

# 稳定期慢性阻塞性肺疾病治疗用中成药的潜在用药风险分析<sup>Δ</sup>

郑春霞\*, 郑晓英, 孔令希, 邱峰, 单雪峰<sup>#</sup>(重庆医科大学附属第一医院药学部, 重庆 400016)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2020)07-0841-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2020.07.15

**摘要** 目的:探讨稳定期慢性阻塞性肺疾病(COPD)治疗用中成药的潜在用药风险,为保障临床用药安全提供参考。方法:计算机检索中国期刊全文数据库、中国生物医学文献数据库、万方数据库和维普网等中文数据库,以“稳定期”“慢性阻塞性肺疾病”“COPD”“中成药”等为检索词,检索稳定期COPD治疗用中成药相关的文献,检索时限为各库建库起至2019年9月。收集稳定期COPD治疗用中成药种类及成分,从中药配伍禁忌、中药与化学药的相互作用以及中成药对稳定期COPD常见合并其他慢病的影响等方面,对此类中成药的潜在用药风险进行分析。结果:共纳入11篇文献,涉及29种用于治疗稳定期COPD的中成药,其中2种含附子的中成药与11种含“半蒺贝菝及”的中成药之间存在“十八反”“十九畏”的配伍禁忌;4种中成药因含有麻黄成分,需避免与 $\beta_2$ 受体激动药和茶碱类化学药联用;且口服类抗菌药物与14种含甘草成分的中成药同时服用会降低疗效。此外,合并患有高血压、高血脂或糖尿病的稳定期COPD患者,需慎用含有甘草、附子、麻黄、枳壳、山茱萸、川贝母、人参三七等成分此类中成药。结论:稳定期COPD治疗用中成药存在多因素的潜在用药风险(如联用、配伍风险),建议用药前全面评估患者的既往病史和其他用药情况,从而科学地指导临床合理用药。

**关键词** 稳定期慢性阻塞性肺疾病;中成药;药物联用;配伍禁忌;用药风险

- [7] PAPAIOANNOU D, RAFIA R, RATHBONE J, et al. Rituximab for the first-line treatment of stage III-IV follicular lymphoma (review of technology appraisal No. 110): a systematic review and economic evaluation[J]. *Health Technol Asses*, 2012, 16(37):1-253.iii-iv.
- [8] 孙艳坤, 刘国恩, 李幼平. 化疗与利妥昔单抗联用治疗非霍奇金淋巴瘤的药物经济学系统评价[J]. *中国循证医学杂志*, 2013, 13(6):700-708.
- [9] Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. *Pharmacoeconomic review report: ixekizumab (taltz)*[M]. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, 2017:1-32.
- [10] UDKOFF J, EICHENFIELD LF. Cost-effectiveness analysis of ixekizumab vs etanercept and their manufacturer-recommended dosing regimens in moderate to severe plaque psoriasis[J]. *J Drugs Dermatol*, 2017, 16(10):964-970.
- [11] HENDRIX N, OLLENDORF DA, CHAPMAN RH, et al. Cost-effectiveness of targeted pharmacotherapy for moderate to severe plaque psoriasis[J]. *J Manag Care Spec Ph*, 2018, 24(12):1210-1217.
- [12] JOHANSSON E, NUNEZ M, SVEDBOM A, et al. Cost effectiveness of ixekizumab versus secukinumab in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis in Spain [J]. *Clinico Econ Outcomes Res*, 2018.DOI: 10.2147/CEOR.S167727.
- [13] JOHANSSON EC, HARTZ S, KIRI SH, et al. Cost-effectiveness analysis of sequential biologic therapy with ixekizumab versus secukinumab as first-line treatment of moderate-to-severe psoriasis in the UK[J]. *J Med Econ*, 2018, 21(8):810-820.
- [14] RAMAEKERS BLT, WOLFF RF, POUWELS X, et al. Ixekizumab for treating moderate-to-severe plaque psoriasis: an evidence review group perspective of a NICE single technology appraisal[J]. *Pharmacoeconomics*, 2018, 36(8):917-927.
- [15] Eli Lilly and Company Limited. Ixekizumab for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis [ID: 904]: company submission to national institute of health and care excellence (Version1.0) [EB/OL]. (2016-11) [2019-11-01].<https://www.nice.org.uk/guidance/ta442/documents/committee-papers-3>.
- [16] WOLFF R, JOORE M, POUWELS X, et al. *Ixekizumab for treating moderate to severe chronic plaque psoriasis: a single technology appraisal*[EB/OL]. (2017-10-03) [2019-11-01].<https://www.nice.org.uk/guidance/ta442/documents/committee-papers-3>.

