

六神丸对CYP活性的诱导作用研究[△]

姜波^{1*}, 张凤¹, 王长虹², 陈万生^{1#} (1.上海长征医院药材科, 上海 200003; 2.上海中医药大学中药研究所, 上海 201203)

中图分类号 R969.2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)16-2168-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.16.03

摘要 目的:研究六神丸对CYP活性的诱导作用。方法:体外传代培养人肝癌HepG2细胞。以3、1、0.5 μg/ml(以丸质量计,下同)六神丸培养细胞48 h后,采用实时荧光聚合酶链反应(RT-PCR)法测定细胞CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A4 mRNA的表达;采用Western blot法测定细胞CYP3A4、CYP1A2、CYP2C19、CYP2C9蛋白的表达,采用高效液相质谱法测定咪达唑仑代谢产物1-羟基咪达唑仑的含量,以咪达唑仑生成速率代表CYP3A4活性。上述试验均设阴性对照(0.3%二甲亚砜)组、阳性对照(30 μmol/L利福平、100 μmol/L地塞米松)组。将18只Wistar大鼠随机均分为空白对照[等容羧甲基纤维素钠(CMC-Na)]组、六神丸(1.613 mg/kg)组、地塞米松(50 mg/kg)组,连续6 d ig给药后测定大鼠肝微粒体1-羟基咪达唑仑生成速率以判定CYP3A1、CYP3A2活性;采用RT-PCR法测定CYP3A mRNA的表达。结果:3、1、0.5 μg/ml六神丸培养细胞48 h后,与阴性对照比较,HepG2细胞中CYP2C9、CYP2C19、CYP2E1、CYP3A4 mRNA表达增强,CYP3A4蛋白表达增强,CYP3A4活性增强,差异均有统计学意义($P<0.05$)。与空白对照组比较,大鼠肝微粒体CYP3A1、CYP3A2活性增强,CYP3A1、CYP3A2 mRNA表达增强,差异均有统计学意义($P<0.05$)。结论:六神丸对CYP具有一定的诱导作用,其机制可能与增强CYP mRNA的表达作用有关。

关键词 六神丸;诱导;人肝癌HepG2细胞;细胞色素P₄₅₀;大鼠

Study on the Induction Effects of Liushen Pill on the Activity of CYP

JIANG Bo¹, ZHANG Feng¹, WANG Chang-hong², CHEN Wan-sheng¹ (1.Dept. of Pharmacy, Shanghai Changzheng Hospital, Shanghai 200003, China; 2.Institute of Chinese Materia Medica, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To study the induction effects of Liushen pill on the activity of CYP. METHODS: Human hepatoma hepG2 cells were subcultured *in vitro*. After the cells were cultured in 3 μg/ml, 1 μg/ml and 0.5 μg/ml Liushen pill solutions (take pill quality plan, the same below) for 48 h, real-time quantitative fluorescent polymerase chain reaction (RT-PCR) technology was used to determine the expression of CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 and CYP3A4 mRNA in cells; Western blot method was respectively employed to determine the expression of CYP3A4, CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9 protein in cells, and HPLC-MS was adopted to determine the content of metabolite 1-hydroxy midazolam of midazolam, and the activity of CYP3A4 was showed by formation rate of midazolam. There set a negative control group (isometric dimethyl sulfoxide) and positive control groups (30 μmol/L rifampicin and 100 μmol/L dexamethasone). 18 Wistar rats were randomly divided into blank control group [isometric sodium carboxymethyl cellulose solution (CMC-Na)], Liushen pill group (1.613 mg/kg) and dexamethasone group (50 mg/kg). After the drugs were administered to these rats for 6 days, ig, the production rates of 1-hydroxymidazolam in rats' liver microsomes were determined to judge the activity level of CYP3A; RT-PCR method was adopted to determine the expression of CYP3A1, CYP3A2 mRNA. RESULTS: After the cells were cultured in 3 μg/ml, 1 μg/ml and 0.5 μg/ml Liushen pill solutions for 48 h, compared with negative control group, the expression level of CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1 and CYP3A4 mRNA were increased, CYP3A4 protein was increased and the activity of CYP3A4 was increased, with significant difference ($P<0.05$). Compared with blank control group, the activity of CYP3A1, CYP3A2 in rats' liver microsomes was increased and the experssion levels of CYP3A1, CYP3A2 mRNA were increased, with significant difference ($P<0.05$). CONCLUSIONS: Liushen pill has certain inductive effects on CYP by a mechanism that may be related to the increase in the expression of CYP mRNA.

