

抗肿瘤药物相关用药错误的文献分析

范丽萍^{1,2*}, 焦园园¹, 王睿晴^{1,2}, 张艳华^{1#} (1. 北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所药剂科/恶性肿瘤发病机制及转化研究教育部重点实验室, 北京 100142; 2. 北京大学医学部临床药学与药事管理系, 北京 100191)

中图分类号 R979.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)18-2556-05
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.18.24

摘要 目的: 为临床预防抗肿瘤药物相关用药错误的发生提供参考。方法: 检索PubMed、Embase、中国期刊全文数据库(CNKI)、万方数据库、中文科技期刊数据库(VIP), 收集国内外抗肿瘤药物相关用药错误文献, 总结和分析用药错误涉及的药物、原因、类型及转归情况。结果: 共纳入有效文献65篇, 包含78例患者。发生单种药物用药错误例数排名前4的药物为长春新碱(28例, 35.9%)、甲氨蝶呤(24例, 30.8%)、顺铂(6例, 7.7%)、阿糖胞苷(5例, 6.4%), 而发生多种药物用药错误的有5例(6.4%)。51例患者(65.4%)为鞘内注射相关用药错误, 27例患者(34.6%)为非鞘内注射相关用药错误; 用药错误类型排名前3的是用药过量(38例, 48.7%)、给药途径错误(29例, 37.2%)、药品错误(7例, 9.0%)。45例患者(57.7%)完全恢复正常, 19例患者(24.4%)因用药错误最终导致死亡。结论: 抗肿瘤药物相关用药错误不仅影响了患者的治疗进度, 还可能导致严重的毒副反应甚至死亡, 因此需要采取多种方法从根本上避免抗肿瘤药物相关用药错误的发生。

关键词 抗肿瘤药物; 用药错误; 文献分析

Literature Analysis of Medication Errors Related to Antitumor Drugs

FAN Liping^{1,2}, JIAO Yuanyuan¹, WANG Ruiqing^{1,2}, ZHANG Yanhua¹ (1. Dept. of Pharmacy, Peking University Cancer Hospital & Institute/Key Lab of Carcinogenesis and Translational Research, Ministry of Education, Beijing 100142, China; 2. Dept. of Clinical Pharmacy and Pharmaceutical Administration, School of Pharmaceutical Sciences, Peking University, Beijing 100191, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To provide reference for preventing the occurrence of medication errors related to antitumor drugs in clinic. METHODS: Retrieved from PubMed, Embase, CNKI, Wanfang database and VIP, domestic and foreign literatures about medication errors related to antitumor drugs were collected. Related drugs, causes, type and outcome of medication errors were analyzed and summarized. RESULTS: Totally 65 valid literatures were included, involving 78 cases. Top 4 drugs in the list of case number of medication error were vincristine (28 cases, 35.9%), methotrexate (24 cases, 30.8%), cisplatin (6 cases, 7.7%), and cytarabine (5 cases, 4.4%). But there were 5 cases of medication errors related to various drugs. There were 51 cases of intrathecal injection (65.4%) and 27 cases of non-intrathecal injection (34.6%). Top 3 types of medication errors were over dosage (38 cases, 48.7%), wrong route of administration (29 cases, 37.2%), drug errors (7 cases, 9.0%). Forty-five cases returned to normal completely (57.7%). There were still 19 patients (24.4%) eventually turning to death because of medication errors. CONCLUSIONS: medication errors related to antitumor drugs in clinic not only affect the patient's therapy progress, but also lead to serious toxic reactions and even death. Measures should be taken to avoid the occurrence of medication errors associated with antineoplastic drugs.

