



# 消渴丸上市后临床不良反应文献专家判读

谢雁鸣, 刘垲\*, 王永炎

(中国中医科学院 中医临床基础医学研究所, 北京 100700)

**[摘要]** **目的:**明确消渴丸与患者发生不良反应之间是否存在因果关系以及对不良反应的预防方法及措施。**方法:**通过个案不良反应判读表,采用盲法判读的方式,咨询专家意见。**结果:**81.48%的消渴丸不良反应报告描述的过程是清晰的,68.52%的消渴丸不良反应报告对不良反应发生的过程提供了足够的信息,77.78%的不良反应与消渴丸的应用相关,93.33%所述不良反应可以预防。**结论:**大部分不良反应都与服用消渴丸存在因果关系,可通过加强合理用药知识宣教、严格掌握其适应症、慎重调整用药剂量、注意合并用药情况等措施,来预防和规避消渴丸相关不良反应发生。

**[关键词]** 消渴丸;不良反应;临床文献;专家判读

消渴丸是由中药复方与西药格列本脲(优降糖)组成的中西药结合制剂,既具有中成药整体调节、改善症状、作用持久的特点,又具有西药降糖疗效确切、起效迅速的特点,其主要成分为黄芪、地黄、天花粉,每10粒含格列本脲2.5 mg,而格列本脲为口服降糖药中作用较强的第2代磺脲类药。在临床中,很多患者认为消渴丸属于中成药,对于消渴丸中所含格列本脲的耐受性及敏感性估计不足,导致有因服用该药引起患者低血糖昏迷、休克、偏瘫甚至死亡的报告。

为了明确服用消渴丸与患者发生不良反应之间的关系,本研究设计了消渴丸个案不良反应判读表,通过个案不良反应判读表,采用盲法判读的方式,咨询专家意见,明确消渴丸与患者发生不良反应之间是否存在因果关系以及对不良反应的预防方法及措施。

## 1 材料与方法

**1.1 判读表的结构** 个案不良反应判读表由6个问题组成,主要让专家判断个案所述的不良反应的过程是否清晰;个案所述的不良反应发生的过程是否提供了充足的信息;不良反应是否由文中药物引起;如果不良反应是由文中药物引起,是否可以预防;有哪些措施可以用于预防不良反应以及其他需要说明的问题。

**1.2 判读个案文献的来源及分析** 2008年7月,以“题名”或“关键词”为“消渴丸”检索中国医院数字图书馆(CNKI/CHKD,1994—2008年)、中国生物医学文献数据库(CBM,

1979—2008年)、万方数据群。在109篇有关消渴丸不良反应的文献中,经人工筛选,消渴丸不良反应报告文献共38篇<sup>[1-38]</sup>,所载不良反应个案共54个。在纳入的38篇文献中,2007年2篇,2005年1篇,2003年2篇,2002年1篇,2001年3篇,2000年7篇,1999年3篇,1998年3篇,1997年5篇,1996年6篇,1995年1篇,1994年3篇,还有1篇文献纳入年份不详。中国科技核心期刊发表的文献有4篇,非核心期刊发表的文章有34篇;38篇文献中,9篇文献的作者属于三甲医院工作人员,4篇文献的作者属于三乙医院工作人员,9篇文献的作者属于二甲医院工作人员,16篇文献的作者属于厂矿医院或其他医院工作人员。

**1.3 判读专家组成** 由在三级甲等医院工作的,包括内分泌科、心血管科、肾病、神经科、临床评价等学科专业的16位临床专家组成,年龄在35~54岁,其中西苑医院7位,东直门医院5位,广安门医院3位,东方医院1位;专家中从事临床工作的13位,从事科研工作的3位;具有中级职称的专家2位,副高级职称的专家7位,高级职称的专家7位。

**1.4 判读方法** 采用盲法判读的方法,将全部个案摘录、隐去“消渴丸”药名,将用量以相应数量的“\*”代替,以保证专家评判意见的公正。各位专家分别独立判读,写出评判意见。全部数据录入计算机,进行统计分析。

## 2 结果

**2.1 对文献记载的不良反应发生过程清晰度的评价** 54例个案不良反应判读表中,专家认为有44例判读表所述不良反应发生过程是清晰的,占判读个案比例的81.48%;10例判读表所述的不良反应发生过程不够清晰,占判读个案比例的18.52%。专家认为对文献不良反应描述不够清晰的主要原因有:所述患者病史不清楚占13.33%;未交代患者昏迷原因占11.11%;未交代患者治疗期间饮食活动情况占17.07%;未交代患者治疗期间合并用药情况占21.95%。

