

对该类药不良反应的监测及药品生产部门进一步改进工艺,提高药品质量,避免或减轻毒副反应提供依据。现在简述如下:

1 含乌头碱的祛风湿药

1.1 中药材及其中成药 含乌头碱的中药有川乌、草乌、附子、雪上一枝蒿等。中成药中含川乌、草乌的制剂的有小活络丹、大活络丹、消肿片、骨刺片、风湿药丸、追风丸、腰息痛、三七伤药片、强力天麻杜仲丸等;含制附子的中药制剂有附子理中丸、金匱肾气丸、济生肾气丸、乌梅安蛔丸、大菟丝子丸等;含雪上一枝蒿的中药制剂有三七伤药片等。中医认为这些药具有祛风除湿、温经止痛等作用。现代药理研究证明,乌头类中药具有镇静、镇痛、强心、抗炎、抗肿瘤等作用。

1.2 不良反应机理 其主要有效成分为剧毒的双酯型生物碱乌头碱(Aconitin),而且治疗量与中毒量接近。一般中毒量为 0.2mg,致死量为 2~4mg。主要是作用于神经系统(尤其是迷走神经等),使其先兴奋、后抑制,并可直接作用于心脏,产生异常兴奋,可致心律失常,甚至引起室颤而死亡^[1]。

1.3 不良反应的表现 神经系统表现为口舌、四肢及全身麻木、头痛、头晕、精神恍惚、语言不清或小便失禁,继而四肢抽搐、牙关紧闭、呼吸衰竭等。循环系统表现为心悸气短、心律失常、血压下降、面色苍白、口唇紫绀、四肢厥冷等。消化系统表现为流涎、恶心、呕吐、腹痛、腹泻、肠鸣音亢进。

1.4 引起不良反应的原因 过量服用为其主要原因;其次为用法不当,如煎煮时间太短或生用,只有经过高温煎煮一定时间,才可使毒性大的乌头碱水解成的乌头次碱和乌头原碱,使毒性降低;此外,如果乌头类药物泡酒服用或与酒同用更易导致中毒,这是因为泡酒后乌头碱并未水解,毒性仍然很大,且与酒同服,会导致血管扩张而增加乌头碱的吸收,所以更容易引起中毒。中毒量的个体差异较大,且可引起蓄积性中毒,二次用药间隔时间太短,也易引起中毒。

2 含马兜铃酸的祛风湿药

2.1 中药材及其中成药 马兜铃科的药材关木通、马兜铃、青木香、寻骨风、广防己、朱砂莲已检出含马兜铃酸,天仙藤检出含马兜铃酸类物质。含寻骨风的中成药有杜仲壮骨胶囊、杜仲壮骨丸、风湿宁药酒、复方风湿药酒、复方拳参片、祛风除湿药酒、三蛇药酒、风湿镇痛膏、少林正骨精(酊剂)、神农药酒、益肾蠲痹丸等。此外马兜铃科植物寻骨风 *Aristolochia mollissima* Hance—*ristolochiaceae* 的根;马兜铃科植物广防己 *Aristolochia fangchi* Y. C. Wuex L. D. Chow et S. M. Hwang 的根;马兜铃科植物北马兜铃 *Aristolochia contorta* Bunge 的茎叶(天仙藤),以及同属植物马兜铃 *A. debilis* Sieb. et Zucc. 茎叶等也均含有马兜铃酸,临床应用时应加以注意。目前,对含有关木通的中成药已用不含马兜铃酸的川木通替代,但仍需注意含马兜铃酸的其它药物在应用

饮片时的不良反应。

2.2 不良反应机理 马兜铃酸中毒过程较缓慢,可能有蓄积作用。达中毒剂量时,机体内脏发生毛细血管病变,有出血灶形成并水肿,肾脏发生普遍性破坏,马兜铃酸导致的肾损害属于肾小管坏死型。

2.3 不良反应表现 严重者,因肾小管坏死出现面部浮肿,渐至全身水肿。尿频尿急,甚至出现急性肾功能衰竭、尿毒症而死亡。

2.4 引起不良反应的原因 服用剂量不当或长时间使用。

3 含雷公藤碱的祛风湿药

3.1 中药材及其中成药 火把花根雷公藤片、雷公藤多苷片、雷公藤总萜片、雷公藤微囊片、雷公藤滴丸、昆明山海棠片等。

3.2 不良反应机理 毒性与其所含生物碱及有细胞毒的二萜环氧化物有关。雷公藤碱会造成多系统、多脏器的损害。

3.3 不良反应表现 雷公藤碱的不良反应是多方面的,如①消化系统初期表现为胃部不适、口干、上腹灼热感。继而出现恶心呕吐、上腹剧痛、腹泻,以及肝区不适、黄疸。②心血管系统表现为唇甲发紫、心悸、胸闷、气短、血压下降、心律不齐、心电图异常。③泌尿系统初期表现为少尿、腰痛,继而出现尿毒症症状,甚至急性肾功能衰竭。④神经系统表现为头昏、眩晕、周身不适、肌肉疼痛、脱发等。⑤慢性中毒常发生于治疗过程中,表现为食欲锐减、胃脘饱胀、腹泻、恶心,以及口唇粘膜及眼角糜烂、皮疹、脱发等^[2]。

