

• 医院药学 •

2012—2016 年西安市第一医院中药注射剂的使用情况分析

陈 敏

西安市第一医院 药学部, 陕西 西安 710002

摘要: 目的 分析 2012—2016 年西安市第一医院中药注射剂的使用情况, 为医院管理该类药品和临床合理用药提供参考。方法 收集西安市第一医院 2012—2016 年中药注射剂的相关数据, 对品种、销售金额、用药频度(DDDs)、限定日费用(DDC)和药物利用指数(DUI)进行统计分析。结果 中药注射剂销售金额整体呈逐年上升的趋势, 2014 年增幅最大。活血化瘀类中药注射剂的使用金额和 DDDs 均居首位; 抗癌类有上升趋势, 但增幅较小, 品种数和销售金额相对稳定; 补益类 5 年来销售金额呈逐年增加的趋势; 清热类销售金额和占比均较低。注射用丹参多酚酸盐 100 mg 有 3 年销售金额均居于首位, 一直位于前 10 的品种有丹红注射液、疏血通注射液和注射用血栓通。注射用血栓通 150 mg、注射用丹参多酚酸盐 100 mg、大株红景天注射液和注射用益气复脉的 DDDs 呈逐年增加的趋势; 注射用益气复脉的 DDC 值最高, 为 374 元, 注射用血栓通的 DDC 最低, 为 49 元。中药注射剂单品种的 DUI 接近 1 的品种少。结论 西安市第一医院 2012—2016 年中药注射剂的使用越来越广泛, 用药基本合理, 但应在以后的临床使用中严格辨证施治, 以降低中药注射剂的不良反应, 共同促进合理用药。

关键词: 中药注射剂; 销售金额; 用药频度; 限定日费用; 药物利用指数

中图分类号: R288.2 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2017)09-1768-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2017.09.039

Analysis on usage of traditional Chinese medicine injection in Xi'an No. 1 Hospital from 2012 to 2016

CHEN Min

Department of Pharmacy, Xi'an No. 1 Hospital, Xi'an 710002, China

Abstract: Objective To analyze the utilization of traditional Chinese medicine (TCM) injection in Xi'an No. 1 Hospital from 2012 to 2016, so as to provide references for clinical rational use of drugs in hospital management. **Methods** The data of TCM injection in Xi'an No. 1 Hospital from 2012 to 2016 was collected, and drug category, consumption sums, average daily cost (DDC), defined daily dose system (DDDs), and drug utilization index (DUI) were analyzed statistically. **Results** Consumption sum of TCM injection increased year by year with the largest increase in 2014. Consumption sum and DDDs of blood-quickening and stasis-dispelling TCM injection were in the first place. The anti-tumor TCM injection had an upward trend with a smaller increase, and the number of varieties and consumption sum were relatively stable. Consumption sum of tonic TCM injection had a trend of increasing year by year during five years. Consumption sum and proportion of TCM injection for relieving heat was lower. Consumption sum of Salvianolate for injection (100 mg) ranked the top in three years. Consumption sum of Danhong Injection, Shuxuetong Injection, and Xueshuantong for injection ranked the top 10. DDDs of Xueshuantong for injection (150 mg), Salvianolate for injection (100 mg), Sofren Injection, and Yiqi Fumai for injection increased year by year. DDC of Yiqi Fumai for injection was the highest with 374. DDC of Xuesaitong for injection was the lowest with 49. Three were less special TCM injection with DUI near to 1. **Conclusion** TCM injection is widely used in Xi'an No. 1 Hospital from 2012 to 2016, and the utilization is basically reasonable, but the clinical application should be strictly diagnosed and treatment based on an overall analysis of the illness and the patient's condition, in order to reduce the adverse reaction, and promote rational use of drugs.

Key words: Traditional Chinese medicine injection; consumption sum; DDDs; DDC; DUI

收稿日期: 2017-06-14

作者简介: 陈 敏, 女, 硕士, 主管药师, 研究方向为医院药学。Tel: (029)85215479 E-mail: chenmin20060620@163.com

中药注射剂是以中医理论为指导,采用现代药理学技术和方法,从天然药物、炮制的中药材或复方制剂中提取的有效物质制成的可供注入人体内,包括肌肉、穴位、静脉注射和静脉滴注使用的灭菌溶液或乳状液、混悬液,以及供临用前配成溶液的无菌粉末或浓溶液等注入人体的制剂^[1],是我国特有的药品。中药注射剂具有药效迅速、生物利用度高、剂量更准确的特点,在临床上得到广泛使用,用量增长迅速,但由于中药材的品种质量参差不齐,成分复杂,质量标准不完善,加之临床中用药存在不合理、联合用药等原因,造成中药注射剂引发的不良反应发生率逐年增加^[2]。西安市第一医院作为西安市级综合三甲医院,在药品管理和临床用药指导方面一直处于领先地位,西安市第一医院的优势科室为心血管内科,而现阶段中药注射剂无论是治疗还是辅助治疗心脑血管相关疾病方面都发挥着重要作用,因此,该院中药注射剂使用量较大,对西安市第一医院 2012—2016 年中药注射剂的使用情况进行统计分析,有助于了解本院乃至西安市级综合三甲医院的中药注射剂用药现状、用药趋势和可能存在的问题,为医院掌握该类药品动向和临床合理用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料

收集西安市第一医院 2012—2016 年临床使用中药注射剂的用药情况,包括药品名称、规格、数量、金额使用情况。所统计中药注射剂均以批准文号“国药准字 Z”为依据。

1.2 方法

统计 2012—2016 年每年中药注射剂的使用品种数、数量、金额等,对其进行分析。中药注射剂按照功能主治可分为清热类、补益类、活血类、抗肿瘤、扶风类,该院无扶风类。参考世界卫生组织

(WHO)推荐的限定日剂量(DDD)的分析方法。DDD 值指为达到治疗目的所用于成人的平均日剂量,中药注射剂具体的 DDD 值以《中药注射剂临床应用指南》、《中国药典》2015 年版^[3]、《新编药理学》(第 17 版)^[4]以及药物说明书规定的日剂量为准,计算各药品用药频度(DDDs)、日均费用(DDC)、药物利用指数(DUI)等。DDDs 可用来评价药品的使用频度,其值越大,说明临床选择该药的倾向越大;DDC 表示使用该药的日均费用和被患者在经济上的接受程度;DUI 反映用药金额与用药人数是否同步,比值接近 1,表示同步性较好,药品占有的市场份额较大,有较好的社会效益和经济效益,DUI>1,表示社会效益大于经济效益,DUI<1,则相反^[5-7]。

$DDDs = \text{某药品的年消耗量} / \text{该药的 DDD 值}$

$DDC = \text{某药品的年消耗金额} / \text{该药的 DDDs 值}$

$DUI = DDDs / \text{用药总天数}$

2 结果

2.1 中药注射剂的品种数和销售金额

2012—2016 年中药注射剂的品种数每年均有变化,呈先增后减的趋势。药品的总销售金额呈逐年增加的趋势,而中药注射剂的销售金额与其品种数变化相一致,亦呈先增后减的趋势。从 2012—2014 年这 3 年,中药注射剂的销售金额增幅较大,2013 年比 2012 年销售金额增长了 74.9%,2014 年比 2013 年增长了 83.7%,增幅最大,2014 年销售金额达 5 年最高,随后销售金额下降,2015 年比 2014 年销售金额下降了 11.6%,2016 年比 2015 年销售金额下降了 2.43%,下降幅度有所减少。中药注射剂的销售金额占同期药品总销售金额的比例也呈先增后减的趋势,与中药注射剂销售金额变化相一致,2014 年中药注射剂销售金额所占比例最大。2012—2016 年中药注射剂的品种数和销售金额见表 1。

表 1 2012—2016 年中药注射剂的品种数和销售金额

Table 1 Breed number and consumption sum of TCM injection from 2012 to 2016

年份	品种数	药品销售金额/万元	中药注射剂金额/万元	增长率/%	占总金额的比例/%
2012	21	9 878.04	645.56		6.54
2013	34	11 264.32	1 129.08	74.9	10.02
2014	28	12 982.41	2 074.22	83.7	15.98
2015	32	14 081.59	1 834.51	-11.6	13.03
2016	31	14 330.69	1 789.85	-2.43	12.49

2.2 各类中药注射剂的销售金额和构成比

2012—2016年,中药注射剂各种类数量变化情况为:清热类由2个品种增加至3个品种;补益类由3个品种增加至7个品种;活血类由15个品种先增加至23个品种后又减至20个品种;抗癌类品种数未变,仅对药品种类进行了调整。活血类中药注射剂的品种数和销售金额均远大于其他3类,居于首位,销售金额占比在75.2%~82.6%,前升后降的

趋势,其中2013年占比最高,达82.6%,销售金额2014年最高达1 678.1万元;补益类中药注射剂品种数目自2013年后变化不大,销售金额呈逐年上升的趋势,销售金额占比亦呈逐年增加趋势;清热类中药注射剂品种数目仅在2016年增加一种,销售金额及其占比变化趋势不明显;抗癌类品种数目5年来未变,销售金额占比总体有下降趋势。2012—2016年各类中药注射剂的销售金额和构成比见表2。

表2 2012—2016年各类中药注射剂的销售金额和构成比

Table 2 Consumption sum and constitute ratio of various TCM injection from 2012 to 2016

类别	2012年			2013年			2014年			2015年			2016年		
	品种数/个	金额/万元	构成比/%	品种数/个	金额/万元	构成比/%	品种数/个	金额/万元	构成比/%	品种数/个	金额/万元	构成比/%	品种数/个	金额/万元	构成比/%
活血类	15	505.2	78.2	23	932.6	82.6	18	1 678.1	80.9	22	1 444.7	78.7	20	1 345.9	75.2
补益类	3	24.9	3.9	7	107.5	9.5	6	287.9	13.9	6	306.1	16.7	6	311.8	17.4
清热类	2	73.6	11.4	2	14.6	1.3	2	51.5	2.5	2	21.3	1.2	3	87.9	4.9
抗癌类	2	41.9	6.5	2	74.4	6.6	2	56.7	2.7	2	62.4	3.4	2	44.3	2.5

2.3 具体中药注射剂的销售金额

注射用丹参多酚酸盐 100 mg 有3年销售金额均居于首位,自2013年进入医院以来销售金额呈逐年增加的趋势,2016年的销售金额最高,占到当年中药注射剂总销售金额的26.3%;注射用血栓通 150 mg 销售金额呈逐年增加趋势,排名由第9名上升至2016年的第2名;注射用益气复脉、丹红注射液销售金额呈逐年增加的趋势;注射用丹参多酚酸盐 50 mg 在2014年销售金额为764.8万元,是5年来

所有单品种销售金额中最高的,之后销售金额逐年下降;大株红景天注射液在2013—2015年销售金额逐年增长,2016年稍有下降;参附注射液2014年销售金额达最高,之后逐年下降,但排名未变;醒脑静注射液2012年销售金额最高,之后呈先降后升趋势,排名变化不明显;肾康注射液2012—2015年销售金额呈逐年增长趋势,2016年稍有下降;疏血通注射液的销售金额和排名5年来均呈逐年下降的趋势。见表3。

表3 销售金额前10名的中药注射剂

Table 3 TCM injection with top 10 sales amount

药品名称	2012年		2013年		2014年		2015年		2016年	
	金额/万元	排序	金额/万元	排序	金额/万元	排序	金额/万元	排序	金额/万元	排序
注射用丹参多酚酸盐 100 mg			189.5	1	3 282.0	2	4 331.0	1	471.2	1
注射用血栓通 150 mg	36.7	7	46.7	9	58.5	9	173.4	3	189.2	2
注射用益气复脉			58.5	6	116.6	4	126.1	6	171.1	3
丹红注射液	130.1	1	83.7	3	91.9	6	149.5	5	169.7	4
注射用丹参多酚酸盐 50 mg	57.2	4	82.7	4	764.8	1	204.0	2	143.0	5
大株红景天注射液			16.0	21	121.6	3	169.3	4	133.5	6
参附注射液			23.2	14	82.8	7	81.0	7	69.1	7
醒脑静注射液	73.6	3	52.9	8	51.5	11	21.0	15	61.0	8
肾康注射液			20.3	17	67.2	8	75.7	8	56.9	9
疏血通注射液	84.9	2	120.0	2	94.4	5	74.3	9	52.2	10

2.4 DDDs 前 10 名的中药注射剂的 DDC 和 DUI

注射用血栓通 150 mg、注射用丹参多酚酸盐 100 mg、大株红景天注射液和注射用益气复脉的 DDDs 呈逐年增加的趋势；DDD_s 排名前 10 位的品种大多数为活血类中药注射剂。注射用益气复脉的

DDC 值最高，为 374 元，注射用血栓通的 DDC 最低，为 49.4 元；2012—2016 年 DUI 值接近 1.0±0.2 的分别有 2、2、2、4、2 种，DUI>1.2 的分别有 2、3、3、2、4 种，DUI<0.8 的分别有 2、5、5、4、4 种。见表 4。

表 4 DDDs 前 10 名的中药注射剂的 DDC 和 DUI
Table 4 DDC and DUI of TCM injection with top 10 DDDs

药品名称	2012			2013			2014			2015			2016		
	DDD _s	DDC/元	DUI	DDD _s	DDC/元	DUI	DDC	DUI	DDD _s	DDC/元	DUI	DDD _s	DDC/元	DUI	DDD _s
注射用血栓通 150 mg	5 737	64	1.2	7 267	64	1.1	64	2.0	9 111	76	1.2	22 759	76	2.0	24 832
注射用丹参多酚酸盐 100 mg				8 031	236	0.7	236	0.4	4 211	236	0.5	18 325	236	0.5	19 967
参附注射液				4 643	50	2.3	50	1.6	4 223	50	2.3	16 267	50	2.3	13 870
丹红注射液	9 531	181	0.8	4 260	182	0.7	182	1.0	5 051	182	1.0	8 034	182	1.0	9 432
醒脑静注射液	7 398	99	0.8	6 462	99	0.6	164	0.4	3 147	82	1.0	2 567	82	1.6	7 457
苦碟子注射液	5 677	65	1.3	6 623	64	1.5	64	2.0	5 910	64	2.5	9 943	64	1.8	5 598
注射用丹参多酚酸盐 50 mg	2 343	294	0.5	2 540	244	0.6	294	0.5	16 569	294	0.3	6 945	294	0.7	4 845
大株红景天注射液				554	288	1.0	288	0.3	4 239	288	0.5	5 880	288	0.8	4 635
注射用益气复脉				1 563	374	0.5	374	0.3	3 115	374	0.4	3 367	374	0.3	4 568
注射用血栓通 200 mg	3 773	49	1.3	4 669	49	1.4	49	1.2	3 857	49	1.2	3 278	50	1.0	4 314

3 讨论

3.1 中药注射剂的品种数和销售金额

中药注射剂在临床的应用越来越广泛，总销售金额增长迅速，占总药品销售金额的比例也呈增长趋势，中药注射剂的销售金额增长与药品总体销售金额的增长趋势相一致。

3.2 各类中药注射剂的销售金额和构成比

根据功能主治将该院现有中药注射剂分为 4 类活血、补益、抗癌、清热。本院中药注射剂销售金额和品种数最大的为活血类。西安市第一医院也称为心血管病医院，以治疗心血管方面疾病著称，拥有心内科 5 个病区，住院患者多，而中药注射剂目前最广泛的应用领域为心脑血管疾病；另一方面我国人口老龄化比例增加，心脑血管疾病患者随之增加，活血类中药注射剂具有疏通血脉、改善微循环、降低血管阻力等作用^[8]，在治疗心脑血管疾病方面效果显著^[9-10]。补益类主要作为辅助用药应用于临床，其效果越来越受到广大患者肯定，因此，补益类的销售金额呈逐年增长趋势。抗癌类中药注射剂仅有康艾注射液和康莱特注射液，本院癌症患者相

对较少，因此，抗癌药的用量较低，但其在治疗癌症方面也取得了一定的效果^[11]。清热类品种数和比例较小，用药范围较窄，因此销售金额低。

3.3 具体中药注射剂的销售金额

2012—2016 年销售金额排名前 10 的中药注射剂品种中，主要以活血类为主。一直位于前 10 的品种有丹红注射液、疏血通注射液和注射用血栓通，而注射用丹参多酚酸盐从 2013 年进入医院销量一直居于首位，其疗效确切，主要用于治疗冠心病、心绞痛以及糖尿病周围神经病变等多种疾病^[12-13]，因其疗效显著被广泛用于各个科室。

3.4 DDDs 前 10 名的中药注射剂的 DDC 和 DUI

2012—2016 年 DDD_s 排名前 10 的品种中，注射用血栓通 150 mg、注射用丹参多酚酸盐 100 mg 和丹红注射液的 DDD_s 居高不下，这些品种均为活血类，这可能与近年来心血管发病率高以及该院为心血管病医院密不可分，注射用丹参多酚酸盐 100 mg 疗效得到患者肯定，但其 DDC 高达 236 元，且 DUI<1，患者经济负担较大，且应关注其合理用药。注射用血栓通连续两年 DDD_s 居于首位，其 DDC

值为76.2元, DUI为2~3, 价格较低, 属于物美价廉的药品。疏血通注射液的DDDs也较高, 可抗血小板聚集, 缩短血浆纤维蛋白溶解时间, 主要用于急性脑梗死的治疗^[14-15], 该院主要在神经内科使用该药, 其DDC值为120元, DUI值为1.1, 表明该药销售金额与DDDs变化相一致, 同步性较好。丹红注射液是临床使用最为广泛的中药注射剂之一, 能有效降低血清超敏C反应蛋白(hs-CRP)及基质金属蛋白酶-9浓度, 从而减轻冠脉内膜炎症, 保护内皮血管、抑制血小板活化的作用, 还可治疗糖尿病周围神经病变, 改善神经传导速度和相关因子水平^[16]。总之活血类中药注射剂是目前国内应用最为广泛的品种, 但本院活血类中药注射剂品种过多, 如丹红注射液、红花注射液(10、20 mL)都是以红花的有效成分为药理基础^[17-18], 注射用血栓通(150 mg和0.25 g)、注射用血栓通和疏血通注射液均以三七为有效成分^[19], 医院应根据实际用药对其调整, 使药品品种结构趋于合理。

2012—2016年中药注射剂单品种的DUI接近1品种少, 仅有20%~30%, 因此, 同步性较差, 临床应严格按照说明书和《中药注射剂临床应用基本原则》^[20]用药, 严禁无指征用药, 以减少不良反应的发生。

中药注射剂在临床发挥重要作用的同时不容忽视其存在的问题, 如使用中存在诸多不合理用药之处, 包括用法用量不合理、超说明书用药、用药疗程过长以及不合理的联合用药等。如以转化糖电解质作为中药注射剂的溶媒; 痰热清注射液作为雾化用药, 其气味使患者难以接受^[21]; 外科和眼科将中药注射剂作为术前和术后的预防用药, 此用法属于超适应症用药; 使用中不合理的联合用药, 如丹红注射液与丹参多酚酸盐联合使用, 活血化瘀类中药注射剂与心血管系统的化学药物联合使用, 此用法易引起药理作用的叠加而产生不良反应。对于不合理用药, 药师应及时进行干预, 确保用药安全。

综上所述, 中药注射剂作为中药现代化的典型产物以其给药方便, 药效迅速弥补了中药疗效慢的不足, 但其不良反应与不良事件不断的发生率较高, 如鱼腥草注射液、茵栀黄注射液等, 因此, 中药注射剂在临床的使用中应严格辨证用药, 每种药物只适用于某种证候^[20], 但西医师缺乏中医药知识, 在临床使用中, 西医师不能准确地辨证, 使用中药注射剂的患者诊断均为西医诊断, 鲜有中医证候的诊

断结果, 增加了用药风险, 引起不良反应的发生。如临床常遇寒湿患者咽喉发炎, 唇舌溃烂, 若乱用所谓抗菌消炎药, 病不但不能愈, 不良反应反而会随之发生, 只是表现的轻重程度不同。国家相关部门在中药注射剂临床使用监管方面缺乏统一规范, 因此, 如何正确评价中药注射剂安全性、合理性是亟待解决的问题。我国中医、中药历史源远流长, 中药注射剂是我国中药宝库中的特色制剂, 临床疗效确切, 应通过政策、管理等规范其临床使用, 确保临床用药安全、有效、经济、合理, 以更好的服务于患者, 服务于社会。

参考文献

- [1] 任德全, 张伯礼. 中药注射剂临床应用指南 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 16.
- [2] 尚春成, 郭冬梅. 2011—2014年我国中药注射剂不良反应分析 [J]. 现代药物与临床, 2015, 30(8): 1046-1050.
- [3] 中国药典 [S]. 一部. 2015.
- [4] 陈新谦, 金有豫, 汤光. 新编药理学 [M]. 第17版. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 附录13.
- [5] 苗苗, 刘俊, 徐文科. 某“三甲”医院2010—2012年中药注射剂应用分析 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2014, 14(8): 734-737.
- [6] 李燕, 胡莲, 罗宏丽, 等. 2013—2015年西南医科大学附属医院住院患者中药注射剂的使用情况分析 [J]. 现代药物与临床, 2016, 31(10): 1673-1678.
- [7] 叶显撑, 祝德秋. 2008—2012我院中药注射剂应用分析 [J]. 中国药房, 2014, 25(39): 3705-3708.
- [8] 陈美萍. 活血化瘀中药注射剂的临床运用 [J]. 中国现代药物应用, 2012, 6(15): 77-78.
- [9] 余小燕, 林雨慧, 吴玉秀, 等. 2010—2014年我院心脑血管中药注射剂的用药分析 [J]. 内蒙古中医药, 2015, 5: 144-145.
- [10] 韦焕丽, 朱莉, 罗亚妮. 医院活血化瘀类中药注射剂用药合理性分析 [J]. 中国中医药信息杂志, 2014, 21(11): 127-130.
- [11] 曹礼慧, 蔡绍晖, 徐俊, 等. 4种常用中药注射剂临床抗肿瘤有效性的循证药学评价 [J]. 中国药房, 2014, 25(3): 268-271.
- [12] 朱映雪, 李翠红, 孙秀珍, 等. 注射用丹参多酚酸盐临床不良反应观察与分析 [J]. 中国继续医学教育, 2015(21): 181.
- [13] 侯红斌, 罗晓红, 吴晓芬. 丹参多酚酸盐治疗糖尿病周围神经病变的效果 [J]. 实用临床医药杂志, 2015, 19(1): 117-119.
- [14] 刘泰, 周军, 段志刚, 等. 疏血通胶囊对颈总动脉

- 血栓大鼠血浆纤维蛋白降解产物及 D-二聚体的影响 [J]. 中医杂志, 2014, 55(1): 61-63.
- [15] 丁玉峰, 胡敦梅, 徐传新, 等. 疏血通注射液治疗急性脑梗死的系统评价 [J]. 中国医院药学杂志, 2011, 31(22): 1846-1850.
- [16] 曹文杰, 苏李娜, 樊官伟. 丹红注射液药理作用及临床应用研究 [J]. 现代中西医结合杂志, 2015, 24(3): 335-337.
- [17] 黄翔, 何昱, 杨洁红, 等. HPLC-DAD 法与 UV-VIS 法对丹红注射液有效成分和有效部位的质量控制研究 [J]. 中华中医药杂志, 2013, 28(4): 1066-1070.
- [18] 赵剑锋, 刘静, 郭颖, 等. 红花注射液化学成分及其活性研究 [J]. 中国中药杂志, 2014, 39(16): 3102-3106.
- [19] 傅萍, 刘仲义. 指纹图谱测定注射用血塞通、血栓通注射液及注射用血脉通的化学成分 [J]. 华西药学杂志, 2007, 22(1): 76-78.
- [20] 卫生部, 国家中医药管理局. 关于进一步加强中药注射剂的生产和临床使用管理的通知 [S]. 卫医政发 [2008]71 号: 2008-12-24.
- [21] 杨进增. 痰热清注射液对呼吸机性关系肺炎的辅助治疗作用 [D]. 济南: 山东中医药大学, 2012.

2014—2016 年鄂尔多斯市中心医院抗菌药物使用情况分析

张星星

鄂尔多斯市中心医院 药剂科, 内蒙古 鄂尔多斯 017000

摘要: **目的** 了解鄂尔多斯市中心医院 2014—2016 年抗菌药物的应用情况及变化趋势, 促进抗菌药物使用合理化和规范化。 **方法** 对鄂尔多斯市中心医院抗菌药物销售金额、用药频度 (DDDs)、日均用药费用 (DDC) 及各项管理指标等进行统计, 分析抗菌药物的应用现状。 **结果** 2014—2016 年, 抗菌药物的销售金额逐年增加; 抗菌药物的用药结构比较稳定, 主要使用的抗菌药物类别为头孢菌素类和氟喹诺酮类, 碳青霉烯类与抗真菌药物的 DDDs 逐年上升, 以碳青霉烯类增速最快; DDDs 排名前 10 位的抗菌药物中绝大多数药物的 DDC 超过 100 元; 抗菌药物使用强度 3 年来呈明显的下降趋势, 从 2014 年的 48.45 DDD 降至 2016 年的 40.20 DDD。 **结论** 鄂尔多斯市中心医院抗菌药物临床应用存在一定的问题, 提示还需加强对该类药物的评价工作。

关键词: 抗菌药物; 用药频度; 日均用药费用; 合理用药

中图分类号: R978.1

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2017)09-1774-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2017.09.040

Analysis on usage of antibacterial drugs in Erdos Central Hospital from 2014 to 2016

ZHANG Xing-xing

Department of Pharmacy, Erdos Central Hospital, Ordos 017000, China

Abstract: **Objective** To investigate the application and trend of antibacterial drugs in Erdos Central Hospital from 2014 to 2016, and to promote the rational use and standardization of antibacterial drugs. **Methods** The use of antibacterial drugs amount, frequency of drug use (DDDs), daily drug cost (DDC), and management indicators of drugs in Erdos Central Hospital were analyzed, and the application status of antibacterial drugs were analyzed. **Results** Sales amount of antibacterial drug was increasing year by year from 2014 to 2016. The medication structure of antibacterial drugs was relatively stable, and the main use of the antibacterial drugs category was cephalosporins and fluoroquinolones. DDDs of carbapenems and antifungal drugs increased year by year, and DDDs of carbapenems increased most rapidly. DDC of most antibacterial drugs with top 10 DDDs was more than 100. The use intensity of antibacterial drugs (AUD) declined significantly over the past 3 years, from 48.45 DDD in 2014 to 40.20 DDD in 2016. **Conclusion** There are some problems in clinical application of antibacterial drugs in Erdos Central Hospital, suggesting that some measures should be taken to strengthen the evaluation of the drugs.

