

【 审评规范 】

EMA 番泻叶和番泻果评估报告及草药专论介绍

萧惠来

国家食品药品监督管理总局 药品审评中心, 北京 100038

摘要: 欧洲药品局(EMA)于2017年10月发布了番泻叶和果的评估报告及其草药专论修订草案。介绍这3个文件的核心内容,包括因长期滥用的不良反应以及潜在的遗传毒性和致癌性,偶发便秘用药持续时间不得超过1周,禁用于妊娠和哺乳期以及12岁以下儿童,以期对我国番泻叶及其制剂的临床合理使用及有效监管有所裨益。

关键词: 欧洲药品局; 番泻叶; 番泻果; 评估报告; 欧盟草药专论

中图分类号: R954.3 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2018)02-0182-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2018.02.002

Introduction of EMA assessment report and herbal monographs on senna folium and senna fructus

XIAO Huilai

Center for Drug Evaluation, China Food and Drug Administration, Beijing 100038, China

Abstract: EMA issued the revised draft assessment report and herb on senna folium and senna fructus in October 2017. This paper introduced its core content, including medication duration of not more than 1 week in occasional constipation, contraindications for pregnancy and lactation as well as children under 12 years old, because of adverse reactions due to long-term abuse and potential genotoxicity and carcinogenicity. Look forward to benefit the clinical rational use and supervision of *Sennae Folium* and its preparations in China.

Key words: EMA; senna folium; senna fructus; assessment report; European Union herbal monograph

欧洲药品局(EMA)于2017年10月发布了番泻叶和番泻果的评估报告^[1]、番泻叶草药专论^[2]以及番泻果草药专论^[3]3个文件的修订草案,根据大量文献^[4]对番泻叶和果做了医学评价。我国将番泻叶作为中药使用,《中国药典》2015年版番泻叶 *Sennae Folium* 来源于狭叶番泻 *Cassia angustifolia* Vahl.和尖叶番泻 *C. senna* L.的干燥小叶,有泻热行滞、通便、利水的功效,用于热结积滞、便秘腹痛、水肿胀满,并有非处方药番泻叶颗粒供便秘者用。本文介绍这3个文件的主要内容,期望对番泻叶和番泻果在我国的临床应用以及有效监管有所启示。

1 番泻叶和番泻果评估报告^[1]

亚历山大番泻 *S. alexandrina* Mill.最近已被确定为一种植物的准确名称^[5],以前属于两个不同的

种,即尖叶番泻和狭叶番泻,这两个种曾被认为密切相关。在欧洲药典各自的专论中,也拟使用 *S. alexandrina* Mill.,因此,欧洲各自专论据此将其相应地更名。这两个种的叶子和果实含有类似的羟基蒽衍生物(其活性成分)。

这份评估报告包括欧洲联盟番泻叶(*senna leaves*)和番泻果实(*senna pods*)草药专论的相关数据。作为参考文献时,这份评估报告就会显示最初参考文献中使用的种名称。

此外,在本评估报告中,草物质“番泻果(*Sennae fructus*)”使用英文通用名“番泻果(*senna fruits*)”和“番泻实”。而来自文献的引文可使用原始出版物的术语。

该评估报告原文长达135页,因篇幅所限,本文主要介绍其相关结论。

收稿日期: 2017-12-04

第一作者: 萧惠来,男,教授,主要从事药品审评工作。E-mail: penglai8051@aliyun.com

1.1 草药物质、草药制剂及其复方的说明

1.1.1 草药物质 (1) 番泻叶 草药物质番泻叶由下列植物干叶构成: 尖叶番泻 *C. senna* L. (*C. acutifolia* Del., 又称为 *Alexandrian* or *Khartoum senna*), 或狭叶番泻 *C. angustifolia* Vahl. (又称为 *Tinnevelly senna*), 或两者的混合, 现在这两种植物都归入 *Senna alexandrina* Mill. 项下。这种草药物质含羟基蒽苷不低于 2.5% [以番泻苷 B 计算 ($C_{42}H_{38}O_{20}$, 相对分子质量 863)]。原料应符合欧洲药典专论“番泻叶”[欧洲药典 (Ph. Eur.) 0206]。活性成分是蒽酚, 在这种草药物质的叶中以二蒽酮 (75%~80%) 和蒽酮 (20%~25%) 存在。草药物质还含少量的其他二蒽酮双苷、单蒽醌苷和苷元。在贮存期间苷元含量增加。虽然蒽苷没有药理作用, 但已被用于区分两种番泻叶, 当反映分类状态时, 仅在狭叶番泻中发现丁内未利 (tinnevellin) 葡萄糖苷, 而仅在尖叶番泻成熟植物中发现 6-羟基酸模素苷^[6-7]。

