

DOI:10.13288/j.11-2166/r.2014.15.020

中药上市后再评价专栏

喜炎平注射液过敏反应患者临床免疫指标实效观察

王连心, 谢雁鸣*, 常艳鹏

(中国中医科学院中医临床基础医学研究所, 北京市东城区东直门内南小街 16 号, 100700)

基金项目: 国家中医药管理局中医药行业科研专项资助项目 (200907001-5-6)

摘要 目的 初步观察喜炎平注射液上市后在真实世界人群中过敏反应发生情况并分析其可能原因。方法 采用前瞻性、多中心、大样本、注册登记式医院集中监测 2012 年 9 月至 2013 年 10 月使用喜炎平注射液的患者, 对发生过敏反应的患者嵌套前瞻性巢式病例对照设计, 按性别、年龄 ± 5 岁等匹配因素, 每发生 1 例过敏反应患者, 匹配 5 例健康志愿者作为健康组。对患者和健康组受试者进行血液样本采集, 检测免疫球蛋白 A (IgA)、免疫球蛋白 G (IgG)、总免疫球蛋白 E (TIgE)、血清总补体 C3 (C3)、血清总补体 C4 (C4)、白细胞介素 2 (IL-2)、白细胞介素 4 (IL-4)、白细胞介素 6 (IL-6)、白细胞介素 10 (IL-10)、重组人干扰素 γ (IFN- γ) 过敏反应相关指标, 进行描述性分析。结果 4023 例使用喜炎平注射液患者中, 1 例发生过敏反应, 男性, 90.1 岁, 因肺炎、支气管炎入院, 血液样本检测结果 TIgE、IgA、IgG、C3、C4、IL-2 均在正常范围内, IL-4 略高于健康组, IFN- γ 、IL-6、IL-10 明显高于正常范围及健康组。结论 本研究仅提示喜炎平注射液可能与发生过敏反应有关, 但患者原患疾病、年龄等可能为过敏反应的影响因素。

关键词 喜炎平注射液; 过敏反应; 免疫因子

喜炎平注射液由中药穿心莲提取精制而成, 主要成分是穿心莲总内酯经磺化而得到的磺酸盐灭菌水溶液, 临床上常被用于急性病毒感染性疾病的治疗^[1], 随着用药人群的增多, 不良反应的绝对数量也在加大^[2]。患者往往因病毒入侵使机体常处于应激状态, 其自身免疫机制会出现异常, 进而导致过敏的发生。药品上市前的安全性研究由于研究目的单纯、病例数相对较少、研究时间相对较短、试验对象年龄范围较窄、用药条件控制较严等因素具有局限性^[3]。药品上市后漫长的临床过程也是一个监测药品安全性的真实世界实效过程, 因而本研究从临床的视角, 在前瞻性、多中心、大样本、注册登记式医院集中监测中嵌套前瞻性巢式病例对照研究^[4-5], 通过对患者过敏反应相关血液指标的分析, 探讨上市后喜炎平注射液过敏反应发生可能机理。

1 资料与方法

1.1 研究设计

参照 2013 年 3 月国家食品药品监督管理局网

站上发布的《生产企业药品重点监测工作指南》^[6]中主动收集与重点监测药品使用安全性的相关要求, 监测患者可来自具备二级以上资质的医疗机构 (如医院、社区医疗服务机构)、药店、计生站、戒毒所等相关药品使用单位, 病例数量不应少于 3000 例, 监测 2012 年 9 月至 2013 年 10 月期间来自首都医科大学附属北京佑安医院、成都市传染病医院、辽宁中医药大学附属医院、长春中医药大学附属医院、石家庄市第五医院、大连市儿童医院等医院使用喜炎平注射液的 4023 例患者, 并嵌套巢式病例对照设计, 按性别、年龄 ± 5 岁等匹配因素, 每发生 1 例过敏反应患者, 匹配 5 例健康志愿者作为健康组。

1.2 过敏反应判断标准

采用美国国立变态反应和感染性疾病研究所 (NIAID) 与食物过敏及急性全身过敏反应联盟 (FAAN) 在第 2 次专题讨论会上制定的急性全身过敏反应的诊断标准^[7], 以下 3 条内有任何 1 条满足者, 高度怀疑为过敏反应。①急性发作 (几分钟到几小时之内), 症见皮肤、黏膜组织或两者同

