

药学通讯

Pharmaceutical Message

第22卷 第1期

Volume 22

Number 1

2022



河南中医学院第一附属医院药学部

Dept. of Pharmacy, the First Affiliated
Hospital of Henan College of Tcm



河南中医一附院

目 录

医药快讯·

《新型冠状病毒肺炎诊疗方案（试行第九版）》修订要点.....2

国家药监局关于修订质子泵抑制剂类药品说明书的公告.....3

• 处方点评及分析 •

2022 年第 1 季度我院门诊西成药处方点评.....12

2022 年第 1 季度我院门诊中药饮片处方点评.....14

• 不良反应 •

我院 2022 年第 1 季度不良反应报告及分析.....17

• 基因检测 •

我院 2022 年第 1 季度基因检测和血药浓度监测报告.....20

• 细菌耐药监测 •

我院 2022 年第 1 季度细菌耐药监测报告.....27

• 药论坛 •

川芎化学成分、药理作用及质量标志物的预测分析.....30

基于中药药物代谢动力学的中医血瘀证研究概述.....40

基于 3 例支气管扩张患者药学监护实践探讨支气管扩张症的药学监护方法.....46

基于 HPLC 特征图谱的黄柏配方颗粒汤剂与标准汤剂、传统汤剂对比研究.....55

中药临床药师对大承气汤治疗急性胰腺炎的应用分析.....67

探究中药性味和现代药学的关联性.....72

• 医药快讯 •

《新型冠状病毒肺炎诊疗方案（试行第九版）》修订要点

为进一步做好新冠肺炎医疗救治工作，切实提高规范化、同质化诊疗水平，国家卫生健康委和国家中医药管理局组织专家对《新型冠状病毒肺炎诊疗方案（试行第八版修订版）》进行了修订，形成了《新型冠状病毒肺炎诊疗方案（试行第九版）》，并印发各地参照执行。新版诊疗方案是在认真研究德尔塔、奥密克戎等变异毒株传播特点和病例特征，深入分析相关研究成果的基础上形成的。重点修订内容如下：

一是优化病例发现和报告程序。在核酸检测基础上，增加抗原检测作为补充，进一步提高病例早发现能力。同时提高疑似病例诊断或排除效率，要求疑似病例或抗原检测结果为阳性者，立即进行核酸检测或闭环转运至有条件的上级医疗机构进行核酸检测。核酸检测结果为阳性者，进行集中隔离管理或送至定点医院治疗，并按照规定进行网络直报。

二是对病例实施分类收治。根据各地反映的“奥密克戎变异毒株患者以无症状感染者和轻型病例为主，大多不需要过多治疗，全部收治到定点医院会占用大量医疗资源”等意见，进一步完善了病例分类收治措施：1.轻型病例实行集中隔离管理，相关集中隔离场所不能同时隔离入境人员、密切接触者等人群。隔离管理期间应做好对症治疗和病情监测，如病情加重，应转至定点医院治疗。2.普通型、重型、危重型病例和有重型高危因素的病例应在定点医院集中治疗，其中重型、危重型病例应当尽早收入ICU治疗，有高危因素且有重症倾向的患者也宜收入ICU治疗。

三是进一步规范抗病毒治疗。将国家药监局批准的两种特异性抗新冠病毒药物写入诊疗方案，即：PF-07321332/利托那韦片（Paxlovid）和国产单克隆抗体（安巴韦单抗/罗米司韦单抗注射液）。

四是对中医治疗内容进行了修订完善。结合各地临床救治经验，加强中医非药物疗法应用，增加了针灸治疗内容；结合儿童患者特点，增加儿童中医治疗相关内容。

五是调整解除隔离管理、出院标准以及解除隔离管理、出院后注意事项。国内有关研究显示，处于恢复期的感染者在核酸Ct值 ≥ 35 时，样本中未能分离出病毒，密切接触者未发现被感染的情况。据此，新版诊疗方案将解除隔离管理及出院标准中的“连续两次呼吸道标本核酸检测阴性（采样时间至少间隔24小时）”修改为“连续两次新型冠状病毒核酸检测N基因和ORF基因Ct值均 ≥ 35 （荧光定量PCR方法，界限值为40，采样时间至少间隔24小时），或连续两次新型冠状病毒核酸检测阴性（荧光定量PCR方法，界限值低于35，采样时间至少间隔24小时）”。将“出院后继续进行14天隔离管理和健康状况

监测”修改为“解除隔离管理或出院后继续进行 7 天居家健康监测”。

国家药监局关于修订质子泵抑制剂类药品说明书的公告

根据药品不良反应评估结果，为进一步保障公众用药安全，国家药品监督管理局决定对质子泵抑制剂类药品（包括奥美拉唑口服单方制剂、奥美拉唑注射剂、注射用艾司奥美拉唑钠、泮托拉唑口服制剂、泮托拉唑注射剂、兰索拉唑口服制剂和注射剂、雷贝拉唑口服制剂、注射用雷贝拉唑钠、艾普拉唑肠溶片、注射用艾普拉唑钠）说明书的内容进行统一修订。现将有关事项公告如下：

一、上述药品的上市许可持有人均应依据《药品注册管理办法》等有关规定，按照质子泵抑制剂类药品说明书修订要求（见附件 1-6），于 2022 年 5 月 24 日前报国家药品监督管理局药品审评中心或省级药品监督管理部门备案。修订内容涉及药品标签的，应当一并进行修订；说明书及标签其他内容应当与原批准内容一致。在备案之日起生产的药品，不得继续使用原药品说明书。药品上市许可持有人应当在备案后 9 个月内对已出厂的药品说明书及标签予以更换。

二、药品上市许可持有人应当对新增不良反应发生机制开展深入研究，采取有效措施做好药品使用和安全性问题的宣传培训，指导医师、药师合理用药。

三、临床医师、药师应当仔细阅读上述药品说明书的修订内容，在选择用药时，应当根据新修订说明书进行充分的获益/风险分析。

四、患者用药前应当仔细阅读药品说明书，使用处方药的，应严格遵医嘱用药。

五、省级药品监督管理部门应当督促行政区域内上述药品的药品上市许可持有人按要求做好相应说明书修订和标签、说明书更换工作，对违法违规行为依法严厉查处。

附件：1.奥美拉唑口服单方制剂说明书修订要求、奥美拉唑注射剂说明书修订要求 2.注射用艾司奥美拉唑钠说明书修订要求 3.泮托拉唑口服制剂说明书修订要求、泮托拉唑注射剂说明书修订要求 4.兰索拉唑口服制剂和注射剂说明书修订要求 5.雷贝拉唑口服制剂说明书修订要求、注射用雷贝拉唑钠说明书修订要求 6.艾普拉唑肠溶片说明书修订要求、注射用艾普拉唑钠说明书修订要求

国家药监局

2022 年 2 月 24 日

奥美拉唑口服单方制剂说明书修订要求（包括奥美拉唑肠溶胶囊、奥美拉唑肠溶片、奥美拉唑钠肠溶片、奥美拉唑镁肠溶片）

一、【不良反应】应包含

低镁血症（低镁血症也可能与低钾血症有关;严重低镁血症可能导致低钙血症）

髌部、腕部或脊柱骨折

艰难梭菌相关性腹泻

二、【注意事项】应包含

1.艰难梭菌相关性腹泻

已发表的观察性研究表明，质子泵抑制剂（PPI）治疗可能会增加艰难梭菌相关性腹泻的风险，尤其是住院患者。如果腹泻不改善，应考虑该诊断。

2.与氯吡格雷的相互作用

应避免本品与氯吡格雷联合使用。氯吡格雷是一种前体药物，其活性代谢产物抑制血小板聚集。与奥美拉唑等药物联合用药时，后者抑制 CYP2C19 活性，可影响氯吡格雷代谢为活性代谢产物。80mg 奥美拉唑与氯吡格雷联合使用,可降低氯吡格雷的药理活性，即使两者相隔 12 小时给药。当使用本品时，应考虑使用其他药物进行抗血小板治疗（见【药物相互作用】）。

3.骨折

多项已发表的观察性研究表明，质子泵抑制剂（PPI）治疗可能增加骨质疏松相关骨折（髌骨、腕骨或脊柱）的风险。接受高剂量（定义为每日多次给药）和长期（1 年或更久）PPI 治疗的患者，骨折风险增加。患者应根据医疗情况使用最低剂量和最短疗程的 PPI 治疗。对于有骨质疏松相关骨折风险的患者，应根据相关治疗指南处理。

4.低镁血症

在接受质子泵抑制剂（PPI）治疗至少 3 个月（绝大多数治疗 1 年后）的患者中，罕见无症状和有症状的低镁血症病例报告。严重不良事件包括手足抽搐、心律失常和癫痫发作。对于大多数患者，纠正低镁血症需补镁并停用 PPI。

预期需延长 PPI 治疗或有合并用药如地高辛或可能导致低镁血症的药物（如利尿剂），需要考虑定期监测血镁浓度。

三、【药物相互作用】应包含

氯吡格雷：健康受试者中的研究结果显示，氯吡格雷（300mg 负荷剂量/75mg 日维

持剂量)和奥美拉唑(每日 80mg 口服)之间的药代动力学(PK)/药效学(PD)相互作用,导致氯吡格雷活性代谢产物的暴露量平均下降 46%,并导致血小板聚集的最大抑制作用(ADP 诱导)平均下降 16%。关于奥美拉唑和氯吡格雷 PK/PD 相互作用在重大心血管事件的临床意义,观察性研究和临床研究有不一致的数据报告。应避免同时使用奥美拉唑和氯吡格雷。

四、说明书中应删除以下内容或类似内容

长期治疗未见严重不良反应。

五、其他修订说明

1.本次修订包括以下通用名药:奥美拉唑肠溶胶囊、奥美拉唑肠溶片、奥美拉唑钠肠溶片、奥美拉唑镁肠溶片,不包括奥美拉唑碳酸氢钠制剂。

2.奥美拉唑肠溶胶囊和奥美拉唑镁肠溶片非处方药说明书参照上述要求一并修订。

奥美拉唑注射剂说明书修订要求(包括注射用奥美拉唑钠、注射用奥美拉唑钠(静脉滴注))

一、【不良反应】应包含

低镁血症(低镁血症也可能与低钾血症有关;严重低镁血症可能导致低钙血症)

髋部、腕部或脊柱骨折

艰难梭菌相关性腹泻

二、【注意事项】应包含

奥美拉唑是一种 CYP2C19 抑制剂。当开始或者停止使用奥美拉唑治疗时,需要考虑到奥美拉唑与通过 CYP2C19 进行代谢的药物间存在的潜在相互作用。在氯吡格雷和奥美拉唑间已经观察到相互作用(见【药物相互作用】,这一相互作用的临床相关性尚不明确。出于预防考虑,不建议奥美拉唑和氯吡格雷合并使用。

使用质子泵抑制剂进行治疗时可能会导致胃肠道感染风险轻微升高,如沙门氏菌和弯曲杆菌感染,在住院患者中,也可能是艰难梭菌感染。

接受质子泵抑制剂(PPI)如奥美拉唑的患者有重度低镁血症的报道,这些病人至少接受 3 个月以上的治疗,其中大多为治疗 1 年的患者。可能会发生低镁血症的严重临床表现,诸如衰竭、强直、谵妄、惊厥、头晕和室性心律失常,但开始时往往不明显,容易被忽略。对于大多数患者,在补镁治疗和停用 PPI 后,低镁血症改善。

对于需要接受长期治疗的患者、或者是使用 PPI 治疗的同时还要接受地高辛或可能

会导致低镁血症药物（如利尿药）治疗的患者，医疗专业人员需要考虑在给予 PPI 治疗之前和治疗期间定期监测患者的血镁浓度。

质子泵抑制剂，特别是在使用高剂量和使用时间>1 年的情况下，可能会增加髌、腕和脊柱骨折的风险，主要是发生在老年人或存在其他已知风险因素的患者中。观察研究提示，质子泵抑制剂可能会使骨折风险总体增加 10~40%，其中一部分也可能是由于其他风险因素所致。存在骨质疏松风险的患者应按照当前的临床指南接受治疗，且服用适量的维生素 D 和钙。

三、【药物相互作用】应包含

氯吡格雷：健康受试者中的研究结果显示，氯吡格雷（300mg 负荷剂量/75mg 日维持剂量）和奥美拉唑（80mg 口服日剂量）之间的药代动力学（PK）/药效学（PD）相互作用，导致氯吡格雷活性代谢的暴露量平均下降 46%，并导致血小板聚集的最大抑制作用（ADP 诱导）平均下降 16%。在观察性和临床研究中，就重大心血管事件而言，这种 PK/PD 相互作用的临床意义已有不一致数据的报道。为了预防起见，不得联合使用奥美拉唑和氯吡格雷（见【注意事项】）。

四、其他修订说明

本次修订包括以下通用名药：注射用奥美拉唑钠、注射用奥美拉唑钠（静脉滴注）

注射用艾司奥美拉唑钠说明书修订要求

一、【不良反应】项应包含

上市后监测到如下不良反应/事件：髌部、腕部或脊柱骨折，低镁血症，艰难梭菌相关性腹泻。

二、【注意事项】应包含

1.艾司奥美拉唑是一种 CYP2C19 抑制剂，当开始使用或停用艾司奥美拉唑治疗时，应考虑其与其他通过 CYP2C19 代谢的药物之间的潜在相互作用。曾观察到氯吡格雷与艾司奥美拉唑之间的相互作用（见【药物相互作用】），这一相互作用的临床相关性尚不明确。作为预防，不建议艾司奥美拉唑与氯吡格雷合并使用。

2.在接受至少 3 个月以及绝大多数在接受一年 PPI(如艾司奥美拉唑)治疗的患者中，有重度低镁血症病例报道。可能会出现低镁血症的严重临床表现，如疲乏、手足抽搐、谵妄、惊厥、头晕以及室性心律失常，但开始时往往是隐秘的，从而被忽略。在大多数患者中，在补镁治疗以及停用 PPI 后，低镁血症改善。预期需延长 PPI 治疗或合并用药

如地高辛或能导致低镁血症（如利尿剂）的药物，医学专业人士可考虑在开始 PPI 治疗前及定期监测血镁浓度。

3.质子泵抑制剂，尤其是使用高剂量及长期用药时（>1年），可能会增加髌部、腕部和脊柱骨折的风险，主要在老年人群或存在其他已知风险因素的患者中。观察性研究提示，质子泵抑制剂可使骨折总体风险增加 10~40%。其中一部分也可能是由于其他风险因素所致。对有骨质疏松风险的患者应根据当前临床指南接受治疗，并服用适量的维生素 D 和钙剂。

4.艰难梭菌相关性腹泻已发表的观察性研究表明，PPI 治疗可能会增加艰难梭菌相关性腹泻的风险，尤其是住院患者。如果腹泻不改善，应考虑该诊断。患者应根据医疗情况使用最低剂量和最短疗程的 PPI 治疗。

三、【药物相互作用】项应包含

健康受试者中的研究结果显示，氯吡格雷（300mg 负荷剂量/75mg 日维持剂量）和艾司奥美拉唑（40mg 口服日剂量）之间会发生药代动力学（PK）/药效学（PD）相互作用，导致氯吡格雷活性代谢产物的暴露量平均下降 40%，最终导致血小板聚集的最大抑制作用（ADP 诱导）平均下降 14%。在健康受试者研究中，使用氯吡格雷与艾司奥美拉唑 20mg+阿司匹林（ASA）81mg 的固定剂量联合给药与使用氯吡格雷单独给药相比，氯吡格雷活性代谢产物的暴露量下降几乎 40%。但是，氯吡格雷组和氯吡格雷+复方制剂（艾司奥美拉唑+ASA）组中受试者的血小板聚集最大抑制水平（ADP 诱导）相同。在观察研究和临床研究中，均报告艾司奥美拉唑的 PK/PD 相互作用所产生的重大心血管事件导致与临床效果不一致的数据。因此在注意事项中，提出不鼓励与氯吡格雷同时使用。

泮托拉唑口服制剂说明书修订要求(包括泮托拉唑钠肠溶片、泮托拉唑钠肠溶胶囊)

一、【不良反应】项应包含

髌关节、腕关节或脊柱骨折低镁血症艰难梭菌相关性腹泻

二、【注意事项】应包含

1.骨折

质子泵抑制剂（PPI）治疗可能轻度增加髌关节、腕关节和脊柱骨折的风险，尤其是在接受高剂量和长期用药（>1年）时，主要发生在老年患者或有其它已知危险因素的患者中。观察性研究显示，PPI 可能使骨折的总体风险增加 10 - 40%。其中部分风险增加也可能是由其它风险因素所致。有骨质疏松风险的患者应按照当前的临床指南接受治疗，

并应摄入足量的维生素 D 和钙。

2.低镁血症

在使用 PPI 如泮托拉唑治疗的患者中曾有重度低镁血症的罕见报道，这些病人至少接受 3 个月以上的治疗，其中大多为治疗 1 年的患者。可能会发生低镁血症的严重临床症状，如疲劳、手足抽搐、精神错乱、抽搐、头晕和室性心律失常，但上述症状可能隐匿性出现从而被忽略。多数患者的低镁血症在补镁和停用 PPI 后改善。对于需要接受长期治疗的患者、或者联合使用 PPI 和地高辛或可致低镁血症药物（如利尿剂）联用的患者，医师应考虑在开始使用 PPI 时及治疗期间定期监测血镁水平。

3.细菌引起的胃肠道感染

使用质子泵抑制剂进行治疗时可能会导致细菌引起的胃肠道感染风险轻微升高，如沙门氏菌、弯曲杆菌或艰难梭菌感染。

4.氯吡格雷部分由 CYP2C19 代谢成其活性代谢物。在一项交叉临床研究中，60 位健康受试者给予氯吡格雷（负荷剂量为 300mg，随后 75mg/天）并使用泮托拉唑（80mg，与氯吡格雷同时给药），连续 5 天。第五天时，将氯吡格雷与泮托拉唑合用时与单独使用氯吡格雷进行比较，氯吡格雷活性代谢产物的平均曲线下面积减少约 14%（几何平均比率为 86%，90%置信区间时为 79%至 93%）。药效学参数的测量表明了抑制血小板聚集的改变（由 5 微摩尔 ADP 诱导）与氯吡格雷活性代谢产物的变化相关，这一发现的临床意义尚不清楚。

5.在健康受试者中，泮托拉唑和氯吡格雷同时使用，对氯吡格雷的活性代谢产物或氯吡格雷诱导的血小板抑制无明显临床影响，当使用允许剂量的泮托拉唑时，也不必调整氯吡格雷剂量。

泮托拉唑注射剂说明书修订要求（包括注射用泮托拉唑钠）

一、【不良反应】项应包含

髋关节、腕关节或脊柱骨折低镁血症艰难梭菌相关性腹泻

二、【注意事项】应包含

1.骨折

若干个已发表的临床观察研究表明质子泵抑制剂（PPI）治疗可能使与骨质疏松症有关的髋关节、腕关节或脊椎骨折风险增加，尤其是接受高剂量，即每天多次给药和长期 PPI 治疗（一年或一年以上）的患者。患者应使用适于治疗情况的最低剂量和最短的 PPI

疗程进行治疗。若患者有骨质疏松症相关性骨折风险，应按照已确立的治疗原则处理。

2.低镁血症

使用 PPI 至少 3 个月的患者，有发生有症状和无症状低镁血症的罕见病例报告，多数病例在使用 1 年后报告。严重不良事件包括手足抽搐、心律失常和癫痫发作。治疗多数患者的低镁血症，需要镁制剂，并停止使用 PPI。

长期 PPI 治疗，或 PPI 与地高辛或可致低镁血症药物（如利尿剂）联用的患者，医师应考虑在开始使用 PPI 时及定期监测血镁水平。

3.艰难梭菌

PPI 治疗可能增加艰难梭菌感染的风险。

4.氯吡格雷部分由 CYP2C19 代谢成其活性代谢物。在一项交叉临床研究中，60 位健康受试者给予氯吡格雷（负荷剂量为 300mg，随后 75mg/天）并使用泮托拉唑（80mg，与氯吡格雷同时给药），连续 5 天。第五天时，将氯吡格雷与泮托拉唑合用时与单独使用氯吡格雷进行比较，氯吡格雷活性代谢产物的平均曲线下面积减少约 14%（几何平均比率为 86%，90% 置信区间时为 79%至 93%）。药效学参数的测量表明了抑制血小板聚集的改变（由 5 微摩尔 ADP 诱导）与氯吡格雷活性代谢产物的变化相关，这一发现的临床意义尚不清楚。

5.在健康受试者中，泮托拉唑和氯吡格雷同时使用，对氯吡格雷的活性代谢产物或氯吡格雷诱导的血小板抑制无明显临床影响，当使用允许剂量的泮托拉唑时，也不必调整氯吡格雷剂量。

兰索拉唑口服制剂和注射剂说明书修订要求（包括兰索拉唑口崩片、兰索拉唑片、兰索拉唑肠溶片、兰索拉唑肠溶胶囊、兰索拉唑胶囊、注射用兰索拉唑）

一、【不良反应】项应包含

兰索拉唑制剂上市后还监测到如下不良反应/事件（发生频率未知）：低镁血症、骨折、艰难梭菌相关性腹泻。

二、【注意事项】项应包含

1. 骨折：一些已经公布的研究报告表明：质子泵抑制剂（PPI）治疗可能使髋关节、腕关节及脊椎的骨质疏松性骨折的危险性增加。质子泵抑制剂高剂量、长期治疗（一年或更长时间）的患者骨折的危险性增加。患者应该使用最低剂量、最短期限的质子泵抑制剂治疗。有骨质疏松性骨折危险性的患者应该根据相关治疗指南处理。

2.艰难梭菌相关性腹泻：已发表的观察性研究表明，PPI 治疗可能会增加艰难梭菌相关性腹泻的风险，尤其是住院患者。如果腹泻不改善，应考虑该诊断。患者应根据医疗情况使用最低剂量和最短疗程的 PPI 治疗。

3.低镁血症：接受 PPI 治疗至少 3 个月的患者中出现有或无症状的低镁血症罕见病例报告，大多数症状出现于治疗一年后。严重的不良反应包括手足抽搐、心律不齐以及癫痫发作。大多数患者治疗低镁血症需要镁替代治疗以及停用质子泵抑制剂。对于预期需延长治疗的患者或合并使用质子泵抑制剂和地高辛或可导致低镁血症药物（如利尿剂）的患者，应考虑在质子泵抑制剂治疗前定期检测血镁浓度。

4.健康受试者同时服用兰索拉唑与氯吡格雷，对氯吡格雷活性代谢物的暴露量或氯吡格雷引起的血小板抑制无临床显著影响。氯吡格雷与批准剂量的兰索拉唑合并给药时，无需调整前者的剂量。

氯吡格雷经 CYP2C19 部分代谢为其活性代谢物。在一项研究中，40 位 CYP2C19 代谢较强的健康受试者接受了氯吡格雷 75mg 每日一次给药，或与兰索拉唑 30mg 合用，连续给药九天。将氯吡格雷与兰索拉唑合用时，与单独使用氯吡格雷相比，氯吡格雷活性代谢物的平均曲线下面积减少约 14%（几何平均比值为 86%，90%CI: 80%-92%）。药效学参数的测量表明，血小板聚集抑制（由 5 微摩尔 ADP 诱导）的变化与氯吡格雷活性代谢物的变化有关，这一发现的临床意义尚不清楚。

（注：说明书其他内容如与上述修订要求不一致的，应当一并进行修订。）

雷贝拉唑口服制剂说明书修订要求(包括雷贝拉唑钠肠溶片、雷贝拉唑钠肠溶胶囊)

一、【不良反应】项下应包括“上市后监测到骨折、低镁血症、艰难梭菌相关性腹泻风险，但发生率不详”等描述。

二、【注意事项】项下应包括以下内容：

1.低镁血症

在治疗少于 3 个月的患者中，有症状和无症状的低镁血症都鲜有报道，多数低镁血症病例出现在质子泵抑制剂治疗长达 1 年的患者中。低镁血症严重时表现为手足搐搦、惊厥、心律失常等症状。因此对于需要长期治疗的患者，尤其是同时使用地高辛或其他可致低镁血症的药物时，应考虑在治疗前监测血镁水平，并在治疗过程中定期监测。

2.骨折

一些国外的观察性研究表明质子泵抑制剂治疗可能与骨质疏松症相关的髌关节、腕

关节或脊柱骨折风险增加有关。接受了高剂量及长期（一年或更长时间）药物治疗的患者骨折风险会增加。

3.艰难梭菌相关性腹泻

在国外的主要以住院患者为对象的多个观察研究中，有报告称接受质子泵抑制剂治疗的患者因艰难梭菌导致出现胃肠感染的风险增加。

4.雷贝拉唑与氯吡格雷联用

在一项健康受试者（n=36）中开展的研究表明,雷贝拉唑和氯吡格雷联用可使氯吡格雷活性代谢产物的平均 AUC 降低约 12%（平均 AUC 比率为 88%，90%CI 为 81.7%-95.5%）。同时，有研究表明雷贝拉唑与氯吡格雷联用时对氯吡格雷的活性代谢产物暴露量或氯吡格雷诱导的血小板抑制无明显临床影响，当使用允许剂量的雷贝拉唑合用时，也不必调整氯吡格雷剂量。

（注：说明书其他内容如与上述修订要求不一致的，应当一并进行修订。）

艾普拉唑肠溶片说明书修订要求

【注意事项】项下应包括以下内容：

艰难梭菌相关性腹泻

已发表的观察性研究表明，PPI 治疗可能会增加艰难梭菌相关性腹泻的风险，尤其是住院患者。如果腹泻不改善，应考虑该诊断。

（注：说明书其他内容如与上述修订要求不一致的，应当一并进行修订。）

注射用艾普拉唑钠说明书修订要求

【注意事项】项下应包括以下内容：

1.艰难梭菌相关性腹泻

已发表的观察性研究表明，PPI 治疗可能会增加艰难梭菌相关性腹泻的风险，尤其是住院患者。如果腹泻不改善，应考虑该诊断。

2.骨折

多项已发表的观察性研究表明，PPI 治疗可能增加骨质疏松相关骨折（髌骨、腕骨或脊柱）的风险。接受高剂量（定义为每日多次给药）和长期（1 年或更久）PPI 治疗的患者，骨折风险增加。患者应根据医疗情况使用最低剂量和最短疗程的 PPI 治疗。对于有骨质疏松相关骨折风险的患者，应根据相关治疗指南处理。

3.低镁血症

在接受 PPI 治疗至少 3 个月（绝大多数治疗 1 年后）的患者中，罕见无症状和有症状的低镁血症病例报告。严重不良事件包括手足抽搐，心律失常和癫痫发作。对于大多数患者，纠正低镁血症需补镁并停用 PPI。预期需延长 PPI 治疗或有合并用药如地高辛或可能导致低镁血症的药物（如利尿剂），需要考虑定期监测血镁浓度。

（注：说明书其他内容如与上述修订要求不一致的，应当一并进行修订。

• 处方点评及分析 •

2022 年第 1 季度我院门诊西成药处方点评

目的：规范处方的书写，提高处方质量，保证合理用药。**方法：**对我院 2022 年第一季度处方点评的实践工作进行总结。**结果：**抽取门诊处方 1050 张，其中门诊西药处方 300 张，处方不合理 154 张，门诊中成药处方 450 张，处方不合理 219 张，门诊抗菌药物处方 300 张，不合理处方 157 张，门诊处方点评中存在问题最多项目为“适应证不适宜的”。**结论：**我院第一季度不合理处方占比 50%，需要医生、药师、护士以及医院相关部门共同努力提高处方质量，提升我院整体用药规范。

（一）门诊处方点评结果

我院第一季度共抽取门诊处方 1050 张其中门诊西药处方 300 张，处方不合理 154 张，门诊中成药处方 450 张，处方不合理 219 张，门诊抗菌药物处方 300 张，不合理处方 157 张，汇总情况见表 1。

表 1 门诊处方点评结果汇总表

处方类别	抽取总数（张）	不合理处方数（张）	不合理处方比例（%）	不规范处方（张）	用药不适宜处方（张）	超常处方（张）
门诊西药处方	300	154	51%	0	154	0
门诊中成药处方	450	219	49%	0	219	0
门诊抗菌药物处方	300	157	52%	0	157	0

（二）存在问题频率分布

我院第一季度共抽取 1050 张处方，发现存在问题 673 例次，处方中存在问题最多的项目为“适应证不适宜的”，频率分布详细情况见表 2。

表 2 处方点评存在问题频率分布情况

分类	存在问题	例次	占比 (%)
门诊西药处方	2-1, 适应证不适宜的	121	62%
	2-2, 遴选的药品不适宜的	6	3%
	2-3, 药品剂型或给药途径不适宜的	17	9%
	2-5, 用法、用量不适宜的	52	27%
门诊西药处方 汇总		196	100%
门诊中成药处方	2-1, 适应证不适宜的	210	61%
	2-2, 遴选的药品不适宜的	20	6%
	2-3, 药品剂型或给药途径不适宜的	4	1%
	2-5, 用法、用量不适宜的	110	32%
门诊中成药处方 汇总		344	100%
门诊抗菌药物处方	2-1, 适应证不适宜的	88	66%
	2-3, 药品剂型或给药途径不适宜的	2	2%
	2-5, 用法、用量不适宜的	42	32%
	2-7, 重复给药的	1	1%
门诊抗菌药物处方 汇总		126	133

三、西药处方结果及不合理情况分布分析

根据以上数据，我院第一季度共抽取了门诊处方 1050 张，包括西药、中成药处方和抗菌药物，其中不合理处方共 530 张，占总处方的 50%，主要存在不规范处方、用药不适宜处方两种类型，其中用药不适宜处方占比最高。发现存在问题 673 例次，通过问题分布的频率得出，门诊西药、中成药和抗菌药物中存在问题最多的均为“适应证不适宜的”，分别占不合理处方的 62%、61%和 66%。