(2) 番泻实 亚历山大番泻实 (尖叶番泻果, *Sennae fructus acutifoliae*) 由尖叶番泻 *C. senna* L. (*C. acutifolia* Delile) 干果构成。它们含羟基蒽苷不低于 3.4% (以干草药物质的番泻苷 B 计算 ($C_{42}H_{38}O_{20}$))。原料应符合欧洲药典专论“亚历山大番泻实 (*Senna pods*, *Alexandrian*)” (Ph. Eur. 0207)。

主要活性成分是大黄酸-二蒽酮双苷-番泻苷 A 和 B (约 4%)。还有少量二蒽酮双苷、单蒽醌苷及其苷元。

从历史上看, Tinnevelly 番泻实 (狭叶番泻果实, *Sennae fructus angustifoliae*) 由狭叶番泻 *C. angustifolia* Vahl. 干果构成。它们含羟基蒽苷不低于 2.2% (以干草药物质的番泻苷 B 计算)。原料应符合欧洲药典专论“Tinnevelly 番泻实 (*Senna pods*, *Tinnevelly*)” (Ph. Eur. 0208)。

主要活性成分是大黄酸-二蒽酮双苷-番泻苷 A 和 B (约 2.5%)。这种草药物质还含有少量其他二蒽酮双苷、单蒽醌苷和苷元。

番泻叶和番泻果成分是可比的, 似乎只有百分比分布不同。在叶中有 85%~90% 二蒽酮苷和 10%~15% 蒽酮苷。几乎 95% 的番泻苷是番泻苷 A、A1 和 B, 而番泻苷 C、D 仅为 5%。在蒽苷部分, 丁内未利苷仅占 0.3%。番泻叶含有 75%~80% 双蒽酮和 20%~25% 蒽酮, 主要以苷的形式存在。几乎 80% 的番泻苷是番泻苷 A、A1 和 B, 而番泻苷 C、

D 仅为 20%。在其叶中, 丁内未利苷占 0.4%^[8]。

大黄素和芦荟大黄素型游离蒽醌 (anthranoids) 含量在其叶中一般比果中高^[9]。

1.1.2 草药制剂 番泻叶和番泻果通常以粉碎的草药物质使用。此外, 也有以羟基蒽苷含量标准化的一些提取物。还有欧洲药典中描述的标准化番泻叶干提取物。标准化的番泻叶干提取物产自番泻叶 (Ph. Eur. 0206)。这种提取物是用乙醇通过适当的步骤从草药物质制成 (体积分数 50%~80%)。其羟基蒽苷含量不低于 5.5%, 且不超过 8% (以干浸膏的番泻 B 计算)。测定的含量与标签上所列的值不超过 ±10% (Ph. Eur. 1261)。

1.1.3 草药物质和 (或) 草药制剂的复方 包括维生素和 (或) 矿物质的描述, 作为评估的传统复方草药产品的成分 (如适用) 有多种番泻叶或果与有缓泻作用的其他草药或草药制剂的复方。关于这些产品的多种类型, 在该专论中没有详细描述。有番泻叶和番泻果复方, 因为这种复方有利于调节羟基蒽醌衍生物的规定含量。这些复方可以用类似于番泻叶和番泻实的专论来评价, 因为治疗原理相同, 而且这些草药物质的天然化合物的总成分相似。

1.2 药物使用结论

从欧盟批准的许多产品来看, 番泻叶和番泻实的多种草药制剂可属于公认的使用 10 年。

由于蒽醌苷的标准化和已知的作用方式, 欧洲草药产品委员会 (HMPC) 决定仅根据标准化, 确定其专论中的草药制剂。在剂量学中, 所述标准化的参考范围以上市产品的剂量为依据。此外, 还提出了基于光度法的计算参考, 因为欧洲药典各专论的该方法正在修订中。在亚历山大番泻果和番泻叶专论修订期间, HMPC 还决定剂量范围从羟基蒽衍生物 15~30 mg 变为 10~30 mg。这得到上市产品的支持并接近最低使用量。该范围也与现在修订的库拉索芦荟 *Aloe barbadensis* Mill. 和芦荟 (种类繁多, 主要有好望角芦荟 *Aloe ferox* Mill. 及其杂交种) 干叶汁专论中规定的剂量一致。

