

· 学术探讨 ·

中药汤剂不良反应分析及其评价

梁志齐^{*}, 毛璐

(北京积水潭医院, 北京 100035)

[摘要] 目的: 对口服中药汤剂所致的不良反应进行文献调查, 以发现其特点。方法: 检索国内医学文献数据库, 收集近 30 年中药汤剂的不良反应个案报道纳入本次研究。结果: 中药汤剂不良反应报告数量逐年增加, 本研究收集不良反应报道 25 篇, 个案共 31 例, 其中严重不良反应 10 例, 占总数的 32.25%。不良反应以过敏反应为主, 亦涉及消化系统、神经系统、血液系统等。所有病例经过停药对症治疗均可治愈。结论: 中药汤剂可以引起药物不良反应, 甚至是严重不良反应。判断汤剂中导致不良反应的药物, 应采用多种手段综合分析, 以提高判断的科学性和准确性。

[关键词] 中药; 汤剂; 不良反应

[中图分类号] R285.5 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9903(2010)07-0230-03

The analysis and evaluation of Adverse Reactions Caused by TCM Decoction

LIANG Zhi-qi^{*}, MAO Lu

(Department of Pharmacy, Beijing Jishui Tan Hospital, Beijing 100035, China)

[Abstract] Objective: To define the present situation of adverse reactions of traditional Chinese medicine (TCM) decoction based on references in recent 30 years. **Method:** The case reports of adverse reaction caused by TCM decoction were collected from medical literature. **Result:** The case reports were increased in recent years. Thirty one cases were reported in 25 literatures. In the all cases about 32.25% were severe. The main adverse reaction was allergic reaction. The adverse reaction also happened in digestive system, nervous system and the hematological system. All the patients recovered by withdrawing the decoction and taking symptomatic treatment. **Conclusion:** TCM decoction can cause adverse reaction, even sometimes cause the severe reaction. Multi-means and comprehensive analysis can help us to judge the right medicine which bring the adverse reaction and make the judgment more scientifically and accurately.

[Key words] Traditional Chinese medicine; decoction; adverse reaction

中药汤剂是最古老的药物剂型之一, 它是按照传统中医理论, 将中药饮片加适量饮用水浸泡后, 煎煮到规定的时间后去渣取汁而成的制剂。药物不良反应是指: 正常剂量的药物用于预防、诊断、治疗疾病或调节生理机能时出现的有害的和与用药目的无关的反应。这个定义同样适用于中药。虽然中药汤剂安全性经过数千年的临床实践, 但是随着人们对用药安全意识的提高, 大家也开始关注到中药汤剂的安全

性问题。本文收集近 30 年中药汤剂的不良反应个案报道, 分析研究如下。

1 方法

检索国内《中国生物医学文献数据库》1978-2009、《中国期刊全文数据库》1979-2010、《中国科技期刊数据库》1989-2010、《数字化期刊全文数据库》1982-2010。以汤剂、煎剂、不良反应、过敏等为关键词, 检索病例报告, 并对检索到的文献逐一查找全文, 排除综述, 以及误用、滥用病例, 确属中药汤剂所致不良反应个案的纳入本次研究。

2 文献一般情况

2.1 共收集不良反应个案报道 25 篇, 31 例。出版年份: 1990 年之前 1 篇^[1]; 1990-1999 年 7 篇^[2-8], 2000-2009 年

[收稿日期] 2010-07-01

[通讯作者] * 梁志齐, 副主任医师, 主要研究中医内科, Tel: 010-58516688-6343, E-mail: liangzq99@126.com

17 篇^[9-25]。

2.2 患者性别 男性 11 例, 女性 19 例, 性别不详^[23] 1 例。患者年龄: 除 1 例^[23] 不详外, 其余 22 ~74 岁不等, 平均年龄 44.93 岁。

2.3 不良反应涉及药物 动物类中药 7 例(7 种); 植物药 23 例(17 种); 复方制剂未判断直接不良反应药物 1 例^[21], 其汤剂中既含动物药, 也含植物药。涉及有毒中药 10 例: 大毒 1 例(川乌)^[8], 有毒 6 例(蜈蚣 4 例^[3, 13, 19]、关木通 1 例^[9]、山豆根 1 例^[14]), 小毒 3 例(贯众 2 例^[22], 细辛 1 例^[17])。

2.4 不良反应严重程度 严重不良反应 10 例, 占总数的 32.25%; 其他为一般不良反应 21 例。

2.5 不良反应发生时间 最短为服药后即刻^[14], 最长为连续用药 35 d 之后^[23], 中位数为 1 d。所有的不良反应均为服药期间发生。

2.6 转归 所有患者经过停药、对症治疗, 除 6 例未记述治愈时间外, 其余 25 例, 治愈或好转时间最短为 30 min, 最长为 16 d, 中位数为 2 d。

