

中图分类号: R932; R288 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2023)05-0025-04
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2023.05.007



口服中药致不良反应文献分析及应对策略*

苏开燕, 杨全军, 赵 贇, 张剑萍, 郭 澄[△]

(上海交通大学医学院附属第六人民医院, 上海 200233)

摘要:目的 为临床安全、有效、经济、合理使用口服中药提供参考。方法 以“汤剂”“中成药”“不良反应”等为关键词,检索2000年至2022年中国知网、维普、万方数据库中有关口服中药的药品不良事件,分析药品不良反应产生的原因,并提出应对策略。结果 中药传统汤剂及口服中药制剂致药品不良反应中,分别以皮肤及其附件损害、消化系统损害发生率最高。发生不良反应的主要原因有药材因素、配伍不当、未辨证论治、个体差异和其他。结论 应提高对中药材的监管力度,加强质量控制,保证临床科学、合理用药,建立并完善中药及其制剂的药品不良反应数据库,积极开展药品不良反应机制研究,以确定早期预警敏感指标,最大限度地减少或避免药品不良反应。

关键词:口服中药;药品不良反应;皮肤及其附件;消化系统;应对策略

Literature Analysis of Adverse Drug Reactions Induced by Oral Chinese Medicine and Related Countermeasures

SU Kaiyan, YANG Quanjun, ZHAO Yun, ZHANG Jianping, GUO Cheng

(Shanghai Sixth People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai, China 200233)

Abstract: Objective To provide a reference for the safe, effective, economic and rational use of oral Chinese medicine in the clinical practice. **Methods** With "decoction" "Chinese patent medicine" "adverse reactions" and so on (Chinese) as the key words, the related adverse drug events induced by the oral Chinese medicine in the CNKI, VIP and WanFang databases from 2000 to 2022 were searched to analyze the causes of ADR and put forward the countermeasures accordingly. **Results** The incidence of skin and its appendage damage and digestive system damage was the highest in the ADR induced by the traditional Chinese medicine (TCM) decoction and oral Chinese medicine preparation respectively. The main causes of ADR were medicinal factors, improper compatibility, treatment not based on syndrome differentiation, individual differences and others. **Conclusion** We should improve the supervision of Chinese medicinal materials, strengthen their quality control, ensure the scientific and rational use of

* 基金项目:国家自然科学基金[81873042];上海市浦江(A类)人才计划课题[21PJ1411900];上海市第六人民医院院级科学研究基金[ynxg202216]。

