

浅谈中药不良反应及预防

李春雨^{1,2}, 项宗尚¹, 宋紫辉¹, 蔡永明¹, 张宗鹏^{1*}

1. 天津药物研究院 天津市新药安全评价研究中心, 天津 300193

2. 成都中医药大学 药学院, 四川 成都 611137

摘要: 近年来中药的使用人数不断增加, 使用范围不断扩大, 使中药不良反应的发生率呈上升趋势。通过对中药的不良反应发生概况、原因、不良反应临床表现等的分析, 阐述中药在应用上所显现出的不良反应问题。认为中药的不良反应不容忽视。

关键词: 中药; 不良反应; 临床表现

中图分类号: R994.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2011)01-0067-04

Adverse reaction of Chinese materia medica

LI Chun-yu^{1,2}, XIANG Zong-shang¹, SONG Zi-hui¹, CAI Yong-ming¹, ZHANG Zong-peng¹

1. Tianjin Center for Drug Safety Evaluation and Research, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China

2. Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611137, China

Abstract: In recent years the use of Chinese materia medica (CMM) has been increasing and the scope of the use of CMM expanding, so that the upward trend of adverse reaction incidence is going on. Based on the investigation of the side effect overview occurred, the reasons for adverse reactions, and the observation in clinical manifestation, the problems of adverse reaction appeared in the application of CMM have been described. As a result, the side effects of CMM could not be ignored.

Key words: Chinese materia medica (CMM); adverse reactions; clinical manifestation

中药不良反应是指在中医药理论指导下, 用于预防、诊断或治疗人的疾病, 改善人的生理功能而给以正常剂量的中药所出现的有害且非预期的反应。通常包括副作用、毒性反应、过敏反应、后遗效应、特异质反应、致癌作用、致畸作用、致突变作用、依从性等^[1-11]。本文结合文献报道对中药不良反应进行了回顾性的分析和探讨。

1 中药不良反应发生的概况

随着传统医学的发展, 人们对中医药有了新的认识, 中药及其制剂的研究、开发和生产迅速增加, 中药的临床应用日益广泛, 一些中药的不良反应亦日渐增多^[12]。国内文献报道 1915—2000 年国内医学期刊中报告中药引起不良反应的品种 460 种, 共 2 788 例不良反应, 占同期整个药物不良反应品种的 39.48% (460/1 165 种), 统计国内自 1915—2005 年间有关中药不良反应的报道, 累计病例 6 061 例。WHO 国际药物监测合作中心报道, 1994 年收集到

草药不良反应报告计 4 960 例, 1999 年底已增加到 8 986 例。有人统计了 2000 年国内报道中药不良反应个案的文献有 283 篇, 共 937 例, 涉及中药 (包括中西药复方制剂) 158 种, 其中中药 (不含注射剂) 发生不良反应的品种有 135 种, 共 748 例, 有 44 例发生休克, 23 例死亡^[13]。其不良反应发生率仅次于西药抗感染药物。易引起不良反应的中药品种有乌头类、丹参类、柴胡类、雷公藤、板蓝根、鱼腥草、牛乳、竹黄、穿心莲、蜂巢制剂、六神丸、牛黄解毒丸、黄连素、藻酸双酯钠、蛇胆川贝散 (液) 等。2000 年 4 月至 2008 年 6 月文献报道 2 747 例不良反应, 死亡 132 例, 占发生不良反应患者的 4.8%^[14]。

统计资料表明, 出现不良反应的大多是一些毒性较大的中药及中成药和近年提取研制的中药注射剂。这就提示, 上述这些中药品种 (包括中药注射剂) 将是今后研究和防治中药不良反应的重点, 也

收稿日期: 2010-09-17

作者简介: 李春雨, 主要从事药物安全性评价及毒理学研究。E-mail: wd2526@163.com

*通讯作者 张宗鹏 Tel: (022)23006865 E-mail: zhang88965@163.com.