KEYWORDS Liushen pill; Induction; Human hepatoma HepG2 cells; Cytochrome P₄₅₀; Rats

六神丸出自《中国医学大辞典》,主要由牛黄、麝香、蟾酥、

△ 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81325024)

* 药师,硕士。研究方向:药物代谢。电话:021-60748767。E-mail: lucid1227@163.com

通信作者:主任药师,博士。研究方向:生药学和临床药理学。电话:021-81886181。E-mail: chenwanshengsmmu@aliyun.com

冰片、雄黄和珍珠6味药材组成,是清热解毒、消肿止痛之方,主治单双乳蛾、喉痹失音、痈疽疮疖、无名肿毒等症。近年来,药理研究表明六神丸具有强心、抗惊厥和镇静等作用,临床应用广泛^[1]。

人体内主要药物代谢酶是细胞色素P₄₅₀(CYP)家族,对CYP酶活性的抑制或诱导会改变合用药物的体内浓度、代谢

过程^[2],从而对药物的有效性和安全性产生影响^[3]。中、西药在临床上经常联用,而中药所含成分复杂,多种成分已被确认为CYP的底物、诱导剂或抑制剂^[4],很大程度上会引发代谢性药物的相互作用^[5]。CYP参与人体中约300余种药物的代谢,CYP3A4参与约占全部药物50%的代谢,而CYP2D6、CYP2C9、CYP1A2、CYP2A6和CYP2C19分别约占30%、10%、4%、2%和2%^[6]。目前临床上研究较多的是基于对CYP抑制的药物相互作用^[7],而对CYP诱导的药物相互作用研究较少^[8],但后者却非常重要。CYP3A4的诱导可增加生物转化率,导致合用药物的药理作用减弱或者毒性增强^[6]。本课题组前期建立了一种可靠的无限传代人肝癌HepG2细胞体外筛选模型,可用于系统考察药物对HepG2细胞CYP3A4 mRNA与蛋白表达和酶活性的诱导作用^[9]。本研究基于上述体外模型,开展六神丸对CYP的诱导作用研究,并通过体内实验进一步验证。

1 材料

1.1 仪器

1200型高效液相色谱仪,包括6410A型三重四级杆串联质谱仪(美国Agilent公司);Odyssey红外荧光成像仪(美国Li-Cor公司);UV-2550型紫外分光光度计(日本岛津公司);BP211D型十万分之一电子分析天平(德国Sartorius公司);UNIVERSAL 32R型台式冷冻离心机(德国Hettich公司);VX200型涡旋振荡器(美国Labnet公司);ULT1786-3-V37型超低温冰箱(美国Revco公司)。

1.2 药品与试剂

六神丸(上海雷允上药业有限公司,批号:110503,规格:3.125 mg/粒);DMEM高糖培养基、胎牛血清(FBS)、胰酶和青霉素/链霉素双抗溶液均购自美国Gibco公司;焦碳酸二乙酯(DEPC,上海生工生物工程有限公司);小鼠一抗、羊抗小鼠二抗和内参抗体均购自美国Abcam公司;探针药物咪达唑仑(批号:171250-200401)、替硝唑(批号:100336-200703),阳性药物利福平(RIF,批号:130496-200702)、地塞米松(DEX,批号:100129-201105)均购自中国食品药品检定研究院,纯度均大于98%;GAPDH、MTT、烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NADPH)、6-磷酸葡萄糖、6-磷酸葡萄糖脱氢酶和二氯化镁均购自美国Sigma公司;RNAiso™ Plus试剂、PrimeScript™ RT reagent kit试剂盒、SYBR Premix Ex Taq™ reagent kit试剂盒和Thermal Cycler Dice™实时荧光聚合酶链反应(RT-PCR)仪均购自大连宝生物工程有限公司;乙腈、二甲基亚砜(DMSO)均购自德国Merck公司,均为色谱纯;其余试剂均为分析纯。

