

# 2012~2018年我国内地甘露醇注射液严重不良反应文献源病例分析

王竞 周文犁 周延安  
(武汉大学人民医院 武汉 430060)

**摘要 目的:**分析2012~2018年我国内地甘露醇注射液严重不良反应(ADR)文献源病例的特点。**方法:**采用文献计量学方法,收集2012~2018年我国内地医药学学术期刊中甘露醇注射液严重ADR病例,统计患者性别年龄与原发病、甘露醇注射液用法用量与用药合理性、ADR发生时间、类型、临床表现与转归等。**结果:**共检索获得55篇文献,1 553例ADR病例,其中严重的ADR 1 166例。男性673例(57.72%),女性426例(36.54%),性别不详67例(5.74%)。患者年龄范围1~87岁,40~69岁占81.22%;脑出血、脑梗死及颅脑损伤3种原发病的病例数合计占病例总数的83.54%。静脉注射1 121例,口服用药45例,用法用量均符合规定。严重ADR主要表现为渗透性肾病363例(31.13%)、急性肾衰232例(19.9%)、水与电解质紊乱163例(13.98%)、神经系统损害191例(16.38%),口服给药导致肠梗阻45例(3.86%)。新的严重ADR为低颅压反应、过敏性哮喘。1 166例严重ADR病例中死亡51例,均由急性肾衰所致,其余病例均恢复正常。**结论:**甘露醇注射液的严重ADR仍然较多,应当加强临床合理用药及用药监护,确保患者用药安全。

**关键词** 甘露醇注射液;严重药品不良反应;急性肾功能衰竭;合理用药;安全用药  
**中图分类号:**R977.7 **文献标识码:**A **文章编号:**1005-0698(2019)11-0769-04

## Literature Evaluation of Serious Adverse Drug Reactions of Mannitol Injection in Mainland China from 2012 to 2018

Wang Jing, Zhou Wenli, Zhou Yan'an  
Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China

**ABSTRACT Objective:** To analyze the characteristics and regularities of reported cases of severe adverse reactions of mannitol injection in Mainland China from 2012 to 2018. **Methods:** According to the bibliometrics method, the clinical cases of severe adverse reactions of mannitol injection were classified according to the published periodicals. The distribution of primary diseases, general characteristics of patients, the outcome of adverse reaction and the evaluation of rational drug use were also discussed. **Results:** A total of 1 553 ADR cases of mannitol injection were retrieved from 55 clinical literatures, Among them, 1 166 cases were serious ADR. There were 673 males (57.72%), 426 females (36.54%). And 67 cases (5.74%) were gender unknown. The age range of patients ranged from 1 to 87 years, with 81.22% aged 40 to 69 years. The 3 primary diseases were cerebral hemorrhage, cerebral infarction and craniocerebral injury accounted for 83.54%. There were 1 121 cases of intravenous injection and 45 cases of oral administration, usage and dosage were in accordance with regulations. The main adverse drug reactions mainly manifest as 363 cases (31.13%) of osmotic nephropathy, 232 cases (19.9%) of acute renal failure, 163 cases (13.98%) of water and electrolyte disorders, 191 cases (16.38%) of severe nervous system damage reaction, 45 cases (3.86%) of intestinal obstruction. The new severe adverse reactions were low cranial pressure response and allergic asthma. There were 51 death cases in the whole 1 166 ADR cases, caused by acute renal failure, the others were recovered. **Conclusion:** The serious ADR of mannitol injection was still more, so it was necessary to strengthen clinical rational medication and medication monitoring to ensure the safety of medication for patients.

