

补益肝肾、活血化瘀类中药复方治疗腰椎间盘突出症的Meta分析

姜 昆^{1*}, 刘晴晴¹, 陶宝琛¹, 郑 斌¹, 魏成建^{2#}(1.南京中医药大学第一临床医学院, 南京 210023; 2.南京中医药大学附属医院, 南京 210029)

中图分类号 R274.34 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)36-5118-05
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.36.24

摘要 目的:系统评价补益肝肾、活血化瘀类中药复方治疗腰椎间盘突出症(LDH)的疗效,为临床提供循证参考。方法:计算机检索中国期刊全文数据库、中文科技期刊数据库、万方数据库、PubMed、Springer、Medline,纳入补益肝肾、活血化瘀类中药复方(试验组)对比其他疗法(未使用补益肝肾、活血化瘀类中药复方,对照组)治疗LDH的随机对照试验(RCT)和临床对照试验(CCT),提取资料并根据改良Jadad评分量表评价纳入研究质量后,采用Rev Man 5.3统计软件进行Meta分析。结果:共纳入39项RCT,合计3 921例患者。Meta分析结果显示,试验组患者总体有效率[OR=4.41, 95%CI(3.55, 5.48), $P<0.001$]显著高于对照组,视觉模拟疼痛(VAS)评分[MD=-1.05, 95%CI(-1.49, -0.62), $P<0.001$]、Oswestry功能障碍指数问卷表(ODI)评分[MD=-4.36, 95%CI(-8.14, -0.58), $P=0.02$]均显著低于对照组,差异均有统计学意义。两组患者日本骨科协会评估治疗(JOA)分数比较差异无统计学意义[MD=1.48, 95%CI(-1.41, 4.37), $P=0.32$]。结论:补益肝肾、活血化瘀类中药复方治疗LDH疗效较好,可以明显改善患者腰背部疼痛及下肢麻木、放射痛等不适症状。

关键词 补益肝肾;活血化瘀;中药复方;腰椎间盘突出症;Meta分析;疗效

Meta-analysis of Buyi Ganshen and Huoxue Huayu Prescriptions in the Treatment of Lumbar Disc Herniation
JIANG Kun¹, LIU Qingqing¹, TAO Baochen¹, ZHENG Bin¹, WEI Chengjian²(1.The First Clinical Medical College of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China; 2.Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210029, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To systematically review the efficacy of Buyi ganshen and Huoxue huayu prescriptions in the treatment of lumbar disc herniation (LDH), and provide evidence-based reference for clinic. METHODS: Retrieved from CNKI, Wanfang Databse, PubMed, Springer and Medline (from Jan. 2003 to Oct. 2015), randomized controlled trials (RCT) and clinical controlled trials (CCT) about the Buyi ganshen and Huoxue huayu prescriptions (test group) versus other treatment (no Buyi ganshen and Huoxue huayu prescriptions, control group) in the treatment of LDH were collected. Meta-analysis was performed by using Rev Man 5.3 software after data extraction and quality evaluation by modified Jadad rating scale. RESULTS: Totally 39 studies were included, involving 3 921 patients. Results of Meta-analysis showed the total effective rate [OR=4.41, 95%CI(3.55, 5.48), $P<0.001$] in test group was significantly higher than control group, the score of visual analogue scale (VAS)[MD=-1.05, 95%CI(-1.49, -0.62), $P<0.001$] and Oswestry disability index (ODI) score [MD=-4.36, 95%CI(-8.14, -0.58), $P=0.02$] were significantly lower than control group, with statistical significances. There was no significant difference in the Japanese Orthopaedic Association assessment treatment (JOA) score [MD=1.48, 95%CI(-1.41, 4.37), $P=0.32$] in 2 groups. CONCLUSIONS: Buyi ganshen and Huoxue huayu prescriptions show good efficacy in the treatment of LDH, which can obviously improve the low back pain, numbness of the lower limbs, radiation pain and other symptoms of discomfort.

