

综 述

关于中成药所致肝损害的分析与思考

禄保平^{*} 指导:彭勃

主题词 中成药/副作用 肝炎/中毒性/病因学

药物性肝损害是目前临床上常见的疾病之一。引起肝损害的物种很多,据报道在1000种以上^[1]。中药尤其是中成药一向被人们认为毒副作用少,使用安全,然而随着中成药的广泛应用,某些中成药的毒副作用屡有发生。笔者查阅了近10年来国内有关中成药引起肝损害的报道,现总结分析如下。

1 中成药所致肝损害研究现状

1.1 中成药口服剂所致的肝损害

吴秀芬^[2]报道6例因乳腺增生症和卵巢囊肿服用消核片所致的肝损害病例。6例患者均以乏力、纳差、恶心、厌油、尿黄、肝区隐痛等症状为特点,出现症状最早为服药后20天,最晚为服药后90天,平均43天。1例患者发病后皮肤、巩膜出现中、重度黄染,3例肝区有叩痛。6例患者均有不同程度的肝功能异常,经还原性谷胱甘肽、凯西莱、甘利欣等保肝治疗,临床症状消失,皮肤、巩膜黄染消退,肝功能均恢复正常。此外,杨军等^[3]报道20例,林彩文等^[4]报道16例,蒋贵平^[5]报道3例,李民等^[6]报道8例,农春燕等^[7]报道3例,均为因乳腺增生症服用消核片所致的药物性肝病,予保肝、降酶、退黄治疗后,黄疸消退,症状消失,肝功能恢复正常。

曹淑芬等^[8]报道15例因不同部位关节痛或腰痛而服用壮骨关节丸导致的药物性肝损害,其中男性5例,女性10例。服药时间25~90天,平均41.5天,年龄10~82岁,平均57岁。临床表现为明显恶心、呕吐,食欲下降及肝功能显著异常,以急性肝炎淤胆型为主。经激素等治疗后15例全部治愈。刘晓彦等^[9]报道2例患者(男女各1例)因坐骨神经痛和关节疼痛自服壮骨关节丸1月余后出现肝损害,分别诊断为药物性淤胆型肝炎和急性黄疸型肝炎,经清热利湿,凉血化瘀中药治疗1~2月后痊愈。此外,江晓静等^[10]报道1例72岁男性患者因腰肌劳损服用壮骨关节丸2月后出现尿黄、皮肤瘙痒、巩膜黄染,肝功能异常等,诊断为急性黄疸型肝炎,经强力宁、茵栀黄、肝泰乐等治疗后恢复正常。

韦诗云^[11]报道2例由复方青黛丸引起的药物性肝损害女性病例,因银屑病服用复方青黛丸10~20天后出现全身乏力、纳差、尿黄、皮肤及巩膜黄染,伴有肝功能损害。均被误诊为甲型肝炎。经强力宁、门冬氨酸钾镁、维生素C等治疗后痊愈。李瑞孝等^[12]报道1例男性患者因银屑病服用复方青黛丸引起药物性肝损害。根据尿常规异常,尿胆红素升高、血胆红素升高、大便色白,诊断为药物所致的肝内胆汁淤积。患者服药1周即出现症状,但又坚持服药10天。经保肝降酶、极化液退黄和

对症支持治疗后出院。

蔡皓东等^[13]报道5例(4例男性,1例女性)联苯双酯引起肝损害加重的病例。5例患者均因ALT异常服用联苯双酯治疗,于服药后3~22天自觉症状加重,出现黄疸及原有肝损害加重。停药后黄疸迅速消退,肝功能恢复正常。其中3例既往服用护肝片(含五味子制剂),也曾出现ALT升高现象,因此,认为上述5例患者在治疗过程中肝损害加重与服用联苯双酯有关。

陶向东^[14]报道1例男性患者因咽喉部疼痛服用六神丸(每次20粒,每日3次),服药后感全身无力、饮食减退,2日后,诸症加重,同时出现恶心,小便黄如浓茶样。初步诊断为药物性肝炎。经护肝、控制感染和皮质激素治疗3日后,诸症缓解,皮肤及巩膜黄染尽退。再试投小剂量(6粒)六神丸,患者服药后1日,症状反复如前,又给予护肝、补液和小剂量激素治疗1周,肝功能恢复正常。

