

# 药学通讯

Pharmaceutical Message

第22卷 第3期 2022  
Volume 22 Number 3



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 •	
关于 19 批次药品不符合规定的通告 .....	2
关于将阿兹夫定片纳入新型冠状病毒肺炎诊疗方案的通知 .....	5
我院 132 种医疗机构制剂纳入河南省医保支付范围 .....	6
• 处方点评及分析 •	
2022 年第 3 季度我院门诊西成药处方点评 .....	9
2022 年第 3 季度我院门诊中药饮片处方点评 .....	11
• 不良反应 •	
我院 2022 年第 3 季度不良反应报告及分析 .....	14
• 基因检测 •	
我院 2022 年第 3 季度基因检测和血药浓度监测报告 .....	17
• 细菌耐药监测 •	
我院 2022 年第 3 季度细菌耐药监测报告 .....	24
• 药学论坛 •	
临床药师针对小剂量甲氨蝶呤药品不良事件的分析报告 .....	27
浅析大黄在《伤寒杂病论》中的应用及其现代药理机制 .....	38
常见抗肿瘤中药注射剂临床应用中的药学监护 .....	43
新型口服抗凝药物的药动学特性及其临床应用案例 .....	54
经方甘草干姜汤成分的快速分析及其治疗呼吸系统疾病的作用机制探讨 .....	60
房颤患者华法林的用药分析与监护 .....	85
中药饮片吸水率变化规律及中药复方汤剂相对密度预测模型研究 .....	89

## • 医药快讯 •

### 关于 19 批次药品不符合规定的通告

经湖北省药品监督检验研究院等 10 家药品检验机构检验，标示为瑞阳制药股份有限公司等 16 家企业生产的乙酰半胱氨酸注射液等 19 批次药品不符合规定。现将相关情况通告如下：

一、经辽宁省药品检验检测院检验，标示为上海迪冉郸城制药有限公司生产的 1 批次依托红霉素颗粒不符合规定，不符合规定项目为含量测定。

经湖北省药品监督检验研究院检验，标示为瑞阳制药股份有限公司生产的 2 批次乙酰半胱氨酸注射液不符合规定，不符合规定项目为硫化氢。

经广东省药品检验所检验，标示为通化中盛药业有限公司生产的 2 批次龙泽熊胆胶囊不符合规定，不符合规定项目为性状、崩解时限。

经山东省食品药品检验研究院检验，标示为天津中新药业集团股份有限公司达仁堂制药厂生产的 1 批次人参健脾丸不符合规定，不符合规定项目为装量差异。

经西藏自治区食品药品检验研究院检验，标示为西藏昌都藏药厂生产的 1 批次十五味黑药丸不符合规定，不符合规定项目为重量差异、微生物限度。

经河南省食品药品检验所检验，标示为哈尔滨松山堂药业有限公司、四川九威阁中药饮片有限公司生产的 2 批次艾叶不符合规定，不符合规定项目均为含量测定。

经四川省药品检验研究院（四川省医疗器械检测中心）检验，标示为湖北民泰药业有限责任公司生产的 1 批次川牛膝不符合规定，不符合规定项目为性状。

经中国食品药品检定研究院检验，标示为江苏东莲药业有限公司、安徽省万生中药饮片有限公司、湖南省松龄堂中药饮片有限公司生产的 3 批次菊花不符合规定，不符合规定项目均为禁用农药残留量。

经甘肃省药品检验研究院检验，标示为广州市伟达中药饮片有限公司、四川原上草中药饮片有限公司、四川云毫堂药业有限公司生产的 4 批次茜草不符合规定，不符合规定项目包括性状、显微鉴别、浸出物；标示为四川欣康中药饮片有限公司生产的 1 批次茜草（茜草炭）不符合规定，不符合规定项目为性状。

经安徽省食品药品检验研究院检验，标示为樟树市庆仁中药饮片有限公司生产的 1 批次桃仁（桃仁）不符合规定，不符合规定项目为鞣基值。

二、对上述不符合规定药品，药品监督管理部门已要求相关企业和单位采取暂停销售使用、召回等风险控制措施，对不符合规定原因开展调查并切实进行整改。

三、药品监督管理部门依据《中华人民共和国药品管理法》，组织对上述企业和单位存在的涉嫌违法行为立案调查，并按规定公开查处结果。

国家药监局

2022年7月6日

附件：1. 19 批次不符合规定药品名单

### 19 批次不符合规定药品名单

品种名称	标示生产企业	批号	规格	抽样环节	检品来源	检验依据	检验结论	不符合规定项目	检验机构
依托红霉素颗粒	上海迪冉韩城制药有限公司	2111201	按 $C_{21}H_{35}NO_{13}$ 计 75mg(7.5 万单位)	经营	山东小药药医药科技有限公司	《中华人民共和国药典》2020年版二部	不符合规定	[含量测定]	辽宁省药品检验检测院
乙酰半胱氨酸注射液	瑞阳制药股份有限公司	21070603	20ml:4g	经营	华润国邦(上海)医药有限公司	国家食品药品监督管理总局标准 YBH00762018	不符合规定	[检查](砷化氢)	湖北省药品监督管理局检验研究院
				经营	国药控股常州有限公司				
				经营	国药控股黑龙江有限公司				
				经营	辽宁省医药对外贸易有限公司				
		21102802		经营	四川省瑞海医药有限公司				
龙泽熊胆胶囊	通化中盛药业有限公司	2019100100022	每粒装 0.25g	经营	松原市宁江区星火医药有限责任公司	《中华人民共和国药典》2015年版一部	不符合规定	[性状], [检查](崩解时限)	广东省药品检验所
		2019090100040		经营	云南顺康药业有限公司				
茜草	广州市伟达中药饮片有限公司	2111101-2	/	经营	广州市金震药业有限公司	《中华人民共和国药典》2020年版一部	不符合规定	[性状], [鉴别](1)显微鉴别)	甘肃省药品检验研究院
		200801-13		经营	广州御珠药业有限公司	《中华人民共和国药典》2015年版一部			
	四川原上草中药饮片有限公司	210101		经营	邯郸市卡岩区济世堂大药房	《中华人民共和国药典》2020年版一部			
	四川云豪堂药业有限公司	180601		经营	重庆安正药品有限公司	《中华人民共和国药典》2015年版一部			
茜草(茜草类)	四川欣康中药饮片有限公司	201001	/	经营	重庆桐君阁股份有限公司	《中华人民共和国药典》2015年版一部	不符合规定	[性状]	
桃仁(桃仁)	樟树市庆仁中药饮片有限公司	202104030	/	使用	重庆市涪陵中心医院	《中华人民共和国药典》2020年版一部	不符合规定	[检查](鞣基值)	安徽省食品药品检验研究院

品种名称 <sup>2</sup>	标示生产企业 <sup>2</sup>	批号 <sup>2</sup>	规格 <sup>2</sup>	抽样环节 <sup>2</sup>	检品来源 <sup>2</sup>	检验依据 <sup>2</sup>	检验结论 <sup>2</sup>	不符合规定项目 <sup>2</sup>	检验机构 <sup>2</sup>
人参保肺丸 <sup>2</sup>	天津中新药业集团股份有限公司 达仁堂制药厂 <sup>2</sup>	6040014 <sup>2</sup>	每袋装 8g <sup>2</sup>	生产 <sup>2</sup>	天津中新药业集团股份有限公司 达仁堂制药厂 <sup>2</sup>	《中华人民共和国药典》2020 年版一部 <sup>2</sup>	不符合 <sup>2</sup> 规定 <sup>2</sup>	[检查] (装量差异) <sup>2</sup>	山东省食品药品检验研究院 <sup>2</sup>
十五味黑药丸 <sup>2</sup>	西藏鼎都藏药厂 <sup>2</sup>	190701 <sup>2</sup>	每丸重 0.8 克 <sup>2</sup>	经营 <sup>2</sup>	拉萨康源药业有限公司 <sup>2</sup>	《中华人民共和国卫生部药品标准》95 年版藏药第一册 <sup>2</sup>	不符合 <sup>2</sup> 规定 <sup>2</sup>	[检查] (重量差异)、(微生物限度) <sup>2</sup>	西藏自治区食品药品检验研究院 <sup>2</sup>
艾叶 <sup>2</sup>	哈尔滨松山堂药业有限公司 <sup>2</sup>	20180601 <sup>2</sup>	/ <sup>2</sup>	经营 <sup>2</sup>	长春市生源医药有限公司 <sup>2</sup>	《中华人民共和国药典》2015 年版一部 <sup>2</sup>	不符合 <sup>2</sup> 规定 <sup>2</sup>	[含量测定] <sup>2</sup>	河南省食品药品检验所 <sup>2</sup>
	四川九威湖中药饮片有限公司 <sup>2</sup>	210901 <sup>2</sup>		经营 <sup>2</sup>	四川佳能达医药贸易有限责任公司 <sup>2</sup>	《中华人民共和国药典》2020 年版一部 <sup>2</sup>			
川梓藤 <sup>2</sup>	湖北民泰药业有限公司 <sup>2</sup>	200501 <sup>2</sup>	/ <sup>2</sup>	生产 <sup>2</sup>	湖北民泰药业有限责任公司 <sup>2</sup>	《中华人民共和国药典》2015 年版一部 <sup>2</sup>	不符合 <sup>2</sup> 规定 <sup>2</sup>	[性状] <sup>2</sup>	四川省药品检验研究院 (四川省医疗器械检测中心) <sup>2</sup>
菊花 <sup>2</sup>	江苏东莲药业有限公司 <sup>2</sup>	20211221 <sup>2</sup>	/ <sup>2</sup>	生产 <sup>2</sup>	江苏东莲药业有限公司 <sup>2</sup>	《中华人民共和国药典》2020 年版一部、四部 <sup>2</sup>	不符合 <sup>2</sup> 规定 <sup>2</sup>	[检查] (禁用农药残留量) <sup>2</sup>	中国食品药品检定研究院 <sup>2</sup>
	安徽省万生中药饮片有限公司 <sup>2</sup>	210501 <sup>2</sup>		经营 <sup>2</sup>	江苏海泰药业有限公司 <sup>2</sup>				
	湖南省松鼓堂中药饮片有限公司 <sup>2</sup>	211201 <sup>2</sup>		经营 <sup>2</sup>	上海雷丽安广中大药房有限公司 <sup>2</sup>				

## 关于将阿兹夫定片纳入新型冠状病毒肺炎诊疗方案的通知

各省、自治区、直辖市及新疆生产建设兵团卫生健康委、中医药管理局：

根据国家药监局附条件批准阿兹夫定片增加治疗新型冠状病毒肺炎适应症注册申请的审批意见，为进一步完善新型冠状病毒肺炎抗病毒治疗方案，经研究，将该药纳入《新型冠状病毒肺炎诊疗方案（第九版）》。具体如下：

### 一、药品名称

阿兹夫定片。

### 二、适应症

用于治疗普通型新型冠状病毒肺炎（COVID-19）成年患者。

### 三、用法用量

空腹整片吞服，每次 5mg，每日 1 次，疗程至多不超过 14 天。

### 四、注意事项

不建议在妊娠期和哺乳期使用，中重度肝、肾功能损伤患者慎用。使用该药品前应仔细阅读国家药监局核准的《阿兹夫定片说明书》，按照说明书规定的适应症、用法用量正确使用药品。患者应在医师指导下用药。医师开具该药品前要熟知禁忌症、不良反应、药物的相互作用等，并详细询问患者的药物过敏史等情况，避免有禁忌症的患者使用。各地要严格按照《药品不良反应报告和监测管理办法》要求，做好不良反应监测和报告工作，确保用药安全。

国家卫生健康委办公厅

国家中医药局办公室

2022 年 8 月 9 日

# 我院 132 种医疗机构制剂纳入河南省医保支付范围

## 河南省医疗保障局 河南省人力资源和社会保障厅 文件

豫医保〔2022〕4号

2022年4月-6月，为支持我省中医药事业传承创新发展，提升基本医疗保险用药科学化、精细化管理水平，我院药学部根据河南省医疗保障局“关于开展2022年河南省医疗机构制剂评审工作的通知”要求，在院领导的大力支持下，积极准备申报资料，将我院符合条件的医疗机构制剂按期提交申报。

经专家评审通过，将补肾明目丸等**132种**医疗机构制剂纳入了《河南省基本医疗保险、工伤保险和生育保险医疗机构制剂和中药饮片目录（2021年）》医保支付范围，本次目录全省共纳入1190种制剂，我院占比11.1%，制剂品种数占据全省第一位，可以满足参保人的用药需求，进一步提高参保人员用药保障水平，减轻患者负担。

**纳入《目录》的制剂自2022年10月1日开始执行**，首支付比例10%，即参保人员按规定首自付10%的费用，剩余部分按基本医疗保险的规定支付。原则上限本定点医疗机构临床使用。

医院制剂均来自我院国家中医药管理局重点学科和重点专科名老中医的经验方，组方严谨科学，均经过几十年的临床验证，疗效可靠，使用安全，特色鲜明，深受患者欢迎。

我院现有取得制剂批准文号/备案号的院内制剂品种202个，其中中药制剂197个，西药品种5个。拥有颗粒剂、丸剂（水丸、蜜丸、浓缩丸）、胶囊、合剂等17种剂型，覆盖儿科、呼吸科、心血管科等25个科室，可以满足不同患者临床需求，有效发挥中医药的特色和优势。

接下来，我院将把更多常规使用的质量可靠、疗效确切的制剂积极申报纳入医保支付，惠及更多患者。

**132种纳入医保制剂目录：**



地区	序号	编码	制剂名称	剂型	规格	首自付比例 (%)	医保支付限额	医疗机构名称
郑州	24	J41010500030139	定风颗粒	颗粒剂	3g/袋	10	11.86元/袋	河南中医药大学第一附属医院
	25	J41010500030074	益元颗粒	颗粒剂	3g/袋	10	6.69元/袋	河南中医药大学第一附属医院
	26	J41010500030143	如意金黄膏	软膏剂	20g/支	10	11.46元/支	河南中医药大学第一附属医院
	27	J41010500030033	达原颗粒	颗粒剂	3g/袋	10	6.74元/袋	河南中医药大学第一附属医院
	28	J41010500030021	通脉丸	丸剂	5g*10袋/盒	10	22.82元/盒	河南中医药大学第一附属医院
	29	J41010500030170	养阴颗粒	颗粒剂	3g/袋	10	7.21元/袋	河南中医药大学第一附属医院
	30	J41010500030121	木香调经胶囊	胶囊剂	0.38g*50粒/瓶	10	17.97元/瓶	河南中医药大学第一附属医院
	31	J41010500030174	健脾止泻颗粒	颗粒剂	3g/袋	10	6.98元/袋	河南中医药大学第一附属医院
	32	J41010500030082	痔瘕栓	栓剂	1.7g*10粒/盒	10	20.22元/盒	河南中医药大学第一附属医院
	33	J41010500030029	通塞颗粒	颗粒剂	6g*10袋/盒	10	54.90元/盒	河南中医药大学第一附属医院
	34	J41010500030112	活血活络颗粒	颗粒剂	3g/袋	10	6.99元/袋	河南中医药大学第一附属医院
	35	J41010500030114	泻痢平散	散剂	150g/袋	10	64.37元/袋	河南中医药大学第一附属医院
	36	J41010500030125	明目丸	丸剂	6g*10袋/盒	10	26.87元/盒	河南中医药大学第一附属医院
	37	J41010500030147	复脉口服液	口服液	10ml*6支/盒	10	36.46元/盒	河南中医药大学第一附属医院
	38	J41010500030011	香连颗粒	颗粒剂	1g/袋	10	5.94元/袋	河南中医药大学第一附属医院
	39	J41010500030137	寒咳颗粒	颗粒剂	3g/袋	10	7.12元/袋	河南中医药大学第一附属医院
	40	J41010500030144	太苍颗粒	颗粒剂	3g/袋	10	7.22元/袋	河南中医药大学第一附属医院
	41	J41010500030036	起萎颗粒	颗粒剂	3g/袋	10	16.12元/袋	河南中医药大学第一附属医院
	42	J41010500030163	参花降糖丸	丸剂	5g*10包/盒	10	32.38元/盒	河南中医药大学第一附属医院
	43	J41010500030158	咳喘宁散	散剂	150g/袋	10	36.84元/袋	河南中医药大学第一附属医院
	44	J41010500030086	玉屏固表颗粒	颗粒剂	3g/袋	10	7.24元/袋	河南中医药大学第一附属医院
	45	J41010500030004	龙虎镇惊颗粒	颗粒剂	3g/袋	10	14.29元/袋	河南中医药大学第一附属医院
	46	J41010500030142	姜黄丸	丸剂(水丸)	9g*10袋/盒	10	23.69元/盒	河南中医药大学第一附属医院
	47	J41010500030059	肿痛消软膏	软膏剂	20g/支	10	18.78元/支	河南中医药大学第一附属医院
	48	J41010500030002	苏心口服液	合剂	10ml*6支/盒	10	44.14元/盒	河南中医药大学第一附属医院
	49	J41010500030101	清消口服液	口服液	20ml*6支/盒	10	40.65元/盒	河南中医药大学第一附属医院
	50	J41010500030001	黄连紫草膏	软膏剂	20g/支	10	12.88元/支	河南中医药大学第一附属医院
	51	J41010500030152	复方浮萍丸	丸剂	9g*10盒/袋	10	21.62元/盒	河南中医药大学第一附属医院

地区	序号	编码	制剂名称	剂型	规格	首自付比例 (%)	医保支付限额	医疗机构名称
郑州	52	J41010500030162	参苓白术颗粒	颗粒剂	3g/袋	10	7.40元/袋	河南中医药大学第一附属医院
	53	J41010500030016	降糖通络颗粒	颗粒剂	10g*6袋/盒	10	53.44元/盒	河南中医药大学第一附属医院
	54	J41010500030048	藿香和胃颗粒	颗粒剂	3g/袋	10	7.27元/袋	河南中医药大学第一附属医院
	55	J41010500030100	清消灌肠剂	灌肠剂	20ml/支	10	36.80元/支	河南中医药大学第一附属医院
	56	J41010500030149	复智胶囊	胶囊剂	0.40g*50粒/瓶	10	25.58元/瓶	河南中医药大学第一附属医院
	57	J41010500030077	白藜颗粒	颗粒剂	1g/袋	10	5.89元/袋	河南中医药大学第一附属医院
	58	J41010500030097	清热镇惊颗粒	颗粒剂	3g/袋	10	8.94元/袋	河南中医药大学第一附属医院
	59	J41010500030178	二陈止咳颗粒	颗粒剂	3g/袋	10	7.28元/袋	河南中医药大学第一附属医院
	60	J41010500030145	外敷止咳散	散剂	150g/袋	10	58.89元/袋	河南中医药大学第一附属医院
	61	J41010500030040	解毒颗粒	颗粒剂	3g/袋	10	7.68元/袋	河南中医药大学第一附属医院
	62	J41010500030052	苍苓颗粒	颗粒剂	3g/袋	10	8.17元/袋	河南中医药大学第一附属医院
	63	J41010500030154	增视益明丸	丸剂	6g*10袋/盒	10	27.87元/盒	河南中医药大学第一附属医院
	64	J41010500030043	补肾助孕丸	丸剂(水丸)	6g*10袋/盒	10	26.04元/盒	河南中医药大学第一附属医院
	65	J41010500030027	通便丸	丸剂	9g*10袋/盒	10	25.42元/盒	河南中医药大学第一附属医院
	66	J41010500030083	疏肝助孕丸	丸剂(水丸)	6g*10袋/盒	10	28.79元/盒	河南中医药大学第一附属医院
	67	J41010500030111	消渴安胶囊	胶囊剂	0.34g*50粒/瓶	10	34.35元/瓶	河南中医药大学第一附属医院
	68	J41010500030132	慢肝康丸	丸剂	6g*10袋/盒	10	43.26元/盒	河南中医药大学第一附属医院
	69	J41010500030105	清咽利咽合剂	合剂	100ml/瓶	10	30.58元/瓶	河南中医药大学第一附属医院
	70	J41010500030063	聪耳熄鸣丸	丸剂	6g*10袋/盒	10	24.87元/盒	河南中医药大学第一附属医院
	71	J41010500030126	敛汗散	散剂	15g/袋	10	68.84元/袋	河南中医药大学第一附属医院
	72	J41010500030079	瘰疬净丸	丸剂	9g*10袋/盒	10	31.04元/盒	河南中医药大学第一附属医院
	73	J41010500030122	月事喜丸	丸剂	6g*10袋/盒	10	31.85元/盒	河南中医药大学第一附属医院
	74	J41010500030006	鼻复康丸	丸剂	9g*10袋/盒	10	31.07元/盒	河南中医药大学第一附属医院
	75	J41010500030012	首乌降压胶囊	胶囊剂	0.4g*50粒/瓶	10	33.43元/瓶	河南中医药大学第一附属医院
	76	J41010500030108	消脂护肝胶囊	胶囊剂	0.33g*50粒/瓶	10	29.89元/瓶	河南中医药大学第一附属医院
	77	J41010500030026	通便合剂	合剂	100ml/瓶	10	33.30元/瓶	河南中医药大学第一附属医院
	78	J41010500030140	安度更年丸	丸剂	9g*10袋/盒	10	32.16元/盒	河南中医药大学第一附属医院
	79	J41010500030030	退黄合剂	合剂	100ml/瓶	10	27.62元/瓶	河南中医药大学第一附属医院

地区	序号	编码	制剂名称	剂型	规格	首自付比例 (%)	医保支付限额	医疗机构名称
郑州	80	J41010500030104	清咽消梅合剂	合剂	100ml/瓶	10	25.20元/瓶	河南中医药大学第一附属医院
	81	J41010500030061	肾必宁颗粒	颗粒剂	10g*6袋/盒	10	35.73元/盒	河南中医药大学第一附属医院
	82	J41010500030076	皮炎净胶囊	胶囊剂	0.33g*50粒/瓶	10	41.94元/瓶	河南中医药大学第一附属医院
	83	J41010500030028	通气聪耳丸	丸剂	9g*10袋/盒	10	39.55元/盒	河南中医药大学第一附属医院
	84	J41010500030089	熄风定颤丸	丸剂	6g*10袋/盒	10	34.32元/盒	河南中医药大学第一附属医院
	85	J41010500030120	柴胡乳痛消口服液	口服液	10ml*10支/盒	10	65.45元/盒	河南中医药大学第一附属医院
	86	J41010500030032	过敏散	散剂	50g/盒	10	12.17元/瓶	河南中医药大学第一附属医院
	87	J41010500030008	麻杏芍龙合剂	合剂	100ml/瓶	10	26.34元/瓶	河南中医药大学第一附属医院
	88	J41010500030110	消炎止痛洗剂	洗剂	250ml/瓶	10	16.49元/瓶	河南中医药大学第一附属医院
	89	J41010500030133	愈痢丸	丸剂	6g*10袋/盒	10	51.78元/盒	河南中医药大学第一附属医院
	90	J41010500030129	抗糖胶囊	胶囊剂	0.35g*50粒/瓶	10	25.25元/瓶	河南中医药大学第一附属医院
	91	J41010500030157	哮喘平散	散剂	150g/袋	10	64.12元/袋	河南中医药大学第一附属医院
	92	J41010500030135	心复康胶囊	胶囊剂	0.37g*50粒/瓶	10	94.81元/瓶	河南中医药大学第一附属医院
	93	J41010500030113	活血助孕丸	丸剂(水丸)	6g*10袋/盒	10	28.96元/盒	河南中医药大学第一附属医院
	94	J41010500030106	润肠通便丸	丸剂	6g*10袋/盒	10	32.14元/盒	河南中医药大学第一附属医院
	95	J41010500030044	补肺益气颗粒	颗粒剂	9g/袋	10	58.58元/盒	河南中医药大学第一附属医院
	96	J41010500030155	地黄食管通口服液	口服液	10ml*10支/盒	10	71.25元/盒	河南中医药大学第一附属医院
	97	J41010500030098	清热退翳丸	丸剂	5g*10袋/盒	10	31.96元/盒	河南中医药大学第一附属医院
	98	J41010500030095	清肺颗粒	颗粒剂	3g/袋	10	10.12元/袋	河南中医药大学第一附属医院
	99	J41010500030057	胃胀舒合剂	合剂	100ml/瓶	10	21.88元/瓶	河南中医药大学第一附属医院
	100	J41010500030183	中风星萎通腑胶囊	胶囊剂	0.37g*50粒/瓶	10	31.80元/瓶	河南中医药大学第一附属医院
	101	J41010500030031	退热合剂	合剂	100ml/瓶	10	22.17元/瓶	河南中医药大学第一附属医院
	102	J41010500030171	养心口服液	口服液	10ml*6支/盒	10	51.04元/盒	河南中医药大学第一附属医院
	103	J41010500030179	二花液	搽剂	20ml/瓶	10	45.06元/盒	河南中医药大学第一附属医院
	104	J41010500030020	通脉舒络胶囊	胶囊剂	0.40g*50粒/瓶	10	59.40元/瓶	河南中医药大学第一附属医院
	105	J41010500030148	复肾降浊胶囊	胶囊剂	0.41g*50粒/瓶	10	30.32元/瓶	河南中医药大学第一附属医院
	106	J41010500030070	益肾生精胶囊	胶囊剂	0.33g*50粒/瓶	10	30.60元/瓶	河南中医药大学第一附属医院
	107	J41010500030181	中风龟龄熄风胶囊	胶囊剂	0.41g*50粒/瓶	10	73.45元/瓶	河南中医药大学第一附属医院

地区	序号	编码	制剂名称	剂型	规格	首自付比例 (%)	医保支付限额	医疗机构名称
郑州	108	J41010500030146	夏连抑幽胶囊	胶囊剂	0.35g*50粒/瓶	10	38.23元/瓶	河南中医药大学第一附属医院
	109	J41010500030037	豆根食管通口服液	口服液	10ml*10支/盒	10	91.72元/盒	河南中医药大学第一附属医院
	110	J41010500030062	肝炎康丸	丸剂	6g*10袋/盒	10	29.39元/盒	河南中医药大学第一附属医院
	111	J41010500030023	通胞消瘿合剂	合剂	100ml/瓶	10	41.49元/瓶	河南中医药大学第一附属医院
	112	J41010500030167	加味泻白颗粒	颗粒剂	3g/袋	10	12.17元/袋	河南中医药大学第一附属医院
	113	J41010500030136	尿感颗粒	颗粒剂	10g*6袋/盒	10	97.88元/盒	河南中医药大学第一附属医院
	114	J41010500030022	通胞调经合剂	合剂	100ml/瓶	10	51.70元/瓶	河南中医药大学第一附属医院
	115	J41010500030060	肾衰灌肠液	灌肠剂	100ml/瓶	10	24.46元/瓶	河南中医药大学第一附属医院
	116	J41010500030116	止咳润肺颗粒	颗粒剂	3g/袋	10	13.09元/袋	河南中医药大学第一附属医院
	117	J41010500030058	胃痛宁合剂	合剂	100ml/瓶	10	34.00元/瓶	河南中医药大学第一附属医院
	118	J41010500030094	清胆颗粒	颗粒剂	4g*10袋/盒	10	69.50元/盒	河南中医药大学第一附属医院
	119	J41010500030182	中风皂贝化痰胶囊	胶囊剂	0.4g*50粒/瓶	10	57.27元/瓶	河南中医药大学第一附属医院
	120	J41010500030081	痔瘘洗剂	洗剂	250ml/瓶	10	56.69元/瓶	河南中医药大学第一附属医院
	121	J41010500030025	通络解语丸	丸剂	5g*10袋/盒	10	56.68元/盒	河南中医药大学第一附属医院
	122	J41010500030049	葶苈颗粒	颗粒剂	3g/袋	10	19.87元/袋	河南中医药大学第一附属医院
	123	J41010500030180	乳癖安合剂	合剂	100ml/瓶	10	90.94元/瓶	河南中医药大学第一附属医院
	124	J41010500030186	三甲开胃颗粒	颗粒剂	3g/袋	10	34.37元/袋	河南中医药大学第一附属医院
	125	J41010500030009	鱼花糖浆	糖浆剂	100ml/瓶	10	50.15元/瓶	河南中医药大学第一附属医院
	126	J41010500030035	软肝丸	丸剂	6g*10袋/盒	10	210.17元/盒	河南中医药大学第一附属医院
	127	J41010500030024	通胞化痞灌肠剂	灌肠剂	100ml/瓶	10	68.13元/瓶	河南中医药大学第一附属医院
	128	J41010500030010	骨刺宁膏	膏剂	10g/贴	10	20.65元/贴	河南中医药大学第一附属医院
	129	J41010500030056	腰痛消胶囊	胶囊剂	0.40g*50粒/瓶	10	48.31元/瓶	河南中医药大学第一附属医院
	130	J41010500030176	伤痛宁膏	膏剂	10g/贴	10	18.77元/贴	河南中医药大学第一附属医院
	131	J41010500030055	腰突消痛定胶囊	胶囊剂	0.45g*50粒/瓶	10	61.08元/瓶	河南中医药大学第一附属医院
	132	J41010500030014	颈康胶囊	胶囊剂	0.27g*50粒/瓶	10	19.30元/瓶	河南中医药大学第一附属医院

药学部制剂室

2022.10

## • 处方点评及分析 •

### 2022 年第 3 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 年第三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，不合理处方 163 张，门诊中成药处方 450 张，不合理处方 232 张，门诊抗菌药物处方 300 张，不合理处方 144 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：**我院第三季度不合理处方占比 51%，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

我院第三季度共抽取门诊处方 1050 张其中门诊西药处方 300 张，不合理处方 163 张，门诊中成药处方 450 张，不合理处方 232 张，门诊抗菌药物处方 300 张，不合理处方 144 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	163	54%	0	163	0
门诊中成药处方	450	232	52%	0	232	0
门诊抗菌药物处方	300	144	48%	0	144	0

#### （二）存在问题频率分布

我院第三季度共抽取 1050 张处方，发现存在问题 654 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	135	66.8%
	2-2, 遴选的药品不适宜的	8	4.0%
	2-3, 药品剂型或给药途径不适宜的	1	0.5%
	2-5, 用法、用量不适宜的	53	26.2%
	2-6, 联合用药不适宜的	2	1.0%

	2-8, 有配伍禁忌或者不良相互作用的	3	1.5%
门诊西药处方 汇总		202	100.0%
门诊中成药处方	1-10, 开具处方未写临床诊断或临床诊断书写不全	1	0.4%
	2-1, 适应证不适宜的	172	62.3%
	2-2, 遴选的药品不适宜的	11	4.0%
	2-3, 药品剂型或给药途径不适宜的	3	1.1%
	2-5, 用法、用量不适宜的	87	31.5%
	2-6, 联合用药不适宜的	1	0.4%
	2-8, 有配伍禁忌或者不良相互作用的	1	0.4%
门诊中成药处方 汇总		276	100.0%
门诊抗菌药物处方	2-1, 适应证不适宜的	123	69.9%
	2-2, 遴选的药品不适宜的	2	1.1%
	2-3, 药品剂型或给药途径不适宜的	2	1.1%
	2-5, 用法、用量不适宜的	49	27.8%
门诊抗菌药物处方 汇总		176	100.0%

### 三、西药处方结果及不合理情况分布分析

根据以上数据, 我院第三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 539 张, 占总处方的 51%, 均为用药不适宜处方。本季度不合理处方中共发现存在问题 654 例次, 通过统计计算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”问题, 分别占不合理处方存在问题的 66.8%、62.3%和 69.9%。

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: 诊断上呼吸道感染, 处方开具赖氨葡锌颗粒; 诊断幽门螺杆菌感染, 处方开具健胃消食口服液; 如诊断肠痉挛、腹痛, 处方开具小儿豉翘清热颗粒, 该药主要用于小儿风热感冒挟滞证者; 诊断女性不孕症, 处方开具注射用克林霉素磷酸酯; (2) 用法、用量不适宜的: 对乙酰氨基酚混悬滴剂用于退热治疗, 处方剂量给予 1.5g, 每日 1 次, 单次剂量明显偏大, 说明书成人剂量为每次 0.25g, 每 4-6 小时重复给药一次。该处方开具单次剂量过大, 易增加患者发生药物不良反应的风险; 甘精胰岛素注射液用于治疗糖尿病, 处方给予每次 450IU, 每日 1 次, 超说明书中规定给药剂量, 该药为高危药品 C 级, 给药频次过大, 易增加患者低血糖昏迷的风险。在门诊发药过程中, 需要药师询问患者既往用药史, 也需要患者再次向医生确认用法, 增加了医生和药师的工作量, 更是增加患者用药风险; 酪酸梭菌活菌片用于治疗消化不良, 处方开具每次 0.35g, 每日 2 次。处方给予单次剂量过小, 应开具每次 0.7g, 每日 2 次。给药剂量不足, 不仅不能有效治愈疾病, 患者长期服用也会增加用药安全隐患; (3) 遴选药品不适宜: 如诊断肥胖症、肝损伤、甲状腺功能减退症, 处方开具奥利司他胶囊、吡格列酮二甲双胍片, 奥利司他胶囊可用于器质性肥胖患者, 但甲状腺功能减退时禁用, 二甲双胍可引起肝功能异常, 肝损伤患者应明确其肝损伤级别后, 考虑是否选用该药, 该药不应为该患者的首选治疗药物。

结合我院实际分析造成以上问题的原因, 既有我院软件系统的不完善和也有我院对处方

点评结果反馈的重视度不够。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，需要医疗与药学共同努力。

### 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3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1410张门诊处方，进行分析与评价。现将我院2022年第3季度门诊中药饮片处方评价分析结果报告如下。

### 1、2022年第3季度中药饮片处方用药情况

2022年第3季度共抽取中药饮片处方1410张；平均每张处方金额461.62元；平均每张处方用药品种数13.9味（2022年2季度为12味），不合理处方占比77.65%（比2022年2季度的73.3%略微增高）。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69.04%。
- 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88.49%。
- 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4.93%。
- 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0.09%。
- ⑤ 适应症不适宜的；占比不合理处方总数的3.38%。
- ⑥ 遴选的药品不适宜的；占比不合理处方总数的0.27%。

- ⑦ 药品剂型或给药途径不适宜的；占比不合理处方总数的3.01%。
- ⑧ 用法、用量不适宜的；占比不合理处方总数的12.15%。
- ⑨ 有配伍禁忌或者不良相互作用的；占比不合理处方总数的0.55%。

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。

表1 2022年第3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	756	69.04%	53.62%
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	969	88.49%	68.72%
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	54	4.93%	3.83%
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。	1	0.09%	0.07%
不适宜处方	适应症不适宜的	37	3.38%	2.62%
不适宜处方	遴选的药品不适宜的	3	0.27%	0.21%
不适宜处方	药品剂型或给药途径不适宜的	33	3.01%	2.34%
不适宜处方	用法、用量不适宜的	133	12.15%	9.43%
不适宜处方	有配伍禁忌或者不良相互作用的	6	0.55%	0.43%

表2 2022年第3季度各临床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(%)
便民门诊	12	12	100%	0.85%
传统疗法科	2	2	100%	0.14%
儿科 PICU 门诊	19	14	74%	0.99%
儿科八区门诊	3	2	67%	0.14%
儿科传统疗法门诊	3	3	100%	0.21%
儿科二区门诊	57	45	79%	3.19%
儿科发热门诊	2	2	100%	0.14%
儿科方便门诊	3	3	100%	0.21%
儿科六区门诊	28	23	82%	1.63%
儿科门诊	72	55	76%	3.90%
儿科七区门诊	25	18	72%	1.28%