1.3 非临床数据结论

临床前数据显示含番泻叶和番泻实的制剂有缓泻作用。

大黄酸-9-蒽酮是最重要的代谢产物, 它是由大肠细菌作用产生的。作用机制有两种: 首先, 增加结肠运动, 从而缩短转运时间, 减少液体吸收; 其次, 通过两种共存的机制影响分泌过程, 即, 抑制

水和电解质(Na^+ 、 Cl^-)吸收进入结肠上皮细胞(抗吸收作用)和加大紧密连接的缝隙,并且刺激水和电解质分泌进入结肠管腔(促分泌作用),导致增加结肠管腔内液体和电解质的浓度。

因为数个游离蒽醌(anthranooids)(如大黄素和芦荟大黄素)遗传毒性风险的实验数据,在专论中规定妊娠期间禁用。

1.4 临床药理学和疗效结论

没有在便秘适应症的典型研究人群,评价单一的番泻叶或番泻果以及其他缓泻剂复方的新近临床研究。假设的缓泻作用主要是基于药理学数据、专家意见和临床经验。上述研究结果表明除摄入的纤维外有明显的缓泻作用。

Hübner 等^[10]的研究未能证明番泻叶对肠易激综合征的疗效。治疗研究是复方产品并且其主要疗效参数的组间差异没有统计学意义。根据这项研究结果,不可能推荐“肠易激综合征”的适应症。

结肠镜检查前,充分的肠道清洁是必要的,以便不漏掉小的结肠病变,获得准确的诊断^[11]。以磷酸钠为基础的结肠镜检查前准备方案,与以聚乙二醇电解质灌肠(PEG-EL)为基础的方案至少有相似的肠道清洁效果,并且患者耐受性较PEG-EL好^[12]。PEG-EL有最小的副作用。相反,磷酸钠基础方案对慢性全身性疾病患者是危险的^[13]。另一方面,在聚乙二醇(PEG)基础方案,患者肠道清洁不彻底并不罕见,这可能是因其容积大,味道不好。因此,近年来研究者已研究减少PEG-EL用量,总剂量分给并加入药物(如胃肠动力药或缓泻药)。

结肠镜检查前肠道准备的金标准药物PEG-EL有必须克服的重要问题——容积大。根据文献报道,在结肠镜检查操作前,只有70%的患者能用完全部PEG-EL溶液,因此近年来已经研究如何减少PEG-EL溶液的容积^[14]。

Krakamp 等^[15]的试验特别支持3 d清汤或流质,150 mg 羟基蒽衍生物±灌肠剂的检查前清洁肠道适应症和给药方法。

有补充2 L液体(生理盐水或不含)±灌肠剂的肠道清洁适应症的6个不同的临床试验。其中3个用含150 mg 羟基蒽衍生物的干浸膏[尖叶番泻果干提取物1.26~1.85 g,用150 mg 羟基蒽衍生物标准化,以番泻苷B计算,药物提取率(DER)为3~5:1,提取溶剂为水]^[16-18],或用含120 mg 羟基蒽衍生物的番泻苷钙^[19]。3个进一步的试验服用含144

mg 羟基蒽衍生物的番泻苷1片[用番泻叶浓缩提取物(提取溶剂甲醇66%)钙盐的12 mg 番泻苷校正]^[20-21]和服用288 mg 羟基蒽衍生物^[20-22],对后者耐受性差。

在Radaelli 等^[22]的试验中,90.6%服用含144 mg 羟基蒽衍生物的番泻苷的患者准备极好或良好。

所有这些患者必须另外饮2 L golytely 液、聚乙二醇电解质液(PEG-ELS)、硫酸镁或清澈液体。因此,也支持用于较高剂量单次使用的下列适应症:“需要肠道准备的临床操作前用于肠道清洁的草药产品”。

因为是单次给药并且很少用于个体的单次治疗方法,所以单次较大剂量暴露于羟基蒽衍生物是可以接受的。

在不同研究的430例患者的数据库,推荐的单次剂量为150 mg 羟基蒽衍生物^[16, 18-21]。大体来讲,30%的患者不能完成4 L清洁液的肠道清洁。番泻叶制剂的准备效果稍差,但耐受性较好。实际上,对心脏功能不全的老年患者、肾功能不全的患者(因为他们液体摄取受到限制)、偏头痛患者和在建议时间内不能喝4 L液体患者的治疗,要特别考虑为另外的适应症。