Key words: antibacterial drugs; DDDs; DDC; rational use of drugs

抗菌药物是临床应用范围广、品种繁多的一大类药品^[1]。自从抗菌药物应用于临床以来, 治愈并挽救了无数患者的生命。但近年来, 随着抗菌药物的大范围使用, 不合理使用情况愈加明显, 细菌耐药性扩散开来。细菌耐药性主要源于抗菌药物滥用, 抗菌药物滥用不仅无益于治疗, 而且可能通过各种方式损害机体, 会导致耐药性、药物毒性和过敏反应^[2]。为此, 自 2011 年以来, 原卫生部、国家中医药管理局和总后卫生部联合发布了《抗菌药物临床

应用指导原则》^[3]、《卫生部办公厅关于进一步加强抗菌药物临床应用管理的通知》^[4]及《卫生部办公厅关于做好全国抗菌药物临床应用专项整治活动的通知》^[5]等一系列文件用以规范抗菌药物的不合理使用。鄂尔多斯市中心医院是集医疗、教学、科研于一体的大型三级甲等综合医院, 2014—2016 年连续 3 年抗菌药物销售金额占全院各类药品前 3 位, 存在过度使用的问题。本研究对鄂尔多斯市中心医院 2014—2016 年抗菌药物使用情况进行回顾性分

收稿日期: 2017-04-25

作者简介: 张星星 (1990—), 女, 研究方向为药事管理。Tel: (0477)8119209 E-mail: 1208976084@qq.com

析,旨在了解该类药物的应用现状及发展趋势,为临床安全、有效、经济地选用抗菌药物提供依据。

1 资料与方法

1.1 资料来源

通过鄂尔多斯市中心医院临床安全合理用药决策支持系统调取 2014—2016 年抗菌药物消耗数据,包括住院人次,抗菌药物的品种、规格、使用数量、销售金额等信息。

1.2 方法

按照《新编药理学》^[6]对抗菌药物进行药理分类,将各类抗菌药物的销售金额、用药频度(DDDs)、日均用药费用(DDC)及全年抗菌药物使用率等监测指标进行排序并比较,分析抗菌药物的总体应用状况。采用世界卫生组织(WHO)推荐的限定日剂量(DDD)作为药物利用评价的指标,其中未收载的药品则参考说明书确定。抗菌药物的 DDD 值已纳入计算机信息管理系统,每一个抗菌药物的 DDD 值均有标注。DDDs 被认为是反映药物使用频率较为合理的客观指标,能够比较不同药品间

的使用频率^[7]。DDC 表示患者使用该药的平均日费用,衡量该药在经济上的接受程度^[8]。

$DDDs = \text{某药品的年消耗量} / \text{该药的 DDD 值}$

$DDC = \text{某药品的年消耗金额} / \text{该药的 DDDs 值}$

1.3 统计学方法

原始数据采用 Microsoft Excel 2007 软件进行统计学处理。

2 结果

2.1 各类抗菌药物的销售金额及排序

2014—2016 年,抗菌药物的年销售总金额逐年增加,由 2014 年 15 876 821 元增至 2016 年 21 708 678 元。销售总金额排前 5 位抗菌药物的构成比排序连续 3 年保持不变,依次为第 3 代头孢菌素类、喹诺酮类、碳青霉烯类、第 1 代头孢菌素类和抗真菌类药物,其中碳青霉烯类和抗真菌类药物的销售金额上涨明显且增幅较大。第 4 代头孢菌素类销售金额逐年降低,降幅分别为 10.36%、10.26%,第 3 代头孢菌素类及糖肽类增幅基本持平仅有小幅波动。各类抗菌药物的销售金额及排序见表 1。

表 1 各类抗菌药物的销售金额及排序
Table 1 Sales volume and rank of antibacterial drugs

类别	2014 年			2015 年				2016 年			
	金额/元	构成比/%	排序	金额/元	构成比/%	排序	增长率/%	金额/元	构成比/%	排序	增长率/%
第 3 代头孢菌素	4 538 957	28.59	1	4 917 093	26.13	1	8.33	4 538 957	28.59	1	5.82
氟喹诺酮类	3 241 529	20.42	2	3 499 040	18.59	2	7.94	3 241 529	20.42	2	28.24
碳青霉烯类	2 283 986	14.39	3	3 008 461	15.99	3	31.72	2 283 986	14.39	3	30.61
第 1 代头孢菌素	2 203 391	13.88	4	2 960 393	15.73	4	34.36	2 203 391	13.88	4	17.96
抗真菌类	1 475 366	9.29	5	2 048 749	10.89	5	38.86	1 475 366	9.29	5	24.65
糖肽类	570 795	3.60	7	664 120	3.53	7	16.35	570 795	3.60	7	15.11
第 4 代头孢菌素	390 690	2.46	8	350 210	1.86	8	-10.36	390 690	2.46	8	-10.26
第 2 代头孢菌素	224 921	1.42	9	254 423	1.35	9	13.12	224 921	1.42	9	-0.98
硝基咪唑类	656 199	4.13	6	738 956	3.93	6	12.61	656 199	4.13	6	-67.56
唑酮烷类	110 325	0.69	10	190 064	1.01	10	72.28	110 325	0.69	10	22.06
大环内酯类	52 006	0.33	12	60 245	0.32	12	15.84	52 006	0.33	12	62.08
青霉素类	75 432	0.48	11	67 332	0.36	11	-10.74	75 432	0.48	11	29.31
其他	31 765	0.20	13	36 498	0.19	13	14.90	31 765	0.20	13	-16.53
其他 β -内酰胺类	12 076	0.08	14	14 655	0.08	14	21.36	12 076	0.08	14	1.37
呋喃类	3 479	0.02	16	3 806	0.02	15	9.38	3 479	0.02	16	18.39
林可酰胺类	2 378	0.01	17	1 715	0.01	17	-27.90	2 378	0.01	17	120.20
氨基糖苷类	3 373	0.02	15	3 454	0.02	16	2.42	3 373	0.02	15	-17.39
磺胺类	153	0.00	18	210	0.00	18	0.00	153	0.00	18	
合计	15 876 822	100.00		18 819 424	100.00		18.53	15 876 822	100.00		15.35

2.2 各类抗菌药物的 DDDs 及其排序

2014—2015 年,第3代头孢菌素、氟喹诺酮类药物的 DDDs 连续2年排名第1、2位,与用药金额情况一致。第1代头孢菌素类药物的 DDDs 排名在2015年后取代青霉素类跃升至第3位,而青霉素

类药物的 DDDs 排名降至第5位。大环内酯类、第2代头孢菌素、碳青霉烯类、硝基咪唑类的 DDDs 排名较稳定,但氨基糖苷类药物的 DDDs 从2014年开始明显下降,由2014年第9位降低至第15位。各类抗菌药物的 DDDs 及排序见表2。

表2 各类抗菌药物的 DDDs 及排序
Table 2 DDDs and rank of antibacterial drugs

类别	2014 年			2015 年				2016 年			
	DDD _s	构成比/%	排序	DDD _s	构成比/%	排序	增长率/%	DDD _s	构成比/%	排序	增长率/%
第3代头孢菌素	35 224	29.14	1	44 000	26.30	1	24.92	50 201	28.33	1	14.09
氟喹诺酮类	15 585	12.89	2	39 174	23.42	2	151.35	38 589	21.78	2	-1.49
第1代头孢菌素	9 976	8.25	5	18 961	11.34	3	90.06	18 951	10.70	3	-0.06
大环内酯类	13 823	11.44	4	14 343	8.57	4	3.76	15 771	8.90	4	9.96
青霉素类	15 142	12.53	3	13 469	8.05	5	-11.05	15 274	8.62	5	13.40
第2代头孢菌素	8 926	7.38	6	12 997	7.77	6	45.61	13 584	7.67	6	4.52
碳青霉烯类	7 641	6.32	7	10 060	6.01	7	31.66	10 083	5.69	7	0.23
硝基咪唑类	3 717	3.07	8	3 830	2.29	8	3.03	4 694	2.65	8	22.58
抗真菌类	2 212	1.83	10	2 455	1.47	9	11.01	2 650	1.50	9	7.93
糖肽类	1 674	1.38	11	1 372	0.82	12	-18.05	1 741	0.98	10	26.90
第4代头孢菌素	1 041	0.86	13	1 114	0.67	13	7.00	1 597	0.90	11	43.41
其他	1 575	1.30	12	1 046	0.63	14	-33.62	1 116	0.63	12	6.74
其他β-内酰胺类	1 032	0.85	14	1 473	0.88	11	42.63	1 043	0.59	13	-29.18
呋喃类	369	0.31	15	679	0.41	15	84.00	780	0.44	14	14.87
氨基糖苷类	2 453	2.03	9	1 710	1.02	10	-30.27	743	0.42	15	-56.57
唑酮烷类	125	0.10	18	140	0.08	18	11.25	195	0.11	16	39.41
林可酰胺类	186	0.15	16	169	0.10	17	-9.22	157	0.09	17	-6.91
磺胺类	173	0.14	17	282	0.17	16	63.10				
合计	120 873	100.00		167 271	100.00			177 169	100.00		

2.3 DDDs 排名前10位的抗菌药物及其 DDC

2014—2015 年,DDD_s 排名均进入前10位的抗菌药物包括头孢哌酮/舒巴坦、莫西沙星、头孢唑肟、头孢呋辛、左氧氟沙星、头孢硫脒。2014 年莫西沙星 DDD_s 排名第1位,2015、2016 年头孢哌酮/舒巴坦取代莫西沙星排名第1位,而 DDC 逐年下降,头孢唑肟连续3年 DDD_s 排名稳居第3位;头孢呋辛、头孢曲松的 DDD_s 逐渐增加,但 DDC 却大幅降低;碳青霉烯类亚胺培南/西司他丁的 DDD_s 排名上升较快,2014—2015 年 DDD_s 排名未进前10,在2016年跃升至第8位;抗真菌药物氟康唑连续3年进入 DDD_s 排名前10位。DDD_s 排名前10位的抗菌药物及其 DDC 见表3。

2.4 抗菌药物各项管理指标达标情况

2014—2016 年门/急诊患者抗菌药物处方比例、住院患者抗菌药物使用率、I类切口预防使用抗菌药物比例均控制在卫生部规定的目标范围之内;住院患者抗菌药物使用强度由2014年的48.45 DDD 降为2016年的40.20 DDD,总体呈下降趋势,但仍略高于卫生部规定的40 DDD 以下的标准;接受特殊使用级抗菌药物治疗的住院患者微生物检验样本送检率仅2015年达标,2014、2016年分别为77.70%、76.83%,未达到卫生部≥80%的规定。见表4。

3 讨论

3.1 各类抗菌药物的销售金额及其排序

从整体情况看,2014—2016 年鄂尔多斯市中心

表 3 DDDs 排名前 10 位抗菌药物及其 DDC
Table 3 Top 10 antimicrobial agents and their DDC

排序	2014 年			2015 年			2016 年		
	药品	DDDs	DDC/元	药品	DDDs	DDC/元	药品	DDDs	DDC/元
1	莫西沙星	31 164	316.00	头孢哌酮/舒巴坦	26 072	204.80	头孢哌酮/舒巴坦	26 037	184.76
2	头孢哌酮/舒巴坦	22 650	252.53	莫西沙星	24 313	269.74	莫西沙星	22 355	274.78
3	头孢唑肟	14 779	229.71	头孢唑肟	9 456	234.16	头孢唑肟	13 139	234.22
4	头孢他啶	10 025	221.22	头孢呋辛	8 708	35.58	头孢呋辛	12 801	27.41
5	头孢呋辛	8 368	104.00	莫西沙星片	8 070	234.16	左氧氟沙星	10 743	56.17
6	左氧氟沙星	8 002	58.55	青霉素	6 204	6.49	头孢曲松	9 079	86.21
7	青霉素	5 556	6.26	头孢曲松	6 046	88.13	氟康唑	8 126	216.52
8	头孢曲松	4 813	122.31	头孢硫脒	5 106	62.66	亚胺培南/西司他丁	6 731	719.65
9	头孢硫脒	4 559	163.74	左氧氟沙星	4 499	54.63	头孢硫脒	6 668	143.74
10	氟康唑	3 728	232.67	氟康唑	3 077	222.89	奥硝唑	6 015	45.82

表 4 抗菌药物各项管理指标达标情况
Table 4 Compliance of various management indexes of antibacterial drugs

指标	卫生部规定指标	2014 年	2015 年	2016 年
门诊患者抗菌药物处方比例/%	≤20	7.34	6.79	6.66
急诊患者抗菌药物处方比例/%	≤40	13.09	11.76	10.94
住院患者抗菌药物使用率/%	≤60	49.27	45.45	44.21
住院患者抗菌药物使用强度/DDD	≤40	48.45	47.03	40.20
I 类切口预防使用抗菌药物比例/%	<30	18.47	16.69	15.41
抗菌药物微生物检查样本送检率/%	≥30	31.47	33.75	31.47
限制使用级抗菌药物微生物检查样本送检率/%	≥50	61.17	61.81	57.36
特殊使用级抗菌药物微生物检查样本送检率/%	≥80	77.70	83.77	76.83

医院抗菌药物销售金额总体呈逐年增长趋势,这一现象与近 3 年来医院规模不断扩大,床位数不断增加,住院人次和收容量的不断攀升直接相关,2014 年床位 1 200 张、收治患者 40 765 人次,2015 年床位 1 286 张、收治患者 48 723 人次,2016 年床位 1 387 张、收治患者 52 692 人次。以金额构成比来看,以第 3 代头孢菌素所占比例最大,其次为氟喹诺酮类及碳青霉烯类,这一现象表明,医师更倾向于选用广谱、价格昂贵的“高端”抗菌药物。从销售金额增长率来看,碳青霉烯类和抗真菌类药物增幅明显,可能是与近年来细菌耐药性日益严峻有关,加之部分重症患者免疫力低下,各类抗菌药物和激素类药物的使用更易导致患者发生真菌感染。当然,抗菌药物潜在的不合理使用,侵入性操作也可能是真菌感染的重要原因之一^[9]。2014—2016 年第 4 代头孢

菌类销售金额降幅较大,第 4 代头孢菌类在鄂尔多斯市中心医院抗菌药物分级管理中属于特殊使用抗菌药物,一共有 2 个品规,在 3 年中总体的 DDDs 亦呈稳步的下降趋势,说明自相关文件发布以来,通过计算机网络限定不同职级医师的处方权限,从源头上保障了抗菌药物分级管理的贯彻,同时药师开展处方点评、病例分析等手段监测临床用药,这些管理已初见成效。

3.2 各类抗菌药物的 DDDs 及其排序

从 2014—2016 年抗菌药物的 DDDs 来看,各年度抗菌药物 DDDs 值整体呈上升趋势,各类抗菌药物 DDDs 排序变化不大,说明用药结构比较稳定。第 3 代头孢菌素及其复方制剂因高效、广谱及对 β-内酰胺酶稳定的优点备受临床青睐,近 3 年的 DDDs 稳居第 1 位。但近几年也有研究证实,伴随第 3 代

头孢菌素类药在临床广泛应用,细菌对该类药的耐药率也迅速增加^[10]。因此,该类药的使用应正确引导,以抑制其耐药率过快上升。喹诺酮类药物抗菌谱广、抗菌活性高,疗效与某些头孢菌素类药物相当,但药价明显降低,临床应用广泛。3 年来氟喹诺酮类抗菌药物的 DDDs 排序一直稳居第 2 位,其中用量最大的不是其他医院常见的代表药物左氧氟沙星,而是第 4 代氟喹诺酮、价格昂贵的莫西沙星,说明医师偏好广谱、强力抗菌药物,存在选药级别过高的现象。第 1 代头孢菌素从 2015 年排名迅速上升,是由于全年外科手术明显增加所致,该类药对革兰阳性球菌有较强的抗菌作用,广泛应用于临床各类感染且是大部分 I、II 类切口手术推荐预防用药,体现了目前临床用药的规范化、合理化选择趋势。氨基糖苷类由于药物毒性较大,可导致严重的肾毒性和耳毒性现临床应用较少,且该类药物不易渗入某些部位,如血脑屏障,因此临床上多与其他抗菌药物联用以增强抗菌效果,扩大抗菌谱^[11]。

3.3 DDDs 排名前 10 位的抗菌药物及其 DDC

由表 3 的 DDC 横向比较可见,通过国家药品调价及相关管理措施的实施,近几年药品价格普遍下调,鄂尔多斯市中心医院抗菌药物的 DDC 值亦逐年普遍下降。2014 年使用的头孢呋辛为进口,2015、2016 年改为国产,其 DDC 由 104 元降至 27.41 元,降幅很大,国产药品的价格优势凸显。国家也加大了药品价格的调控力度,头孢曲松的 DDC 从 2014 的 122.31 元降至 2016 年的 86.21 元,下降了 29.52%,其 DDDs 排序也从 2014 年的第 8 位上升至 2016 年的第 6 位。DDD 排序居第 1 位的头孢哌酮/舒巴坦,其 DDC 从 2014 年的 252.53 元降至 2016 年的 184.76 元,下降了 26.84%。DDD 排名前 10 位的抗菌药物中,大部分药物的 DDC 超过 100 元,尤其是亚胺培南/西司他丁,日均费用在 700 元以上,这一现象反映出本院患者使用该类药物的经济负担较重,应进一步加强管理。

3.4 抗菌药物各项管理指标达标情况

鄂尔多斯市中心医院是一所三甲综合医院,自 2011 年国家全面整顿抗菌药物时起医院制定了相应的管理制度,强化了药师在抗菌药物使用管理中的作用,并参考全院各科室前 3 年的使用情况量化科室应用抗菌药物指标,签订科主任责任状,明确奖惩指标,采取绩效管理,这一举措使抗菌药物多项管理指标得以改善。2014—2016 年门诊患者抗菌

药物处方比例由 2014 年的 7.34% 下降至 2016 年的 6.66%; 急诊患者抗菌药物处方比例由 2014 年的 13.09% 下降至 2016 年的 10.94%; 住院患者抗菌药物应用率由 2014 年的 13.09% 下降至 2016 年的 10.94%; I 类切口预防使用抗菌药物比例由 2014 年的 18.47% 下降至 2016 年的 15.41%; 2016 年特殊使用级抗菌药物微生物检验样本送检率未达标值,这就要求各临床科室要重视提高本科室抗菌药物微生物检查样本送检率,尤其在使用抗菌药物患者人数较少时,更应注重微生物样本的送检; 3 年来住院患者抗菌药物的使用强度呈下降趋势,2014 年住院患者抗菌药物的使用强度为 48.45 DDD, 2016 年降至 40.20 DDD, 虽仍未达到卫生部规定的 40 DDD 以下的标准,但已接近目标值。相比之下,大幅度低于 Polk 等^[12]报道的美国 2002—2003 年 130 所医院的使用强度(均值为 79.20 DDD)及 2003 年美国 42 所医院的使用强度(均值为 70.4 DDD); 也明显低于 Pakyz 等^[13]报道的我国医院 2005—2007 年的 AUD (均值分别为 85.10、78.60 和 78.40 DDD)。

由此看出,通过实施抗菌药物专项整治和药学干预,鄂尔多斯市中心医院各项抗菌药物管理指标发生明显改善,且多项指标已符合卫生部规定,但仍需不断加强管理。

通过以上分析可以看出,鄂尔多斯市中心医院抗菌药物管理还存在很多的问题和不足之处,需要不断改进,目前头孢类抗菌药物及氟喹诺酮类药物成为主要的感染治疗用药,且医师趋向于应用广谱、价格昂贵的“高端”抗菌药物,碳青霉烯类及抗真菌类药物的应用也呈明显的上升趋势,因而应加强此类药物合理应用的监测,同时还存在个别指标控制不到位的现象,已引起医院相关部门的高度重视。下一步医院将进一步完善管理机制,加大管理力度,在此结合调查分析结果提出以下几点建议:(1)充分发挥临床药师的药学特长,定期组织抗菌药物临床应用知识和规范化管理培训与考核,提高临床医生的合理用药意识及用药水平。(2)认真开展细菌耐药监测工作,采取措施建立细菌耐药预警机制。(3)充分利用信息化手段促进抗菌药物的合理使用。(4)质控科、医务科严格执行《抗菌药物临床应用奖罚办法》,要对使用量异常增长的抗菌药物;半年内使用量始终居于前 3 位的抗菌药物;经常超适应症、超剂量使用的抗菌药物;企业违规销售的抗菌药物;频繁发生严重不良事件的抗菌药物展开调查,

根据不同情况做出处理。(5) 医院抗菌药物合理应用管理离不开行政管理层以及医护人员、检验科、感官科和药剂科多学科的共同协作, 在依据临床实际情况建立长效干预机制的同时应采取切实可行的具体干预措施, 如此才能达到在有效地控制感染的基础上提高抗菌药物临床合理应用水平的目的。

参考文献

- [1] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 抗菌药物临床应用管理办法 [S]. 卫生部令第 84 号.
- [2] 朱依谆, 殷 明. 药理学 [M]. 第 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 463.
- [3] 卫生部, 国家中医药管理局, 总后卫生部. 抗菌药物临床应用指导原则 [S]. 卫医发(2004)285 号.
- [4] 卫生部办公厅. 关于抗菌药物临床应用管理有关问题的通知 [S]. 卫办医政发(2009)38 号.
- [5] 卫生部办公厅. 关于做好全国抗菌药物临床应用专项整治活动的通知 [S]. 卫办医政发(2011)56 号.
- [6] 陈新谦, 金有豫, 汤 光. 新编药理学 [M]. 第 17 版. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 34-104.
- [7] 武航海, 边 原, 闫峻峰. 我院 1781 张门诊抗菌药物处方分析 [J]. 中国药房, 2013, 24(20): 1901-1904.
- [8] 陈 正, 高 宁, 杜晓琅, 等. 2010—2014 年天津市肿瘤医院抗菌药物的使用情况分析 [J]. 现代药物与临床, 2016, 31(1): 96-100.
- [9] 黄承乐, 班副植, 丁凯宏. 医院真菌感染现状分析 [J]. 中华医院感染学杂志, 2011, 21(1): 188-189.
- [10] 任 南, 毛细华, 吴安华. 165 所医院住院患者抗菌药物临床应用横断面调查 [J]. 中国医师杂志, 2007, 9(5): 633-635.
- [11] 侯 宁. 氨基糖苷类抗菌药物及其临床应用评价 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2014, 14(8): 683-686.
- [12] Polk R E, Fox C, Mahoney A, *et al.* Measurement of adult antibacterial drug use in 130 US hospitals: comparison of defined daily dose and days of therapy [J]. *Clin Infect Dis*, 2007, 44(5): 664-670.
- [13] Pakyz A, Powell J P, Harpe S E, *et al.* Diversity of antimicrobial use and resistance in 42 hospitals in the United States [J]. *Pharmacotherapy*, 2008, 28(7): 906-912.

2016 年启东市人民医院活血化癥类中成药的使用情况分析

江 华, 曹磊磊

启东市人民医院 药剂科, 江苏 启东 226200

摘 要: **目的** 分析启东市人民医院 2016 年活血化癥类中成药用药情况, 为临床安全用药提供指导。**方法** 收集启东市人民医院 2016 年活血化癥类中成药的出库数据以及上报的不良反应报告。对药品种类、销售金额、用药频度 (DDDs)、日均费用 (DDC)、排序比 (B/A) 和不良反应的类型、科室分布进行统计、排序和分析。**结果** 2016 年启东市人民医院活血化癥类中成药分布科室以心内科、神经内一科和神经内二科为主, 分别占 26.11%、16.91%、15.13%。活血化癥类中成药销售额最高的是舒血宁注射液, DDDs 最高的是血府逐瘀片, DDC 最高的是丹红注射液, 大部分药品的 B/A 值偏离 1, 表明市场份额和用药选择一致性较差。34 例 (2.52%) 发生不良反应, 注射剂有 27 例, 非注射剂 7 例。**结论** 启东市人民医院活血化癥类中成药临床应用仍存在一定的不合理情况, 需要采取一些干预措施。

关键词: 活血化癥类; 用药频度; 合理用药; 不良反应

中图分类号: R288.2

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2017)09-1780-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2017.09.041

Analysis on blood circulation category of Chinese patent medicine in Qidong People's Hospital in 2016

JIANG Hua, CAO Lei-lei

Department of Pharmacy, Qidong People's Hospital, Qidong 226200, China

Abstract: Objective To analyze the clinical application of blood circulation category of Chinese patent medicine in Qidong People's Hospital in 2016, in order to provide guidance for clinical medication. **Methods** The database about blood circulation category of Chinese patent medicine was collected in Qidong People's Hospital in 2016, and the adverse drug reaction reports were also collected. The drug varieties, sales amount, defined daily doses (DDDs), average daily cost (DDC), sorting ratio (B/A), the types and department distribution of adverse reaction were analyzed and sorted. **Results** The three most distribution departments of blood circulation category of Chinese patent medicine were cardiology department, 1st neurology department and 2nd neurology department in Qidong People's Hospital in 2016, accounted for 26.11%, 16.91% and 15.13%, respectively. The drug with the highest sales amount was Shuxuening Injection. DDDs of Xuefu Zhuyu Tablets were the highest. DDC of Danhong Injection was the highest. The B/A values of most drugs were far from 1, showing poor consistency between market share and drug choice. There were 34 cases (2.52%) adverse reactions, including 27 cases of injection and 7 cases of no-injection. **Conclusion** There are still some unreasonable situations of blood circulation category of Chinese patent medicine in Qidong People's Hospital in 2016, which needs to take some intervention measures.