**2.2 对文献“不良反应发生的过程是否提供了充足的信息”**

**[稿件编号]** 20110804007

**[基金项目]** 国家“重大新药创制”科技重大专项(2009ZX09502-030);国家中医药管理局青年基金项目(06-07JQ11)

**[通信作者]** \*刘垲,副研究员,研究方向为中医临床评价方法研究, Tel: (010)64014411-3351, E-mail: huananne@sina.com

**[作者简介]** 谢雁鸣,研究员,博士生导师,研究方向为中医临床评价方法研究, Tel: (010)64014411-3302, E-mail: zhinanb2010@yahoo.com.cn



的评判 54 例个案不良反应判读表中,专家认为有 37 例判读表对所述的不良反应发生的过程提供了充足的信息,占判读个案比例的 68.52%;17 例判读表所述的不良反应发生的过程没有提供充足的信息,占判读个案比例的 31.48%。

**2.3 对不良反应与药物关联关系的评判** 54 例个案不良反应判读中,专家认为 42 例由文中药物所引起,占判读个案比例的 77.78%;1 例不是由文中药物所引起,占判读个案比例的 1.85%;11 例无法判断是否由文中药物所引起,占判读个案比例的 20.37%。

在所有认为不良反应由文中所述药物引起的个案判读表中,大部分由服用降糖药后出现的低血糖引起,服药与不良反应存在因果关系。在无法判断不良反应是否由文中药物所引起判读表中,专家认为,如果要进一步明确不良反应是由服用文中药物所导致,还需要详细了解患者的合并用药情况、合并疾病情况、入院后饮食情况等信息,才能进一步判断不良反应是否由于服用文中药物所导致。

**2.4 对“所述不良反应是否可以预防”的评判** 本次调查中 54 例个案不良反应判读中,专家认为有 42 例是可以预防的,占判读个案比例的 93.33%,3 例是无法预防的,占判读个案比例的 6.67%。

**2.5 不良反应的预防方案** 在认为不良反应是可以预防的判读中,专家认为预防药物不良反应的主要措施包括定期监测血糖、调整药物的用法用量、调整患者饮食、事先告知患者可能发生的不良反应以及明确诊断。

在 42 例认为不良反应可以预防的判读表中,8.66% 的判读认为事先告知患者可能发生的不良反应可以预防药物不良反应;17.32% 的判读认为调整药物的用法用量可以预防药物不良反应;7.09% 的判读认为在明确诊断的情况下服用药物可以预防不良反应;8.66% 的判读认为调整饮食结构可以预防药物不良反应;38.58% 的判读认为定期检测血糖可以预防药物不良反应。由此可以看出,大部分专家认为,通过有效措施,药物不良反应是可以预防的,而在预防药物不良反应措施中,最重要的是定期监测患者血糖和调整药物用法用量,这是临床医生和服用该药的患者所必须要注意的。

从以上统计数据可以看出,其中 93% 的不良反应通过综合措施调整用药是可以预防的,而预防方法包括用药知识宣教(包括消渴丸含有格列本脲成分);调整药物用法用量;调整饮食;明确诊断及定期监测血糖。在这些预防措施中,专家认为,最重要的就是定期监测血糖和调整药物用法用量,因此,为避免不良反应的重复发生,保证公众的用药安全。

#### 4 讨论

糖尿病是一种由于胰岛素分泌缺陷及其生物效应降低(胰岛素抵抗)引起的以高血糖为特征的慢性全身性代谢性疾病,而合理的综合治疗手段可以使病情得到良好的控制,并可防止或减缓慢性并发症的发生和发展。

我国传统中医学理论认为,“消渴病”(糖尿病)主要是由于肺、胃、肾三脏热灼阴虚导致的,久病甚则造成阴阳两虚。消渴丸是在古方“玉泉散”和“消渴方”的基础上化裁,采用中西药结合的方法研制而成。消渴丸中,包含有黄芪、生地、山药、天花粉、葛根等药物,具有清热生津、益气养阴的作用,还包含有格列苯脲,因此,消渴丸具有降糖疗效确切、起效迅速、改善症状明显、作用持久的特点,是近年来在临床上广泛使用的一种治疗糖尿病的中成药。但随着消渴丸在临床的广泛使用,所引起的不良反应报道也日渐增多,包括严重脱发、过敏性休克、偏瘫、低血糖昏迷、低血糖脑病、死亡等,引起了医疗界的关注。

专家判读消渴丸产生不良反应的主要原因归结为:①诊断不明确,有一些患者在没有明确诊断属于 2 型糖尿病的情况下,未遵循医嘱自行用药,导致不良反应的出现;②对药品认识不清楚,有些患者对该药组方缺乏足够的认识,认为消渴丸属于单纯的中成药,没有副作用,对于消渴丸药物成分中含有的格列本脲的作用不清楚,导致用量或用药次数不当而导致不良反应的发生;③临床使用不合理,某些医生没有严格掌握消渴丸的适应症,对于消渴丸的临床用药剂量使用不够合理,在用药过程中,没有注意联合用药的情况和密切监测患者血糖,在患者出现低血糖反应后救治不及时,导致一些严重不良反应的发生。

