

## · 专家共识 ·

# 苦黄注射液治疗急性消化系统疾病的临床应用 专家共识

中华医学会急诊医学分会

通信作者：方邦江，Email: fangbjj@163.com；吴彩军，Email: wucaijun@139.com；

吕传柱，Email: lvchuanzhu667@126.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2023.05.005

苦黄注射液是由苦参、大黄、茵陈、春柴胡、大青叶组成的中药注射液，源于《伤寒论》中治疗湿热黄疸的名方“茵陈蒿汤”，经现代中医肝病学家邹良材教授结合现代临床经验及药学研究研制所得，具有清热利湿、疏肝退黄的功效。苦黄注射液是国家级二类新药，也是原国家卫生部批准生产并列入部颁标准的第一个复方中药注射液。

苦黄注射液在临床实践中被广泛用于消化系统感染性疾病的治疗，具有快速退黄降酶的作用，先后被列为国家医保乙类、全国中医医院急诊必备中成药、国家中药保护品种、江苏省高新技术产品。苦黄注射液被国家中医药管理局、中华中医药学会、中国中西医结合学会等纳入门静脉高压症、急慢性病毒性肝炎、妊娠合并急性病毒性肝炎、传染性单核细胞增多症、慢加急性肝衰竭、非酒精性脂肪性肝病等多种疾病的治疗指南和专家共识<sup>[1-5]</sup>。

苦黄注射液上市 30 年来，积累了一定的研究数据和应用经验。如能采用循证医学方法将苦黄注射液上市后研究成果转化为临床使用证据，对于指导临床规范、合理用药具有重要意义。

为此，由中华医学会急诊医学分会牵头，组织全国相关领域专家，基于循证医学方法，对苦黄注射液在急性消化系统疾病中的临床应用进行了系统整理、评价和讨论，共同起草和制定了《苦黄注射液治疗急性消化系统疾病的临床应用专家共识》(以下简称“本共识”)，供中医、西医及中西医结合临床科室相关专业人员参考、使用。

本共识的制定主要采用循证医学研究方法<sup>[6]</sup>，分析苦黄

注射液既往发表的文献，总结相关专家的临床用药经验形成本共识意见。其数据来源包括：① Web of Science 及 PubMed 中收录自建库起至 2022 年 12 月苦黄注射液产品的相关文献；② 万方、CNKI 数据库中自建库收录至 2022 年 12 月苦黄注射液产品的相关文献；③ 专家的个人经验及意见。共识证据及推荐等级见表 1。

## 1 药物基本信息

### 1.1 药效成分

苦黄注射液严格按照国家药典标准，采用道地药材加工而成。根据苦黄注射液质量标准的含量测定，每 10 mL 苦黄注射液含大黄总蒽醌以大黄素记，不少于 0.72 g，每 10 mL 苦黄注射液含苦参生物碱以苦参碱记，应为 4~5 mg。王允吉等<sup>[7]</sup>采用超高效液相色谱-四极杆-静电场轨道阱高分辨质谱(UHPLC-Q-Exactive-Orbitrap-MS)对苦黄注射液化学成分进行分析，共鉴定出苦黄注射液中化学成分 123 个，其中包括黄酮类 36 个、酚酸类 20 个、生物碱类 19 个、蒽醌类 15 个、氨基酸 11 个、核苷类 8 个、萜类 6 个、脂肪酸类 3 个、糖类 1 个等。

### 1.2 药代动力学

在苦黄注射液中，苦参碱、槐果碱、槐定碱等生物碱类成分是其发挥疏肝退黄作用的主要有效成分，因此监测其在血浆中的浓度，对于确定其给药量和给药间隔很重要。采用高效液相色谱质谱联用技术研究苦黄注射液在兔体内的药动学表明，槐定碱和槐果碱都符合二室开放模型，苦参碱符合三室开

表 1 证据水平分级标准

证据水平	具体描述	证据来源
高	未来研究几乎不可能改变现有疗效评估结果的可信度	证据来源于多项随机临床研究或多项荟萃分析
中	未来研究可能对现有疗效评估有重要影响，可能改变评价结果的可信度	证据来源于单项随机研究，或多项非随机研究
低	未来研究很有可能对现有疗效评估有重要影响，改变评估结果可信度的可能性较大	证据来源于专家共识观点，病例报道或诊疗规范性文件
极低	任何疗效的评估都很不确定	证据来源于非病例报道或诊疗规范性文件