* 通讯作者: datamining5288@163.com, (010) 64014411 转 3302

时出现异常,如全身性荨麻疹,瘙痒或潮红,嘴唇、舌体、悬雍垂肿胀。同时至少有以下其中 1 项症状者: a. 呼吸障碍,如呼吸困难,哮鸣音,支气管痉挛,喘鸣,呼气峰流速 (PEF) 评分降低,低氧血症; b. 血压下降或者终末器官功能障碍症状,如肌张力低下 (塌陷),昏厥,大小便失禁。② 2 个或多个以下症状在暴露后迅速 (几分钟到几小时之内) 出现: a. 涉及到皮肤、黏膜组织,如全身性荨麻疹,瘙痒或潮红,嘴唇、舌体、悬雍垂肿胀; b. 呼吸障碍如呼吸困难,喘息性支气管痉挛,喘鸣, PEF 评分降低,低氧血症; c. 血压下降或者终末器官功能障碍症状,如肌张力低下 (塌陷),昏厥,大小便失禁; d. 持久性胃肠道症状,如腹部绞痛,呕吐。③ 血压急剧下降 (几分钟到几小时之内), 症见: a. 婴幼儿和儿童低收缩压或血压降低大于 30%, 其中儿童 “低收缩压” 依据不同年龄段定义有所不同, 1 个月到 1 岁被定义为小于 70 mmHg, 1 岁以上到 10 岁被定义为低于 $[70 \text{ mmHg} + (2 \times \text{年龄})]$, 11 岁到 17 岁被定义为低于 90 mmHg; b. 成年人收缩压低于 90 mmHg 或降幅大于 30%。

1.3 血液样本采集

本研究为主动观察性研究,不对被监测者进行任何干预措施,并且对被监测者姓名、性别、家庭住址、联系方式、原患疾病等隐私信息保密,经过中国中医科学院中医临床基础医学研究所伦理委员会批准 (NO. 19), 所嵌套的前瞻性巢式病例对照设计采集被监测者血液样本,需维护被监测者知情同意权这一项基本权利,采血之前详细、明确告知被监测者采血的目的、用途、采血方式、采血量以及可能存在的风险等,不干涉被监测者的决定,如果被监测者同意采血,签署《血样采集知情同意书》。

当使用喜炎平注射液的患者出现过敏反应时,立即 (不超过 30 min, 并记录发生过敏的时间和抽血时间) 以无菌操作法静脉采血 10 ml, 并采集该患者的血清样本注明过敏反应发生时间。采血前,采血人员核对患者信息,填写 “血样采集登记卡”; 采血后,血样在室温放置 30 min, 使血清析出; 将采血管放入离心机中, 3000 r/min 离心 5 min, 以无菌吸管/移液器将血清平均装入 5 个 EP 管, 每管存量 1 ml, 并采用人工标识样本的方法对血清样本进行标识, 低温储存, 冷链运输, 送往中心检测室统一检测。健康组受试者同时期于北京中

医药大学东直门医院进行采血。

1.4 检测指标及方法

对过敏组及健康组受试者免疫球蛋白 A (IgA)、免疫球蛋白 G (IgG)、总免疫球蛋白 E (TlgE)、血清总补体 C3 (C3)、血清总补体 C4 (C4)、白细胞介素 2 (IL-2)、白细胞介素 4 (IL-4)、白细胞介素 6 (IL-6)、白细胞介素 10 (IL-10)、重组人干扰素 γ (IFN- γ) 等过敏反应相关指标进行检测。白细胞介素试剂 (BD CBA Human Th1/Th2 Cytokine Kit II), Becton Dickinson 公司, 批号: 2314785; 抗人 IgA 抗体 (山羊), 德国罗氏诊断有限公司, 批号: 国食药监械 (进) 字 2009 第 2401572 号; 抗人 IgG 抗体 (山羊), 德国罗氏诊断有限公司, 批号: 国食药监械 (进) 字 2009 第 2401617 号; 抗人 C3 抗体 (山羊), 德国罗氏诊断有限公司, 批号: 国食药监械 (进) 字 2009 第 2400734 号; 抗人 C4 抗体 (山羊), 德国罗氏诊断有限公司, 批号: 国食药监械 (进) 字 2009 第 2400863 号; TlgE 检测试剂盒 (电化学发光法), 德国罗氏诊断有限公司, 批号: 168340。采用免疫比浊法检测 IgA、IgG、C3、C4, 流式细胞仪检测 IL-2、IL-4、IL-6、IL-10、IFN- γ , 电化学发光法检测 TlgE。结果采用描述分析。

