



# $\alpha$ -细辛脑注射剂的研究进展与临床应用

叶林虎<sup>1</sup>, 王宇奇<sup>1</sup>, 陶晨<sup>2</sup>, 何应军<sup>1</sup>, 代时玉<sup>1</sup>, 贺梅<sup>1\*</sup>

(1. 贵州省毕节市第一人民医院药剂科, 贵州 毕节 551700; 2. 黔南民族医学高等专科学校, 贵州 都匀 558013)

**【摘要】** 目的 了解 $\alpha$ -细辛脑注射剂的研究与临床应用概况。方法 从药理毒理、制剂及质量控制、临床应用和不良反应等方面进行文献搜集和综述。结果  $\alpha$ -细辛脑注射剂在止咳、平喘等方面具有较强的作用, 但产品质量参差不齐, 不良反应发生较多, 且毒理作用有待进一步研究。结论  $\alpha$ -细辛脑注射剂在临床上具有一定疗效, 但其相应的不良反应报道也逐渐增多, 其毒理还有待进一步研究, 其产品的质量标准体系和说明书也有待进一步完善。

**【关键词】**  $\alpha$ -细辛脑; 药理毒理; 剂型; 不良反应

**【中图分类号】** R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2017) 03-0087-06

doi: 10. 3969. j. issn. 1671 - 7856. 2017. 03. 017

## Research progress and clinical application of $\alpha$ -asarone injection

YE Lin-hu<sup>1</sup>, WANG Yu-qi<sup>1</sup>, TAO Chen<sup>2</sup>, HE Ying-jun<sup>1</sup>, DAI Shi-yu<sup>1</sup>, HE Mei<sup>1\*</sup>

(1. The First People's Hospital of Bijie City, Bijie 551700, China;

2. Qiannan Medical College for Nationalities, Duyun 558013)

**【Abstract】 Objective** To understand the current state of research and clinical application of  $\alpha$ -asarone injection. **Method** Literature search was conducted and the pharmacology, toxicology, preparation, clinical application and adverse reactions of  $\alpha$ -asarone were reviewed. **Results**  $\alpha$ -asarone injection has strong relieving effects on cough and asthma, but the quality of production is varying, adverse reactions are often reported, and the toxicological effects need to be further investigated. **Conclusions**  $\alpha$ -asarone injection has a certain clinical effect, but the reports of related adverse reactions are gradually increased. Its toxicity remains to be further studied, and the product quality standard system and instructions need also to be further improved.

**【Key words】**  $\alpha$ -asarone; Pharmacology and toxicology; Dosage form; Adverse reactions

$\alpha$ -细辛脑, 又名 $\alpha$ -细辛醚, 是中药石菖蒲的主要有效成之一, 具有较强的止咳、平喘和抗癫痫等作用。其注射剂包括液体状的细辛脑注射液和固体状的注射用细辛脑, 临床用于治疗肺炎、支气管哮喘和慢性阻塞性肺等疾病。随着临床使用量的不断增加, 其不良反应报道也逐渐增多。本文从药

理毒理、临床应用研究和不良反应报道等方面进行综述, 希望能为细辛脑注射剂的深入研究, 及临床安全、合理用药提供参考。

### 1 化合物来源

$\alpha$ -细辛脑, 即反式 2, 4, 5-三甲氧基-1-丙烯基

**【基金项目】** 毕节市科技局资助项目(毕科合字[2015]62); 贵州省科技基金(黔科合J字[2015]2004号)。

**【作者简介】** 叶林虎, 男, 副主任药师, 主要从事药物代谢研究。E-mail: yelinhu@126.com

**【通讯作者】** 贺梅, 女, 主任药师, 主要从事药事管理研究。E-mail: hemei@bjhospital.net

苯,主要存在于石菖蒲等植物的挥发油中。该化合物能溶于甲醇和氯仿等有机溶剂中,不溶于水。自 60 年代起,国内外就对  $\alpha$ -细辛脑进行了广泛的研究,发现其具有较好的药理活性。但是,仅靠从石菖蒲中去提取分离很难满足需求。因此,研究人员对其化学合成进行了大量研究,并以 2, 4, 5-三甲氧基苯、2, 4, 5-三甲氧基苯甲醛、对苯二酚、对苯醌或 1, 2, 4-三甲氧基苯<sup>[1, 2]</sup>等为原料成功合成  $\alpha$ -细辛脑。化学合成的成功不但弥补了传统原料受限的不足,而且还可以通过对化学合成工艺的优化来提高  $\alpha$ -细辛脑的纯度,降低其异构体  $\beta$ -细辛脑等其他杂质的含量,提高产品的质量。

