

吴茱萸碱脂质体在大鼠体内的药动学及小鼠体内的组织分布研究

邢玉桂*(山东中医药大学附属医院, 济南 250011)

中图分类号 R965 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)16-2236-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.16.22

摘要 目的:研究吴茱萸碱脂质体在大鼠体内的药动学特征和在小鼠体内的组织分布及其靶向性。方法:取大鼠随机分为2组,每组8只,分别单剂量尾iv吴茱萸碱脂质体和吴茱萸碱溶液(以吴茱萸碱计10 mg/kg);给药后分别于0.083、0.25、0.5、0.75、1、1.5、2、3、4、5 h眼底静脉丛取血0.5 ml,采用高效液相色谱法测定血浆中吴茱萸碱的浓度,采用DAS 2.1.1软件计算药动学参数。取小鼠随机分为2组,每组30只,分别单剂量尾iv吴茱萸碱脂质体和吴茱萸碱溶液(以吴茱萸碱计8 mg/kg),给药后分别于0.083、0.25、0.5、1、2、4、6、8、10、12 h处死3只,立即取出心、肝、脾、肺、肾,采用高效液相色谱法测定其中的药物浓度,考察吴茱萸碱的组织分布。结果:吴茱萸碱脂质体及溶液在大鼠体内的药动学符合非房室模型, $t_{1/2}$ 分别为 (1.78 ± 0.58) 、 (1.06 ± 0.40) h, AUC_{0-7} 分别为 (4.63 ± 0.33) 、 (2.75 ± 0.09) $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$ ($P < 0.01$);在小鼠体内的组织浓度分别为肝>脾>肺>心脏>肾,脾>肝>肾>心脏>肺。结论:与溶液比较,脂质体增加了吴茱萸碱吸收,且增加了其在肝脏中的分布,具有良好的肝靶向性。

关键词 吴茱萸碱;脂质体;药动学;组织分布;大鼠;小鼠

Study on the Pharmacokinetics of Evodiamine Liposomes in Rats and the Tissue Distribution in Mice

XING Yugui(The Affiliated Hospital of Shandong University of TCM, Jinan 250011, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To study the pharmacokinetic characteristics of evodiamine liposome in rats and the tissue distribution and targeting in mice. METHODS: The rats were randomly divided into 2 group with 8 rats in each group; they were given evodiamine liposomes and solution (10 mg/kg by evodiamine) via tail vein respectively. 0.5 ml fundus venous plexus blood were sampled respectively at 0.083, 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 3, 4 and 5 h after administration. The plasma concentration of evodiamine in rats were measured by HPLC. The pharmacokinetic parameters were calculated by DAS 2.1.1 software. The mice were randomly divided into 2 groups with 30 rats in each group; they were given evodiamine liposomes and solution (8 mg/kg by evodiamine) via tail vein respectively. The heart, liver, spleen, lung and kidney tissues were removed immediately after every 3 mice were sacrificed at 0.083, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12 h after administration. The concentrations of evodiamine were measured by HPLC, and the distribution of evodiamine in each tissue was analyzed. RESULTS: The pharmacokinetics of evodiamine liposomes and solutions in rats were in line with non-compartment model; their pharmacokinetic parameters were as follows as $t_{1/2}$ of (1.78 ± 0.58) h and (1.06 ± 0.40) h, AUC_{0-7} of (4.63 ± 0.33) $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$ and (2.75 ± 0.09) $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$ ($P < 0.01$). The concentrations of evodiamine in each tissue of mice were in descending trend as liver>spleen>lung>heart>kidney, and spleen>liver>kidney>heart>lung. CONCLUSIONS: Compared with solution, liposomes promote the absorption of evodiamine and the distribution of it in liver, showing good liver targeting.

