

## 益肾蠲痹丸致不良反应的文献分析<sup>△</sup>

刘清平<sup>1\*</sup>, 孙骏炜<sup>2</sup>, 李楠<sup>2</sup>, 韩玉凤<sup>2</sup>, 林昌松<sup>1#</sup> (1. 广州中医药大学第一附属医院风湿病科, 广州 510405; 2. 广州中医药大学第一临床医学院, 广州 510405)

中图分类号 R296 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)05-0618-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.05.11

**摘要** 目的:对益肾蠲痹丸致不良反应(ADR)进行文献研究,为临床安全用药提供文献依据。方法:以“益肾蠲痹丸”为检索词在中国知网(CNKI)数据库进行全文检索,收集益肾蠲痹丸致ADR的相关文献,归纳并分析其ADR发生情况。结果:共纳入15篇文献,涉及58例患者。患者原发疾病最多为类风湿关节炎(28例,48.28%);ADR累及器官/系统主要为消化系统(77例次,76.24%),主要临床表现有胃脘不适、恶性呕吐、腹泻等;未见严重的ADR发生。引发ADR的剂量主要为8g,tid(47例,92.16%);引发ADR的联合用药情况主要为联合2种药物(33例,56.90%)。58例ADR经处理后均好转,主要处理方法为停药及对症治疗。结论:益肾蠲痹丸虽然可能引发ADR,但基本在停药后症状都能自行消退或经中西医对症治疗好转,是一种较为安全的抗风湿中成药,但在使用中应加强ADR监测。

**关键词** 益肾蠲痹丸;不良反应;文献分析

### Literature Analysis of ADR Induced by Yishen Juanbi Pill

LIU Qingping<sup>1</sup>, SUN Junwei<sup>2</sup>, LI Nan<sup>2</sup>, HAN Yufeng<sup>2</sup>, LIN Changsong<sup>1</sup> (1. Dept. of Rheumatology, the First Affiliated Hospital of Guangzhou University of TCM, Guangzhou 510405, China; 2. The First Clinical Medical College, Guangzhou University of TCM, Guangzhou 510405, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To offer the literature basis for clinical safe drug use by literature research about ADR induced by Yishen juanbi pill. METHODS: Using “Yishen juanbi pill” as searching word, related literatures about ADR induced by Yishen juanbi pill were collected from CNKI, and then the occurrence of ADR was summarized and analyzed. RESULTS: A total of 15 literatures were included, involving 58 patients. Primary disease were mainly rheumatoid arthritis (28 cases, 48.28%); organs/systems involved in ADR were digestive system (77 cases, 76.24%). Main clinical manifestations were epigastric discomfort, pernicious vomiting, diarrhea, etc. No obvious ADR was found. ADR-inducing dose was mainly 8 g, tid (47 cases, 92.16%); ADR-inducing drug combination were two-drug combination (33 cases, 56.90%). Fifty-eight cases of ADR were recovered after treatment, and main treatment was drug withdrawal or symptomatic treatment. CONCLUSIONS: Although Yishen juanbi pill may induce ADR, those ADR can disappear spontaneously after drug withdrawal or the symptoms are recovered after symptomatic treatment. Yishen juanbi pill is a relatively safe Chinese patent medicine of anti-inflammatory, but ADR monitoring should be strengthened during application.

**KEYWORDS** Yishen juanbi pill; ADR; Literature analysis

益肾蠲痹丸是我国独有的抗风湿中药制剂,用于治疗类风湿关节炎、强直性脊柱炎、骨关节炎等多种风湿病,临床应用近三十年,疗效确切。本文对国内有关益肾蠲痹丸不良反应(ADR)的相关文献进行检索,对该药的ADR及处理方法进行分析,为进一步开展益肾蠲痹丸的前瞻性研究和临床合理使用提供参考。

### 1 资料与方法

以“益肾蠲痹丸”为检索词在中国知网(CNKI)数据库进行全文检索,检索时间为建库起至2016年1月31

日,共得到文献67篇;阅读题目及摘要,排除基础研究等文献,共得到文献54篇;进行全文阅读评估,排除与益肾蠲痹丸ADR无关或关键信息不全的文献,以及重复报道的文献后,纳入研究的文献共15篇。其中,病例系列研究(CS)12篇,涉及病例535例;个案报告(CR)3篇,涉及病例5例。共报告ADR病例58例。

