

星点设计-响应面法优化积雪草苷阳离子脂质体的处方^Δ

任翔^{1*}, 刘琨², 张莉^{1#} (1. 武警后勤学院救援医学系生药与药剂学教研室, 天津 300309; 2. 武警辽宁总队医院大连分院, 辽宁大连 116000)

中图分类号 R943 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)16-2272-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.16.33

摘要 目的: 优化积雪草苷阳离子脂质体的处方, 并对其体外释药特性进行考察。方法: 采用薄膜分散法制备脂质体; 以包封率、载药量为指标, 以积雪草苷与磷脂质量比(药脂比, X_1)、胆固醇与磷脂质量比(X_2)、D-甘露糖质量浓度(X_3)为因素, 采用星点设计-响应面法优化处方; 以十二烷基硫酸钠为介质, 采用透析袋法考察加入1%十八胺所制阳离子脂质体的体外释药特性, 并与积雪草苷的溶液及普通脂质体进行比较。结果: 最优处方为 X_1 0.07、 X_2 0.17、 X_3 0.03 g/ml, 所得积雪草苷脂质体的包封率为 $(75.529 \pm 1.071)\%$ 、载药量为 $(2.539 \pm 0.029)\%$ ($n=3$), 与预测值的偏差分别为-0.217%与0.205%; 脂质体加入1%十八胺后其电位由-5.6 mV变为20.8 mV, 证实形成阳离子脂质体。积雪草苷溶液、普通脂质体、阳离子脂质体的体外累积释药率分别为89.13% (12 h)、87.58% (72 h)、94.46% (72 h), 后者释药符合Weibull模型。结论: 所得积雪草苷阳离子脂质体包封率较高, 可持续72 h释药。
关键词 积雪草苷; 阳离子脂质体; 处方优化; 星点设计-响应面法; 体外释药

Formulation Optimization of Asiaticoside Cationic Liposomes by Using Central Composite Design-response Surface Method

REN Xiang¹, LIU Kun², ZHANG Li¹ (1. Research Section of Pharmacognosics and Pharmacy, Dept. of Rescue Medicine, Logistics University of People's Armed Police Force, Tianjin 300309, China; 2. Dalian Branch, Liaoning Armed Corps Police Hospital, Liaoning Dalian 116000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To optimize the formulation of Asiaticoside cationic liposomes, and to investigate the characteristics of drug release *in vitro*. METHODS: The thin film dispersion method was used to prepare liposome; using encapsulation efficiency and drug-loading amount as index, the formulation of Asiaticoside liposomes was optimized by central composite design-response surface method with the ratio of drug to lipid (X_1), the ratio of cholesterol to lipid (X_2) and the concentration of D-mannose (X_3) as factors. Using sodium lauryl sulfate as medium, *in vitro* release characteristics of cationic liposomes prepared with 1% octadecylamine was investigated by bag filter method, and compared with those of Asiaticoside solution and common liposome. RESULTS: The optimal formulation was X_1 0.07, X_2 0.17 and X_3 0.03 g/ml. The encapsulation efficiency was $(75.529 \pm 1.071)\%$, and drug-loading amount was $(2.539 \pm 0.029)\%$ ($n=3$); the deviation from the predicted values were -0.217% and 0.205%; 1% octadecylamine was add into formulation to obtain cationic liposomes, and the Zeta potential had changed from -5.6 mV to 20.8 mV. *in vitro* accumulative release rates of Asiaticoside solution, common liposomes and cationic liposomes were 89.13% (12 h), 87.58% (72 h) and 94.46% (72 h), and the latter was in line with Weibull model. CONCLUSIONS: Asiaticoside cationic liposomes have high encapsulation efficiency, and can releases for 72 h.

