

# 苦参碱对人膀胱癌BIU-87细胞增殖的抑制作用及其机制研究<sup>△</sup>

姚莉\*, 武兴斌, 秦龙(兰州大学第二医院药学部, 兰州 730030)

中图分类号 R285 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)16-2177-04  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.16.05

**摘要** 目的:研究苦参碱对人膀胱癌BIU-87细胞增殖的抑制作用及其机制。方法:以0(阴性对照)、0.5、1.0、2.0、4.0 mg/ml苦参碱分别作用于人膀胱癌BIU-87细胞24、48、72 h后,MTT法检测细胞活性并计算细胞增殖抑制率;以0(阴性对照)、0.5、1.0、2.0、4.0 mg/ml苦参碱作用于细胞48 h后,流式细胞术检测细胞周期和凋亡率,Western blot法检测细胞中生存素、天冬氨酸半胱氨酸蛋白酶(Caspase)-3及Caspase-7蛋白的表达。结果:与阴性对照比较,1.0~4.0 mg/ml苦参碱作用24、48、72 h后均对BIU-87细胞增殖有显著的抑制作用( $P<0.05$ 或 $P<0.01$ ),增殖抑制率呈浓度和时间依赖性升高;作用48 h后, $G_0/G_1$ 期细胞比例升高,S期及 $G_2/M$ 期细胞比例降低、凋亡率升高( $P<0.05$ 或 $P<0.01$ )。0.5~4.0 mg/ml苦参碱作用48 h后,细胞中生存素蛋白表达减弱、Caspase-3及Caspase-7蛋白表达增强( $P<0.05$ 或 $P<0.01$ )。结论:苦参碱可抑制人膀胱癌BIU-87细胞的增殖、阻滞细胞周期、诱导细胞凋亡,其机制可能与调控细胞中生存素及Caspase-3、Caspase-7的表达有关。

**关键词** 苦参碱;人膀胱癌BIU-87细胞;增殖;凋亡

## Study on the Inhibitory Effects of Matrine on the Proliferation of Human Bladder Cancer BIU-87 Cells and Its Mechanism

YAO Li, WU Xingbin, QIN Long (Dept. of Pharmacy, Lanzhou University Second Hospital, Lanzhou 730030, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To investigate inhibitory effects of matrine on the proliferation of human bladder cancer BIU-87 cells and its mechanism. METHODS: The cell viability was detected by MTT assay and inhibitory rate of cell proliferation was calculated after human bladder cancer BIU-87 cells were treated with 0 (negative control), 0.5, 1.0, 2.0 and 4.0 mg/ml matrine for 24, 48 and 72 h, respectively. After treated with 0 (negative control), 0.5, 1.0, 2.0 and 4.0 mg/ml matrine for 48 h, the cell cycle and apoptotic rate were detected by flow cytometry; the expression of Survivin, Caspase-3 and Caspase-7 protein were detected by Western blot assay. RESULTS: Compared with negative control, the proliferation of BIU-87 cells were significantly inhibited after incubated with 1.0-4.0 mg/ml matrine for 24, 48 and 72 h ( $P<0.05$  or  $P<0.01$ ), and inhibitory rate of cell proliferation increased in concentration and time-dependant manner; after treated for 48 h, the percentage of  $G_0/G_1$  phase cells and apoptotic rate increased, while the percentage of cells at S phase and  $G_2/M$  phase were decreased ( $P<0.05$  or  $P<0.01$ ); the expression of Caspase-3 and Caspase-7 protein increased, while the expression of survivin protein decreased after incubated with 0.5-4.0 mg/ml matrine for 48 h. CONCLUSIONS: Matrine can inhibit the proliferation of human bladder cancer BIU-87 cells, block the cell cycle and induce apoptosis; its mechanism may be related to the expression regulation of Survivin, Caspase-3 and Caspase-7.