**KEY WORDS** Mannitol injection; Severe adverse drug reactions; Acute renal failure; Rational drug use; Safe medication

甘露醇注射液的适应证为脑水肿、降眼内压、利尿、促进毒物排泄、肾病综合征;其不良反应常见的是水和电解质紊乱,罕见的有血栓性静脉炎、急性肾

功能衰竭,以及头痛头晕、渗透性肾病、快速性心律失常和肺水肿等<sup>[1]</sup>。我国内地对甘露醇注射液不良反应(ADR)的观察与防治相关研究报道30多年

持续不断<sup>[2~10]</sup>,本课题组在 1997~2012 年曾 3 次对甘露醇注射液所致 ADR 进行文献病例统计分析<sup>[11~13]</sup>,结果表明甘露醇注射液 ADR 中,急性肾功能衰竭占比为 24.03%~35.7%,而其导致的急性肾功能衰竭死亡病例达 26.15%。因此本文继续对 2012~2018 年国内医药学文献中报道的甘露醇注射液严重 ADR 病例进行统计,分析 ADR 病例特征,并评价其用药合理性,为预防与减少甘露醇注射液的严重 ADR 提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料来源与文献检索方法

通过中国知网、超星期刊、万方数据库、维普数据库、中国生物医学文献数据库等中文期刊文献数据库,以“甘露醇注射液”、组合“不良反应”或“临床应用”或“急性肾衰”等为检索词,检索时间段为 2012~2018 年,获取来源于我国内地公开出版发行的医学与临床医学、药学与临床药学、中医学、中药学、中西医结合、护理学、生物技术等学术期刊中发表的甘露醇注射液 ADR 的原始文献资料,包括临床观察类文献、回顾性病例分析类文献及 ADR 个案报道类文献,排除讲座、综述、重复报道等文献。

### 1.2 病例入选排除标准

1.2.1 ADR 病例入选标准 (1)临床观察或研究必须设对照组;(2)ADR 个案病例符合《药品不良反应报告和监测管理办法》中严重 ADR 的评价标准<sup>[14]</sup>;(3)病例处理符合医疗技术规范。

1.2.2 ADR 病例排除标准 重复报告的;关联性评价为待评价、可能无关的;ADR 分类不规范或资料不全的。

### 1.3 统计分析项目

采用 Excel 软件录入甘露醇 ADR 病例报道(含个案报道)、临床疗效观察及病例分析文献中有关甘露醇注射液 ADR 的报告数据,对甘露醇注射液严重 ADR 病例的性别、年龄、原患疾病,甘露醇注射液用法用量、用药是否合理,ADR 的发生时间、分类与临床表现、关联性评价结果、致死病例、处理与转归等进行统计分析。

用药合理性评价标准:参照《处方管理办法》以及《医院处方点评管理规范(试行)》(卫医管发[2010]28号)中的标准和评价方法,对方用药适宜性的 7 项审核内容,如处方用药与临床诊断的相符性、剂量和用法的正确性、选用剂型与给药途径的合理性等进行评价。

## 2 结果

### 2.1 一般情况

共检索到 2012~2018 年 68 篇涉及甘露醇注射液 ADR 的文献,排除 13 篇,入选文献 55 篇,其中个案报道 4 篇,回顾性病例分析 8 篇,临床疗效观察类文献 43 篇。共纳入 ADR 病例 1 553 例,其中严重 ADR 病例 1 166 例。1 166 例严重 ADR 的关联性评价结果:肯定 253 例,很可能 586 例,可能 327 例。

### 2.2 患者年龄性别与原发病

1 166 例严重 ADR 病例中,男性 673 例(57.72%),女性 426 例(36.54%),性别不详 67 例(5.74%)。患者年龄范围 1~87 岁,年龄分段统计见表 1。甘露醇注射液严重 ADR 主要发生在年龄 40~69 岁患者中,可能因为使用该药的患者多患有脑血管病,此病多发生在 45~75 岁患者中。

表 1 甘露醇注射液严重 ADR 病例的年龄分布

年龄段(岁)	例数	构成比(%)
<14	28	2.40
15~18	11	0.94
19~39	83	7.12
40~49	452	38.77
50~59	359	30.79
60~69	136	11.66
>70	43	3.69
资料不详	54	4.63
合计	1166	100.00

