

所重视。目前国内有相当一部分学者已充分认识到中医药配合现代医学对 DVT 的预防和治疗具有的优越性,因此对 SCI 患者建立完整性、系统性的术前评估体系,并制定出最佳的中西医结合防治方案,以起到溶栓快,减少不良反应,提高疗效的目的。

参考文献

- [1] 王德玲. 脊髓损伤的康复护理[J]. 中国保健, 2008, 16(3): 8-9.
- [2] 李爱云. 下肢骨折后患者深静脉血栓的预防和护理干预[J]. 中国城乡企业卫生, 2008, 125(3): 59-60.
- [3] 韦洁, 梁雁. 肺血栓栓塞患者的护理体会[J]. 现代中西医结合杂志, 2008, 17(22): 3547-3548.
- [4] Wai Khoo Ho. Deep vein thrombosis risks and diagnosis [J]. Australian Family Physician, 2010, 39(7): 468.
- [5] Christopher MB, William CM. An evidence based clinical guideline for the use of antithrombotic therapies in spine surgery [J]. The Spine Journal, 2009, 9(12): 1046.
- [6] 李洪英, 张洪举. 截瘫患者下肢深静脉血栓形成的预防[J]. 当代护士, 2007, 12: 38-39.
- [7] 张强. 外科手术后下肢深静脉血栓的预防与治疗[J]. 中国实用外科杂志, 2001, 21(5): 263.
- [8] 杨孙强. 创伤后下肢深静脉血栓形成的诊断与治疗进展[J]. 蛇志, 2008, 20(2): 143-145.
- [9] 朱思宏, 朱建明, 李绍刚. 髌骨骨折围手术期下肢深静脉血栓形成的预防[J]. 中国误诊学杂志, 2007, 7(16): 3705-3706.
- [10] SOCHART DH, HARDINGE K. The Relationship of Foot and Ankle Movement to Venous Return in the Lower Limb [J]. Bone and Joint Surgery, 1999, 81(7): 700.
- [11] 郑樱, 周红俊, 刘根林, 等. 脊髓损伤并发症的预防和治疗[J]. 中国康复理论与实践, 2008, 14(7): 617-619.
- [12] 王立功, 卢占斌, 陈先, 等. 红花注射液联合血液循环泵预防脊髓损伤后下肢深静脉血栓[J]. 中国煤炭工业医学杂志, 2005, 8(5): 509-510.
- [13] 陆芸, 马宝通, 郭若霖, 等. 骨科创伤患者深静脉血栓危险因素的研究[J]. 中华骨科杂志, 2007, 27(9): 693-698.
- [14] 姜晓锐, 陈联源. 消肿活血汤配合低分子肝素钠预防髋部术后深静脉血栓形成 65 例[J]. 福建中医药, 2006, 37(5): 27-28.
- [15] 王小俊, 庞智晖, 李献成, 等. 中西医结合预防全膝关节置换术后下肢深静脉血栓形成的临床研究[J]. 新中医, 2009, 41(1): 57-58.
- [16] 乔锋, 边国斌, 杨小龙, 等. 预防术后下肢深静脉血栓形成的中西医结合研究进展[J]. 陕西中医学院学报, 2008, 31(5): 104.
- [17] 赵朝清, 孙云保, 焦丽. 中西医结合治疗下肢骨科术后深静脉血栓形成 92 例[J]. 中国中医急症, 2010, 19(11): 1983-1984.
- [18] 方涛. 中西药预防人工髋关节术后并发深静脉血栓形成效果比较分析[J]. 中医正骨, 2009, 21(2): 11-14.
- [19] 杨子函, 张惠平, 刘章, 等. 通络散预防骨科术后下肢深静脉血栓形成[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2010, 18(2): 52-53.
- [20] 王静, 范晋凤. 中药外敷治疗下肢深静脉血栓形成 30 例[J]. 中医外治杂志, 2002, 11(3): 11.