第一作者:苏开燕,女,硕士,药师,研究方向为药理学,(电子信箱)skyykx@163.com。

[△]通信作者:郭澄,男,博士,主任药师,研究方向为临床药理学,(电子信箱)guopharm@126.com。

- [6] 刘 露,郭海梅,温艳惠. 舒肝宁注射液治疗黄疸型肝炎效应的荟萃分析[J]. 中国继续医学教育,2018,10(5):153-155.
- [7] 思兰兰,柏兆方,葛斐林,等. 舒肝宁注射液体外抗纤维化作用实验研究[J]. 中国新药杂志,2021,30(11):1001-1007.
- [8] 李延玲,闪海霞,李金妞,等. 舒肝宁注射液联合丙酚替诺福韦治疗慢性乙型病毒性肝炎的临床研究[J]. 现代药物与临床,2021,36(4):722-726.
- [9] ZHANG Y, LI H, SONG L, et al. Polysaccharide from Ganoderma lucidum ameliorates cognitive impairment by regulating the inflammation of the brain-liver axis in rats [J]. Food Funct, 2021, 12(15):6900-6914.
- [10] 梁妙玲,林小明,黄 敏,等. 舒肝宁注射液与5%葡萄糖注射液配伍稳定性研究[J]. 海峡药学,2020,32(11):11-14.
- [11] 支旭然,董占军,宋浩静. 舒肝宁注射液配伍稳定性的考察[J]. 中国现代应用药理学,2018,35(11):1622-1626.
- [12] 冯 鑫,杨雪莲. 基于医疗保险数据比较舒肝宁注射液与还原型谷胱甘肽注射液治疗肝胆疾病的经济负担研究[J]. 中国新药杂志,2018,27(24):2962-2968.
- [13] LI J, WANG J, NICHOLAS S, et al. Regional differences of hepatitis B discrimination in rural China [J]. Hum Vaccin Immunother, 2021, 17(7):2257-2267.
- [14] FU P, LIN B, WU B, et al. Hepatitis E virus prevalence among blood donors in Dali, China [J]. Virol J, 2021, 18(1):141.
- [15] 易 艳,李春英,赵 雍,等. 中药注射剂不良反应及类过敏反应研究进展[J]. 中国中药杂志,2021,46(7):1711-1716.
- [16] 曾令荣,黄雪梅,杨传玉,等. 舒肝宁注射液临床应用安全性、合理性及药物利用情况分析[J]. 临床合理用药杂志, 2021, 14(15):35-37.
- [17] 陈亚淳,陈长蓉,罗元国. 舒肝宁注射液致过敏反应的文献分析[J]. 现代药物与临床,2020,35(6):1235-123.
- [18] 翟宇瑶,段万里,薛小荣,等. 基于德尔菲法构建中药注射剂临床应用评价指标体系的研究[J]. 药物流行病学杂志, 2021, 30(2):110-115.

(收稿日期:2022-05-30;修回日期:2022-09-13)

drugs in clinical practice, establish and perfect the ADR database of TCM and its preparations, actively carry out the study of ADR mechanism to determine the sensitive indicators of early warning and minimize or avoid the occurrence of ADR.

Key words: oral Chinese medicine; adverse drug reaction; skin and its appendage; digestive system; countermeasure

中药为我国传统医药的重要组成部分,在防病治病、促进中华文明发展方面都发挥着重要作用。随着国家一系列促进中医药发展政策的出台,中药及其制剂在养生、治未病、治慢病等方面等表现出了独有的优势^[1]。大众认为,口服中药材来自天然,无毒副作用,且大部分口服中药制剂属非处方药,易获得,导致药品不良反应(ADR)频发。除了药材的自身因素和患者本身的因素,口服中药及其制剂还客观存在不规范使用情况,增加ADR的发生。本研究中以“汤剂”“中成药”“不良反应”等为关键词,检索2000年至2022年中国知网、维普、万方数据库中有关口服中药的药品不良事件(ADE),排除了由于患者本身误用、滥用、合并用药及由于合并疾病而产生的ADR,从中药传统汤剂、口服中药制剂两大类分类别分析报道的口服中药ADE,并探讨ADR的发生原因和应对策略,为临床安全、有效、经济、合理使用口服中药提供参考。现报道如下。

1 口服中药致 ADR

1.1 中药传统汤剂

中药传统汤剂是指按照传统中医理论,将中药饮片或粗颗粒加水浸泡、煎煮后去渣取汁而得的液体制剂,是我国应用最早且最广泛的中药剂型^[2]。中药传统

汤剂的ADR累及皮肤及其附件、消化系统、神经系统、血液系统、呼吸系统^[3-15],其中皮肤及其附件损害发生率最高。中药传统汤剂成分复杂,通常采取处方对比法^[10,15]、斑贴试验法^[9]、查阅文献法^[13]或综合判定引起ADR的药材。引起ADR的单味中药及主要临床表现见表1。蜈蚣、关木通为有毒药材,细辛、贯众为小毒药材,无毒的单味中药也可能引起ADR。但单味中药引发的ADR均为偶发性病例,除与用药有关外,也与患者个体差异有关。若怀疑存在ADR应立即停用,以免引起严重后果。