1.3 动物与细胞

Wistar大鼠,♂,体质量180~200 g,由上海斯莱克实验动物有限责任公司提供[实验动物使用许可证号:SCXK(沪)2007-0005]。HepG2细胞购于中国科学院细胞库。

2 方法

2.1 HepG2细胞离体试验

2.1.1 细胞及样品处理 HepG2细胞培养在100 mm培养皿中,培养液为含10% FBS的DMEM培养基(含1%双抗溶液),于37℃、5% CO₂细胞培养箱中培养。用0.25%胰蛋白酶将90%融合的HepG2细胞消化下来,以1×10⁵ ml⁻¹接种到6孔板,于37℃、5% CO₂细胞培养箱放置24 h后,用六神丸(3、1、0.5 μg/ml,以丸质量计,下同)或阳性药物(RIF 30 μmol/L、DEX

100 μmol/L)的无血清DMEM细胞培养液培养细胞。试验设阴性对照(0.3% DMSO)。每一浓度设6复孔。培养细胞48 h后倒去培养基,用磷酸盐缓冲液(PBS)清洗,以上细胞分别用于总RNA/总蛋白的提取和酶活性的测定。

2.1.2 细胞CYP mRNA表达的测定 取“2.1.1”项下待测细胞,用RNAiso™ Plus试剂提取HepG2细胞的总RNA,经DNase I处理后溶于DEPC溶液。取10 μl总RNA进行1%琼脂糖凝胶电泳,检测28 S和18 S条带的完整性和RNA的质量。以PrimeScript™ RT reagent kit试剂盒进行RT-PCR,以逆转录获得的cDNA为模板进行RT-PCR(参考文献[10]设计引物序列见表1)。逆转录反应条件:37℃ 15 min,85℃ 10 s(逆转录反应)。RT-PCR采用两步法扩增程序:95℃ 10 s;95℃ 5 s,60℃ 30 s,40个循环。约2 h后反应结束,确认RT-PCR的扩增曲线和溶解曲线,并进行数据分析。扩增体系和扩增标准程序按试剂盒说明书采用两步法扩增,数据采用2^{-ΔΔc}法处理。 $\Delta c=c(\text{目的基因})-c(\text{内参基因})$, $\Delta\Delta c=c(\text{加药组})/c(\text{对照组})$,其中2^{-ΔΔc}表示的是试验组目的基因的表达相对于对照组的变化倍数;c表示扩增曲线达到阈值时的循环圈数。每一浓度设6复孔。

表1 引物序列(CYP)

Tab 1 Primer sequence(CYP)

基因	引物序列(5'→3')	退火温度,℃
CYP3A4	ATTCAGCAAGAACAAGGACA	57
	TGGTGTCTCAGGCACAGAT	
CYP1A2	TCGTAACCAGTGGCAGGT	57
	GGTCAGGTCGACTTTCACG	
CYP2C9	CTGGATGAAGGTGGCAATTT	55
	AGATGGATAATGCCCCAGAG	
CYP2C19	GAGGAGTTTCTGGAAGAGGCC	62
	CATTGCTGAAAACGATTCCAA	
CYP2D6	CTTTCGCGCGAGGTGCT	60
	TGGGTCAGGAAGCCCTTTTG	
CYP2E1	GACTGTGGCCGACCTGTT	60
	ACTACGACTGTGCCCTTGG	
GAPDH	ACCACAGTCCATGCCATCAC	60
	TCCACCACCTGTGTCTGTA	

