

含对乙酰氨基酚的感冒药及柴苓清宁胶囊单次给药对小鼠肝毒性“量-时-毒”关系研究

高静飞, 安祥, 孙洁雨, 伍筱玫, 费祥, 王紫怡, 张书印, 叶文娟, 刘漫漫, 丁选胜*

中国药科大学 基础医学与临床药学院, 江苏 南京 210009

摘要: 目的 研究对乙酰氨基酚片、复方氨酚烷胺片、美扑伪麻片及柴苓清宁胶囊单次给药致小鼠肝毒性的“时-毒”“量-毒”关系。方法 在肝毒性“时-毒”关系研究中, 昆明种小鼠随机分为对照组、对乙酰氨基酚片组、复方氨酚烷胺片组、美扑伪麻片组、柴苓清宁胶囊组, 各给药组根据给药后取血时间随机分为给药后 1、2、4、8、12、24、48、72、96 h 9 个亚组, 3 种西药给药剂量均为 425.98 mg/kg (以对乙酰氨基酚水平换算), 柴苓清宁胶囊给药剂量为 3 680.50 mg/kg; 在肝毒性“量-毒”关系研究中, 昆明种小鼠随机分为对照组, 对乙酰氨基酚片、复方氨酚烷胺片、美扑伪麻片、柴苓清宁胶囊高、中、低剂量组, 3 种西药高、中、低剂量分别为 266.24、425.98、681.57 mg/kg, 柴苓清宁胶囊高、中、低剂量分别为 1 437.70、2 300.31、3 680.50 mg/kg, 每组 10 只, 雌雄各半, 于给药后 12 h 取血。给药后观察动物一般状况; 在相应时间点取血及脏器, 检测血清丙氨酸转氨酶 (ALT)、天冬氨酸转氨酶 (AST) 和碱性磷酸酶 (ALP) 水平, 计算肝脏、脾脏和胸腺脏器系数。结果 与对照组比较, 单次 ig 柴苓清宁胶囊 1 437.70~3 680.50 mg/kg 后, 小鼠一般状况、血清 ALT、AST、ALP 水平和脏器系数均无明显变化。与对照组比较, 单次 ig 对乙酰氨基酚片、复方氨酚烷胺片、美扑伪麻片 425.98 mg/kg 后, 随给药后时间延长, 小鼠出现怠动、毛色不华等毒性症状, 12 h 最为明显, 24~72 h 消失; 血清 ALT、AST 和 ALP 水平不同程度增加, 均在给药后 12 h 达到高峰, 毒性持续时间分别约达 72、24 和 24 h; 肝脏、脾脏、胸腺脏器系数均无明显变化。与对照组比较, 单次 ig 3 种西药 266.24 mg/kg 后, 小鼠一般状况、血清 ALT、AST、ALP 和脏器系数均无明显变化; 3 种西药 425.98 和 681.57 mg/kg 剂量组血清 ALT、AST 和 ALP 水平显著升高, 且呈剂量相关性; 681.57 mg/kg 剂量可导致肝脏脏器系数明显升高, 脾脏、胸腺脏器系数无明显变化。结论 单次 ig 柴苓清宁胶囊 3 680.50 mg/kg 对小鼠不造成肝损害; 大剂量对乙酰氨基酚片、复方氨酚烷胺片和美扑伪麻片均可对小鼠造成一定的急性肝损伤, 且肝损伤均呈现一定的“时-毒”和“量-毒”关系。

关键词: 对乙酰氨基酚片/复方氨酚烷胺片/美扑伪麻片/柴苓清宁胶囊; 单次给药; 肝毒性; “量-时-毒”关系

中图分类号: R965 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2017)04-0479-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2017.04.008

Experimental study on “Dosage-Time-Toxicity” relationship of hepatotoxicity induced by cold medicine containing acetaminophen and Chaiqin Qingning Capsules with single administration in mice

GAO Jing-fei, AN Xiang, SUN Jie-yu, WU Xiao-mei, FEI Xiang, WANG Zi-yi, ZHANG Shu-yin, YE Wen-juan, LIU Man-man, DING Xuan-sheng

School of Basic Medicine and Clinical Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China

Abstract: Objective To study the “time-toxicity” and “dose-toxicity” relationship of hepatotoxicity induced by Paracetamol Tablets (PT), Compound Paracetamol and Amantadine Hydrochloride Tablets (CPAH), Compound Dextromethorphan Hydrobromide Tablets (CDH), and Chaiqin Qingning Capsules (CQC) with single dose in mice. **Methods** In the “Time-Toxicity” relationship study, Kunming mice were randomly divided into control, PT, CPAH, CDH, and CQC group, and mice of each drug administration group were randomly divided into nine subgroups according to the time (1, 2, 4, 8, 12, 24, 48, 72 and 96 h after administration) of blood collection. The acetaminophen contents in PT, CPAH, and CDH groups were 425.98 mg/kg, and the dose of CQC group was 3 680.50 mg/kg. In the “Dosage-Time” relationship study, mice were randomly divided into control, PT, CPAH, CDH, and CQC high,