1 166 例严重 ADR 病例的原发病统计见表 2,其中脑出血(442 例,37.91%)、脑梗死(395 例,33.88%)及颅脑损伤(137 例,11.75%)3 个病种的病例数合计占病例总数的 83.54%,这些疾病的严重脑水肿症状,其规范治疗方法之一是注射甘露醇注射液,最大剂量为每次 4.5 g·kg<sup>-1</sup>,每日 6 次<sup>[1]</sup>,病例符合《脑出血临床路径》的要求。45 例清肠用药亦属于适应证用药。

表 2 甘露醇注射液严重 ADR 病例的原发病分布

原发病	例数	构成比(%)
脑出血	442	37.91
脑梗死	395	33.88
颅脑损伤	137	11.75
颅内感染	65	5.57
颅内肿瘤术后	9	0.77
蛛网膜下腔出血	26	2.23
青光眼	31	2.66
肠道手术或检查前肠道准备	45	3.86
资料不详	16	1.37
合计	1166	100.00

### 2.3 甘露醇注射液用法用量与用药合理性

1 166 例严重 ADR 病例中静脉注射 1 121 例,口服用药 45 例主要用于临床检查前清肠(10%甘露醇溶液 1 000ml 于 30min 内口服完毕)。注射给药

剂量分布见表3。所有病例用药日剂量均符合药品说明书和中国药典临床用药须知2015年版的规定(脑水肿、颅内高压、青光眼患者给予1.5~2 g·kg<sup>-1</sup>,配制成15%~25%溶液,30~60 min内静脉滴注完毕,每日4~6次<sup>[1]</sup>)。

表3 甘露醇注射液静脉滴注用药剂量分布

日剂量(g)	例数	构成比(%)	日剂量(g)	例数	构成比(%)
50	93	8.30	150	308	27.48
75	224	19.98	200	286	25.51
100	163	14.54	资料不详	47	4.19

### 2.4 甘露醇注射液严重ADR累及系统/器官及其临床表现

严重ADR累及系统主要为肾脏和泌尿系统损害,构成比高达51.03%,神经系统损害占16.38%,代谢和营养障碍占13.98%。口服给药的45例严重ADR为肠梗阻。见表4。

### 2.5 甘露醇注射液严重ADR的发生时间与转归

渗透性肾病多发生于给药后1~7 d,急性肾衰发生于给药后2~10 d(大多在2~5 d时发生);水电解质紊乱发生于给药后1~12 d;心律失常发生于给药后0.3 h~3 d,心衰发生于给药后2~5 d;全身瘙痒、荨麻疹发生于给药后0.2~12 h;发热高热、过敏性休克等发生于给药后0.5~1 h;肺水肿发生于给药后1~5 d,过敏性哮喘发生于给药后0.2~12 h;严重头痛头晕、眩晕发生于给药后1~8 d,低颅压反应发生于给药后4~6 d;肠梗阻发生在用药后0.5~1 h。

1 166例严重ADR病例中,51例死亡(占

21.98%),均为急性肾功能衰竭所致,最终死亡原因为多器官衰竭、脑疝,和文献一致,与剂量、用药天数有关<sup>[9]</sup>。其余1 115例均恢复正常。

### 2.6 甘露醇注射液新的严重的ADR

根据新的ADR判断标准<sup>[14]</sup>,本次调查甘露醇注射液的新的严重ADR为低颅压反应、过敏性哮喘,前者以剧烈体位性头痛、脑脊液压力低下为主,继发性低颅压由穿刺术、颅脑外伤、颅脑手术后引起,药物性低颅压不多见,预后较好,与文献相符<sup>[15]</sup>,过敏性哮喘容易产生严重不良后果,必须快速处理。

