

儿科毒性中药饮片门诊处方临床应用回顾性分析

安俊丽¹, 王彦青¹, 马津京¹, 张艳菊¹, 常征^{2*} (1.国家儿童医学中心, 首都医科大学附属北京儿童医院药学部, 北京 100045; 2.国家老年医学中心, 中国医学科学院老年医学研究院, 北京市药物临床风险与个体化应用评价重点实验室, 北京医院药学部, 北京 100730)

摘要: 目的 分析毒性中药饮片在儿童专科医院的使用情况及分布特点, 为临床安全合理使用毒性中药饮片提供数据参考。方法 根据相关法定文件, 收集整理 2019—2021 年首都医科大学附属北京儿童医院门诊患儿含毒性中药饮片处方数据, 对患儿性别、年龄、临床诊断和毒性中药使用频率、使用剂量、超药典剂量使用频率等进行回顾性统计分析。结果 66 294 张门诊中药饮片处方中, 涉及 11 味毒性中药饮片, 处方 18 680 张, 占比 28.18%。据年龄组统计, 学龄前期和学龄期患儿使用毒性中药饮片情况最多, 男性患儿多于女性患儿。口服含毒性中药饮片处方数多于外用。使用频数前 5 位的毒性中药饮片分别为炒苦杏仁、盐蒺藜、炒苍耳子、川楝子和全蝎。9 味毒性中药饮片存在不同程度的超剂量使用情况, 制吴茱萸处方超剂量问题最突出。毒性中药饮片条目数 22 309 条, 单张处方大多使用 1 味毒性中药饮片, 毒性中药饮片联用 ≥2 味的共 3 913 条。结论 儿科临床应用毒性饮片比较广泛, 使用毒性中药饮片基本合理。但需警惕毒性中药连续使用、超药典剂量使用以及毒性中药联用的潜在风险。

关键词: 毒性中药饮片; 儿科处方; 儿科毒性中药剂量; 调查分析

中图分类号: R969.3 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2022)12-1558-07

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2022.12.008

引用本文: 安俊丽, 王彦青, 马津京, 等. 儿科毒性中药饮片门诊处方临床应用回顾性分析[J]. 中国现代应用药学, 2022, 39(12): 1558-1564.

Retrospective Analysis of Clinical Application on Outpatient Prescriptions of Toxic Traditional Chinese Medicine Decoction Pieces in Pediatrics

AN Junli¹, WANG Yanqing¹, MA Jinjing¹, ZHANG Yanju¹, CHANG Zheng^{2*} (1.National Center for Children's Health, Department of Pharmacy, Beijing Children's Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100045, China; 2.National Geriatrics Center, Chinese Academy of Medical Sciences Institute of Geriatrics, Beijing Key Laboratory of Clinical Risk and Individualized Application Evaluation of Drugs, Department of Pharmacy, Beijing Hospital, Beijing 100730, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To analyze the use and distribution characteristics of toxic traditional Chinese medicine decoction pieces in children's specialized hospital, and to provide data reference for the safe and rational use of toxic traditional Chinese medicine decoction pieces in clinical applications. **METHODS** According to the relevant legal documents, the prescription data of toxic traditional Chinese medicine decoction pieces in outpatients of Beijing Children's Hospital Affiliated to Capital Medical University from 2019 to 2021 were collected and arranged retrospectively, and made retrospective statistical analysis of their gender, age, clinical diagnosis, frequency of use, dosage and use of super pharmacopoeia dosage. **RESULTS** Among the 66 294 outpatient prescriptions of Chinese herbal pieces, 11 toxic Chinese herbal pieces were involved with 18 680 prescriptions, accounting for 28.18%. According to the statistics of age group, preschool and school-age children used the most toxic traditional Chinese medicine decoction pieces, and male children were more than female children. The number of prescriptions of oral toxic traditional Chinese medicine decoction pieces was more than that for external use. The top five toxic traditional Chinese medicine decoction pieces used frequently were fried Armeniacae Semen Amarum, salt Tribuli Fructus, fried Xanthii Fructus, Toosendan Fructus and Scorpio. There were different degrees of over dose use of 9 toxic traditional Chinese medicine decoction pieces, and the over dose problem of processed Euodiae Fructus prescription was the most prominent. There were 22 309 pieces of toxic traditional Chinese medicine. In a single prescription, more than one piece of toxic traditional Chinese medicine was used and 3 913 pieces of 2 or more toxic traditional Chinese medicine decoction pieces were used in combination. **CONCLUSION** Toxic traditional Chinese medicine decoction pieces are widely used in pediatric clinic, and it is reasonable. However, it is necessary to be aware of the potential risks of continuous use of toxic traditional Chinese medicine, use of super pharmacopoeia dosage and combination of toxic traditional Chinese medicine.

