

专家论坛 ·

理性对待中药不良反应

周超凡

(中国中医科学院中医基础理论研究所,北京市东直门内南小街16号,100700)

[作者简介]周超凡(1936~),浙江省温州人,中国中医科学院研究员。1963年毕业于上海中医学院医疗系,长期从事中药方剂学研究及中医治则治法的文献、理论等研究工作。现任国家药典委员会执行委员,中国中医科学院科学技术委员会委员,享受国务院政府特殊津贴。主编《历代中医治则精华》、《中医治则学》、《中国乡村医生用药指南》等著作,发表论文100余篇,任2005版《中华人民共和国药典·临床用药须知中药卷》副主编。对血管性头痛、失眠、高血压病、糖尿病、支气管炎的合理用药与用药不良反应有较深入的研究。

[关键词] 中药;不良反应



安全和有效是对药品最基本的要求,且安全比有效更重要。自从化学药品问世以来,很多严重危害人民健康的疾病得到有效遏制,但随之而来的药品不良反应也给人类带来很大的负面影响。相比之下,沿用了几千年的中药以其较高的安全性大受世人青睐。正当中药不断走向国门的时候,国外相继出现“中药肝肾毒性”的报道,引起了广泛的关注。因此,怎样看待中药不良反应,是个既有学术意义,又有现实意义的大问题。

1 什么是中药不良反应

中药不良反应是药品不良反应的一部分。我国卫生部、国家食品药品监督管理局发布的《药品不良反应报告和监测管理办法》规定:“药品不良反应是指合格药品在正常用法用量下出现的与用药目的无关的或意外的有害反应。”该规定明确指出构成药品不良反应必须兼备三个条件:一是“合格药品”;二是“正常用法用量”;三是“与用药目的无关的或意外的有害反应”。三个条件缺一不可!判断是否属于药品不良反应,必须用上述规定去衡量。如果上述药品不良反应是中药引起的,就是中药不良反应。我国药品不良反应的定义和世界卫生组织的定义是基本上一致的。

2 我国古代对中药毒性的认识

我国对药品毒性的认识历史悠久。数千年前就有“神农尝百草一日而遇七十毒”的传说。我国的第一部药学专著《神农本草经》中收录了365种药物,并把药品分为上、中、下三品,其中有的药物“无毒”,可以多服,多服不伤人;有的有毒,有时要“斟酌其宜”;有的“多毒,不可久服”,说明古人对这些药物的治疗作用、毒副作用已有相当的了解,并且初步提出了合理用药、安全

用药的概念。其药物分类的根据就是毒性:无毒为上品,有毒为中品,多毒为下品。《医学问答》中记载:“夫药本毒物,故神农辨百草谓之尝毒,药之治病无非以毒拔毒,以毒攻毒”。这些精辟的论断无不折射出“是药三分毒”的朴素认识,因此认为中药无毒无害的观点是极其错误的。古人早就告诫人们中药是祛病武器,不是活命神丹,“误用致害,虽甘草、人参亦毒药之类也”。

历代著名的医药学家经过总结临床用药的经验,留下了许多著作。通过研究中药的产地、采集、炮制,温、凉、寒、热四性和辛、甘、酸、苦、咸五味,药物的升、降、浮、沉,配伍的相须、相使、相畏、相恶、相反和种种配伍用药禁忌,这些配伍和炮制理论都与增强疗效、减少毒性密切相关。所有这些认识比起瑞士学者 Paracelsus 1541年提出的“所有的物质都是毒物”要早几千年。只是由于历史条件的限制,这些先进的认识未能与时俱进,长期以来大多仍停留在原有的宏观认识状态,因而未获得更大的发展。