KEYWORDS Antitumor drugs; Medication errors; Literature analysis

1999年, 美国医疗质量委员会发布的一篇标题为《To Err Is Human》的报告指出, 在美国, 用药错误每年可导致约7 000人死亡, 约占所有医疗错误导致死亡人数的28%。自此, 用药错误开始引起医疗工作者的广泛关注^[1]。用药错误是指药物治疗过程中, 医疗专业人员、患者(或消费者)不恰当地使用药物或因此造成患者损伤的

可预防事件。用药错误可以出现在用药的各个环节, 包括医师处方或医嘱过程、药师药学服务过程(包括药品标签贴粘与包装、药品名称的标注、药品调剂、用药指导、用药监测等)、护士执行医嘱过程及患者用药过程等^[2]。

抗肿瘤药物尤其是化疗药物大多为高警示药品, 通常其选择性较差, 在杀伤和损害肿瘤细胞的同时, 对正

[12] 严郁, 张静怡, 刘静, 等. 美国日本临床药师法律法规发展对我国的启示[J]. 中国药师, 2016, 19(11): 2128-

* 硕士研究生。研究方向: 临床药学。E-mail: fanliping28@126.com

通信作者: 主任药师。研究方向: 医院药学。E-mail: zyh8812@163.com

2130.

[13] 江寒沁, 胡晋红, 许秀娟, 等. 基于中医传统理论视角的中药临床药师能力建设探讨[J]. 中国药师, 2016, 19(12): 2270-2279.

(收稿日期: 2018-04-11 修回日期: 2018-08-06)
(编辑: 孙冰)

常组织、器官不可避免会产生损害和毒性作用。该类药物的高毒性和低治疗指数^[9]导致一旦发生用药错误,轻者使患者延长住院时间,重者使其瘫痪甚至死亡。因此,抗肿瘤药物相关用药错误越来越受到各方的关注。本研究通过对国内外抗肿瘤药物相关用药错误文献的总结和分析,旨在为临床预防抗肿瘤药物相关用药错误的发生提供参考。

1 资料来源与方法

1.1 文献来源及检索策略

检索 PubMed、Embase、中国期刊全文数据库(CNKI)、万方数据库、中文科技期刊数据库。中文检索词包括“肿瘤药物”“化疗药物”“用药错误”“用药过量”“病例分析”及各抗肿瘤药物中文名称,英文检索词包括“Tumordrug”“Chemotherapeutic drug”“Medication error”“Overdose”及各抗肿瘤药物英文名称,检索时限均从建库起至2016年7月。同时,从文章已查阅的参考文献中手工检索可能漏查的文献。

1.2 纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准 ①所纳入的文献类型均为病例分析;②发生用药错误的药物为抗肿瘤药物;③文献中对发生用药错误的过程有较为详细的描述。

1.2.2 排除标准 ①抗肿瘤药物用于非抗肿瘤疾病的相关用药错误的文献;②肿瘤患者应用非抗肿瘤药物相关用药错误的文献;③摘要和全文都不能获取的文献;④对相关用药错误过程无描述的文献。

1.3 评价指标

根据美国国家用药错误报告及预防协调委员会(NCCMERP)用药错误分类标准^[10]进行分类。涉及到本次文献分析的用药错误共6类,即药品错误、用药过量、给药途径错误、输注速度过快、给药频次错误和溶剂不当;用药错误患者的转归分为4种情况,即完全恢复正常、轻度损害(包括部分感觉丧失、听力下降、记忆力损害等)、重度损害(包括瘫痪、听力丧失、肾衰竭等)和死亡,另若文献并未对其转归进行描述,则列入未知项。

1.4 统计学方法

在Excel 2010表格内输入检索数据,并统计其总数及构成比。

2 结果

按上述纳入与排除标准,最终获得有效文献65篇,共78例患者。

2.1 文献基本信息

65篇文献的发表时间为1967—2015年,时间延续近50年,其中1990—2000年的文献最多,共24篇(36.9%)。65篇文献为26个国家的作者所发表,其中中文文献仅纳入1篇,其余64篇为外文文献。发表文献数量排第1的是美国,其次为土耳其、韩国、德国、意大利,详见表1。

表1 65篇文献基本信息

Tab 1 General information of 65 documents

项目	分项	篇数	构成比, %
发表时间	1960~1969	1	1.5
	1970~1980	3	4.6
	1980~1990	9	13.8
	1990~2000	24	36.9
	2000~2010	14	21.5
	2010~至今	14	21.5
文献分类	中文文献	1	1.5
	外文文献	64	98.5
各国发表文献数量(前5)	美国	23	35.4
	土耳其	6	9.2
	韩国	4	6.2
	德国	3	4.6
	意大利	3	4.6