Key words: blood circulation category; defined daily doses; rational drug use; adverse reactions

中成药是以中草药为原料, 以中医理论为指导, 采用现代制药工艺制成的各种不同剂型的中药制品, 是千百年来医药学家创造、实践和总结的方剂的精华, 其疗效确切、作用迅速、不良反应发生率低, 已经逐渐应用于多科室多种疾病。在多种中成药品种中, 以活血化癥类药物最为常见, 顾名思义,

该类物质具有活血化癥、调经止痛、消散瘀滞之功效, 可以扩张血管、改善微循环、提高组织血供、抗动脉粥样硬化等^[1-2], 广泛用于治疗冠心病、心绞痛、缺血性脑卒中等疾病, 适用于急性期和恢复期的治疗。但随着临床应用的增多, 不合理用药情况频现, 不良反应逐年增多, 活血化癥类中成药的临

收稿日期: 2017-04-10

作者简介: 江 华, 副主任中药师, 研究方向为中药学。E-mail: sdssjduanhui@163.com

床用药安全性逐渐受到广大医务工作者的重视。启东市人民医院是一家三级综合性医院,年平均住院患者 5.8 万人,其中 40% 以上为心脑血管疾病患者,活血化瘀类中成药对心脑血管疾病的治疗、预防和急救发挥着重要作用。笔者通过对启东市人民医院 2016 年活血化瘀类中成药的品种、销售额、用药频度和不良反应等情况进行回顾性分析,以探讨当前医院活血化瘀类中成药用药过程中存在的问题,加强临床合理用药监督。

1 资料和方法

1.1 资料来源

通过启东市人民医院 HIS 系统数据库导出 2016 年 1 月 1 日—2016 年 12 月 31 日活血化瘀类中成药的出库数据,收集相关信息,包括药品通用名、规格、数量、销售金额和科室等,并收集此阶段上报于国家食品药品监督管理局不良反应监测中心的关于活血化瘀类中成药的不良反应。

1.2 方法

限定日剂量 (DDD) 根据《中国药典·临床用药须知》2010 年版^[3]和《新编药理学》第 17 版^[4]规定的日剂量,未有的药物则根据药品说明书规定的常规日剂量或临床实际用量确定。用药频度 (DDDs) 数值越大,表明该药物使用频率越高。日均费用 (DDC) 数值越大,表明患者经济负担越重。排序比 (B/A) 数值越接近 1.00,表明该药品的市场份额和用药选择一致性越好。同时评价不良反应发生的类型和累及的器官。不良反应的评价通过临床观察、问诊、定期检测血、尿、粪常规及肝肾功能指标、心电图等,其评定标准按五级进行,将不良反应与药物的因果关系定为肯定有关、很可能有关、可能有关、可能无关和无关五级,其中肯定有关、很可能有关和可能有关划分为不良反应。

$DDDs = \text{某药品的年消耗量} / \text{该药的 DDD 值}$

$DDC = \text{某药品的年消耗金额} / \text{该药的 DDDs 值}$

$B/A = \text{销售金额排序} / \text{DDDs 排序}$

1.3 统计学分析

上述所有数据均通过录入 2010 版 Excel 表格进行计算和排序。

2 结果

2.1 一般情况

2016 年 HIS 系统共导出活血化瘀类中成药 1 348 份,共计 18 种,分别为丹红注射液、灯盏细辛注射液、复方夏天无片、脉络宁颗粒、盘龙七片、

舒血宁注射液、血府逐瘀片、注射用丹参、注射用血塞通 (0.2 g)、注射用血栓通 (0.1 g)、注射用血塞通 (0.15 g)、疏血通注射液、复方丹参滴丸、黄杨宁分散片、麝香保心丸、速效救心丸、心可舒片、银丹心脑通软胶囊、其中注射剂 1 035 份 (76.78%)、非注射剂 313 份 (23.22%)。

2.2 科室分布

药品分布于 10 个科室,分别为心内科、神经内一科、神经内二科、门诊内科、骨科、门诊外科、妇科、肾内科、五官科和肿瘤科,其中以心内科、神经内一科和神经内二科所占比例最大,分别为 26.11%、16.91%、15.13%。见表 1。

表 1 2016 年活血化瘀类中成药的科室分布

Table 1 Department distribution of blood circulation category of Chinese patent medicine in 2016

科室分布	份数/份	构成比/%	排序
心内科	352	26.11	1
神经内一科	228	16.91	2
神经内二科	204	15.13	3
门诊内科	162	12.02	4
骨科	134	9.94	5
门诊外科	85	6.31	6
妇科	81	6.01	7
肾内科	51	3.78	8
五官科	31	2.30	9
肿瘤科	20	1.48	10
合计	1 348	100.00	

2.3 销售额前 10 位的药物分布

18 种药物中,排序前 10 位的药品有 1 172 份 (86.94%),包括 6 种注射剂、4 种非注射剂,其中舒血宁注射液、注射用丹参和丹红注射液的销售额位列前 3 名,销售金额分别为 122.85、57.61、55.54 万元。见表 2。

2.4 2016 年活血化瘀类中成药的 DDDs、DDC 和 B/A

2016 年活血化瘀类中成药的 DDDs 值排序为血府逐瘀片、复方夏天无片、舒血宁注射液、脉络宁颗粒、注射用丹参、盘龙七片、注射用血塞通 (0.2 g)、丹红注射液、灯盏细辛注射液和注射用血栓通 (0.1 g)。前 4 位有 3 种为非注射剂,只有舒血宁注射液 1 种注射剂。非注射剂的 DDDs 值普遍偏高,而注射剂的 DDDs 值普遍偏低。DDDs 最高的是血府逐瘀片。

表 2 2016 年活血化瘀类中成药前 10 位的药品销售情况

Table 2 Sales status of top 10 drugs of blood circulation category of Chinese patent medicine in 2016

药品名称	规格	年销售量	年销售额/万元	排序
舒血宁注射液	5 mL/支	61 581	122.85	1
注射用丹参	0.4 g/支	13 745	57.61	2
丹红注射液	10 mL/支	13 824	55.54	3
血府逐瘀片	0.4 g/片	11 247	35.60	4
注射用血塞通	0.2 g/支	11 025	30.46	5
灯盏细辛注射液	10 mL/支	13 524	28.67	6
脉络宁颗粒	10 g/袋	4 287	22.42	7
注射用血栓通	0.1 g/支	8 975	20.63	8
复方夏天无片	0.32 g/片	4 871	13.80	9
盘龙七片	0.3 g/片	3 159	11.69	10

2016 年活血化瘀类中成药的 DDC 值排序为丹红注射液、舒血宁注射液、注射用血栓通 (0.1 g)、灯盏细辛注射液、注射用丹参、注射用血塞通 (0.2 g)、脉络宁颗粒、盘龙七片、血府逐瘀片和复方夏天无片。后 5 位只有注射用血塞通 (0.2 g) 1 种注射剂, 其他均为非注射剂。非注射剂的 DDC 值普遍偏低, 而注射剂的 DDC 值普遍偏高。DDC 最高的是丹红注射液。

2016 年活血化瘀类中成药 B/A 值中复方夏天无片和血府逐瘀片的 B/A 值偏大, 说明该两种药物用药人群偏大, 而价格相对低廉; 注射用血栓通 (0.1 g)、注射用血塞通 (0.2 g) 和灯盏细辛注射液的 B/A 值接近 1, 说明用药份额与用药选择一致性相对较好。见表 3。

表 3 2016 年活血化瘀类中成药的 DDDs、DDC 和 B/A

Table 3 DDDs, DDC, and B/A of blood circulation category of Chinese patent medicine in 2016

药品名称	DDD _s		DDC/元		B/A
	数值	排序	数值	排序	
血府逐瘀片	44 988	1	7.91	9	4.00
复方夏天无片	34 097	2	4.05	10	4.50
舒血宁注射液	15 395	3	79.80	2	0.33
脉络宁颗粒	14 290	4	15.69	7	1.75
注射用丹参	13 745	5	41.91	5	0.40
盘龙七片	12 636	6	9.25	8	1.67
注射用血塞通 (0.2 g)	11 025	7	27.63	6	0.71
丹红注射液	6 912	8	80.35	1	0.38
灯盏细辛注射液	6 762	9	42.40	4	0.67
注射用血栓通 (0.1 g)	4 488	10	45.97	3	0.80

2.5 2016 年活血化瘀类中成药不良反应情况

2016 年活血化瘀类中成药不良反应共发生 34 例, 发生率为 2.52%。其中常见的不良反应主要有心悸、头痛、面部潮红、皮疹和胃肠道反应等。见表 4。

表 4 2016 年活血化瘀类中成药不良反应情况

Table 4 Adverse reaction of blood circulation category of Chinese patent medicine in 2016

药品名称	不良反应类型	报告科室	例数/例
丹红注射液			2
	面部潮红、头	心内科	1
	皮疹痒		
	头痛	心内科	1
灯盏细辛注射液	心悸	神经内二科	1
复方夏天无片			2
	心慌头痛	门诊内科	1
	胃痛	门诊内科	1
脉络宁颗粒	恶心	门诊外科	1
盘龙七片	头晕恶心	门诊外科	1
舒血宁注射液			10
	胸闷、心悸	神经内二科	2
	胃肠道不适	神经内二科	6
	胸闷、心悸	神经内一科	2
血府逐瘀片	呕吐头痛	门诊内科	3
注射用丹参			7
	皮疹	肾内科	1
	皮疹	神经内一科	4
	皮疹	神经内二科	2
注射用血塞通 (0.2 g)			6
	胃胀	骨科	1
	皮疹	门诊五官科	1
	咽干	神经内一科	2
	面部潮红、头	心内科	2
	痛		
注射用血栓通 (0.1 g) 头痛		肿瘤科	1
合计			34

3 讨论

3.1 科室分布

瘀血证是中医常见的病证, 主要表现为疼痛、瘀肿、紫斑点和麻木。瘀血证的常见疾病主要分布于内科, 如胸、头的疼痛和癥瘕积聚, 在西医上的表现为以动脉粥样硬化、心肌缺血、血栓等为主要

特征的病变,外科的跌打损伤和痈肿疮疡,妇科的痛经、闭经、产后腹痛和月经不调等。活血化瘀类药物的主要功能为通畅血行和消除瘀血,可以对证治疗瘀血证,故而其临床应用的科室与瘀血证疾病的科室分布相符合。结果显示 2016 年活血化瘀类中成药在心内科应用最多,占 26.11%,其次是神经内一科和神经内二科,尽管两个科室的用药率低于心内科,但合并发现神经内科用药比例>30%,居第 1 位。紧随其后的是门诊内科、骨科和门诊外科以及妇科,基本符合疾病分布的特点。此外,在肾内科、五官科和肿瘤科亦有活血化瘀类中成药应用。说明该类药物具有应用范围广和相对集中的特点。

3.2 销售额前 10 位的药物分布

2016 年 HIS 系统共调查 1 348 份活血化瘀类中成药处方,共涉及到 18 种药物品种,包括注射剂、片剂、颗粒剂、滴丸等,表明活血化瘀类中成药品种多、剂型多,这对临床不同给药方法提供了更多的选择。排序前 10 位的药品有 1 172 份,占 86.94%,包括 6 种注射剂、4 种非注射剂剂型。其中销售额>100 万的仅有舒血宁注射液,居于第 1 位,舒血宁注射液的主要成分为银杏叶,具有活血化瘀、通络止痛、敛肺平喘、化浊降脂之功效,主要用于瘀血阻络、胸痹心痛、中风偏瘫、肺虚咳嗽和高脂血症等的治疗^[5]。注射用丹参和丹红注射液紧随其后,销售额分别为 57.61、55.54 万元。注射用丹参主要成分为丹参,活血通脉,用于胸痹血瘀证,如胸部刺痛、绞痛、或有心悸,冠心病、心绞痛见上述证候者,亦可用于神经内科,对于脑损伤具有明显的保护作用^[6]。丹红注射液主要成分为丹参和红花,其功效和主治疾病与丹参基本类似^[7]。非注射剂剂型尽管用药方便,但价格便宜,其销售额整体偏低。

3.3 2016 年活血化瘀类中成药的 DDDs、DDC 和 B/A

2016 年活血化瘀类中成药 DDDs 值排序中,前 4 位有 3 种为非注射剂,只有舒血宁注射液 1 种注射剂。非注射剂的 DDDs 值普遍偏高,而注射剂的 DDDs 值普遍偏低。血府逐瘀片的 DDDs 值高达 44 988,说明非注射剂由于服用方便、价格相对低廉,更易于被临床医生和患者接受,血府逐瘀片综合了桃仁、红花、当归、川芎等 11 味中药,主要用于心绞痛的治疗,便于疼痛发作时服用。

进一步的 DDC 值排序证实,非注射剂的 DDC 值普遍偏低,而注射剂的 DDC 值普遍偏高,4 类非注射剂药物都位于后 5 位,而前 5 位均为注射剂型,

表明了注射剂的用药费用高,而非注射剂药物用药费用相对较低。其中丹红注射液和舒血宁注射液的 DDC 均在 80 元左右,这可能是导致舒血宁注射液销售额高而 DDDs 相对偏低的原因,不易被部分经济状况差的患者接受,出现市场份额与用药选择不一致。

2016 年活血化瘀类中成药 B/A 值中复方夏天无片和血府逐瘀片的 B/A 值均在 4 以上,该数值明显偏大,说明该两种药物用药人数偏大,而价格相对低廉;注射用血栓通(0.1 g)、注射用血栓通(0.2 g)和灯盏细辛注射液的 B/A 值接近 1,说明用药份额与用药选择一致性相对较好。

3.4 不良反应

共有 34 例患者发生不良反应,发生率为 2.52%。其中常见的不良反应主要有心悸、头痛、面部潮红、皮疹和胃肠道反应等,症状均较轻微,均无需处理,在停药后自行缓解。上报的不良反应中涉及的药品有 10 种,几乎遍布所有科室,其中注射剂更易诱发不良反应,注射剂有 27 例,非注射剂 7 例,这主要是因为^[8-9]:(1)中药注射剂的制备工艺复杂,常常有杂质难以清除,并且中药品种中的蛋白质、皂苷类物质以及辅料吐温等容易引起过敏原反应;(2)临床用药过程中,药液直接进入循环系统,滴速过快可能会引起过敏反应,此外中药成分复杂,合并用药时可能会导致出现沉淀、颜色改变和 pH 改变等;(3)患者个人因素,如过敏体质、老年人群体质虚弱等。因此,中药注射剂使用中应注意进行药理学监护^[10]。

综上所述,活血化瘀类中成药作为中药现代化发展的载体,其疗效确切,不良反应发生率且相对轻微,其在临床应用越来越广泛。鉴于活血化瘀类中成药品种和剂型的多样性,以及价格的参差不一,临床用药过程中除了辨证用药外,应结合患者的经济状况给予更经济实惠的治疗药物。同时对于中药注射剂成分的复杂性以及不良反应的多类型特点,用药过程应根据《中药注射剂临床使用基本原则》和注意事项来进行,同时密切观察患者的临床表现,确保安全用药。作为临床药师,应充分发挥临床用药的监督作用,及时点出不合理用药情况,以降低不良反应的发生,提高临床合理用药率。

参考文献

- [1] 周松. 活血化瘀法在中医内科中的临床应用分析[J]. 中医临床研究, 2016, 8(21): 7-8.

- [2] 刘云升. 活血化瘀药物在心脑血管疾病治疗中的作用分析 [J]. 中西医结合心血管病杂志, 2016, 4(10): 27-28.
- [3] 国家药典委员会. 中国药典·临床用药须知 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2015.
- [4] 陈新谦, 金有豫, 汤 光. 新编药理学 [M]. 第 17 版. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 附录 13.
- [5] 何俊强. 舒血宁注射液治疗老年缺血性脑血管病的机制及前瞻性研究 [J]. 临床医学工程, 2013, 20(7): 849-850.
- [6] 熊存全, 胡 君, 周红成, 等. 丹参注射液对脓毒症小鼠脑内神经元损伤的保护作用及其机制 [J]. 江苏医药, 2015, 41(15): 1750-1752.
- [7] 周惠芬, 何 昱, 艾进超, 等. 丹红注射液主要有效成分配伍在脑缺血再灌注大鼠体内的药动学研究 [J]. 中草药, 2016, 47(20): 3656-3661.
- [8] 梁文华. 中药注射剂的不良反应情况及合理用药对策 [J]. 中西医结合心血管病杂志, 2016, 4(16): 163-164.
- [9] 赵启邹, 王 青, 聂彩霞, 等. 124 例中药注射剂致不良反应报告 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2017, 17(1): 114-115.
- [10] 崔 颖, 米 云. 中药注射剂临床合理应用中的药学监护 [J]. 现代药物与临床, 2014, 29(1): 83-85.

2016年天津市肿瘤医院门诊口服抗肿瘤中成药的不合理处方分析

苏玉贞, 孙 丽, 王 媛, 陈 正, 张 洁*, 王 晨*

天津医科大学肿瘤医院 药学部 国家肿瘤临床医学研究中心 天津市肿瘤防治重点实验室 乳腺癌防治教育部重点实验室, 天津 300060

摘要: **目的** 了解天津市肿瘤医院门诊口服抗肿瘤中成药的使用情况, 为促进临床合理使用中成药提供参考。**方法** 随机抽取天津市肿瘤医院 2016 年门诊 14 381 张抗肿瘤相关中成药处方, 进行处方点评。**结果** 683 张不合理处方中, 60 岁以上老年人占 50.51%; 主要分布于中医科、头颈科、乳腺科、简易门诊、肺科, 共占 83.90%; 紫龙金片、博尔宁胶囊、回生口服液的不合格处方数较多, 共占 47.14%; 按所抽取处方数计算, 复方万年青胶囊的不合格率最大, 有 10 种药物的不合格率均小于 1%; 存在的问题主要为临床诊断不明确、用量超量、适应证不适宜、联合用药不适宜 4 个方面。**结论** 天津市肿瘤医院门诊口服抗肿瘤中成药处方不合格率不是很高, 但仍存在一定问题, 需要采取一些干预措施。

关键词: 中成药; 抗肿瘤药物; 处方分析

中图分类号: R979.1 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2017)09-1785-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2017.09.042

Analysis on irrational prescriptions of antitumor Chinese patent medicine in outpatient department of Tianjin Tumour Hospital in 2016

SU Yu-zhen, SUN Li, WANG Yuan, CHEN Zheng, ZHANG Jie, WANG Chen

Key Laboratory of Breast Cancer Prevention and Therapy of Education Ministry, Tianjin Key Laboratory of Cancer Prevention and Therapy, National Clinical Research Center for Cancer, Department of Pharmacy, Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital, Tianjin 300060, China

Abstract: Objective To understand the usage situation of oral antitumor Chinese patent medicines in the outpatient department of Tianjin Tumour Hospital, so as to provide reference for clinical rational use of Chinese patent medicines. **Methods** Totally 14 381 prescriptions of Chinese patent medicine were randomly selected in Tianjin Tumour Hospital in 2016, and prescription comments were carried out. **Results** In 683 pieces of unreasonable prescriptions, patients over 60 years old accounted for 50.51%. The unreasonable prescriptions were mainly distributed in Department of traditional Chinese medicine, head and neck, breast, simple outpatient, and lung, accounting for 83.90%. The number of unqualified prescriptions of Zilongjin Tablets, Boerning Capsules, Huisheng Oral Liquid was the most, accounted for 47.14%. According to the selected prescription, the unqualified prescription rate of Compound Wannianqing Capsules was the highest, and the unqualified prescription rate of 10 drugs was less than 1%. The main four aspects of problems were that the clinical diagnosis was not clear, the dose was excessive, the indication was not suitable, and combination was not suitable. **Conclusion** The unqualified rate of oral antitumor Chinese patent medicines in the outpatient department of Tianjin Tumour Hospital is not very high, but there are still some problems, which needs to take some intervention measures.

Key words: Chinese patent medicine; prescription analysis; tumor

近年来, 中医药的作用在抗肿瘤方面日渐突显出来, 中药不仅具有抗肿瘤、延长生存期、改善生活质量的作用, 还能很好地减轻放化疗后的放射性

炎症、消化道症状、白细胞下降、免疫功能低下等毒副反应^[1]。其中的中成药作为中医方剂精华的体现, 具有有效成分稳定、疗效确切、服用和携带方

收稿日期: 2017-03-18

作者简介: 苏玉贞, 女, 硕士, 初级药师, 研究方向为中药学和临床药学。Tel: (022)23340123 E-mail: suyuzhen1129@163.com

*通信作者 张 洁, 女, 硕士, 副主任药师, 研究方向为临床药学和药房管理。Tel: (022)23340123 E-mail: zhangjie@medmail.com.cn

王 晨, 女, 硕士, 主任药师, 研究方向为临床药学和药房管理。Tel: (022)23340123 E-mail: jieyi798@126.com

便等特点^[2], 在肿瘤防治中被广泛使用, 因此临床上如何合理用药就显得尤为重要。随着国内中药临床药学的逐步开展, 中成药处方点评成为各级医院开展中药合理用药的重要组成部分。天津市肿瘤医院是一家三级甲等肿瘤专科医院, 口服抗肿瘤相关的中成药有 20 余种, 年销售金额达几千万元, 本研究通过点评天津市肿瘤医院 2016 年门诊口服抗肿瘤中成药处方, 对其不合理处方进行系统分析, 旨在了解口服中成药的使用情况, 提高医院合理用药的水平, 也为中药临床药学工作的开展提供实践性参考。

1 资料与方法

1.1 临床资料

在天津市肿瘤医院信息科计算机系统中, 随机抽取 2016 年门诊口服抗肿瘤中成药处方, 共 14 381 张, 其中分析出不合理处方 683 张 (占所抽取处方的 4.75%)。

1.2 方法

处方合理性分析依据《中成药临床应用指导原则》^[3]、《医院处方点评管理规范(试行)》^[4]、《中药处方书写格式及书写规范》^[5], 并参考药品说明书等相关文件。审核每张处方诊断是否明确, 与适应症是否相符、药品用法用量是否正确、联合用药是否适宜, 只有以上 4 项均合格的处方, 判为合理处方, 否则为不合理处方。

1.3 统计学分析

将处方相关数据, 包括患者姓名、性别、年龄、科室、临床诊断、药品名称、药品用量、用药频次、数量、处方金额、存在问题等项目用 Excel 进行排序、分类、统计。

2 结果

2.1 年龄分布

683 张不合理中成药处方中, 患者年龄范围为 21~87 岁; 其中老年人 (≥60 岁) 处方 345 张, 占不合理处方的比例为 50.51%。具体年龄分布情况见表 1。

2.2 科室分布

683 张不合理中成药处方中, 科室分布广泛, 前 5 名的科室分别为中医科、头颈科、乳腺科、简易门诊、肺科, 占不合理处方比例分别为 38.51%、18.89%、10.54%、8.20%、7.76%, 共占 83.90%。科室是按照本院门诊科室的设置进行分类, 具体前 5 名科室分布情况见表 2。

表 1 不合理中成药处方年龄分布

Table 1 Age distribution of patients using unreasonable Chinese patent prescription

年龄/岁	处方数/张	占不合理处方/%
≥80	40	5.86
70~79	91	13.32
60~69	214	31.33
50~59	176	25.77
40~49	107	15.67
30~39	52	7.61
20~29	3	0.44
≤20	0	0.00
合计	683	100.00

表 2 不合理中成药处方前 5 名科室分布

Table 2 Top five departments distribution of unreasonable Chinese patent prescription

科室	处方数/张	占不合理处方/%
中医科	263	38.51
头颈科	129	18.89
乳腺科	72	10.54
简易门诊	56	8.20
肺科	53	7.76
合计	573	83.90

2.3 不同药物的分布情况

683 张不合理中成药处方中, 涉及 24 种抗肿瘤相关药物。其中不合格处方数最多的前 3 位是紫龙金片、博尔宁胶囊和回生口服液, 三者共 322 张, 占 47.14%; 按所抽取处方数计算, 不合格率最大的是复方万年青胶囊, 有 10 种药物的不合格率均小于 1%, 甚至为 0。具体各种药物不合理处方的分布情况见表 3。

不合格率 = 不合格处方数 / 抽取处方数

2.4 不合理处方分类情况

根据中成药处方中的不合理处方包括不规范处方、用药不适宜处方及超常处方^[4], 归纳中成药不合理处方, 主要涉及诊断不明确、适应症不适宜、超剂量以及联合用药不适宜的情况, 其中超剂量占不合理处方比例最大, 为 44.36%, 见表 4。

