

2015年版《中国药典》(一部)中含毒性饮片成方制剂的归纳与分析^Δ

李春晓^{1*},王盼盼²,李学林^{1,2#},张 辉¹,唐进法¹(1.河南中医药大学第一附属医院药学部,郑州 450000;2.河南中医药大学药学院,郑州 450046)

中图分类号 R288 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)03-0337-07
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.03.12

摘 要 目的:为加强含毒性饮片成方制剂(简称“含毒中成药”)的临床安全用药与监管提供参考。方法:整理2015年版《中国药典》(一部)中收录的含毒中成药,进行归纳分析并提出提高其临床安全用药水平的建议。结果与结论:2015年版《中国药典》(一部)共收录含毒中成药474种,占成方制剂的31.75%。含毒性饮片的口服制剂、外用制剂、肌内注射品种分别为435(其中12个为既可口服又可外用的品种)、38、1个,分别占含毒中成药的91.77%、8.02%、0.21%。含有1、2、3味及3味以上毒性饮片的成方制剂分别有318、93、32、31个,分别占含毒中成药的67.09%、19.62%、6.75%、6.54%。目前,有关含毒中成药的基础研究比较薄弱,说明书信息并不完善,缺乏临床用药指导依据,建议加强含毒中成药的基础研究,开展特殊人群用药研究,提高临床合理使用中成药水平,加强上市后安全性再评价,以保障含毒中成药的临床用药安全。
关键词 2015年版《中国药典》(一部);毒性饮片;中成药;安全用药

汉黄芩苷溶出的影响相对于黄连小,可能是酸性成分之间(即大黄中酸性成分与黄芩中黄酮酸性成分)相互作用弱于酸性、碱性成分之间(即黄芩中黄酮酸性成分和黄连中碱性成分)的相互作用的缘故^[15]。

在星点设计试验中,由于大黄与黄连剂量在变化,大黄、黄连有效成分的溶出也将会受到影响。若要同时考察大黄、黄连有效成分的溶出变化,则需要考虑的影响因素太多,限于篇幅有限,故本研究未展开研究。泻心汤中黄芩泻肺燥湿解毒,黄连泻心清胃、燥湿解毒,大黄泻火通肺泻毒、引火下行。可见,黄芩、黄连与大黄都对泻心汤的泻火解毒这一功效有重要影响。因此,本研究将在后续研究中分别考察三者不同剂量配伍对大黄、黄连有效成分溶出变化的影响。

黄芩-大黄-黄连提取液中黄芩苷和汉黄芩苷的溶出率与配伍比例呈现非线性变化。当黄芩-大黄-黄连提取液中黄芩、大黄、黄连的剂量分别为3、1.76、0.17 g时,黄芩苷、汉黄芩苷总溶出率较经典比例泻心汤增加了47.21%,这可能会提高黄芩-大黄-黄连提取液的临床疗效。但是黄芩-大黄-黄连提取液的药效不仅与其中黄芩苷和汉黄芩苷溶出率有关,还需要对其他的有效成分进行测定及药理试验验证,才能更深入地探究不同剂量配伍对黄芩-大黄-黄连提取液中有效成分的影响,这有待后续试验进一步完善。

参考文献

[1] 范永升.金匱要略[M].北京:中国中医药出版社,2003:291-292.

Δ 基金项目:国家科技重大专项项目(No.2015ZX09501004)

* 副主任药师,硕士。研究方向:中药上市后再评价。电话:0371-66245274。E-mail:lichunxiao@126.com

通信作者:主任药师,博士生导师。研究方向:中药合理应用。电话:0371-66245142。E-mail:lixuelin450000@163.com

[2] 苗婷婷.三黄泻心汤研究进展[J].湖南中医杂志,2016,32(3):190-192.

[3] 李颜,郭澄.三黄泻心汤的现代药理研究进展[J].中国药房,2010,21(11):1048-1051.

[4] 梁晋川,袁丽,谭正怀.泻心汤临床研究进展[J].中国药房,2011,22(31):2965-2968.

[5] 耿慧春,辛颖,艾凤伟,等.三黄泻心汤HPLC指纹图谱研究[J].中草药,2008,39(4):524-529.

[6] 羊波,应茵,陈苓丽,等.黄酮类化合物抗炎作用机制研究进展[J].中国药师,2016,19(7):1369-1373.

[7] 曾祥伟,杨丽燕,陈金龙,等.黄酮类成分抗自由基氧化活性进展[J].中华中医药杂志,2013,28(9):2694-2697.

[8] 杨楠,贾晓斌,张振海,等.黄酮类化合物抗肿瘤活性及机制研究进展[J].中国中药杂志,2015,40(3):373-381.

[9] 游庭活,刘凡,温露,等.黄酮类化合物抑菌作用研究进展[J].中国中药杂志,2013,38(21):3645-3650.

[10] 黄河胜,马传庚,陈志武.黄酮类化合物药理作用研究进展[J].中国中药杂志,2000,25(10):13-16.

[11] 杨立新,刘岱,冯学锋,等.高效液相色谱法测定不同产地黄芩中黄酮化合物的含量[J].中国中药杂志,2002,27(3):9-13.

[12] 麦蓝尹,李怡萱,陈勇,等.基于数理统计方法学的中药复方配伍研究进展[J].中国中药杂志,2014,39(10):1749-1756.

[13] 刘艳杰,项荣武.星点设计-效应面法在药学试验设计中的应用[J].中国现代应用药学杂志,2007,24(6):455-457.

[14] 谢臻.大承气汤方药物质基础及其配伍规律研究[D].广州:广州中医药大学,2009.

[15] 冯有龙,胡浩彬,余伯阳.泻心汤不同配伍情况下黄酮类、蒽醌类和生物碱类成分的含量比较[J].中国天然药物,2007,5(4):281-284.

