

· 新冠肺炎防控与诊治 ·

新型冠状病毒肺炎医学观察期中医治疗方案的不良反应分析

李 英, 解方园, 张 菁, 梁李娟, 胡云英, 张国庆 (海军军医大学附属东方肝胆外科医院药材科, 上海 200438)

[摘要] **目的** 分析《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)》中推荐的新型冠状病毒医学观察期中医治疗方案不良反应(ADR)的特点和规律,为临床合理用药提供指导。**方法** 检索中国知网(CNKI)、万方数据库、PubMed 数据库中有关 9 种中药方剂导致的 ADR 病例,对涉及的文献资料进行性别、年龄、发生时间、累及系统/器官、治疗转归、关联性评价等资料的提取与统计分析。**结果** 按纳入与排除标准,共纳入 61 篇文献,提取病例 70 例,涉及到 5 种中药方剂。男女比例无明显偏向,年龄跨度大,发生时间大多发生在 1 d 以内,累及系统/器官广泛,以皮肤及其附件最多,治疗药物以抗组胺药和激素药为主,其他药物多为对症治疗,转归时间以 1 h 内最多,占 47%。**结论** 医学观察期的中医治疗方案 ADR 发生人群分布广泛,未见明显特征,应用时应加强监测,以减少 ADR 的发生。

[关键词] 新型冠状病毒;医学观察期;中医;药物不良反应

[中图分类号] R563.1

[文献标志码] A

[文章编号] 1006-0111(2020)05-0404-05

[DOI] 10.12206/j.issn.1006-0111.202005040

Adverse drug reactions induced by traditional Chinese medicine treatment for new coronavirus pneumonia during the medical observation period

LI Ying, XIE Fangyuan, ZHANG Jing, LIANG Lijuan, HU Yunying, ZHANG Guoqing (Department of Pharmacy, Eastern Hepatobiliary Surgery Hospital, Naval Medical University, Shanghai 200438, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the characteristics of the adverse drug reaction (ADR) in the traditional Chinese medicine (TCM) treatment followed the "COVID-19 Diagnosis and Treatment Program (trial version 7)" during the medical observation period, and to provide a guideline for rational clinical drug use. **Methods** 9 TCM induced ADR were collected from CNKI, Wanfang database and PubMed. Statistical analysis was conducted on gender, age, occurrence time, involved system/organ, treatment, outcome and relevance evaluation. **Results** 61 literatures were collected according to the inclusion and exclusion criteria with 70 cases and 5 TCM prescriptions. There was no significant bias in gender. The age span was large. Most ADR occurred within 1 day after administration. The involved systems/organs are extensive, mainly on the skin and its accessories. The most common therapeutic drugs were antihistamines and steroids, and other medications are mainly for symptom treatment. The turnaround time was 1 h in most cases (47%). **Conclusions** During the observation period, the incident population was widely distributed and there was no obvious characteristics. Medication monitoring should be reinforced to reduce the ADR incidence.

[Key words] COVID-19; medical observation period; TCM; ADR

2019 年末开始流行的新型冠状病毒肺炎 (corona virus disease-19, COVID-19) 是由新型冠状病毒通过 S-蛋白与细胞表面的血管紧张素转换酶 2 (ACE2) 结合进入细胞引起的肺炎^[1]。疫情发展迅速,中药在这场防治疫情的救治中发挥着积极作用。在国家卫生健康委员会发布的《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)》^[2]中指出:根据医学

观察期、临床治疗期、重症期和恢复期 4 个阶段,具有抗病毒作用的中药方剂或中成药已推荐收载于预防和治疗药物中。其中,医学观察期推荐使用 9 种方剂,针对乏力伴胃肠不适,推荐藿香正气胶囊(丸、水、口服液);针对乏力伴发热,推荐金花清感颗粒、连花清瘟胶囊(颗粒)、疏风解毒胶囊(颗粒)。尽管中医药的疗效及安全性在华夏五千年的历史长河中已经过反复验证,然而中药成分复杂,现代疾病谱改变快速,医学观察期疗程相对较长,其可能发生的药物不良反应(ADR)不容忽视,应引起临床关注。本文通过查阅文献,对医学观察期推荐的 9 种中药方剂所致 ADR 的文献进行统计

