科学通报 2019 年 第 64 卷 第 28-29 期: 3020 ~ 3029
论 文
《中国科学》杂志社
SCIENCE CHINA PRESS

基于“时间窗”的中西药注射剂序贯用药风险防控新策略

胡黄婉茵[1,2], 张雅铭[2], 郝俊杰[2], 杨晓娟[2], 周元园[2], 刘晓熠[2], 秦旭华[1*], 肖小河[2], 王伽伯[2*]

1. 成都中医药大学药学院, 成都 611137;
2. 解放军总医院第五医学中心, 全军中医药研究所, 北京 100039

* 联系人, E-mail: wjb0128@126.com; qxhjsr@126.com

2019-06-06 收稿, 2019-08-13 修回, 2019-08-14 接受, 2019-09-27 网络版发表

摘要 中药和西药联合使用在我国非常普遍, 若不合理联用有可能引发严重不良反应, 特别是中、西药注射剂联用是导致临床严重不良反应的重要因素之一. 中、西药注射剂序贯使用时, 是否要考虑用药间隔, 是否可以通过建立安全用药“时间窗”避免中西药物相互作用, 从而降低不良反应发生风险, 值得深入研究. 为此, 本文以临床上不良反应报道较多的药物联用组合双黄连和利巴韦林注射剂为例, 提出基于“时间窗”的中西药注射剂序贯用药风险防控的新设想. 研究结果表明, 给实验动物同时注射上述两种注射剂, 可引起由补体系统成分C5介导的类过敏反应, 而二者单独使用时类过敏反应均不明显. 进一步对此药物组合不同时间间隔给药方案的考察表明, 在4 h以内的不同时间间隔进行序贯给药, 仍会引起明显的类过敏反应; 而给药间隔超过6 h后类过敏反应则较不明显. 进一步基于血清代谢组学分析, 也证实了双黄连和利巴韦林注射剂的安全用药“时间窗”. 上述研究结果提示, 中、西药序贯使用所导致的药物不良反应确实存在“时间窗”现象, 在“时间窗”之后间隔用药可显著降低不良反应发生风险, 为提高中药和西药联合使用的安全用药水平提供了新的视角和思路.

关键词 中西药联用, 药物不良反应, 时间窗, 代谢组学, 利巴韦林, 双黄连, 注射剂

在中国, 中、西药的联合使用在临床上十分常见, 但有时不合理的联合用药可能会显著增加不良反应风险[1~3]. 特别值得注意的是, 我国中药注射剂使用量较大, 研究表明中、西药注射剂联用是导致临床严重不良反应的重要因素之一[3~8]. 目前中、西药注射剂联用时均为序贯使用, 然而使用时是否要考虑用药时间间隔, 时间间隔是否影响中、西药间相互作用及不良反应, 目前尚缺少深入研究. 通常来说, 药物相互作用引起不良反应与药物浓度密切相关. 因此, 通过设置适当的序贯用药时间间隔(即“时间窗”), 或许可以降低药物联用导致不良反应的风险.

注射用双黄连冻干粉针(Shuanghuanglian injection, SHL)和利巴韦林注射液(ribavirin injection, RB), 是临床上治疗病毒性上呼吸道感染的常用药物组合. 有研究表明, SHL单独使用可引起补体系统成分C5介导的类过敏反应[9]; 而SHL与RB联用后显著增加了不良反应发生风险[4,5,7], 是中、西药注射剂联用致不良反应的典型药物组合之一, 严重时可导致呼吸困难、休克等[7]. 为此, 本文以双黄连和利巴韦林注射剂为例, 考察中、西药注射剂序贯用药安全“时间窗”的客观真实性, 探讨基于“时间窗”的中西药注射剂序贯用药风险防控策略的可行性, 据此提出序贯用药“时间窗”概念和风险防控思路, 以期降低不良反应发生风险.

1 材料及方法

(ⅰ) 动物分组及给药. 无特殊病原菌级(specific pathogen free, SPF)SD大鼠, 雄性, 200只, 体重

引用格式: 胡黄婉茵, 张雅铭, 郝俊杰, 等. 基于“时间窗”的中西药注射剂序贯用药风险防控新策略. 科学通报, 2019, 64: 3020–3029
Hu H W Y, Zhang Y M, Hao J J, et al. A rational usage of combined using of herbal medicines and synthetic medicines: A time interval window research (in Chinese). Chin Sci Bull, 2019, 64: 3020–3029, doi: 10.1360/TB-2019-0154

© 2019《中国科学》杂志社

170~190 g, 购于斯贝福(北京)生物技术有限公司, 许可证号: SCXK(京)2016-0002. 本实验在中国人民解放军第三〇二医院动物实验中心动物房进行. 实验当日动物房温度为20~25°C, 相对湿度为40%~60%, 通风良好, 采取人工光照. 动物采用标准大鼠饲料及饮用纯净水进行喂养. 动物到达实验动物房后适应性饲养2 d, 然后用于研究实验. 本实验经由中国人民解放军第三〇二医院动物实验伦理委员会批准, 批准证号为 IACUC-2019-017.

实验当天动物经称重后按体重随机分为20组(每组10只), 分别为: 空白对照组、单独RB注射给药组(RB组)、单独SHL注射给药组(SHL组)、SHL与RB同时注射给药组(0 h SHL+RB组), 以及先注射RB, 再在不同时间间隔后注射SHL的各实验组. 间隔时间分别为1.5, 2, 3.5, 4, 6, 8, 12和24 h, 分别记为1.5 h RB+SHL组、2 h RB+SHL组、3.5 h RB+SHL组4 h RB+SHL组、6 h RB+SHL组、8 h RB+SHL组、12 h RB+SHL组、24 h RB+SHL组. 此外还有单独注射RB并在上述不同时间间隔后观察和检测的实验对照组, 分别记为: 1.5 h RB组、2 h RB组、3.5 h RB组、4 h RB组、6 h RB组、8 h RB组、12 h RB组、24 h RB组.

SHL和RB的剂量分别为375和0.008 mg kg^{-1}, 大鼠给药体积均为0.5 mL/只; 空白对照组和实验对照组均分别给予相应的等量生理盐水.