Δ 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81902856)

\* 药师。研究方向:中药临床药学。电话:023-88955540。E-mail:793259725@qq.com

# 通信作者:主管药师,博士。研究方向:临床药学和药物经济学。电话:023-88955540。E-mail:83846674@qq.com

(收稿日期:2019-11-14 修回日期:2020-01-13)

(编辑:邹丽娟)

# Potential Medication Risk Analysis of Chinese Patent Medicine in the Treatment of Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease

ZHENG Chunxia, ZHENG Xiaoying, KONG Lingxi, QIU Feng, SHAN Xuefeng (Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To study the potential risk of Chinese patent medicine for the treatment of stable chronic obstructive pulmonary disease (COPD), and to provide reference for the safety of clinical drug use. METHODS: Retrieved from Chinese journal full-text database, CBM, Wanfang database and VIP, using “stable” “Chronic obstructive pulmonary disease” “COPD” “Chinese patent medicine” as retrieval words, relative literatures about Chinese patent medicine in the treatment of stable COPD were retrieved, and retrieval time limitation was from their establishment to Sept. 2019. The type and components of Chinese patent medicine were collected. The potential risk of Chinese patent medicine was analyzed in terms of the contraindications of traditional Chinese medicines, the interaction between traditional Chinese medicines and chemical medicines, and its effects on stable COPD with other common chronic diseases. RESULTS: Eleven related studies covering 29 kinds of Chinese patent medicines for the treatment of stable COPD were included in this study. There were several incompatibility between two Chinese patent medicines containing *Aconitum carmichaelii* and eleven Chinese patent medicines containing “*Pinellia ternata*, *Trichosanthes kirilowii*, *Bolbostemma paniculatum*, *Ampelopsis japonica*, *Bletilla striata*” as an ancient rule of traditional Chinese medicine incompatibility “Eighteen antagonisms” and “Nineteen mutual” inhibitors. Meanwhile, it should be avoided that four Chinese patent medicines containing ephedra combined with  $\beta_2$  receptor agonists or theophylline. Moreover, oral antibiotics and 14 kinds of Chinese patent medicine containing licorice would reduce the curative effect. In addition, patients with stable COPD who also had hypertension, hyperlipidemia or diabetes should be careful to use Chinese patent medicines containing ingredients such as *Glycyrrhiza uralensis*, *A. carmichaelii*, *Ephedra sinica*, *Citrus aurantium*, *Cornus officinalis*, *Fritillaria cirrhosa*, *Panax ginseng* (*Panax notoginseng*). CONCLUSIONS: There are many potential risks (such as combined use, compatibility) in the use of Chinese patent medicines for stable COPD. It is suggested to comprehensively evaluate the patient’s previous medical history and medication before using Chinese patent medicines, so as to provide scientific guide for clinical rational medication.

**KEYWORDS** Stable chronic obstructive pulmonary disease; Chinese patent medicine; Drug combination; Incompatibility; Medication risk