3 现代中药毒副反应的主要表现

1993年《柳叶刀》杂志(The Lancet)首次披露“中草药”可引起进行性间质性肾纤维化以来,由广防己和关木通等含有马兜铃酸的马兜铃属植物引起的肾病变受到了世界的关注。研究发现,马兜铃属植物中所含的马兜铃酸具有较强的肾毒性、致突变性和致癌性。20世纪70年代,日本的津村顺天堂把汉代医圣张仲景的名方“小柴胡汤”制成了颗粒剂,成了风靡一时的治疗慢性肝炎的畅销药。由于汉方学家、药品厂家和媒介的联手渲染,使得对健康格外关注的日本人趋之若鹜,不仅用小柴胡颗粒治疗肝病,连感冒、肺炎、慢性胃肠炎等病,不论有无小柴胡汤适应证也都把它当做“百宝丹”来服用,结果到了20世纪90年代初,因为滥用小柴胡颗

粒造成“间质性肺炎”,5年间就发生了188例,其中22人死亡。中药毒副反应主要为中毒反应和过敏反应。近年来不断开发使用的注射剂的毒副反应主要为速发型变态反应(过敏性休克)和部分中毒反应,严重者可致死亡。

文献报道的中药毒副反应可概括为:(1) 过敏性休克;(2) 皮肤瘙痒、皮疹;(3) 消化系统症状:口干口苦、腹痛、腹泻、便秘、消化道穿孔、转氨酶升高、肝肿大、肝区疼痛、黄疸、中毒性肝炎等;(4) 心血管系统症状:心悸、胸闷、心律不齐、血压下降或升高等;(5) 神经系统症状:肢体或全身麻木、眩晕、头痛、失眠、烦躁,甚至抽搐、惊厥等;(6) 呼吸系统症状:呼吸急促、哮喘、紫绀、急性肺水肿、呼吸肌麻痹或呼吸衰竭等;(7) 血液系统症状:白细胞减少、粒细胞缺乏、溶血性贫血、血小板减少性紫癜和出血时间延长,以及再生障碍性贫血等;(8) 泌尿系统症状:尿闭或尿频、蛋白尿、血尿、腰痛或肾区叩击痛、浮肿、肾功能降低、氮质血症以至尿毒症,等等。

4 产生中药毒副作用的主要原因

4.1 用药过量、长期用药及使用不当

含有有毒物质(如乌头类、马钱子、雷公藤、杏仁、桃仁、蟾酥、蜈蚣、全蝎、朱砂、雄黄等)的中成药常因用量过大或持续用药过久造成中毒。据统计,在中成药毒副反应的病例中,由于超量用药引起中毒的约占85%以上,中毒死亡病例中约75%系超量所致。长期用药,由于药物在体内蓄积,造成慢性中毒,如含雷公藤制剂长期服用可致再生障碍性贫血,久服含朱砂制剂及红升丹长期外用可导致汞中毒,长期服用含雄黄的中成药可导致砷中毒。个别药物长期服用还可引起依赖性。据报道,有人因慢性扁桃体炎口服牛黄解毒片(每日4片),连续服药1年后停药时,咽痛加重,咽、鼻窦起疱疹,全身不适,兴奋失眠,食欲降低,上腹烧灼感,大便秘结。再服牛黄解毒片后,上述症状迅速缓解,至今已连服30年,其中多次试图停药,均因出现上述症状而被迫服药。

有些药物本身具有毒性,应严格掌握剂量。如马钱子所含毒性成分士的宁(番木鳖碱)及马钱子碱毒性强烈,用马钱子与地龙配合制成马钱子散,可用于腰痛、周身疼痛及肢体萎缩,服药后约1小时可能出现汗出、周身发痒、轻微颤抖等反应。如雄黄含二硫化二砷(As_2S_2),内服剂量0.05~0.1g,有报道给12岁患儿服含雄黄2.5g的中成药1剂,造成肾功能衰竭(缺血性损害),也累及心脏及肝脏,使多脏器受损(治疗1个月后基本痊愈);4岁患儿服未经炮制的雄黄酒后出现昏迷、