KEYWORDS Evodiamine; Liposomes; Pharmacokinetics; Tissue distribution; Rats; Mice

吴茱萸碱(Evodiamine)是中药吴茱萸的天然活性物质。现代药理研究表明,吴茱萸碱除了具有抗动脉粥样硬化、血管舒张、强心、激素调节、抗炎镇痛、减肥等作用外,还对多种肿瘤细胞具有较强的杀伤和诱导凋亡作用^[1-3],且起效浓度低。张莹^[4]研究发现吴茱萸碱在10~50 $\mu\text{mol}/\text{L}$ 可不同程度地杀死各种肿瘤细胞,但对人正常细胞并无杀伤作用,与其他化疗药物相比具有明显的优势,临床应用前景广阔。但由于吴茱萸碱水溶性差,限制了其临床使用。脂质体主要由磷脂和胆固醇组成,是两亲性分子的集合,且可生物降解,免疫原性小、无毒。脂质体作为吴茱萸碱的载体,可将其包裹于脂质双分子层中,增强其稳定性、降低其毒性,100~200 nm的脂质体被网状内皮系统(RES)的巨噬细胞吞噬从血液中清除,最终到达肝枯否氏细胞(Kupffer细胞)溶酶中^[5]。本研究采用薄膜分散

法^[6-8]制备吴茱萸碱脂质体,初步考察了吴茱萸碱脂质体在大鼠体内的药动学和小鼠体内的组织分布,并对其靶向性进行了研究。

1 材料

1.1 仪器

1260型高效液相色谱仪(美国Agilent公司);CP2250型分析天平(奥豪斯国际贸易有限公司);RE-52A型旋转蒸发器(上海亚荣生化仪器厂);SHB-Ⅲ型真空泵(郑州长城科工贸有限公司);D-37520 Osterode型超高速低温离心机(德国Heraeus公司)。

1.2 药品与试剂

吴茱萸碱脂质体(山东中医药大学附属医院自制,批号:20141006,规格:1.38 mg/ml);吴茱萸碱对照品和吴茱萸次碱对照品(中国食品药品检定研究院,批号:110802-200908、110801-201207,纯度:均为99.4%);吴茱萸碱原料药(宝鸡市

*副主任护师。研究方向:临床药理。电话:0531-68617217。E-mail:shs7777@163.com

方晟生物开发有限公司,批号:140106,纯度:≥98%);聚乙二醇辛基苯基醚(Triton X-100,美国Sigma公司);甲醇、乙腈均为色谱纯(美国Tedia公司);实验用水为双蒸水,其余化学试剂均为分析纯。

1.3 动物

健康SD大鼠,体质量(200±20)g;小鼠,体质量(27±2)g)。动物均为♂,由中国科学院动物研究所提供,动物许可证号SYXK(京)2012-0008。

2 方法与结果

2.1 吴茱萸碱的含量测定

2.1.1 色谱条件 色谱柱:Eclipse Plus C₁₈(150 mm×4.6 mm, 3.5 μm);流动相^[9]:乙腈-水-四氢呋喃-冰醋酸(41:59:1:0.2),流速:1 ml/min;检测波长:225 nm;柱温:30 ℃;进样量:20 μl。取大鼠空白血浆、大鼠空白血浆+吴茱萸碱对照品+内标、大鼠血浆样品(给药后5 min)+内标、小鼠空白肝组织、小鼠空白肝组织+吴茱萸碱对照品+内标、小鼠肝组织样品(给药后30 min)+内标,经处理后进样测定,色谱图见图1。