[作者简介] 李 英, 硕士, 主管药师, 研究方向: 临床药学, Email: cnxxr@126.com, Tel: 18717853753

[通讯作者] 张国庆, 主任药师, 研究方向: 临床药理、组学和药物物质基础的研究, Email: gqzhang@smmu.edu.cn, Tel: (021) 81875571

和分析,探讨 ADR 发生的特点,为医学观察期内对 ADR 的预防、判断和治疗提供帮助。

1 资料与方法

1.1 文献收集

检索中国知网(CNKI)、万方数据库,以“藿香正气胶囊”、“藿香正气丸”、“藿香正气水”、“藿香正气口服液”、“金花清感颗粒”、“连花清瘟胶囊”、“连花清瘟颗粒”、“疏风解毒胶囊”、“疏风解毒颗粒”,分别和“不良反应”、“致”、“引起”“副作用”为关键词。输入 PubMed 数据库进行检索,以"Huoxiang Zhengqi capsules"、"Huoxiang Zhengqi pills"、"Huoxiang Zhengqi liquid"、"Huoxiang Zhengqi Oral liquid"、"Jinhua Qinggan granule"、"Lianhua Qingwen capsules"、"Lianhua Qingwen granule"、"Shufeng Jiedu capsules"、"Shufeng Jiedu granule"为关键词检索病例报告(case report)。检索时间均从建库至 2019 年 12 月。

1.2 排除标准

排除综述类文献、回顾性群案报告;以个案报道为主,排除重复报道、ADR 数据缺失或无法判断 ADR 归属的。

1.3 方法

通过 Microsoft Excel 电子表对 ADR 的病例报道相关数据进行统计和描述性分析。

2 结果

2.1 基本情况

对从数据库初检得到的文献,根据排除标准筛选后获得中文文献共 61 篇,未检索到英文文献。收集病例 70 例,男性患者为 39 例(55.7%),女性患者为 31 例(44.3%)。共有 10 例有既往过敏史,包括服用藿香正气水 9 名和疏风解毒胶囊 1 例,分别占各自过敏例数的 16% 和 50%(表 1)。给药途径包括 69 例口服,1 例外用为藿香正气水洗浴引起的肠梗阻。

2.2 发生 ADR 的年龄分布

70 例 ADR 病例的人群年龄跨度较大、较为分散,年龄最小的为藿香正气水导致室上性心动过速的 6 个月男性患儿,年龄最大的为藿香正气水导致过敏性哮喘的 82 岁男性患者。发生 ADR 的病例中,3 例为用藿香正气胶囊、4 例为用藿香正气丸、5 例为用连花清瘟胶囊、2 例为用疏风解毒胶囊。因发生病例数少,年龄分布没有统计意义。56 例用藿香正气水导致的 2 例 ADR 报道中未涉及年

表 1 治疗新冠肺炎中成药致 ADR 报道统计

中成药名称	文献篇数	例次(男/女)	既往过敏史[例(%)]
藿香正气胶囊	2	3(2/1)	0
藿香正气丸	4	4(2/2)	0
藿香正气水	48	56(32/24)	9(16)
藿香正气口服液	0	0	0
金花清感颗粒	0	0	0
连花清瘟胶囊	5	5(3/2)	0
连花清瘟颗粒	0	0	0
疏风解毒胶囊	2	2(0/2)	1(50)
疏风解毒颗粒	0	0	0