## 2 药理、毒理学研究

### 2.1 药理作用

对  $\alpha$ -细辛脑的药理学研究主要集中在止咳平喘、利胆、降脂等方面,此外,也有抗癫痫和抗肿瘤的报道。

#### 2.1.1 止咳平喘和解痉作用

杨帆等<sup>[3]</sup>通过鸽子在体气管和家兔离体气管试验,研究  $\alpha$ -细辛脑对气管纤毛运动的影响,结果显示在给鸽子 8、16、32 mg/kg 和给家兔 0.4、4、40 mg/L 的剂量下,与对照组(生理盐水)相比较, $\alpha$ -细辛脑能显著增加鸽子在体和家兔离体气管纤毛的运动,且存在一定的量-效关系;表明  $\alpha$ -细辛脑可通过增强气管纤毛运动起到祛痰作用。姚德胜等<sup>[4]</sup>采用卵白蛋白建立豚鼠哮喘模型,研究  $\alpha$ -细辛脑对哮喘气道炎症的影响,结果显示在 6.5 mg/kg 剂量下, $\alpha$ -细辛脑可通过抑制 T 细胞增殖活化抑制气道嗜酸性粒细胞炎症,抑制速发哮喘。杨新华等<sup>[5]</sup>通过气管容积法研究  $\alpha$ -细辛脑对组胺和乙酰胆碱引起豚鼠离体气管痉挛的抑制作用,结果发现在  $\alpha$ -细辛脑浓度在 24.0  $\mu\text{g}/\text{mL}$  时,能显著抑制豚鼠气管痉挛性收缩,且在一定浓度范围内存在量效关系。

#### 2.1.2 利胆和降脂作用

Hernández 等<sup>[6]</sup>采用成年鼠的肝细胞,通过在培养基中加入 10 mg/mL 的  $\alpha$ -细辛脑进行体外肝脂质代谢试验,在细胞培养 1 至 2 周后,结果发现三酰甘油、磷脂、胆固醇和胆固醇酯分泌分别减少了 50% ~ 90% 左右;甘油脂类和脂肪酸合成标志酶也分别减少 22% ~ 50% 和 30% ~ 70%;表明  $\alpha$ -细辛脑可显著抑制脂类的分泌和合成。Páez 等<sup>[7]</sup>通过给大鼠连续口服  $\alpha$ -细辛脑 80 mg/kg 8 d 后,发现

其能降低大鼠的血清胆固醇(38%)和 LDL/HDL 的比值,增加高胆固醇血症大鼠胆盐和胆汁胆固醇等的分泌;表明  $\alpha$ -细辛脑通过抑制 HMG-CoA 还原酶和增加胆汁的流量,降低胆固醇饱和指数,从而发挥降脂和溶石的作用。

#### 2.1.3 抗癫痫作用

$\alpha$ -细辛脑的抗癫痫作用倍受关注,但其具体的作用机制至今仍有多种不同的观点。韩琳等<sup>[8]</sup>通过戊四唑致痫小鼠实验研究  $\alpha$ -细辛脑的抗惊厥、抗癫痫作用机制,结果发现在 50 ~ 100 mg/kg 的剂量下, $\alpha$ -细辛脑可显著降低小鼠脑组织中谷氨酸与  $\gamma$ -氨基丁酸(GABA)的比值,增强抗氧化能力及 ATP 酶的活力。其作用机制可能与清除自由基,维持小鼠大脑中的兴奋/抑制系统及  $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$ 、 $\text{Ca}^{2+}$ 、 $\text{Mg}^{2+}$  的动态平衡有关。刘秋弟等<sup>[9]</sup>通过研究  $\alpha$ -细辛脑对红藻酸(KA)致痫的大鼠海马组织中细胞凋亡调节基因 Bax、Bcl-2 的影响,结果显示在 12 ~ 24 mg/kg 的剂量下, $\alpha$ -细辛脑可能通过降低 Bax 和提升 Bcl-2 基因的表达从而减少癫痫大鼠神经元的凋亡。该研究结果与杨立彬等<sup>[10]</sup>的基本一致。苗静琨等<sup>[11]</sup>通过 lithium-pilocarpine 大鼠模型,研究  $\alpha$ -细辛脑抗癫痫的分子机制,结果显示在 100 mg/kg 剂量下, $\alpha$ -细辛脑可通过抑制 GABA 转氨酶活性以降低 GABA 分解代谢,上调谷氨酸脱羧酶表达,增加 GABA 合成;和上调 GABA<sub>A</sub> 受体表达,增强 GABA 介导的抑制功能来发挥抗癫痫作用。Huang 等<sup>[12]</sup>通过细胞实验,发现  $\alpha$ -细辛脑能抑制海马神经元的活性和通过加强对  $\gamma$ -GABA 能的抑制作用,在中枢神经系统产生抗癫痫作用。

