

## 黄药子及其制剂致肝损害 78 例临床分析

黄智锋<sup>1</sup>, 华碧春<sup>1\*</sup>, 陈小峰<sup>2</sup>, 史道华<sup>3</sup>, 程心玲<sup>4</sup>, 王英豪<sup>1</sup>, 廖华军<sup>1</sup>

(1. 福建中医药大学药学院, 福州 350122; 2. 福建省第二人民医院, 通州 350003;  
3. 福建省妇幼保健院, 福州 350001; 4. 福建省人民医院, 福州 350004)

**[摘要]** **目的:**探讨黄药子及其制剂引起肝损害的发生情况,为临床合理应用黄药子提供参考。**方法:**通过检索现代医学期刊数据库中有关黄药子及其相关制剂致肝损害的临床报道,进行文献计量学分析。**结果:**73.8%的患者在服用黄药子剂量达 300~1 200 g 后发病,且具有日剂量越大、潜伏期越短,累积剂量越大、病情越重等特点。**结论:**黄药子作为临床治疗甲状腺疾患常用药,临床医师/药师应严格控制用药剂量,加强合理用药,尽量避免黄药子致药物性肝损害的发生。

**[关键词]** 黄药子; 肝损害; 临床分析

**[中图分类号]** R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)23-0295-03

**[doi]** 10.11653/syfyj2013230295

## Analysis of Liver Injury in 78 Cases Caused by Rhizoma Dioscoreae Bulbiferae and Related Preparation

HUANG Zhi-feng<sup>1</sup>, HUA Bi-chun<sup>1\*</sup>, CHEN Xiao-feng<sup>2</sup>, SHI Dao-hua<sup>3</sup>,  
CHENG Xin-ling<sup>4</sup>, WANG Ying-hao<sup>1</sup>, LIAO Hua-jun<sup>1</sup>

(1. School of Pharmacy, Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou 350122, China;  
2. The Second People's Hospital of Fujian Province, Fuzhou 350003, China;  
3. Fujian Maternal and Children's Health Care Hospital, Fuzhou 350001, China;  
4. The First Affiliated Hospital of Fujian Province, Fuzhou 350004, China)

**[Abstract]** **Objective:** To analysis the present situation of liver injury caused by Rhizoma Dioscoreae Bulbiferae and related Preparations. **Method:** The clinical reports about the liver injury collected from medical literature were bibliometrically analyzed. **Result:** 73.8% of patients cause liver damage after taking Rhizoma Dioscoreae Bulbiferae when doses reach 300-1200 g. **Conclusion:** Clinical physicians/pharmacists should control the dosage strictly to avoid the drug-induced liver injury.

**[Key words]** Rhizoma Dioscoreae Bulbiferae; liver injury; clinical analysis

黄药子为薯蓣科植物黄独 *Dioscorea bulbifera* L. 的干燥块茎,苦,寒,有小毒。归肺、肝、心经,具有化痰散结消癭、清热凉血解毒功效,用于癭瘤痰核,癥瘕痞块,疮痈肿毒,咽喉肿痛,蛇虫咬伤<sup>[1]</sup>。然近年

来,随着对黄药子临床药理和有效成分的深入研究,其对肝脏的损害逐渐凸显,致使众多医家不敢使用,大大局限了黄药子特有疗效的发挥。本文对 1980 年以来医药学期刊报道的 78 例黄药子及其相关制剂致药物性肝损害进行分析,以供临床安全用药参考。

### 1 资料来源和方法

检索 1980 年以来现代医学期刊数据库和中国中医药数据库中有关黄药子及其相关制剂导致药物性肝损害的文献报道,并查阅原始文献,剔除重复报道。对检索到的 46 篇不良反应文献共计 78 例临床

**[收稿日期]** 20130302(003)

**[基金项目]** 国家自然科学基金项目(81274105)

**[第一作者]** 黄智锋,在读硕士生,从事临床中药学研究, Tel: 18960867756, E-mail: zf.huangbuddha@yahoo.com

**[通讯作者]** \* 华碧春,医学博士,教授,从事临床中药学研究, Tel: 13055260750, E-mail: huabichun19103@yahoo.com.cn

个案,采用文献计量学方法,分析了患者情况、用药情况及黄药子致肝损害临床特点等。

## 2 结果与分析

**2.1 一般情况** 78 例病例中,年龄最小者 17 岁(女),最大者 69 岁(女),平均年龄 42.1 岁,男性 22 例,女性 56 例。各年龄阶段病例数及构成比见表 1。

表 1 各年龄组病例数及构成

年龄组/岁	例数	男/例	女/例	构成比/%
<20	2		2	2.6
20~30	9	2	7	11.5
30~40	25	7	18	32.1
40~50	20	5	15	25.6
50~60	17	6	11	21.8
>60	5	2	3	6.4
合计	78	22	56	100