2 结果

在监测的 4023 例使用喜炎平注射液的患者中, 出现过敏反应患者 1 例。男性, 汉族, 90.1 岁, 因肺炎、支气管炎入院。喜炎平注射液使用剂量为 10 ml 溶入到 250 ml 5% 葡萄糖注射液中, 注射液室温 22℃, 滴速 30 滴/min, 注射持续 120 min, 注射前后使用了头孢美唑, 皆未冲管, 出现呼吸困难、发热、寒战、双肺哮鸣音等过敏性休克的症状, 立即停药, 采用地塞米松治疗后好

表 1 过敏患者及健康志愿者血样指标比较

指标	正常值	过敏 1	健康 1	健康 2	健康 3	健康 4	健康 5
TlgE (KIU/L)	0-100	15.95	38.92	101.20	11.92	38.50	4.70
IgA (g/L)	0.7-4.0	1.42	3.56	2.93	2.80	3.80	1.38
IgG (g/L)	7.0-16.0	10.63	11.62	13.28	15.07	9.97	9.99
C3 (g/L)	0.9-1.8	1.25	1.26	1.31	1.16	0.76	0.94
C4 (g/L)	0.1-0.4	0.27	0.38	0.39	0.22	0.15	0.17
IFN- γ (pg/ml)	1.6-17.3	106.60	6.66	7.52	7.31	7.36	7.10
IL-10 (pg/ml)	2.6-4.9	443.30	2.72	3.62	3.22	2.12	2.44
IL-6 (pg/ml)	1.7-16.6	131.10	3.01	2.21	1.73	2.25	1.70
IL-4 (pg/ml)	0.1-3.0	5.20	3.93	2.25	2.84	2.71	3.00
IL-2 (pg/ml)	1.1-9.8	2.90	3.68	2.60	3.06	2.91	3.03

转。发生过敏反应时, 体温 39℃, 血压 105/60 mmHg, 脉搏 120 次/min, 呼吸 30 次/min。将其与 5 位健康志愿者对比, 比较 10 项过敏反应相关指标特征。表 1 示, 喜炎平注射液过敏患者的血液样本中, TIgE、IgA、IgG、C3、C4、IL-2 均在正常范围内, IL-4 略高, IFN- γ 、IL-6、IL-10 明显高于正常范围。

3 讨论

对中药注射剂过敏反应机制与危险因素的探索和分析一直是一个难题, 上市前的安全性研究多是从实验室化学分离、鉴定、免疫毒理学等临床前药理学环节入手。医院集中监测是在一定的时间(数月或数年)、一定的范围内对某一医院或某一地区内所发生的、包括过敏反应在内的不良反应及药物利用详细记录, 在其中嵌入巢式病例对照研究, 可以通过对血液样本相关指标的检测与分析探讨过敏反应的发生规律与影响因素。本研究监测真实世界 4 023 例使用喜炎平注射液患者, 发生过敏反应 1 例, 该患者符合说明书适应症范围, 并按说明书剂量用药。患者 90.1 岁高龄, 其年龄与原患疾病均可能使自身免疫力降低, 可能是导致过敏反应的原因之一。注射前后皆使用了头孢美唑并未冲管, 不排除为导致过敏的危险因素之一。

当机体接触某些抗原, 经过初次应答后, 再次接受到相同抗原刺激时, 发生的一种以机体生理功能紊乱或组织细胞损伤为主的特异性免疫应答, 即变态反应。该患者 TIgE、IgA、IgG、C3、C4、IL-2 均在正常范围内, IL-4 略高, IFN- γ 、IL-6、IL-10 明显高于正常范围, 提示刺激活化 B 细胞增殖, 分泌抗体, 以刺激 T 细胞增殖, 同时具有抑制炎症细胞因子产生, 使机体处于免疫激活状态^[8-13]。在现研究阶段, 仅提示可能与发生过敏反应有关, 也可能与患者原患肺炎、支气管炎有关。因样本量过小, 应进一步进行多中心、扩大样本量的前瞻性监测, 相对减少偏倚, 以较为全面地总结过敏反应机制及可能的影响因素。

Practical Observation on Immune Parameters in Xiyanping Injection-Allergic Patients

WANG Lianxin, XIE Yanming, CHANG Yanpeng

(China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700)

ABSTRACT Objective To observe the occurrence and possible mechanism of allergic reactions of Xiyanping Injection in the real world. **Methods** The patients used Xiyanping Injection were monitored from September 2012 to October 2013 with a prospective, multi-center, large sample and registered method. An embedded nested case-control study was conducted to analyze the patients with allergic reactions. One allergic patient was matched with 5 healthy

