

中西药物联用安全性评价——“征靶关联法”的探索建立*

郑蕊, 陈诗琪, 商洪才**

(北京中医药大学东直门医院 北京 100700)

摘要: 中西药联合应用越来越普遍。而其安全性评价是一个复杂的评价体系。本文对2008年-2018年期间Pubmed数据库进行分析,总结中西药联合应用安全性评价特点如下:①真实世界中暴露安全性问题②联用情况复杂,评价难度高。现有安全性评价方法如文献归纳法、前瞻性试验、问卷调查等,虽然从不同角度进行了安全性评价,但仍缺乏更全面合理的安全性评价方法。本团队尝试提出“征靶关联法”——临床多元证据体总结不良反应特征、网络靶标分析作用靶点,使临床特征与靶点机制相关联,为临床安全性评价实践提供更合理的方法学支持。

关键词: 中西药联合应用 安全性评价方法 网络靶标分析 临床特征 机制

doi:10.11842/wst.2018.10.005 中图分类号:R287 文献标识码:A

世界卫生组织在“国际疾病和相关健康问题统计分类(ICD)”中承认传统医学,这将改变世界各地的医药保健模式,更快的推动中医药与世界主流医学的融合^[1]。人类疾病谱已经转向需要长期用药的复杂疾病,致使联合用药情况越来越普遍。许多草药(如榍寄生、灵芝和黄芪)被证实可减少癌症化疗药物的毒性^[2]。据估计,在世界范围内约有5.3-88.3%的患者联用了中草药^[3]。但是临床使用频率高,安全风险未知的药物联用,尚缺乏精确、循证的证据指导应用。探索建立中西药联用安全性评价分析的方法,有助于指导临床规范用药,从而规避临床用药风险。

1 中西药联合应用情况分析

1.1 联合应用安全性整体情况

在欧洲接受调查者中有18.8%的人至少使用了一种植物补充剂^[4]。不合理的联合应用增加了出现不良反应的风险,导致的住院时间延长,医疗负担加大。栀子、车前子等中药与氯氮平联用,增加了近60%的相关

不良风险^[5]。在美国的一项调查中,有7%的联合应用患者曾出现过不良事件^[6]。我国2015年药品不良反应监测年度报告称,联合用药占有注射剂不良反应发生率的43.4%,占严重不良反应发生率的56.5%(<http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0844/158940.html>)。

1.2 中西药联合应用特点分析

本文以检索式=‘herbal medicine’ AND ‘prescription drugs’ (MeSH and text words)检索Pubmed数据库近十年数据(检索时间:2018年10月19日)。纳入标准:①涉及中西药联用情况,不限制研究类型,研究对象;②与安全性相关。排除标准:①数据不真实;②不能查到全文。检索结果:初检文献862条题录,经阅读题目、摘要及进一步阅读全文后,排除不相关的853篇。最终纳入文献9篇^[7-15]。

1.2.1 真实世界中暴露安全性问题

由表1所示,有4篇研究采用横断面调查法,3篇为综述,1篇为病例对照试验,1篇为构建中西药相互作用数据库。分析原因认为,在上市前临床试验中,由于试验目的不同,仅能评价单一用药的安全性。对于