术后或阿片类药物所致便秘的潜在适应症,包括姑息治疗没有收入专论,因为适应症太异质以及在姑息治疗患者内在的高脱落率的不同患者群的研究状况。

1.5 临床安全性/药物警戒结论

由于实验研究中可能的遗传毒性或致癌性^[23]的结果,在德国发起了含有游离蒽醌类泻药的药物警戒行动^[24]。通过该药物警戒行动,限制了每日剂量和给药持续时间。儿童和哺乳母亲被禁用。妊娠期间的使用与具体情况相关。最近的临床研究结果不一致,并且长期使用含游离蒽醌类泻药可能致癌的风险问题还未有定论。一些研究显示结直肠癌风险与含蒽醌类泻药的使用有关,而一些研究则显示没有关系。然而,便秘本身和潜在的饮食习惯也有风险。因此,在含有游离蒽醌类泻的药物警戒行动中确定的限制目前还必须保持。

长期给予含游离蒽醌的药物,在4~13个月内可导致结肠假黑变病——盲肠和结肠肠壁色素沉着。这种情况是巨噬细胞聚集所致,该作用来自于游离蒽醌分解产物的褐色色素(可能是脂褐素),从而导致黏膜出现棕色到微黑的棕色。有报告显

示,该病在慢性便秘患者的发生率为12%~31%,而长期服用含蒽醌类泻药后发生率高达62%。这一现象在停止长期服用泻药后6~12个月消失^[25]。

1.6 受益-风险评估结论

根据2001/83/EC指令第10a条,番泻叶制剂和番泻果制剂,在下列适应症中符合公认的药用:偶发便秘病例短期使用;需要肠道准备的临床处理前的肠道清洁。

在治疗便秘和放射学检查或结肠镜检查前肠道清洁的临床试验中,评价了番泻叶制剂的疗效。在大多数的便秘研究中,番泻叶与纤维素合用。肠道清洁则采用大剂量的番泻叶制剂。在欧盟,作为草药产品已被批准超过10年。在最近10年已发表一百多份科学出版物,其结果和疗效数据是一致的。

没有对偶发便秘短期使用的番泻叶和番泻果实的单制剂的GLP描述性研究。证据来自药理学数据、专家报告和意见以及广泛的临床经验。

有良好设计的偶发便秘和清洁肠道的番泻叶高剂量复方产品的临床研究。

此外,获得了人体药理研究结果^[26-29],即使它们有一些缺陷,如,技术没有被确证^[27-28]。复方产品的研究清楚地表明复方产品番泻叶部分有附加作用。

复方制剂的研究结果表明除纤维素外有肯定的缓泻作用。禁用于12岁以下儿童、妊娠及哺乳期妇女。使用持续时间限于最多1周(偶发便秘病例的短期使用),因考虑长期滥用的不良反应和潜在的致癌性。

根据公认的使用,增加临床处理前清洁肠道的适应症。总共进行了23次需要清洁肠道的临床处理(如肠内窥镜或放射学检查)前清洁肠道的不同类型制剂的临床试验。用高剂量清洁肠道获得的数据是一致的。

HPMC认为“需要肠道准备的临床处理前清洁肠道的草药产品”适应症,达到了公认使用的要求。相当于150 mg番泻苷的剂量是足够的。它是由医疗专业人员将番泻果实制剂的使用,融入到适当的预备方案中,如Krakamp等^[15]所述的实例(“开始3天清流质饮食,检查前1天下午2点至下午4点,给予这种草药制剂,然后喝1杯水,直到就寝前喝2 L透明液体。直到检查前不得进食固体食物。”)。在决定该适应症使用番泻果实制剂是否适当时,必须考虑使用磷酸钠或PEG溶液的标准疗法效果稍

好,但番泻叶制剂耐受性更好。番泻叶制剂致呕吐较轻,但发作较频繁。在摄入高容积液体受限的患者群,番泻叶制剂的应用可能是合理而有效的治疗选择。

在欧盟专论中所描述的适应症中,利益-风险比被认为是有益的。HPMC认为羟基蒽衍生物是已知的治疗活性成分。

2 番泻叶草药专论^[2]

在上述评估报告基础上,制订了番泻叶草药专论。下面介绍该专论的主要内容。

2.1 成分的定性和定量

就2001/83/EC指令第10条上市批准申请来讲,番泻叶指亚历山大番泻 *Senna alexandrina* Mill.(尖叶番泻 *Cassia senna* L.,狭叶番泻 *Cassia angustifolia* Vahl.)叶。其制剂为草药物质标准化的粉碎草药物质或其草药制剂。