## 3 讨论

甘露醇注射液为临床应用较早的组织脱水药,疗效确切,但ADR较多,严重ADR的病例报道也较多,文献显示甘露醇注射液与对照药品效果相当,但ADR发生率高且严重病例较多<sup>[5,10]</sup>。

### 3.1 甘露醇注射用药的严重ADR

本文结果显示甘露醇注射液ADR尤其是严重ADR病例报道较多,主要累及泌尿系统、循环系统、呼吸系统、神经系统等,影响机体水与电解质代谢,临床用药时应当严密观察、监测相关指标。其常见的一般ADR包括静脉炎、注射部位坏死、注射部位红肿疼痛、皮疹、消化系统反应(腹胀、腹痛、腹泻、恶心、呕吐等)、耳鸣等。由于该药的ADR较多且严重ADR比例较大,临床治疗脑水肿时,对于老年、幼儿、肝肾功能低下等特殊患者,宜选

表4 甘露醇注射液严重ADR累及系统/器官及其临床表现

累及系统-器官	严重ADR名称:临床表现(例数)	例数	构成比(%)
肾脏和泌尿系统损害	渗透性肾病:血尿、蛋白尿、管型尿、排尿困难等(363) 急性肾衰:血尿、蛋白尿、管型尿、排尿困难及少尿、无尿、血尿素氮和肌酐升高(232)	595	51.03
代谢和营养障碍	水、钾、钠紊乱:血钾低于3.5mmol·L <sup>-1</sup> ,血钠下降,精神萎靡,四肢无力,手足抽搐,腱反射消失等(163)	163	13.98
循环系统损害	心悸、心律失常:心慌、心悸、心动过速等(46) 心衰:劳力性呼吸困难、心性哮喘、咳嗽(粉红色泡沫样痰)心悸、气短、心率增快,肺部湿性啰音等(11)	57	4.88
全身性损害	寒战、发热、高热、呼吸急促(17) 过敏性休克:突发呼吸困难、血压急剧下降(7)	24	2.06
皮肤及附件损害	皮肤发红、大面积皮疹、全身多处荨麻疹、重度瘙痒、眼结膜出血(12)	12	1.03
呼吸系统损害	肺水肿:咳嗽、咳痰(咖啡色泡沫样痰)呼吸困难、呼吸浅速、端坐呼吸,两肺哮鸣音等(74) 过敏性哮喘:发作性伴哮鸣音呼吸困难、咳嗽、重者端坐呼吸及大汗淋漓、濒死感,两肺哮鸣音或干性啰音等(5)	79	6.78
神经系统损害	头昏头晕、眩晕、视物模糊、剧烈头痛等(76) 低颅压反应:体位性头痛(站立时出现或加重,卧位时减轻或消失)、恶心与呕吐、视觉障碍或听觉障碍、腰椎穿刺检查脑脊液压力低于60mmH <sub>2</sub> O,有的出现步态不稳、短暂晕厥等(115)	191	16.38
消化系统损害	肠梗阻:恶心、腹胀、腹痛、剧烈呕吐、肠痉挛和水肿、肠胀气、肛门排气停止、大便减少或停止、全身乏力,X线检查显示肠管容积增大形成液面(45)	45	3.86
合计		1166	100.00

用甘油果糖注射液。本文统计结果与课题组前期的报告<sup>[11~13]</sup>均显示甘露醇注射液最严重的 ADR 是肾功能损害,急性肾功能衰竭病例持续存在,死亡病例与原发病有关,这与文献<sup>[9,15,16]</sup>结果一致。因此临床用药时必须严格监测患者肾功能。

### 3.2 口服甘露醇注射液的严重 ADR

口服甘露醇用于清肠的规定剂量为 10% 溶液 1 000 ml<sup>[1]</sup>,本文统计的 45 例应用剂量为 20% 甘露醇注射液 250 ml 加水至 1 000~2 000 ml,虽然剂量较小,但是总体积大,增加肠梗阻发生风险。甘露醇的高渗透性使肠腔水分积聚及压力增加,同时在肠内分解产生大量气体刺激肠道蠕动频次增加,结果导致肠痉挛、水肿直至肠梗阻。肠道肿瘤使肠道蠕动减慢、机械阻碍肠内容物的通过<sup>[11]</sup>,容易导致肠梗阻。肠梗阻一般发生于服药后 0.5~1 h,均为口服用药。

