

# 灯盏细辛注射液上市后安全性循证药学研究

黎元元<sup>1</sup> 郭 婷<sup>2</sup> 谢雁鸣<sup>1</sup>

(1 中国中医科学院中医临床基础医学研究所, 北京, 100700; 2 云南生物谷药业有限公司, 昆明, 652300)

**摘要** 为确保灯盏细辛注射液(以下简称灯盏细辛)临床应用安全有效,本研究根据《中药注射剂安全性再评价生产工艺评价等7个技术指导原则》,对灯盏细辛的上市后研究开展系统梳理,包括生产工艺、质量控制、药理毒理、上市后临床研究、前瞻性的临床安全性医院集中监测、基于国家药品不良反应(ADR)监测中心提供的自发呈报系统 ADR 数据分析、文献研究等多方面。综合分析显示,灯盏细辛临床安全性较好,医院集中监测第一阶段 24 399 例,发生 ADR/ADE 报告 17 例,不良反应发生率为偶见(6.97%),不良反应的表现为发热寒战、皮疹、恶心、头晕心慌,无严重不良反应。通过这一系列的研究荟萃,形成灯盏细辛安全性的证据系列,为临床、科研、生产企业提供可靠的安全用药依据。

**关键词** 灯盏细辛注射液;安全性;上市后再评价

## Evidence-Based Pharmaceutical study of the post marketing Safety Evaluation of Dengzhanxixin Injection

Li Yuanyuan<sup>1</sup>, Guo Ting<sup>2</sup>, Xie Yanming<sup>1</sup>

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

2 Yunnan Biovalley Pharmaceutical Co., Ltd., Kunming 650224, China)

**Abstract** In order to ensure safety and efficacy of Dengzhanxixin Injection (referred to as DZI) we launched a comprehensive researched ranging from production, quality control, pharmacology, to post-market safety evaluation, prospective safety monitoring in hospital, ADR data mining from national ADR monitoring center. Of 24 399 patients monitoring in hospital, 17 reported ADR/ADE (6.97%), including fever, chills, nausea, dizziness, palpitation, skin rash, without serious ADR. Our research results provided safety information of DZI for clinical use, scientific research and production.

**Key Words** Dengzhanxixin Injection; Safety; Postmarketing evaluation

中图分类号:R283.6 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2014.09.010

灯盏细辛注射液(以下简称灯盏细辛)是云南道地药材灯盏细辛中提取酚酸类成分制成的灭菌水溶液(批准文号:国药准字 Z53021569),主要含野黄芩苷(C21H18O12)和总咖啡酸酯(C25H24O12),具有活血祛瘀,通络止痛的功效,是用于缺血性中风、冠心病心绞痛治疗的常用中药注射剂。随着灯盏细辛在临床广泛应用,如何对其安全性有效性做出综合评价?本研究根据 2010 年 10 月国家食品药品监督管理总局印发的《中药注射剂安全性再评价生产工艺评价等 7 个技术指导原则》<sup>[1]</sup>,对灯盏细辛的上市后研究开展系统梳理,包括生产工艺、质量控制、药理毒理、上市后临床研究、前瞻性的临床安全性医院集中监测、基于国家药品不良反应(ADR)监测中心提供的自发呈报系统 ADR 数据分析、文献研究等多方面。集成形成安全性证据系列,为临床、科研、生产企业提供可靠的安全用药依据。

## 1 药品质量控制

灯盏细辛原材料来源于云南红河州泸西县灯盏花

种植基地,已经在 2009 年通过国家食品药品监督管理局中药材生产质量管理规范(GAP)再认证,能从源头保证产品质量。灯盏细辛中两类活性成分为黄酮类及咖啡酸酯类,《中华人民共和国药典(2010 年版一部)》规定了灯盏细辛的性状、鉴别、pH 值、草酸盐、蛋白质、鞣质等 17 个项目的检验要求,保证成品的质量控制<sup>[2]</sup>。