(收稿日期:2017-08-21 修回日期:2017-10-08)
(编辑:林 静)

Classification and Analysis of Set Prescription Preparations Containing Toxic Decoction Pieces in 2015 Edition of Chinese Pharmacopoeia (Part I)

LI Chunxiao¹, WANG Panpan², LI Xuelin^{1,2}, ZHANG Hui¹, TANG Jinfa¹ (1.Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Henan University of TCM, Zhengzhou 450000, China; 2.College of Pharmacy, Henan University of TCM, Zhengzhou 450046, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To provide reference for strengthening safe use and supervision of set prescription preparations containing toxic decoction pieces [called “Chinese patent medicine (CPM) containing toxicity” for short] in clinic. METHODS: The CPM containing toxicity in 2015 edition of Chinese Pharmacopoeia (part I) were summarized and analyzed to put forward the suggestion on improving safe use of them in clinic. RESULTS & CONCLUSIONS: A total of 474 CPM containing toxicity are included in 2015 edition of Chinese Pharmacopoeia (part I), accounting for 31.75% of set prescription preparations. There are 435 oral preparations (12 preparations both for oral and external use), 38 preparations for external use, one intramuscular injection, accounting for 91.77%, 8.02%, 0.21% of CPM containing toxicity, respectively. There are 318, 93, 32, 31 set prescription preparations containing 1, 2, 3 or more ingredients toxic decoction pieces, accounting for 67.09%, 19.62%, 6.75%, 6.54%, respectively. At present, basic research on CPM containing toxicity is weak; the information of the instructions is not perfect; guidance for clinical drug use is absent. It is suggested to strengthen basic research on CPM containing toxicity, develop drug use study among special population, improve rational use of Chinese patent medicine and strengthen post-marketing safety reevaluation so as to guarantee the safety of CPM containing toxicity use in clinic.

KEYWORDS 2015 edition of Chinese Pharmacopoeia (part I); Toxic decoction pieces; Chinese patent medicine; Safe use

“中药毒性”及“中药毒性分级”为中药饮片特有的一种属性,毒性理论历史悠久,但其涵义在《神农本草经》《新修本草》《证类本草》等著作中不尽相同^[1]。传统“中药毒性”指药物本身、药物的偏性和药物对机体的损害属性,有“无毒”“小毒”“大毒”“有毒”等不同程度的划分,与现代“中药毒性”概念中所谓的引起功能障碍、病理变化及死亡的含义有所不同^[2]。现行2015年版《中国药典》(一部)则将传统中药毒性理论与现代毒理学研究相结合,在药物性味项下标注部分药物的毒性及分级,规定当前医疗水平认识下部分中药饮片的毒性属性^[3]。随着中医药产业的迅猛发展,中成药的品种和剂型有了新的突破,含毒性饮片的成方制剂(以下简称“含毒中成药”)作为成方制剂的特殊类别,其在临床使用的安全性更需要重视。近年来,有关中成药的不良反应/事件逐年增多,临床用药安全问题日益受到重视。在本文中,笔者对2015年版《中国药典》(一部)(以下简称为“药典”)所收录的毒性饮片及其相关成方制剂进行统计梳理,并从含毒中成药的基础研究、上市后再评价及临床用药等方面进行论述和探讨,以提高含毒中成药的临床安全用药水平。

1 药典中毒性饮片及其成方制剂的收载情况

1.1 药典收载毒性饮片的品种及分类

药典将毒性药材与饮片的毒性分为“大毒”“有毒”和“小毒”3级,将毒性分级标注于部分饮片的【性味与归经】项下。部分毒性药材经过炮制后,饮片的毒性分级出现变化,如半夏炮制品生半夏【性味与归经】项下毒性分级为“有毒”,但其他炮制品如姜半夏、清半夏、法半夏均未标注毒性,故将这类炮制品归于无毒性中药饮片。

同时,部分中药饮片用名不规范,如干漆(煨)、干漆制、干漆炭等,故这类将炮制品的毒性分级归类于饮片项下的毒性。另外,本研究仅对药典收载的饮片进行筛选与统计,所归纳总结的毒性药材种类及分级均指药典收载的所有药材经炮制后直接用于中医临床或制剂生产使用的毒性饮片。经统计,药典共收载83种毒性饮片,其中大毒10种、有毒42种、小毒31种,具体见表1。

表1 药典中毒性饮片收载情况

Tab 1 Collection of toxic decoction pieces in Pharmacopoeia

毒性分级	品种
大毒	川乌、马钱子、马钱子粉、天仙子、巴豆、巴豆霜、红粉、闹羊花、草乌、斑蝥
有毒	干漆、土荆皮、山豆根、千金子、千金子霜、制川乌、天南星、制天南星、木鳖子、甘遂、仙茅、白附子、白果、半夏、朱砂、华山参、全蝎、芫花、苍耳子、两头尖、附子、苦楝皮、金钱白花蛇、京大戟、制草乌、牵牛子、轻粉、香加皮、洋金花、常山、商陆、硫黄、雄黄、蓖麻子、蜈蚣、罂粟壳、蕲蛇、蟾酥、三棱针、白屈菜、臭灵丹草、狼毒
小毒	丁公藤、九里香、土鳖虫、川楝子、小蓟、水蛭、艾叶(艾片)、北豆根、地枫皮、红大戟、两面针、吴茱萸、苦木、苦杏仁、草乌叶、南鹤虱、鸦胆子、重楼、急性子、蛇床子、猪牙皂、绵马贯众、绵马贯众炭、蒺藜、鹤虱、大皂角、飞扬草、金铁锁、紫石英、楤木、蔓荆子、翼首草

1.2 药典收载成方制剂概况

药典收载的成方制剂共计1 493个品种。依据表1统计的毒性饮片品种,对药典收载成方制剂的【处方】项下的全部品种进行统计,含毒中成药共计474个,占成方制剂的31.75%。