#### 2.1.4 抗癌作用

胡伯渊等<sup>[13]</sup>早期通过观察人癌细胞株 SGC-7901, Detroit-6 和 Hela 的形态学变化及细胞生长率等方法,研究  $\alpha$ -细辛脑的抗癌作用,结果发现在浓度为 25  $\mu\text{g}/\text{mL}$  时,细胞出现肿胀、脱落、破坏和溶解,表明  $\alpha$ -细辛脑对这些细胞株的生长和繁殖具有较强的抑制作用。周新强<sup>[14]</sup>等通过流式细胞技术和蛋白质印迹法研究  $\alpha$ -细辛脑诱导人食管癌细胞 Eca-109 的凋亡,研究结果显示在浓度为 25 mg/L 和 50 mg/L 时,细胞的平均凋亡指数依次为  $(2.93 \pm 0.05)$  和  $(5.02 \pm 0.04)$ ,且凋亡蛋白 caspase-3 和 caspase-9 的相对表达量上调,表明  $\alpha$ -细辛脑能通过上调 Eca-109 细胞 caspase-3 和 caspase-9 的表达,促进 Eca-109 细胞的凋亡。

### 2.1.5 其他作用

胡锦涛等<sup>[15]</sup>通过动物实验,发现  $\alpha$ -细辛脑能抑制家兔离体肠管自发性收缩,拮抗乙酰胆碱、磷酸组织胺和氯化钡引起的肠管痉挛;还能增强大鼠在体肠管蠕动及小鼠肠道推进功能,促进大鼠胆汁的分泌。近年来的药理学研究还发现  $\alpha$ -细辛脑具有预防 Ang II 介导的血管内皮细胞和血管组织损伤的作用<sup>[16]</sup>。

## 2.2 毒理学

早期对  $\beta$ -细辛脑的毒性实验研究发现其可导致大鼠发生十二指肠瘤;美国 FDA 在 1971 年宣布菖蒲油中的细辛脑可能具有致癌作用<sup>[17]</sup>。这使  $\alpha$ -细辛脑的安全性备受关注,特别是在致癌、致畸形和致突变方面。Salazar 等<sup>[18]</sup>通过小鼠实验观察到  $\alpha$ -细辛脑的致畸作用,结果显示在剂量为 60 mg/kg 时,能使胎鼠体重减轻,并出现大肋骨、畸足和裂唇等畸形。Hasheminejad 等<sup>[19]</sup>又报道  $\alpha$  和  $\beta$ -细辛脑在浓度为  $5 \times 10^{-4}$  M 时,可引起大鼠肝细胞非常规 DNA 合成,并认为该类化合物中的丙烯苯结构是导致基因毒性的主要原因。Chamorro 等<sup>[20]</sup>通过大鼠实验研究,发现  $\alpha$ -细辛脑不但对怀孕 13 ~ 15 d 雌性大鼠的子宫和卵巢有损害作用,可导致受孕率降低,而且还会降低雄性大鼠的精子的浓度和活力。尚艳楠等<sup>[21]</sup>通过研究  $\alpha$ -细辛脑对斑马鱼胚胎发育及运动行为的影响,结果发现细辛脑对斑马鱼胚胎和幼鱼有致畸作用,并且能抑制其运动。

药物代谢产物的鉴定研究有助于发现其毒性代谢产物,有利于进一步研究药物的毒理作用。Cartus 等<sup>[22, 23]</sup>通过肝微粒体体外孵育法,对  $\alpha$  和  $\beta$ -细辛脑的代谢产物进行研究,结果发现它们在代谢过程中均会产生具有相同结构的环氧代谢产物,并认为该代谢产物是  $\alpha$  和  $\beta$ -细辛脑的产生遗传毒性的主要原因。

