

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2016.14.021

中药致肝损害简析

谢玉兰¹, 李秀惠¹, 勾春燕¹, 肖小河², 朱云², 付征^{3*}

(1. 首都医科大学附属北京佑安医院, 北京市丰台区右安门外西头条 8 号, 100054; 2. 中国人民解放军第三〇二医院; 3. 中国中医科学院广安门医院)

[摘要] 药物性肝损害是临床常见病, 中草药引起的药物性肝损害近年呈逐年上升趋势。分析中药致肝损害的原因有两方面, 一是中药的不合理使用, 主要是缺少专业中医师的指导而滥用中药; 二是中医师对中药所致肝损害不够重视, 用药剂量过大或缺少对患者的用药监管。结合中药的不合理应用可能导致肝损害而中药又可有效治疗药物性肝损害现状, 建议加强对中医药的正确宣传引导, 让民众了解中药并非安全无毒, 同时增强医师的防范意识, 加强用药监管, 确保患者用药安全。

[关键词] 药物性肝损害; 中草药不良反应; 肝损伤; 用药监管

肝脏作为人体非常重要的代谢器官, 在药物进入体内后参与多项代谢过程, 而药物导致肝损害 (drug-induced liver injury, DILI) 是临床常见病, 每 10 万患者约有 15 例发病^[1], 占到急性肝功能衰竭病因的 18%^[2], 但其病理基础目前尚未明确。近年来随着国家大力推广中医药事业, 中医临床治疗越来越受到重视, 也取得了长足的发展和进步, 但中药的广泛应用使患者在获益的同时, 由其引起的 DILI 也呈逐渐上升趋势, 甚至有报道称 DILI 的首发病因是服用中草药^[3-4]。对于中药所导致的肝损害需辩证对待, 如何既能保证中草药的疗效又能减少肝损害的发生则是我们面临的难题。我们结合临床实践同时查阅相关文献, 对于中药致肝损害有以下几点体会。

1 中药致肝损害发病机制

DILI 发病机制复杂, 往往是多种机制先后或共同作用的结果, 迄今尚未充分阐明, 通常可概括为药物的直接肝毒性和特异质性肝毒性作用两种^[5], 肝穿刺病理表现主要包括肝细胞坏死、汇管区扩大、肝细胞水样变性、汇管区或窦周混合炎细胞浸润、肝细胞脂肪变性、凋亡小体、中性粒细胞及嗜酸性粒细胞浸润、胆汁淤积、胆管增生、可见吞噬色素颗粒的 Kupffer 细胞等^[6]。关于中药的肝损害病理机制, 有学者指出, 细胞色素 p450 酶系的生物活性、免疫功能异常反应、脂质过氧化、

肝细胞内钙稳态失调及细胞凋亡等均参与其中^[7]; 而中药所致药物性肝炎的机制以中毒性肝损伤为主, 中药可引起特异质反应性肝损伤, 分为代谢异常为主、代谢特异质及过敏反应为主的免疫特异质两类^[8]。还有研究显示, 中药所含生物碱代谢物可与人体的 RNA、DNA 和蛋白质发生化学作用, 引起相关肝细胞凋亡, 造成肝损伤^[9], 如紫草、千里光、猪屎豆、菊三七、款冬花、泽兰、佩兰; 所含苷类如皂苷、黄酮苷和蒽醌类成分均为肝毒性物质, 可致肝损伤, 如柴胡、黄药子、金粟兰、广豆根、芫花等; 所含毒性植物蛋白具有细胞原浆毒作用^[10], 可造成肝脏损伤, 严重者可导致患者死亡, 如苍耳子、石榴皮、蓖麻子、望江南子、天花粉等; 某些中药含重金属元素, 具有明显的肝损害作用, 如朱砂、砒霜、雄黄、密陀僧、轻粉、铜绿等。此外, 由于中药组方含多味药物, 成分较复杂, 造成肝细胞损伤的机制难以明确。

2 致肝损害常用中药及基础疾病

统计近 10 年文献报道, 引起 DILI 的中药有上百种, 主要包括雷公藤、土三七、何首乌、黄药子、砒石、款冬花、佩兰、五倍子、石榴皮、木通、苍耳子、麻黄等, 其 DILI 的发生率比较集中, 而中成药造成肝损害的也大多含有此类药物。治疗疾病集中在皮肤病、乳腺疾病、胃病、妇科疾病、骨关节性疾病、心血管疾病等^[11]。早在《神农本草经》中就已根据毒性将药物分为上、中、下三品, 上品久服不伤身; 中品根据用量多少分为大

* 通讯作者: love40601@126.com, 18518081010

毒、小毒；下品毒性较大，中病即止，短期应用尚可，其中上、中品均为养生保健药物，下品才是真正治疗疾病的药物。中医学认为，中药之“毒性”也即是其药性所在，此“毒性”并非现代医学理解的病理毒性，而是指中药的寒热温凉、性味归经之特性，与中医的辨证论治相契合。

