

· 学术探讨 ·

超量使用中药安全性的研究对策与思考

韦姗姗^{1,2} 焦拥政^{1*} 王丽霞¹ 仝小林¹

(1. 中国中医科学院广安门医院, 北京市西城区北线阁 5 号, 100053; 2. 北京中医药大学)

基金项目: 国家重点基础研究发展计划(“973”计划)项目(010CB530600)

* 通讯作者: yzhjiao@126.com, (010)88001246

[摘要] 超量使用中药是中药不良事件发生的原因之一。旨在探讨超量使用中药与不良事件的相关性, 分析不良反应/事件、超量用药、副作用与偏性、毒性等基本概念, 总结超量使用中药的原因及不良事件, 提出中药排病反应与不良事件的异同。在此基础上, 指出现阶段安全性研究的不足, 建议在中医中药理论的指导下, 以临床上行之有效、用之安全为最终目的, 系统开展针对单药及复方的剂量相关安全性研究, 建立系统的剂量相关的安全性评价方法学体系, 最终构建具有中医特色的方药剂量相关的安全性监测平台。

[关键词] 超量用药; 中药量效关系; 用药安全

近年来, 超量使用中药而获良效的验案屡有报道, 且越来越多的专家学者和临床医务工作者提出权威规定剂量与临床有效剂量之间存在较大差距。但与此同时, 中药不良事件屡见报道。于是, 由超量使用而引发的中药不良事件成为值得关注与思考的问题。

1 超量使用中药和药品不良反应/事件的基本概念

超量使用中药指中药的处方剂量超过该药的权威规定剂量的上限范围。权威规定剂量是指公认或法定剂量。收载于《中华人民共和国药典》一部(以下简称《药典》)的中药, 其权威规定剂量以《药典》为依据; 未收载于《药典》的中药, 其权威规定剂量以统编教科书《中药学》或《中药大辞典》为依据^[1]。本文讨论的超量使用中药是以规定剂量为比照的。

世界卫生组织(WHO)对药品不良反应(adverse drug reaction, ADR)的定义是: 为了预防、诊断、治疗疾病或改变人体的生理功能, 人在正常用法用量下服用药品所出现的非期望的有害反应。该定义排除了药物过量、用药失误等情况。而药品不良事件(adverse drug event, ADE)是指在药物治疗过程中所发生的任何不良医学事件^[2]。中药不良反应的概念界定尚不够明确, 在大多数文献中, 用药不当等造成的药害事件也被包括在不良反应当中。本文讨论的范围应属药品不良事件。

超量使用中药引发的不良事件主要包括副作用和毒性作用两个主要部分, 以及少量的后遗效应、首剂效应、继发反应、停药综合征、致癌作用、致畸作用

等。副作用是指治疗时出现的与用药目的无关的作用, 给患者带来不适和痛苦, 但一般危害不大, 多为一过性可逆性功能变化。中药副作用多与四气五味即药物的偏性相关, 如寒凉伤阳、温燥伤阴以及辛散耗气、甘温壅滞等。毒性作用是指治疗时所产生的严重功能紊乱或病理损害, 后果严重, 甚至会危及到生命^[2]。这些不良事件在权威规定用量下亦可发生, 剂量越大则发生率越高, 程度越严重。变态反应一般与用药剂量无关或关系甚少, 治疗量或极小量都可发生, 故不在此讨论范围。

2 超量使用中药的原因

2.1 疑难危重病情所需

“乱世用重典, 重剂起沉疴”, 面对疑难危重症, 历代名家医案中不乏大胆使用大剂量而获力挽狂澜之功的记载。如张锡纯一日之内用生石膏六两治疗 7 岁长子的阳明经大热之症^[3]、吴佩衡用 400g 附子治疗伤寒阴盛格阳重症^[4]、邓铁涛用 120g 黄芪治疗重症肌无力^[5]、仝小林用 120g 黄连治疗糖尿病酮症酸中毒^[6]等。

2.2 因人、因时、因地制宜

患者有个体差异, 对中药的敏感性及反应性不同, 相同的病证, 可能是不同的剂量起效。比如同样是用麻黄发汗治疗外感, 腠理疏松、体质虚弱之人用 3g 足矣, 腠理致密、体质壮实之人需用 9g 甚至更多始得汗。地理、气候的影响亦然。