慢性阻塞性肺疾病(Chronic obstructive pulmonary disease, COPD),简称慢阻肺,是一种以持续气流受限为特征的呼吸系统常见性疾病,气流受限多呈进行性发展,与气道和肺对有毒颗粒或气体的慢性炎症反应增强有关<sup>[1]</sup>。由于COPD急性加重期频发的患者肺功能下降程度明显高于非频发急性加重患者,且急性加重越频发,再次急性加重和病死风险也越高。因此,以减少COPD急性加重发病为目标,对COPD稳定期患者进行干预的治疗方案愈发受到临床重视<sup>[2]</sup>。《慢性阻塞性肺疾病中医诊疗指南(2011版)》<sup>[3]</sup>中指出,采用中医药或中西医联合治疗稳定期COPD具有明显疗效,在改善症状、减少急性加重次数、提高生活质量等方面的疗效均优于单纯西医治疗。但中成药成分复杂,中成药与中成药之间、中成药与化学药之间均可能存在联合用药风险(比如中成药与中成药联用可能出现“十八反”“十九畏”的配伍禁忌),同时中成药对稳定期COPD患者的常见并发症也会产生潜在的用药风险。因此,本研究采用文献检索的方法,拟对稳定期COPD治疗用中成药的种类及成分进行统计,分析其潜在用药风险以及对合并其他常见慢病用药的影响,旨在为指导稳定期COPD治疗临床

合理用药、保障患者用药安全提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 检索稳定期COPD治疗用中成药种类

对中国期刊全文数据库、中国生物医学文献数据库、万方数据库和维普网等中文数据库进行检索,以“稳定期”“慢性阻塞性肺疾病”“COPD”“中成药”为检索词,采用全文检索法,检索时限为各库建库起至2019年9月。纳入标准为稳定期COPD治疗用中成药,排除急性期COPD治疗用中成药以及治疗稳定期COPD的医院自制制剂和中药方剂。

### 1.2 查找稳定期COPD治疗用中成药成分

通过丁香园用药助手、中国医药信息查询平台查找此类中成药说明书,明确其组方成分。对于同一药品多个生产厂家的情况,对所有厂家的中成药说明书进行查找、对比分析。

### 1.3 分析稳定期COPD治疗用中成药的中药药理作用

对所有稳定期COPD治疗用中成药进行“十八反”“十九畏”的配伍禁忌分析。并对其成分进行中药药理分析,整理出可增加稳定期COPD治疗用化学药风险的中成药,分析中成药与化学药之间存在怎样的用药风

险,以及对合并其他慢病的用药是否存在影响。

## 2 结果与分析

### 2.1 检索结果

本研究共检索到693篇文献,根据纳入和排除标准进行筛选后,最终纳入11篇文献,其中指南2篇,分别为《慢性阻塞性肺疾病基层诊疗指南(2018年)》<sup>[1]</sup>、《慢性阻塞性肺疾病中医诊疗指南(2011版)》<sup>[3]</sup>。对所有纳入文献分析汇总后得到用于治疗稳定期COPD的中成药共29种,详见表1。

表1 稳定期COPD治疗用中成药

Tab 1 Chinese patent medicines for stable COPD treatment

| 药品     | 文献  | 药品          | 文献  | 药品      | 文献  | 药品      | 文献   |
|--------|-----|-------------|-----|---------|-----|---------|------|
| 玉屏风颗粒  | [3] | 血府逐瘀口服液(胶囊) | [3] | 小青龙合剂   | [5] | 芪参十一味颗粒 | [9]  |
| 黄芪颗粒   | [3] | 麦味地黄丸       | [3] | 苓桂咳喘宁胶囊 | [4] | 三拗片     | [10] |
| 慢支固本颗粒 | [3] | 百合固金丸       | [3] | 羚翘解毒丸   | [4] | 利肺片     | [11] |
| 金咳息胶囊  | [3] | 左归丸         | [3] | 双黄连合剂   | [4] | 益气健脾口服液 | [12] |
| 固肾定喘丸  | [3] | 蛤蚧定喘丸       | [3] | 六君子丸    | [5] | 麻杏石甘合剂  | [13] |
| 百令胶囊   | [3] | 养阴清肺丸       | [3] | 补肺活血胶囊  | [6] |         |      |
| 右归丸    | [3] | 蛇胆川贝液       | [4] | 润肺止咳丸   | [7] |         |      |
| 固本哮喘胶囊 | [3] | 复方鲜竹沥口服液    | [4] | 金水宝胶囊   | [8] |         |      |