收稿日期: 2016-11-04

作者简介: 高静飞 (1989-), 女, 临床药学硕士研究生在读, E-mail: jingfeigao@163.com

*通信作者 丁选胜, 男, 教授, 博士生导师, Tel: (025)86185353 E-mail: dxs0162@sina.com

medium and low dose group. The acetaminophen contents of high, medium, and low dose were 266.24, 425.98, and 681.57 mg/kg in PT, CPAH, and CDH group, and the dose of CQC group was 1437.70, 2300.31, and 3680.50 mg/kg, 10 mice in each group, sex in half. Blood was collected 12 h after administration. Animal behavior was observed every day, blood and organs were collected at the corresponding time points, serum alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), and alkaline phosphatase (ALP) level were detected, and the organs index of spleen and thymus, liver were calculated. **Results** There were no significant changes of ALT, AST, ALP, and organs index after once ig administration of CQC at dosage of 1437.70 mg/kg to 3680.50 mg/kg in mice. The study on "time-toxicity" relationship indicated that, after once administration of PT, CPAH, and CDH at 425.98 mg/kg, mice showed toxic symptom such as hypokinesia, dry hair and so on, 12 h was the most obvious, 24 ~ 72 h disappeared. The level of ALT, AST, and ALP in serum increased and reached to the peak at 12 h and then restored near normality after 72, 24, and 24 h in PT, CPAH, and CDH group. Their organ index of liver, spleen and thymus all had no significant changes. The study on the "dosage-toxicity" relationship indicated that, there were no significant changes of animal behavior, ALT, AST, ALP, and organs index after once ig administration of PT, CPAH, and CDH at 266.24 mg/kg. Obvious liver injury can be induced by the three drugs with dosage of 425.98 to 681.57 mg/kg and the level of ALT, AST, and ALP increased significantly with the increase of dosage. Their liver index increased significantly with dosage of 681.57 mg/kg, but the organs index of spleen, thymus had no significant changes. **Conclusion** There was no hepatotoxicity after once ig administration of CQC with dosage of 3680.50 mg/kg in mice. Mice were once ig administration of PT, CPAH, and CDH with a large dose, may induce acute liver injury and show obvious "time-toxicity" and "dose-toxicity" relationships.

Key words: Paracetamol Tablets/Compound Paracetamol and Amantadine Hydrochloride Tablets/Compound Dextromethorphan Hydrobromide Tablets/ChaiqinQingning capsules; single administration; hepatotoxicity; "dosage-time-toxicity" relationship

感冒是一种多发病、常见病,因此感冒药的使用频率较高。目前,市场上抗感冒药物品种繁多,且大部分治疗感冒的药物为非处方药,可以直接从药店购买并进行自我药疗。然而,市场上治疗感冒的复方制剂大多含有相同或相近的有效成分,极易引起用药混乱,造成不必要的不良反应。美国研究人员在 1998—2001 年对数家医院 308 例肝衰竭患者进行跟踪研究,发现 39% 的急性肝衰竭病例与过量服用对乙酰氨基酚有关。美国食品药品监督管理局 (FDA) 要求生产厂家修改药品说明书,标明过量应用对乙酰氨基酚可导致肝脏毒性反应,并在 2011 年发布了限制含对乙酰氨基酚药物日剂量不宜超过 4.0 g, 单次推荐剂量不超过 325 mg 的规定。基于此,本实验对临床常用的含对乙酰氨基酚的西药类抗感冒药物对乙酰氨基酚片、复方氨酚烷胺片和扑伪麻片以及中药复方制剂柴芩清宁胶囊进行单次给药的小鼠肝毒性评价研究,以期为临床安全用药提供依据。

1 材料

1.1 动物

健康昆明种小鼠,雌雄各半,体质量 18~22 g,购自上海杰思捷实验动物有限公司,动物生产许可证号 SCXK (沪) 2013-0006。饲养条件:温度 (25 ± 2) °C,湿度 (50 ± 10) %,给予标准的光照周期 (12 h 光照、12 h 黑暗),实验全程予以标准饲料,自由饮食饮水。

1.2 药品及主要试剂

对乙酰氨基酚片 (商品名为必理通,天津中美史克制药有限公司,批号 15030184); 复方氨酚烷胺片 (商品名为感康,吉林省吴太感康药业有限公司,批号 1412047); 扑伪麻片 (商品名为新康泰克,天津中美史克制药有限公司,批号 15010490); 柴芩清宁胶囊 (扬子江药业集团有限公司,批号 15020741)。

0.9% 氯化钠注射液,批号 1510184F,安徽双鹤药业有限责任公司; 丙氨酸转氨酶 (ALT) 试剂盒,批号 20160316; 天冬氨酸转氨酶 (AST) 试剂盒,批号 20160316; 碱性磷酸酶 (ALP) 试剂盒,批号 20160316,均购自南京建成生物工程研究所。

1.3 主要仪器

BS124S 型电子分析天平, Sartorius 公司; -80 °C 立式超低温保存箱,青岛海尔特种仪器有限公司; MicroCL 21R 型高速冷冻离心机,美国 Thermo 公司; VersaMax 型酶标仪,美国 Molecular Devices 公司; GZX-9240 MBE 数显鼓风干燥箱,上海博迅实业有限公司医疗设备厂。

2 方法

2.1 小鼠单次给药肝毒性“时-毒”关系研究

2.1.1 动物分组及给药 昆明种小鼠 370 只,适应性饲养 1 周,按体质量分层随机分为对照组、对乙酰氨基酚片组、复方氨酚烷胺片组、扑伪麻片组、柴芩清宁胶囊组,除对照组外,各给药组根据取血时间

随机分为给药后 1、2、4、8、12、24、48、72、96 h 9 个亚组。对照组（于给药后 0 h 取血）及各亚组每组 10 只小鼠，雌雄各半。

对照组（0 h 组）小鼠 ig 给予等体积蒸馏水，其余各组 ig 给予相应药物单剂量 1 次，给药体积 0.2 mL/10 g。对乙酰氨基酚片、复方氨酚烷胺片、美扑伪麻片剂量为 1.6^4 倍临床等效剂量（equivalent dose, ED）=425.98 mg/kg（以对乙酰氨基酚水平换算），相当于临床成人每公斤日用剂量的 59.64 倍；柴芩清宁胶囊剂量为 1.6^5 ED=3 680.50 mg/kg，相当于临床成人每公斤日用剂量的 95.42 倍。

