

河北省近十年来跌打生骨片不良反应分析

曲政¹, 刘聪毅², 孙艳斌^{1*}, 牛玉田¹

(1. 秦皇岛市第二医院, 河北秦皇岛 066600; 2. 北京中医药大学, 北京 102488)

摘要: 目的 分析河北省近十年来跌打生骨片不良反应, 为临床合理用药提供依据。方法 基于真实世界数据, 在国家药品不良反应监测系统中 2013 年 7 月 1 日至 2023 年 7 月 1 日涉及跌打生骨片的不良反应报告进行回顾性分析, 考察患者人口学特征、不良反应累及系统-器官分布、临床转归等情况。结果 共接收不良反应报告 64 例, 其中男性 42 例(占比 65.63%), 女性 22 例(占比 34.38%); 主要年龄段 15~64 岁(占比 82.81%); 不良反应主要在用药当天发生(占比 60.93%); 胃肠系统(69.79%)、皮肤(20.83%)是最常受影响的系统-器官, 前者恶心、腹泻等表现最常见, 但也出现了 4 例与肝损伤相关者; 转归主要为好转(占比 42.19%)或痊愈(占比 57.81%); 累及系统、不良反应发生时间、药物日剂量与不良反应严重程度均有显著相关性($P<0.05$)。结论 跌打生骨片在大多数情况下是安全的, 不良反应主要累及胃肠系统和皮肤, 一般发生在用药后短时间内, 其严重程度与累及系统、不良反应发生时间及药物日剂量相关。应全面加强对该制剂不良反应的监测, 完善药品说明书, 从而保证患者安全用药。

关键词: 跌打生骨片; 不良反应; 河北省; 回顾性分析; 安全用药

中图分类号: R287

文献标志码: B

文章编号: 1001-1528(2025)02-0697-03

doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2025.02.058

骨折是人类最常见的创伤性损伤, 有大约 10% 的患者无法正常愈合^[1]。西医主要根据患者骨折类型来针对性选择整复方式, 如石膏外固定、手法整复等, 但其愈合是一项极其复杂的生物学修复过程, 受诸多因素影响。中医认为, 骨折主因脉络损伤、气血瘀滞, 导致“不通则痛”, 中药可缩短骨折愈合周期, 促进骨折组织修复^[2]。

跌打生骨片是一种纯中药制剂, 组方药材战骨、肿节风、自然铜、丹参、延胡索、牛膝、杜仲, 具有活血化瘀、消肿止痛、强筋健骨功效^[3], 可明显促进新生骨增长, 有着疗效显著、副作用小、禁忌证少等优势, 为临床常用药物^[4-5]。目前, 尽管尚无关于跌打生骨片不良反应的报道, 但曾有报道患者使用其颗粒剂出现急性肝损伤^[6-7], 故该制剂潜在安全风险不容忽视, 尤其是在肝功能方面。为了更全面地评估跌打生骨片安全性, 本研究基于国家药品不良反应监测系统, 对近十年来河北省上报的该制剂不良反应报告进行考察。

1 资料与方法

1.1 资料来源 2013 年 7 月 1 日至 2023 年 7 月 1 日国家药品不良反应监测系统接收的河北省跌打生骨片不良反应报告, 纳入关联性评价为“肯定”“很可能”“可能”者, 从中筛选第一怀疑药品类别为该制剂并剔除重复报告, 最终纳入 64 例。

1.2 研究方法 采用回顾性分析, 对患者性别、年龄、药物用法用量、既往和家族不良反应史、不良反应等级、不

良反应发生时间、累及系统-器官、临床表现、转归、报告类型、关联性评价等方面进行描述, 根据不良反应严重程度不同分为一般组和严重组, 比较 2 组年龄、性别、累及系统、个人史、不良反应发生时间、剂量差异是否有统计学意义。

1.3 统计学分析 通过 SPSS 26.0 软件进行处理, 对年龄、性别、发生时间等变量及构成比进行描述性分析, 组间计数资料比较采用 Fisher 检验, 探讨不良反应严重程度与纳入变量的关联性。