2.1.3 细胞CYP蛋白表达的测定 取“2.1.1”项下待测细胞,蛋白经5%、10%不连续聚丙烯酰胺凝胶电泳后,湿法转至聚偏二氯乙烯膜上,以小鼠抗人CYP3A4、CYP1A2、CYP2C9和CYP2C19为一抗,远红外标记的羊抗小鼠免疫球蛋白(Ig)G为二抗,人GAPDH单克隆抗体为内参抗体,Odyssey红外荧光成像仪扫描。采用Quantity One 4.6软件对条带进行光密度分析,以代表CYP蛋白表达水平。每一浓度设6复孔。

2.1.4 细胞CYP3A4活性的测定 取“2.1.1”项下待测细胞,加入含有探针药物咪达唑仑(10 μmol/L)的培养液与启动液(0.5 mg/ml NADPH、10 mmol/L 6-磷酸葡萄糖、0.8 U/ml 6-磷酸葡萄糖脱氢酶和5 mmol/L二氯化镁)共孵育6 h后,加入2倍的含有内标替硝唑(150 ng/ml)的冰乙腈溶液沉淀蛋白,14 000×g离心10 min,取上清液制备样品进高效液相质谱检测。以咪达唑仑生成速率代表CYP3A4活性。每一浓度设6复孔。

2.2 大鼠载体研究

2.2.1 大鼠CYP3A mRNA表达的测定 18只Wistar大鼠随机均分为空白对照[等容羧甲基纤维素钠(CMC-Na)]组、六神丸(1.613 mg/kg)组、DEX(50 mg/kg)组,ig给药,每天1次,连

续6 d。末次给药12 h后脱颈椎处死大鼠,取出肝脏制备总RNA,进行RT-PCR(参考文献[11]设计引物序列见表2)测定CYP3A1、CYP3A2 mRNA的表达,反应条件同“2.1.2”项下。六神丸每1 000粒质量为3.125 g,按照每人每天5粒的剂量换算成大鼠的剂量。

表2 引物序列(CYP3A)
Tab 2 Primer sequence(CYP3A)

基因	引物序列(5'→3')	退火温度,℃
CYP3A2	GCTCTTGATGCATGGTTAAAGATTG ATCACAGACCTTGCCAACCTCCTT	59
CYP3A1	ATGTTCCCTGTCATCGAACAGTATG TTCACAGGACAGGTTTGCCT	60
β -actin	CTGGCCCGACCTGACAGA GCGGAGTGCCATCTCTC	64

2.2.2 大鼠CYP3A活性的测定 分组与给药同“2.2.1”项下方法。末次给药12 h后制备大鼠肝微粒体,将蛋白稀释为1 mg/ml,加入探针药物咪达唑仑与启动液共孵育,用含内标替硝唑(150 ng/ml)的乙腈冰溶液沉淀蛋白,14 000×g离心10 min,取上清液制备样品进高效液相质谱检测。

2.3 统计学方法

采用SPSS 13.0软件处理数据。数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,各组数据均为计量资料,采用t检验进行分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 HepG2细胞6种主要CYP mRNA表达的测定结果

3、1、0.5 μ g/ml六神丸与100 μ mol/L DEX、30 μ mol/L RIF培养细胞48 h后,与阴性对照比较,HepG2细胞中CYP2C9、CYP2C19、CYP2E1(RIF对此无统计学意义)、CYP3A4 mRNA表达增强,差异有统计学意义($P < 0.05$)。HepG2细胞6种主要CYP mRNA表达的测定结果见表3。

表3 HepG2细胞6种主要CYP mRNA表达的测定结果($\bar{x} \pm s, n=6$)

Tab 3 Determination results of the expression of 6 kinds of main CYP mRNA of HepG2 cells($\bar{x} \pm s, n=6$)