**KEYWORDS** Matrine; Human bladder cancer BIU-87 cells; Proliferation; Apoptosis

膀胱癌是泌尿系统最常见的恶性肿瘤之一,发病率居我国泌尿生殖系肿瘤的首位,其复发率是所有恶性肿瘤中最高的<sup>[1]</sup>。临床多采用经尿道膀胱肿瘤电切术进行治疗,术后用膀胱灌注化疗预防复发。但目前临床常用的膀胱灌注药物具有不同程度的毒副作用<sup>[2]</sup>,严重影响了患者的生活质量。

苦参碱是传统中药苦参的最主要活性成分之一,具有抑制肿瘤细胞增殖、诱导肿瘤细胞凋亡等作用。据相关文献报道,复方苦参注射液能通过增加膀胱癌患者血液中淋巴细胞CD4<sup>+</sup>细胞数量提高机体免疫机能,改善患者预后<sup>[3]</sup>;用复方苦

参注射液治疗75例中晚期肿瘤患者也取得了一定的临床效果<sup>[4]</sup>。体内外实验表明,苦参碱有抑制多种肿瘤细胞增殖、诱导肿瘤细胞凋亡、阻滞肿瘤细胞周期、抑制肿瘤转移的作用<sup>[5-7]</sup>。但是,目前关于苦参碱对膀胱癌抑制作用的研究较少,其分子机制尚不清楚。故本研究以不同质量浓度的苦参碱作用于人膀胱癌BIU-87细胞,观察苦参碱对细胞增殖、凋亡的影响,并探讨其可能的作用机制,以期苦参碱临床应用于膀胱癌的治疗提供实验依据。

### 1 材料

#### 1.1 仪器

IX51 荧光显微镜(日本Olympus公司);ST-360酶标仪(中

<sup>△</sup>基金项目:中央高校基本科研业务费专项资金项目(No.lzujby-ky-2013-216)

\*副主任药师。研究方向:药理学。电话:0931-8942581。E-mail: ldeyyl@163.com

本栏目协办

北京安妮福克斯信息咨询有限公司

地址:北京市东城区建国门内大街7号光华长安大厦1座301  
电话:400008137 邮编:100005

国 Motic 公司); FACS Calibur 流式细胞仪(美国 BD 公司); Z-323 高速低温离心机(德国 Hermle 公司)。

## 1.2 药品与试剂

苦参碱(西安瑞林生物科技有限公司,批号:141121-1,纯度:98%); MTT、二甲基亚砜(DMSO)(美国 Sigma 公司); RPMI 1640 培养液、胎牛血清(FBS)(美国 Gibco 公司); 蛋白提取试剂盒、细胞周期与细胞凋亡检测试剂盒(上海碧云天生物科技有限公司,批号:P0027、C1052); 辣根过氧化物酶标记的羊抗鼠抗体、内参 $\beta$ -actin 和鼠抗人生存素、天冬氨酸半胱氨酸蛋白酶 3(Caspase-3)、Caspase-7 单克隆抗体(美国 Santa Cruz 公司)。

## 1.3 细胞

人膀胱癌 BIU-87 细胞购自中国科学院上海细胞库,接种于含 10% FBS、10 万 u/L 青霉素、100 mg/L 链霉素的 RPMI 1640 培养液中,于 37 °C、5% CO<sub>2</sub> 条件下培养。按常规方法消化、传代,取对数期细胞进行试验。

## 2 方法

### 2.1 MTT 法测定细胞增殖抑制率

取对数生长期的 BIU-87 细胞,0.25% 胰酶消化制成细胞悬液,调节细胞悬液浓度,以 5 000 个细胞/孔(200 ml)将细胞接种于 96 孔板中,将试验分为阴性对照组(苦参碱 0 mg/ml)和试验组(苦参碱不同质量浓度处理)。将各组细胞于 37 °C、5% CO<sub>2</sub> 条件下培养 24 h,待细胞贴壁后弃去旧培养液。试验组细胞分别给予含 0.5、1.0、2.0、4.0 mg/ml 苦参碱的新鲜培养液,阴性对照组细胞给予相同体积的新鲜空白培养液,继续培养 24、48、72 h。培养结束后,每孔加入 0.5% MTT 溶液 20  $\mu$ l,继续培养 4 h,弃上清,加入 DMSO(150  $\mu$ l/孔)终止反应。在酶标仪 490 nm 波长处测量各孔的光密度(OD<sub>490</sub>)值,计算细胞增殖抑制率:细胞增殖抑制率(%)=(1-试验组 OD<sub>490</sub>值/阴性对照组 OD<sub>490</sub>值) $\times$ 100%。试验重复 3 次,药物浓度设置参考文献[8-9]。