2.3 中药材质量下降

中药材品种、产地、采收季节、炮制等对有效成

分含量影响极大。现代野生药材已非常稀少,市售药材多为人工培育,而且许多药材种植时间较短,提前采摘,使临床疗效大打折扣。自古以来医家重视道地药材,因其“得气独厚”,然而产量毕竟有限,于是出现了有效成分明显低于“道地药材”的地方性药材及引种产品。此外,药品掺假屡禁不止,例如全蝎腹中多半是砂土,僵蚕身上附着一层白粉,金银花中甚至揉进了玉米面等现象,使用药剂量越来越大^[7]。

2.4 煎煮质量下降

近年来许多医院使用机器煎药,有的医院不按照药材特性遵从“先煎”、“后下”、“单炖”等方法煎药,且煎煮时间缩短,致使许多药材的有效成分未能充分煎出或已挥发,使得用药剂量相应增大。

2.5 人为因素

部分医生及患者错误地认为中药没有副作用,为达到治疗目的而盲目地加大药物的剂量。

3 文献报道的超量用药不良事件

《药典》及《中药学》教材在药味后标注有大毒、有毒以及有小毒。大毒者如川乌、草乌、马钱子、斑蝥等,用量多在3g以下。有毒者如山豆根、半夏、天南星、蜈蚣、全蝎等,用量在3~6g。有小毒者如川楝子、蒺藜、重楼、吴茱萸等,用量在3~10g。无毒者如人参、黄芪、白术、茯苓等,用量在10~30g,有的可用至60g。

3.1 无毒药并非可以无限度地大量使用

古代及现代本草著作均认为人参无毒。但大剂量人参可能导致高血压、低血钾、神经过敏、失眠、烦躁、皮疹、瘙痒、儿童性早熟等“人参中毒综合征”^[8]。郑君勇报道一青年男患者,取红参40g煎汁分2次服用之后呕吐,随即抽搐、神昏、大小便失禁、发热,血压140/100mmHg,双侧瞳孔不等大,次日因急性左心衰竭、肺水肿抢救无效死亡^[9]。再如刘玉英报道一患者一日内取80g生晒参煎汤,汤渣尽服后出现头晕、冷汗、双眼复视伴有小便及肛门灼热、腹胀、恶心等^[10]。张秀芬报道滥用人参引起高热2例^[11]。此外,超量服用人参导致面部黑色素沉着并血压增高^[12]、糖尿病病情反复^[13]亦有报道。再如甘草,性味平和,中药处方中多用,以调和诸药。但长期服用或短期大量服用甘草可能出现水肿、高血压、低血钾、四肢无力、头晕头痛等。如国外报道,有4例新西兰妇女每天服用25~200g甘草,连续服用一段时间后,终因甘草慢性中毒而住院。另外,还观察了14例,每天服用甘草100~200g,1~4周后,血钾浓度急剧下降,血浆中的结晶凝乳酶活性明显减弱,其

中4例患有低血钾症^[14]。甘则壅滞,易生痰湿,老年病人及贫血病患者用甘草,最易产生水肿,尤其是贫血病,每日用甘草10g以上,连续四五天即可发生水肿^[15]。

以上药味不仅无毒,且药性平和,尚有诸多不良事件发生。其他偏性明显的药物就更难以避免。例如黄芪性温,临床上大量使用补气升提并不鲜见。但大剂量使用时就有不良事件的发生。如大剂量黄芪致高血压^[16]、剧烈肢痛^[17]、失眠^[18]等。其他如超量使用茯苓导致腹绞痛^[19],过量服用肉桂可致血尿^[20],长期服用西红花导致肝酶升高^[21],误服大剂量栀子煎液致昏迷^[22]等等。文献表明,即便属于药典界定的非有毒类中药,若超量或过长时间应用,其中相当一部分也会发生不良事件。