2.2 药物剂型

标准化粉碎草药物质作为口服草药茶;液体或固体口服剂型的标准化草药制剂。药物剂型应该用欧洲药典标准术语描述。

2.3 临床特性

2.3.1 治疗适应症 偶尔便秘情况下短期使用的草药产品。

2.3.2 剂量学和给药方法 剂量学 12岁以上青少年、成人、老年人单次给药:服用相当于10~30 mg羟基蒽衍生物[以番泻苷B(光度法)计算]的草药制剂每晚1次。合适的个体剂量是产生舒服排除成型软便所需的最小剂量。12岁以下儿童禁用(见第“4.3”禁忌)。药物剂型必须允许给予较低剂量。

使用持续时间 使用不得超过1周。通常1周服用2~3次是足够的。如果在使用过程中症状持续,应咨询医生或药师。还可见第“4.4”特殊警告和注意事项。

给药方法 口服。

2.3.3 禁忌症 对其活性物质的超敏反应;肠梗阻、狭窄、迟缓、阑尾炎、肠道炎症性疾病(如Crohn氏病、溃疡性结肠炎)、不明原因的腹痛、水和电解质损耗的严重脱水状态;妊娠期和哺乳期;12岁以下儿童。

2.3.4 使用的特殊警告和注意事项 应避免刺激性泻药长期使用,因为超过短期治疗使用,可能导致肠功能损害和对泻药的依赖性。如果每天需要泻药,应分析便秘的病因。若改变饮食或给予容积性

泻药不能达到治疗效果,才使用番泻叶制剂。

使用强心苷、抗心律失常药物、致QT间期延长的药物、利尿药、肾上腺皮质激素或甘草的患者,在服用番泻叶制剂前,必须咨询医生。

像所有的泻药一样,粪便嵌塞和未确诊的急性或持续性胃肠道症状(如腹痛、恶心、呕吐)的患者,除非医生建议,不应服用番泻叶,因为这些症状可能是潜在的或已有的肠道阻塞症状(肠梗阻)。

含番泻叶制剂用于大小便不能自理的成人时,应更频繁地换垫子,以防与粪便接触的皮肤扩大。

应注意可致肾脏疾病患者电解质失衡。

如果在使用这种药品期间症状恶化,应咨询医生或药师。

含有乙醇的液体剂型必须包括有关乙醇的适当说明(可从《人用药品说明书和包装说明书的辅料指南》中获得)。

2.3.5 与其他药物相互作用和其他类型的相互作用 低钾血症(长期滥用泻药所致)可增强强心苷的作用以及与抗心律失常药的相互作用。与利尿药、肾上腺皮质激素和甘草等合用可增加钾的丢失。

2.3.6 生育力、妊娠期和哺乳期 因为数个蒽醌(如大黄素和芦荟大黄素)遗传毒性风险的实验数据,妊娠期间被禁忌使用。

哺乳期 因为给予蒽醌后、活性代谢物(如大黄酸)在乳汁中有少量排除,哺乳期被禁忌使用。

生育力 没有获得生育力数据。

2.3.7 对驾驶和使用机器能力的影响 没有对驾驶和使用机器能力影响进行研究。

2.3.8 不良效应 超敏性: 可能发生过敏反应(瘙痒、荨麻疹、局部或全身皮疹)。

胃肠道疾病: 番泻叶制剂可引起腹部疼痛、痉挛和排稀便,尤其是在结肠过敏的患者。然而,这些症状通常也可作为个体过量的后果出现。对于这些病例,减少剂量是必要的。此外,长期使用可引起肠黏膜色素沉着(结肠假黑变病),通常会在患者停药后褪去。

肾脏和泌尿道症状: 长期使用可导致水和电解质失调,并可能导致蛋白尿和血尿。治疗期间可出现代谢物所致尿液呈黄色或棕红色(取决于pH值),这没有临床意义。发生频率尚不清楚。