(2012-08-24 收稿)

双黄连冻干粉针剂不良反应的研究进展

张 旗 崔秀荣 马海波 绪 扩 雷海民 李 强

(北京中医药大学中药学院, 北京, 100102)

摘要 双黄连冻干粉针剂由金银花、连翘、黄芩 3 味中药按一定比例提取精制而成, 有较强的抗菌、抗病毒作用, 临床应用取得良好的疗效, 但同时双黄连注射剂引起的临床不良反应病例也日趋增多。作者总结了近年来双黄连冻干粉针不良反应物质基础的研究成果, 为研究双黄连冻干粉针过敏反应机制、临床预防其过敏反应提供参考。

关键词 双黄连冻干粉针; 不良反应; 物质基础

Research Progress on Adverse Reaction of Shuanghuanglian Powder Injection

Zhang Qi, Cui Xiurong, Ma Haibo, Xu Kuo, Lei Haimin, Li Qiang

(School of Chinese Pharmacy, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100102, China)

Abstract Shuanghuanglian (SHL) powder injection is a compound preparation that made from Flos Lonicerae Japonicae, Radix Scutellariae and Fructus Forsythiae extracted in certain proportion. It is used to resist virus and bacteria. Though the therapeutic effect is satisfactory, the growing occurrence of the adverse reaction has made it a hot spot to study. This paper summarizes recent research achievements on the foundation substances which caused adverse reaction of ShuangHuangLian powder injection so as to provide ideas and methods for future Shuanghuanglian powder injection adverse reaction mechanism researches.

Key Words Shuanghuanglian powder injection; Adverse reaction; Foundation substance

基金项目: “重大新药创制”科技重大专项-双黄连粉针剂技术改造(编号: 2011ZX09201-201-15)

通信作者: 李强(1972—), 副研究员, 硕士生导师, 中药物质基础及功效成分组研究, E-mail: LQ_CN@126.com

doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2013.03.039

双黄连粉针剂是注射用中药粉针剂,由金银花、黄芩、连翘3味中药按一定比例提取精制而成,具有清热解毒、疏风解表的功效,用于治疗外感风热所致之风热、咳嗽、咽痛等症,是具有抗病毒及抗菌双重作用的药物,1992年12月被国家中医药管理局指定为全国中医院首批急诊必备中成药^[1]。但是双黄连注射液引起的临床不良反应病例日趋增多,国家药品不良反应监测中心已在2001年和2009年两次通报了双黄连注射剂的超敏反应^[2]。统计结果表明,双黄连注射液的变态反应的发生率达75%^[3]。为了更好地合理利用和更有效地开发双黄连粉针剂,我们总结了近年来双黄连冻干粉针不良反应物质基础的研究结果。

1 不良反应

2007年6月以前有关双黄连注射剂不良反应的病例报告涉及28个省市,共有11 083例。其中一般不良反应(皮疹、瘙痒、发热、寒颤、腹痛、腹泻、恶心、呕吐、头痛、头晕、心悸等)有10 777例;严重不良反应(过敏性休克、过敏性哮喘、呼吸困难、昏迷、抽搐、重症皮疹、死亡等)有306例^[4]。通过检索1978-2007年医药学期刊,收集双黄连注射剂不良反应详细病案422例,应用文献计量学和统计学方法分析,发现双黄连注射剂可引起多系统不良反应,其中以皮肤损害(40.32%)和全身性损害(17.79%)比例最高;患者中,男性227例(54.05%),女性193例(45.95%);原患疾病以上呼吸道感染最多,为179例(74.27%)^[5]。

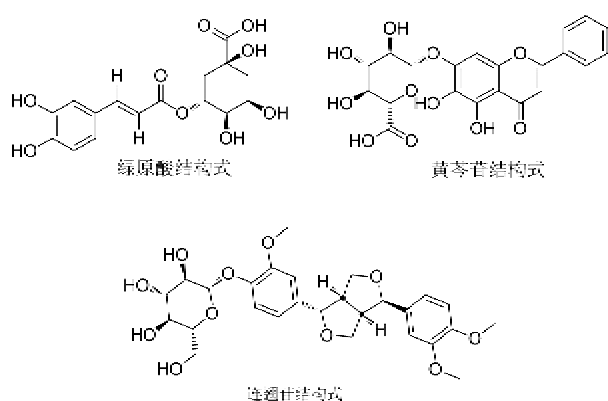


图1 双黄连冻干粉针的主要有效成分

2 不良反应的物质基础分析

双黄连粉针剂是由金银花、黄芩和连翘3味中药精制而成,具有抗菌、抗病毒、解热抗炎、增强免疫功能等药理作用,临床应用广泛,但同时不良反应又非常突出,我们通过总结近年来不良反应物质基础研究,包括原料的化学成分、中间体、代谢组分与双黄连粉针剂不

