

中药不良反应现状分析与预防策略^{*}

张燕 刘欣 叶娟

摘要 近年来有关中药不良反应报道逐年增多,因此必须提高对导致其发生原因和对策的认识。为预防不良反应的发生,首先需加强中医辨证论治理论指导及对患者的宣传和引导;其次需加强中药质量管理和强调规范使用;采用流行病学方法加强与完善监控体系与制度建设,应该引入药物警戒系统,针对不同药物特点加强监测措施,并且建立相应的中医护理对策。中药不良反应是可以被认识和预防的,通过各种措施可以最大限度避免或减少其发生率,保证临床中药使用的安全性。

关键词 中药;不良反应;预防;个体化治疗

中图分类号:R282.7

文献标识码:A

文章编号:1673-9043(2011)02-0073-04

中药的使用在中国具有悠久历史,人们普遍认为中药药性平和,服用安全,但作用的两重性是药物的基本规律之一。随着中药应用的日益广泛,及新品种和新剂型的不断开发,中药不良反应(ADR)报道逐年增多,因此必须提高对中药不良反应发生原因和对策的认识。

1 中药 ADR 的现状与临床表现

中药不良反应不仅指中药的不良反应,还包括中药的毒性、变态反应、依赖性、成瘾性以及致畸、致癌、致突变作用等。

根据中国卫生部药物不良反应监测中心制定的药品不良反应判断标准^[1],近年来中药 ADR 发生率不断攀升^[2-3]。分析其原因,一是中国对中药 ADR 的系统监测工作起步较晚,近年来监测力度不断加大,故中药 ADR 的统计数字大幅上升。二是中药新剂型、新品种不断增多,特别是中药注射剂发展较快,随着使用频率的增加和治疗范围的扩大,产生新的不良反应在所难免。三是临床医生对中药不合理、不规范的使用^[4]。同时中药 ADR 有以下特点^[2]:发生几率在各年龄组中呈正态分布,与自然人群分布一致;发生率以静脉注射途径最多,其次为口服药和外用药。中药 ADR 的临床表现主要参考世界卫生组织(WHO)国际药物监测的分类法,可涉及

多个脏器系统,中药各种剂型引起不良反应的临床表现^[5],见表1。

表1 ADR 累及的系统-器官及临床表现

累及的系统-器官	临床表现
皮肤及附件损害	荨麻疹、皮肤瘙痒、静脉炎、斑疹、丘疹、色素沉着、紫斑、局部肿胀、发热、溃疡、皮肤发硬、全身皮肤有针刺感、溃烂等
消化系统损害	恶心、呕吐、腹泻、胃部不适、药物性肝炎
神经系统损害	头晕、头痛、意识模糊、意识丧失、失眠、嗜睡、肌肉震颤、肢体麻木
循环体系损害	过敏性休克、心慌、心率加快或减慢、低血压、胸闷、气短、口唇紫绀
免疫系统损害	过敏反应、输液反应、腰痛、肩痛、膝关节痛、药物热
泌尿系统损害	肾功能损害、血红蛋白尿、尿失禁、小便困难
呼吸系统损害	干咳、呼吸急促等
血液系统损害	溶血等
其他	乏力、出虚汗、空腔黏膜肿胀、视物模糊、流泪、低血糖、眼花等

2 中药 ADR 发生的原因分析

2.1 医生用药不当与患者依从性差 中药 ADR 的发生首先是临床医生用药不当,其次是患者不遵守医嘱或自行使用而方法不当。

2.1.1 辨证用药不当 临床因辨证错误,寒热错投,攻补倒置,导致中药 ADR 的案例时有发生。如风寒束表之表实证,以生麻黄为主,配伍桂枝、杏仁等,并注意麻黄后下,才可收汗出表解之效,若属表虚自汗,阴虚内热而误用麻黄等辛温之剂,则可有汗亡阳伤阴之弊。

^{*} 基金项目 北京中医药大学自主创新项目(JYBZZ-XS031)。

作者单位 300052 天津市中心妇产科医院(张燕 叶娟)
100029 北京中医药大学(刘欣)

作者简介 张燕(1978-),女,主管药师,主要从事中药制剂及临床用药安全性的研究。

2.1.2 中药配伍不当 中药汤剂配伍不合理或成药组方不当,特别是中西药不合理联合使用等,均可导致不良反应的发生。如山楂、五味子、乌梅等与磺胺类药物同时使用就会引起血尿,氯丙嗪与含有麻黄的中药制剂联用,可引起血压下降^[6]。

