

# 黄芪多糖对人神经母细胞瘤 SH-SY5Y 细胞的增殖作用研究<sup>Δ</sup>

高晓红\*, 焦海胜, 张雪琛(兰州大学第二医院, 兰州 730030)

中图分类号 R285 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)22-3079-04  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.22.17

**摘要** 目的:研究黄芪多糖(APS)对人神经母细胞瘤 SH-SY5Y 细胞增殖的抑制作用。方法:以 0(空白对照)、25、50、100 mg/ml APS 培养细胞 6、12、24 h 后,MTT 法测定细胞活力并计算抑制率。0(空白对照)、25、50、100 mg/ml APS 培养细胞 24 h 后,Hoechst 33258 荧光染色,荧光显微镜下观察细胞核形态;流式细胞仪检测细胞周期分布与凋亡情况;Western blot 法检测细胞磷酸化丝裂原活化蛋白激酶(ERK)1/2 蛋白表达;酶联免疫吸附(ELISA)法测定细胞白细胞介素 2(IL-2)、IL-6、IL-12 含量。结果:与空白对照比较,100 mg/ml APS 培养细胞 6 h,50、100 mg/ml APS 培养细胞 12 h 与 25、50、100 mg/ml APS 培养细胞 24 h 后细胞抑制率升高。50、100 mg/ml APS 培养细胞 24 h 后,G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> 期比例升高,G<sub>2</sub>/M、S 期比例降低;IL-2、IL-6 含量增加。25、50、100 mg/ml APS 培养细胞 24 h 后细胞凋亡率升高;细胞核出现碎块状致密浓染,并有凋亡小体出现;细胞 ERK1/2 蛋白磷酸化水平降低,IL-12 含量增加。以上差异均具有统计学意义( $P < 0.01$  或  $P < 0.05$ )。结论:APS 能抑制 SH-SY5Y 细胞增殖,阻滞细胞周期进程,诱导细胞凋亡,其机制可能与降低 ERK 蛋白磷酸化水平和升高细胞因子水平有关。

**关键词** 黄芪多糖;人神经母细胞瘤 SH-SY5Y 细胞;细胞周期;磷酸化丝裂原活化蛋白激酶 1/2;细胞因子

## Study on the Effect of Astragalus Polysaccharide on the Proliferation of Human Neuroblastoma SH-SY5Y Cells

GAO Xiao-hong, JIAO Hai-sheng, ZHANG Xue-chen (Lanzhou University Second Hospital, Lanzhou 730030, China)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE:** To investigate the inhibitory effect of astragalus polysaccharide (APS) on the proliferation of human neuroblastoma SH-SY5Y cells. **METHODS:** After the cells were cultured with 0 (blank control), 25, 50 and 100 mg/ml APS for 6, 12 and 24 h, MTT method was used to determine cell viability and calculate inhibition rate. Following cell cultured with 0 (blank control), 25, 50 and 100 mg/ml APS for 24 h, Hoechst 33258 fluorescent staining was performed, and then cell nucleus morphology was observed under the fluorescence microscope; flow cytometer was used to detect the distribution of cell cycles and apoptosis; western blot was employed to determine the expression of extracellular regulated protein kinases (ERK) 1/2 protein in cells. Enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) was conducted to determine the contents of interleukin 2 (IL-2), IL-6 and IL-12 in the cells. **RESULTS:** Compared to the blank control, those cultured with 100 mg/ml APS for 6 h, 50 and 100 mg/ml APS for 12 h and 25, 50 and 100 mg/ml APS for 24 h demonstrated higher inhibition rate. After the cells were cultured with 50 and 100 mg/ml APS for 24 h, those in G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> phase increased and those in G<sub>2</sub>/M and S phases decreased, and the contents of IL-2 and IL-6 increased. After cells were cultured with 25, 50 and 100 mg/ml APS for 24 h, the apoptosis rate was higher, densely hyperchromatic fragments in cell nuclei and apoptotic bodies appeared, the phosphorylation level of ERK1/2 protein in the cells was lower, and the content of IL-12 was higher. There was statistically significance ( $P < 0.01$  or  $P < 0.05$ ). **CONCLUSIONS:** APS can inhibit the proliferation of SH-SY5Y cells by arresting cell cycle and inducing cell apoptosis through a mechanism which may be correlated to the decrease in the phosphorylation of ERK1/2 and increase in cytokine.