按照给药途径进行分类,含毒中成药可口服的制剂品种共435个,占全部成方制剂的29.14%,占含毒中成药的91.77%;其中专供口服的品种423个,占成方制剂的28.33%,占含毒中成药的89.24%;既可口服又可外用的品种12个,占成方制剂的0.8%,占含毒中成药的2.53%。外用制剂品种38个,占成方制剂的2.55%,占

含毒中成药的8.02%。肌肉注射品种1个,占成方制剂的0.07%,占含毒中成药的0.21%。含毒中成药含有毒性饮片药味从1味至多味不等,含1味毒性饮片的成方制剂共318个,占含毒中成药的67.09%;含2味毒性饮片的成方制剂共93个,占含毒中成药的19.62%;含3味毒性饮片的成方制剂共32个,占含毒中成药的6.75%;含3味以上毒性饮片的成方制剂共31个,占含毒中成药的6.54%。

1.2.1 口服类含毒中成药的收载及所含毒性饮片药味情况 含1味毒性饮片的口服类含毒中成药共292个,占含毒中成药的61.60%;含2味毒性饮片的含毒中成药共89个,占含毒中成药的18.78%;含3味毒性饮片的含毒中成药共19个,占含毒中成药的4.01%;含3味以上毒性饮片的含毒中成药共23个,占含毒中成药的4.85%。

(1)含1味毒性饮片的口服类含毒中成药:银丹心脑通软胶囊(艾片),加味生化颗粒、天紫红女金胶囊、孕康合剂、孕康颗粒(艾叶),二十七味定坤丸(艾叶炭),胃肠安丸(巴豆霜),除湿白带丸(白果仁),少阳感冒颗粒、小儿豉翘清热颗粒(半夏),青果丸(北豆根),鼻窦炎口服液、鼻炎康片、鼻炎片、鼻渊片、鼻渊舒胶囊、鼻渊舒口服液、鼻渊丸、健脑安神片、利鼻片、芩芷鼻炎糖浆、辛芩颗粒、辛芩片、辛夷鼻炎丸(苍耳子),金嗓开音丸(裨苦杏仁),灵宝护心丹、麝香保心丸、麝香通心滴丸、熊胆救心丸(蟾酥),鼻炎灵片、鼻渊通窍颗粒、通窍鼻炎胶囊、通窍鼻炎颗粒、通窍鼻炎片(炒苍耳子),妇宝颗粒、妇炎康片(炒川楝子),开光复明丸、天麻首乌片(炒蒺藜),表实感冒颗粒、表虚感冒颗粒、儿童清肺丸、桂龙咳喘宁胶囊、桂龙咳喘宁颗粒、蛤蚧定喘胶囊、蛤蚧定喘丸、琥珀还睛丸、金贝痰咳清颗粒、金莲清热颗粒、羚羊清肺颗粒、羚羊清肺丸、麻仁润肠丸、麻仁滋脾丸、清肺消炎丸、润肺止嗽丸、肾炎解热片、通幽润燥丸、外感风寒颗粒、小儿清肺化痰口服液、小儿清肺止咳片(炒苦杏仁),木香槟榔丸、大黄清胃丸、小儿化食口服液、小儿化食丸(炒牵牛子),灵丹草颗粒(臭灵丹草),妇乐颗粒、茴香橘核丸、健胃片、慢肝解郁胶囊、尿塞通片、前列欣胶囊、乳块消胶囊、乳块消片、三子散、乙肝宁颗粒、乙肝养阴活血颗粒、阴虚胃痛颗粒(川楝子),保胎丸、妇康宁片、培坤丸(醋艾炭),参茸保胎丸(醋艾叶),肾康宁胶囊、肾康宁颗粒、肾康宁片、四逆汤、痰饮丸、小儿肺咳颗粒(淡附片),春血安胶囊、固肾定喘丸、天麻祛风补片、温胃舒胶囊、止血复脉合剂(附片),固本统血颗粒、桂附地黄丸、桂附理中丸、济生肾气丸、炆痹颗粒、炆痹片、桂附地黄胶囊(附子),附子理中片、附子理中丸、乌梅丸、益肾灵颗粒、前列舒丸(附子制),化积口服液(鹤虱),天麻丸、正天胶囊、正天丸(黑顺片),华山参片(华山参浸膏片),白癜风胶囊、白蚀丸、保济口服液、保济丸、复明片、明目