是对中药不良反应监测工作的重点。总之,近年来中药及制剂(中成药、中药注射剂)不良反应发生率呈逐年攀升之势,对人们的健康危害严重。为确保患者用药的安全有效,必须提高人们对中药使用的安全性认识,普及中药知识,加强宣传教育,加强监督管理力度,加强监测。

2 中药不良反应发生的原因

引起中药不良反应的原因及影响因素主要有三方面:一是药物的性质与质量;二是机体个体差异因素等;三是给药的正确性、准确性。概括起来主要有以下九方面。

2.1 对中药毒性认识不足

我国民间早有“是药三分毒”的说法,金元时期的名医张子和在《儒门事亲》中亦称:“凡药有毒也,非止大毒小毒谓之毒,甘草、人参不可不谓之毒,久服必有偏胜。”但由于中医药的客观疗效较好、毒副作用较低等事实,在崇尚自然、回归自然思潮的影响下,纯天然药物倍受青睐,加之媒体上所谓“纯中药制剂,无毒副作用”、“有病治病,无病健身”之类商业语言误导,人们误以为以原生药为主的中草药毒副作用少,甚至无副作用,导致长期、盲目、大量滥用中草药而招致意外的不良反应。

2.2 违反禁忌症原则

各种中药既有适应症,又有禁忌症。例如表虚自汗、阴虚盗汗禁用解表发汗药;实热证、阴虚火旺、津血亏虚者忌用温里药等。即使是甘草这样补中益气、清热解毒、祛痰止咳、缓急止痛、调和诸药之品,亦有湿盛胀满及浮肿者不宜用以及反大戟、甘遂、芫花、海藻等禁忌及注意事项。有文献报道一对新婚夫妇过量服用人参而由洞房送入病房中毒病例,即是药不对证、良药毒人的典型事例。

2.3 盲目使用偏方、单方或秘方

一般说,单方或偏方均有较强的针对性,如果药不对证,滥用误用,则更易产生毒副反应。有报道^[15]11例小儿因患“疳积”而服用乡村“医生”自制的“疳积散”,由于该药中含有铅丹、朱砂而致肝脏损害和溶血性贫血。说明“医生”对铅丹、朱砂的药性不太了解,而且违背了疳积健脾消积的治疗原则。

2.4 炮制不当或忽视中药炮制

中医组方遣药用的是中药饮片,炮制不仅可以减毒,而且可以改变药性,提高疗效,所以有“生熟异治”之说。《中国药典》和《全国中药炮制规

范均有炮制的具体规定和要求,但是近年来有许多地方忽视炮制工作,该制不制,生熟不分以及生药配方等情况比较严重。如乌头的用法要求先煎、久煎,煎煮时间为3~4 h,这样乌头碱分解为毒性为100~1/1 000的乌头次碱和乌头原碱,从而减小乌头的毒性,但资料显示使用过程中没有先煎、久煎而致中毒者时有发生^[16]。

2.5 用药过量或长期用药

各种药物都有一定的剂量范围,剂量过小,血药浓度低,产生不了治疗作用,剂量过大,生理活性强烈,超出机体的承受极限,必然发生不良反应。例如药典规定关木通的内服剂量为3~6 g,而有一类风湿性关节炎患者,自取关木通50 g,水煎服,次日又取关木通15 g,水煎服,最终出现急性肾功能衰竭而死亡^[17]。

2.6 中药品种的同名异物

中药品种复杂,存在同名异物、同物异名现象,造成中药滥用、混用而中毒,而且毒性大小、强弱也不尽相同。如木通科木通无毒性,而马兜铃科关木通毒性较大,如果混用,后者极易产生肾损害,甚至产生急性肾功能衰竭而死亡。又如防己科植物粉防己和马兜铃科植物广防己,同名为防己,但后者含马兜铃酸,使用过量,极易产生明显肾损害。使用多来源中药时如果不注意来源及掌握用量,就难免不产生不良反应。

2.7 中西药配伍不当

中药与西药组方共用是中西医结合者近年来的一种大胆尝试,组方合理确可收到良好的治疗效果,但中西药合用于一体,其相互作用十分复杂,组方不合理也能产生毒副作用,如缩泉丸、金匱肾气丸与双氢克尿噻、氯化钾合用有药理性拮抗;含朱砂的成药如天王补心丹、朱砂安神丸、冠心苏合丸等与其有还原性的溴化钾、溴化钠、碘化钾、硫酸亚铁等配伍可生成溴化汞、碘化汞等毒物,产生药源性肠炎。

2.8 改变给药途径

中药过去除外用之外,以口服为主,这种给药途径虽然起效迟、作用慢,但是比较安全。随着人们生活节奏的加快和中成药的快速发展,静脉、肌肉和皮下注射制剂在中药新研制中出现并有一定的发展,这对提高疗效、缩短起效时间、加速中药的现代化无疑是一个很大的进步。但是,由于相当一部分中药的有效物质并未完全清楚,对药物成分的