3.4 引起不良反应原因 超剂量用药、个体差异所致,以及在治疗过程中因毒性蓄积而致慢性中毒等。

4 其它易引起不良反应的祛风湿中药及其中成药

4.1 雪莲花 目前藏药的应用日益广泛,如藏药雪莲花常用于治疗风湿病,但值得注意的是天山雪莲花(大苞雪莲) *S. involucrata* Kar. et Kir 和水母雪莲花 *s. medusa* Maxim 含有致癌成分—— β -甲基蒽和芘^[3]。天山雪莲中的秋水仙碱的毒性较大,能引起恶心、食欲减退、腹胀,严重者会出现肠麻痹和便秘、四肢酸痛等副作用,所以民间在用雪莲花泡酒主治风湿性关节炎和妇科病时切不可多服。另外,雪莲花煎剂不宜放置时间过长(超过2w),以免毒性增加。

4.2 香加皮 香加皮为萝藦科植物杠柳 *Periploca sepium* Bunge 的根皮。主要含有强心苷杠柳毒苷和皂苷杠柳苷。用量过多易中毒。中毒时血压先升后降,心肌收缩力增强,继而减弱,心律不齐,乃至心肌纤颤而死亡。目前经常将香加皮当作五加科的五加皮使用,故其副作用应引起注意。

4.3 马钱子 马钱子为马钱科植物马钱 *Strychnos nux-vomica* L. 的种子,同属植物云南马钱 *S. pierriana* A. W. Hill 的种子亦作马钱子入药。含马钱子的祛风湿中成药有马钱子散、痹隆清安片、痹

苦乃停片、九分散、山药丸、舒筋丸、疏风定痛丸、疏络养肝丸等。马钱子含香木鳖碱即土的宁(*Stryhnine*),毒性大。成人服用5~10mg即可中毒,一次服用30mg即可致死。首先能兴奋中枢神经系统,引起脊髓强直性痉挛,继而兴奋呼吸中枢及血管运动中枢。中毒表现为初期出现头晕、头痛、烦躁不安,面部肌肉紧张,吞咽困难;进而伸肌与屈肌同时作极度收缩,发生典型的土的宁惊厥、痉挛,甚至角弓反张,可因呼吸肌痉挛窒息或心力衰竭而死亡。马钱子中毒原因可为误服或服用过量,服用炮制不当的马钱子更易中毒。

4.4 桑寄生 桑寄生是常用的补肝肾、强筋骨、祛风湿药。如果寄生在无毒的植物上,桑寄生是无毒的,但是,如果寄生在巴豆、乌柏、红花夹竹桃等树上的桑寄生是有毒的,不能供药用。另外,马桑寄生是寄生于马桑科植物马桑 *Cordia sinica* Maxim. 的寄生属植物桑寄生 *Loranthus parasiticus* (L.) Merr., 毛叶桑寄生 *L. yadoroki* Sieb.、菲律宾桑寄生 *L. philippensis* Cham. 或四川桑寄生 *L. sutchuenensis* Lecomte 的全株,供提取马桑内酯等成分,毒性较大。如果应用不当,容易发生不良反应^[4]。不良反应的潜伏期1~2小时,轻者恶心、呕吐、腹部不适、流涎、全身瘙痒及灼热感、心动过缓。重者昏迷、反复发作强直性惊厥、牙关紧闭、瞳孔缩小,可因呼

吸衰竭而致死。

5 结 语

上述常用祛风湿中药及其制剂所发生的不良反应以心肝肾功能损害为主,所以在应用以上药物时应注意有心肝肾功能不全者要慎用或忌用。另外,要慎重选择配伍药物,避免因配伍而增加毒性,引起中药不良反应,如半夏、贝母对中枢神经系统均有麻痹作用,与乌头配伍可加剧乌头类药物的毒性;麻黄有兴奋中枢神经系统,与乌头类药物配伍会增加毒性;同时,乌头类药物也会增加其它药物的毒性,如乌头碱可增强毒毛旋花子苷G对心肌的毒性。反过来,可尽量利用适当的配伍降低中药毒性,减少不良反应,如维生素B6、肝泰乐可减轻雷公藤的肝损害;杨梅根与雷公藤等量配伍可减少胃肠道反应和白细胞减少等不良反应;甘草、蜂蜜与熟附子同煎可降低毒性等。

参考文献

- [1] 贾公孚,谢惠民.药害临床防治大全[M].第1版,北京:人民卫生出版社,2002:214-215.
- [2] 路志正,焦树德.实用中医风湿病学[M].第1版,北京:人民卫生出版社,1996:17-22.
- [3] 王浴生,邓文龙,薛春生.中药药理与应用[M].第1版,北京:人民卫生出版社,1998:960.
- [4] 雷载权,张廷模.中华临床中药学[M].第1版,北京:人民卫生出版社,2002:787.