

- 论著 ·
- 中药毒性研究(一) ·

卷首语:中医药在我国有几千年的应用历史,为中华民族的健康繁衍作出了巨大的贡献。最近有关中药毒性的报道受到了较大的关注,诸如中药是导致肝损伤、肾功能衰竭甚至肝癌主要因素的报道亦不鲜见,以致在某种程度上影响了中医药的应用。为此,本期“中药毒性研究”专栏从中药毒性、中西药联用的相互作用、应对中药肝肾毒性的策略等角度展开讨论,希望能对正确认识中药的作用及其毒性,提高临床用药的安全性提供一些参考。

——南京中医药大学教授、博士生导师 薛博瑜

深度解析中药的毒性

薛博瑜 (南京中医药大学第一临床医学院,江苏 南京 210023)

摘要:当前对于中药肝损伤的关注度越来越大。结合相关文献,深入探讨中药的毒性和中药所致肝损伤的相关问题,认为在中药及中成药的使用中,由于炮制、配伍、剂量和未按照中医理论合理使用等情况,导致中药肝损伤事件增加较快,但也应注意由于统计方法的原因,中药肝损伤也有被夸大的现象。应当重视中药肝损伤,但又要正确评估,在中药毒理研究、药物配伍、合理使用、加强监管等方面作出应对。

关键词:中药;药物毒性;肝损伤;应对策略

中图分类号:R285.1

文献标志码:A

文章编号:1672-0482(2018)01-0001-04

DOI:10.14148/j.issn.1672-0482.2018.0001

Profound Analysis of the Toxicity of Chinese Medicine

XUE Bo-yu

(First Clinical Medical College, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing, 210023, China)

ABSTRACT: More and more attention has been paid to Chinese medicine induced liver injury. This paper discusses the toxicity of Chinese medicine and Chinese medicine induced liver injury through the relevant literatures. It is believed that the processing, compatibility and dosage and irrational usage accelerated the increasing of Chinese medicine induced liver injury events during the application of Chinese medicine and Chinese patent medicine. But, it is also should be noted that there were also exaggerated phenomena in Chinese medicine induced liver injury due to the problem of statistical methods. It is put forward that we should pay attention to Chinese medicine induced liver injury and evaluate correctly. We should take strategies to cope with liver injury in many fields including Chinese medicine toxicity studying, compatibility, rational usage and enhancing supervision.

KEY WORDS: Chinese medicine; drug toxicity; liver injury; coping strategies

近日由新加坡国立大学医学院 Ng AWT 和中国台湾桃园林口长庚医院 Hsieh SY 等联合在科学杂志旗下转化医学子刊 *Science Translational Medicine* 发表了关于马兜铃酸及其衍生物与台湾和整个亚洲的肝癌普遍潜在相关的文章,在医学界引起广泛关注,与此相关的中药毒性,尤其是肝毒性问题,亦被热议。本文结合古今文献,深入分析中药毒性,对中药致肝损伤发生的流行特点和风险因素进行评估,并提出在临床上防止中药肝损伤的相关应对策略。

1 中药毒性的认识源流

民间有一种说法,认为“中药没有毒,西药有毒”,这是一种认识误区。中医对药物的毒副作用早有认识,我国古代文献对药物毒性的记载,也非常丰富。上古时期,毒与药的含义相通,《周礼·天官冢宰》云:“医师掌医之政令,聚毒药以供医事”^[1];《素问·汤液醪醴论篇》有“当今之世,必齐毒药攻其中”之记载^[2],这里的毒是指药物的特性、偏性,以其偏性而疗疾。我国现存最早的药物专著《神农本草经》共载药 365 种,根据有毒、无毒分为上、中、下三品。

《黄帝内经》将中药分为大毒、常毒、小毒、无毒四种,《素问·五藏大论》提出:“大毒治病,十去其六;常毒治病,十去其七;小毒治病,十去其八;无毒治病,十去其九。”^[2]