1.2 口服中药制剂

大部分口服中药制剂药品说明书上的ADR过于简单,可能误导患者认为口服中药制剂无ADR,导致滥用、误用而增多ADR。马兜铃酸易引发肾功能损害,美国食品和药物管理局(FDA)于2001年6月20日宣布终止使用含马兜铃酸的口服中药制剂^[16]。口服中药制剂的ADR累及消化系统、皮肤及其附件、泌尿系统、神经系统、血液系统、呼吸系统^[17-22],其中消化系统损害发生率最高。引起ADR的口服中药制剂及主要临床表现见表1。ADR可能累及多个系统,如正清风痛宁缓释片和抗骨增生胶囊的ADR累及皮肤及其附件和消化系

表1 单味中药和口服中药制剂药品不良反应主要临床表现及累及系统

Tab.1 Main clinical manifestations and involved systems of ADR induced by the single Chinese medicine and oral Chinese medicine preparations

单味中药 / 口服中药制剂	主要临床表现	累及系统及部位
单味中药 蜈蚣 ^[3] , 蝉蜕 ^[4] , 黄芩 ^[5] , 没药 ^[6] , 北败酱 ^[7] , 关木通 ^[8] , 细辛 ^[9] , 路路通 ^[10] 车前子 ^[11] , 虎杖 ^[12] 贯众 ^[13] 南蛇藤, 续断煎剂 ^[14] 制首乌 ^[15]	颈、肩及头皮瘙痒, 伴头晕发烧 腹泻、恶心、呕吐等 头晕口干, 视物模糊, 神志不清 白细胞及血小板减少等 胸闷、心悸、气短等	皮肤及其附件 消化系统 神经系统 血液系统 呼吸系统
口服中药制剂 丹膝颗粒 ^[17] , 升血小板胶囊 ^[18] , 独一味胶囊, 骨康胶囊, 心元胶囊, 复方玄驹胶囊, 安神补脑液, 强筋健骨片*, 仙灵骨葆胶囊, 养血生发胶囊, 还少胶囊*, 腰痹通胶囊, 妇科千金胶囊, 固本益肠片*, 乳癖散结胶囊, 金嗓散结丸*, 康如炎胶囊*, 抗骨增生胶囊*, 和血明目片, 十一味参芪片*, 蒲地蓝口服液, 复方血栓通胶囊, 雷公藤多苷片, 气滞胃痛胶囊, 心通口服液*, 正清风痛宁缓释片, 疏风解毒胶囊 ^[19] , 尿毒清颗粒 ^[20] , 肾衰宁片 / 胶囊 ^[21] , 风湿骨痛胶囊* ^[22] 麝香保心丸, 正清风痛宁缓释片, 丹参酮胶囊, 抗骨增生胶囊* ^[19] , 七厘胶囊* ^[22] , 勒马回片* ^[20] 康尔心胶囊* ^[23] 活力苏口服液* ^[23] 银杏叶片 ^[24] 厚朴排气合剂 ^[24]	腹泻、腹胀、稀便、腹痛、呕吐、肝 功能异常 皮疹、皮肤瘙痒 尿潴留 头晕 虹膜出血、过敏性紫癜 呼吸困难	消化系统 皮肤及其附件 泌尿系统 神经系统 血液系统 呼吸系统

注:*为药品说明书中药品不良反应一项为“尚不明确”的药品。

Note:* refers to the drug with "unclear" ADR according to the instructions.

统;有的药品说明书中已标注ADR,部分药品说明书中的ADR为“尚不明确”,如强筋健骨片、还少胶囊、固本益肠片等。

2 产生ADR的原因

2.1 药材因素

1)药材品种。药材可能含有毒性成分,如虎杖中由于含有鞣质,长期大量应用可能会诱导肝功能损伤,引起脂肪肝、肝硬化等^[25]。2)药材产地。药材原产地不同,如山豆根分为广豆根(主产于广西)和北豆根(主产于辽宁、山西、河北等),山豆根可能会产生呕吐等ADR,北豆根具有清热解毒功效,未见ADR。3)药材炮制方法。药材通过炮制可改变药性、去除杂质,消除或降低毒烈性,确保用药安全,如天仙子含有阿托品,炮制可破坏药物的莨菪烷结构^[26]。蜈蚣、贯众是有毒药物,使用前需水漂、加热或加辅料共制去毒减少因炮制不当带来的ADR^[27-28]。4)药材加工流通环节。药材在加工流通环节中可能受到污染,如中药材储藏不当造成霉变产生黄曲霉素,口服中药制剂在生产过程中也会因发酵而产生黄曲霉素等。