参考文献

- [1] 王志飞, 霍剑, 谢雁鸣. 喜炎平注射液联用维生素 C 注射液治疗上呼吸道感染的实效分析 [J]. 中国中药杂志, 2013, 38(18): 3161-3165.
- [2] 刘桂萍, 张帆, 李红卫, 等. 中药注射剂安全用药及临床应用体会 [J]. 中医杂志, 2009, 50(S1): 52-53.
- [3] 张雯, 谢雁鸣, 宇文亚. 中药上市后再评价技术规范制定的必要性及其形成方法研究 [J]. 中国中药杂志, 2013, 38(18): 2943-2948.
- [4] 田峰, 廖星, 谢雁鸣. 欧盟《药物流行病学研究方法学标准指导手册》译介 [J]. 中国中药杂志, 2013, 38(18): 2949-2957.
- [5] 杨薇, 谢雁鸣, 王永炎. 中医药临床实效研究: 中药注射剂注册登记式医院集中监测方案解读 [J]. 中国中药杂志, 2012, 37(18): 2683-2685.
- [6] 国家食品药品监督管理局. 生产企业药品重点监测工作指南 [EB/OL]. (2013-03-25) [2014-03-01]. <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0778/79321.html>.
- [7] Sampson HA, Muñoz-Furlong A, Campbell RL, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report: Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium [J]. J Allergy Clin Immunol, 2006, 117(2): 391-397.
- [8] 谢雁鸣, 赵玉斌, 姜俊杰, 等. 中药上市后人群免疫毒理学评价检测方案及流程专家共识(征求意见稿) [J]. 中国中药杂志, 2013, 38(18): 2933-2936.
- [9] Petti FB, Liguori A, Ippoliti F. Study on cytokines IL-2, IL-6, IL-10 in patients of chronic allergic rhinitis treated with acupuncture [J]. J Tradit Chin Med, 2002, 22(2): 104-111.
- [10] 王小宁, 余江毅, 顾志峰. 温肾方对自身免疫性甲状腺炎甲状腺组织 TNF- α 、IFN- γ 表达的影响 [J]. 中医杂志, 2005, 46(11): 850.
- [11] Qiu S, Tan S, Zhang J, et al. Effect of liangxue huoxue xiao-yin tang on serum levels of TNF- α , IFN- γ and IL-6 in psoriasis of blood-heat type [J]. J Tradit Chin Med, 2005, 25(4): 292-295.
- [12] 刘清池, 梁冰. 中药诱生细胞因子研究进展 [J]. 中医杂志, 1997, 38(12): 748-750.
- [13] 凌昌全. 中医药与受体关系的研究进展 [J]. 中医杂志, 1996, 37(9): 564-566.

volunteers by taking gender and age ± 5 years as the matching factors. The blood samples of the patients and healthy subjects were collected. The immunoglobulin A (IgA), immunoglobulin G (IgG), total immunoglobulin E (TlgE), complement 3 (C3), complement 4 (C4), interleukin-2 (IL-2), interleukin-4 (IL-4), interleukin-6 (IL-6), interleukin-10 (IL-10) and interferon-g (IFN-g) were detected and analyzed. **Results** There was one allergic patient (male, 90. 1 years old) in 4023 patients used Xiyanping Injection. He was admitted to hospital suffering from pneumonia and bronchitis. His blood sample test results showed that the levels of TlgE, IgA, IgG, C3, C4 and IL-2 were within the normal range, IL-4 was slightly higher than that in the healthy group and the levels of IFN-g, IL-6 and IL-10 were significantly higher than those in the healthy group and normal range. **Conclusion** This study suggests that Xiyanping Injection may be associated with the occurrence of allergic reactions but the primary disease and age may be the influencing factors of allergic reactions.

Keywords Xiyanping Injection; allergic reaction; immune factors

(收稿日期: 2014-04-02; 修回日期: 2014-05-14)