KEYWORDS Asiaticoside; Cationic liposomes; Formulation optimization; Central composite design-response surface method; Drug release *in vitro*

积雪草苷(Asiaticoside)是伞形科植物积雪草 *Centella asiatica* (L.) Urban. 中的主要有效成分^[1], 具有促进创伤愈合、治疗瘢痕、抑制乳腺增生、抗肿瘤、抗抑郁、治疗阿尔茨海默症等多种药理作用^[2]; 但其体内半衰期较短, 只有0.5 h^[3]。脂质体是由磷脂和胆固醇组成, 具有类似生物膜的双分子层结构的超微球型载体, 其可以改变药物的体内分布、提高疗效、降低毒副作用、延长药物作用时间。现有的积雪草苷脂质体制剂, 均是针对积雪草苷在创伤、瘢痕方面的药理作用而研制的具有透皮功效的柔性脂质体^[4-5]。而本研究则根据积雪草苷抗纤维化作用, 针对肺纤维化疾病的病理特征, 采用脂质体修饰技

术, 制备肺靶向性积雪草苷阳离子脂质体, 为积雪草苷肺靶向制剂的研究与应用奠定基础。

1 材料

1.1 仪器

JA3003 1/1 000 电子天平(上海精密科学仪器有限公司); AT250 1/100 000 天平(瑞士Mettler Toledo公司); R-124 旋转蒸发仪(瑞士Buchi公司); UV-1800 紫外-可见分光光度计、LC-20AT 高效液相色谱(HPLC)仪、SPD-20A 紫外-可见检测器(日本Shimadzu公司)。

1.2 药品、试剂与透析袋

积雪草苷原料药(广西昌洲天然药业有限公司, 批号: 100120, 纯度: $\geq 60\%$); 积雪草苷对照品(成都曼思特生物科技有限公司, 批号: 12272102, 纯度: $\geq 98\%$); 胆固醇(天津市光复精细化工研究所, 批号: 20141009); 维生素E(西南合成制药股份有限公司, 批号: 201301003, 纯度: $\geq 98\%$); 大豆磷脂

^Δ 基金项目: 武警后勤学院基础研究项目(No. WHJ201501); 武警后勤学院“2110”工程项目

* 硕士研究生。研究方向: 微粒给药系统。E-mail: jipinshuaige666@163.com

通信作者: 教授。研究方向: 药物制剂学。电话: 022-84876772。E-mail: zhli62tianjin@163.com

(上海太伟药业有限公司,批号:20140201);*D*-甘露糖(国药集团化学试剂有限公司,批号:20141020);葡聚糖凝胶 G-25(瑞典 Pharmacia 进口分装,批号:91-01-12,粒径:50~150 μm);磷酸盐缓冲液(PBS,教研室自制,pH 7.4);甲醇、乙腈均为色谱纯,其余试剂均为分析纯。

透析袋(美国 Union Carbide 进口分装,截留分子质量 8 000~14 000)。

2 方法与结果

2.1 HPLC 法测定积雪草苷的含量

2.1.1 色谱条件与专属性试验 色谱柱:Hypersil BDS C₁₈ (150 mm×4.6 mm, 5 μm);流动相:乙腈-水(27:73, *V/V*),流速:0.8 ml/min;柱温:35 ℃;检测波长:220 nm;进样量:20 μl。在该色谱条件下,取“2.1.2”项下积雪草苷对照品、“2.2.1”项下积雪草苷脂质体及相应不含药的空白脂质体溶液进样分析,结果积雪草苷的出峰时间为 8.14 min,理论板数为 3 305,与前峰的分离度为 5.891。色谱图见图 1。