KEYWORDS Buyi ganshen; Huoxue huayu; Prescriptions of TCM; Lumbar disc herniation; Meta-analysis; Efficacy

腰椎间盘突出症(LDH)是指椎间盘纤维环破裂后,其髓核连同残存的纤维环和覆盖其上的后纵韧带向椎管内突出,压迫邻近的脊神经根或脊髓所产生的症状。该病是骨伤科常见、多发病,以腰3-腰4、腰4-腰5和腰5-骶1椎间盘为多发部位。对于轻症患者或治疗早期,临床常采用中医方法(针灸、推拿、牵引、理疗)治疗或者西医(非甾体抗炎药、营养神经药、脱水剂)结合中医方法治疗,而对于病情严重或药物治疗无效者多采用手术治疗。近年来,许多研究者采用补益肝肾、活血化瘀类中药复方治疗LDH,取得了满意的临床疗效^[1-39]。但各研究样本量较小,所得结论参考价值有限。因此,笔者收集

并整理了补益肝肾、活血化瘀类中药复方治疗LDH相关临床研究,采用Meta分析的方法系统评价了补益肝肾、活血化瘀类中药复方治疗LDH的疗效,以期临床提供循证参考。

1 资料与方法

1.1 检索策略

计算机检索中国期刊全文数据库、中文科技期刊数据库、万方数据库、PubMed、Springer、Medline,检索时限为2003年1月至2015年10月。中文检索关键词:“腰椎间盘突出症”“补肾”“活血”,检索式:“补肾”AND“腰椎间盘突出症”OR“活血”AND“腰椎间盘突出症”;英文检索关键词:“Lumbar disc herniation”“Nourishing kidney”“Quickening blood”,检索式:“Nourishing kidney”AND“Lumbar disc herniation”OR“Quickening blood”AND“Lumbar disc herniation”。

1.2 纳入与排除标准

* 硕士研究生。研究方向:创伤及骨关节病。E-mail:Yidajiang-kun@163.com

通信作者:主任医师,博士。研究方向:创伤及骨关节病。电话:025-86617141-71818

1.2.1 研究类型 国内外公开发表的随机对照试验(RCT)和临床对照试验(CCT), 无论是否进行分配隐藏或采用盲法。语种限定为中文和英文。

1.2.2 研究对象 按权威或公认的诊断标准确诊为LDH的患者, 年龄、性别不限。两组患者基线均衡性好, 具有可比性。

1.2.3 干预措施 对照组患者给予针灸、推拿、牵引、理疗等物理疗法或常规西药(非甾体抗炎药、营养神经药、脱水剂)或物理疗法+常规西药治疗; 试验组患者单纯给予补益肝肾、活血化瘀类中药复方治疗或者在对照组治疗基础上加用补益肝肾、活血化瘀类中药复方治疗。

1.2.4 结局指标及疗效判定标准 结局指标包括总体有效率、视觉模拟疼痛(VAS)评分, Oswestry功能障碍指数问卷表(ODI)评分、日本骨科协会评估治疗(JOA)分数。总体有效率以VAS评分或ODI评分或JOA评分计算。JOA评分: 根据标准满分为29分, 优: 25~29分; 良: 16~24分; 中: 10~15分; 差: <10分。治疗前后均对患者进行评分, 根据评分计算改善率。改善率=(治疗后评分-治疗前评分)/(29-治疗前评分)×100%。改善率≥90%为治愈, 90% > 改善率≥75%为显效, 75% > 改善率≥30%为有效, <30%为无效。VAS评分: 将疼痛的程度用0~10共11个数字表示, 0表示无痛, 10代表最痛, 使用1条标有0~10的卡片, 患者根据自身疼痛程度在卡片上标出代表疼痛程度的相应位置, 读出其评分, 得分越高表示功能越差。治愈: 无痛; 显效: 有轻微的疼痛, 能忍受; 有效: 疼痛并影响睡眠, 尚能忍受; 无效: 有强列的疼痛, 疼痛难忍, 影响食欲, 影响睡眠。ODI评分: 由10个问题组成, 包括疼痛的程度、生活自理、提物、步行、坐位、站立、干扰睡眠、性生活、社会生活、旅游等10个方面的情况, 每个问题6个选项, 每个问题的最高得分为5分, 选择第一个选项得0分, 由低到高, 选择最后一个选项得5分; 总分=(所得分数/5×回答的问题数)×100%, 得分越高表示功能越差。治愈: 临床症状消失, 生活和工作恢复如常; 显效: 临床症状基本消失, 恢复如常, 但有时劳累后仍感腰部酸痛; 有效: 临床症状减轻, 生活基本能自理; 无效: 临床症状未见明显改善。总体有效率=(治愈例数+显效例数+有效例数)/总例数×100%。

1.2.5 排除标准 ①各种综述、个案报道、医师经验报道; ②非补益肝肾、活血化瘀类中药复方治疗LDH的临床研究; ③非RCT和CCT; ④动物实验研究; ⑤不同中药或中成药临床效果比较的研究; ⑥重复发表的文献; ⑦中药熏洗及中药外用的研究; ⑧涉及手术治疗的临床研究。