此外,何明汉等^[15]报道2例女性患者自服何首乌片后,反复多次出现黄疸,肝功能损害,临床病程相似,经保肝治疗后痊愈。李正明^[16]报道1例女性患者因类风湿性关节炎服用雷公藤片,约1年后出现中毒性肝损害,经停用雷公藤片,予以保肝治疗20天后,症状消失,肝功能恢复正常。霍玉光^[17]报道1例女性患者因“上呼吸道感染”自服牛黄解毒片(每次4片,每日3次),5天后出现ALT、TBil、Y-GT等指标异常,经甘利欣、黄芪、施尔康、卧床休息等综合治疗8天后,肝功能恢复正常。张苏颖等^[18]报道1例女性患者因服用美肤冲剂(祛斑增白药,滇卫药健字1996第2733号,云南南药制药有限公司生产)出现急性药物性肝炎,经保肝、降酶、利胆等治疗1月余后痊愈。

1.2 中成药注射剂所致的肝损害

张跃萍^[19]报道1例女性患者,半月前因双下肢麻木,给予复方丹参注射液30ml加入5%葡萄糖注射液250ml静脉滴注,每日1次。约半月后出现黄疸、皮肤瘙痒、大便灰白,诊为急性黄疸型肝炎,给予强力宁和促肝细胞生长素治疗。3周后肝功能恢复正常。3月后,患者再次应用相同剂量的复方丹参注射液治疗双下肢麻木,治疗3个月后再次出现消化道症状及黄疸,诊为复方丹参注射液引起的药物性肝炎,给予同样治疗后痊愈。

孙文莲等^[20]报道1例男性患者,因冠心病、心绞痛和高脂血症应用蝮蛇抗栓酶等治疗,10天后出现乏力、纳差伴全身皮肤瘙痒、巩膜黄染。患者入院前后未使用过其他肝毒性药物,故确认为蝮蛇抗栓酶引起的药物性肝炎。停用蝮蛇抗栓酶,给予抗过敏治疗等措施,治疗30天后肝功能复常,症状消失。

1.3 损肝中成药的毒性成分分析

中成药引起肝损害的机理尚不十分明了,多数文献报道认为是药物及其代谢产物直接或通过免疫机制损害肝脏。但从其

* 河南中医学院肝病研究所,郑州市金水路1号(450008)

收稿日期:2004-08-13;修回日期:2004-09-21

中所含药物的化学成分来分析,似可找到一些根据。如消核片中的金果榄含有掌叶防己碱,长期或大量服用可引起黄疸,出现面色晦暗,巩膜、皮肤、小便发黄,大便灰白等^[21];壮骨关节丸中的独活含有花椒毒素,动物实验证实可引起肝脏急性出血性坏死、混浊、脂肪变性^[22];复方青黛丸中青黛所含的靛玉红、贯众所含的绵马酸类、苷类及鞣质等可能是其造成肝损害的主要原因^[23-24];六神丸、牛黄解毒片中的雄黄含有二硫化二砷(As_2S_2),遇热易于分解,变成剧毒的三硫化二砷(As_2O_3),可引起肝脏脂肪性变,中毒性肝炎或急性、亚急性肝萎缩^[25];雷公藤片引起肝脏损害可能与雷公藤所含的生物碱及多苷成分有关^[26]。而何首乌片、美肤冲剂(由何首乌、黄芪、生地黄、茯苓等组成)、联苯双酯、复方丹参注射液、蝮蛇抗栓酶等药物,其本身并不含有损肝成分,这类药物引起肝脏损害则常常与患者的特异体质有关^[24]。

2 中成药导致肝损害的原因分析

中药在我国的应用已有几千年的历史,在与疾病长期斗争的过程中,人们对其性味归经、功能主治有了一定认识,逐步创造和积累了一些用药知识,包括对其毒副作用的认识。如《内经》根据药物毒性的不同而将其分为“大毒”、“常毒”、“小毒”、“无毒”等四类;《神农本草经》则将药物分为上、中、下三品,其中毒性的有无亦是重要的依据。