## 3 制剂及质量控制

由于  $\alpha$ -细辛脑的疏水性很强,口服制剂的生物利用度很低,仅为 10% 左右<sup>[24]</sup>,且个体差异大,严重影响其疗效的发挥。目前在临床使用较为广泛的主要是其注射剂,包括  $\alpha$ -细辛脑注射液和注射用  $\alpha$ -细辛脑。在注射液的制备过程中,常需加入一定量的乙醇和吐温 - 80 等有机溶剂来增加  $\alpha$ -细辛脑溶解度。但加入这些溶剂后,容易引起局部刺激性和全身毒副反应。因此, Lu 等<sup>[25]</sup>采用 Kolliphor HS

15 作为  $\alpha$ -细辛脑注射液的增溶剂,研究结果发现,与市售的细辛脑注射液相比较,两者都有相同药代动力学参数,但以 Kolliphor HS 15 为增溶后,其对哮喘的疗效显著增强,且在观察到的病例中未发现过敏反应。

目前细辛脑注射剂的生产厂家较多,全国共约有 40 家企业生产细辛脑注射剂,涉及多 40 余个批准文号,采用的标准各不相同,质量难以统一。而且,  $\alpha$ -细辛脑注射液的稳定性相对较差,高温灭菌后可导致含量下降,且降解产物包括  $\beta$ -细辛脑和其他物质,存在安全隐患,目前已被列入高风险药品。贺凌云等<sup>[26]</sup>通过气相色谱技术,建立测定细辛脑中其生产原料四氢呋喃、乙醇、甲苯的残留量的方法。孙春艳等<sup>[27]</sup>采用 HPLC 法研究  $\alpha$ -细辛脑注射剂中  $\alpha$ -细辛脑的含量和有关物质,及注射液中吐温 - 80 的含量;结果显示 HPLC 能将  $\alpha$ -细辛脑和  $\beta$ -细辛脑和各辅料及降解产物有效分离,到达检测目的;同时发现不同生产企业中添加的吐温 - 80 含量差别较大。该研究建议增加吐温 - 80 含量测定、采用 HPLC 代替紫外分光光度计检测  $\beta$  - 细辛脑和其他有关杂等检验项目,这对进一步完善细辛脑注射液的质量评价标准体系具有重要意义。

在细菌内毒素的检测方面,胡翻<sup>[28]</sup>采用动态浊度法,建立定量检测细辛脑注射液中内毒素的方法,该方法可用于细辛脑注射液中细菌内毒素的定量检测。罗洁等<sup>[29]</sup>则也对细辛脑注射剂细菌内毒素检查方法进行研究,最终确定细辛脑注射剂对鲎试剂无干扰的最大浓度为 0.05 mg/mL,灵敏度为 0.25 EU/mL 的鲎试剂可用于细辛脑注射剂的细菌内毒素检查。

黎红佳等<sup>[30]</sup>采用 HPLC 测定  $\alpha$ -细辛脑亚微乳注射液的含量,并以 pH 值、粒径、游离脂肪酸、过氧化值、溶血磷脂酰胆碱、不溶性微粒、可见异物、无菌、细菌内毒素和有关物质等为指标,建立细辛脑亚微乳注射液的质量评价方法,为进一步的临床研究奠定了基础。除上述剂型外,滴丸、贴剂、固体脂质纳米粒、缓释微丸和巴布剂等剂型也受到研究者的关注<sup>[31, 32]</sup>。

## 4 临床研究与应用

$\alpha$ -细辛脑注射剂在临床主要用于肺炎、支气管哮喘、慢性阻塞性肺疾病伴咳嗽、咯痰、喘息等症的治疗。研究显示,  $\alpha$ -细辛脑注射液通过雾化

