

《中国药典》藏药成方制剂的不良反应文献分析^{*}

董燕飞, 王聿成, 王 璞[△]

(北京中医药大学中药学院, 北京 100102)

〔摘 要〕目的: 通过调查整理 2010 版《中华人民共和国药典》藏药成方制剂的不良反应文献报道现状, 为藏药成方制剂临床安全使用提供参考。方法: 检索中国期刊全文数据库及维普中文科技期刊文献数据库, 收集 1980 年至 2010 年, 《中华人民共和国药典》(2010 版) 收录的 20 种藏成方制剂的不良反应临床相关文献, 对资料进行整理和分析。结果: 收集到 20 种藏成方制剂的不良反应相关文献 51 篇。结论: 藏成方制剂可能引起消化系统、循环系统、神经系统的不良反应, 偶见过敏反应, 有时可能引起严重的不良反应, 建议临床使用过程中引起重视。

〔关键词〕中国药典; 藏药成药; 不良反应; 独一味; 六味安消散

中图分类号: R29 文献标志码: A 文章编号: 1000—2723(2012)04—0014—04

藏医药学有着悠久的历史, 是我国传统医药的重要组成部分, 具有独特的理论体系和丰富的实践内容。近年来, 随着藏药临床应用的越来越多, 藏药不良反应的报道也见增多, 且有夸大或忽视藏药不良反应的现象。为了正确认识藏成药不良反应, 为临床安全使用提供参考, 对 2010 版《中华人民共和国药典》^[1] 一部中收录的 20 种藏成方制剂的不良反应相关文献进行了整理与分析。

1 资料来源与方法

采用回顾性分析的方法。检索项为主题词。分别以“二十五味松石丸、二十五味珍珠丸、二十五味珊瑚丸、十一味能消、十二味翼首散、十三味榜嘎散、十五味沉香丸、七十味珍珠丸、七味铁屑、八味沉香、九味石灰华散、五味麝香丸、仁青芒觉、仁青党觉、六味安消、独一味、洁白丸、诺迪康、催汤丸”为检索词。检索数据库: 中国期刊全文数据库及维普中文科技期刊文献数据库(1980—2010)。筛选方法及排除标准: 选择不良反应临床相关文献及病例报道, 排除与其他药物同用无法确定何种药物引起不良反应的、综述性的以及重复发表的文献。将相关内容录入 Microsoft Ex-

cel2003 进行整理与分析。

2 结果

从数据库中检索到符合纳入标准的文献 51 篇, 其中不良反应个案病例报道 3 篇, 病例分析 1 篇。

2.1 二十五味松石丸

1 篇病例报道了引起严重肾功能损害 1 例, 慢性乙型肝炎患者服用本药每日 1 丸长达 3 年, 造成蓄积中毒, 导致肾功能严重损害^[2]。端智才让^[3]治疗淤胆型肝炎 20 例未见明显毒副反应, 但提出二十五味松石丸服用过量会出现消化系统症状, 如上腹部不适、腹胀、恶心、腰背酸痛、腹泻等症状。

2.2 二十五味珊瑚丸

纳入文献 4 篇。周道友^[4]治疗偏头痛 450 例, 胃肠道不良反应在泡服二十五味珊瑚丸后出现 20 例, 吞服后出现 10 例。因此口服时建议吞服。口服偶见腹泻^[5], 外用偶见皮肤潮红等过敏反应, 停药后症状减轻或消失^[6-7]。

2.3 七味铁屑散

纳入文献 1 篇, 未发现不良反应报道。

2.4 五味麝香丸

病例分析 1 篇, 孙红娟^[8]报道五味麝香丸急性

* 基金项目: 北京中医药大学科研创新团队资助项目 (NO: 2011-CXTD-14)

收稿日期: 2012—02—19

作者简介: 董燕飞 (1983~), 女, 河北人, 在读硕士研究生。研究方向: 藏药毒性文献研究。△通讯作者: 王璞, E-mail: wys2010wys@163.com

中毒 103 例均为藏族,男性 19 例,女性 84 例,年龄为 16~54 岁,平均年龄为 43.6 岁,从服用到发病最短为数分钟,最长为 34h,大多在服用后 30min 到 4h 之间发病,中毒途径均为口服,其中误服者 2 例,因自杀而超量服用者为 15 例,其余 86 例均为以治疗为目的的服用者。除 2 例服用 70 粒和百粒以上患者死亡外,其余 101 例经救治均治愈,无后遗症。此药急性中毒的主要症状为不同程度的麻木感、心悸、胸闷,有时还伴有恶心、呕吐、腹痛、头昏、复视、流涎、呼吸急促、心率缓慢、不齐等。

