

健脾生血颗粒/片安全性研究解析

胡振波 裴学军 肖 飞 赵 刚

(健民药业集团儿童药物研究院,武汉,430052)

摘要 本文主要针对临床常用的缺铁性贫血治疗药物健脾生血颗粒及健脾生血片,分别从生殖毒性、一般毒性以及临床应用等方面对该类产品的安全性进行解析,为其后续更加广泛的临床应用提供参考,总结其不论在临床应用还是动物实验中均显示出良好的安全性。

关键词 健脾生血颗粒;健脾生血片;安全性

Analysis on the Safety of Jianpi Shengxue Granules/Tablets

Hu Zhenbo, Pei Xuejun, Xiao Fei, Zhao Gang

(Children's Drug Research Institute, Jianmin Pharmaceutical Group, Wuhan 430052, China)

Abstract This paper mainly analyzed the safety of the common clinical iron deficiency anemia drugs-Jianpi Shengxue Granules and Jianpi Shengxue Tablets from reproductive toxicity, general toxicity, clinical application and so on. The analysis provided a reference for the drug's subsequent extensive clinical application and concluded that these products showed a good safety both in the clinical application and animal experiment.

Key Words Jianpi Shengxue Granules; Jianpi Shengxue Tablets; Safety

中图分类号:R242 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2018.01.057

贫血是影响各种社会和社会经济阶层的最重要的营养缺乏性疾病之一^[1-2]。众所周知,贫血有许多种病因,其中缺铁性贫血是最重要的贫血类型之一。在许多发展中国家,缺铁性贫血已经成为了儿童和育龄妇女人群中中度/严重的公共健康问题^[3]。其中,学龄前儿童和育龄妇女人群成为贫血的最大受害者^[4-5]。然而,如今已有许多产品被用于治疗这些疾病,尤其在我国,除了化学药以外,中药在治疗缺铁性贫血方面也表现出了很好的疗效^[6-7]。另一方面,中西复方制剂也被证实具有确切的治疗缺铁性贫血效果,健脾生血颗粒和健脾生血片则是这类缺铁性贫血治疗产品的典型代表^[8-9]。

健脾生血颗粒是健民药业集团股份有限公司开发的治疗缺铁性贫血的 3 类新药,具有稳定而快速的生血作用,主要成分有党参、茯苓、白术、甘草、黄芪、山药、鸡内金、龟甲、麦冬、南五味子、牡蛎、大枣、硫酸亚铁等。临床常用于妊娠期妇女、小儿以及成人缺铁性贫血的治疗,尤其是脾胃虚弱及心脾两虚、气血两虚型贫血。

健脾生血颗粒多年的临床应用情况调研显示,该产品在妇产科应用非常广泛。众所周知,妊娠期妇女需要补充足够的铁来维持胎儿的健康生长与发育,当铁摄入不足时,孕妇会出现系列铁缺乏/贫血

症状^[10]。为了在补充铁元素的基础上,改善伴随的脾虚症状,增进食欲,临床医生往往会选择健脾生血颗粒/片来进行治疗。经过治疗后,多数患者症状将得到改善,血红蛋白含量迅速恢复正常,效果明显。然而近年来,妊娠期妇女在应用中成药时产生不良反应的情况使临床医生在处方过程中变得警觉,尤其是患者在无医生监督的自我药疗过程中更为突出^[10-11]。患有缺铁性贫血的妊娠期妇女人群应用健脾生血颗粒治疗时的安全性更受重视,为此,本文将重点针对该产品的生殖毒性及临床应用安全性研究进行解析。

1 对大鼠生育力与早期胚胎发育的影响

迄今,关于中药对动物生育力与早期胚胎发育毒性的研究非常有限。例如 Singla N 等^[12]发现,连续 5 d 给予大鼠 0.2% 雷公藤甲素灌胃可明显降低雄性黑鼠附睾液中精子活力和存活率。关于中西复方的这类研究则更少,并且,关于硫酸亚铁对动物生育力与早期胚胎发育的影响尚无报道。因此,我们首次对中西复方健脾生血颗粒的生育力与早期胚胎发育毒性进行了研究^[13]。在这项研究中,4 组大鼠(灌胃 0、1.16、3.48、5.80 g/(kg·d) 分别作为阴性对照组、低、中、高剂量实验组)被用来考察经健脾生血颗粒给药后的安全性情况。结果表明,健脾生血