儿科三区门诊	30	24	80%	1.70%
儿科五区门诊	52	46	88%	3.26%
儿科一区门诊	31	26	84%	1.84%
儿童保健科	3	2	67%	0.14%
耳鼻喉科门诊	20	16	80%	1.13%
风湿病科门诊	21	19	90%	1.35%
妇产科门诊	83	73	88%	5.18%
肛肠病诊疗中心门诊	5	3	60%	0.21%
高血压专病门诊	1	1	100%	0.07%
骨伤二区门诊	1	1	100%	0.07%
骨伤一区门诊	5	5	100%	0.35%
国疗部儿科分部（人民路）	8	6	75%	0.43%
国疗部国医堂分部（人民路）	8	7	88%	0.50%
国疗部龙子湖分部（龙子湖）	6	6	100%	0.43%
国医堂门诊	134	110	82%	7.80%
呼吸科门诊	95	79	83%	5.60%
急诊儿科门诊	7	6	86%	0.43%
金水东路门诊	14	12	86%	0.85%
康复科门诊	2	1	50%	0.07%
口腔科门诊	1	1	100%	0.07%
老年病科门诊	13	9	69%	0.64%
临床心理科门诊	5	4	80%	0.28%
龙子湖儿科门诊	1	1	100%	0.07%
龙子湖风湿科门诊	1	1	100%	0.07%
龙子湖妇产科门诊	2	1	50%	0.07%
龙子湖骨伤科二区门诊	1	1	100%	0.07%
龙子湖国际过敏性疾病诊疗中心门诊	8	8	100%	0.57%
龙子湖国医堂	7	6	86%	0.43%
龙子湖脾胃肝胆科门诊	2	1	50%	0.07%
龙子湖乳腺外科门诊	1	1	100%	0.07%
龙子湖心血管二区门诊	1	1	100%	0.07%
龙子湖中医内科门诊	7	7	100%	0.50%
龙子湖中医特色疗法中心门诊	1	1	100%	0.07%
龙子湖中医外科门诊	4	4	100%	0.28%
泌尿外科一区门诊	1	1	100%	0.07%
男科门诊	22	19	86%	1.35%
脑病门诊	86	78	91%	5.53%
内分泌科二门诊	26	20	77%	1.42%

## 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。

## • 不良反应 •

# 我院 2022 年第 3 季度不良反应报告及分析

临床药学室 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 3 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，性别以女性患者居多，年龄以 41 岁~65 岁中老年患者居多，其次是 65 岁以上患者，给药途径以口服给药和静脉滴注给药为主，而这些不良反应的临床表现以消化系统、皮肤及其附件、心血管系统、神经系统损害居多。**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 7-9 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 3 季度的 ADE/ADR 报告共 84 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 84 例 ADE/ADR 报告中，其中男 34 例、女 50 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	1	2	6	12	13	34	40.48



女	1	3	15	21	12	50	59.52
合计	2	5	21	31	25	84	100
构成比(%)	2.38	5.95	25.00	36.90	29.76	100	

## 2.2 ADE/ADR 严重程度分布

84 例不良反应报告中，1 例延长住院时间，属于严重不良反应，83 例 ADE/ADR 报告为一般类型，无死亡的病例。

## 2.3 药物种类及分布

84 例 ADE/ADR 共涉及 76 种药物 89 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
舒血宁注射液	3	硫酸氢氯吡格雷片	1
注射用拉氧头孢钠	3	铝碳酸镁咀嚼片	1
百乐眠胶囊	2	马来酸曲美布汀片	1
斑蝥酸钠维生素 B6 注射液	2	芪胶升白胶囊	1
多索茶碱注射液	2	羟苯磺酸钙胶囊	1
昆仙胶囊	2	沙格列汀二甲双胍缓释片	1
利妥昔单抗注射液	2	沙库巴曲缬沙坦钠片	1
盐酸莫西沙星氯化钠注射液	2	肾康注射液	1
伊曲康唑分散片	2	肾衰宁颗粒	1
注射用甲泼尼龙琥珀酸钠	2	升血小板胶囊	1
左氧氟沙星氯化钠注射液	2	生血宁片	1
阿立哌唑口崩片	1	舒眠胶囊	1
阿托伐他汀钙片	1	谷维素片	1
胞磷胆碱钠胶囊	1	疏血通注射液	1
胞磷胆碱钠注射液	1	替比夫定片	1
苯磺酸氨氯地平片	1	替格瑞洛片	1
吡非尼酮胶囊	1	甜梦口服液	1
参麦注射液	1	通络开痹片	1
草酸艾司西酞普兰片	1	香丹注射液	1
奥氮平片	1	香菊胶囊	1
川芎清脑颗粒	1	鼻渊通窍颗粒	1
醋酸泼尼松片	1	通窍鼻炎胶囊	1
丹参注射液	1	消痛贴膏	1
丹红注射液	1	硝苯地平缓释片	1
低分子量肝素钙注射液	1	小金胶囊	1
多巴丝肼片	1	心脉隆注射液	1
芬太尼透皮贴剂	1	盐酸贝尼地平片	1
氟哌噻吨美利曲辛片	1	盐酸多塞平片	1
复方 $\alpha$ -酮酸片	1	盐酸二甲双胍缓释片	1
复方甘草酸苷片	1	盐酸克林霉素注射液	1
复方甲氧那明胶囊	1	盐酸莫西沙星片	1

肝素钠注射液	1	注射用阿奇霉素	1
冠心宁注射液	1	注射用环磷酰胺	1
甲磺酸仑伐替尼胶囊	1	注射用曲克芦丁	1
甲巯咪唑片	1	香丹注射液	1
解郁丸	1	注射用头孢呋辛钠	1
卡格列净片	1	注射用头孢硫脒	1
硫酸羟氯喹片	1	注射用头孢曲松钠	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 (%)
口服给药	46	54.76
静脉滴注	33	39.29
泵内注射	2	2.38
皮下注射	1	1.19
局部给药	1	1.19
外用	1	1.19
合计	84	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	皮疹、瘙痒、面部潮红、皮肤红肿、丘疹	27	20.93
消化系统损害	恶心、呕吐、腹泻、胃不适、腹痛、腹胀、转氨酶升高、腹部不适、反酸、食欲下降、食欲异常、胃肠道反应、胃胀	38	29.46
神经系统损害	头晕、头痛、嗜睡、困倦、头部不适、精神亢奋、头晕眼花、运动障碍	13	10.08
局部损害	舌麻木、咽喉痛、注射部位疼痛、腹部红肿疼痛、口腔溃疡、嘴角红裂、口干、输液部位发胀、局部麻木	11	8.53
全身损害	发热、乏力、全身不适、	7	5.43
呼吸系统损害	呼吸困难、气短	6	4.65
心血管系统损害	心慌、胸闷、血压升高、血压降低	13	10.08
血液系统损害	牙龈出血、黑便	3	2.33
其他损害	低血糖、大汗淋漓、视物模糊、脱发、下肢水肿、肌痛、水肿、产后泌乳减少、月经延迟、多汗	11	8.53
合计		129	100

### 3 结论

根据统计结果 84 例 ADE/ADR 报告中 83 例为一般类型，1 例为严重类型。本季度发生 ADE/ADR 患者性别以女性患者居多，年龄以 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，主要为口服给药和静脉滴注给药，而这些不良反应的临床表现以消化系统损害、皮肤及其附件损害、心血管系统损害、神经系统损害居多。

## • 基因检测 •

# 我院 2022 年第 3 季度基因检测和血药浓度监测报告

张辉 临床药理室

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 7 月至 2022 年 9 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)	16	35	88
	CYP2C9&VKORC1(华法林)	49	49	49
	CYP2C19(氯吡格雷)	40	61	88
	ALDH2(酒精)	33	33	33
<b>基因检测 汇总</b>		16	38	88
血药浓度监测	卡马西平(CBZ)	8	26	47
	地高辛(Digoxin)	44	68	88
	丙戊酸(VPA)	1	19	80
<b>血药浓度监测 汇总</b>		<b>0.7</b>	<b>22</b>	<b>88</b>

由上表 3 表可知，叶酸基因检测的患者平均年龄为 35 岁，氯吡格雷基因检测患者平均年龄为 61 岁。血药浓度监测中，丙戊酸患者平均年龄为 19 岁，地高辛患者平均年龄为 68 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)	65	32	97
	MTHFR(叶酸)	196	658	854
	CYP2C9&VKORC1(华法林)	0	2	2
	ALDH2(酒精)	0	1	1
<b>基因检测 汇总</b>		261	693	954
血药浓度监测	丙戊酸(VPA)	109	45	154
	地高辛(Digoxin)	6	3	9
	卡马西平(CBZ)	2	1	3
<b>血药浓度监测 汇总</b>		<b>117</b>	<b>49</b>	<b>166</b>
<b>总计</b>		<b>378</b>	<b>742</b>	<b>1120</b>

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)	45	46.39%	40	41.24%	12	12.37%
	MTHFR(叶酸)	124	14.52%	406	47.54%	324	37.94%
	CYP2C9&VKORC1(华法林)	1	50.00%	0	0.00%	1	50.00%
	ALDH2(酒精)	0	0.00%	1	100.00%	0	0.00%
<b>基因检测 汇总</b>		170	17.82%	447	46.86%	337	35.32%
血药浓度监测	丙戊酸(VPA)	13	8.44%	101	65.58%	40	25.97%
	地高辛(Digoxin)	2	22.22%	6	66.67%	1	11.11%

	卡马西平(CBZ)	1	33.33%	2	66.67%	0	0.00%
血药浓度监测 汇总		16	9.64%	109	65.66%	41	24.70%
总计		186	16.61%	556	49.64%	378	33.75%

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 65.58%，地高辛的血药浓度在合理范围的仅 66.67%。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)	83	14	97
	MTHFR(叶酸)	92	762	854
	CYP2C9&VKORC1(华法林)	2	0	2
	ALDH2(酒精)	0	1	1
基因检测 汇总		177	777	954
血药浓度监测	丙戊酸(VPA)	30	124	154
	地高辛(Digoxin)	7	2	9
	卡马西平(CBZ)	1	2	3
血药浓度监测 汇总		38	128	166
总计		215	905	1120

有表 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	1	0	96	97
	MTHFR(叶酸)	0	687	15	152	854
	CYP2C9&VKORC1(华法林)	0	0	0	2	2
	ALDH2(酒精)	0	0	1	0	1
基因检测 汇总		0	688	16	250	954
血药浓度监测	丙戊酸(VPA)	2	95	0	57	154
	地高辛(Digoxin)	0	1	0	8	9
	卡马西平(CBZ)	0	1	0	2	3
血药浓度监测 汇总		2	97	0	67	166
总计		2	785	16	317	1120

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	52
	心血管内科二病区	22

	脑病科一病区	12
	心血管内科四病区	4
	脑病科三病区	2
	脑病科五病区	2
	康复科病区	1
	康复科二病区	1
	脑病门诊	1
<b>MTHFR(叶酸)</b>	妇产科门诊	336
	生殖医学科一区门诊	264
	脑病科二病区	124
	普罗旺世妇科门诊	23
	本院体检中心	15
	国医堂门诊	14
	生殖医学科二区门诊	13
	生殖医学门诊	12
	妇产科一区	11
	金水东路门诊	10
	龙子湖妇产科门诊	8
	妇产科三区	7
	生殖医学科一病区	4
	生殖医学科二病区	3
	内分泌科门诊	2
	心血管内科三病区	1
	普外科门诊	1
	针灸科疼痛门诊	1
	血液肿瘤科门诊	1
	妇产科二区	1
	治未病健康管理中心	1
	风湿病科病区	1
	脑病门诊	1
<b>丙戊酸(VPA)</b>	儿科三区门诊	46
	儿科七区门诊	28
	神经外科病区	11
	康复科病区	10
	儿科七病区	9
	儿科方便门诊	9
	脑病科三病区	6
	脑病门诊	5
	脑病科二病区	5
	脑病科一病区	4
	儿科 PICU 门诊	3
	康复科二病区	3
	儿科三病区	2
	急诊儿科门诊	2
	留观三病区	1
	PICU 病区	1
	留观二病区(儿童)	1

	国疗部儿科分部（人民路）	1
	神经外科门诊	1
	介入科	1
	心血管三区门诊	1
	重症医学科病区	1
	普外科一病区	1
	风湿病科病区	1
	便民门诊	1
地高辛(Digoxin)	心血管内科二病区	5
	脑病科一病区	2
	心血管三区门诊	1
	康复科病区	1
卡马西平(CBZ)	脑病科一病区	1
	康复科二病区	1
	中原路门诊	1
CYP2C9&VKORC1(华法林)	心血管内科一病区	2
ALDH2(酒精)	本院体检中心	1
总计		1120

由表 8 可知，主要科室分布情况，叶酸主要有妇产科门诊、生殖医学科一区门诊和脑病科二病区等；丙戊酸主要患者为儿科三区门诊、儿科七区门诊和神经外科病区等。

### 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	34
	急性冠脉综合征	9
	脑梗死	7
	不稳定型心绞痛	5
	中风病	5
	CYP2C19(氯吡格雷) 汇总	
MTHFR(叶酸)	健康查体	178
	女性不孕症	92
	不良孕产个人史	84
	妊娠状态	76
	脑梗死	37
	MTHFR(叶酸) 汇总	
丙戊酸(VPA)	癫痫	76
	痫病	7
	脑电图检查	7
	咨询	6
	脑外伤	4
	手术后颅骨缺失	4
	脑出血术后状态	4
丙戊酸(VPA) 汇总		108
地高辛(Digoxin)	冠状动脉粥样硬化性心脏病	3



	其他脑梗死	1
	心衰	1
	脑梗死	1
	心房颤动[心房纤颤]	1
	头晕	1
	心房纤颤和扑动	1
地高辛(Digoxin) 汇总		9
卡马西平(CBZ)	癫痫	1
	脑出血	1
	短暂性脑缺血发作	1
卡马西平(CBZ) 汇总		3
CYP2C9&VKORC1(华法林)	风湿性心脏病	2
CYP2C9&VKORC1(华法林) 汇总		2
ALDH2(酒精)		1
ALDH2(酒精) 汇总		1
总计		650

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健康查体、女性不孕症和不良孕产个人史等；丙戊酸为癫痫等；地高辛主要是冠状动脉粥样硬化性心脏病等。

#### 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，该项目检测的主要是孕龄妇女，主要诊断多见健康查体、女性不孕症和不良孕产个人史等。

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 3 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 2022 年第 3 季度细菌流行与临床分离菌的耐药率，用 WHONET2022 软件对我院 2022 年第 3 季度（2022.7.1-9.30）临床非重复分离菌株的鉴定和药敏结果进行分析（按 CLSI2022 版判断结果），结果汇总如下。

#### 一、菌株分布

2022 年第 3 季度分离非重复菌株（排除同一患者重复菌株，以下同）共 930 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	581	62.5
革兰阳性菌	202	21.7
真菌	147	15.8
合计	930	100

表 2 783 株细菌的分布

细菌	菌株数量	构成比(%)
肺炎克雷伯菌	136	17.4
大肠埃希菌	101	12.9
铜绿假单胞菌	95	12.1
鲍曼不动杆菌	54	6.9
金黄色葡萄球菌	46	5.9
屎肠球菌	34	4.3
嗜麦芽窄食单胞菌	32	4.1
粪肠球菌	30	3.8
阴沟肠杆菌	26	3.3

表皮葡萄球菌	19	2.4
粘质沙雷菌	18	2.3
产气克雷伯菌	10	1.3
奇异变形杆菌	10	1.3
其他	172	22
合计	783	100

表 3 147 株真菌的分布

细菌	菌株数量	构成比(%)
念珠菌属	54	36.7
白色念珠菌	30	20.4
热带念珠菌	17	11.6
光滑念珠菌	12	8.2
烟曲霉	10	6.8
曲霉属	10	6.8
克柔念珠菌	8	5.4
近光滑念珠菌	3	2
新型隐球菌	1	0.7
其他	2	1.4
合计	147	100

表 4 930 株菌在各类标本中的分布

标本类型	菌株数量	构成比(%)
下呼吸道	425	45.7
尿液	271	29.1
血液	88	9.5
脓液	58	6.2
分泌物	41	4.4
引流液	12	1.3
其他无菌体液	15	1.6
前列腺液	8	0.9
粪便	5	0.5
组织	4	0.4
导管	2	0.2
脑脊液	1	0.1
合计	930	100

## 二、主要多重耐药菌的检出率

2022 年第 3 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 (%)

多重耐药菌名称	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)	52	29	55.8
耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 (MRSA)	46	17	37.0
耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌 <sup>1</sup> (CRE)	365	37	10.1
耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌 <sup>2</sup> (CRAB)	54	33	61.1

耐碳青霉烯类铜绿假单胞菌 <sup>2</sup> (CRPA)	95	30	31.6
耐万古霉素肠球菌 (VRE)	70	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。

表6 耐碳青霉烯肠杆菌科细菌 (CRE) 检出详情 (n=37)

分离株名称	菌株 (株)	比例 (%)
肺炎克雷伯菌	30	81.1
大肠埃希菌	3	8.1
雷氏普罗威登斯菌	2	5.4
摩根摩根菌	1	2.7
普通变形杆菌	1	2.7

### 三、主要致病菌对常用抗菌药物的耐药率

2022年第3季度常见革兰阴性菌对常见抗菌药物的耐药率见表7。

2022年第3季度常见革兰阳性菌对常见抗菌药物的耐药率见表8。

表7 革兰阴性菌对抗菌药物耐药率 (%)

抗菌药物	肺炎克雷伯菌 (136株)	大肠埃希菌 (101株)	铜绿假单胞菌 (95株)	鲍曼不动杆菌 (54株)	嗜麦芽窄食单胞菌 (32株)
氨苄西林	R	82.2	R	R	R
哌拉西林	41.3	67.7	24.4	60.8	R
阿莫西林/克拉维酸	31.0	10.9	R	R	R
氨苄西林/舒巴坦	43.4	30.7	R	57.4	R
哌拉西林/他唑巴坦	24.2	4.0	19.6	59.3	R
头孢唑啉	37.5	43.6	R	R	R
头孢他啶	31.0	13.9	22.0	61.1	63.3
头孢噻肟	35.7	44.6	R	59.3	R
头孢吡肟	32.6	37.6	26.4	59.3	-
氨曲南	31.0	29.7	31.5	R	R
亚胺培南	22.0	3.0	29.3	61.1	R
美洛培南	21.1	3.0	21.7	61.1	R
阿米卡星	17.1	2.0	13.0	50.0	R
庆大霉素	34.9	33.7	17.6	57.4	R
环丙沙星	32.6	57.4	21.7	57.4	-
左氧氟沙星	28.7	58.4	24.2	57.4	9.7
复方新诺明	42.6	57.4	R	25.0	6.5
粘菌素	0.8	0.0	1.1	2.0	-
四环素	46.3	62.5	R	N	R
替加环素	0.0	0.0	-	N	-

表 8 革兰阳性菌对抗菌药物耐药率 (%)

抗菌药物	金黄色葡萄球菌(46 株)	凝固酶阴性葡萄球菌(52 株)	屎肠球菌(34 株)	粪肠球菌(30 株)
青霉素	95.5	95.8	14.7	3.3
氨苄西林	-	-	85.3	10.0
苯唑西林	40.9	60.4	-	-
头孢西丁	40.9	-※	R	R
阿米卡星	2.9	0.0	R	R
庆大霉素	20.5	43.8	R	R
利福平	0.0	10.4	N	N
环丙沙星	14.0	60.4	N	N
左氧氟沙星	11.1	63.6	N	N
复方新诺明	13.6	47.9	R	R
克林霉素	53.7	39.1	R	R
红霉素	68.2	87.2	77.8	77.3
万古霉素	0.0	0.0	0	0
替考拉宁	0.0	4.2	0	0
利奈唑胺	0.0	0.0	0.0	3.3
四环素	18.2	25.0	46.7	74.1

备注：“-”：CLSI 无相应折点（解释标准）；“R”该菌对该抗菌药物天然耐药；“N”测试数据不足；※：头孢西丁对凝固酶阴性葡萄球菌无 MIC 法折点。

## • 药 学 论 坛 •

### 临床药师针对小剂量甲氨蝶呤药品不良事件的分析报告

临床药理学室 赵娅

甲氨蝶呤（Methotrexate, MTX）是一种抗叶酸的广谱抗肿瘤药，通过影响细胞代谢的不同阶段抑制 T 细胞的增殖，也被用于防治自身免疫性疾病<sup>[1,2]</sup>。甲氨蝶呤的药物不良反应(Adverse drug reactions, ADR)常发生在给药剂量大于 500mg/m<sup>2</sup>，一般认为低剂量（≤50mg/m<sup>2</sup>）给药时很少有不良反应发生<sup>[3]</sup>，尤其是短期的使用。而在临床的使用过程中发现有短期小剂量使用甲氨蝶呤即引起严重不良反应的病例，且预后较差。现查阅文献对小剂量甲氨蝶呤使用过程中出现的不良反应进行汇总分析为临床用药提供参考。

#### 1. 资料与方法

## 1.1 资料来源

检索 CNKI 中国期刊全文数据库、维普中文科技期刊文献数据库、万方数字化期刊全文数据库、pubmed、Cochrane Library、Embase、Web of Science。中文检索式以“甲氨蝶呤”或“MTX”为主题词、再以“不良反应”OR“副作用”。英文检索词为“Methotrexate”AND“MTX”为主题词，再以“side effects”OR“adverse reactions”OR“adverse events”检索英文文献，筛选小剂量甲氨蝶呤发生不良反应/事件的个案报道。阅读原文，剔除重复报道及分析类报道，得到符合条件的文献报道 76 篇，共计 93 例个案报道，其中国外病例 74 例，国内病例 19 例。

## 1.2 统计方法

对纳入文献的信息进行提取录入 EXCEL 表，设定主要提取字段：文献的发表年代，发生不良反应患者的年龄，性别，个人药物食物过敏史，原患疾病，伴发疾病，联合用药，用药剂量，疗程及 ADR 临床表现、发生时间、转归时间、严重程度、处理与转归等，应用 SPSS22.0 对以上提取的数据进行统计分析。

## 2.结果

### 2.1 ADR 患者的年龄与性别分布

93 例 ADR 的个案报道病例中，男性 28 例（30.11%），女性 63 例（67.74%），2 例（2.15%）未注明性别，男女比例为 1:2.25。发生不良反应的平均年龄为  $55.3 \pm 18.1$  岁，其中最小者为 8 岁，最大者为 83 岁。按照世界卫生组织的标准将年龄分组，年龄分布见表 1，其中  $>60$  岁所占比例最高（45 例，48.39%）。

表 1 患者的年龄与性别分布  
Tab1.The distribution of sexes and ages in patients

年龄	男性		女性		未注明		合计	
	例数	构成比/%	例数	构成比/%	例数	构成比/%	例数	构成比/%
<18	0	0	4	4.30	0	0	4	4.30
18-44	1	1.07	20	21.51	0	0	21	22.58
45-60	8	8.60	12	12.90	3	3.23	23	24.73
>60	18	19.35	27	29.03	0	0	45	48.39
合计	27	29.03	63	67.74	3	3.23	93	100

### 2.2 ADR 患者的原患疾病分布

小剂量 MTX 原患疾病涉及种类较多，按照国际疾病分类标准编码 ICD-10 对疾病进行分类汇总，具体的疾病分布及构成比见表 1。甲氨蝶呤的适应症是广

谱抗肿瘤药，可单独使用或与其它化疗药物联合使用，还可用于银屑病化疗。93 例个案报道中共涉及疾病 99 例次，类风湿性关节炎 50 例（50.51%），银屑病 24 例（24.24%），异位妊娠 6 例（6.06%），系统性红斑狼疮 4 例（4.04%）。其中马丽等<sup>[4]</sup>报道的小剂量甲氨蝶呤致严重不良反应患者的适应症为硬皮病合并类风湿性关节炎；而满珊珊等报道<sup>[5]</sup>的老年患者短期服用小剂量甲氨蝶呤致严重不良反应中患者的适应症为类风湿性关节炎合并干燥综合征合并弥漫性肺间质纤维化；Koki Abe<sup>[6]</sup>和 Mallory B Shiver MD<sup>[7]</sup>分别报道了 1 例类风湿性关节炎合并银屑病的案例；Debra M Jih<sup>[8]</sup>报道了一例类风湿性关节炎合并皮肤结节病的案例。

表 2.ADR 患者的原患疾病分类\*  
Tab2. Distribution of primary diseases in ADR cases

原发疾病	病例数	构成比/%
类风湿性关节炎	50	50.51
银屑病	24	24.24
异位妊娠	6	6.06
系统性红斑狼疮	4	4.04
干燥综合征	2	2.02
其他关节炎	2	2.02
类风湿性弥漫性肺间质纤维化	1	1.01
皮肤结节病	1	1.01
全身性硬皮病	1	1.01
胎盘滞留伴出血	1	1.01
葡萄胎	1	1.01
强直性脊柱炎	1	1.01
泛发性神经性皮炎	1	1.01
大疱性类天疱疮	1	1.01
未注明	2	1.01
合计	99	100

\*同一患者合并有多种针对甲氨蝶呤的原发疾病

### 2.3 合并疾病及合并用药

93 例 ADR 的个案报道中，描述合并其它疾病的患者有 18 例，其中合并高血压病 12 例，肾功能不全 9 例，心脏疾病 5 例，感染性疾病 4 例，高脂血症 4 例，糖尿病 3 例，肝脏疾病 2 例，胃及十二指肠溃疡 1 例，上消化道出血 1 例。93 例报道中描述有合并用药的患者有 32 例，合并用药主要包括非甾体类解热镇痛药（21 例）；糖皮质激素类药物（17 例）泼尼松和甲泼尼龙等；风湿免疫类

药物（20例）羟氯喹（8例）、来氟米特（6例）、其它抗风湿药（6例）白芍皂苷、布西拉明、舒林酸等；叶酸（14例）；降压药（12例）；质子泵抑制剂（9例）；米非司酮（3例）和降糖药（3例）等。

#### 2.4 甲氨蝶呤用药情况

93例个案报道中注射剂型 17例（18.28%），口服剂型 74例（79.57%），未描述服用方法 2例（2.15%），其中有 1例<sup>[9]</sup>为先静脉注射甲氨蝶呤（MTX）5mg，3天后又口服 7.5mg。静脉注射的给药方案中给药剂量为 50mg/m<sup>2</sup>，主要用于异位妊娠<sup>[1,10-13]</sup>；有 1例用于胎盘滞留的给药剂量为 50mg，每两天给药 1次，共给药 3次；1例为葡萄胎患者 20mg 静脉注射，每周期 5天，间隔 10-14天开始下一周期，共使用 4个周期；其余用于免疫类疾病的单次注射剂量为 5-20mg。口服剂型中单次给药剂量为 2.5-10mg 之间。

93例个案报道中给药次数小于 3次即发生不良反应的有 33例（35.48%），其中用药 1次就发生不良反应的有 15例（16.13%）。而小剂量服药次数最多的为 500余次后出现不良反应<sup>[14]</sup>。

#### 2.5 ADR 的表现

93例个案报道中 ADR 的表现种类较多，1例个案报道 ADR 的表现最多的达 12种<sup>[15]</sup>。将所有 ADR 的表现按照国际疾病分类标准编码 ICD-10 及内科学教材对疾病进行分类汇总，具体的疾病分类及构成比见表 3。由表中数据可见总 ADR 表现达 291例次，涉及损害的器官及组织主要有胃肠系统损害（27.5%）、血液系统损害（26.5%）和皮肤及其附件损害（12.4%）。

表 3 ADR 的临床表现及累及器官/系统损害  
Tab3.The systems involved in ADRs and clinical manifestations

ADR 累及系统	例数	构成比/%	ADR 表现
胃肠系统损害	80	27.5	口腔溃疡（32）、腹泻（9）、恶心（6）、呕吐（7）、咽痛（4）、唇溃疡形成（4）、腹痛（5）、血便（5）、舌溃疡（2）、消化道出血（2）、黏膜炎（2）、咽喉部脓肿（1）、坏死性溃疡性牙龈炎（1）
血液系统损害	77	26.5	全血细胞减少（36）、白细胞减少（7）、中性粒细胞减少（5）、血小板减少（7）、贫血（9）、白血病（3）、红白血病（1）、鼻衄（1）、凝血障碍（2）、皮肤瘀斑（1）、红细胞减少（1）、骨髓抑制（1）、静脉炎（1）、白细胞增多（1）、弥漫性血管内凝血（1）



皮肤及其附件损害	36	12.4	皮肤溃疡(9)、头皮溃疡(2)、生殖器溃疡(4)、皮疹(5)、斑丘疹(2)、出血性皮炎(3)、中毒性表皮松解型药疹(4)、鼻腔粘膜溃疡(1)、手足综合征(1)、皮肤溃疡(1)、肢端红斑(1)、双手疼痛性皮疹(1)、结膜溃疡(1)、紫癜性疹(1)
全身性损害	24	8.3	发热(12)、无力(4)、过敏性休克(1)、体重减少(1)、疲劳(3)、嗜睡(1)、败血症(1)、多器官功能障碍(1)
呼吸系统损害	20	6.9	肺部感染(13)、上呼吸道感染(2)、呼吸衰竭(2)、肺纤维化(1)、呼吸困难(1)、低氧血症伴原发性呼吸性碱中毒(1)
泌尿系统损害	15	5.2	肾功能异常(11)、血尿(2)、蛋白尿(1)、糖尿(1)
肝胆系统损害	15	5.2	肝功能异常(14)、暴发性肝炎(1)
代谢和营养障碍	4	1.4	低蛋白血症(2)、低血钾(1)、电解质紊乱(1)
胎儿和新生儿、婴儿异常	4	1.4	胎儿畸形(3)、婴儿发育迟缓(1)
神经紊乱	3	1.0	健忘(1)、抑郁(1)、情绪不稳定(1)
内分泌紊乱	3	1.0	男性乳房发育(3)
中枢及外周神经系统损害	3	1.0	截瘫(1)、步态异常(1)、眩晕(1)
心率及心律紊乱	2	0.7	心动过速(1)、束支传导阻滞(1)
肿瘤	1	0.3	胃癌(1)
听觉和前庭功能损害	1	0.3	听力降低(1)
其它	3	1.0	巨细胞病毒感染引起的脾脏梗死和肺栓塞(1)、费尔蒂综合征(1)、阴道炎(1)
合计	291	100	

## 2.6 ADR 的发生时间及转归

93 例不良反应的发生时间除 13 例无法获取外,其余的发生时间具体见表 4。93 例不良反应发生最快的是在静脉用药后 3 分钟出现的过敏性休克<sup>[6]</sup>;时间最长的为用药 15 年后出现的急性白血病<sup>[7]</sup>。93 例不良反应发生后均采取升白细胞,输血小板,抗过敏,抗感染,停药等对症处理,其中有 15 例死亡,8 例死于继发性肺部感染,3 例死于全血细胞减少,1 例死于肺纤维化,1 例死于爆发性肝病,1 例死于阵发性室上性心动过速和急性冠状动脉综合征,其余均痊愈或好转。所有患者中有 3 例患者发生不良反应后继续服用,其余均停药未再服用。

表 4 ADR 的发生时间分布\*  
Tab4.The distribution of adverse reaction time in patients

时间(t)	例数	累及构成比/%
t≤1d	5	6.25
1d<t≤3d	7	15

3d<t≤7d	10	27.5
7d<t≤15d	14	45
15d<t≤30d	6	52.5
1月<t≤1年	15	71.25
1年<t≤5年	16	91.25
T>5年	7	100
合计	80	100

\*有 13 例个案报告无法获取 ADR 发生的时间。

### 3.1 小剂量 MTX 的不良反应临床表现

小剂量 MTX 导致的不良反应主要集中在胃肠系统损害、血液系统损害和皮肤及其附件损害，胃肠系统中主要表现为口唇溃疡及腹泻，恶心，呕吐等不适。血液系统损害中 69 例患者出现了全血细胞减少，这与甲氨蝶呤的作用机制有关，甲氨蝶呤为抗叶酸代谢药物，主要作用于增生期细胞，而人体内造血系统及胃肠道系统的细胞的更新速度最快，因此甲氨蝶呤的不良反应主要表现在造血系统及胃肠道系统。除了以上不良反应外，小剂量甲氨蝶呤在使用过程中另一个常见的累及系统为皮肤及其附件损害，包括中毒性表皮松懈型药疹<sup>[18]</sup>，手足综合征<sup>[1]</sup>，肢端红斑<sup>[19]</sup>，双手疼痛性皮炎<sup>[19]</sup>，溃疡性疼痛性银屑病斑块<sup>[20]</sup>等严重的不常见的皮肤及其附件损害。有研究证实，与大剂量的化疗方案相比，低剂量治疗的患者更容易出现皮肤溃疡，目前机制尚不清楚，但最被大家接受的假说是化疗药物直接对表皮细胞的毒性。

甲氨蝶呤由于具有免疫抑制作用，长期低剂量服用亦有导致的继发性感染的风险，对文献汇总后发现继发性感染多发生在服药 1 年后包括肺部感染（甲氨蝶呤相关的免疫过敏性肺炎 1 例、浸润性肺曲霉菌 3 例、肺囊虫病 1 例、jirovecii 肺孢子虫病 1 例、卡氏肺孢子虫 1 例、巨细胞病毒感染 1 例）；结核菌感染 2 例；败血症 1 例；阴道炎 1 例，EB 病毒感染诱发的胃癌 1 例等。

除了以上不良反应外，还有过敏性休克，多器官功能障碍，呼吸衰竭，爆发性肝炎，截瘫，心动异常等不常见的严重的 ADR 表现，在临床使用过程中需关注此类的不良反应。

### 3.2 小剂量 MTX 的生殖毒性

文献报道了 4 例在妊娠期服用小剂量甲氨蝶呤致胎儿畸形的女性，其中 1 例患者服用至怀孕后 6 周<sup>[21]</sup>，婴儿出生后出现发育迟缓，癫痫发作等不适；1 例患者在妊娠期 4+6 周和 5+6 周两次肌肉注射 10 毫克，胎儿在 12+3 周时发现胎儿

畸形<sup>[22]</sup>；1例患者在怀孕后的3.5周口服甲氨蝶呤（7.5mg/d）2天，孕18周发现胎儿畸形<sup>[23]</sup>；1例患者连续服用甲氨蝶呤7.5mg/周至怀孕9周（共服药14个月），孕17周时胎儿严重畸形，无法进行胎儿核型分析<sup>[24]</sup>。由此可见低剂量甲氨蝶呤亦有生殖毒性，在妊娠期即使小剂量短时间使用也可能会造成胎儿畸形，不建议育龄期有生育需求的女性使用该药物。另有3名男性在连续低剂量服药3-8月内出现了乳房发育的不良反应。

### 3.3 小剂量 MTX 发生不良反应的机体差异性

对93例个案报道的数据进行分析可以看出发生不良反应的女性显著多于男，这与自身免疫性疾病在女性中的发病率较高<sup>[25]</sup>，而小剂量MTX主要用于自身免疫性疾病一致。而对ADR的发生时间统计可以看出小剂量甲氨蝶呤出现ADR的时间较分散，30天内出现的占比52.5%。而小剂量甲氨蝶呤服用1次即出现不良反应的比率为20.4%，因此使用甲氨蝶呤的患者应关注用药的前30天。

### 3.4 小剂量 MTX 诱发不良反应的风险因素分析

#### 3.4.1 肾脏功能

93例个案报道中有9例患者在发生不良反应后进行了甲氨蝶呤的血药浓度监测，监测结果均提示高于标准浓度，也证实了甲氨蝶呤的不良反应与药物在体内的蓄积存在一定的关系。在纳入病历中，有9例患者合并肾功能不全，其中4例患者进行血液透析而2例患者接受腹膜透析，而甲氨蝶呤60%-70%以原形经肾小球滤过及肾小管分泌从尿中排出，因此患者的肾功能影响了甲氨蝶呤的排泄。

93例ADR患者的平均年龄在55.3岁，其中60岁以上的占比48.39%，且有1例死亡病例在15年前有使用甲氨蝶呤的用药史且当时并无不良反应发生。目前研究也表明年龄与机体的肾脏功能呈负相关，随着年龄的增长患者的肾功能减退影响了药物的排泄<sup>[26]</sup>，即使小剂量的甲氨蝶呤也会引起不良反应的发生。因此，年龄和肾功能下降是患者出现不良反应的高危因素。

#### 3.4.2 合并用药因素

除了以上因素导致药物的蓄积外，合并用药也可导致药物的清除率下降，93例个案报道中有32例明确列出在治疗过程中有合并用药。有文献报道指出，合并使用非甾体抗炎药、来氟米特、质子泵抑制剂<sup>[27]</sup>是导致低剂量甲氨蝶呤不良反应的危险因素。32例个案报道中合并使用非甾体抗炎药的有21例（22.6%），非甾体抗炎药与甲氨蝶呤相互作用的机制尚不清楚，有文献指出非甾体抗炎药通

过抑制前列腺素的生成，使肾脏血流量或肾小球滤过率降低，从而导致甲氨蝶呤的肾清除率减少而导致蓄积。另外，甲氨蝶呤的血浆蛋白结合率为 50%-70%，与非甾体抗炎药合用导致了游离甲氨蝶呤的浓度升高也导致了不良反应的发生<sup>[28]</sup>。而合并用药中来氟米特对骨髓亦有抑制作用，两者合用都会干扰核苷酸的合成和/或进一步降低免疫活性细胞的活性，可能增加其毒性。质子泵抑制剂<sup>[27]</sup>被报道指出可能由于遗传因素或对甲氨蝶呤相关的转运体的影响可能会造成甲氨蝶呤的排泄减少。