本季度处方点评中发现我院门诊处方存在的问题主要如下：（1）适应证不适宜的：诊断急性喘息性支气管炎，处方开具口服补液盐Ⅲ；诊断上呼吸道感染，处方开具左氧氟沙星片；如诊断只有证型，男科使用血府逐瘀胶囊治疗肾虚湿热证，说明书描述用于气滞血瘀所致的胸痹、头痛日久、痛如针刺而有定处、内热烦闷、心悸失眠、急躁易怒。儿童诊断为过敏性紫癜使用黄龙止咳颗粒；诊断为脱发，使用芪胶升白胶囊；（2）用法、用量不适宜的：丹鳖胶囊用于月经过少，处方剂量给予 0.38g，每天一次，剂量偏小，说明书为 0.19g，每天三次；重组甘精胰岛素注射液，处方给予每次 300u，明显的超剂量，存在开处方时

不谨慎，容易造成患者低血糖的昏迷，需要药师多次询问既往用药史，需要患者再次向医生确认用法，增加医生和药师的工作量，更是增加患者用药风险；注射用重组人Ⅱ型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白，每次给药 25mg，剂量偏小，宜每次 50mg 给药。复方甲氧那明胶囊用于 8-15 岁儿童宜每次给药 1 粒，处方给予 2 粒，剂量偏大，增加用药安全隐患；酪酸梭菌活菌片，规格是 0.35g/片，处方每次给药 0.75g，不方便患者服用，造成药物的浪费和降低患者依从性，宜每次 0.7g 给药。（3）遴选药品不适宜：如小儿柴桂退热颗粒，用于成人上呼吸道感染，但本品适用于儿童；阿托伐他汀钙片，用于诊断为高血压的患者，可本品用于冠心病及脑梗二级预防，患者开具该药品的诊断未及时添加。

造成以上问题的原因既有硬件的不完善和也有我院对方剂规范的重视度不够，谨慎规范的用药，不仅体现我院医师的水平，也将会带来更安全的医疗环境，需要我们共同努力。

三、结语

处方是具有法律效应的医疗文书，我们应该高度重视。医生撰写处方是医疗水平，技术水平，服务水平标志。不合理的用药可能会造成医疗资源的浪费，更可能对患者的健康乃至生命造成严重威胁，相信通过医师、药师、护士、医院行政部门的不断努力，以及我院诊疗系统的优化，我院处方质量会更一步提高，夯实合理用药，医疗安全的基础。

2022 年第 1 季度我院门诊中药饮片处方点评

中药调剂室

张佳佳

处方点评是医院持续医疗质量改进和药品临床应用管理的重要组成部分，是提高临床药物治疗学水平的重要手段。为了切实加强我院处方管理，提高处方质量，促进合理用药，随机抽取1000张门诊处方，进行分析与评价。现将我院2022年第1季度门诊中药饮片处方评价分析结果报告如下。

1、2022年第1季度中药饮片处方用药情况

2022年第1季度共抽取中药饮片处方1000张；平均每张处方金额596.62元；平均每张处方用药品种数13.78味（2021年4季度为14.47味），不合理处方占比65.5%（与2021年4季度的65.68%基本持平）。本季度中药饮片处方存在的合理问题主要是：

- ① 处方的前记、正文、后记内容缺项，书写不规范或者字迹难以辨认的；占比不合理处方总数的39.84%。
- ② 开具处方未写临床诊断或临床诊断书写不全的；占比不合理处方总数的52.81%。
- ③ 无特殊情况下，门诊处方超过7日用量，急诊处方超过3日用量，慢性病、老年病或特殊情况下需要适当延长；占比不合理处方总数的0.91%。
- ④ 中药饮片处方药物未按照“君、臣、佐、使”的顺序排列，或未按要求标注药物调剂、煎煮等特殊要求的；占比不合理处方总数的2.63%。
- ⑤ 适应症不适宜的；占比不合理处方总数的1.72%。
- ⑥ 用法、用量不适宜的；占比不合理处方总数的1.72%。
- ⑦ 有配伍禁忌或者不良相互作用的；占比不合理处方总数的0.36%。

具体详见表1，各临床科室不合格中药饮片处方分布情况见表2。

2、结语

处方是具有法律效应的医疗文书，我们应该高度重视。其规范化程度不仅体现了医生的诊疗水平、责任心等，也反应了医院的整体业务素质和管理水平。不合格处方造成患者用药不合理甚至错误，进而导致医疗差错及医疗纠纷的发生。相信通过药师、医师和医院相关部门的不断共同努力，我院处方质量会不断提高，从而促进合理用药，保障医疗安全。

表1 2022年第1季度中药饮片处方不合理情况统计表点评结果

点评结果	存在不合理问题	不合理问题处方张数	占总不合理处方比率(%)	占所抽取处方的比率(%)
不规范处方	处方的前记、正文、后记内容缺项，书写不规范或者字迹难以辨认的	439	39.84%	43.90%

不规范处方	开具处方未写临床诊断或临床诊断书写不全的	582	52.81%	58.20%
不规范处方	无特殊情况下,门诊处方超过7日用量,急诊处方超过3日用量,慢性病、老年病或特殊情况下需要适当延长	10	0.91%	1.00%
不规范处方	中药饮片处方药物未按照“君、臣、佐、使”的顺序排列,或未按要求标注药物调剂、煎煮等特殊要求的。	29	2.63%	2.90%
不适宜处方	适应症不适宜的	19	1.72%	1.90%
不适宜处方	用法、用量不适宜的	19	1.72%	1.90%
不适宜处方	有配伍禁忌或者不良相互作用的	4	0.36%	0.40%

表2 2022年第1季度各科室不合格中药饮片处方分布情况

科室	已评价处方数	不合理处方数	不合理处方数占已评价处方数比例 (%)	不合理处方数占所抽取处方数比例 (%)
儿科	271	142	52.40%	14.20%
耳鼻喉科门诊	10	6	60.00%	0.60%
风湿病科门诊	17	14	82.35%	1.40%
妇产科门诊	37	21	56.76%	2.10%
肛肠病诊疗中心门诊	13	11	84.62%	1.10%
骨伤科门诊	8	7	87.50%	0.70%
国医堂门诊	144	78	54.17%	7.80%
呼吸科门诊	68	47	69.12%	4.70%
急诊科门诊	8	5	62.50%	0.50%
金水东路门诊	14	8	57.14%	0.80%
康复科门诊	1	0	0.00%	0.00%
老年病科门诊	15	8	53.33%	0.80%
临床心理科门诊	4	2	50.00%	0.20%
龙子湖门诊	39	28	71.79%	2.80%
泌尿外科门诊	1	1	100.00%	0.10%
脑病门诊	70	40	57.14%	4.00%
内分泌科门诊	18	9	50.00%	0.90%
皮肤科门诊	41	26	63.41%	2.60%
脾胃肝胆病门诊	77	49	63.64%	4.90%

普罗旺世门诊	11	7	63.64%	0.70%
普外科门诊	1	1	100.00%	0.10%
乳腺外科门诊	18	9	50.00%	0.90%
嗓音咽喉病门诊	5	1	20.00%	0.10%
肾病科门诊	10	3	30.00%	0.30%
生殖医学门诊	38	24	63.16%	2.40%
心血管门诊	28	22	78.57%	2.20%
血液肿瘤科门诊	18	14	77.78%	1.40%
眼科门诊	4	2	50.00%	0.20%
周围血管科门诊	2	2	100.00%	0.20%
中医内科会诊中心	9	7	77.78%	0.70%

• 不良反应 •

我院 2022 年第 1 季度不良反应报告及分析

药学信息室 杨亚蕾

【摘要】目的：分析我院不良反应（ADR）发生的基本情况，为我院临床安全、合理用药提供参考。

方法：收集我院 2022 年第 1 季度的所有 ADE/ADR 报告，分别从患者的年龄、性别、ADE/ADR 的严重程度、反应类型、临床表现，发生 ADE/ADR 的药物种类、给药途径等方面对数据进行统计分析。**结果：**不良反应中，患者男女比例以男性稍高，给药途径以口服给药和静脉给药为主，反应以对消化、神经、局部反应以及心血管系统损害居多。**结论：**需加强规范中药注射剂的使用，严格按照说明书使用，临床药师积极协助临床医生加强患者的用药监护。

【关键词】药品不良反应；中药注射剂；ADE/ADR

为了解我院 ADE/ADR 发生的特点及规律，促进 ADE/ADR 监测工作的深入开展，同时为临床安全、合理用药提供参考，对 2022 年 1-3 月上报的所有 ADE/ADR 报告进行分析与总结。

1 资料与方法

资料来源于我院临床药剂科收集的 2022 年第 1 季度的 ADE/ADR 报告共 29 例，按患者性别、年龄，引发的 ADE/ADR 的药品种类、给药途径、ADE/ADR 涉及器官或系统及临床表现等方面进行统计、分析。

2 结果

2.1 ADE/ADR 患者的性别与年龄分布

在 29 例 ADE/ADR 报告中，其中男 16 例、女 13 例。

表 1 ADE/ADR 的年龄分布（例）

性别	年龄（岁）					合计	构成比（%）
	<7	7~17	18~40	41~65	>65		
男	0	0	1	9	6	16	55.17
女	0	0	0	7	6	13	44.83
合计	0	0	1	16	12	29	100
构成比（%）	0	0	3.45	55.17	41.38	100	

2.2 ADE/ADR 严重程度分布

29 例不良反应报告中，6 例延长住院时间，属于严重不良反应，23 例 ADE/ADR 报告均为一般类型，无死亡的病例。

2.3 药物种类及分布

29 例 ADE/ADR 共涉及 65 种药物 75 例次，药品统计情况见表 2。

表 2 药品统计情况

药品通用名称	例次	药品通用名称	例次
阿司匹林肠溶片	6	瑞舒伐他汀钙片	1
盐酸普拉克索片	2	舒肝宁注射液	1
阿奇霉素胶囊	1	舒血宁注射液	1
阿托伐他汀钙片	1	双氯芬酸钠缓释片	1
艾地苯醌片	1	烟酰胺注射液	1
苯妥英钠片	1	盐酸苯海索片	1
复方氨基酸注射液	1	盐酸特拉唑嗪片	1
冠心宁注射液	1	吲达帕胺片	1
磺酸尼达尼布胶囊	1	注射用阿奇霉素	1
甲磺酸倍他司汀片	1	注射用甲泼尼龙琥珀酸钠	1
硫酸氢氯吡格雷片	1	注射用血塞通	1
尼麦角林片	1	左氧氟沙星氯化钠注射液	1

2.4 引发 ADE/ADR 的给药途径

引发 ADE/ADR 的给药途径及其构成比统计情况见表 3。

表 3 给药途径及其构成比

给药途径	例数	构成比 (%)
静脉滴注	9	31.03
口服给药	20	68.97
合计	29	100

2.5 ADE/ADR 反应类型及临床表现

ADE/ADR 不良反应类型及临床表现及其构成比统计情况见表 4。（一份不良反应报告可能涉及多个器官或系统损害）

表 4 器官或系统、临床表现及其构成比

不良反应类型	临床表现	例次	构成比 (%)
皮肤及其附件损害	风疹、皮疹	2	5.00
消化系统损害	恶心、呕吐、腹部不适、消化道灼热、腹痛、食欲下降、口苦、黑便、腹胀、大便带血	20	50.00
神经系统	嗜睡、行走困难、突然睡眠发作、眩晕	5	12.50
局部	口干、手肿胀、局部颤抖、静脉炎	5	12.50
呼吸系统	痰中带血	1	2.50
心血管系统	心慌、胸闷	3	7.50
泌尿系统	尿隐血	1	2.50
其他	低血钾、发冷、多汗	3	7.50
合计		40	100

3 结论

根据统计结果 23 例 ADE/ADR 报告均为一般类型，6 例为严重类型。本季度发生 ADE/ADR 患者男女比例均衡，以 41 岁~65 岁中老年患者居多，其次是 65 岁以上患者。报告中按给药途径分析，主要为静脉给药和口服给药，而这些不良反应的临床表现以消化、神经、局部反应、心血管系统损害等损害居多。

• 基因检测 •

我院 2022 年第 1 季度基因检测和血药浓度监测报告

张辉, 王晓艳, 张明亮, 吴娅丽, 杨柳青, 李伟霞*

(1 临床药理室; 2 中药药代动力学实验室;
3 河南省中药临床应用、评价与转化工程研究中心)

为了解我院 2022 年基因检测和血药浓度监测项目开展情况, 现采用系统回顾性调查方法对我院 2022 年 1 月至 2022 年 3 月在临床药理室接受基因检测和血药浓度监测的患者基本信息和检测结果进行分析, 结果汇总如下。

1 数据来源

1.1 基因检测检测方法

项目 MTHFR(叶酸)、华法林和 ALDH2(酒精)采用杭州博日科技有限公司的 XP 基因扩增仪, 上海百傲科技有限公司的全自动杂交仪和生物芯片识读仪进行检测, 试剂为上海百傲科技有限公司配套试剂。

项目 CYP2C19(氯吡格雷)采用西安天隆科技有限公司的 Fscan 48E 多通道荧光定量分析仪, 试剂为西安天隆科技有限公司配套试剂。

1.2 血药浓度监测检测方法

采用美国西门子公司生产的 Viva-E 全自动生化分析仪均相酶放大免疫检测技术 (EMIT), 其检测原理是酶标抗原 AgE (试剂 B) 抗体 Ab (试剂 A) 结合形成 AbAgE 后, 空间位阻影响了酶的活性中心, 酶活性受抑制, 具有酶活性的游离酶标抗原 AgE 相对增加, 反应体系中酶活性增强, 最终反应体系中未标记抗原 Ag (样品) 浓度的随着酶活性增强而升高; 开展了丙戊酸、地高辛和卡马西平的血药浓度监测。

2 数据预处理说明

2.1 费别项

把工伤医保, 省医保, 市医保, 铁路医保, 异地医保和新农合归为一类, 改为“医保”, 自费和缺失归为“自费”。

2.2 病人类型项

住院为“住院”, 体检为“体检中心”, 除住院、体检外的其他项归为“门诊”。

2.3 血药浓度监测结果分级

低于下限的为“L”, 表示低于有效治疗浓度; 介于下限和上限之间的为“M”, 表示合理的药物浓度; 高于上限的为“H”, 表示有效浓度超过合理范围。各项目上限、下限见表 1。

表 1 血药浓度监测项目监测结果

名称	下限	上限	单位
丙戊酸(VPA)	50	100	μg/mL
地高辛(Digoxin)	0.5	2	ng/mL
卡马西平(CBZ)	4	12	μg/mL
甲氨蝶呤(MTH)	0	1000	μg/mL

2.4 基因检测结果分级

将结果中快代谢型或酶活性高的转化为“H”，中代谢型或酶活性中的，转换为“M”，慢代谢型或酶活性低的，转换为“L” 费别中，把工伤医保，省医保，市医保，铁路医保，异地医保归为一类，改为“医保”，新农合保持不变，自费和缺失归为“自费”。

表 2 基因检测结果分型及标化

检测类别	检测结果类别	检测结果分型	标化分型
MTHFR(叶酸)	MTHFR-CC 型	快代谢型	H
MTHFR(叶酸)	MTHFR-CT 型	中代谢型	M
MTHFR(叶酸)	MTHFR-TT 型	低代谢型	L
CYP2C19(氯吡格雷)	11636GG681GG	快代谢型	H
CYP2C19(氯吡格雷)	12636GG681GA	中代谢型	M
CYP2C19(氯吡格雷)	13636GA681GG	中代谢型	M
CYP2C19(氯吡格雷)	22636GG681AA	慢代谢型	L
CYP2C19(氯吡格雷)	33636AA681GG	慢代谢型	L
CYP2C19(氯吡格雷)	23636GA681GA	慢代谢型	L
华法林	CYP2C9*1/*1	酶活性高，快代谢型	H
华法林	CYP2C9*1/*2	酶活性中，中代谢型	M
华法林	CYP2C9*1/*3	酶活性中，中代谢型	M
华法林	CYP2C9*2/*2	酶活性低，慢代谢型	L
华法林	CYP2C9*2/*3	酶活性低，慢代谢型	L
华法林	CYP2C9*3/*3	酶活性低，慢代谢型	L
华法林	VKORC1-1639GG	酶活性高	H
华法林	VKORC1-1639GA	酶活性中	M
华法林	VKORC1-1639AA	酶活性低	L
ALDH2(酒精)	Glu504Glu	酶活性高	H
ALDH2(酒精)	Glu504Lys	酶活性中	M
ALDH2(酒精)	Lys504Lys	酶活性低	L

3 统计结果

3.1 年龄分布情况

表 3 患者的年龄情况分布

类别	检测项目名称	最小年龄	平均年龄	最大年龄
基因检测	MTHFR(叶酸)	21	36	87
	CYP2C19(氯吡格雷)	34	64	86
基因检测 汇总		21	38	87
血药浓度监测	卡马西平(CBZ)	2	40	71
	地高辛(Digoxin)	58	71	85
	丙戊酸(VPA)	0	18	83
血药浓度监测 汇总		0.2	22	85

有上表 3 表可知, 叶酸基因检测的患者平均年龄为 36 岁, 氯吡格雷基因检测患者平均年龄为 64 岁。血药浓度监测中, 丙戊酸患者平均年龄为 18 岁, 地高辛患者平均年龄为 71 岁。

3.2 性别分布情况

表 4 患者的性别分布情况

类别	检测项目名称	男	女	总计
基因检测	CYP2C19(氯吡格雷)	61	32	93
	MTHFR(叶酸)	178	704	882
基因检测 汇总		239	736	975
血药浓度监测	丙戊酸(VPA)	68	19	87
	地高辛(Digoxin)	2	2	4
	卡马西平(CBZ)	3	3	6
血药浓度监测 汇总		73	24	97
总计		312	760	1072

由表 4 上表可知, 基因检测中, 叶酸基因检测患者中女性较多。

3.3 检测结果分级

表 5 检测结果分级统计情况

类别	检测项目名称	H		M		L	
		例次	占比	例次	占比	例次	占比
基因检测	CYP2C19(氯吡格雷)	42	45.16%	39	41.94%	12	12.90%
	MTHFR(叶酸)	133	15.08%	406	46.03%	343	38.89%
基因检测 汇总		175	17.95%	445	45.64%	355	36.41%
血药浓度监测	丙戊酸(VPA)	5	5.75%	57	65.52%	25	28.74%
	地高辛(Digoxin)	1	25.00%	2	50.00%	1	25.00%
	卡马西平(CBZ)	0	0.00%	3	50.00%	3	50.00%
血药浓度监测 汇总		6	6.19%	62	63.92%	29	29.90%
总计		181	16.88%	507	47.29%	384	35.82%

有表 5 可知，在基因检测项目中，进行 MTHFR(叶酸)基因型检测的患者最多，CYP2C19(氯吡格雷)次之，ALDH2(酒精)第三，CYP2C9&VKORC1(华法林)最少。血药浓度监测中，丙戊酸监测最多，地高辛，卡马西平和甲氨蝶呤较少。其中丙戊酸血药浓度监测中，在合理范围的占 65.52%，地高辛的血药浓度在合理范围的仅 50.00%。整体上来说，合理的浓度占主要比例。

3.4 患者费别分布情况

表 6 患者费别分布情况

类别	检测项目名称	医保	自费	总计
基因检测	CYP2C19(氯吡格雷)	74	19	93
	MTHFR(叶酸)	100	782	882
基因检测 汇总		174	801	975
血药浓度监测	丙戊酸(VPA)	24	63	87
	地高辛(Digoxin)	3	1	4
	卡马西平(CBZ)	1	5	6
血药浓度监测 汇总		28	69	97
总计		202	870	1072

由表 6 可知，基因检测项目中，叶酸和丙戊酸的检测费别类型中，自费占比最高。氯吡格雷检测医保付费的较多。

3.5 患者类型分布情况

表 7 患者类型分布情况

类别	检测项目名称	急诊	门诊	体检	住院	总计
基因检测	CYP2C19(氯吡格雷)	0	0	0	93	93
	MTHFR(叶酸)	0	708	2	172	882
基因检测 汇总		0	708	2	265	975
血药浓度监测	丙戊酸(VPA)	1	42	0	44	87
	地高辛(Digoxin)	0	1	0	3	4
	卡马西平(CBZ)	0	2	0	4	6
血药浓度监测 汇总		1	45	0	51	97
总计		1	753	2	316	1072

由表 7 可知，叶酸、丙戊酸的患者，主要为门诊患者。

3.6 患者类型分布情况

表 8 患者科室分布情况

检测项目名称	科室	例次
CYP2C19(氯吡格雷)	心血管内科一病区	53
	心血管内科二病区	34

	脑病科一病区	3
	脑病科五病区	2
	脑病科三病区	1
MTHFR(叶酸)	妇产科门诊	384
	生殖医学门诊	265
	脑病科二病区	130
	生殖医学病区	22
	龙子湖妇产科门诊	18
	普罗旺世妇科门诊	17
	妇产科三区	13
	金水东路门诊	12
	国医堂门诊	7
	妇产科一区	7
	本院体检中心	2
	内分泌科门诊	1
	儿科三区门诊	1
	儿科一区门诊	1
	便民门诊	1
	男科门诊	1
丙戊酸(VPA)	儿科三区门诊	35
	儿科七病区	16
	康复科二科病区	6
	儿科三病区	5
	脑病科三病区	3
	康复科病区	3
	脑病科一病区	3
	PICU 病区	2
	儿科七区门诊	2
	脑病门诊	1
	神经重症科	1
	脑病科五病区	1
	急诊综合内科病区	1
	中原路门诊	1
	重症医学科病区	1
	心血管内科一病区	1
	老年病科门诊	1
	神经外科病区	1
	儿科五区门诊	1
	急诊儿科门诊	1
	便民门诊	1
地高辛(Digoxin)	心血管内科二病区	3
	心血管四区(中医经典)门诊	1

卡马西平(CBZ)	脑病科三病区	2
	康复科病区	2
	儿科三区门诊	1
	康复科门诊	1
总计		1072

由表 8 可知，主要科室分布情况，叶酸主要有妇产科门诊、生殖医学门诊和脑病科二病区等；丙戊酸主要患者为儿科三区门诊、儿科七病区和康复科二科病区等。

3.7 患者类型分布情况

表 9 患者诊断分布情况

检测项目名称	临床诊断	例次
CYP2C19(氯吡格雷)	冠状动脉粥样硬化性心脏病	42
	急性冠脉综合征	8
	胸痹心痛	5
	胸痹	5
	高血压	4
	脑梗死	4
CYP2C19(氯吡格雷) 汇总		68
MTHFR(叶酸)	妊娠状态	140
	女性不孕症	109
	男性不育症	96
	不良孕产个人史	74
	健康查体	67
MTHFR(叶酸) 汇总		486
丙戊酸(VPA)	癫痫	44
	脑电图检查	7
	痫病	5
	脑出血	4
	重症肺炎	2
	脑外伤	2
	发育迟滞	2
	脑梗死	2
丙戊酸(VPA) 汇总		68
地高辛(Digoxin)	心力衰竭	2
	二尖瓣狭窄	1
	心律失常	1
地高辛(Digoxin) 汇总		4
卡马西平(CBZ)	中风病	1
	症状性癫痫[继发性癫痫]	1
	抽搐	1
	脑出血	1

	癫痫	1
	脑梗死	1
卡马西平(CBZ) 汇总		6
总计		632

注：诊断为每个项目的第一诊断，按例次降序排列后，取每个项目的前 5，诊断项中“空白)”为空值，“”项为不可见字符项。

由表 9 可知，氯吡格雷主要诊断为冠状动脉粥样硬化性心脏病和急性冠脉综合征等心脑血管疾病。叶酸基因检测主要为妊娠状态、女性不孕症和男性不育症等；丙戊酸为癫痫等；地高辛主要是心力衰竭等。

4 小结

结合表 6、表 7，可以很好的解释门诊患者主要还是已自费监测为主。住院患者用医保付费的较多。

通过基因检测技术手段，对人体 MTHFR 基因做检测，可以及早发现不同个体对叶酸的吸收利水平，从而筛查出容易引起叶酸缺乏的高危人群，实现个性化增补叶酸（因人而异地确切给出叶酸补充计划和补充量），从而增强叶酸补充依从性，同时加强产前检查以降低新生儿出生缺陷风险。结合数据发现，改项目检测的主要是孕龄妇女，主要诊断多见妊娠状态、女性不孕症和男性不育症等。

通过对 CYP2C19 的基因位点类型检测，可为临床需要使用氯吡格雷患者尤其是术后患者提供重要指导，氯吡格雷在弱代谢患者体内有效性降低，因为其不能有效地将氯吡格雷转化成其活性产物，所以，对于弱代谢型患者，医生应建议患者使用其他抗血小板聚集药物或调整氯吡格雷的用药剂量，有效预防不良反应或者不良事件的发生。检测该项目的患者主要是中老年人，同时发现主要是住院患者。

通过对丙戊酸血药浓度监测的数据分析，患者主要以青少年及儿童为主。主要以治疗癫痫为主。

通过对 3 种药物浓度结果的分析发现，目前主要是以临床推荐的治疗范围为基准，药物使用应从小剂量开始，在监测血药浓度的情况下，逐步增加剂量至有效浓度，这样可避免因盲目加药导致药物过量而产生不良反应；另外，要随时了解患者服药情况，避免因患者自行减药或停药导致已得到控制的疾病复发。但对少部分患者而言，由于个体差异，病情轻重不一，有效浓度可能不在其治疗范围内，因此在临床上，应全面分析患者的剂量方案、用药史、重要的实验室数据，如肝肾功能指标等，结合血药浓度监测结果和临床疗效随时调整剂量，真正做到个体化给药。

由于临床上联合用药情况非常普遍，而每个患者联合用药的情况也非常不一样，药物相互作用加上病人的遗传因素差异使得临床上个体化用药变得更加复杂，但也正因此使得个体化用药对指导临床合理用药更具指导意义，为最终实现临床精准用药有着越来越重要的作用。

• 细菌耐药监测 •

我院 2022 年第 1 季度细菌耐药监测报告

检验科微生物室 荆鹏伟

为了解我院 2021 年第 4 季度细菌流行与临床分离菌的耐药率，用 whonet5.6 软件对我院 2022 年第 1 季度（2022.1.1-3.31）临床非重复分离菌株的鉴定和药敏结果进行分析（按 CLSI2020 版判断结果），结果汇总如下。

一、菌株分布

2022 年第 1 季度分离非重复菌株（排除同一患者重复菌株，下同）共 734 株。菌株类型分布、细菌的分布、真菌的分布、菌株在各类标本中分布见表 1-表 4。

表 1 菌株类型分布

细菌类型	菌株数量	构成比 (%)
革兰阴性菌	451	61.4
革兰阳性菌	185	25.2
真菌	98	13.4
合计	734	100

表 2 636 株细菌的分布

细菌	菌株数量	构成比 (%)
肺炎克雷伯菌	100	15.7
大肠埃希菌	85	13.4
铜绿假单胞菌	82	12.9
鲍曼不动杆菌	53	8.3
金黄色葡萄球菌	38	6.0
屎肠球菌	26	4.1
表皮葡萄球菌	23	3.6
嗜麦芽窄食单胞菌	22	3.5
粪肠球菌	19	3.0
阴沟肠杆菌	17	2.7
肺炎链球菌	12	1.9
其他	159	25
合计	636	100

表 3 98 株真菌的分布

细菌	株数量	构成比 (%)
念珠菌属	41	41.8
白色念珠菌	25	25.5
曲霉属	12	12.2

热带念珠菌	8	8.2
近光滑念珠菌	6	6.1
光滑念珠菌	3	3.1
烟曲霉	2	2
合计	98	100

表4 734株菌在各类标本中的分布

标本类型	株数量	构成比(%)
下呼吸道	289	48.6
尿液	200	27.2
血液	64	8.7
脓液	59	8
分泌物	19	2.6
其他无菌体液	13	1.8
导管	10	1.4
组织	6	0.8
脑脊液	2	0.3
粪便	2	0.3
其他	2	0.3
合计	734	100

二、主要多重耐药菌的检出率

2022年第1季度主要多重耐药菌检出率见表5。

表5 主要多重耐药菌检出率(%)

耐药菌名称	总菌株数	耐药菌株数	检出率(%)
耐甲氧西林凝固酶阴性葡萄球菌(MRCNS)	50	33	66.0
耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)	38	15	39.5
耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌 ¹ (CRE)	256	37	14.5
耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌 ² (CRAB)	53	45	84.9
耐碳青霉烯类铜绿假单胞菌 ² (CRPA)	82	25	30.5
耐万古霉素肠球菌(VRE)	52	0	0.0

注：1.耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌指对亚胺培南、美罗培南或厄他培南等碳青霉烯类药物中的1种或1种以上耐药的肠杆菌科细菌。

2.碳青霉烯耐药的铜绿假单胞菌和鲍曼不动杆菌是指对亚胺培南、美罗培南等碳青霉烯类药物(厄他培南除外)中的1种或1种以上耐药的细菌。

三、主要致病菌对常用抗菌药物的耐药率

2022年第1季度常见革兰阴性菌对常见抗菌药物的耐药率见表6。

2022年第1季度常见革兰阳性菌对常见抗菌药物的耐药率见表7。

表6 革兰阴性菌对抗菌药物耐药率 (%)

抗菌药物	肺炎克雷伯菌 (100 株)	大肠埃希菌 (85 株)	铜绿假单胞菌 (82 株)	鲍曼不动杆菌 (53 株)	嗜麦芽窄食单胞菌 (22 株)
氨苄西林	86	90.4	-	-	-
哌拉西林	60.6	71.3	26	86	-
阿莫西林/克拉维酸	37.5	10.8	-	-	-
氨苄西林/舒巴坦	54.6	33.7	-	83	-
哌拉西林/他唑巴坦	38.1	4.8	21.8	84.9	-
头孢唑啉	51	53	-	-	-
头孢他啶	39.2	20.5	24.4	83	66.7
头孢噻肟	50.5	49.4	-	88.6	-
头孢吡肟	48.5	34.9	30.8	86.8	-
氨曲南	48.5	31.3	35.9	-	-
亚胺培南	30.2	1.2	30.8	84.9	-
美洛培南	29.9	2.4	26.9	84.9	-
阿米卡星	26.8	1.2	7.7	62.3	-
庆大霉素	37.1	37.3	14.1	83	-
环丙沙星	42.3	56.6	19.5	84.9	-
左氧氟沙星	40.2	53	21.8	81.1	19
复方新诺明	34	51.8	-	41.5	4.8
四环素	43.6	62.5	-	N	-
粘菌素	0	0	0	0	-