间歇性抽搐,为砷中毒所致,终因中毒性脑病死亡。

4.2 炮制不当及制剂质量问题

如乌头类药物煎煮时间过短,毒性成分不能有效地破坏,用之易引起中毒。由于制剂工艺不合理或药物不纯,如蜂蜜中含有雷公藤、博落回(三钱三)等,使用蜂蜜引起中毒。曾有报道某厂生产的当归注射液穴位注射,致100例患者出现局部疼痛红肿和寒战等异常反应,更换该厂生产的另一批号的同一产品,未再发生类似现象,显然与该批号药物的质量有关。

4.3 中药品种存在混杂现象

如历代本草所载龙胆泻肝丸中木通为无毒的木通科木通,近年报道出现不良反应的则是具有肾脏毒性的马兜铃科关木通。研究表明,关木通、广防己、青木香、马兜铃、天仙藤、寻骨风、朱砂莲含有马兜铃酸,能导致肾小管及间质、近端刷状缘脱落、坏死,出现肾性糖尿和低分子蛋白尿,同时有远端肾小管酸中毒及低渗尿,此类患者临床上初期少尿尿性急性肾功能衰竭,随着时间的推移,转变成慢性肾小管间质性肾炎。治疗极为困难,往往逐步走向终末期肾功能衰竭。

4.4 药物相互作用问题

近年来,随着中西药联合应用和中西复合制剂的出现,药物配合不当,亦可引起不良反应。如消渴丸系含有西药格列本脲的中西药复合制剂,使用不当,可致低血糖反应。含甘草的某些制剂与阿司匹林同用,可导致和加剧胃、十二指肠溃疡。

4.5 过敏反应

中药使用过程中出现各种类型的过敏反应,多与个体差异或特异性体质有关;但其发生率明显地低于西药。一般说来,应用致敏药物次数越多,发生过敏反应的可能性越大,病情越严重,治疗越困难。中成药由多味药组成,配方中每味药材又含有多种成分,因此要确定引起过敏的单一药物成分是很困难的。

5 如何认识中药不良反应

5.1 中药不良反应不可否认

事物总是具有两面性,中药也不例外,称中药是纯天然、完全没有不良反应是不正确的。中医学认为,人体由阴阳所代表的两性物质产生和形成,并认为,人体只有保持阴阳相对平衡才能健康生活,即所谓“阴平阳秘,精神乃治。”如若人体出现阴阳失衡,那就必然生病,而治病就是促使失衡的阴阳归于平衡。中药理论认为,就性质和作用而言,无药不偏,无药不毒,诚如《类经》记载:“药以治病,因毒为能,所谓毒药,以气味之有偏也”,“气味之偏者,药饵之属是也”,“欲救其偏,则惟气味之偏者能之。”石寿棠在《医原·用药大象论》中也

说:“药未有不偏者也,以偏救偏,故名曰药。”偏性可以纠正人体生理失常之偏,即治疗作用;偏性若导致偏胜,也可以损害人体生理,便有失常之偏,即不良反应。充分说明药品作用的两面性。

中药,即使是单味药,由于所含成分很复杂,其功能与主治都是多方面的,而不可能仅限于一种。中药治病,往往只利用其诸多功能与主治中的一种或一小部分,其他未被利用的部分就属于“与用药目的无关的”,其偏性必然带来不良影响(即“有害”),根据药品不良反应的含义,这些“与用药目的无关的”“有害反应”就是不折不扣的“中药不良反应”。以大黄为例,其功能“泻热通肠、凉血解毒、逐瘀通经。用于实热便秘,积滞腹痛,泻痢不爽……”等等。如妇女经前或经期因实热便秘,用大黄通便,就可能出现经血过多的不良反应。2000年版《中国药典》(一部)规定,麻黄的功能与主治为“发汗散寒、宣肺平喘、利水消肿。用于风寒感冒、胸闷喘咳、风水浮肿,支气管哮喘”。没有提到注意事项和禁忌范围。由于麻黄可作用于心血管系统,使心脏兴奋、血管收缩、血压升高;麻黄所含的主要有效成分麻黄碱,可作用于中枢神经系统,在正常用量范围即可兴奋大脑皮质和皮质下中枢,引起失眠、神经过敏、不安和震颤等症状。因此,即使合格的麻黄在正常用法用量下使用,也可能出现上述某种或某几种不良反应。