3 中药致肝损害原因分析

目前中药造成 DILI 的原因主要包括两个方面：1) 中药的不合理使用，主要指缺少专业中医师的指导而滥用中药。目前部分患者存在错误认识，认为中药天然、无毒副作用，出现临床症状后常自行服药，甚至盲目使用所谓的“偏方验方”，并且比例逐年升高^[12]。中草药引起的损害多与炮制方法、剂型、剂量、配伍和使用方法等有关。此外，中药的产地、种植、采收季节、加工炮制、运输贮存等均可影响其药效和不良反应的发生。中医有完整的辨证论治体系，对中药的使用方法有明确的指导，而中医的“病”和西医的“病”不同，脏腑功能亦不同于脏器功能，中医治疗用药强调辨证，但目前使用中成药的医师有一部分为西医师，对中医的辨证论治不理解，故而加重了中药的不合理使用情况。2) 中医师对于中药导致肝损害不够重视，用药剂量过大或者缺少对患者的用药监管。由于中药品种分类众多，许多药物成分的基础药理毒理研究尚未完善，容易导致不可预知的肝肾损害。因此，在临床使用中药或中成药的过程中应注意加强监测，早期发现问题，避免损害的发生或加重。

4 中医药治疗 DILI 现状

虽然中药的不合理应用可能导致肝损害，但应用中药同样可以治疗 DILI。彭海燕等^[13]总结老中医邹良材的经验方（黑料豆、路路通、楮实子、泽兰），其具有补益肝肾、解毒排毒的作用，对 DILI 有显著防治作用。胡广银^[14]选用柴胡、郁金、香附、川芎、炒白术、茯苓等疏肝健脾，治疗与使用化疗药相关的肝损害，取得较好效果。魏勇等^[15]运用自拟保肝降酶汤治疗 DILI，疗效可靠。邓厚波^[16]运用甘露消毒丹加减治疗肝病附加 DILI，在总疗效与肝功能改善方面均较明显。吕波等^[17]应用桂枝加葛根汤加减治疗由抗生素、安眠药、降脂药等所导致的 DILI，总有效率达 90%。李小沙等^[18]针对药物性肝病患者分别使用加味茵陈四逆汤、肝泰乐口服 3 周，结果显示，加味茵陈四逆汤护肝作用优于肝泰乐。续海卿^[19]在西药疗效不佳的情况下，以口服升麻葛根汤加味治疗药物性肝病

27 例，总有效率达 89%。邱廷山等^[20]观察逍遥散治疗抗人类免疫缺陷病毒（HIV）药物致肝功能损伤，发现逍遥散能明显降低肝酶及胆红素。许杏梅等^[21]应用茵陈蒿汤加减联合西医治疗药物性肝炎，可明显加快患者症状改善、促使肝脏生化指标恢复，且未见发热、皮疹及心、肾等重要脏器损伤等不良反应。付月萧等^[22]应用自拟中药方肝复康治疗 DILI 患者，结果显示患者血清总胆红素水平下降，凝血酶原活动度回升。

现代药理学研究表明，有些中药具有保肝、降酶、退黄等功效，如茵陈、当归、甘草、黄芪等。茵陈中含有多种利胆成分，如茵陈烯、茵陈酮、6-7 二甲氧基香豆素、绿原酸及对羟基苯乙酮等，能够扩张胆管，促进胆汁分泌，加快胆汁的排泄，防止肝坏死，促进肝细胞再生，具有明显的利胆退黄作用；茵陈、栀子合用则具有利胆、保护肝细胞膜、防止肝细胞坏死、促进肝细胞再生，并有降低丙氨酸氨基转移酶的作用^[23-24]。当归含挥发油、胡萝卜苷、单糖、多糖、磷脂、多种氨基酸以及 23 种无机元素等，可以诱导干扰素活性，具有促进特异性和非特异性免疫功能以及保护肝细胞和促进肝功能恢复的作用；对四氯化碳引起的肝损伤，当归可使肝内炎症反应减轻，血清转氨酶活性下降，减少肝组织胶原生成，减轻肝纤维化程度，对部分肝切除大鼠还具有一定促进肝再生、对抗肝糖原减少的作用，当归水提物挥发油还可明显促进大鼠的胆汁分泌，增加胆汁中固体物及胆酸的排泄量^[25]。甘草具有皮质激素样抗炎作用，抗炎成分为甘草甜素和甘草次酸，能恢复肝功能，降低转氨酶的活力，保护肝细胞，促进肝细胞再生，还能调节免疫、消炎、抗过敏^[26]。黄芪能改善肝脏以及消化道血液供应，具有清除自由基、抗氧化及稳定肝细胞膜的作用^[27]。由此可见，合理应用可以有效治疗并提高中药治疗肝功能损伤的可行性。

综上所述，对于中药致 DILI 需辩证对待，对于中药应用的广阔前景和中药致 DILI 这一矛盾来说，需要解决的核心问题是“人”，既包括广大患者，也包括临床医师，故一方面要加强对中医中药的正确宣传引导，让民众了解中药并非安全无毒，不可以随意使用，必须在专业医师指导下应用；另一方面要增强医师的防范意识，加强服药监管，确保患者用药安全。