放模型。三种物质在体内的分布速度很快,槐果碱的消除速度明显快于槐定碱和苦参碱,苦参碱的消除速度最慢<sup>[8]</sup>。

### 1.3 药理作用

#### 1.3.1 组方单一成分药理

苦参主要药效成分苦参碱能在转录水平显著抑制热休克蛋白 70 (HSC70) mRNA 的表达,从而抑制乙型肝炎病毒 (HBV) 的复制,起到抗乙型肝炎病毒的效果;通过抑制 Notch 信号通路,苦参碱和氧化苦参碱还可以促进肝卵圆细胞向肝细胞分化,减轻肝损伤;苦参碱和氧化苦参碱也可通过与表皮生长因子受体结合,阻断其下游通路,进而减缓肝纤维化的发生发展,保护肝实质细胞<sup>[9-11]</sup>。柴胡的主要成分柴胡皂苷能发挥拟胆碱样作用,调节消化系统和神经系统的功能;也可抑制机体肝组织中丙二醛 (malondialdehyde, MDA) 含量和超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 活性,避免脂质过氧化物的发生,从而对生物细胞膜产生保护作用,降低肝损伤<sup>[12-14]</sup>。茵陈中主要活性物质绿原酸能减轻肝组织的慢性炎症反应及汇管区胆管增生反应,减缓肝纤维化进程<sup>[15]</sup>。大黄中的大黄素、大黄酸、芦荟大黄素和鞣质等成分能促进胆汁、胆汁酸和胆红素分泌,引起胆囊收缩,增强十二指肠和胆管舒张,疏通胆道和微细胆小管内瘀积的胆汁,而起利胆、退黄作用<sup>[16]</sup>。大青叶作为中医临床常用中药,具有良好的清热解毒作用,现代药理学研究结果表明大青叶具有抗菌、抗病毒、抗氧化以及解热、抗炎等多重作用<sup>[17-20]</sup>。

#### 1.3.2 促进胆汁分泌

大鼠静注苦黄注射液 (1 mL/kg、2 mL/kg 和 3 mL/kg) 1 h 后,可使胆汁分泌明显增加,中、大剂量组 (2 mL/kg 和 3 mL/kg) 尤为明显 ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ),作用可持续 2 h 左右,而作为对照组的去氧胆酸干预组持续时间仅为 1 h 左右。在胆汁分泌增加的同时,单位时间内胆红素排出量也相应增加<sup>[21]</sup>。

#### 1.3.3 抗胆汁淤积

药理研究表明,1 mg/mL 苦黄注射液具有显著的抗胆汁淤积作用,其机制可能是通过激活过氧化物酶体增殖物激活受体 (PPAR- $\gamma$ ) 信号传导,减少氧化应激诱导的纤维形肌动蛋白 (F-actin) 破坏导致的胆汁酸转运蛋白 (MRP2) 和能量依赖性蛋白 (BSEP) 的内化,从而缓解肝内胆汁淤积症,减少死亡受体 5 (DR5) 的表达和细胞死亡<sup>[22]</sup>。

#### 1.3.4 免疫调节作用

Balb/c 小鼠注射苦黄注射液 1 mL, 给药 2、6 和 24 h 测定血清干扰素滴度依次为 22.5、37.5、75.0 U/mL,表明苦黄注射液诱导干扰素的能力以 24 h 为最佳;此外,苦黄注射液可使小鼠环磷酰胺抑制足垫迟发性超敏反应 (DTH) 明显恢复,小鼠腹腔巨噬细胞吞噬能力明显增加,且小鼠

脾细胞分泌的溶血素量 (IgM) 明显减少。另外,实验证实苦黄注射液在体外人白细胞中同样可以诱导干扰素。这些实验与临床观察的双链酶反应增强的细胞免疫促进作用是一致的<sup>[23]</sup>。

#### 1.3.5 抗纤维化作用

利用 3,5-二乙氧基羰基-1,4-二氢吡啶 (DDC) 饮食或进行胆管结扎 (BDL) 手术诱导肝纤维化 C57BL/6 小鼠模型,给予苦黄注射液 7 d 或 4 周,可显著改善模型小鼠肝脏炎症水平,下调促纤维化因子表达,改善炎症细胞浸润、小叶中心坏死,减少纤维化面积,缓解胆汁淤积,整体发挥抗纤维化作用,其机制可能是通过调节肠道微生物群的组成,介导干扰素调节通路和胆汁酸合成<sup>[24]</sup>。

### 1.4 毒理作用

#### 1.4.1 急性毒性试验研究

以小鼠最大注射耐受量 (40 mL/kg) 对其静脉注射苦黄注射液,连续观察 7 d,未见动物有异常现象或死亡。将苦黄注射液分别浓缩 2.5 倍和 10 倍,连续观察 7 d,未见动物有异常现象或死亡。采用 60 mL/kg 苦黄注射液进行腹腔注射,连续观察 7 d,未见动物有异常现象或死亡。因此,苦黄注射液小鼠静脉注射的半数致死量 ( $LD_{50}$ ) 在 40 mL/kg 以上,腹腔注射的  $LD_{50}$  在 60 mL/kg 以上<sup>[23]</sup>。

#### 1.4.2 长期毒性试验研究

按照成人常用量的 2 倍和 8 倍剂量给家犬静注苦黄注射液,连续 3 个月给药,动物总体情况良好,外观体征及行为活动未见异常。给药结束后解剖动物,经病理学和电子显微镜拍片检查,家犬的各器官均未发现病理变化。按成人常用量 5 倍、25 倍和 50 倍给大鼠腹腔注射本品,连续 3 个月,未见动物死亡,经病理学检查,心、肝、肾等内脏器官亦未见异常<sup>[23]</sup>。

### 1.5 中医药方解

苦黄注射液选用苦参、大黄、茵陈、春柴胡、大青叶五味中药严谨配伍而成,方中茵陈,性微寒,味苦辛,归肝、胆、脾、胃经,具清湿热、退黄疸的功效,是中医治疗湿热黄疸常用要药,为方中的君药;春柴胡解表退热、疏肝解郁、升阳举陷,入肝胆经,与茵陈配伍共去肝胆湿热;大青叶清热解毒、凉血消斑,可以增强茵陈清热之功,与春柴胡共为臣药;大黄泻热通肠、凉血解毒、行瘀破积,与茵陈、春柴胡、大青叶配伍,可清三焦之热,是为佐药;苦参行清热燥湿、利尿之功,清三焦而利水道,使瘀热湿浊自小便而去,是为使药。上述诸药合用,共奏清热利湿,疏肝退黄之功效。