地黄丸、明目地黄丸(浓缩丸)、明日上清片、三味蒺藜散、泻肝安神丸、痔疮片(蒺藜),七味楂藤子丸[楂藤子仁(炒)],儿童清热导滞丸(苦楝皮),消炎利胆片(苦木),柴银口服液、儿感退热宁口服液、风寒咳嗽颗粒、风寒咳嗽丸、感冒清热胶囊、感冒清热咀嚼片、感冒清热颗粒、感冒清热口服液、感冒止咳颗粒、感冒止咳糖浆、解肌宁嗽片、橘红胶囊、橘红颗粒、橘红片、橘红痰咳液、橘红丸、咳喘顺丸、鹭鸶咯丸、麻仁丸、清肺化痰丸、清气化痰丸、三拗片、桑姜感冒片、桑菊感冒合剂、桑菊感冒片、桑菊感冒丸、通宣理肺胶囊、通宣理肺颗粒、通宣理肺片、通宣理肺丸、小儿肺热咳喘口服液、小儿感冒宁糖浆、杏苏止咳颗粒、杏苏止咳糖浆、益肺清化膏、止嗽定喘口服液(苦杏仁),小儿咳喘颗粒[苦杏仁(炒)],止咳橘红口服液、止咳橘红丸[苦杏仁(去皮炒)],肠胃适胶囊、妇炎净胶囊、宫炎平滴丸、宫炎平片(两面针),前列通片(两头尖),痹祺胶囊(马钱子粉),宣肺止嗽合剂(蜜罂粟壳),复方青黛丸、抗感颗粒、抗感口服液(绵马贯众),六味木香散(闹羊花),右归丸(炮附子),山楂化滞丸(牵牛子),癫痫康胶囊(全蝎),口咽清丸(阮氏上清丸)、鼻咽灵片、清膈丸、清咽润喉丸(山豆根),妇宁康片、强阳保肾丸、肾宝合剂、肾宝糖浆、乌蛇止痒丸(蛇床子),复方鲜竹沥液、藿香正气滴丸、藿香正气口服液、藿香正气软胶囊、藿香正气水(生半夏),芪参胶囊、芪蛭降糖胶囊、清脑降压胶囊、清脑降压颗粒、清脑降压片、天丹通络胶囊、天丹通络片、豨莶通栓胶囊、豨莶通栓丸(水蛭),溃疡散胶囊(天仙子),参松养心胶囊、跌打丸、骨刺宁胶囊、骨折挫伤胶囊、活血止痛胶囊、活血止痛散、沈阳红药胶囊、养正消积胶囊、止痛紫金丸(土鳖虫),腰痛片、腰痛丸[土鳖虫(酒炒)],颈复康颗粒[土鳖虫(酒炙)],复方黄连素片(吴茱萸),华佗再造丸、左金胶囊、左金丸、四神片、四神丸、戊己丸(吴茱萸制)、金蒲胶囊、狼疮丸(蜈蚣),更年安胶囊、更年安片、更年安丸、骨仙片、调经促孕丸(仙茅),肾炎消肿片(香加皮),十一味能消丸(小叶莲),牛黄解毒胶囊、牛黄解毒片、牛黄解毒软胶囊、牛黄解毒丸、牛黄至宝丸(雄黄),拨云退翳丸(盐蒺藜),泻痢消胶囊(盐吴茱萸),恒古骨伤愈合剂、骨伸筋胶囊(洋金花),十二味翼首散(翼首草),肠胃宁片、复方南山红糖浆、枇杷止咳胶囊、枇杷止咳颗粒、枇杷止咳软胶囊、强力枇杷膏(蜜炼)、消炎止咳片(罂粟壳),消络痛胶囊、消络痛片(芫花条),祛风止痛胶囊、祛风止痛片、祛风止痛丸、三七伤药胶囊、三七伤药颗粒、三七伤药片(制草乌),复方羊角片、参附强心丸(制附子),疏风活络丸、甜梦胶囊、甜梦口服液(甜梦合剂)、马钱子散(制马钱子),国公酒、牛黄化毒片(制天南星),肠康片、加味香连丸、加味左金丸、调经活血胶囊、调经活血片、胃立康片(制吴茱萸),宫血宁胶囊、小儿退热合剂(小儿退热口服液)、小儿退热颗粒(重楼),柏子养心片、补肾益脑片、补

肾益脑丸、二十五味珊瑚丸、二十五味松石丸、瓜霜退热灵胶囊、琥珀抱龙丸、平肝舒络丸、七厘胶囊、仁青常觉、十香返生丸、苏合香丸、天王补心丸、天王补心丸(浓缩丸)、万氏牛黄清心丸、香苏正胃丸、小儿百寿丸、小儿肺热平胶囊、小儿金丹片、益元散、紫雪散(朱砂)、气痛丸、清泻丸(朱砂粉)。

(2)含2味毒性饮片的口服类含毒中成药:艾附暖宫丸(制吴茱萸、艾叶炭),百合静糖浆、宝咳宁颗粒(炒苦杏仁、制天南星),抱龙丸(朱砂、白附子),荜铃胃痛颗粒(吴茱萸、川楝子),槟榔四消丸(大蜜丸)、槟榔四消丸(水丸)[猪牙皂(炒)、炒牵牛子],蚕蛾公补片、小儿清热片、速效牛黄丸(蛇床子、仙茅),纯阳正气丸、牛黄千金散、牛黄清宫丸、红灵散、局方至宝散、安宫牛黄散、安宫牛黄丸、安脑丸、复方牛黄消炎胶囊、牛黄净脑片(雄黄、朱砂),丹桂香颗粒(水蛭、吴茱萸),二母安嗽丸(苦杏仁、罂粟壳),风湿骨痛胶囊、木瓜丸、小活络丸、祛风舒筋丸(制草乌、制川乌),风湿马钱片(马钱子粉、全蝎),附桂骨痛胶囊、附桂骨痛颗粒、附桂骨痛片[制川乌、附子(制)],复方牛黄清胃丸、开胸顺气胶囊、开胸顺气丸(猪牙皂、炒牵牛子),复方牵正膏(全蝎、白附子),复方夏天无片(蕲蛇、制草乌),复方益肝丸(苦杏仁、山豆根),宫瘤清胶囊、宫瘤清片(水蛭、土鳖虫),喉疾灵胶囊(猪牙皂、山豆根),九味肝泰胶囊(蒺藜、蜈蚣),橘红化痰丸(炒苦杏仁、罂粟壳),咳喘宁口服液、克咳片(苦杏仁、罂粟壳),克痢痧胶囊(猪牙皂、雄黄),控涎丸(红大戟、醋甘遂),连花清瘟胶囊、连花清瘟颗粒、连花清瘟片(绵马贯众、炒苦杏仁),六应丸、牛黄消炎片(雄黄、蟾酥),妙灵丸、心脑静片(朱砂、制天南星),脑心通胶囊(水蛭、全蝎),培元通脑胶囊(烫水蛭、全蝎),平消胶囊、平消片(马钱子粉、干漆制),七制香附丸(艾叶、艾叶炭),芪苈强心胶囊(香加皮、黑顺片),仁青芒觉(马钱子、朱砂),乳增宁胶囊(川楝子、艾叶),三九胃泰胶囊、三九胃泰颗粒(两面针、九里香),三七血伤宁胶囊(重楼、制草乌),麝香风湿胶囊(全蝎、制川乌),麝香抗栓胶囊(水蛭(制)、全蝎),伸筋丹胶囊(制马钱子、香加皮),石斛夜光丸(苦杏仁、盐蒺藜),舒肝丸(川楝子、朱砂),舒筋丸、疏风定痛丸(马钱子粉、地枫皮),暑湿感冒颗粒(苦杏仁、生半夏),调经丸(醋艾炭、制吴茱萸),葶贝胶囊(苦杏仁、白果),小儿百部止咳糖浆(苦杏仁、制天南星),小儿清热止咳合剂(小儿清热止咳口服液)(北豆根、炒苦杏仁),小金胶囊、小金片、小金丸(制草乌、木鳖子(去壳去油)),心速宁胶囊(常山、半夏),血栓心脉宁胶囊、血栓心脉宁片(水蛭、蟾酥),洋参保肺丸、止嗽化痰丸(苦杏仁、罂粟壳),一捻金、一捻金胶囊(朱砂、炒牵牛子),益心丸[附片(黑顺片)、蟾酥],玉真散(生天南星、生白附子),治伤胶囊(姜矾制虎掌南星、生关白附)。