### 2.2 流式细胞术检测细胞周期和细胞凋亡率

按“2.1”项下方法制备细胞悬液后,以 5 000 个细胞/孔(200 ml)将细胞接种于 12 孔培养板中,在 37 °C、5% CO<sub>2</sub> 条件下培养 24 h,弃上清液,试验组分别给予含 0.5、1.0、2.0、4.0 mg/ml 苦参碱的新鲜培养液,阴性对照组给予空白新鲜培养液,继续培养 48 h。每组设置 3 个复孔。以离心半径为 6.5 cm、15 000 r/min 离心 5 min,收集细胞沉淀,用 4 °C 预冷的磷酸盐缓冲液(PBS)洗细胞 2 次。用 1 ml 70% 冰乙醇固定细胞,4 °C 过夜,每组细胞样品中加入现配的碘化丙啶(PI)染液 0.5 ml,重悬细胞沉淀,37 °C 避光温浴 30 min,流式细胞仪检测。以上试验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。

### 2.3 Western blot 法检测细胞中生存素、Caspase-3、Caspase-7 蛋白的表达

取对数生长期的 BIU-87 细胞按“2.1”项下方法制备成细胞悬液后,以 5 000 个细胞/孔(200 ml)将细胞接种于 6 孔板中,分别以 0.5、1.0、2.0、4.0 mg/ml 苦参碱作用 48 h,弃上清液,4 °C 预冷 PBS 冲洗 3 次,加入适量细胞裂解液(含蛋白酶抑制剂及磷酸酶抑制剂)冰上裂解 30 min 左右,4 °C 下离心 25 min(离心半径为 6.5 cm,15 000 r/min)。取上清,二喹啉甲酸(BCA)法对样品中总蛋白定量。上样量为 40  $\mu$ g,加入上样缓冲液煮沸使蛋白变性,10% 十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳

(SDS-PAGE)分离蛋白,电转移至聚偏二氟乙烯(PVDF)膜,加入一抗(生存素、Caspase-3 和 Caspase-7 抗体,稀释比例为 1:1 000)4 °C 过夜后,加入二抗(辣根过氧化物酶标记的羊抗鼠抗体,稀释比例为 1:1 000),35 °C 孵育 2 h,增强化学发光法(ECL)显色。应用 Image-Pro Plus 7.0 软件分析条带的积分光密度值,以目的蛋白与内参 $\beta$ -actin 积分光密度值的比值表示目的蛋白的相对表达水平。每个浓度重复 3 次。

## 2.4 统计学方法

所有数据用 SPSS 16.0 统计软件进行分析。试验结果以  $\bar{x} \pm s$  表示,“2.1”项下结果采用双因素方差分析,其余所有数据均采用单因素方差分析及 LSD-*t* 检验进行组间多重比较。 $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

## 3 结果

### 3.1 细胞增殖抑制率测定结果

与阴性对照比较,0.5 mg/ml 苦参碱培养细胞 24、48 h 后,细胞增殖抑制率有所升高,但差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),培养细胞 72 h 后细胞增殖抑制率显著升高( $P < 0.05$ );1.0、2.0、4.0 mg/ml 苦参碱培养细胞 24、48、72 h 后,细胞增殖抑制率均显著升高( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ )。结果提示,苦参碱对 BIU-87 细胞增殖有抑制作用,并呈时间和浓度依赖性,但是浓度和时间之间没有交互作用( $P > 0.05$ )。不同质量浓度苦参碱作用不同时间后细胞增殖抑制率测定结果见表 1。

表 1 不同质量浓度苦参碱作用不同时间后细胞增殖抑制率测定结果( $\bar{x} \pm s, n=3, \%$ )

Tab 1 Inhibitory rate of the proliferation of cells after treated with different concentrations of matrine for different time( $\bar{x} \pm s, n=3, \%$ )