## 2 急性消化系统疾病临床应用建议

### 2.1 高胆红素血症

成人高胆红素血症以黄疸为主要表现,其原发病多见于肝脏疾病,如急慢性肝炎、肝内胆汁淤积引起的胆红素生成增多或代谢障碍。由于其原发病常常较难治愈且具有反复发作恶化的倾向,因此高胆红素血症及其原发病的治疗尚未有明确的标准方案<sup>[25]</sup>。

有研究纳入 180 例急性黄疸型肝炎患者应用苦黄注射液进行随机对照治疗,在维生素 C、能量合剂、门冬氨酸钾镁等常规治疗基础上,对照组予以异甘草酸镁治疗,治疗组在对照组基础上予以苦黄注射液(40 mL/d)治疗,两组均持续治疗 2 周。结果表明与对照组比较,观察组临床治疗总有效率显著升高( $P<0.05$ );两组治疗后中医症状积分、血清白细胞介素-6(interleukin, IL-6)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumour necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、超敏 C 反应蛋白(high-sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)、丙氨酸转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、总胆红素(total bilirubin, TBIL)、结合胆红素(direct bilirubin, DBIL)水平以及 MDA 含量均较治疗前显著下降( $P<0.05$ ),且观察组上述指标降低程度均显著优于对照组( $P<0.05$ );两组治疗后 SOD 活性均较治疗前显著上升( $P<0.05$ ),且观察组 SOD 活性升高程度显著优于对照组( $P<0.05$ )<sup>[26]</sup>。

一项采用复方甘草酸苷联合苦黄注射液治疗病毒性肝炎高胆红素血症的随机试验共纳入 65 例患者,试验结果显示,苦黄注射液(60 mL 加入 5% 的葡萄糖注射液 250 mL 中静脉滴注,1 次/d,疗程 4 周)有明显的抑制 TBIL、ALT、天冬氨酸转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)水平升高的作用,可改善纳差、恶心、呕吐、肝区不适等症状,阻抑病毒性肝炎的疾病进展,并且不良反应少,用药安全,与复方甘草酸苷联合应用效果更好<sup>[27]</sup>。

另一项纳入 300 例患者的苦黄注射液治疗病毒性肝炎高胆红素血症随机试验结果显示,采用不同剂量的苦黄注射液治疗后,各组患者血清 AST 水平均明显降低;苦黄注射液不同剂量组患者血清 AST 水平均低于对照组,差异有统计学意义( $P<0.01$ ,  $P<0.05$ );且高剂量组(60 mL/d)患者治疗后血清 AST 水平明显低于低剂量组(30 mL/d),差异有统计学意义( $P<0.01$ )。与对照组比较,苦黄注射液两组退黄时间均明显缩短,差异有统计学意义( $P<0.01$ ,  $P<0.05$ )<sup>[28]</sup>。

苦黄注射液治疗中重度慢性乙型肝炎的疗效随机试验共纳入 140 例患者,结果显示应用苦黄注射液 60 mL/d 治疗中重度慢性乙肝患者的治疗方案在降低患者血清 TBIL、

ALT、AST 方面均优于 30 mL/d 治疗组,且在治疗期间症状体征观察、肝肾功能检测及泌尿便常规检查均未见不良反应,证明适量加大苦黄注射液的给药剂量可以提高疗效,且不会增加不良反应发生率<sup>[29]</sup>。

苦黄注射液治疗高胆红素血症的临床试验纳入 100 例患者,治疗前后的 TBIL、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)及谷氨酰转氨酶( $\gamma$ -GT)水平表明,与腺苷蛋氨酸注射液相比,苦黄注射液在降低血清高胆红素、保护肝脏细胞、减轻肝脏炎症反应上具有较为相似的效果,并且两种药物联合使用具有协同增效作用,降低 TBIL、ALP 及  $\gamma$ -GT 的效果均优于单一药物<sup>[30]</sup>。

**推荐意见 1:**苦黄注射液联合中西药常规治疗高胆红素血症疗效确切,可显著提高治疗总有效率、改善临床症状。在降低血清 TBIL、ALT、AST 及血清炎症因子水平的同时,还可能参与机体氧化应激水平的调节。且 60 mL/d 的剂量并未增加药物不良反应,其疗效显著优于 30 mL/d 的剂量疗效。建议在基础治疗上联合苦黄注射液治疗高胆红素血症。(强推荐,高等级证据)

### 2.2 胆汁淤积性肝病

胆汁淤积性肝病为临床常见疾病,近年来其发病率呈上升趋势,临床治疗有一定难度。目前尚无特效用药,相关医学研究报道,胆汁排泄障碍、反流入血是导致胆汁淤积性肝病的主要原因,临床药物治疗以保肝利胆为主,其中熊去氧胆酸、奥贝胆酸以及丁二磺酸腺苷蛋氨酸等为当前一线用药。但上述药物均有一定局限性,如耐受性差、治疗不应答、不良反应明显、疗效欠佳等<sup>[31-32]</sup>。相关联合用药研究结果显示,丁二磺酸腺苷蛋氨酸与中成药联合用药能够提高疗效,二者药物机制不同,从而能够作用于多种途径,增强疗效<sup>[33-34]</sup>。