2.5 六味安消散

纳入文献 26 篇,其中病例报道 1 篇,张增珠^[9]报道六味安消胶囊致临床不良反应 2 例,不良反应主要表现为 1 例全身寒战、乏力等症状,1 例头晕、头痛、呼吸困难等症状,停药后症状均缓解。26 篇文献年代分布情况:1998、2003、2006、2007、2010 年各 1 篇;2001、2002、2005、2008、2009 年各 3 篇;2004 年 5 篇;1998 年以前无相关文献,这可能与当时国内对药物安全性的重视程度较低有关。26 文献中有 24 篇报道了不良反应发生例数,廖春华^[10]治疗胃炎 32 例,出现口苦及恶心 2 例,腹痛及腹泻 2 例,头晕 1 例。张琳^[11]治疗胃食管反流 60 例,出现轻度腹泻 6 例,便次增多 5 例。董崇海^[12]治疗反流性食管炎 36 例,出现轻微腹泻 2 例,腹胀 2 例。程艳秋^[13]治疗 2 型糖尿病性胃轻瘫 31 例,出现稀便 1 例、肠鸣 1 例。许松^[14]治疗糖尿病胃轻瘫 31 例,5 例出现不成形软便。沈磊^[15]治疗糖尿病性胃轻瘫 42 例,6 例发生轻度腹泻,4 例下腹部隐痛,1 例轻度头晕。王瑛^[16]治疗糖尿病胃轻瘫 33 例,3 例出现大便次数增多。严洁^[17]治疗功能性消化不良并发便秘 98 例,出现腹痛 5 例,稀便 3 例。尹惠群^[18]治疗功能性消化不良 60 例,出现 1 例轻微腹泻。关玉盘^[19]治疗功能性消化不良 80 例,出现腹痛 1 例、肠鸣 2 例、稀便 8 例,腹泻 4 例。吕文^[20]治疗功能性消化不良 26 例,发生轻度腹泻 1 例,稀便 3 例。韩波^[21]治疗功能性消化不良 52 例,出现腹痛 2 例,药物性腹泻 3 例。张宇民^[22]治疗功能性消化不良 176 例,12 例出现大便次数增多。王桂青^[23]治疗功能性消化不良 36 例,部分出现肠鸣、稀便等症状。余剑华^[24]治疗功能性消化不良 24

例,稀便 2 例。王晓燕^[25]治疗功能性消化不良 30 例,中下腹痛 1 例,稀便 3 例,腹泻 3 例。李忍萍^[26]治疗功能性消化不良 46 例,出现 5 例大便不成形,每日排便 1~4 次,3 例在用药初期阵发性腹痛,肠鸣,1 例尿频。胡俊鸿^[27]治疗功能性消化不良 44 例,出现大便次数增加 3 例。杨雯^[28]治疗功能性消化不良 44 例,出现大便次数增加 3 例。殷果华^[29]功能性消化不良 16 例,出现 2 例副作用。高志发^[30]治疗高血压伴发功能性便秘 62 例,出现间歇性脐周隐痛 3 例。周涛^[31]治疗便秘 50 例,出现口腔异味感 1 例。黄丽红^[32]治疗便秘 22 例,出现 1 例稀便。斯钦^[33]治疗便秘 90 例,5 例服药后 2~4h 出现腹痛症状,3 例出现腹泻。朱一帆^[34]治疗阿卡波糖引起的腹胀 27 例,出现腹泻 2 例。用药人数共 1 232 例,发生不良反应 126 例,占 10.23%。症状分别为:腹痛 23 例、肠鸣 2 例、腹胀 2 例、腹泻 35 例、尿频 1 例、便次增多 26 例、稀便 31 例、口腔异味感 1 例、口苦恶心 2 例、头晕 2 例、T 波轻度变化 1 例。其中肠道反应 120 例,占不良反应的 95.24%。