2.2 配伍不当

方剂配伍组成的基本原则讲究君、臣、佐、使,配伍得当,增效减毒;配伍不当,就会引发ADR^[29]。如藜芦和人参联用可能会引发抽搐、呕吐,甘草和甘遂联用会使药物毒性增强。中药和西药配伍不当也会引发ADR,如含有甘草的中药传统汤剂不能与阿司匹林联用,否则会引发炎性水肿;含有附子、草乌的中药传统汤剂与氨基苷类抗菌药物联用会增加神经毒性;溴化钾、溴化钠或碘化钠与朱砂安神丸联用会产生有毒的溴化汞或碘化汞,引发药源性肠炎^[30]。

2.3 未辨证论治

中药在临床应用时应辨证施治,若不对证下药、随证加减,可能会导致ADR。如寒凉的蛇胆川贝液治疗寒咳症,轻则久咳不愈,重则可能引起支气管炎、肺炎等其他病症,且长期服用苦寒药物会引起消化道反应等。不同地域环境会使人的生活习惯不同,形成不同的个人体质,临床应用时需对不同地理气候环境的患者使用不同处方。如广东地区患者多出现湿热证候,常用清热药和祛湿药^[31]。

2.4 个体差异

由于种族、性别、年龄、遗传、教育程度等差异,患者对药物的敏感度、耐受度及依从性都不同,个体差异可能是引发ADR的原因。如有的中药汤剂用法为温热时服用50%,5h后再服用50%,而有些患者为了方便,会选择保存太久或过夜服用,汤液长时间保存酶分解受到影响,细菌繁殖滋生,导致出现ADR^[32]。曾月婵

等^[33]的研究发现,老年人基础疾病多,肝肾血流量相对少,代谢功能减慢,易发生药物蓄积中毒。部分儿童服用含小檗碱的中药(黄柏、黄连)后,由于体内缺乏葡萄糖-6-磷酸脱氢酶而产生急性溶血和黄疸^[34]。

2.5 其他

临床实际应用中,中药师调剂的中药与医师处方不符也有可能造成ADR,如野菊花偏清热解毒,黄菊花偏疏散风热,白菊花平肝明目,临床易混用;另外,部分药品说明书上未标出全部组分或仅标组分不标含量,如六神丸、消炎解毒丸、牛黄解毒丸同含雄黄,同时使用会导致超量,可能引发ADR。

3 应对策略

3.1 加强中药质量控制

中药的制备包括种植、采收、加工、炮制、提取、制剂、运输、贮存等多道工序,质量控制贯穿于每个环节。种植方面,可建立中药材种植《中药材生产质量管理规范》(GAP)基地,严格管控每个步骤,避免外界环境对中药的污染,从根本上保证中药质量。严格按《药品生产质量管理规范》(GMP)要求炮制,保证中药传统汤剂及其制剂的质量;严格遵照《药品经营质量管理规范》(GSP)的标准,保证中药运输中的质量。

3.2 促进临床科学、合理用药

医院是减少ADR的重要阵地,应加强相关医师的中药配伍知识培训。对于老年人及体虚患者,宜采用药性平和的药品,并严格控制药品用量。给药途径首选口服,其次为肌肉注射,最后选择静脉注射。使用有毒药物时应先从小剂量开始逐步加量。医师开具处方前应仔细询问患者既往ADR史,若有可疑药物及确定的致敏药物,应在病历的显著位置加以记录,以免再次用药。临床使用前药师需严格审核处方,充分了解患者基础病情和既往ADR史,做好药物服用方式及服用时间的健康宣教,并嘱患者不能自采和自配药品或自行盲目使用中药,提高患者的用药依从性,以减少ADR,确保临床治疗的效果。

