

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2020.10.028

含肝肾毒性成分中成药风险防范的药学服务实践*

王强, 张湛, 孟庆红, 杨博, 王蕊, 陈海兰

(北京中医医院顺义医院, 北京 101300)

摘要:目的 探讨药学服务在含肝肾毒性成分中成药风险防范中的运用。方法 检索中药肝肾毒性风险物质、不良反应报道等文献数据,结合药品说明书和《中国药典临床用药须知》2015年版中药成方制剂卷,确定北京中医医院顺义医院君药、臣药含肝肾毒性成分的中成药品种;根据药师在实际工作中发现的问题确定该类药品的药学监护要点。结果 该院君药、臣药为肝肾毒性成分的中成药106种,占该院中成药总品种数的23.2%,广泛涉及理气剂、通痹通络剂、清热剂等22类,增加了中成药合理应用的监测难度;4种含大毒成分,大部分中成药药品说明书未详细描述药品不良反应、禁忌证、注意事项,增加联合用药导致肝肾损伤风险,亦导致临床医师忽略向患者提示用药风险;多种不同功能主治的中成药含同种肝肾毒性中药成分,同时,部分中成药含有多种肝肾毒性中药成分,且多用于治疗慢性疾病,临床长期用药增加肝损伤的潜在风险。结论 对含肝肾毒性成分中成药进行归类,并找出药学服务要点,可为处方前置审核系统数据库提供数据支持,并为药学查房、门诊药物咨询、患者用药教育等药学服务提供参考,对于提升药学服务质量具有重要意义。

关键词:药学服务;中成药;肝毒性;肾毒性;合理用药

中图分类号:R932;R288

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2020)10-0093-05

Application of Pharmaceutical Care in Prevention of Drug Risk in Liver and Kidney Toxicity

WANG Qiang, ZHANG Zhan, MENG Qinghong, YANG Bo, WANG Rui, CHEN Hailan

(Beijing Hospital of Traditional Chinese Medicine of Shunyi Hospital, Beijing China 101300)

Abstract: Objective To explore the application of pharmaceutical care in risk prevention of proprietary drugs containing hepatorenal toxicity. **Methods** Literature data such as risk substances for liver and kidney toxicity and reports of adverse reactions of traditional

*基金项目:北京市顺义区首批名老中医药专家学术经验继承项目[SY-201806]。

第一作者:王强,男,硕士研究生,主管药师,研究方向为临床药学,(电子信箱)wangqiang8712@126.com。

性意义^[13]。临床可结合《国家艾滋病免费抗病毒治疗手册(第四版)》推荐的一线治疗方案,为艾滋病患者选择最适合的HAART药物,而在HIV感染确诊后立即开始服用HAART抗病毒治疗将获益更多^[14]。

参考文献:

- [1] CRUM NF, RIFFENBURGH RH, WEGNER S, et al. Comparisons of causes of death and mortality rates among HIV-infected persons: analysis of the pre-, early, and late HAART eras[J]. J Acquir Immune Defic Syndr, 2006, 41(2):194-200.
- [2] VROUENRAETS SM, WIT FW, VAN TONGEREN J, et al. Efavirenz: a review[J]. Expert Opin Pharmacother, 2007, 8(6):851-871.
- [3] MAGGIOLO F. Efavirenz[J]. Expert Opin Pharmacother, 2007, 8(8):1137-1145.
- [4] 冯婧勃, 张庆文, 徐云根. 抗HIV-1药物及其复方制剂研究新进展[J]. 药学进展, 2012, 36(12):539-546.
- [5] DEEKS SG, LEWIN SR, HAVLIR DV. The end of AIDS: HIV infection as a chronic disease[J]. Lancet, 2013, 382(9903):1525-1533.
- [6] 江英骏, 薛以乐, 蒋卫民, 等. 影响艾滋病患者治疗依从性的因素及干预措施[J]. 中华传染病杂志, 2015, 33(9):572-574.
- [7] BANGSBERG DR. Less than 95% adherence to nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitor therapy can lead to viral suppres-

sion[J]. Clinical Infectious Diseases, 2006, 43(7):939-941.