3 讨论

3.1 年龄分布

门诊 683 张不合理中成药处方, 从年龄上看,

表 3 不合理中成药处方药物品种分布情况

Table 3 Drug variety distribution of unreasonable Chinese patent prescription

药物名称	抽取处方数/张	不合理处方数/张	不合格率/%	占不合理处方/%
紫龙金片	404	114	28.22	16.69
博尔宁胶囊	564	108	19.15	15.81
回生口服液	296	100	33.78	14.64
益肺清化膏	341	73	21.41	10.69
抗癌平丸	649	53	8.17	7.76
复方万年青胶囊	87	34	39.08	4.98
甲状腺颗粒	2 118	29	1.37	4.24
消癌平片	475	28	5.89	4.10
平消胶囊	1 894	23	1.21	3.37
参莲胶囊	355	18	5.07	2.64
康莱特软胶囊	295	18	6.10	2.64
乳痛胶囊	1 342	17	1.27	2.49
免疫抗癌胶囊	180	14	7.78	2.05
槐耳颗粒	372	14	3.76	2.05
金龙胶囊	448	13	2.90	1.90
贞芪扶正胶囊	269	9	3.35	1.31
西黄丸	929	5	0.54	0.73
梅核气胶囊	64	5	7.81	0.73
肝复乐片	187	2	1.07	0.29
安替可胶囊	38	2	5.26	0.29
威麦宁胶囊	464	1	0.22	0.15
复方皂矾丸	184	1	0.54	0.15
生血丸	532	1	0.19	0.15
云芝菌胶囊	518	1	0.19	0.15
乳痛丸	1 256	0	0.00	0.00
地榆升白片	120	0	0.00	0.00
合计	14 381	683	4.75	100.00

表 4 不合理处方存在问题的情况

Table 4 The problems of unreasonable prescription

存在的问题	处方数/张	占不合理处方/%	占总抽查处方/%
诊断不明确	26	3.81	0.18
适应症不适宜	61	8.93	0.42
超剂量	303	44.36	2.11
联合用药 与中成药联合	36	5.27	0.25
不适宜 重复用药			
与中成药联合	4	0.58	0.03
配伍禁忌			
与中草药联合	238	34.85	1.66
重复用药			
与中草药联合	15	2.20	0.10
配伍禁忌			
合计	683	100.00	4.75

60 岁以上的老年人占 50.51%，这可能与肿瘤患者中老年人所占比例较大有关系，作为特殊人群，老年人随着年龄的增长，身体器官开始衰老，抵抗力下降。为这类人群所开具的处方无论是用法用量还是选择药物不合理，都可能对他们产生严重后果。针对小儿及老年患者，应遵循“用药宜少不宜多，疗程宜短不宜长，用量宜小不宜大”之原则，中病即止^[6]。提示在选药方面，应重点关注儿童、老年人慎用药物及肝肾毒性药物，同时注意易发生不良反应的中成药，保证特殊人群用药的有效性与安全性。

3.2 科室分布

683 张不合理中成药处方中，中医科、头颈科、乳腺科、简易门诊、肺科为最多的前 5 名（共占 80.93%），这与这些科室门诊患者较多有关系。其中与中草药联合用药处方（253 张）均由中医科医生开具，因为天津市肿瘤医院只有中医科医生有中草药处方权，故造成中医科不合格处方所占比例高；其他几类不合格处方（430 张）中非中医科 420 张（占 97.67%），分布较广，几乎涉及到所有科室。说明西医科室的西医师开具的中成药处方不合格率也很高，可能与西医师没有系统的中医理论，对中成药成分、药性理论以及功效主治、注意事项不太熟悉有关系。为降低中成药处方不合格率，除加强与中医师沟通之外，应进一步加强对西医师的中医药基础、中药处方书写规范等知识的培训和督促。

3.3 用药种类分析

683 张不合理中成药处方涉及的 24 种药物，其中紫龙金片、博尔宁胶囊和回生口服液的不合格处方数最大，三者共占 47.14%；复方万年青胶囊的不合格率超过 30%；有 10 种药物的不合格率均小于 1%，甚至为 0。说明门诊中成药不合格处方涉及的药物品种比较集中，一些药物的使用比较合理，个别药物在临床使用中存在较大问题。本次点评结果显示，博尔宁胶囊、复方万年青胶囊主要存在超剂量的问题，因其分别含毒性成分光慈姑、苦杏仁，本次严格按照说明书剂量进行点评，发现其超说明书剂量使用的情况较严重；紫龙金片和回生口服液主要存在与中草药联合应用不适宜的问题，因其所含饮片成分较多，且分别含有中药“十八反”配伍禁忌中的郁金、丁香，中医科医生经常将二者分别与中草药联合用于肿瘤患者，出现与中草药的重复用药、配伍禁忌问题较多。另外，一些活血化瘀类抗肿瘤中成药含有毒性饮片成分，如平消胶囊（含

马钱子粉)、金龙胶囊(含鲜守宫、鲜金钱白花蛇、鲜蕲蛇)、参莲胶囊(含山豆根与苦杏仁)、安替可胶囊(含蟾酥)等;以及说明书记载有不良反应的抗肿瘤中成药,如消癌平片、抗癌平丸等,这些药物的临床合理使用也存在一定的超剂量、适应症不适宜等问题,存在着医源性药害事件发生的安全隐患。天津市肿瘤医院用药多为癌症患者,身体较虚弱,免疫力低下,任何药物的不合理使用都有可能造成严重的后果。因此,临床医师和药师应重点关注主要的不合格处方药物,尤其是不合格率过高的药物品种的正确使用,加强处方审核与处方点评工作,降低处方不合格率,保证药物的合理应用。

3.4 不合理问题分析

3.4.1 临床诊断不明确 在 683 张不合理中成药处方中,有 26 张处方诊断不明确,占不合理处方数的 3.81%,占抽取中成药处方数的 0.18%。如临床诊断写“查体”、“咨询”,又如处方开具甲状腺颗粒(本院院内制剂,用于甲状腺瘤),诊断中只写“甲状腺”,未写病名证型。提示医师要严格按处方书写规范开具处方,保证临床诊断的完整性和明确性。

3.4.2 适应症不适宜 在 683 张不合理中成药处方中,适应症不适宜处方 61 张,占不合理处方数的 8.93%,占抽取中成药处方数的 0.42%。如临床诊断为失眠,选药为西黄丸(清热解毒、和营消肿,用于热毒壅结所致痈疽疔毒、瘰癧、流注、癌肿),显然诊断与用药不符,达不到治疗效果,属适应症不适宜情况。再者,中成药品种繁多,用于肿瘤患者的一些中成药含有烈性、毒性饮片成分,这些药品的偏性以及潜在的毒性会比较剧烈和明显,在临床使用时对患者证型和机体状态的选择性更强,在不对证使用时也更容易出现不良反应^[7]。医师必须要充分考虑药物成分、药性特点及可能出现的不良反应,权衡不良反应与所达到疗效的利弊轻重,避免加重病情。另外,由于大部分口服抗肿瘤中成药说明书主治中未明确针对治疗何种证型癌症;或是标明主治某部位癌症,但是现代药理研究表明在用于其他部位癌症方面有很大疗效,给处方点评中评价适应症是否适宜带来一定困难。如康莱特软胶囊说明书标明适用于手术前及不宜手术的脾虚痰湿型、气阴两虚型原发性非小细胞肺癌,但临床医生可能将其应用于各种证型的肺癌,并且研究发现其联合化疗治疗晚期卵巢癌、结直肠癌具有较好的临床疗效,可改善患者生存质量和免疫功能,降低化疗的

不良反应,值得临床推广应用^[8-9]。因此,笔者认为抗肿瘤中成药处方点评中适应症的合理性评价标准有待于深入研究。

3.4.3 超剂量 《中成药临床应用指导原则》^[3]指出,对于有明确使用剂量的药品,应慎重超剂量使用,有使用剂量范围的中成药,老年人使用剂量偏小值。其中含毒性成分的中成药宜严格按照说明书用法用量使用,不应随意超量。根据文献报道^[10],目前对于中成药用法用量合理性的点评标准存在两种趋势:一种是以药品说明书或医保要求为标准进行点评;另一种是主要关注含毒性饮片或成分的中成药的超说明书用法用量情况。又指出中成药处方点评的标准和尺度尚不明确,但从现实情况上看,对含毒性饮片的中成药严格管控是正确明智的。因此本次笔者以说明书剂量为依据,主要对含毒性成分、说明书中记载不良反应、明确规定不可过量服用的中成药处方及超大剂量处方进行点评分析,结果 2.11%处方存在超剂量使用。如平消胶囊(含马钱子粉)说明书中规定 4~8 粒/次,3 次/d;“注意事项”中明确规定本品不可过量服用,不宜久服。在抽取的 1 894 张平消胶囊处方中,20 张处方开具 10 粒/次,3 次/d。参莲胶囊(含山豆根、苦杏仁)说明书中规定 6 粒/次,3 次/d;“不良反应”少数患者服药后出现恶心;“注意事项”请勿过量使用本品。在抽取的 355 张平消胶囊处方中,15 张处方开具 8 粒/次,3 次/d;3 张处方开具 13 粒/次,3 次/d。本次点评结果显示超剂量问题处方数最多,占 44.36%。究其原因,一是因为天津市肿瘤医院多数为肿瘤患者,可能有的医师考虑到病情的复杂性,又认为中成药药性缓慢温和,副作用小,加大用量。但是据报道药品不良反应的发生与超剂量使用有很大关系,若超量或过长时间应用,其中相当一部分会发生不良事件^[11]。肿瘤患者服药时间比较长,长期超剂量使用,可能会增加不良反应的发生,尤其是含毒性、烈性成分的药物。二是有一些学者认为,受多因素影响,近些年作为中成药主要原料的中药材质质量有的出现很大下降和波动,致使中成药质量和疗效的不均一性和不稳定性更是难以避免^[12]。为保证临床疗效,医师适当加大处方用量或调整用法用量是有可能的,造成临床应用上超说明书用量现象普遍。三是医生笔误造成,或是不排除有些患者以路途远及行动不便为由,要求医生加大单次用量来增加开药量的情况。如乳痛胶囊(4 粒/次)开具 400

粒/次；威麦宁胶囊（6 粒/次）开具 672 粒/次等。提示医生应该加强职业责任感，重视处方的规范性和合理性，较少超剂量处方，尤其是保证含毒性成分等特殊药物按规定剂量使用，保障患者用药安全。另外，中医讲究辨证论治和三因制宜的治疗原则，中成药说明书用法用量如果能针对不同年龄、体质、病情轻重等患者群分别说明，定能更好地指导临床应用，保证用药的有效性和安全性。笔者认为中成药处方点评中药品用量的合理性评价标准与尺度有待于深入思考。

3.4.4 联合用药不适宜 当患者疾病较为复杂，一种中成药无法满足患者的所有临床证候时，可以联合使用多种中成药，但是应该遵循药效互补以及增效减毒原则，如果联合使用不合理，就会降低药效，甚至可能会增加毒性^[13]。由于天津市肿瘤医院是肿瘤专科医院，肿瘤患者病情复杂，经常两种中成药联合使用，中医科将中成药与中草药联合应用很普遍，笔者从重复用药、配伍禁忌两个方面对这两种联用处方进行点评分析。

(1) 重复用药

目前，各医疗机构采取的评价联合用药是否重复的标准不尽相同，根据文献^[14]笔者在判断多个联用药物是否存在重复用药时，将适应症是否重复、处方药味是否重复（尤其对于特殊组分）、是否属于同一功效分类，进行综合评价。其中，对于中成药与中草药的联用处方药味重复在两种以上，判为不合格处方。在 683 张不合理中成药处方中，重复用药处方 274 张，占不合理处方数的 40.12%，占抽取中成药处方数的 1.91%。中成药与中草药联用处方药味重复问题比较严重，如紫龙金片由黄芪、当归、白英、龙葵、丹参、半枝莲、蛇莓、郁金 8 种成分组成，紫龙金片联用的草药处方中有近 10% 处方出现 4 种及以上与其重复的药味。这 8 种成分虽然均不是烈性、毒性药物，但单纯的重复叠加用药，直接体现在药物或药物组分的超量使用上，不仅是药物资源的浪费，还可能加重体内代谢、排泄器官的负担，甚至引起不良反应的发生。因此，医师尤其是中医科医师将中成药与中草药同时联用时，应该综合把握所选药物，避免重复用药。但部分中成药成分保密，未全部列出，不能通过药味重复来评价用药重复性。在适应症评价和组方药味评价基础上，一些学者提出可以将药物分类作为判断重复用药的基本依据，即同一功效类的中成药同时使用就属于

重复用药^[15]。笔者认为中成药处方点评用药重复性的评价标准同样有待于深入探讨。

(2) 配伍禁忌

中成药与中成药、中草药的配伍禁忌应遵循“十八反”与“十九畏”的原则。在 683 张不合理中成药处方中，违反配伍禁忌的处方 19 张，占不合理处方 2.78%，占抽取中成药处方数的 0.13%。如回生口服液（含丁香）与紫龙金片（含郁金）或与肝复乐片（含郁金）联用，属于“十九畏”配伍禁忌；回生口服液与中草药联合使用时，也出现与郁金的配伍禁忌。虽然目前有学者对临床应用“十八反”与“十九畏”药物，有一些争议认为不绝对禁止但应谨慎^[16]，但中国药典中标明“不宜”联用，也有研究表明丁香与郁金配伍使用后出现腹痛伴呕吐等^[17]。应该引起临床医生及临床中药师的重视，在临床组方选药及处方点评中遵循“十八反”与“十九畏”配伍禁忌的原则。

3.5 干预措施

针对门诊中成药处方存在的问题，药学部拟采取一些干预措施：药师应严格执行处方审查制度，一旦发现处方中存在问题应立即与医生进行沟通，修正处方中的不足之处；对西医师培训相关中医辨证论治和中成药组方规律的知识；临床药学部门加强中成药处方点评力度，定期开展中成药处方的分析与评价工作，联合医务处对中成药不合格处方严重的科室进行公示；同时利用药学网络平台、药讯资料宣传抗肿瘤中成药用药须知及注意事项，供医师、药师之间交流学习；药学部与网络中心共同设置一套电子审方系统以此来有效拦截诸如超剂量用药、配伍禁忌用药等情况，使其将无法保存处方，减少不合理处方的发生率。

4 结论

通过处方点评可以看出，天津市肿瘤医院门诊医生开具的抗肿瘤中成药处方不合格率不是很高，主要存在超剂量及重复用药问题，涉及药物品种比较集中，个别药物品种的不合格率较大。药物的不合理使用不仅造成药物资源的浪费，也给患者增加了经济负担，更是直接影响疾病的治疗，其中任何环节有问题都可能引发药物不良事件。因此，天津市肿瘤医院将采取措施，进一步提高门诊中成药处方合格率，为促进中成药临床使用的合理性、安全性、有效性发挥临床药师的作用。自国家规定医疗机构必须建立处方点评的制度以来，不少医院开展

了对西药处方点评工作,但目前中草药、中成药处方点评无明确标准,各家医院参照相关法律法规及药品说明书自行摸索进行^[7, 15]。由于中成药成分复杂,笔者认为中成药适应症是否适宜,用量是否超量,联合用药重复性的评价标准有待于进一步思考。运用中医辨证理论、整体观念建立明确的评价标准,高效高质量的进行中成药处方点评工作,对保障医疗安全有效、促进药物合理应用具有重大意义。

参考文献

- [1] 武蕾蕾,才玉婷.抗癌中药研究进展[J].牡丹江医学院学报,2009,30(6):55-58.
- [2] 拾倩,于丹.从我院门诊中成药处方存在的问题分析临床中成药使用的合理性[J].江苏中医药,2016,48(3):75-77.
- [3] 国家中医药管理局.中成药临床应用指导原则[S].国中医药医政发[2010]30号,2010.
- [4] 原卫生部.医院处方点评管理规范(试行)[S].卫医管发[2010]28号,2010.
- [5] 国家中医药管理局.处方格式及书写规范[S].国中医药医政发[2010]57号,2010.
- [6] 胡德波,邹力.我院门诊中成药临床用药调查分析[J].中药与临床,2014,5(4):28-29.
- [7] 王宇光,李红燕,孔祥文.基于处方点评的中成药临床合理用药关键要素探讨[J].中国药房,2014,25(11):970-972.
- [8] 李晶,刘小军,赵达.康莱特软胶囊联合化疗治疗晚期卵巢癌的临床研究[J].西部中医药,2013,26(1):1-4.
- [9] 王艳,陈新,高旭灵,等.康莱特联合替吉奥治疗老年中晚期结直肠癌的临床研究[J].现代药物与临床,2015,30(1):65-69.
- [10] 金锐,王宇光,薛春苗,等.中成药处方点评的标准与尺度探索(一):超说明书剂量用药[J].中国医院药学杂志,2015,35(6):473-477.
- [11] 韦姗姗,焦拥政,王丽霞,等.超量使用中药安全性的研究对策与思考[J].中医杂志,2011,52(19):1623-1626.
- [12] 周跃华.3种已上市中成药中指标成分量的状况分析及思考[J].中草药,2008,39(7):1115-1118.
- [13] 梁慧超.处方点评对提高门诊中成药合理应用水平的作用[J].海峡药学,2016,28(2):218-220.
- [14] 金锐,王宇光,薛春苗,等.中成药处方点评的标准与尺度探索(二):重复用药[J].中国医院药学杂志,2015,35(7):565-570.
- [15] 周永梅,房德敏,高颖,等.医院中成药处方合理性评价标准的探讨[J].中国医院药学杂志,2012,32(4):307-309.
- [16] 陈仲康.我院五年来中药处方点评回顾[C].《医院处方分析合作项目》全国年会论文集.北京:中国药学会,2012:119-122.
- [17] 武秀峰,时银英.丁香、郁金同用出现不良反应1例[J].现代中医药,2008,28(2):71.

2014—2016 年西安市中心医院抗菌药物不良反应分析

王金萍, 赵旭燕, 赵 萌, 聂晓静, 白荷荷

西安市中心医院, 陕西 西安 710003

摘要: **目的** 总结西安市中心医院 2014—2016 年抗菌药物引起的不良反应 (ADR), 探讨其影响因素及特点, 为临床合理用药提供参考。**方法** 对西安市中心医院 2014—2016 年收集的 268 例抗菌药物 ADR 报告进行分析。**结果** 268 例 ADR 报告中, 女性患者比率略高于男性患者, 老年人及儿童发生率较高; 最易发生 ADR 的抗菌药物种类为喹诺酮类和头孢菌素类; 累及皮肤及附件的比率最大, 其次为消化系统; 静脉滴注为引发 ADR 的主要给药途径; 经采取正确的处理措施和对症治疗, 一般预后较好; ADR 主要来源于药师收集。**结论** 临床应重视和加强抗菌药物 ADR 监测和上报工作, 保证合理用药和安全。

关键词: 抗菌药物; 不良反应; 合理用药

中图分类号: R978.1 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2017)09-1791-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2017.09.043

Analysis on adverse reactions of antimicrobial drugs in Xi'an Central Hospital from 2014 to 2016

WANG Jin-ping, ZHAO Xu-yan, ZHAO Meng, NIE Xiao-jing, BAI He-he

Xi'an Central Hospital, Xi'an 710003, China

Abstract: Objective To analyze the adverse reactions induced by antimicrobial drugs in Xi'an Central Hospital from 2014 to 2016, and to explore the influencing factors and characteristics, and to provide reference for improving clinical rational drug use. **Methods** A total of 268 cases of reported adverse drugs reaction (ADR) induced by antimicrobial drugs in Xi'an Central Hospital from 2014 to 2016 were collected and analyzed. **Results** Among 268 cases of ADR reports, the ratio of female patients was slightly higher than that of male patients, and the incidence rate was higher in elderly and children. The drugs most easily triggering ADR were quinolone and cephalosporin antibiotics. The proportion of affected skins and their attachments was the biggest, followed by the digestive system. Iv infusion was the main route of administration of ADR. The prognosis was better after the correct and symptomatic treatment. The ADR was mainly collected by pharmacist. **Conclusion** More attention should be paid on the ADR monitoring and reporting of antimicrobial drugs to promote clinical rational use and safe medication.

Key words: antimicrobial drugs; adverse drugs reaction; rational drug use

药物具有治疗作用和不良反应的双重性。药物不良反应 (ADR) 是指合格药品在正常用法用量下出现的与用药目的无关或意外的有害反应^[1]。抗菌药物在临床应用广泛, 近年来随着抗菌药物应用品种和数量不断增加, 其不良反应发生率也不断提高, 严重时直接影响患者的身体和心理健康, 也对医疗安全带来了不利影响。开展 ADR 监测是医疗机构的重要责任和义务, 也是促进临床合理用药的重要手段。西安市中心医院是西安地区的大型综合性三级甲等医院, 2014—2016 年门诊平均抗菌药物使用

率 15.1%, 住院患者平均抗菌药物使用率 58.4%, 抗菌药物使用量大。分析本院抗菌药物 ADR 的分布及特点、减少抗菌药物 ADR 的发生是促进本地区抗菌药物安全、合理应用的必要工作。本研究对西安市中心医院 2014—2016 年收集的 268 例抗菌药物 ADR 报告进行回顾性分析, 为临床合理用药提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 资料来源

选取 2014 年 1 月—2016 年 12 月于西安市中心

收稿日期: 2017-03-29

作者简介: 王金萍, 主管药师, 研究方向: 临床药学。Tel: 15389238496 Email: 184232699@qq.com

医院上报的抗菌药物 ADR 报告 268 例, 其中男 110 例, 女 158 例, 包括患者年龄、性别、病情、药品名称、剂量、不良反应表现、治疗和转归等。

1.2 方法

对 268 例患者的相关资料, 包括患者的性别、年龄构成、引发 ADR 抗菌药物的类别及名称、累及器官或系统临床表现、给药途径、ADR 预后、报告人职业等进行统计分析。ADR 因果关系判断和分级根据原卫生部药品不良反应监测中心制定的标准进行^[2]。

2 结果

2.1 性别、年龄分布

在 268 例药物不良反应报告中, 男 110 例 (占 41.04%), 女 158 例 (占 68.96%); 患者年龄最小的 4 个月, 最大 90 岁。60 岁以上老年患者发生药物不良反应最多, 占比 33.96%, 见表 1。

表 1 性别与年龄分布

Table 1 Gender and age distribution

年龄/岁	男/例	女/例	合计/例	构成比/%
≤10	29	18	47	17.54
10~20	10	3	13	4.85
21~30	9	31	40	14.93
31~40	7	27	34	12.69
41~50	7	8	15	5.60
51~60	5	23	28	10.45
>60	44	47	91	33.96
合计	110	158	268	100.00

2.2 引发 ADR 的抗菌药物

抗菌药物主要分为青霉素类及其复方制剂、头孢菌素类、喹诺酮类、碳青霉烯类、大环内酯类、硝基咪唑类、抗真菌类、林可胺类、糖肽类及其他。268 例不良反应中, 共涉及 284 例次抗菌药物, 28 个品种。其中喹诺酮类抗菌药物发生率最高, 为 35.21%, 以左氧氟沙星 (93 例) 为代表; 其次为头孢菌素类, 占 25%, 以头孢曲松 (22 例)、头孢替安 (18 例) 为代表。单一用药 237 例, 联合用药 31 例, 故总用药例次大于 ADR 例数。引发 ADR 的抗菌药物见表 2。

2.3 ADR 累及系统、器官及主要临床表现

在所有 ADR 报告中, 引起皮肤、附件反应的最多, 占 43.67%, 其次是消化系统和神经系统, 分

别占 21.84%、17.41%。由于患者发生不良反应时多累及多个系统, 因此总例数大于不良反应例数。见表 3。

表 2 引发 ADR 的抗菌药物

Table 2 Antimicrobial drugs causing adverse reactions

类别	药品	例数/例	构成比/%
青霉素类及其 复方制剂	阿莫西林	1	0.35
	阿莫西林克拉维酸钾	11	3.87
	美洛西林	29	10.21
	哌拉西林他唑巴坦	2	0.70
	青霉素	5	1.76
头孢菌素类	头孢曲松	22	7.75
	头孢地尼	2	0.70
	头孢硫脒	2	0.70
	头孢替安	18	6.34
	头孢泊肟酯	4	0.14
	头孢哌酮钠舒巴坦钠	13	4.58
	头孢丙烯	3	1.06
	头孢地嗪	1	0.35
	头孢噻肟	2	0.70
喹诺酮类	左氧氟沙星	93	32.75
	莫西沙星	7	2.46
	碳青霉烯类	24	8.45
大环内酯类	阿奇霉素	8	2.80
	红霉素	2	0.70
	硝基咪唑类	4	1.41
抗真菌类	氟康唑	1	0.35
	林可胺类	16	5.63
糖肽类	替考拉宁	1	0.35
	万古霉素	2	0.70
其他	拉氧头孢	5	1.76
	磷霉素	2	0.70
总计		284	100.00

表 3 ADR 累及系统、器官及主要临床表现

Table 3 System/organs involved in ADR and main clinical manifestations

系统或器官	主要临床表现	例数/例	构成比/%
皮肤及其附件	皮疹（伴或不伴瘙痒）、红斑、四肢瘙痒、水疱、出汗、面部红肿	138	43.67
消化系统	恶心、呕吐、腹泻、腹胀、腹痛、口干、肝功能异常、胃痛	69	21.84
神经系统	头晕、头痛、手脚麻木、症状性癫痫、眩晕、眼花、听力下降	55	17.41
心血管系统	胸闷、心慌、心悸、心率加快、血压升高	16	5.06
全身系统	寒战、发冷、发热、高热、二重感染	14	4.43
血液系统	白细胞减少、血小板降低	6	1.90
呼吸系统	呼吸急促、呼吸困难、喘鸣、流涕	6	1.90
注射部位	注射部位麻木、发红、发痒、静脉炎	5	1.58
精神症状	幻觉、胡言乱语、言语不清、举止异常、烦躁不安	4	1.27
泌尿系统	排尿困难、肾功能异常	2	0.63
运动系统	关节疼痛	1	0.32
总计		316	100.00

2.4 引发 ADR 的给药途径

286 例 ADR 中，静脉滴注引起药物不良反应最多，共 244 例（85.31%），口服药物 42 例（14.69%）。本组资料无肌肉注射、皮下注射等给药途径。

2.5 ADR 处理情况

本组资料中，患者发生药物不良反应后，给予停药处理 164 例，占总数的 59.64%，停药后若病情未能好转，则根据具体反应给予相应的治疗。由于处理时可能采取多种措施，因此总例数大于不良反应例数。见表 4。