苦黄注射液治疗胆汁淤积性肝病随机试验共纳入患者 112 例,对照组采用丁二磺酸腺苷蛋氨酸治疗方案,观察组联合苦黄注射液治疗(静脉滴注 40 mL/d)。比较两组临床疗效、肝纤维化及肝功能指标,观察不良反应发生情况。结果表明治疗后,观察组总有效率高于对照组(93.88% vs. 80.95%,  $P<0.05$ )。两组肝纤维化指标及肝功酶学指标均下降,且观察组低于对照组( $P<0.05$ ),提示苦黄注射液联合丁二磺酸腺苷蛋氨酸治疗胆汁淤积性肝病疗效优于丁二磺酸腺苷蛋氨酸单用,能够有效改善肝纤维化及肝功能指标<sup>[35]</sup>。

苦黄注射液联合熊去氧胆酸对原发性胆汁性肝硬化患者肝功能、免疫因子及炎症介质水平的影响随机试验共纳入 91 例患者,对照组采用熊去氧胆酸胶囊治疗方案,观察组联合苦黄注射液(静脉滴注,第 1 天 10 mL、第 2 天 20 mL、

第 3 天 50 mL, 之后 50 mL/d) 治疗。比较两组患者治疗前后 ALP、ALT、 $\gamma$ -GT、TBIL 及免疫因子 ( $CD4^+$ 、 $CD8^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ )、炎症介质包括 IL-1、IL-8、TNF- $\alpha$  水平。随访 1 年, 比较两组患者并发症发生情况。结果表明观察组患者治疗后 10 d、20 d 的  $\gamma$ -GT、TBIL 及免疫因子  $CD4^+$ 、 $CD8^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$  水平、炎症介质 IL-8、TNF- $\alpha$  水平明显优于对照组, 差异有统计学意义 (均  $P < 0.05$ )。观察组并发症发生率低于对照组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )<sup>[36]</sup>。

苦黄注射液治疗乙型肝炎肝硬化并胆汁淤积性肝病疗效观察随机试验共纳入 60 例患者, 对照组给予异甘草酸镁注射液、恩替卡韦分散片、熊去氧胆酸软胶囊等药物护肝、抗病毒、抗炎治疗, 治疗组在对照组治疗基础上加用苦黄注射液 (30 mL/d) 共治疗 4 周。观察两组治疗前后肝功能血清 TBIL、ALT、AST、ALP、 $\gamma$ -GT 的变化。结果表明, 治疗后两组 TBIL、ALT、AST、ALP、 $\gamma$ -GT 均较前明显下降 ( $P < 0.05$ )。治疗组患者在改善血清 TBIL、ALT 水平方面更有优势, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )<sup>[37]</sup>。

**推荐意见 2:** 苦黄注射液联合丁二磺酸腺苷蛋氨酸或熊去氧胆酸等常规治疗胆汁淤积性肝病的疗效优于上述药物单用, 能够有效减轻肝纤维化及改善肝功能, 有利于提高机体免疫功能, 并抑制炎症介质过表达。(强推荐, 高等级证据)

### 2.3 重型肝炎

重型肝炎的治疗十分棘手, 其机理复杂, 近年研究表明主要与肝炎病毒的侵袭与复制、免疫调节功能失调或减退、各种细胞因子的作用、红细胞的直接破坏和微循环障碍有关<sup>[38-39]</sup>。

苦黄注射液治疗重型肝炎随机试验纳入 72 例患者, 结果显示与单用前列地尔治疗重型肝炎相比, 使用苦黄注射液 (静脉滴注 40 mL/d) 联合前列地尔治疗重型肝炎有明确的疗效。疗程结束后, 相关症状、体征基本消失, 肝功能指标恢复正常, ALT、TBIL、凝血酶原时间活动度 (PTA) 等生化指标显著改善, 两药合用可产生协同作用<sup>[40]</sup>。

苦黄注射液治疗急性重度黄疸型病毒性肝炎随机试验共纳入 40 例患者, 结果显示应用大剂量苦黄注射液 (静脉滴注 60 mL/d) 疗效较好, 尤其对退黄、降酶具有显著作用; 与门冬氨酸钾镁对照组比较, 结果在症状改善、肝功能恢复方面明显优于对照组<sup>[41]</sup>。

