

- curonidase of animal livers. *Biochem Pharmacol*, 1991, 41 (6-7): 1025-1029
- [24] Kato H, Kanaoka M, Yano S, et al. 3-Monoglucuronyl - glycyrrhetic acid is a major metabolite that causes licorice - induced pseudoaldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab*, 1995, 80 (6): 1929-1933
- [25] Ohtake N, Kido A, Kubota K, et al. A possible involvement of 3-monoglucuronyl - glycyrrhetic acid, a metabolite of glycyrrhizin (GL), in GL - induced pseudoaldosteronism. *Life Sci*, 2007, 80 (17): 1545-1552
- [26] 刁亚英, 贺平, 李琳方, 等. 甘草酸在小鼠体内的代谢自诱导作用. *中国中药杂志*, 1999, 24 (9): 564-565

文章编号: 1672-3384 (2009) -02-0049-05

甘草抗菌和抗原虫药理研究进展

【作者】 张明发 沈雅琴

上海美优制药有限公司 (上海 201423)

【摘要】 甘草在临床上常被用于治疗虚证细菌感染。实验研究发现甘草对革兰阳性球菌、革兰阳性芽胞杆菌、真菌和利什曼原虫病原虫生长有较强抑制活性, 其中对耐药性金黄色葡萄球菌作用具有更大、更现实的中医临床意义。甘草中的黄酮类化合物是甘草抗菌抗原虫的主要活性成分

【中图分类号】 R285.6

【文献标识码】 A

甘草是一味药理作用广泛的中药, 其中一项功效为清热解毒, 主治咽喉肿痛, 咳嗽、痈疽疮疡、疮疖肿毒等虚证细菌感染。本文综述近 10 年来甘草抗菌、抗原虫药理研究进展, 希望能推进甘草及其效成分在感染疾病中的应用。

1 抗葡萄球菌作用

甘草水煎剂对葡萄球菌有显著抗菌作用。对金黄色葡萄球菌和表皮葡萄球菌的最低抑菌浓度 (MIC) 分别为生药 $25\text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 和 $50\text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ ^[1], 体外抗菌实验发现甘草能使黄连抗金黄色葡萄球菌作用增加 4 倍^[2], 与以前的报告相一致。甘草 10% 乙醇提取物对上述两菌的 MIC 均为 $1.25\text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$, 最低杀菌浓度 (MBC) 分别为 $2.50\text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 和 $1.25\text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$, 而 80% 乙醇提取物抗菌活性更高, MIC 均为 $0.31\text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$, 活性提高 4 倍, MBC 均为 $0.62\text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$, 活性提高 2 倍以上^[3]。甘草氯仿-乙醇提取物对金黄色葡萄球菌和柠檬色葡萄球菌的 MIC 均为 $0.5\text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ ^[4], 甘草对甲氧西林耐药金黄色葡萄球菌也有抑制作用, 其中甘草己烷部位和氯仿部位的 MIC 分别为 $0.25\text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 和

$0.10 \sim 0.12\text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 提示甘草中的抗菌成分具有亲脂性。

甘草中的许多黄酮类成分有抗金黄色葡萄球菌作用。如甘草查尔酮甲 (licochalcone A)、甘草查尔酮乙、光甘草定 (glabridin)、光甘草素 (glabrene)、光甘草酚 (glabrol)、欧甘草定甲 (hispaglabridin A)、欧甘草定乙、光甘草宁 (glabranin)、北美甘草醇甲 (glepidotin A)、北美甘草醇乙、甘草黄酮 (licoflavanone)、环黄酮 (cycloflavanone)、乔松素 (pinocembrin), 其中前 7 种成分对金黄色葡萄球菌的抑制作用与链霉素相当^[5]。甘草查尔酮甲、光甘草定、甘草香豆素 (glycycoumarin)、甘草西定 (licoricidin)、gancaonin G、isoangustone A、glyasperins C、glyasperins D、licocoumarone 对耐甲氧西林的金黄色葡萄球菌的 MIC 均为 $16\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 。8- $(\gamma, \gamma\text{-dimethylallyl})$ -wightone 和 3'- $(\gamma, \gamma\text{-dimethyl})$ -kiewitone 对甲氧西林敏感和耐药金黄色葡萄球菌有显著抑菌作用, MIC 均为 $8\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 。甘草西定显著降低耐甲氧西林金黄色葡萄球菌对苯唑西林的耐药性, 在