龄,剩余 54 例每个年龄段都有报道,没有年龄聚集性(表 2)。

2.3 发生 ADR 的时间

4 例服用藿香正气胶囊 ADR 均发生在 1 d 内。3 例用藿香正气胶囊、5 例用连花清瘟胶囊、2 例用疏风解毒胶囊发生的 ADR 均在 7 d 内。56 例服用藿香正气水的患者中有 55 例发生在 1 d 内,另有 1 例以服藿香正气水代替饮酒 5 年后出现 ADR。70 例 ADR 中,出现 ADR 最快仅几秒,如 51 岁的女性患者,自觉“中暑”,服用藿香正气水后几秒钟内出现的浑身乏力、冒冷汗、寒战。出现 ADR 最长的时间为 5 年,为 38 岁的女性患者,以服藿香正气水代替饮酒 5 年,起初每日 20~30 ml,后渐增至每日 200~300 ml,第 5 年患者出现精神性障碍,包括神志不清、言行异常(表 3)。

2.4 ADR 累及器官及临床表现

3 例用藿香正气胶囊导致的 ADR,累及系统包括皮肤及附件系统、心血管系统和全身系统。4 例用藿香正气丸导致的 ADR,累及系统包括皮肤及

表 2 治疗新冠肺炎中成药发生 ADR 的年龄分布

年龄(岁)	藿香正气胶囊	藿香正气丸	藿香正气水	连花清瘟胶囊	疏风解毒胶囊
<1	0	0	4	0	0
1~10	1	0	3	0	0
11~20	1	0	7	0	0
21~30	0	0	12	1	0
31~40	0	2	11	1	1
41~50	1	1	4	1	0
51~60	0	1	5	2	0
61~70	0	0	5	0	0
71~80	0	0	2	0	0
>80	0	0	1	0	1

表3 中成药致ADR的不同发生时间及例次

中成药名称	ADR发生时间			
	<1 h	1 h~1 d	2~7 d	>7 d
藿香正气胶囊	1	1	1	0
藿香正气丸	1	3	0	0
藿香正气水	44	11	0	1
连花清瘟胶囊	1	1	3	0
疏风解毒胶囊	0	1	1	0

附件系统、全身系统、消化系统和视觉系统。56例用藿香正气水导致的ADR累及人体的各个系统,以心血管系统和皮肤及附件为主,症状主要为:胸闷、颜面潮红和皮疹等。5例用连花清瘟胶囊导致的ADR,累及皮肤及附件比例为100%,主要表现为瘙痒、皮疹。2例用疏风解毒胶囊导致的ADR,累及心血管系统比例为100%,主要表现为颜面潮红、血压升高(表4)。

2.5 发生ADR患者的用药剂量及合并用药情况

70例发生ADR患者的用药剂量大部分都是按说明书推荐剂量服用,共40例,占57%;低于说明书剂量16例,占28%;高于说明书剂量10例,占14%。另外,有推荐用藿香正气水洗浴外用1例发生ADR,其中未报道给药剂量致ADR占3例。用量最大的为32岁女性患者,因和家人发生口角服藿香正气丸300丸,4h后出现头晕、视物不清、上腹部持续性胀痛、恶心、呕吐、全身无力等症状,为说明书推荐剂量(8丸)的37.5倍。用量最小的

为6个月的男性患儿,因发热、呕吐、腹泻服用藿香正气水2ml,服用3min后,出现颜面潮红、心律增快,心电图显示“室上性心动过速”,其服用剂量仅为说明书推荐成人剂量(10ml)的1/5,说明书未推荐婴幼儿剂量。大部分为单独用药,为51例,占73%。值得注意的是,剩余19例合并用药中,11例为双硫仑反应,包含8例藿香正气水与头孢合并用药、2例与甲硝唑合并用药和1例与呋喃唑酮合并用药(表5)。