颗粒对睾丸、附睾及精子数量等均无明显毒性作用。各观察组各项生育指标与阴性对照组差异无统计学意义。这一结果表明,健脾生血颗粒中的中药成分、硫酸亚铁及维生素 C 等对于大鼠生育力均无影响。Bansal AK 等^[14]研究了硫酸亚铁和维生素 C 对杂交通公牛精子的运动能力、生育力及脂质过氧化作用的影响。他们发现不同剂量的亚铁盐会导致不同的效果。硫酸亚铁:抗坏血酸比例为 150 $\mu\text{mol/L}$:750 $\mu\text{mol/L}$ 时被认为是最优剂量,因为该比例的药物可很大程度地诱导氧化应激/脂质过氧化,并较好地维持精子的活力和生殖力。而我们的研究表明,健脾生血颗粒中 2:1 的硫酸亚铁/维生素 C 对大鼠睾丸、附睾及精子数也无影响。

此外,该项研究结果还显示,所有实验组药物对大鼠早期胚胎的形成均无影响。然而,我们还发现关于胚胎着床数、胚胎种植率和存活胎数,中剂量组 ($P < 0.05$) 和高剂量组 ($P < 0.01$) 均显著高于阴性对照组。这一结果提示,健脾生血颗粒可能具有促进胚胎着床和胎儿存活率的作用,值得进一步设计实验予以验证。该项研究得出结论,给予大鼠灌胃健脾生血颗粒 5.80 g/(kg·d) 以下剂量时,未出现生育力与早期胚胎发育的毒性情况。

2 对胚胎-胎仔发育的影响

胚胎-胎仔发育毒性试验作为生殖毒性评价的重要内容,考察了妊娠动物自胚胎着床至硬腭闭合期间接触受试物,评价外源物质对妊娠动物、胚胎及胎仔发育的影响,目的是预测受试物可能产生的对生殖细胞、受孕、妊娠、分娩、哺乳等亲代生殖功能的不良影响,以及对子代胚胎、胎儿发育、出生后发育的不良影响。该试验是 3 段生殖毒性试验中的致畸敏感期毒性试验,其所导致的毒性后果相对其他阶段更为严重,对结果的判定更为重要^[15]。为此,湖北省食品药品安全评价中心开展了健脾生血颗粒对大鼠胚胎-胎仔发育毒性的研究^[16]。受试大鼠分别于孕期第 6~15 天连续灌胃给药(灌胃 0、1.16、3.48、10.44 g/(kg·d) 分别作为阴性对照组、低、中、高剂量实验组,阳性对照组灌胃维生素 A 醋酸酯 0.08 g/(kg·d))。结果表明,各观察组均未见明显异常临床症状,受试药物对胚胎的形成均无明显影响,且黄体数、植入数、死胎、活胎以及吸收胎与阴性对照组比较差异均无统计学意义。虽然该项研究未见健脾生血颗粒的胚胎-胎仔发育毒性情况,但高剂量的受试药物对亲代大鼠胃肠道有一定刺激作用,导致大鼠食量减少,原因可能是大剂量的硫酸亚铁

直接刺激胃肠道所致,该试验中高剂量组给药量相当于临床最大用量的 126 倍。并且有研究提示,给予小剂量的硫酸亚铁对于治疗缺铁性贫血效果很好,胃肠道反应轻,值得临床推广应用^[17]。

3 围产期毒性情况

在大鼠生殖毒性试验研究过程中,围产期毒性试验给药周期最长,观察时间和研究指标最多,目的是考察受试药物对亲代、F1 代及 F2 代动物生殖能力的影响。我们从大鼠妊娠第 15 天开始,通过给予不同浓度受试物(低、中、高剂量实验组分别灌胃 0.77、2.31、6.93 g/(kg·d)),直至分娩后第 21 天止。结果显示,中、低剂量组动物妊娠天数、体质量等与阴性对照组无统计学意义,并对 F1 代仔鼠生育能力、F2 代仔鼠早期发育能力及各指标均未见毒理学意义的明显改变。此外,高剂量的健脾生血颗粒还可能对大鼠学习记忆能力有一定促进作用,但其他方面指标,例如生殖力、学习记忆、神经发育等与阴性对照组之间均无统计学意义。由此可见,妊娠期妇女按照说明书剂量使用健脾生血颗粒将是安全的,尤其对于围产期的妇女以及其胎儿而言,无生殖毒性作用^[18]。