浓度为 8 和 4 $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 时分别使苯唑西林的 MIC 值下降为原来的 1/128 ~ 1/1000 和 1/8 ~ 1/32, 这可能与甘草西定抑制青霉素结合蛋白 2' 活性有关^[6]。

甘草酸对金黄色葡萄球菌和表皮葡萄球菌的抑菌作用甚弱, MIC 均为 625 ~ 1250 $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$, 对人葡萄球菌和溶血葡萄球菌的 MIC 均为 312 ~ 1250 $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ ^[7]。甘草酸水解产物对金葡菌的 MIC 为 0.16 mM ^[8]。

2 抗链球菌作用

甘草水煎剂抗甲型链球菌的 MIC 为生药 25 $\text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ ^[1]。甘草西定抗化脓链球菌的 MIC 为 12.5 $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$, 甘草香豆素、甘草醇 (glycyrol)、格里西轮 (glycyrin) 也抑制化脓链球菌生长^[9]。甘草酸对化脓链球菌、肺炎链球菌和粪链球菌的 MIC 分别为 312 ~ 625 $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 、625 ~ 1250 $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 和 625 ~ 2500 $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ ^[7]。甘草次酸对甲型和乙型链球菌的 MIC 均为 0.63 mM ^[8]。

突变链球菌是目前公认的致龋菌, 甘草甲醇提取物抑制突变链球菌生长和黏附于光滑表面 (即抑制菌斑形成)。甘草 65% 乙醇提取物对突变链球菌生长有强大抑制作用, MIC 为生药 3.91 $\text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$, MBC 为 15.63 $\text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。桔梗无此抑菌作用, 但与甘草按 2:1 配伍, 能增强甘草抗菌活性, MIC 和 MBC 分别降为生药 1.96 $\text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 和 7.81 $\text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。甘草或桔梗的 65% 乙醇提取物对牙周病原菌牙龈卟啉菌和福赛类杆菌都无抑制和杀灭作用, 但两药配伍后, MIC 分别为生药 3.91 $\text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 和 7.81 $\text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$, MBC 分别为生药 15.63 $\text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 和 31.25 $\text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ ^[10]。甘草醇和格里西轮在 6.25 $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$, 异甘草醇和甘草香豆素在 12.5 $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 都能完全抑制突变链球菌生长。从甘草中还分离得到的 glycyrrhizol A 和 6,8-diisoprenyl-5,7,4'-trihydroxyisoflavone 具有强大的抗突变链球菌作用, MIC 分别为 1 $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 和 2 $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$, 而 glycyrrhizol B 及 gancaonin G 也有一定的抗菌活性^[11]。甘草酸通过抑制葡萄糖基转移酶减少黏性

葡聚糖形成, 增加无黏性葡聚糖形成, 在 $\geq 1 \times 10^{-3} \text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 时能有效抑制突变链球菌菌斑形成。甘草次酸对突变链球菌的 MIC 为 $0.16 \times 10^{-4} \text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ^[8]。但 40 例志愿者每天 2 次用含 0.25% 和 0.5% 甘草酸牙膏刷牙 42 d, 与对照牙膏比, 牙菌斑、牙龈和出血等指标无明显影响^[12]。

3 抗杆菌及其他细菌的作用

幽门螺杆菌是消化性溃疡、慢性胃炎甚至胃癌的重要致病菌, 不少实验室发现甘草水提物能抑杀幽门螺杆菌^[13,14]。从甘草黄酮部位分离得到的光甘草定、光甘草素、甘草查尔酮甲、甘草西定、甘草异黄酮 B (licoisoflavone B)、甘草利酮 (licoricone)、伏斯特酚 (vestitol)、1 - methoxyphaseollidin 和 gancaonol C, 体外实验对阿莫西林和克拉霉素敏感和耐药幽门螺杆菌都有抗菌活性。二氢甘草异黄酮 A (dihydrolicoisoflavone A)、异甘草黄酮醇 (isolicoflavonol)、芒柄花素 (formononetin)、格里西轮、6,8-二异戊烯基奥洛波尔 (6,8-diprenylorobol)、gancaonol B、gancaonin I、glyasperin D 具有弱抗幽门螺杆菌活性^[15]。甘草次酸抗幽门螺杆菌的 MIC 为 50 $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$, 而甘草酸需 $\geq 400 \text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ ^[16]。