收稿日期:2018-08-10

修回日期:2018-09-13

* 中共中央组织部第二批国家“万人计划”(2016)经费资助项目(W02020052):第二批国家高层次人才特殊支持计划领军人才,负责人:商洪才。

** 通讯作者:商洪才,本刊副主编,研究员,主要研究方向:心血管疾病的中医药防治及中医临床评价方法。

表1 2008–2018年Pubmed数据库中中药联合应用安全性评价研究总结

研究	研究目的	研究对象	疾病/模型	评价方法	干预药物	研究结果
Agbabiaka 2018 ^[7]	调研英国社区老年人服用西药与中药情况并确定潜在的相互作用	英国社区老年人	不涉及	横断面研究, 问卷法	中药-西药	合用率为33.6%,其中32.6%患者存在潜在的药物不良反应风险
Lim 2018 ^[8]	阿司匹林和与中药相互作用	不涉及	血栓	综述	中药-阿司匹林	总结与阿司匹林同时使用的可能情况
McLay 2017 ^[9]	探讨孕妇可能的中药-西药相互作用及其潜在的临床意义	孕妇	怀孕相关的疾病	横断面调查	中药-西药	研究中1/8的联合用药有潜在的中度至重度的风险
Zhang 2017 ^[10]	为中药-西药安全联用提供证据	不涉及	不涉及	综述	中药-西药	22.97%报告相互作用的药效动力学,77.03%报告药代动力学,37.83%报告了潜在或实际的临床相关性
Levy2017 ^[11]	评估中药-西药的潜在危险的相互作用	住院病人	不涉及	横断面调查	中药-西药	年龄大[OR = 1.02 (1.01–1.04), $P = 0.002$], 男性[OR = 2.11 (1.35–3.29), $P = 0.001$],使用中药人数增加,与潜在相互作用有关

复杂疾病,大多数上市前临床试验排除了老年人、儿童等特殊群体、可能有相互作用干扰的药物。而实际临床药物联用情况复杂,严重的联合用药副作用在上市前研究中没有充分暴露。所以中西药物联合应用安全性评价重点放在上市后的真实世界中评估。

1.2.2 联用情况复杂,评价难度高

从近十年文献情况来看,研究的重点集中在分析联合用药使用率,对药物代谢酶的影响^[9–15]。代谢酶的改变会提高不良反应出现的风险。目前的研究方法缺乏从具体临床现象的分析到对不良反应机制的整体把握。

中药有自己独立的理论体系。从现代医学角度认为,中药具有多组分的特点,且作用机制尚不完全清楚。联合应用安全性评价既要重视中医理论总结,更要了解中西药各自的药性特点,其评价的复杂度和难度明显高于任意单成分的组合。

联合应用存在交互作用。交互作用是指一个因素各个水平之间反应量的差异随其他因素的不同水平而发生变化的现象。它的存在说明若干因素的效应非独立是客观存在的普遍现象^[16]。现已证实交互作用在中西药联合中起到重要作用。但交互作用数量众多,其中还涉及病情、药物、给药方式等诸多因素。探索基于临床特征的中西药联用交互作用机制的方法是联合应用安全性评价的难点、也是关键点^[17]。

2 现有的中西药联合应用安全性评价方法

2.1 文献归纳分析

文献归纳分析仅是对联合应用的经验分析。中药讲“十八反、十九畏”是早期联合应用的经验总结。一方面,文献记载仅仅是经验的总结,要探寻联合应用不

良反应的具体机理,得到令人信服的解释,就往往由于相互作用过程过于复杂,而难以需求。另一方面,可能文献主要研究指标并非安全性,所以对不良反应的记载的不详尽,难免遗漏联合应用中的不良反应细节、使用细节。

2.2 前瞻性研究

一些评价不良事件的量表,可以应用在随机对照试验中,从而对两种治疗手段的不良事件发生情况进行定性和定量的比较^[18]。但是随机对照试验应用于安全性评价有一定的局限性,主要体现在观察对象选择、样本量不足等。临床安全性集中监测属于前瞻性研究,在一定时间和一定范围内,以患者或药品为线索,详细记录住院和/或门诊患者不良事件/不良反应的发生以及药物使用情况。该方法判定不良事件/不良反应与药品及使用等因素的关系具有一定优势,弥补被动报告的不足^[19]。但是,尚缺乏针对联合用药设计的临床安全性集中监测,对联合应用出现的不良反应,缺乏进一步的机制研究。

2.3 问卷调查

据Pubmed数据库近十年文献的分析,多数使用问卷调查形式。调查对象为患者或临床医师,可以获得联合应用不良事件的信息。早期联合应用的报告多为病例报告。人群研究显示,65岁以上服用银杏联合抗血小板/抗凝药物的患者出血风险增加^[20]。但是问卷调查存在回忆性偏倚,如用药间隔时间回忆不清等,不利于判断不良反应原因。