苦参碱质量浓度,mg/ml	24 h	48 h	72 h
0(阴性对照)	0	0	0
0.5	14.83 $\pm$ 1.28	20.61 $\pm$ 1.97	28.43 $\pm$ 2.01*
1.0	29.64 $\pm$ 2.62*	37.55 $\pm$ 3.45*	45.68 $\pm$ 3.58**
2.0	43.62 $\pm$ 4.21*	50.97 $\pm$ 4.91**	61.25 $\pm$ 4.25**
4.0	52.36 $\pm$ 4.98**	60.55 $\pm$ 5.02**	72.38 $\pm$ 5.49**

注:与阴性对照比较,\* $P < 0.05$ ,\*\* $P < 0.01$

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

### 3.2 细胞周期和凋亡率测定结果

与阴性对照比较,1.0、2.0、4.0 mg/ml 苦参碱作用 48 h 后,G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> 期细胞比例显著增加,S 期及 G<sub>2</sub>/M 期细胞比例显著降低,细胞凋亡率明显升高( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ ),并具有浓度依赖性。这提示苦参碱可使 BIU-87 细胞发生 G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> 阻滞,促进细胞凋亡的发生。不同质量浓度苦参碱作用 48 h 后细胞周期和凋亡率测定流式细胞图见图 1、图 2,测定结果见表 2。

### 3.3 细胞中生存素、Caspase-3、Caspase-7 蛋白表达测定结果

与阴性对照比较,不同质量浓度苦参碱作用 48 h 后,细胞中生存素蛋白表达减弱、Caspase-3 和 Caspase-7 蛋白表达增强( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ ),并具有浓度依赖性。不同质量浓度苦参碱作用 48 h 后细胞中生存素、Caspase-3 及 Caspase-7 蛋白表达电泳图见图 3,测定结果见表 3。

## 4 讨论

本研究通过 MTT 法考察了苦参碱对人膀胱癌 BIU-87 细胞体外增殖的抑制作用。结果显示,0.5~4.0 mg/ml 苦参碱对细胞增殖有明显的抑制作用,使细胞增殖抑制率明显升高,且随着

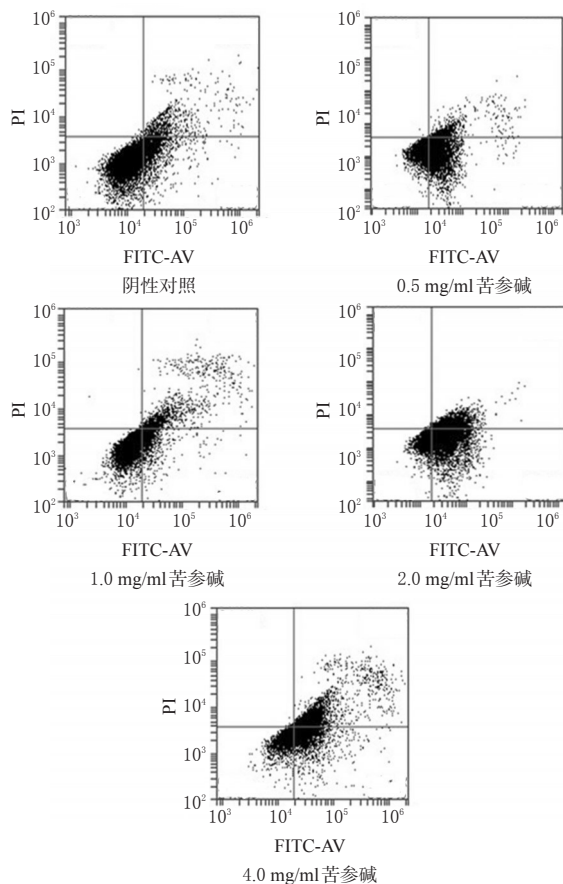


图1 不同质量浓度苦参碱作用48 h后细胞凋亡率检测流式细胞图

Fig 1 Flow cytometry of apoptotic rate of cells after treated with different concentrations of matrine for 48 h