2.1.2 实验方法 给药后观察小鼠活动、饮食饮水、毛色等一般状况。于给药后相应时间点称量小鼠体质量，摘眼球取血，血样静置过夜后 3 000 r/min 离心 10 min，取血清保存待测；检测血清 ALT、AST、ALP 水平，具体操作按试剂盒说明书进行。取血后，小鼠脱颈椎处死，解剖，肉眼观察肝脏外观形态后，迅速取出整个肝组织、胸腺及脾脏，用生理盐水清洗 2 次，吸干后称质量，计算肝脏、胸腺及脾脏的脏器系数。

2.2 小鼠单次给药肝毒性“量-毒”关系研究

2.2.1 动物分组及给药 昆明种小鼠 130 只，适应性饲养 1 周，按体质量分层随机分为对照组，对乙酰氨基酚片、复方氨酚烷胺片、美扑伪麻片、柴芩清宁胶囊低、中、高（分别为 1.6^3 ED、 1.6^4 ED、 1.6^5 ED）剂量组，对乙酰氨基酚片、复方氨酚烷胺片、美扑伪麻片低、中、高剂量分别为 266.24、425.98、681.57 mg/kg（以对乙酰氨基酚水平换算），柴芩清宁胶囊低、中、高剂量分别为 1 437.70、2 300.31、3 680.50 mg/kg，各药物剂量组及对照组各 10 只小鼠，雌雄各半。给药体积 0.2 mL/10 g，ig 给药 1 次，对照组给予等体积蒸馏水，其余各组分别给予相应药物单剂量。

2.2.2 实验方法 ig 给药后观察小鼠活动、饮食饮水、毛色等一般状况。于给药后 12 h 称量小鼠体质量，摘眼球取血，血样静置过夜后 3 000 r/min 离心 10 min，取血清保存待测；检测血清 ALT、AST、ALP 水平，具体操作按试剂盒说明书进行。取血后，小鼠脱颈椎处死，解剖，肉眼观察肝脏外观形态后，迅速取出整个肝组织、胸腺和脾脏，用生理盐水清洗 2 次，吸干后称质量，计算肝脏、胸腺及脾脏的脏器系数。

2.3 统计学处理方法

采用 SPSS 22.0 统计软件进行数据处理和分

析。对各组参数先进行单样本 K-S 检验看是否符合正态分布，如果符合正态分布则采用方差分析，否则转换为正态分布进行检验，不能转换则采用 Mann-Whitney U 检验。

3 结果

3.1 对小鼠肝毒性“时-毒”关系研究结果

3.1.1 一般状况观察 ig 给予小鼠对乙酰氨基酚片、美扑伪麻片后 4 h 各亚组开始出现部分小鼠不同程度活动减少，饮食饮水减少，安静、怠动，少数动物出现毛色不华、身体蜷缩等严重毒性症状，12 h 左右上述毒性症状表现最为明显；小鼠 ig 复方氨酚烷胺片后 2 h 开始各亚组出现动物异常躁动、兴奋，8 h 后各亚组出现活动减少，毛色不华，身体蜷缩等毒性症状，12 h 左右上述毒性症状表现最为明显。对乙酰氨基酚片、复方氨酚烷胺片、美扑伪麻片组小鼠在 24~72 h 后各亚组毒性症状均逐渐消失，活动、饮食饮水、毛发恢复正常，体质量未出现明显变化。小鼠 ig 柴芩清宁胶囊后活动及饮食饮水正常，毛发整齐，体质量无明显变化。

3.1.2 对血清 ALT、AST、ALP 水平的影响 如图 1 所示，与对照组（0 h）比较，对乙酰氨基酚片组在给药 4 h 后 ALT 和 AST、8 h 后 ALP 均开始明显升高（ $P<0.05$ 、 0.01 ），ALT、AST 和 ALP 均在给药后 12 h 达到高峰（ $P<0.05$ 、 0.01 ），毒性持续时间约达 48 h，给药后 72 h 恢复正常水平。

与对照组（0 h）比较，复方氨酚烷胺片组在给药 8 h 后 ALT、AST、ALP 均开始明显升高（ $P<0.05$ 、 0.01 ），给药后 12 h 均达到高峰（ $P<0.05$ 、 0.01 ），毒性持续时间约达 12 h，给药后 24 h 恢复正常水平。

与对照组（0 h）比较，美扑伪麻片组在给药 4 h 后 ALT 和 AST、8 h 后 ALP 均开始明显升高（ $P<0.05$ ），ALT、AST 和 ALP 均在给药后 12 h 达到高峰（ $P<0.05$ 、 0.01 ），毒性持续时间约达 12 h，给药后 24 h 恢复正常水平。

与对照组（0 h）比较，柴芩清宁胶囊给药后，小鼠血清 ALT、AST 及 ALP 均未出现显著性变化，均在正常值附近波动。

3.1.3 对肝脏、脾脏和胸腺脏器系数的影响 对乙酰氨基酚片组、复方氨酚烷胺片组、美扑伪麻片组、柴芩清宁胶囊组给药后脏器均未出明显肿大，与对照组比较，小鼠肝脏、脾脏和胸腺脏器系数均未有明显变化。结果见图 2。