良反应之间的关系的研究,以及筛选致敏成分的最佳动物模型,为探索双黄连粉针剂不良反应真正的物质基础提供思路。

2.1 双黄连冻干粉针的主要有效成分

2010版《中国药典》规定绿原酸、黄芩苷、连翘苷为注射用双黄连(冻干)质量检测的指标成分,含量限度分别为8.5~11.5mg/支,128~173mg/支,1.4~2.1mg/支^[6]。

绿原酸、黄芩苷、连翘苷的结构式见图1。

2.2 不良反应与组分间的关系

2.2.1 主成分研究 1) 绿原酸。国外学者早期就有对绿原酸致敏性做过研究,Freedman等对已知的咖啡中的酚类化合物进行了系统的评价,经试验结果提示CA(绿原酸)可能是绿咖啡中的主要过敏原^[7]。对CA的过敏性进一步研究,ASA试验表明致敏家兔心内注射绿原酸攻击产生不平静、极度呼吸困难直到死亡,PCA试验表明当抗血清稀释度为1:10、1:100、1:1000时产生反应,稀释度为1:5000、1:10000不产生反应^[8]。然而,对CA致敏性持反方观点的主要为Layton研究小组,通过以上试验Lyaton等认为真正致敏原是高分子物质^[9]。国内学者通过比较绿原酸和双黄连粉针剂的潜在致敏性,认为绿原酸对BN大鼠致敏性低于含等级量绿原酸的双黄连粉针剂^[10]。李瑾翡等通过对注射用双黄连与绿原酸进行了免疫原性比较研究,在大鼠、小鼠、豚鼠等同种动物、异种动物间PCA试验结果均显示注射用双黄连引起过敏反应的程度高于绿原酸,从而推测注射用双黄连作为一个复方引起不良反应的可能性大于绿原酸本身^[11]。吴晓东、杨华蓉等通过全身主动过敏试验和皮肤被动过敏试验研究了不同纯度绿原酸提取物及其制剂的致敏性,证明了绿原酸不引起过敏反应,低纯度绿原酸提取物中共存的大分子物质与致敏性密切相关^[12]。2) 黄芩苷。通过薄层色谱法研究各工艺产品的成分时发现,样品的毒性反应与其成分汉黄芩苷有关,过敏反应与其成分黄芩苷有关^[13]。运用酶联免疫双抗夹心法检测黄芩苷的致敏性,呈阳性反应;运用酶联免疫指纹图谱法检测黄芩苷的致敏性,致敏率为86.28%,证明了黄芩苷为双黄连注射剂的致敏原^[14]。3) 连翘苷。连翘含三萜皂苷,静脉给药易发生循环系统、呼吸系统、血液系统等不良反应,并且皂苷与血液接触产生溶血作用^[15]。

2.2.2 中间体研究 通过对双黄连粉针剂主要组成

部分进行系统的化学成分研究,共分离鉴定了 20 个化合物,分属于黄酮、绿原酸、环烯醚萜苷、皂苷等类化合物,这与金银花原植物化学成分类型相同,实验表明制剂过程对化合物类型没有影响^[16]。

2.2.3 代谢组分研究 通过比较研究大鼠灌胃双黄连粉针剂及各单味药提取物入血前后主要成分的变化,实验得出,灌胃双黄连后 8 个主要成分入血,随着给药时间的延长,绿原酸和黄芩苷等原型成分的相对含量逐渐减少,而它们的代谢物逐渐增加;未发现有明显连翘成分入血,提示双黄连粉针剂中直接加入金银花、连翘提取物可能导致直接注入血的连翘苷、绿原酸含量过高,从而引发不良反应^[17]。

2.3 筛选致敏成分的动物模型

屈会化等以中药注射剂中的绿原酸为指标,制备中药注射剂全组分过敏原特异性 IgE 检测芯片,用来检测鉴定临床用药过敏患者血清中的过敏原^[18]。徐国良等模拟双黄连注射剂进入体内后的致敏过程建立了双黄连注射剂的过敏症新西兰纯种兔模型^[19]。郭姗姗等发现双黄连注射液能使 BN 大鼠和豚鼠产生明显的全身性速发型超敏反应,以双黄连注射液为示范对中药源性致敏原所致过敏反应进行评价,说明 BN 大鼠的敏感性可能高于豚鼠^[20]。梁爱华等认为 Beagle 犬可作为临床前评价中药注射剂类过敏反应的动物模型^[21]。赵玉斌等研究双黄连注射液主要致敏原与 HLA-DRB 基因多态性、特异性 IgE 抗体的相互关系,在分子水平上明确有关双黄连注射液过敏反应的基因位点^[22]。