5.2 中药不良反应不应扩大化

由于种种原因,中药不良反应有被夸大的趋势。原因之一是概念不准确。将很多由不合格中药、不属正常应用范围的误用、滥用,或超出正常用量的乱用,甚至未能判定确系中药引起的不良事件,都归入中药不良反应范围,造成认识上的混乱。文献报道的大量所谓中药不良反应的文章,应尽量明确指出是属于不合格中药(如品种不对、炮制不规范、制剂不合格等)、超剂量、超长时间服用、使用病证不对等引起的事件,不加分析研究而统统归入中药不良反应的做法是不科学的。另一个原因是对中药缺乏了解或有偏见。例如近年来出现在比利时的减肥茶事件,被炒作成“中草药肾病”,有些国家借此对我国12种含马兜铃酸的产品实行禁运。其实,减肥茶事件是不恰当使用(如超剂量、长期使用等)造成的。又如日本将小柴胡汤制剂广泛用于治疗各种肝炎,且长期服用,结果出现间质性肺炎,而在我国,按中医辨证论治应用小柴胡汤近两千年,至今依然安全、有效地经常使用。

安全低毒是中药的一大优势,不能因目前出现的一些所谓中药不良反应,就全盘否定中药的安全性。如果拿中药和西药作比较,西药的不良反应显然会大大

高过中药。只要我们在中医药理论的指导下正确应用中草药,严格掌握用药剂量和配伍关系,使中药的毒副作用控制在一定范围内,便可达到既治好病又不至于对人体造成伤害。

6 防范中药不良反应的对策

6.1 严格控制有毒中药

许多中药有较大甚至强烈毒性,如川乌、草乌、朱砂、雄黄等。这些药物在使用时应慎重斟酌,严格控制有毒中药的用量,如果忽视药物的限量,甚至不知限量使用,必然会产生毒性,甚至危及生命。即使是毒性较低的药物,如果超剂量应用或者长期服用也可因在体内大量长时间蓄积,而易导致中毒,轻者造成不适,重者亦可损害脏器,甚至死亡。

6.2 选择地道药材,合理加工炮制,煎服方法得当

朱砂需要不断加水研磨,才能得到红色正品的细粉,而采用机械化,使用球磨机研磨后,所得细粉发黑,说明有游离汞产生,属生产工艺不当,故有中毒反应的报道。另外,生长年限、收获季节、药用部位、贮存期限等对中药的质量都有影响,继而可能成为诱发不良反应的原因。一些需要特殊煎服方法的药物一定要严格按照要求操作,以避免不良事件的发生。

6.3 坚持辨证论治原则,合理配伍

中医认为,疾病有寒热虚实之分,药物有寒凉温热之性,治病投药,须遵循辨证施治的原则,用药因人因病因地因时而异,对症下药,随症加减,同病异治,同药异病。另外中医组方时应辨清君臣佐使,注意相畏、相反等原则,否则易出现不良反应。

6.4 注意用药的个体差异

中药的使用也存在着个体差异,剂量大小因人而异,一般来讲,年老体弱、婴幼儿,以及肝、肾疾病患者,对药物耐受性较差,剂量要轻,患者自身对这些问题不引起注意的话,也容易引起药物不良反应。另外一些特殊人群(包括孕期及哺乳期妇女)用药时,由于自身的特点,用药也易引起不良反应,如哺乳期妇女用药,某些中药可通过乳汁排泄,引起婴儿中毒。许多中药含有多种蛋白质或毒,具有产生变态反应的基础,少数过敏体质患者用药后,易产生过敏反应。此外,合并用药是引起中药不良反应的因素之一,非病情确需,切勿盲目合并用药。应充分考虑药物相互作用的因素。同时,药检部门要加强管理,保证药材和制剂的质量。应当加强对中药不良反应的监察,制定出适合中药特点的不良反应监察报告方法,对中药不良反应病例进行科学准确地分析、评价,以确保患者用药安全有效。