- [8] SHUTER J. Forgiveness of non-adherence to HIV-1 antiretroviral therapy[J]. J Antimicrob Chemother, 2008, 61(4):769-773.
- [9] ICKOVICS JR, MEISLER AW. Adherence in AIDS clinical trials: a framework for clinical research and clinical care[J]. J Clin Epidemiol, 1997, 50(4):385-391.
- [10] JAYAWEE AD, DILANCHIAN P. RILPIVIRINE. First-line treatment of HIV infection; Efavirenz is better documented[J]. Prescrire Int, 2012, 21(132):262-265.
- [11] COHEN CJ, ANDRADE-VILLANUEVA J, CLOTET B, et al. Rilpivirine versus efavirenz with two background nucleoside or nucleotide reverse transcriptase inhibitors in treatment-naïve adults infected with HIV-1 (THRIVE): A phase 3, randomised, non-inferiority trial[J]. Lancet, 2011, 378(9787):229-237.
- [12] COHEN CJ, MOLINA JM, CASSETTI I, et al. Week 96 efficacy and safety of rilpivirine in treatment-naïve, HIV-1 patients in two phase III randomised trials[J]. AIDS, 2012, 26(3):168-178.
- [13] 覃碧云, 贺健梅, 邹潇白, 等. 湖南省252例艾滋病患者抗病毒治疗效果及耐药分析[J]. 实用预防医学, 2012, 19(7):964.
- [14] Insight start study group, LUNDGREN JD, BABIKER AG, et al. Initiation of antiretroviral therapy in early asymptomatic HIV infection[J]. N Engl J Med, 2015, 373(9):795-807.

(收稿日期:2019-09-02)

Chinese medicines were searched; the drug instructions with the Chinese Pharmacopoeia Notes for Clinical Use 2015 edition of traditional Chinese medicine prescription preparations were combined to determine whether the hospital used Jun and Chen medicines as liver and kidney toxicity components, the type of proprietary Chinese medicines; according to the problems found by the pharmacist in actual work, the pharmaceutical monitoring point of this type of medicine were determined. **Results** There were 106 types of Chinese patent medicines that used Jun and Chen medicines as liver and kidney toxicity components, accounting for 23.2% of the total varieties of Chinese patent medicine in the hospital. They widely involved 22 categories such as Qi agent, Juanbi Tongluo agent, heat-clearing agent, etc., which increased the difficulty of monitoring the reasonable application of Chinese patent medicines; 4 types contained large toxic ingredients, and most of the instructions of Chinese patent medicines on adverse drug reactions, contraindications, precautions were not described in detail, increasing the risk of liver and kidney damage caused by combined use of drugs and also causing clinicians to ignore the risk of prompting patients to use drugs. A variety of traditional Chinese medicines with different functions included the same liver and kidney toxicity. Liver and kidney toxic traditional Chinese medicine were mostly used for the treatment of chronic diseases, and clinical long-term medication potentially increased the risk of liver injury. **Conclusion** Sorting out traditional Chinese medicine varieties with liver and kidney toxicity components and their pharmaceutical service monitoring points can provide data support for the database of pre-prescription review system and references for pharmaceutical care such as pharmacy rounds, outpatient drug consultation, and patient medication education. It is of great significance for improving the quality of pharmaceutical care.

Key words: pharmaceutical care; Chinese patent medicine; liver toxicity; kidney toxicity; rational drug use

随着中成药的广泛使用,其导致肝肾损伤不良反应的报道亦日益增多^[1-2]。中草药制剂是引起药物性肝损伤的主要原因^[3]。原卫生部北京医院对近5年收集的185份中成药不良反应报告进行分析,结果49份涉及含肝肾毒性药材中成药^[4]。我院近4年的药品不良反应报告中该数据为19.75%(32/162)。在方剂配伍中,以君药、臣药的药力、用量为最大,而佐药、使药较轻^[5]。故本研究中对我院君药、臣药含肝肾毒性成分的中成药品种及其药学服务要点进行整理,以促进临床合理应用。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 检索肝肾毒性中药