2.6 独一味胶囊/片

纳入文献 18 篇,其中病例报道 1 篇。张峰^[35]报道独一味片剂致过敏反应一例,患者首次服药 30min 后突感胸闷、憋气、眼花,继之躯干及四肢出现大小不等的斑丘疹,并烦躁不安,呼吸急促,血压 15/10kPa,心肺检查无异常。再次服用独一味后又出现上述症状。提示在临床应用独一味时有发生过敏反应的可能,应引起注意。18 篇文献年代分布情况:1999、2000、2002、2003、2006、2009 年各 1 篇;2004、2005、2007、2008 年各 2 篇;2001 年 3 篇,较其他年份多。康建平^[36]治疗骨折 71 例,1 例出现一过性的胃胀痛、恶心等症状。朱剑文^[37]治疗细菌性阴道病 50 例,10 例出现轻微的恶心。陈阳^[38]治疗软组织损伤 1 585 例,25 例出现头晕、乏力。王韬^[39]治疗膝关节滑膜炎 45 例,2 例出现轻微恶心,1 例出现轻微腹泻。叶飞^[40]治疗类风湿性关节炎 69 例,1 例出现轻度的胃部不适症状。王钢^[41]治疗风湿性关节炎 72 例,6 例出现胃脘不适或疼痛、恶心。李洪亮^[42]使用独一味对癌痛镇痛 46 例,2 例出现恶心,胃部不适,但可耐受。朱崇云^[43]治疗 69 例痛经,2 例出现一过性的胃胀痛,食欲降低等。李煜明^[44]治疗

腰椎间盘突出症 40 例,个别患者初次服药时有胃脘不适。朱晓东^[45]治疗神经根型颈椎病 156 例,出现胃肠道反应 10 例,过敏 1 例,头晕 2 例。王芬兰^[46]治疗妇科出血性疾病 162 例,2 例轻度恶心或腹泻症状。嵇建国^[47]治疗口腔出血性疾病 72 例,8 例体质差的老年人、长期卧床的患者,胃肠反应较明显,恶心、呕吐、少数出现腹泻;2 例患者感头昏,测血压下降,持续数小时,浑身无力,未作处理,停药观察 1d 后,症状缓解消失。如继续服用,又出现上述反应。王芳^[48]治疗月经过多 70 例,1 例出现胃腹部胀满不适。王炳玉^[49]治疗上节育环后出血 60 例,1 例有轻微恶心及上腹不适。闫美章^[50]治疗药物流产后阴道出血 60 例,6 例轻微胃肠道反应。方琼^[51]治疗药物流产后出血 52 例,偶有恶心和轻度腹泻。以上不良反应症状多在停药后消失。其中有 14 篇报道了不良反应具体例数,不良反应症状分析:14 篇不良反应相关文献共涉及患者 2 587 例,发生不良反应 83 例,占 3.21%。症状分别为轻微恶心呕吐 46 例、胃部不适 6 例、头晕乏力 29 例、腹泻 1 例、过敏 1 例。

2.7 诺迪康胶囊

纳入文献 4 篇,其中 3 篇报道了不良反应发生例数,共涉及的用药人数为 550 例,服药后出现腹部不适感共 9 例,占治疗总数的 1.64%。

除以上有不良反应报道的病例之外,还对以下藏成药制剂进行了调研,未收集到有不良反应记载的文献。药物如下:二十五味珍珠丸、十一味能消散、十二味翼首散、十三味榜嘎散、十五味沉香丸、八味沉香散、九味石灰华散、七十味珍珠丸、仁青芒觉、仁青党觉、洁白丸和催汤丸。究其原因可能有如下三方面,一是临床使用较少,二是临床研究较少,三是药物可能存在的不良反应尚未发现。

3 讨论

二十五味松石丸中含木香马兜铃,含有马兜铃酸,具有严重的肾毒性,短期大剂量或长期服用都可能会造成肾功能损害,引起肾脏器质性改变,导致肾功能衰竭,口服注意监测肾功能。仅在 2003 年有 1 例报道。2010 版本木香马兜铃已被替换为木香。二十五味珊瑚丸口服可能会出现胃肠道反应,外用偶见皮肤过敏反应。七味铁屑散使用时需注意胃肠道及过敏反应。六味安消散多用于治疗胃肠道疾病,而不良反应出现最多的也正是胃肠道症状,

也可能出现过敏,头晕,一般停药后即可消失。临床应用六味安消散治疗功能性消化不良后仅发现 1 例 T 波轻度变化,虽然吕文指出无临床意义,但需进一步研究六味安消散对心脏的影响^[20],需引起临床重视,重点监控。五味麝香丸不良反应发生时间多在 30min~4h 之间,女性发生多于男性,由于含有一枝蒿,易出现循环系统、神经系统的不良反应症状。提示五味麝香丸临床应注意使用剂量。独一味胶囊/片可能会产生过敏和胃肠道不良反应。诺迪康胶囊可能出现胃肠不适,在改为餐后服用后多缓解或消失。以上不良反应在药品说明书上多数没有说明。