2.2 患者基本信息

78例患者中,男性34例(43.6%),女性30例(38.5%),性别未知14例(17.9%);所患癌种中,数量最多的为白血病(45例,57.7%),其次为淋巴瘤(18例,23.1%),详见表2。

表2 患者基本信息

Tab 2 General information of patients

项目	分项	例数	构成比, %
性别	男性	34	43.6
	女性	30	38.5
	未知	14	17.9
癌种(前5)	白血病	45	57.7
	淋巴瘤	18	23.1
	食管癌	3	3.8
	横纹肌肉瘤	2	2.6
	卵巢癌	2	2.6

2.3 用药错误涉及的药物、类型和转归情况

78例患者中,73例发生单种药物(共涉及13种药物)的用药错误,其中发生用药错误例数最多的为长春新碱,其次为甲氨蝶呤、顺铂、阿糖胞苷;此外,还有5例发生了多种药物的用药错误。51例患者为鞘内注射相关用药错误,27例患者为非鞘内注射相关用药错误。用药错误类型涉及例数最多的为用药过量和给药途径错误;45例患者经及时抢救和对症处理后能够完全恢复正常,但仍有19例患者因用药错误最终导致死亡,详见表3。

3 讨论

本次研究涉及13种抗肿瘤药物,在此,笔者就发生单种药物用药错误例数最多的前4位药物——长春新碱、甲氨蝶呤、顺铂和阿糖胞苷以及发生的多种药物用药错误进行重点讨论。

长春新碱作用机制为抑制肿瘤细胞内微管蛋白的聚合,阻止增殖细胞有丝分裂中纺锤体的合成,使有丝分裂停止,从而达到抗肿瘤细胞活性的目的。长春新碱被认为是神经毒性最严重的化疗药物,只能用于静脉给药,如果误行鞘内注射,将引起不可逆的神经损害,其表

表3 78例患者用药错误的药物、类型和转归情况(例)

Tab 3 Related drugs, types and outcome of medication errors of 78 cases of patients (cases)

药物品种	用药错误例数	构成比, %	注射途径		用药错误类型						转归					
			鞘内注射相关	非鞘内注射相关	药品错误	用药过量	给药途径错误	输注速度过快	给药频次错误	溶剂不当	完全恢复正常	轻度损害	重度损害	死亡	未知	
长春新碱	28	35.9	17	11	2	2	23			1		10		4	13	1
甲氨蝶呤	24	30.8	24	0		24						18	3		3	
顺铂	6	7.7	0	6	1	5						2	1	2	1	
阿糖胞苷	5	6.4	5	0		4	1					5				
门冬酰胺酶	2	2.6	1	1	1		1					2				
米托蒽醌	1	1.3	0	1			1									1
博来霉素	1	1.3	1	0			1					1				
多柔比星	1	1.3	1	0			1					1				
氟尿嘧啶	1	1.3	0	1				1				1				
环磷酰胺	1	1.3	0	1	1							1				
卡培他滨	1	1.3	0	1	1									1		
长春地辛	1	1.3	1	0			1								1	
长春花碱	1	1.3	0	1	1							1				
多种药物	5	6.4	1	4		3			1	1		3			1	1
例数合计	78		51	27	7	38	29	1	2	1		45	4	7	19	3
构成比合计, %		100	65.4	34.6	9.0	48.7	37.2	1.3	2.6	1.3		57.7	5.1	9.0	24.4	3.8