除以上合并用药外，有 2 例个案<sup>[29]</sup>报道了患者合并使用头孢曲松 6-8 天后出现中性粒细胞减少，停用头孢曲松继续使用甲氨蝶呤未再出现不适。分析可能的原因一是头孢曲松本身具有中性粒细胞减少的副作用，而与甲氨蝶呤联用后不良反应的风险增强，中性粒细胞减少可能在头孢曲松开始使用时即出现趋势，同时服用甲氨蝶呤后出现严重的中性粒细胞减少<sup>[30]</sup>。二是联用头孢曲松后，由于竞争性血浆蛋白结合的原因，甲氨蝶呤的排泄变慢<sup>[31]</sup>。

因此，服用小剂量 MTX 时同时服用非甾体抗炎药、来氟米特、质子泵抑制剂、头孢曲松是 MTX 发生不良反应的高危因素，在临床使用时应重点关注患者的合并用药信息。

### 3.4.3 遗传因素

除了各种因素导致的 MTX 蓄积外，患者的个体差异也导致了不良反应的发生。甲氨蝶呤是一种叶酸还原酶抑制剂，通过抑制二氢叶酸还原酶使二氢叶酸不能还原成有生理活性的四氢叶酸，从而导致 DNA 的生物合成受到抑制。在 93 例小剂量甲氨蝶呤的个案报道中，有 5 例患者进行了 MTHFR 基因 C677T 多态性测定均提示 MTHFR 基因活性可能降低，该基因活性的降低则提示患者的叶酸利用率过低，与甲氨蝶呤的双重作用下导致了患者体内的有活性的叶酸水平过低，造成了不良反应的发生<sup>[32]</sup>。有多篇文献报道了<sup>[33-36]</sup>甲氨蝶呤的不良反应与 MTHFR 基因多态性的相关性，与本文统计结果一致。

### 3.4.4 用药错误因素

除了以上机体因素外，93 例 ADR 的个案报道中有 15 例（16.13%）在使用过程中存在将药物误服或擅自加量的情况，其中每周一次改为每天一次的有 12 例，擅自加量的 3 例。甲氨蝶呤为抗肿瘤药，在医疗机构药事管理中按照高危药品管理，这类药品在使用过程中的危害较大。临床药师在日常工作中应重点关注

该类药品并制作用药指导单避免误服保证患者的用药安全性。

#### 4、小结

甲氨蝶呤由于自身具有免疫抑制作用被广泛用于银屑病、类风湿性关节炎等免疫性疾病，其中我国说明书中提到的仅为银屑病，目前我国的小剂量甲氨蝶呤大多属于超说明书用药。而异位妊娠及类风湿性关节炎等疾病在众多指南中均有推荐，药品说明书做为载明药品重要信息的法定文件，应及时进行修改。

小剂量的甲氨蝶呤亦可导致严重的不良反应的发生，使用过程中的高危因素包括肾功能不全、年龄、药物的相互作用、MTHFR 基因类型及误服药物等。因此在使用甲氨蝶呤前应临床药师应对患者进行肾功能的评估，并注意合并用药的影响，在合并非甾体类解热镇痛药时建议从小剂量开始；有条件的医院应进行 MTHFR 基因检测，建议服用小剂量甲氨蝶呤的病人同时服用叶酸可能会预防不良反应的发生<sup>[19]</sup>。而对于类风湿性关节炎等疾病大多数患者使用 MTX 为一周服药一次，临床药师应做好用药教育并告知误服药物的危害性。

针对发生不良反应的病人应积极使用亚叶酸钙等解毒，并进行对症处理，包括升白细胞，输注血小板，抗感染等。使用过程中出现胃肠道及皮肤损害的病人应警惕血液系统和继发的肺部感染的风险。

#### 参考文献：

- [1]李慧芳,王敏杰,张爱武.低剂量注射用甲氨蝶呤致全身严重毒性反应探讨[J].中南药学,2018,12:1807-1809.
- [2]赖静,覃良毅,梁园,等. 1 例甲氨蝶呤严重不良反应致死的临床用药分析[J]. 中南药学,2016,08:893-894.
- [3] Tan ZY, Liu W, Guo H, et al. Severe toxic effects of low-dose methotrexate treatment for placenta accreta in a patient with methylenetetrahydrofolate reductase mutations[J]. J Clin Pharm Ther. 2019;00:1-4.
- [4]马丽,林冰,赵孟君,等.小剂量甲氨蝶呤致严重不良反应一例[J]. 中华风湿病学杂志,2000,01:61.
- [5]满姗姗,杨珺楠,李开来,等.老年患者短期服小剂量甲氨蝶呤致严重不良反应 1 例[J]. 中国实用医药,2019,36:155-156.
- [6] Mallory BS, Lauren AH, Kelly BC, et al. Cutaneous erosions: a herald for impending pancytopenia in methotrexate toxicity[J]. Dermatology Online J,

2014,20(7):15

- [7] Abe K, Mitsuka T, Kanamori S, et al. Gynecomastia associated with low-dose methotrexate therapy for rheumatoid arthritis[J]. *Mod Rheumatol*, 2007, 17(6):511-513
- [8] Debra MJ, Victoria PW. Thrombocytopenia after a single test dose of methotrexate[J]. *J Am Acad Dermatol*, 1998;39:349-51
- [9] 陆俊杰. 小剂量甲氨蝶呤致严重不良反应死亡 1 例[J]. *临床合理用药杂志*, 2012,5(26):6.
- [10] 石凤玉, 胡志勇. 肌注甲氨蝶呤引起超敏反应 1 例[J]. *中国误诊学杂志*, 2008(30):7559-7560.
- [11] 姚勤. 甲氨蝶呤致过敏性休克 1 例[J]. *现代医药卫生*, 2012,28(16):2435+2437.
- [12] 高宇, 孙步彤, 胡南均, 等. 小剂量甲氨蝶呤引起严重不良反应 1 例的临床分析[J]. *中国实验诊断学*, 2019,23(06):1088-1089.
- [13] 李禹, 廖慧慧, 贾瑞君, 等. 甲氨蝶呤治疗 MTHFR 基因多态性异位妊娠致严重不良反应一例报告[J]. *国际妇产科学杂志*, 2018,45(5):571-574.
- [14] Affleck A, Goudie A, Smith R. Fatal, incidental, idiopathic pulmonary fibrosis in a patient receiving long-term low-dose methotrexate for psoriasis[J]. *Clin Exp Dermatol*, 2019,44(5):584-595
- [15] 王晓磊, 于笑霞, 姜淑华, 等. 甲氨蝶呤 10mg 每日连服导致严重不良反应 1 例[J]. *风湿病与关节炎*, 2015,4(02):46-47.
- [16] 姚勤. 甲氨蝶呤致过敏性休克 1 例[J]. *现代医药卫生*, 2012,28 (16):2435+2437.
- [17] Khalid AA, Khalid IE, Mohammed B, et al. Methotrexate-Induced Acute Leukemia: Report of Three cases and Review of the Literature[J]. *Clin Med Case Rep*, 2009,31(2):43-49
- [18] Boey O, Hooland SV, Woestenburg A, et al. Methotrexate should not be used for patients with end-stage kidney disease[J]. *Acta Clin Belgica*, 2006; 61-64
- [19] Jalandhara P, Kaeley G. Cutaneous toxicity of oral low-dose methotrexate[J]. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*, 2018,31(3):364-366
- [20] Aastha G, Kabir S, Minakshi B, et al. Methotrexate Cutaneous Toxicity following a Single Dose of 10 mg in a Case of Chronic Plaque Psoriasis: A Possible Idiosyncratic Reaction[J]. *Indian Dermatol Online J*. 2018;9(5):328-330
- [21] Martin BD. A de Novo, Apparently Balanced Reciprocal Translocation in a Child

- with Developmental Delay Whose Mother Was Being Treated with Low-Dose Methotrexate at the Time of Conception[J]. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.*2005,73(4):253–254.
- [22] Krahenmann F, Ostensen M, Stallmach T, et al. In utero first trimester exposure to low-dose methotrexate with increased fetal nuchal translucency and associated malformations[J]. *Prenat Diagn* 2002,22(6): 487–490.
- [23] Christine N, Adam JD, Cathleen SE, et al. Multiple Anomalies in a Fetus Exposed to Low-Dose Methotrexate in the First Trimester[J]. *Obstet Gynecol.*2002,99(4):599-602
- [24] Y Singh, A Shankar. Fetal Anomalies in Rheumatoid Arthritis Patient Exposed to Low Dose Methotrexate[J]. *Med J Armed Forces India.* 2009; 65(1): 80-81
- [25] 颜冬菁,黄欣媛,冷明垒,等. 性别与自身免疫性疾病[J]. *现代生物医学进展*,2011,11(13):2562-2564.
- [26] 邓瑞冰,于慧春,王振清,等.年龄相关肾功能下降的影响因素及其与颈动脉内膜中层厚度的关系[J]. *西安交通大学学报(医学版)*,2016,37(06):826-829.
- [27] Bezabeh S, Mackey AC, Kluetz P, et al. Accumulating evidence for a drug–drug interaction between methotrexate and proton pump inhibitors. *Oncologist.* 2012;17(4):550–554.
- [28] Bannwarth B, Pehourcq F, Schaefferbeke T, et al. Clinical pharmacokinetics of low-dose pulse methotrexate in rheumatoid arthritis. *Clin Pharmacokinet* 1996;30(3):194-210.
- [29] Rachel JB, Douglas RO, Caitlin PO, Christina Grace Rivera. Two cases of severe neutropenia in patients on low-dose methotrexate and ceftriaxone[J]. *Am J Health-Syst Pharm.* 2019,76(11):804-809
- [30] Uy N, Thiagarajan P, Musher DM. Cephalosporin side chain idiosyncrasies: a case report of ceftriaxone-induced agranulocytosis and review of literature[J]. *Open Forum Infect Dis.* 2015; 2(1):ofv007.
- [31] McNamara PJ, Trueb V, Stoeckel K. Ceftriaxone binding to human serum albumin. Indirect displacement by probenecid and diazepam[J]. *Biochem Pharmacol.* 1990; 40(6):1247-1253.
- [32] Chaabane S, Marzouk S, Akrouf R, et al. Genetic determinants of methotrexate toxicity in tunisian patients with rheumatoid arthritis: a study of polymorphisms involved in the MTX metabolic pathway[J]. *Eur J Drug Metab Ph.*2016;41(4):385-393.

- [33]Cáliz R, Amo JD, Bals A, et al. The C677T polymorphism in the MTHFR gene is associated with the toxicity of methotrexate in a Spanish rheumatoid arthritis population[J]. Scand J Rheumatol. 2012;41(1):10-14.
- [34]Xiao H, Xu J, Zhou X, et al. Associations between the genetic poly-morphisms of MTHFR and outcomes of methotrexate treatment in rheumatoid arthritis[J]. Clin Exp Rheumatol.2010;28(5):728-733.
- [35] Yang L, Hu X, Xu L. Impact of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) polymorphisms on methotrexate-induced toxicities in acute lymphoblastic leukemia: a meta-analysis[J]. Tumor Biol. 2012;33(5):1445-1454.
- [36]Mena JP, Salazarpáramo M, Gonzálezlópez L, et al. Polymorphisms C677T and A1298C in the MTHFR gene in Mexican patients with rheumatoid arthritis treated with methotrexate: implication with elevation of transaminases[J]. Pharmacogenomics J. 2011;11(4):287-291.

## 浅析大黄在《伤寒杂病论》中的应用及其现代药理机制

张博 药学部办公室

**摘要:**大黄具有泻下通便、活血消瘀、祛湿热退黄疸、泻热逐水、攻下宿食、清泻胃热、泻热凉血、清热解毒等作用，张仲景以《神农本草经》所载大黄功效为根据，结合个人体会，充分发挥了大黄的多种功能和不同作用，将其广泛用于阳明腑实证、瘀血证、黄疸等众多疾病的治疗中。而现代研究亦进一步证实、发展了大黄的效用，使之更有效地服务于临床。

**关键词:**大黄;伤寒杂病论;药理研究

大黄为蓼科植物大黄、唐古特大黄或药用大黄的干燥根及根茎<sup>[1]</sup>，因颜色较黄而名，又被称为锦纹、川军、黄良、将军等。大黄药用历史十分悠久，在《武威汉代医简》中已有大黄合方入药的记载。现存最早的中药学专著《神农本草经》更是详细记载了大黄的诸般功效，仲景勤求古训，博采众长，对大黄运用灵活巧妙，笔者不揣浅陋，结合学习所得，将仲景对大黄的应用及该药的药理作用浅析如下。

### 1 张仲景对大黄的应用

大黄一药味苦性寒，善泻有形之积滞，《神农本草经疏》云：“此药乃除实热燥结，下有形积滞之要品。随经随证以为佐使，则奏功殊疾也<sup>[2]</sup>。”仲景利用大黄通下之力，将其用于燥屎内结、瘀血、水饮、湿热、宿食等疾病的治疗。同时大黄还善入中焦，清泻胃热，对于胃热导致的痞满、谵语、面赤如醉、呕吐等均有良效。

1. 1 泻下通便 《素问·六元正纪大论》云：“木郁达之，火郁发之，土郁夺之<sup>[3]</sup>。”有本



草著作称大黄“夺土郁而通壅滞，定霍乱而致太平”。大黄通腑泻下，有釜底抽薪、斩关夺门之功，故被称为将军，为泻下之主药。仲景治疗阳明实热内结之承气汤类皆以此药为君，大承气汤中以大黄配伍行气之枳实、厚朴，润燥软坚之芒硝，治疗阳明燥屎内结，谵语潮热者。若大便燥结不甚，而痞满之证相对明显，则只需配以行气除胀之枳实、厚朴。若胃热炽盛，津伤便结，则配伍芒硝润燥软坚，佐以炙甘草以使硝、黄之力缓留于上。三承气汤中皆用大黄四两，但独有承气汤中大黄后下，意在取其气锐先行，可增通便之功。若治疗脾约便秘，则以大黄、枳实、厚朴(即小承气汤)，配伍润肠通便之麻子仁、芍药、杏仁，更以蜜和为丸，后世常以此方治疗老年津亏便秘。若治疗寒积便秘，仲景则以大黄配伍细辛、附子，如此寒下之法变为温下之法，大黄附子汤及后世治疗阳虚寒积便秘之温脾汤亦从此方脱出。若气机闭塞，腹痛较为突出，即“痛而闭者”，仍用大黄泻下通便，但重用厚朴为君，配以枳实增强行气降下之功。若里实便秘，又有外感表证者，则以大黄配伍解表散邪之桂枝、生姜等，如厚朴七物汤。仲景治疗便秘，以大黄为主，根据证候虚实，随证配伍他药，为后世树立了典范。

1. 2 活血消瘀 《药性赋》云：“通秘结，导瘀血，必资大黄”。陶弘景谓大黄主“诸老血留结”。大黄活血祛瘀作用较强，又可引败血从大便而出，为《伤寒论》治疗瘀血证之常用药物。仲景对太阳蓄血之证，依据轻重缓急，分别以桃核承气汤、抵当汤、抵当丸治疗。大黄活血祛瘀，又可通腑泻热，引瘀血从肠道而去，常配伍破血逐瘀之桃仁、温经活血之桂枝、软坚散结之芒硝。若瘀血结聚，深重难除，则配伍性善走窜、能破瘀血恶积之水蛭、虻虫。若治疗瘀热相结，病势偏缓者，仲景则改抵当汤为丸，以缓缓取效。

《金匱要略》中治疗妇人“腹中有干血着脐下”，也是以大黄配伍桃仁 虫，炼蜜为丸，并以酒煎之，以增活血之力。此类患者服药后，常有瘀血外出之表现，如“啐时当下血，若不下者更服”<sup>[4]</sup>。下瘀血汤后有“瘀血下如豚肝”的说明。若治疗疟疾久发不瘥而形成的疟母，则遵《素问·至真要大论》“坚者削之”“客者除之”的原则，以大黄配伍软坚散结之鳖甲，活血祛瘀之牡丹皮、桃仁 虫，利湿清热之瞿麦、石韦等，如鳖甲煎丸。若治疗“内有干血，肌肤甲错，两目黯黑”之虚劳病，则将大黄蒸熟，使其力不在荡涤肠胃，而在活血祛瘀，配伍破血逐瘀之水蛭、虻虫、蛭 虫，滋养阴血之地黄、芍药等，如大黄 虫丸。方中以大黄为君药，意在推陈出新，瘀血去，新血方有复生之理，新血复生，虚劳之病才能渐渐而愈。

1. 3 祛湿热、退黄疸 在《伤寒论》阳明病篇中，茵陈蒿汤为治疗湿热黄疸之主方，方中茵陈可清热利湿退黄，栀子清三焦而利小便，湿热内阻，气机不畅，易致气血瘀滞，而使黄疸缠绵难退，此即“瘀热在里”之义，大黄既可通过泻下之力，导湿热外出，又能活血祛瘀，畅通血络，使胆汁得循常道而不外溢，故吴又可认为“退黄以大黄为专功”。值得注意的是，大黄尚可通利小便，这对黄疸患者小便不利症状的消除是很有帮助的。《神农本草经》言大黄“通利水谷”，《本草纲目》中也提到大黄可主“小便淋沥”，治疗湿热淋证之八正散也将大黄合方入药，近代名医张寿甫也提出大黄“具有香窜透窍之功，又兼利小便(大黄之色服

后入小便，其利小便可知)”<sup>[5]</sup>，现代伤寒名家胡希恕、裴永清也提出大黄可通利小便，胡老治疗泌尿系感染喜加大黄 3g，即取其清热通小便之功。茵陈蒿汤中因有腹满，故大药用至二两，至于“心中懊侬 农或热痛”之酒黄疸，因病位偏上，且无腹满，仲景只用大黄一两以清热祛湿退黄，配伍善清热除烦之栀子豉汤，并以枳实宽畅气机。若治疗热盛里实，腹满突出，兼有小便不利、自汗出之黄疸，则用大黄四两，取其攻下里实与清热退黄之双重功效，并以栀子、黄柏清泄里热，芒硝苦寒泻热，助大黄攻下之力。

1. 4 泻热逐水 大黄味苦性寒，其性沉降，可泻热逐水。仲景治疗水热结胸之证，常以大黄配伍泻热散结之芒硝，峻下逐水之甘遂，三药合用，可使水热之邪从大便而去，但毕竟属泻下之峻剂，当中病即止，不可攻伐太过，伤及正气，故得快利，当停止服药。若患结胸证而病位近于上焦，则需使用大陷胸丸，方中以大黄、芒硝泻热逐水，又用葶苈子、杏仁调理肺气，以使水道得以通调，饮邪得以外出，加甘缓之白蜜，使诸药之功缓缓留于上焦。方后注云：“如不下，更服，取下为效。”说明其邪气乃从大便而泻，这自然与大黄泻热逐水之效密不可分，若治疗支饮停结，所致胸中满闷者，则以厚朴、枳实行气除满，大黄逐水饮从下而出，如“支饮胸满者，厚朴大黄汤主之”<sup>[6]</sup>。若肠道水饮结聚，导致津液不布之“腹满，口干舌燥”，仲景则使用大黄攻逐停聚之水饮，防己、椒目、炒葶苈子利水消肿，四药合用，前后分消。在水气病篇中，仲景还提到“病水腹大，小便不利，其脉沉绝者，有水，可下之”，该条之后虽未指明具体方药，但既言可下之，大黄当为首选之药。

1. 5 攻下宿食 大黄能治疗宿食病，《神农本草经》中已有明言，但仲景治疗此病，并非皆用大黄之类，因宿食新久不同，停积的部位不同，因此治法也当有别，如“宿食在上脘”，病位偏上，“其高者，因而越之”，用瓜蒂散类涌吐；若宿食内停，日久渐积肠道，大便闭结，或反复泄泻，但其味臭秽难闻，则用大黄为主药的承气汤类攻下宿食，如“下利不欲食者，有宿食也，当下之，宜大承气汤”。后世李东垣治疗湿热食积的枳实导滞丸，亦重用大黄一两为君药，此可看作大黄攻下宿食的又一佐证。

## 1. 6 清泻胃热

1. 6. 1 泻胃热、消痞满 大黄性味苦寒，善泻热和胃而消痞满，《神农本草经》未明确提出大黄这一功效，但后世《名医别录》加以补充，提出大黄可“平胃下气”。《伤寒论》之大黄黄连泻心汤，以大黄配伍黄连、黄芩，治疗无形邪热壅滞中焦之痞证。该方虽名为泻心，实则为泻胃，以胃居心下也，此处之泻心实乃泻心下之热痞也。黄连、黄芩清泻中焦之热，与大黄合用，以使热去结开。值得注意的是本方煎煮方法独特，用热水浸泡，而不煎煮，使其清热消痞，而不能通腑泻下。若治热痞兼表阳虚之证，则遵《伤寒论》第 155 条之旨，以寒凉之大黄、黄连、黄芩，配伍温热之附子，寒温并用，使邪热祛，痞满开，阳气壮，卫表固，仲景真可谓善用大黄者也。

1. 6. 2 泻胃热、除谵语 《伤寒论》第 107 条云：“伤寒八九日，胸满烦惊，小便不利，谵语……柴胡加龙骨牡蛎汤主之”。方后注云：“先煮它药，再内大黄，切如棋子，更煮一两

沸，大黄如此用法，意在微和胃气以止谵语，而非通下热结。”故章虚谷曰：“大黄仅煮两沸，上取其气……行阳药以泻浮越之邪热，不取其味以通腑也”。

1. 6. 3 泻胃热，善治面热如醉 面热，古又称燎面，经云：“面热者，足阳明病”<sup>[7]</sup>。仲景更是明言：“若面热如醉，此为胃热上冲熏其面，加大黄以利之。”阳明经多气多血，主要循行面部，足阳明胃经有热常上灼面部，而致面红如醉酒、面痒，大黄一药，苦可降泄，寒可清热，可引火热下行，又具凉血之功，故治此证效捷也。

1. 6. 4 泻胃热、止呕吐 六腑以通为用，其气以下行为顺，若胃中邪热炽盛，常致胃气失于和降而发为呕吐，《金匱要略》云：“食已即吐者，大黄甘草汤主之”。陈修园在《医学三字经》中指出：“食已吐，胃热沸，黄草汤，下其气”。仲景针对此类呕吐，重用大黄清泻胃热，大便干或不干皆可用，稍用甘草缓恋大黄之力于上，且可护胃和中，这与《神农本草经》所载大黄“调中”之功是一致的。

1. 7 泻热凉血 仲景云“心气不足，吐血衄血，泻心汤主之。”此条之“心气不足”，历代注家意见不一，以方测证，泻心汤治疗的当为里热炽盛，血流薄疾，迫出脉外之吐衄，唐容川在《血证论》中解释此方取效关键在于“得力大黄一味，逆折而下，兼能破瘀逐陈，使不为患”。或问：大黄为什么既可治疗瘀血证，又可治疗出血证？其实很多中药皆有双重功效，如三七兼俱止血与化瘀之效，大黄一药，可止血而不留瘀滞，确为治疗出血证之佳肴，现代上海名医焦东海喜用、善用大黄治疗急性胃及十二指肠出血。值得注意的是大黄、黄连、黄芩三药因煎服法的不同，一入气分治热痞，一入血分疗吐衄。仲景对大黄的应用颇为巧妙，启人心扉。

1. 8 清热解毒 大黄性味苦寒，有清热解毒之功，又有化瘀通下之能，仲景治疗热壅血瘀或湿热瘀结所致之肠痈，以大黄四两为君，配合桃仁、牡丹皮活血、凉血祛瘀，冬瓜子清热利湿排脓，芒硝助大黄速下结热。如“肠痈者，少腹肿痞，按之即通如淋……大黄黄牡丹汤主之”<sup>[8]</sup>。条文所载之肠痈大致相当于现代医学之急性阑尾炎，因而此方成为中医治疗急性阑尾炎之祖方，现代中医临床治疗急性阑尾炎之阑尾化瘀汤、阑尾清化汤、阑尾清解汤皆是在本方基础上加减而成，并且皆重用大黄。

1. 9 应用禁忌 《本草备要》认为大黄“伤元气而耗阴血，若病在气分，胃虚、血弱人禁用”<sup>[9]</sup>。仲景在《伤寒论》第 194 条提到胃中虚冷者不可服用大黄之类攻下之品，否则其人必哕。对于太阴病而见到桂枝加大黄汤证时，大黄、芍药用量皆应减之，如《伤寒论》第 280 条。若阳明里实兼有表证者，不可单用承气汤类。若阴血大亏，津液内竭而致便秘，仲景明诫“虽硬不可攻之”，当等其津液来复，或采用蜜煎通导之法，若用大黄、芒硝等攻之，则犹雪上加霜。

## 2 大黄的现代药理作用

2. 1 泻下 大黄是传统医学用于攻下的最常用药物，大黄含有番泻苷和大黄素，而这两种成分均有致泻功效，其中番泻苷的致泻作用较强，大肠细菌酶可将番泻苷转化为大黄酸葱

酮，刺激大肠黏膜，导致肠蠕动增加，从而促进排便。大黄素能够刺激肠壁组织 5-HT 分泌增强，肠道收缩和肠液分泌增强，起到泻下作用<sup>[10]</sup>。这些可以看作是大黄“荡涤肠胃，推陈出新”作用的现代解释。

2.2 活血 通过渗透效应，大黄可促使组织间液体向血管内转移而改善血液的高凝状态。体外抗凝血实验表明大黄含有的大黄多糖能延长凝血时间和凝血酶原时间，证实大黄多糖具有抗凝作用，并且有可能是通过作用于血液凝固的第三阶段而抗凝血<sup>[11]</sup>。

2.3 保肝利胆 大黄能疏通毛细胆管，促进胆囊收缩，使胆汁分泌增加，并且还可使胆汁中胆汁酸、胆红素含量增加。大黄通过泻下作用，阻断胆红素的肠肝循环，减少胆红素重吸收，从而达到退黄作用<sup>[12]</sup>。此外大黄对四氯化碳所致大鼠急性肝损伤有明显保护作用，大黄素可增加肝脏微循环，改善肝细胞代谢，加快肝功能恢复，对肝纤维化进展也有延缓作用。

2.4 降血脂 临床有研究表明大黄醇提物可降低实验性高血脂大白鼠的血脂，能降低三酰甘油、低密度脂蛋白、血清总胆固醇、极低密度脂蛋白及过氧化脂质水平，从而有减缓动脉粥样硬化、延缓衰老的作用<sup>[13]</sup>。

2.5 抗病原微生物 大黄抗菌谱较广，对痢疾杆菌、金黄色葡萄球菌、伤寒杆菌、铜绿假单胞菌、大肠杆菌及幽门螺杆菌等均有一定抑制作用，大黄鞣质对多种细菌、真菌及酵母菌有明显抑制能力<sup>[14]</sup>。此外，大黄素对一些病毒如疱疹病毒、流感病毒等也有明显的灭活作用。

2.6 止血 现代药物化学研究已经认识到大黄止血的有效成分是儿茶素与没食子酸，这两种单体能促进血小板的黏附和聚集，从而促进血栓形成，还能收缩局部血管，促进凝血<sup>[15]</sup>。

2.7 促进平滑肌收缩，保护消化道黏膜 大黄中的有效成分大黄素能刺激胃平滑肌，促进平滑肌的收缩，从而增加胃动力。大黄能刺激小鼠肠壁分泌Ⅱ型磷脂酶，增强肠黏膜屏障，对消化道黏膜有保护作用<sup>[16]</sup>。

### 3 结语

《伤寒杂病论》共载方 300 余首，其中含大黄的处方就有 30 多首，大黄用量从一两至一斤不等，其炮制法或生用，或酒洗，或蒸熟用，其服用法或与他药同煎，或后下，或热汤浸渍，或作丸剂，曲尽其妙。仲景以《神农本草经》所载大黄功效为根据，同时又结合个人体会，充分发挥了大黄的多种功能和不同作用，将其广泛用于阳明腑实证、瘀血证、虚劳病、痞症、黄疸、宿食、结胸、吐衄、呕吐、肠痈等疾病的治疗，对中医临床有着重要的指导意义。后世在仲景对大黄认识的基础上，扩展了大黄的功效和应用范围，认识到大黄还有除痰实之功，《泰定养生方论》治疗实热老痰之礞石滚痰丸，以大黄蒸熟，配合礞石、黄芩、沉香，治疗顽痰所致千般怪证。另外大黄还可外用治疗热毒痈疮、烧烫伤等。如《夷坚志》载：“烫、火伤者，捣生大黄，醋调敷，止痛无瘢”。现代中医临床还将大黄用于减肥降脂、抗动脉粥样硬化、延缓衰老。一些医家还发现大黄善于降低血肌酐和尿素氮，将其用于肾功能不全、

尿毒症的治疗，疗效确切，这可以看作大黄通下作用的现代应用。我们应学习仲景和前人使用大黄的经验，同时结合现代药理研究，印证其合理性，扩大其应用范围，使大黄这一良药，更好地造福于广大人民群众。

#### 参考文献:

- [1] 卢静. 大黄真伪品的鉴别 [J]. 海峡药学, 2008, 20(1):63.
- [2] 繆希庸. 神农本草经疏 [M]. 北京:中国医药科技出版社, 2011:167.
- [3] 黄帝内经·素问 [M]. 田代华, 整理. 北京:人民卫生出版社, 2005:174.
- [4] 张仲景. 伤寒论 [M]. 北京:人民卫生出版社, 2005:52.
- [5] 张锡纯. 医学衷中参西录 [M]. 北京:人民卫生出版社, 2006:77.
- [6] 张仲景. 金匱要略 [M]. 北京:人民卫生出版社, 2005:46.
- [7] 灵枢经 [M]. 田代华. 刘更生, 整理. 北京:人民卫生出版社, 2005:15.
- [8] 张仲景. 金匱要略 [M]. 北京:人民卫生出版社, 2005:71.
- [9] 汪昂. 本草备要 [M]. 北京:中国中医药出版社, 2008:74.
- [10] 金兰. 大黄的药理作用及临床应用进展 [J]. 中国医药指南, 2013, 11(11):487—488.
- [11] 姚文兵, 陈琼华. 大黄的生化学研究 XXXIII. 波叶大黄多糖的降血脂和抗凝血作用 [J]. 中国药科大学学报, 1990, 21(5):283—286.
- [12] 李艳. 大黄在治疗急性黄疸型肝炎中的应用 [J]. 中国药师, 2005, 8(6):509—510.
- [13] 李莹莹, 于世家. 大黄醇提物对糖尿病肥胖大鼠 IR 及 FFA 等影响的研究 [J]. 实用糖尿病杂志, 2008, 4(1):40—41.
- [14] 张向红, 程黎晖. 大黄的药理作用及临床应用研究进展 [J]. 中国药业, 2009, 18(21):76—78.

## 常见抗肿瘤中药注射剂临床应用中的药学监护

**[摘要]** **目的:** 通过总结分析常用抗肿瘤中药注射剂的相关药学信息, 为此类药物的药学监护工作提供参考, 减少可能发生的不良反应。**方法:** 对 9 种常用抗肿瘤中药注射剂临床用药过程中辩证用药、病史询问、用法用量、药物配伍禁忌与联合用药等环节的不合理用药情况及注意事项进行分析。**结果与结论:** 为确保常用抗肿瘤中药注射剂临床应用的安全性、合理性及有效性, 应在中医辨证施治与西医辨病用药相结合的基础上, 做好各个环节的药学监护。

**[关键词]** 抗肿瘤中药注射剂; 临床药学; 药学监护

Pharmaceutical Care in the Clinical Application of Nine kinds of Commonly used Anti-tumor Traditional Chinese Medicine Injections

**[Abstract]** **Objective:** By summarizing and analyzing the relevant pharmaceutical information of commonly used anti-tumor traditional Chinese medicine injections, so as to provide reference for pharmaceutical care of such drugs and reduce the possible adverse reactions. **Methods:** During the medication process of nine kinds of TCM antitumor injection, irrational drug use and precautions were analyzed in the following aspects: dialectical medication, medical history inquiry, solvent selection, drug dosage, course of treatment, liquid preparation, pretreatment, dropping speed, drug incompatibility contraindication and combined drug use. **Results and Conclusion:** In order to ensure the safety, rationality and effectiveness of the commonly used TCM injections in clinical application, it is necessary to do a good job of pharmaceutical care in each link on the basis of the combination of TCM syndrome differentiation and western medicine for disease differentiation.