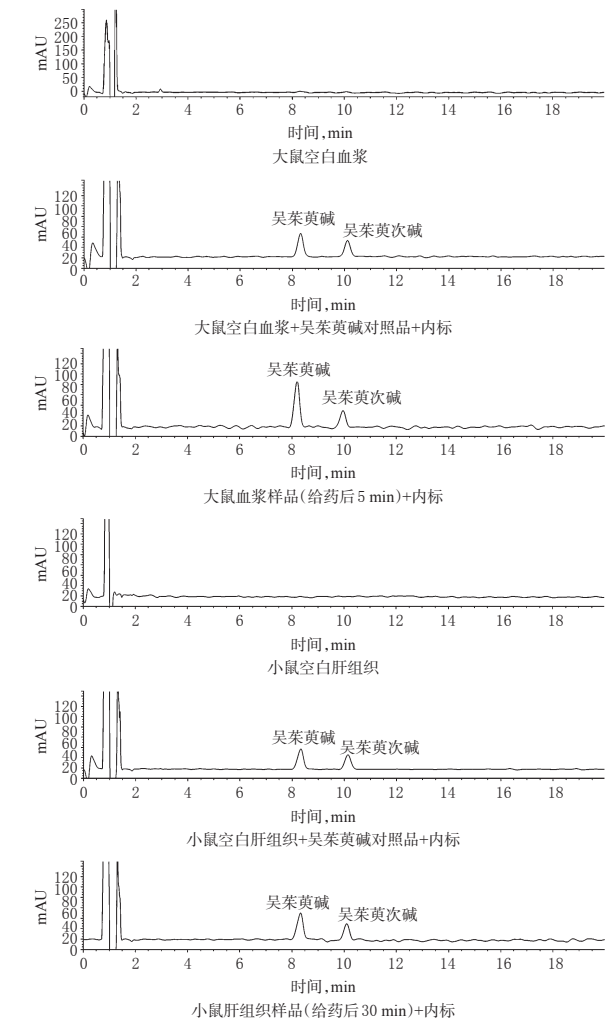


图1 高效液相色谱图

Fig 1 HPLC chromatograms

2.1.2 溶液的制备 精密称取吴茱萸碱对照品9.0 mg,用甲醇溶解后定容于25 ml量瓶中,即得360 μg/ml的贮备液,再用甲醇分别稀释为36、18、14.4、7.2、2.88、1.44、0.576、0.288、0.144 μg/ml的系列对照品溶液。精密称取吴茱萸碱对照品5.0 mg,用甲醇溶解后定容于50 ml量瓶中,即得100 μg/ml的内标

贮备液,再用甲醇稀释为8.0 μg/ml的内标溶液。

2.1.3 血浆样品处理 精密吸取大鼠血浆样品0.2 ml,置于离心管中,加入8.0 μg/ml的内标溶液100 μl,涡旋分散3 min,加入700 μl乙腈,涡旋振荡3 min后,12 000 r/min(离心半径:60 mm,下同)离心5 min。取上清液于40 ℃用氮气流吹干,残渣加200 μl甲醇溶解,充分涡旋振荡后于12 000 r/min离心5 min,取上清液即得。

2.1.4 组织样品处理 取小鼠各脏器组织,用生理盐水洗净表面残血,用滤纸吸干,剔除结缔组织,精密称质量,加生理盐水匀浆制成0.1 g/ml的组织匀浆样品。取匀浆样品0.2 ml,置于离心管中,加入8.0 μg/ml的内标溶液100 μl,涡旋分散3 min,加入700 μl乙腈,涡旋振荡3 min后,于12 000 r/min离心5 min。取上清液于40 ℃用氮气流吹干,残渣加200 μl甲醇溶解,充分涡旋振荡后于12 000 r/min离心5 min,取上清液即得。

2.1.5 标准曲线的制备 分别取大鼠空白血浆0.2 ml于离心管中,分别加入100 μl质量浓度为18、14.4、7.2、2.88、1.44、0.576、0.288、0.144 μg/ml的吴茱萸碱对照品溶液,按“2.1.3”项下方法操作,按“2.1.1”项下色谱条件进样测定。分别取小鼠各组织匀浆液0.2 ml于离心管中,分别加入100 μl质量浓度为36、14.4、7.2、2.88、1.44、0.576、0.288、0.144 μg/ml的吴茱萸碱对照溶液,按“2.1.4”项下方法操作,按“2.1.1”项下色谱条件进样测定。以吴茱萸碱的质量浓度(x)为横坐标、吴茱萸碱与内标的峰面积比(y)为纵坐标进行线性回归,建立标准曲线方程,结果见表1。