枯草杆菌对甘草水煎剂敏感, MIC 为生药 50 $\text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ ^[1], 甘草 10% 乙醇提取物的 MIC 和 MBC 分别为 0.625 $\text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 和 1.25 $\text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$, 而 80% 乙醇提取物的 MIC 和 MBC 均为 0.156 $\text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ ^[3]。甘草氯仿-乙醇提取物的 MIC 为 0.5 $\text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ ^[4]。甘草查尔酮甲浓度依赖性地抑制枯草杆菌生长, 在 3 $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 时完全抑制生长, 但不抑制枯草杆菌芽胞发芽, 对所试的所有革兰阳性的芽胞杆菌有效, MIC 为 2 ~ 3 $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$, 食盐和蛋白酶不会使其失去活性。然而对革兰阴性菌和真核生物, 即使浓度高达 50 $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 也无抑制作用^[17]。甘草查尔酮乙、光甘草定、光甘草素、甘草黄酮、环黄酮和乔松素对枯草杆菌也有抑制作用^[5]。

甘草水煎剂对变形杆菌和绿脓杆菌的 MIC 分

别为生药 $200 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 和 $400 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ [1]。甘草氯仿-乙醇提取物对绿脓杆菌的 MIC 为 $0.5 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ ，甘草二氯甲烷-乙醇提取物在 $0.04 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 浓度明显抑制大肠杆菌繁殖速度 [4]。甘草酸对绿脓杆菌、深红沙雷菌、肺炎克雷伯菌、弗氏枸橼酸杆菌、产气肠杆菌、鲁氏不动杆菌、类白喉棒状杆菌的 MIC 均在 $2.5 \sim 5 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ [7]。甘草次酸对乳酸杆菌的 MIC 为 0.4 mM [8]。军团杆菌属的嗜肺性军团杆菌、Legionella bozemanii、L. dumoffei、L. feeleei、L. wadsworthii 和 L. longbeacheae 对甘草查尔酮甲敏感，MIC 在 $1 \sim 4 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ ，但 L. gormanii 和 L. micdadei 敏感性较差，MIC 在 $15 \sim 500 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 之间 [5]。甘草查尔酮通过抑制细菌呼吸电子转运链中还原型辅酶 I-细胞色素 C 还原酶，抑制还原型辅酶 I 氧化反应，减少氧的利用产生抗菌作用 [18]。光甘草酚、欧甘草定甲、欧甘草定乙、3-羟光甘草酚和光甘草素对包皮垢分支杆菌的 MIC 分别为 1.56、3.12、6.25、12.5 和 $25 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ [5]。甘草西定对流感嗜血杆菌和卡他莫拉菌的 MIC 为 $12.5 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ ，甘草醇、格里西轮、甘草香豆素对这两种细菌也有一定抑制作用 [9]。

4 抗真菌作用

甘草氯仿-乙醇提取物对微小毛菌、黑根霉菌、产黄青霉菌、啤酒酵母菌和异常汉逊酵母菌的 MIC 均为 $0.5 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ ，由于此提取物还有前述的抗细菌作用，将此甘草提取物用作食品天然防腐剂，浓度依赖性地抑制环境中常见食品腐败菌繁殖，有效延长食品保质期 [4]。光甘草宁、北美甘草醇甲、北美甘草醇乙、乔松素、甘草黄酮和环黄酮对白色念珠菌有不同程度的抑制作用 [6]，光甘草定还能抑制耐药突变型白色念珠菌生长，MIC 在 $31 \sim 250 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ [20]，加上它们的强大抑制细菌作用，提示它们可能是甘草抗菌防腐的主要活性成分。最近发现 [21] 18 β -甘草次酸在 $16.2 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 浓度 pH 值依赖性显著抑制白色念珠菌临床分离株（分离自反复性女阴阴道念珠菌病患者）生长。