近年来,中成药的新剂型、新种类不断出现,极大地方便了广大群众,而其引起肝损害等不良反应也不容忽视。笔者认为,中成药导致肝损害的原因大致有以下三个方面。

一是医者方面的原因。中药的应用必须在中医理论指导下进行,临床应用中药(包括中成药)时应遵循辨证论治原则。然而临床中有的医生往往不从中医理论出发,不进行辨证施治,而是对症用药;或对中成药的药物组成不甚明了,或对药物的性味功能和毒副作用认识不充分,从而造成药物滥用;或为求速效,超剂量用药,造成药物蓄积中毒。

二是患者方面的原因。有的患者自认为“久病成医”,不经医务人员指导,擅自乱用中药;一些患者认为,中药属天然药物,安全无毒,服多服少无关紧要,因此,为求得良效,常常超量服用;有的则是长期服用而造成慢性积蓄中毒;有的患者为过敏体质,易对某些药物产生过敏反应;而年老体弱、婴幼儿及有肝肾疾病者对药物的耐受性较差,容易出现不良反应。

三是药物方面的原因。如前所述,有些中成药本身含有一定的毒性成分,如六神丸、牛黄解毒片中的雄黄含有硫化砷,若使用不当,很易导致肝肾损害;有的中成药本身具有一定的毒性,或经动物实验证实具有一定的不良反应,而生产厂家出于某种考虑,常常有意避而不谈,从而对医生和患者造成误导;还有些中成药没有严格按照工艺要求进行生产,如药材炮制不当,或药物提取不精,等等。

此外,任何事物都存在相互区别和对立、又相互联系和统一两个方面,“中药”也存在“治疗作用”和“毒副作用”,但中药的性质是由其主要方面即治疗作用所决定的。若配伍应用得当,中药主要发挥治疗作用,其毒副作用降为最小;在一定条件下(如用药不当等),药物发生了严重的毒副反应,其性质也就发生了变化,对患者而言,它就变成了“毒药”。正因为如此,在我国古代文献中,常将药物总称为“毒药”,如《周礼·天官》云,“医师掌医之政令,聚毒药以供医事”。

综上所述,笔者认为,任何药物都存在治疗作用和毒副作用,中药的治疗作用是其临床应用的主要依据,但其应用必须在中医理论指导下进行。若应用不当,则其治疗作用常常转化成为毒副作用。

3 中成药所致肝损害的防治

针对中成药引起肝损害的原因,笔者认为,有效防治中成药引起的肝损害也应从以下三个环节入手。

第一,从医者方面而言,首先是要加强对中医中药的研究,充分认识中药的性能和毒副作用,特别是要强调在中医理论指导下用药。学者普遍认为,中药必须在中医理论指导下研究和应用,中药的生命力在于它是在中医理论指导下使用,中医药临床最大的特点是辨证施治^[26,27]。不考虑辨证施治,按西医西药的思维方式来使用中药,是导致中药毒副作用的重要原因。这种情况在国内西医用中药和国外中药毒副作用报道中占相当比例,应引起重视。中成药的应用同样需要中医药理论的指导,因此,不提倡没有足够中医药理论知识和实践经验的西医人员在临床中广泛应用中药(包括中成药)。其次,应充分认识疾病的发生、发展规律和药物的治疗规律,不能为求速效而拔苗助长,那样的结果只能是徒劳无益。此外,还应注重患者的个体差异,在临床使用中成药时也应因人、因地、因时而异,既要看到疾病共性的一面,也要看到患者个性的一面,即治疗要注重“个体化”。

第二,从患者方面而言,首先是要纠正认识上的误区。加强患者对中药不良反应的认识,包括肝损害发生的关键性问题。其次,患者必须在医生指导下应用中成药,不能凭借自己的所谓经验或道听途说,随意服用或超剂量服用中成药。此外,患者在就诊时,不能讳疾忌医,应如实向医生说明自己的疾病史、过敏史等,特别是患有严重的肝肾疾病时更应告诉医生,以供医生在用药时能够充分考虑。