**[Key Words]** Anti-tumor traditional Chinese medicine injection; Clinical pharmacy; Pharmaceutical care

与传统中药剂型相比,中药注射剂具有生物利用度高、见效快等特点,在重症、急症治疗中有不可替代的作用<sup>[1]</sup>。经过几十年的发展,中药注射剂在抗感染、抗肿瘤、心血管疾病等治疗方面的应用已经非常广泛。

中药注射剂作为与放化疗联合应用的辅助治疗手段已被广泛用于多种肿瘤的治疗。但随着抗肿瘤中药注射剂应用的增多,其不良反应发生率逐年上升,安全性越来越被关注<sup>[2]</sup>。如何使此类中药注射剂的不良反应发生率降低,是临床药师在药学监护工作中的重中之重。

因此,本研究将临床常用的几种抗肿瘤中药注射剂在临床应用中需关注的药学信息进行总结与归纳,为临床药师对肿瘤患者的药学监护工作提供参考。

## 1 中医辨证施治与西医辨病用药

中药注射剂是以中医药理论为指导研发的现代中药剂型,在临床应用中应遵循中医药理论的辨证论治原则,了解中药注射剂的功效、主治,以中医局部或整体辨证为理论依据,用中医辨证思维思考现代化的诊疗方式,从而满足个体化治疗需求。

中医认为，恶性肿瘤的病因病机主要是气、血、痰、湿、瘀、毒、虚引起的气郁痰瘀、气滞血瘀、热毒炽盛、湿热郁毒、瘀毒内阻、气阴两虚、气血亏虚等，应分别采用扶正固本、软坚散结、活血化瘀、理气行滞、清热解毒以及补气补血等不同治法。根据恶性肿瘤的病因病机进行辨证论治，应结合肿瘤发展时期：发病早期，患者正气未虚瘤体尚小，宜攻邪抗癌为主，体弱者，适当加扶正补虚中药；发展至中期，患者正气尚可，瘤体增大，可采用攻补兼施之法；发展至晚期，患者正气虚衰，瘤体进一步增大，宜扶正为主，兼以抗癌<sup>[3]</sup>。常用抗肿瘤中药注射剂按中医辨证理论大致可分为以下三种：以攻邪抑瘤为主的祛邪型，如鸦胆子油乳注射液、复方苦参注射液、华蟾素注射液、消癌平注射液等；以提高机体免疫力为主的扶正型，如康艾注射液、参芪扶正注射液等；以攻补兼施为主的扶正祛邪兼顾型，如艾迪注射液、康莱特注射液以及得力生注射液等<sup>[4]</sup>。

现代药理相关研究<sup>[5-7]</sup>表明，抗肿瘤中药注射剂的作用机制有：①调节机体免疫，调控肿瘤免疫抑制微环境；②抑制肿瘤转移；③抑制肿瘤细胞分裂和增殖；④诱导肿瘤细胞自噬、分化或凋亡；⑤抑制肿瘤新生血管生成；⑥直接杀死或抑制肿瘤细胞；⑦增强放化疗疗效，减轻毒副作用等。

临床应用中成药时既能以中医辨证论治，也能以西医诊断结合中医辨证为用药依据，但不能仅以西医诊断作为用药标准<sup>[8]</sup>。中药注射剂在临床应用时需注重中医药理论与现代药理研究的结合，病证相符才可使其更好地发挥临床疗效。现将临床上常用的9种抗肿瘤中药注射剂的功能主治与现代药理作用机制进行总结，从中医辨证论治与西医辨病治疗的角度给临床医生和临床药师对此类药物的临床应用提供参考。

①鸦胆子油乳注射液：具有较强的抗癌效果，能够促进机体免疫，抑制肿瘤细胞增殖与转移，诱导肿瘤细胞凋亡，抑制肿瘤血管生成及增强化疗作用<sup>[9]</sup>。研究结果表明，鸦胆子油乳注射液联合扶正抗癌类中药治疗晚期非小细胞肺癌辨证为肺脾气虚证者效果良好<sup>[10]</sup>。

②复方苦参注射液：具有清热利湿、凉血解毒、散结止痛的功效，有抗肿瘤、抗炎、镇痛、提高机体免疫力的药理作用。抗肿瘤作用机制有增强机体免疫、抑制肿瘤细胞增殖、诱导肿瘤细胞凋亡、抑制肿瘤血管生成、减轻癌痛等<sup>[11]</sup>，可用于癌肿疼痛出血。

③华蟾素注射液：具有解毒、消肿、止痛的功效，用于中晚期肿瘤、慢性乙型肝炎等。周琴等<sup>[12]</sup>临床研究华蟾素治疗恶性胸腹腔积液 30 例发现，局部辨证为“湿热毒证”的恶性胸腹腔积液患者治疗后向“澄澈清冷”等寒证方向转化，同时胸腹水生长速度受到抑制，局部“热毒证”有明显改善。故华蟾素注射液性寒，适用于热毒证，谨慎用于寒湿症，更适于火多痰少的肺鳞癌，不适于寒湿较重的肺腺癌<sup>[13]</sup>。

④消癌平注射液：具有清热解毒、化痰软坚之功，能抑制肿瘤细胞的增殖和迁移，阻断肿瘤新生血管生成，降低肿瘤细胞的侵袭力，促进肿瘤细胞的凋亡和分化<sup>[14]</sup>，适用于食道癌、胃癌、肺癌、肝癌等肿瘤的治疗。

⑤参芪扶正注射液：具有健脾补血、卫外固表、益气扶正的功效，主要用于治疗肺脾气虚引起的神疲乏力、气少懒言、自汗眩晕诸证，及具有上述症状的气虚证肺癌、胃癌的辅助治疗，有助于减轻化疗药物毒副作用、提高疗效、提高气虚患者免疫功能、改善气虚症状及生活质量。

⑥康艾注射液：具有益气扶正、增强机体免疫的功效，其作用机制有调节机体免疫功能、抑制肿瘤细胞增殖以及抑制肿瘤血管生成等<sup>[15]</sup>。

⑦艾迪注射液：具有清热解毒、消瘀散结之功，作用机制可能有直接的细胞毒作用、放疗增敏作用、诱导肿瘤细胞凋亡、抑制肿瘤血管生成、抑制肿瘤细胞增殖、增强机体免疫功能<sup>[16]</sup>。艾迪注射液、康艾注射液与化疗药联用，可以起到增强免疫、减毒增效的作用，均可用于气阴两虚型肺癌的治疗，缓解肿瘤患者疼痛，提高肿瘤患者生活质量及生存率<sup>[17]</sup>。

⑧康莱特注射液：具有益气养阴、消癥散结的作用，能抑制和杀伤肿瘤细胞，减轻放疗、化疗不良反应，提高机体免疫功能，改善患者的生存质量，适用于辨证为脾虚湿困、气阴两虚型原发性肝癌及原发性非小细胞肺癌<sup>[18]</sup>。

⑨得力生注射液：具有益气扶正、消癥散结的功效，有抑制肿瘤细胞生长、阻断肿瘤血管生成、促进肿瘤细胞转化、诱导肿瘤细胞凋亡、保护骨髓功能及增强机体免疫功能、提高生存质量、延长生存期限等作用<sup>[19]</sup>。得力生注射液组方体现了“扶正祛邪”的中医治则，用于中、晚期辨证为气虚瘀滞型原发性肝癌。

## 2 病史询问

使用抗肿瘤中药注射剂前应仔细询问患者的既往史、过敏史、用药史，对长期用药的慢性病患者、过敏体质患者、老人、儿童、肝肾功能异常和初次使用该



类中药注射剂的患者应慎重使用并加强监测。若患者长期使用华法林或者地高辛等治疗窗比较窄的西药，在联用此类中药注射剂时需加强药学监护<sup>[20]</sup>。中药注射剂的不良反应中过敏性反应占比较高，故过敏体质的患者使用此类中药注射剂时也需加强用药监护。老年人脏腑功能减退、正气不足；儿童脏腑正在发育，对药物的吸收、分布、代谢、排泄功能不够完善；肝肾功能受损的患者对药物的代谢有一定影响；以上情况均会在在使用此类中药注射剂时增加不良反应发生的风险。故特殊人群在使用抗肿瘤中药注射剂时应注意观察患者情况，如出现异常反应，应立即停药，采取积极的救治措施。

### 3 用法用量及注意事项

#### 3.1 溶媒选择、给药剂量、疗程

中药注射剂临床常用的溶媒有 0.9%氯化钠注射液（NS）、5%葡萄糖注射液（5% GS）、10%葡萄糖注射液（10% GS）、5%葡萄糖氯化钠注射液及复方氯化钠注射液等。抗肿瘤中药注射剂大多成分复杂，给药方式主要为静脉滴注，若溶媒选用不当，配伍后可能会发生肉眼不可见的化学反应甚至出现不溶性微粒、絮状沉淀，进而导致血管栓塞、静脉炎等不良反应，故选择合适的稀释溶媒非常重要。因 0.9%氯化钠注射液含有钠、氯等离子，易析出此类中药注射剂中的蛋白质等物质，故此类中药注射剂一般不选用 0.9%氯化钠注射液而选用葡萄糖注射液作为溶媒。但还有些抗肿瘤中药注射剂，如鸦胆子油乳注射液、复方苦参注射液，只能选择 0.9%氯化钠注射液做溶媒。表 1 总结了常用抗肿瘤中药注射剂说明书中记载的溶媒、给药剂量及疗程，在临床使用中应按照药品说明书推荐的溶媒、剂量及疗程使用。

表 1 常用抗肿瘤及其辅助用中药注射剂溶媒、给药剂量及疗程

注射剂通用名称	规格	给药剂量	给药频次	疗程	溶媒	溶媒用量
鸦胆子油乳注射液	10 mL、20 mL	10 mL~30 mL	qd	说明书未标明	NS	250 mL
复方苦参注射液	2 mL、5 mL	20 mL	qd	全身用药总量 200 mL 为 1 个疗程，一般可连续使用 2~3 个疗程；或遵医嘱。	NS	200 mL
华蟾素注射液	2 mL、5 mL、10 mL	10 mL~20 mL	qd	用药 7 d，休息 1~2 d，4 周为 1 个疗程，或遵医嘱。	5% GS	500 mL
消癌平注射液	20 mL	20 mL~100 mL	qd	说明书未标明	5% GS/ 10% GS	无具体剂量

康艾注射液	10 mL、20 mL	40 mL~60 mL	qd/bid	30 d 为 1 个疗程或遵医嘱。	NS/ 5% GS	250 mL~500 mL
参芪扶正注射液	250 mL	250 mL	qd	疗程 21 d; 与化疗合用, 直接在化疗前 3 d 开始使用, 疗程可与化疗同步结束。		无需溶媒
艾迪注射液	10 mL	50 mL~100 mL	qd	与放、化疗合用时, 疗程与放、化疗同步; 手术前后使用本品 10 d 为 1 个疗程; 介入治疗 10 d 为 1 个疗程; 单独使用 15 d 为 1 周期, 间隔 3 d, 2 周期为 1 个疗程; 晚期恶病质患者, 连用 30 d 为 1 个疗程, 或视病情而定。	NS/ 5% GS/ 10% GS	400 mL~450 mL
康莱特注射液	100 mL; 10 g	200 mL	qd	21 d 为 1 个疗程, 间隔 3~5 d 后可进行下一疗程		直接静脉滴注 无需溶媒
得力生注射液	10 mL	40 mL~60 mL (每疗程第一次用量减半)	qd	45 d 为 1 个疗程, 停药 1 周后可进行下一疗程的治疗, 或遵医嘱。	5% GS/ NS	500 mL

## 3.2 配液、预处理、滴速

### 3.2.1 配液

中药注射剂成分复杂, 与溶媒配伍后, 稳定性易受 pH 值、温度、光照、配制时间等因素的影响。配液的操作过程及操作环境, 还有贮藏环境 (如时间、温度、湿度、光照及容器洁净度) 等因素均可导致微粒增加<sup>[21]</sup>。严格按照说明书配液、规范使用, 是保障抗肿瘤中药注射剂安全使用必不可少的条件。如鸦胆子油乳注射液、消癌平注射液滴注前需新鲜配制; 鸦胆子油乳注射液、康莱特注射液如有分层, 应立即停止使用; 复方苦参注射液应在洁净条件下进行配液, 输液时应使用精密药液过滤器; 消癌平注射液、参芪扶正注射液在配液前、配制后及使用过程中应认真检查药液, 如药液出现浑浊、变色、结晶等性状改变及瓶身出现漏气、裂纹等情况时, 不得使用。有些抗肿瘤中药注射剂说明书并未标明配制后使用时间, 为避免不良反应的发生, 建议临床静脉输注此类中药注射剂时, 应在配制后 1 h 内完成使用, 为了减少不溶性微粒, 也可以将药液过滤后加入溶媒或者使用精密过滤输液器。

### 3.2.2 预处理

有些抗肿瘤中药注射液通过预处理可降低不良反应发生率,减轻患者用药痛苦。艾迪注射液成分有斑蝥素,可能会刺激外周静脉给药的注射部位,引起不适甚至血管硬化及静脉炎,可通过在用药前后给予2%利多卡因5 mL加入NS 100 mL静滴以减少不良反应的发生;因发生不良反应停药后再次使用时,用量可减至20~30 mL,加入NS或5%/10% GS 400~450 mL,同时加入地塞米松注射液5~10 mg。使用康莱特注射液时若出现轻度静脉炎,可在用药前后静滴NS或5% GS 50~100 mL。得力生注射液若出现泌尿系统不良反应,停药后再次使用时用量可减至20~30 mL,宜多饮水。

### 3.2.3 滴速

中药注射剂若滴速过快易使血管内局部药物浓度过大,导致不溶性微粒在毛细血管内聚集甚至堵塞,从而发生不良反应。临床用药应严格控制药物滴速,如艾迪注射液首次使用,前30 min给药速度应在15滴/min,若无不良反应,给药速度可调整至50滴/min;复方苦参注射液前30 min给药速度不宜超过40滴/min,如无不良反应,30 min后给药速度可增至60滴/min;康莱特注射液首次使用滴速应缓慢,前10 min滴速宜控制在20滴/min,20 min后滴速可缓慢增加至40~60滴/min;得力生注射液每疗程第1次使用时应缓慢滴注,滴速不超过15滴/min,如无不良反应,30 min后可逐渐增加滴速至不超过60滴/min,若出现泌尿系统不良反应,停药后再次使用时,则应减慢滴速,以不超过40滴/min为宜;康艾注射液滴速不宜过快,老人、儿童应控制在20~40滴/min,成年人应控制在40~60滴/min;参芪扶正注射液首次用药滴速应小于30滴/min。而大多数抗肿瘤中药注射剂并未在说明书中标出滴注速度。为降低不良反应,建议此类中药注射剂在静滴时不宜过快,成人滴速控制在30~60滴/min,儿童、老年人、心功能不全的患者滴速控制在20~40滴/min,在静滴初始30 min加强监护,密切观察患者反应,如发现不良反应,应及时停药,采取必要的救治手段。

## 4 配伍与联合用药

### 4.1 配伍禁忌

华蟾素注射液的主要活性成分为蟾毒内酯类成分,包括蟾毒灵、脂蟾毒配基、华蟾酥毒基,属强心苷类物质<sup>[22]</sup>,应避免与剧烈兴奋心脏的药物(如地高辛)配伍;华蟾素注射液与乳酸钠林格配伍时存在pH变化、紫外线吸收变化<sup>[23]</sup>。参

芪扶正注射液与足叶乙苷（依托泊苷）配伍存在稳定性变化<sup>[24]</sup>。艾迪注射液、康艾注射液含有人参，参芪扶正注射液含有党参，根据十八反十九畏，禁止和含有藜芦的制剂配伍使用。抗肿瘤中药注射剂因其成分复杂，大部分说明书并未标明具体配伍禁忌，但大多要求不宜与其他药物同用，若确需联用则应考虑药物间的相互作用及用药间隔时间等，应在用药前后，用相同溶媒对输液管道进行冲洗或更换新的输液器，并使两种药物的给药保持间隔，以避免因药物相互作用而产生不良反应。

## 4.2 联合用药

### 4.2.1 与中药联合使用

中药注射剂是从单味或多味中药材提取有效成分而制成的中药制剂。原药材相同或相似的中药制剂，其有效成分、主要功效相同或相似，若将含有相似成分的两种或几种中药制剂联用，可能会导致超剂量用药，会使不良反应的发生率增加。现将 9 种常用的抗肿瘤中药注射剂的原药材及主要有效成分总结如下：

①鸦胆子油乳注射液：是由精制鸦胆子油组成的中药注射剂，主要活性成分为油酸和亚油酸<sup>[25]</sup>。②复方苦参注射液：是由苦参、土白苓提取精制而成的中药注射剂，主要有效成分为苦参生物碱类。③华蟾素注射液：有效成分为蟾毒内酯类，与蟾酥的有效成分类似。④消癌平注射液：是由通关藤经现代工艺制成的中药注射剂，主要成分有甾体苷类、醇类、多糖、有机酸、挥发油及萜类化合物。⑤康艾注射液：是由人参、黄芪为主要原料，经提取后与苦参素（氧化苦参碱）配制而成的中药注射剂，有效成分为人参皂苷、人参多糖、黄芪皂苷、黄芪多糖以及苦参素等。⑥参芪扶正注射液：是由党参、黄芪经提取制成的中药注射液，有效成分有党参苷、党参多糖、挥发油、黄芪皂苷以及黄芪多糖等。⑦艾迪注射液：是由斑蝥、人参、黄芪、刺五加的提取物制成的中药注射剂，主要活性成分为斑蝥素、人参皂苷、人参多糖、黄芪皂苷、黄芪多糖以及刺五加多糖等。⑧康莱特注射液：有效成分为薏苡仁中提取的酯类<sup>[26]</sup>。⑨得力生注射液：是将红参、黄芪、斑蝥、蟾酥 4 味中药提取加工精制而成的中药注射剂，有效成分斑蝥素、蟾蜍毒素类、人参皂苷、人参多糖、黄芪皂苷以及黄芪多糖等。

### 4.2.2 与西药联合使用

CYP450 酶系在药物代谢过程中起着重要作用，绝大多数药物代谢激活都是在 CYP450 酶系介导下发生的<sup>[27]</sup>。中药成分复杂，大多数成分也是通过 CYP450

酶代谢，已经证实多数中药与 CYP450 酶之间具有双向调控作用<sup>[28]</sup>。因此中药注射剂与西药联用，可能会影响西药的代谢情况。

肿瘤化疗药是一种全身性治疗手段且治疗指数较低，在杀灭肿瘤细胞的同时，对人体正常细胞也有较强的毒性，一旦在和中药联用时发生相互作用，则可能给患者带来更严重的毒副作用。

体外研究显示，治疗剂量下，华蟾素注射液、康艾注射液对人肝微粒体 CYP450 酶 7 种亚型（CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 和 CYP3A4/5）均无抑制作用；艾迪注射液对 CYP2C8 有明显抑制作用，对另外 6 种亚型均无抑制作用；消癌平注射液对 CYP2D6 无抑制作用，对另外 6 种亚型均有明显抑制作用<sup>[29]</sup>。康艾注射液对 CYP3A4 有明显抑制作用；消癌平注射液、鸦胆子油乳注射液对 CYP3A4 抑制作用更强；华蟾素注射剂、康莱特注射液和艾迪注射液对 CYP3A4 均表现出诱导作用<sup>[30]</sup>。临床上如果将对 CYP3A4 有明显抑制作用的抗肿瘤中药注射剂与需经 CYP3A4 代谢的化疗药<sup>[31]</sup>如紫杉醇、多烯紫杉醇、长春新碱、他莫昔芬、环磷酰胺联合应用时，需通过监测患者血药浓度来保证化疗的安全性和治疗效果。如果将对 CYP3A4 均表现出诱导作用的抗肿瘤中药注射剂与上述经由 CYP3A4 代谢的化疗药联用时，可能会使此类化疗药的代谢增强，在还未达到有效血药浓度时已经失活，影响化疗药的治疗效果。

临床上抗肿瘤中药注射剂经常与多种化疗药联用，但有关其与西药联用导致不良反应的作用机制方面的研究甚少。了解此类中药注射剂与化疗药之间的作用关系，可以保障患者的生命安全，最大限度防止药物不良反应的发生。

## 5 讨论

中药注射剂在使用前应详细询问患者情况，严格按照说明书规定的功效适应症、推荐用法、给药剂量及疗程使用，尽量单独使用、谨慎联用，做好药学监护。临床使用抗肿瘤中药注射剂时，临床药师的药学监护内容主要有：①了解患者既往史、过敏史、用药史，尤其是过敏体质患者，儿童、老年人、心功能不全的患者滴速不宜过快，并在输液过程中密切观察患者的反应，在静滴初始 30 分钟加强监护，如发现不良反应，应及时停药，采取必要的救治手段；②临床药师应详细了解此类中药注射剂的溶媒、滴速、给药剂量、疗程等基本信息；③中西药联合使用时应在用药前后用相同的溶媒冲管或更换新的输液器，且冲管时间不低于 10min；④明确此类中药注射剂中各成分，与中药联用时避免重复给药导致的不

不良反应;⑤了解此类中药注射剂与联用西药的药动学特点,必要时监测血药浓度,并在发生不良反应时及时调整药物,采取必要的救治手段;⑥及时将搜集或监护的此类中药注射剂的不良反应信息及时准确地告知临床人员及相关部门,加强医护人员对此类中药注射剂相关信息的关注。提高此类中药注射剂在临床应用中的安全性、有效性及合理性。

## 6 小结

临床药师应对临床应用抗肿瘤中药注射剂的各环节做好药学监护,确保此类中药注射剂在临床应用的安全合理。药学监护工作需要临床药师不断提高自身理论与实践水平,为临床医护人员提供最专业最新的药学信息,为使用此类中药注射剂的患者提供专业合理的用药建议,医、药、护三者密切合作,提高临床治疗效果并降低不良反应发生率。

### 参考文献:

- [1]张兆旺. 中药药剂学 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2007: 197.
- [2] 梁伟. 中药注射剂的不良反应与预防对策 [J]. 中医临床研究, 2020, 12(09):145-146.
- [3]陈禹略. 恶性肿瘤的中医治疗原则 [J]. 福建中医药, 2000(6):47-48.
- [4]吴启航, 张小丽, 宋延平. 中药注射剂的现状及出路 [J]. 中外医学研究, 2019, 17(36):185-188.
- [5] Zhou J, Zhou T, Chen M, et al. Research progress on synergistic anti-tumor mechanisms of compounds in traditional Chinese medicine [J]. J Tradit Chin Med. 2014, 34(1):100-105.
- [6] Ding Q, Bao J, Zhao W, et al. Natural autophagy regulators in cancer therapy: a review [J]. Phytochemistry Reviews, 2015, 14(1):137-154.
- [7]谭婉燕, 熊枝繁. 中药抗肿瘤临床应用的相关思考 [J]. 山西医科大学学报, 2017, 48(9):966-967.
- [8] 国家中医药管理局. 中成药临床应用指导原则 [N]. 中国中医药报, 2010-07-02(003).
- [9]黄晓伟, 李淼, 胡兵. 鸦胆子抗肿瘤作用机制研究进展 [J]. 上海中医药杂志, 2019, 53(1):111-113.

- [10]于淼淼. 鸦胆子油乳注射液联合扶正抗癌类中药治疗晚期肺癌患者的临床观察[J]. 中国医药指南, 2020, 18(08):31+33.
- [11]曾经章, 杨勤, 谢汝佳, 等. 复方苦参注射液对原发性肝癌合并肝损伤和癌性疼痛的治疗效果[J]. 贵州医科大学学报, 2021, 46(01):67-71.
- [12]周琴, 左明焕, 李泉旺, 等. 基于中药寒热属性理论使用华蟾素治疗恶性胸腹水的临床研究[J]. 北京中医药大学学报(中医临床版), 2013, 20(4):11-14.
- [13]王曼, 周天, 刘传波, 等. 基于中医寒热属性理论探讨抗恶性肿瘤药物治疗[J]. 医药导报, 2018, 37(11):1363-1365.
- [14]李迩娜, 王芳, 钦松, 等. 消癌平注射液抗肿瘤作用机制研究进展[J]. 中国中医药信息杂志, 2012, 19(9):111-112.
- [15]樊慧婷, 林洪生. 康艾注射液治疗肿瘤的临床应用概况[J]. 肿瘤防治研究, 2014, 41(9):1045-1048.
- [16]胡文兵, 高清平. 艾迪注射液对肝癌 HepG2 细胞放疗增敏的研究[J]. 现代肿瘤医学, 2011, 19(3):446-448.
- [17]李喜英. 艾迪注射液与康艾注射液联合化疗用于中老年晚期非小细胞肺癌(气阴两虚证)患者的对比研究[D]. 福建中医药大学, 2015.
- [18]王博龙. 基于网络药理学的康莱特注射液 3 种主要成分抗肿瘤机制研究[J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(1):58-63.
- [19]刘建芳, 刘艳. 得力生注射液治疗肺癌的基础与临床研究[J]. 中国药房, 2009, 20(8):626-627.
- [20]王丽霞. 基于中西药相互作用研究的药学监护探讨[D]. 北京中医药大学, 2008.
- [21]蔡楚华. 6 种常用中药注射液与溶媒配伍前后不溶性微粒的测定[J]. 中国药房, 2013, 24(27):2560-2562.
- [22]苏永华, 尹西才, 谢觉民, 等. 三种蟾毒单体对 SMMC-7721 和 BEL-7402 人肝癌细胞生长的抑制作用[J]. 第二军医大学学报, 2003, 24(4):393-395.
- [23]谢瑞芳, 周昕, 徐梦飞, 等. 华蟾素注射液输液配伍稳定性研究[J]. 中国药物与临床, 2010, 10(6):635-637.
- [24]吴志强, 郑雪荣, 江兰英, 等. 二种抗肿瘤药物与参芪扶正注射液配伍稳定性研究[J]. 首都医药, 2005(14):46-47.

- [25]赵楠,韩凤娟,王桂媛,李玉花. 鸦胆子油乳抗肿瘤机制及其临床应用研究进展[J]. 生物技术通讯, 2014, 25(05):738-741.
- [26]李晓凯,顾坤,梁慕文,等. 薏苡仁化学成分及药理作用研究进展[J]. 中草药, 2020, 51(21):5645-5657.
- [27]Jin SE, Ha H, Seo CS, et al. Expression of Hepatic Cytochrome P450s in Rats Administered with Guibi-tang, a Traditional Herbal Formula [J]. Pharmacogn Mag, 2017, 13(52): S822-S827.
- [28]邢婷玉,姜波,石美智,等. 抗肿瘤中药注射剂对细胞色素 P450 酶的影响研究概况[J]. 中国医院用药评价与分析, 2020, 20(6):752-755.
- [29]刘丽雅,韩永龙,余奇,等. 消癌平注射液等 4 种抗肿瘤中药注射剂对人肝微粒体中 CYP450 酶 7 种亚型的体外抑制作用研究[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2014, 19(5):522-527.
- [30]余彬. 9 种抗肿瘤中药注射液对大鼠 CYP3A4 酶代谢的影响及消癌平注射液与多西紫杉醇药理学相互作用的研究[D]. 西南医科大学, 2017.
- [31]朱伟,黄熙. 中西药联用对西药药动学的影响[J]. 中国药房, 2004(06):57-59.

## 新型口服抗凝药物的药动学特性及其临床应用案例

姚鸿雁 住院药房

**摘要:**近年来,新型口服抗凝药物成为治疗血栓栓塞性疾病的主要抗凝方案,较维生素 K 拮抗剂相比,具有较高的抗凝效果,使抗凝抗栓方法获得较多新选择。目前,新型口服抗凝药物种类较多,半衰期短,不同药物之间的药物作用不同,治疗效果也不同。因此,本文对希美加群(已撤市)、达比加群酯、利伐沙班、阿哌沙班的药动力学进行分析,并对不同抗凝药物临床应用现状进行阐明,以此在最大程度上保障新型口服抗凝药物在临床实践中的应用合理性。

**关键词:**新型口服抗凝药物;药理学;维生素 K 拮抗剂;血栓栓塞性疾病

**Pharmacokinetic properties of new oral anticoagulants and their clinical application cases**

**Yao Hongyan**

**(Department of pharmacy, The First Affiliated Hospital of Henan University of traditional Chinese Medicine, Zhengzhou, Henan 450000)**

**Abstract:** In recent years, new oral anticoagulant drugs have become the main anticoagulation



regimens for the treatment of thromboembolic diseases. Compared with vitamin K antagonists, they have higher anticoagulant effects, so that more new options for anticoagulation and antithrombotic methods have been obtained. At present, there are many types of new oral anticoagulant drugs with short half-life, different drug effects and different therapeutic effects. Therefore, this paper analyzes the pharmacokinetics of ximegatran (withdrawn from the market), dabigatran etexilate, rivaroxaban, and apixaban, and to clarify the clinical application status of different anticoagulant drugs. To ensure the rationality of the application of new oral anticoagulant drugs in clinical practice to a certain extent.

**Key words:** new oral anticoagulants; Pharmacology; Vitamin K antagonists; Thromboembolic disease

抗凝药物是临床常用药物,常用于防治血栓栓塞性疾病,但在临床应用时需要综合考虑抗凝治疗收益性及潜在的出血风险<sup>[1]</sup>。既往临床多选用维生素 K 拮抗剂进行抗凝治疗,主要是凝血因子II、IX、X等凝血因子依赖维生素 K 进行合成,此时采用维生素 K 拮抗剂可发挥显著的抗凝效果,但会影响蛋白 C、蛋白 S 等合成过程,故存在一定的药物副作用,且出血风险增加<sup>[2-3]</sup>。近些年来,传统抗凝剂已无法满足临床治疗需求,并推动了新型抗凝剂的研发及应用。目前,我国上市的新型口服抗凝药物,包括希美加群(Ximelagatran,已撤市)、达比加群酯(Dabigatran)、利伐沙班(Rivaroxaban)、阿哌沙班(APixaban),药物靶点单一,可直接发挥抗凝效果,便于长期口服,出血风险性低、抗凝效果好、用药方案简单,而且抗凝期间,无需监测患者长期凝血功能变化,可显著提高长期抗凝治疗效果<sup>[4-5]</sup>。但要注意的是,新型口服抗凝药物半衰期短,擅自停用或漏服,会增加血栓栓塞性疾病的发生风险<sup>[6]</sup>。因此本文就分析新型口服抗凝药物的药动学特性及其临床应用案例情况,以此为临床应用提供参考,现阐述如下。

## 1 药动学特性

与华法林比较,口服新型抗凝药物后,能迅速恢复最大的抗凝作用;药物半衰期短,每日口服用药 1~2 次;药理作用稳定且安全,无需长期监测 INR 值,无需调整药物剂量;与食物、其他药物间的作用影响小<sup>[7]</sup>。

### 1.1 希美加群

希美加群作为首个口服抗凝药物,属于直接凝血酶抑制剂,进入体内经代谢后可转化为美拉加群,从而发挥抗凝作用。该药生物利用度在 20%作用,服药后达峰时间 2h,药物半衰期 4~5h,80%药物成分是经肾脏排泄。但该药容易引起肝损害,甚至会诱发急性肝功能衰竭,危及患者生命安全,故其应用已受到一定局限,已在我国市场上不予以使用。

### 1.2 达比加群酯

达比加群酯是直接性凝血IIa 因子抑制剂,是达比加群的前体药物,口服由胃肠吸收,并转化为达比加群,有直接抗凝活性作用<sup>[8]</sup>。在酸性环境下,达比加群酯可彻底溶解与吸收,当 pH 值>4.0 时,该药几乎不容易被溶,其生物利用度为 5%左右,达峰时间 2h,药物半衰

期为 14~17h, 药物作用持续时间长, 80%药物经肾脏排泄<sup>[9]</sup>。值得注意的是, 由于达比加群酯主要依赖肾脏排泄, 对血肌酐清除率降低患者、肾功能损伤患者, 会相应延长达比加群酯半衰期, 影响药物效果, 增加药物不良反应。因此达比加群酯药物剂量需依据肌酐清除率进行调整, 对重度肾功能不全者(肌酐清除率<15 mL/min)时, 不建议采用达比加群酯治疗。另外达比加群酯是 P-糖蛋白的作用底物, 当与 P-糖蛋白或诱导剂联合应用时, 会改变达比加群酯生物利用度, 故对严重肝病或活动性出血患者, 临床不推荐采用达比加群酯治疗。

### 1.3 利伐沙班与阿哌沙班

利伐沙班与阿哌沙班是一种凝血Xa 因子抑制剂, 主要是对凝血瀑布中单个凝血因子进行抑制而发挥抗凝作用, 通过对游离型或血栓结合型的Xa 因子进行抑制, 减少体内凝血酶生成, 对机体正常的生理性止血功能影响小<sup>[10]</sup>。Xa 因子位于凝血瀑布的上游, 是一种凝血过程的门控因子, 抑制 1 分子Xa 因子是抑制IIa 因子的一千倍<sup>[11]</sup>。而采用IIa 因子抑制, 在停药后凝血酶浓度波动大, 可能是撤药后凝血酶生成反跳, 导致血栓复发风险增加。Xa 因子抑制后再停药, 可减小对凝血酶的波动影响, 血栓复发率也明显减小<sup>[12]</sup>。此外Xa 因子抑制剂具有特异性功能, 不会对蛋白 C 系统产生影响。其中利伐沙班生物利用度在 80%~100%, 口服 2~4h 后血浆药物浓度即能达到峰值, 药物半衰期在 5~9h, 老年人半衰期延长至 12~14h<sup>[13]</sup>。利伐沙班生物利用度受药物剂量影响, 当患者空腹口服药物 10 mg 后, 该药生物利用度高达 100%, 若药物剂量为 15 mg 或 20 mg 时, 可在餐时服用, 以此可提高药物生物利用度 66%。但因 1/3 利伐沙班代谢以原形依赖于肾脏代谢, 若患者肾功能不全会延长其清除速度, 导致药物剂量不断蓄积, 因此对中重度肾功能不全者, 需谨慎使用利伐沙班<sup>[14]</sup>。而且利伐沙班与血浆蛋白结合率超过 90%, 无法被血液透析清除, 故临床应用时, 应有效评估患者肾功能, 谨慎选择抗凝药物。阿哌沙班生物利用度高(34%~88%), 口服 2~3h 后血浆浓度即能达到峰值, 药物半衰期为 8~15h, 主要是经肝脏代谢, 但仍有将近 1/3 药物是以肾脏清除, 通常阿哌沙班代谢过程不受肾功能影响, 但对重度肾功能障碍、中重度肝脏疾病者, 不建议应用<sup>[15]</sup>。

## 2 新型口服抗凝药物的临床研究证据

### 2.1 非瓣膜病房颤

房颤患者是否经长期抗凝治疗, 需要综合评估卒中及系统性栓塞的风险, 其临床应用指征: (1) 房颤并非是因人工机械瓣置换术导致; (2) 轻度二尖瓣狭窄房颤者。对两类瓣膜病房颤患者, 不宜采用达比加群、利伐沙班、阿哌沙班药物作为长期抗凝治疗<sup>[16]</sup>。2015 年欧洲指南<sup>[17]</sup>建议为了降低卒中及系统性栓塞风险时, 可选择达比加群、利伐沙班、阿哌沙班等抗凝药物。邢宇等<sup>[18]</sup>学者证实利伐沙班、达比加群酯对高龄非瓣膜性房颤患者的抗凝效果相近, 且不良反应、出血事件均低于华法林。陈艳梅等<sup>[19]</sup>表明适量利伐沙班和达比加群酯适用于高龄非瓣膜病性房颤患者, 药物作用安全、高效, 但容易出现皮肤粘膜出血, 需高度重视因此, 我们在选择抗凝药物时, 要综合考虑患者的年龄、体重、肾脏功能, 考虑患

者可能存在的其他疾病，以及正在服用的药物。

## 2.2 静脉血栓栓塞症

新型口服抗凝药物明显改变了静脉血栓栓塞症的传统抗凝方案，且出现风险显著降低。赵紫楠等<sup>[20]</sup>建立系统性评价证实利伐沙班与阿哌沙班对预防骨科大手术后静脉血栓栓塞症的有效性明显高于低分子肝素。McBane RD 2nd 等<sup>[21]</sup>研究数据显示，癌症相关静脉血栓栓塞患者经阿哌沙班治疗后未发生出血事件，低分子肝素产学研事件发生率为 1.0%，静脉血栓栓塞症复发率为 0.70%，低分子肝素复发率为 6.3%。Marshall A 等<sup>[22]</sup>设计随机试验，服用利伐沙班可减少复发性静脉血栓栓塞症。因此，我们对静脉血栓栓塞症的防治，可采用新型口服抗凝药物，我们在使用时，需综合考虑患者具体情况，排除需要溶栓治疗患者、其他抗凝治疗指征者、出血倾向高者，以及伴有肝脏疾病者与哺乳期妊娠期女性等者。因此对于不符合临床试验标准的患者，建议采用传统抗凝药物。对恶性肿瘤相关的静脉血栓栓塞症患者，低分子肝素单药抗凝仍是一线方案，但可将新型抗凝药物作为备选方案<sup>[23]</sup>。

## 2.3 急性冠脉综合征

临床在预防急性冠脉综合征时，常采用双联抗血小板方案是预防再次血栓事件的基石，并作为二级预防方案。但血小板及凝血酶途径是冠脉血栓形成的基础，在双联抗血小板治疗时，需要联合抗凝药物共同治疗。周元等<sup>[24]</sup>发现心房颤动合并冠心病冠状动脉介入治疗患者经达比加群酯治疗后的栓塞事件发生率 8.9% 低于华法林的 17.8%，出血事件低于华法林。Khan SU 等<sup>[25]</sup>在急性冠脉综合征患者的抗血小板治疗中添加新型口服抗凝剂后，临床出血风险低，心肌梗死、卒中等不良事件发生低。Sycheva NA 等<sup>[26]</sup>证实新型口服抗凝剂联合抗血栓治疗急性冠脉综合征后房颤患者，其出血安全性高于华法林，且更能有效预防缺血事件，并能提高患者治疗依从性。因此急性冠脉综合征患者血栓预防时，采用抗凝药物与抗血小板药物相联合，起到一定的血栓预防效果。我们在采用新型口服抗凝药物时，综合考虑患者病情、合并症，选择合理的抗凝、抗栓治疗方案。

## 3 特殊人群的临床应用

### 3.1 肝功能受损

肝脏是药物清除、代谢的主要途径，而且肝脏疾病会影响机体凝血功能，诱发出血风险，甚至会促进血栓形成。同时肝功能受损会影响肝脏清除及药物代谢过程，且新型口服抗凝药物需要经过肝脏代谢，此时在口服抗凝药物时，需要定期监测患者肝功能变化<sup>[27]</sup>。加之新型口服抗凝药物血药浓度随着肝功能恶化而增加，此时对肝功能严重损伤（Child-Pugh C 级）患者不宜使用。此外对 Child-Pugh B 级患者不宜使用利伐沙班，并谨慎使用达比加群酯、阿哌沙班等药物<sup>[28]</sup>。

### 3.2 肾功能损伤

达比加群酯药物代谢是通过肾脏清除（清除率超过 80%），若患者肾功能中、重度不全，或肌酐清除率每分钟在 30~50mL、或低于 <30mL，此时药物清除率低，会显著增加体

内血药浓度<sup>[29]</sup>。故对重度肾功能不全者禁止使用达比加群酯，对中度患者可相应降低达比加群酯的使用剂量，并每年评估1次肾功能。对重度肾功能不全者谨慎使用利伐沙班10mg，并调整阿哌沙班的剂量。

### 3.3 老年患者

随着年龄的增长，患者伴随着不同程度的免疫功能减退、生理机能降低、多脏器功能衰退等，明显影响药物治疗效果，甚至会增加患者对所有新型口服抗凝药物的不良反应发生风险<sup>[30]</sup>。因此老年患者服用新型口服抗凝剂时，需要准确评估患者肾功能，尤其是年龄>75岁经达比加群酯治疗患者及年龄>80岁经阿哌沙班治疗患者，需要及时测定肌酐清除率，合理应用药物。

## 4 总结与展望

与华法林比较，新型口服抗凝药物有诸多应用优势，口服方便、抗凝效果好、出血风险低，并在临床应用日益增加。从药理学角度来看，Xa因子抑制剂的抗凝药物更好且更安全。但新型口服抗凝药物临床应用时间短，缺乏有效的逆转抗凝作用的药物，对需要肾功能排泄患者，需要适当调整药物剂量，且用药费用高，且在短期内无法代替传统抗凝药物。但新型口服抗凝药物所具备的优势药理作用，对新型口服抗凝药物的研究及进行随机对照试验，可为抗凝治疗带来新的思路及方向。

### 参考文献：

- [1] Milling TJ Jr, Ziebell CM. A review of oral anticoagulants, old and new, in major bleeding and the need for urgent surgery[J]. Trends Cardiovasc Med, 2020, 30(2): 86-90. DOI: 10.1016/j.tcm.2019.03.004.
- [2] 丁征, 潘文斐, 郑英丽. 新型口服抗凝药物及拮抗剂的发展现状与上市研究[J]. 药品评价, 2019, 16(2): 9-12.
- [3] 王晨曦, 吴丹, 杨萍萍, 等. NOAC与VKA口服抗凝药在预防和治疗活动性癌症患者血栓性疾病中有效性和安全性的荟萃分析[J]. 中华心血管病杂志, 2020, 48(8): 689-696. DOI: 10.3760/cma.j.cn112148-20200630-00529.
- [4] 刘岳, 任怡荣, 朱火兰, 等. 新型口服抗凝药物在非瓣膜性心房颤动患者中的应用及挑战[J]. 中国全科医学, 2020, 23(23): 2872-2873, 2894. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2020.00.364.
- [5] 尼加提·尼亚孜, 艾力菲热·帕尔哈提, 刘帅, 等. 口服抗凝药物治疗的心房颤动患者出血与血小板计数之间的相关性分析[J]. 新疆医科大学学报, 2020, 43(2): 140-144, 148. DOI: 10.3969/j.issn.1009-5551.2020.02.004.
- [6] 魏倩, 梁岩. 新型口服抗凝药物与维生素K拮抗剂相关的脑出血风险对比[J]. 心血管病学进展, 2020, 41(5): 441-443, 451. DOI: 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2020.05.001.
- [7] 程芳, 郝倩, 司海娇, 等. 高龄老年非瓣膜性房颤患者应用新型口服抗凝药物的情况分析[J]. 空军医学杂志, 2020, 36(4): 355-357. DOI: 10.3969/j.issn.2095-3402.2020.04.024.

