

参丹芎注射液的安全性试验研究

吴虓飞, 金翠英, 田悦, 胡宇驰

北京市药品检验所 药物安全评价中心, 北京 100035

摘要:目的 观察参丹芎注射液是否具有血管刺激性、溶血和过敏反应。方法 家兔耳缘 iv 给予参丹芎注射液 8 mL/kg, 每天给药 1 次, 连续给药 5 d, 停药 48 h 后对注射部位进行病理组织学检查; 0.1~0.5 mL 参丹芎注射液在 4.5~4.9 mL 兔红细胞混悬液中放置 0.25~3 h, 观察对兔红细胞悬液的溶血及有无红细胞凝聚作用; 豚鼠隔日 ip 给予 0.5 mL 参丹芎注射液, 连续注射 3 次, 分别于末次致敏后第 14 和 21 天 iv 给予 1.0 mL 参丹芎注射液进行激发, 观察豚鼠 30 min 内是否出现过敏反应。结果 参丹芎注射液对家兔耳缘静脉血管内皮没有损伤和刺激作用; 兔红细胞溶血和凝聚作用阴性; 豚鼠全身主动过敏反应阴性。结论 参丹芎注射液无血管刺激性、体外溶血性和全身主动过敏性反应。

关键词: 参丹芎注射液; 血管刺激; 溶血; 全身主动过敏; 安全性试验

中图分类号: R965.3 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2012)02-0103-03

Safety evaluation of Shendanxiong Injection

WU Xiao-fei, JIN Cui-ying, TIAN Yue, HU Yu-chi

Department of Drug Safety Evaluation Center, Beijing Institute for Drug Control, Beijing 100035, China

Abstract: Objective To observe whether Shendanxiong Injection (SI) has vascular stimulation, hemolysis, and sensitization. **Methods** Rabbits were iv administrated with SI (8 mL/kg, once daily continuously for 5 d), and histopathologic examination of injection site was carried out after 48 h of drug withdrawal. SI (0.1—0.5 mL) was placed in rabbit erythrocyte (4.5—4.9 mL) *in vitro* for 0.25—3 h, and hemolysis and agglutination of rabbit erythrocyte were observed. Guinea pigs were ip administrated with SI (0.5 mL) every other day for three times successively, and on Day 14 and 21 after the last sensitization 1.0 mL of SI was iv administrated to arouse the reaction. **Results** It showed that SI had no vascular irritation or injury effect on rabbit vascular endothelial cells, and no evidence of hemolysis and aggregation on rabbit erythrocyte *in vitro* or allergic reaction on guinea pig *in vivo* were observed. **Conclusion** There is no vascular stimulation on rabbit vascular endothelial cells, no sensitization on guinea pig *in vivo*, or no hemolysis or agglutination on rabbit red blood cells *in vitro*.

Key words: Shendanxiong Injection (SI); stimulation of vascular; hemolysis; active systemic anaphylaxis; safety experiment

缺血性脑卒中是危害人类生命和健康最危险的疾病之一, 缺血性脑血管疾病的死亡率已位于全部疾病死因的第一位。目前临床用药上, 还没有一种抗脑缺血的特效药。参丹芎注射液是一类复方中药注射液, 具有活血化瘀和益气活血的功效, 由北京因科瑞斯医药科技有限公司研制开发, 按照新的《中药、天然药物注射剂基本技术要求》, 采用先进技术, 克服传统工艺和制剂的缺陷, 提高了制剂的质量和安全性, 填补了益气活血类中药注射液在缺血性脑血管病上的临床应用空白。本研究按照国家食品药品监督管理局注射剂研制指导原则有关安全性试验项目要求进行了血管刺激、溶血、过敏试验的安全

性评价, 为临床应用提供了试验依据。

1 材料

1.1 药品

参丹芎注射液 (批号 NGT-1001-G, 北京因科瑞斯医药科技有限公司), 0.9%氯化钠注射液 (国药准字 H13023200, 石家庄四药有限公司), 水合氯醛 (批号 20090922, 国药集团化学试剂有限公司), 牛血清白蛋白 (批号 20091010, 国药集团化学试剂有限公司)。

1.2 动物

大耳白家兔, 体质量 2.0~3.0 kg, 雌雄兼有, 合格证号 SCXK (京) 2010-0002; Hartley 豚鼠, 体

收稿日期: 2011-12-08

基金项目: 国家创新药物资助项目 (2009ZX09103-445)