表1 吴茱萸碱在大鼠血浆和小鼠各组织中的回归方程
Tab 1 Regression equations of evodiamine in rats plasma and different tissues of mice

血浆/组织	回归方程	线性范围, μg/ml	r
血浆	y=0.295 3x+0.003 0	0.072~9	0.999 4
心脏	y=0.416 0x+0.134 2	0.072~18	0.999 5
肝	y=0.330 9x+0.096 0	0.072~18	0.999 2
脾	y=0.381 4x+0.053 6	0.072~18	0.999 2
肺	y=0.393 4x+0.105 2	0.072~18	0.999 2
肾	y=0.402 3x+0.026 0	0.072~18	0.999 4

结果表明,大鼠血浆中吴茱萸碱在0.072~9 μg/ml范围内与峰面积比值呈良好线性关系;小鼠各脏器组织中吴茱萸碱在0.072~18 μg/ml范围内与峰面积比值呈良好线性关系。

2.1.6 精密度试验 按“2.1.5”项下方法分别制备高、中、低质量浓度(9.0、1.44、0.072 μg/ml)的血浆和各组织样品,进样测定。每日测定5次考察日内精密度,连续测定5 d考察日间精密度,结果日内、日间RSD均小于12.5%。

2.1.7 回收率试验 按“2.1.5”项下方法分别制备高、中、低质量浓度(9.0、1.44、0.072 μg/ml)的血浆和各组织样品,各6份,进样测定。按相应方法计算提取回收率和方法回收率,结果见表2。

2.2 大鼠体内药动学研究

取大鼠随机分为溶液组与脂质体组,每组8只,禁食12 h,自由饮水,均按照吴茱萸碱10 mg/kg的剂量给药(最大耐受剂量为17.2 mg/kg,预实验连续10 mg/kg注射1周,大鼠无明显异常)。溶液组尾iv吴茱萸碱溶液[复合溶剂为水-乙醇-甘油(80:8:12)超声溶解,0.22 μm滤膜过滤制得],脂质体组尾iv吴茱萸碱脂质体^[10]。给药后分别于0.083、0.25、0.5、0.75、1、1.5、2、3、4、5 h从眼底静脉丛取血0.5 ml,置于肝素钠预处理的2 ml具塞离心管中,上下振摇10 s,3 000 r/min离心10 min^[11],得到血浆。

表2 提取回收率和方法回收率试验结果($n=6, \%$)
Tab 2 Results of extraction recovery and method recovery tests($n=6, \%$)

血浆/组织	质量浓度, $\mu\text{g/ml}$	提取回收率		方法回收率	
		$\bar{x} \pm s$	RSD	$\bar{x} \pm s$	RSD
血浆	0.072	94.07 ± 6.83	7.26	96.40 ± 7.58	7.86
	1.44	92.40 ± 5.69	6.16	93.74 ± 6.36	6.79
	9	96.90 ± 1.54	1.59	98.95 ± 1.61	1.63
心脏	0.144	96.58 ± 3.95	4.09	98.51 ± 4.32	4.38
	3.6	97.61 ± 4.36	4.47	99.57 ± 5.03	5.05
	18	96.11 ± 3.84	4.00	97.83 ± 4.83	5.30
肝	0.144	98.18 ± 2.98	3.04	100.74 ± 4.50	4.47
	3.6	97.57 ± 1.68	1.72	99.58 ± 1.99	2.00
	18	97.50 ± 2.10	2.15	99.49 ± 2.42	2.43
脾	0.144	94.88 ± 6.93	7.30	98.42 ± 8.95	9.09
	3.6	97.20 ± 2.36	2.43	99.30 ± 2.78	2.80
	18	97.48 ± 1.62	1.67	100.33 ± 1.76	1.75
肺	0.144	96.85 ± 4.15	4.28	99.58 ± 5.37	5.39
	3.6	96.98 ± 2.37	2.44	99.14 ± 3.27	3.3
	18	96.75 ± 0.91	0.94	99.03 ± 1.20	1.21
肾	0.144	94.52 ± 5.79	6.13	97.08 ± 6.61	6.81
	3.6	93.00 ± 3.36	3.61	97.79 ± 3.12	3.19
	18	97.14 ± 0.77	0.79	98.85 ± 0.92	0.93

