

【审评规范】

欧洲药品管理局(EMA)对大黄药用的评估报告及有关启示

萧惠来

国家药品监督管理局 药品审评中心, 北京 100022

摘要: 2020年5月欧洲药品管理局(EMA)发布了“掌叶大黄和药用大黄及其根的评估报告”,根据大量文献对大黄的活性成分、大黄及其制剂有效性和安全性以及临床应用做了全面和深入细致的讨论。该报告特别指出大黄制剂仅限于偶发便秘短期应用,有遗传毒性风险和致癌性尚未完全排除,限制每日用量和给药持续时间;该内容与中医药理论对大黄的传统评价不同。介绍EMA该评估报告的主要内容,以期引起对这些不同认识的关注与思考。

关键词: 欧洲药品管理局; 欧洲草药委员会; 掌叶大黄; 药用大黄; 大黄根; 评估报告

中图分类号: R951 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2021)01-0045-11

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2021.01.007

EMA assessment report on medical rhubarb and its enlightenment

XIAO Huilai

Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing 100022, China

Abstract: EMA released the *Assessment report on Rheum palmatum L. and Rheum officinale Baillon, radix* in May 2020. According to a large number of literatures, the active ingredients of rhubarb, the efficacy and safety of rhubarb and its preparations, as well as the clinical application were comprehensively and thoroughly discussed. In particular, rhubarb preparation is limited to short-term use of occasional constipation; genotoxicity risk and carcinogenicity have not been fully excluded; daily dosage and administration duration are limited. This is different from the traditional evaluation of traditional Chinese medicine. This content is different from the traditional evaluation of rhubarb by TCM theory. This paper introduces the main contents of EMA evaluation report, in order to arouse the attention and thinking of these different understandings.

Key words: European Medicines Agency(EMA); HMPC; *Rheum palmatum*; *Rheum officinale*; rhubarb root; assessment report

2020年5~7月,欧洲药品管理局(European Medicines Agency, EMA)发布了欧洲草药委员会(Committee on Herbal Medicinal Products, HMPC)有关大黄评价和应用的3个文件:“欧洲联盟关于掌叶大黄和药用大黄以及大黄根的草药专论”^[1]、“掌叶大黄和药用大黄及其根的评估报告”^[2]和“大黄根”^[3]。其中“掌叶大黄和药用大黄及其根的评估报告”是“欧洲联盟关于掌叶大黄和药用大黄以及大黄根的草药专论”的技术依据,而“大黄根”则是对大黄根药用科学结论的摘要。大黄也是中医药常用的药材,被《中国药典》所收载。本文详细介绍“评估报告”的主要内容。报告中对大黄及其制剂的评价与中药的传统评价有许多差异。期

待对这些差异,特别是对临床应用和不良反应认识的不同,引起关注和思考。

1 前言

1.1 草药物质、草药制剂或其复方的说明

1.1.1 草药物质 大黄根是由掌叶大黄 *Rheum palmatum* L. 或药用大黄 *Rheum officinale* Baillon 或这两种植物的杂交种或混合物的全草或切片、干燥的地下部分组成。地下部分通常被分割;茎和去掉大部分细根和树皮。它含有不少于2.2%的羟基蒽衍生物[以大黄酸($C_{15}H_8O_6$, Mr 284.2)表示],根据欧洲药典(欧洲药典9:0291)中的干燥草药物质计算。

其草药制剂必须标准化,以便其羟基蒽衍生物的量以大黄酸计。

收稿日期: 2020-10-27

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

活性成分:大黄是含有不同羟基蒽醌衍生物的复杂混合物。含量3%至12%,取决于测定方法。这些羟基蒽醌衍生物主要(60%~80%)由1,8-二羟基蒽醌的单糖苷和二糖苷、芦荟大黄素、大黄酚、大黄素、大黄素甲醚和大黄酸组成^[4],只有少量各自的苷元。也有二蒽酮苷(番泻苷)(10%~25%)。Oshio等^[5]从掌叶大黄根茎中除分离出番泻苷A、B和C外,还分离出番泻苷E和F。还发现了少量的蒽酮苷,这取决于采收时间和干燥条件。氧化形式的水平在夏季最高,在冬季几乎为零^[6-10]。

大黄还含有鞣质成分[如,没食子鞣质(约5%)]、色酮、苯丁酮和微量挥发油^[6,11-13]。

化学分类学研究表明,掌叶大黄或药用大黄的地下部分不含有二苯乙烯,如土大黄苷^[10]。其他分析研究发现了数种不同的二苯乙烯。Kubo等^[14]从在印度尼西亚市场购买的大黄根甲醇提取物中分离出2种二苯乙烯苷(4'-O-甲基苦味酸和土大黄苷)。有必要进一步研究,以澄清所研究的分析和草物质种类是否存在任何伪造^[6],主要是土大黄 *Rheum rhapontium*。根据欧洲药典,必须证明该草物质不含土大黄苷(欧洲药典9:0291)。

1.1.2 草药制剂 大黄根被用作粉碎的草物质。

1.1.3 草物质和(或)草药制剂的复方 如适用,可包括作为评估的传统复方草药产品成分的维生素和(或)矿物质的描述。

1.2 搜索和评估方法

通过PubMed、DIMDI和SciFinder在医学和科学数据库中进行文献检索,如Medline、国家生物技术信息中心(NCBI)、Cochrane系统评论数据TOXLINE(检索日期:2018年8月)。

使用的搜索引擎:谷歌

科学数据库:PubMed、DIMDI、SciFinder

医学数据库:Medline、Cochrane系统评论数据库、EMBASE、BioMed Central

毒理学数据库:ToxLine

药物警戒资源:警戒中心

来自欧盟和非欧盟监管机构的数据:世界卫生组织;关于大黄素的NTP技术报告。其他资源:参考文献目录中的历史文献。

评审员的评论:与芦荟和番泻叶类较常用的刺激性泻药制剂相比,大黄根制剂的数据有限。因此,该报告应与库拉索芦荟以及芦荟(种类繁多,主要是好望角芦荟及其杂交种)的干叶汁(EMA/HMPC/759585/2015)和亚历山大番泻(尖叶番泻、狭

叶番泻)叶和果实(EMA/HMPC/228759/2016)的评估报告一起阅读。[本文作者注:为便于查阅,下文将其称为库拉索芦荟(EMA/HMPC/759585/2015)和亚历山大番泻(EMA/HMPC/228759/2016)]。

相关分离羟基蒽衍生物的研究,特别是与大黄素有关的研究,已在库拉索芦荟(EMA/HMPC/759585/2015)和亚历山大番泻(EMA/HMPC/228759/2016)评估报告中讨论过。在该评估报告中不再重复;而是参考EMA/HMPC/759585/2015或EMA/HMPC/228759/2016(视情况而定)。

2 药用数据

2.1 市场产品信息(因篇幅所限,本文省略)

2.1.1 欧盟/欧洲经济区成员国市场产品信息

2.1.2 欧盟/欧洲经济区以外市场上的产品信息

2.2 文献中记载的药物用途和历史数据的信息(本文省略)

2.3 药物用途的总结论

大黄根作为泻药用于便秘是公认的并在权威文献中有充分证据。根据欧盟批准的产品,以及已经证明安全水平可接受,自2006年大黄根专论首次问世以来,已经接受了10年的广泛使用。