检索中国期刊全文数据库、维普中文科技期刊、万方、PubMed及EmBase等数据库,收集中药肝肾毒性风险物质、损伤类型、作用机制、中成药肝肾损伤不良反应等信息。整理检索结果,确定肝肾毒性中药品种。

1.2 整理品种数据

根据肝肾毒性中药品种,结合药品说明书确定我院君药、臣药含肝肾毒性成分中成药品种;依据《中国药典临床用药须知》2015年版中药成方制剂卷、《北京市医

保目录》(2017版)对中成药的功能、主治进行分类。

1.3 确立药学监护要点

依据我院君药、臣药含肝肾毒性成分的中成药品种数据、《中成药临床应用指导原则》及药品说明书,结合我院药师实际工作中发现的问题及信息对该类药品药学监护要点进行归纳。

2 结果

2.1 肝肾毒性中药目录

收集肝肾毒性中药111种,其中33种有肝毒性^[6-18],50种有肾毒性^[19-25],28种同时有肝肾毒性。详见表1。

2.2 肝肾毒性成分中成药数据

我院君药、臣药有肝肾毒性的中成药共106种,功能主治分类涉及32个大类,其中品种数前3的分别为理气剂(14个品种)、通痹通络剂(12个品种)及清热剂(9个品种);肝肾毒性、肝毒性、肾毒性品种分别为51种、31种、24种。详见表2。

2.3 药学服务要点

依据表2所列中成药品种目录,结合药师实际工作情况确定以下药学服务要点。

完善处方前置审核系统电子数据库:将肝肾毒性

表1 肝肾毒性中药目录

毒性种类	品种
肝肾毒性	斑蝥、雄黄、朱砂、胆矾、铅丹、密陀僧、土荆芥、苍耳子、雷公藤、艾叶、天花粉、乌头、虎杖、柴胡、山豆根、巴豆、鸦胆子、麻黄、大黄、细辛、野百合、栀子、白果、山慈姑、夹竹桃、芫花、决明子、补骨脂
肝毒性	诃子、石榴皮、五倍子、天花粉、黄药子、菊三七、何首乌、首乌藤、川楝子、千里光、地榆、款冬花、番泻叶、石菖蒲、贯众、土茯苓、白屈菜、半夏、石蒜、合欢皮、肉豆蔻、苍术、泽泻、槲寄生、桑寄生、蓖麻子、常山、蒲黄、青黛、延胡索、熊胆粉、蟾酥、自然铜、砒霜
肾毒性	马钱子、甘遂、芫花、川乌、草乌、厚朴、益母草、冬虫夏草、苦楝皮、牵牛子、土贝母、芦荟、使君子、铁脚威灵仙、黑豆、大皂角、泽泻、常山、木通、马兜铃、天仙藤、天麻、胖大海、洋金花、大枫子、蔓乌头、桑陆、槟榔、千年健、番泻叶、肉桂、独活、侧柏叶、全蝎、蜈蚣、红娘子、大戟、罂粟壳、相思子、麝香、海马、水蛭、砒石、水银、硼砂、轻粉、升汞、代赭石

中成药数据列表嵌入处方前置审核系统的处方医嘱审核数据库模块,并与医院信息系统(HIS)中患者肝肾功能水平相关联,在HIS医师端提示及拦截含肝肾毒性成分中成药的无适应证用药、联合用药、大剂量