如果出现非上述的其他不良反应,应咨询医生或药师。

2.3.9 过量 过量或滥用的主要症状是绞痛和腹

泻伴有液体和电解质的丢失。应使用大量液体支持治疗,应监测电解质尤其是钾,对于老年人尤其重要。

长期摄入过量含蒽醌的药品可导致中毒性肝炎。

2.4 药理学特性

2.4.1 药效学特性 药物治疗类别:接触性泻药。

建议的ATC代码:A06AB06。

1,8-二羟蒽衍生物有泻下用。 β -O-连接的糖苷(番泻苷)不被上消化道吸收;可由大肠的细菌转换为活性代谢物(大黄酸蒽酮)。

有两个不同的作用机制:刺激大肠蠕动,导致结肠转运加速。两种共同作用机制影响分泌过程,即抑制水和电解质(Na^+ 和 Cl^-)吸收进入结肠上皮细胞(抗吸收作用),并增加紧密连接的泄漏以及刺激水和电解质分泌进入结肠肠腔(促分泌作用),从而提高结肠肠腔内液体和电解质的浓度。排便延迟8~12 h,因为转运到结肠并且代谢为活性化合物需要时间。

2.4.2 药动学特点 β -O-连接的糖苷(番泻苷)既不在上消化道被吸收,也不被消化酶分解。它们被大肠的细菌转化为活性代谢物(大黄酸蒽酮)。糖苷元在上部肠道被吸收。用放射性标记的大黄酸蒽酮直接盲肠给药的动物实验表明吸收小于10%。与氧接触,大黄酸蒽酮被氧化为大黄酸和番泻苷元,可在血液中发现,主要为葡萄糖苷酸和硫酸盐的形式。番泻苷口服后,3%~6%代谢物随尿排出,有些在胆汁中排出。

大多数番泻苷(约90%)在粪便中以聚合物(聚蒽)形式排除,2%~6%为未改变的番泻苷、番泻苷元、大黄酸蒽酮和大黄酸。番泻果实粉(20 mg番泻苷)口服给药7 d的人体药动学研究,发现大黄酸的最大血药浓度为100 ng/mL。没有观察到大黄酸的蓄积。

活性代谢产物(如大黄酸)少量进入乳汁。动物实验表明大黄酸少量通过胎盘。

2.4.3 临床前安全性数据 没有获得番泻叶或其制剂的非临床数据。可能是把从番泻果实获得的数据转移给番泻叶制剂。

用大鼠进行90 d的实验研究,给予番泻果实的剂量从100 mg/kg到1 500 mg/kg(人体等效剂量为16 242 mg/kg)。在所有实验组中发现较小程度的大肠上皮增生,并且在8周恢复期内逆转。

前胃上皮增生性病变也是可逆的。每天剂量等于或大于300 mg/kg出现剂量相关的肾小管嗜碱性

白细胞增多和肾上皮细胞增生,但没有影响功能,这些变化也是可逆的。肾小管棕色着色的蓄积可导致肾表面变暗,而且恢复期后仍较小程度地保持这种变化。没有发现结肠神经丛改变。在这项研究中没有获得无作用剂量水平 (no-observable-effectlevel, NOEL)。

番泻果实及其提取物和多个羟基蒽衍生物分别在体外试验系统中有致突变性和遗传毒性,然而番泻叶、芦荟大黄素的这种作用在体内系统没有得到证实。

已报告在番泻果实的长期致癌性研究中,对肾脏、结肠或盲肠的作用。

3 番泻果草药专论^[3]

番泻果专论的内容绝大多数与番泻叶专论相同,只是番泻果增加了一个适应证。下面仅介绍增加的适应证及其相关内容,其他内容不再赘述。

3.1 增加的适应证

本品为需要肠道准备的临床处理前清洁肠道的草药产品。

3.2 清洁肠道的剂量学和给药方法

12岁以上青少年、成人、老年人单次剂量:在拟检查前1天下午开始,以番泻昔B(光度法)计算的相当于150 mg 羟基蒽衍生物的草药产品,应该加1杯水。12岁以下儿童禁用。

给药持续时间:根据规定的用法说明1次性使用。例如:准备始于3 d的清流质饮食,检查前1天14:00~16:00给予这种草药制剂,接着服1杯水和直到睡前为止饮2 L清澈的液体。直到检查前不得摄入固体食物。

给药方法:口服。

4 结语

我国也有不少关于番泻叶泻下作用的研究报道,如张水寒等^[30]研究了番泻叶不同粉体的化学成分和泻下作用,认为番泻叶超微饮片的通便泻下作用最显著,番泻昔A、B的量最高。EMA上述3个文件指出,番泻叶和番泻果的原植物为亚历山大番泻。原尖叶番泻 *Cassia senna* L.和狭叶番泻 *Cassia angustifolia* Vahl.两个种,现认为同属亚历山大番泻一个种。其已知的治疗活性成分为羟基蒽衍生物。其制剂为草药物质标准化的粉碎草药物质或其草药制剂。番泻叶和番泻果可用于偶发便秘,考虑长期滥用的不良反应和潜在的致癌性,用药持续时间不得超过1周;番泻果还可用作肠道清洁剂。禁用