药物	浓度	mRNA相对表达量					
		CYP1A2	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6	CYP2E1	CYP3A4
阴性对照		1.00±0.03	1.00±0.08	1.00±0.09	1.00±0.11	1.00±0.06	1.00±0.09
DEX	100 μ mol/L	0.92±0.06	3.15±0.21*	1.76±0.12*	1.08±0.07	1.26±0.08*	1.87±0.13*
RIF	30 μ mol/L	0.71±0.05	1.71±0.12*	1.66±0.11*	0.90±0.06	1.11±0.07	1.78±0.12*
六神丸	3 μ g/ml	0.87±0.06	1.99±0.13*	2.04±0.14*	1.04±0.07	1.49±0.10*	6.00±0.40*
	1 μ g/ml	0.81±0.11	2.65±0.18*	1.63±0.11*	1.01±0.07	1.34±0.09*	3.81±0.26*
	0.5 μ g/ml	0.82±0.05	1.60±0.11*	1.34±0.09*	1.11±0.07	0.82±0.06	1.21±0.08*

注:与阴性对照比较,* $P < 0.05$

Note:vs. negative control,* $P < 0.05$

3.2 HepG2细胞6种主要CYP蛋白表达的测定结果

3、1、0.5 μ g/ml六神丸与100 μ mol/L DEX、30 μ mol/L RIF培养细胞48 h后,与阴性对照比较,CYP3A4蛋白表达明显增强,其他CYP变化则不明显。HepG2细胞6种主要CYP蛋白表达的测定结果见图1(其中CYP2D6、CYP2E1图片太浅,故略去)。

3.3 HepG2细胞CYP3A4活性的测定结果

3、1、0.5 μ g/ml六神丸与100 μ mol/L DEX、30 μ mol/L RIF培养细胞48 h后,与阴性对照比较,探针药物咪达唑仑的代谢产物1-羟基咪达唑仑的生成速率明显升高,差异有统计学意义

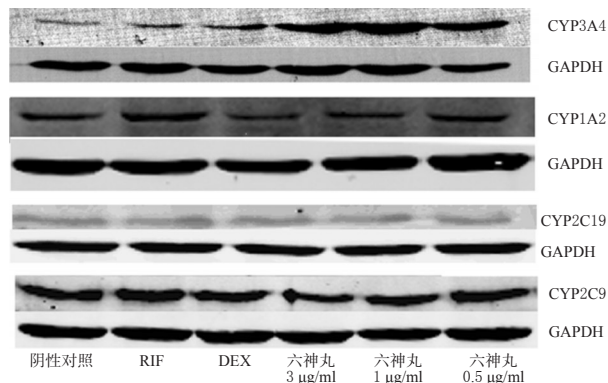


图1 HepG2细胞6种主要CYP蛋白表达的测定结果

Fig 1 Determination results of the expression of 6 kinds of main CYP proteins of HepG2 cells

义($P < 0.05$),表明六神丸对CYP3A4 mRNA的诱导作用明显。HepG2细胞CYP3A4活性的测定结果见表4。

表4 HepG2细胞CYP3A4活性的测定结果($\bar{x} \pm s, n=6$)

Tab 4 Determination results of the activity of CYP3A4 of HepG2 cells($\bar{x} \pm s, n=6$)

药物	质量浓度	1-羟基咪达唑仑生成速率, pmol/(min·million cells)
阴性对照		2.88±0.22
RIF	100 μ mol/L	3.50±0.10*
DEX	30 μ mol/L	5.77±0.09*
六神丸	3 μ g/ml	7.41±0.55*
	1 μ g/ml	6.68±0.17*
	0.5 μ g/ml	5.25±0.08*

注:与阴性对照比较,* $P < 0.05$

Note:vs. negative control,* $P < 0.05$

3.4 各组大鼠肝脏CYP3A mRNA表达的测定结果

与空白对照组比较,六神丸组大鼠肝脏CYP3A1、CYP3A2 mRNA表达增强,DEX组CYP3A1 mRNA表达增强,差异有统计学意义($P < 0.05$)。各组大鼠肝脏CYP3A1、CYP3A2 mRNA表达的测定结果见表5。