2 结果

共接受跌打生骨片不良反应报告 64 例, 主要表现为恶心(15 例)、皮疹(11 例)、腹泻(9 例)、腹痛(8 例)、呕吐(7 例)、瘙痒(7 例)、反酸(5 例)、烧心(5 例)、胃部不适(5 例)、肝功能异常(3 例)、过敏反应(2 例)、心悸(1 例)。其中, 6 例为严重的不良反应, 占比 7.81%, 主要表现为肝功能异常、皮疹等; 39 例在 1 d 内发生, 占比 60.9%; 6 例在 1~2 d 内发生; 1 例在 2~3 d 内发生; 12 例在 3~7 d 内发生; 1 例在 14 d 后发生; 5 例在 30 d 后发生。

2.1 患者基本情况 男性 42 例(占比 65.63%), 女性 22 例(占比 34.38%), 年龄段划分方法参照国家食品药品监督管理总局组织编撰的《国家药品不良反应监测年度报告(2014)》, 具体见表 1。由此可知, 平均年龄为(47.03±14.94)岁, 主要在 15~64 岁, 占比 82.81%。

收稿日期: 2023-11-03

作者简介: 曲政(1990—), 女, 硕士, 临床药师, 研究方向为临床合理用药、不良反应监测及药物经济学。Tel: 18618225012, E-mail: hittz1990@163.com

*通信作者: 孙艳斌(1969—), 女, 副主任药师, 研究方向为临床合理用药及不良反应监测。E-mail: 97416701@qq.com

表1 患者基本情况分布

项目	分类	例数/例	占比/%
年龄	少儿期(5~14岁)	0	0
	青壮年(15~44岁)	29	45.31
	中年期(45~64岁)	24	37.50
	老年期(≥65岁)	11	17.19
性别	男	42	65.63
	女	22	34.38

2.2 不良反应报告情况 不良反应发生时间主要集中在用药当天，其次在用药后7 d内，少量发生在用药30 d后；一般、严重报告分别有59、5例，其中后者主要表现为肝功能异常、皮疹等；大多数患者会好转或痊愈，具体见表2。

2.3 不良反应累及系统-器官及临床表现 64例不良反应累计多个系统-器官，最常见的为胃肠系统、皮肤及皮下组织、肝脏器官，其中胃肠系统以恶心、腹泻、腹痛、呕吐、

胃部不适、反酸、烧心等为主，皮肤及皮下组织以皮疹、瘙痒、皮肤潮红、皮疹加重等为主，肝脏器官以肝功能异常、肝炎为主，并且免疫系统、心脏器官、神经系统也会有少量累及，具体见表3。

表2 不良反应报告情况分布

项目	分类	例数/例	占比/%
程度	当天发生	39	60.93
	2~7 d	19	29.69
	8~30 d	1	1.56
	>30 d	5	7.81
	一般	59	92.19
	严重	5	7.81
	转归	27	42.19
	痊愈	37	57.81
不详	好转	0	0
	未好转	0	0

表3 不良反应累及系统-器官及临床表现分布

累及系统	不良反应(例数/例)	总例数/[例(%)]
胃肠系统	恶心(15)、腹泻(9)、腹痛(8)、呕吐(7)、胃部不适(5)、反酸(5)、烧心(5)、腹胀(3)、食欲减退(1)、胃痛(1)、嗳气(1)、肠胃气胀(1)、胃肠不适(1)、胃肠道反应(1)、胃扩张(1)、胃灼热(1)、口苦(1)、腹部不适(1)	67(69.79)
皮肤及皮下组织	皮疹(11)、瘙痒(7)、皮肤潮红(1)、皮疹加重(1)	20(20.83)
肝脏器官	肝功能异常(3)、肝炎(1)	4(4.17)
免疫系统	过敏反应(2)	2(2.08)
心脏器官	心悸(1)	1(1.04)
神经系统	困倦(1)、嗜睡(1)	2(2.08)
合计		96(100.00)

2.4 不良反应严重程度相关因素分析 累及系统、不良反应发生时间及跌打生骨片日剂量与不良反应严重程度均有

显著相关性($P<0.05$)，而性别、年龄、个人史与后者均无显著相关性($P>0.05$)，具体见表4。

表4 不良反应严重程度相关因素分析结果[例(%)]