(ⅱ) 耳重及血清指标检测. 不同时间间隔SHL-RB联用组在实验中最后一次给予药物5 min后进行样本采集, SHL, RB组在给药5 min后进行样本采集; 不同时间间隔RB对照组在给药后经历对应时间长度后5 min进行样本采集. 各组受试动物经股动脉取血并处死, 采集双耳组织并称重; 采集得血液于3000 r/min, 4°C条件下离心8 min, 取上清液进行对应指标检测; C5及THBD检测按试剂盒说明书进行检测.

(ⅲ) 代谢组学样品制备. 经股动脉取血获得的大鼠血液在4°C, 3000 r/min条件下低温离心8 min, 取其离心后上清液, 转移入1.5 mL离心管. 取好的血清样本经溶剂提取、沉淀蛋白及0.22 μm滤膜过滤后进行液质联用分析.

(ⅳ) 代谢组学数据采集及分析. 对血清样本内代谢物质进行液质联用分析, 其色谱条件按以下条件设置: 使用C18色谱柱, 对血清内代谢物质成分按条件进行梯度洗脱(梯度如下: 0~1.0 min 100% A, 1.0~9.0 min 100%~60% A, 9.0~19.0 min 60%~10% A, 19.0~21.0 min 10%~0% A, 21.0~25.0 min 0% A, 流速0.3 mL/min, 柱温30°C). 正离子检测条件下, 流动相A为0.1%甲酸-纯水, 流动相B为0.1%甲酸-乙腈; 负离子条件下, 流动相A为5%乙腈-纯水, 流动相B为纯水. 样本质谱检测条件同样按照实验室现有条件规程设置. 正离子模式下, 喷雾毛细管电压为4.0 kV; 负离子模式下, 喷雾毛细管电压为3.5 kV. 干燥气温度为225°C, 其流速为11 L/min; 雾化气温度为275°C, 流速为12 L/min; 质谱检测的质量数范围为*m*/*z* 80~1200.

对各组所得液质联用原始数据进行质谱峰提取操作后上传MetaboAnalyst网络平台进行数据标准化操作及Fold-Change值的计算分析. 采用Simca-P+13.0数据处理软件对标准化数据进行PCA-X及OPLS-DA分析, 进一步筛选能有效区分不同分组的差异代谢物. 相关差异代谢物经由Human Metabolome Database(HMDB)数据库及Metabolite and Tandem MS Database(METLIN)数据库进行分子比对与筛选, 最终使用MetaboAnalyst网络平台进行ROC(receiver operating characteristic curve)分析.

(ⅴ) 代谢组学二级鉴定分析. 根据上述PCA-X及OPLS-DA分析后的液质数据, 使用安捷伦6550 iFunnel Q-TOF LC/MS进行二级鉴定, 其色谱条件按(ⅳ)项下条件设置. 样本质谱检测条件同样按照实验室现有条件规程设置: 正离子模式下, 喷雾毛细管电压为4.0 kV, 碰撞能量为10, 20及40 V; 负离子模式下, 喷雾毛细管电压为3.5 kV, 碰撞能量为10, 20及40 V. 干燥气温度为225°C, 其流速为11 L/min; 雾化气温度为275°C, 流速为12 L/min; 质谱检测的质量数范围为*m*/*z* 80~1200. 所得谱图数据使用HMDB, 中国科学院上海有机化学研究所化学专业数据库系统及METLIN数据库进行比对分析.

(ⅵ) 统计学分析. 各组所有所得数据最终以均值±标准差表示, 采用SPSS 21.0数据统计软件进行One-Way ANOVA统计分析; 受试组结果分别与其对照组别组进行对比, $P<0.05$, $P<0.01$代表数据有统计学差异.

2 结果

2.1 4 h后SHL与RB联用可减弱SHL-RB联用带来的药物不良反应

根据实验观察, 不同组大鼠在给药后5 min出现明显的行为表现差异; SHL-RB组大鼠表现出行为迟缓、

四肢蜷缩、耳廓红肿等类过敏反应症状的表现，少部分动物还伴随有呼吸急促的症状；SHL组大鼠与SHL-RB组大鼠相比，耳廓红肿程度较轻，但仍有行为迟缓、四肢蜷缩的行为出现．RB组及空白组大鼠在给药后并无异常行为表现.

根据大鼠血清内生化指标测试结果，与空白组相比，SHL组及SHL-RB组大鼠耳组织重量增加，伴随SHL组及SHL-RB组大鼠血清内C5及THBD水平上升，而RB组无明显变化．此外，与单独给予RB药物1.5, 2, 3.5, 4 h后相比，在对应时间点联用SHL药物也会导致大鼠耳组织重量的增加，并伴随大鼠血清内C5及THBD水平的上升，高于单独应用SHL组．而在4 h之后的6, 8, 12及24 h这4个时间点对大鼠给予SHL进行联用，与对应单独给予RB药物6, 8, 12, 24 h后相比，大鼠耳组织并无明显的重量变化，其对应的C5, THDB水平上升趋势也有所减缓，近似于单独应用SHL药物组水平(图1).

2.2 不同时间间隔的SHL-RB联用对大鼠体内代谢过程的影响

不同给药组大鼠血清代谢物的PCA分析结果显示，1.5, 2, 3.5, 4 h SHL+RB组与4 h之后的6, 8, 12 及24 h这4个时间点的SHL-RB联用组的代谢物群能够被明显区分开. 与空白组相比, RB组距离较近, SHL组及SHL-RB直接联用组距离较远. 此外, 1.5, 2, 3.5, 4 h时间间隔的SHL-RB联用组距离空白及单独应用SHL组较远，但6, 8, 12及24 h时间间隔的SHL-RB联用组样本点渐近于空白组、RB组及单用SHL组，提示SHL与RB在4 h时间间隔后进行联用．对应组大鼠体内代谢过程可能慢慢趋近于单独应用SHL组，且与4 h之前联用不同. PCA中主成分图显示，在主成分1及主成分2上，不同时间间隔给药组以4 h时间点为界，可明显被区分为两大部分. 其主成分直方图显示，4 h之前时间点联用的各组与4 h之后各时间点联用的各组，分别位于X轴两侧，提示4 h前后不同时间间隔给药组的代谢过程有所不同(图2).