汉代张仲景从药物炮制、方剂配伍、服法等方面制定了有毒中药应用的基本法则。《伤寒论》载方 113 首,其中含有毒性中药的方剂 60 首,占总数的 53.1%;共用药物 84 味,其中毒性中药有大戟、巴豆、水蛭、半夏、瓜蒂、甘遂、杏仁、芒硝、附子、芫花、虻虫、商陆、蜀椒、蜀漆、吴茱萸、铅丹共计 16 味,占总数的 19.1%。

魏晋时药物毒性多指药物的毒副作用,《肘后备急方》记载的中毒解救办法为后世对药物的炮制、配伍减毒提供了依据。隋代巢元方《诸病源候论》曰:“凡药云有毒及大毒者,皆能变乱,于人为害,亦能杀人”^[3]。

十八反是指某些中药合用会产生剧烈的毒副作用或会降低、破坏药效,为配伍禁忌。金元时期张从正《儒门事亲》首载十八反,列述了 3 组相反药,分别是甘草反甘遂、京大戟、海藻、芫花;乌头反半夏、瓜蒌、贝母、白蔹、白及;藜芦反人参、沙参、丹参、玄参、苦参、细辛、芍药。十九畏是指两种药物同用能产生或增强毒性或副作用,十九畏歌诀首见于明代刘纯的《医经小学》,书中有丁香畏郁金、牙硝畏三棱、乌头畏犀角、肉桂畏赤石脂等记载。

明代张景岳的《类经》亦云:“药以治病,因毒为能,所谓毒者,因气味之偏也。盖气味之正者,谷食之属是也,所以养人之正气;气味之偏者,药饵之属是也,所以去人之邪气,其为故也,正以人之为病,病在阴阳偏胜耳……大凡可辟邪安正者,均可称为毒药,故曰毒药攻邪也。”^[4]可见药物的毒性就是药物的偏性。明清时期,医家掌控药物毒副作用的能力增强,叶天士、吴尚先、张锡纯等均善用毒药。叶天士在《临证指南医案》中运用附子治疗噎膈、胃痛等病。吴尚先的《理渝骈文》常首选有毒中药外用,通过改变用药途径以降低毒性。张锡纯善用水蛭、蜈蚣、全蝎等虫类有毒中药。

近代中药著作大多按大毒、有毒、小毒三级标注药物毒性,2010 年版《中华人民共和国药典(一部)》收录的有毒中药 82 种,其中大毒中药 10 种;有毒中药 42 种;小毒中药 30 种。

综上所述,古代文献对药物毒性的认识主要有三个方面:其一,毒是治疗疾病药物的总称;其二,毒

是药物的偏性,以药物之偏纠病患之偏;三是毒性是药物的毒副作用。实际上中医临床已经在药物炮制、药物配伍、使用剂量、煎煮及服法等方面积累了丰富的减轻药物毒副作用的经验,提高了临床用药的安全性。

2 中药的肝毒性不容忽视

某些药物或其代谢产物对肝存在直接毒性或异质反应,会导致药物性肝损伤(DILI)。近年来随着中药的广泛应用,由中药引起的肝损伤(TCM-DILI)也呈上升趋势,甚至有报道称 DILI 的首发病因是服用中草药^[5]。截至 2015 年底,国家食品药品监督管理总局(CFDA)共发布关于中医药(TCM)口服制剂的药品不良反应通报 14 起,其中涉及肝损伤的品种占 60%,以肝损伤为主要风险品种占 40%。滕光菊等回顾性总结解放军第 302 医院 2009 至 2012 年收治的 418 例药物性肝损害患者的临床资料,发现引起药物性肝损害前 5 类药物分别是中药、抗生素、解热镇痛药、抗结核药、心血管药。作者在研究中发现部分患者长期受银屑病、白癜风、脱发、风湿病、肿瘤、胃病等病折磨,而以上疾病目前没有特效药,无法根治,部分患者迷信偏方和所谓的祖传秘方,服用保健中药,导致中药引起的肝损害日渐增加^[6]。中南大学湘雅二医院 4 年期间(2001—2014 年)收治的 388 365 例住院患者中 469 例被诊断为 DILI,其中 TCM-DILI 占 36.01%^[7]。据宋海波等的梳理,2014—2015 年国内主要肝病杂志的报道显示,涉及 TCM 及相关产品的 DILI 占 20.8%~62.1%,基本排在首位。文献报道中涉及 DILI 较多的中药及植物药主要有何首乌、白鲜皮、雷公藤、黄药子、补骨脂和三七等,也有大黄、番泻叶、泽泻、蛇毒草、蜂胶和芦荟等致 DILI 的文献报道,较多文献未提供涉及中药的具体名称^[8]。