- [8]余瑗砾,熊雪. 达比加群酯对房颤伴心力衰竭患者的临床疗效[J]. 心血管康复医学杂志,2020,29(3):345-349. DOI:10.3969/j.issn.1008-0074.2020.03.20.
- [9]田晓江, 王晓莉, 王柯静, 等.基于美国 FDA 不良事件报告数据库的达比加群酯相关出血事件信号检测与分析 [J]. 药物不良反应杂志, 2020, 22 ( 7 ) : 398-403.DOI:10.3760/cma.j.cn114015-20190726-00612.
- [10]Okumura K, Akao M, Yoshida T, et al.Low-Dose Edoxaban in Very Elderly Patients with Atrial Fibrillation[J].N Engl J Med, 2020, 383 (18) : 1735-1745.
- [11]王昌会,林先和,陈大年,等. 利伐沙班在房颤射频消融围术期临床应用[J]. 安徽医科大学学报,2020,55(5):763-767. DOI:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2020.05.021.
- [12]孙沙沙,曹剑,刘宏斌,等. 利伐沙班治疗老年血栓性疾病患者的疗效和安全性[J]. 中华老年医学杂志,2020,39(1):43-46. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-9026.2020.01.008.
- [13]梁岩, 龚泽彬, 娄可佳, 等.利伐沙班与阿司匹林联用在中国稳定性心血管疾病患者中的有效性及安全性评价: COMPASS 研究中国亚组分析[J].中华心血管病杂志, 2021, 49 ( 9 ) : 873-879. DOI:10.3760/cma.j.cn112148-20210319-00247.
- [14]陈峰, 高昶.凝血因子Xa 抑制剂阿哌沙班的专利布局及专利技术特点和启示[J].国际药学研究杂志, 2020, 47 ( 9 ) : 30-36, 42.DOI:10.13220/j.cnki.jipr.2020.09.005.
- [15]李鸿飞, 兰光明.成都西部地区老年非瓣膜病房颤患者抗凝的治疗现状[J].昆明医科大学学报, 2019, 40 ( 4 ) : 127-131.DOI:10.3969/j.issn.1003-4706.2019.04.025.
- [16]钟云恒,李亮,符峰梁. 利伐沙班与华法林治疗冠心病合并非瓣膜性房颤患者的效果及安全性 [J]. 临床和实验医学杂志 ,2022,21(10):1021-1025. DOI:10.3969/j.issn.1671-4695.2022.10.004.
- [17]Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al.Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation[J].Europace.2015, 17(10): 1467-507.doi: 10.1093/europace/euv309. Epub 2015 Aug 31.
- [18]邢宇, 栗印军.利伐沙班、达比加群酯和华法林用于高龄非瓣膜性房颤病人抗凝治疗的有效性和安全性对比研究 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2019, 17 ( 03 ) : 411-413.DOI:10.12102/j.issn.1672-1349.2019.03.025.
- [19]陈艳梅, 武云涛, 刘立新.利伐沙班与达比加群酯在高龄非瓣膜病性房颤患者长期抗凝治疗的疗效及安全性 [J]. 中国循证心血管医学杂志, 2020, 12 ( 09 ) : 40-42, 47.DOI:10.3969/j.issn.1674-4055.2020.09.09.
- [20]赵紫楠, 孙雪林, 胡欣.直接口服抗凝药预防骨科大手术后静脉血栓栓塞症疗效与安全性的系统评价[J].中国循证医学杂志, 2019, 19(10): 93-101. DOI:10.7507/1672-2531.201905056.
- [21]McBane RD 2nd, Wysokinski WE, Le-Rademacher JG, et al.Apixaban and dalteparin in active malignancy-associated venous thromboembolism : The ADAM VTE trial[J].J Thromb

- Haemost, 2020, 18 (2) : 411-421.doi: 10.1111/jth.14662. Epub 2019 Nov 28.
- [22]Marshall A, Levine M, Hill C, et al.Treatment of cancer-associated venous thromboembolism: 12-month outcomes of the placebo versus rivaroxaban randomization of the SELECT-D Trial (SELECT-D: 12m) [J].J Thromb Haemost, 2020, 18 (4) : 905-915.doi: 10.1111/jth.14752. Epub 2020 Feb 26.
- [23]刘群峰. 利伐沙班与低分子肝素治疗老年人恶性肿瘤并发静脉血栓栓塞症的效果比较[J].中国基层医药,2020,27(14):1675-1678. DOI:10.3760/cma.j.issn.1008-6706.2020.14.003.
- [24]周元, 许邦龙, 高峰.心房颤动合并冠心病冠状动脉介入治疗术后达比加群 4 酯抗凝治疗的有效性及安全性研究[J].安徽医药, 2019, 23 (4) : 657-660.doi: 10.3969/j.issn.1009-6469.2019.04.006.
- [25]Khan SU, Arshad A, Riaz IB, et al.Meta-Analysis of the Safety and Efficacy of the Oral Anticoagulant Agents (Apixaban, Rivaroxaban, Dabigatran) in Patients With Acute Coronary Syndrome[J].Am J Cardiol, 2018, 121 (3) : 301-307.doi: 10.1016/j.amjcard.2017.10.035. Epub 2017 Oct 31.
- [26]Sycheva NA, Koroleva LY, Nosov VP, et al.Efficacy and safety of new oral anticoagulants as part of triple antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation and acute coronary syndrome.Data from an observational study[J].Kardiologiia , 2020 , 60 ( 7 ) : 53-63.doi: 10.18087/cardio.2020.7.n954.
- [27]冯瑞江, 熊爱珍, 梁佳, 等.心房颤动伴肝功能不全患者口服抗凝药物的合理使用[J].临床心血管病杂志, 2019, 35 (2) : 187-192.DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2019.02.021.
- [28]朱淑容, 李幼菁, 李瑞, 等.某区域医院新型口服抗凝血药 (dabigatran) 之药物使用评估[J].安泰医护杂志, 2018, 24 (1) : 55-65.
- [29]陈玮婷, 杨莉, 张亚清.高龄肾功能异常房颤患者应用达比加群酯病例分享[J].临床药物治疗杂志, 2019, 17 (3) : 43-46.DOI:10.3969/j.issn.1672-3384.2019.03.011.
- [30]BRATSOS S . Pharmacokinetic properties of rivaroxaban in healthy human subjects [J] . Cureus, 2019, 11 (8) : 5484.doi: 10.7759/cureus.5484.

## 经方甘草干姜汤成分的快速分析及其治疗呼吸系统疾病的作用机制探讨

牛 璐 采购供应室

**摘要:** **目的** 对经方甘草干姜汤的化学成分进行快速定性分析, 并对其治疗呼吸系统疾病 (肺纤维化、间质性肺病、慢性阻塞性肺病、哮喘) 的作用机制进行探讨。**方法** 首先采

用 UPLC Q-TOF/MS 高分辨质谱技术结合 UNIFI 软件对经方甘草干姜汤的化学成分进行定性分析；然后采用系统药理学方法，利用 TCMSP、GAD、TTD、Swiss Target Prediction 等数据库及 Cytoscape 分析软件构建甘草干姜汤疾病-成分-靶点网络；通过生物信息学技术富集的相关通路及生物过程；最后通过分子对接技术对关键靶点进行验证。**结果** 共鉴定得到 116 个化合物，主要是姜酚类、三萜皂苷和黄酮类等成分，其中炮姜 21 个，炙甘草 97 个，两者共有成分 2 个。在 116 个成分中根据 OB 和 DL 值筛选得到 40 个成分，查阅文献补充活性成分 12 个，共 52 个成分，对应的 837 个靶点与 1207 个呼吸系统疾病靶点匹配后得到 211 个共有靶点，通过 DAVID 数据库分析得到 83 条 KEGG 通路 ( $P < 0.05$ )，主要集中在神经活性配体-受体相互作用、钙信号通路、乙型肝炎、PI3K-Akt 信号通路、HIF-1 信号通路等。GO 富集分析得到 BP、CC、MF 结果各 405、52、108 条。分子对接结果显示，关键靶点 ESR1、ESR2、PPARG、PTGS2 分别与 12、21、37、24 个核心成分有较好的相互作用。**结论** 初步揭示了甘草干姜汤治疗呼吸系统疾病的药效物质基础和作用机制，为该药及其相关中药制剂的研究提供依据和参考。

**关键词：**甘草干姜汤；超高效液相色谱-四极杆-飞行时间质谱；UNIFI 软件；网络药理学；分子对接；作用机制

甘草干姜汤是《金匱要略》中记载的一首经方，由炙甘草（12 g）和炮姜（6 g）两味中药组成，主治肺痿咳吐涎沫<sup>[1]</sup>。《金匱要略讲义·肺痿肺痛咳嗽上气病脉证治第七》第五条言：“肺痿吐涎沫而不咳者，其人不渴，必遗尿，小便数，所以然者，以上虚不能制下故也。此为肺中冷，必眩，多涎唾，甘草干姜汤以温之”<sup>[2]</sup>。方中炙甘草和炮姜配伍，干姜辛温能走能受，温中回阳，温肺化痰，偏治里寒，炮姜，有温经止血功效；配炙甘草，补脾益气，祛痰止咳，缓急止痛，辛从甘化，能受中复阳。两药合用，一补脾胃之虚，一复中焦之阳，使中阳得运，统摄有权，则吐血可止<sup>[3]</sup>。共同起到益气、温阳、化痰、止血的功效<sup>[4]</sup>。该方药简力宏，今人多认为此方有“培土生金”之妙，是现代临床治疗肺痿、哮喘、眩晕、尿频等病证常用的基本方<sup>[5]</sup>。但目前有关甘草干姜汤的研究多集中在临床观察方面，而物质基础和作用机制的研究报道较少<sup>[6-9]</sup>。故本论文拟采用超高效液相色谱-四级杆-飞行时间质谱（ultra-performance liquid chromatography-quadrupole-time of flight-mass spectrometry, UPLC-Q-TOF/MS）技术结合 UNIFI 数据库对甘草干姜汤中化学成分进行快速分析，基于此，进一步采用网络药理学方法和分子对接技术对甘草干姜汤治疗呼吸系统相关疾病（肺纤维化、间质性肺疾病、慢性阻塞性肺疾病、哮喘）的作用机制进行探讨，为甘草干姜汤的质量控制、体内过程分析及作用机制的深入研究奠定基础，也为甘草干姜汤在临床的合理应用提供科学依据。

## 1. 材料

### 1.1 实验仪器

Waters Acquity™ UPLC 液相系统；Xevo G2-XS QToF 质谱仪，配有 Lock-spray 接口，电喷雾离子源（electron spray ionization, ESI），MassLynx v4.1 质谱工作站；ACQUITY UPLC® HSS T3 C18 色谱柱（2.1 mm × 100 mm, 1.8 μm）；XS105DU 型十万分之一天平（梅特勒-托利多集团），Neofuge 1600R 型台式低温高速离心机（上海力申科学仪器有限公司），KQ-100DE 型数显超声波清洗器（昆山市超声仪器有限公司）。

## 1.2 实验材料

乙腈（批号 JB086630）和甲醇（批号 10999607909）为色谱纯试剂，购自德国 Merck 公司；甲酸（批号 3257145）色谱纯试剂，购自北京迪马科技，亮氨酸脑啡肽（批号 W15071909）购自美国 Waters 公司；其他试剂均为分析纯。炙甘草（批号 19120101）购自郑州瑞龙制药股份有限公司，炮姜（批号 190901）购自安徽石田中药饮片有限公司，经河南中医药大学第一附属医院药学部陈天朝主任药师鉴定，均符合 2015 版《中国药典》（一部）炙甘草、炮姜项下标准<sup>[10]</sup>。

对照品 10-姜酚（批号 CHB180311）、橙皮苷（批号 CHB180523）、甘草酸（批号 CHB180610）、络石苷元（批号 CHB190106）、蒙花苷（批号 CHB180120）、野黄芩苷（批号 CHB180629）、木犀草苷（批号 CHB180111）购自成都克洛玛生物科技有限公司；补骨脂定（批号 16042601）、补骨脂二氢黄酮甲醚（批号 16060103）、补骨脂宁（批号 160422）、川续断皂苷乙（批号 150922）、大豆苷（批号 17040603）、大豆苷元（批号 17122504）、大黄素甲醚（批号 141214）、槲皮苷（批号 151016）购自成都普菲德生物技术有限公司；丹酚酸 B（批号 P10A8F41491）、冬凌草乙素（批号 Z13A7S13006）、地肤子皂苷 IC（批号 P15M6F2）、丹参酮 I（批号 P20J8F40359）购自上海源叶生物科技有限公司；甘草次酸（批号 1w19090603）、甘草素（批号 1w19052203）和芒柄花素（批号 1w18022712）购自南京良纬生物科技有限公司；甘草苷（批号 PRF8110742）购自成都普瑞法科技开发有限公司；特女贞苷（批号 111926-201404）购自中国食品药品检定研究院，以上所有对照品纯度均 ≥98.0%。

## 2. 方法

### 2.1 供试品溶液制备

将炙甘草、炮姜饮片打粉，过 80 目筛，精确称取炙甘草粉末 1.0302g、炮干姜粉末 0.4990 g，置于 50 mL 具塞锥形瓶中，加入 30 mL 50% 甲醇，超声提取 1 h（功率 100 W，频率 40 kHz），静置后吸取上清液 1 mL，于离心机 14000 r/min 离心 10min，吸取上清液 100 μL 待分析。

### 2.2 对照品溶液制备

分别精密称定对照品 10-姜酚、橙皮苷、甘草酸、络石苷元、蒙花苷、野黄芩苷、木犀草苷、补骨脂定、补骨脂二氢黄酮甲醚、补骨脂宁、川续断皂苷乙、大豆苷、大豆苷元、大黄素甲醚、槲皮苷、丹酚酸 B、冬凌草乙素、地肤子皂苷 IC、丹参酮 I、甘草次酸、甘草素、芒柄花素、甘草苷和特女贞苷，加甲醇分别制成 520、420、640、380、208、332、304、298、



284、306、420、338、420、360、260、220、204、300、282、420、340、272、296、220  $\mu\text{g/mL}$  的对照品储备液。

## 2.3 数据采集与处理

### 2.3.1 色谱条件

流动相 A 为 0.1%甲酸水溶液，流动相 B 为 0.1%甲酸乙腈溶液。梯度洗脱：0~1 min, 20% B；1~24 min, 20%~80% B；24~25 min, 80%~100% B；25~27 min, 100% B；27~27.5 min, 100%~10% B；27.5~30min, 10% B。柱温 40  $^{\circ}\text{C}$ ，流速 0.3 mL/min，进样量 2  $\mu\text{L}$ 。

### 2.3.2 质谱条件

ESI 源，以 MS<sup>E</sup> Continuum 模式在负离子条件下进行数据采集。毛细管电压 2.5 kV，离子源温度 100  $^{\circ}\text{C}$ ，脱溶剂气温度 250  $^{\circ}\text{C}$ ，锥孔电压 40 V，锥孔气流量 50 L/h，脱溶剂流量 600 L/h，碰撞能量（10~45 V），间隔扫描时间 0.1 s。质量扫描范围 50 ~ 1200  $m/z$ 。准确质量测定采用亮氨酸-脑啡肽（leucine-enkephalin, ESI<sup>-</sup>  $m/z$  554.2615）溶液为锁定质量溶液，采用甲酸钠溶液对仪器质量轴进行校正。

### 2.3.3 成分分析

查阅在线和离线数据库（PubMed、TCMSP、Chemical book、Chemspider、化学专业数据库等）及相关文献，收集甘草干姜汤中单味药的化学成分信息，主要包括化合物英文名称、分子式、结构式（.mol 格式），自建甘草干姜汤成分数据库（EXCEL），导入 UNIFI 数据库。将采集的甘草干姜汤质谱数据导入 UNIFI 软件中，建立过滤筛选方法，设置质量误差为 5 ppm，保留时间误差为 0.1 min，响应值>5000，将甘草干姜汤的质谱数据与所建数据库进行自动匹配，结合对照品保留时间及文献信息进一步进行确认，并进行成分归属。

## 2.4 甘草干姜汤中活性成分及呼吸系统疾病靶点的收集和匹配

首先基于成分分析结果，通过中药系统药理学数据库与分析平台（Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform, TCMSP），根据口服生物利用度（oral bioavailability, OB） $\geq 30\%$ 和类药性（drug-likeness, DL） $\geq 0.18$ 对甘草干姜汤中活性化合物进行筛选；然后通过 TCMSP 及 Swiss Target Prediction（<http://www.swisstargetprediction.ch>）数据库对甘草干姜汤中活性成分靶点进行预测。

在疾病关联数据库（genetic association database, GAD）、治疗靶标数据库（Therapeutic Target Database, TTD）（<http://bidd.nus.edu.sg/group/ttd>, TTD）和基因名片数据库（Gene Cards）（<http://www.genecards.org/>）等对呼吸系统疾病肺纤维化（Pulmonary fibrosis）、间质性肺疾病（Interstitial lung disease）、慢性阻塞性肺疾病（Chronic obstructive pulmonary disease）、哮喘（Asthma）的靶点进行预测。

所有靶点通过 Uniprot 蛋白质数据库（<http://www.Uniprot.org/>）将蛋白名转换成基因名后，采用维恩图对甘草干姜汤活性成分靶点及疾病靶点进行匹配，得到成分-疾病共有靶点。

## 2.5 京都基因与基因组百科全书（Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG）代

谢通路富集和基因本体论 (Gene\_Ontology, GO) 生物功能分析

将甘草干姜汤活性成分与疾病共有靶标输入生物学信息注释数据库 (the Database for Annotation, Visualization and Integrated Discovery, DAVID) 生物学信息注释数据库 (<https://david.ncifcrf.gov/conversion.jsp>), 进行 KEGG 通路分析和 GO 富集分析。KEGG 通路筛选以  $p$ -value < 0.05 为限制条件。GO 富集分析, 包括生物过程 (BP, Biological Process)、分子过程 (MF, Molecular Function) 和细胞组成 (CC, Cellular Component) 3 个部分, 以  $p$ -value < 0.05 为限制条件。结合基迪奥云平台 (Omicshare 数据库) (<http://www.omicshare.com/tools/index.php/>) 将筛选条目制作成高级气泡图。

## 2.6 成分-靶点-疾病网络构建

采用生物信息分析软件 Cytoscape 3.6.1 构建甘草干姜汤的“成分-靶点-疾病”网络。网络图中的节点 (node) 表示活性成分、靶基因、疾病和通路, 节点间相互关系用边 (edge) 表示, 利用软件网络分析 (Network Analyzer) 功能进行网络拓扑分析。

## 2.7 分子对接验证甘草干姜汤活性成分与作用靶点相互作用

将 2.6 筛选得到的核心成分作为小分子配体库, 在 TCMSP 数据库下载各活性成分结构 mol2 格式; 在蛋白质结构数据库 (Protein Data Bank, PDB) (<http://www.rcsb.org/>) 下载重要潜在靶点蛋白质的晶体结构 pdb 格式, 作为受体库。采用 SYBYL-X 1.3 软件对小分子化合物及受体进行优化, 并利用对接套件 (Docking suite) 选项进行分子对接; 将对接后的蛋白导入 Pymol 3.8 软件进行渲染作图。同时, 通过药物数据库 (Drugbank) (<https://www.drugbank.ca/>) 查找作用于潜在靶点的临床药物进行对接作为对照。

# 3. 结果

## 3.1 基于 UPLC-Q-TOF/MS 的化学成分鉴别

甘草干姜汤的基峰离子流图 (BPI) 见图 1。在甘草干姜汤供试品溶液中共检测到 116 个化合物 (见表 1), 其中 95 个归属于炙甘草, 19 个归属于炮姜, 2 个为炙甘草、炮姜共有成分。所测成分主要包括黄酮类、生物碱类、皂苷类等, 其中 24 个化合物经与对照品确认。以新甘草苷 (化合物 28) 为例, 准分子离子峰为  $[M-H]^- m/z$  417.1192, 化合物 28 脱去一个  $C_6H_{10}O_5$  中性片段得到 M1  $[M-H-162]^- m/z$  255.0663 的碎片离子, M1 进一步脱去  $C_8H_8O$  中性片段得到 M2  $[M-H-120]^- m/z$  135.0084 的碎片离子, 准分子离子脱去  $C_{13}H_{14}O_8$  中性片段得到 M3  $[M-H-298]^- m/z$  119.0499 的碎片离子, 可推断该化合物为新甘草苷, 该化合物在负离子模式下的高能裂解质谱图和裂解途径见图 2。

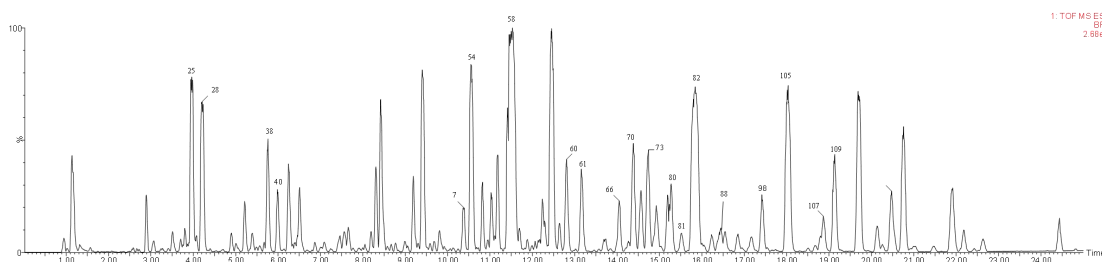


图 1 甘草干姜汤的基峰离子流图

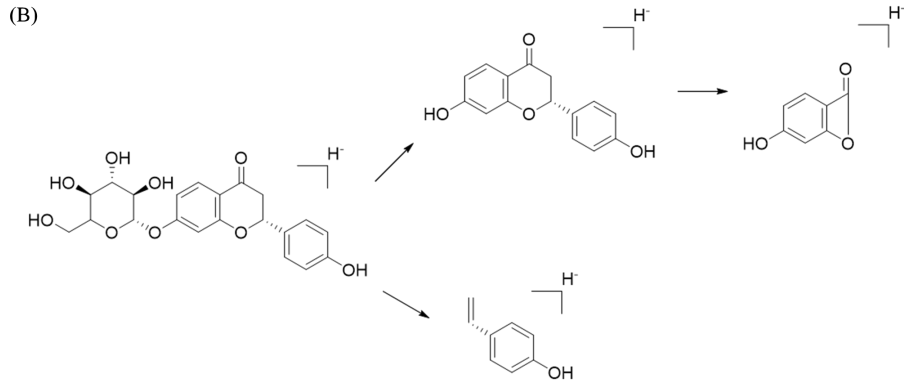
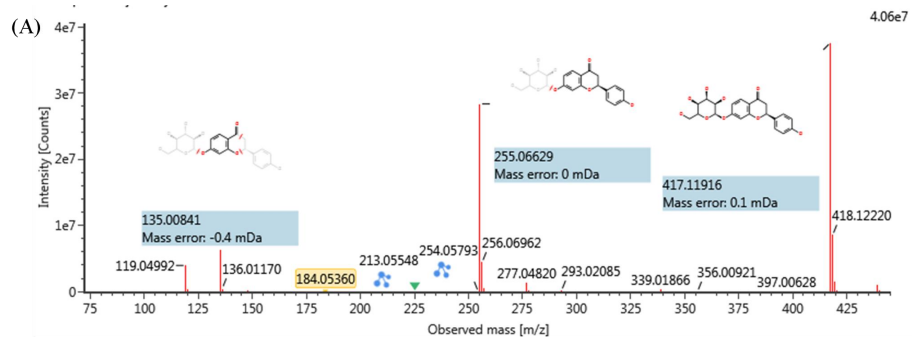


图 2 新甘草苷的质谱图和裂解途径

表 1 甘草干姜汤化学成分鉴定结果

No.	Compound ID	Compound name	Formular	Relative molecular mass	t <sub>R</sub> /min	Measured value (m/z)	Theoretical value (m/z)	error (mDa)	Characteristic fragment	Herbal medicine
1	MOL002509	Ginkgetin	C <sub>32</sub> H <sub>22</sub> O <sub>10</sub>	566.5	5.22	566.1213	566.1254	4.1	255.0660 270.0528 135.0084	炮姜
2*	MM0016	Ponicidin	C <sub>20</sub> H <sub>26</sub> O <sub>6</sub>	362.4	5.57	362.1729	362.1723	-0.61	255.0653 267.0653 271.0603	炮姜
3	MM0007	Renealtin A	C <sub>21</sub> H <sub>24</sub> O <sub>7</sub>	388.4	7.18	388.1522	388.1524	0.2	161.0613 207.0664 191.0353	炮姜
4	MOL002501	Cinerin I	C <sub>20</sub> H <sub>28</sub> O <sub>3</sub>	316.4	7.48	360.1937	360.1938	0.1	151.0400 137.0242 165.0556	炮姜
5	MOL002503	Cynanuriculoside A	C <sub>57</sub> H <sub>94</sub> H <sub>21</sub>	1144.7	8.17	1084.5818	1084.5896	7.8	895.3969 939.4593 837.3905	炮姜
6	MOL002468	Hexahydrocurcumin	C <sub>21</sub> H <sub>26</sub> O <sub>6</sub>	374.4	9.00	374.1729	374.1728	-0.2	179.0710 165.0554 193.0869	炮姜
7	MOL002507	Gingerenone B	C <sub>22</sub> H <sub>26</sub> O <sub>6</sub>	386.4	10.38	386.1729	386.1721	-0.8	189.0916 249.1128 163.0760	炮姜
8	MOL002491	6-Gingediol-3-Acetate	C <sub>19</sub> H <sub>30</sub> O <sub>5</sub>	338.2	10.46	338.2093	338.2060	-3.3	257.0798 251.1263 247.0978	炮姜
9	MOL002517	Zingiberoside A3	C <sub>45</sub> H <sub>72</sub> O <sub>17</sub>	884.5	12.37	884.4770	884.4711	-5.8	807.4171 853.4227 661.3586	炮姜
10	MOL002470	Isogingerenone-B	C <sub>22</sub> H <sub>26</sub> O <sub>6</sub>	386.4	12.67	386.1729	386.1723	-0.7	369.1340 355.1180 121.0310	炮姜

11	MOL002467	6-Gingerol	C <sub>17</sub> H <sub>26</sub> O <sub>4</sub>	294.4	13.84	294.1831	294.1831	0.0	275.1673 235.0997 193.0866	炮姜
12	MOL002508	Gingerenone C	C <sub>20</sub> H <sub>22</sub> O <sub>4</sub>	326.4	14.25	326.1518	326.1516	-0.2	133.0293 175.0396 203.1078	炮姜
13	MOL002493	6-Gingediol	C <sub>17</sub> H <sub>28</sub> O <sub>4</sub>	296.4	14.73	296.1988	296.1959	-2.9	265.1479 245.1187 233.1181	炮姜
14	MOL002461	Gingerglycolipid A	C <sub>33</sub> H <sub>56</sub> O <sub>14</sub>	676.8	16.50	676.3670	676.3670	0.0	397.1350 277.2176 593.2745	炮姜
15	MOL002497	8-Gingerol	C <sub>19</sub> H <sub>30</sub> O <sub>4</sub>	322.4	17.78	322.2144	322.2141	-0.3	303.1991 245.1188 193.0870	炮姜
16	MOL002463	Gingerglycolipid B	C <sub>33</sub> H <sub>58</sub> O <sub>14</sub>	678.8	18.00	678.3827	678.3825	-0.1	283.0974 265.0868 335.0562	炮姜
17	MOL002516	Zingerone	C <sub>11</sub> H <sub>14</sub> O <sub>3</sub>	194.2	19.70	194.0943	194.0942	-0.1	151.0762 161.0237 175.0766	炮姜
18	MOL002465	Gingerglycolipid C	C <sub>33</sub> H <sub>60</sub> O <sub>14</sub>	680.8	19.91	680.3983	680.3998	1.5	421.1658 423.2202 407.1864	炮姜
19*	MOL002459	10-gingerol	C <sub>21</sub> H <sub>34</sub> O <sub>4</sub>	350.5	21.65	350.2457	350.2450	-0.68	219.1022 119.0502 235.0969	炮姜
20	MOL001543	Vicenin-2	C <sub>27</sub> H <sub>30</sub> O <sub>15</sub>	594.5	2.72	594.1585	594.1592	0.8	461.1302 473.1100 353.0673	炙甘草
21	MOL004958	Isoschaftoside	C <sub>26</sub> H <sub>28</sub> O <sub>14</sub>	564.5	3.06	564.1479	564.1483	0.4	353.0666 383.0774 473.1093	炙甘草

22*	MOL009720	Daidzin	C <sub>21</sub> H <sub>20</sub> O <sub>9</sub>	416.4	3.24	416.1107	416.1122	1.43	253.0497 135.0075 119.0491	炙甘草
23	MOL005812	Naringin	C <sub>27</sub> H <sub>32</sub> O <sub>14</sub>	580.5	3.41	580.1792	580.1789	-0.3	255.0658 417.1191 547.1459	炙甘草
24	MOL004947	Isoviolanthin	C <sub>27</sub> H <sub>30</sub> O <sub>14</sub>	578.5	3.52	578.1636	578.1628	-0.7	383.0766 353.0663 457.1132	炙甘草
25	MOL004953	Liquiritin apioside	C <sub>26</sub> H <sub>30</sub> O <sub>13</sub>	550.5	3.97	550.1686	550.1691	0.5	255.0657 1350081 277.0476	炙甘草
26*	MOL000009	Cynaroside	C <sub>21</sub> H <sub>20</sub> O <sub>11</sub>	448.4	4.03	448.1006	448.1010	0.41	417.1185 433.1131 151.0025	炙甘草
27*	MM0014	Liquiritin	C <sub>21</sub> H <sub>22</sub> O <sub>9</sub>	418.4	4.03	418.1264	418.1257	-0.67	255.0655 135.0074 119.0489	炙甘草
28	MOL004940	Neoliquiritin	C <sub>21</sub> H <sub>22</sub> O <sub>9</sub>	418.4	4.21	418.1264	418.1265	-0.34	255.0663 135.0084 119.0499	炙甘草
29*	MOL002931	Scutellarin	C <sub>21</sub> H <sub>18</sub> O <sub>12</sub>	462.4	4.49	462.0798	462.0807	0.90	431.0984 311.0568 299.0557	炙甘草
30*	MOL005188	Nuezhenide	C <sub>31</sub> H <sub>42</sub> O <sub>17</sub>	686.7	4.77	686.2422	686.2367	-5.45	565.1568 271.0605 587.1393	炙甘草
31*	MOL000701	Quercitrin	C <sub>21</sub> H <sub>20</sub> O <sub>11</sub>	448.4	5.00	448.1006	448.0982	-2.32	399.1080 431.0982 417.1190	炙甘草
32	MOL004925	Vitexin	C <sub>21</sub> H <sub>20</sub> O <sub>10</sub>	432.4	5.14	432.1056	432.1058	0.1	283.0615 269.0440 287.0573	炙甘草
33	MOL004858	Gancaonin C	C <sub>20</sub> H <sub>18</sub> O <sub>6</sub>	354.4	5.22	354.1103	354.1103	0.0	135.0084 119.0499 161.0240	炙甘草

34	MM0006	Pinobanksin	C <sub>15</sub> H <sub>12</sub> O <sub>5</sub>	272.2	5.40	272.0685	272.0683	-0.1	151.0032 119.0500 177.0187	炙甘草
35	MOL003398	Pratensein	C <sub>16</sub> H <sub>12</sub> O <sub>6</sub>	300.26	5.49	300.0634	300.0629	-0.5	175.0397 173.0248 267.0302	炙甘草
36	MOL002844	Pinocebrin	C <sub>15</sub> H <sub>12</sub> O <sub>4</sub>	256.25	5.57	256.0736	256.0729	-0.7	161.0239 135.0083 149.0237	炙甘草
37*	MOL007060	Lithospermic acid B	C <sub>36</sub> H <sub>30</sub> O <sub>16</sub>	718.6	5.74	718.1534	718.1562	2.82	255.0653 135.0074 429.1045	炙甘草
38	MM0001	Isoliquiritin apioside	C <sub>26</sub> H <sub>30</sub> O <sub>13</sub>	550.5	5.76	550.1686	550.1681	-0.5	255.0657 135.0082 277.0480	炙甘草
39	MOL004917	Glycyroside	C <sub>27</sub> H <sub>30</sub> O <sub>13</sub>	562.5	5.90	562.1686	562.1687	0.1	267.0657 305.0660 283.0618	炙甘草
40	MOL004952	Licuraside	C <sub>26</sub> H <sub>30</sub> O <sub>13</sub>	550.5	5.99	550.1686	550.1689	0.3	255.0660 429.1047 135.0083	炙甘草
41	MOL005014	Licorice glycoside A	C <sub>36</sub> H <sub>38</sub> O <sub>16</sub>	726.7	6.55	726.2160	726.2170	1.0	531.1525 277.0484 399.1092	炙甘草
42*	MOL001790	Linarin	C <sub>28</sub> H <sub>32</sub> O <sub>14</sub>	592.5	6.56	592.1792	592.1786	-0.59	549.1609 531.1505 277.0471	炙甘草
43*	MOL000390	Daidzein	C <sub>15</sub> H <sub>10</sub> O <sub>4</sub>	254.24	6.90	254.0579	254.0571	-0.79	253.0497 135.0441 177.0332	炙甘草
44	MOL004801	2',7-Dihydroxy-4'-Methoxyisoflavan-7-O-β-D-Glucopyranoside	C <sub>22</sub> H <sub>26</sub> O <sub>9</sub>	434.2	6.98	434.1577	434.1574	-0.3	401.1216 415.1421 381.0969	炙甘草
45	MOL004841	Licochalcone B	C <sub>16</sub> H <sub>14</sub> O <sub>5</sub>	286.28	7.09	286.0841	286.0842	0.1	269.0455 267.0662 177.0196	炙甘草

