

物碱,文献报道该类生物碱具有抗肿瘤作用,可治疗皮肤鳞癌、皮肤基层细胞癌等^[25,26]。

2.9 局部麻醉作用:以脊蛙足蹼、豚鼠皮丘、在体蛙坐骨神经丛及蛙、兔椎管等为实验材料的麻醉实验研究证明,不同浓度的菊叶三七水提醇沉液分别具有明显的表面、浸润及传导麻醉作用。椎管注射,脊髓出现先兴奋后抑制现象,有可逆性。其局麻作用强度随着浓度加大而成比例地增强,存在药物浓度-反应依赖关系^[27]。

2.10 其他作用:菊叶三七还具有明显的镇静、安定、催眠、抗惊厥等中枢神经系统抑制作用^[25]。在坦桑尼亚,Shambaa 部族孕妇服一种该属植物土三七根煎剂用以堕胎^[28]。

2.11 毒理研究:该属很多植物中都含有吡咯啶类生物碱,该类生物碱能使肝细胞 RNA 酶活性下降, RNA、DNA 的合成能力下降,细胞不能完成有丝分裂,从而形成多核巨细胞,坏死与 RNA 合成减少、DNA 横向断裂有关^[25]。以菊三七碱注射液对大鼠进行急性毒性实验, ip 50 mg/kg, 隔日 1 次, 6 次后动物全部死亡,镜检显示肝脏呈广泛急性坏死;在大鼠亚急性实验中肝脏出血、瘀血、变性坏死,并见肝小静脉周围纤维组织增生。菊三七碱剂量与实验持续时间对肝病病变的程度有显著影响。大剂量短期使用主要引起广泛急性肝坏死,小剂量长期使用除引起肝坏死外,可引起肝小静脉和肝动脉周围组织增生^[29]。也有部分该属植物毒性较低,如小鼠 *po* 灵菊七,其最大耐受量大于 230.6 g/kg,相当于成人日用量的 512 倍,说明其毒性极小,口服安全^[24]。

3 结语

菊科菊三七草属部分植物,在民间已经被作为药材使用,且具有多方面的药理活性,一方面应注意到该属很多植物中所存在的双稠吡咯啶生物碱对动物和人的肝毒性和致癌作用;另一方面应对除双稠吡咯啶生物碱以外的其他活性成分进行研究。今后应加大对该属植物资源的研究工作为其充分利用提供参考。

参考文献:

- [1] 广东植物研究所. 海南植物志 [M]. 北京:科学出版社, 1974.
- [2] 中国科学院植物研究所主编. 中国高等植物图鉴 [M]. 第四册:北京科学出版社, 2002.
- [3] 唐世蓉, 吴余芬, 方长森. 菊叶三七抗癌成分的提取鉴定