进一步的OPLS-DA分析及差异代谢物筛选发现，大鼠体内代谢物在不同时间间隔给药组间发生的变化与大鼠表型变化趋势相似，分别呈正相关或负相关(图3, S1~S2及表1). 此外，对不同差异代谢物绘制ROC曲线可知，m/z为456.4020, 433.2357, 419.2746, 331.0528, 154.0592及767.5054的代谢物对区分4 h前后联用给药的敏感度较高(图4)，或可作为临床监控SHL-RB联用时不良反应发生风险的监测指标.

3 讨论

近年来，有关中药注射剂不良反应风险的报道频发，中药注射剂的安全性问题不仅在学界和监管部门高度关注，还引起公众广泛关注和争议. 尽管大量临床证据表明中、西药注射剂联合用药可显著提高相关疾病的疗效，但联合用药导致不良反应风险增大的问题也不能被忽视[1,2]．有研究认为，不合理用药是中药注射剂不良反应多发的重要原因[3,8,10~12]，其中不合理的中、西药注射剂联合用药是增加其不良反应风险的重要因素之一[3,10~18]．为此，本研究拟选择临床较多导致不良反应的中、西药注射剂组合为例，尝试从设置给药间隔的角度，探讨降低中、西药注射剂联用致不良反应风险的可能途径.

根据本研究结果，SHL单独注射对个别实验动物可引起较轻度的不良反应，但总体不明显．RB单独注射未见不良反应．而SHL和RB的给药间隔若小于4 h，可观察到明显的不良反应，实验大鼠在行为和外观上表现为行为迟缓、四肢蜷缩、抓挠鼻子、耳廓红肿等，与文献报道的SHL类过敏反应类似[4~7,9,17]．两者给药时间间隔若超过6 h, 不良反应表现则不明显, 间隔时间越长不良反应表现越不明显．为了进一步量化类过敏不良反应的程度，根据已有文献报道，在实验中采用测量耳组织重量及测量大鼠血清内生化指标的方式，来对大鼠的表型特征进行定量评价．结果显示，4 h内进行联用给药的大鼠耳组织重量、C5水平及蛋白THBD水平均有升高，而6 h后进行联用的大鼠体内相同指标并未发生类似变化(图1)．进一步地，我们通过对大鼠血清代谢物的分析发现，不同间隔时间给药组的大鼠体内差异代谢物也呈现与生化指标类似的变化趋势：在PCA得分图中我们可以看出，4 h内联用给药组与6 h后联用给药组之间具有明显分界线，4 h内与6 h后联用给药在大鼠的体内代谢物水平上存在差异(图2)，进一步佐证了动物不良反应表型和生化指标检测结果．根据文献[9]报道，SHL单独使用时会引起非IgE介导的、与补体系统成分活化有关的类过敏反应．SHL中的成分如槲皮苷、隐绿原酸等会直接激活C5．进而导致局部的血管通透性增高．在本研究中，SHL单独使用同样会引起C5成分的升高，并且与SHL单独使用时相比，在与RB联用之后C5成分的水平出现明显上升．提示RB与SHL联用导致的药物不良反应可能也为C5相关的、非

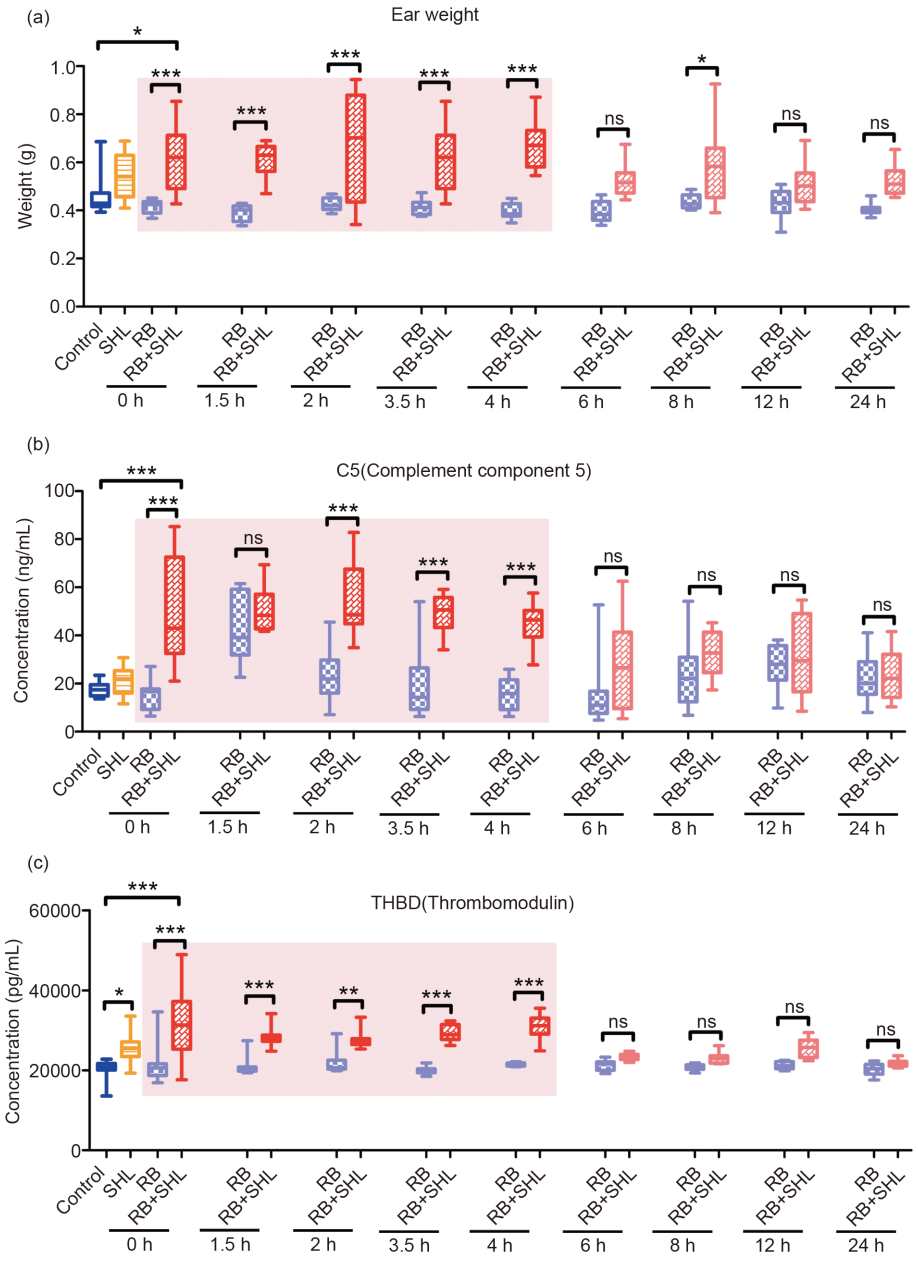


图 1 (网络版彩色)不同时间间隔给药组大鼠体内差异表型指标变化. (a) 不同时间间隔组之间大鼠双耳重量变化水平趋势图; (b) 不同组间大鼠体内补体成分5水平变化趋势图; (c) 不同时间间隔组之间大鼠体内血栓调节蛋白水平变化趋势图. 标记为ns的结果无显著性差异, *表示P<0.05, **表示P<0.01, ***表示P<0.001. 图中浅色水印区域为4 h前组别