第三,从药物方面而言,首先是要加强中成药的现代研究,包括药理、毒理研究等,在中成药获准临床应用前,要对其不良反应进行充分研究。厂家在生产药物时,从药材的加工炮制到提取等方面都要严格按照生产工艺执行。此外,在药品说明书上,按照规定不但要详细说明其药物组成和功能主治,还要详细说明其可能的不良反应和注意事项,以便引起医生和患者的重视,在应用时适当采取一定的预防措施。

4 关于中成药所致肝损害的研究展望

当前,关于中成药引起肝损害的报道有增多趋势,其中多数为个案报道。报道所涉及的中成药多数在临床中应用广泛,如复方丹参注射液、牛黄解毒片、六神丸、壮骨关节丸等,文献记载这些药物多数安全无毒,不良反应少,但临床应用中关于中成药导致肝损害等不良反应的报道时有所见。综合来看,中成药性肝损害的原因是多方面的,如用药不当、用药过量、患者体质因素,等等。但其引起肝损害的具体机制尚不清楚,有关这方面的实验研究也很少,今后需要进一步加强研究,如探索应用肝损害较严重的中成药造成动物肝损伤模型进行相关研究,探求中成药性肝损害的发生机理,为临床防治奠定理论基础。另外,近年来,临床中联合使用中西药情况日趋普遍,中西药物的合理联用可起到增效或减毒作用,而不合理联用可能产生许多不良反应。但迄今为止,对于中西药联合应用治疗患者出现的肝损害也仅限于个案报道,尚未见到深层次的研究成果。今

后应加强中西药联用的药理、毒理等方面的研究,为临床联合用药提供有效指导。

参考文献

- 1 关玉娟,冼建中,唐小光,等.药物性肝病的回顾性分析.中国医院药学杂志,2005,23(6):382~383.
- 2 吴秀芬.消核片导致药物性肝病6例报告.世界今日医学杂志,2002,3(9):842.
- 3 杨军,刘福元.消核片致药物性肝病20例临床分析.西南国防医药,2003,13(2):177.
- 1 林彩文,陈立,陈丽芳.消核片致药物性肝损害16例.学会月刊,2006(11):62.
- 5 蒋贵平.消核片致药物性肝病3例.四川医学,2001,22(4):412.
- 6 李民,李浩,徐艳红,等.消核片致药物性肝病8例临床分析.职业卫生与病伤,2002,17(1):80.
- 7 农春燕.消核片致药物性肝病3例.四川医学,2002,23(5):534.
- 8 曹淑芬,陈一凡,程经华.壮骨关节丸致肝损害15例.药物流行病学杂志,1995,4(1):213~211.
- 9 刘晓彦,张树,孙花芬,等.壮骨关节丸致药物性肝损害2例报告.宁夏医学杂志,1995,17(5):294.
- 10 江晓静,葛娅新,桂敏.壮骨关节丸致药物性肝损害1例.中国医院药学杂志,1991,11(5):228~229.
- 11 韦诗云.复方青黛丸致药物性肝病2例.中国中西医结合杂志,1994,14(9):539.
- 12 李瑞孝,杨其伟.复方青黛丸致药物性肝病1例.安徽医药,2003,7(5):340.
- 13 蔡皓东,卢书伟,鲁岩.联苯双酯引起肝损害加重5例.药物不良反应杂志,2000,2(3):187.
- 14 陶向东.六神丸致药物性肝病1例报道.武汉医学杂志,1995,19(1):36.
- 15 何明汉,郑新杰,何首马致急性肝损害2例.陕西中医,1996,17(5):230.
- 16 李正明.口服雷公藤片致药物性肝病1例.人民军医,1994,37(11):76.
- 17 霍玉光.牛黄解毒片致急性肝损害1例报告.中华临床杂志,2001,1(2):9.
- 18 张苏颖,刘红.美肤冲剂致药物性肝病1例.山东中医杂志,2001,20(5):373.
- 19 张跃萍,复方丹参注射液引起药物性肝病.药物不良反应杂志,2000(2):123~124.
- 20 孙文莲,成广芝,付继荣.腹蛇抗栓酶致药物性肝病1例.菏泽医学学报,1994,6(1):102.
- 21 苗明三,王义红,耿新生.常用中药毒理学.北京:中国中医药出版社,1997:65,290~291.
- 22 张冰,徐刚.中药药源性疾病学.北京:学苑出版社,2001:182.
- 23 陈成伟.药物与中毒性肝病.上海:上海科学技术出版社,2002:500~503.
- 24 梁华龙,郭芳.中药毒副作用及其处理.郑州:河南科学技术出版社,1991:229~231.
- 25 王蕾,潘巧仪.中药不良反应概述.药物不良反应杂志,2000,2(3):149~152.
- 26 李根林.试论何谓中药.河南中医学院学报,2004,19(4):7~9.
- 27 陈一凡,蔡皓东.中药引起肝损害的调查分析.药物不良反应杂志,1999,1(1):27~31.