3 讨论

双黄连注射剂的不良反应除了与致敏性物质基础相关之外,还与生产工艺、质量控制、临床不合理用药、附加剂等多种因素有关。近年研究双黄连注射液不良反应的原因成为热点,主要从原料、中间体以及代谢成分与双黄连冻干粉针剂不良反应的关系进行研究,但尚未明确真正致敏的化学成分。因此,研究双黄连冻干粉的不良反应物质基础的工作至关重要,同时需要筛选出能够评价中药注射剂过敏反应的最佳的动物模型,为阐明双黄连注射液过敏反应机制、预防其过敏反应提供科学依据。

参考文献

- [1] 宫涛,刘阳,张伯礼. 310 例双黄连注射剂不良反应分析[J]. 天津中医药大学学报,2003,22(1):49-50.
- [2] 刘兆华. 应用豚鼠淋巴结试验研究注射用双黄连的致敏性[D]. 济南:山东大学,2010:1-131.

- [3] 方世平,王燕平,颜琳,等. 双黄连注射剂不良反应 10 年系统性定量分析[J]. 药物流行病学杂志,2005,14(3):148-151.
- [4] 林飞,尹利辉,金飞鸿. 双黄连注射剂不良反应的原因及分析[J]. 中国药事,2009,23(5):499-502.
- [5] 吴嘉瑞,张冰. 双黄连注射剂不良反应文献病案的系统研究[J]. 中成药,2008,30(5):640-642.
- [6] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典. 1 部[S]. 北京:中国医药科技出版社,2010:846-848.
- [7] FREEDMAN SO, KRUPYJ, SEHONAH. Chlorogenic acid; an allergen in green coffee bean[J]. Nature, 1961, 192(4799):241-243.
- [8] FREEDMAN SO. Antigenic properties of chlorogenic acid[J]. J Allergy Clin Immunol, 1964, 35:97-107.
- [9] LAYTON II, Panzani R, Cortese TA. Coffee - reaginic humansera tested in human volunteers and macaque monkeys. Absence of reactions to chlorogenic acid[J]. Int Arch Allergy Appl Immunol, 1968, 33(5):417-427.
- [10] 张瑞霞,汤纳平,林海霞,等. 绿原酸和双黄连粉针剂致敏性比较评价[J]. 世界科学技术-中医药现代化,2010,12(6):1005-1008.
- [11] 李瑞萌,黎畅,陈琪,等. 注射用双黄连的免疫毒性研究[J]. 中药新药与临床药理,2008,19(3):172-174.
- [12] 吴晓东,杨华蓉,林大胜,等. 绿原酸致敏性的综合研究与评价[J]. 中国中药杂志,2012,35(24):3357-3361.
- [13] 童路. 双黄连注射剂的不良反应与成分间的关系[J]. 中成药,1997,19(4):47.
- [14] 曾姣丽,贺福元,唐昱,等. 双黄连注射剂中黄芩苷致敏原性的研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2012,18(1):102-106.
- [15] 丁会兴. 双黄连粉针剂的不良反应及原因分析[J]. 药学实践杂志,1997,15(3):176.
- [16] 王楠,杨秀伟. 复方双黄连粉针剂金银花中间体化学成分研究[J]. 中国中药杂志,2011,36(12):1613-1619.
- [17] 江洪,张玉杰,姜吴,等. 双黄连制剂及其组分动物体内化学成分的研究[J]. 中国中药杂志,2008,33(10):1158-1160.
- [18] 屈会化,赵琰,王庆国. 利用免疫芯片技术筛查中药注射剂致敏成分[J]. 北京中医药大学学报,2008,31(1):23-25.
- [19] 徐国良,张卓辉,张增珠,等. 双黄连注射剂过敏症动物模型的研究[J]. 中国临床药理学与治疗学,2008,13(2):154-157.
- [20] 郭姗姗,王义忠,张毅,等. BN 大鼠和豚鼠评价双黄连注射液过敏反应[J]. 中国药理学与毒理学杂志,2009,23(2):128-133.
- [21] 梁爱华,李春英,郝然,等. 用清醒 Beagle 犬进行中中药注射液的类过敏试验方法研究[J]. 中国中药杂志,2010,35(17):2328-2333.
- [22] 赵玉斌,肖颖,谢雁鸣,等. 双黄连注射液过敏原研究进展及其重要致敏原的易感基因研究策略[J]. 中国中药杂志,2011,36(8):1106-1108.

(2012-08-31 收稿)