用药、长时间用药,前瞻性预防中成药可能导致的肝肾损伤。

参与临床用药监测:针对正使用表2中所列中成药品种的患者,药师提醒医师及患者定期检查尿液、转氨

表2 君药、臣药有肝肾毒性的中成药列表

毒性 种类	目录分类	药品名称	毒性成分	其他肝肾 毒性成分	毒性 种类	目录分类	药品名称	毒性成分	其他肝肾 毒性成分
肝肾毒性	鼻科类-祛风通窍剂	通窍鼻炎颗粒、鼻渊舒口服液、 鼻渊通窍颗粒	苍耳子		妇科类-安坤除烦剂	坤宝丸	何首乌		
	儿科类-解表剂	感冒止咳颗粒	柴胡		骨伤科类-接骨续筋剂	接骨七厘丸	自然铜	大黄、硼砂	
		小儿豉翘清热颗粒	大黄、栀子	柴胡、半夏	内科类-安神剂	百乐眠胶囊、安神补脑胶囊	何首乌		
	儿科类-止咳平喘剂	宝咳宁颗粒	天花粉、麻黄、青黛		内科类-补益剂	生血宝合剂	何首乌		
	耳科类-解毒利耳剂	耳聾胶囊	栀子	泽泻、木通	内科类-解表剂	连花清瘟颗粒、三拗片	麻黄		
	妇科类-调经剂	大黄蛰虫丸	大黄		内科类-通痹通络剂	二妙丸、四妙丸	苍术		
		女金片	延胡索、益母草	肉桂		同仁牛黄清心丸	黄芩	麝香	
	骨伤科类-补肾壮骨剂	仙灵骨葆胶囊	补骨脂		内科类-理气剂	健胃愈痛片、摩罗丹	延胡索		
	内科类-表里双解剂	防风通圣胶囊	栀子、麻黄			平肝舒络丸	桑寄生	肉桂	
	内科类-补益剂	十味玉泉片	天花粉			舒肝止痛丸	延胡索、柴胡		
	内科类-和解剂	丹栀逍遥片、加味逍遥胶囊	栀子、柴胡			稀莪通栓胶囊	半夏	天麻、麝香	
		柴黄清热颗粒、柴银口服液	柴胡		内科类-理血剂	地榆槐角丸	地榆	栀子	
	内科类-通痹通络剂	雷公藤多苷片	雷公藤			麝香保心丸	蟾酥、麝香		
	内科类-开窍剂	安脑丸	栀子、黄芩	雄黄、朱砂		元胡止痛滴丸	延胡索		
	内科类-理气剂	荆花胃康胶丸	土荆芥		内科类-祛风剂	眩晕宁片	泽泻		
		红花逍遥颗粒、健胃愈痛片、 气滞胃痛颗粒、舒肝丸	柴胡		内科类-祛湿剂	前列舒通胶囊	土茯苓		
	内科类-理血剂	灯盏细辛注射液	细辛		内科类-祛痰剂	苓桂咳喘宁胶囊	半夏		
		九味肝泰胶囊	大黄	蜈蚣	内科类-止咳平喘剂	咳喘顺丸	款冬花		
		天丹通络片	石菖蒲、水蛭、天麻		外科类-清肠化痔剂	消痔丸	地榆	大黄	
	内科类-清热剂	艾迪注射液、复方斑蝥胶囊	斑蝥		外科类-消核散结剂	小金丸	草乌	麝香	
		牛黄上清丸、上清片、新雪颗粒	栀子		维药制剂	通滞苏润江胶囊	番泻叶		
		三黄片、一清片	大黄		咽喉科类-疏风利咽剂	清咽滴丸	青黛		
		鸦胆子油乳注射液	鸦胆子		肾毒性	妇科类-调经剂	葆宫止血颗粒	侧柏叶	
		牛黄解毒片	大黄	雄黄	内科类-通痹通络剂	痹祺胶囊	马钱子		
	内科类-祛风剂	培元通脑胶囊	何首乌、全蝎、水蛭	肉桂		风湿骨痛胶囊、盘龙七片	川乌		
		养血清脑颗粒	决明子	细辛、延胡索		虎力散胶囊、木瓜丸	草乌		
	内科类-祛湿剂	前列安栓	栀子、大黄、虎杖、石菖蒲			同仁大活络丸	全蝎、天麻	大黄、麝香、附子	
		强肾片	补骨脂、泽泻	益母草		尕痹颗粒	独活		
		茵栀黄颗粒	栀子			追风透骨胶囊	川乌、天麻		
	内科类-祛痰剂	清肺抑火丸	大黄、栀子、黄芩	天花粉、苦参	内科类-开窍剂	醒脑静注射液	麝香		
	内科类-消导剂	六味安消胶囊、枳实导滞丸	大黄		内科类-理气剂	厚朴排气合剂	厚朴	大黄	
		木香槟榔丸	大黄、牵牛子、槟榔			疏肝和胃丸、越鞠保和丸、 木香顺气丸	槟榔		
		香砂平胃颗粒	苍术、厚朴		内科类-温里剂	附子理中丸	附子		
	内科类-泻下剂	尿毒清颗粒	大黄、何首乌		内科类-理血剂	芪参胶囊	水蛭		
	内科类-止咳平喘剂	固本咳喘胶囊	补骨脂		内科类-祛湿剂	八正胶囊、排石颗粒、 银花泌炎灵片	木通		
		祛痰止咳颗粒	芫花、甘遂			前列泰片	益母草		
	咽喉科类-润燥利咽剂	清音丸	天花粉		内科类-消导剂	开胸顺气丸	厚朴、槟榔		
	咽喉科类-疏风利咽剂	开喉剑喷雾剂	山豆根		内科类-止咳平喘剂	百令胶囊	冬虫夏草		
肝毒性	儿科类-止咳平喘剂	小儿咳喘灵泡腾片	麻黄		咽喉科类-解毒利咽剂	六神丸	麝香		
	妇科类-调经剂	止痛化癥片	延胡索	肉桂	咽喉科类-开音爽咽剂	黄氏响声丸	胖大海		