**KEYWORDS** Astragalus polysaccharide; Human neuroblastoma SH-SY5Y cell; Cell cycle; Extracellular regulated protein kinases 1/2; Cytokine

- J Ethnopharmacol*, 2010, 128(2):438.
- [10] Shen ZB, Yin YQ, Tang CP, *et al.* Pharmacodynamic screening and simulation study of anti-hypoxia active fraction of Xiangdan injection[J]. *J Ethnopharmacol*, 2010, 127(1):103.
- [11] Suntres ZE, Shek PN. Treatment of LPS-induced tissue injury: role of liposomal antioxidants[J]. *Shock*, 1996, 6(1):57.
- [12] 海乐, 周其全, 贺斌峰, 等. 七叶皂苷钠对大鼠实验性高原肺水肿的干预作用观察[J]. *解放军医学杂志*, 2011, 36(12):1291.
- [13] Segal B, Rhodus NL, Patel K. Tumor necrosis factor (TNF) inhibitor therapy for rheumatoid arthritis[J]. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radio Endod*, 2008, 106(6):778.
- [14] 向红, 王雅莉, 邱桐. 红芪水提物对急性肺损伤模型大鼠的保护作用[J]. *中国药房*, 2014, 25(15):1352.
- [15] Sun J, Zhao Y, Hu J. Curcumin inhibits imiquimod-induced psoriasis-like inflammation by inhibiting IL-1 $\beta$  and IL-6 production in mice[J]. *PLoS One*, 2013, 8(6):e67078.
- $\Delta$  基金项目:甘肃省兰州市科技局重大创新项目(No.041242)  
\* 副主任药师。研究方向:中药药理学。E-mail:gxhong0616@163.com (收稿日期:2015-01-03 修回日期:2015-03-17) (编辑:张 静)

黄芪多糖(Astragalus polysaccharide, APS)是从黄芪根中提取的重要活性成分之一,具有降低血糖、抗病毒、延缓衰老、调节机体免疫功能等多种药理学作用<sup>[1-2]</sup>,尤其是近年来发现其具有显著的抗肿瘤作用<sup>[3]</sup>,但其抗肿瘤机制目前尚不明确。研究显示,中药多糖通常通过干预细胞外调节蛋白激酶(Extracellular regulated protein kinases, ERK)和/或多种细胞因子[白细胞介素2(IL-2)、IL-6、IL-12]的表达而广泛参与肿瘤细胞的增殖及凋亡的调控过程<sup>[4]</sup>,并已成为中药抗肿瘤研究的热点。本研究拟通过观察APS对人神经母细胞瘤SH-SY5Y细胞增殖和凋亡的影响,对其作用机制进行分析,以期探讨治疗人神经母细胞瘤新思路提供试验基础。

## 1 材料

### 1.1 仪器

80i型荧光显微镜(日本Nikon公司);EPICS XL型流式细胞仪(美国Beckman公司);ELx800型酶标仪(美国Bio-Tek公司)。

### 1.2 药品与试剂

注射用APS(天津赛诺制药有限公司,批号:220040086,规格:250 mg/支);DMEM/F12(1:1)培养基、胎牛血清(美国Gibco公司);细胞凋亡荧光Hoechst 33258检测盒、RIPA裂解液(含蛋白酶及磷酸酶抑制剂)、青霉素(10万u/L)、链霉素(100 mg/L)、IL-2酶联免疫吸附(ELISA)试剂盒、IL-6 ELISA试剂盒、IL-12 ELISA试剂盒均购自碧云天生物技术有限公司;流式细胞检测试剂盒(南京凯基生物科技有限公司);p-ERK1/2兔抗人单克隆抗体、 $\beta$ -actin(美国Santa Cruz公司)。

### 1.3 细胞

SH-SY5Y细胞购自美国标准生物制品收藏中心(ATCC)。

## 2 方法

### 2.1 细胞的培养

以含10%胎牛血清、10万u/L青霉素和100 mg/L链霉素的DMEM/F12(1:1)培养基,于37℃、5%CO<sub>2</sub>培养箱中常规传代培养SH-SY5Y细胞。