吸入对治疗新生儿肺炎具有较好疗效,能显著缓解患者的呼吸急促,缩短口唇发绀及肺部啰音的时间<sup>[33]</sup>。在注射用细辛脑治疗喘息性支气管炎患儿的临床观察中,发现注射用细辛脑效果比氨茶碱效果更好<sup>[34]</sup>。朱建勇等<sup>[33]</sup>通过临床症状、体征、动脉氧分压,第 1s 用力呼气容积和呼气峰流速变化等作为指标,研究  $\alpha$ -细辛脑注射液雾化吸入对支气管哮喘急性发作期的临床疗效,结果表明  $\alpha$ -细辛脑注射液雾化吸入对支气管哮喘急性发作期患者疗效确切,且与沙丁胺醇和布地奈德联合雾化具有协同作用,可以较快缓解症状。夏建新等<sup>[35]</sup>对其治疗儿童喘息性支气管炎的作用机制进行研究,结果表明其作用机制可能与重塑淋巴细胞 Th1/Th2 平衡有关。在临床治疗性慢阻塞性肺疾病的方面,研究发现  $\alpha$ -细辛脑注射液治疗组的总有效率明显高于对照组<sup>[36, 37]</sup>。Meta 分析研究亦显示  $\alpha$ -细辛脑注射液可有效治疗呼吸系统疾病<sup>[38]</sup>。

## 5 临床配伍与药物相互作用

在临床治疗过程中,联合用药在所难免,但配伍不当,容易发生危险。何心<sup>[39]</sup>对细辛脑与二羟丙茶碱注射液配伍进行研究,结果表明这两种药物在室温条件下配伍后稳定性较好,临床可配伍使用。李锦桑等<sup>[40]</sup>研究结果显示,细辛脑注射液与维生素 C 注射液及地塞米松磷酸钠注射液配伍稳定,可配伍使用。袁红英等<sup>[41]</sup>对细辛脑注射液与头孢吡肟和奥硝唑等药物的配伍研究中,发现细辛脑注射液与奥硝唑注射液等体积混合后,30 min 左右会出现轻微浑浊,提示中两种药物在联合用药时,需要间隔输注,并最好用少量糖或盐水冲管。唐祺等<sup>[42]</sup>考察细辛脑注射液与 6 种大输液调配后的质量及稳定性,结果表明细辛脑注射液经 5% 葡萄糖注射液调配为低、中度,及用氯化钠注射液或葡萄糖氯化钠注射液调配为低浓度的成品输液在室温及自然光照条件下,4 h 内稳定。

在药物相互作用方面,Pandit 等<sup>[43]</sup>通过体外肝微粒体孵育法研究  $\alpha$ -细辛脑的代谢性药物相互作用,结果显示其能抑制 CYP3A4 和 CYP2D6 酶亚型的活性。这提示当其与 CYP3A4 的底物如红霉素、硝苯地平、利托那韦等,或 CYP2D6 的底物如美托洛尔、他莫昔芬或右美沙芬等合用时可能发生药物相互作用。

## 6 不良反应报道

药物的不良反应往往会限制到药物的临床使用,特别是严重不良反应。近年来有大量关于细辛脑注射液发生不良反应的报道<sup>[44]</sup>,主要临床表现包括皮疹、恶心、呕吐和头昏等,儿童患者的发生率明显高于成人。虽然多为过敏反应,但是也发生过多例严重过敏性休克,且大部分为儿童患者所发生<sup>[44]</sup>。国家食品药品监督管理局曾对该注射剂的严重过敏反应进行通报,并建议慎用于 6 岁以下的儿童患者。Meta 分析研究结果亦显示<sup>[45]</sup>,细辛脑注射液常规治疗组的不良反应发生率高于对照组。

导致细辛脑注射液发生不良反应的因素及其复杂,既可能与该注射液的制备工艺及所含成分有关,也可能与患者患者的个体差异有关。在细辛脑的合成过程中,四氢呋喃、乙醇、甲苯等有机溶剂的残留可能是导致不良反应的原因之一。在细辛脑注射液的制备过程中,加入了大量的吐温-80、丙二醇等有机溶剂,而这些有机溶剂的加入也容易导致潜在的安全性问题<sup>[25]</sup>,如吐温-80 和丙二醇本身不但具有致敏作用,而且还极有可能会引起溶血、血管刺激、肝毒及外周神经毒性等不良反应<sup>[46-48]</sup>。此外,代谢性药物相互作用也会导致不良反应的发生。

## 7 结语

随着对  $\alpha$ -细辛脑注射剂研究的不断深入,和在临床上的广泛应用,其在止咳平喘方面的等药理作用和临床疗效已得到肯定。虽然国内外均有文献报道其具有较好的抗癫痫作用,早年也有少量关于  $\alpha$ -细辛脑治疗癫痫的临床报道<sup>[49]</sup>,但此后并未见到相关的报道,目前也未见其注射剂在临床应用于癫痫治疗的报道。