鉴于蒽醌苷的标准化和已知的作用方式,HMPC同意参考这些已知有治疗活性成分的标准,确定专论中的草药制剂。在剂量方面,提到了参考基于公认用途的标准化范围。

成人、老年人和12岁以上青少年的泻药推荐剂量(每晚1次,20~30 mg 羟基蒽衍生物)得到专家意见和其他含羟基蒽泻药临床研究的支持,特别是番泻叶和芦荟制剂[见“亚历山大番泻”(EMA/HMPC/228759/2016)和“库拉索芦荟”(EMA/HMPC/759585/2015)的评估报告]。按照这些专论中的方法,使用最小剂量,推荐的剂量范围是每天20~30 mg 羟基蒽衍生物。

3 非临床数据

本节应与“亚历山大番泻”评估报告(EMA/HMPC/228759/2016)一起阅读。

大黄根属于刺激性泻药。

3.1 有关草物质、草药制剂及其相关成分的可用药理学数据概述

3.1.1 主要药效学 (1) 草药制剂数据: Harima等^[15]测定了从日本市场上获得的17种大黄(未提供植物命名细节)热水提取物中番泻苷A的含量为0.4~18.8 mg/g。还研究了不同提取物对雄性小鼠的导泻作用(没有提供方法资料)。番泻苷A含量

与导泻作用之间存在微弱相关性。

(2) 羟基蒽衍生物的数据: Chirikdjian 等^[9]从大黄根中分离出大黄素甲醚二苷, 并证明该化合物在小鼠口服有类似于大黄素甲醚单苷的通便活性。大黄素甲醚二苷的通便作用比单苷晚 2 h。而大黄素甲醚本身没有显示显著的作用。只有较高剂量(300、450 mg/kg)略微增加排便次数; 粪便稠度没有改变。

Yagi 等^[16]探讨了芦荟大黄素蒽酮和大黄酸蒽酮、活性代谢产物番泻苷 C(大黄和番泻通便活性成分)协同的泻下作用机制。芦荟大黄素蒽酮和大黄酸蒽酮及其等克分子混合物, 盲肠内给予小鼠标准剂量 23.2 $\mu\text{mol/kg}$, 可产生约等量的粪便排泄。芦荟大黄素蒽酮所产生的湿粪量, 少于大黄酸蒽酮及其混合物。在相同剂量下, 大黄酸蒽酮及其混合物明显促进大肠推进运动, 而芦荟大黄素蒽酮这种促进作用不大。在标准剂量 1/2 时, 芦荟大黄素蒽酮和大黄酸蒽酮可降低净吸水, 但不能将其翻转为净分泌。在这个剂量下, 混合物却显著降低净吸水, 并将其逆转为净分泌。这些蒽酮在低于 1/2 剂量时, 不能促进结肠黏液分泌。作者得出结论, 芦荟大黄素蒽酮和大黄酸蒽酮对小鼠具有协同的泻下作用, 其作用机制可能是协同促进大肠转运和大肠水的分泌。

Yagi 等^[17]研究了盲肠内给药的大黄酸蒽酮和蒽醌(如从大黄中分离的芦荟大黄素和大黄酚、大黄素和大黄酸)的通便作用, 以及蒽醌和大黄酸蒽酮对小鼠可能的协同作用。蒽醌的泻下作用不如大黄酸蒽酮, 但芦荟大黄素和大黄酸蒽酮等摩尔混合物具有协同增效作用。其他蒽醌和大黄酸蒽醌的等摩尔混合物有增强通便活性的作用。

3.1.2 次要药效学数据

(1) 抗菌和抗真菌(仅有草药制剂数据)

由于含有丹宁成分, 大黄制剂用于腹泻、胃炎和肠炎, 并用作止血药^[6,18]。

Blaszczak 等^[19]用 10% 的水提物, 体外筛选了 56 种干燥中国植物的抗真菌活性。掌叶大黄提取物对烟曲霉菌和白色念珠菌的抗真菌活性与制霉菌素相当。白地霉菌和红酵母的生长也受到抑制, 但程度较轻。

Cyong 等^[20]体外筛选了 178 种中草药提取物对脆弱类杆菌(人类肠道菌群中主要的厌氧微生物)的抗菌活性。只有大黄根提取物(药用大黄 70% 四氢呋喃提取物)具有显著活性, 精制的活性物质被

鉴定为大黄酸。大黄酸对白色念珠菌也有很强的抑制作用, 对大肠埃希杆菌和枯草芽孢杆菌有较弱的活性; 对产气肠杆菌、铜绿假单胞菌、鼠伤寒沙门氏菌和金黄色葡萄球菌的活性可忽略或无。

Bae 等^[21]体外试验了不同草药物质对幽门螺杆菌(HP)和 HP 尿素酶的抑制作用。从慢性胃病患者胃窦分离出 HP。HP 还产生空泡毒素, 其毒性可通过尿素酶介导的氨生成而增强。HP 尿素酶在胃溃疡和消化性溃疡的发病机制中起关键作用。因此, 根除这些细菌和抑制 HP 尿素酶对治疗显得尤为重要。掌叶大黄根茎水提物 1 mg/mL 对 HP 的生长有很强的抑制作用, 但对尿素酶活性无抑制作用。

(2) 抗病毒

① 草药制剂数据

Sydiskis 等^[22]试验了药用大黄、库拉索芦荟、欧鼠李、药鼠李和狭叶番泻的热甘油提取物, 对 1 型单纯疱疹病毒的杀灭作用。所有这些植物提取物都灭活了病毒; 用薄层色谱法分离了其活性成分, 鉴定为蒽醌类化合物; 蒽醌苷类应无作用。欧鼠李提取物与 1 型单纯疱疹病毒孵育 15 min 后, 病毒完全被杀灭。半数抑制浓度(ID_{50})为 0.35 $\mu\text{g/mL}$, 而 0.75 $\mu\text{g/mL}$ 抑制复制达 90%。高达 90% 的浓度, 对 WI-38 细胞和猴肾小管上皮细胞无细胞毒性。以芦荟苷为原料制备纯化芦荟大黄素样品, 在 37 $^{\circ}\text{C}$ 下将病毒与芦荟大黄素稀释液混合 15 min, 立即稀释样品, 测定样品中残留的传染性病毒的数量, 以此观察对单纯疱疹病毒 1 型和 2 型、水痘带状疱疹病毒、伪狂犬病病毒、流感病毒、腺病毒和鼻病毒传染性的作用。结果表明芦荟大黄素灭活了除腺病毒和鼻病毒外的所有病毒。对蒽醌处理的单纯疱疹病毒进行电镜检查, 发现病毒包膜部分被破坏。这些结果表明从多种植物中提取的蒽醌类化合物对包膜病毒具有直接杀灭作用。

Xiang 等筛选了 5 种不同制剂(冷水、热水、乙醇、酸性乙醇和甲醇提取物)的 31 种草药的抗病毒活性。对 7 种具有显著抗病毒活性的提取物, 进一步研究了体外抗病毒机制。结果显示药用大黄乙醇提取物可抑制单纯疱疹的附着和渗透过程。