- [J]. 中草药, 1980, 11(5): 193-195.
- [4] Russell J, Jameset N, Mabry B, et al. ¹³ C-NMR Spectroscopy of pyrrolizidine alkaloids [J]. *Phytochemistry*, 1982, 21: 439-445.
- [5] 袁珊琴, 顾国明, 魏同泰. 菊叶三七生物碱成分研究 [J]. 药科学报, 1990, 25(3): 191-197.
- [6] Helmut W. Two pyrrolizidine alkaloids from *Gynura scandens* [J]. *Phytochemistry*, 1982, 21(11): 2767-2768.
- [7] Erhard R, Alexandra E, Helmut W. Pyrrolizidine alkaloids from *Gynura divaricata* [J]. *Planta Med*, 1996, 62(4): 386.
- [8] Matheson J R, Robins D J. Pyrrolizidine alkaloids from *Gynura sarmentosa* [J]. *Fitoterapia*, 1992, 63(6): 557-561.
- [9] Ferdinand B, Christa Z. Naturally occurring terpenoid derivatives [J]. *Phytochemistry*, 1977, 16: 494-498.
- [10] Jong T T, Chou H, Ju Y. An optically active chromanone from *Gynura formosana* [J]. *Phytochemistry*, 1997, 44(3): 553-554.
- [11] Lin W Y, Kuo Y H, Teng C M, et al. Anti-platelet aggregation and chemical constituents from the rhizome of *Gynura japonica* [J]. *Planta Med*, 2003(69): 757-764.
- [12] 胡勇, 李维林, 林厚文, 等. 白背三七地上部分的化学成分 [J]. 中国天然药物, 2006, 4(2): 156-158.
- [13] 卓敏, 吕寒, 任冰如, 等. 红凤菜化学成分研究 [J]. 中草药, 2008, 39(1): 30-32.
- [14] Lin W Y, Teng C M, Tsai I L, et al. Anti-platelet aggregation constituents from *Gynura elliptica* [J]. *Phytochemistry*, 2000, 53(8): 833-836.
- [15] Takahira M, Kondo Y, Kusano G, et al. Four new 3 α -hydroxy spirost-5-ene derivatives from *Gynura japonica* Makino [J]. *Tetrahedron Lett*, 1977, (41): 3647-3650.
- [16] 李丽梅, 李维林, 郭巧生, 等. 白背三七化学成分研究 [J]. 时珍国医国药, 2008, 19(1): 118-119.
- [17] 孙凤英, 刘晓秋, 孙彤伟, 等. 菊三七化学成分的研究 () [J]. 中草药, 1992, (2): 102-104.
- [18] 张铭龙, 刘文彬, 李星元, 等. 菊三七生物碱的提取以及类似物的药理活性比较 [J]. 吉林中医药, 1998, 4: 35-38.
- [19] 李成章. 紫背三七止血作用的实验观察 [J]. 中药通报, 1985, 10(9): 426-429.
- [20] 刘贺之, 庞健, 王增岭, 等. 菊三七与参三七对血小板超微结构影响的研究 [J]. 药理学报, 1982, 17(11): 801-803.
- [21] 林菁, 林建忠, 李常春, 等. 红番苋水提物的抗炎作用 [J]. 福建中医药, 1996, 27(2): 23-24.
- [22] Zhang X F, Tan B K. Effects of an ethanolic extract of *Gynura procumbens* on serum glucose cholesterol and triglyceride levels in normal and streptozotocin-induced diabetic rats [J]. *Singapore Med J*, 2000, 41(1): 9-14.
- [23] 胡勇, 李维林, 林厚文, 等. 白背三七地上部分降血糖作用研究 [J]. 西南林学院学报, 2007, 27(1): 55-58.
- [24] 刘莹, 徐向进, 陈明珠, 等. 灵菊七的急性毒性与降糖作用研究 [J]. 解放军药学报, 2005, 21(5): 340-342.
- [25] 史清水, 袁惠南. 菊三七研究概况 [J]. 中草药, 1991, 22(8): 377-380.
- [26] 林启寿. 中草药成分化学 [M]. 北京:科学出版社, 1977.
- [27] 刘学韶, 刘希智. 菊三七的药理作用研究 [J]. 中草药, 1987, 18(6): 21-24.
- [28] 余国冀. 东非的堕胎和利分娩药用植物 [J]. 中药通报, 1982, 7(5): 6-8.
- [29] 刘宝庆, 马晋渝, 王旭东, 等. 菊三七碱对动物肝脏毒性的实验研究 [J]. 中草药, 1984, 15(1): 27-29.

天然抗肿瘤药物的筛选方法

顾琳娜¹, 顾昊^{2*}

(1. 湖州市药品检验所, 浙江 湖州 313000; 2. 首都医科大学附属北京朝阳医院, 北京 100020)

摘要:恶性肿瘤是一种严重危害人类健康的疾病。目前发现许多天然药物具有抗肿瘤作用。随着细胞生物学、分子药理学和肿瘤药理学研究的发展, 针对细胞和分子靶点的天然药物已成为当今抗肿瘤药物研究的重要方向。在研究过程中, 建立合理的抗肿瘤药物筛选方法就显得尤为重要。详细介绍了近年来天然抗肿瘤药物的筛选方

法,为抗肿瘤药物的研究与开发提供一些参考。

关键词:天然药物;抗肿瘤;筛选方法;分子靶点

中图分类号:R285.51

文献标识码:A

文章编号:0253-2670(2009)04-附2-04

肿瘤是严重威胁人类健康的疾病之一,抗肿瘤药物的研究与开发在当今的医学领域中具有重大意义。研究表明,许多天然药物都具有抗肿瘤作用,其有效成分通过多靶点、多途径、多环节来产生抗肿瘤作用。天然药物抗肿瘤的作用机制主要包括增强机体免疫功能、细胞毒作用、抑制肿瘤血管生长、诱导肿瘤细胞分化和逆转肿瘤细胞多重耐药性等^[1]。