表5 各组大鼠肝脏CYP3A mRNA表达的测定结果($\bar{x} \pm s, n=6$)

Tab 5 Determination results of the expression of CYP3A mRNA in the livers in all groups($\bar{x} \pm s, n=6$)

组别	剂量,mg/kg	mRNA相对表达量	
		CYP3A1	CYP3A2
空白对照组		1.00±0.21	1.00±0.15
DEX组	50	3.95±0.44*	0.91±0.30
六神丸组	1.613	1.35±0.18*	2.54±0.39*

注:与空白对照组比较,* $P < 0.05$

Note:vs. blank control group,* $P < 0.05$

3.5 各组大鼠肝脏CYP3A活性的测定结果

与空白对照组比较,DEX组与六神丸组大鼠肝微粒体CYP3A的1-羟基咪达唑仑生成速率升高,即CYP3A活性增强($P < 0.05$)。各组大鼠肝脏CYP3A活性的测定结果见表6。

4 讨论

多数诱导剂是通过增强CYP的DNA转录水平、增加CYP mRNA或/和蛋白质翻译效率、增加酶蛋白稳定性和双向诱导等机制对CYP产生诱导作用。因此,本课题组从六神丸对HepG2细胞的CYP mRNA、蛋白表达和整体酶生物活性3个方

表6 各组大鼠肝脏CYP3A活性的测定结果($\bar{x} \pm s, n=6$)
Tab 6 Determination results of the activity of CYP3A in the livers in all groups($\bar{x} \pm s, n=6$)

组别	剂量,mg/kg	1-羟咪唑达唑仑生成速率,pmol/(min·mg)
空白对照组		24.57±1.61
DEX组	50	45.33±6.79*
六神丸组	1.613	39.10±3.58*

注:与空白对照组比较,* $P<0.05$

Note: vs. blank control group, * $P<0.05$

面入手,研究结果表明六神丸对CYP3A4的诱导作用明显。阳性药物DEX增加了CYP3A1 mRNA的表达量,为空白对照组的3.95倍,而对CYP3A2 mRNA的表达量影响较小,这与文献报道的结果^[12]相一致。

综上,本课题用HepG2细胞体外和大鼠体内相结合的模式,研究CYP诱导活性,研究结果表明六神丸对CYP3A4有较强的诱导作用,且存在一定量效关系。本研究提示长期、反复使用六神丸应引起临床医师的足够重视,应合理选用联用药物,确保药物治疗作用和减少药品不良反应。

参考文献

[1] 黄侃,霍清萍.六神丸现代临床应用概述[J].中成药,2011,33(12):2132.
 [2] Wang X, Lee WY, Or PM, et al. Effects of major tanshinones isolated from Danshen (*Salvia miltiorrhiza*) on rat CYP1A2 expression and metabolism of model CYP1A2 probe substrates[J]. *Phytomedicine*, 2009, 16(8): 712
 [3] 陈玮,张志清.奥拉西坦对肝微粒体酶CYP2C9活性的影响研究[J].中国药房,2014,25(12):2132.
 [4] Hu L, Xu W, Zhang X, et al. In-vitro and in-vivo evaluations of cytochrome P₄₅₀ 1A2 interactions with nuciferine [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2010, 62(5): 658.
 [5] Xia CH, Sun JG, Wang GJ, et al. Herb-drug interactions: in vivo and in vitro effect of Shenmai injection, a herbal preparation, on the metabolic activities of hepatic cyto-

chrome P₄₅₀ 3A1/2, 2C6, 1A2, and 2E1 in rats[J]. *Planta Med*, 2010, 76(3): 245.