② 羟基蒽衍生物数据

Andersen 等^[23]在直接感染前培养试验中, 检测了不同的蒽醌类物质(即大黄素、大黄素蒽酮、大黄素双蒽酮和金丝桃素)。这些物质对水泡性口炎病毒、痘苗病毒、副流感病毒 3 型、单纯疱疹病毒-1(HSV-1)和 HSV-2 有轻度活性。研究发现活性从

大到小的顺序为:大黄素双蒽酮>大黄素,蒽酮>大黄素。而大黄酸、芦荟大黄素和番泻苷A和B对受试的病毒都没有活性。

Xiong等^[24]研究了大黄素(欧洲药典大黄根的活性成分之一)在组织培养细胞中抗HSV的作用。大黄素50 μg/mL对HSV-1和HSV-2的复制有抑制作用,抗病毒指数分别为2.07和3.53。暴于HSV后24 h开始,以每天3.3、6.7、11.3 g/kg的剂量,分别给感染小鼠ig,持续7 d。与病毒对照组相比,大黄素治疗可提高HSV-1和HSV-2感染小鼠的存活率,延长存活时间,并显示清除脑、心、肝和神经节HSV的效果较高。中剂量组结果最好。最高剂量组出现毒性。中剂量组大黄素的抗病毒活性与阿昔洛韦相似。

(3)肾功能衰竭的研究(仅有草药制剂数据)

Yokozawa等^[25-28]研究了ig药用大黄根水提取物对腺嘌呤食物诱导的慢性肾功能衰竭大鼠的作用。草药制剂能显著降低血尿素氮和肌酐,降低甲基胍和胍丁二酸水平。低钙血症、高磷酸盐血症和游离氨基酸谱也可被改善。

Zhang等^[29]研究了掌叶大黄干根水提取物(在饮用水中,从第30天到第120天ig,150 mg/d)对接受肾大部切除大鼠慢性肾功能衰竭过程的作用。大黄治疗对全身性高血压无明显作用。与未治疗组相比,大黄治疗组大鼠的蛋白尿明显减少。两组肾功能相当,但治疗组肾小球硬化的严重程度明显减轻。

Yokozawa等^[30]给肾大部切除和注射链脲菌素诱发的糖尿病肾病大鼠,每日ig 125 mg/kg大黄(药用大黄)水干浸膏,连续80 d。高血糖和尿糖水平好转。此外,改善高脂血症,加快尿尿素氮和肌酐排泄。与未经治疗的对照组相比,这些变化明显。

由于大黄在中药中被用作抗凝剂和止血剂,Kosuge等^[31]试图通过分段、分级沉淀和硅胶柱色谱以及小鼠血浆复钙时间测定,确定掌叶大黄的抗凝原理。*D*-儿茶酚被认为是抗凝作用的主要成分。*D*-儿茶酚也可从地榆和金丝桃属植物中分离出来,尽管这些草药在中药中通常用作止血药。但必须证明疗效和安全性的临床相关性。到目前为止,在偶发便秘病例短期使用期间,还没有关于出血事件的不良事件报告。

(4)草药制剂的其他研究

掌叶大黄提取物可明显提高人宫颈癌细胞系HeLa细胞对紫杉醇(10、50 μg/mL)的敏感性,而对

5-氟尿嘧啶无明显作用。紫杉醇是多药耐药基因1(MDR1)底物,而5-氟尿嘧啶不是这种底物。用罗丹明123评价MDR1介导的转运。100 μg/mL大黄可明显增加HeLa细胞摄取罗丹明123。作者认为这种作用可能是通过抑制肿瘤细胞中MDR1的功能而产生的,并且抗癌药物与某些草药提取物的合用有助于提高癌症化疗的临床疗效(另见药动学相互作用)^[32]。

试验数种中国植物提取物,筛选可能与治疗认知障碍相关的药理活性。建立了简便、快速的薄层色谱(TLC)板酶分析法,用于植物提取物中乙酰胆碱酯酶和丁酰胆碱酯酶抑制活性的筛选。药用大黄己烷提取物显示明显的活性,而甲醇和氯仿提取物则没有活性^[33]。

(5)羟基蒽衍生物的其他研究

从掌叶大黄根甲醇提取物中分离出,次要成分细胞毒性的蒽醌苷、普马汀、1,8-二羟基-3-甲基蒽醌-1-*O*-β-*D*-糖苷及其同系物大黄酚苷和大黄素甲醚-8-*O*-葡萄糖苷。这些蒽醌苷对数种类型的癌细胞(HeLa上皮样癌细胞、人乳腺癌细胞BT-20)显示中等的细胞毒活性。还分离出了2种二苯乙烯苷类化合物(4'-*O*-甲基云杉新苷和土大黄苷)。因此,不能排除草药成分的伪造^[34]。

Kazuhiro等^[35]报告了从掌叶大黄根茎水提取物中分离的大黄素的植物雌激素特性。大黄素与雌激素受体结合,通过雌激素反应元件(ERE)激活转录。然而,确切的机制还不清楚。大黄素对酪蛋白激酶II(CKII)的抑制作用可能是因为该激酶磷酸化了人类雌激素受体上的丝氨酸-167,从而增加了雌激素反应元件的结合和转录激活。

3.1.3 安全药理学没有大黄根制剂的数据。

3.1.4 药效学相互作用 有关数据见“5.5.4”节。

3.1.5 结论 大黄根制剂的数据有限。

现有的药效学数据显示大黄根制剂对小鼠有轻微的通便作用,支持在便秘的情况下使用。一般认为,与其他含有羟基蒽衍生物(hydroxyanthracene derivatives, HAD)的泻药(如番泻叶)类似,其作用方式相似。

假设的通便作用也得到药理学数据的支持,尽管大多数数据来自大黄分离成分的研究,而不是制剂或草药物质本身。从其他含蒽醌类泻药获得的药理学数据完成了这些科学发现。

大黄素-9-蒽酮是大肠细菌产生的最重要代谢产物。作用方式基于两种机制。首先,结肠运动增

强,导致转运时间缩短。其次,通过2种伴随的机制影响分泌过程,即抑制水和电解质(Na^+ , Cl^-)进入结肠上皮细胞(抗吸收作用),以及紧密连接处渗漏增加和刺激水和电解质分泌进入结肠腔(促分泌作用),导致结肠管腔内液体和电解质浓度增加。

这些发现基于对不同蒽酮的研究,这些蒽酮也来自其他含蒽酮的草药,但这些研究结果并不总是一致的[见“亚历山大番泻”的评估报告(EMA/HMPC/228759/2016)]。

大黄素的植物雌激素特性需要进一步研究证实和阐明。

3.2 关于草药物质、草药制剂及其相关成分的可用药代动力学数据概述(本文省略)