2.1.3 中药用量过大及用药时间过长 在《中华人民共和国药典》中不属于有毒中药的药物,若超量用药也会发生不良反应,如肉桂过量会发生血尿,人参虽可益气健脾,但过量服用亦可引起脘腹胀满,食欲减退,失眠,易激动等现象。长期使用有毒的中药或含有有毒成分的中成药引起蓄积中毒,导致不良反应发生,如朱砂、雄黄长期使用可损害肝肾功能,如牛黄解毒片长期应用引起汞中毒等。

2.1.4 用药途径不当 如作为肌肉注射用的中药注射液而用于静脉注射,有导致过敏性休克甚至死亡的可能。

2.1.5 个体差异及特殊人群 对中药的个体耐受性差异很大,少数敏感体质及特异性体质患者,对药物的反应与大多数人不同,这类患者出现的药物不良反应,往往与药物的药理、毒理及用法用量等无关。儿童、老年人、经孕期妇女由于生理功能状态与青壮年不同,对药物的反应及药物体内代谢过程等也不同,有时无毒药物的常规用量对某些个体也能引起不良反应。对特殊体质、特殊人群的患者,在临床用药时应加以注意,以防不良反应发生。

2.2 中药质量问题与使用不当 由于中药的生产、检测和使用范围不如西药那么规范,随意性较大,故药物本身的来源、加工炮制等都会引起不良反应。

2.2.1 中药来源品种不同及品质伪劣 中药不同产地药性会有很大的差别。如云南腾冲附片的毒性比四川附片要大。关木通为马兜铃科植物,东北马兜铃酸亦称木通甲素,是关木通的主要成分之一,长期低剂量给药可在体内蓄积,导致肾损害。而木通来源于木通科植物木通或其同属植物的干燥藤茎,主含木通皂苷,有利尿作用,无肾毒性。桑寄生在《中华人民共和国药典》中未列入有毒中药,而寄生在有毒植物株如夹竹桃上就会含有相应的有毒成分。山豆根有广豆根和北豆根之别,北豆根具有清热解毒功效,常用于治疗咽喉肿痛,而广豆根易致呕吐。此外,产地自然环境的污染,如农药残留量、重金属离子、放射性元素及其毒素等的污染以及储存过程中霉变甚至人为掺假,也可能导致不良反应。

2.2.2 中药炮制及服用方法不当 附子、川乌头、草乌头、半夏、天南星、马钱子等中药生用内服容易中毒,炮制后能降低其毒性,炮制不当或以生品入药则易引起中毒。乌头、附子、商陆等毒性中药需久煎以降低毒性,煎药器皿以砂锅为宜,不宜用铁锅。服药方法除早晚服或饭前、饭后服外,还有顿服、频服、寒药热服、热药寒服之分,同时还有饮食禁忌。中药讲究“十八反”、“十九畏”,若用药不当,轻则会影响疗效,重则会产生不良反应。

2.3 中药注射剂的不良反应问题 近年来随着中药注射剂的广泛应用,中药ADR/药品不良反应事件(ADE)出现了新的特点,临床上还普遍存在“中药西用”等不辨证使用和受经济利益驱使滥用现象。不辨证使用不仅不能取得应有的疗效,还是诱发不良反应的主要因素。中药注射剂成分复杂,某些中药注射剂含有抗原性物质,如蛋白质、生物大分子等具有抗原性或半抗原性,在与别的药物相互作用或在它们代谢过程中,也可产生抗原性物质。这些物质与抗体作用后就可能引起过敏反应,严重者可危及生命。过敏体质或有药物过敏史者在应用中药注射剂时须特别注意防止ADR/ADE的发生。由于各种注射液均存在一定量的热原,而中药注射剂用量一般较大,故在与其他中、西药注射剂配伍后,易造成热原量的叠加而超过药典规定的限量^[7]。

3 中药ADR的预防策略和研究展望

为预防不良反应的发生,首先从思想观念入手,加强宣传和引导,改变“中药是安全无毒”的观点,提醒患者不要盲目长期用药。在医疗机构内部加强中医用药的教育,使医师们懂得中医用药需讲究辨证和配伍,特别要注意配伍禁忌,把中药ADR发生降到最低。

3.1 加强中医辨证论治理论指导 辨证准确是合理应用中药的首要条件,在熟悉掌握辨证论治方法的基础上,医师还必须了解中药处方中药物君、臣、佐、使的配伍规律,处方的适应证、禁忌证甚至每一味中药的性味、归经和功效等。如辨证用药错误,出现虚虚、实实之害,如热症用热药,寒症用凉药,导致不良反应发生。临床医师要作到“辨病”与“辨证”相结合,对于中药饮片、中成药及中药注射剂,均应在辨证论治的基础上合理使用,是防止中药ADR发生的第一步。