药物质量浓度的增加及作用时间的延长,对细胞的增殖抑制作用逐渐增强。

细胞凋亡是由凋亡相关基因控制的程序性细胞死亡,肿瘤的形成与机体中细胞凋亡紊乱导致的肿瘤细胞无限增殖密切相关。因此,诱导肿瘤细胞凋亡可以抑制肿瘤的发生和发展。本研究结果显示,0.5 mg/ml苦参碱即可诱导BIU-87细胞凋亡,且具有浓度依赖性;4.0 mg/ml苦参碱诱导的细胞凋亡率可达(38.85 ± 5.66)%,是阴性对照[(7.26 ± 0.68)%]的5.35倍,差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。

细胞周期是细胞生命活动的基本过程,细胞周期的调控失常与许多肿瘤的发生、发展有关。相关研究表明,苦参碱可诱导多种肿瘤细胞发生G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub>期阻滞<sup>[9]</sup>。本研究结果显示,0.5~4.0 mg/ml苦参碱作用48 h后,G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub>期细胞比例显著增加、S期及G<sub>2</sub>/M期细胞比例显著下降,细胞凋亡率升高,与阴性对照比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ )。结果提示,苦参碱可抑制G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub>期细胞进入S期及G<sub>2</sub>/M期,阻滞DNA及构成染色质的相关蛋白的合成,使肿瘤细胞的有丝分裂受到干扰,同时诱导肿瘤细胞发生凋亡、抑制肿瘤细胞增殖,从而发挥其抗肿瘤作用。

生存素是凋亡抑制蛋白家族(Inhibitor of apoptosis protein, IAP)的成员之一,具有肿瘤特异性,正常细胞中较少有表达。研究表明,生存素与肿瘤的发生发展及预后有密切的关系<sup>[10]</sup>。生存素主要通过抑制Caspase-3、Caspase-7的活性来阻

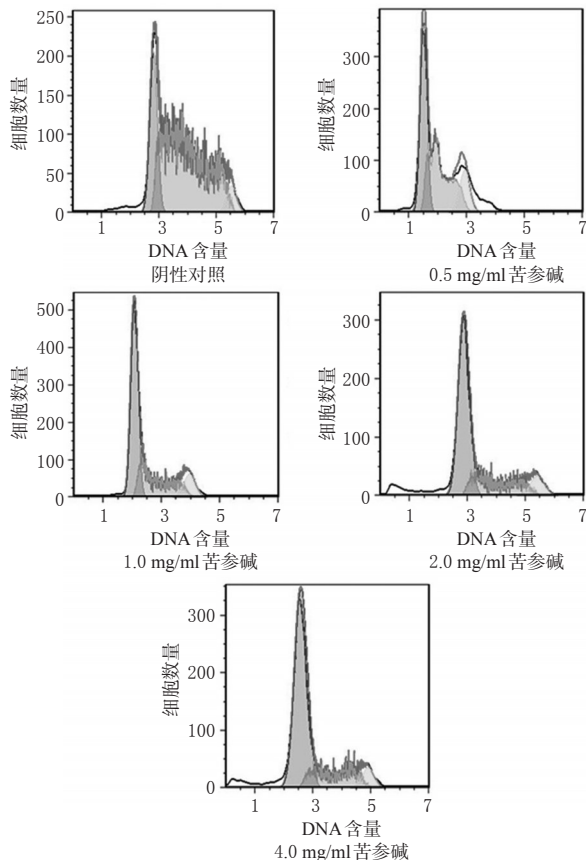


图2 不同质量浓度苦参碱作用48 h后细胞周期测定流式细胞图

Fig 2 Flow cytometry of cell cycle of cells after treated with different concentrations of matrine for 48 h

表2 不同质量浓度苦参碱作用48 h后细胞周期和凋亡率测定结果( $\bar{x} \pm s, n=3$ )

Tab 2 Cell cycle and apoptotic rate of cells after treated with different concentrations of matrine for 48 h ( $\bar{x} \pm s, n=3$ )