大鼠血浆按“2.1.3”项下方法处理后进样测定,代入回归方程计算吴茱萸碱的血药浓度,绘制药-时曲线,见图2。将药-时数据采用DAS 2.1.1药动学软件按非房室模型计算药动学参数,SPSS软件进行 t 检验,结果见表3。

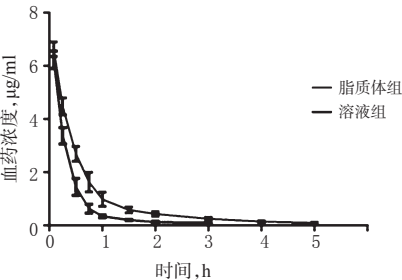


图2 吴茱萸碱溶液及脂质体在大鼠体内的药-时曲线($n=8$)
Fig 2 Plasma concentration-time curves of evodiamine solution and liposome in rats($n=8$)

表3 吴茱萸碱溶液及脂质体在大鼠体内的药动学参数($\bar{x} \pm s, n=8$)
Tab 3 Pharmacokinetic parameters of evodiamine solution and liposome in rats($\bar{x} \pm s, n=8$)

参数	溶液组	脂质体组
$t_{1/2}, \text{h}$	1.06 ± 0.40	1.78 ± 0.58
$C_0, \mu\text{g/ml}$	8.48 ± 0.56	8.09 ± 0.52
$AUC_{0-1}, \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$	2.75 ± 0.09	$4.63 \pm 0.33^*$
$AUC_{0-\infty}, \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$	2.92 ± 0.16	$4.90 \pm 0.28^*$
$MRT_{0-\infty}, \text{h}$	0.68 ± 0.12	$1.26 \pm 0.16^*$
V_z, L	5.16 ± 1.75	$1.07 \pm 0.40^*$
$CL, \text{L/h}$	3.44 ± 0.19	$0.41 \pm 0.02^*$

注:与吴茱萸碱溶液比较, $^*P<0.01$

Note: vs. evodiamin solution, $^*P<0.01$

由表3可知,两组 AUC_{0-1} 、 $AUC_{0-\infty}$ 、 $MRT_{0-\infty}$ 、 V_z 、 CL 差异均具有统计学意义($P<0.01$)。吴茱萸碱溶液注射后在血液中消除较快,3 h后即检测不到;而吴茱萸碱脂质体在血液中的消除速率相对较慢,与注射液相比, AUC_{0-1} 提高了1.7倍, $t_{1/2}$ 由(1.06 ± 0.40) h延长至(1.78 ± 0.58) h。这说明脂质体可以延

缓药物的消除,延长药物在体内的停留时间,有利于更多的药物能到达靶器官。

2.3 小鼠体内组织分布及靶向性研究

取小鼠60只,禁食12 h,自由饮水,随机分为溶液组和脂质体组,每组30只,按吴茱萸碱8 mg/kg(最大耐受剂量为15.3 mg/kg,预实验连续8 mg/kg注射1周,小鼠无明显异常),分别单剂量尾iv吴茱萸碱溶液和吴茱萸碱脂质体。给药后分别于0.083、0.25、0.5、1、2、4、6、8、10、12 h处死小鼠,并立即取心脏、肝、脾、肺、肾组织,每个时间点3只^[12]。