KEYWORDS: toxic traditional Chinese medicine decoction pieces; pediatric prescription; pediatric toxic traditional Chinese medicine dose; investigation and analysis

基金项目: 中央本级重大增减支项目(2060302); 国家中医药管理局全国中药特色技术传承人才培养项目(国中医药人教函〔2019〕43号); 北京中医管理局北京中医药薪火传承“3+3”金世元名老中医工作室北京儿童医院分站建设项目(京中医科字〔2019〕103号)

作者简介: 安俊丽, 女, 主管药师 E-mail: anjunli908@126.com *通信作者: 常征, 男, 主管药师 E-mail: 676363423@qq.com

毒性中药在临床应用历史悠久,其剂量的变化对疗效有着重要的影响。临床运用切记要按中医理论指导运用毒性中药,临床疗效才能安全有效。对于古代药物施于人体后“有病病受之,无病体受之”的理论,现代研究^[1]给予了合理解释:患者服药后可以起到治疗作用,正常人体服药后会产生不良反应。儿童处在生长发育时期,具有脏腑娇嫩、形气未充的特点。脏腑发育不完全导致对药物吸收、分布、代谢和排泄与成人有明显差异,更易发生药物不良反应。目前儿童使用毒性中药尚缺乏安全性资料及剂量换算依据,因此儿童使用毒性中药需慎重。基于医院信息系统中存储的大量病例资料,笔者收集首都医科大学附属北京儿童医院门诊2019—2021年含毒性中药饮片处方数据,对患儿性别、年龄、临床诊断和毒性中药使用频率、使用剂量、超药典剂量使用频率等进行回顾性统计分析,总结儿科临床毒性中药的使用规律及其使用过程中存在的问题。以期对儿科临床安全合理使用毒性中药饮片提供数据参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

本研究资料来源于2019—2021年首都医科大学附属北京儿童医院所有含毒性中药饮片处方数据,包括患儿年龄、性别、临床诊断证型,毒性中药名称、剂量、剂数、金额,对其进行收集整理及数据统计分析。首都医科大学附属北京儿童医院共有中药饮片330种,其中包括11种毒性中药饮片品种。

1.2 方法

以中国药典2020年版^[2]、《中华人民共和国药典:临床用药须知》(2015年版)^[3]、《医院处方点评管理规范(试行)》^[4]、《处方管理办法》^[5]和《中药处方格式及书写规范》^[6]等相关法规政策为标准,采用Microsoft Excel 2019软件,将首都医科大学附属北京儿童医院11种毒性中药饮片处方中儿童的姓名、年龄、性别、临床诊断证型,毒性中药名称、剂量、剂数、金额等数据录入,对毒性中药饮片处方进行回顾性分析。将处方中毒性中药的剂量与药典规定剂量比对,参照《儿科学》(9版)^[7]对患儿年龄段进行划分,对毒性中药在临床应用的合理性进行分析。

2 结果与分析

2.1 门诊使用毒性中药饮片的基础信息

毒性中药是中药的重要组成部分,根据中国药典2020年版对于毒性中药的分级标准,毒性药分为大毒、有毒、小毒3个等级。经统计,2019—2021年首都医科大学附属北京儿童医院门诊未使用有大毒的中药饮片,在含有毒、小毒的毒性中药饮片中,白果、蜈蚣、全蝎、炒苍耳子为有毒品种,北豆根、炒苦杏仁、制吴茱萸、盐蒺藜、蛇床子、绵马贯众、川楝子为小毒品种。这些毒性药物大部分为辛温药,仅3味为苦寒药;主要归肺、脾、肝、肾经^[8],见表1。2019—2021年门诊中药饮片处方共66 294张,涉及有毒中药饮片处方18 680张,占处方总数的28.18%。毒性中药联用处方 ≥ 2 味的共3 913张,占毒性饮片处方数的20.95%。毒性中药饮片处方条目数共22 309条(处方条目数指每味毒性中药饮片在处方中出现的次数),口服22 227条,外洗82条。

2.2 毒性中药饮片处方分布特点

2.2.1 毒性中药饮片处方中患儿年龄与性别分布 采集毒性中药饮片条目数共22 309条,其中男性13 663条(61.25%),女性8 646条(38.75%)。年龄最小1个月,最大17岁,平均年龄6.73岁。参照《儿科学》(9版)对患儿年龄段进行划分,处方年龄多集中在3~11岁,其中3~6岁学龄前期患儿使用毒性中药饮片处方条目数占比最多(占47.44%),其次为7~11岁学龄期患儿(占36.74%)和12~18岁青春期患儿(占9.86%);按照患儿具体年龄统计,4岁龄患儿使用毒性中药饮片的条目数最多(占14.15%),其次为5岁龄患儿(占12.64%)、6岁龄患儿(占10.94%),结果见表2。