酶、肌酐等肝肾功能指标,发现肝肾损伤后及时提出调整药物治疗方案的建议。

用药咨询及教育:加强对使用表2中所列中成药品种的患者用药教育,强调肝肾毒性等副作用,使患者了解肝肾损伤典型的症状,做到早发现早治疗。

合理用药培训及宣教:医院定期举办中成药合理用药讲座,加强含肝肾毒性成分中成药的安全监护培训,同时加强与外部环境(如公众患者等)的信息交流与沟通,积极改变公众“中草药无毒无害”的观念。

3 讨论

我院君药、臣药含肝肾毒性成分的中成药106种,占该院中成药总品种数的23.2%,广泛涉及理气剂、痼痹通络剂、清热剂等32类,中成药合理应用的监测难度较大。同时,按《医疗用毒性药品管理办法》记载28种毒性中药分类,4种含大毒成分,分别为罂粟胶、藜芦正气水、复方斑蝥胶囊和艾迪注射液。

大部分中成药药品说明书对药品不良反应、禁忌证、注意事项未详细描述,增加了联合用药导致肝肾损伤的风险,亦导致临床医师易忽略对患者用药风险的提示。本次检索结果显示,多种不同功能主治的中成药含同种肝肾毒性中药,如解毒利耳的耳聋胶囊和清热剂龙胆泻肝丸均含木通,骨伤科的跌打七厘片和内科安神剂柏子养心丸均含朱砂,妇科用药坤宝丸和补益剂生血宝合剂均含何首乌等;同时,部分中成药含有多种肝肾毒性中药,如接骨七厘丸含有自然铜、硼砂,安脑丸含栀子、雄黄、朱砂;我院以柴胡为君药的中成药有10余种,如加味道遥丸、气滞胃痛颗粒、舒肝丸等,且多用于治疗慢性疾病,临床的长期用药潜在增加了肝损伤风险^[26]。

综上所述,通过归类梳理含肝肾毒性成分的中成药信息,可为处方前置审核系统处方医嘱点评模块提供数据支持,并为药学人员深入临床协助医护做好个体化用药方案制订、治疗评估和监测、患者用药教育及咨询、合理用药宣教提供参考,充分发挥药学服务在肝肾毒性中成药安全使用的积极作用。

参考文献:

[1] 中华中医药学会. 中草药相关肝损伤临床诊疗指南[J]. 临床肝胆病杂志, 2016, 32(5): 835-843.
[2] BJÖRNSSON ES, BERGMANN OM, BJÖRNSSON HK, et al. Incidence, presentation, and outcomes in patients with drug-induced liver injury in the general population of Iceland[J]. Gastroenterology, 2013, 144(7): 1419-1425.
[3] 张碧华, 胡欣, 金鹏飞, 等. 我院含毒性药材中成药的利用分析和不良反应研究[J]. 中国药理学杂志, 2013, 48(13): 1127-1129.