表7 革兰阳性菌对抗菌药物耐药率 (%)

抗菌药物	金黄色葡萄球菌 (38 株)	凝固酶阴性葡萄球菌 (50 株)	肠球菌属 (52 株)
青霉素	100	92.3	4.4
氨苄西林	-	-	54.9
苯唑西林	43.2	66	-
头孢西丁※	43.2	-	-
阿米卡星	8.6	4.4	-
庆大霉素	21.6	36	-
利福平	2.7	6	N
环丙沙星	18.9	48	62.5
复方新诺明	8.1	52	-
克林霉素	41.7	57.1	-
红霉素	70.3	90	74.2

万古霉素	0	0	0
替考拉宁	0	0	2
利奈唑胺	0	0	4
四环素	21.6	38	60.8

备注：“-”：CLSI 无相应折点（解释标准），可能为天然耐药或尚未建立折点；※：头孢西丁对凝固酶阴性葡萄球菌无 MIC 法折点；“N” 测试数据不足。

• 药论坛 •

川芎化学成分、药理作用及质量标志物的预测分析

李伟霞, 李琨, 王晓艳, 张辉, 张明亮, 吴娅丽, 泥文娟, 冯科冉, 陈毓龙, 唐进法

摘要 川芎是活血化瘀类大宗药材之一, 临床上常用于治疗心脑血管、神经系统、呼吸系统等多种系统疾病。本文对川芎的化学成分、药理作用研究进展进行综述, 基于成分-药效、成分特有性、成分可测性、炮制方法、产地等五个方面对川芎的 Q-marker 进行预测分析, 建议将洋川芎内酯 A、洋川芎内酯 I、藁本内酯、丁烯基苯酞、阿魏酸、阿魏酸松柏酯、川芎嗪作为川芎 Q-marker 的备选成分。后续可将此 7 种成分作为指标, 以期促进川芎药材整体质量的提高, 为川芎的科学应用提供参考。

关键词 川芎; 化学成分; 药理作用; 质量标志物

川芎为伞形科植物川芎 (*Ligusticum chuanxiong* Hort.) 的干燥根茎^[1], 始载于《神农本草经》, 性温微辛, 归肝、胆、心包经。具活血行气, 祛风止痛的功效。现代研究表明, 川芎主要含有挥发油、生物碱、有机酸以及多糖类成分, 临床用于治疗心脑血管疾病、神经系统疾病、呼吸系统疾病等多种常见病。2020 版《中国药典》有 219 种中成药含有川芎及其炮制品, 而川芎饮片项下仅对阿魏酸含量进行了规定, 对于其他有效成分未加限制, 因此存在一定的局限性。中药作为一种特殊的商品, 其质量控制是制约中药产业发展的瓶颈。因此, 为保证中药质量控制的严谨、合理性, 解决中药质量控制研究思路混乱、研究碎片化的现状, 刘昌孝^[2]院士在 2015 年创造性的提出了中药质量标志物 (Q-marker) 的概念。本文通过分析川芎化学成分、药理作用, 预测川芎质量标志物, 从而为提高和完善川芎质量评价体系、保证临床用药的安全性及有效性价提供参考。

1 化学成分

川芎的主要化学成分包括挥发油、生物碱、多糖、有机酸类等。

1.1 挥发油 川芎的挥发油主要含苯酞类、酚醇类、烯萜醇类、脂肪酸类等^[3], 其中以苯酞类含量最高^[4]。张琳等^[5]采用气相色谱-质谱技术 (GC-MS) 从川芎饮片及其地上部分挥发油部位鉴定出 64 个化学成分, 其中 E-藁本内酯含量占比最高。川芎挥发油中常见的苯酞类单体成分主要包括洋川芎内酯 H (Senkyunolide

H)、洋川芎内酯 I (Senkyunolide I)、洋川芎内酯 A (Senkyunolide A)、洋川芎内酯 G (Senkyunolide G)、洋川芎内酯 F (Senkyunolide F)、洋川芎内酯 J (Senkyunolide J)、4-羟基-3-丁基苯酐 (4-hydroxy-3-butylphthalide)、洋川芎内酯 D (Senkyunolide D)、Z-藁本内酯 (Z-Ligustilide)、E-藁本内酯 (E-Ligustilide)、正丁基苯酐 (N-butylidenephthalide)、欧当归内酯 A (Levistolide A)、新当归内酯 (Angelicide)、3-丁烯基苯酐 (3-Butylidenephthalide)、新蛇床内酯 (Sedanolid) 等, 其结构式见图 1。

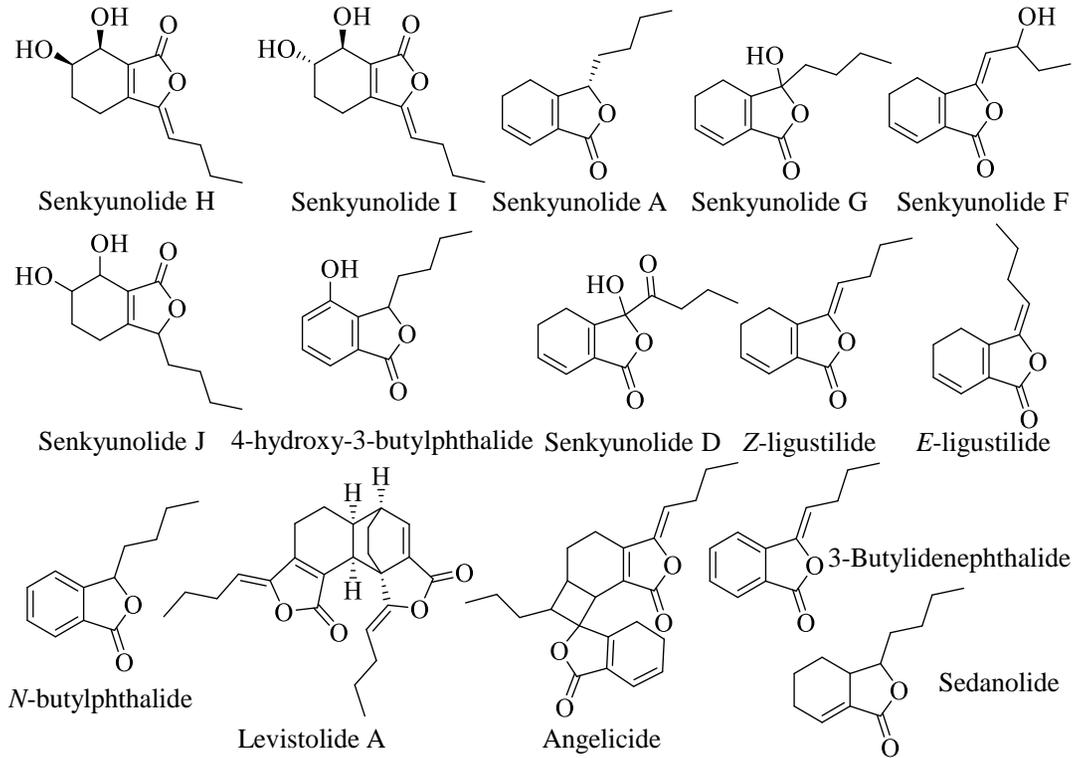


图1 川芎主要挥发油类成分结构式

1.2 生物碱 川芎生物碱类成分根据结构差异又分为有机胺类、吡嗪类、嘧啶类、嘌呤类、吡啶类、咪啉类等^[6]。目前, 川芎中分离鉴定到的生物碱单体主要包括三甲胺 (Trimethylamine)、胆碱 (Choline)、川芎嗪 (Tetramethylpyrazin, TMP)、尿嘧啶 (Uracil)、腺嘌呤 (Adenine)、2-胍吡啶 (2-Hydrazinopyridine)、1-乙酰基-β-咪啉 (1-Acetyl-beta-carboline)、川芎啉 (Perlolyrine)、腺苷 (Adenosine)、5-甲基尿苷 (5-Methyluridine)、尿苷 (Uridine)、肌苷 (Inosine)、环 (L-苯丙氨酸-L-亮氨酸) ([cyclo-(Phe-Leu)])、环 (L-苯丙氨酸-L-缬氨酸) ([cyclo-(Phe-Val)])、环 (L-苯丙氨酸-L-异亮氨酸) ([cyclo-(Phe-Ile)]) 等^[7], 其结构式见图2。

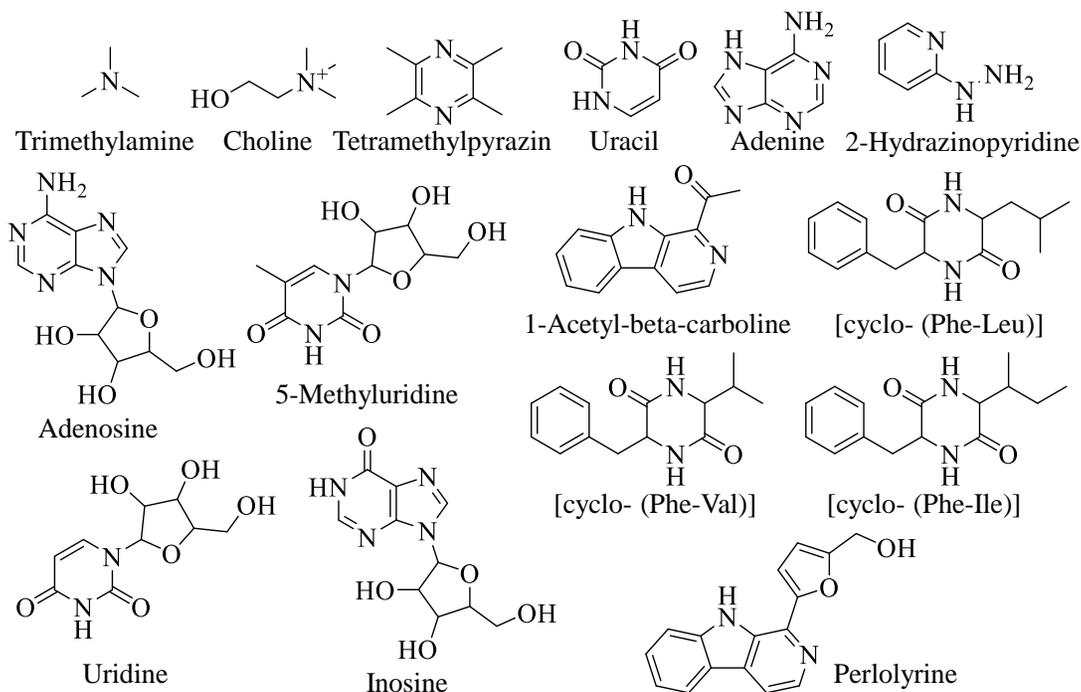


图2 川芎主要生物碱类成分结构式

1.3 有机酸 川芎有机酸类主要包括阿魏酸 (Ferulic acid)、阿魏酸松柏酯 (Coniferyl ferulate)、咖啡酸 (Caffeic acid)、原儿茶酸 (Protocatechuic acid)、香草酸 (Vanillic acid)、没食子酸 (Gallic acid)、棕榈酸 (Methyl hexadecanoate)、油酸 (Oleic acid)、绿原酸 (Chlorogenic acid)、异绿原酸 (Isochlorogenic acid) 等20余种化合物^[6], 其成分结构式见图3。

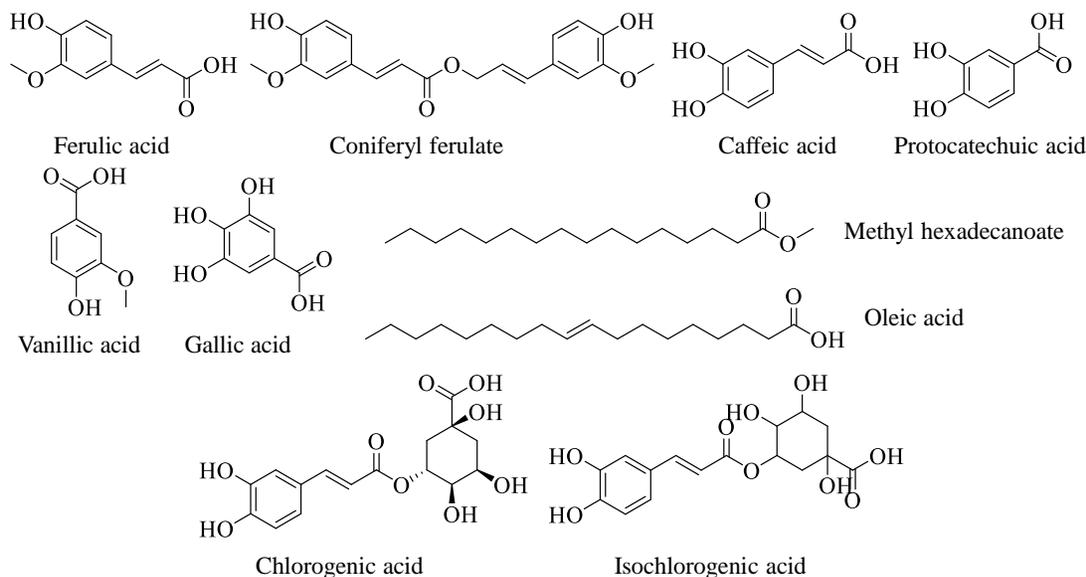


图3 川芎主要有机酸类成分结构式

1.4 多糖 川芎多糖多以葡萄糖、阿拉伯糖、半乳糖、鼠李糖、木糖、甘露糖、岩藻糖、葡萄糖醛酸、半乳糖醛酸等组成, 冷冻干燥的川芎总多糖含量高达 (87.72±1.45) %^[8]。芮光伟等^[9]将水提醇沉法得到的川

芎非淀粉类多糖通过三氟乙酸水解、乙酰化,采用GC-MS分析其单糖组分显示,川芎多糖中各单糖含量顺序为葡萄糖>半乳糖>阿拉伯糖>木糖>鼠李糖>甘露糖。范智超等^[10]将川芎总多糖经DEAE-纤维素柱梯度洗脱得到了4个由葡萄糖、阿拉伯糖、甘露糖和半乳糖组成的均一多糖组分,其含量分别为35%、3.6%、18%和26%。

1.5 其他成分 川芎中还含有少量的黄酮类成分,许丽璇等^[11]采用微波法提取得到川芎总黄酮,提取率为1.388%。此外,川芎中报道的还有正丁基- β -D-吡喃果糖苷、莽醇 β -D-葡萄糖苷、苯酞苷类等苷类化合物^[12]。

2 药理作用

2.1 基于传统功效的药理作用研究

2.1.1 活血行气 李时珍云:“芎藭,血中气药也。肝若急,以辛补之,故血虚者宜之。辛以散之,故气郁者宜之”^[13]。川芎常与当归相使配伍,能明显改善血瘀大鼠的血液流变学、凝血功能异常^[14];改善血瘀大鼠血清中与血瘀相关血管活性物质和黏附分子的表达^[15]。川芎提取物能降低气滞血瘀模型动物全血粘度、红细胞压积、血浆浓度、纤维蛋白原含量,能对抗肾上腺素致大鼠肠系膜微循环障碍,发挥活血化瘀的作用^[16]。川芎“中开郁结”能够疏肝解郁,活血行气而止痛,治疗气血瘀滞于胸、胁、腹诸痛^[17]。川芎挥发油类成分能行气开郁,适于气机不利之气滞、气逆等证^[18]。

2.1.2 祛风止痛 川芎能行气活血、祛风止痛,可散肝经之风,为治头痛之要药^[19,20]。川芎酚酸组分可以通过降低12-羟基二十碳四烯酸、1-磷酸鞘氨醇的含量调节花生四烯酸代谢,减少血栓烷A₂、血栓烷B₂的生成等改善血管、减少炎症因子的释放发挥活血化瘀功效,用于缓解和治疗偏头痛^[21]。此外,川芎能够消除人体积累过多的氧自由基、减缓关节软骨细胞损伤,从而达到减缓骨性关节炎发展、促进关节软骨的修复^[22]。

2.2 基于拓展功效的药理作用研究

2.2.1 抗炎 现代药理研究证实,川芎提取物能够减少小鼠单核巨噬细胞(RAW 264.7)^[23]、小鼠小胶质细胞(BV2)^[24]中一氧化氮(NO)的产生来抑制炎症反应,从而治疗心脑血管系统相关疾病。川芎挥发油类成分能够明显改善脂多糖(LPS)致小鼠血管认知障碍(VCI)模型小鼠的认知能力,可以降低小鼠脑组织乙酰胆碱酯酶(AchE)、单胺氧化酶(MAO)水平,能够抑制LPS诱导的BV-2的激活以及减少肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和NO的释放^[25]。以人支气管上皮细胞为研究对象,川芎提取物中Z-藁本内酯、洋川芎内酯A和新蛇床内酯能够通过调控环氧合酶-2(COX-2)、细胞外调节蛋白激酶2(ERK2)、蛋白激酶C(PKC)、Janus激酶1-3(JAK1、JAK2、JAK3)、核转录因子- κ B(NF- κ B)等途径抑制蛋白激酶 β (IKK β)和TNF- α 表达,进而阻碍下游蛋白表达,抑制炎症反应,发挥抗炎作用^[26]。

2.2.2 抗氧化 川芎多糖有较强的还原能力和总抗氧化活性,其能够通过清除DPPH自由基、羟基自由基、超氧阴离子等发挥抗氧化作用^[27]。如川芎果胶多糖预处理人结肠癌细胞(SW480),能够增强过氧化氢(H₂O₂)诱导的SW480细胞抗氧化酶及PGC-1 α 的表达,总抗氧化能力增加,使SW480细胞免受H₂O₂诱导的细胞凋亡^[28];川芎多糖对癌细胞有较强的抗氧化活性,能够通过清除ABTS、DPPH自由基活性,抑制人肝癌细胞(HepG2、SMMC7721)、人非小细胞肺癌(A549)和人结肠癌细胞(HCT-116)的生长^[29]。此外,川芎乙醇提取物(主含生物碱、酚酸类)能抑制肝癌细胞(HepG2)活性氧和脂质过氧化物的形成,增强细胞对H₂O₂诱导的氧化损伤的抵抗力,对羟基自由基、超氧离子、DPPH自由基均具有较好的清除活性^[30]。

2.2.3 抗血小板聚集 川芎具有较好的体外抗血小板聚集活性，采用凝血酶（THR）亲和超滤萃取联合HPLC-DAD/LC-MS分析方法靶向筛选川芎醇提物中潜在THR抑制活性成分，共筛选出8个能够与THR特异性结合的化合物，结合分子对接及体外活性实验结果显示，异绿原酸和洋川芎内酯I具有较好的THR抑制活性^[31]。此外，川芎提取物可显著降低心肌缺血/再灌注损伤模型大鼠血浆内皮素-1含量及血小板聚集率，显著升高NO水平，抑制血栓形成^[32]。

2.2.4 镇痛 川芎石油醚部位、乙酸乙酯部位和正丁醇部位均能使偏头痛模型大鼠行为学（甩头、前肢挠头、后腿拍脸）发生次数减少，能显著降低偏头痛模型大鼠血浆中降钙素基因相关肽（CGRP）和5-羟色胺（5-HT）的含量；其中，乙酸乙酯部位（洋川芎内酯 I、洋川芎内酯 H、洋内酯 A、藁本内酯等）的抗偏头痛效果最佳^[33]。川芎醇提物通过调控Panx1-*Src*-NMDAR-2B信号通路相关蛋白的表达发挥中枢止痛的作用^[34]。川芎总生物碱、总酚酸和总挥发油等3个组分对缩宫素致离体子宫平滑肌收缩有显著性抑制作用，从而发挥治疗痛经的作用^[35]。

2.2.5 脏器保护 川芎含药血清能通过抑制LPS诱导大鼠肝星状细胞（HSC）Toll样受体4（TLR4）信号通路中TLR4及下游信号因子髓样分化因子88（My D88）的表达发挥抗肝纤维化作用^[36]。川芎乙醇提取物（主要含有Z-藁本内酯、阿魏酸和TMP）可以抑制链脲佐菌素（STZ）诱导的糖尿病肾病模型小鼠尿产生、尿白蛋白排泄和尿白蛋白与肌酐比率的增加，并且显著抑制模型小鼠的肾损伤过程（如：肾小球硬化和纤维化）从而发挥肾保护作用^[37]。洋川芎内酯I的高、低剂量组可以促进脓毒性脑病（SE）模型大鼠Ngb阳性细胞表达，升高Ngb和p38 MAPK蛋白表达水平，正性调控p38 MAPK信号通路，促进神经元突起生长从而发挥脑保护作用^[38]。孙晨等^[39]研究发现，川芎提取物能显著降低心肌缺血模型大鼠心肌Bcl-2相关X的蛋白（Bax）表达，升高B淋巴细胞瘤-2（Bcl-2）表达，从而显著降低Bax/Bcl-2比例，减少心肌细胞凋亡，发挥保护心肌作用。

2.2.6 免疫调节 川芎多糖能够使健康小鼠的巨噬细胞吞噬活性升高、防御力增强，升高免疫器官胸腺指数和脾脏指数，表现出促免疫的药理活性^[40]。川芎 α -L-阿拉伯聚糖可显著促进RAW 264.7细胞NO、TNF- α 、白细胞介素6（IL-6）和IL-1 β 的产生，增强RAW 264.7细胞的吞噬活性，发挥显著的免疫调节作用^[41]。

2.2.7 抗电离辐射 电离辐射能导致小鼠血液系统损伤，川芎提取物可以提高⁶⁰Co γ 辐射小鼠体内的淋巴细胞百分比、血小板数目、单核细胞数量，对电离辐射损伤模型小鼠血液系统有一定的保护作用^[42]；能够显著提高⁶⁰Co γ 射线损伤小鼠体内凋亡相关蛋白Bcl-2蛋白表达，降低Bax、p53蛋白的表达，以剂量依赖性减少脾组织细胞凋亡，对⁶⁰Co γ 辐射模型小鼠的损伤有明显改善作用^[43]。

2.2.8 其他 川芎还有抗抑郁^[44]、延缓衰老^[45]、诱导细胞凋亡^[46]、抗癫痫^[47]、降压^[48]、抗真菌^[49]、抗动脉粥样硬化^[50, 51]等多重药理作用。川芎作为治疗高血压的核心药物，常与当归、天麻、山药等配伍治疗不同证型的高血压^[52]。川芎乙醇提取物可以调节血脂异常、减少脂质沉积、降低氧化应激水平，对切除卵巢的高脂血症大鼠骨流失有保护作用^[53]。川芎提取物能够激活Smad 1/5/8和ERK信号增加人骨髓基质干细胞（hMSCs）的成骨活性，上调骨形态发生蛋白-2和RUNX2基因表达，通过抑制细胞衰老、促进干细胞分化来延缓hMSCs的衰老过程^[54]。亦有研究表明，川芎提取物中的固醇类成分有望作为天然植物激素成为孕激素的替代品用于更年期、避孕、子宫内膜癌等妇科疾病治疗^[55, 56]。综上，中药传统功效-药理作用-化学成分关联图见图4。

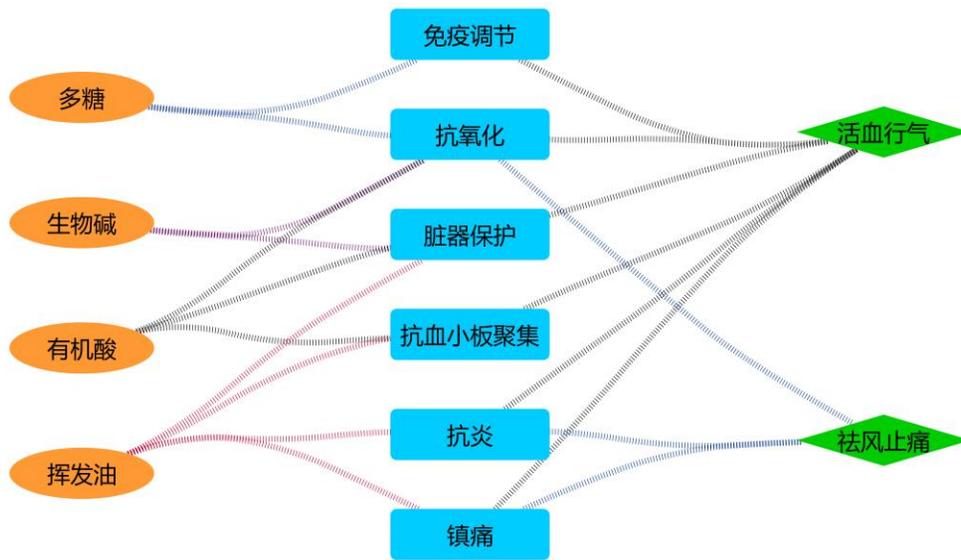


图4 川芎化学成分-药理作用-传统功效关联图

3 Q-marker预测分析

3.1 基于成分-有效性相关证据的Q-marker预测分析

3.1.1 基于成分和传统药效的相关性 传统功效直接指导临床用药，是历代医家总结流传下来的宝贵经验。

《神农本草经》记载：“芎藭，味辛温。主中风入脑，头痛，寒痹，筋挛，缓急，金创，妇人血闭”，能够祛风止痛、活血行气。川芎的抗炎、抗氧化、镇痛的药理活性于传统功效中的“祛风止痛”一致；其在心脑血管疾病中的应用与“活血行气”一致。川芎内酯类成分具有抗炎、镇痛的作用；多糖类成分具有抗氧化的作用；有机酸、挥发油有抗血小板聚集、脏器保护的作用；TMP能减轻血管性痴呆、神经保护、抗高血压和抗纤维化等作用；川芎苯酞类成分与其活血行气、祛风止痛的传统功效密切关联^[57]。

3.1.2 基于成分和拓展功效的相关性 川芎常作为引经药物增强其他药物在脑组织中的分布，藁本内酯、洋川芎内酯I和洋川芎内酯A可以下调claudin-5和血脑屏障紧密连接蛋白ZO-1的表达，促进松果菊苷通过MDR1转染犬肾细胞MDCK-MDR 1细胞血脑屏障^[58, 59]。洋川芎内酯H能够激活PI3K/Akt/NF-κB信号通路，抑制脑缺血再灌注模型小鼠炎症因子的释放、增强抗凋亡能力，具有神经保护作用^[60]。川芎中洋川芎内酯A、洋川芎内酯I、藁本内酯等成分能够上调紧密连接蛋白的表达，抑制氧糖剥夺/再灌注诱导的MDCK-MDR1细胞损伤^[61]。阿魏酸、咖啡酸、川芎嗪、川芎多糖和川芎总黄酮能够发挥较强的DPPH和羟自由基的清除能力，对HUVEC细胞氧化损伤的保护作用较好^[62]。TMP能够降低Bax/Bcl-2蛋白比例，下调caspase-3含量，通过综合调节脑源性神经营养因子（BDNF）、单核细胞趋化蛋白1（MCP-1）和同型半胱氨酸（Hcy）表达减轻血管性痴呆^[63]。此外，TMP还有改善过敏性哮喘、细胞保护、抗氧化、神经保护、抗肝纤维化、抗高血压等多重作用^[64-69]。

3.2 基于入血成分的Q-marker预测分析 赖宏强^[70]采用HPLC法研究川芎组分制剂中阿魏酸钠和盐酸川芎嗪在大鼠体内的药动学过程，结果显示，阿魏酸钠符合一室模型，盐酸川芎嗪符合二室模型，二者的绝对生物利用度分别为44.53%和44.68%，代谢产物主要是硫酸酯和葡萄糖醛酸结合物。吕贝然^[71]通过研究川芎

水提液经消化液-肠代谢-肝代谢过程发现, 洋川芎内酯I、洋川芎内酯J、3-羟基丁基苯酞和洋川芎内酯G以原型成分入血; 其中洋川芎内酯I以原型成分吸收到达脑组织。刘洋等^[72]采用多成分药物序贯代谢方法研究川芎水煎液中14个主要成分在肠壁、肠道菌群和肝脏等三个连续部位的吸收及代谢, 其中阿魏酸, 洋川芎内酯I、洋川芎内酯J、洋川芎内酯G、洋川芎内酯F和3-羟基丁基苯酞以原型形式吸收入血; 洋川芎内酯H被肝代谢; 洋川芎内酯M被肠道菌和肝代谢。

3.3 基于成分可测性的Q-marker预测分析 梁乙川等^[73]采用HPLC法同时测定川芎的75%乙醇提取物中阿魏酸、绿原酸、阿魏酸松柏酯、TMP、洋川芎内酯A、洋川芎内酯H、洋川芎内酯I、Z-藁本内酯、正丁基苯酞和丁烯基苯酞等10个成分。韦小翠等^[74]采用GC-MS方法对不同工艺(酶解辅助提取、盐析辅助提取、水蒸气蒸馏法)提取的川芎挥发油成分进行分析, 共鉴定出56个峰, 川芎饮片中挥发油类单体成分含量基本相似, 相对含量较高的四种成分为: E-藁本内酯、洋川芎内酯、丁烯基酞内酯、丁基苯酞。胡杨^[75]等采用一测多评法对不同等级的28批川芎药材中主要成分(阿魏酸、阿魏酸松柏酯、洋川芎内酯A、洋川芎内酯I、藁本内酯等)进行含量测定, 认为川芎中阿魏酸、阿魏酸松柏酯、洋川芎内酯A、洋川芎内酯I和藁本内酯含量分别不得少于0.10%、0.02%、0.40%、0.04%和1.60%。

3.4 基于不同产地及化学成分特有性的Q-marker预测分析 川芎(*Ligusticin chuanxiong* Hort.)源于伞形科(Umbelliferae)芹亚科(Apioideae)阿米芹族(Ammineae)西风芹亚族(Seselinae)藁本属(*Ligusticum* L.)。我国伞形科志物约有100属614种, 2015版《中国药典》收录伞形科药材川芎等17种, 该科植物含有挥发油、香豆素类、三萜皂苷类、多糖、生物碱和多烯炔类等多种化学成分^[76]。据统计, 藁本属植物全世界共有60余种, 中国产40种, 有15种可以入药^[77, 78], 主要含有有机酸、邻苯二甲酸、生物碱、多糖、神经酰胺和脑苷、苯酞类、萜类、香豆素类、黄酮类等活性成分^[79, 80]。