于妊娠和哺乳期以及12岁以下儿童。由于可能的遗传毒性或致癌性,1996年德国发起了含有游离蒽醌类泻药的药物警戒行动,限制每日剂量和给药持续时间等^[31]。虽然最近的临床研究结果并不一致,长期使用含游离蒽醌类泻药可能致癌风险问题尚无定论,但目前还必须保持药物警戒行动规定的限制。

与EMA上述评价和规定相比,我国药典药材番泻叶项^[32]和番泻叶颗粒说明书^[33]都没有强调短期使用,也没有将12岁以下儿童列入禁忌等,这就给我国对番泻叶的进一步研究和有效监管提出了需要思考和解决的问题。另外,欧盟草药专论是欧洲药品监管机构对草药的权威性医学评价,期望我国也有类似的专论问世,以便临床医生和药师能正确认识草药的有效性和安全性,合理地使用。

参考文献

- [1] EMA. Assessment report on *Senna alexandrina* Mill. (*Cassia senna* L.; *Cassia angustifolia* Vahl.), folium and fructus Draft revision [EB/OL]. (2017-10-12) [2017-11-04]. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-HMPC_assessment_report/2017/10/WC500236598.pdf.
- [2] EMA. European Union herbal monograph on *Senna alexandrina* Mill. (*Cassia senna* L.; *Cassia angustifolia* Vahl.), folium Draft-Revision [EB/OL]. (2017-10-12) [2017-11-04]. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-Herbal_monograph/2017/10/WC500236584.pdf.
- [3] EMA. European Union herbal monograph on *Senna alexandrina* Mill. (*Cassia senna* L.; *Cassia angustifolia* Vahl.), fructus Draft-Revision [EB/OL]. (2017-10-12) [2017-11-04]. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-List_of_references_supporting_the_assessment_report/2017/10/WC500236600.pdf.
- [4] EMA. List of references supporting the assessment of *Senna alexandrina* Mill. (*Cassia senna* L.; *Cassia angustifolia* Vahl.), folium and fructus Draft [EB/OL]. (2017-10-12)[2017-11-04]. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-List_of_references_supporting_the_assessment_report/2017/10/WC500236599.pdf.
- [5] Wichtl M. *Teedrogen und Phytopharmaka* [M]. 6th ed. Stuttgart: Wiss Verlags GmbH, 2016: 604-609.
- [6] Lemli J, Toppet S, Janssen G. Naphthalene glycosides in *Cassia senna* and *Cassia angustifolia* [J]. *Planta Med* 1981, 43(1): 11-17.
- [7] Lemli J, Cuvelle J, Verhaeren E. Chemical-Identification