3.2 超量使用有(小)毒药,亦有不良事件报道

细辛有小毒,自古就有“用量不过钱”之说,特别是单用时,不良事件发生率高。陈坚报告一患者不慎误服细辛约6g,后出现头痛,烦躁不安,面色潮红,并呕吐胃内容物^[23]。林雪报告一患者服含12g山豆根的汤剂后即出现胸闷、心悸、气短、恶心、呕吐,测患者血压为60/40mmHg,继之出现呼吸困难,意识模糊^[24]。王晓民报告用含有15g苦杏仁的中药煎剂灌肠,患者自述心中难受、恶心、呕吐,继而昏倒,出现口唇及四肢发绀、呼吸困难、视物不清等氢氰酸中毒症状^[25]。

3.3 剧毒药物的超量使用较为谨慎

含有马兜铃酸的关木通^[26]、含有乌头碱的川乌、草乌^[27]、含砷的雄黄^[28]、含斑蝥素的斑蝥^[29]、含雷公藤生物碱的雷公藤^[30]等,不良事件屡见不鲜,甚至引起死亡,已引起高度重视。现在关木通、青木香已禁止使用。对于其他剧毒药物,医师多在规定剂量内使用。某些毒性药物临床用量虽然大大超过了《药典》的范围,如川乌等,但多炮制后入药,采用久煎等煎法,其用量与其用法紧密结合,以保证用药安全而有效。

4 中药安全性研究对策及思考

4.1 区别中药排病反应与不良事件

所谓排病反应是药物进入体内,推动正气与病邪斗争,欲将病邪排出体外的过程^[31]。自古即有“若药弗瞑眩,厥疾弗瘳”的说法,以及《伤寒论》中的“汗出愈”、“衄乃解”、“若小便自利者,不能发黄,至七八日,虽暴烦,下利日十余行,必自止,……”,就叙述了分别表现为出汗、鼻衄、泄泻的“排病反应”。火神派代表人物郑钦安亦认为,服药后常有“变动”,

“药与病相攻者”属于正常的药物反应。如“初服辛温,有胸中烦躁者,有昏死一二时者,有鼻血出者,有满口起疤者,有喉干喉痛、目赤者,此是阳药运行,阴邪化去,从上窍而出也……”。

中药不良事件与排病反应容易混淆。不良事件过后,身体衰弱,病情加重;排病反应大多为一过性,反应消失之后病情向愈。对于不良反应与排病反应的鉴别方法,尚需进一步的研究及探讨。

4.2 需要系统开展针对单药及复方的剂量相关安全性研究

单药不良反应临床报道散在,亦有药物毒理学研究,但尚无系统整理分析总结,加之中药成分复杂,因此绝大多数中药在“量—效—毒”关系上尚无明确的界点。应加强“量—效—毒”关系研究,寻找“剂量阈”、“治疗窗”,以及效—毒的最优划界点,作为临床用药的参考。

现阶段对单药研究多,对复方研究少。方与药的不良事件并不遵循简单的加和法则。若单药会引发不良事件,含有该药的复方也可能引起相同的不良事件,但所谓“方之既成,能使药各全其性,亦能使药各失其性”,复方的毒性亦可增强或消失。反之,无毒的药味若经不合理配伍,也可能使复方出现毒副作用。从现代药理看,中药复方与成分单一的化学药相比,具有成分复杂的特点。一个四五味中药组成的复方可能有500种左右化学成分,在煎煮炮制过程中还可能产生新成分^[32],这即是古今不乏超量用药且在临床上获得良好疗效^[33]和安全性的原因之一。结合中药配伍的减毒作用及机理的确证,可以推测以单药的效—毒分界点作为其在复方中的最大使用量是不尽合理的。

4.3 需要建立系统的剂量相关的安全性评价方法学体系

大多数情况下,方药的安全性是基于经验。动物实验是十分必要的手段,但并不能回答所有的问题。动物实验尽管是设计严格、结果精确的方法,但由于毒理学实验动物均为正常动物,“有病病受之,无病人受之”,健康人群和患者对药物的反应性及耐受性必然不尽相同,所以用正常动物研究安全性可能与临床实际有一定差距。并且实验中药物剂量为人常用剂量的数十数百倍,甚至上千倍,如大黄在实验动物出现的肝肾毒性及致癌性、致畸性等并未见临床报道。文献挖掘的方法也有所不足,不良事件的报道率与实际发生率相比较少。尤其是中医中药,一方面由于中药复方的复杂性以及研究文献的