小鼠各组织按“2.1.4”项下方法处理后进样测定,代入回归方程计算吴茱萸碱的组织浓度,绘制药-时曲线,见图3。以峰浓度比(C_e)和相对摄取率(R_e)为指标 [$C_e = C_{\text{max 脂质体组}}/C_{\text{max 溶液组}}$, $R_e = AUC_{\text{脂质体组}}/AUC_{\text{溶液组}}$],对吴茱萸碱的组织分布进行靶向性评价^[13],结果见表4。

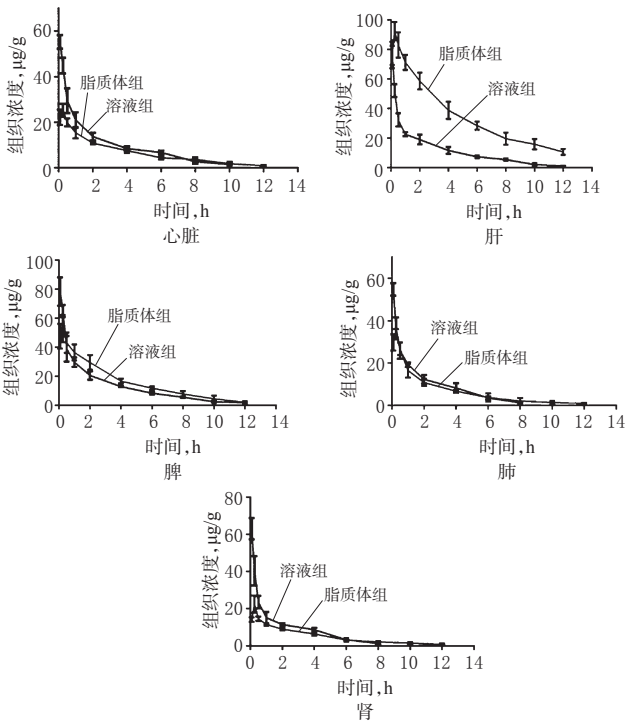


图3 吴茱萸碱溶液及脂质体在小鼠各组织中的药-时曲线($n=3$)
Fig 3 The concentration-time curves of evodiamine solution and liposome in mice($n=3$)

表4 吴茱萸碱脂质体在小鼠体内的靶向性评价比较($n=3$)
Tab 4 Comparison of targeting evaluation of Evodiamine liposome in mice($n=3$)

组织	$C_{\text{max}}, \mu\text{g/g}$		C_e	$AUC, \mu\text{g}\cdot\text{h/g}$		R_e
	脂质体组	溶液组		脂质体组	溶液组	
心脏	25.22 ± 2.33	55.26 ± 2.45	0.46	78.84 ± 6.96	99.02 ± 7.94	0.80
肝	92.47 ± 5.03	76.28 ± 7.29	1.21	414.55 ± 9.30	129.13 ± 7.80	3.21
脾	52.86 ± 7.68	78.44 ± 7.94	0.67	187.08 ± 7.36	148.67 ± 5.65	1.26
肺	33.92 ± 1.71	54.74 ± 2.42	0.62	77.17 ± 5.92	79.85 ± 4.72	0.97
肾	22.48 ± 3.74	63.02 ± 4.69	0.36	60.72 ± 3.02	76.53 ± 5.01	0.79

由图3和表4可知,吴茱萸碱制成脂质体给药后的小鼠组织分布发生了明显的变化,脂质体组的药物分布为肝>脾>肺>心脏>肾,肝的AUC为(414.55 ± 9.30) $\mu\text{g}\cdot\text{h/g}$ 。各组织中的药物浓度均在0.25 h时达到高峰,肝的 C_{max} 为(92.47 ± 5.03) $\mu\text{g/g}$,明显高于心脏、肺、肾中药物浓度;且12 h内肝中吴茱萸