[4] 温祝社, 胡国信, 杨剑, 等. 7018例药物性肝损伤文献回顾性分析[J]. 中外医学研究, 2016, 14(12): 64-66.
[5] 谢明. 方剂学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 23-24.
[6] 肖秀英, 张弋. 169例中草药致药物性肝损伤的文献分析[J]. 时珍国医国药, 2017, 28(4): 1022-1024.
[7] 张凯, 董晓敏, 王琦, 等. 常用中药肝毒性成分代谢与毒理研究进展[J]. 中草药, 2018, 49(22): 5435-5447.
[8] 黄伟, 孙蓉, 张作平. 柴胡总皂苷粗提物多次给药对大鼠肝毒性的“量-时-毒”关系研究[J]. 中国中药杂志, 2010, 35(24): 3344-3347.
[9] 杨倩, 李晓宇, 赵新妹, 等. 含何首乌的中成药不良反应系统分析[J]. 中草药, 2017, 48(9): 1878-1887.
[10] YU J, DENG P, ZHONG D, et al. Identification of amino acid and glutathione N-conjugates of toosendanin: bioactivation of the furan ring mediated by CYP3A4[J]. Chem Res Toxicol, 2014, 27(9): 1598-1609.
[11] 余京华. 川楝素代谢活化和致肝毒性机制研究[D]. 北京: 中国科学院大学, 2015.
[12] 于淑静, 魏彩冰, 陶崑, 等. 雷公藤甲素致小鼠肝损伤的机制研究[J]. 天然产物研究与开发, 2017, 29(3): 472-476.
[13] 熊爱珍, 杨莉, 张芳, 等. LC-MS鉴定肝毒性吡咯里西啶类生物碱千里光碱大鼠体内代谢产物[J]. 中国药理学杂志, 2012, 47(1): 54-56.
[14] WANG J, JIANG Z, JI J, et al. Gene expression profiling and pathway analysis of hepatotoxicity induced by triptolide in Wistar rats[J]. Food Chem Toxicol, 2013, 58(3): 495-505.
[15] 龚彦胜, 张亚因, 黄伟, 等. 艾叶不同组分致小鼠肝毒性氧化损伤机制研究[J]. 中国药物警戒, 2011, 8(7): 407-409.
[16] 尹利顺, 吕莉莉, 孙蓉, 等. 吴茱萸挥发油对大鼠长期毒性实验研究[J]. 中国药物警戒, 2015, 12(1): 55.
[17] YU J, DENG P, ZHONG D, et al. Identification of amino acid and glutathione N-conjugates of toosendanin: bioactivation of the furan ring mediated by CYP3A4[J]. Chem Res Toxicol, 2014, 27(9): 1598-1609.
[18] 吴豪, 钟荣玲, 夏智, 等. 潜在肝毒性中药的成分研究进展[J]. 中国中药杂志, 2016, 41(17): 3209-3217.
[19] ZHANG T, DONG D, LU D, et al. Cremophor EL-based nanoemulsion enhances transcellular permeation of emodin through glucuronidation reduction in UGT1A1-overexpressing MDCKII cells[J]. Int J Pharm, 2016, 501(2): 190-198.
[20] 江芳, 周昕睿, 王旗, 等. 补骨脂酚及其与补骨脂素合用对HK-2细胞的毒性及其机制[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2010, 24(1): 50-58.
[21] CHIANG SY, LEE PY, LAI MT, et al. Safrrole-2', 3'-oxide induces cytotoxic and genotoxic effects in HepG2 cells and in mice[J]. Mutation Res-Genetic Toxicol Envir Mutagen, 2011, 726(2): 234-241.
[22] 王伽伯, 马永刚, 张萍, 等. 炮制对大黄化学成分和肝肾毒性的影响及其典型相关分析[J]. 药学报, 2009, 44(8):