

以糖尿病为例的中药安全性应用的思考

赵林华¹ 焦拥政¹ 赵锡艳¹ 郭 允¹ 韦姗姗² 仝小林^{1*}

(1. 中国中医科学院广安门医院, 北京市西城区广安门内大街北线阁 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)资助项目(2010CB530601)

* 通讯作者: xiaolintong66@sina.com, (010)88001260

[摘要] 中药一直以来被人们认为是毒性低、安全的。然而中药也分有毒与无毒, 如果不掌握药物的特性, 运用不当, 忽视患者个体差异, 均会导致严重的不良事件的产生。以糖尿病及相关疾病的中医药治疗为例, 从个体化诊疗、合理配伍、随证施量, 关注“量—效—毒关系”, 重视药物的炮制、煎煮及服用方法, 及注重安全性监测等角度, 探讨中药用药安全性应用问题。

[关键词] 中药安全性; 不良事件; 糖尿病

随着医药学的不断进步, 安全、有效、合理的用药逐渐成为当今社会关注的热点。中医药是中医学的瑰宝, 中药一直被人们认为是毒性低、安全的。然而中药也分有毒与无毒, 如果不掌握药物的特性, 运用不当, 也会导致严重的不良事件的产生。如日本的小柴胡汤事件, 欧洲的马兜铃酸事件, 新加坡的黄连事件及国内报道的一些不良事件^[1-5]等。导致中药不良事件发生的原因很多, 主要有药物本身毒性和使用不当等。本文仅以糖尿病相关的中医药治疗为例, 从个体化诊疗、合理配伍、随证施量, 关注“量—效—毒关系”、重视药物的炮制、煎煮及服用方法及注重安全性监测等角度, 探讨中药用药的安全性问题, 供同道参考。

1 关于中药毒性认识

很多人以为, 中药药性温和, 因此可以大胆放心

服用, 剂量稍大也没有问题。但是“药者, 毒也”, 就是指药有“三分毒”的道理, 中药也不例外。中国古代医家早已发现中药有毒副作用, 将中药的毒副作用分为“大毒, 有毒, 小毒, 无毒”。中药毒性包含两个方面, 一是有一定毒性的中药。巢元方在《诸病源候论》中称: “凡药云有毒及大毒者, 皆能变乱, 于人为害, 亦能杀人。”二是毒药即中药, 或具有偏性的中药。张景岳云: “毒药者, 总括药饵而言, 凡能治病, 皆可称为毒药。”不管是有毒中药还是常规认为药性温和的中药, 正确使用可“以毒攻毒”, 而错误使用, 会导致不良事件的发生。正如清代医家徐灵胎曰: “虽甘草、人参, 误用致害, 皆毒药之类也”。

《类经》云: “药以治病, 因毒为能, 所谓毒药, 是以气味之有偏也, ……其如故也, 在以人之为病, 病在阴阳偏性耳。”合理利用药物的偏性可以改善患者

[3] 孟澍江. 温病卫气营血若干理论问题的探讨[J]. 中医杂志, 1988, 29(1): 12-14.

[4] 姜良铎. 温病诊治新论[M]. 西安: 陕西科学技术出版社, 1992: 18, 47.

[5] 郭选贤, 张华锴, 闫俊峰. 温病气分证辨证规律初探[J]. 中国中医基础医学杂志, 2010, 16(9): 742-743.

[6] 秦书礼, 张林. 温热论浅释(续二)[J]. 中医药学报, 1982, (3): 39-40.

[7] 刘莉. 肾主外理论及其临床应用[J]. 江西中医药, 2007, 38(12): 15-16.

[8] 赵绍琴. 谈谈我对“在卫汗之可也”的认识[J]. 中医杂志, 1981, (8): 57-59.

[9] 宋乃光. 温病卫分证辨析[J]. 北京中医学院学报, 1990, 13(6): 14.

[10] 张跃荣. 温病卫分证本质探讨[J]. 江西中医药, 1989, (6): 2-5.