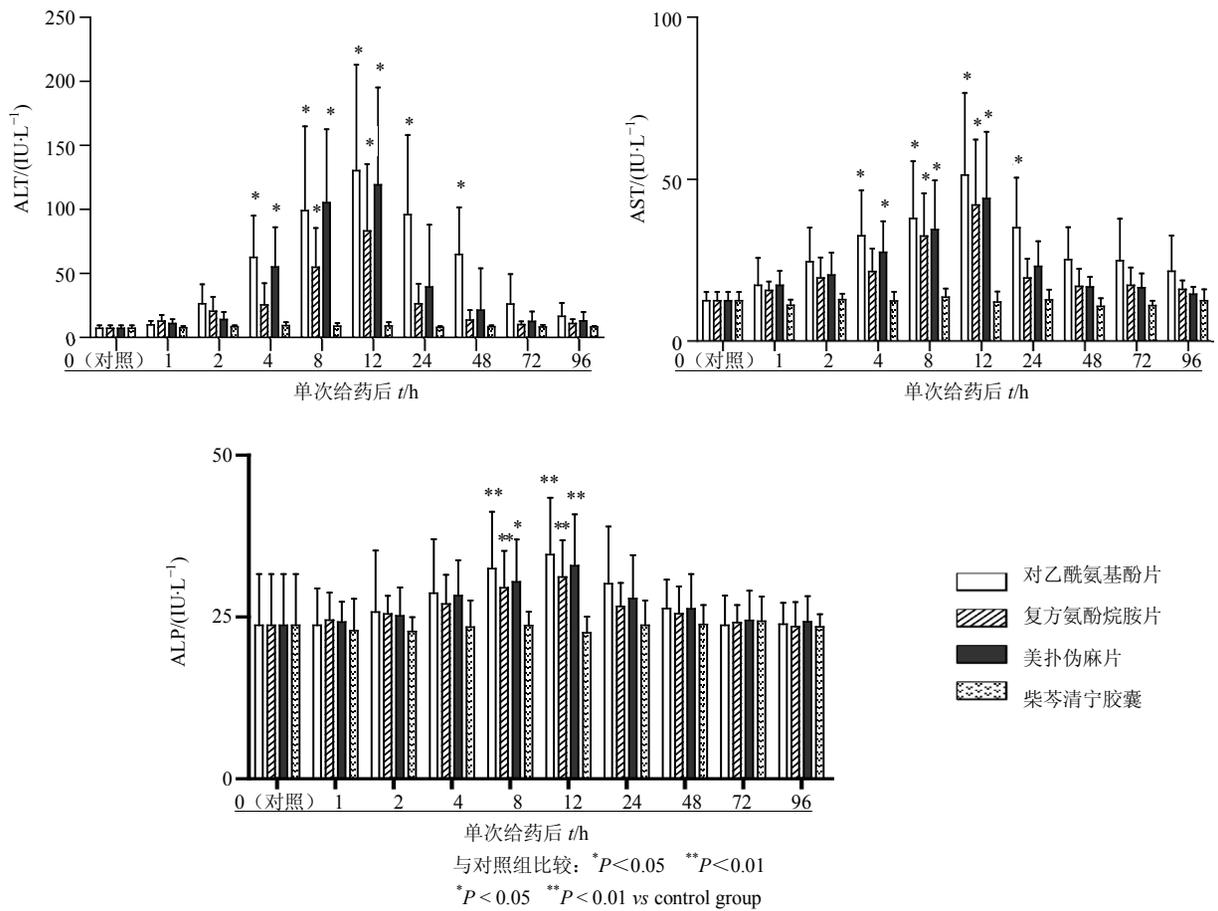


图 1 单次给药后不同时间点小鼠血清 ALT、AST、ALP 水平 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Fig. 1 Serum level of ALT, AST and ALP after single dose administration in mice at different time points ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

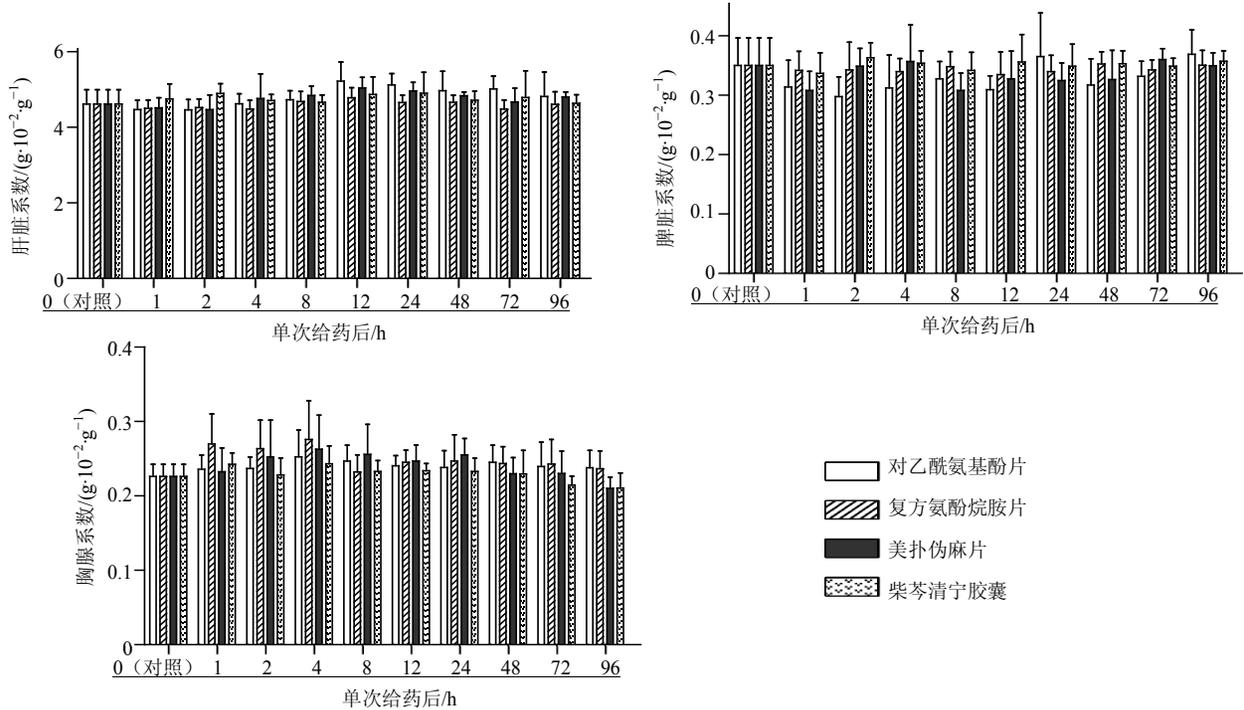


图 2 单次给药后不同时间点小鼠肝脏、脾脏和胸腺脏器系数 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Fig. 2 Organ index of liver, spleen and thymus after single dose administration in mice at different time points ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