2.6 ADR 的分级及预后

268 例 ADR 中有 267 例为已知一般 ADR，新的一般的不良反应仅有 1 例，没有严重不良反应病例上报。ADR 发生后，通过采取停药、给予相应治疗等措施，无死亡病例发生，在监测时间范围内痊愈 63 例（23.51%），好转 183 例（68.28%），不详 13 例（4.85%），未好转 9 例（3.36%）。

2.7 伴有合并用药的情况

根据患者病情及病原学情况，某些感染经常需要两种及两种以上抗菌药物联用或与其他药物如抗病毒药物等合并使用。本次调查的 268 例 ADR 中，有 237 例（88.43%）单独使用，9 例（3.36%）与抗菌药物联用，有 22 例（8.21%）与其他药物合并使用。

2.8 ADR 报告人职业

268 例不良反应主要来源于药师上报，为 229 例（85.45%），包括临床药师（51.49%）和调剂药师（33.96%）。其余为医生、护士上报。见表 5。

表 4 ADR 的处理方法

Table 4 Treatment of adverse drug reactions

处理方式	例数/例	构成比/%
停药	164	59.64
使用蒙脱石散、双歧杆菌三联活菌、布拉氏酵母菌等	7	2.55
对症给予氯雷他定、地塞米松、甲泼尼龙、苯海拉明、异丙嗪、扑尔敏等药物进行抗过敏处理	49	17.82
口服芪胶升白胶囊等升白药物	4	1.45
0.9%氯化钠冲管补液	5	1.82
调整输液滴速	8	2.91
保肝治疗	2	0.73
大量喝水	2	0.73
输注血小板	2	0.73
肌注止吐药胃复安	2	0.73
地西洋镇静	2	0.73
33%硫酸镁、黄炉洗剂等外用	5	1.82
停药并心理安慰	1	0.36
减少剂量	1	0.36
丙戊酸钠抗癫痫	1	0.36
未处理	9	3.27
不详	11	4.00
总计	275	100.00

表 5 报告人职业分布

Table 5 Occupation distribution of speaker

职业	n/例	构成比/%
临床药师	138	51.49
调剂药师	91	33.96
护士	29	10.82
医生	10	3.73

3 讨论

3.1 ADR 与性别、年龄的关系

268 例抗菌药物不良反应报告中,女性患者 158 例,男性患者 110 例,女性比例略高于男性,尤其是 20~40 岁的女性,ADR 的发生率明显高于男性患者,可能与女性患者处于妊娠期、月经期、激素水平变化等因素有关,需要加强警惕 ADR 的发生。ADR 患者在各年龄段均有分布,说明了不良反应发生的普遍性。而各年龄阶段的发生率也有不同。本次调查的 268 例 ADR 中,年龄>60 岁的患者所占比例最大,占比 33.96%,其次是≤10 岁年龄段,占比 17.54%。老年患者因存在不同程度的脏器功能衰退,血浆蛋白水平降低,导致药物吸收、分布、代谢、排泄均受影响,容易发生药物蓄积;同时老年患者常患多种疾病,联合用药较多,因此发生 ADR 的几率也大大增加^[3]。抗菌药物是儿童使用最多的药物之一,且 10 岁以内是疾病易发阶段,机体机能尚不完善,体内酶系统尚不健全^[4],对药物清除能力差,因此发生率也偏高^[5]。应加强重点人群的用药监护,保证患者的用药安全。

3.2 ADR 与用药类别

西安市中心医院不良反应涉及的抗菌药物品种较多,包括 11 类共计 28 个品种,占抗菌药物品种数的 57.14%。但引起 ADR 的主要品种主要是喹诺酮类、头孢菌素类和青霉素类,由于其是临床常用的抗菌药物品种,使用量大,相关不良反应的报告随之增多。西安市中心医院 2014—2016 年抗菌药物消耗量最大的是头孢菌素类,其次是青霉素类及其复方制剂,再次是大环内酯类和喹诺酮类。不良反应发生数量与使用量具有一定的相关性。根据国家食品药品监督管理总局药品不良反应信息通报,涉及抗菌药物的不良反应以喹诺酮类和头孢菌素类居多,与不良反应报道情况一致。

3.3 ADR 累及系统/器官及主要临床表现

268 例 ADR 报告中,患者发生 ADR 后累及的

系统和器官主要是皮肤及其附件,包括皮疹、红肿、瘙痒、出汗等,这可能与青霉素类、头孢菌素类等抗菌药物具有较强的抗原性,易引发病理性免疫反应有关,而且由于皮肤及其附件损害发生于皮肤表面,容易被患者及医务工作者发现,因此此类反应上报数量较多,且经过对症处理后预后良好。有文献报道,有其他药物过敏史的患者,药物过敏的发生率较无过敏史的患者高 4~10 倍^[6],因此在用药过程中,医务人员和药学工作者应详细询问患者的过敏史及家族史,对不良反应发生的高危人群进行特别关注。其次是消化系统,主要表现为恶心、呕吐、腹泻、腹痛等,消化道反应临床表现也较为直观,易于识别,而一些潜在的不宜被发现的 ADR 较易发生漏报,阻碍患者的治疗疗程,因此应注意对其他系统如神经系统、呼吸系统、心脑血管系统的不良反应监测与甄别^[7],综合发生原因进行正确的处理,避免药源性疾病的发生,提高患者的用药依从性。

3.4 ADR 与给药途径

静脉滴注相对于其他给药途径更易发生不良反应。本次调查的 268 例 ADR 给药途径以静脉滴注为主,占 85.31%,口服药物其次,占 14.69%,与国内相关报道相同^[8-9]。静脉滴注在临床广泛应用,药物直接进入血液中,无首过效应且药物剂量较大,注射速度较快,且注射剂本身的 pH 值、渗透压等因素以及制备工艺中出现的不溶性微粒、内毒素、赋形剂、色素等均有可能成为不良反应的诱发因素^[10],患者的身体状况如高敏性体质等也可引发药物的 ADR。因此输液时应加强不良反应监护,一旦出现问题立即采取相应措施。

3.5 ADR 发生后的处理措施及预后

268 例不良反应均为一般的不良反应,未发现严重的不良反应。不良反应发生后,大部分采取了停药措施,占 59.64%,其余根据临床症状、病情的轻重等给予不同的处理措施。症状较轻的多采取大量饮水、生理盐水补液或调慢滴速等措施;针对临床症状明显的如皮疹、瘙痒等过敏性症状,多采用对症给予氯雷他定、地塞米松等药物进行抗过敏处理;对于腹泻多给予活菌和蒙脱石散等对症治疗;对于相对严重的神经系统不良反应如癫痫则立即给予丙戊酸钠抗癫痫治疗。268 例 ADR 大部分预后情况较好,痊愈 63 例(23.51%),好转 183 例(68.28%),说明在合理应用抗菌药物时,只要注意用药监护,

及时救治, 处理措施得当, 抗菌药物的安全性使用是有保障的。

3.6 ADR 的报告人职业

268 例 ADR 上报人来源主要包括药师、护士和医生。其中药师是 ADR 上报的主体 (85.45%), 主要收集方式为: 临床药师在查房、医嘱点评过程中主动收集上报; 门诊药房药师通过直接接触患者和退药登记时询问进行收集。医生和护士上报比率较低, 与相关文献报道中 ADR 上报 60% 以上为医护人员还存在一定差距^[11]。主要原因是医护人员对不良反应上报的正确认识不够、担心因此产生医患纠纷等, 相关部门应加强不良反应上报相关知识的宣传和培训, 提高医护人员上报不良反应的积极性。同时医院应在奖惩制度 (如漏报、不报给予相应处罚, 申报 1 例合格的不良反应给予一定的奖励) 的建立和执行方面进行加强, 以促进和鼓励更多的医护人员对不良反应进行上报。

通过对西安市中心医院 2014—2016 年收集的 268 例抗菌药物 ADR 报告进行分析, 可以了解抗菌药物 ADR 发生的重点人群和药物分类等特点, 对重点品种进行重点监护, 提示临床医师在发生不良反应后采取正确的应对措施和治疗方案, 最大限度的降低对患者的伤害, 并找出降低 ADR 发生率的办法, 提高临床合理用药的水平。同时, 根据报告中发现的问题, 医院应有的放矢, 继续加强医护人员的 ADR 知识培训, 增加医护人员的上报积极性, 及时发现和上报 ADR, 对临床用药起到有效的警示

作用。定期对不良反应的发生情况进行总结和反馈, 为临床的合理用药提供参考依据, 提高医生的合理用药水平, 保证患者用药的安全、有效和经济。

参考文献

- [1] 李大魁, 张石革. 药学综合知识与技能 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2013: 301.
- [2] 药品不良反应报告和监测管理办法 [S]. 原卫生部令 81 号, 2011.
- [3] 薛乐刚, 乔雪丽. 2014—2015 年淮安市第二人民医院抗肿瘤药物不良反应分析 [J]. 现代药物与临床, 2017, 32(1): 140-144.
- [4] 郑超. 某院 222 例儿童抗菌药物不良反应相关影响因素分析 [J]. 中国执业药师, 2016, 13(11): 44-48.
- [5] 张涛. β -内酰胺类抗生素不良反应临床应用研究 [J]. 医药前沿, 2017, 7(4): 79-80.
- [6] 方辉, 张振财, 刘梅生. 某院 2015 年药品不良反应回顾性分析 [J]. 现代医药卫生, 2017, 33(2): 307-309.
- [7] 杨欢, 汪洋. 2015 年我院 102 例药物不良反应报告分析 [J]. 中国当代医药, 2017, 24(2): 153-155.
- [8] 杨金玲. 我院 248 例药物不良反应报告分析 [J]. 中国现代医生, 2015, 53(16): 89-91.
- [9] 王伟伟. 我院西药品不良反应的发生情况分析 & 预防措施 [J]. 转化医学电子杂志, 2015, 2(6): 119-120.
- [10] 蒋永红. 2012 年梧州市人民医院 176 例药品不良反应报告回顾性分析 [J]. 中国药事, 2015, 29(1): 79-82.
- [11] 李学庆, 仇晓威, 沈婕, 等. 2013—2015 年上海市嘉定区中心医院中药注射剂不良反应分析 [J]. 现代药物与临床, 2016, 31(6): 909-913.

• 综 述 •

紫杉醇在非肿瘤性疾病中应用的研究进展

吴珊珊¹, 刘平先², 刘 斌^{1*}

1. 西南医科大学附属医院 儿科, 四川 泸州 646000

2. 四川大学 生物治疗国家重点实验室, 四川 成都 610000

摘 要: 紫杉醇是目前应用最为广泛的抗肿瘤药物之一, 主要通过稳定微管和抑制微管解聚而阻滞细胞周期、诱导细胞凋亡等机制杀灭癌细胞, 临床主要用于卵巢癌、乳腺癌、非小细胞肺癌、卡波式肉瘤等多种肿瘤性疾病的治疗。随着研究的深入, 发现紫杉醇对于诸如血管性疾病、肺动脉高压、纤维增生性疾病、炎症性疾病和神经损伤性疾病等非肿瘤性疾病的治疗具有一定的应用前景。主要对紫杉醇在非肿瘤性疾病中的研究进展进行综述, 为开拓紫杉醇的临床应用提供参考。

关键词: 紫杉醇; 非肿瘤性疾病; 血管性疾病; 肺动脉高压; 纤维增生性疾病; 炎症性疾病; 神经损伤性疾病

中图分类号: R285.6 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2017)09-1796-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2017.09.044

Research progress on application of paclitaxel in non-neoplastic diseases

WU Shan-shan¹, LIU Ping-xian², LIU Bin¹

1. Department of Pediatrics, the Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou 646000, China

2. State Key Laboratory of Biotherapy, Sichuan University, Chengdu 610000, China

Abstract: Paclitaxel, one of the broadest application anticancer agents, is currently used for the treatment of different types of cancers, such as metastatic breast cancer, advanced ovarian cancer, non-small-cell lung cancer, and Kaposi's sarcoma. It is acknowledged that paclitaxel kills cancer cells through the arresting cell cycle and inducing cell death by stabilizing microtubules and interfering with microtubule disassembly. However, recent studies have demonstrated that paclitaxel has some application prospects in non-neoplastic diseases such as vascular disease, pulmonary arterial hypertension, fibrosis disease, inflammatory disease, and nerve injury disease. Research progress on application of paclitaxel in non neoplastic diseases is reviewed in this paper, which may provide a reference for further clinical application of paclitaxel.

Key words: paclitaxel; non-neoplastic diseases; vascular disease; pulmonary arterial hypertension; fibrosis disease; inflammatory disease; nerve injury disease

紫杉醇是一种具有紫杉烷骨架的二萜类化合物, 是 20 世纪 60 年代从红豆杉属 *Taxus* L. 的树皮中发现的具有抗肿瘤活性的天然产物^[1]。紫杉醇自 20 世纪 80 年代进入临床研究以来, 由于其独特的药理作用机制, 广谱的抗肿瘤作用, 较好的放射增敏作用, 以及剂型的不断优化, 成为了目前应用最为广泛的抗肿瘤药物之一^[2-4]。随着对紫杉醇研究的不断深入, 发现紫杉醇具有治疗外周血管性疾病、肝肾纤维化等非肿瘤性疾病的前景^[5-6]。本文综述紫

杉醇在非肿瘤性疾病中的研究进展, 为开拓紫杉醇临床应用提供参考。

紫杉醇抗肿瘤作用的主要机制是通过与 β 微管蛋白结合, 诱导和促使微管蛋白聚合成微管 (>200 nmol/L) 或抑制微管解聚 (<200 nmol/L), 从而导致微管束异常排列而不能形成正常的纺锤体, 最终阻滞细胞有丝分裂的 G_2/M 期而抑制细胞分裂和增殖, 导致细胞死亡^[7]。由于紫杉醇的药物作用靶点主要在微管细胞骨架, 微管存在于所有的真核细胞

收稿日期: 2017-06-21

作者简介: 吴珊珊, 儿科学硕士研究生。E-mail: wss2006116@163.com

*通信作者 刘 斌, 研究方向为儿童心血管。E-mail: lblyfy@126.com

而非肿瘤细胞所特有，加之紫杉醇还具有作用于非细胞骨架的药理作用^[8-10]，因此认为紫杉醇不仅可以作用于肿瘤细胞，还可作用于某些非肿瘤细胞。近年，研究者在紫杉醇治疗非肿瘤性疾病的研究领域进行了大量的研究并取得了一定的成果。

1 血管性疾病

研究表明，紫杉醇可通过抑制平滑肌细胞和成纤维细胞的增殖与迁移、细胞外基质的分泌以及白细胞侵袭等多重作用减缓血管内膜增生与血管管腔狭窄^[11-12]。另外，紫杉醇的高亲脂特性使其可紧密地与组织结合，并扩散到血管壁的中膜平滑肌细胞层及外膜成纤维细胞层；相较西罗莫司及其类似物等其他抗增殖剂，紫杉醇需要更短的组织输送时间；单次低浓度给药后表现出长效的抗细胞增殖作用^[13-15]。因此，紫杉醇被认为是治疗血管狭窄疾病的高效药物之一。

1.1 冠状动脉疾病

经皮冠状动脉介入手术是针对冠状动脉疾病的有效微创治疗方法，但是局部动脉细胞增生导致的管腔再狭窄严重限制了该技术的应用。基于局部给药用于血管疾病进行靶段治疗的疗效较好，并且不良反应较少的优点，目前药物洗脱支架（DES）、药物涂层球囊（DCB）以及直接导管输送的局部给药方式已为冠心病患者带来裨益，紫杉醇的这些局部给药方式也被开发应用。研究表明，紫杉醇洗脱支架能够有效抑制冠状动脉介入治疗后再狭窄和新生内膜增生^[16]。Byrne 等^[17]比较了紫杉醇洗脱球囊、紫杉醇洗脱支架与球囊血管成形术的再狭窄发生率，结果表明紫杉醇洗脱球囊与紫杉醇洗脱支架无较大差异，但与球囊血管成形术相比具有明显优势。此外，Bundhun 等^[18]对 16 724 名患者应用西罗莫司洗脱支架（SES）和紫杉醇洗脱支架（PES）治疗冠状动脉疾病的术后血栓形成的优劣性方面进行了 Meta 分析，他们发现 SES 和 PES 均可有效降低术后血栓的形成。值得注意的是，Oberhoff 等^[19]在猪冠状动脉支架植入术前利用输液导管给予紫杉醇治疗，其并没有显现类似的抗再狭窄作用，表明紫杉醇洗脱支架的疗效与血管对支架反应性、给药方式等密切相关，这一点仍然需要进一步研究。

1.2 外周血管性疾病

外周血管性疾病是动脉及其分支动脉的粥样硬化或血管受损而引起的非冠状动脉系统综合征^[20]。目前经皮腔内血管成形术（PTA）和金属支架置入术具

有较高的成功率，但在股浅动脉长而复杂的病变过程中常使用多个支架以有效治疗病变血管，增加了支架断裂的风险，且术后炎症反应强烈可导致血管再狭窄，难以获得理想的长期通畅率^[21-23]。为克服外科治疗中血管再狭窄的缺陷，紫杉醇洗脱支架已被应用于外周血管性疾病，可有效抑制新生内膜增生，降低术后再狭窄、血管再生并改善症状^[24-25]。Werk 等^[26]在 87 例肢端缺血患者的随机对照实验研究中发现，紫杉醇（3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ）涂层球囊组与裸球囊组相比患者的晚期管腔再狭窄和病变血管重构明显降低。在一项回顾性分析中^[27]，104 例接受紫杉醇洗脱球囊（PEBS）治疗肢端缺血患者的术后效果，与裸球囊治疗的历史数据相比，长节段膝下病变术后早期再狭窄率明显降低。Dake 等^[28]研究表明，与 PTA 和裸金属支架（BMS）相比，紫杉醇洗脱支架对股浅动脉病变患者具有更高的安全性和有效性。此外，Cafasso 等^[29]在一项研究中指出，紫杉醇药物涂层球囊或药物洗脱支架可以有效增强下肢血管内手术的耐用性，对糖尿病肢体的挽救有益。从上述各研究报告可知，紫杉醇在预防外周血管术后再狭窄以及肢端缺血方面亦具有良好的疗效。

2 肺动脉高压

肺动脉高压是由多种病因引起的以平均肺动脉压升高为特征的一组疾病，其病程呈渐进性，疾病发展后期可能出现右心衰竭甚至死亡^[30]。近年，靶向药物已广泛应用于该病的治疗，取得了一定的进展，但仍然需要更有效的治疗药物。肺动脉高压的主要病理特点是以肺血管平滑肌细胞增殖为中心环节的肺血管重塑^[31]。对于该病理学改变，Guignabert 等^[32]、Sakao 等^[33]认为这是一种“类肿瘤现象”。针对这一现象，有研究^[34-36]将抗肿瘤药物紫杉醇包封成能靶向肺部的八聚精氨酸脂质体，在左肺切除加野百合碱诱导的大鼠肺动脉高压模型术后 4 周给予单次给药，术后 5 周观测大鼠肺动脉压力明显降低，并且大鼠肺组织免疫组化观察到肺血管重构现象明显减缓，肺小动脉中膜平滑肌细胞增殖减弱。初步表明紫杉醇有治疗肺动脉高压的潜力，其具体药理机制仍在研究。

3 纤维增生性疾病

转化生长因子- β （TGF- β ）是最重要的纤维化生长因子之一^[37]。信号转导分子 Smad2、Smad3 和 Smad4 与微管结合之后可对 TGF- β 的活动进行调节，进而促进纤维化^[38]。由于紫杉醇类药物可通过

抑制纤维化过程中的 TGF- β 信号,而被认为可应用于治疗 TGF- β 反应相关的纤维增生性疾病。动物水平研究发现,低浓度紫杉醇可通过抑制 TGF- β /Smad 活动而改善重症联合免疫缺陷(SCID)大鼠系统性硬化病的纤维化、单侧输尿管梗阻大鼠模型的肾纤维化和肝星状细胞的纤维化^[6,39]。Wang 等^[40]研究发现,低浓度的紫杉醇通过上调 miR-140 而抑制 TGF- β 1/Smad3 通路,最终降低博来霉素灌肺大鼠模型的肺纤维化。但是,值得注意的是,虽然低浓度紫杉醇对实验动物模型已表现出治疗或预防组织纤维化的能力,但还需进一步研究与评估低浓度紫杉醇治疗人类纤维增生性疾病的安全性。

4 炎症性疾病

炎症反应与免疫反应中,白细胞迁移是一个重要的过程,而白细胞与血管内皮细胞的相互作用在该过程中发挥关键作用。研究表明,紫杉醇可通过稳定人微血管内皮细胞的微管而减少白细胞的迁移,作用于中性粒细胞的微管而抑制中性粒细胞运动^[41-42]。Petrache 等^[43]报道,紫杉醇可通过减弱 TNF- α 导致的跨内皮电阻降低、抑制细胞因子导致的肌动蛋白应力纤维增加、促进细胞间隙形成以及恢复 TNF- α 相关的血管内皮细胞间的连接而抑制炎症反应。另外,紫杉醇可以改善脂多糖(LPS)导致的全身急性肺损伤小鼠模型的血管渗漏和炎症反应^[44]。Zhang 等^[45]研究表明,紫杉醇对 LPS 诱导的肾损伤具有显著的保护作用,他们认为紫杉醇通过竞争结合 MD-2 而阻碍 MD-2 与 TLR4 的结合,最终抑制 NF- κ B 的激活及促炎细胞因子的产生而实现对急性肾损伤的保护。初步研究表明,紫杉醇具有抑制炎症反应的药理作用,但其分子作用机制并不完全清楚。

5 神经损伤性疾病

由于神经系统的自发再生能力较差,神经系统创伤性损伤通常会导致永久性、毁灭性的神经功能障碍^[46],故神经再生一直是神经损伤性疾病的研究热点。研究发现,紫杉醇等稳定微管的药物可能有利于促进中枢神经系统不同区域的轴突再生。Ertürk 等^[47]发现,紫杉醇可以防止脊髓损伤后的轴突收缩,并且可以克服髓磷脂对神经生长因子的抑制作用。Sengottuvel 等^[48]发现,在体外紫杉醇通过稳定微管而增强成熟的视网膜神经节细胞和 PC12 细胞轴突的延伸并降低轴突对髓磷脂和硫酸软骨素蛋白聚糖(CSPG)的敏感性;在体内,紫杉醇应

用于小鼠视神经损伤部位后可促进轴突再生、延迟胶质疤痕形成、抑制 CSPG 的表达并暂时性减少巨噬细胞的浸润。此外,紫杉醇可以提高啮齿类动物脊髓损伤后轴突的生长能力并通过抑制 TGF- β 信号而减少纤维化疤痕^[49]。可见紫杉醇有潜力作为一种治疗中枢神经系统损伤的辅助药物。

6 结语

随着学科交叉融合发展,发现抗肿瘤药物紫杉醇对非肿瘤疾病有治疗前景。目前的临床研究表明,紫杉醇对冠状动脉疾病、外周血管疾病具有一定的疗效;基础研究及动物实验表明,在炎症性疾病、纤维性疾病、肺动脉高压等疾病中也有应用前景,但还需进一步研究明确其药理分子作用机制。另外,紫杉醇可引起多种毒副作用,需针对不同疾病不断优化给药系统及给药剂量,严格评估其安全性和有效性。

参考文献

- [1] Wood A J J, Rowinsky E K, Donehower R C. Paclitaxel (taxol) [J]. *N Engl J Med*, 1995, 332(15): 1004-1014.
- [2] Singh S, Dash A K. Paclitaxel in cancer treatment: perspectives and prospects of its delivery challenges [J]. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst*, 2009, 6(4): 333-372.
- [3] 史清文. 天然药物化学史话: 紫杉醇 [J]. *中草药*, 2011, 42(10): 1878-1884.
- [4] Meng Z, Lv Q, Lu J, et al. Prodrug strategies for paclitaxel [J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(5): E796.
- [5] Liakishev A A. A polymer-based, paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease. Results of Taxus IV [J]. *Kardiologija*, 2004, 44(3): 77.
- [6] Zhou J, Zhong D W, Wang Q W, et al. Paclitaxel ameliorates fibrosis in hepatic stellate cells via inhibition of TGF-beta/Smad activity [J]. *World J Gastroenterol*, 2010, 16(26): 3330-3334.
- [7] Wang T H, Wang H S, Soong Y K. Paclitaxel-induced cell death: where the cell cycle and apoptosis come together [J]. *Cancer*, 2000, 88(11): 2619-2628.
- [8] Byrd-Leifer C A, Block E F, Takeda K, et al. The role of MyD88 and TLR4 in the LPS-mimetic activity of taxol [J]. *Eur J Immunol*, 2001, 31(8): 2448-2457.
- [9] Ding A H, Porteu F, Sanchez E, et al. Shared actions of endotoxin and taxol on TNF receptors and TNF release [J]. *Science*, 1990, 248(4953): 370-372.
- [10] Mullins D W, Burger C J, Elgert K D. Paclitaxel enhances macrophage IL-12 production in tumor-bearing hosts through nitric oxide [J]. *J Immunol*, 1999, 162(11): 6811-6818.