2.6 治疗和转归

在70例ADR治疗中,经停药、对症处理,情况均有好转,未出现死亡病例,治疗药物以抗组胺药和激素药为主。3例藿香正气胶囊导致的ADR,抗组胺药和激素的使用比例分别为67%和33%。4例藿香正气丸导致的ADR中,1例引起的药疹停药未予其他处理,2d后斑退痒止。另外3例胃肠道反应治疗药物主要为胃肠动力药和止吐药,为防止营养和电解质失衡,给予葡萄糖和维生素。肝脏损害治疗药物主要为保肝药物,丘疹瘙痒以抗组胺药为主。56例藿香正气水导致的过敏反应治疗药物以激素类、维生素类、抗组胺类为主。对发生过敏性休克、呼吸急促或困难的患者给予吸氧和肾上腺素能类药物。5例连花清瘟胶囊导致的过敏反应主要症状均包括皮疹,抗组胺药和激素药的使用率分别为100%和80%。2例疏风解毒胶囊导致的ADR中,1例临床表现主要为皮疹、瘙痒,治疗药物为抗组胺类和激素类,1例为血压升高,治

表4 中成药ADR累及系统/器官的例次及构成比[例(%)]

中成药名称	皮肤及附件系统	神经系统	心血管系统	全身系统	消化系统	视觉系统	呼吸系统
藿香正气胶囊	2(67)	0	1(33)	2(67)	0	0	0
藿香正气丸	2(50)	0	0	2(50)	2(50)	1(25)	0
藿香正气水	31(55)	21(38)	38(68)	22(39)	19(34)	6(11)	25(45)
连花清瘟胶囊	5(100)	0	1(20)	2(40)	0	0	1(20)
疏风解毒胶囊	1(50)	1(50)	2(100)	1(50)	0	1(50)	0

表5 发生ADR病例的给药剂量及合并用药情况

中成药名称	用药剂量与占比(%)	合并用药与占比(%)
藿香正气胶囊	2粒(67)、1粒(33)	无(100)
藿香正气丸	1丸(50)、300丸(25)、未报道(25)	陈夏六君丸、甘和茶(25)、无(75)
藿香正气水	10 ml(59)、20 ml(13)、5 ml(9)、3 ml(5)、2.5 ml(4)、未报道(4)、2 ml(2)、120 ml/d(2)、200~300 ml/d(2)、洗浴(2)	头孢类(14)、甲硝唑(4)、呋喃唑酮(2)、黄连素、颠茄片(2)、肠炎宁、维生素B1(2)、无(77)
连花清瘟胶囊	4粒(100)	风寒感冒颗粒(20)、藿香正气滴丸(20)、头孢类(20)、无(40)
疏风解毒胶囊	4粒(100)	复方氨酚烷胺胶囊(50)、氢化泼尼松、布地奈德混悬液、异丙托溴铵、头孢唑肟、左氧氟沙星、多索茶碱、氨溴索(50)

疗药物为降压药物。

70例ADR经治疗后转归时间多在1h以内(33例,占47%),中位数时间为1h~1d。2例藿香正气胶囊导致的皮肤及附件反应,经治疗后恢复时间都在2d以后,1例未说明转归时间。2例藿香正气丸导致的暖气和红斑,经治疗2d后恢复,1例肝脏损害经保肝治疗1w后恢复,1例ADR导致的头晕、心慌、瘙痒,经治疗后1h内恢复,皮疹逐渐消退。56例藿香正气水导致的ADR在1h内出现转归,有29例,占52%,1h~1d内转归的有14例,占25%。5例连花清瘟胶囊导致的ADR中,1例体温升高,治疗2d后恢复正常,1例呼吸困难,治疗1h得到缓解,另外3例皮疹瘙痒分别在1h内、1h~1d、3d后逐渐缓解。2例疏风解毒胶囊所致ADR中,1例巩膜充血治疗3d后基本好转,1例血压升高,治疗后1h内血压恢复正常(表6)。