3.2 对小鼠肝毒性“量-毒”关系研究结果

3.2.1 动物一般状态 ig 给予小鼠对乙酰氨基酚片、复方氨酚烷胺片、美扑伪麻片后, 1.6³ED 剂量组动物活动及饮食饮水均正常, 毛发整齐; ig 给予对乙酰氨基酚片、美扑伪麻片 1.6⁴和 1.6⁵ED 剂量组后 4 h 各亚组开始出现部分小鼠不同程度活动减少、饮食饮水减少、安静、怠动, 少数动物出现毛色不华、身体蜷缩等严重毒性症状, 12 h 左右上述毒性症状表现最为明显; ig 复方氨酚烷胺片 2 h 后, 各亚组出现动物异常躁动、兴奋, 8 h 后各亚组出现活动减少、毛色不华、身体蜷缩等毒性症状, 12 h 左右上述毒性症状表现最为明显。与对照组比较, 3 种西药 1.6⁵ED 剂量组小鼠体质量出现下降现象, 另外两个剂量组小鼠体质量未出现明显变化。ig 柴芩清宁胶囊后, 各剂量组动物活动及饮食饮水正常, 毛发整齐, 体质量无明显变化。

3 种西药在 1.6⁵ED 剂量组均出现小鼠死亡: 对乙酰氨基酚片有 2 只小鼠死亡 (雄性 2 只, 给药后 8 h 及 10 h 各 1 只); 复方氨酚烷胺片有 1 只小鼠死亡 (为雄性 1 只, 给药后 10 h); 美扑伪麻片有 2 只小鼠死亡 (分别为雌性 1 只, 给药后 6 h; 雄性 1 只, 给药后 8 h)。柴芩清宁胶囊组无小鼠死亡。

3.2.2 对血清 ALT、AST、ALP 水平的影响 与对照组比较, 对乙酰氨基酚片、复方氨酚烷胺片、美扑伪麻片 1.6³ED 剂量组, 小鼠血清 ALT、AST 和 ALP 水平无显著变化; 1.6⁴ED 和 1.6⁵ED 剂量组血清 ALT、AST 和 ALP 水平出现显著升高 ($P < 0.05$ 、 0.01 、 0.001), 且呈剂量相关性。柴芩清宁胶囊各剂量组给药后, 小鼠血清 ALT、AST 及 ALP 未出现显著变化, 均在正常值附近波动。结果见图 3。