Figure 1 (Color online) Trends in biochemical indexes among different "time window" groups. (a) The trend of changes in ear weight among different groups. (b) The changes of complement component 5 (C5) in rats among different groups. (c) Trend in thrombomodulin among different groups. There is no significant difference in the results marked ns. * indicates P<0.05, ** indicates P<0.01, and *** indicates P<0.001. The groups which less than 4 h are highlighted with a shadow behind

IgE介导的类过敏反应.

然而有意思的是, 尽管RB和SHL同时注射可显著增强C5介导的类过敏反应, 但RB自身并不影响C5, 也不引起类过敏反应. 在本研究中, RB与SHL的联用会导致大鼠耳组织重量的增加, 发生与SHL单用相似的类过敏反应, 并伴随C5和THBD指标的升高; 而当RB与SHL间隔6 h以上进行联用时, 这种反应则明显减弱. 这一结果从侧面提示了, RB与SHL联用导致的类过敏

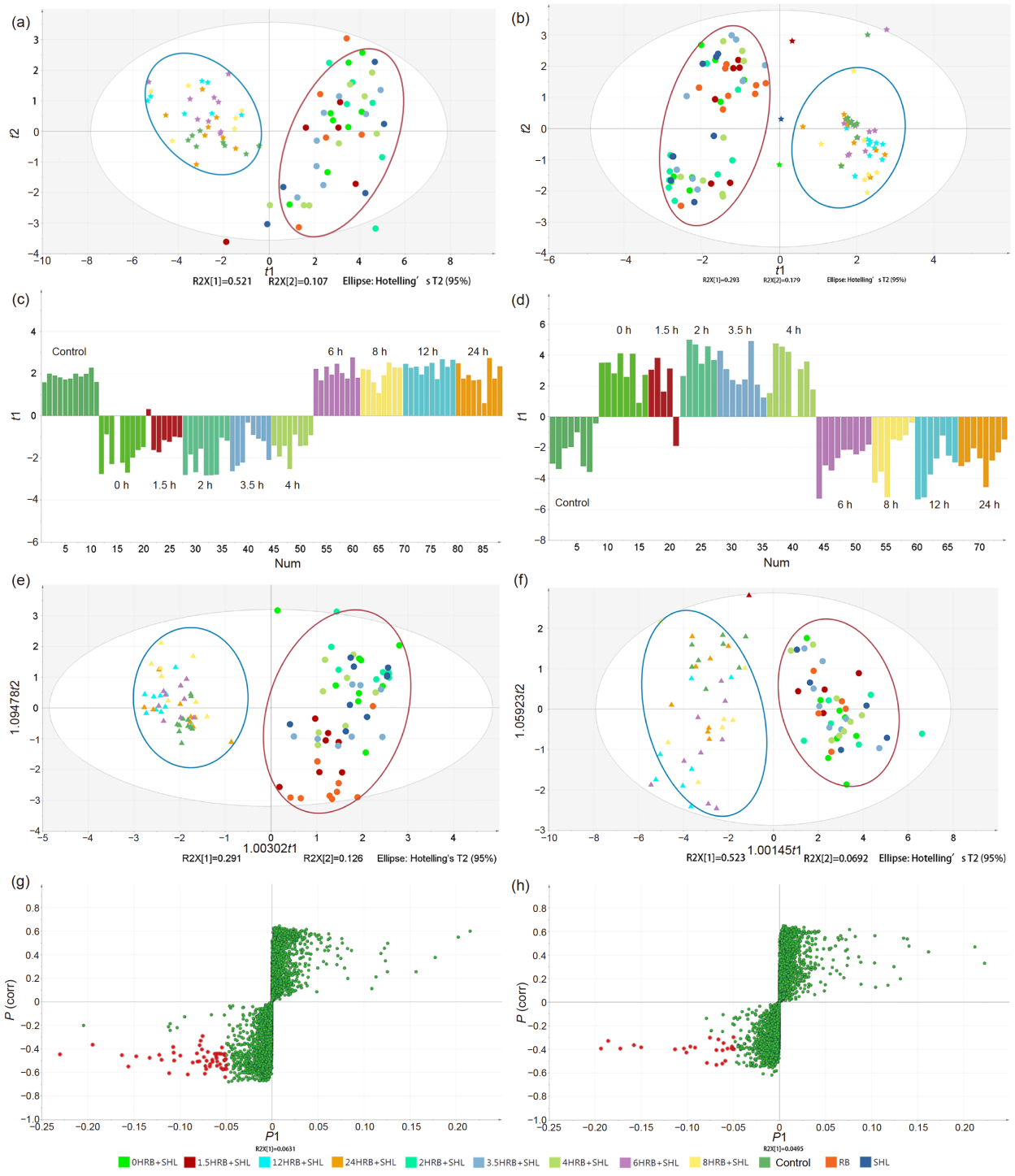


图 2 (网络版彩色)不同组大鼠体内代谢物群PCA及OPLS-DA分析结果. (a), (b) 正、负离子模式下大鼠代谢物群PCA得分图; (c), (d) 图(a), (b)中对应主成分分布图; (e), (f) 正、负离子模式下不同组大鼠代谢物OPLS-DA得分图; (g), (h) 正、负离子模式下不同组大鼠代谢物S-plot. 图中分组如图注显示. 图中深色圆圈内部分表示4 h前不同时间间隔给药组聚集区域, 浅色圈内部分表示6 h后不同时间间隔给药组及空白组聚集区域; 分组颜色标识标于对应图片左下侧