现包括脑脊髓病、肢体瘫痪、感觉平面缺失等,并且常致死亡^[6]。本研究收集的17例长春新碱误行鞘内注射病例,尽管据报道均采取了一系列应对措施,包括脑脊液置换,给予谷氨酸、叶酸、维生素等药物解救,但结果仍不理想,最终有13例患者死亡,4例患者重度损害(包括下肢瘫痪、感觉运动神经障碍等)。可见,长春新碱误行鞘内注射后果非常严重。分析上述病例发生用药错误的原因主要为,在长春新碱静脉给药的同时给予鞘内注射甲氨蝶呤、阿糖胞苷、地塞米松(三联或二联)用于中枢神经系统疾病的预防或治疗,此时容易发生以下情况:(1)贴错标签;(2)未将静脉用药与鞘内注射药物分别放置;(3)行鞘内注射的护理人员注射前未仔细检查核实等,从而导致装有药物的静脉给药注射器与鞘内注射器相混淆,最终致使长春新碱误行鞘内注射。唐静等^[9]对长春新碱误行鞘内注射的国内外相关文献进行了分析,结果表明发生用药错误的主要原因为注射器混淆。鉴于该方面用药错误的严重后果,美国FDA提供了一系列的解救措施供参考^[7]。

甲氨蝶呤为抗叶酸类抗肿瘤药物,其作用机制为使肿瘤细胞还原型叶酸不足,进而引起细胞DNA、RNA等合成障碍。甲氨蝶呤依据其质量浓度的不同既可以静脉给药,也可行鞘内注射。因此,在临床应用中,可能因配制的鞘内注射药液浓度过高,或本应静脉给药却误行鞘内注射而引起用药过量,进而导致神经系统毒性(症状包括头痛、呕吐、高血压、癫痫、昏迷等),甚至引起死亡。本研究纳入的24例甲氨蝶呤鞘内注射用药过量的病例中,有18例患者经解救完全恢复正常,3例患者发生轻度损害(包括轻度疼痛和记忆力损害),3例患者死亡。患者的转归情况可能与给药剂量、发现错误的时间、治疗是否有效及时以及患者的个体差异等有关^[8]。24例病例中,甲氨蝶呤用药过量的剂量与正常剂量的比

值差异很大,从1.7倍(20 mg vs. 12 mg)到80倍(1 200 mg vs. 15 mg)不等,其中用药过量80倍和54倍的患者死亡^[9-10]。Ettinger LJ^[9]报道了1例9岁患儿鞘内注射甲氨蝶呤的剂量为正常剂量的54倍(650 mg vs. 12 mg),用药结束45 min后医务人员发现用药错误,立即给予脑脊液置换,并静脉给予叶酸和地塞米松以及其他支持治疗,测得脑脊液和血清中甲氨蝶呤的浓度均为正常浓度的50~100倍,症状表现为癫痫、呼吸功能不全、昏迷,最终患儿因急性坏死性脑白质病死亡。目前治疗甲氨蝶呤鞘内注射过量的措施包括以下几种:(1)通过脑脊液置换降低脑脊液中甲氨蝶呤的浓度,避免神经系统毒性的恶化;(2)静脉给予叶酸防止出现全身神经毒性;(3)静脉给予地塞米松抑制甲氨蝶呤导致的化学性蛛网膜炎;(4)鞘内注射羧肽酶G₂,其能快速、持久、大量地将甲氨蝶呤转化为非活性代谢产物^[11]。

顺铂为铂的金属络合物,其作用机制为通过干扰DNA的复制发挥抗肿瘤的作用,是应用最广泛的抗肿瘤药物之一。由于顺铂本身具有肾毒性和神经毒性,还可引起骨髓抑制和消化道反应,发生用药过量后其毒性反应更加明显,程度更加严重。本研究纳入的6例顺铂用药错误病例中,有5例为用药过量,1例为药品错误(将顺铂错误代替卡铂给药,进而引发了顺铂用药过量)。最后仅2例患者经解救完全恢复正常,1例患者发生轻度听力损害,2例患者听力丧失,1例患者死亡。顺铂的毒性具有剂量依赖性,因此解救的关键是尽快将顺铂从血浆中清除,可采取如下措施:持续血浆置换,给予硫酸类药物(包括N-乙酰半胱氨酸、硫代硫酸钠、美司钠),充分水化,监测肾功能等^[12]。