参考专家判读不良反应文献结果,笔者认为在消渴丸用药过程中需要注意以下几点,以预防和规避相关不良反应发生。①加强用药知识宣教:做好糖尿病患者的宣传教育,使其了解糖尿病的常识,尤其是知晓消渴丸并非纯中药制剂,对于消渴丸药物成分中含有格列本脲要加以强调,并在药品说明书中作出醒目的标识引起患者的注意,同时要告知患者,一定要明确诊断后,在医生的指导下用药,同时让患者掌握低血糖的自我识别和早期的自我救治知识;②严格掌握其适应症:消渴丸只适用于确诊为 2 型糖尿病的患者,对于较轻型患者及仅血糖升高尚达不到糖尿病诊断标准的病例不宜选用该药;③慎重调整药剂剂量:消渴丸每粒含有格列本脲 0.25 mg,调整剂量要慎重,增加幅度每日不超过 5 粒,增加速度以每周 1 次为宜,因个体差异很大,用药要个体化,从小剂量开始(5~10 粒/日,每日 1 次),并根据进食量和活动量,心、肝、肾功能状态及血糖变化进行调整;④注意合并用药情况:使用消渴丸时避免与增强磺脲类作用或延缓磺脲类排泄药物合用,如与大剂量水杨酸类、保泰松、安妥明、丙磺舒、 $\beta$ -受体阻滞剂等药物同时使用;⑤定期监测血糖,注意低血糖反应:要认识到低血糖是消渴丸主要的严重不良反应,因此,一定要定期监测患者的血糖,老年患者发生低血糖时因调节激素的功能差,常缺乏肾上腺素样作用表现,要引起重视;⑥调整膳食结构,注意摄入碳水化合物减少的影响:糖尿病患者早期食欲往往亢进,随着病程的延续,后期往往食欲不佳,进食较少,尤其是老年患者,进食较少且不规则,有



些患者过分限制饮食,这些情况均使碳水化合物的摄入受限,有些老年糖尿病患者,因食欲不佳,晚上未进食即服药休息,容易夜间发生低血糖反应;⑦注意监测患者的肝肾功能状况:消渴丸所含的格列本脲在肝脏代谢,部分经肾脏排出。因此,对肝肾功能不全者禁用消渴丸。老年患者(65岁以上患者)肝肾功能储备能力低于中青年人,发热几天即可诱发肾功能不全,对成年患者的一般剂量,对年老、体弱者即可能过量。因此,老年人,尤其并发心、脑血管并发症者不宜用消渴丸。

#### [参考文献]

[1] 叶达华,朱惜燕. 尿毒症晚期患者服用消渴丸致低血糖昏迷1例[J]. 解放军保健医学杂志,2007,9(3):156.

[2] 李洁,万长征,沈咏芳. 1例口服消渴丸昏迷72小时的抢救及护理[J]. 哈尔滨医药,2007,27(4):74.

[3] 孙启祥. 临床常见诊疗错误汇编:昏迷勿忘低血糖:即查血糖可明了[J]. 新医学,2005,36(1):41.

[4] 朱启仁. 加服消渴丸引致低血糖[J]. 糖尿病之友,46.

[5] 齐学林,翟晓一. 消渴丸引起严重脱发1例[J]. 现代中医药,2003(2):18.

[6] 赵春梅. 警惕盲目使用降糖药所致的低血糖脑病[J]. 临床误诊误治,2003,16(1):32.

[7] 李运泉,叶梅樱,李民华. 消渴丸致老年糖尿病人低血糖昏迷死亡的临床分析[J]. 中国临床药理学与治疗学,2002,7(4):349.

[8] 李爱军,姜延德. 中成药消渴丸致过敏1例[J]. 时珍国医国药,2001,12(4):4.

[9] 韩光敏. 消渴丸致严重低血糖反应[J]. 药物不良反应杂志,2001,3(1):48.

[10] 魏莉,李慧君. 消渴丸致低血糖反应[J]. 药物不良反应杂志,2001,3(2):120.

[11] 沈亚欣,崔史杰. 服用消渴丸致低血糖1例[J]. 现代中西医结合杂志,2000,9(9):852.

[12] 高明. 消渴丸致老年人低血糖昏迷误诊分析[J]. 河南医药信息,2000,8(2):53.

[13] 李莉. 治疗量消渴丸致低血糖反应一例[J]. 包头医学,2000,24(1):44.

[14] 吴淑华. 治疗量消渴丸致低血糖昏迷1例[J]. 哈尔滨医科大学学报,2000,34(3):219.

[15] 唐寅. 糖尿病肾病患者应慎用消渴丸[J]. 中国乡村医药,2000,7(1):27.