Figure 2 (Color online) PCA and OPLS-DA analysis of metabolites in different groups of rats. (a), (b) PCA scores of different groups in ESI- and ESI+, respectively. (c), (d) PCA distribution map of corresponding principal components in (a) and (b). (e), (f) OPLS-DA scores of groups before and after 4 h. (g), (f) S-Plots of metabolites in groups before and after 4 h. The grouping information is represented on the lower left side of the corresponding picture. The plots in light colored circle and dark colored circle represented groups that interval larger than 6 h and smaller than 4 h respectively

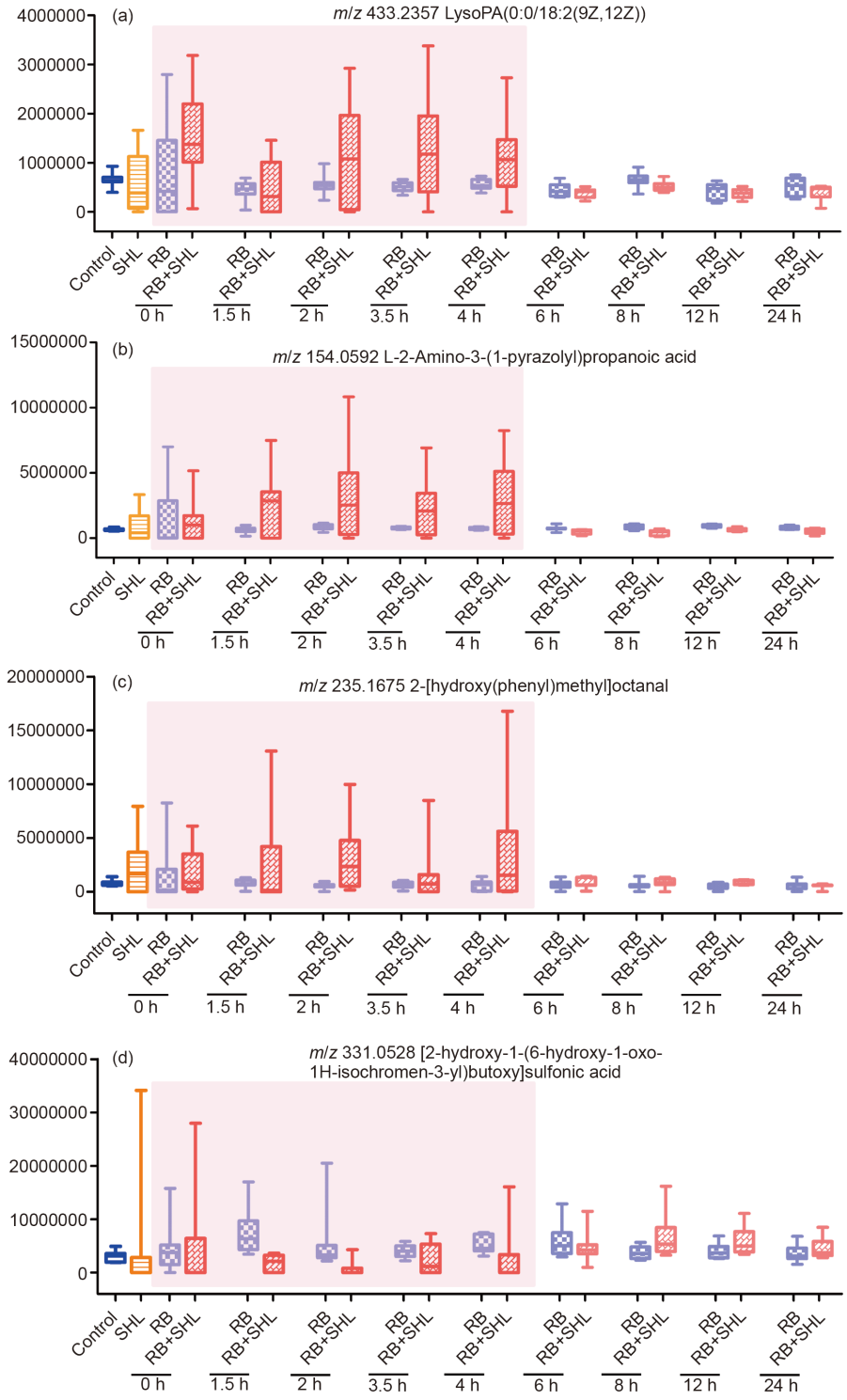


图 3 (网络版彩色)不同时间间隔给药组大鼠体内差异代谢物变化. (a)~(d) 分别为代谢物 LysoPA(0:0/18:2(9Z,12Z)), L-2-Amino-3-(1-pyrazolyl) propanoic acid, 2-[hydroxy(phenyl)methyl]octanal, [2-hydroxy-1-(6-hydroxy-1-oxo-1H-isochromen-3-yl)在不同组大鼠体内的水平变化. 各小图中对应代谢物质荷比及名称已标识在图片上方

Figure 3 (Color online) Trends in different metabolites among different "time window" groups. (a)–(d) Represented changes of LysoPA (0:0/18:2 (9Z,12Z)), L-2-Amino-3-(1-pyrazolyl) propanoic acid and [2-hydroxy-1-(6-hydroxy-1-oxo-1H-isochromen-3-yl) in rats respectively