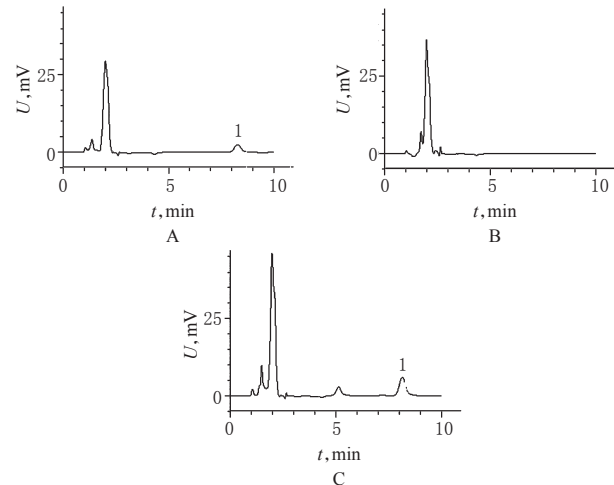


图1 高效液相色谱图

A.积雪草苷对照品;B.空白脂质体;C.积雪草苷脂质体;1.积雪草苷

Fig 1 HPLC Chromatograms

A. asiaticoside reference substance; B. blank liposome; C. asiaticoside liposome; 1. asiaticoside

2.1.2 标准曲线的制备 精密称取 9.41 mg 积雪草苷对照品,置于 100 ml 棕色量瓶中,加甲醇至刻度,制成 94.1 μg/ml 的贮备液。精密量取 0.2、0.4、0.8、1.6、3.2、6.4 ml 贮备液,分别置于 10 ml 量瓶中,加甲醇至刻度,超声混匀,制成对照品溶液。进样分析,以质量浓度(ρ)对峰面积(A)进行线性回归,得到标准曲线方程 $A = 2\,512\rho - 363$ ($r = 0.999\,9, n = 3$)。结果表明,积雪草苷检测质量浓度线性范围为 1.882~60.224 μg/ml。

2.1.3 重复性、精密度、稳定性、回收率、灵敏度试验 按相关方法操作,得重复性试验中样品含量的 RSD 为 0.14% ($n = 6$);精密度试验中低、中、高质量浓度对照品溶液的日内 RSD 分别为 0.79%、0.89%、0.56% ($n = 5$),日间 RSD 分别为 1.55%、0.69%、0.37% ($n = 5$);稳定性试验(12 h)中含量的 RSD 为 1.80% ($n = 5$);回收率试验中低、中、高质量浓度的加样回收率分别为 $(100.40 \pm 0.67)\%$ 、 $(100.52 \pm 0.39)\%$ 、 $(101.73 \pm 1.02)\%$ ($n = 3$);灵敏度试验中积雪草苷的检测限、定量限分别为 0.098、0.294 μg/ml。

2.2 脂质体的制备及处方优化

2.2.1 脂质体的制备 采用薄膜分散法制备脂质体^[6]:取处方量大豆磷脂、积雪草苷、胆固醇、维生素 E 置于 1 000 ml 圆底烧

瓶中,加适量乙醇超声溶解完全,于旋转蒸发仪上水浴真空干燥 1 h,加入含 *D*-甘露糖的 PBS 水化 1 h,过 1 μm 滤膜后,即得积雪草苷脂质体。

2.2.2 脂质体包封率与载药量的测定 采用微柱离心法测定脂质体的包封率。取适量葡萄糖凝胶 G-25 置于烧杯中,加入 PBS 煮沸 1 h,室温静置 12 h 后 4 ℃ 冷藏保存。取葡萄糖凝胶 G-25 混悬液适量,置于底部用滤纸覆盖的 2.5 ml 注射器中,静置 30 min,于低速离心机 500 r/min(离心半径 10 cm,下同)离心 3 min、2 000 r/min 离心 3 min 后失水皱缩,即得微柱。精密量取积雪草苷脂质体混悬液 0.2 ml,缓慢滴加于微柱柱床上,500 r/min 离心 3 min、2 000 r/min 离心 3 min 后,加 0.2 ml PBS,继续按上述离心条件离心。收集滤液,甲醇超声溶解,过 0.22 μm 滤膜后液相检测,换算后得到被包封积雪草苷的质量 m_1 。另精密量取积雪草苷脂质体混悬液 0.2 ml 至 10 ml 量瓶中,加 0.2 ml PBS 后以甲醇稀释至刻度,超声混匀,过 0.22 μm 滤膜后液相检测,换算后得到混悬液中积雪草苷的总质量 m_2 。包封率与载药量计算公式如下:包封率 = $(m_1/m_2) \times 100\%$;载药量 = $[m_1/(m_1 + \text{载体总量})] \times 100\%$ 。

2.2.3 星点设计-响应面法优化处方 根据前期单因素考察的结果,以积雪草苷与磷脂质量比($X_1, m/m$)、胆固醇与磷脂质量比($X_2, m/m$)、*D*-甘露糖在 PBS 中的质量浓度(g/ml, X_3)为考察因素进行星点设计^[7],因素与水平见表 1。以包封率($Y_1, \%$)与载药量($Y_2, \%$)为指标,并将二者线性归一化,归一值(d_i)范围分别为 $Y_1(Y_{\min} = 65, Y_{\max} = 85)$ 、 $Y_2(Y_{\min} = 0, Y_{\max} = 5)$ 。通过总评归一值 OD [$OD = (d_1 d_2 \cdots d_k)^{1/k}$ (k 为指标个数), $d_i = (Y_i - Y_{\min}) / (Y_{\max} - Y_{\min})$] 评价脂质体质量,在响应面上直观地读出各因素的最优区间,进而确定最优处方。试验安排及结果见表 2。