3.3 关于草药物质/草药制剂及其成分的可用毒理学数据概述

3.3.1 单次给药毒性 草药制剂数据:尚没有大黄根单次给药毒性的体内研究。

3.3.2 重复给药的毒性 ①草药制剂数据:大黄根体内重复给药毒性的研究有限。Yan等^[36]研究了大黄(掌叶大黄)总蒽醌(TRAs)对SD大鼠的毒性。20只动物随机分为4组,TRAs溶于0.5%羧甲基纤维素钠溶液,每组ig TRAs,1次/d,连续13周,剂量为0、140、794、4 500 mg/kg。726 mg/kg相当于人体最大等效剂量(HED)。然后,氟烷麻醉处死大鼠,取所有主要器官和腺体,用于组织病理学研究。最高剂量组,13周时可见肾毒性。对照组肾脏未见明显形态学改变,而TRAs试验组可见肾小管上皮细胞肿胀和变性。基因差异表达研究结果表明,TRAs主要影响氧化应激途径、细胞周期和营养物质代谢,导致肾小管上皮细胞组织病理学的肿胀和变性。细胞色素氧化酶P4501A1(CYP1A1,致癌物代谢酶)表达明显上调,并且可能是遗传毒性的原因。丝裂原活化蛋白激酶(mitogen activated protein kinase, MAPK)6是致细胞周期阻滞和增殖抑制的靶基因,可引起大鼠肾毒性。然而,仅在高剂量组观察到明显的肾毒性。作者认为,如果1个人体质量为60 kg,TRAs的治疗剂量分别为每天420 mg、7 mg/kg。因此,该实验使用的最大剂量是临床剂量的104倍(基于HED)。

②羟基蒽衍生物数据:2001年,美国卫生和公众服务部的国家毒理学计划(NTP)发表了1份关于大黄素毒理学和致癌作用研究的技术报告(NTP 2001)。讨论和结论见“亚历山大番泻”评估报告(EMA/HMPC/228759/2016)。

3.3.3 遗传毒性 ①草药制剂数据:大黄根制剂的遗传毒性研究有限。

Pancitz等^[37]在沙门氏菌TA98、TA100和TA1537菌株的微粒体试验中,比较了不同种类大黄乙醇提取物的致突变性。大黄根提取物在TA 1537菌株中具有弱的致突变性,剂量为300 $\mu\text{g}/\text{皿}$,即使没有代谢活化,也具有弱的致突变性;剂量30 $\mu\text{g}/\text{皿}$ 加S9混合物可增强其致突变效应。作者认为没有代谢活化的阳性作用,可能是所含的芦荟大黄素所致。芦荟大黄素是大黄属植物中唯一有直接作用的致突变蒽醌。而加S9混合物后,致突变作用的增强可能与大黄素有关

剂量5 mg/ 皿 ,大黄根水提取物(1:6,未给出进一步的说明)S9混合物代谢活化后,对鼠伤寒沙门氏菌TA98具有致突变作用。然而,对鼠伤寒沙门氏菌TA100没有产生这种作用。在枯草芽孢杆菌的DNA损伤重组修复试验中,同样的提取物(6 mg/ 皿)给出了阳性结果。甲醇(1:6)提取物在相同的试验中没有反应。番泻苷B和大黄酸在瑞士小鼠骨髓细胞,没有产生显著数量的染色体畸变或异常细胞^[38]。

②羟基蒽衍生物的数据:2001年,美国卫生和公众服务部的国家毒理学计划(NTP)发表了1份关于大黄素毒理学和致癌作用研究的技术报告(NTP 2001)。

讨论和结论见“亚历山大番泻”评估报告(EMA/HMPC/228759/2016)。

3.3.4 致癌性 ①草药制剂数据:没有大黄根制剂的数据。②羟基蒽衍生物数据:2001年,美国卫生和公众服务部的国家毒理学计划(NTP)发表了1份关于大黄素毒理学和致癌作用研究的技术报告(NTP 2001)。

讨论和结论见“亚历山大番泻”评估报告(EMA/HMPC/228759/2016)。

3.3.5 生殖和发育毒性 大黄根制剂生殖毒性的体内研究尚不清楚。

3.3.6 局部耐受性 目前还没有关于局部耐受性的研究。

3.3.7 其他专项研究 没有大黄根制剂的数据。

3.3.8 结论 大黄根制剂的数据有限。

3.4 非临床数据的总结论

大黄根制剂的数据有限。

因此,研究结果基于对其他含蒽醌类草药物质的不同蒽酮的研究,但这些研究的结果并不总是一

致的[见“亚历山大番泻”的评估报告(EMA/HMPC/228759/2016)]。

专论中规定妊娠期间禁用,依据数种蒽醌类化合物(如大黄素和芦荟大黄素)遗传毒性风险实验数据。

4 临床资料

本节应与“亚历山大番泻”评估报告(EMA/HMPC/228759/2016)一起阅读。

4.1 临床药理学

关于含蒽醌类泻药,一般参阅“亚历山大番泻”的评估报告(EMA/HMPC/228759/2016)。

4.1.1 有关草药物质/制剂的药效学数据概述 包括相关成分的数据已有数项不同中、日草药制剂研究的报告,但资料欠详。掌叶大黄和药用大黄的研究概述如下。

Mitsuma等^[39]研究了3种不同类型的大黄:大黄A(产于中国四川省)、大黄B(朝鲜大黄,在日本种植和加工)、大黄C(用中国青海省掌叶大黄根茎加工制成的片剂)通便作用方面的差异。给12名健康志愿者该3种类型大黄3 d。根据排便次数、肠鸣音、尿量和各种血液化学参数评估药理作用。结果表明,大黄C具有较弱的通便作用,适用于慢性肾功能衰竭患者。

4.1.2 有关草药物质/制剂的药代动力学数据概述 包括有关成分的数据,Vyth等^[40]在氧化水解后,从大黄根粉中分离出大黄酸、芦荟大黄素、大黄素、大黄素甲醚和大黄酚(没有进一步说明)。2名志愿者口服65 mg或200 mg大黄粉后,在尿中发现大黄酸。早上收集的样品比中午收集的样品含有更多的蒽醌。

Zhu等^[41]比较了保留灌肠大黄酸与常规口服大黄提取物(药用大黄水提物)的药动学参数。提取液中大黄酸、大黄素、芦荟大黄素、大黄酚、大黄素甲醚含量分别为12.308、1.337、1.594、1.204、1.615 mg/g。8名健康男性志愿者被纳入1项前瞻性交叉研究。所有受试者分两次接受单剂量大黄提取物(50 mg/kg相当于约54 mg羟基蒽衍生物,体质量60 kg),1次口服,1次保留灌肠。用高效液相色谱法测定大黄酸血药浓度。口服后血浆大黄酸水平迅速上升,然后缓慢下降。曲线很好地拟合了两室模型。保留灌肠给药时,大黄酸的分布迅速上升,10 min后达到峰浓度(C_{max}),具有吸收快的特点。血浆大黄酸的分布和消除遵循单室模型。经口给药后 C_{max} 、血浆浓度-时间曲线下面积($AUC_{0-\infty}$)、一阶矩血浆浓度-时间曲线下面积(AUMC)明显较高,而大黄酸经口给

药后分布容积(V_d)明显较低。然而,在其他任何药动学参数如达峰时间(t_{max})、半衰期($t_{1/2}$)、平均滞留时间($MRT_{0-\infty}$)、体内清除率(CL),两个治疗组之间没有统计学意义的差异。2名受试者报告轻度至中度腹泻,未经治疗而消失。检查结果或生命体征无临床意义变化。