川芎用药历史悠久, 是川产道地药材, 但云贵(云芎)、东部(东芎)和东北(抚芎)也是川芎的主产区, 不同地区栽培时间和采收时间不同, 其有效成分含量也有差异, 阿魏酸、丁基苯酞、藁本内酯3种成分的含量差异可以将不同产地的川芎区分开^[81], 其中川产川芎阿魏酸和丁基苯酞含量最低, 但藁本内酯含量最高^[82]。药材的道地性不仅体现在遗传学而且对川芎的药效有较大影响^[83], 马珂^[84, 85]比较了不同产地(四川、甘肃和云南)川芎和近缘植物藁本的成分, 二者比较结果显示, 藁本中阿魏酸和挥发油含量高, 川芎中生物碱含量高; 不同产地川芎中挥发油成分相同, 但含量存在差异, 且藁本中挥发油成分与川芎差异较大。也有研究表明, 不同种质的川芎其挥发油和阿魏酸含量存在差异^[86, 87]。同为藁本属常用中药材, 藁本与川芎有着相似的化学成分、药效作用且性状相似, 但两种饮片中的挥发油类成分具有差异, 川芎饮片中同时含有洋川芎内酯A、新蛇床内酯和E-丁烯基苯酞3种成分; 藁本中含有新蛇床内酯, 部分可检测到洋川芎内酯A^[88]。

3.5 基于不同炮制方法的Q-marker预测分析 现代临床上常用川芎生品和酒制品, 少有醋制、炒制、蜜制和酒制等。采用纯甲醇作为提取溶剂时, 川芎酒炙后川芎嗪等生物碱类成分和阿魏酸含量明显升高^[89], 阿魏酸松柏酯和洋川芎内酯A含量明显减少^[90]。采用70%的甲醇作为提取溶剂时, 与川芎生品比较, 蜜川芎、酒川芎、芷川芎和茶川芎的乙醇浸出物均整体增加; 酒制川芎中阿魏酸、阿魏酸松柏酯、洋川芎内酯I和藁本内酯含量均降低, 绿原酸有下降趋势, 洋川芎内酯A含量增加; 蜜川芎、茶川芎和芷川芎中绿原酸、阿魏酸松柏酯、洋川芎内酯A、洋川芎内酯I和藁本内酯的含量减少, 阿魏酸含量增加^[91]。裴科^[92]采用HPLC

指纹图谱和化学模式识别对川芎生品和酒制品进行比较研究发现,川芎生品与酒制品明显分开,其中峰1-4、12、13、19(藁本内酯)和20(丁烯基苯酐)是影响二者质量的主要差异标志物。汤依娜等^[93]建立了生川芎及酒川芎的等级标准,将与药效作用相关的酚酸类成分阿魏酸及挥发油类成分洋川芎内酯A和藁本内酯作为等级评价的指标成分,规定阿魏酸、藁本内酯和洋川芎内酯A的最低含量范围。炮制方法对饮片的各化学成分含量影响较大,为保证临床用药的准确性,基于不同炮制方法的指标性成分可作为质量标志物的选择。

4 小结

中药化学成分含量直接影响其药效作用,严格把控中药质量评价,才能保证临床用药的安全性和有效性。川芎作为临床常用活血化瘀药,资源分布广、开发前景广阔,其主要化学成分包括挥发油、有机酸、生物碱和多糖类等,具有广泛药理作用。我们在川芎化学成分、药理作用概述的基础上,对川芎的质量标志物进行预测分析,考虑到多糖结构复杂不适应作为质量标志物的备选成分,建议将川芎挥发油、有机酸、生物碱作为Q-marker的备选组分;并根据川芎质量标志物的成分有效性、入血成分、可测性等多个原则,建议将洋川芎内酯A、洋川芎内酯I、藁本内酯、丁烯基苯酐、TMP、阿魏酸、阿魏酸松柏酯等作为川芎单一成分Q-marker筛选的备选物质,加强对川芎饮片的质量控制。

参 考 文 献

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(一部)[M]. 北京:中国医药科技出版社, 2020: 76-77.
- [2] 刘昌孝,陈士林,肖小河,等. 中药质量标志物(Q-Marker):中药产品质量控制的新概念[J]. 中草药, 2016, 47(9): 1443-1457.
- [3] 杜旌畅,谢晓芳,熊亮,等. 川芎挥发油的化学成分与药理活性研究进展[J]. 中国中药杂志, 2016, 41(23): 4328-4333.
- [4] 张丽娜,赵亮,宋宁,等. 新鲜和干燥川芎根、茎、叶、花挥发油的GC-MS分析[J]. 中成药, 2021, 43(2): 532-535.
- [5] 张琳,周欣,卢焘韬,等. 川芎挥发油提取工艺优化及其地上部分GC-MS分析[J]. 中药材, 2019, 42(3): 607-611.
- [6] Chen Z, Zhang C, Gao F, et al. A systematic review on the rhizome of *Ligusticum chuanxiong* Hort. (*Chuanxiong*)[J]. *Food Chem Toxicol*, 2018, 119: 309-325.
- [7] 蒲忠慧,代敏,彭成,等. 川芎生物碱的物质基础及药理作用研究进展[J]. 中国药房, 2020, 31(8): 1020-1024.
- [8] 陈欢,姜媛媛,徐峰,等. 不同干燥方式对川芎多糖理化性质及抗氧化活性的影响[J]. 中成药, 2021, 43(1): 173-177.
- [9] 芮光伟,李维,蒙英.川芎多糖提取及GC-MS法测定其单糖含量及结构分析[J]. 食品科技, 2013, 38(9): 150-152.
- [10] 范智超,张志琪. 川芎多糖的提取、纯化及抗氧化活性的研究[J]. 天然产物研究与开发, 2005(5): 32-34.
- [11] 许丽璇,李伟斌,蔡建秀. 川芎总黄酮提取优化及小鼠体外抗氧化作用[J]. 中国医院药学杂志, 2010, 30(18): 1524-1528.
- [12] 张晓娟,张燕丽,左冬冬. 川芎的化学成分和药理作用研究进展[J]. 中医药信息, 2020, 37(6): 128-133.
- [13] 来丽丽,范红晶,张宇燕,等. 川芎用药配伍规律探析[J]. 中华中医药学刊, 2015, 33(10): 2335-2337.
- [14] 李伟霞,唐于平,郭建明,等. 比较评价当归川芎配伍对急性血瘀大鼠血液流变学及凝血功能的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2012, 32(6): 806-811.
- [15] 李伟霞,王晓艳,唐进法,等. 基于PLS-DA和多指标综合指数法研究当归-川芎药对对急性血瘀大鼠血清中血管活性物质和黏附分子的影响[J]. 药学学报, 2019, 54(11): 1909-1917.
- [16] 李亚杰,彭成. 川芎提取物活血化瘀作用的实验研究[J]. 湖北民族学院学报(自然科学版), 2011, 29(4): 456-459.
- [17] 杨富梅,滕佳林. 论川芎为上中下三焦之药[J]. 辽宁中医杂志, 2011, 38(11): 2192-2194.
- [18] 王雅琪,杨园珍,伍振峰,等. 中药挥发油传统功效与现代研究进展[J]. 中草药, 2018, 49(2): 455-461.
- [19] 高建春. 川芎清脑颗粒联合盐酸氟桂利嗪治疗偏头痛的疗效及对血液流变学的影响[J]. 中国医药指南, 2013, 11(19): 668-669.

- [20] 黄检平,赵淑珍. 川芎在治疗头痛中成药中的组方应用分析[J]. 当代医学, 2018, 24(7): 93-95.
- [21] 何磊,包永睿,孟宪生,等. 基于活血化瘀功效的川芎酚酸组分治疗大鼠偏头痛作用机制研究[J]. 中南药学, 2018, 16(1): 45-49.
- [22] 孙悦,冯帅华,杨屈,等. 超微肿痛贴联合独活寄生汤治疗膝骨关节炎的疗效观察[J]. 湖南中医药大学学报, 2021, 41(3): 453-456.
- [23] Yuan X, Han B, Feng Z, *et al.* Three new compounds from the rhizome of *Ligusticum chuanxiong* and their anti-inflammation activities[J]. *Journal of Asian Natural Products Research*, 2020, 22(10): 920-926.
- [24] 郑怡然,韦玮,杨秀伟. 川芎中抑制脂多糖诱导的RAW264.7和BV2细胞系NO生成的新的丁苯酞衍生物——川芎螺内酯[J]. 中草药, 2018, 49(7): 1497-1503.
- [25] 周雪,李小清,刘琪,等. 川芎挥发油防治脂多糖致小鼠血管认知障碍的作用机制研究[J]. 中草药, 2019, 50(10): 2390-2397.
- [26] 马宁宁,范姗姗,李欣,等. 川芎的抗炎物质筛选及其作用机制分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(18): 140-146.
- [27] 原江锋,王大红. 川芎粗多糖抗氧化和细胞毒活性研究[J]. 天然产物研究与开发, 2012, 24(7): 877-881.
- [28] Huang C, Cao X, Chen X, *et al.* A pectic polysaccharide from *Ligusticum chuanxiong* promotes intestine antioxidant defense in aged mice[J]. *Carbohydrate Polymers*, 2017, 174: 915-922.
- [29] Hu J, Jia X, Fang X, *et al.* Ultrasonic extraction, antioxidant and anticancer activities of novel polysaccharides from *Chuanxiong* rhizome[J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2016, 85: 277-284.
- [30] Ge H, Chen Y, Chen J, *et al.* Evaluation of antioxidant activities of ethanol extract from *Ligusticum* subjected to in-vitro gastrointestinal digestion[J]. *Food and chemical toxicology*, 2018, 119: 417-424.
- [31] 张倩. 抗血栓天然活性成分筛选及其药理作用初步研究[D]. 重庆大学, 2019.
- [32] 刘剑刚,张大武,刘雨杨,等. 川芎提取物的分离及其对大鼠心肌缺血/再灌注损伤的药理作用[J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(19): 2369-2375.
- [33] 陈玲,马俊,唐艺,等. 川芎抗偏头痛作用的有效部位筛选及指纹图谱研究[J]. 中药药理与临床, 2020, 36(1): 80-85.
- [34] 杜丹丹,张美玉,刘洋,等. 川芎干预Panx1-*Src*-NMDAR-2B信号通路对神经病理性疼痛模型大鼠中枢敏化的作用机制研究[J]. 中国中药杂志, 2021: 1-14.
- [35] 刘娟,蒲忠慧,彭成,等. 川芎中总生物碱、总酚酸和总挥发油对大鼠离体子宫平滑肌收缩活动的抑制作用[J]. 中国药房, 2018, 29(5): 621-624.
- [36] 王海兰,何娟,曹文富,等. 川芎含药血清对肝星状细胞Toll样受体4及下游信号因子MyD88表达的影响[J]. 中国中药杂志, 2015, 40(11): 2191-2194.
- [37] Yang W, Li Y, Gao H, *et al.* Protective effect of the ethanol extract from *Ligusticum chuanxiong* rhizome against streptozotocin - induced diabetic nephropathy in mice[J]. *Journal of Ethnopharmacology*, 2018, 227: 166-175.
- [38] 郑述铭,林新锋,杨莉,等. 基于p38 MAPK信号通路探讨洋川芎内酯 I 对脓毒性脑病大鼠的脑保护作用[J]. 中药新药与临床药理, 2019, 30(9): 1083-1087.
- [39] 孙晨,谢晓芳,熊亮,等. 川芎不同提取物对异丙肾上腺素致心肌缺血大鼠的影响[J]. 中药药理与临床, 2017, 33(5): 91-94.
- [40] 全岩. 不同剂量川芎多糖对小鼠免疫功能的影响[J]. 畜牧与饲料科学, 2015, 36(11): 10-11.
- [41] Zhang S, An L, Li Z, *et al.* Structural elucidation of an immunological arabinan from the rhizomes of *Ligusticum chuanxiong*, a traditional Chinese medicine[J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2021, 170: 42-52.
- [42] 唐文诚,李敏,王继生. 川芎提取物对电离辐射损伤小鼠血液系统的保护作用[J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(16): 2003-2007.
- [43] 李敏,赵领,刘真宏,等. 川芎提取物对电离辐射损伤实验小鼠脾脏组织细胞凋亡相关蛋白表达的影响[J]. 中国药理学通报, 2018, 34(11): 1544-1548.
- [44] 吴玲,唐宇,郑琴,等. 基于CUMS大鼠川芎挥发油抗抑郁作用研究[J]. 世界中医药, 2019, 14(7): 1643-1648.
- [45] 刘颖,李花,刘旺华,等. 川芎对D-半乳糖衰老模型小鼠的抗衰老作用研究[J]. 湖南中医杂志, 2021, 37(2): 147-149.
- [46] Wu J, Ma L, Zhang S, *et al.* Essential oil from rhizomes of *Ligusticum chuanxiong* induces apoptosis in hypertrophic scar

- fibroblasts[J]. *Pharmaceutical biology*, 2011, 49(1): 86-93.
- [47] Jin Y, Cai S, Jiang Y, *et al.* Tetramethylpyrazine Reduces Epileptogenesis Progression in Electrical Kindling Models by Modulating Hippocampal Excitatory Neurotransmission[J]. *ACS Chemical Neuroscience*, 2019, 10(12): 4854-4863.
- [48] Chen C, Guo C, Gao J, *et al.* Vasorelaxant and antihypertensive effects of Tianshu Capsule on rats: An in vitro and in vivo approach[J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2019, 111: 188-197.
- [49] Sim Y, Shin S. Combinatorial anti-Trichophyton effects of Ligusticum chuanxiong essential oil components with antibiotics[J]. *Archives of Pharmacal Research*, 2008, 31(4): 497-502.
- [50] 魏恩韬,张琪. 川芎嗪抗动脉粥样硬化的作用与机制[J]. *时珍国医国药*, 2019, 30(5): 1192-1194.
- [51] Jiang F, Qian J, Chen S, *et al.* Ligustrazine improves atherosclerosis in rat via attenuation of oxidative stress[J]. *Pharm Biol*, 2011, 49(8): 856-863.
- [52] 田颖,周鹏,陆峰,等. 基于真实世界的高血压住院患者临床特征及中药处方用药分析[J]. *中草药*, 2021, 52(2): 469-482.
- [53] Dong X, Yu W, Li C, *et al.* Chuanxiong (Rhizome of Ligusticum chuanxiong) Protects Ovariectomized Hyperlipidemic Rats from Bone Loss[J]. *The American Journal of Chinese Medicine*, 2020, 48(2): 463-485.
- [54] Wang J, Chen W, Wen C, *et al.* Du-Huo-Ji-Sheng-Tang and its active component Ligusticum chuanxiong promote osteogenic differentiation and decrease the aging process of human mesenchymal stem cells[J]. *Journal of Ethnopharmacology*, 2017, 198: 64-72.
- [55] Lim L S, Shen P, Gong Y H, *et al.* Dynamics of progestogenic activity in serum following administration of Ligusticum chuanxiong[J]. *Life Sciences*, 2006, 79(13): 1274-1280.
- [56] LIM L, SHEN P, GONG Y, *et al.* Dimeric progestins from rhizomes of Ligusticum chuanxiong[J]. *Phytochemistry*, 2006, 67(7): 728-734.
- [57] 张晓琳,徐金娣,朱玲英,等. 中药川芎研究新进展[J]. *中药材*, 2012, 35(10): 1706-1711.
- [58] 彭镜,尹飞,李玉飞,等. 川芎嗪对内毒素脂多糖诱导的体外血脑屏障模型通透性增高的保护作用及其机制[J]. *解剖学杂志*, 2007(5): 594-596.
- [59] Zheng Q, Tang Y, Hu P Y, *et al.* The influence and mechanism of ligustilide, senkyunolide I, and senkyunolide A on echinacoside transport through MDCK-MDR1 cells as blood-brain barrier in vitro model[J]. *Phytother Res*, 2018, 32(3): 426-435.
- [60] Zhang J, Jiang Y, Liu N, *et al.* A Network-Based Method for Mechanistic Investigation and Neuroprotective Effect on Post-treatment of Senkyunolid-H Against Cerebral Ischemic Stroke in Mouse[J]. *Frontiers in Neurology*, 2019, 10: 1299.
- [61] 刘姗姗,郑琴,岳鹏飞,等. 川芎苯酞类成分对氧糖剥夺/再灌注诱导MDCK-MDR1细胞损伤的作用及机制[J]. *中草药*, 2021, 52(10): 2958-2966.
- [62] 张欣欣,管西芹,王婕,等. 基于多成分溶出和生物效价关联的川芎抗氧化药效物质研究[J]. *山东中医药大学学报*, 2021, 45(4): 540-546.
- [63] Zhao T, Fu Y, Sun H, *et al.* Ligustrazine suppresses neuron apoptosis via the Bax/Bcl-2 and caspase-3 pathway in PC12 cells and in rats with vascular dementia[J]. *IUBMB Life*, 2018, 70(1): 60-70.
- [64] Wang Y, Zhu H, Tong J, *et al.* Ligustrazine improves blood circulation by suppressing Platelet activation in a rat model of allergic asthma[J]. *Environ Toxicol Pharmacol*, 2016, 45: 334-339.
- [65] Juan S H, Chen C H, Hsu Y H, *et al.* Tetramethylpyrazine protects rat renal tubular cell apoptosis induced by gentamicin[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2007, 22(3): 732-739.
- [66] Lu C, Zhang J, Shi X, *et al.* Neuroprotective effects of tetramethylpyrazine against dopaminergic neuron injury in a rat model of Parkinson's disease induced by MPTP[J]. *Int J Biol Sci*, 2014, 10(4): 350-357.
- [67] Kong X, Zhong M, Su X, *et al.* Tetramethylpyrazine Promotes Migration of Neural Precursor Cells via Activating the Phosphatidylinositol 3-Kinase Pathway[J]. *Mol Neurobiol*, 2016, 53(9): 6526-6539.
- [68] Wu X, Zhang F, Xiong X, *et al.* Tetramethylpyrazine reduces inflammation in liver fibrosis and inhibits inflammatory cytokine

- expression in hepatic stellate cells by modulating NLRP3 inflammasome pathway[J]. *IUBMB Life*, 2015, 67(4): 312-321.
- [69] Tsai C C, Lai T Y, Huang W C, *et al.* Inhibitory effects of potassium channel blockers on tetramethylpyrazine-induced relaxation of rat aortic strip in vitro[J]. *Life Sci*, 2002, 71(11): 1321-1330.
- [70] 赖宏强. 川芎组方片剂的制备及其在大鼠体内药代动力学研究[D]. 福建中医药大学, 2016.
- [71] 吕贝然. 川芎多成分吸收与序贯代谢研究[D]. 北京中医药大学, 2015.
- [72] 刘洋,罗志强,吕贝然,等. 多成分药物序贯代谢方法用于川芎水煎液多成分不同阶段吸收代谢研究[J]. 中国中药杂志, 2016, 41(7): 1178-1182.
- [73] 梁乙川,伍清芳,刘素娟,等. HPLC法同时测定川芎药材中10种成分含量[J]. 中药材, 2019, 42(1): 136-138.
- [74] 韦小翠,杨书婷,张焱,等. 2种辅助方法提取川芎挥发油成分GC-MS分析[J]. 中成药, 2019, 41(1): 129-134.
- [75] 胡杨,丁晓倩,严辉,等. 川芎质量标准的研究[J]. 中成药, 2021, 43(3): 692-699.
- [76] 韦瑾,高玉珍,周静,等. 中国伞形科药用植物资源信息的收集及整理[J]. 中国中药杂志, 2019, 44(24): 5329-5335.
- [77] 赵利琴. 藁本属萜类及其生物活性研究进展[J]. 时珍国医国药, 2006(1): 16-18.
- [78] 陈俊佩,刘爽,马祥光,等. 伞形科藁本属20种植物的果实特征及其分类学意义[J]. 西北植物学报, 2015, 35(8): 1574-1586.
- [79] Donkor P O, Chen Y, Ding L, *et al.* Locally and traditionally used *Ligusticum* species-A review of their phytochemistry, pharmacology and pharmacokinetics[J]. *Journal of ethnopharmacology*, 2016, 194: 530-548.
- [80] 魏倩. 茶芎地上部位化学成分研究[D]. 北京协和医学院, 2014.
- [81] 徐余松. 中药川芎的鉴定及临床安全用药效果分析[J]. 中国处方药, 2017, 15(8):98-99.
- [82] 刘涛. 中药川芎的鉴定及临床安全用药分析[J]. 中国医药指南, 2020, 18(27): 135-136.
- [83] 王岚,肖海波,马逾英,等. 川芎道地性的ISSR分析[J]. 四川大学学报(自然科学版), 2008, 45(6): 1472-1476.
- [84] 马玓,马逾英,张利,等. 三个不同产地的川芎与其近缘植物藁本的挥发油成分对比分析[J]. 中国现代中药, 2009, 11(7): 20-22.
- [85] 马玓. 三个不同产地川芎与其近缘植物藁本的对比研究[D]. 成都中医药大学, 2009.
- [86] 任敏,李敏,陈辉,等. 川芎种质与药材质量的相关性分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(6): 17-21.
- [87] 连艳,王潇霖,郑潇潇,等. 不同种质资源川芎药材质量的比较研究[J]. 成都中医药大学学报, 2017, 40(2): 29-33.
- [88] 杨艳,易进海,黄志芳,等. 川芎、当归和藁本中挥发油成分比较研究[J]. 中药材, 2015, 38(6): 1212-1216.
- [89] 刘忠全. 川芎酒炙前后川芎嗪含量变化的研究与分析[D]. 甘肃中医药大学, 2018.
- [90] 李有琴. 川芎的质量控制方法研究[D]. 湖南师范大学, 2019.
- [91] 廖宇娇,敖明月,李星,等. 不同炮制方法对川芎中化学成分的影响研究[J]. 中国中药杂志, 2021, 46(2): 374-379.
- [92] 裴科,宁燕,蔡皓,等. 基于HPLC指纹图谱结合化学模式识别的川芎炮制前后对比研究[J]. 中草药, 2021, 52(5): 1274-1283.
- [93] 汤依娜,周涛,郭俊霞,等. 川芎及酒川芎饮片综合质量评价标准的建立及商品规格等级的评价[J]. 华西药学杂志, 2021,36(04):401-409.

基于中药药物代谢动力学的中医血瘀证研究概述

李伟霞, 李琨, 王晓艳, 张书琦, 陈毓龙, 冯科冉, 泥文娟, 唐进法

摘要: 血瘀证是中医临床常见证型, 活血化瘀法是其主要治法。本文对活血化瘀类中药在血瘀证及其病证结合状态下的药动学、药物代谢和组织分布相关研究进行了综述。以期对活血化瘀中药质量标志物预测分析提供参考, 为其药效物质的揭示、配伍和组方规律的阐明提供可能, 为中医血瘀证的有效治疗及药物的合理应用提供科学依据, 但目前相关研究多为动物体上的研究, 且存在研究碎片化、不系统的问题, 尚需更多的顶层设计, 助力中医血瘀证的靶向和精准治疗。

关键词: 血瘀证 中药 药动学 代谢 组织分布

血瘀证和活血化瘀法一直是传统中医药和中西医结合研究中最活跃的领域之一^[1]。传统中医理论认为,血瘀证是由血液运行不畅,瘀积凝滞内阻而引起的病证^[2]。随着现代研究的深入,通过对中医的病因病机和现代医学病理生理观点的有机融合,认为血瘀证主要与血液循环和微循环障碍、血液高黏滞状态、血小板活化和黏附聚集、血栓形成、组织和细胞代谢异常、免疫功能障碍、炎症反应等多种改变有关^[3-5]。血瘀证作为一个中医临床常见证型,可表现、分布于全身的多个系统(心脑血管系统、呼吸系统、消化系统、泌尿系统、免疫系统、血液系统等)^[6-9]和临床不同的疾病(即异病同证,如心脑血管疾病、神经系统疾病、周围血管病、血液系统疾病、内分泌及代谢性疾病、肿瘤、骨伤科、妇科、儿科等)。而活血药、活血药和破血药是临床常用的三类活血化瘀中药^[3]。

开展中药药物代谢动力学的相关研究,对于揭示中药代谢规律、中药配伍、组方规律和解毒机制等具有重要作用,对于创新药物发现、指导临床合理用药、实现中医药现代化并走向国际市场具有重要意义。近年来,随着证治药代动力学、时辰药动学、药动-药效学(pharmacokinetic-pharmacodynamic, PK-PD)等新理论与新方法的提出^[10],对中药在机体病理状态下的药物代谢动力学的研究越来越多。许多研究表明,疾病状态会引起药代动力学参数的改变^[11]。而中医证候状态和中药复方配伍对口服给药后的血药浓度及其药动学参数也可能存在显著影响^[12]。文献调研发现,现有文献对中医血瘀证的造模方法可主要归纳为病因造模、病理造模、病证结合造模3种思路^[13]。故本文将中医血瘀证相关的中药药物代谢动力学研究进行归纳、梳理,以期对中药在血瘀证相关临床病证的合理应用方面提供更丰富的依据,保证中药应用的有效性和安全性。

1 基于血瘀证的中药药动学研究

1.1 中药在血瘀证大鼠体内的药动学比较研究

中药在血瘀证大鼠体内的药动学比较研究主要涉及中药与单体成分配伍前后、中药与中药配伍前后、中药复方拆方前后等对主要效应成分的药动学影响,所采用的检测方法多为高效液相色谱法(high performance liquid chromatography, HPLC)。如吴一振等^[14]采用 HPLC 法比较研究血瘀大鼠灌胃原儿茶醛(protocatechuic aldehyde, PA)和 PA 与冰片的混合液后 PA 的药动学,结果表明,PA 的药时曲线均为二室开放模型,但与 PA 单用比较,PA 配伍冰片后分布半衰期($t_{1/2\alpha}$)、药时曲线下面积(area under the plasma concentration-time curve, AUC)均显著增大,生物利用度校正清除率(CL/F)显著降低,提示冰片可以促进 PA 入血,延长 PA 在血瘀证大鼠体内的作用时间,提高其生物利用度。乔逸等^[15]采用 HPLC 法比较分析红花提取物及羟基红花黄色素 A (hydroxysafflor yellow A, HSYA) 单体成分在血瘀大鼠体内的药动学,结果显示,与红花提取物比较,HSYA 在血瘀大鼠体内的 AUC 显著增加,半衰期($t_{1/2}$)显著降低。徐宁等^[16]采用反相高效液相色谱(reversed phase high-performance liquid chromatography, RP-HPLC)法比较研究了红花单煎液及红花苏木配伍后 HSYA 在寒凝血瘀大鼠体内的药动学,结果显示,与红花单用组比较,红花苏木配伍后,大鼠血浆中 HSYA 的 AUC_{0-t} 、达峰浓度(C_{max})和 $t_{1/2\alpha}$ 显著增加,表观分布容积(apparent volume of distribution, V)和清除率(clearance, CL)显著降低,提示苏木可促进寒凝血瘀大鼠对红花中 HSYA 的吸收,降低 HSYA 在体内的分布。Tang 等^[17]采用 HPLC 法比较研究血府逐瘀汤(XFZYT)及其拆方(XFZYT 缺桔梗_{-JG}、XFZYT 缺牛膝_{-NX}、XFZYT 缺桔梗牛膝_{-JG-NX})中芍药苷在血瘀大鼠体内的药动学,结果显示与 XFZYT 组比较, XFZYT_{-JG} 和 XFZYT_{-JG-NX} 组的 $t_{1/2}$ 显著增加,末端消除速率(K_e)显著降低;统计矩模型结果显示,与 XFZYT 组比较, XFZYT_{-JG} 组的达峰时间(t_{max})显著增加。

1.2 中药在正常和血瘀证动物体内的药动学比较研究

1.2.1 紫外分光光度计法 (ultraviolet spectrophotometer, UVS)

杨志福^[18]采用 UVS 对正常和血瘀大鼠尾静脉注射红花水提取物后红花总黄色素(safflor yellow, SY)的药动学进行比较研究,结果发现,SY 在正常大鼠和血瘀大鼠体内的处置过程分别符合一室和二室开放模型;在正常大鼠体内,SY 的 $t_{1/2}$ 为 66.27 min;在血瘀大鼠体内,SY 的 $t_{1/2\alpha}$ 为 1.43 min,消除半衰期($t_{1/2\beta}$)为 95.65 min,且与正常大鼠比较,SY 在血瘀大鼠体内的表观分布容积明显减小, AUC 明显增加,说明红花水提取物在血瘀大鼠体内的代谢时间明显延长。UVS 法操作简单、迅速,不需要复杂和昂贵的仪器设备,但该法的准确度和灵敏度稍差。

1.2.2 HPLC 法

HPLC 法具有分离效率高、分析速度快、检测灵敏度高、样品用量少、选择性好、多组分同时分析、易于自动化、应用范围广等优点,已成为中药药物代谢动力学研究的主要手段。如 Tian 等^[19]采用 HPLC 法分别对红花提取物及 HSYA 单用在正常和血瘀大鼠体内的药代动力学进行了比较研究,结果显示,与正常组比较,红花提取物组中的 HSYA 及 HSYA 单体在血瘀大鼠体内的 C_{max} 、 AUC_{0-t} 和 $AUC_{0-\infty}$ 均显著升高,