2.7 关联性评价

采用Karch-Lasagna评定方法进行关联性评价,在70例ADR中,肯定相关16例(23%),很可能相关45例(64%),可能相关9例(13%)。

3 讨论

3.1 ADR与年龄、性别的关系

统计结果显示,藿香正气胶囊、藿香正气丸、连花清瘟胶囊、疏风解毒胶囊的病例数在2~5例,年龄段分布分散,因病例数过少,年龄和性别比例不具有参考意义。藿香正气口服液、金花清感颗粒、连花清瘟颗粒、疏风解毒颗粒的ADR病例数均为0。此8种中成药ADR病例数少,甚至为0。56例藿香正气水导致的ADR病例中,男女比例为32:24(1.33:1),11例双硫仑反应男女比例为8:3(2.7:1),藿香正气水导致的ADR男性稍高可能与双硫仑样反应有关,但未见有报道双硫仑反应与男性关系的研究。56例用藿香正气水发生ADR的患者中,年龄最小的为6个月的男性患儿导致的室上性心动过速,最大的为82岁的男性患

者导致的过敏性哮喘,0~90岁以10年为一年龄段,每个年龄段均有报道,但以20~40岁年龄段较多,共23个,占41%,可能与此年龄段用药率高有关。因此藿香正气水不同年龄患者在使用时应密切观察。

3.2 ADR与发生时间的关系

综合统计结果显示,70例ADR发生时间大部分在1d以内,有64例,其中,1h内发生的有47例,在1h~1d内发生的有17例。因此,医生和患者应在用药1d内,密切观察ADR和治疗效果,做到早发现、早处理,避免严重ADR的发生。值得一提的是,56例服用藿香正气水导致的ADR中,11例为双硫仑反应,其中10例为1h内发生,1例发生在服药后5h。双硫仑样反应即应用某些药物后,再饮用或接触乙醇而发生的“乙醇蓄积”的中毒反应,其严重程度与用药剂量和乙醇量成正比^[3]。藿香正气水含有40%~50%的乙醇,从而诱发了双硫仑样反应。在服用藿香正气水时,应避免同时服用含有“甲硫四氮唑”结构的药物,包括大部分的头孢类药物(如头孢曲松)、硝基咪唑类药物(如甲硝唑)、硝基呋喃类(如呋喃妥因)、双胍类降糖药(如二甲双胍)、磺酰脲类(格列本脲)等。严格来说,两者的服药时间应间隔2w以上。在不确定是否存在相互作用的时候,应在服药1h内密切观察服药者反应,避免出现双硫仑反应,严重者可能出现过敏性休克,直接威胁患者的生命。

3.3 ADR累及系统/器官及临床表现

综合统计70例ADR,累及系统/器官以皮肤及其附件最多,其中瘙痒、皮疹最为常见。除藿香正气水、连花清瘟胶囊、疏风解毒胶囊说明书列举了可能导致的ADR外,其他2种说明书为“尚不明确”。3例藿香正气胶囊导致的ADR主要表现在皮肤及其附件、全身性反应。具体表现为:全身发热、瘙痒、面部潮红、过敏性休克、过敏性紫癜。4例藿香正气丸导致的ADR主要累及皮肤及附件、全身性反应、消化系统,具体表现在丘疹、瘙

表6 ADR患者治疗用药和转归情况

中成药名称	治疗用药与占比(%)	转归时间与占比(%)
藿香正气胶囊	抗组胺药类(67)、激素类(33)	1h~1d(33)、>3d(33)、未说明(33)
藿香正气丸	胃肠动力药(25)、止吐药(25)、维生素(50)、抗组胺类(25)、葡萄糖(50)、保肝药(25)	<1h(25)、1d~3d(50)、>3d(25)
藿香正气水	激素类(64)、维生素(45)、抗组胺类(43)、吸氧(38)、肾上腺素能类(21)	<1h(52)、1h~1d(25)、1~3d(11)、>3d(7)、未说明(5)
连花清瘟胶囊	抗组胺类(100)、激素类(80)、维生素(20)、吸氧(20)	<1h(40)、1h~1d(20)、1~3d(40)
疏风解毒胶囊	抗组胺类(50)、激素类(50)、降血压药(50)	<1h(50)、>3d(50)