4.2 临床疗效

4.2.1 通便作用 大黄根作为单一活性成分的临床研究数量有限。然而,临床疗效通常是根据权威文献和专论中已确立并记录在案的药物用途假设的,如支持欧盟草药专论“库拉索芦荟”(EMA/HMPC/759585/2015)和“亚历山大番泻”(EMA/HMPC/228759/2016)的评估报告所反映的那样。大黄在8~12 h内起作用,这是由于转运到结肠和代谢为活性化合物所需的时间^[18]。所含的鞣质可减弱蒽醌的通便作用,因此,大黄被认为是比其他蒽醌类更温和的泻药。

4.2.2 其他作用 在关于大黄提取物/鼠尾草提取物复方与单独的鼠尾草提取物和阿昔洛韦,局部治疗唇疱疹对比试验的出版物中。Saller等^[42]参考了未公开发表的前瞻性、随机、对照、双盲筛选研究,该研究旨在研究含大黄提取物乳膏的疗效和耐受性(未进一步说明)。共有66例患者参与了这项研究,其中45例使用大黄乳膏,21例使用阿昔洛韦乳膏。研究结果显示两种研究产品之间没有统计学上的显著差异,阿昔洛韦组($n=21$)的平均治愈时间为 (6.5 ± 2.5) d,大黄组为 (7.4 ± 3.2) d($n=39$)。最初的研究是不公开的,以允许评估和得出任何结论。

4.2.3 剂量反应研究 目前还没有针对大黄根制剂的剂量结果研究。

4.2.4 临床研究(病例研究和临床试验) 关于便秘,现有的大黄根临床研究仅评估复方制剂的疗效。没有可用的对照临床研究。

4.3 特殊人群(老年人和儿童)的临床研究

4.3.1 儿童 目前还没有系统的临床资料评估大黄根作为泻药在儿童的应用。

在中国,草药治疗新生儿黄疸(NNL)已有很长一段时间。即使到了今天,各种各样的草药成分,包括药用大黄(大黄)仍被用于治疗婴儿黄疸,通常与现代治疗方法相结合,如光疗和换血。然而,它们的有效性和安全性还没有得到系统的试验。目前尚无确切的制剂、给药剂量以及阳性和阴性结果的数据^[43]。

4.3.2 特殊人群 临床研究结论现有资料不足以

证明,如果营养的改变和每日纤维摄入量的增加不起作用,大黄治疗儿童便秘的有效性和安全性。Cochrane等^[44]回顾展示了大量渗透性泻药使用的数据,然而缺乏大黄根制剂的数据。

4.3.3 其他作用 从1989年到1992年,151例初始血清肌酐水平为 (328 ± 92) mmol/L (37 mg/L)的慢性肾功能衰竭(CRF)患者,在1项前瞻性开放性试验中,比较了大黄(掌叶大黄)、血管紧张素转化酶(ACE)抑制剂以及大黄与ACE抑制剂卡托普利合用的临床疗效。所有患者仍保持低蛋白 $[0.6 \text{ g}/(\text{kg} \cdot \text{d})]$ 和低磷 $[10 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})]$ 饮食。经过平均32.5个月的随访(15~62个月),大多数患者的恶心和厌食的尿毒症症状得到改善。达到血清肌酐大于或等于80 mg/L的百分率,卡托普利组为54.3%,大黄治疗组为25.9%,合用组为13.1%。血清肌酐倒数随时间(以月计)变化的斜率表明,大黄治疗组肾功能衰竭的进展速度减慢。大黄还可以降低CRF患者的胆固醇和三酰甘油水平。作者认为这种作用可能有助于防止肾小球硬化症的发展^[45-47]。

465例上消化道出血患者服用掌叶大黄,最多服用15.4g草物质。97%的患者1.5 d后粪便中不再有血液。由于没有原始中文出版物,数据有限^[6]。

Zhou等^[48]研究了大黄片的乙醇提取物10年。312例胃和十二指肠溃疡出血患者分为3组,即药用大黄、掌叶大黄和唐古特大黄,采用双盲有效性测量法,各组有效率分别为90.7%、93.7%、92.8%。大便潜血由阳性转阴性所需时间分别为57.1、53.4、56 h。3组比较差异无显著性。这些数据也仅限于英文摘要中的细节,因为原文只有中文版本。

4.4 临床药理学和疗效的总结论

最近没有评价大黄根单用以及与其他泻药合用于便秘适应症典型人群的临床研究。

通便作用的假设主要基于药理学数据、专家意见和临床经验。

5 临床安全性或药物警戒

5.1 人临床试验毒理学或安全性数据概述

目前还没有关于大黄根制剂的临床安全性研究。

目前还没有儿童使用大黄根制剂的研究。

关于番泻叶在儿童中使用的讨论,请查阅“亚历山大番泻”的评估报告(EMA/HMPC/228759/2016)。

5.2 患者暴露

没有大黄根制剂的数据。

5.3 不良事件、严重不良事件和死亡

所有含蒽醌的泻药过量或滥用的主要症状是肠绞痛和严重腹泻,并导致体液和电解质丢失,这种情况下应换药。腹泻尤其可导致缺钾。钾缺乏可导致心律失常和肌无力,尤其是在同时服用强心苷、利尿药或肾上腺皮质激素的情况下。

应该用大量液体支持治疗。应该监测电解质,尤其是钾。这对老年人尤为重要。

此外,长期摄入过量的含蒽醌的药物可导致中毒性肝炎。

5.3.1 肝炎 有关含蒽醌类泻药的资料,一般可参阅“亚历山大番泻”的评估报告(EMA/HMPC/228759/2016);已有长期过量摄入肝毒性病例的报告。

目前还没有关于使用大黄根单味制剂的具体报道。

Yuen等^[49]研究了中药在慢性乙型肝炎患者所致肝毒性的临床结果。2004年前瞻性地筛选因肝功能异常而需要住院治疗的45名慢性乙型肝炎患者,用于服用中药。纳入标准为HBsAg阳性、入院前6个月内服用中药、胆红素升高超过正常上限2倍或至少一种肝酶升高。排除其他可能导致肝毒性的患者,如任何其他病毒性肝炎、饮酒、肝毒性药物。7例因服用中药而引起肝功能紊乱。通过广泛的文献研究,确定了可能的肝毒性成分。掌叶大黄和钝叶决明是潜在的肝毒性成分,尽管这些成分与10多种其他中草药一起服用。鉴于此,不可能确定因果关系。

5.3.2 肾炎 关于含蒽醌类泻药,一般可参阅“亚历山大番泻”的评估报告(EMA/HMPC/228759/2016)。

目前还没有关于大黄根制剂使用的具体报告。

5.3.3 结肠黑变病 关于含蒽醌类泻药,可参阅“亚历山大番泻”的评估报告(EMA/HMPC/228759/2016)。

Willems等^[50]描述了1例结肠黑变病,该病例为39岁肝脏移植患者,服用了含芦荟、大黄和欧鼠李皮的非处方药。在10个月内产生结肠黏膜典型的褐色色素沉着。停止使用蒽醌类药物,1年后的结肠镜检查随访显示,黏膜恢复正常。然而,与先前的检查相比,在横结肠发现无蒂息肉样病变。组织学表现为管形绒毛状腺瘤,伴广泛轻度不典型增