3 征靶关联法评价中西药联合应用安全性

中药成分多样,可在药物吸收、分布、代谢、排泄、酶抑制等诸多环节,产生增效或者增毒^[21]。现有的研

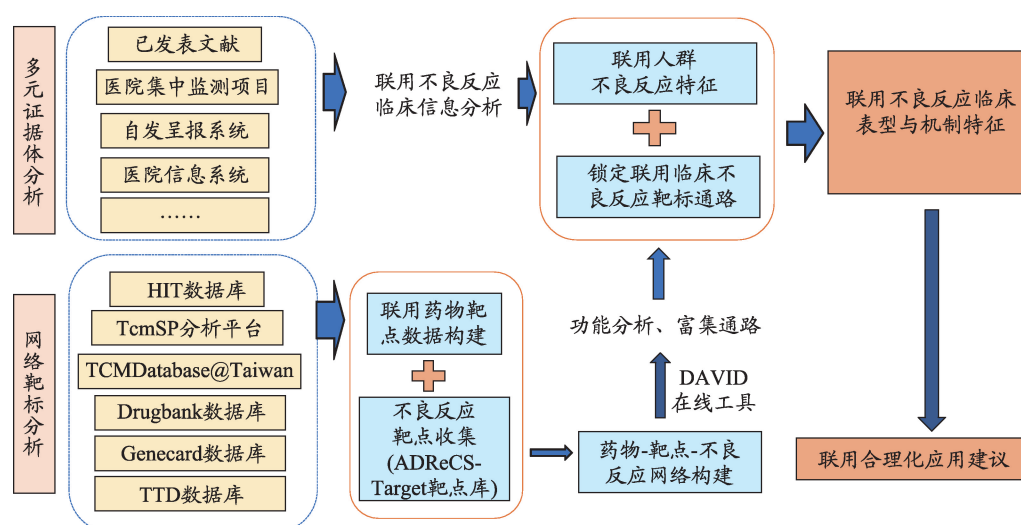


图1 征靶关联法—临床表征与靶点机制结合的中西药联合应用安全性评价方法

究方法仅从单方面分析,存在一定的局限性。如银杏与尼卡地平在动物实验增强CYP3A作用,增强了降血压作用,但缺乏有力的试验病例验证^[15]。联合应用安全性评价目的是考察临床上发生的潜在毒性作用并做机制分析,提供临床合理化建议。所以本团队尝试探索建立征靶关联法评价中西药联合应用的安全性,以期对研究进展有所推动。

3.1 构建临床多元证据体

构建多元临床证据体的目的是全面搜集详细联合应用不良反应的信息,如给药时间、给药方式等,并不局限于文中所提到的几种来源。现有不良反应信息的来源有:①文献作为信息交流的主要方式,需要使用循证、系统的方法整理不良反应详细信息,避免信息的遗漏。②多中心、大样本、登记注册式医院集中监测的方式属前瞻性研究,详细观测了涉及药品的不良反应情况,可作为证据来源之一。③自发呈报系统是目前世界上进行不良反应监测最基本的方法。运用该方法对药品上市后早期警戒信号进行药物警戒数据挖掘,及时发现联用不良反应信号^[22]。

3.2 引入网络靶标分析

网络靶标分析基于药物分子预测作用通路的理念,可为中西药联合应用的安全性评价提供借鉴。网络靶标分析是研究多药物、多靶点和疾病之间的相互关系的重要方法^[23]。首先,在相关数据库分别收集中药、西药所含所有化学成分,建立涉及反应的中药、西药化合物群。其次,通过相关数据库检索中药、西药化合物作用的毒性靶蛋白,分别与文献检索的已知脏器毒性靶蛋白网络体系进行匹配,构建成份-靶标蛋白

网络,提取网络中的关键靶蛋白。对中药、西药两个网络都覆盖的靶蛋白进行高度关注。再次,利用软件进行基因通路分析,同时结合毒性预测软件,寻找并预测中药-西药联合作用的毒性靶器官^[24]。

3.3 关联分析及合理化建议

本研究通过对多元证据体获得不良反应全面详细资料,分析中-西药联合应用出现不良反应临床症状特征。构建生物通路关联网络,获得“成份-靶标”网络。临床特征与靶标关联分析,发掘联用出现不良反应规律。如是由临床操作不规范引起,加强临床规范操作;如临床不良反应严重且与毒性靶蛋白对应关系良好,就应提高足够警惕,禁止联用。