### 2 结果

#### 2.1 文献年度分布情况

纳入的15篇文献中,2010—2015年发表的5篇,2005—2009年发表的7篇,2004年以前发表的3篇。

#### 2.2 益肾蠲痹丸的临床应用情况

纳入的15篇文献中,运用益肾蠲痹丸治疗最多的疾病是风湿病,其中治疗类风湿关节炎6篇,强直性脊柱炎4篇,骨关节炎、痛风和颈椎病各1篇,不明原因关节痛2篇,且均为ADR的病例报道。

<sup>△</sup> 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81573930)

\* 副主任医师,副教授,博士。研究方向:风湿病中医药研究。电话:020-36598915。E-mail:Frog424@163.com

# 通信作者:主任医师,教授,硕士。研究方向:中医药治疗风湿病的临床和实验研究。电话:020-36598915。E-mail:linchs999@163.com

益肾蠲痹丸致ADR的58例患者中,原患疾病为类风湿关节炎者最多,共28例,占48.28%;其次为强直性脊柱炎,共16例,占27.59%。发生ADR患者的原患疾病分布见表1。

表1 发生ADR患者的原患疾病分布

Tab 1 Distribution of primary diseases of ADR patients

原患疾病	例数	构成比, %
类风湿关节炎	28	48.28
强直性脊柱炎	16	27.59
骨关节炎	2	3.45
痛风	2	3.45
颈椎病	6	10.34
不明原因关节痛	4	6.90
合计	58	100

### 2.3 ADR累及器官/系统及临床表现

益肾蠲痹丸致ADR累及器官/系统以消化系统为主。ADR累及器官/系统及临床表现见表2(注:表中由于同一ADR可出现多种临床表现,故合计例次>58)。其中1例发生麻疹型药疹同时出现高热<sup>[1]</sup>,1例发生恶心呕吐同时发生头痛<sup>[2]</sup>。纳入病例中未见严重的ADR发生。

表2 ADR累及器官/系统及临床表现

Tab 2 Organs or systems involved in ADR and clinical manifestations

累及器官/系统	例次	构成比, %	临床表现(例次)
消化系统	77	76.24	胃脘不适(25)、恶心呕吐(18)、腹泻(10)、食欲下降(8)、腹痛(6)、反酸(6)、腹胀(2)、消化不良(2)
五官系统	15	14.85	口苦(7)、咽干(5)、口干(3)
皮肤及其附件	6	5.94	皮疹(4)、皮肤瘙痒(2)
其他	3	2.97	急性肝损伤(1)、头痛(1)、高热(1)
合计	101	100	

### 2.4 用药情况

58例ADR均为口服给药,剂量为8~12g,每日3次。引发ADR的剂量分布见表3(除去46例剂量不详)。引发ADR的联合用药情况见表4,其中以联合非甾体抗炎药和改善病情抗风湿药(DMARDs)为主。

表3 引发ADR的剂量分布

Tab 3 Dosage distribution of ADR

剂量	总例数	ADR例数	ADR构成比, %
8g,每日3次	451	47	92.16
10g,每日3次	36	2	3.92
12g,每日3次	2	2	3.92
合计	489	51	100

### 2.5 ADR的处理方法

58例ADR病例经处理后均好转,主要处理方法包括停药及对症治疗。其中肝损伤患者予中西药护肝后肝功能基本恢复正常。麻疹型药疹者予抗感染、中药清热解毒治疗后痊愈。部分皮疹、皮肤瘙痒者用徐长卿30g、地肤子30g、白癣皮30g,煎汤服用后症状消失。口咽干、口苦者,用麦冬15g、沙参15g、玉竹20g,泡茶

饮而缓解。

表4 引发ADR的联合用药情况

Tab 4 Drug combination of ADR cases

联合用药情况	例数	构成比, %
无联合	8	13.79
联合1种	16	27.59
联合2种	33	56.90
联合3种	0	0
联合4种	1	1.72
合计	58	100