### 2.2 细胞抑制率测定

取对数生长期SH-SY5Y细胞,制成细胞悬液,以40 000 ml<sup>-1</sup>细胞密度接种于96孔板[边缘孔用无菌磷酸盐缓冲液(PBS)填充],于5%CO<sub>2</sub>、37℃孵育。当细胞融合至80%~90%时以血清饥饿培养5 h,以含25、50、100 mg/ml APS<sup>[5]</sup>的无血清培养基继续培养细胞6、12、24 h后,每孔加入0.5%MTT溶液20  $\mu$ l,继续培养4 h。终止培养,小心吸去孔内培养液,每孔加入150  $\mu$ l二甲亚砜(DMSO),置于摇床上低速振荡10 min,使结晶物充分溶解。以酶标仪在490 nm波长处测定光密度(OD),计算药物抑制率[(空白对照OD-用药OD)/空白对照OD $\times$ 100%]及半数抑制浓度(IC<sub>50</sub>)。空白对照以新鲜无血清培养基替换,每一质量浓度设置6个复孔。

### 2.3 细胞核形态观察

取对数生长期SH-SY5Y细胞以2 $\times$ 10<sup>5</sup>个/孔接种于细胞培养瓶中,于37℃、5%CO<sub>2</sub>条件下培养,待细胞融合80%~90%时以血清饥饿培养5 h,以含0(空白对照)、25、50、100 mg/ml APS<sup>[5]</sup>的无血清培养基培养细胞,继续培养24 h。收集细胞,制成细胞涂片,根据Hoechst 33258试剂盒说明书进行操作,室温下染色15 min,吸除染色液,PBS洗涤2~3次,荧光显微镜下观察细胞核形态,采集图像。所有试验均重复3次,每次设3个平行样本。空白对照以新鲜无血清培养基替换。

### 2.4 细胞周期分布和凋亡情况测定

细胞接种处理与药物质量浓度同“2.3”项下方法。用4℃预冷PBS洗细胞2次,收集细胞,根据细胞周期与细胞凋亡检测试剂盒说明书步骤进行操作,采用流式细胞仪检测细胞周期分布和凋亡情况。空白对照以新鲜无血清培养基替换,每一质量浓度设3个复孔。

### 2.5 细胞中ERK1/2蛋白磷酸化水平测定

Western blot法测定细胞中蛋白表达。细胞接种处理与药物质量浓度同“2.3”项下方法。收集细胞,加入适量RIPA裂解液(每100  $\mu$ l RIPA中含4  $\mu$ l蛋白酶抑制剂、10  $\mu$ l磷酸酶抑制剂)冰上裂解30 min,4℃下、12 000 r/min离心20 min,取上清液,二喹啉甲酸(BCA)法测定总蛋白含量,试验时调整上样量为30~40  $\mu$ g。加入一抗(兔抗人p-ERK1/2抗体1:500稀释),4℃过夜后,加入二抗(1:1 000稀释,辣根过氧化物酶标记)室温孵育2 h,电化学发光法(ECL)曝光液显色。应用Image pro plus V7.0软件分析条带的积分光密度以评定细胞中ERK1/2蛋白磷酸化水平。

### 2.6 细胞中IL-2、IL-6、IL-12含量测定

取对数生长期SH-SY5Y细胞,制成细胞悬液,以3 $\times$ 10<sup>5</sup> ml<sup>-1</sup>细胞密度接种于96孔板(边缘孔用无菌PBS填充),于5%CO<sub>2</sub>、37℃孵育。当细胞融合至80%~90%时以血清饥饿培养5 h,以含25、50、100 mg/ml APS<sup>[5]</sup>的无血清培养基继续培养细胞24 h。采用反复冻融法,破坏细胞并释放出细胞内成分。室温下,以离心半径为7.5 cm、2 000~3 000 r/min离心15 min。取上清液,按ELISA试剂盒说明书要求进行操作,以酶标仪在490 nm波长处测各孔OD,并按标准曲线方程计算出IL-2、IL-6、IL-12含量。

### 2.7 统计学方法

采用SPSS 15.0软件处理试验数据。各组数据均为计量资料,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用LSD检验进行分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 3 结果