表1 因素与水平

Tab 1 Factors and levels

因素	水平				
	-1.732	-1	0	1	1.732
X_1	0.010	0.027	0.050	0.073	0.090
X_2	0.050	0.113	0.200	0.287	0.350
X_3	0.010	0.023	0.040	0.057	0.070

表2 试验安排及结果

Tab 2 Experimental design and results

序号	X_1	X_2	X_3	$Y_1, \%$	$Y_2, \%$	OD
1	0.027	0.113	0.023	79.128	1.071	0.389
2	0.073	0.113	0.023	74.352	2.761	0.508
3	0.027	0.287	0.023	77.740	0.846	0.328
4	0.073	0.287	0.023	76.130	2.237	0.499
5	0.027	0.113	0.057	79.378	1.146	0.406
6	0.073	0.113	0.057	75.580	2.593	0.524
7	0.027	0.287	0.057	72.767	0.628	0.221
8	0.073	0.287	0.057	76.097	2.353	0.511
9	0.010	0.200	0.040	84.542	0.357	0.264
10	0.090	0.200	0.040	75.695	2.905	0.557
11	0.050	0.050	0.040	75.537	2.069	0.467
12	0.050	0.350	0.040	71.449	1.087	0.265
13	0.050	0.200	0.010	76.201	1.793	0.448
14	0.050	0.200	0.070	74.177	1.604	0.384
15~20	0.050	0.200	0.040	$76.947 \pm 0.315 (n=6)$	$1.763 \pm 0.025 (n=6)$	$0.459 \pm 0.09 (n=6)$

2.2.4 模型拟合 对所得数据进行多元非线性拟合,经过 SPSS 拟合得到如下结果: $Y_1 = -4.806X_1 + 0.382X_2 + 1.308X_3 - 20.495X_1^2 - 1.491X_2^2 - 18.711X_3^2 + 6.475X_1X_2 - 5.339X_2X_3 + 19.225X_1X_3 + 0.859$ ($r^2 = 0.904$); $Y_2 = 0.365X_1 - 0.002X_2 -$

$$0.020X_3 - 0.427X_1^2 - 0.064X_2^2 - 0.226X_3^2 + 0.022X_2X_3 + 0.236X_1X_3 + 0.004(r^2=0.987); OD=1.321X_1+0.580X_2+1.951X_3-19.237X_1^2-3.465X_2^2-30.785X_3^2+14.226X_1X_2-10.415X_2X_3+37.482X_1X_3+0.299(r^2=0.953)。$$