阿糖胞苷为嘧啶类抗代谢药物,作用机制为抑制细胞DNA合成,干扰细胞增殖。其临床上既可以静脉滴注也可以鞘内注射。本研究纳入的5例阿糖胞苷鞘内注

射相关用药错误病例,包括4例鞘内注射过量和1例给药途径错误。其用药过量主要是由于在配制过程中未仔细阅读医嘱要求,将鞘内注射药液按照静脉给药剂量配制而引起的,同时标签标注错误也是引起其鞘内注射用药过量的原因之一。其用药过量的剂量与正常剂量的比值为2.5倍(175 mg vs. 70 mg)~5倍(500 mg vs. 100 mg)^[13-14]。该5例的临床表现有所不同,其中1例表现为轻度头痛和呕吐,1例出现手指意向震颤和步态不稳,另外3例表现为毒性反应。共有3例患者进行了脑脊液置换,另2例患者仅密切观察;最终5例患者均转归良好,未遗留任何后遗症。目前阿糖胞苷鞘内注射用药过量的解救方案并没有统一的标准,有研究表明,脑脊液置换并非阿糖胞苷鞘内注射用药过量后必须采取的措施^[15]。

本研究共收集了5例多种药物的用药错误病例,包括行CHOP方案化疗时,每周期本应用药1 d却错误地连续用药5 d^[16];行VAD方案化疗时,多柔比星和长春新碱本应给药1 d却错误地连续给药4 d^[17];行MACOP-B方案化疗时,阿霉素和环磷酰胺本应与长春新碱和博来霉素每周交替用药,但却错误地行每天用药方案^[18];甲氨蝶呤鞘内注射用药过量后误行鞘内注射亚叶酸钙治疗^[19];甲氨蝶呤和阿糖胞苷鞘内注射时误用碳酸氢钠作溶剂^[20]。前3例患者经解救完全恢复正常,最后1例患者死亡。

从上述病例分析可看出,抗肿瘤药物相关用药错误不仅影响了患者治疗进度,还可能导致严重的毒副作用甚至死亡。因此,需要采取多种方法从根本上避免抗肿瘤药物相关用药错误的发生,如:制定处方的前置审核制度,从源头确保医师处方的正确性和合理性;从药房调剂到患者给药的整个过程都需要进行双人审核、双人签字,保证各个流程的规范有序;注射器的标签上应清晰地写明药物相关信息;行鞘内注射的护理人员应经过严格培训,在鞘内注射前一定要仔细核对所用药品。另外,需尽快建立一个“非惩罚性”的用药错误上报系统^[21]。总之,保证抗肿瘤药物的用药安全,避免发生用药错误,需要包括医师、药师以及护士在内的整个治疗团队的合作。

最后,本研究还存在以下不足:从多个数据库检索文献,文献量大且提取数据较烦琐,有存在部分文献漏检的可能;有些文献可能因为各种原因没有获取全文而舍弃,最终可能导致数据存在偏差。

参考文献

[1] KOHN LT, CORRIGAN JM, DONALDSON MS. *To err is human: building a safer health system*[M]. Washington: National Academy Press, 2000.

[2] The National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention. *What is a medication error?*[EB/OL].[2016-10-20]. <http://www.nccmerp.org/about-medication-errors>.

[3] JOSHI MC. Cytotoxic drug: towards safer chemotherapy

practices [J]. *Indian J Cancer*, 2007, 44(1):31-35.

[4] National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention. *Taxonomy of medication errors: 1998*[EB/OL].[2016-10-21].<http://www.nccmerp.org/sites/default/files/taxonomy.pdf>.

[5] GILBAR PJ, CARRINGTON CV. Preventing intrathecal administration of vincristine[J]. *Med J Aust*, 2004, 181(8):464-467.

[6] 唐静,王育琴. 长春新碱误行鞘内注射致严重神经损害及预防[J]. *药物不良反应杂志*, 2007, 9(6):404-409.

[7] US Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. *FDA Oncology Tools Product Label Details for Preparing Vincristine*[EB/OL].[2016-10-24]. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/onctools/prepare.cfm?GN=vincristine>.