作者简介: 吴虓飞, 药理毒理学博士, 主管药师, 主要从事药理研究和中药、生物制品的安全性评价工作。E-mail: xfwuchina@gmail.com

质量 300~350 g, 雌雄各半, 合格证号 SCXK(京)2006-0009; ICR 小鼠, 体质量 18~20 g, 雌雄各半, 合格证号 SCXK(京)2006-0009; 实验动物均由北京维通利华实验动物技术有限公司提供。

2 实验方法^[1-3]

2.1 家兔血管刺激性试验

取健康家兔 3 只, 右侧耳缘静脉以无菌操作方法注射参丹芎注射液原液, 8 mL/kg, 采用自身对照, 左侧耳缘 iv 给予等体积 0.9%氯化钠注射液, 1 次/d, 连续给药 5 d。末次给药后 48 h, 肉眼观察注射部位有无红肿、充血等刺激现象, 然后处死动物, 以耳缘静脉注射点至向心方向, 连续取 3 段 1 cm 血管连同周围组织, 4%中性甲醛溶液固定, 常规脱水, 石蜡包埋, 切 5 μm 薄片, HE 染色, 光镜下做病理组织学检查, 另一侧阴性对照血管也同法处理。

2.2 体外溶血试验

取健康家兔 1 只, 心脏取血约 30 mL, 置含玻璃珠的三角瓶中振摇 5 min, 除去纤维蛋白, 使成脱纤血液。将脱纤血液移入刻度离心管内, 加入生理盐水轻轻摇匀后 1 500 r/min 离心 15 min, 弃去上清液, 再加生理盐水混匀离心, 重复 2~3 次, 至上清液不显红色为止, 取所得红细胞按其容积用生理盐水稀释成 2%混悬液备用。取洁净试管, 按照表 1 依次加入不同体积的参丹芎注射液原液, 每个浓度平行 2 管, 同时设阴性对照(生理盐水)、阳性对照(纯化水)和参丹芎注射液对照(不加红细胞悬液)。全部加好后, 混匀, 立即将试管置 37 °C 水浴中进行温育, 开始每隔 15 min 观察 1 次, 1 h 后每隔 1 h 观察 1 次, 共观察 3 h。

2.3 豚鼠全身主动过敏试验

取 36 只健康豚鼠, 雌雄各半, 按体质量随机分为 3 组: 阴性对照(9 mg/mL 氯化钠注射液)组、阳性对照(10 mg/mL 牛血清白蛋白)组、参丹芎注射液(原液)组, 致敏和激发剂量分别为 0.5、1.0 mL/只, 末次致敏后 14 和 21 天动物数量均为雌雄各 3 只。各组豚鼠隔日 ip 给予参丹芎注射液原液, 共致敏 3 次。然后每组豚鼠分成两批, 分别于末次给药后 14 和 21 天 iv 给予参丹芎注射液原液进行激发, 观察豚鼠在激发后 30 min 内有无以下级数过敏反应: 0、正常; 1、躁动; 2、竖毛; 3、颤抖; 4、搔鼻; 5、喷嚏; 6、咳嗽; 7、呼吸急促; 8、排尿; 9、排粪; 10、流泪; 11、呼吸困难; 12、哮喘音; 13、紫癜; 14、步态不稳; 15、跳跃; 16、喘息;

表 1 参丹芎注射液的溶血性试验

试管	2%红细胞混悬液/mL	生理盐水/mL	参丹芎注射液/mL	纯化水/mL
1	2.5	2	0.5	—
2	2.5	2.1	0.4	—
3	2.5	2.2	0.3	—
4	2.5	2.3	0.2	—
5	2.5	2.4	0.1	—
6	2.5	2.5	—	—
7	2.5	—	—	2.5
8	—	4.5	0.5	—
9	—	4.6	0.4	—
10	—	4.7	0.3	—
11	—	4.8	0.2	—
12	—	4.9	0.1	—

17、痉挛; 18、旋转; 19、潮式呼吸; 20、死亡。

3 结果

3.1 家兔血管刺激性试验

家兔右侧耳缘静脉注射参丹芎注射液原液 8 mL/kg, 1 次/d, 连续给药 5 d, 停药 48 h 后注射部位均未见红肿、充血、硬结等刺激现象。病理组织学检查结果显示, 参丹芎注射液给药组和氯化钠注射液对照组家兔耳缘静脉注射部位血管结构完整, 血管及周围组织无出血灶和坏死, 血管内皮细胞无肿胀、变性、坏死, 管壁无炎细胞浸润, 管腔内无血栓形成。