4 征靶关联法实施基础

4.1 数据来源

自2003年开始,国家药品不良反应监测中心启动自发呈报系统收集药品不良反应/不良事件^[25],积累了大量的数据,可作为安全性评价的证据来源之一。为评价安全性,国家开展“重大新药创制”国家科技重大专项“中药上市后再评价关键技术研究”,采用多中心、大样本、登记注册式医院集中监测的方式,从多家监测医院收集病例,就发生的不良反应因果关系判定展开讨论,不良反应的数据信息可作为安全性评价的证据来源之一。对文献总结分析是风险信号的重要来源,也是安全性评价的可获得重要证据来源之一^[26]。

4.2 数据库支持

药物不良反应层级分类系统靶点库(ADReCS-Target)可提供了药物相互作用引起不良反应的蛋白、

基因变异等复杂信息,它包括1710个蛋白-不良反应关系,2613个遗传变异-药物不良反应关系,63,298个基因-药物不良反应关系^[27]。可为分析中西药相互作用不良反应分析提供良好分析平台。

5 结语

中西药联合应用安全性是一个复杂的结构体系。若想在临床实践中安全有效的进行中-西药的联合应

用,现阶段应尽快进行临床已经出现的、情况严重的、但是否由于联合应用引起尚不清楚的不良反应分析。基于临床不良反应特征,结合计算机预测中药毒性作用机制及作用靶器官信息,建立临床与机制验证共同为临床实践参考的“征靶关联法”新模式。为中西药联合应用安全性评价提供了一种新的思路和方法,为指导临床合理的应用提供依据,为在后期进行关键安全性信号监测提供了更明确的指导和方向。