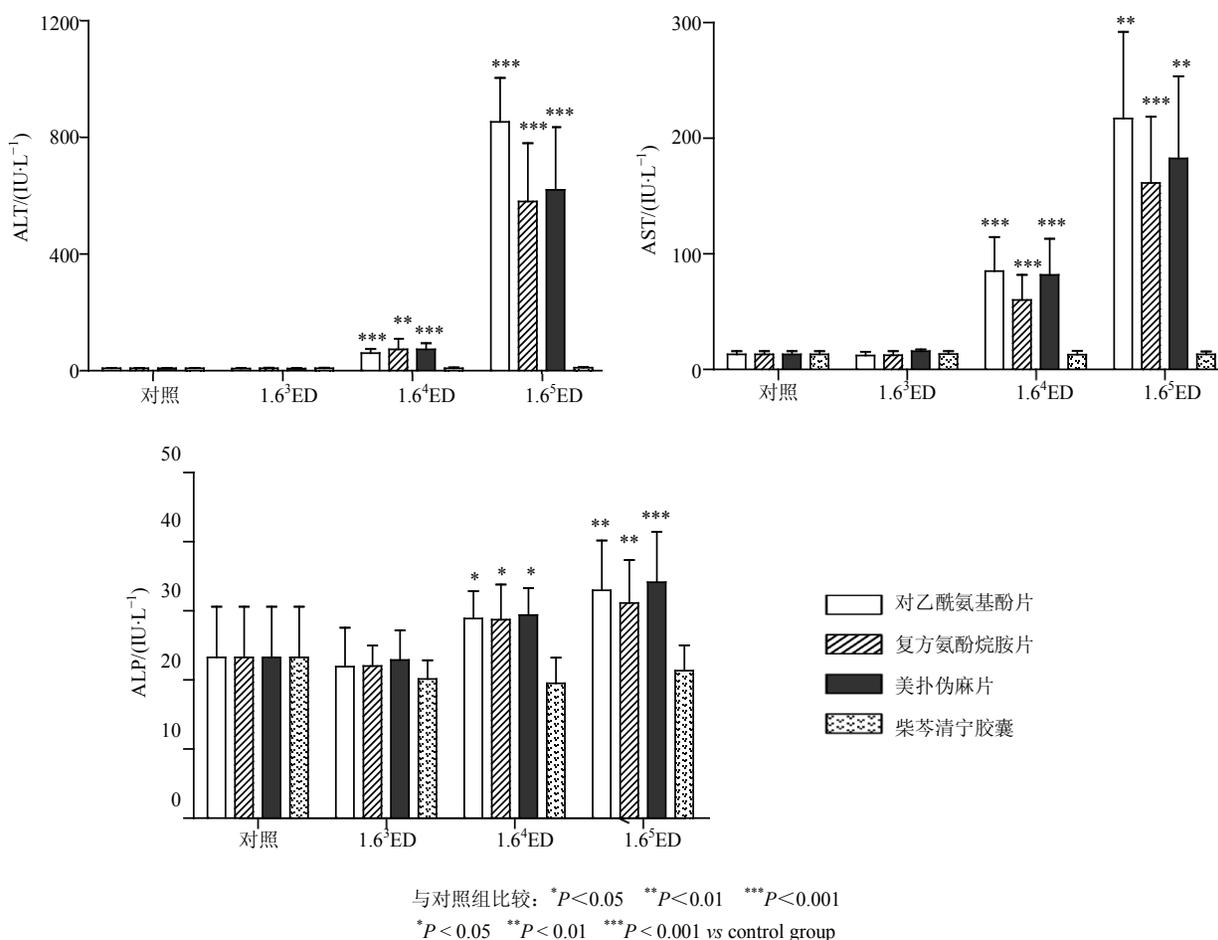


图3 单次不同剂量给药后小鼠血清 ALT、AST、ALP 水平

Fig. 3 Serum level of ALT, AST and ALP after single administration of drugs at different doses in mice

3.2.3 对肝脏、脾脏和胸腺脏器系数的影响

与对照组比较, 对乙酰氨基酚片、复方氨酚烷胺片、美扑伪麻片 1.6³ED 和 1.6⁴ED 剂量组小鼠肝脏、脾脏和胸腺脏器系数均无明显变化; 1.6⁵ED 剂量组均出现肝脏明显肿大, 肝脏脏器系数显著升高

($P < 0.01$ 、 0.001), 但小鼠脾脏、胸腺脏器系数均无明显变化。

柴苓清宁胶囊给药后, 各剂量组与对照组比较小鼠肝脏、脾脏和胸腺脏器指数均未出现明显变化。结果见图 4。

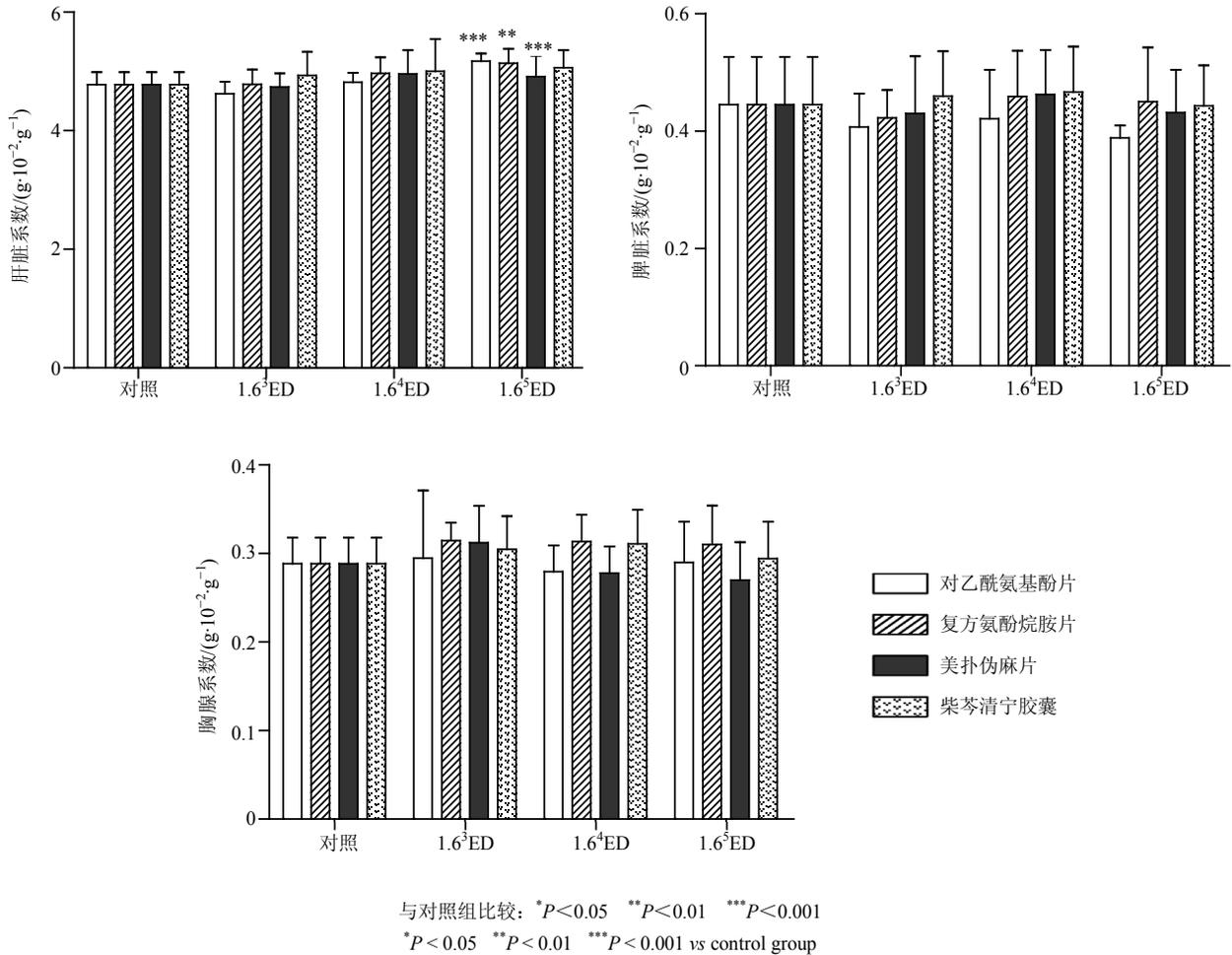


图 4 单次不同剂量给药后对小鼠肝脏、脾脏和胸腺脏器系数的影响

Fig. 4 Organ index of liver, spleen and thymus after single administration of drugs at different doses in mice