## 2 非临床安全性及药理学研究

2.1 急性毒性试验 牟景丽等<sup>[3]</sup>观察灯盏细辛与赤芍组方的对小鼠的急性毒性试验,显示灯盏细辛的 LD<sub>50</sub> 为 86.64 g(生药)/kg,相当成人用量的 346 倍(成人用量为 15 g,0.25 g/kg)毒性反应潜伏期 > 30 min,动物死亡时间在药后 0~24 h,未见重要脏器损伤。

2.2 长期毒性试验 郭春久等<sup>[4]</sup>大鼠腹腔注射给予灯盏细辛 5 g/kg、10 g/kg、20 g/kg,1 次/d,每 7 d 停药 1 次,连续给药 90 d,停药 14 d,观察一般药物反应,检测血液学、血液生化以及病理组织学等指标。结果显

示注射用灯盏细辛大鼠长期毒性试验主要表现为血常规部分指标波动和 PT、aPTT 延长,推测为该药活血化癥作用的表现,停药后可恢复,未见明显延迟性毒性反应。20 g/kg 及以下为其安全剂量范围。薛飞等<sup>[5]</sup>观察 GLP 条件下连续重复静脉滴注给予注射用灯盏细辛 90 d 和停药 15 d,对 Beagle 犬所产生的毒性反应,注射用灯盏细辛较大剂量 10 g/kg、5 g/kg、2.5 g/kg 给药 90 d 未引起动物出现明显毒性反应,停药 15 d 动物亦无明显延迟性毒性反应,10 g/kg 及其以下剂量为无毒剂量。

### 2.3 一般药理学研究<sup>[6]</sup>

2.3.1 对脑缺血的保护作用及机理研究 牛延良等<sup>[7]</sup>给脑缺血再灌注模型大鼠腹腔注射灯盏细辛 45 mg/kg,与对照组相比可抑制 NF- $\kappa$ B 激活,达到脑保护作用。周弋人等<sup>[8]</sup>研究发现灯盏细辛可诱导脑梗死后内源性脑源性神经营养因子(Brain-derived Neurotrophic Factor, BDNF)及其高亲和性受体酪氨酸激酶受体 B (tyrosine kinase receptor B receptor, trkB) 表达上调。卫景沛等<sup>[9]</sup>研究发现灯盏细辛可显著降低 MMP-9 表达及减小梗死体积,对缺血脑组织具有保护作用,还可通过调节脑缺血再灌注后的物质代谢,稳定 BBB,减轻脑水肿<sup>[10]</sup>。郭虹等<sup>[11]</sup>发现灯盏细辛通过降低由 TNF- $\alpha$  诱导的内皮细胞过度表达 IL-1B, ICAM-1 和 VCAM-1,从而对脑缺血炎症损伤具有一定保护作用。

2.3.2 对心肌缺血的治疗作用及血流动力学研究 王利果等<sup>[12]</sup>观察灯盏细辛对大鼠缺血/再灌注(I/R)时室性心律失常和心肌细胞凋亡的影响,结果发现灯盏细辛可降低 VT,下调 P53、Cyt-C 蛋白表达,抑制细胞凋亡,与对照组缬沙坦有相近的保护效果。黄凯文等<sup>[13]</sup>观察灯盏细辛对心梗后大鼠作用,发现其机理是通过抑制 TNF- $\alpha$  的过度表达,调节 PAI-1 与 tPA 的平衡,减缓血栓形成,改善 AMI 后心脏的血流动力学。卫景沛等<sup>[14]</sup>观察灯盏细辛对兔动脉粥样硬化病变进展的抑制作用,结果显示灯盏细辛可以抑制主动脉内膜增生,减低斑块中 IL-6 百分数。张晗等<sup>[15]</sup>发现灯盏细辛能够抑制 TNF- $\alpha$  诱导 CMEC 分泌 IL-6、MCP-1 的作用,降低其 mRNA 表达,减轻炎症因子对 CMEC 的损伤,从而保护血管内皮细胞。

## 3 上市后临床研究

3.1 灯盏细辛治疗缺血性中风急性期的多中心随机对照临床研究 2008 年 6 月至 2010 年 6 月,全国 13 个中心协调开展灯盏细辛治疗缺血性中风急性期的多中心随机对照临床研究,678 例患者随机分成灯盏组

