜中度黄染、ALT 9 49 μ mol/s、AST 8 75 μ mol/s。一个月后再次用药,重又出现上述症状。

2.3.2 肾损害 王兴彬^[21]报道一冠心病患者用复方丹参注射液,加入输液中静滴后出现畏寒、发冷、呕吐、酱油样尿、尿少、查尿蛋白(+)、RBC(++)、双肾区叩痛(+),诊断为溶血尿毒综合征。复方丹参注射液引起的溶血尿毒综合征较少见,但该例患者三次静滴该药后均出现酱油样尿,停药后减轻,提示确系复方丹参注射液引起。

2.3.3 破伤风样反应 吴思荣^[22]报道一患者因急性黄疸型肝炎用丹参注射液 20mL + 10% 葡萄糖 500mL 静滴后,出现头昏、乏力。第 3d 出现四肢抽搐,肌肉震颤,逐加重并蔓延至全身,呈头颈后仰,角弓反张,伴两眼上翻,凝视,出汗,经停药对症治疗后,症状消失。可能与用药剂量过大有关。

2.4 副作用

2.4.1 肌肉震颤 王晓明等^[23]报道一例因风湿性心脏病用复方丹参注射液 20mL + 10% 葡萄糖 250mL 静滴,当液体输入 200mL 时患者感到面部发热,背部寒冷,胸腹部肉震颤,震颤逐渐加重并向两侧下肢大腿部肌肉蔓延,停药 15min 后症状消失,认定为复方丹参注射液所致,应引起临床重视。

2.4.2 肺结核咯血 郝世家^[24]报道一肺结核患者,因静脉炎口服复方丹参 4 片/次,10d 后突然咯血 5 日,继之痰中带血,立即停药,咯血停止。15d 后再次用药,再次咯血,确认咯血为复方丹参所致。复方丹参片具活血化瘀的作用,本例肺结核咯血可能与此有关。

复方丹参制剂在临床应用中引起严重不良反应的原因:

(1)患者个体差异及过敏体质。(2)制剂成分的复杂和生产工艺,含有鞣质及其他杂质,而成为过敏原。(3)药物配伍不当或用药剂量过大。(4)输入速度过快,因此,在临床应用过程中,应详细询问病史,严格掌握适应症,掌握好用药剂量和滴注速度,以保证临床用药安全、有效。

3 小结

复方丹参制剂虽然存在一些问题但应用于临床多年,效果满意,各有其特点,相互取长补短。而制剂中丹参有效成

分质量控制方面,仍需进一步深刻研究。应用反相液相色谱法测定复方丹参滴丸中水溶性成分丹参素的含量,样品直接溶解,操作简便,灵敏度、平均回收率高。采用紫外分光光度法测定复方丹参口服液总丹参酮的含量,亦可有效地控制制剂质量。采用薄层析、双波木锯齿形扫描测定复方丹参片有效成分丹参酮 II_A,隐丹参酮、原儿茶醛、丹参素在片中的含量,使质量能得到很好的控制。随着实验方法不断改进,检测手段不断更新,相信丹参的制剂质量将不断提高,临床应用将不断拓展,不良反应将消除或减轻。

参考文献

- [1] 周孜丹. 参药理作用及临床应用. 中国中西医结合杂志, 1990, 10(4):242.
- [2] 吴乃峰, 闫希军, 朱永宏. 复方丹参滴丸与复方丹参片的药理作用比较. 中成药, 1993, 15(8):24.
- [3] 韩俊杰. 复方丹参、参麦注射液治疗心肌梗 113 例. 中国中西医结合杂志, 1988, 8(7):439.
- [4] 宋军. 卒中与血栓的研究现状与进展. 中国中西医结合杂志, 1993, 13(1):52.
- [5] 吴瑞源, 等. 丹参注射液为主治疗急性脑出血 20 例分析. 福建医药杂志, 1984, 6(5):34.
- [6] 崔闽鲁, 等. 定痛丸合丹参滴注治疗多发梗塞性痴呆 17 例. 中国中西医结合杂志, 1992, 12(7):439.
- [7] Run-xia LIU et. Effect of Salvia miltiorrhiza Bunge injection on anticardiolipin antibody production induced by b2 glycoprotein I. ISSN0253-9756 Acta Pharmacol Sin 2001 Dec, 22 (12):1125-1129.
- [8] 王祯玲, 等. 活血化淤药物防治实验性肝病的研究. 中医杂志, 1982, (2):67.
- [9] 马学惠, 等. 活血化淤药物对肝再生的影响. 中国中西医结合杂志, 1983, 3(3):180.
- [10] 张谦. 低分子右旋糖酐与复方丹参静脉滴注治疗肝硬化 43 例观察. 中国中西医结合杂志, 1992, 12(9):545.
- [11] 张锡源. 复方丹参注射液静脉滴注治疗急性腹泻 91 例. 中国中医药结合杂志, 1993, 13(2):109.
- [12] 朱之明, 周凤兰. 低分子右旋糖酐注射液与丹参注射液配伍致过敏性休克 1 例. 医药导报, 1995, 11(5):231.
- [13] 姜长贵. 复方丹参注射液致过敏反应 1 例. 中国中药杂志, 1994, 19(8):503.
- [14] 谢孝泉. 高浓度丹参液致心动过缓及低血压休克 1 例. 中国中西医结合杂志, 1993, (9):527.
- [15] 王红, 钟斌. 低分子右旋糖酐加复方丹参静脉滴注致过敏性休克死亡 1 例. 中国医院药学杂志, 1997, 17(9):429.
- [16] 黄东红, 李秋棉. 复方丹参致过敏性休克 2 例. 临床心血管杂志, 1998, 14(5):275.
- [17] 李文泽, 张恕, 王金成. 复方丹参注射液静脉滴注致过敏性休克 1 例. 临床皮肤科杂志, 1993, (5):275 [18] 李栋. 静滴复方丹参液致哮喘 1 例. 药物流行病学杂志, 1994, 3(4):227.
- [19] 句少华. 复方丹参注射液引起哮喘 1 例报告. 哈尔滨医科大学学报, 1994, 28(6):378.
- [20] 黄璐明. 静滴复方丹参注射液出现心动过速 1 例. 中国中药杂志, 1996, 21(9):570.
- [21] 梁桂珍, 夏华. 右旋糖酐 40 加复方丹参注射液混合静滴致严重不良反应 3 例. 中国医院药学杂志, 1995, 15(9):425.
- [22] 明转杏. 复方丹参注射液致猝死一例 医药导报, 1997, 16(6):299.
- [23] 曾振庭, 王志勤, 卓越. 低分子右旋糖酐加复方丹参静滴致心跳停止 1 例报告. 安徽医学, 1995, 16(1):62.
- [24] 赫世家. 1 例静滴复方丹参液致心跳骤停的抢救与护理. 河北中西医结合杂志, 1998, 7(11):1848.

收稿日期:2005-04-30