1.3 资料提取

所有文献均由两位研究者独立阅读, 通过阅读文献题目和摘要筛选符合纳入标准的文献。对于可能符合纳入标准的文献, 进一步阅读全文来判定是否真正符合纳入标准。出现分歧时由研究小组讨论决定是否纳入。提取内容包括发表年份、作者、样本含量、随机化方法运用、盲法运用、研究对象选择、干预措施、随访与否等。

1.4 质量评价

采用改良Jadad评分量表^[40]对纳入研究进行方法学质量评价, 包括: (1)随机序列的产生, 共2分, 由计算机产生的随机数字或类似方法得2分, 只提到随机试验但未描述随机分配方法得1分, 采用交替分配等方式得0分; (2)随机化隐藏, 共2分, 试验者和受试者均无法预知分配序列的方法得2分, 只表明使用随机数字表或其他随机分配方案得1分, 采用任何不能防止分组可预测性的措施或未采用措施得0分; (3)盲法, 共2

分, 采用完全一致的安慰剂得2分, 试验陈述为盲法但未描述方法得1分, 未采用双盲或盲法不恰当得0分; (4)退出和失访情况, 共1分, 描述了退出与失访的数目和理由得1分, 未描述退出与失访的数目和理由得0分。总分为7分, 得分1~3分视为低质量研究, 4~7分视为高质量研究。

1.5 统计学方法

采用Cochrane协作网提供的Rev Man 5.3统计软件进行数据处理。二分类变量采用比值比(OR)及其95%置信区间(CI)表示; 连续性变量采用加权均数差(WMD)及其95%CI表示。根据异质性检验结果判断选择统计模型, 如果各研究间存在异质性($P < 0.1, I^2 > 50%$), 采用随机效应模型进行分析; 反之, 采用固定效应模型分析。文献发表偏倚采用Rev Man 5.3统计软件绘制倒漏斗图分析。

2 结果

2.1 纳入研究基本信息和质量评价结果

初检出中文文献1106篇、英文文献9篇, 阅读文献题目和摘要, 依据纳入与排除标准进行筛选, 排除重复发表的文献, 再对剩余文献进行全文阅读, 最终纳入39篇中文文献^[2-40](英文文献仅有1篇RCT^[41], 但因涉及手术治疗, 最终予以排除), 合计3921例患者。

纳入研究例数为46~240例, 年龄为32.7~66岁。18项研究报道了中药复方单用或者联合物理疗法对比物理疗法单用^[1-3, 5-7, 9-11, 15, 18, 21-22, 24, 29, 31-32, 35]; 13项研究报道了中药复方单用或者联合常规西药对比常规西药单用治疗^[4, 8, 12, 14, 16-17, 20, 25-27, 36, 38-39]; 8项研究报道了中药复方联合物理疗法+常规西药治疗对比物理疗法+常规西药治疗^[13, 19, 23, 28, 30, 33-34, 37]。疗程为7~90 d。

纳入研究均为RCT, 3项研究采用半随机方法(入院先后顺序)分组^[6, 11, 17], 1项研究采用随机数字表法分组^[27], 1项研究结合患者意愿随机分组^[5], 1项研究根据患者入院日期的单双随机分组^[32], 其余研究仅提及随机分组, 但随机方法的正确性不能判断; 1项研究提到了分配隐藏方法及盲法的运用^[27], 其余各项研究均未提及分配隐藏方法及盲法的使用; 2项研究提及退出试验并描述数目及原因^[10, 27], 2项研究提及随访情况^[6-7], 其余各项研究均未提及退出试验及随访情况。纳入的研究除1项改良Jadad评分为6分, 属于高质量研究外^[27], 其余评分仅为1~3分, 属于低质量研究。