343 例,西医组 335 例,灯盏组:灯盏细辛+西医内科基础治疗+中医康复技术。通过随访 90 d 的重要结局事件(致残率、复发率、病死率、生存质量)及入组后第 7 天、14 天、21 天的神经功能缺损程度、肢体运动功能评价指标来反映临床试验效果。临床安全性评价主要观察实验室检查指标、不良事件及发生率。结果:随访 360 d,灯盏组病死率 4 例(1.17%)显著低于西医组 16 例(4.78%)( $P<0.05$ );灯盏组复发率 11 例(3.21%)略低于西医组 12 例(3.59%);灯盏组致残率为 39.53%,其中严重致残率为 1.49%,西医组的致残率为 40.13%,其中严重致残率为 3.13%,灯盏组致残率与残疾严重程度均低于西医组;生存质量比较,灯盏组对卒中患者活动能力、上肢功能评分方面显著优于西医组( $P<0.05$ )。安全性分析显示,灯盏细辛组,发生不良反应/事件 11 例,因果关系判断为相关的不良反应/事件有 4 例,不良反应发生率 1.17%(4/343)。不良反应的表现有发热寒战、皮疹、恶心、头晕心慌,无严重不良反应<sup>[16]</sup>。

### 3.2 灯盏细辛上市后临床安全性监测注册登记研究

灯盏细辛上市后临床安全性监测注册登记研究,项目来源于“重大新药创制”国家科技重大专项“中药上市后再评价关键技术研究”(NO. 2009ZX09502-030),预计 2012—2015 年,监测 30 000 例病例。2012 年 3 月,通过了中国中医科学院中医临床基础医学研究所伦理委员会的伦理审批(批件号:No. 9-1),在国际临床试验网站 ClinicalTrials.gov 进行方案注册(ID: NCT01612585),目前已先后启动了江苏省中医院、广东省中医院、河南中医学院第一附属医院、山东中医药大学附属医院、天津医科大学总医院、宁夏医科大学总医院 6 家牵头单位的全国六个地区 42 家分中心的监测工作,项目实施了三级质量控制,并对牵头单位开展了两轮三级稽查,稽查专家对监测医院的资质、研究人员、监测表及其原始资料和数据进行了逐项仔细的检查,及时发现工作中存在的问题,现场总结对监测医院的稽查意见<sup>[17]</sup>。截止 2014 年 5 月 31 日,已纳入监测病例 24 399 例,发生不良反应/事件报告 17 例,不良反应发生率 6.97‰。

## 4 基于国家 ADR 监测中心自发呈报系统(SRS)数据分析

采用比例报告比法(PRR)和贝叶斯置信传播神经网络法(BCPNN)对来自国家药品不良反应监测中心的 SRS 数据库中灯盏细辛 ADR 报告进行数据挖掘分析及信号预警。结果发现 2009—2012 年,共计 1 390 例 ADR 报告中,严重 ADR 报告 71 例占 5.11%;男性

多于女性(613/593);以60岁以上的老年人多见(64.03%);ADR排在前10位的症状:瘙痒、皮疹、头晕、寒战、心悸、头痛、发热、憋气、恶心、潮红;ADR累及系统与器官最多见“皮肤及其附件损害”(551次);经倾向评分法控制混杂因素后,PRR法和BCPNN法均提示,“头痛”“头晕”“心悸”“寒战”是灯盏细辛的不良反应预警信号,这些ADR症状已经在药品说明书上记载,而ADR临床表现频数较高的“憋气”“恶心”“过敏样反应”“呕吐”,未见药品说明书记载,虽然没有得出预警信号,但临床使用时仍需重点关注<sup>[18]</sup>。