随着分子生物学、免疫学、中药药理学及中药提取和分离技术等的不断发展,天然药物及其有效成分的研究也随之快速发展。弄清天然药物抗肿瘤作用的途径和靶点对抗肿瘤药物的开发有着重要的意义。因此,需要建立合理的抗肿瘤药物筛选的方法和系统以及找到更高效、更简便的筛选模型^[2]。本文对近年来抗肿瘤天然药物的筛选方法进行综述。

1 细胞水平筛选天然抗肿瘤药物

细胞生物学、分子药理学、分子生物学、生物化学等学科的发展为药物筛选提供了新的方向。细胞水平的药物筛选模型具有材料用量少、药物作用机制比较明确和大规模筛选等优点。目前,在细胞水平上对抗肿瘤天然药物的筛选主要是选取几种肿瘤细胞系,以培养细胞为实验模型,采用结晶紫染色测定法、MTT法、SRB法等检测天然药物及其提取物或单体的体外抗肿瘤作用。

温斌等^[3]在研究灰树花提取成分对小鼠免疫功能的影响时,采用乳酸脱氢酶法、结晶紫染色法、MTT生物活性测定法等对小鼠脾NK细胞和腹腔巨噬细胞进行检测,结果表明灰树花乙醇沉淀物(ET-Pre)和RNA提取物显著提高了小鼠脾NK细胞杀伤活性、巨噬细胞吞噬功能及TNF- α 、IL-1的产生水平。赵春玲等^[4]采用结晶紫染色法和MTT比色法测定了白眉蝮蛇去整合素(rAdinbitor)对人肝癌细胞系SMMC-7721细胞向纤连蛋白(FN)黏附的影响,以及对已黏附于FN上的SMMC-7721细胞的影响。实验证明,rAdinbitor能够剂量依赖性地抑制SMMC-7721细胞在FN上的黏附,促使已黏附的SMMC-7721细胞脱落;并且能够剂量依赖性地抑制SMMC-7721细胞的增殖并且诱导其凋亡。

2 端粒酶活性为作用靶点筛选天然抗肿瘤药物

端粒是真核细胞染色体末端的一种特殊结构。由富含G的DNA重复序列和端粒蛋白组成,起着保护染色体完整性和维持细胞复制能力的作用^[5]。端粒酶是由RNA和蛋白质组成的一种特殊的逆转录酶,其功能是合成端粒DNA,使端粒出现多个重复序列从而不断延长^[6]。1994年,Kim等^[7]通过实验发现,肿瘤细胞中端粒酶活性表达呈阳性,而在正常组织中则无端粒酶活性表达或活性很低。此后亦有实验证明端粒酶与恶性肿瘤密切相关,因此端粒酶已成为当前肿瘤治疗的靶点之一^[8]。

孟志强等^[9]在对健脾理气方(由鳖甲、白术、山楂、党参、白花舌蛇草、枳壳、八月扎、茯苓等组成)进行研究时发现,该

方药物血清对体外培养的人肝癌细胞株SMMC-7721端粒酶活性有抑制作用。Lian等^[10]的研究结果表明中药合剂(含茯苓、当归、黄芩、甘草等)能减少c-myc、bc1-2的表达及降低端粒酶催化亚基hTERT的活性,可抑制AN3CA和MCF7/ADR细胞的端粒酶活性,从而导致细胞生存能力的降低。

3 以DNA拓扑异构酶为靶点筛选天然抗肿瘤药物

DNA拓扑异构酶(DNA topoisomerases)通过DNA链的切割、转移和再连接来改变DNA的拓扑结构^[11]。DNA拓扑异构酶在细胞代谢过程中起着极其重要的作用,如DNA复制、基因转录、DNA重组和有丝分裂等。抗癌药物喜树碱(camptothecin)及其衍生物的作用靶点是真核生物DNA拓扑异构酶 γ 、吡啶类化合物、鬼臼毒素类化合物、异黄酮类化合物、阿霉素(adriamycin)等则作用于真核生物DNA拓扑异构酶 α 。这些药物可通过抑制DNA拓扑异构酶 α 、引起DNA双螺旋的一条或两条链的断裂而导致肿瘤细胞的死亡^[12]。