生。由于初步报告表明,蒽醌类泻药在结肠腺瘤和癌的发生中可能起作用,作者劝阻使用。

5.4 实验室发现

没有可用的数据。

5.5 特殊人群和特殊情况下的安全性

老年人没有可用的数据。

5.5.1 儿童和青少年用药 禁用于儿童(见第“5.5.2”节)。

5.5.2 禁忌 已知对大黄过敏的患者不应使用大黄根制剂。

此外,与所有蒽醌类泻药一样,大黄根制剂不应用于肠梗阻和狭窄、肠迟缓、阑尾炎、炎症性结肠疾病(如克罗恩病、溃疡性结肠炎)、不明原因的腹痛、水和电解质缺乏的严重脱水^[51-52]。

大黄根制剂禁用于12岁以下儿童,因为缺乏关于儿童便秘的数据和一般的安全问题。

含有大黄根的制剂禁用于孕妇和哺乳期妇女,因为其致癌性尚未完全排除,而且在服用蒽醌类药物后,活性代谢物(如大黄酸)可在母乳中少量排出。

5.5.3 使用的重要警告和注意事项 若改变饮食或使用容积性泻药不能达到治疗效果,才应使用大黄根制剂^[51]。

关于使用刺激性泻药长期疗效的讨论,见“亚历山大番泻”的评估报告(EMA/HMPC/228759/2016)。

从现有的证据来看,目前还不清楚超过短期的使用刺激性泻药,是否可导致需要增加药物剂量的依赖性、功能受损的结肠无张力和便秘的加重。然而,作为预防措施,应避免长期使用刺激性泻药。

建议用药的警告和注意事项如下:(1)应避免长期使用刺激性泻药,因为使用超过短期治疗,可能导致肠道功能受损和对泻药的依赖。(2)如果每天都需要泻药,则应查明便秘的原因。(3)若改变饮食或给予容积性泻药,无法达到治疗效果,才应使用大黄根制剂。(4)服用强心苷、抗心律失常药物、诱导QT延长的药物、利尿药、肾上腺皮质激素类药物或甘草根的患者,在同时服用大黄前应咨询医生。(5)与所有泻药一样,大黄根制剂在下列患者不应服用:粪便阻塞和诊断不明的急性或持续性胃肠道症状(如腹痛、恶心和呕吐),除非医生建议,因为这些症状可能是潜在或现有肠阻塞(肠梗阻)的征兆。(6)根据有关HAD制剂的指导原则,当将含有大黄根的制剂用于大小便失禁成人时,应更频繁地更

换护垫,以防止皮肤与粪便长时间接触[见“亚历山大番泻”的评估报告(EMA/HMPC/228759/2016)]。(7)肾功能障碍患者应意识到可能的电解质失衡。

5.5.4 药物相互作用和其他形式的相互作用 长期使用或滥用大黄根制剂可导致低钾血症,有如所有含蒽醌类泻药滥用[见“亚历山大番泻”评估报告(EMA/HMPC/228759/2016)]。这种低钾血症和钾丢失增多,可增加强心苷的活性,并干扰抗心律失常药物(与抗心律失常药物相互作用,可导致窦性节律逆转,如奎尼丁)和导致QT延长药物的作用。同时使用导致低钾血症的药物(如利尿药、肾上腺皮质激素类药物和甘草根)可加重电解质失衡。

噻嗪类利尿药,尤其是髓袢利尿药可加重低钾血症,但保钾利尿剂(如阿米洛利)不能使其加重。然而,患者不是总能区分不同种类的利尿药。所有的利尿药都应该提及。因为这种相互作用基于SmPC中描述的机制,医生可决定同时使用某种利尿药是否有问题。

5.5.5 生育力、妊娠和哺乳期 目前尚无用于妊娠的大黄单味制剂的数据。

与其他HAD制剂一样,理论上可发生反射性刺激,不仅涉及结肠,还涉及子宫肌,然后可导致盆腔充血,并因子宫肌的神经肌肉刺激而流产[见“S亚历山大番泻”评估报告(EMA/HMPC/228759/2016)]。

(1)哺乳期大黄根制剂的使用和代谢物可能排入母乳的数据有限。

Faber等^[53]研究了20例产后妇女,在摄入标准化番泻泻药商业最终产品(还含有作为原料药的柳叶车前草籽)后,100份母乳样品中大黄酸(番泻苷的活性代谢物)的排泄量。每日给予5g番泻泻药(含15mg番泻苷),3d后,每天给药后24h内,每次哺乳的乳汁样品中的大黄酸浓度,在0~27ng/mL变化,低于10ng/mL的占94%。根据中值,0.007%的番泻苷摄入量(以大黄酸计)从母乳排出。没有母乳喂养婴儿大便黏稠度异常。假设(理论上)番泻苷在母体内完全代谢为大黄酸,则进入婴儿体内的大黄酸量(ng/kg)为从母亲摄入的大黄酸1/10~1/3。

Bright等^[54]报道当哺乳母亲服用大黄时,排入母乳的量太小,不影响婴儿。没有可用的详细资料。

然而,动物实验表明,来自其他HADs的大黄酸通过胎盘很少[见“亚历山大番泻”的评估报告(EMA/HMPC/228759/2016)]。

(2)关于生育力、妊娠和哺乳期的结论:由于有关蒽醌类药物潜在遗传毒性的临床前数据,禁止在妊娠和哺乳期间使用;此外,关于母乳中代谢物排泄量的数据不足,其他HAD中的少量活性代谢物(大黄酸)在母乳中排出。没有报告对母乳喂养的婴儿有通便作用。

没有生育力数据。

5.5.6 过量 专论中关于药物过量项提及,长期使用和滥用的主要症状,如绞痛和严重腹泻,从而导致体液和电解质的丢失,以及中毒性肝炎的潜在风险(见第“5.3”节和第“5.5.4”节)。

5.5.7 对驾驶或操作机械能力的影响或心智能力的损害 对驾驶和使用机器的能力的影响还没有研究。

5.5.8 其他特殊情况的安全性没有可用的数据。

5.6 关于临床安全性的总结论

与其他含有HAD的刺激性泻药(番泻和芦荟制剂)的评估一样,人们对可能的遗传毒性和潜在致癌性提出了担忧,从而限制每日用量和给药持续时间。

关于目前观点的讨论,见“亚历山大番泻”的评估报告(EMA/HMPC/228759/2016)。

6 总结论(获益-风险评估)

根据指令2001/83/EC第10a条,大黄根制剂符合既定药用要求的适应症如下:“公认用途:短期用于偶发便秘病例。WHO ATC:A06AB”。

目前还没有在典型研究人群,评估单独(即不与其他泻药合用)的大黄根的临床研究。

目前还没有单味大黄根制剂短期用于偶发便秘的良好设计的非实验的描述性研究。证据来源于药理学数据、专家报告和意见、广泛的临床经验以及含HAD相关草药制剂(番泻叶和芦荟制剂)的参考文献。

其他含蒽醌类泻药(主要是番泻叶制剂)的临床和药理学数据,支持这种含蒽醌类的草药物质在偶发便秘病例短期使用的有效性,因此,这些数据被用于证实含有大黄根制剂的公认用途。