- [11] Axel D I, Kunert W, Goggelmann C, *et al.* Paclitaxel inhibits arterial smooth muscle cell proliferation and migration *in vitro* and *in vivo* using local drug delivery [J]. *Circulation*, 1997, 96(2): 636-645.
- [12] Ng V G, Mena C, Pietras C, *et al.* Local delivery of paclitaxel in the treatment of peripheral arterial disease [J]. *Eur J Clin Invest*, 2015, 45(3): 333-345.
- [13] Gray W A, Granada J F. Drug-coated balloons for the prevention of vascular restenosis [J]. *Circulation*, 2010, 121(24): 2672-2680.
- [14] Wiskirchen J, Schober W, Schart N, *et al.* The effects of paclitaxel on the three phases of restenosis: smooth muscle cell proliferation, migration, and matrix formation: an *in vitro* study [J]. *Invest Radiol*, 2004, 39(9): 565-571.
- [15] Jordan M A, Toso R J, Thrower D, *et al.* Mechanism of mitotic block and inhibition of cell proliferation by taxol at low concentrations [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1993, 90(20): 9552-9556.
- [16] Park S J, Shim W H, Ho D S. A paclitaxel-eluting stent for the prevention of coronary restenosis [J]. *N Engl J Med*, 2003, 348(16): 1537-1545.
- [17] Byrne R A, Neumann F J, Mehilli J, *et al.* Paclitaxel-eluting balloons, paclitaxel-eluting stents, and balloon angioplasty in patients with restenosis after implantation of a drug-eluting stent (ISAR-DESIRE 3): a randomised, open-label trial [J]. *Lancet*, 2013, 381(9865): 461-467.
- [18] Bundhun P K, Wu Z J, Chen M H. Is there any significant Ddifference in stent thrombosis between sirolimus and paclitaxel eluting stents: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Medicine* (Baltimore), 2016, 95(5): e2651.
- [19] Oberhoff M, Herdeg C, Al Ghobainy R, *et al.* Local delivery of paclitaxel using the double-balloon perfusion catheter before stenting in the porcine coronary artery [J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2001, 53(4): 562-568.
- [20] Ouriel K. Peripheral arterial disease [J]. *Lancet*, 2001, 358(9289): 1257-1264.
- [21] Katsanos K, Tepe G, Tsetis D, *et al.* Standards of practice for superficial femoral and popliteal artery angioplasty and stenting [J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2014, 37(3): 592-603.
- [22] Scheinert D, Scheinert S, Sax J, *et al.* Prevalence and clinical impact of stent fractures after femoropopliteal stenting [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 45(2): 312-315.
- [23] Schillinger M, Exner M, Mlekusch W, *et al.* Balloon angioplasty and stent implantation induce a vascular inflammatory reaction [J]. *J Endovasc Ther*, 2002, 9(1): 59-66.
- [24] Lammer J, Bosiers M, Zeller T, *et al.* First clinical trial of nitinol self-expanding everolimus-eluting stent implantation for peripheral arterial occlusive disease [J]. *J Vasc Surg*, 2011, 54(2): 394-401.
- [25] Scheinert D, Katsanos K, Zeller T, *et al.* A prospective randomized multicenter comparison of balloon angioplasty and intrapopliteal stenting with the sirolimus-eluting stent in patients with ischemic peripheral arterial disease: 1-year results from the ACHILLES trial [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 60(22): 2290-2295.
- [26] Werk M, Langner S, Reinkensmeier B, *et al.* Inhibition of restenosis in femoropopliteal arteries: paclitaxel-coated versus uncoated balloon: femoral paclitaxel randomized pilot trial [J]. *Circulation*, 2008, 118(13): 1358-1365.
- [27] Schmidt A, Piorkowski M, Werner M, *et al.* First experience with drug-eluting balloons in intrapopliteal arteries: restenosis rate and clinical outcome [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 58(11): 1105-1109.
- [28] Dake M D, Ansel G M, Jaff M R, *et al.* Sustained safety and effectiveness of paclitaxel-eluting stents for femoropopliteal lesions: 2-year follow-up from the Zilver PTX randomized and single-arm clinical studies [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 61(24): 2417-2427.
- [29] Cafasso D, Schneider P. How paclitaxel can improve results in diabetics [J]. *J Cardiovasc Surg* (Torino), 2012, 53(1): 13-21.
- [30] McLaughlin V V, Davis M, Cornwell W. Pulmonary arterial hypertension [J]. *Curr Probl Cardiol*, 2011, 36(12): 461-517.
- [31] Tudor R M. Pulmonary vascular remodeling in pulmonary hypertension [J]. *Cell Tissue Res*, 2017, 367(3): 643-649.
- [32] Guignabert C, Tu L, Le Hirress M, *et al.* Pathogenesis of pulmonary arterial hypertension: lessons from cancer [J]. *Eur Respir Rev*, 2013, 22(130): 543-551.
- [33] Sakao S, Tatsumi K. Vascular remodeling in pulmonary arterial hypertension: multiple cancer-like pathways and possible treatment modalities [J]. *Int J Cardiol*, 2011, 147(1): 4-12.
- [34] Yin Y, Wu X, Yang Z, *et al.* The potential efficacy of R8-modified paclitaxel-loaded liposomes on pulmonary arterial hypertension [J]. *Pharm Res*, 2013, 30(8): 2050-2062.
- [35] 尹愈佳, 王小双, 唐洁, 等. 八聚精氨酸修饰的载紫杉醇脂质体的制备工艺研究 [J]. 华西药学杂志, 2012, 27(6): 630-633.
- [36] 刘瀚旻. 先天性心血管畸形的肺血管重构: 一个历久弥新的话题 [J]. 中国当代儿科杂志, 2013, 15(10): 805-809.
- [37] Derynck R, Zhang Y E. Smad-dependent and Smad-

- independent pathways in TGF- β family signaling [J]. *Nature*, 2003, 425(6958): 577-584.
- [38] Dong C, Li Z, Alvarez R, *et al.* Microtubule binding to Smads may regulate TGF- β activity [J]. *Mol Cell*, 2000, 5(1): 27-34.
- [39] Zhang D, Sun L, Xian W, *et al.* Low-dose paclitaxel ameliorates renal fibrosis in rat UUO model by inhibition of TGF- β /Smad activity [J]. *Lab Invest*, 2010, 90(3): 436-447.
- [40] Wang C, Song X, Li Y, *et al.* Low-dose paclitaxel ameliorates pulmonary fibrosis by suppressing TGF- β 1/Smad3 pathway via miR-140 upregulation [J]. *PLoS One*, 2013, 8(8): e70725.
- [41] Kielbassa K, Schmitz C, Gerke V. Disruption of endothelial microfilaments selectively reduces the transendothelial migration of monocytes [J]. *Exp Cell Res*, 1998, 243(1): 129-141.
- [42] Roberts R L, Nath J, Friedman M M, *et al.* Effects of taxol on human neutrophils [J]. *J Immunol*, 1982, 129(5): 2134-2141.
- [43] Petrache I, Birukova A, Ramirez S I, *et al.* The role of the microtubules in tumor necrosis factor- α -induced endothelial cell permeability [J]. *Am J of Respir Cell Mol Biol*, 2003, 28(5): 574-581.
- [44] Mirzapoiazova T, Kolosova I A, Moreno L, *et al.* Suppression of endotoxin-induced inflammation by taxol [J]. *Eur Respir J*, 2007, 30(3): 429-435.
- [45] Zhang D, Li Y, Liu Y, *et al.* Paclitaxel ameliorates lipopolysaccharide-induced kidney injury by binding myeloid differentiation protein-2 to block Toll-like receptor 4-mediated nuclear factor- κ B activation and cytokine production [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2013, 345(1): 69-75.
- [46] Jain K K. Regenerative therapy for central nervous system trauma [J]. *Regen Med*, 2011: 605-625.
- [47] Ertürk A, Hellal F, Enes J, *et al.* Disorganized microtubules underlie the formation of retraction bulbs and the failure of axonal regeneration [J]. *J Neurosci*, 2007, 27(34): 9169-9180.
- [48] Sengottuvel V, Leibinger M, Pfreimer M, *et al.* Taxol facilitates axon regeneration in the mature CNS [J]. *J Neurosci*, 2011, 31(7): 2688-2699.
- [49] Hellal F, Hurtado A, Ruschel J, *et al.* Microtubule stabilization reduces scarring and enables axon regeneration after spinal cord injury [J]. *Science*, 2011, 331(6019): 928-931.

阿加曲班治疗脑梗死的研究进展

孙秀娟

天津市民政局老年病医院, 天津 300111

摘要: 传统抗凝剂由于安全性等原因, 在脑梗死的治疗中受到较多限制。阿加曲班作为新型抗凝剂的典型代表之一, 具有单靶点、半衰期短、量效稳定等特点, 从而全面提高了临床抗凝的安全性。阿加曲班在脑梗死治疗方面积累了大量的研究和证据, 但尚缺乏系统的梳理。按照 TOAST 分型、OCSP 分型以及不同的治疗时机, 对阿加曲班治疗脑梗死的研究进行分类介绍, 以期为脑梗死的抗凝治疗和阿加曲班的临床应用提供更多依据和建议。

关键词: 阿加曲班; 脑梗死; 抗凝治疗; 新型抗凝剂; 研究进展

中图分类号: R971 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2017)09-1801-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2017.09.045

Progress research on argatroban in treatment of cerebral infarction

SUN Xiu-juan

Geriatric Hospital of Tianjin Municipal Civil Affairs Bureau, Tianjin 300111, China

Abstract: Traditional anticoagulants are limited in treatment of cerebral infarction due to safety reasons. As one of the typical representatives of the new anticoagulant, argatroban has the characteristics of single target, short half-life, and stable quantity, thus improving the safety of clinical anticoagulation comprehensively. Argatroban has accumulated a great deal of research and evidence in the treatment of cerebral infarction, but it lacks systematic combing. According to the TOAST classification, OCSP classification, and different treatment timing, the study on argatroban in treatment of cerebral infarction is discussed in this paper, in order to provide more evidence and suggestion for the anticoagulant therapy of cerebral infarction and the clinical application of argatroban.

Key words: argatroban; cerebral infarction; anticoagulation therapy; new anticoagulant; research progress

急性脑梗死患者改善脑血循环的特异性治疗主要有溶栓、抗血小板和抗凝等^[1]。研究显示, 抗凝治疗在合并房颤的短暂性脑缺血发作和卒中患者的二级预防方面优于抗血小板治疗^[2], 因此卒中治疗的相关指南对抗凝的推荐多在上述领域^[3-4]。脑梗死的急性期是否可以使用抗凝治疗, 一直存在争议。这种争议主要是由于以往的抗凝治疗虽然能降低脑卒中的复发率、肺栓塞和深静脉血栓形成, 但被症状性出血所抵消^[5]。因此, 脑梗死急性期抗凝治疗的关键在于提高抗凝的安全性。

传统抗凝剂(肝素、华法林)的抗凝靶点较多, 因而伴有较高的出血风险。随着单靶点的新型抗凝剂的出现, 抗凝治疗的安全性有了明显的改善^[6-7], 为脑卒中抗凝治疗的发展迈出了重要的一步。

在新型抗凝剂中, 阿加曲班是直接凝血酶抑制

剂的典型代表之一, 也是国内目前唯一具有脑卒中急性期治疗适应症的注射类抗凝剂^[8-9]。阿加曲班自 2005 年在我国上市以来, 在急性脑梗死的治疗方面积累了大量的研究和证据, 但尚缺乏系统的梳理。

目前急性脑梗死分型方法很多, 较常用的是以病因和临床表现进行分型的办法。TOAST 分型是 1993 年由美国 Adams 等^[10]在类肝素药物 Org10172 治疗急性缺血性卒中多中心临床试验时制定, 此后陆续有德国、瑞典、韩国等国采用 TOAST 分型标准进行临床研究^[11-12], 目前该分型已成为按病因进行缺血性卒中分型的代表。Bamford 等^[13]提出的 OCSP 临床分型在 CT、MRI 等影像学检查尚不能发现病灶时, 就可根据临床表现简单快速地区分出有明确特征的 4 个亚型, 这在临床研究和治疗, 尤其是时间窗内选择溶栓治疗适应症方面很有实际意

收稿日期: 2017-09-05

作者简介: 孙秀娟, 工作于天津市民政局老年病医院。

义, 因此得到广泛应用。

本文将依据 TOAST 分型、OCSP 分型以及不同的治疗时机, 对阿加曲班在不同亚型、不同发病阶段的脑梗死患者的疗效进行分类介绍, 希望能够为脑梗死的抗凝治疗以及阿加曲班的临床应用提供更多理论依据和建议。

1 基于 TOAST 分型阿加曲班治疗脑梗死的疗效

对脑梗死患者进行发病机制的分型有助于判断预后、指导治疗和选择二级预防措施。当前国际广泛使用的 TOAST 病因分型, 将脑梗死分为大动脉粥样硬化型 (LAA)、心源性栓塞型 (CE)、小动脉闭塞型 (SAO)、其他明确病因型以及不明原因型等 5 种^[10]。目前关于阿加曲班的研究主要集中在前两种亚型。

1.1 对大动脉粥样硬化型脑梗死的疗效

在一项关于阿加曲班治疗进展性卒中的研究中^[14], 共纳入 300 例发病在 6~48 h, NIHSS 评分 4~21 分, 且均为局灶性神经功能缺损症状逐渐进展或呈阶梯式加重的患者。分为对照组 (氯吡格雷, $n=150$) 和治疗组 (阿加曲班联合氯吡格雷, $n=150$)。经磁共振血管造影或脑血管造影检查, 治疗组 50 例和对照组 46 例存在大动脉中重度狭窄。对这部分患者比较发现, 与单用氯吡格雷相比, 联合给予阿加曲班治疗使患者的 NIHSS 评分在第 3 天即表现出明显降低, 30 d 时 Barthel 指数显著升高, 90 d 时 mRS 评分明显降低, 两组比较差异均有统计学意义 ($P<0.05$)。研究认为, 这可能是因为阿加曲班的相对分子质量较小, 使其能够穿越纤维蛋白网状结构, 灭活血栓内结合态凝血酶的活性, 从而对局部血栓起到抗凝、间接溶栓, 减少脑动脉血栓的二次形成, 促进了血管再通^[15]。

1.2 对心源性脑梗死的疗效

在一项关于阿加曲班治疗心源性脑梗死的回顾性研究中, Hosomi 等^[16]对 2001 年 3 月—2004 年 3 月日本卒中学会 JSSRS 项目登记的急性脑梗死患者进行鉴别, 最终筛选出 2 529 例适宜的心源性脑栓塞患者进行分析。根据 NIHSS 评分将患者分为轻度 (0~10)、中度 (11~22) 和重度 (23~42)。结果显示, 与未抗凝组相比, 在中度脑卒中患者亚组中, 阿加曲班组获得良好结果 ($mRS\leq 2$ 分) 的患者比例显著增加 ($P<0.001$), 在中、重度患者中, 死亡率明显下降 ($P<0.01$ 、 0.05)。本研究表明, 阿加曲班能促进脑卒中症状的改善, 并且未增加出血风

险, 可能是心源性卒中的有效治疗方法。

1.3 对动脉粥样硬化型脑梗死和心源性卒中患者的疗效

既然阿加曲班对于动脉粥样硬化型脑梗死以及心源性脑栓塞患者均表现出优于对照的结果, 那么对哪种亚型的脑梗死患者疗效更为显著呢?

在韩国进行的一项阿加曲班治疗急性脑梗死的研究中^[17], 共纳入 80 例发病在 48 h 内, 且超过 6 h 溶栓时间窗的患者。以 NIHSS 评分下降 ≥ 4 分或评分为 0~1 分作为好转的标准。研究发现, 阿加曲班治疗使动脉粥样硬化型和心源性脑梗死患者的好转率在出院时分别为 82% (50/61)、79% (15/19), 在 3 个月后好转率分别为 89% (54/61)、89% (17/19), 均没有明显的差异。研究表明阿加曲班对于发病超过 6 h 的急性脑梗死患者的疗效, 不受卒中亚型 (动脉粥样硬化型和心源性脑梗死) 的影响。但此项研究病例数量有限, 结论尚需大样本研究做进一步验证。

2 基于 OCSP 分型阿加曲班治疗脑梗死的疗效

由于 TOAST 分型侧重于脑梗死的病因, 很大程度上依赖影像学和其他辅助检查, 因此对急性脑梗死早期治疗的指导意义有限。OCSP 分型是以原发的脑血管病所引起的最大功能缺损时的临床表现为依据, 在临床研究和治疗中有较大实用价值。OCSP 分型分为完全前循环 (TACI)、部分前循环 (PACI)、后循环梗死 (POCI) 和腔隙性梗死^[18]。

2.1 对前、后循环梗死患者的疗效

在任丽等^[14]的研究中, 纳入发病在 6~48 h, NIHSS 评分 4~21 分的进展性脑梗死患者进行研究。在治疗组内将患者分为前循环梗死组 ($n=89$) 和后循环梗死组 ($n=61$), 均采用阿加曲班联合氯吡格雷进行治疗。结果显示与前循环梗死组相比, 该疗法使后循环梗死患者第 3 天时 NIHSS 评分、30 d 时 Barthel 指数, 以及 90 d 时 mRS 评分均有更明显的改善 ($P<0.05$)。这可能与后循环梗死患者缺血耐受时间较长有关。这种抗凝联合抗血小板疗法使得后循环梗死患者改善更为明显。

2.2 在前、后循环梗死患者中与抗血小板治疗的疗效

在刘梦婵等^[19]的研究中, 选取了发病在 48 h 内, 但不符合溶栓条件或错过溶栓时间窗的急性缺血性脑梗死患者 67 例, 将阿加曲班与双抗治疗进行了初步的随机、开放研究。对照组 ($n=36$) 给予阿司匹林联合氯吡格雷的双抗治疗, 治疗组 ($n=31$) 给予阿加曲班治疗。治疗 1 周时, 前循环梗死患者

的总有效率,两组比较差异无统计学意义,但后循环梗死患者的总有效率,阿加曲班组显著优于双抗治疗组($P<0.05$)。

付建忠等^[20]在其研究中,共纳入 92 例急性后循环梗死患者,随机分为 3 组:单抗治疗组(阿司匹林 100 mg/d, $n=29$),双抗治疗组(阿司匹林 100 mg/d+氯吡格雷 75 mg/d, $n=32$),阿加曲班组($n=31$,按说明书治疗 7 d)。研究发现,治疗 1 周后,阿加曲班组 NIHSS 评分明显低于单抗组和双抗组,30 d 时 Barthel 指数显著高于单抗组和双抗组。研究表明,与单用阿司匹林,和阿司匹林联合氯吡格雷相比,阿加曲班联合阿司匹林治疗急性后循环梗死的效果更为显著,且安全性较好。

尽管现有研究的病例数量有限,但阿加曲班对于后循环梗死患者的疗效却已初步显现。这可能是由于,一方面,阿加曲班通过直接作用于凝血酶催化位点,改善局部高凝状态,加强微栓子的清除力度,减少侧支循环闭塞;另一方面,后循环梗死半暗带脑组织对缺血耐受性较强,出血风险小,因而使得抗凝治疗比抗血小板治疗的效果更好。

3 阿加曲班治疗脑梗死的应用时机

以上基于 TOAST 分型和 OCSP 分型对阿加曲班的疗效进行了讨论,至少有研究提示 OCSP 分型对阿加曲班的疗效可能有一定影响。在急性脑梗死的治疗中,发病时间也是影响治疗效果的一个重要因素。下面按照阿加曲班不同的应用时机进行讨论。

3.1 用于发病 48 h 以内和以外的疗效

在日本进行的一项由 52 个中心参与的,随机、双盲、安慰剂对照试验中^[21],共纳入 119 例急性脑梗死患者(发病 5 d 内),分为治疗组(阿加曲班, $n=60$)和安慰剂对照组(山梨醇, $n=59$),两组均给予甘油作为基础治疗。结果发现,28 d 时,48 h 内使用阿加曲班的患者总体改善率明显优于对照组($P<0.01$),发病超过 48 h 使用阿加曲班的患者总体改善率有升高趋势,但不如 48 h 内使用的患者差异显著。

3.2 用于发病 24~48 h 的疗效

日本学者 Ishibashi 等^[22]对 4 例发病超过 24 h 的脑梗死患者,尝试采用大剂量的阿加曲班进行治疗,给药方法如下,初始于 15 min 内静脉给予 30 mg 阿加曲班,接下来分别于 60 min 内静脉给药 90 mg,60 min 内给药 60 mg。通过磁 MRA 评估血管再通情况。结果发现 4 例患者闭塞血管的再通率达

100%。研究人员认为,这可能是由于凝血酶被完全抑制之后,内皮细胞释放出组织型纤溶酶原激活剂(rt-PA)来重新建立平衡,进而引起自溶。此外,在不受凝血酶影响的情况下,内皮细胞可以重新形成紧密的连接,合成并释放出血管保护物质,使得血管的张力和弹性得以恢复。因此,在自溶和血管再通之后,即使血压增加,出血的风险性也较小。具体的分子机制有待于进一步研究。

3.3 用于发病 24 h 以内的疗效

在一项关于阿加曲班治疗急性脑梗死治疗时机的研究中^[23],共纳入 80 例发病 24 h 以内的患者,经阿加曲班治疗后,7 d 时 NIHSS 评分与治疗前相比有了明显下降($P<0.05$)。根据发病时间分为 A 组(发病 6~12 h, $n=28$)和 B 组(发病 13~24 h, $n=52$)做进一步讨论,发现两组治疗前后 HINSS 评分的差值相比无明显差异。研究表明对发病 6~24 h 的急性脑梗死患者,不同的时间应用对阿加曲班的临床疗效无明显影响。

3.4 用于发病 4.5 h 以内的疗效

阿加曲班对发病超过溶栓时间窗的急性脑梗死患者是有效的,那么对于符合溶栓指征的患者,阿加曲班能否有助于提高溶栓后的再通效果呢?国外已有学者开展了积极的尝试和探讨。

ARTSS-1 研究是美国开展的一项关于阿加曲班与 rt-PA 联合治疗脑梗死患者的安全性预备试验^[24]。该研究共纳入 65 例发病在 4.5 h 内的急性脑梗死患者,平均 NIHSS 评分 13 分,平均年龄 63 岁,其中包括了大脑中动脉梗死 59 例,颈内动脉末端梗死 5 例,椎动脉梗死 1 例。在开始给予 rt-PA 的 1 h 内,静脉给予阿加曲班首剂量 100 $\mu\text{g/kg}$ 静推 3~5 min,之后以 1 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ 持续静滴 48 h,活化部分凝血活酶时间(aPTT)平均维持在基础值的 1.75 倍,rt-PA 与阿加曲班重叠用药时间平均为 17 min。结果显示,在 rt-PA 应用 2 h 后,总再通率达 55%,完全再通率为 30%,基于以往的报道,这种再通效果可能优于以往单用 rt-PA 治疗。治疗期间出现 3 例症状性颅内出血,这与以往单用 rt-PA 的出血发生率类似。研究认为,对于因近端颅内动脉闭塞而导致中度神经功能缺损的患者,阿加曲班和静脉给予 rt-PA 联合应用,可能是安全的,并且可能比单独使用 rt-PA 能更好地提高患者的完全再通率。

基于 ARTSS-1 研究的初步结论,该研究团队进一步开展了 ARTSS-2 研究,该研究是一项多中心、

随机、盲法终点评价的探索性 IIb 期临床试验^[25]。共纳入来自美国和英国 16 个中心的 90 例急性脑梗死患者,随机分为单用 rt-PA 对照组(29 例),rt-PA 联合阿加曲班高剂量组(31 例),rt-PA 联合阿加曲班低剂量组(30 例)。对照组给予 rt-PA 0.9 mg/kg 的标准方案,高、低剂量的联合治疗组分别在此基础上,给予阿加曲班首剂量 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 静推,之后以 3 或 1 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ 持续静滴 48 h, aPTT 平均维持在基础值的 2.25、1.75 倍。研究发现,3 组 90 d mRS 评分达 0~1 的患者比例分别为 32% (高剂量组)、30% (低剂量组)、21% (对照组),两个联合治疗组疗效优于单用 rt-PA 的可能性分别为 74%、67%。3 组症状性脑出血的发生率分别为 7% (高剂量组)、13% (低剂量组)、10% (对照组)。研究认为,在使用 rt-PA 治疗的患者中,联合阿加曲班没有增加症状性颅内出血的风险,并且提供了明确有效的证据。

通过本部分的探讨可见,在不同发病时间的脑梗死患者中,48 h 以内应用阿加曲班能够获得比 48 h 以外更明显的改善;对于发病在 24~48 h 的患者,采用大剂量的阿加曲班治疗可能使血管获得良好的再通;对于发病在 24 h 之内但超过溶栓时间窗的患者,12 h 以内和以外的治疗效果无明显差异;而对于发病在 4.5 h 之内的溶栓患者,在溶栓快结束时联合给予阿加曲班可能使患者获得比单用 rt-PA 更好的再通效果,且未增加症状性颅内出血的风险。

4 结语

综述了国内外关于阿加曲班治疗急性脑梗死的最新进展。从这些研究中发现阿加曲班的应用并不局限于对合并房颤的卒中患者进行二级预防,在脑梗死急性期也发挥了独特的治疗作用。这与阿加曲班安全性的提高有着密切的关系。基于 TOAST 分型的研究表明,阿加曲班对于大动脉粥样硬化型脑梗死以及心源性卒中均能使患者 NIHSS 评分和 mRS 评分得到明显改善,并且未增加出血风险。基于 OCSF 分型的研究提示,阿加曲班对于后循环梗死患者的疗效可能优于前循环梗死,并且优于抗血小板治疗。在不同发病时间的脑梗死患者中,48 h 以内应用阿加曲班使患者获益可能更为显著,并且对于发病在 4.5 h 内的溶栓患者,联合给予阿加曲班可能使溶栓再通率比单用 rt-PA 有所提高,且未增加症状性颅内出血的风险。

这些研究带给新的启示的同时,也注意到一些

现象暂没有得到很好解释,如高剂量阿加曲班用药安全性可能比低剂量更佳,阿加曲班对于后循环梗死患者的改善更为明显,此外,由于凝血与抗凝,纤维蛋白的生成与溶解,几个系统间是相互影响的,阿加曲班的疗效是否与其抑制凝血酶从而可能间接促进体内纤溶系统有关等,这些现象都值得在细胞和分子层面上进行更深入的分析 and 探讨。另外,目前的研究中,病例数量也有一定的局限,今后需要开展更多大规模多中心的随机对照研究,以进一步验证和发现其疗效特点,为脑梗死的抗凝治疗及阿加曲班更精准的应用提供更多指导和依据。

参考文献

- [1] 中华医学会神经病学分会,中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2014 [J]. 中华神经科杂志, 2015, 48(4): 246-257.
- [2] Hart R G, Pearce L A, Aguilar M I. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation [J]. *Ann Intern Med*, 2007, 146(12): 857-867.
- [3] 中华医学会神经病学分会,中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国缺血性脑卒中和短暂性脑缺血发作二级预防指南 2014 [J]. 中华神经科杂志, 2015, 48(4): 258-273.
- [4] Kernan W N, Ovbiagele B, Black H R, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association [J]. *Stroke*, 2014, 45(7): 2160-2236.
- [5] Sandercock P A, Counsell C, Kamal A K. Anticoagulants for acute ischaemic stroke [J/CD]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2008: CD000024.
- [6] Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS [J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(38): 2893-2962.
- [7] Jauch E C, Saver J L, Adams H P, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association [J]. *Stroke*, 2013, 44(3): 870-947.
- [8] 肖桂芝, 胡雅萍, 邵文, 等. 阿加曲班的研究进展 [J]. 现代药物与临床, 2013, 28(S): 12-23.
- [9] 张微微, 魏微, 尹维民. 阿加曲班治疗急性缺血性脑卒中的研究进展 [J]. 现代药物与临床, 2013, 28(S): 1-5.
- [10] Adams H P Jr, Bendixen B H, Kappelle L J, et al.

- Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. trial of Org10172 in acute stroke treatment [J]. *Stroke*, 1993, 24(1): 35-41.
- [11] Kristensen B, Malm J, Carlberg B, *et al.* Epidemiology and etiology of ischemic stroke in young adults aged 18 to 44 years in northern Sweden [J]. *Stroke*, 1997, 28(9): 1702-1709.
- [12] Kolominsky-Rabas P L, Weber M, Gefeller O, *et al.* Epidemiology of ischemic stroke subtypes according to TOAST criteria: incidence, recurrence, and long-term survival in ischemic stroke subtypes: a population-based study [J]. *Stroke*, 2001, 32(12): 2735-2540.
- [13] Bamford J, Sandercock P, Dennis M, *et al.* Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction [J]. *Lancet*, 1991, 337(8756): 1521-1526.
- [14] 任 丽, 吴 伟, 赵 伟, 等. 阿加曲班治疗进展性脑梗死的有效性与安全性 [J]. 中华神经科杂志, 2013, 46(8): 551-554.
- [15] Fareed J, Jeske W P. Small-molecule direct antithrombins argatroban [J]. *Best Pract Res Clin Haematol*, 2004, 17(1): 127-138.
- [16] Hosomi N, Naya T, Kohno M, *et al.* Efficacy of anti-coagulant treatment with argatroban on cardioembolic stroke [J]. *J Neurol*, 2007, 254(5): 605-612.
- [17] Park J S, Park S S, Koh E J, *et al.* Treatment for patients with acute ischemic stroke presenting beyond six hours of ischemic symptom onset: effectiveness of intravenous direct thrombin inhibitor, argatroban [J]. *J Korean Neurosurg Soc*, 2010, 47(4): 258-264.
- [18] Bamford J, Sandercock P, Dennis M, *et al.* Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction [J]. *Lancet*, 1991, 337(8756): 1521-1526.
- [19] 刘梦婵, 李凤鹏, 韩雅玲, 等. 阿加曲班对比阿司匹林联合氯吡格雷治疗急性缺血性卒中的初步随机开放研究 [J]. 解放军医学杂志, 2015, 40(6): 433-439.
- [20] 付建忠, 黄开梅, 王 锋, 等. 阿加曲班联合阿司匹林治疗急性后循环脑梗死的临床效果和安全性评估 [J]. 中国医学前沿杂志: 电子版, 2016, 8(12): 89-93.
- [21] Kobayashi S, Tazaki Y. Effect of the thrombin inhibitor argatroban in acute cerebral thrombosis [J]. *Semin Thromb Hemost*, 1997, 23(6): 531-534.
- [22] Ishibashi H, Koide M, Obara S, *et al.* High-dose argatroban therapy for stroke: novel treatment for delayed treatment and the recanalization mechanism [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2013, 22(5): 656-660.
- [23] 赵智江, 张微微, 赵秀欣, 等. 阿加曲班治疗急性脑梗死疗效及应用时机的临床研究 [J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2012, 14(2): 181-182.
- [24] Barreto A D, Alexandrov A V, Lyden P, *et al.* The argatroban and tissue-type plasminogen activator stroke study: final results of a pilot safety study [J]. *Stroke*, 2012, 43(3): 770-775.
- [25] Barreto A D, Ford G A, Shen L, *et al.* Randomized, multicenter trial of ARTSS-2 (argatroban with recombinant tissue plasminogen activator for acute stroke [J]. *Stroke*, 2017, 48(6): 1608-1616.

西红花苷药理活性的研究进展

韩宇, 谢国勇*, 李冉, 黄丽桃, 秦民坚*

中国药科大学 中药资源学系, 江苏 南京 210009

摘要: 西红花苷又名藏红花素、藏红花苷或番红花苷, 为西红花的主要活性成分。现代研究表明西红花苷对多种中枢神经系统和心血管系统疾病具有较好疗效, 同时还具有抗癌、抗炎、抗氧化、保肝利胆及抗糖尿病等作用, 此外长期以来还作为香料、染料和食品添加剂。为了充分开发利用西红花苷, 对西红花苷近年来药理活性的研究热点进行综述。

关键词: 西红花苷; 药理活性; 中枢神经系统疾病; 心血管系统疾病

中图分类号: R285.5

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2017)09-1806-09

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2017.09.046

Research progress on pharmacological activities of crocin

HAN Yu, XIE Guo-yong, LI Ran, HUANG Li-tao, QIN Min-jian

Department of Resources Science of Traditional Chinese Medicines, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China

Abstract: Crocin, also known as safflower, saffron glycosides or crocin, is the main active ingredient of *Crocus sativus*. The current studies have shown that crocin had a good effect for the variety of central nervous system and cardiovascular disease, also possessed anticancer, anti-inflammatory, antioxidant, protecting liver and anti-diabetic effects. Meantime, crocin has been widely used as a spice, food colorant and food additive for a long time. In order to advance the development and utilization of crocin, the pharmacological researches of crocin are reviewed in this paper.

Key Words: crocin; biological activities; central nervous system disease; cardiovascular disease

西红花苷是由西红花酸和龙胆二糖或葡萄糖形成的一系列酯类化合物, 主要由西红花苷 I、西红花苷 II、西红花苷 III、西红花苷 IV 和西红花苷 V 等组成^[1], 其结构较为相似, 差别仅在于分子中糖基种类和数量的多少。根据现有文献报道, 西红花苷在植物界的分布较为有限, 主要分布在鸢尾科的西红花^[2]、茜草科的栀子^[3-4]、马钱科的密蒙花^[5-6]、木犀科的夜花^[7]、菊科的牛蒡^[8]、百部科的蔓生百部^[9]和豆科的含羞草^[10]等植物中。西红花苷分布在植物的花、果实、柱头、叶和根中, 但不同植物及相同植物的不同部位含量差异较大, 如西红花中西红花苷主要分布在柱头, 栀子中西红花苷主要分布在果肉中, 而果皮和种子中含量较少^[11]。

现代药理学研究表明, 西红花苷对多种中枢神

经系统疾病如神经退行性疾病、精神失常、癫痫、惊厥和失眠等多种心血管系统疾病如高血压、高血脂和动脉粥样硬化等具有较好疗效, 同时还具有抗癌、抗炎、抗氧化、保肝利胆及抗糖尿病等作用, 因而西红花苷的药用价值备受关注。本文就西红花苷的药理活性进行综述, 为西红花苷在医药领域的进一步开发利用提供参考。

1 对中枢神经系统疾病的作用

人体的生命活动主要依赖神经和体液两大系统进行调节, 而中枢神经系统(CNS)则发挥主要的调节作用。CNS的结构和功能复杂且含有大量的行使多种功能的神经元。中枢神经系统疾病是一组慢性进行性的神经退行性疾病, 严重威胁人们的身体健康和生活质量。近年来药理学研究表明, 西红花

收稿日期: 2017-06-16

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81503220); 江苏省自然科学基金资助项目(BK20150706); 中央高校基本科研业务费培育项目(2015PY018)

作者简介: 韩宇(1992—), 女, 硕士, 从事中药资源研究。E-mail: 1654896011@qq.com

*通信作者 谢国勇, 男, 讲师, 从事中药资源研究。E-mail: guoyongxie321@163.com

秦民坚, 男, 教授, 博士生导师, 从事中药资源与开发研究。E-mail: minjianqin@163.com

苷对多种中枢神经系统疾病显示出较好的药理活性。

1.1 对神经退行性疾病的作用

Morelli 等^[12]研究发现, 西红花苷(1、10、50 $\mu\text{mol/L}$)能够剂量相关性地减弱毒性淀粉样蛋白(A β)诱导的与阿尔茨海默症(AD)相关的细胞活力降低和活性氧(ROS)的产生, 表明西红花苷具有较好的抑制 A β 聚集和其产生的神经毒性作用, 为 AD 的治疗提供新的思路。Naghizadeh 等^[13]发现, 连续口服西红花苷(100 mg/kg)对侧脑室注射链脲佐菌素(STZ)导致的认知障碍和记忆缺失有显著的改善作用, 西红花苷通过降低丙二醛(MDA)水平和提高谷胱甘肽过氧化酶(GSH-Px)的活力表现出对神经退行性疾病的治疗潜力。Mehri 等^[14]研究表明, 西红花苷对丙烯酰胺(ACR)诱导的细胞毒性有明显的疗效。西红花苷(10、20、50 $\mu\text{mol/L}$)通过抑制 Bcl-2 下调、Bax 上调和活性氧(ROS)的产生, 从而减弱 PC12 细胞的凋亡, 表明西红花苷具有神经保护作用。Rao 等^[15]发现西红花苷显著降低帕金森果蝇的死亡率、改善运动表现, 西红花苷(10、25 $\mu\text{mol/L}$)通过提高谷胱甘肽(GSH)、总硫醇(TSH)水平、增强抗氧化酶的活性从而减弱氧化应激, 提高线粒体功能, 延缓帕金森(PD)病程的发展, 提高患者的生存质量。

1.2 抗精神失常作用

强迫性精神障碍是一种较为常见的精神疾病, 表现为强迫性地思考和重复性的动作。Georgiadou 等^[16]研究表明, 腹腔注射西红花苷(30、50 mg/kg)能够显著降低间氯苯哌嗪(MCPP)诱导的小鼠自我过度梳理行为, 因此西红花苷可能在强迫症的治疗方面起到重要作用。Talaie 等^[17]将 40 名重度抑郁症(MDD)患者随机分为西红花苷组和安慰剂组。西红花苷组口服西红花苷(30 mg/kg)和一种选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRI), 安慰剂组给予安慰剂和 SSRI。给药 4 周后, MDD 患者填写贝克抑郁表(BDI)、贝克焦虑表(BAI)和健康问卷调查表(GHQ), 统计结果显示西红花苷组得分显著高于安慰剂组, 即西红花苷显示出较好的抗抑郁作用, 可能成为重度抑郁症的辅助治疗药物。Vahdati 等^[18]将雄性 Wistar 大鼠随机分为西红花苷组(12.5、25、50 mg/kg)、丙咪嗪组(10 mg/kg)和生理盐水组(1 mL/kg), 每组腹腔注射给药 21 d。在强迫游泳试验(FST)中, 西红花苷组 Wistar 大鼠活动时间明显延长。免疫印迹试验结果显示西红花苷组剂

量相关性地增强 cAMP 反应元件结合蛋白(CREB)和脑源性神经营养因子(BDNF)的表达水平, 所有剂量西红花苷组均能够增强 VGF 水平。因此西红花苷的抗抑郁作用可能是通过增加海马体中 CREB、BDNF 和 VGF 的表达水平而实现的。Halataei 等^[19]研究西红花苷对压力引起的小鼠摄食减少、体质减轻和厌食时间的作用。研究结果显示腹腔注射西红花苷(1、5、10 mg/kg)能够显著降低小鼠的厌食时间从而使体质量增加, 即西红花苷对压力引起的神经性厌食有较好的改善作用。

1.3 抗癫痫、惊厥作用

癫痫是一种病因复杂的脑部疾病, 在我国的农村地区较为高发, 我国的癫痫患病率约 0.5%^[20]。癫痫的反复发作给患者带来巨大的心里压力和精神创伤, 已经成为较严重的社会问题, 因此抗癫痫药物的研究和开发备受关注。Tamaddonfard 等^[21]在研究西红花苷对青霉素诱导的癫痫大鼠的作用时发现, 侧脑室注射西红花苷(25、50、100 μg)能够降低棘波出现的频率和振幅, 延长棘波第一次出现的时间, 当西红花苷(50 μg)和地西洋(2.5 μg)联合注射给药时, 西红花苷能够增强地西洋的抗癫痫效果。因此 Tamaddonfard 推测西红花苷的抗癫痫活性可能与苯二氮草类受体相关。Mazumder 等^[22]研究发现, 口服西红花苷(5、10、20 mg/kg)能够剂量相关性地减弱戊四唑诱导的痉挛强度。组织病理学研究显示与模型组相比, 西红花苷组大鼠的海马锥体层黑色神经元明显减少, 表明神经元的损伤减少。生化指标表明, 西红花苷组大鼠海马中超氧化物歧化酶(SOD)的活力降低, ROS 的产生显著减少。免疫组化研究表明, 西红花苷组大鼠海马中核转录因子 κB (NF- κB) 和磷酸化 NF- κB 水平显著下降。因此, 西红花苷的抗癫痫活性可能是通过抑制 ROS 介导的 NF- κB 通路的活化相关。

1.4 镇静催眠作用

西红花是我国传统中药材, 自古以来就有解郁、镇静、安神之功效。西红花苷作为西红花的主要活性成分, 也具有较好的镇静催眠作用。Masaki 等^[23]通过监测大鼠的自主活动量和脑电波对西红花苷的促睡眠能力进行研究。研究表明, 口服西红花苷(30、100 mg/kg)在不影响快速动眼睡眠的情况下, 能够显著提高非快速动眼睡眠的时间, 从而使睡眠更加安稳。曲卫敏等^[24]为了避免安定类药物造成的易成瘾、易耐受、残留效应和睡眠模式改变等不良反应,

将西红花苷应用于促睡眠药物和保健品中, 动物实验研究表明, 西红花苷 (100 mg/kg) 能增加慢波睡眠时间, 无明显的不良反应, 且其诱导的睡眠波形与生理睡眠波形相似从而提高睡眠质量。

1.5 对学习、记忆和认知的改善作用

Hosseinzadeh 等^[25]将 Wistar 大鼠颈总动脉结扎后西红花苷 (25 mg/kg) 连续腹腔注射给药 5 d。水迷宫结果表明, 与模型组相比西红花苷组大鼠找到隐藏平台所需时间显著降低、行进距离变短、在目标位置的时间延长。这些结果表明, 西红花苷能够改善大鼠的空间记忆和学习能力, 推测其作用机制可能与西红花苷的抗氧化能力相关。Pitsikas 等^[26]为了研究西红花苷对大鼠学习和记忆的影响, 分别进行了物体识别实验和水迷宫实验。物体识别实验表明, 西红花苷 (15、30 mg/kg) 能够提高正常大鼠的学习和知识储存能力。在水迷宫实验中, 西红花苷组 (15、30 mg/kg) 大鼠能够减轻东莨菪碱诱发的行为失常。张晓岩等^[27]将 SD 大鼠随机分为对照组、低氧模型组和西红花苷组。西红花苷组 (25、50、100 mg/kg) 大鼠肌肉注射给药 3 d 后在低氧环境下刺激 72 h。水迷宫实验结果表明, 西红花苷组大鼠逃避潜伏期明显缩短。免疫印迹试验结果显示, 与模型组相比西红花苷组大鼠海马组织中 SIRT1 蛋白的表达量显著增加, 而西红花苷对学习和记忆影响的具体的作用机制有待进一步研究。

2 对心血管系统疾病的作用

近年来随着人们生活水平的提高, 心血管系统疾病成了危害人类健康的常见病, 其常见于中老年人, 发病率、致死率和致残率均较高。随着中药产业在我国的蓬勃发展, 对中药有效成分进行活性筛选成为研究热点。西红花苷作为西红花的主要活性成分, 在心血管疾病治疗方面显示出了较好的疗效。

2.1 抗高血压、高血脂作用

Imenshahidi 等^[28]以平均动脉血压 (MABP) 和心率为指标评价西红花苷对正常大鼠和醋酸去氧皮质酮诱导的高血压大鼠的作用, 结果表明西红花苷 (50、100、200 mg/kg) 能够剂量相关性地降低正常大鼠和高血压大鼠的 MABP 和心率。Asdaq 等^[29]研究发现, 高血脂症大鼠连续口服西红花苷 (4.84、9.69、19.38 mg/kg) 5 d 后, 检测血清中的三酰甘油 (TG)、总胆固醇 (TC)、高密度脂蛋白 (HDL)、低密度脂蛋白 (LDL)、天冬氨酸转氨酶 (AST)、丙氨酸转氨酶 (ALT) 和肝脏组织匀浆中的 SOD、

过氧化氢酶 (CAT) 等。结果表明, 西红花苷能够有效地降低血清中的 TG、TC、LDL、AST、ALT、MDA 的含量, 提高肝脏组织中 SOD、CAT、FRAP 活力, 具有较好的降血脂和抗氧化活力。二噻农是一种在农业中应用较为广泛的有机磷杀虫剂, 大量研究表明长期接触二噻农会严重干扰脂质代谢。Lari 等^[30]将 24 只大鼠随机分为对照组、二噻农组和西红花苷组, 分析各组大鼠血液中的 TC、TG 和 LDL。利用 PCR 和免疫印迹试验分析 LDLr 和 ERK1/2 mRNA 的转录水平和 ERK1/2 蛋白的表达水平。研究表明, 长期接触二噻农使血液中的 TC、TG 和 LDL 的浓度显著增加、降低 ERK1/2 蛋白的磷酸化和 LDLr 的转录水平, 而西红花苷 (12.5、25 mg/kg) 腹腔注射给药能够改善二噻农诱导的高脂血症, 增强 LDLr 的转录水平, 使 ERK 活化增强。因此西红花苷可以作为治疗高血脂症的候选药物, 其作用机制可能是通过调节 ERK 通路和 LDLr 的表达而实现的。Sheng 等^[31]通过动物实验研究西红花苷的抗高血脂作用机制, 西红花苷 (25、50、100 mg/kg) 连续口服给药 10 d 显著降低高血脂大鼠血清中 TC、TG、LDL 和 VLDL 的水平, 研究表明西红花苷能够抑制脂质和胆固醇的吸收, 增强脂质和胆固醇的排泄, 但西红花苷的作用机制并不是通过直接抑制胆固醇和脂质在肠道中的吸收, 而是通过选择性的抑制胰脂肪酶的活力。

2.2 抗动脉粥样硬化作用

动脉粥样硬化, 顾名思义由于在动脉内膜积聚的脂质外观成黄色粥样, 因此被称为动脉粥样硬化。其特点是受累动脉的病变从内膜开始, 主要表现为受累动脉内膜脂质沉积, 单核细胞和淋巴细胞浸润及血管平滑肌细胞增生等。Xu 等^[32]在研究西红花苷抗牛主动脉内皮细胞凋亡的作用机制时, 西红花苷 (1、10 $\mu\text{mol/L}$) 预给药 6 h 后用 H_2O_2 诱导内皮细胞凋亡。PCR 检测结果表明, 西红花苷预给药能够改善 H_2O_2 诱导的 Bcl-2/Bax 比率的减少。Xu 等^[32]通过激光共聚焦显微镜观察细胞内 Ca^{2+} 水平时发现, 西红花苷能够剂量相关性地抑制 H_2O_2 诱导细胞内 Ca^{2+} 水平升高。Bcl-2/Bax 比率的升高和细胞内 Ca^{2+} 浓度的降低均能够抑制内皮细胞的凋亡。而内皮细胞的凋亡在动脉粥样硬化的发生和发展过程中起到重要作用, 因此西红花苷具有一定的抗动脉粥样硬化作用。He 等^[33]为了研究西红花苷的抗动脉粥样硬化作用, 分别用鹌鹑、牛主动脉内皮细胞、

腹膜巨噬细胞和血管平滑肌细胞进行实验。通过高脂饮食诱导鹌鹑动脉粥样硬化形成后,西红花苷(25、50、100 mg/kg)口服给药 9 周,HE 染色观察发现,西红花苷对鹌鹑主动脉病理学改变有改善作用。此外,流式实验结果表明,西红花苷(0.01、0.1、1 $\mu\text{mol/L}$)能够抑制氧化修饰的低密度脂蛋白(OX-LDL)诱导的细胞凋亡,对内皮细胞具有保护作用。在对腹膜巨噬细胞的研究中,与 OX-LDL 模型组相比,西红花苷预给药(0.01、0.1、1 $\mu\text{mol/L}$)组降低细胞内胆固醇含量并抑制泡沫细胞的形成。利用流式细胞仪对主动脉平滑肌细胞进行检测时发现,西红花苷(0.01、0.1、1 $\mu\text{mol/L}$)能够影响细胞分裂周期从而抑制平滑肌细胞的增殖。 Ca^{2+} 是一种重要的第二信使,它参与调解许多重要的细胞进程,如细胞增殖和细胞跨膜信号转导等,He 等^[33]研究发现,西红花苷有效抑制 OX-LDL 诱导的平滑肌细胞中 Ca^{2+} 浓度的升高,从而在一定程度上抑制平滑肌细胞的增殖分裂。

2.3 对心脏的保护作用

多柔比星是一种能对心脏产生毒性的抗癌药物。Razmaraii 等^[34]通过超声心动图、心电图、血液动力学研究和组织病理学检查对西红花苷的心脏保护作用进行评价。研究发现多柔比星使大鼠心脏的左心室收缩压、舒张压、射血分数和收缩指数降低,组织病理学也证实了多柔比星对大鼠心肌细胞结构的破坏作用,而西红花苷(20、40 mg/kg)在不影响多柔比星体外抗癌活性的条件下,对多柔比星诱导的心脏损伤和结构改变有显著的改善作用。Razmaraii 等的研究初步证实了西红花苷对大鼠心脏的保护作用,而西红花苷对人心脏是否具有保护作用需要进一步的临床试验。Razavi 等^[35]在研究西红花苷对二噁英诱导的心脏毒性的作用时发现,西红花苷(12.5、25、50 mg/kg)能够使心脏组织中 MDA 水平降低, GSH 水平升高,并通过降低 Bax/Bcl-2 比值、细胞色素 C 的释放和 caspase-3 的活化减弱心肌细胞的凋亡,从而改善心脏的组织病理学损伤。作为一种抗氧化剂,西红花苷显示出了较强的心脏保护作用,其作用机制可能是通过降低脂质过氧化和减弱心肌细胞凋亡而实现的。Goyal 等^[36]研究发现,异丙肾上腺素能够引起心脏功能紊乱,表现为收缩压、舒张压、平均动脉血压和左心室内压最大上升/下降速率降低,左心室舒张压升高,肌酸磷酸激酶(CK-MB)、乳酸脱氢酶(LDH)、

SOD、CAT 活力降低等。而西红花苷(5、10、20 mg/kg)能够显著改善异丙肾上腺素诱导的血液动力学变化和氧化紊乱。因此西红花苷的抗氧化应激作用极有可能是其心脏保护作用的基础。

3 抗肿瘤作用

肿瘤是一类严重危害人类健康的疾病,已成为人类仅次于心血管疾病的第二大死因。化学治疗是肿瘤治疗措施中非常重要并得到快速发展的方法。然而大部分的抗肿瘤药物都存在两个主要的障碍,第一是抗肿瘤药物选择性低,不良反应广泛而严重;第二是肿瘤细胞对化疗不敏感或产生耐药性,降低化疗效果,导致肿瘤复发。因而对天然化合物进行大规模抗肿瘤活性筛选来寻找特异性高、耐药性低的特异性靶向药物母核至关重要。近年大量的药理学研究表明,西红花苷具有较突出的抗肿瘤活性。D'Alessandro 等^[37]研究了西红花苷对 5 种恶性和两种非恶性前列腺癌细胞系的作用,所有细胞用不同浓度的西红花苷(0.1~4 mmol/L)孵育 48 h 后,分别检测细胞周期和凋亡情况。流式结果显示,西红花苷能够降低所有恶性肿瘤细胞系的恶性增殖,大多数细胞停留在 G_0/G_1 期,凋亡细胞数量明显增多。免疫印迹试验结果显示,西红花苷能够使 Bcl-2 表达降低, Bax 表达升高,从而增强肿瘤细胞凋亡,其与流式实验结果相一致。基于上述研究,西红花苷能够抑制肿瘤细胞增殖,阻碍细胞周期进程,诱导前列腺癌细胞凋亡,从而产生预防或治疗前列腺癌的作用。Hoshyar 等^[38]研究发现,西红花苷(0~3.5 mg/mL)对胃腺癌细胞具有剂量-时间相关性的细胞毒性。流式细胞术和免疫印迹试验结果表明,西红花苷能够诱导细胞凋亡,增加 sub- G_1 期细胞数量,活化细胞凋亡蛋白,提高 Bax/Bcl-2 比率。基于上述研究,西红花苷的抗胃癌活性可能与其诱导 AGS 细胞凋亡相关。Aung 等^[39]研究西红花苷对 3 种大肠癌细胞株(HCT-116、SW-480 和 HT-29)的抗增殖作用。研究发现,西红花苷(1.0 mmol/L)在不影响正常细胞的情况下能够显著抑制大肠癌细胞的增殖,且具有浓度相关性。因此西红花苷的抗肿瘤活性可能是通过多条途径而实现的,如抑制肿瘤细胞增殖、诱导癌细胞凋亡等。综上所述,西红花苷可以作为抗肿瘤的候选药物做进一步研究。