各种性质、体内代谢过程、量效关系、产品质量、稳定性和贮存条件等研究工作滞后,因此在临床使用注射剂时,难免有毒副作用或过敏反应发生。如清开灵注射液、丹参注射液、刺五加注射液等引起不良反应的病例屡见报道就是很好的证明^[18]。

2.9 特异性体质

由于患者的身体素质不同,对药物的耐受亦不同。不同患者同时使用同剂量的某药物,有的病人有过敏反应,有的则无任何反应;同一患者开始几天无副反应,几天后却发生过敏反应的也很多见。据报道,能引起过敏反应的中草药达150多种,而过敏性休克又占过敏反应总数的25.6%。如僵蚕引起皮疹,口服鳖甲煎剂可致严重过敏。此外,年老体弱,婴幼儿及肝肾疾病的患者,对药物的耐受力也相对差些,易出现不良反应。

3 中药不良反应的临床表现

3.1 呼吸系统

常见不良反应症状有呼吸困难、咳嗽咳血急性肺水肿、呼吸肌麻痹、呼吸衰竭、甚至窒息死亡^[16]。常见的药物有:肉桂、商陆、闹羊花、雷公藤、大黄等。雄黄、黄药子等,可致急性肺水肿、呼吸衰竭等。

3.2 消化系统

常见不良反应症状有恶心、呕吐、腹痛、腹胀、食欲减退、消化道出血、黄疸、肝肿大、肝炎、肝细胞坏死等。常见的药物有:板蓝根、苦杏仁、山豆根、巴豆、元胡、五味子、地黄等。雷公藤、黄药子、壮骨关节丸等长期或大量服用,导致肝细胞损害、黄疸、肝功能异常、肝肿大,甚至肝衰竭、肝硬化腹水而死亡。

3.3 神经系统

常见不良反应症状为唇舌和肢体发麻、头痛、眩晕、烦躁不安、意识模糊、抽搐、惊厥、昏迷、瞳孔缩小或放大、牙关紧闭、甚至死亡。常见的中药有苦参、细辛、川乌、草乌、洋金花、毛冬青、鱼腥草、人参等。如乌头类生物碱,对中枢神经系统先兴奋后抑制和对心肌的直接作用,可致惊厥、语言障碍、意识不清等。

3.4 心血管系统

常见不良反应症状有心悸、胸闷、心律失常、血压升高或降低、循环衰竭、甚至死亡。常见的中药有蟾酥及其复方制剂六神丸、梅花点舌丹、附子、罗布麻、洋金花、五加皮、补骨脂、红花、乌头、

大青根等。

3.5 泌尿系统

常见不良反应症状有腰痛、浮肿、尿频、尿少、尿闭、尿毒症、肾功能衰竭等。一些利尿、活血化瘀及芳香开窍功能的中药,若使用不当可对肾脏造成严重损害,特别是含有马兜铃酸及结构类似成分的马兜铃属中药,能造成急性肾小球坏死,肾功能障碍和萎缩等。常见中药有千年健、土贝母、关木通、斑蝥等。

3.6 血液系统

常见不良反应症状有白细胞减少、粒细胞缺乏、溶血性贫血、血小板减少、紫癜等。含有毒成分的洋金花、狼毒等,可致白细胞减少、再生障碍性贫血等。

3.7 免疫系统

常见不良反应症状轻者表现为皮疹、荨麻疹、红斑、皮肤黏膜水泡以及发热,严重者出现剥脱性皮炎、过敏性休克等。常见的中药有僵蚕、蜈蚣、全蝎、蝉蜕、斑蝥、黄药子等。

3.8 生殖系统

雷公藤多苷对于生殖系统有明显的影响,不仅影响女性卵巢功能,也影响男性睾丸精子的生成^[20]。

3.9 其他

某些中药不仅有不良反应,且能诱发肿瘤。如小茴香、胡椒、八角茴香等中药挥发油中的黄樟醚、异黄樟醚和二氢黄樟醚为苯丙烯类衍生物,可诱发肝癌、食管癌。

4 预防中药不良反应^[21]

4.1 药材的种植要严格按照GAP规范化种植,中药的炮制及质量控制标准应严格按照《中华人民共和国药典》要求,药材的选购应选用道地药材,在储运和保存过程中防止污染和变质。

