

防患于未然——谈对药物不良反应的认识与防治

李晓玫 王海燕

随着医药科学的不断进步,各类药物日益成为广大医务工作者为患者解除病痛的有力武器。然而,随之而来的药物不良反应(Adverse Drug Reaction, ADR)以及由其导致的药源性疾病(Drug-Induced Disease, DID)也已成为人们不得不面对的劲敌。据卫生部药品不良反应监察中心 1999 年报告,我国每年约有 19.2 万人死于 ADR 和 DID,死亡人数已达到主要传染病死亡人数的 10 倍以上。这些数据提示 ADR、DID 在我国已成为新世纪中疾病谱变化的一个重要现象,应引起临床医药工作者的高度重视。

各种西药引起的不良反应多易为人们所知晓。这主要是由于西药的化学成分明确、临床前研究深入、临床研究程序严格,其可能出现的主要 ADR 通常均在药物使用说明中被列出,医务人员大多具有相关知识。因此,近年来许多西药的不良反应(如氨基甙类抗生素引起的急性肾衰竭和神经性耳聋、非甾体抗炎药引起的消化道出血等)均已较以往大大减少。目前,西药的 ADR 多见于药物滥用、不合理配伍或由于对某些新药的相关知识缺乏了解、不合理应用而且未严格监测等情况。应该指出,在这些方面,只要注意随时获取新药知识、提高合理用药的意识、加强对 ADR 监控的警惕性,医务工作者就能够掌握主动权并减少 ADR 的发生。

然而,在中药 ADR 的监控方面目前我们还处于相对滞后的状况。尽管对于中药的 ADR 古今文献多有记载,但遗憾的是关于中药的临床药理学、毒理学以及药物代谢动力学研究起步较晚,研究还不够深入,因此,人们对许多中药的毒副作用认识还十分不足。长期以来,中药因其用药个体化和疗效持久性而被广泛应用,其安全性很少受到质疑,许多患者存在着“中药药性平和,无毒副作用,久用无害”等错误观念,许多医生对中药的药性缺乏基本了解,也存在着盲目用药的现象。实际上,中药不良反应并非少见。据中国药学会对国内 1 551 例 ADR 病例的分析,中药不良反应所占的比例达 3.8%,仅次于抗微生物药物而位居第二。由于临床医师认识不足、病人未就诊、ADR 病例未能总结报告以及统计方法等方面存在的问题,实际上中药相关 ADR 的发生率可能会更高。根据对国内各类

医药学期刊文献的不完全统计,90 年代国内所报告的中药 ADR 病例数近 5 000 例,已较 50 年代以前上升了近 200 倍。所报告的中药 ADR 类型涉及到全身各个系统,临床表现多种多样,其中许多中药 ADR 常同时累及多个脏器。导致 ADR 的中药可有数百个品种,涉及单味药、复方药、中成药和注射剂等多种剂型,少数甚至可致患者死亡。在这方面,含马兜铃酸成分中草药所导致的严重肾损害即是中药 ADR 的典型例证。1993 年比利时学者首先报告因服用含有广防己的减肥胶囊引起快速进展性肾间质纤维化后,先后有德国、西班牙、英国、美国、日本、我国台湾地区以及国内多家学者报告因服用含马兜铃酸成分的中草药或中成药可导致急性或慢性肾小管间质肾病乃至肾衰竭,从而使中药 ADR 问题引起了世界范围内的高度重视。近年来,国内外学者研究发现,涉及肾小管间质肾病的含马兜铃酸成分中药有十余种,包括草药关木通、广防己、青木香、马兜铃、天仙藤、寻骨风等以及含有该成分的中成药如龙胆泻肝丸、耳聋丸、冠心苏合丸、排石颗粒、复方珍珠暗疮片等。研究证实,无论起病急缓如何,此类病人可迅速或逐渐出现不同程度的肾小管功能不全、进展性肾间质纤维化,其中部分病人在短期内进展至尿毒症并需要透析或肾移植,部分病人还可伴发泌尿系统移行上皮肿瘤。仅据我院资料,近 3 年来已收治近 80 名含马兜铃酸成分中药相关肾小管间质肾病的患者,目前已有 9 名进入透析治疗。由此可见,虽然与化学药物的不良反应相比中药 ADR 的发生率较低,但问题的严重性绝不可低估。

中药 ADR 的发生原因十分复杂。一方面有药物本身的问题,同一品种中草药可包括几种不同植物,因种属不同其毒性成分不同。例如,木通可源自关木通、川木通和白木通,仅关木通含有马兜铃酸,若不同种属植物作为药源而误用即可致 ADR 发生。近年来,部分不规范复方制剂在中药中又混入其他化学药物,也是 ADR 发生的原因之一。另一方面,中药 ADR 的发生常常与用药方法不当有关,包括药证不符或误服误用、配伍或炮制不当、用药途径不当、用药剂量过大或时间过长等。例如:一时震动国际肾脏病界的“中草药肾病”实际上是因比利时某些减肥中心将化学减肥药物中加入中药防己、厚朴,而又误将广防己取代了利尿消肿作用较强的汉防己,药物未经规范炮制只是粉碎后