[8] WIDEMANN BC, BALIS FM, SHALABI A, et al. Treatment of accidental intrathecal methotrexate overdose with intrathecal carboxypeptidase G2[J]. *J Natl Cancer Instm*, 2004, 96(20):1557-1559.

[9] ETTINGER LJ. Pharmacokinetics and biochemical effects of a fatal intrathecal methotrexate overdose[J]. *Cancer*, 1982, 50(3):444-50.

[10] FINKELSTEIN Y, ZEVIN S, HEYD J, et al. Emergency treatment of life-threatening intrathecal methotrexate overdose[J]. *Neurotoxicology*, 2004, 25(3):407-410.

[11] GILBAR PJ. Intrathecal chemotherapy: potential for medication error[J]. *Cancer Nurs*, 2014, 37(4):299-309.

[12] YAMADA Y, IKUTA Y, NOSAKA K, et al. Successful treatment of Cisplatin overdose with plasma exchange[J]. *Case Rep Med*, 2010. DOI:10.1155/2010/802312.

[13] THIENPRAYOON R, HEYM KM, PELFREY L, et al. Accidental overdose of intrathecal cytarabine in children[J]. *Ann Pharmacother*, 2013, 47(5):e24-e32.

[14] MAKAR G, ALZUBAIDI M, AMAR S, et al. Successful large-volume cerebrospinal fluid aspiration for an accidental overdose of intrathecal cytarabine[J]. *Med Oncol*, 2013, 30(2):525-527.

[15] SCALZONE M, COCCIA P, CERCHIARA G, et al. Errors involving patients receiving intrathecal chemotherapy [J]. *J Chemother*, 2010, 22(2):83-87.

[16] UNER A, OZET A, ARPACIF, et al. Long-term clinical outcome after accidental overdose of multiple chemotherapeutic agents[J]. *Pharmacotherapy*, 2005, 25(7):1011-1016.

[17] WADDELL JA, COLEMAN TA. Clinical response to unintended infusion of doxorubicin and vincristine over one instead of four days[J]. *Am J Health Syst Pharm*, 2000, 57(13):1242-1244.

[18] KIM IS, GRATWOHL A, STEBLER C, et al. Accidental overdose of multiple chemotherapeutic agents[J]. *Korean J Intern Med*, 1989, 4(2):171-173.

[19] JARDINE LF, INGRAM LC, BLEYER WA. Intrathecal

竹节参皂苷IVa及其衍生物的药理活性及作用机制研究进展[△]

吴忻晶^{1,2*}, 关月^{1#}(1.空军军医大学第一附属医院药剂科, 西安 710032; 2.运城市中心医院药学部, 山西 运城 044000)

中图分类号 R966;R285.5 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)18-2560-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.18.25

摘要 目的:了解竹节参皂苷IVa及其衍生物药理活性和作用机制的研究进展,为其进一步开发利用提供参考。方法:以“竹节参”“竹节参皂苷”“竹节参皂苷IVa”“衍生物”“药理活性”“Chikusetsusaponin”“Chikusetsusaponin IVa”“*Panacis Japonici*”“Derivative”“Pharmacological activity”等为关键词,组合查询1989年1月—2017年12月发表并收录于中国知网、万方、维普、PubMed、Web of Science等数据库的相关文献,就竹节参皂苷IVa及其衍生物的种类、药理活性、作用机制及靶点进行归纳与总结。结果与结论:共检索得到相关文献489篇,其中有效文献43篇。具药理活性的相关化合物包括竹节参皂苷IVa、竹节参皂苷IVa甲酯、竹节参皂苷IVa丁酯、去葡萄糖竹节参皂苷IVa,主要药理活性为保护心/脑、调节代谢、抗炎、抗凝血、抗肿瘤、抗病毒等。其相关作用机制及靶点主要包括激活沉默信息调节因子2相关酶1/细胞外调节蛋白激酶1/2/突触后膜骨架蛋白Homer1a途径,增强机体清除氧自由基的能力、降低心肌细胞膜脂质过氧化程度,上调同源丢失性磷酸酶张力蛋白、下调核因子κB的表达,调节Ca²⁺、K⁺、Na⁺等离子的跨膜转运,促进糖原合酶激酶3β的磷酸化,抑制蛋白激酶C的磷酸化,抑制细胞外因子/β-联蛋白信号通路,抑制炎症因子表达,抑制血小板聚集,诱导肿瘤细胞周期停滞及凋亡,导致病毒直接失活或抑制子代病毒释放等。目前尚缺乏竹节参皂苷IVa及其衍生物单体药理活性及作用机制的系统性深入研究,同时上述化合物是否具有其他药理作用、其药动学特征及剂型研发等均有待进一步探索。