(3)含3味毒性饮片的口服类含毒中成药:保赤散

(巴豆霜、朱砂、制天南星),鼻咽清毒颗粒(鼻咽清毒剂)(两面针、重楼、苍耳子),癫痫平片(猪牙皂、蜈蚣、全蝎),妇科通经丸[巴豆(制)、艾叶炭、干漆炭],复方蛤青片(苦杏仁、白果、附片),骨刺丸、骨刺消痛片、追风透骨丸(制天南星、制草乌、制川乌),四方胃片(吴茱萸盐水制、苦杏仁、炒川楝子),活血壮筋丸(土鳖虫、全蝎、制川乌),牛黄抱龙丸(朱砂、雄黄、全蝎),牛黄清心丸(局方)(炒苦杏仁、雄黄、朱砂),清眩治瘫丸(制白附子、全蝎、酒蕲蛇),伤科接骨片(马钱子粉、土鳖虫、朱砂),小儿惊风散(朱砂、雄黄、全蝎),醒脑再造胶囊[猪牙皂、制白附子、全蝎(去钩)],腰痛宁胶囊(马钱子粉、土鳖虫、全蝎),中风回春片、中风回春丸(金钱白花蛇、全蝎、蜈蚣),中华跌打丸(急性子、制川乌、木鳖子)。

(4)含3味以上毒性饮片的口服类含毒中成药:阿魏化痞膏(生川乌、生草乌、雄黄、蓖麻子、木鳖子),大黄廑虫丸[水蛭(制)、炒苦杏仁、干漆(煨)、土鳖虫(炒)],风寒双离拐片(制马钱子、地枫皮、制草乌、制川乌),化癥回生片(醋艾炭、两头尖、制吴茱萸、炒苦杏仁、烫水蛭),抗栓再造丸(烫水蛭、土鳖虫、朱砂、全蝎),牛黄镇惊丸(雄黄、朱砂、制白附子、全蝎),七珍丸(巴豆霜、朱砂、雄黄、全蝎),庆余辟瘟丹(斑蝥、猪牙皂、蜈蚣、巴豆霜、红大戟、甘遂、醋芫花、山豆根、千金子霜、雄黄、制川乌、朱砂),人参再造丸[附子(制)、全蝎、朱砂、酒蕲蛇],如意定喘片(制蟾酥、苦杏仁、白果、洋金花),伸筋活络丸(制马钱子、制草乌、全蝎、制川乌),暑症片(猪牙皂、贯众、朱砂、雄黄),通痹胶囊[制马钱子、制川乌、朱砂、附子(黑顺片)、全蝎、蜈蚣、金钱白花蛇],通痹片(马钱子、全蝎、制川乌、蜈蚣、金钱白花蛇),通心络胶囊(水蛭、土鳖虫、蜈蚣、全蝎),小儿解热丸(蜈蚣、猪牙皂、朱砂、全蝎),小儿至宝丸(雄黄、全蝎、朱砂、制白附子),医痫丸(雄黄、猪牙皂、朱砂、全蝎、蜈蚣、天南星、生白附子),郁金银屑片(马钱子粉、土鳖虫、木鳖子、雄黄),再造丸[附子、朱砂、两头尖(醋制)、全蝎、蕲蛇肉],止痛化癥胶囊、止痛化癥片(川楝子、土鳖虫、全蝎、蜈蚣),周氏回生丸(雄黄、醋红大戟、朱砂、千金子霜)。

1.2.2 既可口服又可外用类含毒中成药的收载及所含毒性饮片药味情况

既可口服又可外用类含毒中成药共12个,占含毒中成药的2.53%。包括:大七厘散[土鳖虫(炒)],九分散(马钱子粉),七厘散(朱砂),五虎散(制天南星),桂林西瓜霜(山豆根),跌打活血散(土鳖虫),避瘟散(朱砂),云香祛风止痛酊(山豆根、大皂角),季德胜蛇药片(蜈蚣、重楼),冯了性风湿跌打药酒(苦杏仁、猪牙皂、丁公藤),梅花点舌丸(朱砂、雄黄、制蟾酥),痧药(朱砂、雄黄、制蟾酥)。