2.2 Meta分析结果

2.2.1 总体有效率 39项研究报道了总体有效率, 各研究间无统计学异质性($P = 0.82, I^2 = 0$), 采用固定效应模型分析, 详见图1。Meta分析结果显示, 试验组患者总体有效率显著高于对照组, 差异有统计学意义[OR=4.41, 95%CI(3.55, 5.48), $P < 0.001$]。根据对照组干预措施的不同进一步行亚组分析。①针灸、推拿、牵引、理疗等物理疗法: 共纳入18项研究, 合计1944例患者^[1-3, 5-7, 9-11, 15, 18, 21-22, 24, 29, 31-32, 35], 各研究间无统计学异质性($P = 0.86, I^2 = 0$), 采用固定效应模型分析, 详见图2。Meta分析结果显示, 试验组患者总体有效率显著高于对照组, 差异有统计学意义[OR=4.73, 95%CI(3.37, 6.62), $P < 0.001$]。②常规西药(非甾体抗炎药、营养神经药、脱水剂)治疗: 共纳入13项研究, 合计1315例患者^[4, 8, 12, 14, 16-17, 20, 25-27, 36, 38-39], 各研究间无统计学异质性($P = 0.45, I^2 = 0$), 采用固定效应模型分析, 详见图3。Meta分析结果显示, 试验组患者总体有效率显著高于对照组, 差异有统计学意义[OR=4.00, 95%CI(2.84, 5.65), $P < 0.001$]。③物理疗法+常规西药治疗: 共纳入8项研究, 合计653例患者^[13, 19, 23, 28, 30, 33-34, 37], 各研究间无统计学异质性($P =$

0.77, $I^2=0$), 采用固定效应模型分析, 详见图4。Meta分析结果显示, 试验组患者总体有效率显著高于对照组, 差异有统计学意义[OR=3.49, 95%CI(2.09, 5.82), $P<0.001$]。

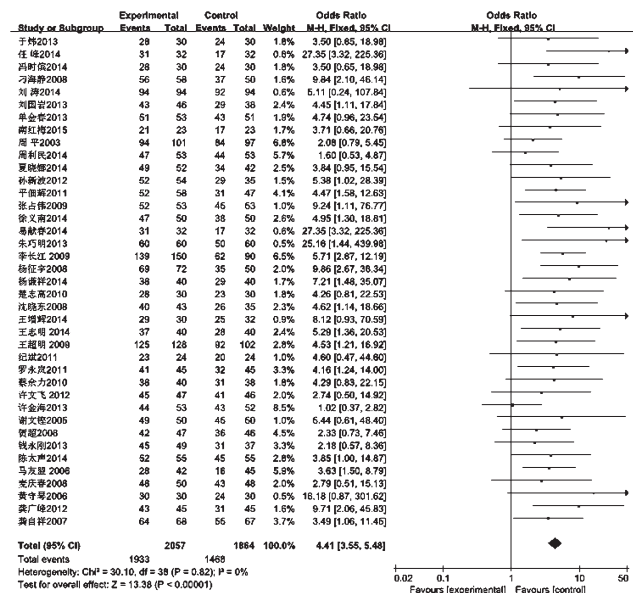


图1 两组患者总体有效率的Meta分析森林图

Fig 1 Forest plot of Meta-analysis of total effective rate in 2 groups

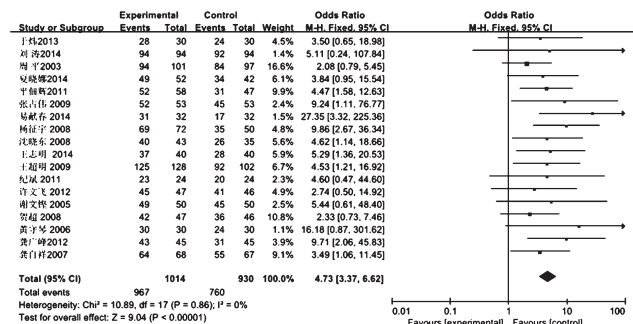


图2 中药复方联合物理疗法对比单纯物理疗法总体有效率的Meta分析森林图

Fig 2 Forest plot of Meta-analysis of total effective rate with TCM combined with physical therapy vs. physical therapy alone

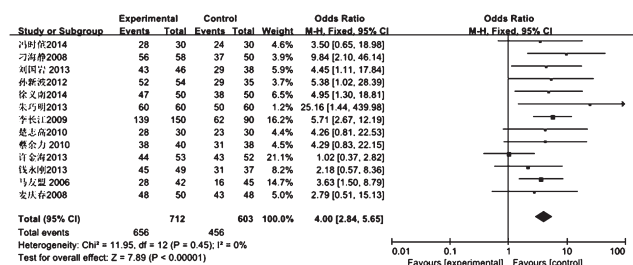


图3 中药复方联合常规西药治疗对比单纯常规西药治疗总体有效率的Meta分析森林图

Fig 3 Forest plot of Meta-analysis of total effective rate with TCM combined with conventional western medicine treatment vs. conventional western medicine treatment alone