4 讨论

对乙酰氨基酚为解热镇痛药, 是非那西丁的主要代谢产物, 属乙酰苯胺衍生物, 是目前主要用于解热镇痛的 OTC 药物。对乙酰氨基酚通过抑制环氧合酶活性, 抑制前列腺素合成, 达到解热镇痛作用, 是临床上广泛应用的解热镇痛药物, 用于成人和儿童的感冒发热、头痛及其他疾病导致的发热和疼痛等。正常治疗剂量时, 对乙酰氨基酚耐受性良好, 不良反应较小, 在多数国家为非处方药。但是, 如果过量或长期服用对乙酰氨基酚可引起肝脏损害、瘀胆型肝炎, 严重者可致肝昏迷甚至死亡^[1]。

在欧美发达国家, 对乙酰氨基酚是引起急性肝衰竭 (ALF) 最主要的原因^[2-3]。近年来, 国内外关于对乙酰氨基酚过量导致临床肝损伤病例报道时有发生, 当对乙酰氨基酚日剂量为 0.75~9.00 g, 肝功能检测指标都出现过不同程度的异常^[4-9]。对乙酰氨基酚的胃肠道不良反应较少, 偶可引起恶心、呕吐、腹痛等不适, 短期服用很少引起胃肠道出血^[10]。考虑到这些不良反应, 临床药师一般建议饭后服用对乙酰氨基酚。因此设计本实验以研究不禁食状态下对乙酰氨基酚片、复方氨酚烷胺片和美扑伪麻片以及中药复方制剂柴苓清宁胶囊单次给药对小鼠

肝毒性的规律。

小鼠单次给药肝毒性“时-毒”关系研究结果显示,对乙酰氨基酚片、复方氨酚烷胺片和美扑伪麻片均产生了急性肝损伤,且分别在4、8、4 h开始出现肝毒性,在12 h达到最高峰,之后开始下降,在72、24、24 h时已经恢复到正常水平,具有明显的“时-毒”关系。小鼠单次给药肝毒性“量-毒”关系研究结果发现,对乙酰氨基酚片、复方氨酚烷胺片和美扑伪麻片的 1.6^3ED 剂量组,相当于临床成人每公斤日用剂量的37.27倍,ALT、AST、ALP及肝脏脏器系数均未出现显著性变化,但在 $1.6^4ED\sim 1.6^5ED$ 剂量范围内,相当于临床成人每公斤日用剂量的59.64~95.42倍,均产生了急性肝损伤,且剂量越大,其肝损伤越严重,呈现明显的“量-毒”关系。给药组小鼠脾脏、胸腺脏器系数与对照组小鼠比较没有显著差异,即没有脾脏、胸腺明显肿大,可能是由于脾脏、胸腺为免疫器官,而免疫系统损伤并非为对乙酰氨基酚肝毒性的主要机制。而柴芩清宁胶囊给药后,与对照组(0 h组)比较,小鼠血清ALT、AST及ALP均未出现显著变化,均在正常值附近波动,提示没有产生肝损伤。

由结果可以看出,含对乙酰氨基酚的3个药物出现肝毒性变化不一致的现象:肝损伤产生的时间略有不同,肝毒性严重程度不同,肝损伤持续时间不同,其原因可能是3种药物组别虽对乙酰氨基酚的剂量一致,但是制剂其他成份、辅料和生产工艺不同。对乙酰氨基酚片为对乙酰氨基酚单一成份制剂;复方氨酚烷胺片中含人工牛黄,同时咖啡因(剂量25.56 mg/kg,已经大于保肝剂量5 mg/kg)可以改善急性肝损伤^[11];美扑伪麻片中的伪麻黄碱对CYP2E1活性有一定抑制作用,因此具有一定的保肝作用^[12];由于使用了羧甲基淀粉钠这个超高效崩解剂,使活性成份快速释放,15 min内有效成分溶出超过85%,帮助药物快速开始作用。

对乙酰氨基酚的半衰期为1~4 h,但是在给药前小鼠自由饮食饮水,体内谷胱甘肽(GSH)储备充足,对乙酰氨基酚进入肝脏产生中间代谢产物N-乙酰对苯醌亚胺(NAPQI),NAPQI可被肝脏内GSH中和而解毒,当体内的GSH消耗完毕后NAPQI才可直接作用或介导线粒体功能紊乱、氧化应激等途径造成肝细胞损伤,从而导致肝毒性产生^[13]。有文献报道,在饥饿情况下,肝内的GSH耗竭,对乙酰氨基酚的毒性代谢产物清除不及时更容易造成肝

细胞损伤^[14-15]。有研究^[16-18]报道,对乙酰氨基酚给药后,观察肝毒性随时间的变化情况,有的在12 h达峰,有的在24 h达峰,且肝损程度不同,出现不同结果的原因可能是因为禁食与否、禁食时间、给药途径和小鼠品种不同。因此,与安祥^[19]的研究结果“含对乙酰氨基酚的感冒灵胶囊在2 h即出现肝毒性”比较可以看出,不禁食状态下对乙酰氨基酚其肝毒性开始产生时间较晚,且肝毒性程度较禁食状态下轻。