## 5 医院信息系统数据分析

利用来源于全国20家医院信息系统(Hospital Information System, HIS)数据对灯盏细辛进行临床安全性及有效性分析。

5.1 用药人群描述性分析<sup>[19]</sup> 21 498例患者,45~80年龄段占78%;男性多于女性;每次用量30~40 mL;疗程多为8~12 d;基本符合说明书范畴;95.51%的患者入院后3 d内开始用药;治疗脑梗死常见合并药物为阿托伐他汀、普罗布考、阿司匹林;治疗冠心病常见合并药物为美托洛尔、阿司匹林、硝酸异山梨酯。

5.2 灯盏细辛可疑类过敏反应病例相关影响因素分析<sup>[20]</sup> 采用巢式病例对照设计,将使用灯盏细辛后使用地塞米松注射液的患者判断为发生可疑类过敏反应者,与可能未发生过敏反应人群进行对比,应用单因素及多因素logistic回归的方法,探讨入院病情、过敏史、单次用药剂量、疾病及合并用药与可疑类过敏反应发生的相关性。通过分析发现,入院病情对可疑类过敏反应有极显著影响, $P$ 为0.008 3,OR为5.642,在使用灯盏细辛同时使用维生素B<sub>6</sub>注射液、注射用氨溴索时也可能发生可疑类过敏反应, $P$ 分别为0.0002,0.0167,OR分别为9.545,3.194。提示患者入院病情、使用维生素B<sub>6</sub>注射液或注射用氨溴索可能为使用灯盏细辛发生类过敏反应的危险因素,但仍需进一步研究加以验证。

5.3 灯盏细辛对脑梗死治疗结局影响分析<sup>[21]</sup> 以使用灯盏细辛的1 008例脑梗死患者作为观察组,未使用灯盏细辛的1 504例脑梗死患者作为对照组,以脑梗死患者是否死亡作为治疗结局。采用Generalized Boosted Models(GBM)倾向性评分加权后的Logistic回归对数据库中年龄、性别等72个变量加以平衡后,观察组与对照组有统计学意义( $P < 0.001$ ),提示灯盏细辛可能降低脑梗死患者死亡率。

5.4 灯盏细辛对冠心病结局的影响分析<sup>[22-23]</sup> 2 325例诊断为“冠心病”的患者住院信息,其中768例为使

用灯盏细辛患者,1 557例为未使用灯盏细辛患者。基于倾向评分法平衡72个混杂因素,如:年龄、入院病情、病危天数等的影响,同时应用3种Logistic回归方法对比分析冠心病的治愈率和死亡率。结果显示3种Logistic回归方法回归系数均为负值,且检验 $P < 0.05$ ,结果显示控制了混杂因素之后,2组之间的治愈率和死亡率存在统计学意义,说明联合使用灯盏细辛可以提高冠心病的治愈率,降低冠心病患者的死亡率。

## 6 文献研究分析

6.1 安全性文献研究<sup>[24]</sup> 安全性文献30篇,除外重复发表文献3篇,配伍禁忌文献11篇,临床安全性病例系列文献1篇,共有个案报道15篇,涉及25例个案。所有25例个案报告中无死亡报告,但有18例严重不良反应。其中10例过敏性休克;2例急性肾功能衰竭;4例肝功能异常;1例房性早搏;1例过敏性哮喘。25例中,不良反应最晚发生于连续输液10 d之后,最早发生于输液开始3 min后。研究发现文献中报告的有关灯盏细辛的不良反应症状多见:发热寒战、皮疹、恶心、心悸、头晕等。

### 6.2 灯盏细辛治疗不稳定性心绞痛的系统评价<sup>[25]</sup>

灯盏细辛治疗不稳定性心绞痛的Meta分析纳入17篇随机对照文献,共纳入17个随机对照试验,共计1 644名患者。仅2个研究采用恰当的随机分配方法,1个研究提及采用单盲,其余所有研究均未提及随机方法、分配隐藏、盲法及失访。Meta分析结果显示:灯盏细辛加用常规治疗组治疗不稳定心绞痛有效率和心电图疗效优于单用常规治疗组。本组纳入17篇研究报道的不良反应表现轻微,使用安全。目前证据证实灯盏细辛联合常规疗法治疗不稳定性心绞痛优于单用常规治疗。但由于文献报道质量参差不齐,考虑到可能存在阴性结果的文章难以发表,研究结果可能会存在一定的发表偏倚。