### 3.1 细胞抑制率测定结果

与空白对照比较,100 mg/ml APS培养细胞6 h,50、100 mg/ml APS培养细胞12 h与25、50、100 mg/ml APS培养细胞24 h后抑制率升高,差异有统计学意义( $P < 0.01$ 或 $P < 0.05$ ),且呈明显的时间和浓度依赖性。细胞抑制率测定结果见表1。

表1 各组细胞抑制率测定结果( $\bar{x} \pm s, n=6$ )

Tab 1 Determination results of cell inhibition rates of cells of all groups( $\bar{x} \pm s, n=6$ )

质量浓度,mg/ml	抑制率,%		
	6 h	12 h	24 h
0(空白对照)	0	0	0
25	18.41 $\pm$ 3.04	28.79 $\pm$ 10.02	41.47 $\pm$ 9.19*
50	26.81 $\pm$ 6.84	35.36 $\pm$ 7.62*	50.46 $\pm$ 12.63**
100	37.61 $\pm$ 8.79*	50.68 $\pm$ 11.87*	65.25 $\pm$ 10.48**

注:与空白对照比较,\* $P < 0.05$ ,\*\* $P < 0.01$

Note: vs. blank control,\* $P < 0.05$ ,\*\* $P < 0.01$

### 3.2 细胞核形态观察结果

荧光显微镜下可以看到空白对照细胞核形态均一完整,有微弱蓝色荧光。25、50、100 mg/ml APS培养细胞24 h后,细胞核则出现碎块状致密浓染,并有凋亡小体的出现;随着APS质量浓度的增加,凋亡小体增加,即细胞凋亡愈加明显。细胞核形态观察结果见图1。

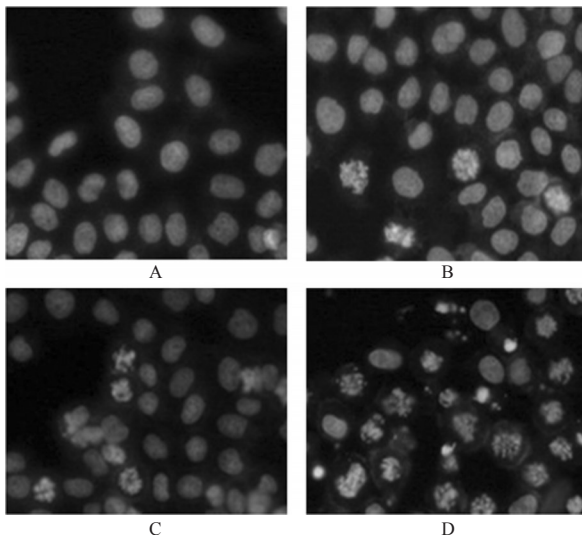


图1 各组细胞核形态观察结果( $\times 200$ )

A.空白对照;B. APS 25 mg/ml;C. APS 50 mg/ml;D. APS 100 mg/ml

Fig 1 The observation results of cell nucleus morphology of cells of all groups ( $\times 200$ )

A. blank control; B. APS 25 mg/ml; C. APS 50 mg/ml; D. APS 100 mg/ml

### 3.3 细胞周期分布和凋亡情况测定结果

与空白对照比较,50、100 mg/ml APS 培养细胞 24 h 后 G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> 期比例升高, G<sub>2</sub>/M、S 期比例降低;25、50、100 mg/ml APS 培养细胞 24 h 后凋亡率升高, 差异有统计学意义 ( $P < 0.01$  或  $P < 0.05$ )。细胞周期分布和凋亡率测定结果见表 2。

表2 各组细胞周期分布和凋亡率测定结果( $\bar{x} \pm s, n=3$ )

Tab 2 Determination results of cell cycle distribution and apoptosis rate of cells of all groups ( $\bar{x} \pm s, n=3$ )

质量浓度, mg/ml	细胞周期分布, %			凋亡率, %
	G <sub>0</sub> /G <sub>1</sub>	S	G <sub>2</sub> /M	
0(空白对照)	49.02 ± 2.35	13.62 ± 1.26	15.20 ± 1.08	5.62 ± 0.91
25	55.12 ± 2.22	12.57 ± 0.99	16.04 ± 1.27	15.38 ± 3.45*
50	65.38 ± 1.25*	11.37 ± 2.36*	14.41 ± 2.26**	32.56 ± 4.21**
100	72.64 ± 2.31*	10.64 ± 1.38*	12.29 ± 1.35**	67.88 ± 3.68**