项目	分类	一般组(n=59)	严重组(n=5)	P值
性别	男性	38(90.5)	4(9.5)	0.652
	女性	21(95.5)	1(4.5)	
年龄	<65岁	49(92.5)	4(7.5)	1.000
	≥65岁	10(90.9)	1(9.1)	
个人史	吸烟	10(100)	0(0)	0.585
	饮酒	5(100)	0(0)	
	过敏	1(100)	0(0)	
累及系统	胃肠道	43(100.0)	0(0)	0.002
	皮肤	11(84.6)	2(15.4)	
	其他	5(62.5)	3(37.5)	
不良反应发生时间	当天发生	37(94.9)	2(5.1)	0.006
	2~7d	19(100.0)	0(0)	
	≥14d	3(50.0)	3(50.0)	
跌打生骨片日用量	常规剂量(≤2.5 g/d)	56(94.9)	3(5.1)	0.045
	超剂量(>2.5 g/d)	3(60.0)	2(40.0)	

3 讨论

3.1 影响不良反应严重程度的关联性 本研究发现，累及系统、不良反应发生时间、跌打生骨片日用量与不良反应严重程度有显著相关性，累及系统和器官以胃肠系统损害为主，其次是皮肤及皮下组织疾病；尽管大部分患者为男性，年龄集中在15~64岁，但性别和年龄并未显示出明显关联。另外，大多数不良反应在用药当天或短时间内就会

出现，虽然大多数为一般程度，但仍有一小部分为严重反应，特别是涉及肝功能异常、皮疹等，提示需要在用药后密切关注患者身体反应。

3.2 警惕严重、少见的不良反应 本研究发现，跌打生骨片一定数量的不良反应，虽然大多以“一般”为主，但有5例严重、少见程度，主要为肝功能异常，导致患者住院时间延长，由于其发生率低而容易被忽视，但后果严重，会

给患者造成伤害。因此，临床应用跌打生骨片时需综合考虑，警惕识别。

3.3 关注重金属元素和肝功能损伤相关性 本研究发现，跌打生骨片不良反应报告中有4例与肝损伤有关。虽然目前暂无证据显示跌打生骨片中肿节风、丹参、延胡索等中药有肝损伤作用^[8-9]，但鉴于它含有自然铜，故其与肝损伤的潜在关联性值得进一步探讨。自然铜是治疗骨伤的首选中药之一，具有散瘀止痛、续筋接骨功效^[10]，其主要成分为FeS₂^[11]，可促进活血祛瘀、接骨续筋，但它作为硫化物类矿物黄铁矿，常夹杂Al、Mg、Ca、Ti、Ni、As、Cu、Gd、Cr、Pb等重金属元素，对人体具有一定毒性，可能会引起肝脏损伤^[12-15]，尽管相关报道证实上述元素实际摄入量较安全，但药材炮制工艺为煎煮法^[16]，并且市场上不同来源、批次样品中其含量差异较大^[17]。因此，跌打生骨片剂型改变是否会影响其所含重金属元素含量，后者控制限量应如何确定，确实值得进一步思考。

3.4 增补说明书中【不良反应】内容 本研究发现，跌打生骨片最常见的不良反应为恶心、腹泻、皮疹，偶见肝损伤、神经损伤、过敏反应等，但其说明书中【不良反应】仍为“尚不明确”，提示生产厂家对其可能发生的不良反应警示力度不足。说明书是指导临床用药安全有效、具有法定效力的规范性文书^[18]，为正确安全使用药品的保证及其安全的“生命线”^[19]。目前，部分中成药说明书安全性信息不完整，存在“尚不明确”“不详”等简略描述，影响其临床价值^[20-21]，故应对跌打生骨片说明书进行相应增补，并加强其不良反应监测，及时上报不良反应数据，从而保证临床用药安全。

4 结论

本研究基于药品不良反应监测系统，分析了河北省近十年来跌打生骨片在真实世界应用的不良反应数据，发现其严重程度与累及系统发生时间和日用量显著相关，而与性别、年龄和个人史关系不大，有可能引发严重甚至罕见的不良反应，尤其是肝功能异常^[22]。跌打生骨片组方药材自然铜可能与肝损伤有关，考虑到中药市场重金属元素含量的波动性，进一步研究其安全性和有效剂量是必要的。为了提高跌打生骨片安全性和临床价值，建议完善其说明书中的安全性信息。