2.2.2 毒性中药饮片处方条目数排序居前15位的疾病分布 以门诊毒性中药饮片处方多项诊断中第一诊断作为主要疾病诊断,统计结果显示,首都医科大学附属北京儿童医院毒性中药饮片的应用多集中在神经系统疾病、消化系统疾病、呼吸系统疾病以及免疫系统疾病。涉及的具体疾病主要为抽动障碍(占11.86%)、胃肠功能紊乱(占6.04%)、抽动症(占6.02%)、气管炎(占5.45%)、支气管炎(占5.33%)和呼吸道感染(占5.23%)等,结果见表3。

表 1 医院门诊毒性中药饮片基础信息

Tab. 1 Basic information of toxic traditional Chinese medicine decoction pieces in outpatient department of hospital

毒性中 药品种	性味	归经	功效	毒性成分	主要靶器官	毒性	药典 剂量/g
白果	甘、苦、涩、平	肺经	敛肺、化痰，定喘、止带 缩尿	氢氰酸毒素	呼吸系统、生殖系统、泌尿 系统	有毒	5~10
蜈蚣	辛、温	肝经	息风镇痉、攻毒散结、通 络止痛	组织胺样物质、溶血 蛋白质	神经系统、心血管系统、肾 脏、肝脏等	有毒	3~5
全蝎	辛、平	肝经	息风止痉、通络解毒	蝎毒	神经系统、心血管系统、呼 吸系统、泌尿系统、生殖 系统、胚胎	有毒	3~6
炒苍耳子	辛、苦、温	肺经	发散风寒、通鼻窍、祛风 湿、止痛	贝壳杉烯苷类	肾脏、肝脏	有毒	3~10
北豆根	苦、寒	肺、胃、大肠经	清热解毒、消肿止痛、利湿	蝙蝠葛碱、青藤碱	呼吸系统、消化系统	小毒	3~9
炒苦杏仁	苦、辛、温	肺、大肠经	止咳平喘、润肠通便	苦杏仁苷	延髓各生命中枢	小毒	5~10
制吴茱萸	辛、苦、热	肝、脾、胃、肾经	散寒止痛、降逆止呕、助 阳止泻	吴茱萸碱、吴茱萸次 碱、吴茱萸内酯	肝脏、消化系统、肾脏	小毒	2~5
盐蒺藜	辛、苦、微温	肝经	平肝解郁、活血祛风、明 目止痒	亚硝酸钾	肝脏	小毒	6~10
蛇床子	辛、苦、温	肾经	杀虫止痒、燥湿、温肾壮阳	蛇床子素	肾脏、生殖系统	小毒	3~10
绵马贯众	苦、微寒	肝、脾经	清热解毒、止血、杀虫	绵马素、绵马酚	肝脏、消化系统	小毒	5~10
川楝子	苦、寒	肝、脾、小肠、 膀胱经	行气止痛、杀虫	川楝素、苦楝萜酮	肝脏、肾脏、肌肉、消化系 统、神经系统、妊娠毒性	小毒	5~10

表 2 2019—2021 年门诊毒性中药饮片处方中患儿的年龄分布

Tab. 2 Age distribution of children in outpatient toxic traditional Chinese medicine decoction pieces prescriptions from 2019 to 2021

患儿年 龄段	处方条 目数	占比/ %	具体年 龄/岁	处方条 目数(男)	处方条 目数(女)	占比/ %
婴儿期	143	0.64	<1	79	64	0.64
幼儿期	1 188	5.32	1	213	175	1.74
			2	431	369	3.58
学龄前期	10 586	47.44	3	1 169	998	9.71
			4	1 779	1 379	14.15
			5	1 711	1 109	12.64
			6	1 567	874	10.94
学龄期	8 200	36.74	7	1 396	746	9.60
			8	1 421	651	9.28
			9	1 092	537	7.30
			10	877	413	5.78
			11	710	357	4.78
青春期	2 192	9.86	12	512	253	3.42
			13	314	273	2.63
			14	189	170	1.60
			15	129	130	1.16
			16	42	81	0.55
			17	31	65	0.40
			18	1	2	0.10
合计	22 309	100.00		13 663	8 646	100.00

2.3 毒性中药饮片使用情况

门诊中药饮片处方所涉及 11 种毒性中药饮片均为中国药典 2020 年版收载，临床应用口服，用于多种肺系、肝系、脾胃系病证。其中 9 种毒性中药饮片亦作外用，多用于特应性皮炎、湿疹、过敏性紫癜等免疫系统疾病。