通过整理发现藏成药不良反应相关报道近十年来逐渐增多,逐渐引起重视。但是其整体认识程度仍不高,需进一步展开本领域的研究。

【参考文献】

- [1] 中华人民共和国卫生部药典委员会. 中国药典 [M]. 北京:化学工业出版社,2010.
- [2] 卢海儒,刘志勤. 二十五味松石丸引起严重肾功能损害 [J]. 药物不良反应杂志,2003 (6): 413.
- [3] 端智才让. 藏药 25 味松石丸治疗淤胆型肝炎 20 例疗效观察 [J]. 中国民族民间医药杂志,2000 (2): 83.
- [4] 周道友. 大剂量二十五味珊瑚丸吞服治疗偏头痛的临床对照研究 [J]. 四川医学,2009,30 (5): 657.
- [5] 王涛,王靖. 二十五味珊瑚丸治疗偏头痛病 134 例临床观察 [J]. 中国临床医药研究杂志,2006 (11): 26.
- [6] 李肇攀. 二十五味珊瑚丸治疗腰肌筋膜炎的临床研究 [J]. 时珍国医国药,2006,17 (12): 2509-2510.
- [7] 李肇攀. 二十五味珊瑚丸治疗膝关节创伤性滑膜炎 150 例临床观察 [J]. 中华实用中西医杂志,2006,19 (3): 327.
- [8] 孙红娟. 五味麝香丸急性中毒 103 例报告 [J]. 西藏医药杂志,2002 (5): 26-27.
- [9] 张增珠,李刚,吴地尧. 六味安消胶囊致临床不良反应 2 例 [J]. 药物流行病学杂志,2009 (10): 1456.
- [10] 廖春华,陈海鹰,吕龙. 六味安消胶囊治疗原发性胆汁反流性胃炎的疗效观察 [J]. 现代医药卫生,2008,24 (12): 1754-1755.
- [11] 张琳. 帮消安一六味安消胶囊治疗胃食管反流 60 例 [J]. 辽宁中医学院学报,2005,7 (4): 368.
- [12] 董崇海,曲玲,曲衍花,等. 蒲元和胃胶囊治疗反流性食管炎 36 例 [J]. 中国药业,2010,19 (18): 80.
- [13] 程艳秋,梁雷. 六味安消胶囊和西沙比利治疗 2 型糖尿病性胃轻瘫 32 例 [J]. 中国中西医结合消化杂志,2004,12 (3): 181.
- [14] 许松,李晓林,于秀辰. 六味安消胶囊治疗糖尿病胃轻瘫近期疗效观察 [J]. 北京中医药大学学报,2000,23 (增刊): 84.