2.2.2 VAS评分 8项研究报道了VAS评分^[3, 15, 19, 22, 27-28, 36], 各研究间有统计学异质性($P<0.001, I^2=92%$), 采用随机效应

模型分析, 详见图5。Meta分析结果显示, 试验组患者VAS评分显著低于对照组, 差异有统计学意义[MD=-1.05, 95%CI(-1.49, -0.62), $P<0.001$]。

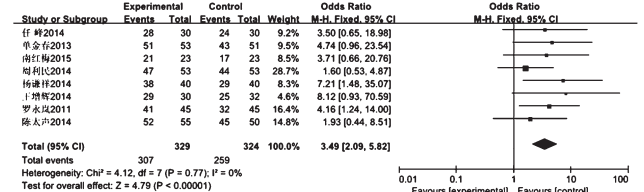


图4 中药复方联合物理疗法+常规西药治疗对比物理疗法+常规西药治疗总体有效率的Meta分析森林图

Fig 4 Forest plot of Meta-analysis of total effective rate with TCM combined with physical therapy + conventional western medicine treatment vs. physical therapy + conventional western medicine treatment

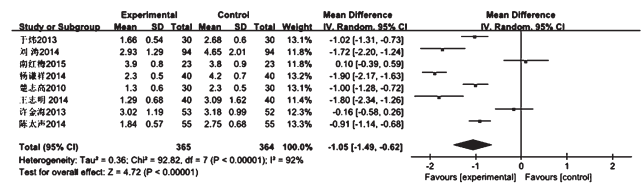


图5 两组患者VAS评分的Meta分析森林图

Fig 5 Forest plot of Meta-analysis of VAS score in 2 groups

2.2.3 JOA评分 4项研究报道了JOA评分^[15, 19, 27, 37], 各研究间有统计学异质性($P<0.001, I^2=92%$), 采用随机效应模型分析, 详见图6。Meta分析结果显示, 两组患者JOA评分比较差异无统计学意义[MD=1.48, 95%CI(-1.41, 4.37), $P=0.32$]。

2.2.4 ODI评分 3项研究报道了ODI评分^[3, 19, 27], 各研究间有统计学异质性($P<0.001, I^2=93%$), 采用随机效应模型分析, 详见图7。Meta分析结果显示, 试验组患者ODI评分显著低于对照组, 差异有统计学意义[MD=-4.36, 95%CI(-8.14, -0.58), $P=0.02$]。

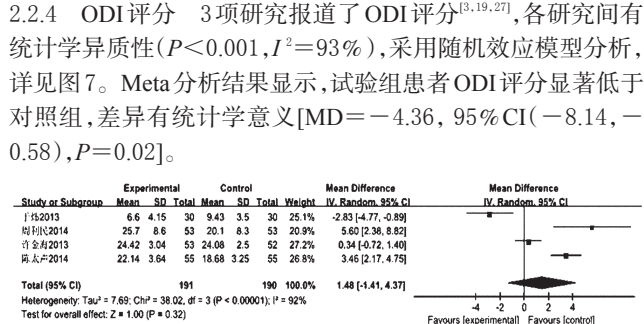


图6 两组患者JOA评分的Meta分析森林图

Fig 6 Forest plot of Meta-analysis of JOA score in 2 groups

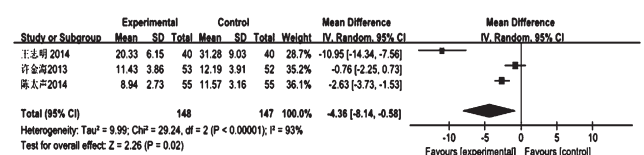


图7 两组患者ODI评分的Meta分析森林图

Fig 7 Forest plot of Meta-analysis of ODI score in 2 groups

2.3 安全性

纳入研究中仅1项提到对照组患者用药后出现轻度恶心不良反应^[17], 余均未提及, 因此根据现有文献尚不能对补益肝肾、活血化瘀类中药复方治疗LDH的安全性进行系统评价。