碱的浓度一直高于其他组织:12 h时肝中药物浓度为10.65 $\mu\text{g/g}$,心脏中药物浓度为0.97 $\mu\text{g/g}$,脾中药物浓度为2.09 $\mu\text{g/g}$,肺中药物浓度为0.98 $\mu\text{g/g}$,肾中药物浓度为0.75 $\mu\text{g/g}$ 。

吴茱萸碱溶液在小鼠体内的分布浓度为脾>肝>肾>心脏>肺,肝的AUC为 $(129.13 \pm 7.80) \mu\text{g} \cdot \text{h/g}$ 。各组织中的药物浓度于0.083 h时达到峰值,2 h内各组织中的药物迅速代谢,12 h时肝的浓度为1.10 $\mu\text{g/g}$,心脏、肺、肾组织中已检测不到吴茱萸碱。

吴茱萸碱脂质体在小鼠肝中的 C_e 为1.21,明显大于其他组织的 C_e , $C_e > 1$ 则具有靶向性;吴茱萸碱脂质体在小鼠肝中的 R_e 为3.21,心脏、脾、肺、肾的 R_e 分别为0.80、1.26、0.97、0.79, $R_e > 1$ 则该组织有靶向性,说明吴茱萸碱脂质体肝靶向性显著。

3 讨论

预实验在考察生物样品含量测定方法的萃取溶剂时,比较了甲醇、乙腈、乙酸乙酯3种溶剂,结果乙腈萃取效果最好,可将蛋白等杂质几乎沉淀完全。

本研究表明,脂质体可以显著增加大鼠体内药物吸收量,增加药物代谢的半衰期,有利于延长药物的作用时间,有利于更多的脂质体能到达靶器官。

自制的吴茱萸碱脂质体粒径平均为126 nm,而粒径在100~200 nm的微粒系统很快会被RES的巨噬细胞吞噬从血液中清除,最终到达肝枯否氏细胞溶酶中,从而实现被动肝靶向。小鼠尾iv吴茱萸碱脂质体后,具有显著的肝靶向性,其 R_e 为3.21, C_e 为1.21,也证实了100~200 nm的微粒确实易富集于肝组织。心脏、脾、肺、肾iv脂质体后的 c_{max} 虽然低于相应溶液的 c_{max} ,但6 h后,组织中的药物浓度高于溶液组。药物在组织中的代谢速度相对较慢,可能与脂质体具有缓释作用有关。

参考文献

- [1] 刘溪.吴茱萸碱诱导人肝癌细胞HepG2胞周期阻滞机制研究[D].哈尔滨:哈尔滨商业大学,2012.

- [2] 周琳.Ezrin在肝细胞癌侵袭转移中的作用及吴茱萸碱对人肝癌细胞株HepG2 Ezrin生物学行为的影响[D].长沙:中南大学,2013.
- [3] 李立宏,蒋丽娜,石永威,等.吴茱萸碱对小鼠S180肉瘤肿瘤模型生长的抑制作用[J].河北北方学院学报:自然科学版,2011,28(1):73.
- [4] 张莹.吴茱萸碱抗肿瘤机制研究[D].沈阳:沈阳药科大学,2003.
- [5] 孙蕊,朱琰,刘玉琴.肿瘤靶向治疗药物载体的研究进展[J].药学研究,2014,33(5):249.
- [6] 张祺照.脂质体制备方法研究概况[J].亚太传统医药,2013,12(9):71.
- [7] 李学涛,赵琳,程岚.异长春花碱脂质体的制备及其在小鼠体内的组织分布[J].中国药房,2012,23(9):788.
- [8] 马海霞.西罗莫司酯化物脂质体制备工艺研究[D].重庆:西南大学,2014.
- [9] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:一部[S].2010年版.北京:中国医药科技出版社,2010:160.
- [10] 陈洪轩,牛江秀,肖衍宇,等.齐墩果酸脂质体在大鼠体内药代动力学的研究[J].中成药,2010,32(4):569.
- [11] 李海龙,孙妍,姚琳,等.正交试验优选黄芩苷血药浓度测定中大鼠血浆的处理条件[J].中国药房,2015,26(4):461.
- [12] 胡岚岚.生物样本中钩藤碱的浓度测定及动物体内药代动力学和组织分布研究[D].重庆:第三军医大学,2013.
- [13] 胡玥,王金萍,李爱国,等.洛莫司汀热敏脂质体在动物体内的药代动力学及组织分布[J].药物分析杂志,2010,30(7):1 237.