整体实验发现烧伤小鼠和鼠白血病病毒感染（鼠艾滋病模型）小鼠对白色念珠菌感染的敏感性分别为正常小鼠的 50 和 100 倍。甘草酸能使这两种小鼠对白色念珠菌的耐受性恢复到正常水平。深入研究发现甘草酸是通过诱生抗 2 型 T 细胞（即 CD4 + T 细胞）抑制辅助性 2 型 T 细胞诱生 2 型细胞因子，提高小鼠对白色念珠菌感染的耐受性 [19,20]。

5 抗原虫作用

体外实验发现，甘草查尔酮甲抑制杜氏利什曼原虫和大型利什曼原虫的前鞭毛体和无鞭毛体生长，并可控制大型利什曼原虫对小鼠的感染和杜氏利什曼原虫对仓鼠的感染 [5]。甘草查尔酮甲在对宿主细胞无毒浓度时就有强大的抗利什曼原虫活性，对大型利什曼原虫对数的和静态期前鞭毛体生长的 IC_{50} 分别为 4 和 $2.5 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ ，在 $5 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 时完全抑制前鞭毛体生长，在 $0.5 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 时显著抑制人外周血单个核细胞组成的巨噬细胞和人急性单个核细胞白血病 U937 细胞的大型利什曼原虫前鞭毛体感染率，显示了强大的细胞内杀原虫作用，提示细胞内利什曼原虫无鞭毛体对甘草查尔酮的敏感性高于前鞭毛体。甘草查尔酮的作用靶点在原虫的线粒体上 [21]。

体外实验还发现甘草查尔酮甲对氯喹敏感和耐药的恶性疟原虫生长有同样的抑制作用，它对恶性疟原虫在血中的所有无性生殖阶段（环状体、滋养体和裂殖体）都有抑制生长作用。给疟原虫 P. yoelii 感染小鼠腹腔注射或灌服 3 ~ 6 d 甘草查尔酮甲可保护小鼠免于死亡，显示了强大的抗疟疾活性 [22]。

甘草水煎剂在体外实验中能抑制细胞外弓形虫的速殖子侵入 Hela 细胞，可是给腹腔接种弓形虫 RH 株后 2 h 的小鼠连续灌服 14 d 甘草水煎剂 1、2、4、16 和 32 g 生药/kg，均无治疗作用 [23]。

6 结束语

综上所述，甘草对革兰阳性球菌、革兰阳性

芽胞杆菌、一些真菌和原虫生长有较强大的抑制活性。黄酮是甘草的抗菌抗原虫的主要活性成分,其中的甘草查尔酮、甘草西定、光甘草定和光甘草素等被研究较多,是活性强而广的抗菌抗原虫成分。甘草酸抗菌抗原虫活性不高,但甘草酸二铵(每天静脉滴注 150 mg)加用到两种抗生素治疗效果不明显的 66 例难治性发热布鲁氏菌病患者时,联用两周后患者发热、关节痛、肌肉痛等症状和淋巴结增大、肝脾增大等体征以及布鲁氏病血清学检查和布鲁氏菌素皮试结果均有明显好转,总体疗效:显效 48 例,占 72.7%;好转 16 例,占 24.2%;无效 2 例^[24]。这可能与甘草酸还有增强宿主吞噬细胞吞噬功能、调节特异性免疫功能和抗炎有很大关系。所以中医在治疗感染性疾病时经常使用甘草。