进入 21 世纪,大约有 3 万多种药品和保健品用于临床和日常生活中,加上食品添加剂和环境污染,人类暴露于 6 万种以上化学物质的威胁之中,而肝参与了大多数化学物质的代谢过程。虽然肝脏具有强大的物质代谢和生物转化功能,但也因此带来了沉重的负担。中药在我国的应用历史悠久,近年来中药作为绿色、天然药物越来越受到医药学界的重视,中药在治疗领域及保健品市场逐渐占有一席之地。传统观念认为中药为纯天然制品,不良反应小,忽略了其潜在的毒性。目前对中草药的毒理学缺乏广泛而深入的研究,而中成药成分复杂,其中有

效成分和有毒成分相互制约,进入人体后除发生治疗作用外,还可能发生可知或不可知的不良反应。另外若在中药生产、保存、运输、加工、炮制等环节未按照国家或国际标准实施,就有可能产生对肝脏有损害的因素,从而导致肝损伤。

随着《中华人民共和国中医药法》的颁布实施,中药在我国人民防病、治病中所占的比重将逐渐增加,并进一步向基层医疗单位和一般民众中延伸。在全民大健康的保障体系内中医药的作用也将会越来越大。因此,必须要重视中药肝损伤的问题,尽量减少药物的毒副作用,确保民众的安全用药。

TCM-DILI 的严重程度及转归文献报道不一,朱云等报告 595 例导致 DILI 的中药主要用于治疗皮肤病(17.1%)、骨关节疾病(9.6%)、消化系统疾病(8.2%)等,涉及 207 种中成药,中药组方中常见何首乌、补骨脂、延胡索;其中 47 例(7.9%)出现肝衰竭,45 例(7.6%)发生肝硬化,80 例(13.4%)形成慢性肝病,27 例(4.5%)死亡,2 例(0.3%)行肝移植^[9]。也有报告认为 TCM-DILI 总体预后较好,滕光菊等回顾总结 165 例中草药引起的 DILI 患者,药物性肝衰竭 35 例(21.2%),急性药物性肝损害 87 例(52.7%),慢性药物性肝损害 41 例(24.8%),药物性肝硬化 2 例(1.2%),治愈和好转率共达 83.6%,仅 5 例患者死亡,死亡率为 3%^[10]。中药多为复合成分,常联合用药,虽然严重肝脏药物不良反应的发生率相对较低,作用机制更为复杂,但中药的肝毒性不容忽视。

3 中药肝毒性有被夸大的征象

目前全世界被批准使用的药物中具有潜在肝毒性的超过 1 100 种。在欧美发达国家,非甾体抗炎药和抗感染药物是导致 DILI 的常见原因,近年来与植物药及膳食补充剂相关的 DILI 增长较快。在我国,抗结核药、抗微生物药、抗肿瘤药和中药是导致 DILI 的常见原因。近年来有关 TCM-DILI 的报道持续增加,中药肝毒性引起广泛关注。如刘旭东等报道了我国 2003—2008 年 DILI 文献调查分析,结果显示抗结核药在所有引起 DILI 的药物中居首位,其次是中草药和抗生素^[11]。姚飞和汪燕燕检索 2001—2011 年中国期刊全文数据库,88 篇文献记录了 9 355 例患者,导致肝损伤的前 3 类药物分别为中草药、抗结核药、抗微生物药^[12]。