3 不良反应的表现

3.1 过敏反应

3.1.1 过敏反应 22 例 全身过敏伴血压降低重症病例 4 例, 均发生在服药 30 min 之内, 经过对症的抗过敏或抗休克治疗好转, 3 例在 2-6 h 之内好转, 1 例未记录好转时间。

3.1.2 皮肤黏膜类不良反应多见药疹, 共 18 例, 发生时间: 最短 20 min, 最长 10 d, 中位数 2 d。治愈时间(自不良反应发生时算起): 最短 30 min, 最长 16 d, 中位数 2 d, 未记录治愈时间 3 例。18 例中重症药疹 1 例, 该患者女性 35 岁, 服用含有没药的复方汤剂 2 剂出现颈、肩后及头皮瘙痒。3 剂后停药, 症状逐渐加重: 皮疹范围扩大, 为小米粒大小红色斑丘疹, 融合成片, 由躯干向远端发展, 伴头晕发烧, 住院对症处理, 16 天后治愈^[10]。

3.1.3 引起过敏的药物 蜈蚣 2 例^[13, 19], 鳖甲 1 例^[7], 蝉蜕 2 例^[12], 蜈蚣、蝎子、金钱白花蛇合用 1 例^[13], 蜈蚣、乌梢蛇、水蛭合用 1 例^[3]; 黄芪^[4, 16]、没药^[5, 10]、牛蒡子^[1-2]、葶苈子^[6]各 2 例, 北败酱^[11]、关木通^[9]、细辛^[17]、路路通^[18]各 1 例, 南蛇藤、续断合用 1 例^[23], 金银花、蒲公英、野菊花合用 1 例^[25]。

3.2 消化系统

3.2.1 消化系统不良反应 3 例^[15, 20-21] 常见的症状有腹泻、恶心、呕吐等。例如: 某女性老年患者, 服用医院自制煎剂治疗血小板低下症。其主要组成为生地黄、元参、阿胶、当归、仙鹤草、黄芪、大枣、丹参、茜草等。每次 150 mL, 2 次/d。第 1 次服药后 3 h 开始腹泻 3 ~4 次, 2 d 内每次服药均出现腹泻, 平均每天泻下 7 ~8 次, 肠鸣伴下坠感, 大便不成形。停药后当日即有所好转, 腹泻次数减少至 3 次/d, 做大便培养, 结果正常。考虑腹泻为所服中药汤剂引起的不良反应^[21]。

3.2.2 引起不良反应的药物 除上述病例外, 其他报告单纯的引起消化系统不良反应的药物有车前子^[20], 虎杖^[15]各 1 例。

3.3 血液系统 血液系统不良反应 2 例^[23], 均为南蛇藤、续断煎剂引起^[2], 例如: 一患者连续用药 10 d 后, 出现白细胞及血小板减少, 经骨髓穿刺诊断为“急性造血机能停滞”。另一患者连续服药 35 d 后出现白细胞下降, 血常规白细胞总数 $0.5 \times 10^9 / L$, 粒细胞及淋巴细胞未检出。两患者经停药、对症治疗均恢复正常。

3.4 神经系统 神经系统不良反应 3 例^[8, 12]。其中两患者服用预防“非典”方(苍术 12 g, 白术 15 g, 黄芪 15 g, 防风 10 g, 藿香 12 g, 沙参 15 g, 金银花 20 g, 贯众 12 g, 水煎服, 简称“8 味中药”)后 30 min, 感头晕, 口干, 视物模糊, 旋转, 逐渐神志不清, 经急诊抢救后好转。判断引起不良反应的药物可能为贯众^[22]。

3.5 其他不良反应 1 例^[24]。

4 文献中对于引起不良反应药物的判定方法

中药汤剂成分复杂, 处方中往往有数味, 甚至数十味药物。一旦发生不良反应, 具体药物难于确定, 也给后续治疗带来困难。通过对文献的分析发现, 可以采取用处方对比方法、试验法、查阅文献、综合判定等方法最终判定引起不良反应的药物。

4.1 处方对比方法 14 例病例应用处方对比的方法进行致不良反应药物的排查^[1-7, 9-11, 13-14, 18, 24]。将引起不良反应的处方, 与未引起不良反应的处方进行比对, 找出用药差异, 寻找可疑药物。

4.2 试验法 3 例病例选择皮肤斑贴试验确定致敏药物^[4, 11, 17]。将可疑药物饮片单味研细粉, 用蒸馏水或香油调敷于前臂, 2-48 h 后, 局部出现瘙痒、红肿、皮疹者为阳性, 据此判定致敏药物。

4.3 积极查阅文献 出现不良反应, 在积极对症处理的同时, 应查阅文献资料, 结合已知的中药药理毒理及不良反应资料进行判断^[22]。

4.4 综合判定方法 中药汤剂成分复杂, 可能单用一种方法难于确定引起不良反应的药物。所以部分病例报告, 综合了多种方法进行判定^[4, 11, 17], 以提高不良反应判断的科学性、准确性。如通过处方对比筛查, 查找文献佐证, 在某些情况下可以进行试验(如斑贴试验)等。