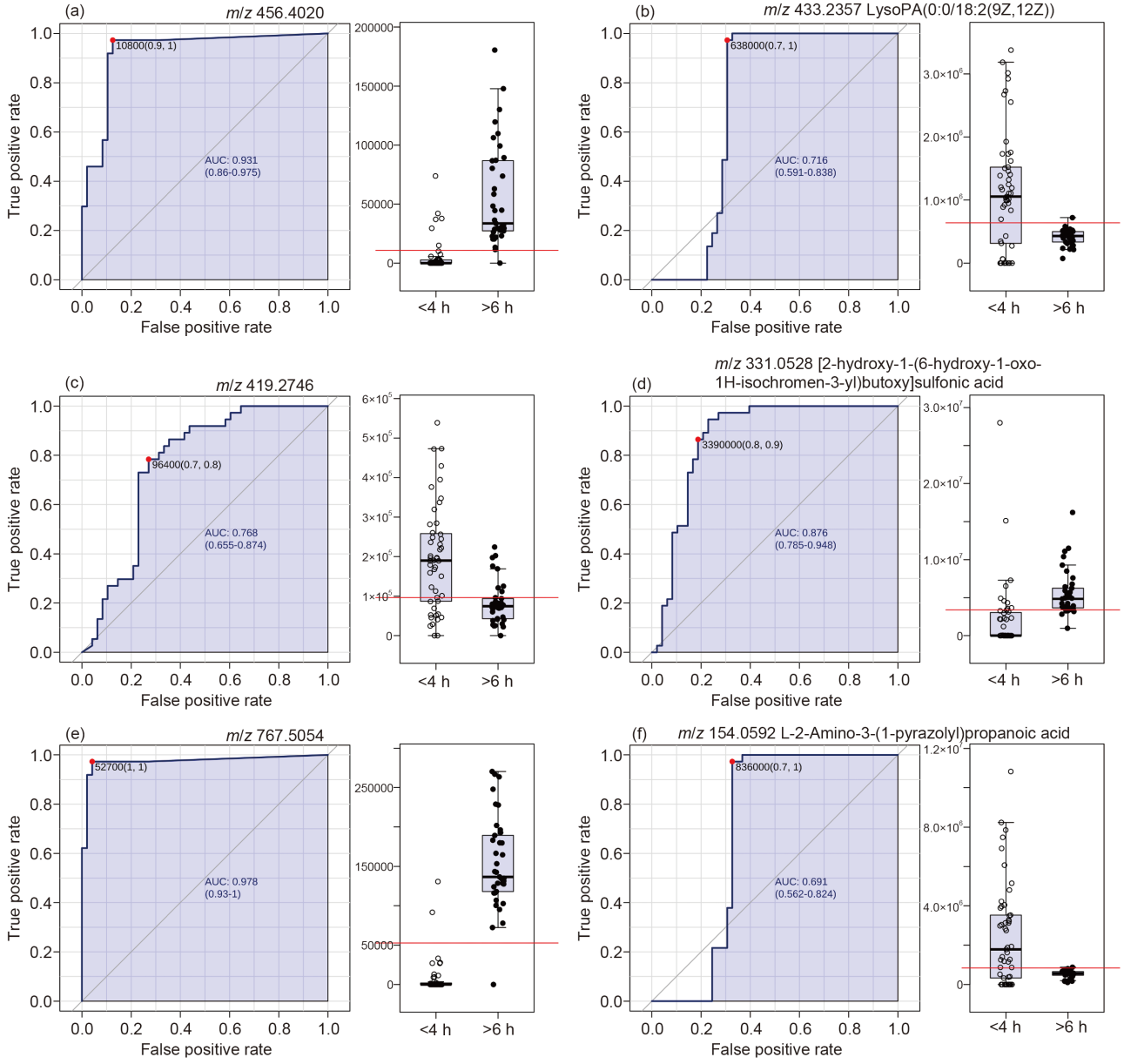


图 4 (网络版彩色)不同代谢物对区分4 h不同时间间隔给药方案的ROC曲线结果. 质荷比分别为456.4020 (a), 433.2357 (b), 419.2746 (c), 331.0528 (d), 767.5054 (e)和154.0592 (f). 各代谢物名称及质荷比标于图片上方

Figure 4 (Color online) The ROC curves of metabolites in groups before and after 4 h. ROC curves in different metabolites, and the *m/z* values are 456.4020 (a), 433.2357 (b), 419.2746 (c), 31.0528 (d), 767.5054 (e) and 154.0592 (f) respectively. The names of metabolites and the corresponding mass-charge ratio are marked on the top of the figure

反应可能与体内的C5及THBD有关. 补体是一类存在与血清、组织液和细胞膜表面的一组与免疫有关、经活化后会变成具有酶活性的蛋白质[19~24]. C5在补体系统中位于下游, 主要作用是接受刺激并活化为C5a和C5b片段, 对下游细胞上的C5a受体进行活化及形成C5b~9膜攻击复合物, 造成细胞的免疫活化及促进细胞穿孔, 参与体液免疫, 进而起到抗感染的作用[19,20]. THBD是一类与凝血相关的调节因子, 它在调节血栓形成的过程中作用极其复杂, 可在不同水平通过不同机制对机体的凝血及抗凝血平衡进行调节, 其升高多见于弥散性血管内凝血等疾病[21]. 根据文献[20]报道, THBD及C5同属于凝血及补体系统级联反应通路过程中, 它们之间可能存在相互作用. 这可能与RB影响SHL增强C5介导的类过敏反应的机制有关, 值得后续深入

表 1　不同时间间隔给药组代谢差异物详情

Table 1　Metabolites in groups before and after 4 h

m/z	离子模式	加和离子	化学名	分子式	误差(ppm)	耳重相关性	化合物峰面积在不同时间窗(<4 h比>6 h)的比值	
							FC	*P*
235.1675	正离子	M+H	2-[hydroxy(phenyl)methyl]octanal	$C_{15}H_{22}O_2$	7	0.820	3.474	3.172×10^{-3}
331.0528	正离子	M+H	[2-hydroxy-1-(6-hydroxy-1-oxo-1H-isochromen-3-yl)butoxy]sulfonic acid	$C_{13}H_{14}O_8S$	14	−0.567	0.456	2.738×10^{-3}
419.2746	正离子		未知代谢物			0.667	2.398	7.950×10^{-6}
440.9806	正离子		未知代谢物			0.612	2.009	2.337×10^{-2}
456.4020	正离子		未知代谢物			−0.768	0.104	1.731×10^{-10}
487.2815	正离子		未知代谢物			0.531	2.123	5.266×10^{-3}
767.5054	正离子		未知代谢物			−0.783	0.060	4.7783×10^{-23}
154.0592	负离子	M-H	L-2-Amino-3-(1-pyrazolyl)propanoic acid	$C_6H_9N_3O_2$	19	0.737	4.921	1.13×10^{-5}
433.2357	负离子	M-H	LysoPA(0:0/18:2(9Z,12Z))	$C_{21}H_{39}O_7P$	1	0.635	2.812	9.674×10^{-6}
528.3061	负离子		未知代谢物			0.697	1.419	2.356×10^{-2}
532.2993	负离子		未知代谢物			0.756	1.550	7.737×10^{-3}

研究.