关键词 竹节参皂苷IVa;衍生物;药理活性;作用机制;靶点

竹节参皂苷IVa(Chikusetsusaponin IVa,简称CIVa),即3-*O*-β-*D*-吡喃葡萄糖醛酸-齐墩果酸-28-*O*-β-*D*-吡喃葡萄糖苷(Oleanolic acid 3-*O*-β-*D*-glucurono-pyranosyl-28-*O*-β-*D*-glucopyranoside, CAS号:51415-02-2),分子式为C₄₂H₆₆O₁₄,分子量为794,属齐墩果烷型五环三萜类化合物^[1-2]。该化合物主要来源于五加科植物竹节参(*Panax japonicus* C. A. Mey.)的干燥根茎^[3],后发现也可从珠子参、太白椴木、牛膝等植物的根茎中被提取分离而得^[4-6]。上述药材在民间药用历史悠久、功效多样、疗效确切、野生资源丰富,备受学者关注^[7-13]。近年来相关文献报道,CIVa及其衍生物具有多种药理活性,尤其是其卓越的心脑血管保护作用^[14],降糖、降脂作用^[15],抗炎、抗凝血作用以及特异性的肿瘤细胞增殖抑制作用^[16]等,为临床提供了新的候选药物,也使得其药理作用机制及靶点研究逐渐成为学者关注的热点^[15-17]。为此,笔者以“竹节参”

“竹节参皂苷”“竹节参皂苷IVa”“衍生物”“药理活性”“Chikusetsusaponin”“Chikusetsusaponin IVa”“*Panacis japonici*”“Derivative”“Pharmacological activity”等为关键词,组合查询1989年1月—2017年12月发表并收录于中国知网、万方、维普、PubMed、Web of Science等数据库的相关文献。结果,共检索得到相关文献489篇,其中有效文献43篇。现就CIVa及其衍生物的种类、药理活性、作用机制及靶点进行归纳与总结,为其进一步开发利用提供理论依据及参考。

1 CIVa及其衍生物的种类

目前报道具有明确药理活性的相关化合物包括以下4种:CIVa、竹节参皂苷IVa甲酯(CSME)、竹节参皂苷IVa丁酯(CSBE)、去葡萄糖竹节参皂苷IVa(DCIVa)^[2,9-10,12],其结构见图1(图中,“Me”为甲基,“Bu”为丁基)。

2 药理活性、作用机制及靶点

leucovorin after intrathecal methotrexate overdose[J]. *J Pediatr Hematol Oncol*, 1996, 18(3):302-304.

△ 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81603325)

* 主管药师,硕士研究生。研究方向:新药研发、临床药学。电话:029-84775475。E-mail:345389469@qq.com.

通信作者:副主任药师,硕士生导师。研究方向:新药研发、临床药学。电话:029-84775475。E-mail:23395691@qq.com

[20] 郭敏,张文,席亚明.鞘内注射误用碳酸氢钠注射液为溶媒致下肢麻木、高热及尿潴留[J]. *药物不良反应杂志*, 2013, 15(2):116-117.

[21] 金桂兰,姚远兵,黄久华.用药错误的现状与干预措施研究[J]. *中国药房*, 2013, 24(34):3235-3238.

(收稿日期:2017-10-06 修回日期:2018-03-16)

(编辑:张静)