李运曼等^[13]通过DNA解螺旋实验评价紫草素对拓扑异构酶 α 催化活性的抑制作用。结果显示,紫草素可显著抑制拓扑异构酶 α 的解螺旋活性,并且能够抑制人白血病K562细胞的增殖。汤涛等^[14]通过实验首次揭示了鸦胆子油乳能够特异性抑制拓扑异构酶 α 的活力,而对拓扑异构酶 β 没有影响,对DNA也没有直接作用。这些现象揭示拓扑异构酶 α 是鸦胆子油乳细胞内作用的靶点之一。

4 以微管蛋白为靶点筛选天然抗肿瘤药物

微管(microtubule)是由 α 、 β 微管蛋白异二聚体聚合而成的管状聚合物,是真核细胞骨架的重要组成部分。微管参与许多细胞功能,包括维持细胞形态、细胞内运输、鞭毛和纤毛的运动、染色体运动和细胞分裂等^[15]。无论是促进微管蛋白聚合、稳定已形成的微管类药物,还是以抑制微管蛋白聚合类药物都通过影响肿瘤细胞的有丝分裂过程,使其生长受到抑制。因此,微管已成为肿瘤的临床治疗的有效靶点。

Klein等^[16]用紫杉醇和discodermolide(从海绵动物中分离得到的多羟基内酯化合物)分别作用A549肺癌细胞,结果显示其均能迅速导致细胞有丝分裂的异常。进一步的研究发现discodermolide和紫杉醇联合作用具有明显的协同作用^[17]。1999年Mooberry等^[18]从海绵*Cacospongia mycofijiensis*、*Fasciospongia rimosa*和*Hyattella* sp.中均发现了新型促进微管稳定化合物laulimalide和isolaulimalide。Laulimalide可以有效促进微管蛋白的聚合,并且与紫杉醇诱导形成的微管蛋白聚合体相似,但促聚合作用低于紫杉醇。用laulimalide处理A210细胞可导致剂量依赖性细胞微管网的重组和异常纺锤体的形成,并能诱导染色体的卷绕和多核仁的形成。

5 通过调节细胞信号传导通路筛选天然抗肿瘤药物

近年来,部分抗肿瘤药物的研发已从传统的细胞毒药物转移到针对肿瘤细胞内信号传导通路的新型抗肿瘤药物。正常细胞和肿瘤细胞在多种信号传导通路的关键组分间存在巨大差异,因此靶向这些组分的抗肿瘤药物具有高选择性、高效、低毒的特征。目前,药物干预肿瘤细胞信号通路主要是通过环腺嘌呤核苷酸-蛋白激酶 A 通路、酶联受体信号通路、磷脂酰肌醇信号通路、钙和钙调蛋白通路等几个通路实现的。

Samel 等^[19]报道,芥麦提取物中一种类似于金丝桃萜酮的物质能够抑制各种蛋白激酶的活性,抑制内皮生长因子和胰岛素的受体酪氨酸激酶以及丝/苏氨酸激酶的活性。李宝元等^[20]在观察中药白龙片对人胃癌 MGC80-3 细胞不同周期时促癌基因 c-H-ras、c-myc 和抑癌基因 Rb、p53、p2 表达的影响时,发现 PKC- α 基因表达抑制与 c-H-ras、c-myc 的表达抑制相似,表明两者之间存在因果关系。

6 通过抑制肿瘤新生血管生成筛选天然抗肿瘤药物

肿瘤的新生血管是实体瘤生长、浸润和转移的一个重要因素,它为肿瘤的生长提供了必需的营养和氧气。在其生成过程中血管内皮生长因子(VEGF)以及酪氨酸激酶受体(VEGFR)具有极其重要的作用。目前已发现有许多天然药物及其有效成分可以通过多种途径来抑制肿瘤新生血管的生成^[21]。