即装入胶囊中直接口服,在多个环节上都存在着用药不规范的问题。我们已在国际学术会议上列举了他们的系列错误,并要求取消了“中草药肾病”这一不科学的名称。又如,我们的研究曾经发现,含马兜铃酸成分中药所致肾损害患者服药方法绝大多数与药典要求不符,或为剂量过大,或为用药时间过长,而按药典记载常规服用者极少发病。此外,人们已经注意到,中药 ADR 的发生在人群中存在着差异,可能与环境、药物以及患者体质(如年龄、性别、原有基础疾病以及药物代谢的遗传异质性)等多方面因素有关。因此,进一步加强对我国中草药市场的质量监控和对医务人员应用中药方法的规范化管理,是减少中药 ADR 的关键环节之一。

由于对各类中药 ADR 的临床病理特点目前尚缺乏基于动态观察的全面认识,因此,临床医师要特别注意分析可疑病例的临床特点,注意鉴别其与相似疾病、与其他药物导致相似病变的异同点,力争发现特定中草药所致 ADR 的特殊性或标志性变化,切忌误诊或漏诊。例如,我们曾经发现少数医师单纯根据患者有龙胆泻肝丸服用史就将其诊断为关木通相关的药物性肾小管间质肾病,但经仔细询问病史和进一步检查发现实际为免疫性肾脏疾病或镇痛剂肾病。另有部分病人因未被问及用药史又被长期归为病因不明而仍在继续服用致病药物。因此,在确诊为中药 ADR 之前,详尽

地询问用药史和鉴别诊断是绝对不可少的,否则可能会将中药的 ADR 过于泛化,反而贻误了其他可治的病因。

对于化学药物、植物药物、生物制剂的 ADR,我们的对策是一致的,既要充分重视,又不要因噎废食。应进一步加强对各类中药的药理学、毒理学以及药物代谢动力学研究,尽快阐明有关致病药物确切的毒性成分及其致病机制。值得指出的是,中草药往往含有多种化学成分,入药后不仅原有毒性成分起作用,而且部分成分在炮制过程中相互作用、在体内又可能形成新的成分,因此,某一特定中药所致的 ADR 可能并非单一毒性成分所致,还可能与其他非毒性成分相关。例如,尽管发现含马兜铃酸中药中的毒性成分与马兜铃酸 I 有关,但至今尚无直接证据证实马兜铃酸是患者体内唯一的毒性成分,有少数国外学者还曾报告可能有其他致病成分存在。因此,目前尚难以肯定此类 ADR 冠名以“马兜铃酸肾病”是确切的,而应称之为“含马兜铃酸中药相关的肾脏损害”为妥,其致病药物成分及确切机理还需要深入研究。进一步加强中西医结合的临床与药理研究,掌握科学、规范应用中药的原则和方法,才能使我们防患于未然,并对中药的安全性和有效性做出正确评价。中西医药界同道应为此而共同努力。

(收稿 2003-01-20)

《中国中西医结合杂志》第六届编委会名单

名誉总编 季钟朴

总编辑 陈可冀

副总编辑 沈自尹 肖培根 陈维养(常务)

顾问 吴咸中 辛育龄 关幼波 邓铁涛 尚天裕 王永炎 侯 灿

编辑委员	马必生	王一涛	王书臣	王今达	王宁生	王 阶	王学美	王 佩	王宝恩
	王硕仁	王雪苔	尹光耀	史大卓	史载祥	刘干中	刘建勋	刘耕陶	刘猷枋
	危北海	匡调元	朱 兵	吕爱平	吕维柏	齐清会	孙 燕	李 恩	李乃卿
	李大金	李玉光	李连达	李廷谦	李国贤	李国栋	李鸣真	李顺成	李恩宽
	杨任民	杨秀伟	时毓民	陈士奎	陈小野	陈冬燕	陈香美	吴伟康	陆付耳
	张大钊	张之南	张永祥	张伯礼	张国玺	张亭栋	张荣华	张家庆	张梓荆
	林求诚	林志彬	林瑞超	郁仁存	周文泉	周 俊	周霭祥	金益强	赵伟康
	唐由之	顾振纶	郭赛珊	徐治鸿	梁晓春	黄晓愚	曹小定	葛秦生	谢宗万
	谢竹藩	董福慧	曾晓春	雷 燕	蔡定芳	裴正学	黎磊石	廖家桢	廖福龙
	戴瑞鸿								