[16] 刘再宇. 未确诊糖尿病而服用消渴丸致不可逆性低血糖昏迷1例[J]. 实用医技杂志,2000,2(2):32.

[17] 杨新荣. 小剂量消渴丸致低血糖昏迷死亡一例[J]. 医药导

报,1999,18(4):293.

[18] 马致祥,杨宝珠,李万庆. 治疗量消渴丸致低血糖昏迷二例[J]. 兰州医学院学报,1999,25(3):49.

[19] 蒋兰英,黄赛忠. 消渴丸致低血糖昏迷3例[J]. 黑龙江中医药,1999(6):52.

[20] 尹新明. 罕见消渴丸致过敏性休克1例[J]. 1998,7(9):1448.

[21] 刘慧昌. 误服消渴丸致低血糖昏迷1例[J]. 新医学,1998,29(6):311.

[22] 陈莉. 消渴丸致老年糖尿病严重低血糖昏迷一例[J]. 兰州医学院学报,1998(3):38.

[23] 高明. 消渴丸致老年人低血糖昏迷误诊分析[J]. 河南医药信息,2000(2):41.

[24] 刘秋兰. 消渴丸致低血糖昏迷3例[J]. 医师进修杂志,1997,20(2):106.

[25] 罗南渝,徐祖林. 小剂量消渴丸致反复低血糖昏迷1例报告[J]. 新医学,1997,28(3):117.

[26] 刘德新. 小剂量消渴丸致精神紊乱一例[J]. 中国厂矿医学,1997(2):143.

[27] 任广兴. 消渴丸引起低血糖致偏瘫2例[J]. 河北中西医结合杂志,1997,6(3):432.

[28] 成广芝. 治疗量消渴丸引起低血糖昏迷3例[J]. 临床医学,1997,6(3):432.

[29] 王宗源. 治疗量消渴丸致低血糖昏迷1例[J]. 南京中医药大学学报,1996,12(5):17.

[30] 李澍,陈建国,李豫闽. 消渴丸致严重低血糖一例报告[J]. 青海医药杂志,1996(3):66.

[31] 刘兰. 消渴丸致严重低血糖反应1例[J]. 中原医刊,1996(4):32.

[32] 韩相玖,周文敬,桂成淑. 小剂量消渴丸引起严重低血糖昏迷一例[J]. 延边大学医学学报,1996,19(1):52.

[33] 谭兴文,董振国,王立明. 消渴丸致低血糖昏迷一例[J]. 老年医学与保健,1996,2(2):53.

[34] 王宏艳. 钱霞治疗量消渴丸引起低血糖昏迷2例[J]. 中国实用内科杂志,1995,15(6):355.

[35] 谭兴文,董振国,王立明. 消渴丸致低血糖昏迷一例[J]. 老年医学与保健,1996,2(2):53.

[36] 陈必勤. 消渴丸致昏迷1例报道[J]. 云南中医中药杂志,1994,15(5):29.

[37] 祁福宏,孙德勤,郭淑芳. 小剂量消渴丸致重度低血糖脑病一例[J]. 临床误诊误治,1994,7(5):228.

[38] 王远征,刘连成,赵莹. 消渴丸致短暂偏瘫1例报告[J]. 哈尔滨医药,1994,14(3):49.



## Study on clinical literature of Xiaoke pill's adverse reaction based on experts' evaluation

XIE Yanming, LIU Huan\*, WANG Yongyan

(*Institute of Basic Research in Clinical Medicine, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China*)

[**Abstract**] **Objective:** To study whether there is a causal relationship between the Xiaoke pill and patients' adverse reactions (ADs), and to understand the prevention methods for the ADs. **Method:** ADs were evaluated blindly through consulting experts' advice. **Result:** 81.48% process descriptions on ADs of Xiaoke Pill were clear, 68.52% reports provided enough information on process of ADs, 77.78% of ADs were related with Xiaoke Pill, and 93.33% ADs can be prevented. **Conclusion:** Most of ADs are related with Xiaoke pill, and can be prevented through strengthening education on drug use knowledge, strictly indications for taking Xiaoke Pill, adjusting dosage carefully, and controlling drugs combination

[**Key words**] Xiaoke pill; adverse reaction; clinical literature; experts' evaluation

doi:10.4268/cjcm20112026

[责任编辑 马超一]

### 本刊重要启事

本刊已开通在线支付功能,作者请登录本刊网站 [www.cjcm.com.cn](http://www.cjcm.com.cn)“作者中心”,点击在线充值,可以选择网上银行(没开通网银功能的帐户可以选择信用卡充值)和手机充值卡 2 种充值方式,充值成功后系统会显示您的账号余额。然后您可以根据稿件状态和编辑部邮件通知来缴纳相应的费用,如审稿费,发表费等。如有疑问请咨询周驰编辑:13810178861,21310385@qq.com。