研究显示,柴胡中主要肝毒性成分为柴胡皂苷^[20-22],在柴胡总皂苷单次给药“量-时-毒”研究中,以柴胡总皂苷粗提物为研究受试物,小鼠不禁食,“时-毒”结果显示,36.075或31.250 g/kg剂量下,给药后2~4 h转氨酶升高达峰,48~72 h转氨酶恢复;“量-毒”研究中,12.800~36.075 g/kg柴胡总皂苷粗提物范围均可出现显著性转氨酶升高及病理组织学改变,当剂量小于10 g/kg时,未出现明显损伤。本实验中柴芩清宁胶囊的主要成分包括柴胡、黄芩苷和人工牛黄。其中潜在肝毒性成分为柴胡。柴芩清宁胶囊按照全药量换算小鼠临床等效剂量及“量-毒”中剂量梯度为554.85、832.28、1248.41、1872.62、2808.93、4213.39 mg/kg,均小于上述总结中柴胡总皂苷粗提物“量-毒”肝毒性剂量范围(12.8~64.3 g/kg)。因此柴芩清宁的3个剂量均在肝毒性安全剂量范围,不会出现肝损伤。

目前对乙酰氨基酚的使用存在许多误区:有的患者误认为服用较大剂量可迅速缓解疼痛,有的并不了解感冒药中含有对乙酰氨基酚,而同时服用2~3种含该成份的药品,极易产生药物毒性反应,造成肝脏和其它脏器的损害^[10]。因此用药前应仔细阅读药品说明书,熟知所含成分,避免同时服用含对乙酰氨基酚的感冒药物而导致对乙酰氨基酚过量,同时尽量饭后服药。

参考文献

- [1] Abdelmegeed M A, Jang S, Banerjee A, et al. Robust protein nitration contributes to acetaminophen-induced mitochondrial dysfunction and acute liver injury [J]. *Free Radic Biol Med*, 2013, 60: 211-222.
- [2] Russo M W, Galanko J A, Shrestha R, et al. Liver transplantation for acute liver failure from drug induced liver injury in the United States. *Liver Transpl [J]*. 2004, 10(8): 1018-1023.
- [3] Bjornsson E, Jerlsted P, Bergqvist A, et al. Fulminant

- drug-induced hepatic failure leading to death or liver transplantation in Sweden [J]. Scand J Gastroenterol, 2005, 40(9): 1095-1101.
- [4] 王春梅, 许刚, 段长农, 等. 白加黑感冒片致急性药物性肝炎 1 例 [J]. 胃肠病学和肝病杂志, 2010, 19(2): 137-140.
- [5] 罗学宏. 警惕感冒药引起急性肝衰竭 [J]. 家庭医学, 2012, (12): 23
- [6] 哈娜, 哈力, 胡宝荣. 感康致急性肝损害 1 例 [J]. 中国药师, 2005, 8(7): 61.
- [7] 郁哲淇, 张广求, 张筱萌. 对乙酰氨基酚致肝损害 1 例 [J]. 中国医药导报, 2013, 10(9): 102-102.
- [8] 王芳, 刘红燕, 李成建. 对乙酰氨基酚所致肝损害文献概述 [J]. 中国药物滥用防治杂志, 2014, (3): 166-168.
- [9] 刘郁. 成功救治 1 例扑热息痛致亚急性肝坏死 [J]. 中国急救医学, 2000, 20(1): 444-445.
- [10] 金慧萍, 李中东, 焦正. 对乙酰氨基酚的不良反应与合理使用 [J]. 药物不良反应杂志, 2004, 6(1): 27-31.
- [11] 陈震. 咖啡因对急性酒精性肝损伤的保护作用及部分作用机制研究 [D]. 合肥: 安徽医科大学, 2009.
- [12] 吴文华, 刘丽, 韩凤梅, 等. 伪麻黄碱与麻黄碱对大鼠细胞色素 P450 酶活性的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2011, 26(8): 1804-1807.
- [13] 魏伟, 吴希美, 李元建. 药理实验方法学 (第四版) [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2010, 1129-1130.
- [14] James L P, Mayeux P R, Hinson J A. Acetaminophen-induced hepatotoxicity [J]. Drug Metab Dispos, 2003, 31(12): 1499-506.
- [15] Gujral J S, Knight T R, Farhood A, et al. Mode of cell death after acetaminophen overdose in mice: Apoptosis or oncotic necrosis [J]. Toxicol Sci, 2002, 67(2): 322-328.
- [16] 周琼. 小鼠急性肝损伤模型的建立及 GSTA1 分析 [D]. 哈尔滨: 东北农业大学, 2012.
- [17] 王学富. 药物诱导肝脏损伤的免疫学机制及人源化小鼠中 B 细胞特性研究 [D]. 合肥: 中国科学技术大学, 2012.
- [18] 赵琼, 符晓楠, 李三强. 对乙酰氨基酚诱导小鼠药物性肝损伤中 PCNA 的表达 [J]. 河南科技大学学报: 医学版, 2014, 32(1): 1-2.
- [19] 安祥, 高静飞, 丁选胜. 柴芩清宁胶囊与感冒灵胶囊单次给药对小鼠肝毒性的“量-时-毒”关系对比研究 [J]. 药物不良反应杂志, 2016, 18(4): 249-254.
- [20] 黄伟, 孙蓉, 吕莉莉. 柴胡总皂苷单次给药对小鼠肝毒性的“量-时-毒”关系研究 [J]. 中药药理与临床, 2011 (5): 62-65.
- [21] 黄伟, 李晓骄阳, 孙蓉. 柴胡总皂苷对小鼠肝毒性“量-时-毒”关系研究 [J]. 中药药理与临床, 2012 (2): 81-85.
- [22] 黄幼异, 黄伟, 孙蓉. 基于肝药酶 P450 动态变化的柴胡总皂苷小鼠肝毒性剂量-时间-毒性关系研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(22): 299-303.