痒、发热、暖气、恶心、呕吐。56例藿香正气水导致的ADR主要累及心血管系统、呼吸系统、皮肤及附件,具体表现为颜面潮红、心率增快、胸闷、气促、皮疹、瘙痒,有11例为双硫仑反应。1例38岁的女性患者服用藿香正气水代替饮酒5年出现精神障碍,1例32岁女性患者导致不自主运动,1例4岁的女性患者导致低血糖昏迷,1例25岁的男性患者导致消化道出血,1例6个月的男性患儿服用藿香正气水2ml后导致室上性心动过速,1例61岁的女性患者用藿香正气水洗浴导致肠梗阻,均为说明书未报道的ADR。5例莲花清瘟胶囊导致的ADR累及皮肤及附件比例为100%,表现为皮肤瘙痒、皮疹、红色风团。2例疏风解毒胶囊累及心血管系统比例为100%,表现为颜面水肿、血压升高。关于藿香正气水的ADR报道相对较多,可能主要与其临床使用率高和其辅料乙醇有关。关于藿香正气胶囊、藿香正气丸、莲花清瘟胶囊、疏风解毒胶囊过敏反应的个案报道尚少,其临床应用相对安全可靠,但仍有少数患者出现如过敏性皮疹等变态反应,应引起医务人员高度警惕。

3.4 ADR的治疗和转归情况

综合统计,对70例发生ADR的治疗处置,首先停药,进行对症处理,皮疹瘙痒以激素类和抗组胺药为主,胃肠道反应治疗药物主要为胃肠动力药和止吐药,为防止营养和电解质失衡,另外给予葡萄糖类和维生素类药物,肝脏损害治疗药物主要为保肝药物,对发生过敏性休克、呼吸急促或困难的患者给予吸氧和肾上腺素能类药物治疗,对血压升高患者行降压药物治疗。急性症状如过敏性休克、呼吸急促、胸闷、寒战在1h内基本缓解,皮疹、瘙痒大部分在1d内得到缓解,体温升高、肝脏损害、暖气、视觉障碍在2d甚至1w后得到恢复。

3.5 新型冠状病毒肺炎与中医药治疗

对于COVID-19的研究尚不完善,中国及世界各地的研究团队都在加速研究治疗COVID-19的特效药。中医理论认为,COVID-19属“疫”病范畴,病患临床表现为发热或不发热,发热者多身热不扬、干咳、乏力,伴恶心、呕吐、便溏、腹泻等消化系统症状,舌苔普遍厚腻,具有明显的湿毒裹挟之症,病位在肺与脾^[4]。我国历史上遭遇瘟疫、2003年严重急性呼吸综合征(SARS)、2009年甲型流感时,中医通过系统性的方式治愈疾病,发挥了重要作用。金花清感颗粒是2009年甲流期间研发的中成药,全方包括金银花、石膏、甘草等十二味中药,具有疏风宣肺,清热解毒的功效^[5]。莲花清瘟

胶囊/颗粒是经典名方,从麻杏石甘汤和银翘散而来,包括连翘、金银花等十三味药材,具有清瘟解毒、宣肺解热的功效^[6]。疏风解毒胶囊(颗粒)源自湘西老中医向楚贤祖传经验成方“祛毒散”后经优化而成,包括虎杖、连翘等八味药材,具有疏风解表、宣散表邪、改善发热的功效^[7]。藿香正气方源于宋代《太平惠民和剂局方》,为常用祛湿良方,具有保护胃肠的功效^[8],用于病毒感染相关疾病的治疗已有多数^[9]。COVID-19治疗以清肺排毒为主,文中9种方剂均属解毒良方,能促进医学观察期人群机体康复,适用于轻症和普通型患者。对于重症患者,与西药联合使用可优势互补、提高治愈出院率、减少重症患者。其中,莲花清瘟胶囊导致的ADR少、临床疗效好,可作为医学观察期发热伴乏力患者的首选,伴有胃肠道不适时,可加服藿香正气水,但因其ADR报道相对较多,服用后需注意观察。