$t_{1/2}$ 显著降低。Pan 等^[20]采用超高效液相色谱 (ultra performance liquid chromatography, UPLC) 法研究了正常和寒凝血瘀大鼠灌胃蒲黄提取液后两种酚酸 (对羟基苯甲酸和香草酸) 的药动学, 与正常组比较, 寒凝血瘀组大鼠体内的对羟基苯甲酸的 AUC_{0-t} 、平均滞留时间 (MRT_{0-t}) 和 C_{max} 均显著增加, CL/F 和 V/F 均显著降低; 香草酸的 AUC_{0-t} 、 MRT_{0-t} 和 t_{max} 均显著增加, CL/F 和 V/F 均显著降低。兰薇等^[21]采用 RP-HPLC 法, 研究广枣酚酸溶液中没食子酸在正常和气滞血瘀家兔体内药代动力学, 结果显示与正常组比较, 模型组家兔没食子酸 C_{max} 、 AUC_{0-t} 和 $AUC_{0-\infty}$ 均显著增加。桑柏^[22]采用 HPLC 法对正常和气滞血瘀大鼠灌胃广枣水提液和广枣-檀香相使配伍提取液后没食子酸与原儿茶酸的药动学进行了比较研究, 结果显示与广枣水提液单用比较, 广枣-檀香配伍后, 正常组和模型组大鼠体内没食子酸和原儿茶酸的 AUC 和 CL/F 显著降低, C_{max} 显著增加。李桂华等^[23]采用 HPLC 法比较研究正常和血瘀大鼠尾静脉注射丹红注射液后 HSYA 的药动学, 结果发现 HSYA 在正常和血瘀大鼠体内的药-时曲线均符合二室开放模型, 且与正常组比较, HSYA 在血瘀大鼠体内的 $t_{1/2}$ 、 C_{max} 、 AUC_{0-t} 和 $AUC_{0-\infty}$ 均显著增加。陈勇勇等^[24]采用 HPLC 法对正常和寒凝血瘀大鼠尾静脉注射丹红注射液后丹参素 (DSS)、PA 和 HSYA 的药动学进行了比较研究, 结果显示 DSS 和 PA 呈现二室开放模型, HSYA 呈现三室模型; 与正常组比较, 寒凝血瘀大鼠血浆中 3 种活性成分的 C_{max} , DSS 的 $t_{1/2\alpha}$, PA 和 HSYA 的 $t_{1/2\beta}$ 、 AUC 和表观分布容积均显著增加; PA 和 HSYA 的 $t_{1/2\alpha}$, DSS 的 AUC 均显著降低。提示在寒凝血瘀病理模型下, DSS 在体内分布减慢, 生物利用度降低; PA 和 HSYA 的分布加快, 消除减慢, 表观分布容积增大, 生物利用度增加。Dai 等^[25]采用 HPLC 法对祛瘀清热颗粒中的大黄酸和大黄酚在正常和急性血瘀家兔体内的药动学进行了比较研究, 结果发现与正常组比较, 急性血瘀组家兔体内的大黄酸和大黄酚的 C_{max} 和 $AUC_{0-\infty}$ 均显著升高, t_{max} 显著降低。Wang 等^[26]采用 HPLC 法对补肾活血祛瘀颗粒中的丹参酮 II_A 在正常和血瘀证大鼠体内的药动学进行比较研究, 结果发现与正常组比较, 血瘀组大鼠血中丹参酮 II_A 的 AUC_{0-t} 、 $AUC_{0-\infty}$ 、 C_{max} 和 $t_{1/2}$ 均显著升高, CL 和 Vd 均显著降低。杨洋等^[27]采用 HPLC 法对正常和气虚血瘀大鼠分别灌胃活血胶囊和阿魏酸 (ferulic acid, FA) 单体后的 FA 药动学进行了比较研究, 结果表明与正常组比较, 活血胶囊和 FA 气虚血瘀组大鼠体内的 FA 的 C_{max} 、 AUC_{0-t} 均显著升高; 与 FA 单体组比较, 活血胶囊正常组和气虚血瘀组大鼠体内的 FA 吸收半衰期 ($t_{1/2Ka}$)、 $t_{1/2\alpha}$ 、生物利用度校正的表观分布容积 (V/F) 和 t_{max} 均显著升高, C_{max} 显著降低。

1.2.3 液质联用法

与 HPLC 相比, UPLC 具有更高的分离效率、分离速度和灵敏度; HPLC 和 UPLC 与质谱联用后, 具有更高的专属性、特异性和准确度, 可以实现对混合物中多种组分及痕量成分的同时测定, 为中药药物代谢动力学的研究提供了广阔前景, 目前已成为主流检测方法。如 Liu 等^[28-29]采用超高效液相色谱串联质谱 (high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry, HPLC-MS/MS) 法对葛根总黄酮单用及葛根总黄酮与三七总皂苷合用后大鼠血浆和尿液中代谢产物 (葛根素、大豆苷及葛根素-7-*O*-葡萄糖醛酸苷) 在不同生理状态下的药动学进行了比较研究, 结果发现与正常组比较, 血瘀大鼠尾静脉注射葛根总黄酮后葛根素-7-*O*-葡萄糖醛酸苷的 t_{max} 、 C_{max} 、 AUC_{0-t} 和 $AUC_{0-\infty}$ 均显著降低, $t_{1/2}$ 显著升高; 葛根素的 C_{max} 、 AUC_{0-t} 和 $AUC_{0-\infty}$ 均显著降低, CL 和 Vd 显著增加; 大豆苷的 C_{max} 、 AUC_{0-t} 和 $AUC_{0-\infty}$ 均显著降低, CL 显著增加。与葛根总黄酮血瘀组比较, 尾静脉注射葛根总黄酮与三七总皂苷合用组大鼠体内的葛根素-7-*O*-葡萄糖醛酸苷的 C_{max} 、 AUC_{0-t} 和 $AUC_{0-\infty}$ 均显著升高, $t_{1/2}$ 显著降低; 葛根素和大豆苷的 C_{max} 、 AUC_{0-t} 和 $AUC_{0-\infty}$ 均显著增加, CL 和 Vd 显著降低。Zhu 等^[30]采用 UHPLC-MS/MS 法对正常和急性血瘀大鼠灌胃大黄煎剂后血浆中 6 个有效成分 (大黄酸、芦荟大黄素、大黄素、大黄素甲醚、大黄酚、没食子酸) 的药动学进行了比较研究, 结果显示, 与正常组比较, 血瘀大鼠体内大黄酸的 T_{max} 、 C_{max} 、 MRT_{0-t} 、 AUC_{0-t} 和 $AUC_{0-\infty}$ 均显著增加; 没食子酸的 $t_{1/2}$ 减小、 C_{max} 、 MRT 、 AUC_{0-t} 和 $AUC_{0-\infty}$ 均显著升高; 大黄酚 MRT_{0-t} 、 AUC_{0-t} 和 $AUC_{0-\infty}$ 增加; 大黄素和芦荟大黄素的 AUC_{0-t} 和 $AUC_{0-\infty}$, 大黄素的 C_{max} 和大黄酚的 MRT 均显著升高。Jin 等^[31]采用超高效液相色谱-三重四极杆质谱 (ultra-high-performance liquid chromatography coupled with a triple quadrupole electrospray tandem mass spectrometry, UPLC-TQ/MS) 方法对当归-红花药对中 7 种主要活性成分 (HSYA、咖啡酸、对香豆酸、山柰酚-3-*O*-芸香糖苷、FA、正丁烯基苯酞、藁本内酯) 在正常和急性血瘀模型大鼠体内的药动学进行了比较研究, 结果发现与正常组比较, 血瘀组大鼠体内 HSYA 的 t_{max} 降低, $t_{1/2}$ 、 AUC_{0-t} 和 $AUC_{0-\infty}$ 均显著增加; 山柰酚-3-*O*-芸香糖苷的 $t_{1/2}$ 、 MRT 、 AUC_{0-t} 和 $AUC_{0-\infty}$ 均显著增加; 咖啡酸和对香豆酸的 C_{max} 、 MRT 、 AUC_{0-t} 和 $AUC_{0-\infty}$ 均显著增加; FA 的 C_{max} 增加; 正丁烯基苯酞 $t_{1/2}$ 降低、 AUC_{0-t} 增加; 藁本内酯无显著改变。张昕莹等^[32]采用 LC-MS 法对正常和气滞血瘀大鼠灌胃川芎-香附 (1:2) 提取物后血中 FA 的药动学进行了比较研究, 结果发现与正常比较, 气滞血瘀大鼠血中 FA 的 C_{max} 、 t_{max} 、 MRT 、 AUC_{0-t} 和 $AUC_{0-\infty}$ 均显著增加; 心脏中 FA 的 C_{max} 、 AUC_{0-t} 和 $AUC_{0-\infty}$ 均显著增加; 肝脏中 FA 的 C_{max} 、 MRT 、 AUC_{0-t} 和 $AUC_{0-\infty}$ 均显著增加; 脾脏中 FA 的 AUC_{0-t} 显著增加; 肺组织中 FA 的

MRT 和 $t_{1/2}$ 均显著增加; 肾组织中 FA 的 MRT、 $t_{1/2}$ 、 AUC_{0-t} 和 $AUC_{0-\infty}$ 均显著增加。李炜^[33]采用 UPLC-TQ/MS 技术对正常和气滞血瘀证大鼠灌胃香附四物汤全方及其效应部位后血浆中 FA、芍药内酯苷、芍药苷、普鲁托品、延胡索乙素、四氢非洲防己碱、香草酸 7 种成分的药动学进行了比较研究, 结果发现与正常组比较, 气滞血瘀证大鼠体内的 FA、延胡索乙素的 C_{max} 和 AUC_{0-t} 显著升高, 芍药内酯苷、芍药苷、普鲁托品、四氢非洲防己碱、香草酸的 C_{max} 和 AUC_{0-t} 显著降低。

1.3 中药在正常和血瘀证病证结合状态的药动学研究

1.3.1 寒凝血瘀型原发性痛经大鼠

Wen 等^[34]采用 HPLC-MS 法对益母草冲剂中的益母草碱和水苏碱在正常和寒凝血瘀型原发性痛经大鼠体内的药动学进行了比较研究, 结果显示与正常组比较, 寒凝血瘀型原发性痛经组大鼠益母草碱的 t_{max} 、 C_{max} 、 $t_{1/2}$ 和 MRT 均显著增加, 水苏碱的 $t_{1/2}$ 、MRT 和表观分布容积均显著增加。

1.3.1 血瘀型偏头痛大鼠

米雅慧等^[35]采用微透析结合 UPLC-MS/MS 法对川芎单用及其与天麻配伍 (1:0.25、1:1) 后川芎中的川芎嗪 (tetramethylpyrazine, TMP) 和 FA 在血瘀型偏头痛大鼠脑内药动学的影响进行比较研究, 结果显示与川芎单用组比较, 川芎配伍天麻后大鼠脑透析液中 TMP 和 FA 的 $t_{1/2}$ 、MRT、 C_{max} 和 $AUC_{0-\infty}$ 均显著升高; 与川芎-天麻 (1:1) 组比较, 川芎-天麻 (1:0.25) 组大鼠脑透析液中 $t_{1/2}$ 、MRT 和 $AUC_{0-\infty}$ 均显著升高, C_{max} 显著降低。又采用 UHPLC-QTOF/MS 法对 TMP 和 FA 分别与天麻素和天麻苷元联用后对血瘀型偏头痛大鼠血液和脑脊液中 TMP 和 FA 的药动学影响进行了比较研究, 结果显示与 TMP 单用组比较, TMP 与天麻素和天麻苷元联用大鼠血浆和脑脊液中 TMP 的 $t_{1/2}$ 、MRT、 C_{max} 和 $AUC_{0-\infty}$ 均显著升高; 与 FA 单用组比较, FA 与天麻素和天麻苷元联用大鼠血浆和脑脊液以及与天麻苷元联用大鼠血浆中 FA 的 $t_{1/2}$ 、MRT、 C_{max} 和 $AUC_{0-\infty}$ 均显著升高, 但与天麻苷元联用大鼠脑脊液中仅 MRT、 C_{max} 和 $AUC_{0-\infty}$ 显著升高^[36]。

1.3.3 气滞血瘀型冠心病患者

朱黎霞^[37]采用 HPLC-MS 法对健康志愿者和气滞血瘀型冠心病患者服用丹参饮水煎液后血浆中丹参素的药动学进行了比较研究, 结果发现, 与健康志愿者比较, 气滞血瘀型冠心病患者体内的 C_{max} 、 AUC_{0-t} 、消除速率常数 (K_{10}) 显著升高, CL 显著降低。

2 中药在血瘀证中的代谢研究

中药在血瘀证中的代谢研究多集中在成分的生物转化途径及代谢产物鉴定上, 由于代谢产物对照品的限制, 目前的研究多为定性分析, 缺少定量检测, 且对于生物转化酶和转运体蛋白等方面研究较少。金益等^[38]采用超高效液相色谱-四极杆飞行时间质谱 (ultra-high performance liquid chromatography combined with a triple quadrupole time-of-flight mass spectrometry, UPLC-Q-TOF/MS) 技术对正常和急性血瘀模型大鼠灌胃 HSYA 后血浆、胆汁、尿液、粪便中的代谢产物进行了比较研究, 在正常大鼠体内共检测和鉴定到 8 个代谢产物, 而在模型大鼠只检测到 7 个, 主要的代谢途径有羟基化、羟基化后甲基化、乙酰化、葡萄糖醛酸化、还原、水合、脱水、羟基化后葡萄糖醛酸化, 这些代谢产物在正常和模型大鼠血浆、胆汁、尿液和粪便中分布有明显不同。李炜^[33]采用 UPLC-Q-TOF/MS 技术对正常和气滞血瘀证大鼠灌胃香附四物汤全方及其效应部位后快速分析了大鼠体内的代谢产物, 从香附四物汤给药后大鼠血浆、尿液、胆汁中初步鉴定了 20 个代谢产物, 包括 FA 的 3 个代谢产物, 香草酸的 7 个代谢产物, 普鲁托品的 3 个代谢产物, 延胡索乙素的 6 个代谢产物, 四氢非洲防己碱的 1 个代谢产物, 主要发生甲基化、硫酸酯化共价结合、羟基化、氨基酸结合、还原、葡萄糖醛酸化共价结合等代谢过程。

3 中药在血瘀证中的组织分布研究

中药在机体的组织分布研究可为确定药物作用的靶器官、寻找新的作用途径等提供依据。Wang 等^[26]采用 HPLC 法对补肾活血祛瘀颗粒中丹参酮 II_A 在正常和血瘀证大鼠体内的组织分布进行比较研究, 结果发现与正常组比较, 丹参酮 II_A 在血瘀组大鼠的肝、肺、心和脑组织中的含量均显著升高, 在四个组织中分布含量的高低顺序依次为肺>肝>心>脑。张昕莹等^[32]采用 LC-MS 法对正常和气滞血瘀大鼠灌服川芎-香附 (1:2) 提取物后血中 FA 的组织分布进行了比较研究, 结果发现, 正常组大鼠脑中检测不到 FA, 气滞血瘀大鼠脑中 5-720 min 均能检测到 FA。

4 小结与展望

综上, 中药药物代谢动力学在中医血瘀证的药效物质基础研究中发挥重要作用。现有研究结果显示, 中药中活性成分在血瘀状态下的药动学参数 C_{max} 、 AUC_{0-t} 、 $AUC_{0-\infty}$ 、 AUC_{0-t} 和 MRT_{0-t} 较正常状态多为升高, CL 多为降低; 也有某些成分的指标变化趋势相反, 可能是由于成分本身的特性、中药成分-成分间、成分与其他药物联用、中药配伍等的影响导致。血瘀状态下 C_{max} 和 AUC 参数升高, 说明活性成分在病理

状态下得到了更好、更高效的利用,在安全范围内,两者越高,越有利于疾病的治疗;CL 的降低说明成分在血瘀状态下被代谢和排泄的速度减慢,增加了成分在血液循环中的滞留(Mean Residence Time, MRT),更有利于发挥药效,并降低代谢(肝脏)、排泄(肾脏)器官的负担。出现上述药动学参数差异的原因,可能是由于当机体处于血瘀状态时,其血液流变学(全血黏度、血浆黏度、血沉和红细胞聚集指数等)^[39]和血流动力学指标^[40]发生明显改变,血液具有“黏、浓、凝、聚”的特点^[41],从而血液循环减慢,血液循环迟滞会延长药物成分在体内的停留时间,导致药物药动学参数的差异。

血瘀证的中药药物代谢动力学研究虽取得了上述进展,但也存在一些不足,我们在未来的研究中可以采取相应的策略来加以解决:①针对中医血瘀证分类(急性血瘀、寒凝血瘀、气滞血瘀、气血血瘀等)及其病证结合模型造模方法多样的问题,有待建立完善的、规范的、科学的、经典的造模方法,术语表述方面有待规范;②上述研究多集中药药动学方面,后续应加强对中药在血瘀证中药物代谢、血清药化、组织分布、排泄等方面研究的开展;③上述研究多采用一次大剂量给药后进行检测,后续可开展中药多次连续给药后的药动学比较研究,同时,通过体外法如外翻肠囊法、肝微粒体法、转运蛋白法等开展血瘀证的中药药物代谢动力学相关机制研究;④随着 UPLC 和多质谱联用技术的发展,为中药多成分同时检测的实现提供广阔前景,但随着整合药动学^[42]、PK-PD^[43]、整合代谢组学的药代动力学^[44]、系统药理学^[45]等的发展,亟需采用新的理念和方法开展血瘀证中药药物代谢动力学的相关研究,促进血瘀证相关中药药物代谢动力学研究结果与作用机制的融合探讨;⑤目前的研究多采用大鼠(家兔也有个别报道),但针对临床健康志愿者和血瘀证患者的研究较少,为了给临床提供更丰富的药动学数据,未来有待扩展临床方面的研究。

参考文献

- 1 周瑜,方锐,王国佐,等.活血化瘀方药对血瘀证模型的作用机制的研究进展.中医导报,2015,21(12):87-91.
- 2 邓礼娟,徐晓玉,杜维平.常见活血化瘀中药注射液治疗血瘀证的研究进展.中国药房,2013,24(39):3730-3732.
- 3 陈可冀,李连达,翁维良.血瘀证与活血化瘀研究.中西医结合心脑血管病杂志,2005,3(1):1-2.
- 4 肖雪,王乐琪,谢志茹,等.炎症介质:探讨血瘀证生物学基础新思路.中华中医药杂志,2021,36(1):32-36.
- 5 王靖怡,李军,陈恒文,等.冠心病血瘀证免疫炎症机制研究摘要.世界科学技术-中医药现代化,2020,22(11):3803-3809.
- 6 张玉昆,冯月男,孙思邈,等.中药不同组分在治疗血瘀证方面研究进展.中国实验方剂学杂志,2020,26(10):220-226.
- 7 陈申达,张立山,弓雪峰,等.基于“异病同治”理论浅谈补肺活血胶囊的临床应用.中国临床医生杂志,2021,49(3):370-372.
- 8 马杰.贾海忠教授运用膈下逐瘀汤治疗消化系统血瘀证临床经验总结.北京:北京中医药大学硕士研究生学位论文,2017.
- 9 杜金行,李腾飞,史载祥.血瘀证及活血化瘀临床研究回顾与展望.中华中医药杂志,2012,27(9):2247-2253.
- 10 李雪激,张红阳,朱继孝.中药复方药物代谢动力学研究进展.中医药通报,2015,14(5):65-69.
- 11 Gao X, Mu J, Guan S, et al. Simultaneous determination of phenolic acids and diterpenoids and their comparative pharmacokinetic study in normal and acute blood stasis rats by UFLC-MS/MS after oral administration of Guan-Xin-Shu-Tong capsules. *Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2018, 1072:221-228.
- 12 周赛妮.基于微透析技术川芎-天麻配伍对血瘀型偏头痛大鼠的药效及药动学研究.广州:广州中医药大学硕士研究生学位论文,2016.
- 13 李祥,张悦,张文智,等.气虚血瘀证动物模型的研究进展.中国实验方剂学杂志,2020,26(2):228-234.
- 14 吴一振.基于“广枣-冰片”配伍的原儿茶酸冰片酯的体内代谢研究.西安:西北大学硕士研究生学位论文,2014.
- 15 乔逸,杨志福,奚苗苗,等.红花提取物、羟基红花黄色素 A 在血瘀大鼠体内的药动学特征.中国临床药理学杂志,2010,19(1):22-25.
- 16 徐宁,董娟妮,吴一振,等.苏木对羟基红花黄色素 A 在寒凝血瘀大鼠体内药代动力学的影响.第二军医大学学报,2013,34(4):458-461.
- 17 Tang S, Chen Y, Chen X, et al. *In vivo* effect of guiding-herb radix platcodonis and radix cyathulae on paeoniflorin pharmacokinetics of XueFu ZhuYu Tang in rats. *Afr J Tradit Complement Altern Med*, 2017,

14(4):289-296.

18 杨志福. 红花水提物的药物代谢动力学和药物效应动力学实验研究. 西安: 第四军医大学硕士研究生学位论文, 2001.

19 Tian Y, Yang Z, Li Y, *et al.* Pharmacokinetic comparisons of hydroxysafflower yellow A in normal and blood stasis syndrome rats. *J Ethnopharmacol*, 2010, 129(1):1-4.

20 Pan Y, Zhang W, Zhang W, *et al.* Pharmacokinetic comparison of two phenolic acids after oral administration of Typhae pollen to normal rats and rats with acute cold blood stasis. *Biomed Chromatogr*, 2017, 31(12):1-7.

21 兰薇, 王世祥, 房敏峰, 等. 蒙药广枣中没食子酸在正常和气滞血瘀家兔体内的药代动力学研究. 中国民族医药杂志, 2007(6):48-49.

22 桑柏. “广枣-檀香”君-使对药的效应物质研究. 西安: 西北大学硕士研究生学位论文, 2010.

23 李桂华, 李潇, 丁希正, 等. 丹红注射液在急性瘀血大鼠体内的药代动力学研究. 陕西医学杂志, 2012, 41(3):298-299.

24 陈勇勇, 贾璞, 董娟妮, 等. 丹红注射液在正常和寒凝血瘀大鼠中的药代动力学. 第二军医大学学报, 2015, 36(7):755-760.

25 Dai X, Yan Y, Wu Q, *et al.* Comparative pharmacokinetics of rhein and chrysophanol after oral administration of Quyu Qingre granules in normal and acute blood stasis rabbits. *J Ethnopharmacol*, 2014, 153(2):338-343.

26 Wang Y, Yan J, Li S, *et al.* Pharmacokinetics and tissue distribution study of tanshinone IIA after oral administration of Bushen Huoxue Qubi granules to rats with blood stasis syndrome. *Pharmacogn Mag*, 2014, 10(39):285-291.

27 杨洋, 张倩, 毛阿娟, 等. 阿魏酸在正常和气虚血瘀大鼠体内的药代动力学研究. 西北大学学报(自然科学版), 2013, 43(4):580-584.

28 Liu X, Zhao Y, Gao E, *et al.* Pharmacokinetic comparisons of puerarin, daidzin and the glucuronide metabolite of puerarin after administration of total flavonoid from Gegen alone and total flavonoid from Gegen combined with total saponin from Sanqi in rats under different physiological states. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2013, 931:127-133.

29 Liu X, Zhao X, Gao E, *et al.* Comparative pharmacokinetics of five saponins after intravenous administration of TSFS injection and TSFS injection plus TFFG in rats under different physiological states. *J Pharm Anal*, 2014, 4(1):53-62.

30 Zhu H, Liu X, Zhu T, *et al.* UHPLC-MS/MS method for the simultaneous quantitation of five anthraquinones and gallic acid in rat plasma after oral administration of prepared rhubarb decoction and its application to a pharmacokinetic study in normal and acute blood stasis rats. *J Sep Sci*, 2017, 40(11):2382-2389.

31 Jin Y, Tang Y, Zhu Z, *et al.* Pharmacokinetic comparison of seven major bio-active components in normal and blood stasis rats after oral administration of herb pair Danggui-Honghua by UPLC-TQ/MS. *Molecules*, 2017, 22(10):1746.

32 张昕莹. 药对川芎-香附主要成分的提取及在大鼠体内的药代动力学研究. 西安: 第四军医大学硕士研究生学位论文, 2015.

33 李炜. 香附四物汤用于气滞血瘀证原发性痛经大鼠体内过程研究. 南京: 南京中医药大学硕士研究生学位论文, 2013.

34 Wen Y, Gong L, Wang L, *et al.* Comparative pharmacokinetics study of leonurine and stachydrine in normal rats and rats with cold-stagnation and blood-stasis primary dysmenorrhoea after the administration of *Leonurus japonicus* houtt electuary. *J Sep Sci*, 2019, 42(9):1725-1732.

35 米雅慧, 郭思宇, 刘明平, 等. 川芎-天麻配伍对川芎中 2 种成分在大鼠脑内药动学的影响. 中成药, 2020, 42(2):273-278.

36 Mi Y, Guo S, Cheng H, *et al.* Pharmacokinetic comparative study of tetramethylpyrazine and ferulic acid and their compatibility with different concentration of gastrodin and gastrodigenin on blood-stasis migraine model by blood-brain microdialysis method. *J Pharm Biomed Anal*, 2020, 177:112885.

37 朱黎霞. 丹参饮气滞血瘀型冠心病患者药物代谢动力学研究. 中华中医药杂志, 2017, 32(9):4171-4174.

38 金益. 当归-红花药对配伍相互作用与物质基础研究. 南京: 南京中医药大学硕士研究生学位论文, 2017.

39 Zhang J, Feng Y, Zhang Y, *et al.* Hemorheology index changes in a rat acute blood stasis model: a systematic review and meta-analysis. *Afr J Tradit Complement Altern Med*, 2017, 14(4):96-107.

40 段练, 刘咏梅, 王阶. 血瘀证中医证候模型的现状与展望. 中医杂志, 2017, 58(4):346-350, 353.

- 41 丘瑞香, 罗致强, 朱雅宜, 等. 冠心病血瘀证血液理化特性与中医证型相关性研究. *中医杂志*, 2002, 43(5):378-379, 5.
- 42 Guo Q, Li P, Wang Z, *et al.* Brain distribution pharmacokinetics and integrated pharmacokinetics of Panax Notoginsenoside R1, Ginsenosides Rg1, Rb1, Re and Rd in rats after intranasal administration of Panax Notoginseng Saponins assessed by UPLC/MS/MS. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2014, 969:264-271.
- 43 Cheng Y, Chu Y, Su X, *et al.* Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling to study the anti-dysmenorrhea effect of Guizhi Fuling capsule on primary dysmenorrhea rats. *Phytomedicine*, 2018, 48:141-151.
- 44 Sun H, Luo G, Xiang Z, *et al.* Pharmacokinetics and pharmacodynamics study of rhein treating renal fibrosis based on metabonomics approach. *Phytomedicine*, 2016, 23(13):1661-1670.
- 45 Yue S, Xin L, Fan Y, *et al.* Herb pair Danggui-Honghua: mechanisms underlying blood stasis syndrome by system pharmacology approach. *Sci Rep*, 2017, 7:40318.

基于 3 例支气管扩张患者药学监护实践探讨支气管扩张症的药学监护方法

临床药学室 马静

摘要: **目的:** 探讨支气管扩张症患者抗感染止血等治疗方案中的药学监护。**方法:** 通过参与 3 例支气管扩张症患者的药物治疗实践, 临床药师从用药指征、给药剂量、速度与疗程、药物调整、相互作用、不良反应监测等方面, 结合患者具体情况, 协助临床医生为患者制订个体化治疗方案, 提供个体化药学服务。**结果:** 临床药师积极参与药学监护, 及时发现支气管扩张症患者治疗方案中实际存在的用药问题, 并提出解决办法, 提高了临床治愈率, 降低了药物不良反应的发生。**结论:** 临床药师通过临床实践, 探索出了支气管扩张症的药学监护方法, 将该方法用于以后的药学工作中去可以协助临床医师优化治疗方案, 提高临床治疗效果, 开展药学服务, 提高患者用药依从性。

关键词: 临床药师 支气管扩张症 抗感染 止血 药学监护

Based on the pharmaceutical care practice of 3 patients with bronchiectasis, to explore the pharmaceutical care method of bronchiectasis

(1. The First Affiliated Hospital of Henan University of traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China;

2. Rizhao Hospital of traditional Chinese Medicine, Rizhao276800, china; 3. Zhongmou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 451450, China)

Abstract: Objective: To explore the pharmaceutical care of patients with bronchiectasis in the treatment of anti infection and hemostasis. **Methods:** through participating in the drug treatment practice of 3 patients with bronchiectasis, clinical pharmacists assisted clinicians to formulate individualized treatment plans and provide individualized pharmaceutical services for patients from the aspects of medication indications, dosage, speed and course of treatment, drug adjustment, interaction, adverse reaction monitoring and so on. **Results:** clinical pharmacists actively participate in pharmaceutical care, timely find out the actual medication problems in the treatment plan of patients with bronchiectasis, and propose solutions to improve the clinical cure rate and reduce the occurrence of adverse drug reactions. **Conclusion:** through clinical practice, clinical pharmacists have explored a pharmaceutical care method for bronchiectasis, which can help clinicians optimize the treatment plan, improve the clinical treatment effect, carry out pharmaceutical care and improve the medication compliance of patients.

Key words: Clinical pharmacist; Bronchiectasis; Anti infection; Hemostasis; Pharmaceutical care.