苦参碱质量浓度, mg/ml	细胞比例,%			细胞凋亡率,%
	G <sub>0</sub> /G <sub>1</sub> 期	S期	G <sub>2</sub> /M期	
0(阴性对照)	39.23 ± 4.75	30.05 ± 3.92	35.62 ± 3.36	7.26 ± 0.68
0.5	40.85 ± 2.97	28.88 ± 2.47	33.28 ± 1.07*	9.27 ± 0.32*
1.0	54.02 ± 3.69**	23.85 ± 4.53*	29.01 ± 2.36*	15.21 ± 3.12**
2.0	58.37 ± 4.26**	19.61 ± 3.45**	26.26 ± 1.39**	29.63 ± 3.01**
4.0	65.48 ± 5.16**	17.26 ± 4.87**	19.22 ± 1.53**	38.85 ± 5.66**

注:与阴性对照比较,\* $P < 0.05$ ,\*\* $P < 0.01$

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

滞各种刺激诱导的细胞凋亡过程。Caspase-3、Caspase-7又称为执行Caspase,是被异源活化的一组引起细胞凋亡的蛋白酶,是凋亡途径的核心环节。生存素抑制细胞凋亡的另一条途径是通过与细胞周期蛋白激酶CDK4、CDK2相互作用实现的。CDK4是细胞G<sub>1</sub>期的关键调控因子,生存素与CDK4结合后使细胞通过G<sub>1</sub>期进入S期的相关蛋白被激活,加快了G<sub>1</sub>/S期的转换。生存素蛋白的表达降低,表明肿瘤细胞的凋亡抑制作用减弱,细胞由G<sub>1</sub>期进入S期的过程受到抑制,进而发生细胞凋亡和细胞周期阻滞。本研究结果显示,0.5~4.0 mg/ml苦参碱作用48 h后,细胞中生存素蛋白表达减弱、Caspase-3和Caspase-7蛋白表达增强,并具有浓度和时间依赖性。



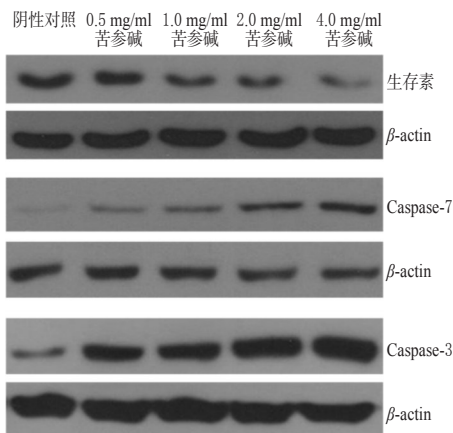


图3 不同质量浓度苦参碱作用48 h后细胞中生存素、Caspase-3及Caspase-7蛋白表达电泳图

Fig 3 Electrophoretograms of the expression of Survivin, Caspase-3 and Caspase-7 protein in cells after treated with different concentrations of matrine for 48 h

表3 不同质量浓度苦参碱作用48 h后细胞中生存素、Caspase-3及Caspase-7蛋白表达测定结果( $\bar{x} \pm s, n=3$ )

Tab 3 Protein expression of Survivin, Caspase-3 and Caspase-7 in cells after treated with different concentrations of matrine for 48 h ( $\bar{x} \pm s, n=3$ )

苦参碱质量浓度,mg/ml	生存素/ $\beta$ -actin	Caspase-3/ $\beta$ -actin	Caspase-7/ $\beta$ -actin
0(阴性对照)	2.62 $\pm$ 0.18	1.31 $\pm$ 0.15	1.33 $\pm$ 0.14
0.5	2.37 $\pm$ 0.18*	1.65 $\pm$ 0.23**	2.44 $\pm$ 0.39**
1.0	1.99 $\pm$ 0.14**	2.56 $\pm$ 0.14**	2.85 $\pm$ 0.37**
2.0	1.67 $\pm$ 0.15**	3.71 $\pm$ 0.12**	3.27 $\pm$ 0.11**
4.0	0.53 $\pm$ 0.02**	5.09 $\pm$ 0.36**	3.79 $\pm$ 0.12**

注:与阴性对照比较,\* $P<0.05$ ,\*\* $P<0.01$

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

综上所述,苦参碱能够很好地抑制人膀胱癌BIU-87细胞增殖、阻滞细胞周期并诱导细胞凋亡,其机制可能与调控细胞中生存素及Caspase-3、Caspase-7的表达有关。本研究只设计