参考文献

[1] SGRO C, CLINARD F, OUAZIR K, et al. Incidence of

- drug-induced hepatic injuries: a French population-based study [J]. *Hepatology*, 2002, 36(2): 451-455.
- [2] LEE WM. Assessing causality in drug-induced liver injury [J]. *J Hepatol*, 2000, 33(6): 1003-1005.
- [3] 潘雪飞, 杜斌, 范群, 等. 综合分析药物性肝损伤 4076 例 [J]. *东南国防医药*, 2009, 11(6): 505-507.
- [4] 薛萍, 余红亚. 药物性肝炎 112 例病因及临床特点分析 [J]. *人民军医*, 2012, 9(9): 876-877.
- [5] 中华医学会肝病学分会药物性肝病学组. 药物性肝损伤诊治指南 [S/OL]. (2015-10-09) [2015-12-20]. <http://www.tlmzw.com/show/1338.html>.
- [6] 滕光菊, 梁庆升, 孙颖, 等. 165 例中草药导致药物性肝损害临床特征及病理分析 [J]. *中华中医药学刊*, 2014, 32(4): 913-916.
- [7] 李丰衣, 李筠, 肖小河. 中药药物性肝损害的研究现状 [J]. *中华中医药杂志*, 2009, 24(3): 265-269.
- [8] 赵明, 王洪京. 中草药所致药物性肝病及防治原则 [J]. *中国中医药现代远程教育*, 2011, 9(10): 11-12.
- [9] 陈香宇, 黄冠华, 马军, 等. 重视中药引起的肝损伤 [J]. *胃肠病学和肝病学杂志*, 2008, 17(8): 607-610.
- [10] 宋雪英. 探析中药肝毒性之成因及对策 [J]. *浙江中医杂志*, 2010, 45(5): 379.
- [11] 孙永强, 吴欣, 宫嫚, 等. 77 例中药所致药物性肝炎临床分析 [J]. *肝脏*, 2013, 18(12): 827-828.
- [12] 三藤留美. 药物性肝损害的现状与流行病学 [J]. 後藤三枝, 刘荣有, 译. *日本医学介绍*, 2006, 27(6): 242.
- [13] 彭海燕, 章永红, 叶丽红. 豆蔻护肝汤治疗药物性肝损伤 62 例 [J]. *陕西中医*, 2007, 28(1): 3-4.
- [14] 胡广银. 疏肝健脾法治疗化疗致药物性肝病 31 例 [J]. *中国中医药现代远程教育*, 2010, 8(3): 40-41.
- [15] 魏勇, 展一民. 抗结核等药物性肝病的中药治疗 [J]. *中国社区医师*, 2012, 14(26): 200.
- [16] 邓厚波. 甘露消毒丹加减治疗肝病附加药物性肝损伤临床观察 [J]. *吉林中医药*, 2009, 29(3): 219-220.
- [17] 吕波, 刘卫中. 桂枝加葛根汤治疗药物性肝损害 60 例临床观察 [J]. *山东中医杂志*, 2007, 26(4): 239-240.
- [18] 李小沙, 蔡晓静. 加味茵陈四逆汤治疗药物性肝损害 30 例总结 [J]. *湖南中医杂志*, 2008, 24(4): 10-11.
- [19] 续海卿. 升麻葛根汤加味治疗药物性肝病 27 例 [J]. *光明中医*, 2008, 23(5): 226-227.
- [20] 邱廷山, 李学芝. 逍遥散加减结合西医常规疗法治疗抗 HIV 药物致肝功能损伤 50 例 [J]. *中国中医急症*, 2011, 20(3): 454-455.
- [21] 许杏梅, 许娜. 茵陈蒿汤加减联合西药治疗药物性肝炎 56 例疗效观察 [J]. *河北中医*, 2014, 36(6): 845-846.
- [22] 付月萧, 谷灿立, 田中伟. 中西医结合治疗药物性肝损伤临床研究 [J]. *中国中医急症*, 2006, 15(8): 850-851.
- [23] 王伯祥. *中医肝胆病学* [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 1993: 60.
- [24] 叶维法. *肝病治疗学* [M]. 2 版. 天津: 天津科学技术出版社, 1993: 262.
- [25] 张焕, 王一涛, 严灿当, 等. 当归与川芎药理作用研究进展与比较 [J]. *时珍国医国药*, 2008, 19(2): 293-295.
- [26] 覃永生, 黄志明. 复方鸡骨草胶囊对小鼠急性化学性肝损伤的保护作用 [J]. *中国临床康复*, 2006, 23(10): 142-143.
- [27] 李广勋. *中药药理毒理与临床* [M]. 天津: 科技翻译出版公司, 1992: 12.
- (收稿日期: 2016-01-17; 修回日期: 2016-02-03)
- [编辑: 黄 健]