药品说明书是指导临床安全、合理用药的重要依据。 $\alpha$ -细辛脑注射剂在这方面还存在较大的欠缺。虽然有部分生产企业在经过大量的不良反应监测后,不断增加药品说明书中相关用药信息,但大部分企业的说明书信息仍然还不够完善。同时,在其安全性方面的研究还远远不够,尤其是在毒理学方面的研究还有待深入。因此,希望相关企业能加强技术研究,提高产品质量,并不断完善药品说明书内容,从而保障公众用药安全。同时也希望医务人员在临床使用细辛脑注射剂的过程中,应注意合理用药,并注意监测其所发生的药物不良反

应,以保证临床用药安全。

### 参考文献:

- [ 1 ] 谢芳,何幼鸾. 一种合成  $\alpha$ -细辛脑的新方法[J]. 科技创业月刊, 2015, 28(18): 116-117.
- [ 2 ] 张宁,邓志坚,柳春,等.  $\alpha$ -细辛脑的合成研究进展[J]. 大众科技, 2014, 16(11): 71-73.
- [ 3 ] 杨帆,陆益.  $\alpha$ -细辛脑对气管纤毛运动的影响[J]. 广西医科大学学报, 1999, 16(2): 173-174.
- [ 4 ] 姚德胜,李伯坝.  $\alpha$ -细辛脑对哮喘豚鼠气道炎症的影响[J]. 新乡医学院学报, 1998, 15(3): 214-216.
- [ 5 ] 杨士华,王志旺,胡锦涛. 石菖蒲及其有效成分对豚鼠气管平滑肌作用的实验研究[J]. 井冈山医学学报, 2003, 20(2): 12-13, 45.
- [ 6 ] Hernández A, Lopez ML, Chamorro G, et al. Inhibition of lipid synthesis and secretion in long-term cultures of adult rat hepatocytes by alpha-asarone[J]. Planta Med, 1993, 59(2): 121-124.
- [ 7 ] Rodríguez-Pérez L, Juárez-Sánchez M, Antúnez-Solís J, et al.  $\alpha$ -asarone inhibits HMG-CoA reductase, lowers serum LDL-cholesterol levels and reduces biliary CSI in hypercholesterolemic rats [J]. Phytomedicine, 2003, 10(5): 397-404.
- [ 8 ] 韩琳,汤道权.  $\alpha$ -细辛脑的抗惊厥,抗癫痫作用研究[J]. 井冈山医学学报, 2009, 16(6): 9-10.
- [ 9 ] 刘秋弟,刘夕霞,吴原,等.  $\alpha$ -细辛醚对 KA 癫痫大鼠海马组织中 Bax, Bcl-2 的影响[J]. 中风与神经疾病杂志, 2013, 30(4): 312-315.
- [ 10 ] 杨立彬,李树蕾,黄艳智,等. 石菖蒲及其有效成分  $\alpha$ -细辛醚对癫痫幼鼠海马神经元凋亡的影响[J]. 中草药, 2006, 37(8): 1196-1199.
- [ 11 ] 苗静琨,陈启雄,吴小玫,等. 石菖蒲  $\alpha$ -细辛醚对 Lithium-Pilocarpine 癫痫模型 GABA 系统的调控作用[J]. 中国药理学通报, 2011, 27(8): 1067-1071.
- [ 12 ] Huang C, Li WG, Zhang XB, et al. Alpha-asarone from *Acorus gramineus* alleviates epilepsy by modulating A-type gaba receptors [J]. Neuropharmacology, 2013, 65: 1-11.
- [ 13 ] 胡伯渊,纪耀沅. 水菖蒲抗癌活性研究  $\alpha$ -细辛醚对人癌细胞株的抗癌活性[J]. 中西医结合杂志, 1986, 6(8): 480-483.
- [ 14 ] 周新强,韩倩倩,朱艳琴.  $\alpha$ -细辛醚诱导人食管癌细胞系 Eca-109 细胞凋亡及机制的研究[J]. 中医研究, 2015, 28(3): 61-65.
- [ 15 ] 胡锦涛,王志旺. 石菖蒲及其有效成分对消化系统的作用[J]. 中药药理与临床, 1999, 15(2): 16-18.
- [ 16 ] Shi HX, Yang J, Yang T, et al. Alpha-Asarone protects endothelial cells from injury by angiotensin II [J]. Evidence-based Complement Altern Med: eCAM, 2014, 2014: 682041.
- [ 17 ] 袁惠南,王秀文. 某些天然药物或其所含化学成分的致突,致癌及致畸作用[J]. 中成药, 1990, 12(10): 37-38.