从拟合方程的决定系数 r^2 的大小可以看出,多元非线性回归方程的拟合效果良好, r^2 均大于0.900,可以用来模拟处方筛选。

2.2.5 响应面分析 分别将 X_1 、 X_2 、 X_3 固定为其中值,将其余2个因素代入OD值的拟合方程中,绘制三维响应面图与二维等高线图,详见图2。

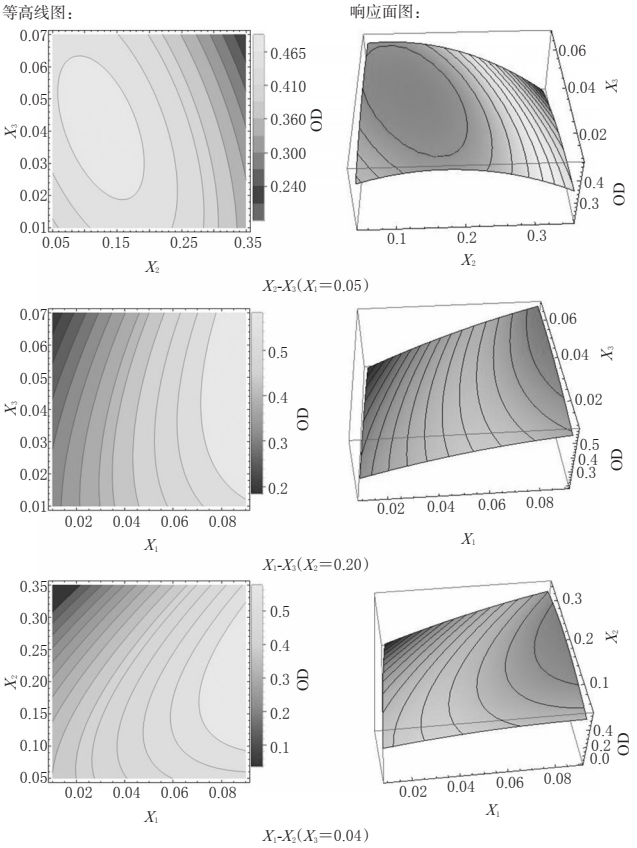


图2 各因素对OD值影响的等高线图与响应面图
Fig 2 Contour plot and response surface of each factor on OD value

根据等高线图和响应面图, X_1 的最优区间为0.07~0.09, X_2 的最优区间为0.08~0.18, X_3 的最优区间为0.02~0.06 g/ml。确定最优处方为: $X_1=0.07$ 、 $X_2=0.17$ 、 $X_3=0.03$ g/ml;预测包封率为75.692%、载药量为2.533%。

2.2.6 验证试验 根据最优处方,平行制备3次,分别测定其包封率与载药量。结果包封率为 $(75.529 \pm 1.071)\%$ ($n=3$),载药量为 $(2.539 \pm 0.029)\%$ ($n=3$),与预测值的偏差分别为-0.217%与0.205%。以上表明该处方工艺稳定,实际值与预测值相符合。测得最优处方脂质体的平均粒径为400.1 nm,表面电荷为-5.60 mV。

2.3 积雪草苷阳离子脂质体的制备

在最优处方的基础上,通过添加十八胺改变脂质体的电性。考察了十八胺的添加量分别为0%、1%、2%、3%时的Zeta电位。结果显示,在十八胺添加量为1%时,Zeta电位即可达到20.8 mV,所制备的脂质体带阳离子,此时包封率为72.976%,载药量为2.171%。脂质体透射电镜照片见图3。

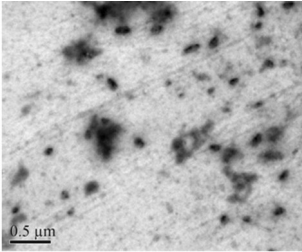


图3 积雪草苷阳离子脂质体的透射电镜照片($\times 80\,000$)
Fig 3 TEM of asiaticoside cationic liposomes($\times 80\,000$)

2.4 脂质体体外释药特性的考察

采用含0.1%的十二烷基硫酸钠(SDS)的PBS为释放介质。预先将透析袋煮沸1 h,洗净后于释放介质中浸泡12 h。分别取含5 mg 积雪草苷的溶液、含5 mg 积雪草苷的普通脂质体(未经D-甘露糖与十八胺修饰)及含5 mg 积雪草苷的阳离子脂质体于透析袋中,加释放介质补充至5 ml,放入盛有200 ml透析液的溶出杯中,于溶出仪中恒温搅拌($37\,^{\circ}\text{C}$)。分别于0.5、1、2、3、4、6、8、12、16、24、28、32、36、40、48、56、64、72 h取样5 ml,同时补充5 ml释放介质,累积释放72 h。按下式计算累积释药率 $[Q=(c_n \cdot V + \sum_{i=0}^{n-1} c_i) / W \times 100\%]$ 。其中, c_n 为第 n 个时间点释放介质中药物的质量浓度; V 为释放介质的体积; V_i 为第 i 个时间点取样体积; W 为加入的药物总量。释药曲线见图4。

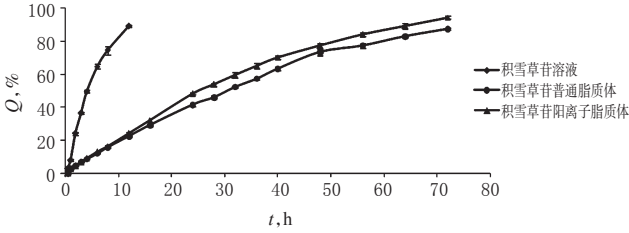


图4 3种样品在PBS中的体外释药曲线
Fig 4 The release curves of 3 kinds of asiaticoside samples in PBS in vitro