实际上,中药肝毒性有被夸大的现象。我国应用中医药防治疾病已有数千年历史。众所周知,中

药(包括中成药)绝大部分为天然药物,除少数明确记载有剧毒外,其它均具有普遍低毒性的特点。且中药以复方制剂为多,通过方剂的配伍可降低某些中药的肝毒性。如泽泻有报告可致 DILI,六味地黄丸中含有泽泻,但迄今未见该方导致 DILI 的高证据级别的报告。

朱云报告,2009—2014 年期间在解放军第 302 医院诊断为 DILI 的 2 035 例住院患者中,由中药导致仅 595 例(29.2%),远低于由西药导致的 875 例(43.0%)^[9]。宋海波等认为目前存在过度夸大 TCM-DILI 风险的情况^[8]。原因如下:①临床存在非西即中的倾向,将无法确认原因的肝损伤均归因于 TCM;②将三级医院的统计数据作为 TCM-DILI 的发病数据,DILI 诊断属排除性诊断,需完成详细的实验室检查,排除其他原因导致的肝损伤后方可确诊,基层医院多不具备确诊条件,往往需转至上级医院诊治,三级医院统计数据中涉及药品类别及严重程度的分布与 TCM-DILI 的实际存在差别;③将涉及天然药物属性产品的 DILI 均按 TCM-DILI 统计,如个别文献将含植物组分的染发剂(含多种肝毒性化学成分)所致 DILI 按 TCM-DILI 统计;某文献记载涉及 DILI 的中药中三分之一不属于中药,其中化学药物占 13.3%,中西复方制剂占 2.2%,食品占 17.8%;另有 20%的药物据名称不能判断其属于 TCM。不严谨的研究数据夸大了 TCM-DILI 的风险。目前许多报道将中药作为一个整体与某一类西药如抗结核药物、抗肿瘤药物进行比较,从而得出中药占肝损伤药物首位的结论,有失偏颇。另外亦有部分 DILI 为中药联合西药应用,由于不能明确区分两者的肝毒性以及是否存在肝脏协同损伤作用,此类案例当不能归为 TCM-DILI 范畴,但因目前中药肝毒性社会关注度较高,容易引起临床医师主观倾向为中药所致,从而导致中药与肝损伤关系的研究发生偏倚。

因此,在临床诊疗中,既要充分重视中药肝毒性的问题,以中医理论为指导,规范、正确使用中药和中成药,防范和降低肝损伤的风险;又不能因噎废食,过分顾虑中药肝毒性而限制其使用,以致缩小中医药的临床应用范围,不利于发挥中医药的特色和提高中医药治疗某些优势病种的疗效,应当根据 TCM-DILI 可能的原因采取相应的策略。

4 应对 TCM-DILI 的策略

引起 TCM-DILI 的主要原因有:①未按中医理

论使用中药。尤其是大量的中成药和部分所谓的协定处方由西医医生使用,缺乏辨证论治思想的指导,不能合理用药。②中药炮制、运输、贮存及剂型、剂量未能执行国家或行业标准,药物配伍不当。有研究显示,当归与黄药子配伍(2:1)可减少后者的肝毒性;茵陈蒿汤中的其他药味可减轻栀子(栀子苷)的肝毒性;甘草、白芍与雷公藤配伍可减轻后者的肝毒性;规范炮制可有效控制何首乌的肝毒性。③医师对于中药导致肝损害不够重视,用药剂量过大。CFDA 对何首乌及其成方制剂致 DILI 的风险因素进行了分析,认为超剂量、长期连续用药会增加其风险。④联合用药。联合使用多种存在肝毒性风险的药物可增加 DILI 的风险。监测数据显示,合用其他可导致肝损伤药品时何首乌及其成方制剂致 DILI 的风险可能增加。滕光菊等报告,418 例药物性肝损害中,中成药和中药汤剂联合用药 15 例,占 3.6%;联合 2 种或 2 种以上药物(中药+抗生素,或中药+抗结核药,或中药+抗肿瘤药+镇痛药,或中药+降血糖药,或抗生素+解热镇痛药)47 例,占 11.2%^[6]。⑤对中药毒性的了解程度较低,尤其是中药毒理学研究资料很少,以致相当多的医师和患者使用了可能有毒的中药或含有毒中草药的保健品而出现 TCM-DILI。