## 3 讨论

### 3.1 组方分析

益肾蠲痹丸是国医大师朱良春根据“久痛多瘀、久痛入络、久病多虚、久病及肾”的观点<sup>[3]</sup>,总结多年经验组建的治疗痹证的经验方,是广大风湿病科医师常用的有效中成药之一。该药全方由生地黄、熟地黄、当归、淫羊藿、僵蚕、全蝎、蜈蚣、露蜂房、骨碎补、地龙、乌梢蛇、延胡索、徐长卿、土鳖虫、鹿衔草、寻骨风、老鹳草、鸡血藤、菴草、虎杖等20味药材组成,具温补肾阳、益肾壮督、搜风剔邪、蠲痹通络。方中熟地黄、骨碎补、当归、鹿衔草温肾壮督,补肾培本,配合露蜂房、全蝎、僵蚕、蜈蚣、乌梢蛇等钻透剔邪,散瘀涤痰,使得“浊去凝开、气通血和、经行络畅、伏邪得除”<sup>[4]</sup>,具有标本兼顾、攻补并施之功,起益肾壮督治其本、蠲痹通络治其标之效。

药理学研究表明,益肾蠲痹丸具有抑制炎症渗出、阻止并修复骨质破坏的作用<sup>[5]</sup>。益肾蠲痹丸可抑制胶原诱导性关节炎大鼠的足趾肿胀,与模型相比差异显著,能降低核因子 $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)p65亚基和环氧合酶2(COX-2)的水平<sup>[6]</sup>,以及血浆中白细胞介素6、干扰素 $\gamma$ 和白细胞介素10的含量<sup>[7]</sup>,对滑膜组织中内皮生长因子的表达水平有下调作用,从而抑制滑膜组织中血管翳的形成<sup>[8]</sup>。益肾蠲痹丸可以明显改善类风湿关节炎患者的临床指标及严重骨侵蚀症状,减少抗环磷酸胺(CCP)抗体、抗角蛋白(AKA)抗体、红细胞沉降率和C反应蛋白<sup>[9]</sup>。

益肾蠲痹丸组方特点之一是重用虫类药,全方共含7味虫类药。因顽痹病久入络、邪入经隧骨骱、气血凝滞不宣、痰瘀胶固、经络闭塞,必借虫蚁之类轻灵流通,松动病根,搜剔窜透,以攻通邪结,俾“飞者升,走者降,血无凝著,气可宣通”。而且虫类药含有动物蛋白质,对机体的补养调整有特殊作用。药理研究证明,益肾蠲痹丸含有人体需要的多种氨基酸及微量元素,多种氨基酸直接参与合成体内的各种酶、激素及调节体内代谢平衡;所含微量元素可调节机体因微量元素变化引起的紊乱,其中铁具有活血化瘀、通络止痛的作用,而锌和锰对提高机体免疫力是有利的。

### 3.2 ADR发生原因分析

文献中ADR发生频率较高的是胃肠道不适和皮肤过敏反应。该药的药品说明书中标明,服后偶有皮肤瘙痒过敏反应和口干、便秘、胃肠不适等。

# 奥卡西平致 Stevens-Johnson 综合征和中毒性表皮坏死松解症的特点及基因相关性分析<sup>Δ</sup>

陈晨<sup>1\*</sup>, 江祎<sup>2</sup>, 师少军<sup>1</sup>, 刘易慧<sup>1Δ</sup> (1. 华中科技大学同济医学院附属协和医院药学部, 武汉 430022; 2. 武汉市新洲区人民医院药学部, 武汉 431400)

中图分类号 R971<sup>+</sup>.6; R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)05-0620-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.05.12

**摘要** 目的:探讨奥卡西平致 Stevens-Johnson 综合征(SJS)和中毒性表皮坏死松解症(TEN)的临床特点及其基因多态性。方法:计算机检索中国知网(CNKI)、万方、维普、PubMed、EMBASE、SpringerLink 等数据库,对有关奥卡西平引起严重皮肤不良反应的个案报道文献进行整理和分析。结果:收集文献 12 篇,获取奥卡西平引发 SJS/TEN 的病例报道 13 例。奥卡西平的严重皮肤不良反应发生于男性多于女性,不良反应大多发生在用药后 1~14 d,经过糖皮质激素、抗过敏药物等治疗均能痊愈,没有致死性病例报道。8 例患者进行了基因型检测,其中 6 例患者为 *HLA-B\*1502* 阳性,2 例为 *HLA-B\*1518 / B\*4001* (*HLA-B\*1502* 的变异)。结论:应当严密监测奥卡西平的不良反应,注意患者用药教育与随访,必要时通过检测 *HLA-B\*1502* 基因可指导临床合理使用奥卡西平,优化临床用药方案。