5 讨论

通过文献分析发现传统认为安全的中药汤剂可以引起不良反应, 而且其中不乏严重病例。引起不良反应的中药饮片中, 也并不都是有品种, 很多认为无毒的药物也可以引起不良反应。俗话说: “是药三分毒”, 在用药期间出现不良反应, 其实是不可避免的, 中西药皆如此。但是如果临床医生提高警惕, 加强防范, 可以减少部分药物不良反应的发生。

5.1 坚持辨证施治的原则, 指导患者正确用药 中药汤剂

是个体化治疗的良好载体,是辨证施治的直接体现。即使是协定处方,在应用于具体患者时也应辨证为基础。同时详细了解患者平素的饮食起居习惯,指导患者正确用药,即可以避免诸如寒凉滋腻药物伤及脾胃^[8];阳盛体质误用温燥药^[12];长时间服用苦寒药物引起消化道不适之类不良反应^[24]。

5.2 临床医师应仔细询问并重视患者既往药物不良反应史 对于可疑药物及确定的致敏药物应在病历中显著位置加以记录,以免患者再次用药。

5.3 目前判断中药汤剂不良反应药物的各种方法均有其局限性,需要结合多种方法综合判断。如处方对比法,适用于多次用药,并且临床用药处方资料保存较全时使用。文献中报道的皮肤斑贴试验可用于部分过敏反应患者致敏药物的判定,如果患者出现其他系统的不良反应,如胃肠道、血液系统反应,则不能用此方法进行判定。

5.4 完善中药汤剂不良反应上报制度 从文献发表的年代和数量来看,个案报道的数量逐年增加,说明临床对中药汤剂的不良反应逐渐重视,但是仍远远小于同期中成药的报告数量。据北京市药品监督管理局北京市药品不良反应监测中心 2009 年度北京市药品安全监测报告资料显示:不良反应化学药累计报告 15 818 例次,中药累计报告 1 902 例次。共收到严重不良反应 776 份,中药引起的严重不良反应 58 例次,其中中药注射剂 30 例次,中成药 22 例次,中药饮片 6 例次。这种情况一方面反映出中药汤剂的不良反应较少见,另一方面也可能由于中药汤剂成分复杂不易判断、以及我国现行的不良反应报告体系有关。我国目前还没有形成对中药不良反应进行监测的完整体系。有明确厂家生产批号的中成药,可以通过药品不良反应监测中心与化学药物一起逐级报告。而中药汤剂处方出现的不良反应却无法通过此途径上报,只能通过文献报道形式进行公开,因此报告率很低,信息项目不规范。为了提高中药的用药安全性,中药汤剂不良反应也应建立完善的报告制度,这样才能有助于发现和研究中成药不良反应,为临床工作以及中药的基础研究提供重要数据。

6 结论

中药汤剂经过长期临床实践,相对安全,但是也可以引起不良反应,甚至引起严重不良反应。判断汤剂中导致不良反应的药物,需要选用多种手段综合分析,以提高判断的科学性和准确性。

[参考文献]

[1] 吴树忠. 牛蒡子致过敏反应一例报告[J]. 中药通报, 1987, 12(4): 58.
[2] 李正民. 牛蒡子引起过敏反应报告[J]. 实用中医内科杂志, 1994, 8(3): 37.
[3] 赵亚平. 口服中药汤剂致过敏性休克 1 例[J]. 山西护理杂志, 1995, 9(6): 277.

[4] 魏峰, 崔云刚, 张德峰, 等. 服黄芪复方煎剂出现过敏反应 1 例[J]. 中国中药杂志, 1996, 21(4): 250.
[5] 詹慧芬. 服没药煎剂出现皮肤过敏反应 1 例[J]. 中国中药杂志, 1996, 21(11): 701.
[6] 张崇吾. 葶苈子过敏 2 例报告[J]. 陕西中医, 1998, 19(3): 132.
[7] 廖树荣. 服含鳖甲煎剂致皮肤过敏 1 例[J]. 中国中药杂志, 1999, 24(7): 437.
[8] 林潮生. 口服川乌汤剂引起不良反应 1 例[J]. 福建中医药, 1999, 30(5): 15.
[9] 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.
[10] 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.
[11] 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.
[12] 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.
[13] 沈利君, 俞静玉. 动物类中药致全身性皮炎 2 例[J]. 医药导报, 2002, 21: 137.
[14] 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.
[15] 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.
[16] 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.
[17] 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.
[18] 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.
[19] 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.
[20] 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.
[21] 陈新彤, 林晓兰. 血小板 1 号煎剂引起不良反应 1 例[J]. 中华临床医学杂志, 2006, 7(1): 123.
[22] 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.
[23] 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.
[24] 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.
[25] 牛凯云, 王晋予. 汤剂致过敏反应 1 例[J]. 中国中医药信息杂志, 2009, 16(6): 110.

[责任编辑 何伟]