[11] 吴敏, 吴勉华. 分子生物学技术与中医病证相关性研究

[J]. 中医杂志, 2002, 43(1): 8-11.

[12] 申维玺. 分子生物学理论技术是架起中西医结合的桥梁[J]. 新中医, 2000, 32(2): 3-4.

[13] 彭胜权. 中医学高级丛书·温病学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2000: 1084.

[14] 杨进, 陆平成, 龚婕宁. 表证动物模型研制的思路与方法[J]. 北京: 中国中医药科技, 1996, 3(1): 35-36.

[15] 陈建萍, 雷载权, 张之文. 温病卫分证相关研究进展[J]. 中国中医基础医学杂志, 1998, 4(5): 58-61.

[16] 刘国强. 温病卫气营血证候动物实验研究[M]. 西安: 陕西人民教育出版社, 1992: 18.

[17] 赵国荣. 论“温邪上受, 首先犯肺”[J]. 中医杂志, 1999, 40(1): 9-11.

[18] 陈家旭. 中医“证”研究的回顾与展望[J]. 北京中医药大学学报, 1998, 21(1): 40-43.

(收稿日期: 2011-06-30; 修回日期: 2011-07-12)

[编辑: 黄 健]

的阴阳失调状况,相反如果乱用滥用,则会有不良事件发生,甚至引起药物中毒。在应用中药复方治疗疾病的过程中决不可忽视其对人体产生的一定毒性以及各种不良事件的产生。近年来报道的中药不良事件的类型主要有过敏反应、过敏性休克、肝损害、肾损害、心血管、消化系统等不良事件等,而导致中药不良事件的主要原因为药物本身有毒性和使用不当。

1.1 药物本身毒性

一些药物本身即具有毒性的,植物类中如半夏、天南星、乌头、巴豆、天仙子等;动物类中如蟾酥、斑蝥、青娘子、红娘子等;矿物类中如砒霜、水银、雄黄、红粉等,这些药物本身有毒,使用不当可使人致命。例如,斑蝥性味辛、热、有大毒,对治疗头痛有明显效果,但须慎用。必须严格掌握剂量,内服中毒量为0.6~1g,致死量约1.5~3g,斑蝥素致死量约0.003g^[6]。有报道患者自行服用自制的三只斑蝥11h后出现腰痛,为持续性胀痛,腹痛为下腹部刺痛,以排尿时为甚,尿频,每次20~30min,3h前患者在上述基础上出现全程血尿,诊为斑蝥中毒^[7]。故对本身具有毒性的中药,临床实践中应谨慎使用。

1.2 药物使用不当

辨证使用不当:中药是依据中医学的理论和临床经验用于防病治病的,使用中药治疗疾病,应因人、因病、因时、因地制宜,既要辨证施治,又要掌握药物的适应证和禁忌证,方能达到治疗疾病的目的。如应用不当,不但会延误治病,还可能造成不可挽回的后果。如表虚自汗、阴虚盗汗者禁用解表发汗药。人参大补元气,补脾益肺,生津止渴,安神增智,主要用于气虚欲脱、脾气不足、肺气亏虚等症。然运用时不管寒热虚实,有病盲目用人参,则会出现毒性反应和过敏反应^[8]。滥用人参引起的副作用,称为人参滥用综合征。主要表现为兴奋效应,如易醒、失眠等中枢神经兴奋和激动症状,少部分患者表现为食欲减退、低血压等,个别患者发生精神错乱、甚至死亡。甘草的过度和不当使用也使不良反应增加^[9]。

误服伪品:中药存在同名异名的现象,出现中药品种混淆,从而导致不良事件的发生。如自1993年比利时报道“中草药肾病”以来,国内医药界对中草药引起肾脏损害已有所重视。实验检测证明,比利时的减肥制剂中的防己是汉防己和有毒的广防己的混合物,广防己中含有马兜铃酸,是引起肾脏中毒的祸首^[10]。