2.4 发表偏倚分析

以总体有效率为指标绘制倒漏斗图, 详见图8。由图8可知, 各散点分布不对称, 说明文献发表存在偏倚性, 这可能与文献质量普遍较低有关。

3 讨论

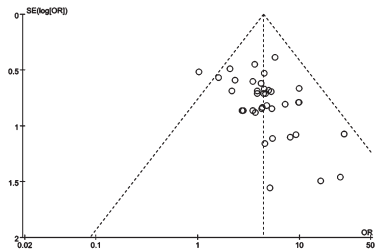


图8 总有效率的倒漏斗图

Fig 8 Inverted funnel plot of total effective rate in 2 groups

LDH是骨伤科常见的腰腿痛疾患,好发于20~50岁的青壮年。依据其发病机制及临床表现可以将其归为“腰腿痛”“痹症”的范畴。古人认为“痹久多瘀”,“血瘀”与“痹痛”互为因果关系。外伤或者劳累过度导致机体正气受损,正气不足进而导致淤血等病理产物不能及时排出体外,使经脉气血运行不畅,不通则痛。长期的临床试验观察中发现,该病主要表现为肾阳虚、血脉瘀阻之象,因此正气不足、淤血内停是LDH发病的重要原因。现代医学认为,LDH是在椎间盘进行性病变的基础上,椎间盘受到急慢性损伤,纤维环破裂,髓核膨出或突出,压迫邻近的神经根、硬膜囊等组织,出现炎性渗出甚至水肿,刺激神经而出现疼痛。对于病情较轻患者,现代医学多采用非甾体抗炎药、脱水剂等药物保守治疗,而中医治疗强调辨证论治,根据发病季节、发病特点以及患者个体差异采用不同的个体化治疗方案。

补益肝肾类药物可壮骨强腰,增强腰背部肌肉力量,从而加强对纤维环的保护;活血化瘀类药物可通行血脉,使气血调达,有助于体内六淫邪气的排出。本次Meta分析结果显示,试验组患者总体有效率显著高于对照组,VAS评分、ODI评分均显著低于对照组,差异均有统计学意义。说明补益肝肾、活血化瘀类中药复方治疗LDH疗效较好,可以改善患者临床症状。这是因为当归、红花、银花、连翘、赤芍、丹皮、茯苓等活血化瘀类中药具有活血化瘀、清热解毒、消肿止痛等功效,现代药理研究表明此类中药既具有消炎止痛功效,又可消除水肿从而减轻对神经根的压迫;而党参、白术、熟地、续断、杜仲、牛膝、狗脊等补益肝肾类中药具有滋肾养肝、强筋壮骨等功效,现代药理研究表明此类中药可以强化椎间盘周围纤维环及腰背肌韧性、强度,从根本上加强对椎间盘的保护,以此改善患者腰背部疼痛及下肢麻木、放射痛等不适症状。由此提示,辨证施治思路指导下的补益肝肾、活血化瘀类中药复方在LDH的保守治疗方面具有更为显著的优势。两组患者JOA评分比较差异无统计学意义。这可能与纳入研究偏少、样本量较小有关,尚需更多大样本研究加以验证。

本研究的局限性包括纳入文献质量普遍偏低,同时存在随机方法不明确、样本量较小、未提及盲法的运用及随访失访等问题,这些问题均可导致偏倚的出现,从而影响分析的准确性。此外,纳入的文献少有提及不良反应的发生,今后有必要开展多中心、高质量的RCT来进一步验证其疗效与安全性。

综上所述,补益肝肾、活血化瘀类中药复方治疗LDH疗效较好,可以明显改善患者腰背部疼痛及下肢麻木、放射痛等不适症状。

参考文献

[1] 沈晓东,沈双宏.补肝肾活血方配合推拿治疗腰椎间盘突出症43例临床观察[J].中医药学报,2008,36(1):56.
[2] 黄守琴,张世珍.补肾活血法结合牵引治疗腰椎间盘突出症临床观察[J].山西中医学院学报,2006,7(2):19.