3.2 加强中药质量管理和规范使用 医务人员认真学习新理论、新技术、新知识,对新剂型用法、给

药途径、适应病症熟练掌握。准确掌握适应症、禁忌症、用法、用量、配伍禁忌,逐项清楚明了。使用准字号药品,严禁伪劣药品进入临床,确保用药安全。中药制剂与西药制剂分开使用,包括使用时间分开,分开滴注等。

3.2.1 保证药品质量 与药品质量相关的各环节,都应严格地科学管理。在中药质量控制方面,要全力推广中药材生产质量管理规范(GAP)、药品生产质量管理规范(GMP)等,以确保中药及其制剂的质量。中药饮片在栽培、采收、贮存、生产及调剂等环节严格把关,需使品种准确而不掺杂伪劣,做到安全贮存,依法炮制,制剂合理而不偷工减料。中成药和注射剂必须遵守国家和行业的质量控制与检验标准,提高制剂工艺,把引起ADR的可能性降到最低。

3.2.2 合理配伍 在使用中药前仔细阅读说明书,了解其成分和禁忌证,要时刻谨记“十八反”、“十九畏”。多种中成药联合应用时,就更应该注意各种成分之间的相互作用,配伍的目的是增强疗效,但同时存在成分重复、用药过量之风险,应注意避免。应尽量避免多种中药注射剂混用或与西药注射剂联合使用,降低ADR的发生率。

3.2.3 正确使用有毒中药 临床应用有毒中药必须十分谨慎。一般来说,凡是经过合理炮制的有毒中药,只要用量适当就不会对人体产生毒害。使用有毒药物的正确方法是:应从小剂量开始,逐步加量至产生疗效而不损害人体出现不良反应为止,即要中病则止,不能盲目久用。

3.2.4 规范用法用量 患者要遵照医嘱用药,煎药方法、用量及用药时间、给药途径等应严格按医嘱执行,不得擅自加药加量,不迷信秘方、偏方。大力宣传中药常识,拒绝广告误导。需长期服药的慢性病患者,还应定期检查肝肾功能,防止ADR的发生。科学地掌握服药时间,既能发挥药物的最佳疗效,又能减少对人体的毒副作用。

3.2.5 发生ADR高危人群的识别 近年来报道说明,在发生中药ADR的案例中,属现代医学中过敏反应的占相当比例,使用中药特别是注射剂前务必详细询问患者的过敏史。对高敏体质患者,用药前做过敏试验,并严格控制用药剂量,严格控制滴速,严密进行用药期间的观察^[8]。

老年人由于生理功能逐渐减退,肝血流量和肝药酶的活性降低,肾血流、肾小球滤过和肾小管功

能减弱等使药物的消除减慢,血中的游离型药物浓度增多,作用或毒性增强,故老年人使用中药要区别于青壮年,作到科学、合理使用。

3.3 加强与完善中药ADR监控体系与制度 中药ADR属于流行病学范畴,采用流行病学监测是目前防控和减少其发生的有效方法。目前国家已采取成立中药不良反应监测中心等措施,对中药ADR进行管理、监测和预防,药品不良反应信息通报制度是中国药品监督管理部门为保障公众用药安全而建立的一项制度。《药品不良反应信息通报》公开发布以来,对推动中国药品不良反应监测工作,保障广大人民群众用药安全起到了积极作用。

3.3.1 针对不同药物特点加强监测措施^[9] 首先,重点加强毒性中药使用中ADR的监测。根据实验数据对可能引起ADR各类反应的药物进行归纳分类,并将有毒、性烈的中药分为不同等级管理。其次,针对不同剂型中药引发ADR可能性的差异重点进行监控,使有限的监测资源得到有效利用。从流行病学调查来看,中药剂型引发ADR的可能性最大,其中注射剂引发的不良反应快且重,尤应引起注意。中药生产厂家应遵循《药品生产质量管理规范》,加强对中药制剂生产过程与产品质量的把关与技术鉴定。药品监督管理机构要加强对制剂生产、销售和临床应用的各环节的监管力度,根据各类剂型自身的特点采取相应ADR监测措施。

3.3.2 药物警戒系统与中药安全性监护 药物警戒系统是一种涵盖药物从研发到上市使用全过程、全方位的药物安全保障体系,是伴随世界范围内药害事件频发而提出的。药物警戒^[10]涉及范围已经扩展到包括草药、传统药物和辅助用药等。由于影响中药安全性的因素很多,正视中药ADR的客观性,研究中药从源头的种植、采集、加工炮制,到生产、质量监控、上市后监管,以及合理的临床应用全过程,建立中药安全性监护的药物警戒系统,才能真正保证中药的安全有效。对此国家应加强对药物警戒工作的宣传和重视,建立中药药物警戒系统,开展有指导性的系统研究。在临床用药中,应按照药物警戒的思路,将药物不良反应以及医疗过程中各种影响用药安全的问题都纳入监测视野中。医师、药师、护理人员和公众都应该加强警戒意识,严密监测中药的ADR,一旦发现异常情况或异常感受应及时报告,并积极采取措施以降低对人体的危害。