从释药曲线可以看出,12 h后,积雪草苷溶液的 Q 为89.13%;而积雪草苷普通脂质体与阳离子脂质体经过72 h的释放后,其 Q 分别为87.58%、94.46%。积雪草苷溶液的体外释药模型拟合结果符合一级模型 $\ln(1-Q)=-0.188t+0.087$ ($r^2=0.998$);而积雪草苷普通脂质体与阳离子脂质体的体外释放模型拟合结果符合Weibull模型,分别为 $\ln[-\ln(1-Q)]=1.199\ln t-4.335$ ($r^2=0.996, n=3$), $\ln[-\ln(1-Q)]=1.148\ln t-4.234$ ($r^2=0.998, n=3$)。普通脂质体与阳离子脂质体 Q 的相似因子 f_2 值为65.15 >50 ,表明积雪草苷普通脂质体与阳离子脂质体的释药无差异,即D-甘露糖与十八胺的修饰对积雪草苷脂质体的释放无显著影响。

3 讨论

3.1 制备方法的选择

在预试验中,对制备脂质体的常见方法薄膜分散法、逆相蒸发法、乙醇注入法及醋酸钙梯度法均进行了考察。其中薄膜分散法制备的脂质体包封率最高,这可能与积雪草苷的水溶性有关^[8];其在正辛醇-水中的分配系数为2.248^[9],偏脂溶性。因此,最终采用传统的薄膜分散法制备脂质体,且包封率较高。

3.2 胆固醇与磷脂质量比对脂质体的影响

胆固醇的添加可以改变脂质膜的结构,调节膜的流动性,其添加量对脂质体的形成至关重要。对于脂溶性药物而言,其被包封的原理主要是镶嵌入脂质膜中,脂质成分的改变对其包封率的影响巨大。预试验表明,当胆固醇的含量过高或过低时,积雪草苷的包封率均比较低。

3.3 最优值的选择

根据等高线图及响应面图的趋势,当 X_1 的值继续增大时,其OD值可能会进一步升高,但通过偏光显微镜观察未整粒的脂质体混悬液后发现,过高的投药量会使水化后的脂质体溶液中存在积雪草苷的结晶颗粒。在使用微孔滤膜对脂质体进行整粒时,会使部分结晶被过滤,从而引起最终脂质体混悬液中的游离药物减少,使包封率结果偏高。同时当 X_1 为0.090时,已经在偏光显微镜下观察到有少量结晶,因此未对投药量进行更高水平的研究。

3.4 十八胺的添加

十八胺是具有伯胺基的脂肪族化合物。在脂质体中添加十八胺可以改变脂质体的电性制成阳离子脂质体。阳离子脂质体作为一种有前景的细胞内传递系统,可以携带核酸等生物大分子,穿过核负电的细胞膜^[10];同时,它还具有一定的肺靶向性^[11],已成为目前研究的热点^[12]。单因素试验表明,十八胺的加入对包封率的影响也较大。但由于十八胺具有强烈的刺激性,所以在满足改善电荷的需要后,应使其含量越低越好,因此未在星点设计-响应面法中对其用量进行考察。

3.5 体外释放介质的选择

前期研究考察了积雪草苷脂质体在pH为7.4的PBS中的释药特性,并在其中分别加入0.1%聚山梨酯80、0.1% SDS、10%乙醇以促进药物释放。经过72 h后,单用PBS为释放介质时积雪草苷的 Q 仅为33%;在含0.1%聚山梨酯80的PBS中 Q 为30%;在含10%乙醇的PBS中 Q 为40%;而在含0.1% SDS的PBS中 Q 可达85%。这表明以SDS为阴离子型表面活性剂,乳化性较强,对积雪草苷溶出的促进效果最明显。脂质体虽然可使药物缓释,但其缓释效果很少持续超过72 h,因此从体内外相关性的角度出发,选择含0.1% SDS的PBS为释放介质。本试验结果为积雪草苷阳离子脂质体的进一步研究提供了依据。

参考文献

[1] 李亚楠,李志辉,霍丽妮,等.积雪草化学成分的研究[J].

广西中医药,2015,38(2):78.