### 2.2 稳定期COPD治疗用中成药间中药成分伍禁忌分析

中药配伍禁忌主要是指某些中药联合应用时会产生剧烈的毒副作用或降低、破坏药效,临床应该避免其配伍应用。“十八反”和“十九畏”是中医药配伍禁忌的核心内容,相当于中药说明书中不良反应、禁忌及注意事项<sup>[14]</sup>。中成药是由多种单味药材复合而成,同样适用于“十八反”“十九畏”理论。本研究对上述29种中成药的成分进行配伍禁忌分析,其中2种含附子的中成药与11种含“半蒺藜及”的中成药之间存在配伍禁忌,具体结果详见表2。

表2 稳定期COPD治疗用中成药配伍禁忌

Tab 2 Incompatibility of Chinese patent medicines for stable COPD treatment

| 含附子的中成药 | 含“半蒺藜及”的中成药 |          |       |     |
|---------|-------------|----------|-------|-----|
|         | 含贝母         | 含半夏      | 含瓜蒌   | 含白及 |
| 固肾定喘丸   | 百合固金丸       | 小青龙合剂    | 润肺止咳丸 | 利肺片 |
| 右归丸     | 养阴清肺丸       | 苓桂咳喘宁胶囊  |       |     |
|         | 蛇胆川贝液       | 复方鲜竹沥口服液 |       |     |
|         | 润肺止咳丸       | 六君子丸     |       |     |
|         | 金咳息胶囊       |          |       |     |

### 2.3 稳定期COPD治疗联用中成药和化学药的风险分析

在治疗稳定期COPD时,临床常联合应用中成药与化学药,但在中成药与化学药联合应用时存在药物相互作用,有可能降低某些药物的疗效,甚至发生药物性损害事件<sup>[15]</sup>。本研究依据《慢性阻塞性肺疾病基层诊疗指南(2018年)》<sup>[1]</sup>中的化学药类型,与29种中成药成分逐一进行中药药理分析,结果发现蛤蚧定喘丸、小青龙合

剂、三拗片、麻杏石甘合剂这4种中成药中含有麻黄成分,因麻黄中含有的麻黄碱化学结构类似肾上腺素,可产生拟肾上腺素作用,因此不应与肾上腺素联用。而 $\beta_2$ 受体激动药如盐酸丙卡特罗片在与肾上腺素及异丙肾上腺素等儿茶酚胺类药物联用时会引起心律失常、心率增加,故应避免与含麻黄成分的中成药联用。此外,麻黄碱与茶碱联用可使茶碱毒性增强,故茶碱类药物如茶碱缓释胶囊也不可含麻黄成分的中成药联用。

同时,由于甘草对抗菌药物具有类似于药用炭的吸附作用,故与口服抗菌药物同时服用会降低后者的疗效<sup>[16]</sup>。因此,含有甘草成分的金咳息胶囊、固本哮喘胶囊、血府逐瘀口服液(胶囊)、百合固金丸、蛤蚧定喘丸、小青龙合剂、苓桂咳喘宁胶囊、羚翘解毒丸、六君子丸、润肺止咳丸、三拗片、利肺片、养阴清肺丸、麻杏石甘合剂等中成药应尽量避免与口服抗菌药物同时服用。稳定期COPD治疗用化学药类型详见表3。

表3 稳定期COPD治疗用化学药类型

Tab 3 Chemical medicine types for stable COPD treatment

| 支气管扩张剂          | 抗炎药物    | 其他药物 |
|-----------------|---------|------|
| $\beta_2$ 受体激动药 | 糖皮质激素   | 祛痰药  |
| 抗胆碱能药           | 磷酸二酯酶-4 | 抗氧化剂 |
| 茶碱              |         |      |
| 联合支气管扩张剂        |         |      |

### 2.4 合并其他常见慢病的稳定期COPD治疗用中成药的用药风险

COPD患者常合并其他慢病,严重影响了COPD患者的生活质量,并发症可使患者急性加重频率增加、生存率降低。在COPD患者群体中,糖尿病患病率在10%~25%之间,高血压患病率在35%~55%之间,高脂血症患病率在36%~52%之间<sup>[17]</sup>。本研究发现,上述29种中成药含有的甘草、附子、麻黄、枳壳、山茱萸、川贝母、人参(三七)等成分对血压、血脂或血糖会产生影响,患有相关并发症的稳定期COPD患者需慎用此类中成药。合并其他常见慢病的稳定期COPD治疗用中成药的用药风险结果详见表4。