支气管扩张症是各种原因引起的支气管的病理性、永久性扩张，可反复发生化脓性感染的气道慢性炎症^[1]。该病病程长、病变不可逆转，常反复感染，其临床表现为持续或反复性咳嗽、咳痰，部分患者可出现咯血，病情多危急，治疗不及时可危及生命。因此，当患者出现咳嗽、痰量增加或性质改变、脓性痰、喘息、气急、咯血及发热等全身症状时，应积极进行治疗。本文通过对 3 例支气管扩张症患者的诊疗过程及治疗方案进行分析，探讨临床药师在深入临床，实施药学监护，协助医师制订用药方案、提供药学服务的方法，为临床合理用药提供参考。

1、病例报告

病例 1：患者，女，70 岁，因“胸闷、气喘 10 余年，再发伴加重 4 月余”为主诉，以“支气管扩张伴感染”为诊断收入我院。查体：T：36.4℃，BP：123/75mmHg，胸廓正常，胸骨无叩痛。肺部叩诊清音，双肺呼吸音粗，可闻及干湿性啰音。肺部 CT 示：1.双肺支气管扩张、感染；2.右肺中叶部分肺不张。血常规：淋巴细胞百分比 19.7%，平均血红蛋白浓度 314g/L，C 反应蛋白 21.48mg/L；肝肾功：白蛋白 39.6g/L，肌酐 81.5μmol/L，二氧化碳 30.8mmol/L。入院后完善相关检查，给予哌拉西林钠他唑巴坦钠（4.5g q8h）联合左氧氟沙星氯化钠注射液（0.3g bid）抗感染，多索茶碱（0.3g qd）解痉平喘，盐酸溴己新（12mg bid）祛痰，泮托拉唑钠（40mg bid）抑酸护胃，痰热清注射液（40ml qd）清热、解毒、化痰。根据相关指南，药师建议：在急性加重期应用抗菌药物治疗前送痰培养，在等待痰培养结果时即经验性抗菌药物治疗。入院第 3 天，痰培养结果：（粘液性）铜绿假单胞菌（+），药敏结果显示：哌拉西林他唑巴坦、左氧氟沙星、阿米卡星、头孢他啶、美罗培南均敏感，因此，抗感染治疗方案不变。患者鼻塞、流黄涕，加用连花清瘟胶囊清瘟解毒。入院第 10 天，患者胸闷、气喘明显减轻，药师建议停用注射用多索茶碱。入院第 13 天，患者仍咳白粘痰，口服桉柠蒎肠溶软胶囊促进痰液排出。入院第 14 天，病情稳定，出院。

病例 2：患者，女，70 岁，因“间断性咳嗽、咯血 50 余年，加重 1 天”为主诉，以“支气管扩张合并咯血”为诊断收入我院。查体：T：36.5℃，BP：106/62mmHg，双肺呼吸音粗，可闻及干湿性啰音。肺部 CT：1.双肺支气管扩张；双肺轻度气肿；2.双侧胸腔中等量积液，少量腹水。急查血气示：PH：7.371，PCO₂：69.9mmHg，PO₂：48.5mmHg。血常规：红细胞 5.58×10¹²/L，血红蛋白 172g/L，中性粒细胞百分比 76.1%，淋巴细胞百分比 14.2%，淋巴细胞计数 0.70×10⁹/L，C 反应蛋白 44.97mg/L。肝肾功：白蛋白 34.5g/L，总蛋白 60.6 g/L，CO₂30.2mmol/L。入院后完善相关检查，患者 24 小时内咯血量在 400ml 左右，为大咯血，给予酚磺乙胺、氨甲苯酸注射液（0.75g、0.3g qd ivgtt）联合白眉蛇毒血凝酶（2kU bid iv）止血

治疗；患者红细胞、血红蛋白偏高，考虑为失液后引起的相对增多，给予 50%葡萄糖注射液 60ml、氯化钾注射液 15ml 扩容补液；哌拉西林钠他唑巴坦（4.5g q8h）抗感染；盐酸溴己新（12mg bid）祛痰。入院第 3 天，痰培养镜检见 G-杆菌，位于白细胞内，加用阿米卡星（0.4g qd）抗感染；患者入院后仍间断咯血，每日出血量在 200ml 左右，今晨诉头晕、乏力、胸闷，为避免大量失血致严重贫血，急查动脉血气示：PH 7.235，PCO₂ 110.9mmHg，PO₂ 94.3mmHg；C 反应蛋白 44.06mg/L；血氨 46 μ mol/L。临床药师建议：加用垂体后叶素（5U qd ivgtt）尽快止血。第 4 天，患者夜间出现呕血，伴胃内容物，胸闷加重，大便次数增多，伴黑便。请心胸外科、消化科会诊，诊断：双肺支气管扩张，上消化道出血；禁食水，补充血容量。第 6 天，痰培养：铜绿假单胞菌（+），药敏结果：庆大霉素、环丙沙星、亚胺培南中介，哌拉西林/他唑巴坦、头孢他啶耐药，调整抗感染治疗方案：停用头孢哌酮他唑巴坦、阿米卡星，改用比阿培南（0.3g q18h）联合莫西沙星（0.4g qd）抗感染。患者 24h 出入量：入 2764ml，出 1400ml，入明显大于出，考虑可能与输入液体积蓄体内不能有效排除有关，给予呋塞米利尿；入院第 7 天，患者未再出现呕血，查脑钠肽：340pg/ml，药师建议：需注意患者液体量，避免加重患者心脏负担，继予呋塞米利尿。入院第 8 天，患者未再出现咯血、呕血、黑便，停用止血药物。入院第 10 天，患者咳嗽较前减轻，仍咳痰，停用盐酸莫西沙星，加用痰热清注射液清热化痰。入院第 13 天，复查血常规：平均血红蛋白浓度 298g，C 反应蛋白 11.32mg/L，其余无明显异常；入院第 15 天，患者病情稳定，复查肺部 CT 较前好转，出院。

病例 3：患者，男，29 岁，因“反复咳嗽、咳痰 10 余年，加重伴发热 3 天”为主诉，以“支气管扩张伴感染”为诊断收入院。入院查体双肺呼吸音粗，可闻及干湿性啰音。血常规：白细胞 11.0×10⁹/L，血红蛋白 127g/L，中性粒细胞百分比 71.9%，淋巴细胞百分比 21.3%，C 反应蛋白 104.6mg/L；肺部 CT 示：双肺支扩并多发感染。入院后给予哌拉西林钠舒巴坦钠（4.5g q8h）联合左氧氟沙星（0.3g bid）抗感染；患者咳吐大量黄绿色痰，给予痰热清注射液（40ml

qd) 清热、化痰、解毒，桉柠蒎肠溶软胶囊 (0.3g tid) 稀释痰液；中药汤剂以“燥湿化痰、止咳平喘”辅助治疗。入院第 4 天，痰培养：粘液性铜绿假单胞菌 (+)，药敏：哌拉西林/他唑巴坦、左氧氟沙星、头孢他啶等均敏感，复查血常规：白细胞、中性粒细胞等恢复正常，CRP32.4mg/L 较入院时降低。药师建议：当前抗感染治疗有效，不予调整。第 8 天，患者发热，体温 39.7℃，给予注射用赖氨匹林 0.9g 以退热，患者突发高热，考虑病毒性感冒，予流感病毒抗原测定检查，加用连花清瘟胶囊清瘟解毒。第 10 天，查甲、乙型流感病毒抗原检测均阴性，患者于 22.30 全身寒战、发热气促，体温 38.0℃，医嘱奥司他韦颗粒 75mg 冲服，同时静脉注射甲泼尼龙琥珀酸钠 40mg，并抽取血培养送检。于 22:50 患者寒战有所缓解，体温 41.0℃，嘱继续观察。药师建议密切、反复多次监护患者体温，此后呈逐渐下降趋势，于 02:50 测体温 37.2℃，无明显不适。第 12 天，患者咳嗽、咳痰较前好转，乏力、气短症状明显减轻，体温正常，药师建议停用抗感染药物。第 14 天，病情稳定，出院。

2、药学监护

2.1 抗感染药物的药学监护

2.1.1 经验性抗感染药物的选用

《成人支气管扩张症诊治专家共识 (2012 版)》指出：支气管扩张合并感染时，最常见的病原菌为流感嗜血杆菌和铜绿假单胞菌，根据有无铜绿假单胞菌感染危险因素选择抗菌药物^[2]。临床药师查阅临床资料，病例 1、2 患者属铜绿假单胞菌感染高危人群，支气管扩张患者由于频繁应用抗菌药物，易于造成细菌耐药，并且起到细菌定植部位易于形成被膜，阻止药物渗透，建议经验性应用覆盖铜绿假单胞菌的抗菌药物。因此，两例患者均经验性给予哌拉西林他唑巴坦 (TZP) 抗感染治疗，但临床药师考虑病例 1 患者近 4 个月多次住院治疗，且效不佳，TZP 虽能覆盖铜绿假单胞菌，但不排除该患者耐药菌 (灭活酶、靶位改变、生物被膜等) 的产生，建议联合喹诺酮类抗感染治疗，可提高对铜绿假单胞菌的敏感率，且二者

均为杀菌剂，在作用机制及抗菌谱上有协同作用，临床医师采纳。病例 3 患者不属于铜绿假单胞菌感染高危患者，根据指南经验性治疗单用 β -内酰胺类或呼吸喹诺酮类抗感染即可，但临床医师分析患者目前病情结合实验室检查及临床症状，与临床药师会诊后，确定该患者的抗感染方案：TZP 联合左氧氟沙星抗感染治疗。

2.1.2 药学监护点

2.1.2.1 计算患者肌酐清除率，给出抗感染药物的合理剂量

我们由 3 例患者的年龄、体重、血肌酐含量，利用公式^[3]计算出 3 例患者的肌酐清除率分别为：54ml/min、104 ml/min、86 ml/min，根据 TZP 说明书，内生肌酐清除率 $>40\text{ml/min}$ 时，无需调整用量，因此 TZP 的用法用量为 4.5g q8h ivgtt；左氧氟沙星主要通过肾脏代谢，根据盐酸左氧氟沙星氯化钠注射液说明书，内生肌酐清除率 $>50\text{ml/min}$ 时，无需调整用量，因此左氧氟沙星的用法用量为 0.3g bid ivgtt，但考虑该药为浓度依赖性抗菌药物，根据《国家抗微生物治疗指南（第 2 版）》，临床药师更倾向于足量一天一次给药，即 0.6g qd ivgtt。

2.1.2.2 TZP 延长输注时间的优化给药方案

TZP 同其他 β -内酰胺类抗菌药物一样，同属于时间依赖性抗菌药物，根据其药代动力学及药效动力学特点，其高于 MIC 的持续时间可能比其峰值浓度更能反应其杀菌能力^[4]。因此，临床上除了增加给药剂量、给药次数外，还可以通过延长输注时间来达到增加血药浓度 $>\text{MIC}$ 持续时间，以提高抗菌药物杀菌效果的作用。临床药师查阅相关文献及研究，给出建议：TZP 输注时间延长为 3h，每 8 小时给药一次^[4-5]，医师表示采纳。

2.1.2 初始抗感染疗效评估及治疗方案调整

病例 1 患者，入院第 3 天痰培养示：铜绿假单胞菌（++），根据药敏结果，初始抗感染治疗方案可以覆盖当前病原菌且均敏感，结合患者胸闷、气喘、咳黄黏痰等症状有所缓解，判定当前抗感染治疗有效，不予调整。病例 3 患者，入院第 4 天痰培养示：铜绿假单胞菌（+），

药敏结果显示均敏感，复查患者血常规（白细胞、中性粒细胞等恢复正常），咳黄绿色痰减少，判定患者当前治疗方案效果良好，不予调整。病例 2 患者入院第 3 天，痰培养镜检见 G-杆菌，且患者大咯血、胸闷、气喘等症状均未见明显缓解，C 反应蛋白仍较高，初始治疗效果不佳。临床药师认为：氨基糖苷类抗菌药物，对革兰阴性杆菌等有很好的疗效，与同类其他抗菌药物无交叉耐药性，建议联合抗感染，医师采纳，加用阿米卡星注射液（0.4g qd）抗感染治疗。入院第 6 天痰培养示：铜绿假单胞菌（++），药敏结果显示 TZP 耐药，目前患者咯血症状未得到控制，咳嗽加重，伴呼吸困难，临床药师参与临床会诊，给予该患者抗感染升级治疗，改用比阿培南（0.3g q8h）联合莫西沙星注射液（0.4g qd）抗感染治疗。临床药师认为：比阿培南为碳青霉烯类抗菌药，对革兰阳性、革兰阴性的需氧和厌氧菌都具有广谱抗菌活性，而莫西沙星对肺炎链球菌、非典型病原体及厌氧菌等疗效较好，但莫西沙星对铜绿假单胞菌几乎无活性，对铜绿假单胞菌活性较强的为环丙沙星、左氧氟沙星。临床医师综合分析患者目前病情，考虑非典型病原体的覆盖率，未采纳药师建议。

2.1.2.3 不良反应监护

针对病例 2 患者，考虑 TZP、阿米卡星、莫西沙星、比阿培南均有一定的肾毒性，治疗过程中应密切监测患者肾功能是否异常，以便及时调整给药方案。3 例患者均使用呼吸喹诺酮类抗菌药物，极易发生光敏毒性反应，应避光输注，叮嘱患者避免暴露于强光下；另外该类药物可能导致跟腱炎或肌腱断裂，患者一旦出现肌腱疼痛、肿胀、炎症等反应，应立即停用。TPZ 为 β -内酰胺类抗菌药物，使用前，应使用青霉素进行皮肤敏感试验，且临床上易发生速发型和迟发型过敏反应，用药过程中应注意观察患者皮肤、眼睑等处有无皮疹或水肿。

2.2 止血方案的药学监护

2.2.1 止血方案调整

病例 2 患者伴有大咯血，病情危急，首要治疗目标是控制咯血症状，给予合理的止血方

案是关键。患者起始给予的止血方案为给予酚磺乙胺注射液、氨甲苯酸注射液(0.75g、0.3g qd)联合注射用白眉蛇毒血凝酶(2kU bid)止血治疗。治疗第3日,患者仍间断咯血,每日出血量在200ml左右,头晕、乏力、胸闷症状加重,临床药师认为:垂体后叶素为大咯血的首选药物,静脉注射3~5min起效,维持20~30min。目前患者情况危急,为避免大量失血致严重贫血,建议加用垂体后叶素尽快止血,医师采纳。给予患者垂体后叶素5U溶于5%葡萄糖注射液500ml中,以15滴/min的速度静脉滴注。治疗第8日,患者未再出现咯血、呕血、黑便,停用止血药物。

2.2.2 效果评估

临床药师观察并记录患者每日咯血次数、血量及颜色,以评估止血治疗措施的疗效,见表1。

表1 患者咯血量、频次及颜色变化情况

内容	D1	D2	D3	D4	D6	D8	D13
咯血量/ml	100ml	80ml	70ml	呕血	40ml	痰中带血	痰中无血丝
咯血次数	4次	3次	4次	-----	1次	偶有	-----
咯血颜色	鲜红	鲜红	鲜红	-----	鲜红	暗红	-----

注:“-----”表示无相关数据

2.2.3 不良反应监护

止血类药物重点监护垂体后叶素可能引起的不良反应。垂体后叶素可能引起血压升高、电解质紊乱等,用药期间密切监测患者血压、心率、呼吸频率、血氧饱和度及电解质情况,出现异常情况及时予以处理。用药后,如出现面色苍白、出汗、心悸、过敏性休克等,应立即停药,调整治疗方案。

2.3 药物相互作用监护

病例 1 患者主要临床表现为胸闷、气喘，给予注射用多索茶碱扩张支气管，解痉平喘。多索茶碱的有效血药浓度约为 10 μ g/ml，不良反应与其血药浓度密切相关，血药浓度 >20 μ g/ml，患者可出现恶心、呕吐、失眠、兴奋，心律失常等症状，血清中茶碱超过 40 μ g/mL，可出现发热、失水、惊厥等症状^[6]。临床药师查阅相关资料给出建议：茶碱类药物是通过细胞色素 P450 同工酶代谢，是由 CYP1A2 酶介导，左氧氟沙星可抑制肝药物代谢酶细胞色素 P450 的活性，二者合用，可导致多索茶碱代谢障碍，使茶碱体内血药浓度升高，不良反应增加^[7]。并且该患者为老年患者，诸器官功能衰退，肾血流量明显下降，对药物排泄也相应减少，因此，针对该患者，不建议二者联用，治疗过程中要密切关注患者是否发生失眠、兴奋、震颤等现象，一经发现，及时调整治疗方案，医师表示认可。

3、结论

通过上述 3 例支气管扩张症患者的药学监护实例，我们对支气管扩张症治疗药物的监护要点及方法进行了归纳总结。临床药师在参与治疗的过程中，结合患者的实际情况，针对支气管扩张症患者抗感染及止血方案的选择、药物间的相互作用和不良反应等，积极查阅相关资料与文献，协助临床医师共同制订、调整及优化给药方案，并对患者进行了全程药学监护，提高了临床治疗效果。

参考文献

[1]曾秀琴,王巧玲.临床药师参与支气管扩张伴咯血患者的药学监护[J].中国医院用药评价与分析,2017,17(03):419-421.

[2]蔡柏蔷,何权瀛,高占成,曹照龙,马艳良,杨瑞红,贺蓓,沈宁,孙永昌,王辉.成人支气管扩张症诊治专家共识(2012 版)[J].中华危重症医学杂志(电子版),2012,5(05):315-328.

[3]陈瑛, 监测肌酐清除率 实现个体化给药[J].实用药物与临床,2008,11(1):24.

[4]崔宝月,陈劲松,李彦芳.哌拉西林他唑巴坦延长输注时间治疗医院获得性肺炎患者的临床研究[J].首都食

品与医药,2018,25(15):57.

[5] 胡军全. 延长哌拉西林/他唑巴坦输注时间治疗复杂性尿路感染的临床观察[J]. 当代医学,2016,22(18):126-127.

[6] 牛晓霞,丁保清. 左氧氟沙星联用多索茶碱致精神错乱的病例分析[J]. 中国现代药物应用,2013,7(18):171-172.

[7] 周鹏,姜赛平,张幸国. 药师参与 1 例多索茶碱与左氧氟沙星联用致心律失常的治疗[J]. 药品评价,2012,9(23):42-44.

基于 HPLC 特征图谱的黄柏配方颗粒汤剂与标准汤剂、传统汤剂对比研究

药检室 王柯涵

摘要: 目的 对比黄柏配方颗粒汤剂 (DGD) 与标准汤剂 (SD)、传统汤剂 (TD) 的差异, 对市售配方颗粒 (DG) 的质量进行评价, 并建立 SD、TD 的相关标准及 DG 的评价方法。方法 采用 HPLC 建立指纹图谱, 从化学成分种类、代表性指标成分含量、指纹图谱相似度、共有峰峰面积总和、主成分分析 (PCA) 5 个方面对 DGD (A~E 5 个厂家各 3 批) 与 SD (10 批)、TD (10 批) 共 7 类 35 个供试品进行全面对比研究; 对 DGD 进行临床建议当量校正。结果 ①SD 和 TD 中的 21 个共有峰均在 DGD 指纹图谱中得到保留。②DGD 中 A 厂木兰花碱含量比 SD 低 34.3% ($P < 0.05$); C 厂木兰花碱含量比 SD 低 35.6% ($P < 0.01$), 比 TD 低 37.0% ($P < 0.05$); D 厂盐酸黄柏碱含量比 SD 低 22.0% ($P < 0.05$), 比 TD 低 27.5% ($P < 0.05$); D 厂盐酸小檗碱的含量比 SD 低 20.8% ($P < 0.05$), 比 TD 低 23.8% ($P < 0.05$); 其他厂家各成分与 SD、TD 无显著性差异。③各 DGD 与 SD 平均图谱相似度均大于 0.992 6, 与 TD 平均图谱相似度均大于 0.991 2, 成分相似度较高。④采用归一化法以 SD 的 21 个共有峰的总峰面积值为 1 个单位, 7 类供试品比值分别为 0.90、1.03、0.69、0.77、0.73、1.00、1.06。⑤PCA 显示 B 厂与 SD、TD 距离接近, 差异小。以 SD 的 21 个共有峰信息为标准, 采用峰面积加和法对 DG 的临床建议当量进行校正, 建议 A、C、D、E 厂家由 1 g 相当于原饮片 12 g 分别降低至 10.7、8.3、9.2、8.8 g, B 厂家无需校正, 仍为 1 g 相当于原饮片 10 g。结论 真实世界中多数黄柏 DGD 与 SD、TD 间存在成分含量上的差异, 并无成分种类和成分种类间比例的明显差异; 这些整体基本一致的差异可通过对临床建议当量进行校正加以调整, 从而促进临床合理用药。

关键词: 配方颗粒; 标准汤剂; 传统汤剂; 指纹图谱; 校正分析; 质量评价; HPLC; 主成分分析; 盐酸黄柏碱; 木兰花碱; 盐酸小檗碱

Comparative study on composition of *Phellodendri Chinensis Cortex* dispensing granule decoction, standard decoction, and traditional decoction

LI Xue-lin^{1,2,3,4,5}, WANG Ke-han¹, KANG Huan¹, SHI Jun-han^{2,3,4,5}, WANG Qing-xiao⁵,
GUI Xin-jing^{2,3,4,5}, ZHANG Lu^{2,3,4,5}, ZHANG Yao¹, WANG Yan-li¹, FENG Wen-hao, ZHANG Pu, YAO Jing^{2,3,4,5*}, LIU Rui-xin^{1,2,3,4,5*}

1. Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450008, China

Abstract: Objective Comparing the differences between *Phellodendri Chinensis Cortex* (PCC) dispensing granule decoction

(DGD), standard decoction (SD) and traditional decoction (TD) to evaluate the quality of commercially available dispensing granule (DG), and establish the relevant standards for SD, TD and evaluative methods for DG. **Methods** Fingerprint was established by HPLC. A comprehensive comparative study was conducted on 35 samples of DGD (three batches from each of the five A—E manufacturer), SD (10 batches) and TD (10 batches) in seven categories from five aspects of chemical composition type, representative index component content, fingerprint similarity, total peak area sum and principal component analysis (PCA); Clinically recommended equivalent corrections were performed for DGD. **Results** ① 21 common peaks in SD and TD were preserved in the DGD fingerprint. ② The content of magnoflorine in manufacturer A of DGD was 34.3% lower than that of SD ($P < 0.05$); The content of magnoflorine in manufacturer C was 35.6% lower than SD ($P < 0.01$), and 37.0% lower than TD ($P < 0.05$); The content of phellodendrine hydrochloride in D manufacturer was 22.0% lower than SD ($P < 0.05$), and 27.5% lower than TD ($P < 0.05$), The content of berberine hydrochloride in D manufacturer was 20.8% lower than SD ($P < 0.05$), and 23.8% lower than TD ($P < 0.05$). There were no significant differences between the other manufacturers' components. ③ The average similarity of each DGD and SD is greater than 0.992 6, and the average similarity of each DGD and TD is greater than 0.991 2, with high component similarity.④ Using the normalization method, the total peak area of the 21 common peaks of SD was 1 unit, and the ratios of the seven types of samples were 0.90, 1.03, 0.69, 0.77, 0.73, 1.00, 1.06. ⑤ PCA showed that the distance between the B manufacturer and SD and TD was close, and the difference was small. Using the 21 common peak information of SD as the standard, the peak area plus method was used to correct the clinical recommended equivalent of DG. It is recommended that manufacturers A, C, D, and E be reduced from 1 g to 12 g of the original decoction pieces to 10.7, 8.3, 9.2, and 8.8 g, respectively. B manufacturers do not need to be corrected, and still 1 g was equivalent to 10 g of the original decoction pieces. **Conclusion** There are differences in the content of components between DGD, SD, and TD in the real world. There is no significant difference in the proportion of components and components. These overall basically consistent differences can be adjusted by correcting the clinical recommended equivalent, thus promoting clinical rational drug use.

Key words: dispensing granule; standard decoction; traditional decoction; fingerprint; correction analysis; quality evaluation; HPLC; principal component analysis; phellodendrine chloride; magnoflorine; berberine hydrochloride

中药传统汤剂是我国应用最早、最广泛的剂型，是中医药辨证施治理论的神韵所在^[1-2]。然而，在当今生活节奏日益加快和中医药现代化的背景之下，因其服用时需煎煮、贮存不易、携带不便等缺点，严重制约了其在临床上的应用和发展，中药汤剂改革已成为大家普遍关注的焦点。中药配方颗粒（dispensing granule of Chinese medicine, DGCM）是应用现代制药技术将传统中药饮片经过提取、浓缩、干燥、制粒、包装而成的颗粒状物质^[3]，临方调配成汤剂后即成中药配方颗粒汤剂（dispensing granule decoction, DGD）^[4]，其在保持传统汤剂

（traditional decoction, TD）随证加减优势的前提下，改进了TD的绝大多数弊端^[5]，在一定程度上推动了剂型改革创新，促进了中医药发展。然而其自身也存在一些问题^[6]，如缺乏统一的质量标准和质量监控体系、与TD相比是否存在成分或临床疗效方面的差异等。这些问题是当前中医药工作者和很多患者非常关注的问题^[7-8]。近年来关于二者对比的研究取得了很多成绩^[9-13]，但基于“真实世界”下将多类样品、多批样品、多个层次的对比结果综合起来进行系统分析的文献相对较少^[14]。为进一步研究它们之间的差异规律，并能够反映“真实世界”中汤剂与配方颗粒间的差异所在，本实验在参考相关文献的技术标准和工艺参数的前提下，按技术要求特制备2种汤剂，即标准汤剂（standard decoction, SD）与TD。其中SD是以中医理论为指导、临床应用为基础，参考现代提取方法，经标准化工艺制备而成的单味饮片水煎剂^[15-16]。

黄柏为芸香科黄檗属植物黄皮树 *Phellodendron chinense* Schneid. 的干燥树皮，习称“川黄柏”，在临床上极为常用。本实验选择黄柏为研究载体，从物质基础角度，由化学成分种类、代表性指标成分含量、指纹图谱相似度、共有峰峰面积总和、主成分分析（PCA）对DGD、SD、TD进行全面分析探讨；同时基于上述分析结果，对部分DGD厂家所给出的临床推荐当量（当量：企业根据工艺参数和相关实验数据确定的每克配方颗粒相当于传统饮片的克数）进行校正并给出相对合理校正建议，最终为中药配方颗粒的合理应用和标准化提供研究思路。

1 仪器和材料

1.1 仪器

C21-QH2130 电磁炉, 额定功率 2 100 W, 美的集团; JZT-A 家用煤气灶, AQESIMSHI 有限公司; 不锈钢锅, 锅内径为 24 cm, 1 个排气孔, 孔内径为 0.5 cm; CP225D 十万分之一电子天平, 德国 Sartorius 公司; Agilent1260 高效液相色谱仪, 美国 Agilent 公司; Agilent G4212-60008 紫外检测器 ChemstationA.01.04 色谱数据处理系统; TDL-5-A 离心机, 上海安亭科技仪器厂。

1.2 试剂

甲醇, 天津市四友精细化学品有限公司; 乙腈, 德国 Merck 公司; 磷酸, 天津市风船化学试剂科技有限公司; 水为超纯水, 甲醇、乙腈、磷酸均为色谱纯。

1.3 试药

黄柏饮片分别购自于郑州市 3 家中医院, 经河南中医药大学第一附属医院陈天朝主任药师鉴定均为芸香科黄檗属植物黄皮树 *Phellodendron chinense* Schneid. 的干燥树皮的炮制品, 共 10 批, 产地均为四川, 生产企业: 安徽普仁中药饮片有限公司 (5 批)、亳州市泸谯药业有限公司 (2 批)、亳州市康博中药饮片有限公司 (3 批), 批号分别为 17010123、1801313、1711023、1805253、1807103、1807300172、1806100442、170301、180601、180702。盐酸黄柏碱 (批号 Z08A8L33360)、盐酸小檗碱 (批号 Y18N8S48598)、木兰花碱 (批号 R21M9F61834) 均来源于上海源叶生物科技有限公司, 质量分数均 $\geq 98\%$ 。黄柏配方颗粒共 15 批, A 厂 (浓缩比 1:12, 批号 1709680、18036104、18066104, 编号 DGD1~DGD3)、B 厂 (浓缩比 1:10, 批号 17000591、16016881、17007311, 编号 DGD4~DGD6)、C 厂 (浓缩比 1:12, 批号 1706005S、1709001S、1712002S, 编号 DGD7~DGD9)、D 厂 (浓缩比 1:12, 批号 7081803、7091563、7110603, 编号 DGD10~DGD12)、E 厂 (浓缩比 1:12, 批号 1803043、1705046、1712009, 编号 DGD13~DGD15)。

2 方法与结果

2.1 样品的制备

2.1.1 DGD 的制备 精密称取 A 厂配方颗粒 DGD1~DGD3 各 1.667 g, B 厂配方颗粒 DGD4~DGD6 各 2.000 g, C 厂配方颗粒 DGD7~DGD9 各 1.667 g, D 厂配方颗粒 DGD10~DGD12 各 1.667 g, E 厂配方颗粒 DGD13~DGD15 各 1.667 g (均相当于川黄柏原药材饮片约 20 g), 加热水 (80~100 °C) 60 mL 左右搅拌使全部溶解, 放冷, 加水定容至 100 mL, 备用。

2.1.2 SD 的制备^[17-20] 采用电磁炉为火源、不锈钢锅为煎煮器具的条件下进行 10 批 SD 的制备。取黄柏饮片 200 g, 一煎加水 682 mL, 浸泡 30 min, 武火 (2 100 W) 煮沸后转为文火 (300 W) 煎 30 min, 滤过, 滤液备用; 二煎加水 507 mL, 武火煮沸后转为文火煎 20 min, 涤纶滤布 (200 目), 合并滤液, 放冷, 3 000 r/min 离心 15 min, 取上清液加水定容至 1 000 mL, 即得。同法制备 10 批, 分别记为 SD1~SD10。

2.1.3 TD 的制备 由 3 个不同的实验人员进行 10 批 TD 的制备, 其中 2 人各制备 3 批, 1 人制备 4 批。按照传统的煎药方法自行制备样品, 参照“2.1.2”项下离心方法, 定容至 1 000 mL。黄柏 TD 的制备工艺参数及所得药液量见表 1。

2.2 对照品溶液的制备

分别称量盐酸小檗碱、盐酸黄柏碱、木兰花碱对照品加甲醇配制成含有盐酸黄柏碱 0.092 g/L、木兰花碱 0.117 g/L、盐酸小檗碱 0.103 g/L 的混合对照品溶液。

2.3 供试品溶液的制备

取“2.1.1”“2.1.2”与“2.1.3”项下制备好的样品溶液, 精密吸取各 5 mL, 分别置于 25 mL 量瓶中, 加甲醇醇沉并定容至刻度, 混匀, 滤过, 滤液过 0.45 μm 的微孔滤膜滤过, 即得。标记为 DGD1~DGD15、SD1~SD10、TD1~TD10。

2.4 色谱条件

Agilent 5 HC-C₁₈ 色谱柱 (250 mm×4.6 mm, 5 μm); 流动相为乙腈-0.2%磷酸水溶液, 梯度洗脱:

表 1 3 个不同实验人员制备黄柏 TD 的工艺参数与得液量结果

Table 1 Technological parameters and liquid yield results of TD of PCC prepared by three experimenters

实验 人员	编号	样品量/ g	加热方式	煎煮器具 (口径 cm)	浸泡时间/ min	一煎/二煎加 水量/mL	一煎/二煎煎煮 时间/min	合并药 液量/mL
A	TD3	200	煤气灶	24	30	600/700	28/25	775
	TD4	200	煤气灶	24	30	1 000/500	20/20	770
	TD5	200	电磁炉	22	30	600/500	25/15	595
B	TD8	200	煤气灶	24	30	1 200/800	25/20	985
	TD9	200	煤气灶	24	30	1 000/800	25/20	970
	TD10	200	煤气灶	24	30	1 000/800	30/20	1 055*
C	TD1	200	电磁炉	24	30	800/650	30/20	800
	TD2	200	电磁炉	24	30	900/600	30/20	935
	TD6	200	电磁炉	24	30	700/500	25/15	550
	TD7	200	电磁炉	24	30	600/750	25/15	720