3.2 体外溶血性试验

在 1~5 号管中加入参丹芎注射液原液, 分别为 0.5、0.4、0.3、0.2、0.1 mL, 于 37 °C 水浴中温育 3 h, 未见有溶血和凝集反应, 上层液体均无色澄明, 且红细胞全部下沉, 经振摇后红细胞能均匀分散。所用评价标准为, 全溶血: 溶液澄明呈红色, 管底无细胞残留; 部分溶血: 溶液澄明呈红色或棕色, 管底有少量红细胞残留; 无溶血: 红细胞全部下沉, 上层液体无色澄明; 凝集: 虽不溶血, 但出现红细胞凝集, 振摇后不能分散。

3.3 豚鼠全身主动过敏试验

豚鼠隔日 3 次 ip 给予参丹芎注射液原液致敏后, 于末次致敏后 14 和 21 天静脉激发, 注射后豚鼠活动正常, 均未出现 1~20 级过敏反应症状, 过敏反应呈阴性。阳性对照组豚鼠出现搔鼻、紫癜、痉挛、休克死亡等过敏症状, 过敏反应呈极强阳性。

4 讨论

参丹芍注射液是一种新型抗缺血性脑卒中的复方中药注射液,具有活血化瘀和益气活血等功效,本研究通过对参丹芍注射液进行安全性评价,为其临床用药安全提供实验依据。在本实验条件下,参丹芍注射液对家兔耳缘静脉血管壁无刺激性、对兔红细胞无体外溶血和凝集作用、对豚鼠无全身主动过敏反应。由此可见,该药在本实验条件下,符合中药注射液的安全性要求,值得临床上进一步推广

应用。

参考文献

- [1] 王治乔,袁伯俊. 新药临床前安全性评价与实践 [M]. 军事医学科学出版社, 1997.
- [2] 国家食品药品监督管理局. 药物研究技术指导原则 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2005.
- [3] 刘朝阳,杜庆成,张俊英,等. 阿替洛尔注射液对血管刺激、溶血和过敏的实验研究 [J]. 中国新药与临床杂志, 2004, 23(3): 133-135.

FDA 专家组支持硫酸长春新碱脂质体注射液用于成人急性淋巴细胞白血病的治疗

FDA 肿瘤药物咨询委员会以 7:4 的表决结果(两名专家弃权)通过了硫酸长春新碱脂质体注射液(Marqibo)用于治疗一种罕见的成人急性淋巴细胞白血病(ALL)。对于病情两次以上复发或是之前至少两种其他抗白血病药治疗失败且费城染色体为阴性 Ph(-)的 ALL 患者而言,应用 Marqibo 治疗的获益大于风险。

成人 ALL 是最罕见的癌症之一,在美国每年约有 2000 例患者被确诊。在这些患者中,1 400 例为 Ph(-) ALL。全部复发性 Ph(-)成人 ALL 患者的 5 年生存率只有 7%。目前尚无 FDA 批准的用于这一特殊患者群体的药物。

目前,长春新碱用于多药化疗。Talon 制药公司试图获得将 Marqibo 作为单一疗法注射剂的批准。而通过注射给药,意味着患者不必花时间在医院接受多药化疗。Talon 制药对 65 例既往两次以上抗白血病治疗失败的 Ph(-) ALL 患者所进行的单组、开放标签、剂量递增 II 期试验显示,65 例患者中有 10 例(15.4%)达到完全缓解,这些患者的中位缓解期持续 28 d。

虽然结果数据欠佳,尤其是仅有 5 例患者存活超过一年,但 Talon 制药公司称,在之前尝试了一两次治疗之后,患者的存活期通常不会超过 3 个月,而第三或第四次复发的患者的生存期一般只有几周。因此,关于该药是否显示出比多药化疗制剂更好的效果尚存在争论。

试验中,接受 Marqibo 治疗患者报告的不良事件包括:便秘、周围神经病变、恶心、感觉减退、感觉异常、中性粒细胞减少、疲劳、贫血、血小板减少和腹痛。

在治疗期间,超过 3/4 的患者报告了严重的不良事件,通常是神经病变。但约 80%的患者存在接受早期多药化疗(其中包括长春新碱)治疗时所残留的长春新碱相关性神经病变。大部分专家小组成员认为该药的毒性可能比多药化疗药物的毒性小。

FDA 尚未对咨询委员会的建议表态。如果 FDA 批准硫酸长春新碱脂质体注射液,Talon 将需要进行一项 III 期试验对该药与多药化疗药物进行比较测试,此项试验需要至少 348 例新确诊的 ALL 老年患者。

(本刊讯)