**推荐意见 3:** 苦黄注射液治疗重型肝炎, 有利于改善患者临床症状、肝功能指标, 以及凝血酶原时间活动度。(弱推荐, 中等级证据)

### 2.4 药物性肝损伤

药物性肝损伤是指在患者应用某种或几种药物后, 由

药物本身或其代谢产物引起的不同程度的肝脏损伤, 其中急性肝损伤是药物性肝病最常见的发病形式<sup>[33,42]</sup>。

苦黄注射液治疗药物性肝病临床试验共纳入 81 例患者, 在常规对症保肝治疗基础上加用苦黄注射液 (静脉滴注 40 mL/d), 连续用药 3 周。比较患者治疗前后 ALT、AST、 $\gamma$ -GT、TBIL、DBIL 和非结合胆红素 (IBIL) 水平变化情况。结果表明治疗组患者随着治疗时间延长 ALT、AST、 $\gamma$ -GT 指标数值逐渐下降, 治疗 3 周后 ALT、AST、 $\gamma$ -GT 水平较治疗前均明显下降 ( $P < 0.05$ ), 其下降幅度分别达 82.30%、74.99% 和 26.92%。治疗后, 患者 TBIL、DBIL、IBIL 水平逐渐下降, 治疗 3 周后 TBIL、DBIL、IBIL 水平均低于治疗前 ( $P < 0.05$ )。81 例患者使用苦黄注射液期间均未出现严重不良反应。研究结果证明, 苦黄注射液对于药物性肝损伤具有一定的疗效<sup>[43-44]</sup>。

**推荐意见 4:** 药物性肝损伤患者采用苦黄注射液治疗可明显改善肝功能指标和胆红素水平。(弱推荐, 中等级证据)

### 2.5 急性胰腺炎

近年研究表明, 急性胰腺炎 (acute pancreatitis, AP) 常伴有血清细胞因子和炎症介质的升高, 升高幅度与急性胰腺炎严重程度成正比, 能导致全身炎症反应综合征和多器官功能衰竭。随着研究的不断深入, 国内外学者更加注重保护机体防御功能和调节机体适度反应在抗感染治疗中的地位<sup>[45-46]</sup>。

苦黄注射液治疗急性胰腺炎临床研究纳入 71 例患者, 结果表明治疗组在基础治疗上给予苦黄注射液治疗 (静脉滴注 40 mL/d), 两组血浆内毒素、TNF- $\alpha$ 、IL-6 在治疗后均明显下降 ( $P < 0.05$ ), 而治疗组的疗效优于对照组 ( $P < 0.05$ ); 两组 IL-2 水平在治疗后均明显提高 ( $P < 0.05$ ), 而治疗组明显高于对照组 ( $P < 0.05$ )。试验结果显示, 加用苦黄注射液治疗急性胰腺炎较单纯基础治疗更有助于调节免疫功能和减轻急性炎症反应, 降低 TNF- $\alpha$ 、内毒素等水平, 打断 AP 的“瀑布式”反应, 并重建促炎和抗炎细胞因子的平衡<sup>[47]</sup>。

**推荐意见 5:** 在基础治疗上加用苦黄注射液治疗急性胰腺炎较单纯基础治疗更有助于调节免疫功能和减轻急性炎症反应, 从而改善机体内环境, 促进急性胰腺炎的缓解和康复。(弱推荐, 中等级证据)

## 3 苦黄注射液的合理用药

### 3.1 给药途径和给药方法

静脉滴注。一次 10~60 mL, 1 次/d, 可用 5% 或 10% 葡萄糖注射液稀释后使用, 建议每 500 mL 葡萄糖注射液最多稀释本品 60 mL, 亦有 250 mL 葡萄糖注射液稀释苦黄注

射液 30~60 mL 的临床应用报道<sup>[27, 35, 43-44, 48-50]</sup>。建议滴速不宜过快 ( $\leq 30$  滴/min), 每 500 mL 稀释液应在 3 ~ 4 h 缓慢滴入。

### 3.2 疗程

15 d 为一疗程, 或遵医嘱。若需单独或联合使用苦黄注射液, 均建议在发病早期尽早介入, 疗程根据疾病严重程度及治疗反应评估确定。

## 4 苦黄注射液的安全性

### 4.1 不良反应

根据文献报道, 苦黄注射液不良反应主要表现为用药期间个别患者可能出现的一过性潮红、轻度消化道症状, 均可在减慢滴速或持续治疗一段时间后消失; 其他相关不良反应主要表现为急性喉水肿、药疹、药物热等过敏反应, 经停药或对症处理后可痊愈, 不影响治疗<sup>[27-28, 51-55]</sup>。

### 4.2 注意事项与使用禁忌

(1) 使用苦黄注射液时, 发生过敏反应或其他严重不良反应, 须立即停药并及时救治。

(2) 用药前和配制后及使用过程中应认真检查苦黄注射液及滴注液, 如发现药液出现浑浊、沉淀、变色、结晶等药物性状改变以及瓶身有漏气、裂纹等现象时, 均不得使用。

(3) 严禁混合配伍, 谨慎联合用药。本品应单独使用, 禁忌与其他药品同时混合配伍使用。如需要联合使用其他药品时, 应谨慎考虑与本品的间隔时间以及药物相互作用等问题, 还应考虑以适量稀释液对输液管道进行冲洗。避免药物相互作用。

(4) 用药前应仔细询问患者情况、用药史和过敏史。老人、肝肾功能异常者、初次使用中药注射剂的患者应谨慎使用。如确需使用请遵医嘱, 并加强监测。

(5) 哺乳期妇女、儿童慎用。

**执笔:** 吴彩军 (北京中医药大学东直门医院)

**共识组专家 (按姓名拼音顺序):** 曹承楼 (安徽中医药大学第一附属医院)、曹德胜 (青海省中医院)、陈晓蓉 (上海市公共卫生临床中心)、陈杨 (贵州中医药大学第一附属医院)、陈宇 (湖北省中西医结合医院)、邓颖 (哈尔滨医科大学附属第二医院)、范恒 (华中科技大学同济医学院附属协和医院)、方邦江 (上海中医药大学附属龙华医院)、方晓磊 (北京中医药大学东方医院)、过建春 (杭州市西溪医院)、何东初 (中国人民解放军中部战区总医院)、何煜舟 (浙江中医药大学附属第二医院)、贾维刚 (黑龙江省中