潘子民等^[22]发现经人参皂苷 Rg₃ 处理后,荷瘤小鼠体内无腹水形成,腹腔中肿块散播较少。实验组肿瘤组织中 VEGFmRNA 的表达量、VEGF 蛋白表达量和微血管密度(MVD)显著低于对照组,从而认为人参皂苷 Rg₃ 通过下调肿瘤组织中 VEGFmRNA 和 VEGF 蛋白的表达量来阻滞肿瘤血管的生成,抑制肿瘤的转移。姜晓玲等^[23]通过实验发现,10 μ g/mL 薏苡仁注射液处理主动脉后,极少有新生血管生成,血管生长也很快进入衰退期。因此认为薏苡仁注射液对肿瘤血管生成有显著抑制作用。

7 通过诱导肿瘤细胞凋亡筛选天然抗肿瘤药物

细胞凋亡(apoptosis)是基因调控下的细胞主动死亡,这一过程又称程序化细胞死亡(programmed cell death)。细胞凋亡伴随着细胞质浓缩,细胞核崩裂,微粒消失,细胞膜皱缩,染色质浓缩继而解体,DNA 裂成 180 bp 的倍增片段,最后形成凋亡小体。细胞增殖、分化和凋亡调节系统的失常将导致细胞恶性生长分裂^[24]。研究发现,许多抗肿瘤药物均是通过抑制肿瘤细胞增殖,诱导肿瘤细胞凋亡来发挥抗肿瘤作用的。

贾彩云等^[25]的研究结果表明,蟾酥灵处理过的 K562 细胞其生长受到明显抑制,形态学呈现出典型的凋亡特征性改变,即核染色质凝集、碎裂、延核周边分布,胞膜内陷将变性的细胞内容物包裹成凋亡小体,形成 DNA 电泳的梯状带。说明蟾酥灵能有效诱导白血病 K562 细胞凋亡。陈洁等^[26]通过实验证明竹红菌甲素(hypocrellin A)能够诱导人黑色素瘤(A-375-S2)细胞凋亡,并诱导细胞周期停滞在 S 期;还

能使细胞周期蛋白 Cyclin B1 的 mRNA 表达增加。

8 通过诱导细胞分化筛选天然抗肿瘤药物

恶性肿瘤细胞在形态、功能等方面都类似于未分化的胚胎细胞。诱导分化治疗是指通过药物诱导,使肿瘤细胞向正常细胞转化,同时对正常细胞无杀伤作用,并且很少有骨髓抑制等副作用。诱导肿瘤细胞分化及逆转是当前肿瘤分子生物学中一个重要的研究领域。

钱军等^[27]在研究榄香烯乳对体外培养人肺癌细胞株超微结构的影响时发现,实验组癌细胞给药后出现表面微绒毛减少,核浆比例下降,核周边光滑,切迹浅,核仁常为单个,常染色质减少,异染色质增多等现象;而对照组癌细胞除破碎坏死外,仍显示较高的恶性行为。上述表现提示榄香烯乳在 30 μ g/mL 的质量浓度下对体外肺癌细胞具有一定的诱导作用。Chen 等^[28]报道茯苓多糖可使 66.6% 的人淋巴瘤 U937 细胞和 49.4% 的人早幼粒白血病 HL-60 细胞诱导分化成为成熟的单核细胞和巨噬细胞,使其表现出正常的生理功能并且表达标志性表面抗原 CD11b、CD68 和 CD14,同时又检测到 IFN- α 水平升高。

9 结语

随着分子生物学和分子肿瘤学的发展,人们对肿瘤细胞恶化过程中许多新靶点有了进一步的了解,并且针对这些靶点研究和开发了许多新的天然抗肿瘤药物^[29]。近年来,许多天然抗肿瘤药物已经开始采用较原来更加理想的药物筛选系统,而且针对机制的药物筛选和药物设计在一定程度上得到了发展。由于肿瘤本身是一种多基因的疾病,目前肿瘤的治疗仍是一个难题,因此尚需要科研工作者不断地努力来发现和设计出更加有效低毒、高选择性的抗肿瘤药物。

参考文献:

- [1] 尹龙,徐亮,胡格,等. 抗肿瘤中药及其有效成分的作用研究现状[J]. 动物医学进展, 2006, 27(1): 39-43.
- [2] 李宜明,沈业涛,王靖,等. 抗肿瘤药物的筛选方法[J]. 安徽大学学报: 自然科学版, 2005, 29(1): 90-96.
- [3] 温斌,吕昌龙,曹雅明,等. 灰树花提取成分对小鼠免疫功能影响的实验研究[J]. 中国免疫学杂志, 2002, 18: 550-552.
- [4] 赵春玲,崔秀云,王继红,等. 白眉蝮蛇去整合素(rAdinbitor)对人肝癌细胞系 SMMC-7721 细胞黏附与增殖的影响[J]. 中国肿瘤杂志, 2006, 16(11): 958-963.
- [5] Blackburn E H. Structure and function of telomere[J]. Nature, 1991, 350: 569.
- [6] 朱雍,陆涛. 抗肿瘤药物端粒酶抑制剂的进展[J]. 海峡药学, 2007, 19(5): 4-7.
- [7] Kim N W, Piatyszk M A, Prowse K R, et al. Specific association of human telomerase activity with immortal cell and cancer[J]. Science, 1994, 266(5193): 2011-2014.
- [8] Hiyamak H. Telomerase activity in small cell and non small cell lung cancer[J]. J Natl Cancer Inst, 1995, 87(12): 895.
- [9] 孟志强,郭伟剑,于尔辛,等. 健脾理气方药物血清对肝癌细胞端粒酶活性及凋亡的影响[J]. 世界华人消化杂志, 2000, 8(8): 879-882.
- [10] Z L, Niwa K, Gao J C, et al. Association of cellular apoptosis with anti-tumor effects of the Chinese herbal complex in endocrine-resistant cancer cell line[J]. Cancer Detect Prev, 2003, 27(2): 147-154.
- [11] Wang J C. Cellular roles of DNA topoisomerases: a molecular perspective[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2002, 3(6): 430-440.
- [12] 杨国武,田新莉,何国平,等. 以重组人 DNA 拓扑异构酶

- 为靶位从天然产物及其衍生物中筛选抗肿瘤化合物[J]. 中山大学学报, 2004, 43(3): 58-61.
- [13] 李运曼, 祝浩洁, 刘国卿. 紫草素对 DNA 拓扑异构酶活性的抑制作用和诱导人白血病 K562 细胞的凋亡[J]. 中国天然药物, 2003, 1(3): 165-168.
- [14] 汤涛, 蒙浚华, 陈陵陵, 等. 鸦胆子油乳具有多耐药逆转和拓扑异构酶抑制作用[J]. 中国药理学通报, 2001, 17(5): 534-539.
- [15] 孙婉, 李敏, 魏少荫, 等. 以微管蛋白为靶的高通量药物筛选方法的建立与应用[J]. 中国新药杂志, 2006, 15(21): 1828-1831.
- [16] Klein L E, Freeze B S, Smith A B, et al. The microtubule stabilizing agent discodermolide is a potent inducer of accelerated cell senescence[J]. *Cell Cycle*, 2005, 4(3): 501-507.
- [17] Huang G S, Lopez B, Freeze B S, et al. Potentiation of taxol efficacy and by discodermolide in ovarian carcinoma xenograft-bearing mice[J]. *Clin Cancer Res*, 2006, 12(1): 298-304.
- [18] Mooberry S L, Tien G, Hernandez A H, et al. Laulimalide and isolaulimalide, new paclitaxel-like microtubule stabilizing agents[J]. *Cancer Res*, 1999, 59(3): 653-660.
- [19] Samel D, Deana D A, De Witte P. The effect of purified extract of *Fagopyrum esculentum* (buckwheat) on protein kinases involved in signal transduction pathways[J]. *Planta Med*, 1996, 62(2): 106.
- [20] 李宝元, 深云燕, 王代树. 中药白龙片与 HMBA 对人胃癌不同周期细胞癌基因与抑癌基因表达调控的共性研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2001, 21(4): 286.
- [21] 于广梅, 郭继龙. 中药及其有效成分抑制肿瘤血管生长的研究近况[J]. 山东中医杂志, 2003, 22(11): 695.
- [22] 潘子民, 叶大风, 谢幸, 等. 人参皂苷 Rg₃ 对荷卵巢癌的严重联合免疫缺陷的抗肿瘤血管生成作用的研究[J]. 中华妇产科杂志, 2002, 37(4): 227-230.
- [23] 姜晓玲, 张良, 徐卓玉, 等. 薏苡仁注射液对血管生成的影响[J]. 肿瘤, 2000, 20(4): 313-314.
- [24] Curson D A, Ribeiro J M. Apoptosis and disease[J]. *Lancet*, 1993, 341(15): 1251-1254.
- [25] 贾彩云, 呼文亮, 徐瑞成, 等. 蟾蜍灵对 K562 细胞生长抑制及凋亡诱导作用[J]. 武警医学院学报, 2003, 12(4): 265-267.
- [26] 陈洁, 滕利荣, 郑克研, 等. 竹红菌甲素诱导人黑色素瘤 A375-S2 细胞凋亡的分子机制[J]. 中国药杂志, 2005, 40(6): 431-433.
- [27] 钱军, 秦叔达, 禾美兆, 等. 榄香烯乳对体外培养人肺癌细胞株超微结构的影响[J]. 临床肿瘤学杂志, 1997, 2(1): 49-51.
- [28] Chen Y Y, Chang H M. Antiproliferative and differentiating effects of polysaccharide fraction from *Fuling* (*Poria cocos*) on human leukemic U937 and HL-60 cells[J]. *Food Chem Toxicol*, 2004, 42(5): 759-769.
- [29] 车文军, 李志裕, 尤启冬. 抗肿瘤药物新靶点与新药研究[J]. 药科学进展, 2007, 31(6): 247-253.