4 临床安全性

健脾生血颗粒与健脾生血片临床应用已有多年,在多种疾病领域应用疗效显著,安全性良好。左新河等^[19]在应用健脾生血片治疗甲状腺功能亢进症合并贫血的过程中,以抗甲状腺药物作为基础治疗,琥珀酸亚铁作为对照,考察了健脾生血片的临床疗效与安全性。结果显示,健脾生血片组仅 2 例患者出现不良反应(分别为恶心和便秘,发生率为 4.2%),对照组有 10 例患者出现不良反应(发生率为 21.9%)。由此可见,健脾生血片的中药成分对于亚铁所致的不良反应有一定的缓解作用。傅兰清等^[20]在应用健脾生血颗粒治疗骨科择期手术贫血的过程中,以琥珀酸亚铁片作为对照,比较经过 4 周治疗后的血清铁蛋白复常情况及安全性。结果显示,健脾生血颗粒观察组不良反应发生率为 18.33%,低于对照组(38.33%),差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。宋恩峰等^[21]应用健脾生血颗粒治疗肿瘤化疗相关性贫血,以硫酸亚铁缓释片作为对照,考察中医证候改善、贫血相关指标变化情况及安全性。结果显示,2 组不良反应发生率差异有统计学意义 ($P < 0.05$),健脾生血颗粒观察组不良反应发生率明显要低。李慧等^[22]应用健脾生血颗粒联合多糖铁复合物治疗妊娠期缺铁性贫血,以口服多糖铁复

合物胶囊作为对照,在对照组的基础上口服健脾生血颗粒作为观察组,结果发现,2 组患者在治疗过程中均未发生药物相关不良反应情况。

健脾生血颗粒在儿科的应用方面,严芳芝^[23]以口服硫酸亚铁作为对照,健脾生血颗粒联合富马酸亚铁作为观察组,研究治疗小儿缺铁性贫血的疗效与安全性。结果显示,观察组与对照组不良反应发生率分别为 4.44% 和 11.11%,2 组差异有统计学意义。此外,赖鹏程等^[24]应用健脾生血颗粒治疗小儿缺铁性贫血观察中,以右旋糖酐铁口服液作为对照,考察了健脾生血颗粒治疗小儿缺铁性贫血的疗效与安全性。结果显示,健脾生血颗粒组总不良反应发生率低于对照组,但 2 组差异无统计学意义。

5 总结

综上所述,健脾生血颗粒及健脾生血片不论在临床应用还是动物实验中均显示出良好的安全性,尤其是相对于纯(亚)铁制剂,健脾生血颗粒的不良反应发生率明显要低,这可能与该产品的独特制剂工艺及中药成分的健脾和胃作用有关,详细作用机制有待进一步探讨。

参考文献

- [1] Camaschella C. Iron-deficiency anemia[J]. *New England Journal of Medicine*, 2015, 372(19): 1832-1843.
- [2] De Andrade Cairo RC, Rodrigues Silva L, Carneiro Bustani N, et al. Iron deficiency anemia in adolescents; a literature review[J]. *Nutricion Hospitalaria*, 2014, 29(6): 1240-1249.
- [3] Gebreegziabher T, Stoecker BJ. Iron deficiency was not the major cause of anemia in rural women of reproductive age in Sidama zone, southern Ethiopia: A cross-sectional study[J]. *PLoS One*, 2017, 12(9): e0184742.
- [4] Engle-Stone R, Aaron GJ, Huang J, et al. Predictors of anemia in pre-school children: Biomarkers Reflecting Inflammation and Nutritional Determinants of Anemia (BRINDA) project[J]. *American Journal of Clinical Nutrition*, 2017, 106(Suppl 1): 402S.
- [5] Wirth JP, Woodruff BA, Engle-Stone R, et al. Predictors of anemia in women of reproductive age: Biomarkers Reflecting Inflammation and Nutritional Determinants of Anemia (BRINDA) project[J]. *American Journal of Clinical Nutrition*, 2017, 106(Suppl 1): 416S-27S.
- [6] Mu M, An P, Wu Q, et al. The dietary flavonoid myricetin regulates iron homeostasis by suppressing hepcidin expression[J]. *Journal of Nutritional Biochemistry*, 2016, 30: 53-61.
- [7] Guan Y, An P, Zhang Z, et al. Screening identifies the Chinese medic-