- [ 18 ] Salazar M, Salazar S, Ulloa V, et al. Teratogenic action of alpha-asarone in the mouse [J]. J Toxicol Clin Exp, 1992, 12(3): 149-154.
- [ 19 ] Hasheminejad G, Caldwell J. Genotoxicity of the alkenylbenzenes  $\alpha$ - and  $\beta$ -asarone, myristicin and elemicin as determined by the UDS assay in cultured rat hepatocytes [J]. Food Chem Toxicol, 1994, 32(3): 223-231.
- [ 20 ] Chamorro G, Garduno L, Martinez E, et al. Dominant lethal study of alpha-asarone in male mice [J]. Toxicol Lett, 1998, 99(2): 71-77.
- [ 21 ] 尚艳楠,蒲韵竹,李小满,等. 细辛脑对斑马鱼胚胎发育及运动行为的影响[J]. 国际药学研究杂志, 2015, 42(2): 176-182.
- [ 22 ] Cartus A T, Stegmüller S, Simson N, et al. Hepatic metabolism of carcinogenic  $\beta$ -asarone [J]. Chem Res Toxicol, 2015, 28(9): 1760-1773.
- [ 23 ] Cartus AT, Schrenk D. Metabolism of the carcinogen alpha-asarone in liver microsomes [J]. Food Chem Toxicol, 2016, 87: 103-112.
- [ 24 ] 吴闯. 细辛脑片剂的生物利用度[J]. 中国医院药学杂志, 2003, 23(10): 597-598.
- [ 25 ] Lu H, Li J, Li M, et al. Systemic delivery of alpha-asarone with Kolliphor HS 15 improves its safety and therapeutic effect on asthma [J]. Drug Delivery, 2015, 22(3): 266-275.
- [ 26 ] 贺凌云,吴建平,刘文芳,等. 气相色谱法测定细辛脑中的有机溶剂残留量[J]. 中南药学, 2008, 6(1): 63-65.
- [ 27 ] 孙春艳,赵亚萍,郭江红. 细辛脑注射剂质量评价与标准现状分析[J]. 中国药品标准, 2012, 3(13): 181-184.
- [ 28 ] 胡翻. 动态浊度法测定细辛脑注射液中细菌内毒素含量[J]. 中国药师, 2012, 15(6): 891-892.
- [ 29 ] 罗洁,张德波,邓莎,等. 细辛脑注射剂细菌内毒素检查法研究[J]. 中国现代应用药学, 2016, 33(2): 203-208.
- [ 30 ] 黎红佳,赖秀俊,黎伟,等. 细辛脑亚微乳注射液的质量评价及稳定性考察[J]. 中国中药杂志, 2014, 30(20): 3945-3949.
- [ 31 ] 赵李宏,吴建梅,武凤兰.  $\alpha$ -细辛脑近 10 年研究概述[J]. 中国中药杂志, 2007, 32(7): 562-565.
- [ 32 ] 臧巧真,唐涛,龙凯花,等. Box-Behnken 效应面法优化  $\alpha$ -细辛脑长循环纳米粒制备工艺 [J]. 中成药, 2016, 38(2): 2115-2118.
- [ 33 ] 朱建勇,曾玉琴,陈功,等. 细辛脑注射液雾化吸入对支气管哮喘急性发作期疗效[J]. 辽宁中医药大学学报, 2012, 14(12): 155-157.
- [ 34 ] 冯炽光,骆沛玲,庞大. 注射用细辛脑对小儿喘息性支气管炎的临床研究[J]. 中国医药指南, 2014, 12(33): 53-54.
- [ 35 ] 夏建新,杨火明,胡娟娟,等. 细辛脑佐治儿童喘息性支气管炎的效果与机制[J]. 成都医学院学报, 2015, 10(5): 595-597.
- [ 36 ] 徐同生,陈强,张静. 细辛脑注射液治疗慢性阻塞性肺病的疗效观察[J]. 时珍国医国药, 2005, 16(8): 771-771.
- [ 37 ] 朱莉莉,杨质秀,李玉梅,等. 细辛脑雾化治疗 COPD 急性发作疗效观察[J]. 中国现代医生, 2010, 48(26): 43-44.
- [ 38 ] 张青,马伟从,李慧,等. 细辛脑注射液治疗呼吸系统疾病的 Meta 分析 [J]. 中国循证医学杂志, 2010, 10(10): 1174