3.2.1 过敏反应 能引起机体过敏的物质很多,最常见的就是异种动植物蛋白进入人体后,与人体蛋白结合后致敏。若同一过敏原再次进入人体即可能引发过敏反应。过敏反应表现为多种类型的药疹,常见的有荨麻疹、血管性水肿、猩红热样或麻疹样疹型、剥脱性皮炎或红皮病型、固定型药疹等<sup>[9]</sup>。益肾蠲痹丸组成中含有多种动物药,异种动物蛋白是引起过敏反应的主要原因。

3.2.2 胃肠道不适 祛风湿中药最常见不良反应就是胃肠道不适,包括食欲下降、恶心、呕吐、胃脘不适、腹痛等,其中益肾蠲痹丸含蜈蚣、全蝎等虫类药对胃肠黏膜有刺激性,可导致本研究中出现的胃肠道不适。

3.2.3 肝损伤 药物性肝损伤是临床常见问题,近年研究发现,中药引起的肝损伤的病例占有所有药物性肝损伤的 32.6%<sup>[11]</sup>。虽然益肾蠲痹丸中的虎杖、蜈蚣、全蝎、延胡索等单味药有引起肝损伤的报道,但本研究中 540 例患者仅 1 例报道了肝损伤,经停药对症治疗后好转,表明益肾蠲痹丸肝毒性较小。

3.2.4 口咽干燥 益肾蠲痹丸功在温肾蠲痹,药性偏温燥,少数患者发生口咽干、口苦与此有关。

### 3.3 预防 ADR 的建议

根据益肾蠲痹丸的 ADR 发生特点,可通过以下措施来预防:(1)根据益肾蠲痹丸的性味和功效,辨证与辨病相结合使用。本药性质温热,如孕妇、体弱或有阴虚阳亢之证者,应谨慎使用;必须使用者,可配伍养阴润燥药。(2)中药的 ADR 具有个体差异,不是所有用药者均会发生,在过敏体质者中则较常见。对过敏体质患者,应慎用或从小剂量开始使用,无 ADR 发生再逐渐增加

剂量。(3)改变服药时间,尽量在餐中或餐后服药,减轻胃肠道反应。

综上所述,使用益肾蠲痹丸虽然有可能发生 ADR,但基本在停药后症状都能自行消退或中西医对症治疗都能好转,使用相对较为安全。本研究的目的旨在提醒临床在使用该药时加强对 ADR 的监测,达到合理、安全、有效使用的目的。

### 参考文献

- [1] 伍国梁,唐叶秋.益肾蠲痹丸致麻疹型药疹[J].药物不良反应杂志,2002,4(5):340.
- [2] 吴忠义.口服益肾蠲痹丸致不良反应 3 例[J].中国药业,2003,12(11):44.
- [3] 朱婉华.祛痹辨治[N].中国中医药报,2016-03-11(004).
- [4] 朱良春.益肾蠲痹丸[J].中国乡村医生杂志,1990(1):20.
- [5] 程兆盛,王坤根,林志南,等.现代中成药[M].南昌:江西科学技术出版社,1997:808.
- [6] 彭程,李运曼.益肾蠲痹丸对大鼠胶原性关节炎继发病变治疗作用的实验研究[J].中国中医药科技,2010,17(5):387-390.
- [7] 赵宏艳,王燕,于峥,等.益肾蠲痹丸对肾虚证及脾虚证 CIA 大鼠免疫因子的调节作用研究[J].中国中医基础医学杂志,2013,19(3):261-263.
- [8] 王晶晶,刘静,裴天仙,等.益肾蠲痹丸对 II 型胶原致关节炎大鼠踝关节组织病理改变的影响及其机制研究[J].中草药,2016,47(17):3064-3069.
- [9] 张波,张继平,周少雄,等.益肾蠲痹丸对类风湿性关节炎患者抗 CCP 抗体及 AKA 抗体的影响[J].广东医学,2009,30(1):137-140.
- [10] 孙定人,张石革.过敏与抗过敏药[J].中国药房,2001,12(5):317-318.
- [11] 李秀玉,李超群.中药相关性肝损害研究:从理论到临床[J].转化医学杂志,2015,4(4):244-249.

(收稿日期:2016-04-20 修回日期:2016-11-13)

(编辑:晏妮)

<sup>Δ</sup> 基金项目:国家科技支撑计划子课题(No.2013BAI06B04)

\* 药师,硕士。研究方向:临床药学。电话:027-85351703。E-mail:cenzi1987@163.com

# 通信作者:主管药师,博士。研究方向:临床药学。电话:027-85351703。E-mail:kafkaliu@163.com