因此,为了减少 TCM-DILI,提高中药使用的安全性,从而使其能更好地为人民健康服务,必须要有相关的应对策略。

首先,应该从单味中药、中药复方到中成药逐步开展系统的中药毒理学研究。实际上,以化学药物为主的西药,其毒副作用的广度和严重程度远远超过中药,如抗肿瘤药物、免疫抑制剂、抗生素、非甾体类解热镇痛药、心血管系统药物等,青霉素过敏甚至致死的病例屡有报道,可是这些药物的毒副作用和不良反应都有明确的说明,至今仍在按规定正常使用。中药的毒副作用(包括肝、肾毒性等)之所以被渲染、夸大,就是因为除已了解的马兜铃酸、雷公藤碱、栀子苷、蒽醌、重金属、鞣质等少数毒性成分外,很多中药、中成药和含中草药的保健品未能说明其毒性和不良反应。

其次,中药应用需要以中医药理论为指导,以药典为依据。需要做到:①讲究炮制,减少毒性。中药炮制的方法有很多种,如漂法、清炒法、净制法、辅料

炒、沙烫法、复制法、浸法、煨法、焙法等,这些传统炮制方法均可能有减毒的作用。何首乌导致肝损伤的一大原因就是使用了生的而未按照要求用炮制过的药品。②合理配伍,增效减毒。中药组方早就有相须、相反、相畏、相杀的理论,如十八反、十九畏。合理的配伍不仅可降低中药的毒性,亦能提高中药的疗效。川楝子中所含的川楝素有明确的肝毒性,而古方一贯煎(组方中含有川楝子)为临床治疗肝病常用的中医经典方剂,该方在动物实验中证实有良好的抗肝损伤效果。甘草有解毒作用,临床使用雷公藤常与甘草先煎,可减轻其毒副作用。③理论指导,辨证用药。中药使用应以中医理论为指导,临床诊疗注重辨证,要求理、法、方、药一致。若临证辨证失误,用药效果可能适得其反;或以西医、西药的思维方式使用中药,用药不会随证加减,不知中病即止,可能会增加 TCM-DILI 的风险。④剂量、用法须依据药典。《中华人民共和国药典》是以法律名义制定的药物使用规范,必须尊重并参照执行。TCM-DILI 的原因之一就是不合理的用药剂量。较多报告提出,黄药子、栀子等超剂量使用可造成 DILI。有的医者喜用温补,附子 1 天剂量动辄用至 50 g,甚至 100 g 以上,临床或有奇效,但若发生 DILI 则难逃其咎。朱云报告,在 595 例发生 TCM-DILI 的患者中有 314 例应用中药汤剂,其中仅 3 例明确中药组成及剂量,64 例明确中药组成而剂量不详^[9]。同时尽量减少不合理的联合用药,包括中西药的联合使用。有研究发现,一些中药与镇痛药合用时有潜在的毒性,如非甾体抗炎药尤其是阿司匹林,与银杏、当归、人参、姜黄等合用,可使前者的抗血小板作用增强,从而增加出血的危险性。

宋海波等提出应该开展药物性肝损伤流行病学研究,构建中药肝毒性大数据平台^[8];杨小平等认为应当重视群众的中医药知识宣教,强调中药辨证、配伍与疗程,重视正确用药及个体差异^[13],均颇有见地。肖小河等制定了《中草药相关肝损伤临床诊疗指南》,并作为团体标准由中华中医药学会发布^[14]。该指南对客观认识 TCM-DILI,引导 TCM-DILI 的相关研究有较大的意义。对于中药毒性问题,既要充分重视,积极探求原因,有效控制和防止;又不能盲目扩大,因噎废食,导致中医药在临床诊疗中的作用受到限制。

(下转第 11 页)