4　结论

综上，SHL-RB联用引起不良反应确实具有“时间窗”现象，通过设置适当的给药时间间隔，可有效地降低两者联用诱发的不良反应，说明通过“时间窗”指导中、西药合理用药，从而降低不良反应风险，是具有较好的可行性和应用前景. 研究中使用的研究方法及模式对于其他临床上常见的联用可诱发药物不良反应的中、西药注射剂, 中、西药口服制剂或是涉及任意两种以上不同药物制剂的联用安全性及再评价研究都可以提供一定帮助. 本研究为提高中药和西药联合使用的安全用药水平提供了新的思路和实例参考.

参考文献

1　Niu M, Zhang C E, Wu S N, et al. Evaluation of the “multi-efficacy of one drug” of Traditional Chinese Medicines based on the biological target network: Towards precision medicine (in Chinese). Modern Tradit Chin Med Mater Med World Sci Technol, 2017, 19: 44−49 [牛明, 章从恩, 伍珊娜, 等. 基于生物靶标网络的中药“一药多效”评价与精准用药. 世界科学技术-中医药现代化, 2017, 19: 44−49]

2　Chai X, Meng Y K, Bai Z F, et al. Mechanism of anti-hepatitis *b* virus activity of tonkinensis based on biological targets network (in Chinese). Acta Pharmaceut Sin, 2018, 53: 396−402 [柴煊, 孟雅坤, 柏兆方, 等. 基于生物靶标网络分析的山豆根抗乙肝病毒的作用机制初步研究. 药学学报, 2018, 53: 396−402]

3　Wang Y. Chinese and Western Medicine combined with the performance and unreasonable analysis (in Chinese). China Modern Med, 2011, 18: 96−97 [王艳. 中西药不合理联用的表现与情况分析. 中国当代医药, 2011, 18: 96−97]

4　Cui Y Y, Liu S, Wu J R, et al. Studies on the epidemiological characteristics of adverse reaction caused by Shuanghuanglian injection based on Bayesian network and decision tree algorithm (in Chinese). Chin J Pharmacoepidemiol, 2017, 26: 19−26 [崔盈盈, 刘施, 吴嘉瑞, 等. 基于贝叶斯网络与决策树的双黄连注射剂不良反应流行病学特点研究. 药物流行病学杂志, 2017, 26: 19−26]

5　Cui Y Y, Wu J R, Tan D, et al. Study on the epidemiological characteristics of adverse reaction caused by Shuanghuanglian injection based on association analysis (in Chinese). Chin J Pharmacoepidemiol, 2018, 27: 85−91, 130 [崔盈盈, 吴嘉瑞, 谭迪, 等. 基于关联规则的双黄连注射剂不良反应流行病学特点研究. 药物流行病学杂志, 2018, 27: 85−91, 130]

6　Wang H, Du T. Analysis of the reports of 155 cases of ADR induced by Shanghuanglian injection (in Chinese). Chin J Pharmacoepidemiol, 2012, 21: 322−324 [王慧, 杜婷. 155例双黄连注射剂不良反应报告分析. 药物流行病学杂志, 2012, 21: 322−324]

7　Zhang Y W. Study on adverse reactions and influencing factors of Shuanghuanglian injection (in Chinese). Cardiov Disease Electr J Integr Tradit Chin Western Med, 2016, 4: 159, 162 [张艳伟. 双黄连注射剂不良反应及影响因素研究. 中西医结合心血管病电子杂志, 2016, 4: 159, 162]

8 Zou M N, Chen J, Suo J, et al. Analysis of 389 cases of adverse drug reactions report in our hospital (in Chinese). China Pharmaceut, 2012, 21: 55–56 [邹美南, 陈军, 索娟, 等. 我院389例药品不良反应报告分析. 中国药业, 2012, 21: 55–56]
9 Gao Y, Hou R, Han Y, et al. Shuang-Huang-Lian injection induces an immediate hypersensitivity reaction via C5a but not IgE. Sci Rep, 2018, 8: 3572
10 He W P, Lu Y H, Tu X P. Analysis of common unreasonable compatibility in intravenous drug allocation (in Chinese). Pharmaceut Care Res, 2007, (7): 469–471 [何伟萍, 陆瑶华, 屠晓萍. 静脉药物配置中常见不合理配伍的分析. 药学服务与研究, 2007, (7): 469–471]
11 Ji H X, Wang Y. An analysis of common TCM and Western drugs' irrational usage (in Chinese). Chin J Clin Rat Drug Use, 2012, 5: 177–178 [姬怀雪, 王艳. 常用中西药物的不合理联用分析. 临床合理用药杂志, 2012, 5: 177–178]
12 Lü J P, Zhang X X. Clinical analysis of adverse reactions caused by combination of Chinese and Western Medicine (in Chinese). World Chin Med, 2019, 14: 754–757 [吕建平, 张晓霞. 中西药联用所致不良反应的临床分析. 世界中医药, 2019, 14: 754–757]
13 Li Y M, Chen W G, Zhong J J. Analysis of 257 adrs of Xueshuantong for injection in Dongguan from 2015 to 2018 (in Chinese). Chin J Modern Drug Appl, 2019, 13: 155–157 [李韵梅, 陈文戈, 钟佳佳. 2015~2018年东莞地区257例注射用血栓通不良反应报告分析. 中国现代药物应用, 2019, 13: 155–157]
14 Nie J J, Wu J H, Wu D F. Retrospective analysis of 123 patients with suspected drug-induced phlebitis in the department of cardiology in a hospital (in Chinese). Chin J Pharmacoepidemiol, 2019, 28: 308–313 [聂俊杰, 吴建华, 吴东方. 某院心血管内科123例疑似药源性静脉炎回顾性分析. 药物流行病学杂志, 2019, 28: 308–313]
15 Wang J H, Lü J S. Effects of Chinese and Western Medicine compatibility on pharmacokinetics and pharmacodynamics (in Chinese). China Pharmacist, 2004, (8): 643–645 [王剑虹, 吕金胜. 中西药配伍对药动学及药效学的影响. 中国药师, 2004, (8): 643–645]
16 Xue L, Zhang J Y. Analysis of 130 cases of Shuxuening injection (in Chinese). Capital Food Med, 2019, 26: 84–86 [薛连, 张金彦. 130例舒血宁注射液的用药分析. 首都食品与医药, 2019, 26: 84–86]
17 Zhao L, Chen Y F, Huang X C, et al. Nstance analysis of common medication errors of injection in our hospital (in Chinese). China Pract Med, 2014, 9: 35–37 [赵珑, 陈宜锋, 黄献川, 等. 我院典型注射用药错误实例分析. 中国实用医药, 2014, 9: 35–37]
18 Wang F X, Ma K X, Wang D W, et al. The novel paradigm of anti-cerebral ischemic stroke traditional Chinese Medicine drug research and development based on neurovascular unit and network pharmacology (in Chinese). Chin J Basic Med Tradit Chin Med, 2014, 20: 676–677, 682 [王飞雪, 马克信, 王大伟, 等. 基于血管神经单元、网络药理学中医抗缺血性脑卒中系列药物研发新思路. 中国中医基础医学杂志, 2014, 20: 676–677, 682]
19 Mayilyan K R, Kang Y H, Dodds A W, et al. The complement system in innate immunity. In: Heine H, ed. Innate Immunity of Plants, Animals, and Humans. Berlin, Heidelberg: Springer, 2008. 219–236
20 Dunkelberger J R, Song W C. Complement and its role in innate and adaptive immune responses. Cell Res, 2009, 20: 34–50
21 Palta S, Saroa R, Palta A. Overview of the coagulation system. Ind J Anaesth, 2014, 58: 515–523
22 Carroll M C. The complement system in regulation of adaptive immunity. Nat Immunol, 2004, 5: 981–986
23 Ricklin D, Hajishengallis G, Yang K, et al. Complement: A key system for immune surveillance and homeostasis. Nat Immunol, 2010, 11: 785–797
24 Zipfel P F, Skerka C. Complement regulators and inhibitory proteins. Nat Rev Immunol, 2009, 9: 540