4 结语

中成药在此次抗疫中疗效显著,在多年的临床应用,一般认为其耐受性好,ADR轻微。此次发现藿香正气水引起ADR报道相对较多,可能与其用药广泛和辅料含有乙醇有关,其ADR发生的人群年龄分布广泛,小至6个月,大至82岁,有4例为1岁以内的婴幼儿,主要为乙醇中毒和室上性心动过速。婴幼儿生长发育不够完善,比成人更易出现ADR,而儿童又不能正确主动描述症状,需要家长细心观察才能发现,因此医务人员在对患儿用药时应格外谨慎,对患儿家长宣传相关ADR知识,确保及时发现,保证用药安全。目前,国内对中成药ADR发生机制的研究相对较少,希望国内学者能开展更多的研究来探讨ADR的危险因素和发生机制。在服用中成药期间,严格按说明书用药,禁忌烟、酒及辛辣、生冷、油腻食物,不宜同时服用滋补性中药。同时应重视临床ADR观察与监测,尤其在用药初期应密切观察,对出现皮肤瘙痒、恶心、腹痛等轻度过敏反应给予足够重视。

【参考文献】

- [1] YOUSEFI B, VALIZADEH S, GHAFARI H, et al. A global treatments for coronaviruses including COVID-19[J]. *J Cell Physiol*, 2020.
- [2] 国家卫生健康委办公厅. 新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)[J]. *传染病信息*, 2020, 33(1): 1-6.

明显升高,与临床PMS的激素变化吻合;复方滋阴颗粒、汤剂组均能显著升高血清E2水平,降低FSH和LH水平,作用与六味地黄丸、戊酸雌二醇相当。

衰老的机体存在着一定的抗氧化能力下降趋势,围绝经期阴虚火旺的症状与代谢过程中氧化还原反应增强有关^[15]。体内MDA含量升高,SOD、GSH-Px等抗氧化酶活性降低,使过多的自由基聚集,线粒体内膜不饱和脂肪酸发生脂质过氧化反应,导致新陈代谢紊乱,调节功能失调,加速衰老。SOD是需氧生物体内唯一可以消耗超氧化物自由基的酶蛋白,可阻断超氧化物自由基引发的一级反应,较高的SOD浓度对清除内环境代谢及药物等外环境引入的氧离子起积极作用;GSH-Px是机体内广泛存在的一种重要的过氧化物分解酶,可阻断脂质过氧化物引发的二级反应,减少对机体的损害;MDA则是脂质过氧化重要产物之一,具有细胞毒性^[16]。三者均为反映机体自由基水平和清除自由基能力的主要指标。大量药理学研究结果表明,方中女贞子、墨旱莲、菟丝子、山茱萸、黄精等药味均具有抗氧化、抗衰老的作用。本研究结果表明,复方滋阴颗粒较其他组可显著升高血清T-SOD和GSH-Px活性,具有一定优势。

本研究证实复方滋阴颗粒可逆转去卵巢围绝经期模型大鼠下丘脑-垂体-卵巢轴性激素分泌功能的异常情况,提高雌激素水平,并可提高机体抗氧化能力。与传统汤剂比较,该颗粒药效一致,且在剂型上有一定优势。本课题组将进一步进行复方滋阴颗粒的毒理学等研究,为其安全性提供依据。

【参考文献】

[1] 中华医学会妇产科学分会绝经学组. 绝经期管理与激素补充治疗临床应用指南(2012版)[J]. 中华妇产科杂志, 2013,

48(10): 795-799.