inal plant *Caulis Spatholobi* as an effective HAMP expression inhibitor[J]. *Journal of Nutrition*, 2013, 143(7): 1061-1066.

- [8] 何丽,高江河,赵刚. 健脾生血片与多糖铁复合物胶囊治疗妊娠期缺铁性贫血的临床对比研究[J]. *世界中医药*, 2017, 12(2): 334-337.
- [9] 赵刚,张雪琼,裴学军,等. 健脾生血颗粒(片)治疗各型贫血作用解析[J]. *世界中医药*, 2017, 12(2): 474-476.
- [10] Khuu G, Dika C. Iron deficiency anemia in pregnant women[J]. *Nurse Practitioner*, 2017, 42(10): 42-47.
- [11] Yang GY, Luo H, Liao X, et al. Chinese herbal medicine for the treatment of recurrent miscarriage: a systematic review of randomized clinical trials[J]. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 2013, 13: 320.
- [12] Singla N, Challana S. Reproductive toxicity of triptolide in male house rat, *Rattus rattus* [J]. *Scientific World Journal*, 2014, 2014: 879405.
- [13] 屈文,金志春,赵刚,等. 健脾生血颗粒对大鼠生育力与早期胚胎发育毒性的影响[J]. *中国中西医结合杂志*, 2017, 37(3): 356-359.
- [14] Bansal AK, Bilaspuri GS. Effect of ferrous sulphate and ascorbic acid on motility, viability and lipid peroxidation of crossbred cattle bull spermatozoa[J]. *Animal*, 2008, 2(1): 100-104.
- [15] 叶向锋,刘芷含,王灵芝,等. SD 大鼠胚胎-胎仔发育毒性试验的基础数据[J]. *中国比较医学杂志*, 2011, 21(10): 162-164.
- [16] 赵刚,夏莹,黄志军,等. 健脾生血颗粒对大鼠胚胎-胎仔发育毒性研究[J]. *世界中医药*, 2015, 10(10): 1582-1585.
- [17] 魏玉兰,廖建玲. 小剂量硫酸亚铁结合饮食干预治疗妊娠合并缺铁性贫血的临床观察[J]. *临床合理用药杂志*, 20125(11A): 110-111.
- [18] 赵刚,屈文,肖飞,等. 健脾生血颗粒对围产期大鼠的毒性研究[J]. *中国药房*, 2017, 28(16): 2190-2193.
- [19] 左新河,牧亚峰,赵勇. 健脾生血片治疗甲状腺功能亢进症合并贫血临床观察[J]. *世界中医药*, 2017, 12(3): 580-581.
- [20] 傅兰清,胡亚俊,郭小娟. 健脾生血颗粒治疗骨科择期手术贫血的临床观察[J]. *世界中医药*, 2017, 12(4): 815-818.
- [21] 宋恩峰,吴紫红,梅莎莎,等. 健脾生血颗粒治疗肿瘤化疗相关性贫血临床观察[J]. *世界中医药*, 2017, 12(7): 1534-1537.
- [22] 李慧,周玉华,吴小妹. 健脾生血颗粒联合多糖铁复合物治疗妊娠期缺铁性贫血的疗效观察[J]. *现代药物与临床*, 2017, 32(8): 1544-1546.
- [23] 严芳芝. 健脾生血颗粒联合富马酸亚铁治疗小儿缺铁性贫血 90 例疗效观察[J]. *中医儿科杂志*, 2014, 10(4): 42-45.
- [24] 赖鹏程,沈朝霞. 健脾生血颗粒治疗小儿缺铁性贫血临床研究[J]. *儿科药理学杂志*, 2014, 20(4): 36-38.

(2017-11-25 收稿 责任编辑:徐颖)