[3] 王志明,吴俊哲,杨建雄.补肾活血方配合理疗治疗腰椎间盘突出症疗效观察[J].陕西中医,2014,35(8):994.
[4] 刘国岩,徐展望,郝延科,等.补肾活血汤治疗腰椎间盘突出症临床研究[J].新中医,2013,45(11):56.
[5] 纪斌,张根印.补肾活血药物结合牵引整脊治疗腰椎间盘突出症48例[J].现代中医药,2011,31(5):54.
[6] 杨征宇.补肾蠲痹汤配合常规治疗腰椎间盘突出症72例临床观察[J].中医药导报,2008,14(8):52.
[7] 张占伟,李文侠.补肾蠲痹汤配合推拿按摩治疗腰椎间盘突出症肝肾亏虚证53例疗效观察[J].四川中医,2009,27(9):86.
[8] 蔡余力,陈德强,臧建国.补肾强骨、活血通痹法治疗腰椎间盘突出症40例[J].甘肃中医,2010,23(11):22.
[9] 谢文铿,吴芳汀,陈解兴,等.补肾搜风汤配合腰椎牵引治疗腰椎间盘突出症肝肾亏虚证50例疗效观察[J].新中医,2005,37(5):40.
[10] 贺超.补肾通痹汤配合骨盆牵引治疗中老年人肾虚寒湿型腰椎间盘突出症的临床观察[D].武汉:湖北中医学院,2008.
[11] 许文飞,白良川.补肾通痹汤配合手法治疗中老年腰椎间盘突出症[J].中医中药,2012,15(11):129.
[12] 徐义南,巩彬,刘洪峰,等.补肾通脉参芪汤联合氯唑沙宗治疗腰椎间盘突出症临床观[J].四川中医,2014,32(2):98.
[13] 单金春,刘万成,王新武.补肾壮骨方联合射频热凝靶点治疗术治疗腰椎间盘突出症51例临床观察[J].河北中医,2013,35(5):720.
[14] 麦庆春,陈大字,余伟吉,等.复元活血治疗腰椎间盘突出症气滞血瘀型50例疗效观察[J].黑龙江医药科学,2008,31(1):66.
[15] 于炜.活血利水方治疗腰椎间盘突出症30例[J].陕西中医,2013,34(9):1151.
[16] 马友盟,吴山.活血通络法治疗腰椎间盘突出症顽固性腰腿痛42例[J].新中医,2006,38(9):73.
[17] 李长江,黄明,张增,等.颈腰痛方治疗腰椎间盘突出症150例[J].陕西中医,2009,30(10):1346.
[18] 龚广峰.千金活血止痛散结合牵引治疗腰椎间盘突出症45例[J].光明中医,2012,27(7):1389.
[19] 陈太声,张迎春.强腰活络方加减配合牵引推拿治疗腰椎间盘突出症疗效观察[J].陕西中医,2014,35(12):1623.
[20] 朱巧明.芍药甘草汤加味治疗腰椎间盘突出症临床观察[J].中国中医急症,2013,22(5):821.
[21] 易献春,詹新宇,高建.伸筋活血汤治疗腰椎间盘突出症32例[J].光明中医,2014,29(3):543.
[22] 刘涛,张昊.伸筋活血汤治疗腰椎间盘突出症疗效观察[J].陕西中医,2014,35(11):1533.
[23] 任峰.十味活血丸治疗腰椎间盘突出症32例[J].医学美容,2014,5(11):626.
[24] 龚自祥,龚飞跃.舒筋活血汤联合西药治疗腰椎间盘突出症疗效观察[J].中国误诊学杂志,2007,7(29):6999.
[25] 冯时侯.四妙散合身痛逐瘀汤治疗腰椎间盘突出症疗效观察[J].陕西中医,2014,35(4):439.
[26] 刁海静,张建华,吕子萌.腰痛活血胶囊治疗腰椎间盘突出症临床体会[J].中国中医急症,2008,17(7):1004.
[27] 许金海,王晶,叶洁.益气化瘀补肾法治疗腰椎间盘突出

2015年版《中国药典》环磷酰胺有关物质检测方法的验证与改进[△]

雷成康^{1*}, 郭玲^{2#}(1.西安市食品药品检验所, 西安 710054; 2.陕西师范大学生命科学院, 西安 710119)

中图分类号 R927 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)36-5122-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.36.25

摘要 目的:改进环磷酰胺有关物质的检测方法。方法:对2015年版《中国药典》收载的环磷酰胺有关物质检测的薄层色谱法(TLC)进行验证,并对该方法进行改进,以环磷酰胺有关物质A、B、C、D对照品为对照,以二氯甲烷-冰乙酸-甲醇-水(50:25:15:12, V/V/V/V)为展开剂,以茚三酮试液为显色剂,进行有关物质检测试验及方法学验证。结果:原TLC法不仅无法检测到环磷酰胺有关物质B、C、D,且操作过程烦琐,不够环保。改进后的TLC法对环磷酰胺有关物质A的检测限约为0.05 μg,对有关物质B、C、D的检测限约为0.1 μg;方法专属性试验结果表明,环磷酰胺与各有关物质之间互不干扰,分离度良好。结论:改进的TLC法具有简便、环保、灵敏度高的优点,可用于环磷酰胺及其制剂的质量控制。