参考文献

- 1 D, C. Why Chinese medicine is heading for clinics around the world. *Nature*, 2018, 7724(561): 448-450.
- 2 Yang A K, He S M, Liu L, *et al.* Herbal interactions with anticancer drugs: mechanistic and clinical considerations. *Curr Med Chem*, 2010, 17(16): 1635-78.
- 3 Agbabiaka T B, Wider B, Watson L K, *et al.* Concurrent use of prescription drugs and herbal medicinal products in older adults: a systematic review. *Drugs & Aging*, 2017, 34(12): 891-905.
- 4 Alicia Garcia-Alvarez B E S D. Usage of Plant Food Supplements across Six European Countries: Findings from the PlantLIBRA Consumer Survey. *PLoS One*, 2014, 9: e92265.
- 5 Zhang Z, Ng R, Heyes S B, *et al.* An Epidemiological Study of Concomitant Use of Chinese Medicine and Antipsychotics in Schizophrenic Patients: Implication for Herb-Drug Interaction. *PLoS One*, 2011, 6(2): p. e17239.
- 6 Bush T M, Rayburn K S, Holloway S W, *et al.* Adverse interactions between herbal and dietary substances and prescription medications: a clinical survey. *Altern Ther Health Med*, 2007, 13(2): 30-35.
- 7 Agbabiaka T B. Prevalence of drug-herb and drug-supplement interactions in older adults: a cross-sectional survey. *Br J Gen Pract*, 2018, 68(675): 711-717.
- 8 Lim J W, Chee S X, Wong W J, *et al.* Traditional Chinese medicine: herb-drug interactions with aspirin. *Singapore Med J*, 2018, 59(5): 230-239.
- 9 McLay J S, Naila I, Pallivalapila A, *et al.* Pregnancy, prescription medicines and the potential risk of herb-drug interactions: a cross-sectional survey. *BMC Complement Altern Med*, 2017, 17(1): 543.
- 10 Zhang X L, Chen M, Zhu, L L, *et al.* Therapeutic Risk and Benefits of Concomitantly Using Herbal Medicines and Conventional Medicines: From the Perspectives of Evidence Based on Randomized Controlled Trials and Clinical Risk Management. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2017(2017): 9296404.
- 11 Levy I, Attias S, Ben E A, *et al.* Potential drug interactions with dietary and herbal supplements during hospitalization. *Intern Emerg Med*, 2017, 12(3): 301-310.
- 12 Lien A S, Jiang Y D, Mou C H, *et al.* Integrative traditional Chinese medicine therapy reduces the risk of diabetic ketoacidosis in patients with type 1 diabetes mellitus. *J Ethnopharmacol*, 2016, 191: 324-330.
- 13 Turkmenoglu F P, Gokce K Y, Barak D A, *et al.* Evaluation of herbal product use and possible herb-drug interactions in Turkish elderly. *Complement Ther Clin Pract*, 2016, 23: 46-51.
- 14 Lin S S, Tsai C L, Tu C Y, *et al.* Reducing drug-herb interaction risk with a computerized reminder system. *Ther Clin Risk Manag*, 2015, 11: 247-253.
- 15 Abad M J, Bedoya L M, Bermejo P. An update on drug interactions with the herbal medicine Ginkgo biloba. *Curr Drug Metab*, 2010, 11(2): 171-181.
- 16 姚爽, 谢梦婷, 邹迪莎, 等. 年龄与甘油三酯对中老年空腹血糖受损患者的交互作用. *中华疾病控制杂志*, 2018(9): 921-924.
- 17 姜众会, 孟闫燕, 杨巧宁, 等. 冠心病中西药联用交互作用分析方法的思考. *世界中医药*, 2017, 12(12): 3179-3181.
- 18 曹卉娟, 李迅, 刘建平. 非药物疗法安全性评价的方法学探讨. *中国药物警戒* 2010, 10(7): 595-597.
- 19 本期专题讨论: 中药注射剂临床安全性评价方法——中药临床安全性集中监测研究的若干关键技术. *世界科学技术—中医药现代化*, 2016, 12(18).
- 20 Chan A L F, Leung H W C, Wu J, *et al.* Risk of Hemorrhage Associated with Co-Prescriptions for Ginkgo biloba and Antiplatelet or Anticoagulant Drugs. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 2011, 17(6): 513-517.
- 21 Fasinu P S, Bouic P J, Rosenkranz B. An Overview of the Evidence and Mechanisms of Herb-Drug Interactions. *Frontiers in Pharmacology*, 2012, 3: 1-19.
- 22 向永洋, 谢雁鸣, 易丹辉. 药物警戒数据挖掘方法比较及其在中成药预警中的应用. *中国中药杂志*, 2011(20): 2831-2835.
- 23 范晓辉, 赵筱萍, 金烨成, 等. 论建立网络毒理学及中药网络毒理学研究思路. *中国中药杂志*, 2011(21): 2920-2922.
- 24 Huang L, He Q, Liu K, *et al.* ADReCS-Target: target profiles for aiding drug safety research and application. *Nucleic Acids Research*, 2018, 46(1): 911-917.
- 25 江静, 侯永芳, 刘秀娟, 等. 不同信号检测方法在我国药品不良反应自发呈报中的应用. *中国药物警戒*, 2010, 7(3): 154.

- 26 Chen S, Kwong J S W, Zheng R, *et al.* Normative Application of Xiyanning Injection: A Systematic Review of Adverse Case Reports. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2018, 2018: 1–14.
- 27 Huang L, He Q, Liu K, *et al.* ADReCS-Target: target profiles for aiding drug safety research and application. *Nucleic Acids Research*, 2018, 46 (1): 911–917.

The Safety Evaluation Method of Herb-Drug Combination: Manifestation-Target Alliance

Zheng Rui, Chen Shiqi, Shang Hongcai

(Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China)

Abstract: The herb–drug combination is becoming more and more common. The safety evaluation method is a complex evaluation system. This paper analyzed Pubmed database from 2008 to 2018, and summarized the characteristics of safety evaluation method, and the characteristics are listed as below: ① Exposure safety issues in real world; ② The combination use is complex and difficult to evaluate. There are the existing safety assessment methods including literature induction, prospective test, questionnaire survey, etc. Although safety evaluation has been carried out from different angles, there is still a lack of comprehensive and reasonable safety evaluation method. The team tried to combine clinical phenotype and mechanism characteristics to provide more reasonable methodological support for clinical safety evaluation.

Keywords: Herb–drug combination, safety evaluation methods, network–target analysis, clinical manifestation, mechanism characteristics

(责任编辑:周哲琦,责任译审:王 昭)