医药科学院)、李京涛 (陕西中医药大学附属医院)、李廷荃 (山西中医药大学附属医院)、李旭成 (武汉市中医医院)、刘成海 (上海中医药大学附属曙光医院)、刘良倚 (江西中医药大学附属医院)、刘宇 (北京中医药大学东直门医院)、刘祖发 (中国中医科学院望京医院)、陆伦根 (上海交通大学附属第一人民医院)、吕传柱 (四川省人民医院)、梅建强 (河北省中医院)、潘华峰 (广州中医药大学)、潘志国 (中国人民解放军南部战区总医院)、齐文杰 (北京友谊医院)、芮庆林 (江苏省中医院)、尚莉莉 (北京中西医结合医院)、宋景春 (解放军联勤保障部队第 908 医院)、王岗 (西安交通大学第二附属医院)、王宪波 (首都医科大学附属北京地坛医院)、吴建浓 (浙江省中医院)、吴秋成 (长春中医药大学附属医院)、严首春 (陕西中医药大学第二附属医院)、颜时姣 (海南医学院)、叶勇 (云南中医药大学第一附属医院)、张国秀 (河南科技大学第一附属医院)、张建平 (甘肃省中医院)、张占卿 (上海市公共卫生临床中心)、周人杰 (陆军军医大学第二附属医院)、朱华栋 (中国医学科学院北京协和医院)、卓道勤 (湖北省襄阳市中医医院)

**利益冲突** 所有作者声明无利益冲突

### 参 考 文 献

- [1] 中华中医药学会. 中医内科常见病诊疗指南西医药部分 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2008: 138-139.
- [2] 陈文玮, 孙丽洲. 实用临床诊疗规范——妇产科: 妊娠合并内科疾病 [J]. 中国实用乡村医生杂志, 2009, 16(1): 27-28, 48. DOI: 10.3969/j.issn.1672-7185.2009.01.018.
- [3] 王永炎, 晁恩祥, 王贵强. 中成药临床应用指南 - 感染性疾病分册 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2015.
- [4] 中国中西医结合学会. 慢加急性肝衰竭中西医结合诊疗专家共识 [J]. 临床肝胆病杂志, 2021, 37(9): 2045-2053. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2021.09.009.
- [5] 中国老年学和老年医学学会. 老年非酒精性脂肪性肝病慢病管理指南 [J]. 中西医结合肝病杂志, 2022, 32(8): 769-772.
- [6] 何小军, 马岳峰, 张国强. 《中华急诊医学杂志》指南与共识制定规范与要求 [J]. 中华急诊医学杂志, 2021, 30(6): 661-662. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2021.06.003.
- [7] 王允吉, 王海丹, 刘璐, 等. 基于 UHPLC-Q-Exactive-Orbitrap-MS 的苦黄注射液化学成分分析 [J]. 中南药学, 2022, 20(10): 2295-2304. DOI: 10.7539/j.issn.1672-2981.2022.10.014.
- [8] 陈建军. 苦黄注射液质量标准 and 药动学研究 [D]. 杭州: 浙江大学, 2005.
- [9] Du NN, Li X, Wang YP, et al. Synthesis, structure-activity relationship and biological evaluation of novel N-substituted matricin