药物使用剂量不当:药物在治疗某种疾病及证

型时,均有一定剂量范围,若剂量过小,血药浓度低产生不了治疗作用;而剂量过大,超出了剂量范围,人体不能承受,则发生毒副反应。如瓜蒂、常山等药超量可导致中毒或死亡。某些药物在治疗过程中超期服用,患者的病情发生变化,剂量却未随之改变,也容易发生不良事件,甚至产生积蓄中毒。

药品煎煮、炮制不当:药品煎煮、炮制不当也会使药物发生不良事件的概率上升。某些药物如附子经炮制后,可降低其毒性,减轻副作用,可助提高药效。在临床使用中可通过先煎、久煎破坏其中的有毒成分乌头碱。

此外,滥用补药,盲目使用偏方、验方,用药时未考虑到患者个体差异,如老年、孕妇、过敏体质及违反了服药期间的饮食禁忌等均可导致药物的不良事件发生。

2 以糖尿病为例的中药安全性应用对策

2.1 注重个体化诊疗

个体化诊疗是基于以人为本、因人制宜的思想,充分注重人的个体差异性,进行个体医疗设计,采取优化的、针对性的治疗干预措施,使之更具有有效性与安全性。这也正是中医的优势所在,在临床实践过程中,根据患者整体情况,进行准确的辨证论治,将药物的特异性用于改变疾病的偏性,则会减少不良事件的发生情况。

个体化医学思想强调的是中医在治疗疾病上辨证施治的个性化。糖尿病患者之间有较大的个体差异,要考虑诸多问题:肥胖型还是消瘦型;糖尿病期还是并发症期;病情在何阶段;郁、热、虚、损、辨证分型如何?在治疗上,不同的患者对药物反应性也是不同的。根据患者不同辨证,应选用不同的方药、不同的剂量进行治疗。运用具有中医特色的个体化治疗是提高中医疗效,保证安全性的重要手段。

2.2 合理配伍,佐制毒性

中医临床辨证论治用药多为复方,往往需要同时使用两种或两种以上的药物配合使用,药物之间会发生某些相互作用,如有的增强或降低原有疗效,有的抑制或消除毒副作用,有的甚至产生或增强毒副作用。故根据患者病情随症加减药物,合理配伍,佐制毒性,对增强中药复方疗效及保障其安全性具有重要意义。如麻黄能加强乌头类药物的毒副作用,应避免两药合用;临床应用雷公藤、天仙藤时,为减轻其毒性,应配伍甘草,同时密切关注肝功能。

在治疗糖尿病时黄连等苦寒药物的剂量较大,为避免苦寒伤胃,常佐以辛温药物,如干姜等,制其

苦寒之性,防止苦寒败胃。我们在实验中发现,单味黄连小鼠灌胃是有一定毒性的,而在中药复方葛根芩连汤里面,未发现毒性,也提示葛根芩连汤中其他药物可能对黄连的毒性有佐制作用。

2.3 随证施量,关注“量—效—毒关系”

组方中药物的剂量与临床效果和安全性密切相关。一般来说,危重疑难疾病及急重症期用量宜大,汤剂荡之;慢症调理用量宜小,丸散缓图。中病即减(止),即根据患者症状的改善情况,辅助参考检验结果的变化。大剂量截断、控制病情后,适时调整用药剂量。李东垣言:“汤者荡也,去大病用之”,“丸者缓也,舒缓而治之”。急、危、重证及糖尿病血糖居高不下等情况,先以汤剂大剂量峻急猛攻,直挫病势,待病势缓解,血糖控制平稳,改小剂量汤剂或丸药以稳定病情。

“随证施量”反映的是医生以追求最佳疗效为目的,视病情而调整用量的规律及策略。临床治疗疾病的过程中,应遵循“以症为靶、以证为基、以病为参”的基础上,按照疾病的不同时段,根据患者的年龄和体质,随证施量,把握剂量在临床应用的时机和范围,同时密切关注重、效、毒之间的平衡,在保证安全性的前提下,随证施量,以达到最佳临床疗效。