*TD10 合并药液量为 1 055 mL, 适当浓缩、放冷、定容至 1 000 mL

*The combined volume of TD10 is 1 055 mL. It should be appropriately concentrated, cooled, and fixed to 1 000 mL

0~25 min, 10%~12%乙腈; 25~35 min, 12%~17%乙腈; 35~45 min, 17%~21%乙腈; 45~55 min, 21%~33%乙腈; 55~65 min, 33%~40%乙腈; 65~70 min, 40%~10%乙腈; 体积流量 1 mL/min; 柱温 25 °C; 检测波长 230 nm; 进样量 10 μ L; 理论塔板数 \geq 6 000。

2.5 方法学验证

2.5.1 线性与范围考察 将盐酸黄柏碱、木兰花碱、盐酸小檗碱分别配制成 200、100、1 037 μ g/mL 的对照品溶液进行线性回归。其中盐酸黄柏碱分别进样 2、4、5、6、8、10 μ L; 木兰花碱分别进样 2、4、5、6、8、10 μ L; 盐酸小檗碱分别进样 2、6、8、10、12、14 μ L。以峰面积积分为纵坐标 (Y), 进样量为横坐标 (X), 进行线性回归。结果盐酸黄柏碱对照品溶液回归方程为 $Y=1 901.3 X-15.496$, $r=1.000 0$, 线性范围为 0.40~2.00 ng; 木兰花碱对照品溶液回归方程为 $Y=4 607.6 X-20.033$, $r=0.999 9$, 线性范围为 0.20~1.00 ng; 盐酸小檗碱对照品溶液回归方程为 $Y=2 246.6 X+335.66$, $r=0.999 8$, 线性范围为 2.07~14.52 ng。

2.5.2 精密度试验 精密量取 TD8 供试品溶液, 按“2.4”项下色谱条件连续进样 6 次测定, 记录色谱图。结果各主要共有特征峰的相对保留时间无明显变化, RSD 在 0.02%~0.45%; 相对峰面积 RSD 在 0.22%~3.75%; 盐酸黄柏碱、木兰花碱、盐酸小檗碱的保留时间的 RSD 值分别为 0.33%、0.32%、0.03%, 峰面积的 RSD 分别为 0.33%、0.16%、0.23%, 结果表明仪器精密度良好。

2.5.3 稳定性试验 精密量取 TD8 供试品溶液, 分别于 0、4、6、8、12、24 h 按“2.4”项下色谱条件进样, 结果各主要共有特征峰的相对保留时间无明显变化, RSD 值在 0.02%~0.78%; 相对峰面积 RSD 在 0.05%~1.11%; 盐酸黄柏碱、木兰花碱、盐酸小檗碱保留时间的 RSD 值分别为 0.57%、0.44%、0.02%, 峰面积的 RSD 值分别为 0.64%、0.50%、0.06%, 结果表明供试品溶液在 24 h 内稳定。

2.5.4 重复性试验 取同一批 TD8, 按“2.3”项下方法制备 6 份供试品溶液。按“2.4”项下色谱条件进样测定, 结果各主要共有特征峰的相对保留时间无明显变化, RSD 在 0.02%~0.68%, 相对峰面积 RSD 在 0.44%~4.55%; 盐酸黄柏碱、木兰花碱、盐酸小檗碱保留时间的 RSD 分别为 0.59%、0.43%、0.03%; 峰面积 RSD 分别为 0.99%、0.43%、0.51%, 结果表明该方法重复性良好。

2.5.5 加样回收率试验 精密量取已知含量的样品 6 份, 每份 2.5 mL, 分别精密加入盐酸黄柏碱 740 μ g/mL、木兰花碱 200 μ g/mL、盐酸小檗碱 417.6 μ g/mL 对照品混合溶液 1 mL, 加甲醇定容至 25 mL, 按照“2.3”项下方法制备供试品溶液, 按“2.4”项下色谱条件进行测定, 并计算回收率。盐酸黄柏碱、木兰花碱及盐酸小檗碱的平均加样回收率分别为 104.16%、100.69%、101.80%, RSD 分别为 3.43%、1.73%、1.56%。

2.6 指纹图谱的建立和共有峰的确定

2.6.1 建立黄柏 DGD 标准图谱 按照“2.3”项下方法制备黄柏 DGD 供试品溶液共 15 批, 按“2.4”项下

色谱条件测定，记录色谱图，构建 HPLC 指纹图谱。标示出黄柏 DGD 中有 22 个共有峰，结果见图 1。

2.6.2 建立黄柏饮片 SD 标准图谱 按照“2.3”项下方法制备黄柏饮片 SD 供试品溶液共 10 批，按“2.4”项下色谱条件测定，构建 HPLC 指纹图谱。结果标示出黄柏 SD 有 21 个共有色谱峰，结果见图 2。

2.6.3 建立黄柏饮片 TD 标准图谱 按照“2.3”项下方法制备黄柏 TD 供试品溶液共 10 批，按“2.4”项下色谱条件测定，记录色谱图，构建 HPLC 指纹图谱。标示出 21 个共有峰（与 SD 共有峰一致），结果见图 3。

2.7 指纹图谱的比较

2.7.1 色谱峰的归属 SD 和 TD 的 21 个共有峰均在 DGD 指纹图谱中得到保留，相同峰位的色谱峰峰面积一致。通过与对照品色谱图(图 4)比较，确认 4 号峰为盐酸黄柏碱，6 号峰为木兰花碱，21 号峰为盐酸小檗碱。

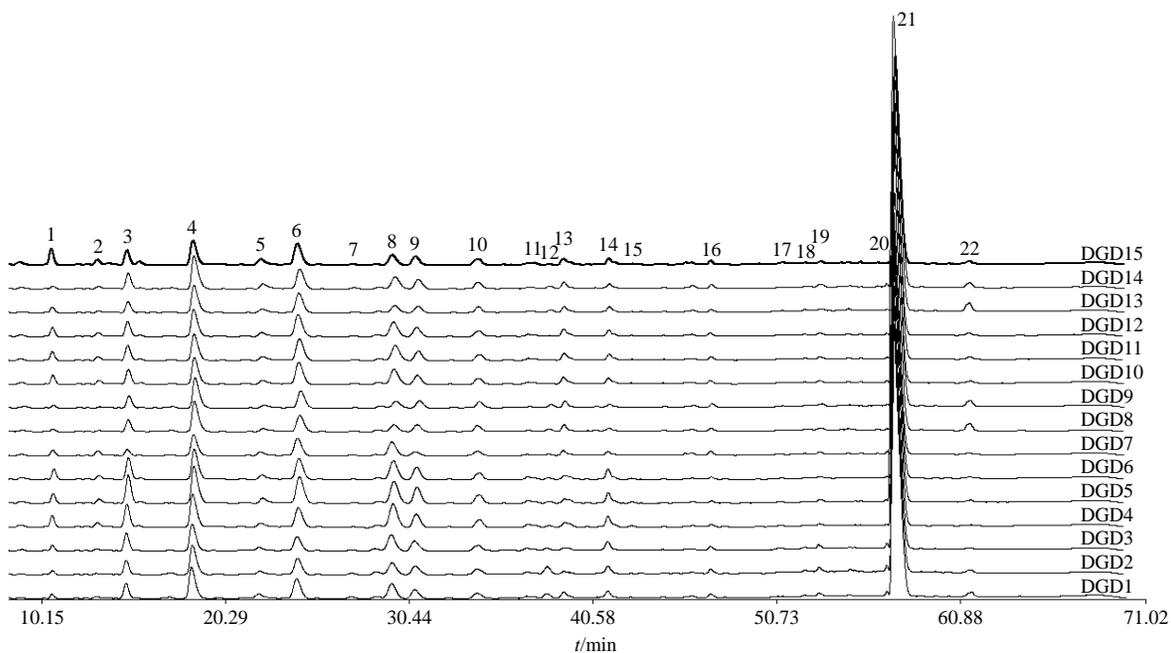


图 1 15 批黄柏配方颗粒的 HPLC 指纹图谱

Fig. 1 HPLC fingerprint of 15 batches of PCC DGD

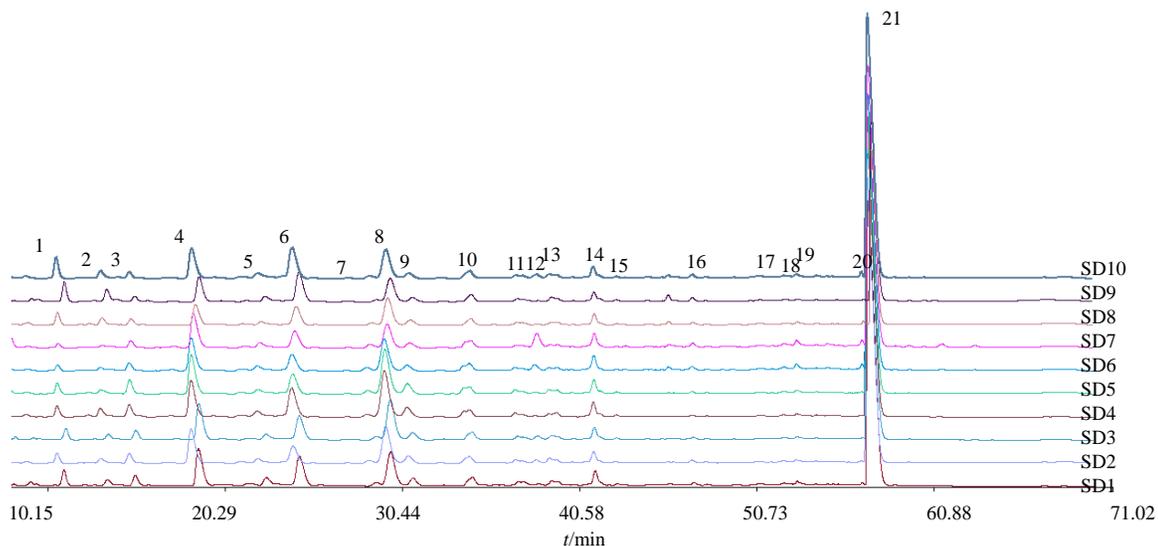


图 2 10 批黄柏 SD 的 HPLC 指纹图谱

Fig. 2 HPLC fingerprint of 10 batches of PCC SD

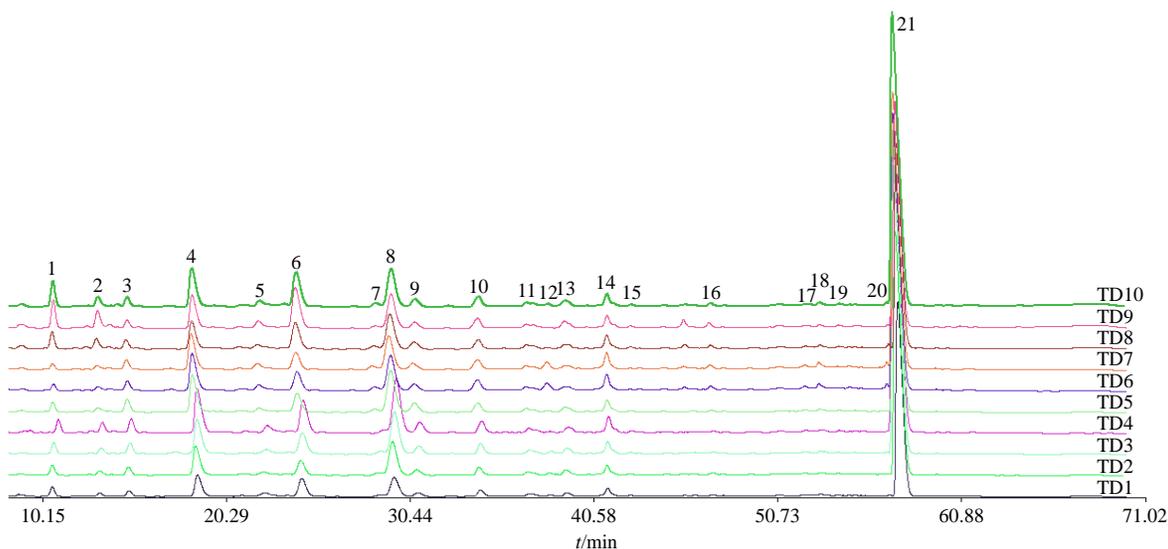


图 3 10 批黄柏 TD 的 HPLC 指纹图谱

Fig. 3 HPLC fingerprint of 10 batches of PCC TD

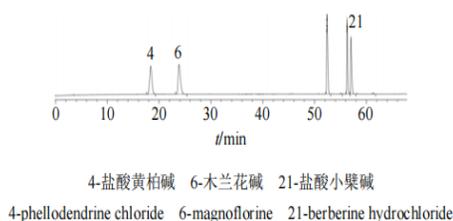


图 4 混合对照品的 HPLC 图

Fig. 4 HPLC of mixed reference

2.7.2 指纹图谱的相似度比较 采用相关系数法，基于 Matlab 软件（2016 b 版本），在求取黄柏 SD、TD 各自特征图谱的平均谱数据（每 1 个峰的均值所组成的图谱）的基础上，计算各 DGD 分别与 SD、TD 平均谱的相似度。结果见表 2。结果显示，各 DGD 与 SD 平均图谱相似度均大于 0.992 6，与 TD 平均图谱相似度均大于 0.991 2，整体相似度较高。此外，整体上，B 厂、D 厂与 SD、TD 的相似度更高，明显高于 A 厂（ $P < 0.05$ ）和 E 厂（ $P < 0.01$ ）。

2.7.3 共有峰总峰面积对比 以 10 批 SD 色谱图中所有共有峰总峰面积的均值定为 1，采用归一化法求得其他供试品共有峰总峰面积的相对值，对 7 类（A-E 厂 DGD、SD、TD）共 35 个样品的共有峰总峰面积进行对比。归一化比值见表 3。结果显示，除 B 厂与 SD、TD 的总共有峰峰面积无显著差异外（ $P > 0.05$ ），其余各厂家或与 TD、或与 SD 均有显著差异或极显著差异。

表 2 黄柏 DGD、SD、TD 中相似度对比结果表 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison results of similarity between PCC DGD, SD, and TD ($\bar{x} \pm s$)

样品	n	相似度	
		SD (n=10)	TD (n=10)
DGD-A	3	0.995 2±0.000 9	0.994 0±0.001 0
DGD-B	3	0.997 0±0.000 6	0.996 2±0.000 8
DGD-C	3	0.994 4±0.002 9	0.993 3±0.003 2

DGD-D	3	0.996 9±0.000 1	0.996 1±0.000 1
DGD-E	3	0.994 2±0.000 7	0.993 2±0.000 7

表 3 黄柏 DGD ($n = 3$)、SD ($n = 10$)、TD ($n = 10$) 共有峰面积对比结果 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison results of common peak area of PCC DGD, SD, and TD ($\bar{x} \pm s$)

样品	n	共有峰面积比值
DGD-A	3	1.06±0.21 [#]
DGD-B	3	1.00±0.20
DGD-C	3	0.90±0.03 ^{*##}
DGD-D	3	1.03±0.11 ^{**##}
DGD-E	3	0.69±0.12 [#]
SD	10	0.77±0.00
TD	10	0.73±0.16

与 SD 比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$; 与 TD 比较: # $P < 0.05$ ## $P < 0.01$

* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ vs SD; # $P < 0.05$ ## $P < 0.01$ vs TD

2.8 代表性指标成分含量的比较

采用外标一点法计算盐酸黄柏碱、木兰花碱、盐酸小檗碱的含量, 由于样本量不等, 在计算 t 检验前需进行 F 检验来确定样本是等方差还是异方差, 确定后再进行 t 检验来计算 DGD、SD、TD 中 3 者的含量差异。指标性成分含量相对比值结果见表 4。结果显示, DGD 中 A 厂木兰花碱含量比 SD 低 34.3% ($P < 0.05$); C 厂木兰花碱含量比 SD 低 35.6% ($P < 0.01$), 比 TD 低 37.0% ($P < 0.05$); D 厂盐酸黄柏碱含量比 SD 低 22.0% ($P < 0.05$), 比 TD 低 27.5% ($P < 0.05$); D 厂盐酸小檗碱的含量比 SD 低 20.8% ($P < 0.05$), 比 TD 低 23.8% ($P < 0.05$); 其他厂家与 SD、TD 均无显著性差异 ($P > 0.05$)。结果表明, 除 B 厂和 E 厂外, 其余各厂家配方颗粒的某一种或某 2 种指标成分均显著低于 SD 或 TD。

表 4 DGD、SD、TD 中指标性成分含量相对比值 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Relative ratio of index component content in DGD, SD, and TD ($\bar{x} \pm s$)

样品	n	指标性成分含量相对比值		
		盐酸黄柏碱	木兰花碱	盐酸小檗碱
DGD-A	3	0.86±0.08	0.66±0.19 [*]	0.99±0.04
DGD-B	3	0.97±0.11	0.90±0.17	1.08±0.13
DGD-C	3	0.81±0.20	0.64±0.03 ^{**#}	0.76±0.16
DGD-D	3	0.77±0.01 ^{*#}	0.85±0.02	0.79±0.00 ^{*#}
DGD-E	3	0.84±0.16	0.81±0.07	0.75±0.22
SD	10	1.00±0.20	1.00±0.25	1.00±0.26
TD	10	1.08±0.20	1.02±0.37	1.04±0.25

与 SD 比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$; 与 TD 比较: # $P < 0.05$

* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ vs SD; # $P < 0.05$ vs TD

2.9 PCA 法

采用 PCA 法对多变量数据进行统计处理的一种数据线性投影方法, 它在尽可能保留原有数据的基础上将高维空间中的样本映射到低维的主成分空间中, 同时根据实际需要从中可取几个较少的综合指标尽可

能多地反映原来指标的信息，从 35 个供试品的 21 个共有峰峰面积的主成分分析贡献率及累积贡献率可以得出，各主成分的贡献率：PC1 为 38.66%，PC2 为 20.92%，其他贡献率较小。从累积贡献率来看，前 2 个特征值的累积贡献率为 59.58%，供试品在二维平面分布图见图 5。

结果显示，SD 和 TD 有较大交叉；B 厂在 SD 和 TD 覆盖之下，说明其与 SD、TD 的质量一致性

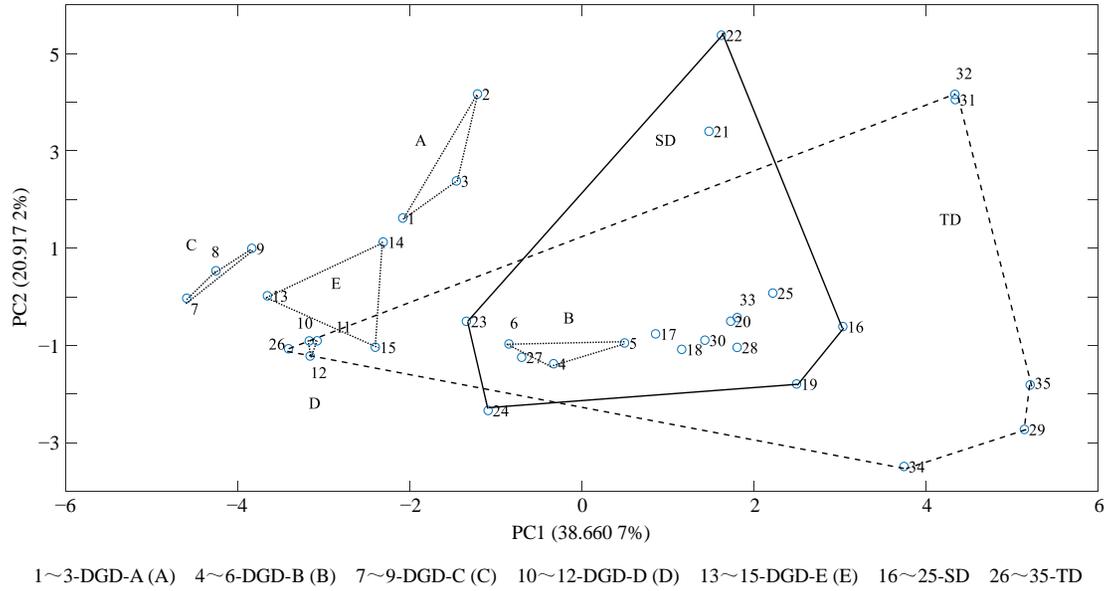


图 5 35 个供试品中 21 个共有峰的 PCA 比较

Fig. 5 Comparison of PCA of 21 common peaks in 35 test specimens

较好。D 厂在 TD 区域之内，但位于边缘；其 3 批样品较为集中，说明原料、工艺稳定性相对较好。A、C、E 厂配方颗粒与 SD、TD 在二维空间中距离较大，表明与 SD、TD 差异相对较大。

2.10 校正分析

以 SD 信息为标准，采用峰面积加和、峰面积平均倍数方法计算 5 个厂家配方颗粒临床推荐当量的校正系数（当量即为使用剂量）。

2.10.1 峰面积加和法 峰面积加和法即将所需共有峰面积加和，进行当量折算的方法，在同一谱图中各色谱峰峰面积相差较大的情况下使用。

采用峰面积加和法，通过算出每个批号的 21 个共有峰（已知成分和未知成分）面积之和的平均值，以 SD 的平均值为标准，求它与各厂家 DGD 平均值的比值，以进行校正系数的计算。校正系数计算结果见表 5。

采用峰面积加和法，以 3 个指标成分（盐酸黄柏碱、木兰花碱、盐酸小檗碱）进行校正系数的计算。建议在临床推荐当量上需做相应调整，校正系数计算结果见表 6。

表 5 DGD 中 21 个共有峰校正系数（峰面积加和法）

Table 5 21 common peak correction coefficients in PCC DGD (peak area summation method)

样品	厂家标示推荐当量	校正系数	本实验计算当量
DGD-A	1 : 12	1.12	1 : 10.7
DGD-B	1 : 10	0.97	1 : 10.3
DGD-C	1 : 12	1.45	1 : 8.3
DGD-D	1 : 12	1.30	1 : 9.2
DGD-E	1 : 12	1.37	1 : 8.8

表 6 DGD 中 3 个指标成分校正系数（峰面积加和法）

Table 6 Correction coefficient of three indicator components in PCC DGD (peak area summation method)

样品	厂家标示推荐当量	校正系数	本实验计算当量
DGD-A	1 : 12	1.05	1 : 11.4
DGD-B	1 : 10	0.95	1 : 10.5
DGD-C	1 : 12	1.32	1 : 9.1
DGD-D	1 : 12	1.26	1 : 9.6
DGD-E	1 : 12	1.31	1 : 9.2

2.10.2 平均倍数法 平均倍数法即 n 个峰，所有 SD 样品的峰 i 平均峰面积为 p ，某配方颗粒企业的配方颗粒样品峰 i 峰面积为 q ，则倍数为 $k(p/q)$ ； $\Sigma k_i/n$ 就是平均倍数。该方法适用于在同一谱图中各色谱峰峰面积相差较小，且没有证据表明不同色谱峰的单位峰面积对应的药效当量不同（即效价差异很大）的情况。

采用平均倍数法，以 21 个共有峰（已知成分和未知成分）进行校正系数的计算。校正系数计算结果见表 7。

采用平均倍数法，以 3 个指标成分（盐酸黄柏碱、木兰花碱、盐酸小檗碱）进行校正系数的计算。校正系数计算结果见表 8。

表 7 DGD 中 21 个共有峰校正系数（平均倍数法）

Table 7 21 common peak correction coefficients in PCC DGD (average multiple method)

样品	厂家标示推荐当量	校正系数	本实验计算当量
DGD-A	1 : 12	1.56	1 : 7.7
DGD-B	1 : 10	1.32	1 : 7.6

DGD-C	1 : 12	2.25	1 : 5.3
DGD-D	1 : 12	1.82	1 : 6.6
DGD-E	1 : 12	1.79	1 : 6.7

表 8 DGD 中 3 个指标成分校正系数 (平均倍数法)

Table 8 Correction coefficient of three indicator components in PCC DGD (average multiple method)

样品	厂家标示推荐当量	校正系数	本实验计算当量
DGD-A	1 : 12	1.25	1 : 9.6
DGD-B	1 : 10	1.04	1 : 9.7
DGD-C	1 : 12	1.39	1 : 8.7
DGD-D	1 : 12	1.24	1 : 9.7
DGD-E	1 : 12	1.28	1 : 9.4

3 讨论

3.1 SD 的制备

为了反映真实世界中汤剂与配方颗粒的差异,选择不同批次的汤剂和配方颗粒进行实验。本实验结合国家药典委员会在 2016 年 8 月颁布《中药配方颗粒质量控制与标准制定技术要求(征求意见稿)》和相关参考文献^[17-20]来对黄柏 SD 加水量的具体方法进行制定。以加水量公式确定每副药的加水量,从而进行 10 批 SD 的制备。3 次平行实验结果为一煎平均蒸发系数为 4.72 mL/min,吸水系数为 1.39 mL/g,二煎平均蒸发系数为 8.54 mL/min,吸水系数为 1.49 mL/g,每煎得液量为 300 mL。在以电磁炉为加热方式、不锈钢锅为煎煮器具、公式化的饮片加水量等的条件下进行 SD 的制备。

加水量计算公式: $Q_1 = K_1W + V_1T + R_1$; $Q_2 = [K_2W - K_1W] + V_2T + R_2$ 。其中下标 1、2 分别代表一煎、二煎, Q 为加水量 (mL), K 为吸水系数 (mL/g), W 为饮片原质量 (g), V 为单位时间蒸发系数 (mL/min), T 为文火煎煮时间 (min), R 为预期得液量 (mL)。吸水系数 (mL/g) = 吸水量/饮片质量 = (湿药渣总质量 - 饮片原质量)/饮片质量; 单位时间蒸发系数 (mL/min) = (药材加水量 - 药材吸水量 - 得液量)/文火煎煮时间。在统一加热方式、煎煮器具、浸泡时间 (30 min)、煎煮时间 (30/20 min) 及煎煮次数 (2 次) 等的条件下,得液量结果较为稳定,均在 556~612 mL。

3.2 色谱条件的选择

实验前期考察了甲醇-水、乙腈-0.1%磷酸水溶液、乙腈-0.2%磷酸水溶液 3 种流动相体系。结果表明以乙腈-0.2%磷酸水溶液为流动相梯度洗脱时,黄柏药材中主要成分的分离效果较好且色谱峰较多,能够满足指纹图谱对色谱峰的要求。分析 230~305 nm 的指纹图谱,结合色谱峰个数和强度综合考察,结果表明在 260 nm 处可较全面地体现 DGD 各样品的图谱特征。

3.3 指标性成分的确定

黄柏中的化学成分较为丰富,其中主要活性部位为生物碱类。现代研究已证实,黄柏治疗疾病的主要物质基础为盐酸小檗碱,且其含量最高^[21]。盐酸小檗碱、木兰花碱和盐酸黄柏碱成为黄柏品质鉴定中的指标成分^[11]。黄柏具有广泛的药理活性,如抗菌、抗病毒、镇咳、降压以及增强免疫等。盐酸黄柏碱和盐酸小檗碱均为黄柏中抗菌的有效成分,其中黄柏碱、小檗碱对痢疾杆菌、大肠杆菌、肺炎双球菌、金葡菌、链球菌、伤寒杆菌及阿米巴原虫有抑制作用,临床主要用于治疗肠道感染及菌痢等。木兰花碱具有抗炎、杀虫、降压作用。指标成分与黄柏药理作用相一致。

3.4 代表性指标成分含量分析比较

因为 DGD 与 SD、TD 各组样本量不相同 ($n=3$ 或 10),在样品进行 t 检验前先进行 F 检验, F 检验是用于判断两总体方差是否不等的方法^[24]。 F 检验的结果大于 0.05 时,在进

行 t 检验时选择双样本等方差; F 检验的结果小于 0.05 时, 在进行 t 检验时选择双样本异方差。经 F 检验, A 厂盐酸小檗碱峰面积与 SD、TD 异方差; C 厂木兰花碱峰面积与 SD、TD 异方差; D 厂样品中 3 种指标成分的峰面积均与 SD、TD 异方差; E 厂木兰花碱峰面积与 TD 异方差; 其余均为等方差。

通过 t 检验的数据结果对比不难发现, 有 3 个厂家配方颗粒的某一种或某两种指标成分均显著低于 SD 或 TD; 出现差异的原因, 除了原料因素和制剂工艺因素外, 推荐当量的不合理确定也是重要的影响因素。

3.5 指纹图谱的相似度和共有峰总峰面积的分析比较

指纹图谱技术能全面反映中药饮片或制剂的内在化学特征, 具有整体性和模糊性特点, 适用于评价中药配方颗粒的质量^[16,23]。研究表明, 指纹图谱技术已成为控制中药质量的最有效手段^[24-25]。本实验中, 各厂家配方颗粒与 TD、SD 之间整体相似度较高, 说明真实世界中各厂家 DGD 所含成分与 TD、SD 之间并无成分种类之间比例的差异, 仅存在成分整体比例上的差异, 而这种整体上统一的差异, 可以通过整体缩减或提升当量加以校正。部分厂家的配方颗粒质量相对稳定。

共有峰总峰面积对比分析结果表明, 除少数厂家质量接近 SD 和 TD 外, 较多厂家需提升各自厂家配方颗粒的质量。

另经对比, 无论是 3 种指标成分, 还是总峰面积, 与 TD 相比, 虽然 SD 的指标成分含量均值、总峰面积均值和各自的 RSD 均略微降低, 但均无显著性差异 ($P>0.05$); 对同一饮片生产企业分组对比的结果也是如此。这说明 SD 对于煎药过程和工艺参数的标准化的意义并不明显, 不同批次汤剂的主要差异可能并非煎药过程引起, 而更多的可能是中药饮片原料本身的差异所致; 这可能也是 SD 难以“标准”的主要原因之一。反过来说, 即便不统一煎药过程, 只要在真实世界中实施多批次整体比较, 也可以得出相对客观和准确的结论。