3.3 完善口服中药ADR上传制度

目前,很多口服中药制剂药品说明书中的ADR项多为“尚不明确”^[35],且对于临床发现的安全隐患和新的ADR报道及国家药品监督管理局的通报,均未及时在药品说明书中给予更新^[36]。生产企业、药品监管部门应加强药品上市后的安全性研究工作,及时更新ADR,保障公众用药安全。相较于口服中药制剂,中药传统汤剂的ADR报告率相对较低,可能是由于口服中药制剂有明确厂家及生产批号,便于上报。医疗机构需针对中医诊断特色(如患者神色形态、舌象脉象和中药材的产地、炮制与否等)增加中药传统汤剂ADR报告表项目,

鼓励医护人员做到“有依据则报”，并对易引起ADR的中药进行建档监测。

3.4 建立和完善中药ADR数据库

医药科研人员需加强对ADR的收集和分析,尤其需对国内外影响较大的中药ADE进行深入研究,总结和分析引起ADR的中药机制及预防措施。建立中药ADR的文献数据库,方便查询,有利于对ADR发生机制、药物相互作用开展深入研究。

3.5 小结

口服中药制剂成分天然,药性温和,临床疗效良好。在确保中医药治疗优势的基础上,应加大中药材的监管力度,加强质量控制,保证临床科学、合理用药,完善传统中药汤剂及口服中药制剂的ADR上报制度,积极开展ADR机制研究,确定早期预警敏感指标,建立和完善中药ADR数据库,最大限度地减少或避免中药ADR的发生,确保治疗的有效性,改善患者的预后生存质量。