- of Alexandrian and Tinnevelley Senna – Studies in the field of drugs containing anthracene-derivates [J]. *Planta Med*, 1983, 49(9): 36-37.
- [8] Westendorf J. Pharmakologische und toxikologische Bewertung von Anthranoiden [J]. *Pharm Ztg (German)*, 1993, 138(48): 3891-3902.
- [9] Commission E. Commission E monograph on *Sennae folium* (Sennesblätter), monograph on *Sennae fructus* (Sennesfrüchte) [S]. 1993.
- [10] Hübner W D, Moser E H. Charcoal tablets in the treatment of patients with irritable bowel syndrome [J]. *Adv Ther*, 2002, 19(5): 245-252.
- [11] Froehlich F, Wietlisbach V, Gonvers J J, et al. Impact of colonic cleansing on quality and diagnostic yield of colonoscopy: the European panel of appropriateness of gastrointestinal endoscopy European multicenter study [J]. *Gastrointest Endosc*, 2005, 61(3): 378-384.
- [12] Thomson A, Naidoo P, Crotty B. Bowel preparation for colonoscopy: a randomized prospective trial comparing sodium phosphate and polyethylene glycol in a predominantly elderly population [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 1996, 11(2): 103-107.
- [13] Lieberman D A, Ghormley J, Flora K. Effect of oral sodium phosphate colon preparation on serum electrolytes in patients with normal serum creatinine [J]. *Gastrointest Endosc*, 1996, 43(5): 467-469.
- [14] Altinbas A, Yilmaz B, Aktas B, et al. What is the main target: a clearer colon with a sennoside-based regime, or adequate bowel cleansing before colonoscopy with a PEG-EL-based regime? [J]. *Turk J Med Sci*, 2015, 45(2): 404-408.
- [15] Krakamp B, Leidig P, Thelen E. Preparation for colonoscopy: a reliable and easily implemented regimen [J]. *Zeitschr Gastroenterol* 1996, 34(10): 686-691.
- [16] Ziegenhagen D J, Zehnter E, Tacke W, et al. Addition of senna improves colonoscopy preparation with lavage: A prospective randomized trial [J]. *Gastrointest Endosc*, 1991, 37(5): 547-549.
- [17] Schanz S, Kruis W, Mickisch O, et al. Bowel preparation for colonoscopy with sodium phosphate solution versus polyethylene glycol-based lavage: a multicenter trial [J]. *Diagn Ther Endosc*, 2008. doi: 10.1155/2008/713521.
- [18] Bokemeyer B. Colonoscopy preparation in outpatient gastroenterology [J]. *Verdauungskrankheiten*, 2000, 18(1): 17-24.
- [19] Hookey L C, Depew W T, Vanner S J. Combined low volume polyethylene glycol solution plus stimulant laxatives versus standard volume polyethylene glycol solution: a prospective, randomized study of colon cleansing before colonoscopy [J]. *Can J Gastroenterol*, 2006, 20(2): 101-105.
- [20] Amato A, Radaelli F, Paggi S, et al. Half doses of PEG-ES and senna vs. high-dose senna for bowel cleansing before colonoscopy: a randomized, investigator-blinded trial [J]. *Am J Gastroenterol*, 2010, 105(3): 675-681.
- [21] Arezzo A. Prospective randomized trial comparing bowel cleaning preparations for colonoscopy [J]. *Surg Laparosc Endosc Perc Techn*, 2000, 10(4): 215-217.
- [22] Radaelli F, Meucci G, Imperiali G, et al. High-dose senna compared with conventional PEG-ES lavage as bowel preparation for elective colonoscopy: a prospective, randomized, investigator-blinded trial [J]. *Am J Gastroenterol*. 2005, 100(12): 2674-2680.
- [23] Siegers C P, von Hertzberg-Lottin E, Otte M, et al. Anthranoid laxative abuse — a risk for colorectal cancer? [J]. *Gut*, 1993, 34(8): 1099-1101.
- [24] BfArM. Abwehr von Arzneimittelrisiken, Stufe II (Pharmacovigilance actions for anthranoid-containing laxatives). Bekanntmachung über die Zulassung und Registrierung von Arzneimitteln vom 21 [S]. *Bundesanzeiger (German)*, 1996, (123): 7581.
- [25] Mascolo N, Capasso R, Capasso F. Senna: a safe and effective drug [J]. *Phytother Res*, 1998, 12: 143-145.
- [26] Ewe K, Ueberschaer B, Press A G. Influence of senna, fibre, and fibre + senna on colonic transit in loperamide-induced constipation [J]. *Pharmacology*, 1993, 47(Suppl. 1): 242-248.
- [27] Buhmann S, Kirchhoff C, Wielage C, et al. Funktionelle Cine-MRT des kolon: Darstellung und quantifizierung der darmmotilität [J]. *RoFo Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der Bildgebenden Verfahren (German)*, 2005a, 177(1): 35-40.
- [28] Buhmann S, Kirchhoff C, Wielage C, et al. Assessment of large bowel motility by cine magnetic resonance imaging using two different prokinetic agents: a feasibility study [J]. *Invest Radiol*, 2005, 40(11): 689-694.
- [29] Symposium Anthrachinon-Laxantien. Anthrachinon-Laxantien: Keine abschließende Beurteilung möglich [J]. *DAZ(German)*, 1985, 125(51/52): 2745-2747.
- [30] 张水寒, 邵怡, 易剑, 等. 番泻叶不同粉体的化学成分和泻下作用比较 [J]. *药物评价研究*, 2011, 34(5): 356-359.
- [31] 萧惠来. 德国限制使用含蒽类化合物的植物泻药 [J]. *中药新药与临床药理*, 1998, 9(3): 188-189.
- [32] 中国药典 [S]. 一部. 2015: 347-348.
- [33] 扬州艾迪制药有限公司. 番泻叶颗粒说明书 [EB/OL]. [2017-11-04]. <https://www.jianke.com/product/226538.html>.