[6] Deng Y, Bi HC, Zhao LZ, et al. Induction of cytochrome P₄₅₀ 3A by the Ginkgo biloba extract and bilobalides in human and rat primary hepatocytes[J]. *Drug Metab Lett*, 2008, 2(1): 60.
 [7] Venkataramanan R, Ramachandran V, Komoroski BJ, et al. Milk thistle, a herbal supplement, decreases the activity of CYP3A4 and uridine diphosphoglucuronosyl transferase in human hepatocyte cultures[J]. *Drug Metab Dispos*, 2000, 28(11): 1270.
 [8] Harmsen S, Koster AS, Beijnen JH, et al. Comparison of two immortalized human cell lines to study nuclear receptor-mediated CYP3A4 induction[J]. *Drug Metab Dispos*, 2008, 36(6): 1166.
 [9] Jiang B, Cai F, Gao S, et al. Induction of cytochrome P₄₅₀ 3A by Shexiang Baoxin Pill and its main components[J]. *Chem Biol Interact*, 2012, 195(2): 105.
 [10] Wilkening S, Stahl F, Bader A. Comparison of primary human hepatocytes and hepatoma cell line HepG2 with regard to their biotransformation properties[J]. *Drug Metab Dispos*, 2003, 31(8): 1035.
 [11] Baldwin SJ, Bramhall JL, Ashby CA, et al. Cytochrome P₄₅₀ gene induction in rats ex vivo assessed by quantitative real-time reverse transcriptase-polymerase chain reaction (TaqMan)[J]. *Drug Metab Dispos*, 2006, 34(6): 1063.
 [12] Gonzalez FJ, Nebert DW, Hardwick JP, et al. Complete cDNA and protein sequence of a pregnenolone 16 alpha-carbonitrile-induced cytochrome P₄₅₀. A representative of a new gene family[J]. *J Biol Chem*, 1985, 260(12): 7435.

(收稿日期:2015-01-12 修回日期:2015-03-14)

(编辑:张静)

药品不良反应信息通报提示警惕丙硫氧嘧啶的严重不良反应

本刊讯 丙硫氧嘧啶是一种硫代酰胺类药物,能抑制甲状腺过氧化物酶,从而阻断甲状腺激素生成,主要用于治疗成人甲状腺功能亢进。目前,我国批准的丙硫氧嘧啶均为片剂。

2013年国家药品不良反应监测数据库共收到丙硫氧嘧啶不良反应报告432例,其中严重不良反应报告99例。严重不良反应按系统分类排名前2位的依次是肝胆系统损害以及白细胞和网状内皮系统异常,合计占总例次数的71.5%。此外,还收到5例抗中性粒细胞抗体(ANCA)相关性血管炎的报告。

1 丙硫氧嘧啶的严重不良反应

1.1 肝胆系统损害以及白细胞和网状内皮系统异常:在严重不良反应中,肝胆系统损害以及白细胞和网状内皮系统异常所占比例最高,主要表现为肝功能异常、肝细胞损害、肝炎、胆红素升高、白细胞减少以及粒细胞缺乏等,大部分出现在用药的前3个月内,通过血常规及肝生化检查可以诊断这类不良反应。

1.2 ANCA相关性血管炎:ANCA相关性血管炎是一种以中

小血管炎症和坏死为标志的疾病,起病隐匿,可以累及全身多个器官和系统,如肾脏、肺脏和关节等。累及肾脏常表现为血尿、蛋白尿、肾功能不全甚至肾衰竭等;累及肺脏常表现为咳嗽、咯血及肺内阴影等;累及关节可以表现为关节疼痛、肿胀等。丙硫氧嘧啶引起的ANCA相关性小血管炎主要出现在长期服药的患者中。

2 相关建议

2.1 医务人员应及时告知患者可能出现的不良反应,患者服用丙硫氧嘧啶时需定期检查血常规、尿常规、肝生化指标及肾功能,若出现不良反应应及时就医。

2.2 药品生产企业应当加强药品不良反应监测,及时修订丙硫氧嘧啶的药品说明书,更新相关的用药风险信息如不良反应、注意事项等,以有效的方式将丙硫氧嘧啶的风险告知医务人员和患者,加大合理用药宣传,最大程度保障患者的用药安全。