编辑: 邓 媛

当飞利肝宁胶囊临床应用及基础研究有奖征文活动通知

病毒性肝炎、药物性肝炎、脂肪肝等肝脏疾病严重威胁人们的身体健康,已成为当前重大公共卫生问题。消除传染性肝炎、防治肝损伤以及治疗肝病的合理用药,已经成为肝病防治领域的共同心声和行动。当飞利肝宁胶囊是由“肝炎草”当药与保肝药水飞蓟精炼组方而成的抗炎保肝中成药,具有保护肝细胞膜及线粒体,减轻肝细胞变性、坏死及炎症性反应,减轻肝脏脂质沉积,改善胰岛素抵抗及抗脂质过氧化作用。为了更好探索当飞利肝宁胶囊抗炎保肝作用机理及对各类肝损伤患者的有效影响,完善肝病防治方案,中华中医药学会内科肝胆病专业委员会、中医杂志社《中国脂肪肝防治与康复网》将联合开展“开启新视野,成就肝健康”当飞利肝宁胶囊临床应用及基础研究有奖征文活动。具体要求如下。

一、征文内容:1. 当飞利肝宁胶囊在抗炎保肝方面的临床应用、基础研究的论著、荟萃分析、合理用药方案研究等;2. 当药的药理学研究、生物学研究、文献研究及基础理论研究等。二、论文要求:1. 文章力求立意新颖、设计严格、数据完整,具有新颖性和指导性;2. 内容具有严谨性和科学性,论点鲜明、论证充分、逻辑严谨,结果真实可靠;3. 文章应符合学术期刊论文发表的要求,要求未公开发表及未在全国性会议上交流。三、投稿方式:请将文章以 word 格式发至征文专用邮箱:jtcmen@163.com。四、征文截止日期:2015 年 3 月 31 日。五、评选规则:所有论文由中华中医药学会内科肝胆病专业委员会和中医杂志社邀请相关专家组成评选委员会进行评选,结果将公布在《中医杂志》、《中西医结合肝病杂志》、《胃肠病学和肝病杂志》及《中国脂肪肝防治与康复网》。六、奖项设置:特等奖 1 名,支持科研基金 20 000 元;一等奖 3 名,支持科研基金 10 000 元;二等奖 8 名,支持科研基金 8 000 元;三等奖 15 名,支持科研基金 5 000 元;纪念奖若干,支持科研基金 1 000 元。特等奖论文将推荐在 SCI 期刊发表,一至三等奖符合发表要求论文将推荐发表在国内专业期刊上,优秀科研成果将邀请参加全国性学术大会报告及交流。

2014 年国家中医药继续教育项目头针疗法暨神经系统疾病治疗培训班通知

由世针灸灸交流中心、世界中医药学会联合会国际合作部《世界中医药》杂志社联合主办的国家中医药继续教育培训班拟于 2014 年 11 月 7 日至 10 日在北京举办。将由中国工程院院士、中国著名针灸学专家、博士研究生和师带徒导师、国医大师程莘农教授、中国中医科学院针灸医院神经内科主任、主任医师、研究生导师蒋达树教授和中国中医科学院针灸医院神经内科主任、主任医师、研究生导师刘家瑛教授等主讲。

一、授课内容:1. 头针疗法理论知识:头针疗法概述:定义、发展及流派、中医理论基础;头针疗法原理及研究进展(现代医学相关内容、古文献相关内容);2. 头针刺激区的定位、主治及处方特点、辨治规律;头针操作要点及注意事项。3. 神经系统疾病治疗:神经系统常见病、多发病的临床经验与体会;4. 脑血管病;震颤麻痹;小舞蹈症;多动症;5. 秽语抽动症;头痛;周围性面瘫。6. 中风的预防与抑郁症的特色疗法、头痛的诊断与治疗等临床经验与体会。二、培训对象:各类医务人员、临床医生、针灸、推拿、按摩、保健、美容师和基层医务工作者及中医爱好者等。三、培训时间与学费:1、学期 4 天(含报到日),学费 2 480 元/人(含午餐费、场地费、讲义费、专家课时费、证书费等)。报名时交身份证复印件及 2 寸免冠照片 2 张。2、须提前报名:预交学费 200 元/人;海外学员预交学费 400 元/人。每班限报 50 人,提前 2 个月报名者学费优惠 10%。四、结业颁发国家中英文对照结业证书,并授予 I 类学分 12 学分证书。学员论文达到录用标准者优先在《世界中医药》发表。五、联系地址:北京市朝阳区小营路 19 号财富嘉园 A 座 301 室,世界中医药学会联合会国际合作部。邮编:100101。联系人:王炳岐,手机:13901318403,邮箱:13901318403@139.com,传真/电话:010-58239066。六、培训地点与住宿:北京东城区广渠门内夕照寺大街东玖大厦 B 座 7 层,世界针灸学会联合会世针灸灸交流中心。邮编:100061。联系人:邓爱英,手机:13051608026。邮箱:info@wfas-acu.org。电话:(010)87190518。