注:与空白对照比较, \* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$

Note: vs. blank control, \* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$

### 3.4 细胞中 ERK1/2 蛋白磷酸化水平测定结果

与空白对照比较,25、50、100 mg/ml APS 培养细胞 24 h 后, 细胞中 ERK1/2 蛋白磷酸化水平下降, 差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ ), 并呈质量浓度依赖性。细胞中 p-ERK1/2 蛋白表达测定结果见图 2、表 3。

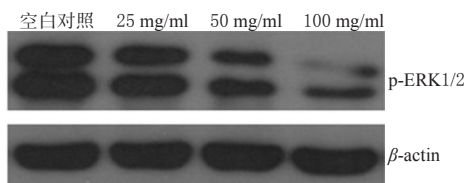


图2 各组细胞中 ERK1/2 蛋白电泳结果

Fig 2 Electrophoresis results of the expression of ERK1/2 protein of cells of all groups

### 3.5 细胞中 IL-2、IL-6、IL-12 含量测定结果

与空白对照比较,50、100 mg/ml APS 培养细胞 24 h 后, 细

胞中 IL-2、IL-6、IL-12 含量增加;25 mg/ml APS 培养细胞 24 h 后, 细胞中 IL-12 含量增加, 差异有统计学意义 ( $P < 0.01$  或  $P < 0.05$ )。细胞中 IL-2、IL-6、IL-12 含量测定结果见表 4。

表3 各组细胞 p-ERK1/2 蛋白表达测定结果( $\bar{x} \pm s, n=3$ )

Tab 3 Determination results of the expression of ERK1/2 protein of cells of all groups ( $\bar{x} \pm s, n=3$ )

质量浓度, mg/ml	p-ERK1/2 / $\beta$ -actin
0(空白对照)	9.75 ± 2.21
25	7.63 ± 1.43*
50	3.98 ± 1.07**
100	1.05 ± 0.45**

注:与空白对照比较, \* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$

Note: vs. blank control, \* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$

表4 各组细胞中 IL-2、IL-6、IL-12 含量测定结果( $\bar{x} \pm s, n=3$ )

Tab 4 Determination results of the contents of IL-2, IL-6 and IL-12 in the cells of all groups ( $\bar{x} \pm s, n=3$ )

质量浓度, mg/ml	细胞因子含量, pg/ml		
	IL-2	IL-6	IL-12
0(空白对照)	13.98 ± 2.01	19.11 ± 2.30	10.77 ± 1.98
25	15.64 ± 1.29	22.62 ± 2.88	15.62 ± 2.10*
50	20.38 ± 2.25*	35.67 ± 4.60*	25.39 ± 3.11**
100	31.26 ± 3.37**	49.64 ± 7.20*	45.69 ± 5.70**

注:与空白对照比较, \* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$

Note: vs. blank control, \* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$

## 4 讨论

大量证据表明,细胞凋亡与肿瘤的发生、发展及预后密切相关<sup>[6]</sup>。APS 能够诱导多种肿瘤细胞的凋亡<sup>[2-4,7]</sup>。在本研究中,采用 Hoechst 33258 荧光染色后,显微镜下观察到 100 mg/ml APS 能够诱导细胞凋亡,视野中看到细胞核明亮的蓝色荧光,细胞核碎裂,出现大量的凋亡小体;同时流式细胞术测定结果显示,此质量浓度下细胞的凋亡率可达到 (67.88 ± 3.68)%, 最低质量浓度的 APS (25 mg/ml) 作用后细胞凋亡率为 (15.38 ± 3.45)%。50~100 mg/ml 的 APS 作用 24 h 后,流式细胞术检测细胞周期的分布,发现 G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> 期细胞所占比例增加, G<sub>2</sub>/M、S 期细胞比例降低,提示黄芪多糖抑制 SH-SY5Y 细胞增殖的原因可能是阻滞细胞由 G<sub>1</sub> 期进入 S 期,延缓肿瘤细胞周期进程,从而达到抑制肿瘤细胞增殖的目的。