### 3.3 合理使用甘露醇注射液

甘露醇注射液使用一方面要按照规定进行,另一方面要根据患者病情、体重等个体差异实施精准治疗,避免超过规定的剂量,尽量缩短疗程,建议 2~3 d 后更换为甘油果糖注射液或其他脱水药,一旦发现肾功能受损立即停药。发生肾功能衰竭必须进行透析治疗,确保肾功能恢复。

### 3.4 甘露醇注射液新的严重的 ADR

本文发现甘露醇注射液 ADR 新的信号为静脉滴注引起的低颅压、过敏性哮喘,青光眼患者用药后容易导致低颅压,有必要继续考察。此外口服甘露醇所致肠梗阻尚未被说明书和中国药典临床用药须知收载,建议将这些严重 ADR 尽快收载入甘露醇注射液的说明书中,引起临床重视。

## 参 考 文 献

- 1 中国药典临床用药须知[S]. 2015 年版. 化学药和生物制品卷. 2017. 93, 434-435
- 2 陈书华. 20%甘露醇注射液引起过敏反应 1 例[J]. 铁道医学, 1980, 8(1): 11
- 3 樊德厚, 崔晓红. 甘露醇的临床应用及不良反应[J]. 中国药学杂志, 1993, 28(2): 106-107
- 4 杜建新, 曹家康, 赵华. 甘露醇引起的急性肾功能衰竭[J]. 中华外科杂志, 1996, 34(7): 436-437
- 5 俞丽凝, 赵迎春, 王宁.  $\beta$ -七叶皂苷钠合并甘露醇及白蛋白治疗脑梗死后脑水肿的疗效观察[J]. 中国药师, 2003, 6(12): 801-802
- 6 孟学农. 甘露醇致过敏性死亡 1 例[J]. 中国法医学杂志, 2007, 22(4): 282
- 7 孙洪林, 朱干红. 甘露醇注射液引起荨麻疹 1 例[J]. 中国药师, 2008, 11(8): 957
- 8 林庆伟. 结肠镜检查前口服甘露醇致急性肠梗阻原因分析[J]. 中国现代药物应用, 2014(11): 26-27
- 9 刘智辉, 俞国庆, 谢福安, 等. 甘露醇致急性肾功能衰竭 988 例临床特征分析[J]. 中国实用内科杂志, 2008, 28(9): 770-771
- 10 鄢荣, 樊玉冬, 程小宁. 吡拉西坦氯化钠注射液治疗颅内高压的疗效和安全性 Meta 分析[J]. 中国药师, 2018, 21(11): 1985-1990
- 11 李莉. 620 例甘露醇药物不良反应的文献计量学分析[J]. 药物流行病学杂志, 1997, 6(3): 153-155
- 12 周延安, 李莉, 周健. 甘露醇不良反应中文文献分析[J]. 药物流行病学杂志, 2006, 15(5): 282-283
- 13 周延安, 李莉. 2006~2011 年甘露醇不良反应报告分析[J]. 药物流行病学杂志, 2012, 21(10): 499-500
- 14 原国家卫生部. 药品不良反应报告和监测管理办法[S]. 2011
- 15 郝晓婷, 王彬, 陈宇, 等. 特发性低颅压头痛的临床特征及预后因素分析[J]. 华西医学, 2016, 31(2): 203-207
- 16 喻巍, 李卜均. 托拉塞米联合甘露醇治疗脑出血临床疗效观察[J]. 药物流行病学杂志, 2014, 23(5): 286-288

(2019-05-13 收稿 2019-09-01 修回)