(收稿日期:2015-09-18 修回日期:2015-12-24)

(编辑:邹丽娟)

警惕注射用单磷酸阿糖腺苷严重不良反应及超适应证用药风险

本刊讯 单磷酸阿糖腺苷是一种人工合成的腺嘌呤核苷类抗病毒药,其药理作用是与病毒的脱氧核糖核酸聚合酶结合,使其活性降低而抑制DNA合成。临床用于治疗疱疹病毒感染所致的口炎、皮炎、脑炎及巨细胞病毒感染。近年来,国家药品不良反应病例报告数据库中注射用单磷酸阿糖腺苷的报告数量呈快速增长趋势,严重不良反应报告较多,超适应证用药现象比较突出,14岁以下儿童使用注射用单磷酸阿糖腺苷发生不良反应的报告约占80%。

1 不良反应报告整体情况

2004年1月1日至2015年12月31日,国家药品不良反应病例报告数据库中有关注射用单磷酸阿糖腺苷病例报告共计4 118份。注射用单磷酸阿糖腺苷不良反应主要累及系统为皮肤及其附件损害(47.14%)、全身性损害(13.91%)、胃肠损害(13.76%),不良反应报告主要涉及14岁以下的儿童,占80.47%。其中严重不良反应报告208份,占总报告数的5.05%;涉及不良反应表现402例次,主要为全身性损害(33.33%)、皮肤及其附件损害(24.38%)、免疫功能紊乱和感染(9.95%)、心血管系统损害(9.95%)等;不良反应主要表现为高热、过敏性休克、紫绀、呼吸困难、抽搐、白细胞减少等。

2 严重不良反应情况

注射用单磷酸阿糖腺苷可引起严重的过敏反应,如过敏性休克等。严重病例报告中过敏性休克、过敏样反应、呼吸困难、紫绀等严重过敏反应的病例占该药严重不良反应报告数的61.97%。注射用单磷酸阿糖腺苷还可能会引起精神障碍和神经系统损害(占11.54%),主要表现为震颤、四肢麻木、惊厥、意识障碍、幻觉、错乱等。注射用单磷酸阿糖腺苷也可能发生血液系统损害(占6.25%),主要表现为骨髓抑制、红细胞减少、白细胞减少、血小板数减少等。

3 超适应证用药情况

注射用单磷酸阿糖腺苷在我国批准的适应证为“治疗疱疹病毒感染所致的口炎、皮炎、脑炎及巨细胞病毒感染”,但在监测数据分析中发现存在严重超适应证用药的现象,约占总报告数的79.98%,如用于支气管炎和肺炎(25.50%)、呼吸道感染(23.65%)、扁桃体炎(4.52%)、手足口病(3.78%)等。单磷酸阿糖腺苷的药理作用是与病毒的DNA聚合酶结合,使其活性降低而抑制DNA合成,只对DNA病毒有效;而引起支气管炎、肺炎、手足口病等常见病毒如鼻病毒、冠状病毒、流感病毒、副流感病毒、呼吸道合胞病毒、腺病毒、埃可病毒、柯萨奇病毒等均为RNA病毒,不宜应用单磷酸阿糖腺苷治疗。