**2.2 导致肝损害的药物品种** 调查结果显示,服用含黄药子的中药处方汤剂引起肝损害的占 78.2% (61/78);含黄药子的中成药品种有 4 种,分别为复方黄药子制剂 8.9% (7/78)、白蚀丸 7.8% (6/78)、增生平片 3.8% (3/78)、兆誉隆抑亢丸 1.3% (1/78)。其他含黄药子的制剂则未见致药物性肝损害的临床报道。由此可见,含黄药子的中药传统复方汤剂引起药物性肝损害的比例较大。

**2.3 患者用药情况** 调查结果显示,78 例肝损害患者中听信民间验方擅自服用含黄药子复方 8 例次,占 10.3% (8/78)。张利平等<sup>[2]</sup>报道一女性患者,因甲状腺瘤自配黄药子胶囊,服用 150 余天后出现乏力、四肢酸软、上腹饱胀,胃纳减退症状。诊断为急性黄疸型肝炎,进一步检查,已并发亚急性重型肝炎、肝性脑病、原发性细菌性腹膜炎、急性肾衰竭,因病情危重,家人放弃治疗,途中死亡。

调查研究发现,黄药子及其制剂引起肝损害的潜伏期及病情的轻重与黄药子的剂量相关,日剂量越大、潜伏期越短,累积剂量越大、病情越重。27.9% 的患者在服黄药子总量达 800~1 200 g 后出现药物性肝损害;24.6% 患者在服黄药子总量达 500~800 g 后出现症状;亦有 11.5% 的患者在服用黄药子总剂量小于 300 g 即出现肝损害症状。金安萍<sup>[3]</sup>报道一例女性患者,因甲状腺肿瘤服用黄药子 15 g·d<sup>-1</sup>,水煎服,连续 6 天后即出现症状,诊断为药物性肝炎,累积黄药子总剂量仅 90 g。周惠民等<sup>[4]</sup>报道一女性患者因桥本氏甲状腺炎服用黄药子每剂 10 g,10 剂后,感肝区疼痛,经查为中药中毒

性肝炎,累积黄药子总剂量为 100 g。此外,由表 2 可知,累计有 73.8% 的患者在服用黄药子剂量达 300~1 200 g 后发病,且药物性肝损害症状明显。发生肝损害的黄药子(61 例次)使用量分布见表 2。

表 2 发生肝损害的黄药子使用量分布( $\bar{x} \pm s, n=61$ )

使用总剂量/g	例数 /n	构成比 /%	累积构成比 /%
<300	7	11.5	11.5
300~500	13	21.3	32.8
500~800	15	24.6	57.4
800~1 200	17	27.9	85.3
1 200~1 500	6	9.8	95.1
>1 500	3	4.9	100

**2.4 黄药子致肝损害的临床特点** 黄药子及其制剂引起肝损害的临床表现主要表现为全身症状和急性肝损害。所有病例患者均表现有乏力、纳差且伴有厌油等消化道症状以及尿黄、皮肤黄染等体征;有 13 例次(16.7%)有头晕、恶心、呕吐症状;3 例次(3.8%)出现肝昏迷。所有病例患者经实验室检查,甲、乙、丙、丁、戊型病毒性肝炎病毒检验均为阴性;但患者的血清总胆红素、天冬氨酸氨基转移酶、丙氨酸氨基转移酶均有不同程度的升高。患者经入院诊断为药物性肝损害后,及时停药并给予甘草酸二胺(甘利欣)注射液、复方甘草酸苷注射液、还原型谷胱甘肽等药物对症治疗,绝大多数患者临床症状和肝功能损害经过 2 周到 1 个月的治疗均可恢复痊愈,预后良好。然调查研究中,有 4 例患者(5.1%)死亡,其中 3 例入院时已出现肝昏迷。1 例死于甲状腺危象;1 例自动出院 1 周后死亡,死因不详;1 例因肝昏迷治疗无效死亡;1 例就诊后并发亚急性重型肝炎、肝性脑病、原发性细菌性腹膜炎、急性肾衰竭,家人放弃抢救,途中死亡。

## 3 讨论

据不完全统计,世界范围内有包括草药和非法药物在内的 >1 100 种的药物可引起肝损害<sup>[5]</sup>;国内已报道有 100 多种中草药和 30 多种中成药可引起肝损害<sup>[6]</sup>。陈一凡<sup>[7]</sup>研究认为中药引起的肝损害病例占所有药物性肝损害的 32.6%,且呈逐年上升趋势。黄药子凉血、消癭、降火、解毒的功效作用倍受医家推崇,其为治疗甲状腺疾患的常用中药。在此次调研的 78 例病例中,女性 56 例,平均年龄 42.1 岁。这可能是由于中年女性患甲状腺疾病者较多的原因。调查研究表明,73.8% 的患者在服用