在肿瘤细胞的增殖、分化及凋亡的调控过程中,ERK 发挥着重要的作用,磷酸化激活的 ERK1/2 由胞质转位到核内,进而介导一系列信号转导,参与细胞增殖与分化、形态维持、细胞骨架的构建、细胞凋亡等多种生物学反应<sup>[8-9]</sup>。本研究发现,不同质量浓度的 APS 作用 24 h 后,SH-SY5Y 细胞中 ERK 蛋白磷酸化水平下降,表明 APS 可能是通过信号通路抑制细胞增殖而发挥抗肿瘤作用的。

众所周知,机体内细胞因子形成了十分复杂的细胞因子调节网络,参与免疫反应,直接或间接调节细胞增殖、分化、迁移、凋亡等以及血管生成、损伤组织修复等多种功能。细胞因子在肿瘤的发生、发展过程中发挥着重要作用<sup>[10-12]</sup>,目前 IL-2、IL-6、IL-12 已成为肿瘤免疫治疗的关键分子。近年来,大量研究提示 APS 的抗肿瘤作用与其调节机体免疫功能有关,如肖顺汉等<sup>[5]</sup>认为 APS 能够提高荷瘤小鼠脾指数、胸腺指数及血清中细胞因子 IL-2、IL-6、IL-12、TNF- $\alpha$  的水平。此外,APS 能够促进抗体的形成,刺激自然杀伤(NK)细胞增殖,增加巨噬细胞

的数量等<sup>[6,13]</sup>。本研究发现,50~100 mg/ml的APS能够升高细胞中IL-2、IL-6、IL-12水平,表明APS能够在直接抑制SH-SY5Y细胞增殖的基础上增加细胞内IL-2等细胞因子的水平,通过调节免疫功能从而发挥抗肿瘤作用。

综上,APS能抑制SH-SY5Y细胞增殖,阻滞细胞周期进程,诱导细胞凋亡,其机制可能与降低ERK蛋白磷酸化水平和升高细胞因子水平有关。

## 参考文献

- [1] 何文涓,袁志坚,何晓升.黄芪多糖的药理作用研究进展[J].中国生化药物杂志,2012,33(5):692.
- [2] 梁丽娟,屠鹏飞,赵奎君.黄芪多糖的药理作用研究进展[J].中国药房,2010,21(43):4113.
- [3] 田庆镗,李焕德.黄芪多糖抗肿瘤作用研究进展[J].中医药导报,2012,17(12):86.
- [4] 陈艳.中药多糖抗肿瘤机制研究进展[J].药学与临床研究,2010,18(2):123.
- [5] 肖顺汉,任美萍,刘明华,等.黄芪多糖对荷瘤小鼠IL-2、IL-6、IL-12和TNF- $\alpha$ 水平的影响[J].四川生理科学杂志,2009,31(1):7.
- [6] Wong RS. Apoptosis in cancer: from pathogenesis to treatment[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2011, 30(1):87.
- [7] 黄惠风,钱建业,谢少茹.黄芪多糖对人胃癌细胞MKN45诱导凋亡和细胞周期的影响[J].实用临床医药杂志,2010,14(10):17.

- [8] De Luca A, Maiello MR, D' Alessio A, et al. The RAS/RAF/MEK/ERK and the PI3K/AKT signalling pathways: role in cancer pathogenesis and implications for therapeutic approaches[J]. *Expert Opin Ther Tar*, 2012, 16(S2): S17.
- [9] Steelman LS, Chappell WH, Abrams SL, et al. Roles of the Raf/MEK/ERK and PI3K/PTEN/Akt/mTOR pathways in controlling growth and sensitivity to therapy - implications for cancer and aging[J]. *Aging: Albany NY*, 2011, 3(3):192.
- [10] Schetter AJ, Heegaard NHH, Harris CC. Inflammation and cancer: interweaving microRNA, free radical, cytokine and p53 pathways[J]. *Carcinogenesis*, 2010, 31(1): 37.
- [11] Korkaya H, Liu S, Wicha MS. Regulation of cancer stem cells by cytokine networks: attacking cancer's inflammatory roots[J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17(19):6125.
- [12] Guo Y, Xu F, Lu TJ, et al. Interleukin-6 signaling pathway in targeted therapy for cancer[J]. *Cancer Treat Rev*, 2012, 38(7):904.
- [13] 李飞飞,沈建平,庄海峰.黄芪多糖对免疫作用的研究进展[J].医学综述,2012,18(8):1227.