1.2.3 外用类与肌肉注射类含毒中成药的收载及所含毒性饮片药味情况

外用类含毒中成药共38个,占含毒中成药的8.02%。肌肉注射类含毒中成药1个,占含毒中成药的0.07%。

(1)外用类含毒中成药:九一散(红粉),小儿化毒散(雄黄),无烟灸条(醋艾条),生发搽剂(闹羊花),化痔栓(洋金花),伤疔膏、如意金黄散(生天南星),冰黄肤乐软膏(硫黄),冰硼散(朱砂),妇必舒阴道泡腾片(蛇床子),红药贴膏(土鳖虫),骨友灵搽剂(制川乌),复方黄柏液涂剂(蜈蚣),姜黄消痤搽剂(重楼),珠黄吹喉散(雄黄),消肿止痛酊(两面针),通关散(猪牙皂),康复软膏(蛇床子),麝香镇痛膏(生川乌),牙痛一粒丸(雄黄、朱砂),药艾条(生川乌、艾叶),少林风湿跌打膏(生草乌、生川乌、土鳖虫),安阳精制膏(生草乌、生川乌、木鳖子),阳和结凝膏(生草乌、生川乌、生附子),京万红软膏(罂粟壳、木鳖子、土鳖虫),定喘膏(生川乌、制天南星、附子),活血止痛膏(香加皮、生半夏、生天南星),祛伤消肿酊(生草乌、天南星、两面针),癣宁搽剂(南天仙子、洋金花、土荆皮),九圣散(红粉、轻粉、苦杏仁),紫金锭(红大戟、雄黄、朱砂、千金子霜),狗皮膏(生草乌、蛇床子、香加皮、土鳖虫),跌打镇痛膏(马钱子、生草乌、两面针、制川乌),筋痛消酊(木鳖子、制天南星、制草乌、蛇床子),癣湿药水(斑蝥、吴茱萸、土荆皮、大皂角、土鳖虫),天和追风膏(生川乌、红大戟、香加皮、生草乌、蜈蚣),正骨水(草乌、两面针、香加皮、蓖麻子、木鳖子),拔毒膏(红粉、轻粉、蜈蚣、生草乌、蜈蚣)。

(2)肌肉注射类含毒中成药:止喘灵注射液(苦杏仁、洋金花)。

2 对含毒中成药的分析与建议

传统用法下中药的安全性普遍良好。为了满足临床用药需求,近些年中药新剂型有了重大突破,临床应用广泛,但中成药不良反应的报道随着临床使用量的增长也日益增加。2017年4月28日,国家食品药品监督管理总局(以下简称为“药监局”)公布《国家药品不良反应监测年度报告(2016年)》^[1],有关中药监测情况显示:“将不良反应发生率按药品给药途径分布,静脉注射给药占53.2%,其他注射给药占0.6%,口服给药占40.2%,其他给药途径占6.0%”。可见静脉注射给药与口服给药途径下药品不良反应发生率较高,需引起高度重视,若在生产、经营和使用过程中管理不当,势必给患者带来伤害^[6]。而含毒中药饮片及中成药的“毒-效”关系自古以来就备受关注。因此,需通过加强含毒中成药的基础研究和上市后再评价研究等措施,以保障含毒中成药用药安全。笔者就以下几点提出自己的建议。

2.1 加强含毒中成药的基础研究

中成药的不良反应往往与其所含的化学成分直接相关^[6]。含毒中成药中所含的毒性成分往往既是有效成

分,也是毒性的来源,而市场上同一品种不同厂家或不同批次的中成药中所含的成分可能存在较大差异^[7]。因此,有关部门应进一步健全各项法律法规,建立一套“以原材料质量为基础,剂型与工艺为支撑,质量稳定可控为保障,药效与安全性评价为中心,毒性物质基础、毒性机制和‘减毒增效’研究为补充”的含毒中成药质量评价体系,提高含毒中成药的内在质量,补充和完善含毒中成药的安全性基础研究。

2.2 开展特殊人群用药研究

鉴于医学伦理的原因,在中成药上市前的多数临床试验中,儿童、老年人、妊娠期及哺乳期妇女等特殊人群多被排除在外,而含毒中成药的临床试验筛选则更为严格,这也造成了这些特殊人群的疗效、安全性等相关数据的缺乏^[8]。真实世界下,临床中特殊人群普遍存在,且该类人群往往对药物的毒性反应更加敏感,是药品不良反应的高危人群^[9]。药监局公布的2016年《中成药药品不良反应/事件报告》显示^[4],14岁以下儿童患者的报告占8.0%,65岁以上老年患者的报告占24.7%。因此,有必要立足于临床试验,鼓励企业开展中成药上市后Ⅳ期临床特殊人群的安全性评价研究,并对说明书中相关内容项下进行客观、科学和准确的描述^[10]。

2.3 提高临床合理使用中成药水平

中成药在中医以及中西医结合临床治疗中均发挥着重要作用,中成药相比于化学药有着独特的中医药理论体系,为了保障中成药的临床安全用药,笔者认为可从以下几个方面着手:第一,对开具中成药处方的临床医师进行实用临床中药学内容的培训,掌握临床常用中成药的用法,提高对毒性饮片的认识,掌握临床常用含毒中成药中所含毒性饮片的种类和毒性,掌握其常用剂量,如大毒的中药饮片毒性剧烈,治疗量与中毒量相近,容易致患者中毒或死亡^[11],使用含大毒中药饮片的中成药时,切不可因治疗效果不明显而增加剂量,需进一步辨证用药或配伍减毒^[12]。第二,严格控制含毒中成药剂量与疗程,掌握“中病即止”的用药原则^[13],针对仅含1味“小毒”或“有毒”的含毒中成药亦不可随意长期服用,如使用含苍耳子的中成药用药时间过长,可能引起急性肾功能衰竭,用药期间注意定期监测安全性指标,如肝、肾功能和电解质等,及时调整用药。同时,针对慢性病、需长期服药者,当“衰其大半而止”,避免出现因毒性成分蓄积导致中成药毒副作用的发生。第三,处方联合用药应尽量避免“十八反”和“十九畏”配伍禁忌。从现存最早的本草著作《神农本草经》开始,“七情配伍”就成为中药联用的指导性理论并延续至今。“十八反”“十九畏”理论正是在中医药理论框架内,结合实践经验而形成的避毒减毒理论,尽管现阶段对“十八反”“十九畏”存在争议,但在安全性和有效性不明确的情况下,从谨慎用药