4.2 重视中药新药的临床前安全性研究,遏制中药不良反应的发生。

4.3 合理用药,严格辨证论治,掌握中药的药理作用,防止误用、滥用和随意加大药物剂量,注意合理配伍,尤其是中西药合用时,避免因药物间相互作用而引起不良反应。

4.4 加强中药不良反应的监测,正视中药存在不良反应的现实,纠正“中药无毒”观念,完善中药不良反应的报告制度。

4.5 避免长期服用同一药物,防止药物积蓄中毒和身体依赖性。

4.6 注意药物过敏史, 临床用药时一定要询问病人的过敏史及家族药品过敏史, 防止使用中再次发生过敏反应。

5 结语

中医药要真正走向世界, 一定要以科学的态度、实事求是的精神研究中药的不良反应, 这也是从更高的一个层次认识和发展中药。因此, 必须加强中药的药理学、毒理学研究, 通过药理及毒理研究, 阐明药物作用原理、药效、毒性、副作用, 从而确定用药的适宜剂量, 并以科学的方法客观地反映药物的安全性, 继承和发扬祖国医药学, 不但要对临床的医疗效果作认真研究和提高, 也要对中药的毒副作用作认真的分析研究和总结, 对于古代医药学家已认识到的中药毒副作用能予以科学的解释, 对古代医药学家尚未认识到的毒副作用能了解和掌握, 这是对祖国传统医学在继承的基础上发展和提高。为确保人民安全用药, 维护人民健康, 必须重视中药安全性问题, 积极开创中医药研究的新局面, 尽快采取措施预防和减少中药不良反应的发生, 这样才有利于中药事业的发展, 加快与国际医药学研究接轨, 加速中医药走向世界。

参考文献

- [1] 俞亚红. 论中药不良反应 [J]. 中国医疗前沿, 2007, 2 (14): 20.
- [2] 杨港坚. 中药不良反应成因探讨 [J]. 中医临床研究, 2010, 2(5): 101-103.
- [3] 马长卿, 陈惠军. 223 例中药不良反应分析 [J]. 中国医药指南, 2010(8): 79-80.
- [4] 丁长花. 中药不良反应分析. 中外医学研究 [J]. 2010, 8(4): 50.
- [5] 张 燕, 谢雨洮, 陈瑾歆, 等. 117 例中药不良反应 / 事件报告分析 [J]. 中国药物警戒, 2010(4): 237-239.
- [6] 陈 萍, 汪世民. 中药注射剂输液反应的原因分析 [J]. 中国药业, 2008, 15 (8): 60.
- [7] 王海廷. 云南白药粉外用导致过敏反应 1 例 [J]. 中国误诊学杂志, 2007, 7(3): 664.
- [8] 张庆平. 浅谈中药不良反应 [J]. 中草药, 2005, 36(11): 1755-1756.
- [9] 蒋敏明. 64 例中药不良反应报告分析 [J]. 中国实用医药, 2007(36): 152-153.
- [10] 朱文光. 刺五加注射液致过敏反应 2 例 [J]. 中国医院药学杂志, 1998, 18(5): 237.
- [11] 李丽香, 李水福. 中药注射剂不良反应的发生原因及预防对策 [J]. 中草药, 2009, 40(4): 附 4-附 6.
- [12] 梅全喜, 曾聪彦. 对中药安全性问题的探讨 [J]. 中国药房, 2007, 18(12): 881-884.
- [13] 肖文海, 刘 璇, 刘 宏. 中药常见不良反应分析及用药中应注意的问题 [N]. 中国民康报, 2009-2-01(8).
- [14] 丁丽曼, 陈晓盈, 张淑娟. 中药 ADR 的监测与管理 [J]. 中国药事, 2004, 18(4): 208-211.
- [15] 麻连荣. 中药的不良反应特点引发因素 [J]. 中国医药导报, 2007, 4(18): 98-99.
- [16] 骆小娟, 王荣芳, 番泻叶的功效及不良反应 [J]. 北京中医杂志, 2002, 21(3): 165.
- [17] 林 雪. 服过量山豆根煎剂致严重不良反应 1 例 [J]. 中国中药杂志, 2002, 27(7): 559.
- [18] 李德纯, 刘 艳. 静脉滴注鱼腥草注射液致过敏性喉水肿一例 [J]. 中国药物与临床, 2003, 3(2): 124.
- [19] 侯家玉. 中药药理学 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2002.
- [20] 张京春, 陈可冀. 国外学者关于植物药研发难点的思考 [J]. 中国中西医结合杂志, 2003, 23(5): 324.
- [21] 张 清, 金 城, 肖小河. 等. 中药注射剂不良反应与质量波动早期预警方法的商建 [J]. 中草药, 2009, 40(3): 337-340.