4 抗炎、抗氧化应激作用

炎症和氧化应激与许多疾病的病理过程有着密切的联系,已有大量的研究表明,西红花苷具有很

好的抗炎、抗氧化应激能力,因此西红花苷可以通过抑制炎症和氧化应激达到治疗疾病的目的。如 Samarghandian 等^[40]在研究西红花苷对肾脏的保护作用时,利用 ELISA 和 RT-PCR 分别检测了抗氧化酶活性、脂质过氧化、GSH 水平和促炎细胞因子在血清和肾脏组织中表达的变化,研究发现,老年大鼠表现出氧化应激异常和肾脏炎症,西红花苷(10、20、30 mg/kg)腹腔注射给药 4 周后血清肾功能指标、氧化参数、促炎细胞因子水平和炎症基因表达显著降低,因此西红花苷的肾脏保护作用可能是通过抑制氧化应激和炎症的发展而实现的。Jnaneshwari 等^[41]研究发现,Wistar 大鼠腹腔注射环磷酸腺苷升高内源性 ROS,降低还原性谷胱甘肽、总硫醇和抗氧化酶水平。此外,肝和血清中 AST、ALT 以及酸/碱磷酸酶也显著升高。西红花苷(10 mg/kg)口服给药 6 d 后使上述病理学改变几乎恢复至正常水平。炎症细胞因子和酶水平的恢复进一步证实了西红花苷的抗炎抗氧化应激作用是其器官保护作用的基础。

5 保肝利胆作用

代谢主要在肝脏内进行,肝脏中含有大量与代谢相关的酶,加上其血流量大,使之成为最重要的代谢器官。各种诱因均可以导致严重的肝损伤,使其功能发生严重障碍。近年来许多研究表明,西红花苷对肝胆有一定的保护作用。二噻农是农业病虫害防治中使用最广泛的杀虫剂之一,研究表明二噻农有肝毒性。Lari 等^[42]研究了西红花苷对二噻农诱导的大鼠肝脏毒性的作用。研究发现,西红花苷(12.5、25、50 mg/kg)能够抑制二噻农诱导的 caspase 的活化和 Bax/Bcl-2 比率的升高,从而抑制肝细胞的凋亡,对肝脏有一定的保护作用。顺铂是最常见的抗肿瘤药物之一,但是顺铂的肝毒性极大地限制了其应用。Sun 等^[43]研究了西红花苷对顺铂诱导的氧化应激和肝损伤的作用。研究表明,西红花苷(6.25、12.5 mg/kg)通过降低 AST、ALT、MDA 水平、增加 GSH、SOD、CAT 和 GSH-Px 的水平,缓解了顺铂诱导的肝损伤和氧化应激。免疫印迹和免疫印迹试验结果显示,西红花苷降低磷酸化 p38 丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)、肿瘤蛋白 53(p53)和 caspase-3 的水平。以上研究结果表明,西红花苷通过减弱氧化应激并抑制 MAPK、p53 和 caspase-3 的活化,表现出对顺铂诱导的肝损伤的保护作用。Mashmoul 等^[44]在研究西红花苷对高脂饮食诱导的

肥胖大鼠肝组织的作用时发现,西红花苷(40、80 mg/mL)口服给药能够剂量相关性地降低高脂饮食大鼠血液中 AST、ALT、碱性磷酸酶(ALP)、白蛋白水平并改善病理损伤,即显示出对非酒精性脂肪肝和高脂饮食诱导的肝损伤的保护作用。

6 对眼部疾病的影响

青光眼是三大致盲眼病之一,其导致不可逆的视力损伤或失明,大量研究表明,视网膜神经节细胞(RGCs)的凋亡是青光眼的标志,而氧化应激是导致 RGCs 凋亡的主要因素。Lv 等^[45]用 H₂O₂ 建立 RGC-5 细胞氧化应激损伤模型模拟体外青光眼的发生。研究发现,西红花苷(0.1、1 mmol/L)有效抑制 H₂O₂ 诱导的 RGC-5 细胞凋亡,减弱 LDH 的释放并增强细胞活力。此外,西红花苷能够降低 ROS 水平,升高线粒体膜电位,减弱 Bax 和细胞色素 C 的表达,促进 Bal-2 的表达和 NF- κ B 的活化。因而西红花苷可能通过线粒体通路和 NF- κ B 的活化阻碍 H₂O₂ 诱导的 RGCs 的损伤。Qi 等^[46]将 SD 大鼠眼压升高到 110 mmHg(1 mmHg=133 Pa)并保持 60 min 来诱导视网膜缺血/再灌注(IR)损伤模型以此研究西红花苷对 RGCs 细胞的保护作用。与模型组相比,西红花苷组(50 mg/kg)RGCs 存活率增加约 36%,凋亡率减少约 44%。免疫印迹试验和免疫组化分析表明,在诱导视网膜 IR 后,西红花苷在视网膜神经细胞层激活 PI3K/ATK 通路。为了明确 PI3K/AKT 通路在西红花苷抑制 RGCs 细胞凋亡中的作用,向 SD 大鼠玻璃体内注射 LY294002(PI3K 抑制剂),阻断了西红花苷对 RGCs 凋亡的保护作用,因此西红花苷可能通过激活 PI3K/AKT 信号通路来预防视网膜 IR 诱导的 RGCs 凋亡。Chen 等^[47]研究西红花苷(50 mg/kg)在视网膜缺血再灌注损伤中的抗氧化作用和 ERK 信号通路的变化。HE 染色结果表明,西红花苷显著抑制视网膜厚度的降低和 RGCs 细胞的减少。免疫印迹试验和免疫组化结果显示,西红花苷能够降低 caspase-3 和 p-ERK 蛋白的表达。此外,西红花苷也能够增强 GSH 水平,提高 SOD 活力并降低 ROS 和 MDA 水平,因此西红花苷的视网膜保护作用可能与其抗氧化和抗凋亡活性相关。

7 抗糖尿病作用

糖尿病是由遗传和环境等因素引起的胰岛素绝对或相对不足,引起糖、脂肪、蛋白质代谢异常,以慢性高血糖为主要表现的一组临床综合征。临床

上主要表现为多饮、多食、多尿、高血糖和糖尿等。随着糖尿病病程的延长极易引起各种并发症,如糖尿病足、糖尿病视网膜病变等。糖尿病的发病率随着人民生活水平的提高、人口老龄化等呈逐渐升高的趋势,已成为许多国家发病率和死亡率较高的疾病之一。目前,糖尿病的治疗主要以皮下注射胰岛素和口服降血糖药为主,由于患者对皮下注射胰岛素的依从性较低,研制和开发新的口服降糖药物对糖尿病的治疗至关重要。Shirali 等^[48]在研究西红花苷对链脲佐菌素诱导的2型糖尿病大鼠的作用时发现,西红花苷(50、100 mg/kg)腹腔注射给药5个月,与模型组相比,西红花苷组糖尿病大鼠体质明显升高,毛色更加洁白光亮。收集血样和尿样进行检测发现,西红花苷显著降低糖尿病大鼠血清中葡萄糖、晚期糖基化终产物(AGEs)、TG、TC、LDL和糖化血红蛋白(HbA1c)水平,改善胰岛素抵抗。西红花苷是自然界唯一的水溶性类胡萝卜素成分,早有研究表明其具有很强的抗炎和抗氧化能力。Hazman 等^[49]研究发现,西红花苷(150 mg/kg)能够抑制糖尿病大鼠血清和胰腺组织中肿瘤坏死因子 α (TNF- α)和白介素-1 β (IL-1 β)水平的升高,从而推测西红花苷对糖尿病症状的改善作用可能与其抗炎抗氧化活性相关。因此西红花苷可以作为口服降糖药的候选药物进行进一步的临床研究。

8 减肥瘦身、美白作用

肥胖是一种慢性疾病,现如今肥胖已成为全球性问题。世界卫生组织(WHO)将体质指数(BMI) >30 定义为肥胖,将 $25<BMI<30$ 定义为超质量。体质质量超标极可能导致代谢性疾病的发生,如2型糖尿病、高血压、高血脂等。研究人员一直在不断努力以期解决肥胖的烦恼。目前市场上的减肥药大致分为两种,一种通过抑制胰脂肪酶的活性从而减少肠道对脂肪的吸收,另一种则是通过抑制人的食欲达到减少进食的效果。但是减肥药价格昂贵并且副作用明显,严重影响身体健康,因此从植物中寻找天然先导化合物来治疗肥胖备受关注。Mashmoul 等^[50]在论述西红花苷的抗氧化作用时提出,西红花苷可能通过降低血液中的葡萄糖、TG和LDL水平,增加能量消耗和脂肪燃烧从而降低体质质量。此外西红花苷还能够抑制与脂肪代谢相关的酶活性,如胰脂肪酶、脂蛋白脂肪酶等。大量的研究表明,肥胖与炎症相关,氧化应激能够诱导炎症的产生从而引起肥胖,因此西红花苷的减肥作用可能与其抗炎抗

氧化应激作用相关。白皙透亮的皮肤是女人永恒的追求,近年随着人们保健意识的提高,纯天然无化学添加的护肤产品备受广大消费者的喜爱。由于西红花水溶液具有亮丽的黄色和独特的香味广泛应用于化妆品行业。李浩等^[51]在制作玫瑰面膜时加入西红花苷,面膜的美白、保湿、抗皱效果大幅度提高。

9 毒性作用

长期以来,西红花苷以其独特的优势广泛应用于食品、药品、化妆品等领域。因此,对西红花苷进行毒性评价以保证食品药品安全是十分必要的。Wang 等^[52]研究发现,长期大剂量服用西红花苷(100 mg/kg)能够引起可逆性的肝脏色素沉着和酶活力改变,但这种改变比较轻微而且能够恢复。西红花苷虽有一定的毒性,但即使大剂量服用其毒性也非常低不会给人体带来器质性的损害。Hossein-zadeh 等^[53]的研究也同样表明,西红花苷在15、45、90、180 mg/kg、3 g/kg给药剂量下对器官均没有损伤。因此,西红花苷作为药用或食品添加剂是比较安全的。

10 其他

此外,还发现西红花苷具有促生殖^[54]、抑制血小板聚集^[55]、抗结石^[56]、抗过敏^[57]、抗蛇毒^[58]、镇痛^[59]和治疗哮喘^[60]、白血病^[61]、胃溃疡^[62]等作用。

11 结语

现代研究表明西红花苷具有广泛的药理活性及经济价值,具有较好的开发利用前景,但西红花苷的主要源头植物价格昂贵,一定程度上限制了西红花苷的研究和大规模应用。本文根据现有文献报道,发现除西红花与栀子外,密蒙花、夜花等药用植物中西红花苷的含量也较高,特别是密蒙花,广泛分布在我国贵州、四川、云南等地,药物资源十分丰富,且价格较低,可以作为西红花苷类成分的资源植物。

目前西红花苷在临床上已经用于心血管系统疾病和肝脏疾病的治疗,如西红花总苷片等,此外如四季三黄片、红花益气养血胶囊、珍龙醒脑胶囊和虫草保元胶囊等药品中也含有西红花苷类成分。西红花苷虽药理活性广泛,药用潜力巨大,但由于西红花苷稳定性较差,容易受温度、光照、pH值的影响而不稳定,在很大程度上制约其在临床上的应用和相关制剂的开发利用。因此如何将西红花苷制成稳定的药物制剂,充分发挥其药理活性将是未来较长时间里西红花苷的研究方向之一。

参考文献

- [1] Alavizadeh S H, Hosseinzadeh H. Bioactivity assessment and toxicity of crocin: a comprehensive review [J]. *Food Chem Toxicol*, 2014, 64: 65-80.
- [2] 钱 勇, 许纪锋, 诸 晨, 等. 西红花中西红花苷 I 和苷 II 的含量测定 [J]. 食品安全质量检测学报, 2015, 6(7): 2822-2827.
- [3] 宋家玲. 山桅花化学成分研究和山桅花石油醚部位脂肪酸的 GC-MS 分析 [D]. 兰州: 兰州大学, 2013.
- [4] 刘素娟, 张现涛, 王文明, 等. 水栀子化学成分的研究 [J]. 中草药, 2012, 43(2): 238-241.
- [5] 石 璐, 谢国勇, 王 飒, 等. 密蒙花的药学研究进展 [J]. 中国野生植物资源, 2016, 35(3): 34-40.
- [6] 杨再波, 贺银菊, 刘康莲, 等. 黄饭花化学成分及其药理作用研究进展 [J]. 江苏农业科学, 2015, 43(2): 1-3.
- [7] Pawar N D, Panchal S S, Kumaravelu J, et al. Crocin rich extract of *nyctanthes arbortristis* flower calyx induces anti-angiogenic activity [J]. *J Nat Prod*, 2016, 6(1): 40-48.
- [8] Tang Y, Lou Z, Yang L, et al. Screening of antimicrobial compounds against salmonellaty phimurium from burdock (*Arctium lappa*) leaf based [J]. *Eur Food Res Technol*, 2015, 240(6): 1203-1209.
- [9] 杨新洲, 唐春萍, 柯昌强, 等. 蔓生百部的化学成分研究 [J]. 天然产物研究与开发, 2008, 20(3): 399-402.
- [10] Patel N K, Bhutani K K. Suppressive effects of *Mimosa Pudica* (L.) constituents on the production of LPS-induced pro-inflammatory mediators [J]. *Excli J*, 2014, 13: 1011-1021.
- [11] 何 兵, 田 吉, 李春红, 等. 不同成熟期和不同部位栀子中 4 种主要活性成分的含量变化 [J]. 药物分析杂志, 2010, 30(5): 801-805.
- [12] Morelli S, Salerno S, Piscioneri A, et al. Neuronal membrane bioreactor as a tool for testing crocin neuroprotective effect in Alzheimer's disease [J]. *Chem Eng J*, 2016, 305(1): 69-78.
- [13] Naghizadeh B, Mansouri M T, Ghorbanzadeh B, et al. Protective effects of oral crocin against intracerebroventricular streptozotocin-induced spatial memory deficit and oxidative stress in rats [J]. *Phytomedicine*, 2013, 20(6): 537-542.
- [14] Mehri S, Abnous K, Mousavi S H, et al. Neuroprotective effect of crocin on acrylamide-induced cytotoxicity in PC12 cells [J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2012, 32(2): 227-235.
- [15] Rao S V, Muralidhara, Yeniseti S C, et al. Evidence of neuroprotective effects of saffron and crocin in a *Drosophila* model of parkinsonism [J]. *Neurotoxicology*, 2016, 52: 230-242.
- [16] Georgiadou G, Tarantilis P A, Pitsikas N. Effects of the active constituents of *Crocus Sativus* L., crocins, in an animal model of obsessive-compulsive disorder [J]. *Neurosci Lett*, 2012, 528(1): 27-30.
- [17] Talaei A, Hassanpour Moghadam M, Sajadi Tabassi S A, et al. Crocin, the main active saffron constituent, as an adjunctive treatment in major depressive disorder: a randomized, double-blind, placebo controlled, pilot clinical trial [J]. *J Affect Disord*, 2015, 174: 51-56.
- [18] Vahdati Hassani F, Naseri V, Razavi B M, et al. Antidepressant effects of crocin and its effects on transcript and protein levels of CREB, BDNF, and VGF in rat hippocampus [J]. *Daru*, 2014, 22(1): 16.
- [19] Halataei BA, Khosravi M, Arbabian S, et al. Saffron (*Crocus sativus*) aqueous extract and its constituent crocin reduces stress-induced anorexia in mice [J]. *Phytother Res*, 2011, 25(12): 1833-1838.
- [20] 常 琳. 中国癫痫流行病学调查研究进展 [J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2012, 39(2): 161-164.
- [21] Tamaddonfard E, Hamzeh Gooshchi N, Seiednejad-Yamchi S. Central effect of crocin on penicillin induced epileptiform activity in rats [J]. *Pharmacol Rep*, 2012, 64(1): 94-101.
- [22] Mazumder A G, Sharma P, Patial V, et al. Crocin attenuates kindling development and associated cognitive impairments in mice via inhibiting reactive oxygen species-mediated NF- κ B activation [J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2016, 120(5): 426-433.
- [23] Masaki M, Aritake K, Tanaka H, et al. Crocin promotes non-rapid eye movement sleep in mice [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2012, 56(2): 304-308.
- [24] 曲卫敏, 里出良博, 黄志力. 藏红花素在制备催眠类药物中的用途 [P]. 中国: 101791314, 2010-08-04.
- [25] Hosseinzadeh H, Sadeghnia H R, Ghaeni F A, et al. Effects of saffron (*Crocus sativus* L.) and its active constituent, crocin, on recognition and spatial memory after chronic cerebral hypoperfusion in rats [J]. *Phytother Res*, 2012, 26(3): 381-386.
- [26] Pitsikas N, Zisopoulou S, Kanakis P A, et al. Effects of the active constituents of *Crocus sativus* L., crocins on recognition and spatial rats' memory [J]. *Behav Brain Res*, 2007, 183(2): 141-146.
- [27] 张晓岩, 喻 静, 张先钧, 等. 西红花苷-1 对急性低氧条件下大鼠学习记忆及海马 SIRT1 表达的影响 [J]. 中草药, 2013, 44(10): 1314-1317.
- [28] Imenshahidi M, Hosseinzadeh H, Javdpour Y. Hypotensive effect of aqueous saffron extract (*Crocus sativus* L.) and its constituents, safranal and crocin, in normotensive and hypertensive rats [J]. *Phytother Res*, 2010, 24(7): 990-994.

- [29] Asdaq S M, Inamdar M N. Potential of *Crocus sativus* (saffron) and its constituent, crocin, as hypolipidemic and antioxidant in rats [J]. *Appl Biochem Biotechnol*, 2010, 162(2): 358-372.
- [30] Lari P, Rashedinia M, Abnous K, *et al.* Crocin improves lipid dysregulation in subacute diazinon exposure through ERK1/2 pathway in rat liver [J]. *Drug Res (Stuttg)*, 2013, 64(6): 301-305.
- [31] Sheng L, Qian Z, Zheng S, *et al.* Mechanism of hypolipidemic effect of crocin in rats: crocin inhibits pancreatic lipase [J]. *Eur J Pharmacol*, 2006, 543(1/3): 116-122.
- [32] Xu G, Gong Z, Yu W, *et al.* Increased expression ratio of Bcl-2/Bax is associated with crocin-mediated apoptosis in bovine aortic endothelial cells [J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2007, 100(1): 31-35.
- [33] He S Y, Qian Z Y, Tang F T, *et al.* Effect of crocin on experimental atherosclerosis in quails and its mechanisms [J]. *Life Sci*, 2005, 77(8): 907-921.
- [34] Razmaraii N, Babaei H, Mohajjel Nayebi A, *et al.* Crocin treatment prevents doxorubicin-induced cardiotoxicity in rats [J]. *Life Sci*, 2016, 157: 145-151.
- [35] Razavi B M, Hosseinzadeh H, Movassaghi A R, *et al.* Protective effect of crocin on diazinon induced cardiotoxicity in rats in subchronic exposure [J]. *Chem Biol Interact*, 2013, 203(3): 547-555.
- [36] Goyal S N, Arora S, Sharma A K, *et al.* Preventive effect of crocin of *Crocus sativus* on hemodynamic, biochemical, histopathological and ultrastructural alterations in isoproterenol induced cardiotoxicity in rats [J]. *Phytomedicine*, 2010, 17(3/4): 227-232.
- [37] D'Alessandro A M, Mancini A, Lizzi A R, *et al.* Crocus sativus stigma extract and its major constituent crocin possess significant antiproliferative properties against human prostate cancer [J]. *Nutr Cancer*, 2013, 65(6): 930-942.
- [38] Hoshyar R, Bathaie S Z, Sadeghizadeh M. Crocin triggers the apoptosis through increasing the Bax/Bcl-2 ratio and caspase activation in human gastric adenocarcinoma, AGS, cells [J]. *DNA Cell Biol*, 2013, 32(2): 50-57.
- [39] Aung H H, Wang C Z, Ni M, *et al.* Crocin from *Crocus sativus* possesses significant anti-proliferation effects on human colorectal cancer cells [J]. *Exp Oncol*, 2007, 29(3): 175-180.
- [40] Samarghandian S, Azimi-Nezhad M, Borji A, *et al.* Effect of crocin on aged rat kidney through inhibition of oxidative stress and proinflammatory state [J]. *Phytother Res*, 2016, 30(8): 1345-1353.
- [41] Jnaneshwari S, Hemshekhar M, Santhosh M S, *et al.* Crocin, a dietary colorant, mitigates cyclophosphamide-induced organ toxicity by modulating antioxidant status and inflammatory cytokines [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2013, 65(4): 604-614.
- [42] Lari P, Abnous K, Imenshahidi M, *et al.* Evaluation of diazinon-induced hepatotoxicity and protective effects of crocin [J]. *Toxicol Ind Health*, 2015, 31(4): 367-376.
- [43] Sun Y, Yang J, Wang L Z, *et al.* Crocin attenuates cisplatin-induced liver injury in the mice [J]. *Hum Exp Toxicol*, 2014, 33(8): 855-862.
- [44] Mashmoul M, Azrina A, Mohtarrudin N, *et al.* Protective effects of saffron extract and crocin supplementation on fatty liver tissue of high-fat diet-induced obese rats [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2016, 16(1): 401.
- [45] Lv B, Chen T, Xu Z, *et al.* Crocin protects retinal ganglion cells against H₂O₂-induced damage through the mitochondrial pathway and activation of NF-κB [J]. *Int J Mol Med*, 2016, 37(1): 225-232.
- [46] Qi Y, Chen L, Zhang L, *et al.* Crocin prevents retinal ischaemia/reperfusion injury-induced apoptosis in retinal ganglion cells through the PI3K/AKT signalling pathway [J]. *Exp Eye Res*, 2013, 107: 44-51.
- [47] Chen L, Qi Y, Yang X. Neuroprotective effects of crocin against oxidative stress induced by ischemia/reperfusion injury in rat retina [J]. *Ophthalmic Res*, 2015, 54(3): 157-168.
- [48] Shirali S, Zahra B S, Nakhjavani M. Effect of crocin on the insulin resistance and lipid profile of streptozotocin-induced diabetic rats [J]. *Phytother Res*, 2013, 27(7): 1042-1047.
- [49] Hazman Ö, Aksoy L, Büyükben A. Effects of crocin on experimental obesity and type-2 diabetes [J]. *Turkish J Med Sci*, 2016, 46(5): 1593-1602.
- [50] Mashmoul M, Azlan A, Khaza'ai H, *et al.* Saffron: a natural potent antioxidant as a promising anti-obesity drug [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2013, 2(4): 293-308.
- [51] 李 浩, 李 珂. 一种自制玫瑰面膜 [P]. 中国: 103446019, 2013-12-18.
- [52] Wang C J, Hwang L S, Lin J K. Reversible hepatic black pigmentation and enzyme alteration induced by prolonged feeding of high dose of crocin dyes in rats [J]. *Proc Natl Sci Counc Repub China B*, 1984, 8(3): 246-253.
- [53] Hosseinzadeh H, Shariaty V M, Sameni A K, *et al.* Acute and sub-acute toxicity of crocin, a constituent of *Crocus sativus* L (saffron), in mice and rats [J]. *Pharmacology*, 2010, 2(1): 943-951.
- [54] Hosseinzadeh H, Ziaee T, Sadeghi A. The effect of saffron, *Crocus sativus* stigma, extract and its

- constituents, safranal and crocin on sexual behaviors in normal male rats [J]. *Phytomedicine*, 2008, 15(6/7): 491-495.
- [55] Thushara R M, Hemshekhar M, Santhosh M S, *et al.* Crocin, a dietary additive protects platelets from oxidative stress-induced apoptosis and inhibits platelet aggregation [J]. *Mol Cell Biochem*, 2013, 373(1/2): 73-83.
- [56] Ghaeni F A, Amin B, Hariri A T, *et al.* Antilithiatic effects of crocin on ethylene glycol-induced lithiasis in rats [J]. *Urolithiasis*, 2014, 42(6): 549-558.
- [57] Tamaddonfard E, Farshid A A, Hosseini L. Crocin alleviates the local paw edema induced by histamine in rats [J]. *Avicenna J Phytomed*, 2012, 2(2): 97-104.
- [58] Sebastin M S, Hemshekhar M, Thushara R M, *et al.* Vipera russelli venom-induced oxidative stress and hematological alterations: amelioration by crocin a dietary colorant [J]. *Cell Biochem Funct*, 2013, 31(1): 41-50.
- [59] Karami M, Bathaie S Z, Tiraihi T, *et al.* Crocin improved locomotor function and mechanical behavior in the rat model of contused spinal cord injury through decreasing calcitonin gene related peptide (CGRP) [J]. *Phytomedicine*, 2013, 21(1): 62-67.
- [60] Xiong Y, Wang J, Yu H, *et al.* Anti-asthma potential of crocin and its effect on MAPK signaling pathway in a murine model of allergic airway disease [J]. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2015, 37(3): 236.
- [61] Sun Y, Wang Z, Wang L, *et al.* The effect and mechanisms of proliferative inhibition of crocin on human leukaemia jurkat cells [J]. *West Indian Med J*, 2015, 64(5): 473-479.
- [62] Mard S A, Pipelzadeh M H, Teimoori A, *et al.* Protective activity of crocin against indomethacin-induced gastric lesions in rats [J]. *J Nat Med*, 2016, 70(1): 62-74.