46	MOL004860	Licorice glycoside E	C <sub>35</sub> H <sub>35</sub> NO <sub>14</sub>	693.6	7.46	693.2058	693.2064	0.7	531.1512	炙甘草
47	MOL004888	Licorice-saponin F3	C <sub>48</sub> H <sub>70</sub> O <sub>21</sub>	982.4	7.59	982.4410	982.4415	0.5	549.1621	炙甘草
48*	MM0012	Dipsacoside B	C <sub>53</sub> H <sub>86</sub> O <sub>22</sub>	1075.2	7.64	1074.5611	1074.5523	-8.81	837.3922	炙甘草
49*	MOL001792	Liquiritigenin	C <sub>15</sub> H <sub>12</sub> O <sub>4</sub>	256.25	7.75	256.0736	256.0726	-0.94	119.0501	炙甘草
50	MOL001484	Maackiain	C <sub>16</sub> H <sub>12</sub> O <sub>5</sub>	284.26	7.94	284.0685	284.0684	-0.1	351.0567	炙甘草
51	MM0005	Licorice saponin A3	C <sub>48</sub> H <sub>72</sub> O <sub>21</sub>	985.1	8.91	984.4566	984.4572	0.6	837.0392	炙甘草
52*	MOL000476	Physcion	C <sub>16</sub> H <sub>12</sub> O <sub>5</sub>	284.26	9.16	284.0685	284.0680	-0.47	999.4481	炙甘草
53	MOL004328	Naringenin	C <sub>15</sub> H <sub>12</sub> O <sub>5</sub>	272.25	9.49	272.0685	272.0683	-0.1	971.4858	炙甘草
54	MM0003	Licorice saponin G2	C <sub>42</sub> H <sub>62</sub> O <sub>17</sub>	838.9	10.56	838.3987	838.3992	0.5	135.0439	炙甘草
55*	MOL010586	Formononetin	C <sub>16</sub> H <sub>12</sub> O <sub>4</sub>	268.26	11.09	268.0736	268.0727	-0.87	121.0283	炙甘草
56	MM0004	Macedonoside A	C <sub>42</sub> H <sub>66</sub> O <sub>15</sub>	811	11.12	810.4402	810.4400	-0.2	149.0600	炙甘草
57*	MOL004876	Glycyrrhizic acid	C <sub>42</sub> H <sub>62</sub> O <sub>16</sub>	822.9	11.19	822.4038	822.4061	2.30	255.0660	炙甘草
									135.0086	
									163.0402	
									821.3970	
									843.3786	
									351.0567	
									269.0448	
									151.0390	
									135.0440	
									151.0034	
									119.0500	
									135.0451	
									819.3806	
									351.0566	
									193.0350	
									252.0420	
									253.0465	
									135.0438	
									119.0500	
									779.4219	
									499.2560	
									351.0562	
									193.0345	
									113.0233	



58	MOL004933	Uralsaponin B	C <sub>42</sub> H <sub>62</sub> O <sub>16</sub>	822.9	11.50	822.4038	822.4041	0.3	351.0566 193.0350 645.3645	炙甘草
59	MOL004808	Glyasperin B	C <sub>21</sub> H <sub>22</sub> O <sub>6</sub>	370.4	12.81	370.1416	370.1412	-0.4	229.0869 139.0396 337.1082	炙甘草
60	MOL004900	Licorice-saponin K2	C <sub>42</sub> H <sub>62</sub> O <sub>16</sub>	822.4	12.81	822.4038	822.4039	0.1	351.0566 369.1338 139.0396	炙甘草
61	MOL004896	Licorice-saponin J2	C <sub>42</sub> H <sub>64</sub> O <sub>16</sub>	824.4	13.17	824.4194	824.4202	0.7	351.0569 193.0352 647.3803	炙甘草
62	MOL004997	Araboglycyrrhizin	C <sub>41</sub> H <sub>62</sub> O <sub>14</sub>	778.9	13.22	778.4140	778.4143	0.3	627.3545 367.1202 309.1132	炙甘草
63	MOL004886	Licorice-saponin C2	C <sub>42</sub> H <sub>62</sub> O <sub>15</sub>	806.9	13.69	806.4089	806.4098	0.9	351.0572 193.0356 453.1566	炙甘草
64	MOL004813	Glyasperins Z	C <sub>21</sub> H <sub>24</sub> O <sub>4</sub>	340.2	13.90	340.1675	340.1675	0.0	191.0710 175.0401 309.1156	炙甘草
65	MOL005007	Glyasperins M	C <sub>21</sub> H <sub>20</sub> O <sub>6</sub>	368.1	14.03	368.1260	368.1255	-0.5	351.0875 139.0397 227.0712	炙甘草
66	MOL004899	Licorice-saponin B2	C <sub>42</sub> H <sub>64</sub> O <sub>15</sub>	808.9	14.05	808.4245	808.4242	-0.3	351.0875 663.3758 125.0244	炙甘草
67	MM0002	Licoflavone C	C <sub>20</sub> H <sub>18</sub> O <sub>5</sub>	338.4	14.15	338.1154	338.1151	-0.3	193.0871 165.0190 281.0455	炙甘草
68	MOL004810	Glyasperin F	C <sub>20</sub> H <sub>18</sub> O <sub>6</sub>	354.4	14.27	354.1103	354.1103	0.0	245.0820 299.0482 177.0193	炙甘草
69	MOL004874	Gancaonin V	C <sub>19</sub> H <sub>20</sub> O <sub>4</sub>	312.4	14.33	312.1362	312.1359	-0.2	109.0292 201.0919 217.0500	炙甘草

70	MOL004878	Glycycoumarin	C <sub>21</sub> H <sub>20</sub> O <sub>6</sub>	368.4	14.38	368.1260	368.1258	-0.2	309.0405 297.0404 281.0455	炙甘草
71	MOL004935	Sigmoidin-B	C <sub>20</sub> H <sub>20</sub> O <sub>6</sub>	356.4	14.56	356.1260	356.1262	0.2	229.0870 125.0242 203.1076	炙甘草
72	MOL004845	Apioglycyrrhizin	C <sub>41</sub> H <sub>62</sub> O <sub>14</sub>	778.9	14.57	778.4140	778.4143	0.3	627.3556 125.0242 377.1006	炙甘草
73	MOL004811	Glyasperin C	C <sub>21</sub> H <sub>24</sub> O <sub>5</sub>	356.4	14.73	356.1624	356.1622	-0.2	323.1289 233.1181 135.0448	炙甘草
74	MOL004829	Glepidotin B	C <sub>20</sub> H <sub>20</sub> O <sub>5</sub>	340.4	14.81	340.1311	340.1309	-0.2	219.0664 119.0502 245.0820	炙甘草
75	MOL004819	Kanzonols T	C <sub>25</sub> H <sub>28</sub> O <sub>7</sub>	440.2	14.83	440.1835	440.1838	0.3	337.1083 339.1236 219.0664	炙甘草
76	MOL005008	Glycyrrhiza flavonol A	C <sub>20</sub> H <sub>18</sub> O <sub>7</sub>	370.4	14.95	370.1053	370.1053	0.1	351.0876 335.0570 333.0722	炙甘草
77	MOL004891	Shinpterocarpin	C <sub>20</sub> H <sub>18</sub> O <sub>4</sub>	322.4	15.03	322.1205	322.1206	0.1	175.0768 145.0292 117.0346	炙甘草
78	MOL004866	2-(3,4-Dihydroxyphenyl)-5,7-Dihydroxy-6-(3-Methylbut-2-enyl)chromone	C <sub>20</sub> H <sub>18</sub> O <sub>6</sub>	354.1	15.19	354.1103	354.1109	0.6	297.0409 269.0458 227.0352	炙甘草
79	MOL000417	Calycosin	C <sub>16</sub> H <sub>12</sub> O <sub>5</sub>	284.26	15.27	284.0685	284.0690	0.6	253.0509 175.0402 265.0517	炙甘草
80	MOL005004	Gancaonin I	C <sub>21</sub> H <sub>22</sub> O <sub>5</sub>	354.4	15.28	354.1467	354.1466	-0.1	283.0614 295.0619 267.0666	炙甘草

81	MOL004882	Licocoumarone	C <sub>20</sub> H <sub>20</sub> O <sub>5</sub>	340.4	15.52	340.1311	340.1312	0.1	307.0988 283.0601 215.0708	炙甘草
82	MOL004949	Isolicoflavonol	C <sub>20</sub> H <sub>18</sub> O <sub>6</sub>	354.4	15.84	354.1103	354.1105	0.2	125.0240 227.0711 201.0921	炙甘草
83	MOL004855	Licoricone	C <sub>22</sub> H <sub>22</sub> O <sub>6</sub>	382.4	16.00	382.1416	382.1411	-0.5	351.0875 311.0553 283.0613	炙甘草
84	MOL004842	Licochalcone C	C <sub>21</sub> H <sub>22</sub> O <sub>4</sub>	338.4	16.05	338.1518	338.1515	-0.3	321.1132 307.0975 305.1185	炙甘草
85*	MM0009	Psoralidin	C <sub>20</sub> H <sub>16</sub> O <sub>5</sub>	336.3	16.21	336.0998	336.0996	-0.21	321.1132 295.0612 161.0236	炙甘草
86*	MM0011	Corylin	C <sub>20</sub> H <sub>16</sub> O <sub>4</sub>	320.3	16.23	320.1049	320.1052	0.35	227.0708 197.0604 199.0760	炙甘草
87*	MOL007157	Tanshinone I	C <sub>18</sub> H <sub>12</sub> O <sub>3</sub>	276.3	16.36	276.0786	276.0775	-1.12	135.0078 195.0446 167.0503	炙甘草
88	MOL004915	Eurycarpin A	C <sub>20</sub> H <sub>18</sub> O <sub>5</sub>	338.4	16.44	338.1154	338.1152	-0.2	281.0457 253.0508 267.0306	炙甘草
89*	MM0015	Momordinic	C <sub>41</sub> H <sub>64</sub> O <sub>13</sub>	764.9	16.49	764.4347	764.4355	0.78	365.1023 281.0451 293.0453	炙甘草
90	MOL002311	Glycyrol	C <sub>21</sub> H <sub>18</sub> O <sub>6</sub>	366.4	16.55	366.1103	366.1100	-0.4	307.0247 295.0248 349.0717	炙甘草
91	MOL004828	Glepidotin A	C <sub>20</sub> H <sub>18</sub> O <sub>5</sub>	338.4	16.85	338.1154	338.1150	-0.4	253.0510 281.0456 321.0772	炙甘草
92	MOL005013	18 $\alpha$ -Hydroxyglycyrrhetic Acid	C <sub>30</sub> H <sub>46</sub> O <sub>5</sub>	486.3	16.95	486.3345	486.3346	0.1	219.0656 217.0872 441.3365	炙甘草

93	MOL005000	Gancaonin G	C <sub>21</sub> H <sub>20</sub> O <sub>5</sub>	352.4	16.95	352.1311	352.1303	-0.8	307.0983 281.0454 335.0922	炙甘草
94	MOL004910	Glabranin	C <sub>20</sub> H <sub>20</sub> O <sub>4</sub>	324.4	17.11	324.1362	324.1359	-0.3	125.0238 213.0557 175.0757	炙甘草
95	MOL005017	Phaseol	C <sub>20</sub> H <sub>16</sub> O <sub>5</sub>	336.3	17.17	336.0998	336.0994	-0.4	291.1022 135.0085 161.0245	炙甘草
96	MM0008	6-Prenylnaringenin	C <sub>20</sub> H <sub>20</sub> O <sub>5</sub>	340.4	17.26	340.1311	340.1307	-0.4	219.0660 119.0498 245.0826	炙甘草
97	MOL004853	Licoflavonol	C <sub>20</sub> H <sub>18</sub> O <sub>6</sub>	354.4	17.42	354.1103	354.1101	-0.3	193.0867 241.0503 269.0455	炙甘草
98	MOL004817	Kanzonols K	C <sub>26</sub> H <sub>28</sub> O <sub>6</sub>	436.2	17.72	436.1886	436.1883	-0.3	351.1238 367.1190 419.1521	炙甘草
99	MOL004856	Gancaonin A	C <sub>21</sub> H <sub>20</sub> O <sub>5</sub>	352.4	17.74	352.1311	352.1308	-0.2	319.0974 321.0766 335.0921	炙甘草
100	MOL004904	Licopyranocoumarin	C <sub>21</sub> H <sub>20</sub> O <sub>7</sub>	384.4	17.75	384.1209	384.1208	-0.1	193.0870 353.1029 321.0766	炙甘草
101	MOL004965	3'( $\gamma,\gamma$ -dimethylallyl)- Kievitone	C <sub>25</sub> H <sub>28</sub> O <sub>6</sub>	424.2	17.79	424.1886	424.1883	-0.3	353.1029 405.1732 297.0408	炙甘草
102	MOL004873	Gancaonin U	C <sub>24</sub> H <sub>28</sub> O <sub>4</sub>	380.5	17.81	380.1988	380.1986	-0.1	309.1125 281.0831 177.0919	炙甘草
103	MOL004835	Glypallichalcone	C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> O <sub>4</sub>	284.31	18.03	284.1049	284.1049	0.0	265.0868 267.0662 175.0397	炙甘草
104	MOL004827	Semilicoisoflavone B	C <sub>20</sub> H <sub>16</sub> O <sub>6</sub>	352.3	18.03	352.0947	352.0947	0.0	199.0761 335.0562 151.0033	炙甘草

105	MOL004844	Glabrol	C <sub>25</sub> H <sub>28</sub> O <sub>4</sub>	392.5	18.80	392.1988	392.1980	-0.7	187.1125 203.0711 191.1080	炙甘草
106	MOL005012	Licoagroisoflavone	C <sub>20</sub> H <sub>16</sub> O <sub>5</sub>	336.3	18.87	336.0998	336.0993	-0.5	319.0608 317.0814 279.0663	炙甘草
107	MOL004821	Kanzonols X	C <sub>25</sub> H <sub>30</sub> O <sub>4</sub>	394.2	19.12	394.2144	394.2137	-0.7	135.0446 337.1439 147.0446	炙甘草
108	MOL004812	Glyasperins D	C <sub>22</sub> H <sub>26</sub> O <sub>5</sub>	370.178	19.13	370.1780	370.1773	-0.7	135.0446 339.1233 337.1439	炙甘草
109	MOL004870	Gancaonin S	C <sub>24</sub> H <sub>30</sub> O <sub>4</sub>	382.5	19.21	382.2144	382.2140	-0.5	245.0817 201.0918 189.0915	炙甘草
110	MOL004803	3-Hydroxyglabrol	C <sub>25</sub> H <sub>28</sub> O <sub>5</sub>	408.5	19.26	408.1937	408.1927	-0.9	291.0636 365.1394 245.0816	炙甘草
111*	MM0010	Bavachinin A	C <sub>21</sub> H <sub>22</sub> O <sub>4</sub>	338.4	19.33	338.1518	338.1523	0.54	135.0440 203.0705 1470440	炙甘草
112	MOL003656	Lupiwighteone	C <sub>20</sub> H <sub>18</sub> O <sub>5</sub>	338.4	19.72	338.1154	338.1152	-0.2	193.0869 229.0871 245.0826	炙甘草
113	MOL004877	Licoricidin	C <sub>26</sub> H <sub>32</sub> O <sub>5</sub>	424.5	19.89	424.2250	424.2273	2.3	407.1864 351.1250 203.1081	炙甘草
114*	MM0013	Carbenoxolone	C <sub>34</sub> H <sub>50</sub> O <sub>7</sub>	570.8	22.92	470.3396	470.3392	-0.37	425.3428 353.2030 149.0594	炙甘草
115*	MOL007930	Hesperidin	C <sub>28</sub> H <sub>34</sub> O <sub>15</sub>	610.6	4.26	610.1898	610.1943	4.48	271.0602 257.0752 285.0396	炙甘草 炮姜
116*	MOL000534	Trachelogenin	C <sub>21</sub> H <sub>24</sub> O <sub>7</sub>	388.4	9.27	388.1522	388.1533	1.13	343.1551 161.0603 109.0283	炙甘草 炮姜

注：\*经与对照品比对。

### 3.2 甘草干姜汤成分靶点与疾病靶点分析

检测得到的甘草干姜汤 116 个成分中, 40 个成分满足  $OB \geq 30\%$  和  $DL \geq 0.18$ , 12 个成分通过文献检索确认具有较强的药理活性<sup>[11-18]</sup>, 共得到甘草干姜汤候选成分 52 个。通过 TCMSP 和 Swiss Target Prediction 数据库得到甘草干姜汤成分对应的靶点 837 个。通过 GAD、TTD、Gene Cards 等数据库检索得到肺纤维化相关靶标 37 个、间质性肺疾病相关靶标 12 个、慢性阻塞性肺疾病相关靶标 444 个, 哮喘相关靶标 714 个。经与成分靶标匹配后得到共有靶点 211 个。

### 3.3 KEGG 代谢通路富集和 GO 生物功能过程分析

将甘草干姜汤成分与呼吸系统疾病共有的 211 个靶点输入 DAVID 数据库, 得到 KEGG 通路 83 条 ( $p < 0.05$ ), 筛选与疾病相关排名前 20 的通路条目见图 3A。GO 富集分析得到 BP、CC、MF 各 405、52、108 条, 排名前 20 的条目分别见图 3B~3D。通过富集分析可知, 甘草干姜汤治疗呼吸系统疾病的靶点主要富集与神经活性配体-受体相互作用、钙信号通路、乙型肝炎、PI3K-Akt 信号通路等; 生物过程主要涉及药物反应、胞质钙离子浓度正调节、炎症反应、凋亡过程负调控、对抗生素的反应等; 这些靶点在细胞组分中与质膜、胞质、细胞器膜等较为相关; 在分子功能中与药物结合、血红素结合、蛋白质酪氨酸激酶活性、蛋白磷酸酶结合等高度相关。

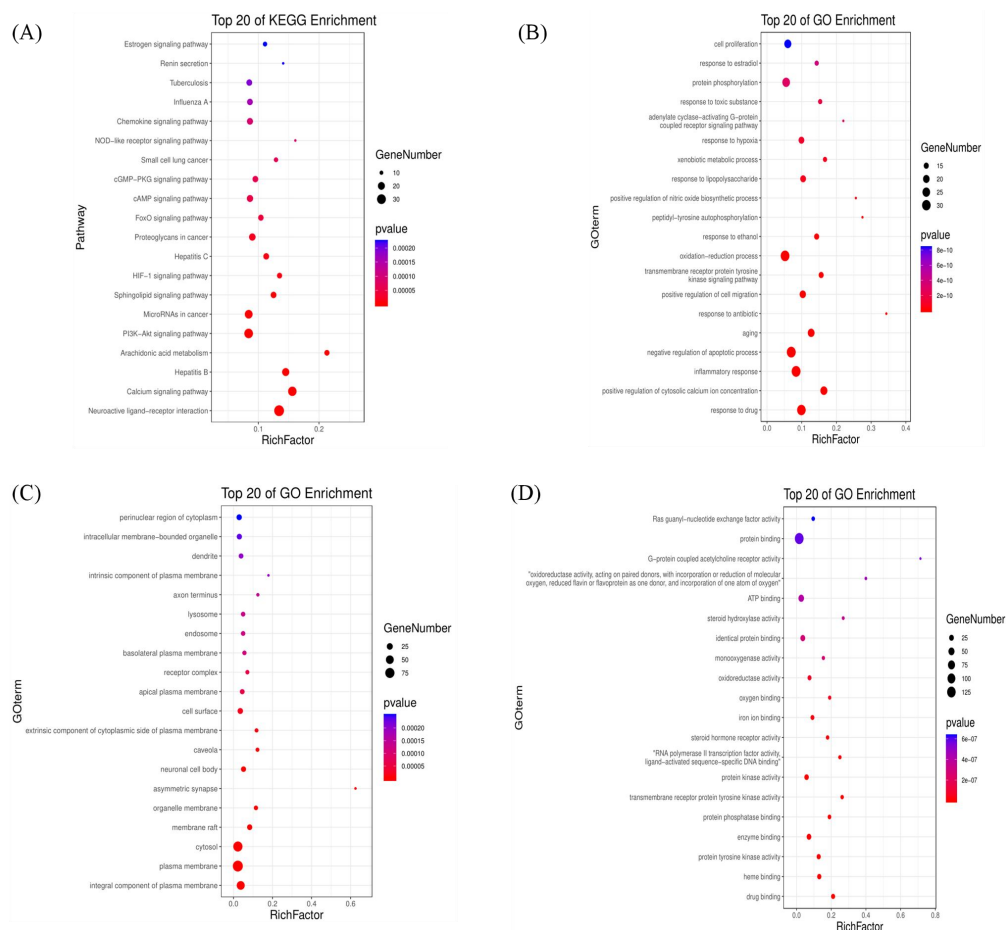


图 3 甘草干姜汤 KEGG 通路 (A)、BP (B)、CC (C)、MF (D) 富集分析

### 3.4 甘草干姜汤成分-疾病-靶点网络构建结果

采用 Cytoscape 3.6.1 软件构建甘草干姜汤“成分-靶点-疾病”网络（图 4）。为寻找成分-靶点-疾病网络中具有重要作用的靶标，进一步对导出拓扑数据 excel 文件分析，设置 degree 值>14 进行核心网络筛选（图 5）。由图 5 可知，筛选得到鳞叶甘草素 A（MOL004828）、毛蕊异黄酮（MOL000417）、异甘草黄酮醇（MOL004949）、红车轴草素（MOL003398）等核心成分共 40 个，PPARG、ESR2、PTGS2 等核心靶标 36 个。

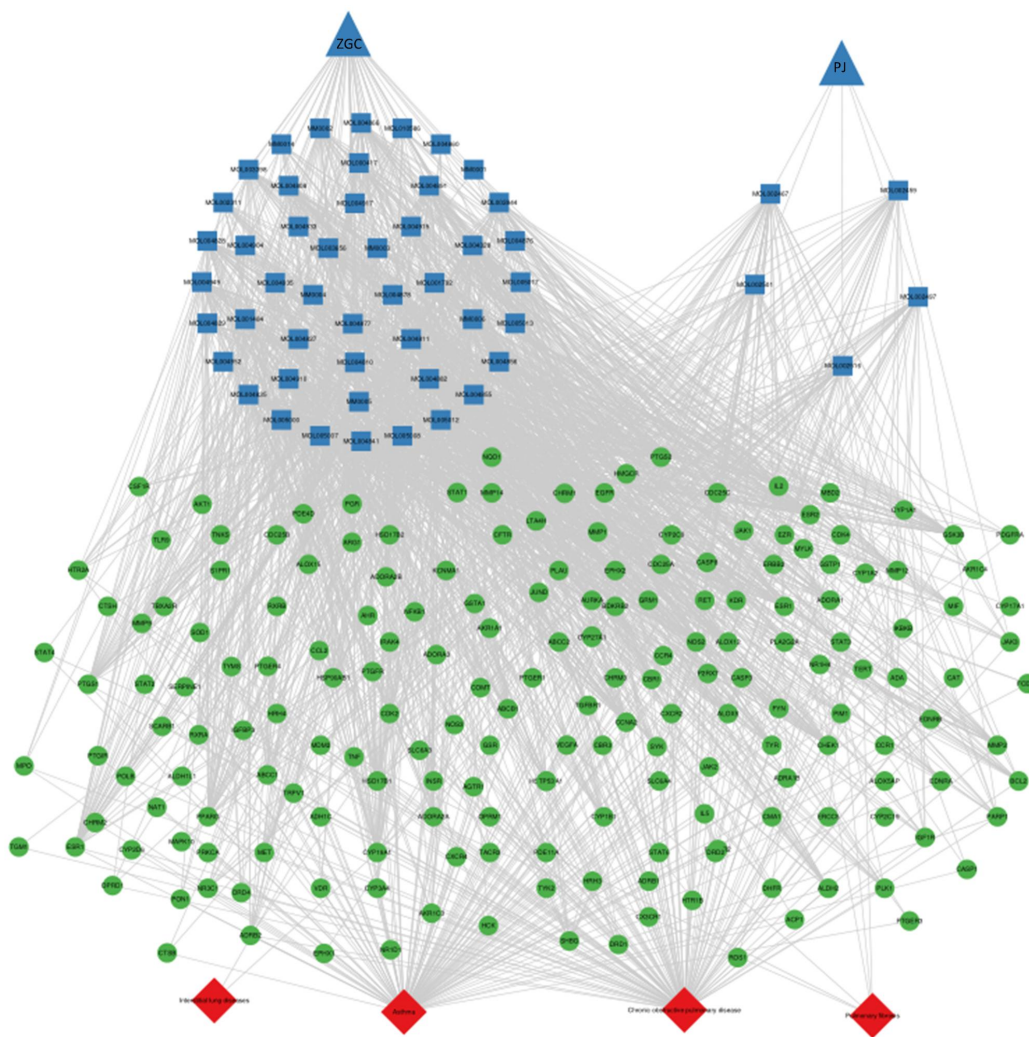


图 4 甘草干姜汤的成分-疾病-靶点网络

（蓝色三角为药材，蓝色方型为成分，绿色圆形为靶点，红色棱形为疾病）

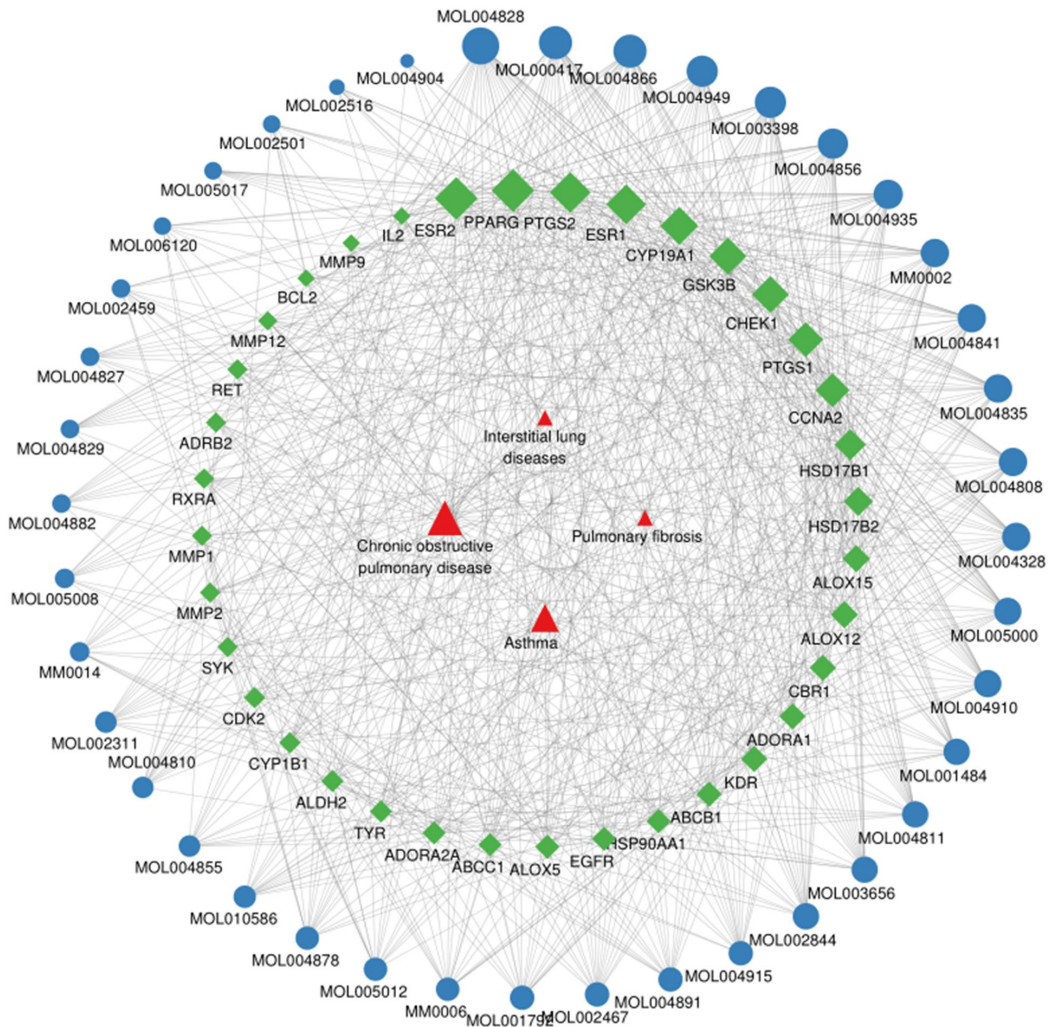


图 5 甘草干姜汤的成分-疾病-靶点核心网络

### 3.5 分子对接验证结果

通过甘草干姜汤核心成分-疾病-靶点网络，将度值前 4 的靶点 ESR1 (PDB ID: 5GS4)、ESR2 (PDB ID: 5AAU)、PPARG (PDB ID: 5U41)、PTGS2 (PDB ID: 4OTY) 分别与 40 个核心成分进行分子对接。其中，Total Score 表示配体分子与蛋白质活性位点的结合作用分数，分值越高，配体分子与蛋白质的结合作用越好；Crash 为碰撞分数，值越高表示配体与蛋白质活性位点空腔形成的能量匹配情况越好；Polar 值表示配体分子与活性位点氨基酸残基间的氢键键合能力，分数越高，键能越强<sup>[19]</sup>。40 个核心成分与 4 个靶点的主要对接结果 (Total Score $\geq$ 5) 见表 2。结果显示，6-姜辣素 (MOL002467)、甘草黄酮 C (MM0002) 等 12 个成分与 ESR1 有较强相互作用；刺果甘草查尔酮 (MOL004835)、甘草皂苷 A3 (MM0005) 等 21 个成分与 ESR2 存在较强的相互作用；10-姜辣素 (MOL002459)、甘草黄酮 C (MM0002) 等 37 个成分与 PPARG 存在较强的相互作用；6-姜辣素 (MOL002467)、异甘草黄酮醇 (MOL004949) 等 24 个成分与 PTGS2 有较强相互作用。其中，与 ESR1、ESR2、PPARG、PTGS2 对接结果最强的化合物分别为甘草黄酮 C (MM0002)、6-姜辣素 (MOL002467)、10-姜辣素 (MOL002459) 和 6-姜辣素。通过 DrugBank



和文献等查阅得到作用于 ESR1、ESR2、PPARG、PTGS2 的临床常用药分别为己烯雌酚、雷洛昔芬、孟鲁斯特和奥沙普嗪。甘草黄酮 C (MM0002)、6-姜辣素 (MOL002467)、10-姜辣素 (MOL002459) 和 6-姜辣素及临床常用药己烯雌酚、雷洛昔芬、孟鲁斯特和奥沙普嗪与 ESR1、ESR2、PPARG、PTGS2 的对接结果见表 3 和图 6。结果显示, 甘草干姜汤中成分与 ESR1、ESR2、PPARG、PTGS2 靶标的对接结果不弱于现有临床常用药物的结合作用。

表 2 甘草干姜汤活性成分与靶点分子对接结果

Compound ID	gene	PDB ID	Total Score	Compound ID	gene	PDB ID	Total Score
M0002	ESR1	5GS4	8.18	MOL004810	PPARG	5U41	5.71
M0005	ESR1	5GS4	6.22	MOL004811	PPARG	5U41	6.06
M0006	ESR1	5GS4	6.56	MOL004827	PPARG	5U41	5.49
MOL001792	ESR1	5GS4	5.51	MOL004828	PPARG	5U41	5.35
MOL002459	ESR1	5GS4	8.14	MOL004829	PPARG	5U41	5.64
MOL002467	ESR1	5GS4	8.57	MOL004835	PPARG	5U41	5.22
MOL002516	ESR1	5GS4	5.7	MOL004841	PPARG	5U41	6.16
MOL002844	ESR1	5GS4	5.2	MOL004855	PPARG	5U41	7.62
MOL004810	ESR1	5GS4	6.39	MOL004856	PPARG	5U41	5.89
MOL004841	ESR1	5GS4	5.31	MOL004866	PPARG	5U41	6.43
MOL004949	ESR1	5GS4	5.71	MOL004878	PPARG	5U41	7.32
MOL005008	ESR1	5GS4	5.59	MOL004882	PPARG	5U41	6.70
M0002	ESR2	5AAU	7.09	MOL004891	PPARG	5U41	5.68
M0005	ESR2	5AAU	7.35	MOL004904	PPARG	5U41	5.29
M0006	ESR2	5AAU	5.89	MOL004910	PPARG	5U41	5.11
MOL000417	ESR2	5AAU	5.77	MOL004915	PPARG	5U41	7.15
MOL002459	ESR2	5AAU	7.09	MOL004935	PPARG	5U41	6.62
MOL002467	ESR2	5AAU	7.25	MOL004949	PPARG	5U41	6.49
MOL002516	ESR2	5AAU	5.48	MOL005000	PPARG	5U41	7.86
MOL002844	ESR2	5AAU	6.01	MOL005008	PPARG	5U41	5.47
MOL003398	ESR2	5AAU	5.27	MOL005012	PPARG	5U41	6.28
MOL004808	ESR2	5AAU	6.87	MOL005017	PPARG	5U41	6.29
MOL004811	ESR2	5AAU	5.41	MOL010586	PPARG	5U41	6.47
MOL004835	ESR2	5AAU	7.96	MOL002467	PTGS2	4OTY	9.18
MOL004841	ESR2	5AAU	6.79	MOL004949	PTGS2	4OTY	8.90
MOL004855	ESR2	5AAU	5.06	M0006	PTGS2	4OTY	8.65
MOL004856	ESR2	5AAU	6.84	MOL004935	PTGS2	4OTY	8.36
MOL004866	ESR2	5AAU	6.9	MOL002459	PTGS2	4OTY	8.20

MOL004882	ESR2	5AAU	6.04	MOL000417	PTGS2	4OTY	8.08
MOL004915	ESR2	5AAU	5.72	M0002	PTGS2	4OTY	7.93
MOL004935	ESR2	5AAU	6.67	MOL004855	PTGS2	4OTY	7.49
MOL004949	ESR2	5AAU	5.62	MOL004835	PTGS2	4OTY	7.44
MOL005000	ESR2	5AAU	6.48	MOL004841	PTGS2	4OTY	7.26
M0002	PPARG	5U41	8	MOL004808	PTGS2	4OTY	7.13
M0005	PPARG	5U41	6.53	MOL004866	PTGS2	4OTY	6.85
M0006	PPARG	5U41	5.26	MOL004882	PTGS2	4OTY	6.46
MOL000417	PPARG	5U41	5.4	MOL005017	PTGS2	4OTY	6.41
MOL001484	PPARG	5U41	7.23	MOL002516	PTGS2	4OTY	6.32
MOL002311	PPARG	5U41	6.01	MOL004878	PTGS2	4OTY	6.20
MOL002459	PPARG	5U41	10.09	M0005	PTGS2	4OTY	5.99
MOL002467	PPARG	5U41	7.43	MOL002844	PTGS2	4OTY	5.91
MOL002501	PPARG	5U41	6.78	MOL004910	PTGS2	4OTY	5.23
MOL002516	PPARG	5U41	5.4	MOL004328	PTGS2	4OTY	5.23
MOL002844	PPARG	5U41	6.14	MOL003398	PTGS2	4OTY	5.21
MOL003398	PPARG	5U41	6.54	MOL004828	PTGS2	4OTY	5.06
MOL003656	PPARG	5U41	6.04	MOL004829	PTGS2	4OTY	5.05
MOL004808	PPARG	5U41	7.53	MOL004827	PTGS2	4OTY	5.04

表 3 ESR1、ESR2、PPARG、PTGS2 分子对接结果

PDB ID	Compounds	Total Score	Crash	Polar
5GS4	甘草黄酮 C	8.18	-2.20	1.88
5GS4	己烯雌酚	6.40	-1.70	2.62
5AAU	6-姜辣素	7.24	-2.35	0.77
5AAU	雷洛昔芬	5.98	-7.36	1.86
5U41	10-姜辣素	10.09	-1.36	2.22
5U41	孟鲁斯特	9.07	-7.49	2.00
4OTY	6-姜辣素	9.17	-1.27	5.47
4OTY	奥沙普嗪	7.97	-1.43	1.12

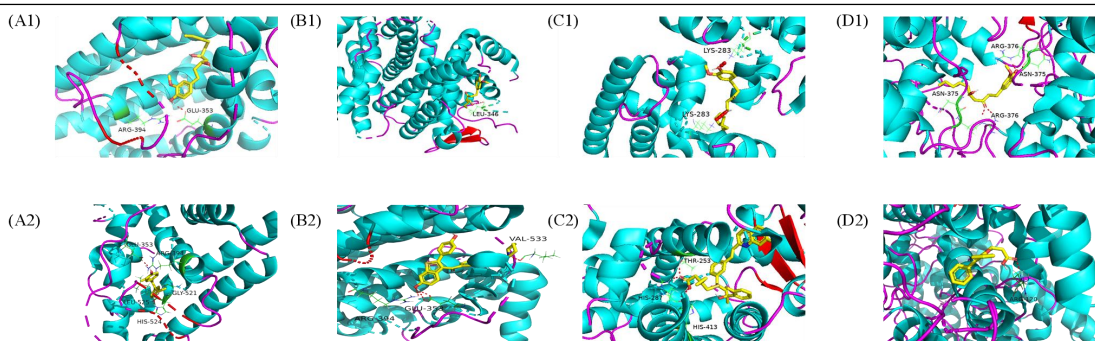


图 6 ESR1、ESR2、PPARG、PTGS2 分子对接模型 (A1、A2: 甘草黄酮 C、己烯雌酚与 ESR1 相互作用; B1、B2: 6-姜辣素、雷洛昔芬与 ESR2 相互作用; C1、C2: 10-姜辣素、孟鲁斯特与 PPARG 相互作用; D1、D2: 6-姜辣素、奥沙普嗪与 PTGS2 相互作用)