禁用于12岁以下儿童、妊娠和哺乳期妇女。

限制使用持续时间为最多1周(为偶发便秘病例短期使用),以避免长期滥用的潜在不良反应以及蒽醌及其衍生物的潜在的遗传毒性和致癌性。

在欧盟专论描述的适应症中,认为获益/风险比是正的。

羟基蒽衍生物被HMPC视为已知治疗活性成分。

7 结语

HMPC的“掌叶大黄和药用大黄及其根的评估报告”,根据大量文献对大黄的活性成分、有效性和安全性以及临床应用做了全面和深入细致的讨论。

其中对大黄的评价与中药的传统评价主要差别在于以下3点。

7.1 适应症

该报告规定仅限于偶发便秘短期应用。而《中国药典》2020年版大黄项下描述^[55]有多种用途“【功能与主治】泻下攻积,清热泻火,凉血解毒,逐瘀通经,利湿退黄。用于实热积滞便秘,血热吐衄,目赤咽肿,痈肿疔疮,肠痈腹痛,瘀血经闭,产后瘀阻,跌打损伤,湿热痢疾,黄疸尿赤,淋证,水肿;外治烧烫伤。酒大黄善清上焦血分热毒,用于目赤咽肿、齿龈肿痛。熟大黄泻下力缓、泻火解毒,用于火毒疮疡。大黄炭凉血化瘀止血,用于血热有瘀出血症。”

7.2 遗传毒性和致癌性

该报告指出数种蒽醌类化合物(如大黄素和芦荟大黄素)有遗传毒性风险的实验数据。致癌性尚未完全排除。而《中国药典》2020年版^[55]在“大黄”项下未提及大黄潜在的遗传毒性和致癌性。

7.3 用法用量的限制

该报告还指出由于对遗传毒性和潜在致癌性的担忧,限制每日用量和给药持续时间。“欧洲联盟关于掌叶大黄和药用大黄以及大黄根的草药专论”中明确规定:“单次剂量为相当于20~30 mg羟基蒽衍生物的草药制剂(以大黄酸计),每晚服1次。正确的个体剂量是产生舒服排除的成形软便所需的最小剂量”。而《中国药典》2020年版^[55]在上述“大黄及其含大黄的制剂”项下均未提及给药量限制和给药持续时间的限制。

建议我国药品上市许可持有人和监管部门以及学术界对这些差异认真思考、研究并采取相应的措施。诸如,是否考虑增加说明书的安全性信息;进一步深入的临床规范研究;用更多的全文英文论文向国外介绍我国对大黄及其制剂的研究成果,尤其是临床研究。因为临床研究是中草药获益-风险评估的主要依据^[56],而EMA在该报告中指出大黄尚缺乏这方面的直接研究。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] EMA. European Union herbal monograph on *Rheum palmatum* L. and *Rheum officinale* Baillon, radix [EB/OL]. (2020-05-06)[2020-10-19]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-european-union-herbal-monograph-rheum-palmatum-l-rheum-officinale-baillon-radix-revision-1_en.pdf.
- [2] EMA. Assessment report on *Rheum palmatum* L. and *Rheum officinale* Baillon, radix [EB/OL]. (2020-05-06)[2020-10-19]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/final-assessment-report-rheum-palmatum-l-rheum-officinale-baillon-radix-revision-1_en.pdf.
- [3] EMA. Rhubarb root *Rheum palmatum* L. and *Rheum officinale* Baillon, radix [EB/OL]. (2020-07-08)[2020-10-19]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-summary/rhubarb-root-summary-public_en.pdf.
- [4] Zhang T Y, Pannell L K, Pu Q L, et al. Separation of hydroxyanthraquinone derivatives extracted from rheum with analytical high-speed counter-current chromatography [J]. J Chromat, 1988, 442: 455-458.
- [5] Oshio H, Imai S, Sugawara T, et al. Investigations of *Rhubarbs*. III. New purgative constituents, sennosides E and F [J]. Chem Pharm Bull, 1974, 22(4): 823-831.
- [6] Blaschek W, Ebel S, Hackenthal E, et al. *HagerROM 2004: Hagers Handbuch der Drogen und Arzneistoffe. Version 4.0* [M]. Berlin: Springer-Verlag, 2005.
- [7] Hänsel R, Keller K, Rimpler H, et al. *Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis. Drogen P - Z. Vol 6* [M]. 5th ed. Berlin: Springer-Verlag, 1994, 411-439.
- [8] Van Os F H L. Anthraquinones derivatives in vegetable laxatives [J]. Pharmacology, 1976, 14(Suppl I): 7-17.
- [9] Chirikdjian J J, Kopp B, Beran H. The laxative action of a new anthraquinone glycosides from rhubarb roots [J]. Plant Med, 1983, 48: 34-37.
- [10] Engelshowe R. Rhabarber eine alte Droge - noch immer aktuell [J]. Pharm unser Zeit, 1985, 14: 40-49.
- [11] Weiss R F. *Lehrbuch der Phytotherapie* [M]. 7th ed. Stuttgart: Hippokrates-Verlag, 1990, 126-128.
- [12] Hänsel R, Sticher O, Steinegger E. *Pharmakognosie-Phytopharmazie* [M]. 6th ed. Berlin-Heidelberg: Springer-Verlag, 1999, 921-923.
- [13] Miyazawa M, Minamino Y, Kameoka H. Volatile components of the rhizomes of *Rheum palmatum* L [J]. Flav Fragr J, 1996, 11: 57-60.
- [14] Kubo I, Murai Y. Efficient isolation of glycosidase inhibitory stilbene glycosides from *Rheum palmatum* [J]. J Nat Prod, 1991, 54(4): 1115-1118.
- [15] Harima S, Matsuda H, Kubo M. Study of various rhubarbs regarding the cathartic effect and endotoxin-induced disseminated intravascular coagulation [J]. Biol Pharm Bull, 1994, 17(11): 1522-1525.
- [16] Yagi T, Yamauchi K, Kuwano S. The synergistic purgative action of aloe-emodin anthrone and rhein anthrone on mice: synergism in large intestinal propulsion and secretion [J]. J Pharm Pharmacol, 1997, 49: 22-25.
- [17] Yagi T, Yamauchi K. Synergistic effects of anthraquinones on the purgative activity of rhein anthrone in mice [J]. J Pharm Pharmacol, 1999, 51: 93-95.
- [18] ESCOP. *Monographs Rhei Radix - Rhubarb* [M]. 2nd ed. Stuttgart: Thieme Verlag, 2003.
- [19] Blaszczyk T, Krzyzanowska J, Lamer-Zarawska E. Screening for antimycotic properties of 56 traditional Chinese drugs [J]. Phytother Res, 2000, 14: 210-212.
- [20] Cyong J C, Matsumoto T, Arakawa K, et al. Anti-Bacteroides fragilis substance from rhubarb [J]. J Ethnopharmacol, 1987, 19(3): 279-283.
- [21] Bae E A, Han M J, Kim N J, et al. Anti-Helicobacter pylori activity of herbal medicines [J]. Biol Pharm Bull, 1998, 21(9): 990-992.
- [22] Sydiskis R J, Owen D G, Lohr J L, et al. Inactivation of enveloped viruses by anthraquinones extracted from plants [J]. Antimicrob Agents Chemother, 1991, 35(12): 2463-2466.
- [23] Andersen D O, Weber N D, Wood S G, et al. *In vitro* virucidal activity of selected anthraquinones and anthraquinone derivatives [J]. Antiviral Res, 1991, 16: 185-196.
- [24] Xiong H R, Luo J, Hou W, et al. The effect of emodin, an anthraquinone derivative extracted from the roots of *Rheum tanguticum*, against herpes simplex virus *in vitro* and *in vivo* [J]. J Ethnopharmacol, 2011, 133(2): 718-723.
- [25] Yokozawa T, Suzuki N, Zheng P D, et al. Effect of orally administered rhubarb extract in rats with chronic renal failure [J]. Chem Pharm Bull, 1984, 32(11): 4506-4513.
- [26] Yokozawa T, Suzuki N, Okuda I, et al. Changes in the urinary constituents in rats with chronic renal failure during oral administration of rhubarb extract [J]. Chem Pharm Bull, 1985, 33(10): 4508-4514.
- [27] Yokozawa T, Suzuki N, Oura H, et al. Effect of extracts obtained from rhubarb in rats with chronic renal failure [J]. Chem Pharm Bull, 1986, 34(11): 4718-4723.
- [28] Yokozawa T, Miyakawa S, Suzukil M, et al. Effect of extract from Rhei rhizoma on dietary hyperazotemia in rats [J]. Plant Med, 1987, 53(2): 124-127.
- [29] Zhang G, Nahas A M E. The effect of rhubarb extract on experimental fibrosis [J]. Nephrol Dial Transplant, 1996, 11: 186-190.
- [30] Yokozawa T, He L Q, Muto Y, et al. Effects of rhubarb extract in rats with diabetic nephropathy [J]. Phytother Res, 1997, 11: 73-75.
- [31] Kosuge T, Ishida H. Studies on active substances in the herbs used for Oketsu ("*Stagnant Blood*") in Chinese Medicine. IV. On the anticoagulative principle in *Rhei*