- [2] 刘志锋,赵慧男,聂绍良.积雪草苷药理作用及其机制的研究进展[J].广东医学,2009,30(4):649.
- [3] 朱丽莎,刘颖菊,谭欣玮,等.积雪草苷在大鼠体内的药动学研究[J].中国药房,2010,21(35):3 270.
- [4] 刘敏敏,李锂,马小来.积雪草苷柔性纳米脂质体凝胶剂的研制及体外评价[J].中国医药工业杂志,2013,44(11):1 120.
- [5] 任艳,贺兴冬,尚北城,等.积雪草苷柔性纳米脂质体的制备与表征分析[J].中国中药杂志,2013,38(19):3 282.
- [6] Paolino D, Cosco D, Cilurzo F, *et al.* Improved in vitro and in vivo collagen biosynthesis by asiaticoside-loaded ultradeformable vesicles[J]. *J Control Release*, 2012, 162(1):143.
- [7] 赖滢滢,王岩,张英丰.星点设计-效应面法进行蛇床子素脂质体处方优化的研究[J].中国新药杂志,2015,24(6):708.
- [8] Panichpakdee J, Supaphol P. Use of 2-hydroxypropyl- β -cyclodextrin as adjuvant for enhancing encapsulation and release characteristics of asiaticoside within and from cellulose acetate films[J]. *Carbohydr Polym*, 2011, 85(1):251.
- [9] 张阳阳,陈莉,张莉,等.积雪草苷平衡溶解度和油水分配系数的测定[J].解放军药学报,2013,29(3):189.
- [10] Balbino TA, Correa GSC, Favaro MTP, *et al.* Physicochemical and in vitro evaluation of cationic liposome, hyaluronic acid and plasmid DNA as pseudo-ternary complexes for gene delivery[J]. *Colloid Surface A*, 2015, 484:262.
- [11] 宋金春,黄岭,陈佳丽.肺靶向羟基喜树碱脂质体的制备及体外释药性质研究[J].中国药学杂志,2008,43(20):1 564.
- [12] 陈伟光,刘源岗,王士斌,等.阳离子脂质体共载基因与化疗药物用于癌症治疗的研究进展[J].药学报,2012,47(8):986.

(收稿日期:2015-11-27 修回日期:2016-01-14)

(编辑:刘 萍)

加拿大警示哌拉西林的药物超敏反应综合征

本刊讯 2016年2月24日,加拿大卫生部发布信息,警示含哌拉西林药品(单药或与他唑巴坦的复方制剂)的药物超敏反应综合征风险,即伴嗜酸性粒细胞增多和系统症状的皮疹反应(Drug reaction/rash with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS)。

哌拉西林是一种可单独使用或与增强哌拉西林活性的产品(如他唑巴坦)联合使用的抗生素。两种产品均为静脉给药或肌内给药,用于治疗不同类型的感染。在发布了哌拉西林和他唑巴坦复方制剂的DRESS病例后,加拿大卫生部对所有含哌拉西林的产品进行了安全性评估,发现了2例怀疑与哌拉西林和他唑巴坦的复方制剂相关的DRESS。进一步分析评价认为这2例DRESS与哌拉西林他唑巴坦复方制剂存在相关性。加拿大卫生部对已发表的科学与医学文献也进行了评估,发现了17例已发表的哌拉西林他唑巴坦复方制剂与

DRESS可能相关的病例。17例病例中有1例导致死亡,然而由于患者之前存在的原患疾病,不能确定DRESS是否由该复方制剂直接作用引起的;10例DRESS报告停药后恢复或经过治疗后恢复;其他6例由于报告中所包含的信息不完整无法进一步评价。经过对17例患者所做的进一步调查表明,不能排除哌拉西林单药所起的作用。

因此,加拿大卫生部经过评估得出结论:有证据表明哌拉西林和他唑巴坦的复方制剂与DRESS之间存在相关性。此外,不能排除哌拉西林自身对DRESS的协同作用,并已经开始更新哌拉西林他唑巴坦的产品说明书以包含这一警示信息,同时也警示DRESS可能也是哌拉西林单药治疗的一种潜在副作用。DRESS描述了一组罕见但严重的、潜在危及生命的药品不良反应,如发热、严重皮疹伴脸部浮肿或身体大面积皮肤剥落等。这些反应通常发生于开始使用药物后2周到2个月。