- [15] 沈磊,沈志祥,罗和生. 六味安消胶囊治疗糖尿病性胃轻瘫 42 例 [J]. 中国中西医结合消化杂志, 2001, 9 (4): 240-241.
- [16] 王瑛,徐梅. 六味安消治疗糖尿病胃轻瘫 33 例的疗效观察 [J]. 中外医疗, 2008 (27): 55.
- [17] 严洁,占强,张国强. 六味安消胶囊治疗功能性消化不良并发便秘 98 例 [J]. 中国中西医结合消化杂志, 2005, 13 (5): 341.
- [18] 尹惠群,欧阳瑶,徐平. 六味安消治疗功能性消化不良疗效观察 [J]. 中国中西医结合杂志, 1999, 19 (5): 314.
- [19] 关玉盘,尚占民. 六味安消和西沙比利治疗功能性消化不良临床对比观察 [J]. 中国中西医结合消化杂志, 2002, 10 (2): 113-114.
- [20] 吕文,张啸. 六味安消胶囊治疗功能性消化不良 [J]. 现代实用医学, 2002, 14 (11): 610.
- [21] 韩波. 六味安消胶囊治疗功能性消化不良 52 例 [J]. 中国中西医结合消化杂志, 2002, 10 (1): 45.
- [22] 张宇民. 六味安消胶囊治疗功能性消化不良 176 例 [J]. 中国中西医结合消化杂志, 2003, 11 (1): 54-55.
- [23] 王桂青,樊俊芳,毛爱华. 六味安消胶囊治疗功能性消化不良临床观察 [J]. 江西中医药, 2005 (8): 30.
- [24] 余剑华,张沥,江梅. 六味安消和莫沙比利治疗功能性消化不良临床对比观察 [J]. 实用医技杂志, 2004, 11 (4): 457.
- [25] 王晓燕,王允野,王宏光,等. 六味安消胶囊和西沙必利治疗功能性消化不良疗效观察 [J]. 中国中西医结合消化杂志, 2004, 12 (3): 177.
- [26] 李忍萍,马志强,梁庚银. 六味安消胶囊治疗功能性消化不良 46 例 [J]. 中国民间疗法, 2004, 12 (10): 49.
- [27] 胡俊鸿,张静岩,吕韶敏. 六味安消胶囊治疗功能性消化不良疗效观察 [J]. 中国中西医结合消化杂志, 2004, 12 (4): 246.
- [28] 杨雯. 六味安消胶囊(邦消安)治疗功能性消化不良 44 例临床观察 [J]. 哈尔滨医药, 2008, 28 (6): 44.
- [29] 殷果华,殷勤. 中小剂量六味安消对功能性消化不良的疗效观察 [J]. 山西医药杂志, 2009, 38 (2) 上半月: 175.
- [30] 高志发,梁进,王德海. 六味安消胶囊治疗高血压伴发功能性便秘 62 例疗效观察 [J]. 中国社区医师, 2009, 25 (12): 42.
- [31] 周涛,班丽英,张洁. 六味安消胶囊预防化疗致便秘 50 例 [J]. 中国中西医结合消化杂志, 2006, 14 (3): 197.
- [32] 黄丽红,贾红玲,艾江. 六味安消胶囊治疗老年慢性功能性便秘疗效观察 [J]. 牡丹江医学院学报, 2001, 22 (2): 13-14.
- [33] 斯钦,姜凤霞. 蒙药六味安消散治疗功能性便秘 90 例疗效观察 [J]. 中国民族医药杂志, 2005 (4): 3.
- [34] 朱一帆,黄成国,莫文. 六味安消治疗阿卡波糖引起的腹胀 [J]. 贵阳医学院学报, 2001, 26 (1): 69.
- [35] 张峰. 独一味片剂致过敏反应一例 [J]. 江苏医药杂志, 2000, 26 (8): 6351.
- [36] 康建平,徐永旭,伍光辉,等. 独一味胶囊治疗闭合性骨折临床研究 [J]. 中国中医药信息杂志, 2007, 14 (11): 58-59.
- [37] 朱剑文,张艳,万盈璐. 独一味胶囊治疗顽固性细菌性阴道病 [J]. 医药导报, 2003, 22 (7): 453.
- [38] 陈阳. 独一味胶囊治疗急性软组织损伤临床疗效观察 [J]. 贵州医药, 2005, 29 (6): 524-525.
- [39] 王韬. 独一味胶囊治疗膝关节创伤性滑膜炎疗效观察 [J]. 中国中医药信息杂志, 2004, 11 (9): 810.
- [40] 叶飞,杨洪彬,徐永旭. 独一味胶囊治疗类风湿性关节炎 69 例的临床研究 [J]. 世界中医药, 2007, 2 (6): 339.
- [41] 王钢. 独一味片治疗风湿性关节炎 72 例 [J]. 中国中医药信息杂志, 2001, 8 (9): 72.
- [42] 李洪亮,郝民安,王宝太,等. 藏药独一味对癌痛的镇痛作用 [J]. 河北医药, 2002, 24 (2): 146-147.
- [43] 朱崇云,林海葵,毛惠. 独一味胶囊治疗 69 例原发性痛经临床研究 [J]. 中华中医药杂志, 2008, 23 (1): 70-71.
- [44] 李煜明. 独一味胶囊治疗腰椎间盘突出症 40 例临床观察 [J]. 江苏中医药, 2005, 26 (12): 34.
- [45] 朱晓东,吴大江. 独一味软胶囊对神经根型颈椎病的疗效观察 [J]. 贵州医药, 2009, 33 (7): 596-598.
- [46] 王芬兰. 藏药独一味治疗妇科出血性疾病 162 例临床疗效观察 [J]. 青海医药杂志, 2001, 31 (7): 49-50.
- [47] 嵇建国,王锦明. 独一味治疗口腔出血性疾病的临床应用 [J]. 口腔医学, 2004, 24 (2): 122.
- [48] 王芳,周绵莉,朱崇云. 独一味胶囊治疗月经过多临床研究 [J]. 中国中医药信息杂志, 2008, 15 (1): 59-60.
- [49] 王炳玉. 独一味胶囊治疗上节育环后出血的疗效观察 [J]. 黑龙江医学, 2002, 26 (5): 359.
- [50] 闫美章,胡德芬,邓蜀华. 独一味胶囊治疗药物流产后阴道出血 60 例 [J]. 中国药业, 2001, 10 (6): 35.
- [51] 方琼,金莹. 应用中成藏药独一味片治疗药物流产后出血临床观察 [J]. 中国计划生育学杂志, 1999, 10 (54): 461.

(编辑:岳胜难)

(英文摘要见第 21 页)