中药注射剂不良反应的发生原因及预防对策

李丽香, 李水福*

(浙江松阳县中医院, 浙江 松阳 323400; 浙江丽水市药检所, 浙江 丽水 323000)

摘要:近年来,随着传统中医药使用的日益增多,中药注射剂广泛应用于临床,并取得了较好疗效。但中药注射剂所引起的不良反应也越来越多,其中以发热反应最常见,其次有疼痛反应、消化道反应、血液系统损害、心血管系统损害、神经精神症状等,较严重的不良反应有过敏性休克、喉头水肿、呼吸困难等。主要原因是药物本身因素、制剂生产及质量控制、临床应用、医务人员操作、病人体质、个体差异等方面。主要的预防对策为:加强中药注射剂的质量监控,规范进货渠道;规范中药注射液生产工艺;注意辨证施治,合理用药;注意药物配伍禁忌;严格执行医嘱及查对制度;严格控制药物剂量及给药速度等。

关键词:中药注射剂;不良反应;预防对策

中图分类号:R283;R285

文献标识码:A

文章编号:0253-2670(2009)04-附 4-03

近年来,随着传统中医药使用的日益增多,中药注射剂广泛应用于临床,并取得了较好疗效。但中药注射剂所引起的不良反应也越来越多,应引起医护人员的高度重视。笔者通过总结 2003 年 1 月—2007 年 12 月本院 60 例因中药注射剂所致不良反应的患者资料,分析不良反应的发生原因,并对其提出相应的预防对策。

1 临床资料

不良反应病例 60 例,其中男 34 例,女 26 例,年龄 8~82 岁,平均年龄 53.6 岁。引起不良反应的药物:鱼腥草注射液 15 例,清开灵注射液 13 例,双黄连注射液 11 例,参麦注射液 7 例,复方丹参注射液 5 例,刺五加注射液 4 例,茵栀黄注射液 3 例,葛根素注射液 2 例。60 例患者不良反应均排除本身疾病及其他药物因素,发生疼痛反应 3 例,发热反应 35

例,过敏反应 12 例,消化道反应 4 例,血液系统损害 2 例,心血管系统损害 3 例,神经精神症状 1 例。

2 不良反应发生原因

2.1 疼痛反应:(1)与输液速度有关,滴速快,输入体内药液积聚于局部,刺激感增强,从而感觉疼痛剧烈。(2)与选择的血管管径粗细有关,血管管径愈细,输入体内药液扩散愈慢,容易造成药液在局部聚积而刺激感增强,患者感觉疼痛厉害^[1]。如由刺五加注射液静脉输注引起的疼痛,临床表现为静脉输注 5~15 min 后注射局部出现红肿、胀痛或针刺样疼痛(未发现渗漏),疼痛伴随整个注射过程,拔针后逐渐消失,其中 1 例患者因擅自调快滴注速度导致疼痛加剧;1 例因老年患者长期静脉输液导致周围血管变细,弹性减弱,药物滴入后局部刺激增强,导致疼痛反应。