(收稿日期:2015-04-10 修回日期:2015-06-09)

(编辑:张静)

## 关注感冒清片(胶囊)致血尿等不良反应风险

**本刊讯** 感冒清片(胶囊)为中西药复方制剂,由对乙酰氨基酚、马来酸氯苯那敏、盐酸吗啡瓜3种化药成分及南板蓝根、大青叶、金盏银盘、岗梅、山芝麻、穿心莲叶6味中药组方而成。功能主治为:疏风解表,清热解毒,用于风热感冒、发烧、头痛、鼻塞流涕、喷嚏、咽喉肿痛、全身酸痛等症。

2004年1月1日—12月31日,国家药品不良反应监测系统数据库共收到感冒清片(胶囊)致血尿不良反应报告98例,占总报告数的3.6%。

(1)血尿不良反应特点:①一般症状较轻,停药后痊愈或好转;②涉及片剂的血尿报告占总报告数的比例(10.1%)大于胶囊剂(1.3%),原因可能在于片剂起始剂量较胶囊剂高50%。

典型病例1:患者男,44岁,因患感冒服用感冒清片,4片, tid。连续用药3 d后患者出现肉眼血尿及尿频、尿痛等尿路刺激征,即入院就诊。查尿常规,镜检见红细胞满视野。嘱立即停用感冒清片,给予对症治疗后,患者血尿及尿路刺激征缓解,好转出院。

(2)严重不良反应特点:感冒清片(胶囊)为中西药复方制剂,在临床应用过程中,常与含有相同成分或功效类似的药品联合使用,造成组方成分超剂量使用或引起毒性协同作用,可能导致严重不良反应风险增加。国家药品不良反应监测系统数据库数据分析显示,合并用药的不良反应中严重病例所占比例(11.9%)大于单独用药(2.0%)。

典型病例2:患者男,18岁,因“会阴部及口唇皮肤黏膜损伤”就诊。患者因“感冒”自行服用多种药物:感冒清片、维C银翘片、扑尔敏片、麻杏止咳糖浆、清火栀麦片等。服药1周后会阴部感瘙痒,局部出现红斑及大小不等水疱、溃烂伴渗液;其

后口唇处亦出现局部肿胀、水疱、糜烂,伴局部疼痛,入院就诊。问诊:患者自发病以来,无畏寒发热,无胸闷气促,二便、睡眠良好;查体:体温36.8℃,心率84次/min,呼吸20次/min,血压120/80 mmHg。考虑药物过敏所致,给予维生素C、葡萄糖酸钙、酮替芬、皿治林抗过敏治疗。患者好转出院。

典型病例3:患者男,65岁,因“斜颈伴肩部肌肉痉挛”就诊。患者因“感冒”自行服用感冒灵冲剂(颗粒)及感冒清片,次晨自感颈部不适,头颈歪斜,肩部肌肉痉挛,遂就诊。经问诊,患者发病前同时服用感冒灵冲剂及感冒清片,考虑为药物所致,门诊给予停药、盐酸苯海索口服治疗。2日后患者症状消失,痊愈。

分析:典型病例2患者同时服用感冒清片(含马来酸氯苯那敏、对乙酰氨基酚、穿心莲叶)、维C银翘片(含马来酸氯苯那敏、对乙酰氨基酚)、扑尔敏片(含马来酸氯苯那敏)、清火栀麦片(含穿心莲);典型病例3患者同时服用感冒灵冲剂及感冒清片(组方中均含中药金盏银盘、岗梅及化药成分对乙酰氨基酚、马来酸氯苯那敏)。患者合并使用多种含有相同成分或功效类似的药品,造成组方成分超剂量使用或引起毒性协同作用。

(3)相关建议:①广大医务人员及患者在使用感冒清片(胶囊)前,应仔细阅读药品说明书,注意其血尿不良反应风险,并尽量避免与含有对乙酰氨基酚、马来酸氯苯那敏、盐酸吗啡瓜等成分的药品联合使用。②相关生产企业应尽快完善药品说明书的安全性信息,增加或修订警示语、不良反应、注意事项、禁忌、特殊人群用药及药物相互作用等内容;同时应加强药品不良反应监测和临床合理用药的宣传,采取有效措施,降低用药风险。