## 7 小结

2010年10月,国家食品药品监督管理总局印发的《中药注射剂安全性再评价生产工艺评价等7个技术指导原则》,对中药注射剂的安全性评价提出了详细要求。有学者也提出了“品质制性用”的研究模式<sup>[26]</sup>,有学者指出通过从国外先进理念和方法,充分结合中国的实际情况,以及与多学科的研究人员合作,建立新的法规和完善的药品监管体系<sup>[27]</sup>,还有学者提出了构建上市后安全性研究“证据体”的思路<sup>[28]</sup>。

本文对灯盏细辛安全性评价的研究,从生产源头的质控,到上市前的系列毒理和药理实验,上市后的

样本临床研究和安全监测研究,以及来自医院信息系统电子数据分析和国家 ADR 中心自发呈报数据分析,集成形成安全性证据系列,为临床、科研、生产企业提供可靠的安全用药依据。

## 参考文献

- [1] 国家食品药品监督管理总局. 关于印发中药注射剂安全性再评价生产工艺评价等 7 个技术指导原则的通知[Z]. 国食药监办[2010]395 号,2010.
- [2] 王永炎,杜晓曦,谢雁鸣. 中药注射剂临床安全性评价技术指南[S]. 北京:人民卫生出版社,2013:487.
- [3] 牟景丽,兰燕宇,郑林,等. 灯盏细辛与赤芍组方的急性毒性实验研究[J]. 时珍国医国药,2013,24(10):2335-2337.
- [4] 郭春久,唐波,薛飞,等. 注射用灯盏细辛大鼠长期毒性试验[C]. 中华中医药学会中药实验药理分会第七届学术会议论文摘要汇编,2007:64.
- [5] 薛飞,向靓,石娅萍,等. 注射用灯盏细辛 Beagle 犬长期毒性试验[C]. 中华中医药学会中药实验药理分会第七届学术会议论文摘要汇编,2007:64.
- [6] 郭婷,黎元元. 灯盏细辛注射液药理和毒理作用研究进展[J]. 中国中药杂志,2012,37(18):2820-2822.
- [7] 牛延良,姜炎,田志强,等. 灯盏细辛对大鼠脑缺血再灌注后 NF- $\kappa$ B 表达的影响[J]. 广东医学,2007,28(9):1408-1409.
- [8] 周代人,何柳,张仲,等. 灯盏细辛对大鼠急性脑缺血 BDNF 及其受体 trkB 表达的影响[J]. 西部医学,2011,23(4):615-616.
- [9] 卫景沛,梁宪红,林金娉,等. 灯盏细辛对大鼠缺血再灌注损伤的保护作用[J]. 中国医药导报,2009,6(25):22-24.
- [10] 刘华,廖维靖,魏黎,等. 灯盏细辛对脑缺血再灌注后血脑屏障通透性及脑代谢物质的影响[J]. 中国中药杂志,2009,34(2):208-211.
- [11] 郭虹,康立源,柴丽娟,等. 灯盏细辛注射液对 TNF- $\alpha$  诱导内皮细胞炎症分子的影响[J]. 中国新药杂志,2009,18(3):253-256.
- [12] 王利果,李树青. 灯盏细辛对大鼠心肌缺血再灌注心律失常和细胞凋亡的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2009,7(1):52-54.
- [13] 黄凯文,郭洁文,陈剑梅,等. 灯盏细辛注射液对心梗后大鼠 TNF-PAI-1 及 tPA 表达的影响[J]. 中药材,2010,33(10):1592-1595.
- [14] 卫景沛,李剑,史哲,等. 灯盏细辛注射液对兔动脉粥样硬化病变进展的抑制作用[J]. 时珍国医国药,2010,21(3):750-751.
- [15] 张晗,王小莹,刘洋,等. 灯盏细辛注射液对肿瘤坏死因子损伤大鼠

心脏微血管内皮细胞炎症因子的影响[J]. 中国药理学杂志,2009,44(23):1791-1795.