全国中医医院管理暨专科(病)经验交流高级研讨会 征文通知

由中华中医药学会和中医杂志社主办、北京东方岐黄科技服务中心承办的“全国中医医院管理暨专科(病)经验交流高级研讨会”拟于2005年12月在我国海南省海口市召开。本次会议将总结交流中医医院管理及中医药专方、专科应用与研究经验。此次会议得到了国家中医药管理局的鼎力支持。会议征文如下:

征文内容:(1)临床对专方的应用与研究;(2)对专方的组方及有效成份的研究;(3)对专方的文献整理与研究;(4)专科(如肝病、肾病、脑病、儿科、乳腺、妇科、喉科、眼科、皮肤科等)临床体会或临床报道;(5)医院专科建设管理的经验与体会总结;(6)中医药现代研究的新思路、新方法;(7)中医、中西医结合临床研究和治疗的新经验、新成果;(8)中医基础研究及理论探讨;(9)老中医临床经验总结;(10)临床应用成方及验方的治疗体会;(11)中医食疗及药膳方法介绍及理论研究;(12)中医养生方法及理论研究;(13)中医临床各科经验介绍及研究进展;(14)中药、方剂理论及现代应用综述、分析;(15)单味药临床应用体会;(16)针灸在临床应用中的经验;(17)临床应用推拿、按摩及其它理疗方法的经验;(18)非药物康复疗法经验总结;(19)常见病、多发病进行生活方式干预的成果报告;(20)中药及复方制剂的开发与研究;(21)中医医院在医疗质量、病案管理方面的经验总结;(22)以患者为中心优质服务的经验;(23)尊重、保护患者合法权益的经验;(24)专方、专科在发挥中医特色、继承发扬老中医学术经验的总结;(25)对“通心络”、“云南白药”、“腰痛宁”、“脑心痛”、“六味地黄丸”、“丹参滴丸”、“当飞利肝宁”、“三金片”、“定坤丹”、“脂可平”、“双虎清肝颗粒”、“复方瓜子金颗粒”、“复方石韦片”等中成药的临床应用报告;(26)中药制药企业与市场营销的发展战略。

征文要求:(1)论文要求论点明确,论据充分,结构严密,层次分明,文字精炼;(2)征文经专家评审后,录用文章将刊登在《中医杂志》2005年增刊上并发送正式邀请函参加会议,入选论文将安排在大会交流,参加会议者颁发论文交流证书并授予继续教育学分;(3)请在征文首页加盖医院或主管单位公章;(4)征文截止日期为2005年10月30日;(5)每位作者只限投一篇论文,征文不收审稿费;(6)征文字数限3000字以内,尽量不用表格,请自留底稿,字迹潦草者不予审阅;(7)文稿中的计量单位均须采用法定计量单位,如“克”应为“g”,“毫升”应为“ml”,“白细胞5000/mm³”应为“白细胞5×10⁹/L”等;(8)文题下署作者姓名,作者单位名称、地址、邮政编码、联系电话请写在文稿末尾;(9)欢迎计算机软盘或电子邮件投稿。

联系地址:北京东直门内南小街16号,中医杂志社东方岐黄科技服务中心,邮政编码:100700,联系人:牛易。

电话:(010)64035632, **传真:**(010)64050201, **网址:**www.jtcm.net.cn, **电子信箱:**64035632@163.com