- acid derivatives as host heat-stress cognate 70 (Hsc70) down-regulators[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2011, 21(16): 4732-4735. DOI: 10.1016/j.bmcl.2011.06.071.
- [10] Shi JF, Han GJ, Wang JF, et al. Matrine promotes hepatic oval cells differentiation into hepatocytes and alleviates liver injury by suppression of Notch signalling pathway[J]. *Life Sci*, 2020, 261: 118354. DOI: 10.1016/j.lfs.2020.118354.
- [11] Feng Y, Ying HY, Qu Y, et al. Novel matrine derivative MD-1 attenuates hepatic fibrosis by inhibiting EGFR activation of hepatic stellate cells[J]. *Protein Cell*, 2016, 7(9): 662-672. DOI: 10.1007/s13238-016-0285-2.
- [12] 彭丽华. 柴胡皂苷对阻塞性黄疸肝细胞保护机制分析[J]. *中国中医药现代远程教育*, 2011, 9(24): 56. DOI: 10.3969/j.issn.1672-2779.2011.24.041.
- [13] 谢东浩, 袁冬平, 蔡宝昌, 等. 春柴胡及北柴胡对二甲亚硝胺所致大鼠肝纤维化的保护作用比较[J]. *中国医院药学杂志*, 2008, 28(23): 2006-2009. DOI: 10.3321/j.issn: 1001-5213.2008.23.012.
- [14] 卫冰, 李晓坤, 杨云, 等. 北柴胡正丁醇部位保肝作用及其化学成分特征初步研究[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2012, 18(19): 141-144.
- [15] 唐丽明, 李婉华, 宋宁, 等. 绿原酸对慢性胆汁淤积所致大鼠肝纤维化模型胆管及胶原增生的影响[J]. *中国中西医结合外科杂志*, 2020, 26(3): 423-428. DOI: 10.3969/j.issn.1007-6948.2020.03.005
- [16] 华圆, 冯健, 李范珠. 茵陈蒿汤利胆退黄物质基础的研究进展[J]. *中华中医药学刊*, 2011, 29(7): 1520-1521.
- [17] 刘富康, 方士元, 曲映红. 大青叶粗黄酮提取及其抑菌性研究[J]. *山东化工*, 2018, 47(21): 34-35, 38. DOI: 10.3969/j.issn.1008-021X.2018.21.013.
- [18] 罗芬. 大青叶水提物抗甲型流感病毒活性研究[J]. *新乡医学院学报*, 2017, 34(10): 881-884. DOI: 10.7683/xyxyxb.2017.10.005.
- [19] 朱俊杰, 徐静. 大青叶提取物对 HepG2 细胞酒精性损伤的保护作用[J]. *食品研究与开发*, 2018, 39(15): 161-167. DOI: 10.3969/j.issn.1005-6521.2018.15.031.
- [20] 吴启南, 王立新, 蒋小文, 等. 大青叶中有机酸药理作用研究[J]. *南京中医药大学学报(自然科学版)*, 2008, 24(3): 187-189. DOI: 10.3969/j.issn.1000-5005.2008.03.015.
- [21] 谢梅林, 陈葆荃, 顾振纶, 等. 苦黄注射液利胆作用研究[J]. *中成药*, 1996, 18(3): 36-37.
- [22] Wu Q, Duan ZP, Huang L, et al. Kuhuang injection exerts a protective effect by activating PPAR- $\gamma$  in an in vitro model of chlorpromazine-induced cholestatic liver injury constructed by tissue engineering[J]. *Pharm Biol*, 2022, 60(1): 1679-1689. DOI: 10.1080/13880209.2022.2110128.
- [23] 王瑞云, 陈钟英, 夏培源, 等. 苦黄注射液的研制及临床应用[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 1995, 15(3): 499-501.
- [24] Shen B, Zhou C, Gu TY, et al. Kuhuang alleviates liver fibrosis by modulating gut microbiota-mediated hepatic IFN signaling and bile acid synthesis[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 1080226. DOI: 10.3389/fphar.2022.1080226.
- [25] Chen HL, Wu SH, Hsu SH, et al. Jaundice revisited: recent advances in the diagnosis and treatment of inherited cholestatic liver diseases[J]. *J Biomed Sci*, 2018, 25(1): 75. DOI: 10.1186/s12929-018-0475-8.
- [26] 马晓华, 杨淑娟, 姜娜, 等. 苦黄注射液联合异甘草酸镁对急性黄疸型病毒性肝炎患者的疗效观察[J]. *世界中医药*, 2018, 13(12): 2991-2994. DOI: 10.3969/j.issn.1673-7202.2018.12.009.
- [27] 查翔远, 吴建成, 陈祖涛, 等. 复方甘草酸苷联合苦黄注射液治疗病毒性肝炎高胆红素血症 33 例疗效观察[J]. *苏州大学学报(医学版)*, 2007, 27(2): 274-276. DOI: 10.3969/j.issn.1673-0399.2007.02.036.
- [28] 张宁, 陶晨, 杜建霞, 等. 苦黄注射液不同剂量联合西药常规治疗病毒性肝炎高胆红素血症的临床研究[J]. *中医药学报*, 2016, 44(4): 91-93.
- [29] 季青. 苦黄注射液治疗 140 例中重度慢性乙型肝炎的疗效观察[J]. *中国医药杂志*, 2003, 1(3): 133-134.
- [30] 陆学工. 苦黄注射液对高胆红素血症患者 TBil、ALP 及  $\gamma$ -GT 水平的影响研究[J]. *现代中西医结合杂志*, 2015, 24(27): 3027-3029. DOI: 10.3969/j.issn.1008-8849.2015.27.025.
- [31] 刘洪涛, 杨玉鹏, 任炳楠. 胆汁淤积性肝病治疗药物的临床研究进展[J]. *化学试剂*, 2021, 43(1): 34-40. DOI: 10.13822/j.cnki.hxsj.2021007745.
- [32] European Association for the Study of the Liver. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: the diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis[J]. *J Hepatol*, 2017, 67(1): 145-172. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.03.022.
- [33] 樊一桥. 腺苷蛋氨酸临床应用的研究进展[J]. *世界临床药物*, 2017, 38(5): 后插 4-后插 8. DOI: 10.13683/j.wph.2017.05.016.
- [34] 李干文. 丁二磺酸腺苷蛋氨酸治疗胆汁淤积性肝炎的效果观察[J]. *中国医药科学*, 2018, 8(17): 104-106. DOI: 10.3969/j.issn.2095-0616.2018.17.029.
- [35] 陆芳, 沈斌, 钟剑峰. 苦黄注射液联合思美泰治疗淤胆型肝炎的疗效[J]. *江苏医药*, 2019, 45(6): 624-626. DOI: 10.19460/j.cnki.0253-3685.2019.06.026.
- [36] 王瑛, 袁鹤立, 马向明, 等. 苦黄注射液联合熊去氧胆酸对原发性胆汁性肝硬化患者肝功能、免疫因子及炎症介质水平的影响[J]. *中国药物经济学*, 2021, 16(6): 31-34, 43. DOI: 10.12010/j.issn.1673-5846.2021.06.006.
- [37] 肖苗苗. 苦黄注射液治疗乙型肝炎肝硬化并胆汁淤积性肝病