- [16] 魏茂,叶晓勤,谢雁鸣,等. 灯盏细辛注射液与灯盏生肌胶囊治疗缺血性中风上市后临床再评价[J]. 中国中药杂志,2011,36(20):2789-2792.
- [17] 姜俊杰,谢雁鸣. 建立中药注射剂医院集中监测质量控制体系初探[J]. 中国中药杂志,2012,37(18):2689-2691.
- [18] 黎元元,向永洋,谢雁鸣,等. 基于自发呈报系统 1390 例灯盏细辛注射液不良反应报告预警分析[J]. 中国中药杂志,2013,38(17):2998-3002.
- [19] 杨薇,程豪,谢雁鸣,等. 基于 HIS 灯盏细辛注射液“真实世界”临床应用特点分析[J]. 中国中药杂志,2012,37(17):2718-2722.
- [20] 杨薇,程豪,谢雁鸣,等. 灯盏细辛注射液疑似过敏反应病例相关影响因素分析——巢式病例对照研究[J]. 中国中药杂志,2013,38(17):3024-3027.
- [21] 杨薇,李霖,谢雁鸣,等. 基于真实世界灯盏细辛注射液对脑梗死治疗结局影响的临床实效研究[J]. 中国中药杂志,2013,38(17):3141-3149.
- [22] 卢鹏飞,曾宪斌,谢雁鸣,等. 基于倾向评分法探讨灯盏细辛注射液对冠心病结局的影响[J]. 中国中药杂志,2013,38(17):3121-3128.
- [23] 申浩,杨伟,谢雁鸣,等. 运用倾向性评分的方法探讨联合使用灯盏细辛注射液对冠心病患者临床结局的影响[J]. 中国中药杂志,2013,38(17):134-140.
- [24] 黎元元,谢雁鸣. 灯盏细辛注射液不良反应个案文献计量学分析[J]. 中国中药杂志,2012,37(18):2789-2791.
- [25] 聂晓璐,申浩,谢雁鸣,等. 灯盏细辛注射液联用西药治疗不稳定心绞痛的 Meta 分析[J]. 中国中药杂志,2012,37(18):2768-2773.
- [26] 彭成. 试论中药注射剂“品质制性用”的研究模式——参附注射液的研究思路与实践[J]. 中药与临床,2012,3(2):1-4.
- [27] Xie Y, Tian F. Regulations and guidelines should be strengthened urgently for re-evaluation on post-marketing medicines in China[J]. Chinese journal of integrative medicine,2013,19(7):483-487.
- [28] Xing Liao, Robinson N. Methodological approaches to developing and establishing the body of evidence on post-marketing Chinese medicine safety[J]. Chinese journal of integrative medicine,2013,19(7):494-497.

(2014-08-06 收稿 责任编辑:洪志强)

(上接第 1147 页)

- [13] 蒋肖男. 止痛首选外用药[J]. 家庭医药,2010,10(11):15.
- [14] 贝政平,何继永,杨骏. 外科疾病诊断标准[S]. 2 版. 北京:科学出版社,2007:829.
- [15] 中国经济网,2012 年中国人均 GDP 为 6100 美元. 中国日报网络版. [http://www.chinadaily.com.cn/hqpl/zggc/2013-02-22/content\\_8322449.html](http://www.chinadaily.com.cn/hqpl/zggc/2013-02-22/content_8322449.html). 2013-02-22.
- [16] 冯志宏,王中越,申俊龙. 中药药物经济学评价问题研究[J]. 中国医

药导刊,2011,13(5):864-865.

- [17] 《中国药物经济学评价指南》课题组,刘国恩,胡善联,吴久鸿. 中国药物经济学评价指南(2011 版)[S]. 中国药物经济学,2011,6(3):6-47.
- [18] Yuji Oba. Cost-effectiveness of Salmeterol, Fluticasone, and Combination Therapy for COPD[J]. The American Journal of Managed Care, 2009,15(4):226-232.

(2014-08-06 收稿 责任编辑:洪志强)