【参考文献】

- [1] 黄雪芳, 吴开云, 彭宜选. 甘草水煎剂抗微生物作用的实验研究. 江西中医学院学报, 1997, 9 (4): 174-175
- [2] 丁立忠, 常明向, 刘森文. 甘草与甲氧苄氨嘧啶对黄连抗菌增效作用比较. 中国医院药学杂志, 2003, 23 (8): 509-510
- [3] 陈丽艳, 施晓光, 付玉杰, 等. 甘草根茎乙醇提取物抗菌活性研究. 植物研究, 2006, 26 (2): 229-222
- [4] 王南舟, 载泽君, 郑辉明, 等. 以甘草为原料的食品天然防腐剂的. 天然产物研究与开发, 1993, 5 (4): 67-72
- [5] Lee JW, Ji YJ, Yu MH, et al. Antimicrobial effect and resistant regulation of *Glycyrrhiza uralensis* on methicillin - resistant *Staphylococcus aureus*. *Nat Prod Res*, 2009, 23 (2): 101-111
- [6] 贾国惠, 贾世山. 甘草中黄酮的药理作用研究进展. 中国药理学杂志, 1998, 33 (9): 513-516
- [7] Hatano T, Shintani Y, Aga Y, et al. Phenolic constituents of licorice VII. Structures of glicophenone and glicoisoflavanone, and effects of licorice phenolics on methicillin - resistant *Staphylococcus aureus*. *Chem Pharm Bull*, 2000, 48 (9): 1286-1292
- [8] 樊宏伟, 王翔, 肖大伟. 咽喉清气雾剂中甘草酸抑菌、抑病毒及诱生干扰素作用的研究. 中国中医药科技, 2002, 9 (6): 343-344
- [9] 郭朝晖, 于波, 李谦, 等. 18 β -甘草次酸钠体外抑菌作用. 中国药理学通报, 1996, 12 (2): 192
- [10] Tanaka Y, Kikuzaki H, Fukuda S, et al. Antibacterial compounds of licorice against upper airway respiratory tract pathogens. *J Nutr Sci Vitaminol*, 2001, 47 (3): 270-273
- [11] 黄冰冰, 樊明文, 杨祥良, 等. 桔梗、甘草及其组成的复方对口腔病原菌生长影响的体外实验. 实用口腔医学杂志, 2003, 19 (2): 148-150
- [12] He J, Chen L, Heber D, et al. Antibacterial compounds from *Glycyrrhiza uralensis*. *J Nat Prod*, 2006, 69 (1): 121-124
- [13] Goultschin J, Palmon S, Shapira L, et al. Effect of glycyrrhizin - containing toothpaste on dental plaque reduction and gingival health in human. A pilot study. *J Clin Periodontol*, 1991, 18 (3): 210-212
- [14] 郭凯鸣. 中医药治疗幽门螺杆菌感染的研究进展. 中国中医药信息杂志, 1999, 6 (5): 14-16
- [15] O' Mahony R, Al - Khtheeri H, Weerasekera D, et al. Bactericidal and anti - adhesive properties of culinary and medicinal plants against *Helicobacter pylori*. *World J Gastroenterol*, 2005, 11 (47): 7499-7507
- [16] Kukai T, Marumo A, Kaitou K, et al. Anti - *Helicobacter pylori* flavonoids from licorice extract [J]. *Life Sci*, 2002, 71 (12): 1449-1463
- [17] Krausse R, Bielenberg J, Blaschek W, et al. In vitro anti - *Helicobacter pylori* activity of extractum liquiritiae, glycyrrhizin and its metabolites. *J Antimicrob Chemother*, 2004, 54 (1): 243-246
- [18] Tsukiyama R, Katsura H, Tokuriki N, et al. Antibacterial activity of licochalcone A against spore - bacteria. *Antimicrob Agents Chemother*, 2002, 46 (5): 1226-1230
- [19] Haraguchi H, Tanimoto K, Tamura Y, et al. Mode of antibacterial action of retrochalcones from *Glycyrrhiza inflata*. *Phytochemistry*, 1998, 48 (1): 125-129
- [20] Fatima A, Gupta VK, Lugman S, et al. Antifungal activity of *Glycyrrhiza glabra* extracts and its active constituent glabridin. *Phytother Res*, 2009, Jan 23 [Epub ahead of print]
- [21] Pellati D, Fiore C, Armanini D, et al. In vitro effects of glycyrrhetic acid on the growth of clinical isolates of *Candida albicans*. *phytother Res*, 2008, Dec 9 [Epub ahead of print]
- [22] Utsunomiya T, Kobayashi M, Herndon DN, et al. Effects of glycyrrhizin, an active component of licorice roots, on *Candida albicans* infection in thermally injured mice. *Clin Exp Immunol*, 1999, 116 (2): 291-298
- [23] Utsunomiya T, Kobayashi M, Ito M, et al. Glycyrrhizin improves the resistance of MAIDS mice to opportunistic infection of