3.6 PCA

在 PCA 二维图中, B 厂配方颗粒在 SD、TD 区域之内, 说明在一定程度上 B 厂家与 SD、TD 的距离接近, 成分含量接近, 与共有峰面积比较结果相一致。D 厂工艺相对稳定。较多厂家的配方颗粒在二维空间中的距离较大, 提示应进一步加强工艺及质量标准的统一。

PCA 分析中前 2 个主成分解释总变异相对较小, 一是由于涉及变量较多, 降维效率低; 二是涉及样品数相对较多, 也会导致降维效率降低; 三是由于样品之间共线性本身较差, 各样品之间的差异相对较大。后续可以探讨用经过归属且具有明确药理活性的成分群(变量)进行 PCA, 以提高降维效率和分析准确性。

3.7 校正分析

本实验采用峰面积加和法和平均倍数法对 5 个厂家的 DGD 进行校正系数的计算, 通过临床推荐当量和校正系数计算出本文建议当量。两种方法各有利弊, 峰面积加和法同时考虑成分种类和成分剂量; 平均倍数法将每种成分的应调整的倍数进行平均, 具有拉平效应, 更适用于各成分倍数本身变化方向一致、变化率接近, 且各成分峰面积也较为接近时使用。因此, 前者更具有普适性。峰面积加和法中, 同时考虑已知成分和未知成分的方法, 更为全面。

本实验对 B 厂家的计算当量与 B 厂自行确定临床推荐当量基本一致, 无需进行调整。A、C、D、E 4 个厂家的计算当量与临床推荐当量有一定差异, 需根据计算结果进行临床用药量的相应调整。可以看出, B 厂对推荐当量的确定较为客观、科学、准确(其当量为 1:10, 小于其他 4 个厂家的 1:12)。

本实验对于 DGD 生产过程中可能出现的“以辅料代替浸膏量”, 或无依据的直接增大临床推荐当量的做法, 均有一定的控制作用。

综上所述, 本实验通过全面对比 DGD、SD、TD 的成分差异, 表明三者间的化学成分仅有含量的明显差异, 并无成分种类有明显差异, 根据含量差异对中药配方颗粒的临床建议

当量进行校正,不仅可以促进临床合理应用,也为国家制定中药配方颗粒统一质量标准提供新思路。课题组后续将进行入血成分及药效层面的深入探讨,以获取三者更全面的差异规律。

参考文献

- [1] 付敏,宋雅琳,孙增涛. 中药汤剂和中药颗粒制剂的现代应用对比研究 [J]. 中国中医药现代远程教育, 2017, 15(18): 152-154.
 - [2] 陈士林,刘昌孝,张铁军,等. 基于中药质量标志物和传统用法的中药饮片标准汤剂传承发展研究思路与建议 [J]. 中草药, 2019, 50(19): 4519-4528.
 - [3] 刘志勤. 中药配方颗粒利弊浅析 [J]. 实用中医药杂志, 2012, 28(8): 722.
 - [4] 姚静,施钧瀚,桂新景,等. 基于 HPLC 指纹图谱评价的当归补血汤传统汤剂与配方颗粒汤剂的成分差异分析 [J]. 中草药, 2019, 50(11): 2567-2574.
 - [5] 刘瑞新,施钧瀚,张璐,等. 中药汤剂改革和中药配方颗粒研究的新思路 [J]. 中医学报, 2014, 29(2): 239-241.
 - [6] 韩振蕴,蔡舒婷,张斐妹,等. 中药配方颗粒临床使用中存在问题的调研与分析 [J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(7): 2862-2864.
 - [7] 连红兵. 中药配方颗粒在临床上的利弊分析 [J]. 内蒙古中医药, 2016, 35(2): 101-102.
 - [8] 阎姝,夏亚飞,杨艳,等. 中红外光谱法评价 6 家企业生产的黄柏、茯苓和熟地黄配方颗粒的质量 [J]. 药物评价研究, 2018, 41(11): 2005-2010.
 - [9] 刘瑞新,施钧瀚,张璐,等. 基于 HPLC, PCA 与相似度评价的芍药甘草汤传统汤剂与配方颗粒汤剂的差异规律分析 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(24): 1-5.
 - [10] 李红,李妍,田杰,等. 葛根芩连汤配方颗粒和传统汤剂的 HPLC 的指纹图谱对比研究 [J]. 世界中医药, 2018, 13(9): 2304-2307.
 - [11] 林清,张建军,李伟,等. 五倍子与黄柏外用治疗急性湿疹的配伍合理性研究 [J]. 中华中医药杂志, 2011, 26(9): 2126-2129.
 - [12] 穆岩,郝翠,赵恒强,等. 基于标准汤剂的丹参配方颗粒质量标准研究 [J]. 时珍国医国药, 2017, 28(12): 2921-2924.
 - [13] 殷佳,潘晔,蔡雪朦,等. 中药传统汤剂、浸膏剂和配方颗粒剂的比较 [J]. 中草药, 2017, 48(18): 3871-3875.
 - [14] 刘瑞新. 中药剂型选择及制剂等效性研究概况 [J]. 中医杂志, 2007, 48(1): 83-85.
 - [15] 李艳,白明,宋亚刚,等. 中药标准汤剂的研究与思考 [J]. 中草药, 2018, 49(17): 3977-3980.
 - [16] 周蔚昕,刘涛,刘钱,等. 川芎饮片标准汤剂的 HPLC 及物理指纹图谱研究 [J]. 中草药, 2018, 49(21): 5107-5115.
 - [17] 陈士林,刘安,李琦,等. 中药饮片标准汤剂研究策略 [J]. 中国中药杂志, 2016, 41(8): 1367-1375.
 - [18] 刘德文,邓哲,陈莎,等. 泽泻饮片标准汤剂的制备及质量评价 [J]. 中草药, 2019, 50(4): 860-867.
 - [19] 袁强华,呼梅,谈静. 化扁方标准汤剂制备工艺 [J]. 中成药, 2019, 41(7): 1672-1675.
 - [20] 张国瑗,邓哲,章军,等. 车前草饮片标准汤剂的制备及质量控制方法研究 [J]. 时珍国医国药, 2019, 30(6): 1362-1365.
 - [21] 杨俐,叶萌,高顺. 基于《中华人民共和国药典》修订对黄柏主要有效成分研究的思考 [J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(9): 3905-3908.
 - [22] 孙振球,徐勇勇,颜艳,等. 医学统计学 [M]. 第 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2002.
 - [23] 徐玉玲,贾裕杰,张文文,等. 基于标准汤剂的三颗针配方颗粒质量评价研究 (I) [J]. 中草药, 2018, 49(19): 4535-4543.
 - [24] Liu J, Zhou J, Zhang Q Q, et al. Monosaccharide analysis and fingerprinting identification of polysaccharides from *Poria cocos* and *Polyporus umbellatus* by HPLC combined with chemometrics methods [J]. *Chin Herb Med*, 2019, 11(4): 406-411.
- Sharifi R, Langari R. Nonlinear sensor fault diagnosis using mixture of probabilistic PCA models [J]. *Mech Syst Signal Pr*, 2017, 85: 638-650.

中药临床药师对大承气汤治疗急性胰腺炎的应用分析

临床药理学室 薛昀

摘要 目的:旨在提高中药临床药师的中医药临床思维能力,并为大承气汤在临床广泛合理应用提供参考。方法:通过收集整理我院大承气汤治疗急性胰腺炎病例,结合近年来临床研究进展进行分析。结果:大承气汤在治疗急性胰腺炎中效果显著,但正确的煎煮方式、合理的给药途径,才能达到事半功倍的效果。结论:中药临床药师运用中药学专业知识和最新的临床研究证据,为医护患提供用药建议,确保临床用药安全有效。

关键词: 大承气汤 急性胰腺炎 应用分析 中药临床药师

急性胰腺炎是消化系统常见的一种急腹症,一般起病急、进展快,常伴有胰腺局部并发症,严重者可致全身炎症反应综合征、器官功能衰竭、脓毒症、胰性脑病等全身并发症,发病率及病死率较高,已成为严重危及我国人民生命健康安全的重大疾病之一^[1]。随着临床医疗的不断发展更新,中医药疗法,如中药口服、鼻饲、灌肠、外敷以及中医针灸等,在急性胰腺炎的治疗中越来越被认可和广泛使用,并取得较好的临床疗效^[2-3]。其中,大承气汤、清胰汤、柴芍承气汤等在治疗急性胰腺炎方面取得了显著的疗效^[4]。我院脾胃肝胆病区作为国家中医重点专科,“大承气汤”加味在急性胰腺炎患者治疗中应用十分广泛,笔者作为中药临床药师,在深入临床过程中,收集病例,探讨大承气汤在治疗急性胰腺炎中的作用。

1 病例资料

病例 1: 患者男,35 岁,左上腹部疼痛 12 小时,呈持续性,伴腹胀,无恶心呕吐,纳食减少约 1/2,无大便。血清淀粉酶 204U/L,血清脂肪酶 1706U/L;全腹部 CT 平扫示:胰头颈部周围脂肪间隙密度略增高;明确诊断为急性胰腺炎轻症。西医以抗感染、抑制胰腺分泌、抑酸护胃、对症支持等常规治疗;中药以“大承气汤”加减,清热利湿、通腑泄浊,口服与直肠滴入配合应用,辅以中药封包、刮痧、埋针等。经治 8 天,病情好转出院。

病例 2: 患者男,27 岁,间断上腹部疼痛 14 年,再发伴左上腹部疼痛 3 小时,呈持续性,伴恶心呕吐,呕吐物为胃内容物,腹胀,纳食减少约 1/3,无大便。血清淀粉酶 345U/L,脂肪酶 2447U/L;上腹部(肝胆胰脾)平扫+增强 CT 示:急性胰腺炎;胰腺腹侧缘局部钙化点;明确诊断为急性胰腺炎轻症。西医以抗感染、抑制胰腺分泌、抑酸护胃、对症支持等常规治疗;中药以“大承气汤”加减,口服与直肠滴入配合应用,辅以中药封包、微针针刺等活血通络、行气止痛。经治 10 天,病情好转出院。

病例 3: 患者男,30 岁,间断上腹部疼痛 11 月余,再发 6 小时,伴恶心呕吐,呕吐物为胃内容物,腹胀,纳一般,大便 2 次。血淀粉酶:691U/L;血脂肪酶:1384U/L;上腹部 CT 示:胰头增大并周围渗出,考虑胰腺炎改变;胰头部囊状低密度影(与副胰管相通),考虑局限性扩张胰管;胰头颈及尾部局部低密度灶,考虑坏死可能;明确诊断为急性胰腺炎中度重症。西医以抑制胰腺分泌、液体复苏、营养支持、补液维持内环境稳定、改善肠道粘膜

屏障及对症治疗为则；中药以“大承气汤”加减，口服与直肠滴入配合应用，并辅以中药封包、耳针等治疗。经治 13 天，病情好转出院。

病例 4：患者男，27 岁，持续性上腹部胀痛 1 天，疼痛剧烈，呈持续性，躁动不安，胸闷、喘憋，呼吸急促，恶心、呕吐，呕吐物为胃内容物，腹胀，口干苦，四肢发凉，未进食水，无尿，无大便。血清淀粉酶 1300U/L，血清脂肪酶 1050U/L；心脏彩超示：心动过速；全腹部+盆腔，肺部 CT 示：双肺下叶炎症，考虑急性重症胰腺炎，腹膜炎，胰腺密度不均，盆腔少量积液；完善相关检查。明确诊断为：1. 急性胰腺炎（高脂血症型 重症），2. 全身炎症反应综合征，3. 急性肾功能不全，4. 多脏器功能损伤，5. 电解质紊乱 高钾血症、低钙血症，6. 高脂血症，7. 糖尿病，8. 肺部感染，9. 腹水，10. 胸腔积液。西医以抗感染、抑酸护胃、抑制胰酶活性、抑制胰腺分泌、液体复苏、维持肠道粘膜屏障、营养支持、补液维持机体内环境稳定及对症治疗为主。中药汤剂以“大承气汤”加减鼻饲配合直肠滴入给药，并辅以电子生物反馈疗法以促进药物吸收、中药封包、耳针等治疗。经治 14 天，病情好转出院。

2 大承气汤在急性胰腺炎治疗中的作用机理及临床疗效

2.1 中医理论基础

中医书籍中并未记载“胰”之名，但在古代称之为“脾”，在《难经》中称“散膏”，明代李时珍《本草纲目》称“肾脂”^[5]。因急性胰腺炎临床以急性发作性上腹部疼痛、恶心、呕吐为特点，中医根据其发病部位及临床特点将其归属于“腹痛”、“胃心痛”、“脾心痛”、“胰瘴”范畴。急性胰腺炎多由胆石、虫积、素体肥胖、饮食不洁等因素所致，病位在脾，与肝、胆、胃密切相关，并涉及心、肺、肾、脑、肠。腑气不通是急性胰腺炎的基本病机，瘀毒内蕴是其复杂多变、危重难治的关键病机。各种致病因素均可引起气机不畅，脾胃运化失司，痰湿内蕴，郁久化热，久则血瘀、浊毒渐生，有形邪实阻滞中焦，从而导致“腑气不通，不通则痛”。因此，通里攻下应贯穿急性胰腺炎治疗的始终，治疗的关键是通腑泄热^[6-8]。

大承气汤出自《伤寒论》，是通腑泻热法基本方剂^[9]，主阳明腑实证。前人将其归纳为“痞、满、燥、实”四字；痞者，自觉胸脘有闷塞压重感；满者，胃脘胀满，按之忧抵抗；燥者，燥屎，干结而不下；实者，腹痛拒按。急性胰腺炎患者痞、满、燥、实四症俱齐，适合大承气汤辨证施治^[10]。

2.2 现代药理学研究

2.2.1 改善胃肠道功能

急性胰腺炎患者多伴有肠道麻痹，蠕动减弱等肠道功能障碍的情况。大承气汤具有通里攻下的功效，能促进肠道功能的回复^[11]。沈燕萍等^[12]研究表明，大承气汤自身是 5-HT_{2R} 拮抗剂或者可以抑制 5-HT 的生成从而减少 5-HT_{2R} 的激活，进而解除肠道过度松弛，促进肠动力恢复。

2.2.2 清除氧自由基、抑制炎症因子释放

急性胰腺炎特别重症急性胰腺炎早期白细胞过度激活可使促炎性因子激增,刺激氧自由基产生,最终导致微循环障碍,器官组织衰竭、坏死^[13]。王长洪^[14]等研究表明,大承气汤能抑制 TNF- α 、IL-1 等促炎症因子的释放,消除循环中已有的炎性因子,减轻其造成的“瀑布效应”,还可以提高抗炎因子 IL-10 的水平,使得促炎和抗炎平衡,进而减轻组织损伤。此外,大承气汤可以通过调节血清 IL-6、可溶性白细胞介素-2 受体 sIL-2R 水平,诱导胰腺腺泡细胞凋亡,凋亡的细胞可使酶原由细胞内释放到细胞外,从而减轻细胞及胰腺组织的炎性损伤^[15-16]。

2.3 临床疗效

上述 4 例均在常规西药治疗基础上,配合中药汤剂“大承气汤”加味口服联合直肠滴入治疗,明显的改善了患者的腹痛、腹胀等临床症状,加速胃肠功能恢复,促进恢复。成向进^[17]等研究表明,大承气汤加味内服联合灌肠对急性胰腺炎合并胃肠功能障碍患者有良好疗效,可尽早恢复患者胃肠功能,降低腹内压水平,缩短住院时间,改善预后。张平^[18]研究表明大承气汤与常规治疗结合,对患者胰腺分泌进行降低和抑制,将机体来自毒物的损伤减轻,对胰腺功能恢复进行加速,治疗效果确切。

3 临床药师用药建议及指导

3.1 煎煮方法

《伤寒论·阳明病篇》中有载,大承气汤大黄、厚朴、枳实、芒硝,“以水一斗,先煮二物,取五升,去滓,内大黄,煮取二升,去滓,内芒硝,更上微火一两沸,分温再服。”大黄,自古即有“凡气味俱厚之药,皆忌久煎,而大黄尤甚”之说,大黄所含双蒽酮甙,泻下作用最强,久煎后多被破坏,泻下作用大为减弱,故取大黄泻下之功时,不宜久煎,常须后下,即“第一煎药料即将煎至预定量时,投入同煎 5-10min”^[19-20]。芒硝共煎,不利于有效成分的析出,建议另煎取汁兑服^[21]。因初期患者腹内压较高,治疗初期暂禁食水,故应注意汤药要浓煎,尽量减少服用药量^[22]。

根据患者不同的证候特点,大承气汤加味组方。煎煮时,大黄后下,芒硝另煎,余药以冷水浸泡,用大火将浸泡好的药煮沸,继续文火煎煮 10-15min,入大黄再煎 5-10min,滤出药汁煎煮第二汁,2 次药汁混合,共 400mL;芒硝另煎取汁兑入。

3.2 用药时间的把握

对于急性胰腺炎患者实行“禁食不禁中药”的原则^[23]。在疾病初期应尽早运用中药配合治疗,且根据患者病情变化,以大承气汤为底方,辨证加减,贯穿全程。张仲景在《伤寒论》中指出,大承气汤药效峻猛,以防功伐太过耗伤正气,宜“中病即止”。但急性胰腺炎腑气不通、热结肠腑的病机贯穿于整个病程,因此,大承气汤在急性胰腺炎患者中全程运用更有利于病情恢复^[24]。但对于有些患者治疗期间或者恢复期正气虚弱不能耐受者,可考虑不用或者恢复期调整方药。

3.3 给药途径的选择

随着中医药的逐步发展，传统口服不再是方剂唯一的给药方法。如大承气汤外敷结合常规治疗，可促进肠鸣音恢复、缓解肠道胀气和减少内毒素的吸收等，快速促进肠道功能恢复^[25]。目前，“大承气汤”加味在我院急性胰腺炎患者中主要有以下两种给药方式。

3.3.1 中药汤剂内服

患者小口缓慢服用，少量多次，约每隔 20 分钟服用一次，不宜一次服用太多。对于不能耐受口服的重症急性胰腺炎患者可采用鼻饲的方法，即每 4h 通过胃管注入 100ml，夹闭 1h 后开放。

3.3.2 中药直肠滴入

汤也以直肠滴入为给药方式，频率根据患者病情发展而定，初期通常为每 2h 保留灌肠一次，一次 200ml，待患者症状好转且排出物主要为粪便而无灌肠液时逐渐减少给药次数直至停用。

3.4 用药监护

在患者应用大承气汤治疗过程中，应特别注意监护患者的证候，以及大便、胃肠功能恢复情况，如发现患者灌肠后排出物主要为粪便而非药液时，应及时建议医生调整灌肠次数；在患者病情恢复后及时建议医生停用大承气汤，保护胃气。

4 小结

“大承气汤”加味治疗急性胰腺炎，可以从不同角度，通过不同靶点发挥治疗作用，能有效缓解患者的症状，缩短住院时间，临床疗效较好，值得推广使用。虽然其治疗急性胰腺炎具有许多优点，但也存在着一些问题，如临床上目前尚没有统一的应用标准及方法，其治疗急性胰腺炎的作用机制研究尚不完善，缺乏对复方汤药中有效成分的确定及药理学研究，运用过程中缺乏合理有效的辨证论治等。因此，为促进临床合理应用，作为中药临床药师，在运用的过程中，应提醒医师结合患者情况辨证使用，并根据病情变化及时调整方药；密切监护患者用药后的疗效及不良反应，确保临床用药合理安全有效。

参考文献

- [1]葛均波,徐永健,王辰.内科学[M].北京:人民卫生出版社,2018:429-435.
- [2]吴珊珊,范铁兵.中医药治疗急性胰腺炎的临床应用进展[J].中国中医急症,2020,29(2):370-372.
- [3]杨国红,赵文霞.急性胰腺炎早期中医药干预与机理探析[J].临床肝胆病杂志,2018,34(4):710-715.
- [4]中国急性胰腺炎诊治指南(2019年,沈阳)[J].中华胰腺病杂志,2019,19(5):321-331.
- [5]卓玉珍,崔立华,李彩霞,崔乃强,张淑坤.中药复方治疗急性胰腺炎作用机制研究进展[J].中国中西医结合外科杂志,2019,25(03):394-398.
- [6]中华中医药学会脾胃病分会.急性胰腺炎中医诊疗专家共识意见(2017)[J].临床肝胆病杂志,2017,33(11):2052-2057.

- [7]孟秋菊,吕冠华.急性胰腺炎的病机演变与中医证治思路探析[J].浙江中西医结合杂志,2014,24(2):116-118.
- [8]梁丽俊,吴尧,高伟,等.急性胰腺炎中医证候演变规律及辨证治疗研究进展[J].四川中医,2014,32(3):190-191.
- [9]龙祯,张晖,孔棣.通腑泄热法在胆胰疾病中的应用[J].世界中医药,2019,14(6):1620-1624.
- [10]方国栋,魏霞.大承气汤一方两法治疗重症急性胰腺炎[J].江苏中医药,2016,48(01):61-63.
- [11]李德维,王长淼.大承气汤对急性坏死性胰腺炎肠道推进功能变化的影响[J].大连医科大学学报,2012,34(05):455-457.
- [12]沈燕萍,唐晓月,姜升阳,等.大承气汤治疗重症急性胰腺炎肠功能障碍的机制研究[J].中华中医药学刊,2017,25(5):1138-1141.
- [13]张健,刘贤,郭雅丽,李亚强,徐宝宏.甲磺酸加贝酯联合 CBP 治疗 SAP 的效果及对炎症“瀑布效应”相关因子的影响[J].河北医科大学学报,2020,41(03):272-275+281.
- [14]吕冠华,王长洪,王立新,等.重症急性胰腺炎大鼠促炎抗炎细胞因子的动态变化及大承气汤的调节作用[J].中华中医药学刊,2009,27(2):260-262.
- [15]Wang J, Chen G, Gong H, et al. Amelioration of experimental acute pancreatitis with Dachengqi Decoction via regulation of necrosis-apoptosis switch in the pancreatic acinar cell[J]. PLoS One, 2012, 7(7):e40160.
- [16]张明敏,杜建文.大承气汤对急性重症胰腺炎大鼠血清 IL-6 sIL-2R 诱导胰腺腺泡细胞凋亡的研究[J].现代医药卫生,2018,34(3):352-357.
- [17]成向进,张会哲,林朝亮,等.大承气汤加味治疗急性胰腺炎合并胃肠功能障碍的临床研究[J].中国中医急症,2014,23(11):2091-2092.
- [18]张平.大承气汤治疗急性胰腺炎的效果分析与研究[J].内蒙古中医药,2017,(10):63-64.
- [19]李学林,李文雅.中药后下药物的分类及其煎煮方法[J].中医研究,2010,23(01):16-17.
- [20]赖潇潇,毛敏,张勤帅,罗懿妮,林华.对大黄后下煎煮方法之疑义[J].医学争鸣,2018,9(02):22-25.
- [21]岳北阳.对芒硝入汤剂煎服法的认识[J].吉林中医药,2004(11):59.
- [22]徐涛,王爽,薛昀,等.临床药师参与重症胰腺炎治疗的药学监护[J].中国合理用药探索,2019,16(8):179-183.
- [23]贾云飞.急性胰腺炎的中医证候特点分析[D].北京:北京中医药大学,2014.
- [24]潘丽芸,陈亚峰,涂佳敏,等.大承气汤对急性胰腺炎治疗作用的研究进展[J].世界中西医结合杂志,2015,10(11):1621-1624.

[25]熊晓炎,谭诗云,王勇,等.大承气汤外敷结合常规方案治疗重症急性胰腺炎的临床效果[J].中国当代医药,2017,24(32):152-155.

探究中药性味和现代药学的关联性

制剂室 刘慧

(河南中医学院第一附属医院 河南郑州 450000)

摘要: 中药性味作为当代中药的理论基础,分为四性温、寒、热(熟)、凉(平),五味甘、苦、辛、酸、咸。通过研究中药性味,结合现代药学可以有效的解决各种疾病,完善现代药学的理论基础。研究这两者的关系,对于现代药学的理论有着重大的影响。

关键词: 中药性味; 现代药学

在医疗水平不断发展的如今,中药性味的研究也在不断深入。中药性味分为性、味这两部分,药性分为“四气”,分为温、寒、热(熟)、凉(平);药味分为“五味”,也就是中药的五种味道,甘、苦、辛、酸、咸。通过研究中药性味的理论,可以认识药物在临床实践中的具体作用,完善现代药学理论。

一、中药与性味

中药通过将各种拥有价值的药物,包括植物、动物、矿物,进行加工之后,制作成为成品药剂,用于治疗各种疾病当中,这些药物统称为中药。

我国有上万种药物,这些药物都通过药性进行简单分类。中药的四性、五味,属于长期实践总结出来的分类,属于现代医学中的药理分类。根据性味,可以对症下药进行配方,结合其他药理配制药物可以起到出色的疗效。例如治疗上火时,可以安排凉性、寒性的药物,如石膏等药物,寒性、凉性的药物有着清热解毒的功效。分析药物的五味,可以配出更出色的药方,通过口尝应用于临床有着极佳的效果。中药的四性五味作为配方的基础,研究四性五味可以了解其配方的效果,研究中药的药理,为治疗提供更加出色的效果。

二、四气在现代药学的应用

中药的性味,也是其基本特点,可以作为治疗的依据。中药的性味体系较为复杂,一种药物很可能有着多种性味的分类,在治疗当中,必须把握好药性,配出更有效的药物。如果对于性味把握不准,将会对治疗效果起到很大程度的影响。

中药的性味需要反复验证，才可以总结出来。从现代药学的观点来看，性味是通过药理来判定的。通说认为，温、热两种性味的药物，可以治疗寒症，增强自身的阳气，常见的热性药物当属姜，可以有效的治疗风寒感冒等症状。寒、凉两种性味的药物，都有着清热解毒的功效，例如贝母等药物，就属于寒性。凉、温这两气之间，还有一种平性，性味较为平和，也可以归入凉、温这两类。

补气药物，大都是性温的药物，性温的药物可以增强人体自身抵抗力，补充人体缺失的营养；清热药物大都是凉、寒两种性味，通过解热、抗菌，清热解毒，促进人体循环。中药的性味是一个复杂的体系，需要进行综合判断才能够应用于临床当中。

三、五味在现代药学当中的应用

现代药学认为，中药的五味是根据其中蕴含的化学成分划分的。对于五味当中的每一味，中药理论与现代药学都有着各自的看法，其中有着互通之处。除了五味之外，还有这涩、淡两种味道，但是这两种可以归类于酸、淡之中，涩味依附与酸味，淡味依附于甘味，药性较为接近，因此统称为五味。

酸：中药理论为，酸味的药物可以固涩，通过涩肠可以止泻，通过涩精可以缩尿等等。现代药学认为，酸味的药物蕴含有机酸以及鞣质等物质，在酸味药物的各个部位都有所分布，这些能够起到治疗效果。

甘：中药理论认为，甘味药物可以补中益气，可以补充身体的虚弱，缓解病患。通过甘味药物的滋补，可以治愈各种虚弱病状，也可以缓和各种疼痛。人身、大枣就属于甘味药物，对于人体有很强的滋补作用。甘草也属于甘味，可以调和各种药物，缓解疼痛。现代药学认为，甘味来自于糖、蛋白质以及氨基酸，根据糖含量的多寡有着不同的味道以及作用。

辛：中药理论认为，辛可以散开积郁，有着通气的功效。在实际治疗中，辛味可以散开风寒，活血止痛，散开淤血；包含辛味的药物有麻黄、紫苏、红花等等。现代医学认为，辛味是因为皂苷、挥发油等成分组成的，在姜、芸香、伞形、唇形等科目当中，这些植物当中，很多都具有活血止痛、发散风寒的功用。

苦：中药理论认为，苦味可以降燥泻火。常见的苦味药物有黄连、大黄、杏仁、苍术等，黄连、大黄味苦性寒，可以泻火降燥；杏仁味苦性温，有着降气的功效；苍术性味较为复杂，根据配方适量加入。现代药学认为，苦味来自于苷、

生物碱以及苦味质，苦味有着极其强烈的口干，长期摄入苦味药物，可以保护人体健康，更加长寿，也可以调节不稳定的情绪。

咸：中药理论认为，咸味可以软化物质，有着软坚的功效。在临床应用中，可以治疗便秘以及淤积块等。咸味的药物包括芒硝、牡蛎、尾布等等，芒硝味苦、咸，性寒，有着通便的效果；牡蛎味咸、涩，性微寒，有着软化淤积的作用；尾布味咸，性寒，有着化痰的功效。现代药学认为，咸味来自于中性盐，咸味物质混合有氯化钾、氯化镁、硫酸镁等物质，一般存在于海中生物与矿物当中。

淡：中医理论认为，淡味有着渗湿、利水的功效。尽管淡味和甘味极其相近，但是其疗效却有着很大的区别，常见的淡味药物有茯苓、猪苓等，都有着渗湿、利水的功效。

四气五味作为中药理论的基础，在临床中有着极大的功效，从当代药理学来分析，也有着很坚实的依据。但是药物的气味较为复杂，部分药物有着数种气味，具体用药时需要仔细辨别。当前对于四气五味的分析，已经有了一定程度的发展，但是并没有分析透彻。中药药方也并不是简单的气味组合，而是综合各种药性，在复杂的药理作用下起到治疗的作用。中药在配成之后，结合人体自身的机体作用，在一定的条件下产生生物效应，对于人体产生治疗效果。对于每一种病症都有着特殊的治愈药方，只有面对特定的人体以及环境，药物才可以发挥最大的效果，这也是中医与现代药理学的重要区别之一。四气五味经过配方综合之后，产生药性的具体药理，现代药理学并未研究透彻。在不同的人体、环境之下，药性的细节变化，以及药物经过配方综合之后的药理，还需要进一步的研究与探讨。

参考文献：

- 1、陈翠华. 浅议中药性味与现代药学的联系. [J]. 河南中医.2008,28(6): 76.
- 2、李瑛. 论中药性味在现代药学中的应用研究. [J]. 中国卫生产业.2013(6): 172.
- 3、侯雄琴 杭树娥. 论中药性味结合现代药学在临床实践中的意义. 2012,31(11): 82-83.
- 4、孙建立. 关于中药性味与现代药学的联系. [J]. 光明中医. 2010,25(9): 1728.
- 5、柳俊国. 关于中药性味与现代药学的联系. [J]. 中国卫生产业. 2013(6): 171.