参考文献

- [1] 王黎黎,陈晨. 2019年我院中成药使用情况分析[J]. 中医药管理杂志, 2020, 28(16): 44-45.
- [2] 李亚利,陈世财. 124例中药不良反应/不良事件的分析[J]. 中国临床药理学杂志, 2018, 34(15): 1913-1915.
- [3] 丁玉华. 中药汤剂过敏反应一例[J]. 中国药物与临床, 2005, 5(2): 101.
- [4] 陈淑桂. 含蝉蜕煎剂口服出现过敏反应2例[J]. 河北医药, 2001, 23(5): 336.
- [5] 檀金川,李波. 黄芪入煎剂致过敏反应1例报道[J]. 陕西中医, 2003, 24(1): 74.
- [6] 张丽洲,张丽娟. 树脂类中药不良反应1例[J]. 现代中西医结合杂志, 2000, 9(4): 359.
- [7] 崔正义,王培勤,张美蓉. 北败酱过敏反应1例[J]. 中国中药杂志, 2000, 25(5): 318.
- [8] 李庆龙. 服过量关木通煎剂致过敏性紫癜1例[J]. 中国中药杂志, 2000, 25(2): 124.
- [9] 肖文忠,刘兵. 服用细辛复方汤剂出现过敏反应1例[J]. 井冈山医学学报, 2004, 11(5): 94.
- [10] 史文慧,郭蓉,王玉慧,等. 中药路路通致过敏反应1例[J]. 时珍国医国药, 2004, 15(6): 367.
- [11] 王悦晴,陈仲康. 车前子致胃肠道反应1例[J]. 药物流行病学杂志, 2005, 14(6): 373.
- [12] 童丽平. 口服虎杖煎剂致消化道不良反应1例[J]. 时珍国医国药, 2002, 13(5): 277.
- [13] 牛继红,谢平,孔祥军,等. 防“非典”方引发严重不良反应2例[J]. 中国中医药信息杂志, 2006, 13(4): 84.
- [14] 薛秀清,黄光荣,蔡晓虹. 南蛇藤、续断煎剂致不良反应3例[J]. 现代医药卫生, 2007, 23(4): 554.
- [15] 邹萍,童树洪. 制首乌水煎剂致不良反应1例[J]. 中国中药杂志, 2007, 32(5): 443.
- [16] NORTIER JL, MARTINEZ MC, SCHMEISER HH, et al. Urothelial carcinoma associated with the use of Chinese herb (*Aristolochia fangchi*) [J]. *N Engl J Med*, 2000, 342: 1686.
- [17] 赖玲,赖剑锋,付鹏钰. 594例老年人使用中成药的药品不良反应报告分析[J]. 海峡药学, 2021, 33(10): 167-170.
- [18] 李香荷,唐娜. 63例中成药致新的药品不良反应报告分析[J]. 海峡药学, 2019, 31(12): 237-239.
- [19] 黄小萍. 我院2015年到2018年中成药不良反应报告分析[J]. 医学食疗与健康, 2019(16): 113-114.
- [20] 林杰茹,常惠礼,李晓燕. 40例中成药不良反应情况分析[J]. 按摩与康复医学, 2019, 10(13): 54-56.
- [21] 胡雪,张月明,曹雪,等. 429例中成药不良反应报告回顾性分析[J]. 食品与药品, 2020, 22(5): 412-415.
- [22] 韩洁,高素强. 北京医院2006年中成药不良反应报告分析[J]. 中国全科医学, 2007, 10(24): 2066-2068.
- [23] 许文静,白源,于耀杰. 含何首乌的中成药不良反应系统分析[J]. 北方药学, 2019, 16(5): 194-195.
- [24] 张宏. 中成药制剂临床应用不良反应的对策研究[J]. 世界最新医学信息文摘, 2018, 18(8): 120.
- [25] TESCHKE R, WOLFF A, FRENZEL C, et al. Review article: Herbal hepatotoxicity — an update on traditional Chinese medicine preparations [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2014, 40(1): 32-50.
- [26] 林云刚. 中药制剂不良反应特点分析与安全使用管理探讨[J]. 中国处方药, 2018, 16(6): 46-47.
- [27] 吴春红. 少棘蜈蚣最细粉急性毒性和慢性毒性研究[D]. 泸州:西南医科大学, 2018.
- [28] 赵晓悦,梁宇,孔德文,等. 贯众毒的历史认识与现代研究[J]. 中药药理与临床, 2019, 35(2): 156-159.
- [29] ZHANG Y, WANG N, ZHANG M, et al. Metabonomics study on *Polygonum multiflorum* induced liver toxicity in rats by GC-MS[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 15(7): 10986-10992.
- [30] 许多,高小明,贾淑娟,等. 中药不良反应发生特点与规律研究[J]. 辽宁中医药大学学报, 2015, 17(4): 62-64.
- [31] 唐芸,王洪琦. 广东地区湿热证候易感性成因分析[J]. 中医药导报, 2009, 15(3): 14-16.
- [32] 刘陆楠,陈朝锋,王晓军. 中药制剂临床应用的不良反应原因及对策[J]. 医学理论与实践, 2018, 31(10): 1520-1521.
- [33] 曾月婵,林青,李胜前,等. 72例中药注射剂不良反应报告调查分析[J]. 云南中医学院学报, 2013, 39(3): 69-71.
- [34] LIN D, LI C, PENG Y, et al. Cytochrome p450 mediated metabolic activation of diosbulbin B [J]. *Drug Metab Dispos*, 2014, 42: 1727-1736.
- [35] 周伟龙,林志健,张冰,等. 中成药说明书[不良反应]项的修订完善思考与建议[J]. 药物流行病学杂志, 2017, 26(11): 774-777.
- [36] 王文青,韩仙鸽,刘津,等. 我院门诊435种中成药说明书信息调查与分析[J]. 中国药房, 2019, 30(9): 1288-1292.

(收稿日期:2022-05-26;修回日期:2022-09-28)