- 1181.
- [39] 何心. 细辛脑与二羟丙茶碱注射液配伍稳定性研究[J]. 沈阳药科大学学报, 2009, 26(7): 48-50.
- [40] 李锦桑, 董文文, 李明艳. 细辛脑注射液与维生素 C 注射液配伍的稳定性研究[J]. 西北药学杂志, 2010, 25(5): 366-367.
- [41] 袁红英, 杨雪萍, 刘卫. 奥硝唑注射液与几种药物的配伍禁忌[J]. 中国药业, 2008, 17(18): 56-56.
- [42] 唐祺, 吴妍, 邓晓媚, 等. 细辛脑注射液与 6 种常见输液配伍质量及稳定性考察[J]. 中国药业, 2015, 24(21): 96-99.
- [43] Pandit S, Mukherjee PK, Ponnusankar S, et al. Metabolism mediated interaction of  $\alpha$ -asarone and Acorus calamus with CYP3A4 and CYP2D6 [J]. Fitoterapia, 2011, 82(3): 369-374.
- [44] 夏旭东, 龚立雄, 夏明, 等. 412 例细辛脑注射液 ADR/ADE 报告分析[J]. 中国药物警戒, 2012, 9(1): 47-50.
- [45] 邱志宏, 赵慧智, 赫立恩, 等. 细辛脑注射液不良反应的 Meta 分析[J]. 中医药导报, 2015, 21(6): 78-82.
- [46] 罗霞, 王青, 周联, 等. 中药注射剂所含吐温-80 与过敏反应关系的研究[J]. 药物不良反应杂志, 2010, 12(3): 160-165.
- [47] 谭乐俊, 王萌, 朱彦. 中药注射剂的不良反应研究进展[J]. 中国中药杂志, 2014, 39(20): 3889-3898.
- [48] 马伟从, 张青, 李慧, 等. 细辛脑注射液致不良反应文献回顾与原因分析[J]. 中国药物警戒, 2010, 4: 243-246.
- [49] 张扬达, 周树舜, 许爱球, 等.  $\alpha$ -细辛脑治疗癫痫 114 例[J]. 新药与临床, 1990, 9(2): 91-93.

[修回日期]2016-08-24

## ·专家问答·

问:裸鼠移植瘤造模的注意事项

答: 1. 实验要严格遵照无菌操作原则,所有手术器械和物品要在使用前严格消毒灭菌,且实验要在超净工作台内完成;

2. 皮下移植瘤、手术切除的肿瘤组织、培养的肿瘤细胞等移植物要快速进行处理及移植,尽可能在 2h 之内完成,为防止污染,可使用少许抗生素;

3. 肿瘤细胞株皮下接种时要取对数生长期细胞,活细胞数大于 95%,用无血清的培养基、PBS 或生理盐水调整细胞浓度,制备成所需的细胞悬液,每只小鼠接种体积通常为 0.1-0.2 mL;

4. 肿瘤细胞株皮下移植的部位较多,可选择接种皮肤松弛、血供良好、肿瘤生长后圆整度好、且易于实验操作和观察、便于测量肿瘤体积的部位,如腋窝、大腿外侧、颈背部等皮下部位;

5. 肿瘤组织接种时要注意,所取的肿瘤组织需新鲜、生长良好,尽可能剔除包膜和坏死的肿瘤组织;

6. 实验中如需使用麻醉剂,要根据实验时间长短选择适当的麻醉剂,同时需要注意麻醉剂的用量,以达到对动物机体干扰最小而疼痛抑制效果最大为最佳;

7. 裸鼠需要原位移植肿瘤时,脏器手术应使用较细的可吸收缝合线以减少对脏器的损伤,术后应连续三天给予抗生素以防感染;

8. 手术后的动物要与清醒的动物分开饲养,以免挤压、踩踏、咬伤,待小鼠度过术后恢复期后按实验需要分组饲养;

9. 移植肿瘤后要加强对动物的护理,应注意保持动物实验室合适的温度、湿度,以及笼具、垫料、饲料和饮水等物品的洁净;

10. 裸鼠皮下移植瘤模型利于观察肿瘤的生长情况,注意肿瘤生长不宜太大(直径应小于 <1.5 cm)。

(感谢中国医学科学院医学实验动物研究所黄昊的解答)