Candida albicans through the modulation of MAIDS - associated type 2 T cell response. Clin Immunol, 2000, 95 (2): 145-155

- [24] Chen M, Christensen SB, Blom T, et al. Licochalone A, a novel antiparasitic agent with potent activity against human pathogenic protozoan species of Leishmania. Antimicrob Agents Chemother, 1993, 37 (12): 2550-2556
- [25] Chen M, Theander TG, Christensen SB, et al. Licochalone A, a new antimalarial, inhibits in vitro growth of the human malaria

parasite Plasmodium falciparum and protects mice from P. yoelii infection. Antimicrob Agents Chemother, 1994, 38 (7): 1470-1475

- [26] 梁志慧, 徐麟鹤. 蒿甲醚、甘草对实验性弓形虫病的疗效. 上海医科大学学报, 1994, 21 (1): 7-9
- [27] 李福兴, 刘卫华, 杜美兰, 等. 甘利欣在布鲁氏菌病患者难治性发热中的应用. 中国地方病学杂志, 2003, 22 (4): 360-361

文章编号: 1672-3384 (2009) -02-0053-06

2001—2009 年国家药品不良反应监测中心 有关中药不良反应的信息通报

《药品不良反应信息通报》是国家药品监督管理部门为保障公众用药安全、避免严重不良反应的重复发生, 根据现有资料面向社会公开发布的用药安全信息。它的发布有利于提高医务工作者对药品不良反应的正确认识, 促进临床合理用药, 提高临床监护水平, 避免一些严重的药品不良反应的重复发生, 同时提请被通报品种的生产企业加强其生产品种的追踪监测, 不断深入研究, 改进工艺, 提高质量, 更有效地保障人民安全用药。

本刊收集整理了从 2001 年 11 月至 2009 年 2 月, 《药品不良反应信息通报》中有关中药不良反应的信息通报, 供广大医务工作者查阅。

1. 壮骨关节丸与肝损害

国家药品不良反应监测中心 2001 年 11 月、2008 年 8 月两期《药品不良反应信息通报》对壮骨关节丸引起肝损害等不良反应情况进行了通报, 呼吁警惕该品种的安全性问题, 尤其是与用药相关的肝损害。

壮骨关节丸是治疗退行性骨关节病常用的中药口服复方制剂, 用于肝肾不足、血瘀气滞、脉络痹阻所致的骨性关节炎、腰肌劳损, 症见关节肿胀、疼痛、麻木、活动受限。国家药品不良反

应监测中心病例报告数据库数据显示, 壮骨关节丸引起的不良反应, 全部病例报告临床表现较为一致, 主要为乏力、纳差、尿黄, 皮肤瘙痒, 大便颜色灰白, 体征可见皮肤巩膜黄染, 部分可见皮肤抓痕, 少数病例 (2 例) 出现肝脏增大, 仅有 2 例做了嗜肝病毒排查 (阴性), 2 例肝穿刺均示肝内胆汁淤积。经停药、对症治疗, 患者预后情况良好。47 例报告中, 好转 26 例, 治愈 21 例, 无死亡病例。

分析提示, 壮骨关节丸与肝损害的关联性较为明确, 发生机制尚待进一步研究。建议临床医师在选择用药时, 应进行充分的效益/风险分析, 注意辨证施治, 用药过程中密切监测肝功能, 肝功能异常或特异体质者慎用。建议患者应严格遵医嘱用药, 避免大剂量、长期连续用药; 一旦出现纳差、尿黄、皮肤黄染等症状应及时停药就医。建议相关企业开展肝损害不良反应发生机制的深入研究, 采取有效措施做好壮骨关节丸的使用和安全性问题的宣传和培训, 促进医生、患者的合理用药。

2. 清开灵注射液与过敏反应

《药品不良反应信息通报》第一期 (2001 年