- 效观察 [J]. 医药论坛杂志, 2017, 38(10): 151-152. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2015.10.002.
- [38] 张磊. 中医药治疗重型肝炎研究进展 [J]. 实用中医内科杂志, 2020, 34(12): 37-40. DOI: 10.13729/j.issn.1671-7813.Z20200981.
- [39] Gotthardt D, Riediger C, Weiss KH, et al. Fulminant hepatic failure: etiology and indications for liver transplantation[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2007, 22(Suppl 8): viii5-viii8. DOI: 10.1093/ndt/gfm650.
- [40] 许善战, 阮冰. 凯时联合苦黄治疗重型肝炎临床观察 [J]. 浙江临床医学, 2005, 7(9): 944. DOI: 10.3969/j.issn.1008-7664.2005.09.035.
- [41] 陶秀成. 大剂量苦黄注射液治疗急性重度黄疸型病毒性肝炎 20 例 [J]. 江苏临床医学杂志, 2001, 5(4): 341. DOI: 10.3969/j.issn.1672-2353.2001.04.036.
- [42] Andrade RJ, Chalasani N, Björnsson ES, et al. Drug-induced liver injury[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2019, 5(1):58. DOI: 10.1038/s41572-019-0105-0.
- [43] 曹兴国, 潘剑, 丁巧云, 等. 苦黄注射液治疗药物性肝损伤 81 例疗效观察 [J]. 临床合理用药杂志, 2020, 13(32): 9-10, 26. DOI: 10.15887/j.cnki.13-1389/r.2020.32.004.
- [44] 陆伟, 王雁冰, 张占卿. 苦黄针剂序贯苦黄颗粒用于治疗急性药物性肝损伤的疗效 [J]. 中国药物经济学, 2022, 17(11): 105-108. DOI: 10.12010/j.issn.1673-5846.2022.11.025.
- [45] 中华医学会消化病学分会胰腺疾病学组,《中华胰腺病杂志》编委会,《中华消化杂志》编委会. 中国急性胰腺炎诊治指南(2019 年, 沈阳)[J]. 临床肝胆病杂志, 2019, 35(12): 2706-2711. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2019.12.013.
- [46] Johnson C D, Besselink M G, Carter R. Acute pancreatitis [J]. *BMJ*, 2014, 349: g4859. DOI: 10.1136/bmj.g4859.
- [47] 王友清, 叶子. 苦黄注射液对急性胰腺炎患者的肠道保护和抗炎作用 [J]. 浙江中西医结合杂志, 2007, 17(3): 143-144, 147. DOI: 10.3969/j.issn.1005-4561.2007.03.005.
- [48] 沈卫珍. 探讨苦黄注射液联合注射用丁二磺腺苷蛋氨酸治疗黄疸型肝炎的临床疗效 [J]. 临床医药文献电子杂志, 4(99): 19558-19559. DOI:10.16281/j.cnki.jocml.2017.99.083.
- [49] 唐红, 李海鸥. 苦黄注射液联合思美泰治疗黄疸型肝炎临床疗效观察 [J]. 亚太传统医药, 2016, 12(23): 140-141. DOI: 10.11954/ytctyy.201623065.
- [50] 邵伯军, 顾宇峰. 苦黄联合思美泰治疗慢性乙型肝炎合并高胆红素血症效果观察 [J]. 交通医学, 2014, 28(5): 468-469. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2010.10.011.
- [51] 廉华, 周涛, 胡莲, 等. 苦黄注射液、复方甘草酸苷、阿德福韦酯三联疗法治疗 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎的临床疗效及对患者免疫功能的影响 [J]. 现代中西医结合杂志, 2017, 26(12): 1314-1316. DOI: 10.3969/j.issn.1008-8849.2017.12.020.
- [52] 郭锦辉, 高卫芳, 贾素洁. 苦黄注射液致不良反应文献分析 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2014, 14(1): 72-74. DOI: 10.3969/j.issn.1008-6455.2012.18.542.
- [53] 林笑哈, 贲腾, 田尧, 等. 苦黄注射液联合复方蛋氨酸胆碱治疗酒精性脂肪肝的疗效及对肝纤维化的影响研究 [J]. 转化医学杂志, 2022, 11(4): 233-236, 217. DOI: 10.3969/j.issn.2095-3097.2022.04.010.
- [54] 吴应冬. 腺苷蛋氨酸联合苦黄注射液治疗病毒性肝炎高胆红素血症的疗效和安全性 [J]. 肝脏, 2019, 24(12): 1480-1481. DOI: 10.3969/j.issn.1008-1704.2019.12.042.
- [55] 陈世雄, 周莉, 黄仑峰. 苦黄注射液治疗黄疸型病毒性肝炎的疗效及对肝功能的影响 [J]. 临床与病理杂志, 2016, 36(5): 630-634. DOI: 10.3978/j.issn.2095-6959.2016.05.019.

(收稿日期: 2023-03-22)

(本文编辑: 郑辛甜)