3.3.3 建立相应中医护理对策 医生与药师在药

物疗效与 ADR 发现中起着重要的作用,但护理人员与患者对用药情况的关注也非常重要。护理工作直接与患者接触,发现 ADR 的时间可能更早。建立相应中医护理对策,对中药 ADR 的早发现、早诊断、早治疗有重要作用。具体内容如对方剂进行复审,核对医嘱的用药途径、用法、用量、给药时间,询问患者有无过敏史,宣传中药常识,如正确煎煮、服用等方法,新剂型投入临床使用时,医护人员要认真学习有关资料,要注意观察患者服药后的反应。

3.4 强调和探索中药的个体化治疗 中药治疗药物监测(TDM)又称为中药临床药动力学监测(CPM),是在中药药理学、药动学和临床药理学基础上,结合现代分析技术,形成与发展起来的一门应用性边缘学科。中药 TDM 的临床意义为通过对血(血浆、血清)或体液中药物浓度的测定,允许医生调整用药剂量进行个体化给药,以获得最大的治疗效果和最小的毒副作用,将临床用药从传统的经验模式提高到比较科学的水平^[11]。目前中国对中药个体化给药的研究还处在相对困难时期,主要是因为缺乏其药动学研究。因此,研究中药的体内动态变化规律成为目前研究中药个体化给药的重点,通过求出动力学参数,从而拟定给药方式、给药剂量、疗程及间隔时间,为中药个体化给药的现实性与科学性奠定基础。

中药在中国的使用已有几千年的历史,总体上是安全有效的。然而目前新的中药制剂不断开发,临床应用越来越广泛,中药 ADR 发生呈现上升趋势,对其监测也没有经验可循,但是可以被认识和预防的,而且也不应被无限夸大。通过宣传教育与

监管制度建设,积极采取相应的预防措施,可以最大限度避免或减少中药 ADR 的发生,保证广大人民群众用药的安全性、稳定性。

参考文献:

- [1] 周元瑶. 药物流行病学[M]. 北京:中国医学科学技术出版社,1996: 219.
- [2] 梁进权, 邹元平, 王宁生, 等. 中药不良反应特点与发生规律的文献研究[J]. 广州中医药大学学报, 2009, 26(6): 574-577.
- [3] 陈炯华, 谢雁鸣, 魏永越, 等. 从《药品不良反应信息通报》看中药不良反应现状[J]. 中国中医急症, 2009, 18(10): 1639-1640.
- [4] 王育杰, 金世元. 关于合理使用中成药的若干思考[J]. 北京中医, 2006, 26(2): 67-69.
- [5] 郭健, 徐国兴, 吴建波. 中药不良反应的临床特征分析[J]. 中国实用医药, 2009, 4(36): 154-155.
- [6] 卢 舒. 如何合理使用中成药[J]. 海峡药学, 2009, 21(11): 210-211.
- [7] 吕银霞, 张亚茹, 翟培良. 合理使用中药注射液规格与安全性和经济性探讨分析[J]. 现代中医药, 2009, 29(6): 88-89.
- [8] 董国力. 老年人中药的使用[J]. 中国现代药物应用, 2007, 1(12): 45-46.
- [9] 黄 萍. 中药不良反应的研究和监测[J]. 中药新药与临床药理, 2008, 3(1): 54-55.
- [10] 田丽娟, 李宝双, 黄泰康. 加强药物警戒, 促进合理用药[J]. 中国药房, 2006, 17(7): 484-486.
- [11] 李 纯, 韩 华, 冯宇飞, 等. 中药治疗药物监测及个体化给药的研究现状与展望[J]. 江苏中医药, 2008, 40(6): 91-92.

(收稿日期 2011-01-28)

Prevention adverse effect of traditional Chinese medicine and strategy of rational administration

ZHANG Yan¹, LIU Xin², YE Juan¹

(1. Tianjin Central Maternity Hospital, Tianjin 300052, China;

2. Beijing University of TCM, Beijing 100029, China)

Abstract: Since the past few years the reports about adverse drug reaction (ADR) of the traditional Chinese medicine (TCM) is increasing rapidly. So the awareness of the reasons and strategies about ADR must be raised. To prevent the occurrence of ADR, firstly we should follow the guidance of fundamental theory of TCM and strengthen the induction to patients. Secondly we should strengthen the quality control and standard usage of TCM. Further integrated supervision systems and institutions besides the nursing care strategies should be established. Through the interventions above, the ADR of TCM should be decreased utmost and make more safety in clinic.

Key words: traditional Chinese medicine; adverse drug reaction; prevention; individualized treatment