[2] 张凡, 张广美. 女性绝经综合征的研究进展[J]. 中国临床研究, 2017, 30(8): 1131-1133, 1137.
 [3] 何霞霞, 刘笑梅, 尚成英. 中医药治疗围绝经期失眠症的系统评价[J]. 西部中医药, 2016, 29(11): 61-65.
 [4] 徐青青. 中药颗粒剂优点与不足[J]. 亚太传统医药, 2015, 11(22): 141-142.
 [5] 李文艳, 吴昆仑, 姚佳晨, 等. 滋肾养阴汤对去卵巢大鼠性激素水平及抗氧化能力的影响[J]. 中成药, 2013, 35(4): 673-676.
 [6] 吴昆仑, 唐蕊蕊, 都乐亦, 等. 滋阴补肾法治围绝经期综合征对性激素水平的影响[J]. 中成药, 2010, 32(2): 347-348.
 [7] 唐蕊蕊, 吴昆仑, 都乐亦, 等. 滋阴补肾方对围绝经期综合征患者雌激素及雌激素受体的影响[J]. 上海中医药大学学报, 2016, 30(2): 27-30.
 [8] 林启焰, 王晗雪, 李文艳, 等. 滋肾养阴颗粒的质量标准研究[J]. 中草药, 2017, 48(16): 3338-3342.
 [9] 林启焰, 谢凡, 程雪梅, 等. 滋肾养阴颗粒剂提取工艺研究[J]. 中成药, 2017, 39(1): 213-215.
 [10] 王鑫国, 郭秋红, 白霞, 等. 乌鸡白凤丸对去卵巢大鼠雌激素分泌的影响[J]. 中成药, 2003, 25(1): 67-68.
 [11] BERLANGA C, MENDIETA D, ALVA G, et al. Failure of tibolone to potentiate the pharmacological effect of fluoxetine in postmenopausal major depression[J]. J Womens Health (Larchmt), 2003, 12(1): 33-39.
 [12] 任婕, 王天芳, 李力, 等. 更年期综合征常见中医证候及其症状分布特点的文献分析[J]. 江苏中医药, 2008, 40(4): 67-70.
 [13] 刘雁峰, 肖承棕, 王铁枫, 等. 更年期综合征中医用药特点、症状及证型分布的现代文献分析[J]. 北京中医药大学学报, 2008, 31(2): 125-130.
 [14] 罗克燕, 杨丹莉, 徐敏. 菟丝子总黄酮对排卵障碍大鼠下丘脑-垂体-卵巢轴性激素水平的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(13): 258-260.
 [15] 顾文聪, 赵伟康, 韩志芬. 阴虚火旺更年期综合征患者血浆过氧化脂质及性激素的变化[J]. 中医杂志, 1990, 31(9): 45-47.
 [16] 常君瑞, 徐东群. 甲醛对机体超氧化物歧化酶、谷胱甘肽过氧化物酶和丙二醛的影响[J]. 卫生研究, 2006, 35(5): 653-655.

[收稿日期] 2019-12-05 [修回日期] 2020-03-09
 [本文编辑] 李睿旻

(上接第408页)

[3] MERGENHAGEN K A, WATTENGEL B A, SKELLY M K, et al. Fact versus fiction: a review of the evidence behind alcohol and antibiotic interactions[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2020, 64(3): e02167-e02119.
 [4] 郑文科, 张俊华, 杨丰文, 等. 从湿毒疫论治新型冠状病毒肺炎[J]. 中医杂志, 2020, 61(12): 1024-1028.
 [5] 毛昀, 苏毅馨, 薛鹏, 等. 金花清感颗粒治疗新型冠状病毒肺炎作用机制探讨[J]. 中药材, 2020(6): 1-8.
 [6] 凌晓颖, 陶嘉磊, 孙逊, 等. 基于网络药理学的连花清瘟方冠状病毒的物质基础及机制探讨[J]. 中草药, 2020, 51(7): 1723-

1730.

[7] 许洪彬, 李珮馨, 綦向军, 等. 基于网络药理学和分子对接疏风解毒胶囊治疗新型冠状病毒的机制研究[J]. 中药材, 2020(6): 1-11.
 [8] 陈刚, 周地, 李宁. 藿香正气方肠道保护作用的研究进展[J]. 重庆医学, 2020, 49(11): 1-5.
 [9] 霍志鹏, 刘元雪, 郝磊, 等. 藿香正气防治新型冠状病毒肺炎潜在应用的研究进展[J]. 现代药物与临床, 2020, 35(3): 405-410.

[收稿日期] 2020-07-06 [修回日期] 2020-08-19
 [本文编辑] 李春德