尽管本研究存在局限性，而且跌打生骨片中自然铜与肝损伤的关联性还需进一步验证，但上述结果对该制剂临床应用仍提供了重要参考，有助于减少不良反应发生，提供更安全有效的治疗选择，同时强调了深入探索中药成分与其潜在风险关联的重要性。

参考文献：

- [1] Einhorn T A, Gerstenfeld L C. Fracture healing: mechanisms and interventions[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2015, 11 (1): 45-54.
- [2] 从飞, 许平安, 杨亚龙, 等. 跌打生骨胶囊联合常规骨折修复治疗外伤性骨折的疗效[J]. 临床合理用药, 2023, 16 (27): 132-135.
- [3] 张巍, 任世元, 孙燕, 等. 跌打生骨片与愈骨胶囊治疗创伤性骨折的临床安全性与疗效探讨[J]. 深圳中西医结合杂志, 2022, 32 (10): 59-61.
- [4] 郑国平. 跌打生骨片治疗外伤性骨折的效果观察[J]. 求医问药(下半月), 2012, 10 (5): 671.
- [5] 刘瑛, 覃良, 李茂, 等. 跌打生骨颗粒治疗外伤性骨折100例疗效观察[J]. 云南中医中药杂志, 2011, 32 (5): 33-34.
- [6] 贾晓英, 李莎. 跌打生骨颗粒致肝损害1例[J]. 中国药物警戒, 2017, 14 (11): 703-704.
- [7] 刘晨云. 跌打生骨颗粒致肝损害[C]//全国传染病护理学术交流暨专题讲座会议论文汇编. 厦门: 中华护理学会, 2010: 140-141.
- [8] 罗清, 彭伟文, 曾聪彦. 肿节风注射液致不良反应19例文献分析[J]. 临床合理用药杂志, 2010, 3 (3): 85-86.
- [9] 王红, 田明, 王森, 等. 延胡索现代药理及临床研究进展[J]. 中医药学报, 2010, 38 (6): 108-111.
- [10] 高倩倩. 煅淬自然铜促进骨折愈合机制研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2016.
- [11] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 2020年版一部[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020: 80; 132; 附录48.
- [12] 谭朝阳, 郑宇, 袁宏佳, 等. 紫石英中有害元素铅、镉、砷、汞、铜溶出量的研究[J]. 湖南中医药大学学报, 2010, 30 (9): 96-98.
- [13] 黄炳泉, 周云峰, 邓杰华, 等. 龙胆泻肝丸(片)中5种重金属元素测定与风险评估[J]. 中成药, 2023, 45 (4): 1275-1279.
- [14] 付青梅, 陈富华, 吴优. 铜与肝脏疾病[J]. 临床荟萃, 2008, 23 (19): 1432-1434.
- [15] 何婷, 刘忠华, 钟高龙, 等. Nrf2-Keap1通路在砷铜联合诱导小鼠肝损伤中的作用机制研究[C]//中国毒理学会第十次全国毒理学大会论文集. 珠海: 中国毒理学会, 2023: 425.
- [16] 郑宇. 自然铜中有害元素的研究[D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2011.
- [17] 王晓旭. 亚慢性砷暴露对小鼠脑组织多种必需微量元素浓度的影响[D]. 大连: 大连医科大学, 2013.
- [18] 周莎, 杨洪军, 荆志伟, 等. 中药大品种口服中成药说明书安全性信息分析[J]. 中国药物警戒, 2021, 18 (10): 981-985.
- [19] 雷超, 乔萌, 陈子佳, 等. 中成药说明书安全性信息项修订的探讨与思考[J]. 中国药物警戒, 2023, 20 (12): 1396-1400.
- [20] 李荣, 蒋英蓝, 曾敬怀, 等. 中药注射剂发生不良反应的相关性研究进展[J]. 中成药, 2013, 35 (5): 1059-1061.
- [21] 邹凤丹, 李永林, 纪亚明, 等. 中药注射剂不良反应/事件回顾性分析[J]. 中成药, 2021, 43 (1): 285-288.
- [22] 李会芳, 宋海波, 王伽伯, 等. 2020年版《中国药典》一部中含栀子中成药的不良反应回顾性分析[J]. 中成药, 2022, 44 (7): 2391-2395.