黄药子剂量达 300 ~ 1 200 g 后发病。造成药物性肝损害的原因,则与长期服用黄药子造成蓄积中毒以及短期内用药量过大造成中毒性的肝损害,黄药子引起肝损害具有日剂量越大、潜伏期越短,累积剂量越大、病情越重等特点。李尧尧<sup>[8]</sup>研究表明中药用药剂量过大导致不良反应占有所有病例 29.4%,其中死亡病例更是达到 49.2%。

黄药子的不良反应主要是引起肝损害,且其对肝脏的损害属于对肝细胞直接毒性作用<sup>[9]</sup>。黄药子所含的二萜内酯类成分黄药子甲素、乙素、丙素等均可引起急性中毒,且毒性与剂量呈相关性。薯蓣皂苷元、薯蓣毒皂苷元和鞣质等成分,久服也可引起蓄积中毒<sup>[10]</sup>。多数患者经诊断为药物性肝损害后,停用黄药子或其相关制剂,经过保肝、降酶等对症治疗,肝功能异常一般在两周到一个月内得到恢复或好转。

现代中西医结合临床常将黄药子用于治疗甲状腺肿大、淋巴结核、癌症、乳腺小叶增生、子宫肌瘤、宫颈炎、银屑病等症,应用广泛且疗效确切。随着黄药子在临床的应用日益增加,导致药物性肝损害、甚至死亡的病例屡有发生。王君明等<sup>[11]</sup>认为需要开展黄药子毒性成分与抗肿瘤活性成分的相关性研究,制定切实安全有效的剂量范围。若仅是严格控制给药剂量和疗程,并不能从根本上消除黄药子的毒副作用,临床医师还应根据中药配伍中相畏、相杀理论,通过有效的配伍来制约其毒性,预防其毒性的发生实为治本之法。翟为民等<sup>[12]</sup>认为临床医师应严格掌握适应症、用法用量和禁忌证用药,可适当配伍甘草等药物以减少肝损害的发生。笔者所在课题组实验研究显示,黄药子配伍甘草能明显降低黄药子对小鼠肝脏的损害<sup>[13]</sup>;细胞实验亦显示黄药子配伍甘草后对肝细胞的毒性显著降低<sup>[14]</sup>。因此,采用黄药子或其制剂治疗病患,应力求辨证准确,用药精当,合理配伍增效减毒,并注意监视各种不良反应,特别是定期检查肝功能。患者治疗过程中,若出现乏力、纳差、厌油及黄疸等症状,肝功能异常者,应立

即停止服药,同时给予解毒、保肝等治疗。

## [参考文献]

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典. 临床用药须知. 中药饮片卷[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2011:873.
- [2] 张利平,周慧萍. 黄药子致死亡 1 例[J]. 医药导报, 2009,28(8):1097.
- [3] 金安萍. 黄药子引起肝功能异常 1 例[J]. 中国中药杂志,1996,21(6):377.
- [4] 周慧民,王久春. 黄药子治疗桥本氏甲状腺炎引起中毒性肝炎 3 例报告[J]. 山东中医杂志,1989,8(2):29.
- [5] Jonathan G Stine, James H Lewis. Durg-induced liver injury;a summery of recent advances[J]. Expert Opin Drug Metab Toxicol,2011,7(7):875.
- [6] 华碧春,卢榜华. 中草药的药物性肝损害[J]. 福州: 福建中医药大学学报,2000,10(1):30.
- [7] 陈一凡,蔡皓东. 中药引起肝损害的调查分析[J]. 药物不良反应杂志,1999,1(1):27.
- [8] 李尧尧,张志杰,王祝举,等. 近 60 年中药毒副作用及不良反应文献分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2010,16(15):213.
- [9] 唐迎雪. 黄药子古今临床应用研究[J]. 中国中药杂志,1995,20(7):435.
- [10] 马丽娜. 黄药子配伍甘草合煎液与分煎液中主要化学成分变化的研究[D]. 福建中医药大学,2011.
- [11] 王君明,雷军锋,季莉莉,等. 基于以抗肿瘤为主要活性的黄药子毒性研究进展及对策[J]. 中国实验方剂学杂志,2011,17(12):256.
- [12] 翟为民,张力. 黄药子的安全性评价与风险控制措施探讨[J]. 中国中药杂志,2010,35(17):2356.
- [13] 华碧春,胡娟,王瑞国,等. 甘草降低黄药子致小鼠肝毒性的实验研究[J]. 世界中西医结合杂志,2011,6(1):24.
- [14] 华碧春,卓实,史道华,等. 甘草减轻黄药子肝毒性的实验研究[J]. 福建中医药大学学报,2013,23(1):23.

[责任编辑 邹晓翠]