关键词 环磷酰胺;有关物质;薄层色谱法;改进

Validation and Improvement of the Detection Method for Cyclophosphamide Related Substances in Chinese Pharmacopoeia (2015 Edition)

LEI Chengkang¹, GUO Ling²(1.Xi'an Institute for Food and Drug Control, Xi'an 710054, China; 2.College of Life Sciences; Shaanxi Normal University, Xi'an 710119, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To improve the detection method for the related substances of cyclophosphamide. METHODS: The TLC for the detection method of the cyclophosphamide related substances in Chinese Pharmacopoeia (2015 edition) was verified; the TLC was improved with references of compound A, B, C, D, the expanding agent of dichloromethane-acetic acid-methanol-water (50:25:15:12, V/V/V/V) and the chromogenic agent of ninhydrin solution, and the detection test and methodology validation were conducted for the related substances. RESULTS: The original TLC can not detect the cyclophosphamide related compound B, C, D, and the operation process was cumbersome and not environmental protection. The detection limit of improved TLC for cyclophosphamide related compound A was 0.05 μg, and 0.1 μg for related compound B, C, D; specificity method test results showed that cyclophosphamide and the related compounds did not interfere with each other with a good separation. CONCLUSIONS: Improved TLC has the advantages of simplicity, environmental protection and high sensitivity, which can be used for the quality control of cyclophosphamide and its preparations.

KEYWORDS Cyclophosphamide; Related compound; TLC; Improvement

- 症的随机对照临床研究[J]. 中医药现代化, 2013, 15(5): 1 074.
- [28] 南红梅. 用补肾健骨汤治疗腰椎间盘突出症的效果分析[J]. 当代医药论丛, 2015, 13(14): 180.
- [29] 平佃辉, 姚新苗. 中药益骨口服液与小针刀结合治疗腰椎间盘突出症临床观察[J]. 中国民族民间医药, 2011, 11(3): 136.
- [30] 王增辉, 郑燕芬. 中药自拟活血方联合物理牵引治疗急性腰椎间盘突出临床观察[J]. 中国中医急症, 2014, 23(5): 933.
- [31] 夏晓娜, 翁良波. 中医补肾法联合针灸治疗老年腰椎间盘突出症52例[J]. 辽宁中医杂志, 2014, 41(5): 945.
- [32] 周平, 王伯清, 付谦. 壮腰活血汤治疗腰椎间盘突出症疗效观察[J]. 中国康复理论与实践, 2003, 9(6): 367.
- [33] 罗永岚, 李畅. 自拟补肾祛瘀活血方治疗治疗腰椎间盘突出症[J]. 中国中医药咨询, 2011, 3(10): 157.
- [34] 杨谦祥. 自拟补肾通痹汤治疗腰椎间盘突出症40例[J]. 云南中医中药杂志, 2014, 35(8): 46.
- [35] 王超明. 自拟补肾壮骨活血汤加牵引治疗腰椎间盘突出症128例[J]. 中国中医药科技, 2009, 16(2): 141.
- [36] 楚志高, 杨德俊. 自拟活血通络汤治疗腰椎间盘突出症的临床观察[J]. 中医药导报, 2010, 16(2): 28.
- [37] 周利民, 符积勤. 自拟通督补肾方治疗腰椎间盘突出症的疗效观察[J]. 中医药导报, 2014, 20(7): 127.
- [38] 钱永刚, 侯萍. 自拟通络活血汤治疗急性腰椎间盘突出症的疗效观察[J]. 风湿病与关节炎, 2013, 2(6): 28.
- [39] 孙新波, 孙文聪. 自拟养血活血行气止痛丸加骶管注射治疗腰椎间盘突出[J]. 河南外科学杂志, 2012, 18(2): 40.
- [40] 梁万年. 医学科研方法学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 451.
- [41] Zhneg SW, Shaikh Atik B, Wang J, et al. Effect of supplementing qi, blood-activating and kidney-nourishing therapy on postoperative recovery in patients withlumber disc herniation[J]. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*, 2015, 35(1): 137.

△ 基金项目: 2014年国家药品计划抽验项目(No.111)

* 主管中药师, 硕士。研究方向: 药品检验及新药研发。电话: 029-85535543。E-mail: cklei168@163.com

通信作者: 实验师, 博士研究生。研究方向: 动物实验及药物分析。E-mail: glalguo@snnu.edu.cn

(收稿日期: 2015-12-30 修回日期: 2016-10-23)

(编辑: 申琳琳)