补充材料

图S1 4 h前后时间间隔给药组代谢物二级鉴定详情
图S2 不同时间间隔给药组大鼠体内差异代谢物变化

本文以上补充材料见网络版csb.scichina.com. 补充材料为作者提供的原始数据, 作者对其学术质量和内容负责.

Summary for “基于‘时间窗’的中西药注射剂序贯用药风险防控新策略”

A rational usage of combined using of herbal medicines and synthetic medicines: A time interval window research

Huangwanyin Hu[1,2], Yaming Zhang[2], Junjie Hao[2], Xiaojuan Yang[2], Yuanyuan Zhou[2], Xiaoyi Liu[2], Xuhua Qin[1*], Xiaohe Xiao[2] & Jiabo Wang[2*]

[1] *College of Pharmacy, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611137, China;*
[2] *Institute of Chinese Herbal Medicine, Fifth Medical Center of PLA General Hospital, Beijing 100039, China*
* Corresponding authors, E-mail: wjb0128@126.com; qxhjsr@126.com

The combined use of herbal and traditional medicine with synthetic drugs is a common clinical issue in China, as well as in other countries around the world. The improper combination of Traditional Chinese Medicine (TCM) with synthetic drugs may increase the risk of severe adverse drug reactions (ADRs). In China, the combination of Shuanghuanglian (SHL) and Ribavirin injections (RB) is one such example that has led to a higher risk of pseudo-allergic ADRs, observed during post-marketing safety monitoring. Such combination-related ADRs may be associated with concurrent drug exposure concentrations *in vivo*. Thus, it is important to administer both formulations at acceptable intervals to prevent ADRs. In this study, we propose an appropriate time interval of administration to reduce ADR risk in combination drug use. SHL and RB combination was then tested in rats.

This combination was tested at different administration intervals. Ear weight was chosen as the quantitative index to indicate tissue edema and intensity of pseudo-allergic reactions. Compared to the control group, rats that were simultaneously administered with SHL and RB intravenously, showed different behaviors and symptoms such as ear edema and increase in weight, swelling of limbs and huddling, which were similar to those seen in pseudo-allergic reactions. By contrast, rats administered solely with either RB or SHL did not exhibit obvious pseudo-allergic reactions. With respect to the combination groups at different administration intervals, there were two different types of responses. One of them was similar to the concurrent administration of drug pairs, which occurred in groups at intervals of 0, 1.5, 2, 3.5 and 4 h. The other type was similar to the sole use of RB or SHL, which occurred in groups with intervals of 6, 8, 12 and 24 h. We also determined serum concentrations of complement C5 (C5) and thrombomodulin (THBD), proteins that mediate the complement system and coagulation cascade-depended pseudo-allergic reactions. Results showed that there was significant increase in these two indices in combination groups, with intervals below or equal to 4 h and non-significant increase in combination groups with intervals above or equal to 6 h. These results indicate that a “safe window” of administration interval exists when using the drug pair: SHL and RB, thus reducing the risk of pseudo-allergic reactions. Moreover, we tested serum metabolomic profiles of each group. The principal component analysis revealed that there was an obvious distinction between the rat groups, of both clusters: One cluster included the normal control group where either SHL or RB group was administered and the combination groups that were administered both SHL and RB at intervals of over or equal to 6 h. The other cluster involved combination groups that were administered both drugs at intervals below or equal to 4 h. Thus, the metabolomic results also elucidated a “safe window” administration interval, when using such drug pairs. We then screened out metabolites that might be used to distinguish these two clusters of rat groups. The results of ROC curves showed that compounds of *m*/*z* 154.0592, *m*/*z* 433.2357, and *m*/*z* 331.0528 could distinguish rats where SHL was used after and before 6 h. These metabolites were identified as L-2-Amino-3-(1-pyrazolyl) propanoic acid, [2-hydroxy-1-(6-hydroxy-1-oxo-1H-isochromen-3-yl) butoxy] sulfonic acid and LysoPA (0:0/18:2 (9Z, 12Z)) according to their MS/MS spectrum, respectively.

This study verified the hypothesis of the “safe window” of administration interval in combination drug use, including TCM and synthetic drugs. Administered at appropriate intervals, it can reduce ADR risk and prevent safety-related issues from occurring. This study thus provides a new perspective for improving safety, when using Chinese herbal medicines in combination with synthetic medicine.

drug combination, adverse drug reaction, time window, metabolomics, ribavirin, Shuanghuanglian, injections

doi: 10.1360/TB-2019-0154