欠缺,临床医师难以明确导致不良事件的是单药还是复方。另一方面,由于人群普遍认为,中药相对于西药毒副作用小,很少有不良事件发生,不良事件易被忽略,导致上报率低下。此外,目前国际上通用的药物流行病学方法^[34]在我国起步较迟,虽已引起了药物学家及药品主管部门的重视,但在中药不良反应尤其是复方中药研究当中的应用较少。

4.4 亟需建立具有中医特色的方药剂量相关安全性监测平台

虽然国家已于2004年颁布《药品不良反应报告和监测管理办法》,但国家统一的药品不良反应/事件报告表为中西医通用,四诊原始资料、病名证候诊断等中医特色数据的缺乏,使日后从中医角度分析不良事件相关性及其方药合理性形成较大障碍。

在总结研究现状和参考现代流行病学研究方法的基础上,我们认为,应在中医中药理论的指导下加强方药剂量相关的安全性研究,建立具有中医特色的方药安全性监测平台(见图1)。该平台包括以下几个部分:①研制基于患者报告的方药不良反应/事件监测量表。量表以国家颁布的药品不良反应/事件报告表为基础,突出中医药特色,强调由患者报告的不良事件。②选取二三味代表性中药进行方药剂量相关的前瞻性临床安全评价,为单味药物临床安全评价提供示范。③收集发表的不良反应/事件文献及报告,构建并不断充实方药剂量相关的安全性数据库。④在医院门诊系统添加方药剂量相关的安全性监测模块,模块应具有超药典剂量中药提示功能,复诊时超量中药不良反应提示等功能。⑤在以上工作的基础上形成方药剂量相关的安全性网络,实现数据库的及时更新和补充,并充分利用数据库,通过分析流行病学中队列研究、病例对照研究以及循证医学等方法分析药物剂量与不良事件的关系,对药物的安全性作出可靠的评价。最终建立有监测、归纳、分析、整理、提示功能的安全性平台。

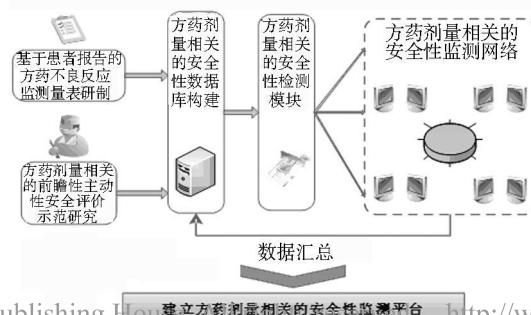


图1 方药安全性监测平台示意图

安全性是临床用药的第一原则,充分认识并强调超剂量用药导致的不良事件,可使广大医务工作者和患者有意识地减少和避免不良事件,做到规避风险并获得最大疗效。应认识到超量用药要建立在准确识证、随证施量原则的基础上,还需医生经验丰富、熟谙药性、胆大心细。而对安全性的研究,必须在中医中药理论的指导下,文献挖掘以及临床观察与试验相结合,使用药物流行病学方法,参考毒理学动物实验,考虑临床病证的复杂性与患者体质的特异性,并将在临床上用之有效、行之安全作为最终目的。