的角度来看,应避免传统配伍禁忌的药物联合使用^[14-15]。如治疗风寒湿痹证的天麻丸中含有附子,而解表药藿香正气水中含生半夏,因此风湿病患者同时外感风寒用药时应该注意“十八反”的禁忌。第四,原则上避免含毒中成药重复用药及剂量叠加^[16]。中成药联合用药和重复用药现象在我国临床使用中普遍存在,《中成药临床应用指导原则》中有关中成药联合使用的原则明确指出:“药性峻烈的或含毒性成分的药物应避免重复使用,以减少毒性药物的不良反应发生^[17]”。如朱砂安神丸和天王补心丹均含有朱砂,临床常用于治疗失眠,如将两药联用会增加朱砂的服用量,过量或长期服用后轻者可出现恶心呕吐、头昏倦怠,重者可导致肾功能衰竭^[18]。目前各家医疗机构正在通过中成药处方点评推动医院合理用药,但目前关于中成药重复用药并无明确标准,这也造成了评价标准的多样性,今后各家医疗机构需积累足够经验,正确解读重复用药,形成科学共识,以指导临床合理用药^[19]。第五,与化学药联用时应尽可能了解两种药物之间的相互关系,如有明确禁忌的,应避免同时联用^[20]。如苍耳子的不良反应涉及心肌损害,鼻炎片说明书注意事项中明确指出高血压与心脏病患者慎用,有报道指出鼻炎片与地高辛等药物联用,易出现高血压危象、心律失常以及心衰等毒性反应,故临床应避免两种药物联用^[21-22]。总之,含毒中成药联合用药目前尚无系统的有效性和安全性评价研究,安全用药难以保证。临床需谨慎权衡利弊,辨证论治,严格控制剂量与疗程,并通过合理的配伍进行增效减毒,以提高含毒中成药的用药水平,保障患者用药安全。

2.4 加强上市后安全性再评价研究工作

目前,我国已经上市的中成药上市后安全性再评价还不够充分^[23],中成药上市在接受临床检验的过程中不良反应/事件时有发生,但说明书不良反应项下并未及时更新,多用“尚不明确”表述,这一问题成为制约中药发展的重要瓶颈。为此,需开展中药上市后再评价研究来进一步完善中成药安全性信息。含毒中成药因其疗效显著,在临床应用较为广泛,尤其是在骨伤科和内科中^[24]。建议首先针对临床中疗效肯定的含毒中成药畅销品种,开展多中心、大样本的上市后安全性再评价研究,通过数据分析明确含毒中成药的药用特点、适用人群、剂量疗程、药品联用、不良反应等信息,建立风险管理制度,及时预防和控制风险;其次,依据所建立的科学的上市后安全性再评价研究方法,要求已上市的全部中成药补充、完善上市后安全性再评价研究,并将中医药临床研究与现代循证医学较好地结合^[25]。目前,我国已开展了多品种的中药注射剂上市后安全性再评价研究,如丹红注射液、痰热清注射液、苦碟子注射液等品种^[26-27],然而关于中成药其他剂型,尤其是口服制剂的上市后安

全性再评价研究相对较少。随着中成药不良反应/事件的不断增多,重视并开展中成药尤其是含毒中成药的上市后安全性再评价研究势在必行。

3 结语

笔者通过对药典所收录的含毒中成药进行分类梳理,为临床用药提供警示性参考。在统计分析过程中,由于药典收载成方制剂的处方项下某些含毒中药饮片并未收录其中,如黑紫藜芦、毛两面针、昆明山海棠等,因此未对此类成方制剂进行统计分析;同时,笔者发现中成药处方中饮片名称欠规范问题明显,如半夏(制)、艾叶(醋制)、黑顺片等;此外,有关中药毒性饮片的分级目前也缺乏相关标准。以上问题使得药典缺乏严谨性,建议今后修订药典时应在条例及品种等内容上进行规范,对药典中无基源品种进行补充,成方制剂处方饮片名称均应按照药典正文饮片项下和附录Ⅲ成方制剂中本版药典未收录的药材和饮片名称规范书写;对毒性中药饮片的毒性分级借助血清药理学、毒动学以及基于数量化理论的毒性综合评价等现代研究方法,对毒性饮片的分级本质进行研究分析^[28]。通过推进含毒中成药的基础研究、临床研究和上市后再评价研究等措施的实施,加强医药人员合作指导患者合理用药,针对每个流程做到规范合理,有据可依,促进含毒中成药临床安全用药。

参考文献

- [1] 王进,王旭东,吴承艳,等.本草学毒性理念的源流探考与论述范式的诠释[J].中草药,2017,48(1):197-202.
- [2] 梁琦,谢鸣.中药毒性及其内涵辨析[J].中西医结合学报,2009,7(2):101-104.
- [3] 彭成.中药毒理学[M].北京:中国中医药出版社,2014:6-7.
- [4] 国家食品药品监督管理总局.国家药品不良反应监测年度报告(2016年)[J].中国药物评价,2017,34(3):234-240.
- [5] 李红念,梅全喜.对《中国药典》2010年版毒性中药品种的探讨[J].时珍国医国药,2012,23(2):435-439.
- [6] 蔡旻.浅析中药的不良反应[J].临床合理用药杂志,2013,6(8):89-89.
- [7] 孙建丽.中草药饮片常见质量问题的现状及分析[J].光明中医,2016,31(1):127-129.
- [8] 周霁,连凤梅.中药上市后特殊人群有效性及安全性评价的若干思考[J].中国中药杂志,2011,36(20):2776-2778.
- [9] 陈雅敏.特殊人群的药物警戒[J].药物流行病学杂志,2011,20(6):315-317.
- [10] 廖晓玲,朱慧慧,张瑜,等.药品说明书剂量相关项目调查分析[J].中国药房,2008,19(19):1516-1518.
- [11] 霍铭.分析中药饮片处方的规范性及其用药合理性[J].中国处方药,2017,15(5):42-43.