## 3 讨论

本研究纳入《慢性阻塞性肺疾病基层诊疗指南(2018年)》<sup>[1]</sup>、《慢性阻塞性肺疾病中医诊疗指南(2011版)》<sup>[3]</sup>和关于稳定期COPD治疗用中成药的相关研究,并对文献中涉及的29种治疗稳定期COPD的中成药之间、中成药与化学药之间以及中成药对COPD常见合并慢病的影响进行了分析。

这29种稳定期COPD治疗用中成药中有部分存在“十八反”“十九畏”的配伍禁忌,这部分中成药联合应用时会产生剧烈的毒副作用或降低、破坏药效,临床应该避免其配伍应用。如表2中含附子的2种中成药与含

表4 合并其他常见慢病的稳定期 COPD 治疗用中成药的用药风险

Tab 4 Risk of Chinese patent medicines for treatment of COPD in stable phase complicated with other common chronic diseases

| 组方药材  | 中药药理  | 含此药材的常用中成药  | 合并其他常见慢病的 COPD 治疗用中成药的用药风险 |
|-------|---|---|----------------------------|
| 甘草    | 甘草具糖皮质激素样作用,能促进糖原增生,使氨基酸蛋白质从骨骼肌中转移到肝,在肝酶的作用下使葡萄糖与糖原增加,降低降糖药物疗效;甘草含甘草次酸,甘草次酸有类肾上腺皮质激素样水钠潴留作用,产生利尿作用,患者长期服用会导致血压升高 <sup>[9]</sup> | 金咳息胶囊、固本咳喘胶囊、血府逐瘀口服液(胶囊)、百合固金丸、蛤蚧定喘丸、小青龙合剂、苓桂咳喘宁胶囊、养阴清肺丸、麻杏石甘合剂 | 糖尿病患者慎用,高血压患者应避免长期使用       |
| 附子    | 附子含乌头碱类生物碱,可以直接作用于心脏,增加心肌收缩力和心率,从而升高血压  | 固肾定喘丸、右归丸   | 高血压患者慎用                    |
| 枳壳    | 枳壳有效成分是对羟福林和N-甲基酪胺,能兴奋 $\alpha$ 受体,从而升高血压   | 血府逐瘀口服液(胶囊)   | 高血压患者慎用                    |
| 麻黄    | 麻黄含有麻黄碱、伪麻黄碱等生物碱成分,麻黄碱能够增强心肌收缩力,升高血压  | 蛤蚧定喘丸、小青龙合剂、三拗片、麻杏石甘合剂  | 高血压患者慎用                    |
| 山茱萸   | 山茱萸能使血压升高 <sup>[9]</sup>  | 左归丸、右归丸   | 高血压患者慎用                    |
| 川贝母   | 川贝母能升高血糖  | 金咳息胶囊、百合固金丸、养阴清肺丸   | 糖尿病患者慎用                    |
| 人参与三七 | 人参、三七皂苷在酸性过强的条件下可分解成昔元和糖,导致疗效降低 <sup>[9]</sup>  | 金咳息胶囊、芪参十一味颗粒   | 不宜与烟酰胺类降脂药联用               |

“半萎贝菝及”的11种中成药之间均存在配伍禁忌,应避免联用。此外,治疗稳定期 COPD 的中成药与化学药之间亦存在联合用药的风险。蛤蚧定喘丸、小青龙合剂、三拗片、麻杏石甘合剂这4种中成药因含有麻黄成分,不能与稳定期 COPD 患者常用的化学药如拟肾上腺类药物、抗胆碱能药物、茶碱类药物联用。含甘草的14种中成药具有类似于药用炭的吸附作用,应尽量避免与口服抗菌药物同时服用。同时这29种中成药的部分有效成分对血压、血脂、血糖也有一定的影响,蛤蚧定喘丸、小青龙合剂在说明书的注意事项中表明高血压、心脏病患者慎用。麻杏石甘合剂对高血压患者属于忌服。本研究亦存在可进一步研究之处,如治疗稳定期 COPD 的中成药与高血压、高血脂、糖尿病的治疗药物联用是否存在用药风险,特别是这些中成药之间是否存在“十八反”“十九畏”的配伍禁忌有待深入研究。