#### 4. 讨论

通过比较甘草干姜汤正离子和负离子两种检测模式,发现负离子模式下峰容量和响应强度均优于正离子模式<sup>[20]</sup>,故本研究仅采用负离子模式进行分析,共鉴定得到 116 个化合物,包括黄酮类、生物碱类、皂苷类等多种成分。进一步通过网络药理学方法构建甘草干姜汤“核心成分-靶标-疾病”网络,根据 degree 值筛选得到柚皮素、甘草素、6-姜辣素、光甘草宁、毛蕊异黄酮、姜酮等 40 种关键成分,ESR2、PPARG、PTGS2、ESR1 等 36 个核心靶标,癌症通路 (Pathways in cancer)、PI3K-Akt 信号通路、神经活性配体-受体相互作用 (Neuroactive ligand-receptor interaction)、乙型肝炎 (Hepatitis B) 等 83 条信号通路。分子对接验证结果显示,甘草黄酮 C (MM0002)、甘草皂苷 A3 (MM0005)、短叶松素 (MM0006)、10-姜辣素 (MOL002459)、6-姜辣素 (MOL002467)、姜酮 (MOL002516)、异甘草黄酮醇 (MOL004949) 与核心靶点 ESR2、PPARG、PTGS2、ESR1 均具有较强相互作用,显示了甘草干姜汤多成分-多靶点的特点。分子对接验证选择度值较高靶标分别与甘草干姜汤中核心成分及能够作用于关键靶标的临床常用药物分别进行分子对接进行比较,结果显示,甘草干姜汤中活性成分 (甘草黄酮 C、6-姜辣素、10-姜辣素和 6-姜辣素) 与 ESR1、ESR2、PPARG 和 PTGS2 的结合能力均强于临床药物己烯雌酚、雷洛昔芬、孟鲁斯特和奥沙普嗪,提示网络药理学预测结果的可靠性。

ESR1 和 ESR2 是雌激素受体,雌激素受体在大鼠、小鼠以及人的肺组织中均有表达,且参与肺泡分化及保证肺正常弹性收缩<sup>[21]</sup>,此外有研究表明雌激素受体可加重脓毒症大鼠的炎症反应,对肺组织造成破坏<sup>[22]</sup>。PPARG 是肺成纤维细胞活化的重要调节因子,在控制细胞分化中有较强作用,可调节炎症和纤维化反应<sup>[23]</sup>。在慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 发病过程中,PPARG 表达下调减弱了其抗炎、抗氧化作用,激活了氧化应激反应活性并引起气道炎症<sup>[24]</sup>。而 PTGS2 活性的增加则会引起支气管粘膜水肿,增加气道炎症,从而加重患者的气流阻塞<sup>[25]</sup>。

李晓红<sup>[26]</sup>等研究发现,甘草皂苷类可通过抑制环氧合酶-2 的表达而降低前列腺素 E2 (Prostaglandin E2, PGE2) 合成,从而具有显著的抗炎作用。有实验表明异甘草黄酮醇能够显著诱导 Nrf2 及其下游基因 GR、GPX 和 NQO1,从而具有对百草枯引起的急性肺损伤的抗氧化和解毒作用,减轻肺水肿和纤维化<sup>[27]</sup>。6-姜辣素 (MOL002467) 的体外实验显示,该成分能够抑制血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 和碱性成纤维细胞生长因子 (Basic Fibroblast Growth Factor, bFGF) 诱导的人内皮细胞增殖,并导致 G1 期细胞周期停滞,并且阻断血管内皮细胞对 VEGF 的反应形成毛细血管样管,强烈抑制大鼠主动脉内皮细胞的萌发和小鼠角膜对 VEGF 的反应形成新血管,表明 6-姜辣素能够抑制血管生成,可能在肿瘤和其他血管生成依赖性疾病的治疗中起作用<sup>[28]</sup>。在氨基甲酸诱导的肺癌模型中,6-姜辣素也可以作为精氨酸酶抑制剂,对支持肿瘤的巨噬细胞有重编程作用<sup>[29]</sup>。姜酮 (MOL002516) 具有抗氧化和抗炎作用,有研究表明,姜酮在体内外均能显著抑制 LPS 诱导的促炎细胞因子的产生,阻断 ERK、p38/MAPK 和 IκBα、

NF- $\kappa$ B/P65 的磷酸化，减弱丝裂原活化蛋白激酶（MAPK）和核因子 kappa B（NF- $\kappa$ B）信号通路，这些结果提示姜酮对 LPS 诱导的急性肺损伤具有保护作用<sup>[30]</sup>。

PI3K-Akt 通路是肺纤维化过程中一个重要的信号调控系统，主要参与细胞的生长、分化、凋亡及血管生成，能通过调控下游中哺乳动物雷帕霉素靶蛋白（m TOR）、缺氧诱导因子-1 $\alpha$ （hypoxia inducible factor-1, HIF-1 $\alpha$ ）及活性氧类（Reactive oxygen species, ROS）系统等参与肺纤维化<sup>[31]</sup>，且与 NF- $\kappa$ B 信号通路、MAPK 信号通路等关系密切。神经活性配体-受体相互作用通路信号的改变可能引发肺部癌症、炎症性疾病<sup>[32]</sup>。呼吸系统疾病患者常伴随有肝损害，如小儿支原体感染性肺炎常合并肝损伤<sup>[33]</sup>，甘草干姜汤对乙型肝炎通路的作用可能对肝损伤的治疗起到一定的治疗效果。

综上，本实验采用 UPLC-Q-TOF/MS 技术，快速、准确地从整体系统阐释甘草干姜汤中的化学成分，从中鉴定得到 116 种化合物，为其质量标志物的筛选奠定前期基础。进一步结合分子对接技术对甘草干姜汤治疗呼吸系统疾病的化学成分、作用靶点、代谢通路方面进行研究，初步探讨了甘草干姜汤治疗呼吸系统疾病的作用机制，为今后对甘草干姜汤进一步开发提供理论和实验依据。

## 参考文献

- [1] 颜芳, 张贵君, 王晶娟, 等. 甘草干姜汤中 8 种药效组分的含量测定[J]. 天然产物研究与开发, 2017, 29(5):810-814.
- [2] 周金艳, 赵文. 甘草干姜汤别论[J]. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19(20):233, 235.
- [3] 唐于平, 段金廛. 药对现代研究[M]. 北京:科学出版社, 2014:313-314.
- [4] 赵文斌. 甘草干姜汤在肺癌治疗中的运用体会[J]. 江西中医药, 2011, 42(3):24-25.
- [5] 裘宗华, 徐静波, 叶海勇. 甘草干姜汤理法内涵钩玄[J]. 浙江中医药大学学报, 2020, 44(1):80-83.
- [6] 康荻, 李戩, 朱曼, 等. 肺痿论治干预肺纤维化大鼠肺功能的实验研究[J]. 世界中医药, 2017, 12(2):390-393, 397.
- [7] 覃著平. 甘草干姜汤化裁方治疗寒症咳嗽 30 例[J]. 实用中医内科杂志, 2012, 26(11):24-25.
- [8] Samareh Fekri M, Poursalehi HR, Sharififar F, *et al.* The effects of methanolic extract of *Glycyrrhiza glabra* on the prevention and treatment of bleomycin-induced pulmonary fibrosis in rat: experimental study [J]. *Drug Chem Toxicol.* 2019, 9:1-7.
- [9] 陆国辉, 李艳茹, 高健美. 甘草干姜汤对博来霉素诱导的大鼠肺纤维化 SIRT1 和 TGF- $\beta$ 1 蛋白表达的影响[J]. 中药药理与临床, 2014, 30(6):25-28.
- [10] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典:一部[S]. 2015 年版. 北京:中国医药科技出版社, 2015:15,84-85.
- [11] 刘长利, 尹艳, 张淑华, 等. 中药甘草中微量元素与有效成分相关性研究[J]. 中国中药杂志, 2014, 39(17):3335-3338.
- [12] 田彦芳, 万海同, 朱紫焯, 等. 基于熵权法的多目标筛选甘草黄酮类成分纯化工工艺[J]. 中草药, 2016, 47(7):1118-1125.
- [13] 方诗琦. 甘草药渣中黄酮类活性成分研究[D].南京中医药大学, 2016.
- [14] 魏娟花. 光果甘草三萜皂苷类化学成分及活性研究[D]. 南京中医药大学, 2015.
- [15] 周倩, 王亮, 戴衍朋, 等. 基于 GC-MS 分析蜜炙对甘草中挥发性成分的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(17):87-90.
- [16] 周彪, 万传星. 甘草地上部分化学成分研究[J]. 中草药, 2016, 47(1):21-25.
- [17] 孙权. 干姜化学成分及其药理作用的实验研究[D]. 中国医科大学, 2018.
- [18] 王文心. 干姜的化学、药理及临床应用特点分析[J]. 中医临床研究, 2016, 8(6):146-148.
- [19] 张子程. 紫薯花色苷干预尿酸代谢异常的分子机制研究[D]. 华中农业大学, 2019.

- [20] 许文, 傅志勤, 林婧, 等. HPLC-Q-TOF-MS 和 UPLC-QqQ-MS 的三叶青主要成分定性定量研究[J]. 中国中药杂志, 2014, 39(22):4365-4372.
- [21] Drzewiecka H, Jagodzinski PP. Conversion of estrone to 17-beta-estradiol in human non-small-cell lung cancer cells in vitro [J]. *Biomed Pharmacother*, 2012, 66(7):530-534.
- [22] 夏文芳, 张桓铭, 潘舟, 等. 雌激素相关受体 $\alpha$ 对脓毒症大鼠肺损伤的影响[J]. 中华危重病急救医学, 2019, 31(6):699-703.
- [23] 刘豹, 忽新刚, 赵丽敏, 等. 麦门冬汤通过 PPAR $\gamma$ 抑制特发性肺间质纤维化中细胞氧化损伤的研究[J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(11):5136-5140.
- [24] Zhou X M, Hou G, Gu D X, *et al.* Peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  in induced sputum is correlated with MMP-9/TIMP-1 imbalance and formation of emphysema in COPD patients [J]. *J Thorac Dis*, 2017, 9(10):3703-3710.
- [25] 汤俊起, 文燕, 敖素华, 等. 益肺化痰定喘汤对慢性阻塞性肺疾病急性加重期血清 IL-1 $\beta$ 、COX-2、PGE2 水平的影响[J]. 中华中医药学刊, 2019, 37(10):2496-2499.
- [26] 李晓红, 齐云, 蔡润兰, 等. 甘草总皂苷抗炎作用机制研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(5):110-113.
- [27] Liu Z J, Zhong J, Zhang M, *et al.* The alexipharmic mechanisms of five licorice ingredients involved in CYP450 and Nrf2 pathways in paraquat-induced mice acute lung injury [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019:7283104.
- [28] Kim E C, Min J K, Kim T Y, *et al.* [6]-Gingerol, a pungent ingredient of ginger, inhibits angiogenesis in vitro and in vivo [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2005, 335(2005):300-308.
- [29] Yao J J, Du Z H, Li Z B, *et al.* 6-Gingerol as an arginase inhibitor prevents urethane-induced lung carcinogenesis by reprogramming tumor supporting M2 macrophages to M1 phenotype [J]. *Food Funct*, 2018:1-26.
- [30] Xie X X, Sun S C, Zhong W T, *et al.* Zingerone attenuates lipopolysaccharide-induced acute lung injury in mice [J]. *Int Immunopharmacol*, 2014, 19(1):103-109.
- [31] 刘玲, 何振华. PI3K/Akt 信号通路与肺纤维化[J]. 微生物学免疫学进展, 2017, 45(6):80-84.
- [32] Wang F, Li C L, Liu W, *et al.* Modulation of microRNA expression by volatile organic compounds in mouse lung [J]. *Environ Toxicol*, 2014, 29(6):679-89.
- [33] 李莹. 生化检验对小儿支原体肺炎合并心肌损伤以及肝损伤的诊断作用分析[J]. 临床医药文献电子杂志, 2020, 7(1):132, 138.

# 房颤患者华法林的用药分析与监护

荣春蕾 住院药房

**摘要** 目的：探讨临床药师对房颤患者华法林的用药分析和监护。方法：通过典型服用华法林的房颤患者的病例分享，总结房颤患者华法林治疗过程中的监护要点。结果：经过对典型病例中患者的用药分析及药学监护的总结，临床药师梳理工作中遇到的房颤患者使用华法林抗凝治疗中存在的问题，并提出相应的建议。结论：临床药师对使用华法林的房颤患者实施针对性的监护和分析，可有效提高华法林用药的有效性和安全性。

**关键词** 华法林；药物的相互作用；药学监护

华法林(Warfarin)是一种口服抗凝药物，它通过对依赖维生素 K 的凝血因子的抑制，使血液不易凝固，从而发挥抗凝血的功效。临床上常用于血栓性疾病的预防和治疗，包括心房颤动、心脏瓣膜置换术后（特别是机械瓣）、肺栓塞、深静脉血栓形成及其他需要进行抗凝治疗的患者<sup>[1]</sup>。但是华法林是一把双刃剑，剂量不足容易导致血栓形成，剂量过大则会给病人带来无法预计的出血风险；除此以外，由于华法林剂量个体差异大，临床上通常需要对国际标准化比值(INR)进行监测，以评估抗凝疗效及出血风险。一般来说，非瓣膜性房颤患者 INR 的目标值应控制在 2.0~3.0 的范围之间（瓣膜置换者因置换不同瓣膜 INR 值要求不同），华法林能够达到最佳的抗凝强度，又不会引起出血<sup>[2]</sup>。华法林这样的特点，导致了其在临床上应用不足，抗凝疗效不佳的结果。本文结合临床典型病例，探讨华法林的用药注意事项及监护要点，以提高华法林用药的有效性和安全性，希望对临床药师在临床开展药学服务有一定的帮助，最终达到服务于临床的目的。

## 1 病例报告

病例 1：这是一例 69 岁的男性患者的病例，刘某，因“间断心慌、胸闷 40 年余，加重伴双下肢水肿 2 小时”于 2020 年 6 月 28 日来我院心内科就诊，入院诊断为：1、风湿性心脏病二尖瓣球囊扩张术后，2、心律失常持续性心房纤颤(CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 评分 3 分，HAS-BLED 评分 2 分)。患者入院查体：BP 147/107mmHg，P 92 次/分，脉搏短绌，HR 100 次/分，心律绝对不齐，心浊音界偏大，双下肢轻度指陷性水肿。辅助检查：心电图示：1. 心房颤动，2. 下壁、前侧壁、正后壁 ST-T 改变；心脏彩超示：1. 风湿性心脏病 二尖瓣中度狭窄并中等量返流 主动脉瓣少-中量返流 三尖瓣中量返流，2. 重度肺动脉高压，3. 全心增大，4. 左心收缩功能减低，5. 心房纤颤。患者入院当天即给予华法林钠片 1.25mg/天，服用前，INR1.38；入院第 4 天复查 INR1.00，抗凝效果欠佳，调整华法林钠片剂量为 2.5mg/天；入院第 12 天再次复查 INR1.41，仍然不达标，调整华法林钠片剂量为 3.75mg/天。患者于调整剂量当天出院，嘱咐 1 周后心内科门诊复查 INR。

7月17日门诊随访，患者 INR1.99，基本达标，嘱患者每月复查血栓止血项，关注 INR 值。随后门诊随访 8月5日 INR 值为 2.29，9月16日 INR 值为 2.5。

病例 2：这是一例 79 岁的男性患者的病例，王某，因“体检发现心电图异常 10 年，间断胸闷、气短 12 小时”于 2020 年 7 月 11 日来我院心内科就诊，入院诊断为：1、心律失常持续性心房颤动（CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAS<sub>c</sub> 评分 3 分，HAS-BLED 评分 1 分），2、心力衰竭。患者入院查体：BP 128/75mmHg，P 78 次/分，脉搏短绌，HR 80 次/分，心律绝对不齐，二尖瓣听诊区闻及 SM2-3/6 级杂音，心浊音界正常，双下肢轻度指压性水肿。辅助检查：入院心电图示：心房颤动，轻度 ST 段压低。患者自诉 10 年前体检查出“心房纤颤”，间断口服华法林钠片，入院前服用剂量为 3.75mg/天。入院当天查血栓止血项，INR 值为 3.20，医嘱停用华法林钠片，暂停抗凝治疗；入院第 3 天复查 INR2.6，医嘱给予华法林钠片 2.5mg/天；入院第 11 天再次复查 INR2.24，未调整华法林钠片剂量；入院第 15 天复查 INR2.71，患者出院。

病例 3：这是一例 75 岁的女性患者的病例，段某，因“阵发性心慌 30 余年，再发伴间断胸痛 2 天”于 2020 年 12 月 12 日来我院心内科就诊，入院诊断为：心律失常持续性心房颤动（CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAS<sub>c</sub> 评分 5 分，HAS-BLED 评分 2 分）。患者入院查体：BP 136/72mmHg，P 68 次/分，脉搏短绌，HR 75 次/分，心律绝对不齐，二尖瓣听诊区闻及 SM2/6 级杂音。辅助检查：入院心电图示：心房颤动，ST-T 改变。入院当天即给予华法林钠片 1.875mg/天，服用前，INR2.27；入院第 3 天复查 INR2.76，未调整华法林钠片剂量；入院第 7 天，患者自述晨起出现牙龈出血，医嘱调整华法林钠片剂量为 1.25mg/天；入院第 10 天再次复查 INR2.67。后患者于第 17 天出院，未复查 INR。

## 2 病例分析

2.1 从病例 1 不难发现，患者经过两次剂量调整后，至出院 INR 仍不在有效范围内，根据《心房颤动：目前的认识和治疗的建议 2018》指出：华法林起始剂量为 2.0~3.0mg/天，2~4 天起效，多数患者在 5~7 天达到治疗高峰<sup>[3]</sup>。患者入院第 1 天就开始服用华法林钠片，直至第 14 天出院 INR 仍不达标，建议患者行华法林基因检测，确定患者的初始用药剂量，从而达到缩短调整 INR 时间的目的。

2007 年美国食品药品监督管理局 (FDA) 对华法林的药品说明书进行了修改，添加了药物遗传学的信息，以反映 CYP2C9/VKORC1 基因多态性对剂量要求的潜在影响，推荐携带 CYP2C9\*2/\*3 或 VKORC1-1639 G>A 等位基因的患者，使用华法林可以采用较低的起始剂量。但是，上述更新并没有提供任何具体的遗传学相关的推荐剂量，引起了医师的热议与争论。因此 2010 年 FDA 进一步修订了华法林的标签，添加了根据基因分型选择该药初始剂量的简明剂量推荐表，同时再次重申了基因多态性与华法林剂量的关系<sup>[4]</sup>。

2.2 病例 2，从患者的现病史——自诉 10 年前体检查出“心房纤颤”，间断口服华法林钠片，我们不难发现该患者依从性差，缺乏对疾病本身及其并发症的认识。鉴于此，药师建议形成以医生为核心的治疗



小组，结合患者的详细情况进行有针对性的健康教育，包括抗凝治疗的必要性及其他相关药物、食物对华法林抗凝的影响，提示患者监测 INR 的重要性，告知患者 INR 不在治疗范围内的相关风险及相应处理方法，强化患者的风险防范意识，提高用药安全性<sup>[5]</sup>。

此外，该患者入院当天 INR 3.20，超过目标范围。根据华法林抗凝治疗中国专家共识 2013：INR 超过治疗范围(2.0~3.0)，应根据其升高的程度，并针对患者具体的出血情况采取不同的策略。患者属于 INR >3.0 但 ≤4.5（无出血并发症）的情况，参考共识，应减少 5~20% 华法林的剂量，或停药 1 次，并于 1~2 天之后复查，当 INR 恢复到 2.0~3.0 之间后，调整华法林剂量，重新启动抗凝治疗；也可以加强监测 INR 水平是否能恢复到目标值；同时寻找可能使 INR 升高的因素<sup>[1]</sup>。因此，临床药师建议停药华法林 1 次，并隔日复查 INR，根据具体 INR 值确定患者华法林的治疗剂量，医生采纳。

2.3 病例 3 患者 INR 在有效范围内时，出现牙龈出血的症状。根据共识 2013 中有关 INR 异常和/或出血时的处理，服用华法林期间，INR 在目标范围内，患者出现轻微出血的症状，不必立即减少药物剂量或是停药，而是应当寻找导致出血的原因并对患者加强监护<sup>[1]</sup>。

### 2.3.1 存在相互作用的药物及食物

西药的影响：肝素、尿激酶、头孢类、别嘌呤醇、阿司匹林、苯妥英钠、胺碘酮、甲状腺素、广谱抗生素、降糖药、降脂药、抗抑郁类药物可以增强华法林的抗凝作用；而口服避孕药、雌激素、维生素 K 制剂、巴比妥、制酸药、利尿剂（如螺内酯、呋塞米等）则可以减弱其抗凝作用<sup>[7,9]</sup>。

中药的影响：能增强华法林抗凝作用的中药主要是活血化瘀药，具体包括：川芎、延胡索、郁金、虎杖、姜黄、乳香、丹参及其制剂、银杏制剂、红花、桃仁、益母草、鸡血藤、王不留行、莪术、三棱、水蛭；其次是清热药，包括：黄连、黄柏、赤芍；补虚药，包括：当归、甘草、核桃仁；此外还有肉桂、大蒜、生姜、南非钩麻、番木瓜、杭白菊、苜蓿、茵芹、旱芹、母菊等。而减弱华法林抗凝作用的中药主要是止血药，具体包括：小蓟、大蓟、地榆、侧柏叶、白茅根、苎麻根、茜草、蒲黄、仙鹤草、棕榈炭、血余炭、藕节；其次是补虚药，包括：人参、西洋参、枸杞子；其余还有贯叶连翘<sup>[7,8]</sup>。

食物的影响：芒果、木瓜、葡萄柚汁、鱼油等可以增强华法林的抗凝作用；而富含维生素 K 的食物：绿叶蔬菜（菠菜、油菜、生菜、包心菜）、芦笋、西兰花、甘蓝、海藻类、胡萝卜、西红柿、绿茶、动物肝脏、蛋黄、豆类及梨、苹果、桃、桔子等减弱其抗凝作用<sup>[7,8]</sup>。

### 2.3.2 加强监护

出血风险监护：常见的出血症状包括牙龈出血、鼻腔出血、皮下紫斑、黑便等，最严重的为颅内出血，所以也应告知患者监护是否有头晕、恶心等症状。因此临床药师与医护人员应共同提高患者及家属对华法林的认识，加强自我保护，预防出血。可以通过使用软毛牙刷，禁食刺激性、过热、过冷的食物，来减少

相应出血症状的产生<sup>[2]</sup>。

日常饮食监护：患者应避免或者控制含有维生素 K 的食物的摄入量；此外，酗酒也会增强华法林的抗凝作用，增加出血风险，对于此类患者，叮嘱患者减少饮酒次数或戒酒<sup>[2]</sup>，同时告知家属，对患者日常的饮食及不良生活习惯进行监督。

心理监护：房颤的抗凝治疗周期很长，所以相当多的患者依从性很差，再加上病情影响，患者常常出现负面情绪，所以临床药师应积极参与，与医护人员一起加强对患者的心理疏导，逐渐消除患者的顾虑和不良情绪，提高用药依从性<sup>[6]</sup>。

### 3 药学监护计划与内容

我们根据近几年开展的药学监护工作，总结了房颤患者尤其是使用华法林的房颤患者的药学监护内容与要点，根据不同病种制定监护计划，并记录为药历的模式，以便临床药学工作的开展。

#### 3.1 建立监护档案

每日参加病房交班和医生查房，对服用华法林的患者进行单独的药学查房，制定专门的表格为患者建立监护档案，档案内容包括患者的基本信息、华法林开始服用的时间及剂量、是否调整过剂量、调整剂量的时间、以及相应的 INR 结果、其他合并用药等信息。参与医嘱审核，对不合理医嘱提出建议并与医生共同讨论个体化抗凝治疗方案，密切监测患者 INR 值变化及药品不良反应的发生<sup>[10]</sup>。

#### 3.2 在院用药教育

经过多年心内科临床药学工作经验的积累，我们针对房颤患者设计了华法林的用药知识调查问卷，评估患者对华法林用药知识的掌握程度。在药学查房时，根据评估结果对患者进行针对性的用药教育，向患者及家属详细讲解华法林的相关知识，具体包括：适应证、用药目的、服用方法、漏服后如何补救、监测指标、指标的监测频率、常见的不良反应及与其他药物、食物的相互作用等内容。用药教育后再次评估患者对华法林用药知识的掌握程度，针对薄弱环节巩固加强并发放抗凝治疗教育手册<sup>[11]</sup>。

#### 3.3 出院后随访

患者出院后，为了便于长期随访，可通过电话及手机微信群方式，规范管理接受华法林抗凝治疗的房颤患者，及时解答患者咨询并监护患者用药安全。随访时间为出院后 3d、5d、7d、14d，此后每个月随访一次，随访截止时间为患者出院后一年<sup>[10]</sup>。随访内容为患者是否规律按时服药、是否增减剂量、是否漏服或停药、是否定期监测 INR、是否新增了其他药物、是否出现药物不良反应、是否有出血征象等。

## 4 总结

作为临床常用的香豆素类口服抗凝药，华法林能使非瓣膜性房颤患者血栓栓塞的发生率降低 61%，但由于该药治疗窗窄，用药人群个体差异大，与其他药物、食物相互作用多等原因，导致我国华法林用药比

例低（住院人群小于 10%，一般人群还不到 3%），抗凝强度不足等现状。面对此种现实，临床药师应夯实理论基础，积极参与患者的抗凝治疗，加强与医生、护士之间的协作，多与患者沟通，为患者提供有效的药学监护，通过互动，提高患者的依从性及自我管理的效能。随着社会的发展，医院药学服务模式已经发生改变，由临床药师开展全方位、高质量的药学监护服务将成为医院药学工作的重点。

#### 参考文献

- [1] 中华医学会心血管病学分会, 中国老年学学会心脑血管病专业委员会. 华法林抗凝治疗的中国专家共识[J]. 中华内科杂志, 2013, 52 (1): 76-82.
- [2] 刘艳霞. 房颤抗凝治疗应用及护理方法研究进展[J]. 中国城乡企业卫生, 2019, 34 (6): 50-52.
- [3] 黄从新, 张澍, 黄德嘉, 等. 心房颤动: 目前的认识和治疗的建议-2018[J]. 起搏与心电生理杂志, 2018, 32 (4): 315-368.
- [4] 王威丽, 宋沧桑, 张阳, 宋文彬, 毛盼盼. 华法林的基因多态性研究和临床应用进展[J]. 中国医院用药评价与分析, 2020, 20 (11): 1398-1405.
- [5] 陈丽华, 吴晓晖, 陈子微, 秦玲, 季云. 医护联合门诊在提高非瓣膜病房颤患者华法林治疗依从性中的作用[J]. 现代临床护理, 2020, 19 (7): 50-54.
- [6] 汪建芳. 华法林抗凝治疗的护理体会[J]. 西部中医药, 2016, 29 (10): 132-133.
- [7] 戴焯, 汪宇. 华法林的用药教育[J]. 临床合理用药, 2013, 6 (1): 77-78.
- [8] 叶佐武, 石佳娜, 王小军. 华法林与中药相互作用的用药监护[J]. 浙江中西医结合杂志, 2014, 24 (5): 465-476.
- [9] 赵森, 徐保利, 邹明, 等. 华法林与药物之间相互作用的研究进展[J]. 中南药学, 2019, 17 (10): 1741-1745.
- [10] 李哲, 张涤菲, 邹明, 等. 全程化药学监护对房颤患者抗凝治疗的影响[J]. 中国医院药学杂志, 2019, 39 (6): 628-631.
- [11] 宋再伟, 谈志远, 董淑杰, 等. 微信订阅号用于华法林用药教育的先导研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2018, 34 (1): 60-62.

## 中药饮片吸水率变化规律及中药复方汤剂相对密度预测模型研究

张璐 药检室

**[摘要]** 建立了中药饮片吸水率对煎煮时间的数学模型以优化加水量, 保证得液量稳定, 进一步提高煎药质量; 建立了中药复方汤剂相对密度预测模型的雏形, 为构建中药煎药数据库, 实现中药汤剂快速质控奠定基础。通过研究 12 组 (按入药部

位分组)共36种常用饮片吸水率随煎煮时间变化规律,建立了吸水率对煎煮时间的拟合方程,矿物类和其他类饮片的拟合方程 $r$ 分别为0.6912和0.6633,其余10组饮片的拟合方程 $r$ 均 $>0.8022$ ( $P$ 均 $<0.05$ , $n=21$ ),结合测定的饮片煎煮后吸水率,优化加水量公式,得液率可控制在 $100\% \pm 10\%$ ,为实现个性化煎药奠定基础;通过液体密度测定仪的方法学考察,并与比重瓶法的测定结果对比,确定液体密度测定仪可用于中药汤剂相对密度的快速检验;通过测定46种常用饮片煎煮的得液量、相对密度及出膏率等相关参数,建立校正的相对密度( $y$ )对出膏率( $\%$ , $x$ )的线性回归方程: $y = 0.0413x + 1.0037$ , $r = 0.9309$ ( $P < 0.01$ , $n = 46$ ),线性范围 $1.94\% - 65.75\%$ ,基于此构建了中药复方汤剂相对密度预测模型雏形,经验证适用于预测8个复方汤剂的相对密度,为实现中药汤剂的快速质控奠定了基础。

**[关键词]** 中药; 中药饮片; 吸水率; 相对密度; 出膏率; 数学模型

### Study on Changes of water absorption of Chinese Herbal Pieces and the prediction model of relative density of Chinese medicine decoction

**[Abstract]** By establishing mathematical model which is based on the water absorption rate of Chinese Herbal Pieces and the decoction time, to optimize the amount of water added achieving the aim of controlling the obtained liquid volume, Furthermore, to improve the quality of decoction; Build the prototype of Chinese medicine decoction relative density prediction model, to lay the foundation for the construction of Chinese medicine decoction database and to achieve rapid quality control of traditional Chinese medicine decoction.

After group the Chinese Herbal Pieces according to the drug-parts, study the variation of water absorption of a total of 36 kinds of commonly Chinese Herbal Pieces in 12 groups with decocting time, to establish the fitted equation of water absorption on decocting time. The  $r$  values of the mineral group and other types group are 0.6912 and 0.6633 respectively, the  $r$  values of the remaining 10 groups were all  $> 0.8022$  ( $P < 0.05$ ,  $n = 21$ ). Combined with the amount of water added were optimized, the liquid yield can be controlled in a narrow range of  $100\% \pm 10\%$ . Which will lay a foundation of the Personalization in herb-decocting process.

By evaluating the liquid density testers methodology and comparing with the pycnometer method, indicate the liquid density tester can be used for the rapid determination of relative density of Chinese medicine decoctions.

**Methods** Through determining the water absorptions of the first decoction and the second decoction, liquid volume obtained, paste-forming rate, relative density, etc. of 46 kinds of commonly Chinese medicines decoction Pieces, to build a linear regression equation of corrected relative density and paste-forming rate, and to further establish a relative density prediction model of Chinese medicine decoction. Then validate the model by measuring the relevant data of 8 Chinese medicine decoctions. **Results** Do the methodological study of Liquid Density Analyzer and comparison of liquid densitometer and pycnometer results to determine the Rapid Determination Method for relative density; The linear regression equation based on the corrected relative density ( $y$ ) and extraction ratio ( $\%$ ,  $x$ ) is  $y = 0.0413x + 1.0037$ ,  $r = 0.9309$  ( $P < 0.01$ ,  $n = 46$ ), linear range is  $1.94\% - 65.75\%$ ; The prototype of the model for predicting the relative density of Chinese medicine decoction was proved to be suitable for predicting the relative density of 8 Chinese medicine decoctions. **Conclusion** The amount of water added can be optimized by measuring the water absorption of Chinese Herbal Pieces, and control the obtained liquid volume; The mathematical model based on water absorption rate and decoction time can be used to intelligently add water according to different prescription needs, which can lay a foundation for personalized decoction; The liquid density tester can be used for the rapid determination of relative density of Chinese medicine decoctions; The mathematical model which can be used to predict the relative density of Chinese medicine decoction was established and lay a foundation for the rapid quality control of Chinese medicine decoction.