- Rhizoma* [J]. Chem Pharm Bull, 1985, 33(4): 1503-1506.
- [32] Takara K, Horibe S, Obata Y, et al. Effects of 19 herbal extracts on the sensitivity to paclitaxel or 5-fluorouracil in HeLa cells [J]. Biol Pharm Bull, 2005, 28(1): 138-142.
- [33] Primischitz E. Screening of Chinese herbs for cholinesterase inhibition and antioxidant activity [D]. Graz: Karl-Franzens-University, 2005.
- [34] Kubo I, Murai Y, Soediro I, et al. Cytotoxic anthraquinones from *Rheum pulmatum* [J]. Phytochem, 1992, 31(3): 1063-1065.
- [35] Kazuhiro S, Masami M, Sumito O, et al. Phytoestrogen activity of emodin, an anthraquinone derivative isolated from rhizomes of *Rheum palmatum* [J]. Res Commun Pharm Toxicol, 2000, 5(3/4): 179-189.
- [36] Yan M, Zhang L Y, Sun L X, et al. Nephrotoxicity study of total rhubarb anthraquinones on Sprague Dawley rats using DNA microarrays [J]. J Ethnopharmacol, 2006, 107: 308-311.
- [37] Paneitz A, Westendorf J. Anthranoid contents of rhubarb (*Rheum undulatum* L.) and other Rheum species and their toxicological relevance [J]. Eur Food Res Technol, 1999, 210: 97-101.
- [38] Committee for Veterinary Medicinal Products (CVMP). Rhei Radix: Summary Report [S]. 1999.
- [39] Mitsuma T, Yokozawar T, Nonakav G I, et al. Differences in cathartic action among different types of the origin drug rhubarb [J]. J Trad Med, 1998, 15(1): 45-51.
- [40] Vyth A, Kamp P E. Detection of anthraquinone laxatives in the urine [J]. Pharm Weekbl Sci Ed, 1979, 1: 456-459.
- [41] Zhu W, Wang X M, Zhang L, et al. Pharmacokinetic of rhein in healthy male volunteers following oral and retention enema administration of rhubarb extract: a single dose study [J]. Amer J Chin Med, 2005, 33(6): 839-850.
- [42] Saller R, Büechi S, Meyrat R, et al. Combined herbal preparation for topical treatment [J]. Forsch Kompl Klass Natur, 2001, 8(6): 373-82.
- [43] Fok T F. Neonatal jaundice - traditional Chinese medicine approach [J]. J Perinatol, 2001, 21(Suppl 1): S98S100.
- [44] Gordon M, Naidoo K, Akobeng A K, et al. Cochrane Review: Osmotic and stimulant laxatives for the management of childhood constipation (Review) [J]. E-based Child Health, 2013, 8(1): 57-109.
- [45] Peng A, Gu Y, Lin S Y. Herbal treatment for renal diseases [J]. Annals Acad Med Sing, 2005, 34: 44-51.
- [46] Li X, Wang H. Chinese herbal medicine in the treatment of chronic kidney disease [J]. Adv Chron Kidn Dis, 2005, 12(3): 276-281.
- [47] Li L S. Rhubarb in preventing progression of chronic renal disease [J]. Nephrology, 1996, 2(Suppl 1): 146-150.
- [48] Zhou H, Jiao D. 312 cases of gastric and duodenal ulcer bleeding treated with 3 kinds of alcoholic extract rhubarb tablets [J]. Chin J Mod Devel Tradit Med, 1990, 10(3): 150-151, 131-132.
- [49] Yuen M F, Tam S, Fung J, et al. Traditional Chinese medicine causing hepatotoxicity in patients with chronic hepatitis B infection: a 1-year prospective study [J]. Alimt Pharm Therap, 2006, 24: 1179-1186.
- [50] Willems M, van Buuren H R, de Krijgera R. Anthranoid self-medication causing rapid development of melanosis coli [J]. Netherl J Med, 2003, 61(1): 22-24.
- [51] Kommission E. Rhei radix(Rhabarber) [S]. 1993.
- [52] Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Bekanntmachung über die Zulassung und Registrierung von Arzneimitteln - Abwehr von Arzneimittelrisiken, Stufe II - Humanarzneimitteln zur innerlichen Anwendung, ausgenommen nach HAB 1 hergestellte homöopathische Arzneimittel, welche Drogen, Drogenzubereitungen oder isolierte Inhaltsstoffe der Anthranoid- (Hydroxyanthracenderivat-) haltigen Pflanzengattungen Andira, Cassia, Rhamnus, Rheum oder Aloe enthalten (German pharmacovigilance actions for anthranoid-containing laxatives) [S]. 1996.
- [53] Faber P, Streng-Hesse A. Relevance of rhein excretion into breast milk [J]. Pharmacology, 1988, 36(Suppl): 212-220.
- [54] Bright E, Takyi B E. Excretion of drugs in human milk [J]. J Hosp Pharm, 1970, 28: 317-326.
- [55] 中国药典 [S]. 一部. 2020. Pharmacopoeia of the People's Republic of China [S]. Volume 1.2020.
- [56] 萧惠来. 欧盟草药临床安全性和有效性评估指导原则介绍 [J]. 药物评价研究, 2017, 40(3): 285-291. Xiao H L. Introduction to EU's Guideline on the assessment of clinical safety and efficacy in the preparation of European Union herbal monographs for well-established and traditional herbal medicinal products [J]. Drug Evaluat Res, 2017, 40(3): 285-291.

[责任编辑 李红珠]