川贝母对哮喘模型小鼠气道炎症及ERK/MAPK信号通路的影响^Δ

张羽飞^{1*},徐红纳²,黄伟³,任公平⁴,李厚忠^{2#}(1.牡丹江医学院医药研究中心,黑龙江牡丹江 157011;2.牡丹江医学院药学院,黑龙江牡丹江 157011;3.牡丹江医学院教务处,黑龙江牡丹江 157011;4.牡丹江医学院附属红旗医院康复医学科,黑龙江牡丹江 157011)

中图分类号 R285.5 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)03-0343-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.03.13

摘要 目的:考察川贝母对哮喘模型小鼠气道炎症及细胞外信号调节激酶(ERK)/丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路的影响,探讨其治疗哮喘的可能机制。方法:以卵蛋白致敏小鼠建立哮喘模型。将造模成功的40只小鼠随机分为模型组(灌胃0.5%羧甲基纤维素)、阳性对照组(腹腔注射0.5 mg/kg地塞米松)和川贝母低、高剂量组(灌胃9.0、18.0 mg/kg),每组10只;另选10只正常小鼠作为正常组(灌胃0.5%羧甲基纤维素)。每天给药1次,连续28 d。给药结束后,对小鼠支气管肺泡灌洗液(BALF)中总细胞和分类细胞(中性粒细胞、巨噬细胞、淋巴细胞和嗜酸性粒细胞)进行计数;光镜下观察小鼠支气管平滑肌病理组织形态,并进行炎症评分;酶联免疫吸附法测定肺组织中ERK、磷酸化ERK(p-ERK),p38 MAPK、磷酸化p38 MAPK(p-p38 MAPK)活性;Western blot法测定肺组织中ERK、p-ERK、p38 MAPK、p-p38 MAPK蛋白表达;实时荧光定量聚合酶链式反应法测定肺组织中ERK、p38 MAPK mRNA表达。结果:与正常组比较,模型组小鼠BALF中总细胞计数、分类细胞计数、炎症评分和肺组织中p-ERK、p-p38 MAPK活性均显著升高($P<0.01$),肺组织中p-ERK、p-p38 MAPK蛋白表达以及ERK、p38 MAPK mRNA表达均显著增强($P<0.01$);与模型组比较,各给药组小鼠上述指标均显著改善($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。结论:川贝母可改善哮喘模型小鼠气道炎症,其机制可能与抑制ERK/MAPK信号通路的激活有关。

关键词 川贝母;哮喘;气道炎症;细胞外信号调节激酶/丝裂原活化蛋白激酶信号通路;小鼠

- [12] 魏新萍,杨耀芳,金蕾.对含毒性中药材的中成药临床应用安全性与管理重要性的探讨[J].中国临床药理学杂志,2015,31(11):1060-1062.
- [13] 李学林,吴庆光.中药处方点评[M].北京:人民卫生出版社,2017:5.
- [14] 金锐,王宇光,薛春苗,等.中成药处方点评的标准与尺度探索(三):十八反、十九畏配伍禁忌[J].中国医院药学杂志,2015,35(11):969-975.
- [15] 李春晓,张业,李学林.从合理用药角度探析中药“十八反”[J].中华中医药杂志,2012,27(9):2282-2286.
- [16] 金锐,孙路路,鄢丹.中成药重复用药的现状、问题和对策(一)[J].中南药学,2016,14(4):337-341.
- [17] 国家中医药管理局.中成药临床应用指导原则[S].2010-07-02.
- [18] 谢丽.浅谈临床常用中成药联用的配伍禁忌[J].北京中医药,2010,29(2):130-131.
- [19] 金锐,王宇光,薛春苗,等.中成药处方点评的标准与尺度探索(二):重复用药[J].中国医院药学杂志,2015,35(7):565-570.
- [20] 唐志芳,梅全喜.临床常用西药与中药的配伍禁忌[J].中国药师,2016,19(10):1946-1949.
- [21] 胡燕,王景霞,张力,等.苍耳子综合评价与风险控制措施的探讨[J].中国中药杂志,2017,42(21):4079-4085.
- [22] 许凯.中成药与西药联合应用的不良反应研究[J].大家健康(学术版),2016,10(11):29-30.
- [23] 郑文科,刘智,雷翔,等.中成药上市后临床安全性评价研究模式的探索建立[J].中国中药杂志,2015,40(18):3693-3696.
- [24] 时琳,薛颖.含毒性成分中成药的应用探讨[J].中成药,2015,37(7):1626-1629.
- [25] 费菲,刘姗姗.张伯礼:以循证医学的方法学推动中医药研究国际化[J].中国医药科学,2015,5(17):1-3.
- [26] 杨星月,刘佳,何丽云,等.病例注册登记研究的应用进展[J].中国循证医学杂志,2016,16(12):1481-1484.
- [27] LI XL, TANG JF, LI WX, et al. Postmarketing safety surveillance and reevaluation of danhong injection: clinical study of 30888 cases[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2015. DOI: 10.1155/2015/610846.
- [28] 赵军宁,叶祖光.传统中药毒性分级理论的科学内涵与《中国药典》(一部)标注修订建议[J].中国中药杂志,2012,37(15):2193-2198.

Δ 基金项目:黑龙江省自然科学基金资助项目(No.H201490);牡丹江医学院科学技术研究项目(No.ZS201516)

* 讲师,博士研究生。研究方向:呼吸系统疾病机制。电话:0453-6984647。E-mail: yufeizhang@foxmail.com

通信作者:副教授,硕士。研究方向:药理学、毒理学。电话:0453-6984682。E-mail: lihonzhong79@foxmail.com

(收稿日期:2017-09-06 修回日期:2017-11-10)

(编辑:林静)