**[Key words]** Chinese medicines; Chinese Herbal Pieces; water absorption; relative density; paste-forming rate; mathematical model

中药饮片是中医临床辨证施治的必备武器,中药饮片的煎煮是中医药服务的重要环节。煎药质量不稳定的问题长期存在,导致中药合理用药形势十分严峻,中医药的优势逐渐被削弱。近年来中药饮片煎煮以人工煎药和煎药机代煎为主。人工煎药虽最符合传统,但不符合现在生活习惯和节奏,且煎药质量因人而异、不便控制。目前,市面上现有煎药机无法依据饮片特

性精确加水量等重要参数,煎煮过程也缺乏质量控制,尚未形成统一的质量控制方法及标准。中药饮片煎煮的规范化和科学化,直接关系到中医临床疗效的好坏,而单成分的、化药式的质量控制模式难以适用于整体药用的中药汤剂,更难以满足医院处方量大、变化大、患者用药需及时经济的要求,亟需建立汤剂专属的制备和质控模式。

作为“十三五”国家重点研发计划项目“中药饮片智能调剂与煎煮关键技术研究”子课题的一部分,课题组致力于智能煎药系统中中药饮片数据库的研发,拟通过处方分析结合中药饮片数据库实现一方一法,个性化煎药,满足不同处方对煎药的工艺的需求,改变传统煎药工艺单一、标准不匹配的现状。在前期研究基础上<sup>[1-7]</sup>,本实验拟通过测定常用中药饮片煎煮后的吸水率,研究其吸水率随时间变化规律,基于测定的常用中药饮片相关参数,进一步精准中药饮片煎煮加水量,优化煎药的工艺参数,同时以相对密度为指标,建立复方汤剂相对密度预测的数学模型,拟定质控标准,行之有效的科学、快速的实现中药汤剂质控。此方法简单快速、成本低,更适用于医院代煎药的质量控制,具有重要的现实意义。

## 1 材料

### 1.1 药品与试剂

所用 110 种中药饮片(共 223 个批次)分别购自安徽人民中药饮片有限公司、安徽普仁中药饮片有限公司和亳州沪谯中药饮片有限公司,有饮片检验报告书,均合格。实验用水为自来水。

### 1.2 仪器

高精度密度测定仪(AU-120L 型,杭州金迈仪器有限公司);鼓风干燥箱(DHG-9146A 型,上海习仁科学仪器有限公司);万分之一电子天平(BSA224S-CW,赛多利斯科学仪器有限公司),电子天平(LCD-A200 型,福州华志科学仪器有限公司);数显恒温水浴锅(HH-6,常州普天仪器制造有限公司);LCD-A200 电子天平(福州华志科学仪器有限公司);智能恒温电热套(ZNHW 1000 mL,ZNHW 2000 mL,天津工兴实验室仪器有限公司);比重瓶(上海信谊仪器厂有限公司)。

## 2 方法

### 2.1 饮片的筛选及分组

项目组共筛选出 443 种常入煎剂的中药饮片作为研究对象,本论文从中选取 110 种饮片,按照入药部位将其分为根及根茎类(34 种)、果实类(10 种)、种子类(10 种)、茎木类(13 种)、叶类(6 种)、皮类(3 种)、藤类(3 种)、花类(5 种)、全草类(10 种)、动物类(7 种)、矿石类(4 种)、其他类(5 种)共 12 组。其中 36 种饮片(3 个/组,每个品种 1 个批次)进行吸水率变化规律研究;46 种(每个品种 3 个批次,共 138 个批次)进行基础数据测定并建模;49 种饮片(8 个复方,每个品种 1 个批次)用于模型验证,个别品种有交叉。

### 2.2 饮片煎煮加水量的优化研究

**2.2.1 饮片吸水率随煎煮时间变化规律研究** 12 组饮片按临床使用频次从高到低每组选 3 个饮片,共选取 36 种饮片分别测定其浸泡 30 min 后(0 min)和煎煮 10 min、20 min、30 min、40 min、50 min、60 min 后的吸水率,运用 SPSS 21.0 建立饮片吸水率与煎煮时间的拟合方程。

**2.2.2 饮片一煎、二煎吸水率的测定** 称取每种饮片 50 g 至 1000 mL 圆底烧瓶中,根据饮片分组参照文献加水量表<sup>[7]</sup>中一煎加水量加水,浸泡 30 min 后,置于智能恒温电热套中进行回流煎煮(102 °C),一煎 30 min,二煎 20 min(46 种饮片均属一般饮片),分别滤过(80 目滤网),测定滤液体积,根据公式“吸水率=(加水量-得液量)/饮片重量\*100%”,计算饮片一煎吸水率(30 min)和二煎(20 min)吸水率。每批饮片平行测定 3 次,取平均值。

**2.2.3 加水量公式的优化及验证** 按所测一煎/二煎吸水率,优化加水量公式为“加水量(一煎/二煎)=饮片吸水率(一煎/二煎)×饮片重量+得液量(一煎/二煎)+水蒸气蒸发系数×文火煎煮时间+k”,分别计算一煎加水量和二煎加水量制备单味饮片汤剂,计算得液率,得液率=总得液量/需液量\*100%,得液量理论值为 500 mL。

复方汤剂加水量公式为:加水量(一煎/二煎)=A 饮片吸水率(一煎/二煎)×A 饮片重量+B 饮片吸水率(一煎/二煎)×B 饮

片重量+.....N 饮片吸水率(一煎/二煎) ×N 饮片重量+得液量(一煎/二煎)+水蒸气蒸发系数×文火煎煮时间 +k, 未具体测定的饮片一煎/二煎吸水率, 按入药部位分组, 取均值代替, 不同煎煮时间下的吸水率, 按拟合方程计算。

选取具有代表性的不同药味的 8 个方剂: 麻杏石甘汤(4 味)、桂枝汤(5 味)、半夏泻心汤(7 味)、八珍汤(8 味)、大柴胡汤(8 味)、银翘散(10 味)、加味逍遥散(13 味)、保和汤(除阿胶 17 味)。经优化后的公式计算加水量, 按标准操作规程煎煮后, 测定得液量, 计算得液率。

### 2.3 单味饮片汤剂相对密度和出膏率的相关性研究

**2.3.1 单味饮片汤剂的制备** 称取每种饮片 50 g 至 1000 mL 圆底烧瓶中, 按 2.2.3 中加水量公式计算加水, 浸泡 30 min 后, 置于智能恒温电热套中进行回流煎煮(102 °C), 一煎 30 min, 二煎 20 min(46 种饮片均属一般饮片), 滤过(80 目滤网), 合并滤液即得。

**2.3.2 单味饮片汤剂相对密度的测定** (1) 方法学考察 用密度测定仪和附温比重瓶(《中国药典》2015 年版方法)分别测定 20 °C 下 3 个合剂的相对密度, 连续测定 3 次, 取平均值, 对比密度测定仪与比重瓶法测定结果, 经 T 检验,  $p > 0.05$ , 说明密度测定仪法结果与比重瓶测定结果无显著性差异, 可代替比重瓶实现相对密度的快速测定。

选用 3 台同一型号的密度测定仪分别测定 80 °C ± 1 °C 下纯化水和 3 个医院制剂的相对密度, 对比 3 台密度测定仪测定结果, 经 3 台仪器两两之间 T 检验,  $p > 0.05$ , 说明 3 台仪器的测定结果无统计学差异。

密度测定仪的精密度试验: 称取丹参(181116)、醋延胡索(1812180052)、红花(181116)、姜黄(181116)、酸枣仁(181212) 五种饮片, 制备单味饮片汤剂, 用密度测定仪连续测定 6 次(80 °C ± 1 °C), 其 RSD 依次为 0.06 %、0.08 %、0.08 %、0.09 %、0.02 %。表明该方法精密度良好。

密度测定仪的重复性试验: 称取 6 份川牛膝(1910151) 饮片, 制备单味饮片汤剂, 用密度测定仪分别测定相对密度(80 °C ± 1 °C), RSD 为 0.07 %。表明该方法重复性良好。

密度测定仪的稳定性试验: 取已测定相对密度的川牛膝(1910151) 饮片汤剂, 常温放置, 分别于 0 h、2 h、6 h、12 h、24 h、48 h 用密度测定仪测定相对密度(80 °C ± 1 °C), RSD 为 0.06 %,  $n=6$ , 表明仪器在 48 h 内稳定。

(2) 单味饮片汤剂相对密度的测定及校正 分别取 2.3.1 中制备的单味饮片汤剂, 利用密度测定仪测定其相对密度(80 °C ± 1 °C)。为了减少得液量体积的差异对测定相对密度的影响, 将得液量的体积统一校正为理论值 500 mL, 将测得的相对密度按照公式 1 进行校正。公式 1: 校正的相对密度 =  $\frac{[\text{得液量} \times \text{相对密度} - (\text{得液量} - 500) \times 1]}{500}$ , 其中得液量、相对密度为实际测得值; “500”为得液量理论值 500 mL; “1”为水的密度(80 °C ± 1 °C 下密度仪测定的校正值)。

**2.3.3 单味饮片汤剂出膏率的测定** 分别精密吸取 2.3.1 中制备的单味饮片汤剂 25 mL, 置已干燥至恒重的蒸发皿中, 水浴蒸干, 于 105 °C 干燥 3 h, 移至干燥器中, 冷却至室温, 迅速精密称定质量, 以干燥品质量计算出膏率。出膏率 = 干膏量/药材投入量 \* 100 %。

**2.3.4 单味饮片汤剂相对密度对出膏率的回归方程的建立** 运用 SPSS 软件, 以 46 味中药饮片校正后的相对密度(y) 和出膏率(x) 建立回归方程。

### 2.4 复方汤剂相对密度预测模型雏形的建立与验证

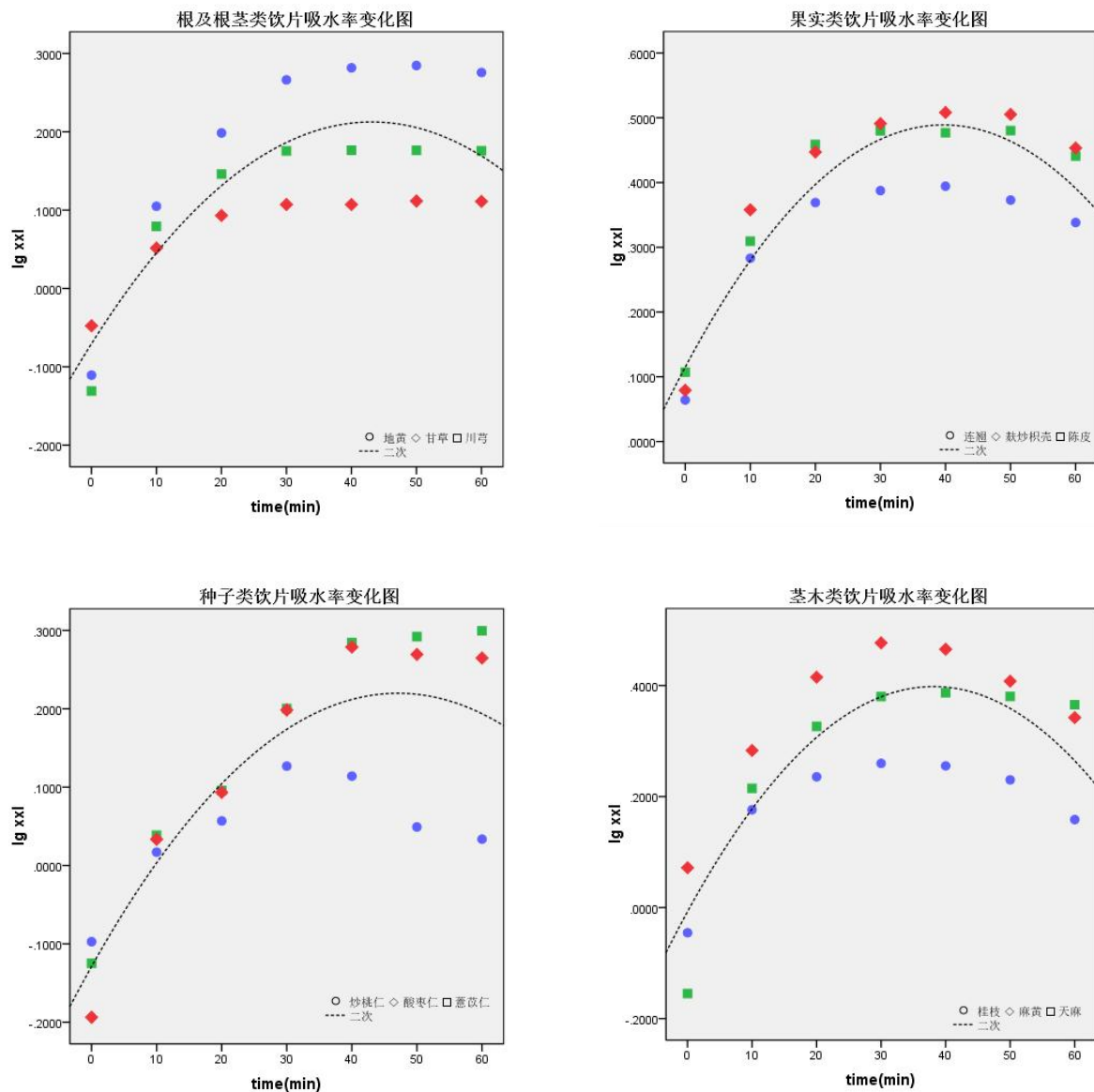
由单味饮片汤剂校正后的相对密度对出膏率的线性回归方程推测, 复方汤剂相对密度与出膏率关系亦是如此。参考文献<sup>[8]</sup>推导 95 % 置信度的复方汤剂相对密度预测区间。以此作为相对密度预测模型雏形。取 2.2.3 中的 8 个复方汤剂, 分别测定相对密度和出膏率, 结合课题组测得的 8 个组方中的 49 种单味饮片的相关数据, 进行模型验证。

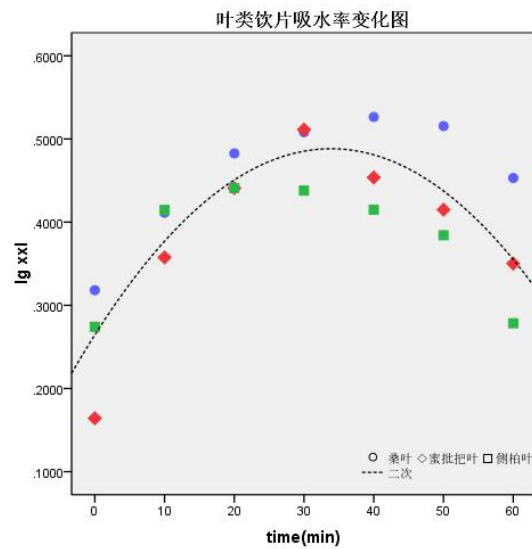
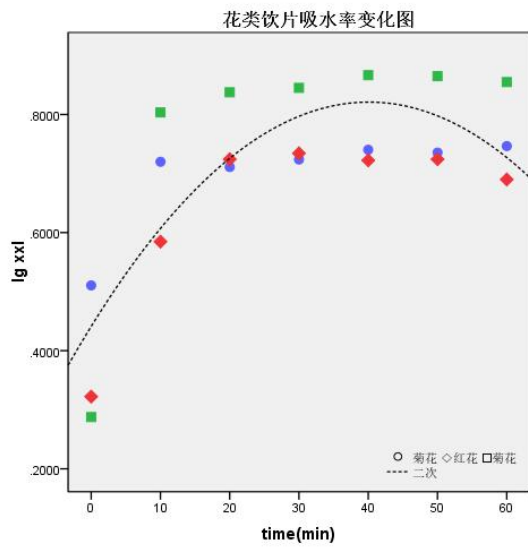
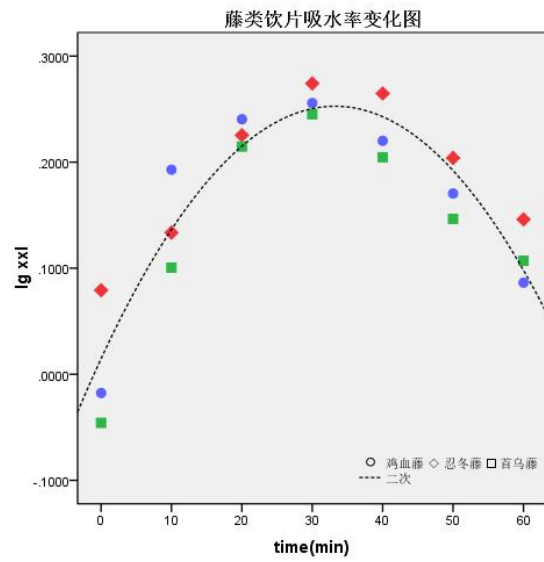
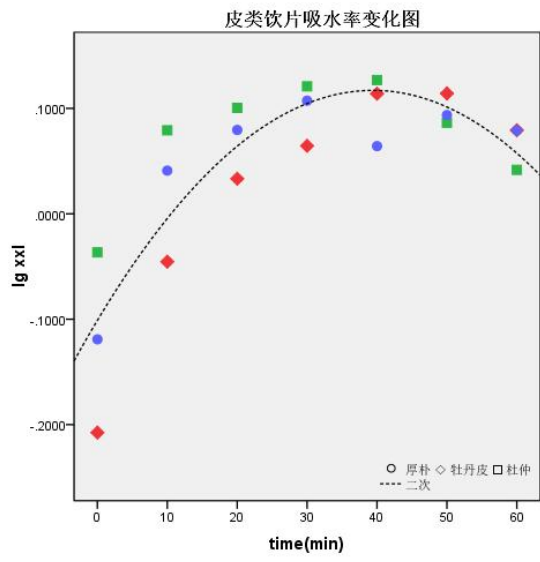
## 3 结果

### 3.1 饮片吸水率随煎煮时间变化规律

12 组单味饮片分别以吸水率对数对煎煮时间进行方程拟合,  $n = 21$ ,  $P$  均  $< 0.05$ , 查相关系数临界值表,  $\alpha_{0.05} = 0.433$ ,

散点图及拟合方程见图 1 和表 1。







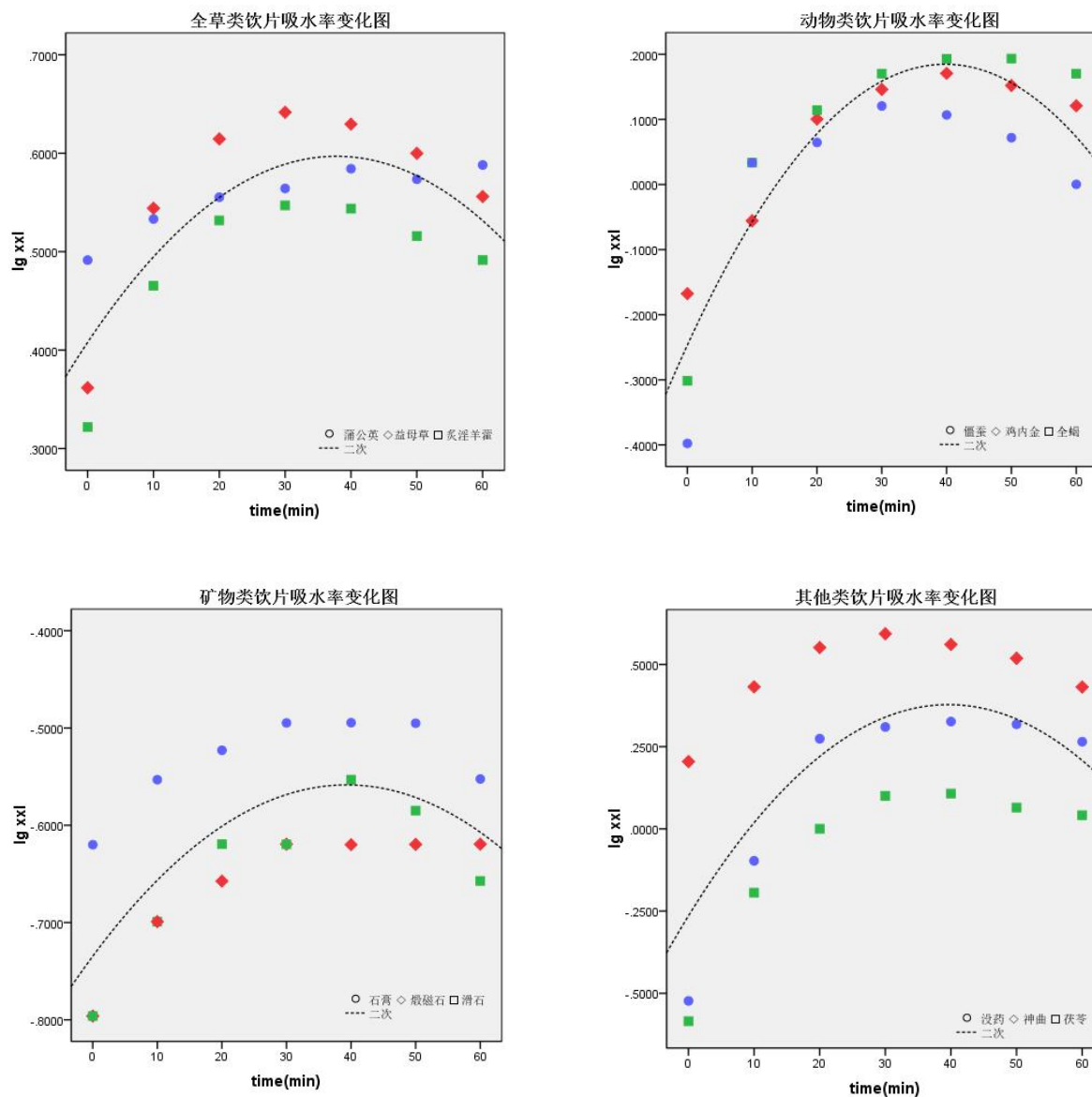


图 1 12 组饮片煎煮后吸水率变化图

Fig.1

表 1 12 组饮片煎煮后吸水率 (lg) 对时间的拟合方程

Table 1

序号	饮片分类	饮片名称	拟合方程	R
1	根及根茎类	地黄 甘草 川芎	$y = -0.000152x^2 + 0.0131x - 0.0706$	0.8451
2	果实类	陈皮 连翘 麸炒枳壳	$y = -0.000237x^2 + 0.0189x + 0.1149$	0.9250
3	种子类	薏苡仁 酸枣仁 炒桃仁	$y = -0.000157x^2 + 0.0148x - 0.1289$	0.8559
4	茎木类	桂枝 麻黄 天麻	$y = -0.000279x^2 + 0.0213x - 0.0072$	0.8391
5	皮类	牡丹皮 厚朴 盐杜仲	$y = -0.000141x^2 + 0.0111x - 0.1011$	0.8681
6	藤类	鸡血藤 首乌藤 忍冬藤	$y = -0.000216x^2 + 0.0143x + 0.0146$	0.9254

7	花类	金银花	红花	菊花	$y = -0.000237x^2 + 0.0190x + 0.4411$	0.8140
8	叶类	桑叶	蜜批把叶	侧柏叶	$y = -0.000195x^2 + 0.0132x + 0.2645$	0.8281
9	全草类	蒲公英	炙淫羊藿	益母草	$y = -0.000132x^2 + 0.0100x + 0.4079$	0.8022
10	动物类	炒僵蚕	鸡内金	全蝎	$y = -0.000273x^2 + 0.0217x - 0.2468$	0.9139
11	矿物类	石膏	煅磁石	滑石	$y = -0.000114x^2 + 0.0090x - 0.7346$	0.6912
12	其他类	茯苓	神曲	没药	$y = -0.000409x^2 + 0.0324x - 0.2644$	0.6633

结果显示：饮片浸泡 30 min 后均未吸水饱和；实验测定的所有饮片在煎煮 20-30 min 时（一煎）仍大量吸水，其中叶类、藤类和茎木类饮片在煎煮 30 min 左右达到吸水饱和，质地坚实的如根及根茎类、果实类、种子类、皮类、动物类等饮片一煎 40 min 左右达到吸水饱和，说明饮片在常规煎煮过程中（一煎 30 min，二煎 20 min），二煎仍有一定量的吸水；之后随着煎煮过程中饮片组织细胞被逐渐破坏，吸水饱和后成下降趋势。

矿物类中药饮片吸水率极低，其他类饮片本身质地相差较大，导致这两组饮片拟合欠佳，矿物类饮片对复方总体吸水量贡献值极小，可暂不做讨论，其他类饮片拟补充数据后进行方程优化。后期运用吸水率变化曲线拟合的方程，结合课题组测定的 400 多种饮片一煎/二煎吸水率数据，可根据不同处方需要，按照不同煎煮时间下吸水率计算加水量，可保证得液量稳定，提高煎药质量。

### 3.2 加水量公式的优化及验证

将 46 种中药饮片一煎吸水率和二煎吸水率的测定结果带入优化后的加水量公式计算，加水煎煮后 46 种单味饮片汤剂和 8 个复方汤剂的得液率均在 100%±10% 以内，具体见表 2、表 3。

### 3.3 单味饮片相对密度及出膏率的测定

46 种单味饮片汤剂校正后的相对密度和出膏率的测定结果见表 2。

表 2 46 种中药饮片相关参数的测定结果 ( $\bar{x} \pm s$ , 1-34 号  $n=9$ , 35-46 号  $n=3$ )

Tab.2 The result of deteminating 46 kinds of Chinese Herbal Pieces' related parameters ( $\bar{x} \pm s$ , No.1-34  $n=9$ , No.35-46  $n=3$ )

序号	饮片名称	一煎吸水率 (%)	二煎吸水率 (%)	得液量 (mL)	得液率 (%)	校正后的相对密度	出膏率 (%)
1	木香	186.49±10.64	22.41±5.26	486±5	97.2±0.8	1.023 5±0.000 8	46.16±2.99
2	川牛膝	156.41±33.46	29.33±8.06	488±15	97.6±1.5	1.024 5±0.001 2	52.53±10.68
3	牛膝	136.97±19.57	56.62±12.93	490±6	98.1±1.7	1.020 5±0.001 1	40.14±0.98
4	丹参	227.19±17.14	43.75±18.20	502±4	100.4±1.7	1.023 4±0.001 4	40.16±0.66
5	川芎	141.75±8.23	38.39±24.67	486±9	97.3±1.3	1.014 4±0.001 1	26.10±3.35
6	醋延胡索	147.40±16.39	39.29±16.05	499±7	99.9±0.9	1.010 7±0.001 0	14.97±1.51
7	炒蒺藜	85.94±10.49	21.54±5.17	500±6	100.1±4.2	1.006 0±0.003 4	10.60±2.03
8	炒茺蔚子	145.45±23.03	32.64±7.00	492±12	98.4±1.7	1.008 9±0.001 7	5.32±0.40
9	炒桃仁	84.4±19.21	11.99±5.19	509±10	101.8±0.9	1.006 9±0.002 0	10.13±0.61
10	炒酸枣仁	108.15±14.15	43.75±19.47	504±12	100.9±2.4	1.001 7±0.000 2	6.92±0.54
11	炒王不留行	579.05±15.51	61.48±31.58	486±12	97.2±1.3	1.010 3±0.002 8	13.89±1.29
12	鸡血藤	178.08±19.28	45.3±8.84	509±33	101.8±0.5	1.010 6±0.001 4	12.73±0.82
13	酸枣仁	104.84±4.46	34.87±8.61	491±4	98.3±1.4	1.001 1±0.000 5	8.20±0.46
14	红花	435.23±26.33	61.48±8.90	511±12	102.2±2.8	1.020 7±0.001 1	34.10±1.57

15	凌霄花	355.21±25.43	79.70±12.42	497±13	99.6±0.8	1.019 3±0.002 0	34.52±1.15
16	银杏叶	279.73±17.84	35.97±19.12	505±11	101.0±3.7	1.011 1±0.001 8	19.96±2.01
17	马鞭草	256.71±38.20	58.85±20.28	506±29	101.3±4.1	1.009 4±0.003 2	14.55±0.50
18	益母草	423.64±78.56	121.27±42.16	514±48	102.9±2.0	1.011 1±0.002 1	12.43±0.95
19	淫羊藿	296.70±11.03	46.2±5.63	515±7	103.1±2.5	1.010 2±0.001 1	12.55±1.57
20	炒僵蚕	118.18±7.15	35.55±9.12	503±7	100.7±2.0	1.014 2±0.001 5	23.30±1.85
21	全蝎	122.11±20.47	21.94±4.68	494±9	98.9±2.3	1.010 3±0.000 8	19.15±1.28
22	土鳖虫	189.55±18.54	22.45±9.85	495±13	99.2±1.2	1.009 2±0.001 0	12.86±0.96
23	煅青礞石	50.65±10.62	23.55±8.53	514±5	103.0±3.0	1.004 3±0.001 1	2.12±0.28
24	没药	172.18±30.54	42.66±18.86	501±15	100.2±1.9	1.015 3±0.003 8	27.37±8.85
25	醋郁金	139.87±15.44	63.26±17.35	494±5	98.9±2.7	1.006 2±0.001 5	9.43±0.42
26	天麻	215.86±12.46	49.91±19.82	508±8	101.6±4.1	1.018 1±0.003 1	32.56±2.02
27	醋三棱	88.55±18.02	18.42±7.32	494±8	99.0±2.5	1.007 8±0.001 6	7.88±0.49
28	姜黄	206.52±37.93	121.55±17.20	501±21	100.3±2.1	1.010 9±0.001 0	9.09±0.90
29	苏木	63.64±20.61	30.38±6.65	502±13	100.4±0.9	1.005 8±0.000 9	5.46±0.74
30	鬼箭羽	229.59±19.05	78.23±11.49	489±5	97.9±3.8	1.005 7±0.000 9	2.64±0.32
31	蜜百合	185.72±33.86	44.16±4.42	492±19	98.6±2.2	1.012 6±0.003 1	19.50±3.27
32	山慈菇	112.26±18.18	41.93±12.93	488±15	97.6±2.7	1.005 9±0.001 1	3.82±0.40
33	乳香	-20.86±16.82	28.37±26.18	511±20	102.3±2.9	1.026 2±0.018 0	65.75±5.52
34	厚朴	126.55±7.75	30.86±5.37	485±5	97.0±0.9	1.001 8±0.00 15	10.62±0.77
35	两面针	113.74±12.22	7.98±5.28	495±5	99.0±0.4	1.006 9±0.000 3	5.96±0.57
36	骨碎补	195.11±4.75	53.91±24.87	487±15	97.4±1.6	1.007 7±0.001 5	11.02±0.86
37	醋莪术	134.88±20.38	42.52±12.19	487±12	97.5±2.2	1.005 2±0.000 5	5.55±0.32
38	牵牛子	179.52±9.97	153.58±24.05	513±17	102.6±0.5	1.003 7±0.001 4	5.39±0.08
39	焦槟榔	58.57±12.89	13.32±4.18	488±5	97.6±0.5	1.008 5±0.001 5	5.10±0.68
40	急性子	97.75±12.11	2.00±2.00	503±5	100.6±1.4	1.002 4±0.000 9	3.52±0.34
41	泽兰	252.68±11.73	21.27±7.53	489±2	97.9±0.9	1.007 3±0.001 5	17.04±1.53
42	烫水蛭	92.48±4.63	29.95±10.02	492±5	98.5±0.5	1.015 2±0.003 4	21.43±2.20
43	炮山甲	87.09±8.93	27.26±6.40	500±6	100.1±0.6	1.007 9±0.000 5	1.94±0.18
44	卷柏	241.48±24.19	32.59±12.01	497±17	99.5±2.2	1.009 1±0.001 0	11.72±0.74
45	北刘寄奴	272.32±7.84	62.60±13.07	514±6	102.9±1.2	1.010 4±0.001 0	14.92±1.36
46	蜈蚣	169.29±5.05	8.00±7.21	504±3	100.8±0.7	1.015 3±0.000 7	25.75±0.23

### 3.4 单味饮片汤剂校正后的相对密度对出膏率的回归方程的建立

建立 46 种中药饮片校正后的相对密度 (y) 对出膏率 (x) 的线性回归方程,  $y = 0.041 3x + 1.003 7$ ,  $r = 0.931$ ,  $n = 46$ ,  $P < 0.01$ , 线性关系显著, 线性范围 1.94% - 65.75%, 线性拟合结果见图 2。

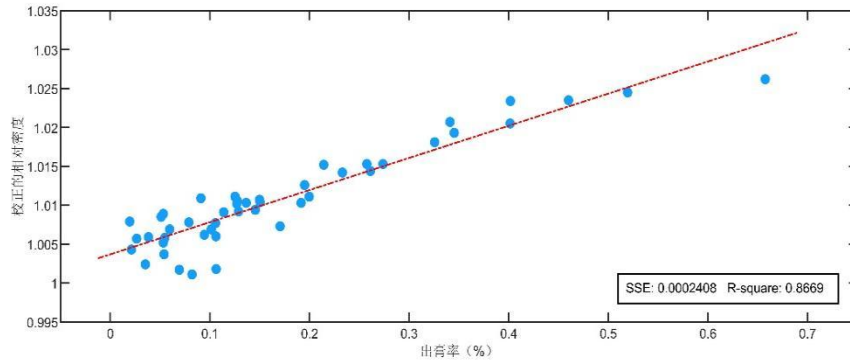


图 2 46 种单味饮片汤剂校正后相对密度与出膏率的散点图

Fig.1 Scatter plot of corrected relative density to paste-forming rate of 45 kinds of Chinese Herbal Pieces.

### 3.5 复方汤剂相对密度预测模型雏形的建立

推导过程如下:

① 复方汤剂相对密度为:  $Y_{\text{复方}} = 0.0413X_{\text{复方}} + 1.0037$ , 其中  $X_{\text{复方}}$  为复方汤剂出膏率理论值, 计算公式为:  $X_{\text{复方}} = \frac{X_1 \times W_1 + X_2 \times W_2 + \dots + X_n \times W_n}{W_1 + W_2 + \dots + W_n}$ , 式中  $X_1, X_2, \dots, X_n$  代表不同单味饮片的出膏率,  $W_1, W_2, \dots, W_n$  代表复方中该饮片的重量。

② 因变量个别值的区间预测<sup>[8]</sup>为:

$$\left( \hat{y}_0 - t_{\alpha/2} \cdot S_y \cdot \sqrt{1 + \frac{1}{n} + \frac{(x_0 - \bar{x})^2}{l_{xx}}}, \hat{y}_0 + t_{\alpha/2} \cdot S_y \cdot \sqrt{1 + \frac{1}{n} + \frac{(x_0 - \bar{x})^2}{l_{xx}}} \right)$$

其中估计标准误差:  $S_y = \sqrt{\frac{SS_{\text{残}}}{n-2}}$ , 当  $\alpha = 0.05$  时,  $t_{\frac{\alpha}{2}} = 2.017$ ; 经计算  $l_{xx} = 0.9190$ ,  $S_y = 0.002339$ 。

由①②可得 95%置信区间的相对密度预测区间③:

$$Y_{\text{预测}} = (0.0413 \times X_{\text{复方}} + 1.0037) \pm 0.0047 \times \sqrt{47/46 + (X_{\text{复方}} - 0.1729)^2 / 0.9190}$$

以此作为相对密度预测模型雏形, 后期进一步扩大饮片数据, 优化参数, 建立中药复方汤剂相对密度预测模型

### 3.6 模型验证

经验证, 8 个汤剂的实测相对密度均在模型③的 95%预测区间范围内。其中复方汤剂出膏率理论值  $X_{\text{复方}}$  与实测出膏率之间, 运用 SPSS 21.0 进行相关性分析, 结果显示  $P < 0.01$ , 在 99%置信水平下存在显著正相关。

表 3 8 个复方汤剂的验证实验结果 ( $\bar{x} \pm s, n=3$ )

Tab.3 The verification result of 8 kinds of Chinese medicine decoctions relative density with mathematical model ③ ( $\bar{x} \pm s, n=3$ )

复方名称	得液率(%)	出膏率(%)	$X_{\text{复方}}(\%)$	实测相对密度	预测 $Y_{\text{复方}}$
麻杏石甘汤	100.7±0.6	15.96±0.49	13.24	1.0074±0.0004	1.0092±0.0048
桂枝汤	103.7±2.1	18.01±0.37	22.68	1.0117±0.0003	1.0131±0.0048
半夏泻心汤	107.5±1.3	26.87±0.29	32.52	1.0152±0.0004	1.0171±0.0048
八珍汤	101.5±0.5	41.43±1.34	44.00	1.0215±0.0008	1.0219±0.0049
大柴胡汤	107.3±0.6	21.63±0.21	22.93	1.0175±0.0003	1.0132±0.0048
银翘散	105.3±2.1	15.77±0.64	23.88	1.0179±0.0004	1.0136±0.0048
加味逍遥散	105.0±2.6	25.99±0.35	31.23	1.0211±0.0002	1.0166±0.0048
保和汤	100.3±1.2	31.41±0.32	35.03	1.0207±0.0003	1.0182±0.0048

#### 4 讨论

市场上现有的煎药机无法依据饮片特性精确加水量、时间等重要参数,无法快速浓缩煎液,导致煎煮效率低下,传统家庭煎药的汤剂质量也良莠不齐。项目组致力于智能煎药机和煎药数据库的研究,旨在解决煎药“四准”技术(加水量准、温度控制准、时间控制准、得液量准)的同时实现快速检验,为确保测定的结果及建立的数学模型更符合后期实际应用,实验中结合新型煎药机工作实际,得液量理论值定为 500 mL,依据其实时质量检测的温度,得液量的测定、相对密度、出膏率测定时取样的温度均设为  $80^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ 。

目前关于煎药加水量的研究多在测定中药饮片浸泡吸水率的基础上进行<sup>[9-12]</sup>,本课题实验结果证明,饮片在煎煮过程中仍有不同程度的吸水,是导致得液量忽高忽低,中药汤剂质量不稳定的主要原因之一。按饮片煎煮后吸水率计算的吸水量能保证得液量稳定,依据本研究优化的一煎/二煎加水量公式,可控制得液率在  $100\% \pm 10\%$  以内,通过对常用中药饮片吸水率测定,建立煎药数据库,据此根据处方中不同饮片及其剂量,计算理论应加水量。运用吸水率对煎煮时间数学模型,可根据不同处方需要,即所治疾病及处方药物本身的特点,按照饮片不同煎煮时间下的吸水率计算加水量,实现智能加水,保证得液量稳定,进一步提高煎药质量,为实现个性化煎药,一方一法奠定基础。后期结合正在研发的智能煎药系统,为中药饮片煎煮智能加水系统提供数据支持。

本研究建立的数学模型可用于复方汤剂相对密度的预测,可实现中药汤剂的快速检验,在下一步工作中将扩大数据量,进一步优化并校验,据此建立中药煎药数据库,最终通过智能煎药设备和智能信息化系统的研发,以信息库数据为依据,实现煎药程序的个性化设置,满足不同处方对煎药工艺的不同需求,改变传统煎药工艺单一、标准不匹配的现状。配合研发的煎液实时质量检测装置,实现饮片煎煮过程的高度智能化、自动化。

#### [参考文献]

- [1] 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.
- [2] 孟菲,杨丰滇,巩洋洋,等. 中医药古籍中药饮片处方剂量研究[J]. 中医研究, 2018, 31(09): 61.
- [3] 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(189): 239.
- [4] 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] 李学林,吴红展,许真. 不同剂量附子单煎乌头类生物碱煎出量分析[J]. 中医研究, 2016, 29(05): 70.
- [6] 李学林,王璟. 中药煎药机煎煮及包装汤剂过程中卫生学控制要点[J]. 中国现代药物应用, 2014, 8(08): 258.
- [7] 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.
- [8] 张林泉. 线性回归模型的置信区间与预测区间应用分析[J]. 吉林大学学报(自然科学版), 2013, 34(6): 15.
- [9] 戴丽莉. 煎药机制备中药汤剂加液量数学模型及工艺参数优化的研究[D]. 新疆医科大学, 2016.
- [10] 杨杰辉,乔培浩,黄玉,等. 全草类中药饮片吸水量的初步探索[J]. 药学实践杂志, 2019, 37(03): 254.
- [11] 张忠全,王玉文,乔培浩,等. 根及根茎类中药饮片吸水量的初步探索[J]. 药学实践杂志, 2019, 37(01): 59.
- [12] 穆兰澄,仝小林,刘峰,等. 中药饮片煎煮过程中吸水量的实验研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(04): 7.