参考文献

- [1]程先宽,韩振蕴,范吉平,等.中药超大剂量应用的历史和现状[J].上海中医药杂志,2001,41(12):69.
- [2]李俊.临床药理学[M].人民卫生出版社,2008:157—158.
- [3]张锡纯.医学衷中参西录(上)[M].北京:人民卫生出版社,2006:8.
- [4]吴佩衡.吴佩衡医案[M].北京:人民军医出版社,2009:37.
- [5]张世平.邓铁涛教授治疗重症肌无力之经验总结[J].广州中医学院学报,1991,8(23):70—74.
- [6]全小林.重剂起沉痾[M].北京:人民卫生出版社,2010:14.
- [7]刘露.中医处方中饮片用量为何超量使用[J].现代医药卫生,2004,20(19):2037.
- [8]叶凤.几种滋补中药的补益作用与不良反应[J].陕西中医,2009,30(4):418.
- [9]郑君勇.服食红参中毒身亡[J].浙江中医杂志,1984,19(9):417.
- [10]刘玉英.超量服用人参致中毒1例[J].河北中西医结合杂志,1996,5(3):41.
- [11]张秀芬.滥用人参引起高热2例[J].新疆中医药,1998,16(3):26.
- [12]吴思信,吴健.人参致面部黑色素沉着并血压增高1例[J].中国中西医结合杂志,1995,15(9):531.
- [13]金惠玉.用人参引起糖尿病反复10例[J].陕西中医,1994,15(8):376.
- [14]李生洪.甘草不良反应的研究[J].时珍国医国药,2007,18(8):2042—2043.
- [15]薛红卫,周超凡.甘草的临床合理使用[J].中医杂志,2011,52(4):346—348.
- [16]王春华,张家驹.大剂量服黄芪致高血压5例分析[J].山东中医杂志,1996,15(8):351—351.
- [17]史学茂.大剂量黄芪引起剧烈肢痛[J].陕西中医,1991,12(4):182—82.
- [18]陈颖异,陈成立.服用黄芪引起失眠2例[J].安徽中医学院学报,1997,16(3):44.
- [19]郭新娥,王树凡.茯苓致腹绞痛1例[J].江苏中医.

1996,17(7):11.

- [20]李德秀.中药不良反应的原因分析[J].时珍国医国药,2004,15(11):803.
- [21]王瑜真,孙守祥.西红花致不良反应2例[J].中国中药杂志,2008,33(18):2146.
- [22]黄锦华.误服大剂量栀子煎液致中毒1例[J].中国中药杂志,1996,21(4):251.
- [23]陈坚,蔡玲英.细辛中毒1例诊治体会[J].黑龙江中医药,2001,14(4):310.
- [24]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.
- [25]王晓民,王志辉,郝云.苦杏仁灌肠中毒1例报告[J].吉林中医药,2001,21(2):53—54.
- [26]刘金渊,曾汉基.大量煎服关木通致急性肾功能衰竭死亡1例[J].中国中药杂志,1994,(11):692.
- [27]王兴国,宋维汉.乌头碱中毒猝死1例分析[J].长春中医药大学学报,2010,26(6):940.
- [28]夏薇,方芳,赵余庆.长期超量应用雄黄及其制剂引起的药源性慢性砷中毒探析[J].亚太传统医药,2009,5(4):144—145.
- [29]袁吉华.过量斑蝥致消化道出血、血尿1例[J].中国中药杂志,1994,19(1):49.
- [30]万同己.雷公藤的不良反应[J].实用临床医学,2005,6(6):149.
- [31]刘沛.附子中毒与排病反应辨析[J].中国医药导报,2010,7(9):64.
- [32]梁鑫森.中药复方的复杂性特征与方法学探讨[J].现代中药研究与实践,2004,18:98.
- [33]许国振,谢守敬.古今中药超大剂量应用集萃[M].北京:中国医药科技出版社,2005:17—18.
- [34]陈炯华,王永炎,谢雁鸣.非随机临床研究方法在上市药物安全性监测中的应用探讨[J].中医杂志,2011,52(3):195—202.

(收稿日期:2011—07—29;修回日期:2011—08—11)

[编辑:李春梅]

关于编纂《中国中医科研成果精粹》征稿通知

为促进我国医药科研成果转化及为医药科研成果持有者扩大社会效益与经济效益,提供宣传载体,我们拟编纂《中国中医科研成果精粹》(国际标准 ISBN 书号)。现面向全国征集如下文稿:1、新的医药科技成果(含中医、针灸临床经验总结、民间单、验、秘方、一技之长与特殊疗法的发掘、整理、介绍);2、开发与推广已有的医药科学技术成果;3、中医药(含针灸)器械、仪器、设备的研制与开发;4、治疗临床各科多发病、疑难病的科研成果。请在来稿中注明详细的联系方式,以便成书后,国内外财团、科研机构、病(患)者通过书中刊载的联系方式,可以快捷地与您取得联系。

截稿日期:2011年11月30日。来稿请寄至:北京市丰台区丰管路18号,北京展旭医学研究院编辑部收,邮编:100166。联系电话:(010)63000285、18611263638。电子邮件:bjb@acsyx.com。相关细则请登陆本院官方网站 www.acsyx.com。