综上,稳定期 COPD 治疗用的常见中成药存在多因素的潜在用药风险,建议用药前全面评估患者的既往病史和其他用药情况,从而科学地指导临床合理用药。

### 参考文献

[1] 中华医学会,中华医学会杂志社,中华医学会全科医学分会,等.慢性阻塞性肺疾病基层诊疗指南:2018年[J].中华全科医师杂志,2018,17(11):856-870.  
[2] ZHAO CL. Respiratory virus infections and inflammatory cytokines in hospitalized patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease[J]. *China Medi-*

*cal Abstracts (Internal Medicine)*, 2019, 36(1):41-42.  
[3] 中华中医药学会内科分会肺系病专业委员会.慢性阻塞性肺疾病中医诊疗指南:2011版[J].中医杂志,2012,53(1):80-84.  
[4] 朱建明,刘吉国,贡联兵,等.慢性阻塞性肺疾病中成药的合理应用[J].人民军医,2018,61(6):559-561.  
[5] 张晓谊,程德云.六君子丸对 COPD 稳定期患者 BODE 指数的影响[J].云南中医中药杂志,2008,29(8):8-10.  
[6] 夏文娟,梅晓冬,王学中.补肺活血胶囊联合阿奇霉素片治疗 COPD 稳定期患者的临床观察[J].中国药房,2019,30(10):112-115.  
[7] 耿立梅,陈志强,王亚利,等.润肺止咳丸对慢性阻塞性肺疾病大鼠细胞凋亡的改善作用及其机制研究[J].药物评价研究,2017,40(4):487-491.  
[8] 黄茂,黄鸿,刘先玲.金水宝胶囊联合西药对老年 COPD 稳定期患者外周血 Treg 表达的影响[J].陕西中医,2016,37(7):836-837.  
[9] 李家春.参芪十一味颗粒联合布地奈德福莫特罗治疗 COPD 稳定期疗效分析[J].实用中西医结合临床,2016,16(2):38-40.  
[10] 张伟,田梅,张才擎,等.三拗片治疗稳定期慢性阻塞性肺疾病的临床疗效研究[J].中国全科医学,2016,19(10):1204-1206.  
[11] 辛大永.利肺片治疗慢性阻塞性肺疾病稳定期的临床观察[J].中华中医药杂志,2015,30(8):3043-3044.  
[12] 戴红卫.益气健脾口服液联合痰热清雾化吸入治疗慢性阻塞性肺疾病稳定期患者临床研究[J].世界临床药物,2019,40(1):62-66.  
[13] 佟雷,刘金丽,刘刚,等.麻杏石甘合剂对 COPD 模型大鼠肺部形态功能及炎症因子水平的影响[J].中国现代医生,2019,57(1):33-36.  
[14] 周桥,付书璠,孙宇洁,等.浅析中药配伍“十八反”“十九畏”现代药理学及临床运用进展[J].世界最新医学信息文摘,2019(66):258-259.  
[15] 杨丽霞.浅谈中西药配伍禁忌[J].医学理论与实践,2019,32(2):188-189.  
[16] 潘月异.含甘草、丹参、大黄的中药与西药配伍处方分析[J].中国民族民间医药,2018,27(11):128-130.  
[17] MIRANDA S, JEREMY W. Epidemiology and clinical impact of major comorbidities in patients with COPD[J]. *Int J Chro Obstr Pulmon Dis*, 2014.DOI: 10.2147/COPD.S49621.  
[18] 王访,苏耀海.甘草的药理作用及临床应用[J].时珍国医国药,2002,13(5):303-304.  
[19] 刘轶华,朱红丽.山茱萸的现代药理研究及应用[J].中国医药指南,2012,10(31):601-602.  
[20] 商志儒.防治冠心病的常用中成药与西药合用配伍禁忌[J].时珍国医国药,2011,22(2):520-521.

(收稿日期:2019-11-17 修回日期:2020-01-14)

(编辑:刘明伟)