了体外细胞试验,初步证实了苦参碱用于临床具有治疗膀胱癌的潜质,但其具体的作用及机制还有待深入研究。

### 参考文献

- [1] Besaratinia A, Cockburn M, Tommasi S. Alterations of DNA methylation in human bladder cancer[J]. *Epigenetics*, 2013,8(10):1 013.
- [2] 李瑞萍,胡雪梅,吕银凤,等.苦参碱对人卵巢癌细胞增殖的影响及其机制[J].西安交通大学学报:医学版,2010,31(5):621.
- [3] 沙键.复方苦参注射液对60例膀胱恶性肿瘤患者血液中CD4<sup>+</sup>细胞计数影响的研究[J].东南大学学报:医学版,2010,29(5):566.
- [4] 王朝阳,李桂生.岩舒注射液治疗中晚期肿瘤患者75例的临床观察[J].中国中西医结合杂志,2006,26(8):681.
- [5] 屈飞,崔艳茹,徐镜.苦参碱对小鼠H22细胞抗肿瘤作用及其机制研究[J].肿瘤药,2011,1(4):374.
- [6] 何礼,尚剑.苦参抗肿瘤机制的研究进展[J].中医药信息,2012,29(4):175.
- [7] 刘钰,王海琳,聂夏子,等.苦参碱在抗妇科恶性肿瘤机制中的研究进展[J].中国药房,2014,25(39):3 725.
- [8] 单广夷,盛玉文.苦参碱对人膀胱癌EJ细胞株凋亡的影响及机制[J].山东医药,2010,50(11):43.
- [9] 鲍娇琳,陆金健,陈修平,等.苦参碱与氧化苦参碱抗肿瘤作用及其机制的研究进展[J].中药新药与临床药理,2012,23(3):369.
- [10] Guindalini RS, Mathias Machado MC, Garicochea B. Monitoring survivin expression in cancer: implications for prognosis and therapy[J]. *Mol Diagn Ther*, 2013, 17(6):331.

(收稿日期:2015-09-11 修回日期:2015-12-16)

(编辑:林 静)

## 加拿大提示干扰素 $\beta$ -1a与血栓性微血管病的潜在风险

**本刊讯** 加拿大卫生部进行了一项安全性审查,以考察Avonex(干扰素 $\beta$ -1a)使用时出现血栓性微血管病的潜在风险。此风险信号是在审查药品生产商提供的新安全性信息时发现的。

Avonex(干扰素 $\beta$ -1a)适用于治疗某些形式的多发性硬化症,以减少中枢神经系统的损伤,并延缓疾病的恶化。Avonex通过肌肉注射给药,单次剂量为30 mg,每周1次。该药于2005年12月在加拿大上市销售,仅可凭处方购买。

血栓性微血管病是一组涉及小血管内血凝块形成的严重且可危及生命的疾病。这些凝块通过阻止正常的血液流动,从而造成器官和身体系统损伤。目前有两种用于治疗多发性硬化症的干扰素 $\beta$ 在加拿大销售,包括1a类(Avonex和Rebif)和1b类(Betaseron和Extavia)。

药品生产商提供了一份来自Avonex全球安全性数据库的报告,显示该数据库中包括了可能由Avonex导致

的血栓性微血管病病例。对这些病例的审查受到多种因素的限制,例如其他既存疾病、其他药物治疗以及血栓性微血管病与其他器官损伤原因的可能混淆。然而,无法排除Avonex与发生血栓性微血管病间的关联。在此次审查时,Rebif的有关血栓性微血管病风险信息已纳入加拿大处方信息中,但Avonex的上述风险尚未纳入。

基于现有证据和报告的病例,加拿大卫生部的安全性审查报告认为,Avonex治疗存在血栓性微血管病的潜在风险。此外,血栓性微血管病与其他 $\beta$ 干扰素药物的相关性已明确,Rebif的上述风险现已纳入加拿大处方信息中。

由于Avonex和血栓性微血管病间可能存在关联,故加拿大卫生部要求药品生产商更新其加拿大处方信息,以纳入该风险。加拿大卫生部将持续监测涉及Avonex的副作用信息,以确认并评价其潜在风险。