2.4 重视药物的炮制、煎煮及服用方法

中药炮制是根据中医药理论,依照辨证施治的需求和药物自身性质,以及调制制剂的不同要求所采取的一项制药技术。中药经适当的炮制可降低或消除药物的毒性和副作用,提高药物的疗效。如果炮制不规范或应炮制而未炮制的药物直接入药,则会引发不良事件。例如附子、乌头、半夏等,经炮制后可降低毒性,否则会发生中毒反应。炮制后乌头中的成分乌头碱水解成乌头原碱,其毒性是乌头碱的1/2000,达到了降低毒性的目的。

正确地煎煮中药,能使药物有效成分溶出以充分发挥疗效,同时还能使药物的毒副作用降低。煎法、火候、煎煮时间等均会影响药物疗效。煎煮不当也会引发不良事件,例如川乌、草乌、附子用至15g必须先煎4h,用至30g必须先煎8h左右,且口尝至不麻。山豆根煎煮时间越长,副作用则越大。旋覆花对咽喉有刺激作用,必须包煎。

张仲景之方虽药味单薄却能力挽沉疴,并流传亘古,除组方精简,配伍严谨外,药量之大是其屡起沉疴的关键。其用药虽大刀阔斧,但对药物煎服方法等极其重视,几乎每首方后都详细注明煎煮方法,服药方式或药后反应,如桂枝汤药后啜热粥等;可见

张仲景早已瞻顾到机体对药物作用可能产生的各种反应,亦是力求将不良事件降至最低。临床中对一些有毒性药物的服用方法可采用少量频饮,小量试服的方法,一可观察药证是否相合,有无剧烈反应;二可通过频频饮服,累积用药剂量,保证血药浓度。例如:大乌头汤与白蜜同服。桂枝汤方后主讲“若一服汗出病差,停后服”、“又不汗,后服小促其间”。

2.5 中药不是无毒的,应加强安全性监测

中药不是无毒的,在使用过程中均应因人而异,辨证施治,注重安全性检测。在诊治过程中,应重视患者的主诉,是否有胃肠道不良反应、过敏反应等。密切关注实验室检测指标,如血、尿、便常规,心电图、肝、肾功能等安全性指标,尤其是一些含有毒成分的中药。

然而对“有毒中药”也不应望而却步,所谓“有故无陨,亦无陨也”。“半夏”虽是妊娠禁药,然而对于妊娠呕吐,在准确辨证的前提下应用,非但不会发生堕胎之弊,反能起到去病即以安胎之效。临床在治疗一些疑难、危重症疾病时,可在熟悉药物特性、准确辨识患者情况,密切观测患者各项指征,谨慎使用“有毒中药”,在保证安全性的前提下提高临床疗效,“以药物之毒,攻疾病之性”。

参考文献

- [1]贾谦,杜艳艳,段黎萍.日本小柴胡汤事件[J].中国药业,2002,11(5):38.
- [2]左晓军.从减肥药中“马兜铃酸事件”看天然药物的不良反应[J].世界科学技术,2005,7(增刊):71-74.
- [3]高晓山,陈馥馨,杨守业,等.黄连致溶血性黄疸毒性及其防治研究综合报告[J].中国中药杂志,2002,27(1):70-71,74.
- [4]杨桂菊.中药不良反应的研究及对策探析[J].中外医疗,2009,(5):1,3.
- [5]朱玲琦,杨铭,杜文民,等.5277例中药不良反应分析[J].中国临床药理学杂志,2010,19(5):313-316.
- [6]唐海华.苗族药理学[M].贵阳:贵州民族出版社,2006:399.
- [7]凯维坤.斑蝥中毒1例报道[J].中国现代医生,2009,47(32):118,143.
- [8]孙淑美,孙淑英.浅谈人参的合理应用[J].中国中医药现代远程教育,2009,7(6):74-75.
- [9]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.
- [10]姜玉芹.中药不良反应的探讨[J].中国当代医学,2007,6(14):100.

(收稿日期:2011-06-20;修回日期:2011-09-10)

编辑:黄健