表 3 2019—2021 年门诊毒性中药饮片处方主要疾病诊断前 15 位排序

Tab. 3 Top 15 diagnosis of diseases using toxic traditional Chinese medicine decoction pieces in outpatient department from 2019 to 2021

排序	主要疾病诊断	处方条目数	占总处方条目数比例/%
1	抽动障碍	2 648	11.86
2	胃肠功能紊乱	1 348	6.04
3	抽动症	1 344	6.02
4	气管炎	1 216	5.45
5	支气管炎	1 190	5.33
6	呼吸道感染	1 167	5.23
7	上呼吸道感染	1 065	4.77
8	过敏性紫癜	1 032	4.62
9	过敏性鼻炎	984	4.41
10	霰粒肿	856	3.83
11	便秘	682	3.05
12	反复呼吸道感染	621	2.78
13	咳嗽	583	2.61
14	慢性咳嗽	443	1.98
15	肺炎	433	1.94

2.3.1 毒性中药各品种处方条目数、排序、占比 毒性中药在首都医科大学附属北京儿童医院儿科临床应用广泛，按照处方条目数统计 2019—2021 年首都医科大学附属北京儿童医院应用排名前 5 味毒性中药分别为炒苦杏仁(8 122 条目，占 36.40%)、盐蒺藜(4 429 条目，占 19.85%)、炒苍耳子(3 092 条目，占 13.86%)、川楝子(1 948 条目，占 8.75%)和全蝎(1 824 条目，占 8.18%)。口服毒性中药饮片处方条目数多于外用。结果见表 4。

表 4 2019—2021 年门诊毒性中药各品种的处方条目数、排序及占比

Tab. 4 Number of prescription items, rank and proportion of toxic traditional Chinese medicines in outpatient department from 2019 to 2021

排序	毒性中药品种	口服处方 条目数	外用处方 条目	处方条目 数合计	占比/ %
1	炒苦杏仁	8 103	19	8 122	36.40
2	盐蒺藜	4 392	37	4 429	19.85
3	炒苍耳子	3 090	2	3 092	13.86
4	川楝子	1 947	1	1 948	8.75
5	全蝎	1 820	4	1 824	8.18
6	北豆根	1 521		1 521	6.82
7	白果	796		796	3.57
8	绵马贯众	305	4	309	1.38
9	制吴茱萸	240	3	243	1.08
10	蜈蚣	7	4	11	0.05
11	蛇床子	6	8	14	0.06
合计		22 226	82	22 309	100.00

2.3.2 毒性中药饮片使用条目数、平均剂数、平均剂量 处方条目数排序居前 5 位的口服毒性中药饮片是炒苦杏仁、盐蒺藜、炒苍耳子、川楝子和全蝎。平均剂数排名前 5 位口服毒性中药饮片是全蝎(10.57 剂)、北豆根(9.98 剂)、川楝子(9.85 剂)、盐蒺藜(9.57 剂)、绵马贯众(8.62 剂)。口服毒性中药饮片处方平均剂数 8.69 剂,临床多用于呼吸系统、神经系统和消化系统疾病。外用毒性中药饮片处方平均剂数 9.46 剂,多用于免疫系统疾病。毒性中药饮片平均剂量均未超药典用量。结果见表 5~6。

表 5 2019—2021 年门诊口服毒性中药饮片处方使用情况
Tab. 5 Usage of toxic traditional Chinese medicines decoction pieces for oral use in outpatient department from 2019 to 2021

品名	条目数	总剂量/ g	总剂数	平均 剂量/g	平均 剂数	临床主要应用
炒苦杏仁	8 103	493 571	61 113	8.07	7.54	呼吸道感染、支气管炎、便秘
盐蒺藜	4 392	405 367	41 963	9.66	9.57	抽动障碍、霰粒肿
炒苍耳子	3 090	158 072	23 323	6.77	7.55	过敏性鼻炎、上呼吸道感染
川楝子	1 947	164 527	19 175	8.58	9.85	胃肠功能紊乱、脾胃不和
全蝎	1 820	78 869	19 250	4.09	10.57	抽动障碍、脾胃不和
北豆根	1 521	91 877	15 182	6.05	9.98	抽动障碍、支气管炎
白果	796	52 004	6 697	7.77	8.41	肺炎、气管炎
绵马贯众	305	20 610	2 629	7.84	8.62	过敏性紫癜、气管炎
制吴茱萸	240	7 957	2 047	3.88	8.53	胃肠功能紊乱、胃炎、腹痛
蛇床子	6	161	42	3.83	7	湿疹
蜈蚣	7	70	56	1.25	8	斜颈

表 6 2019—2021 年门诊外用毒性中药饮片处方使用情况
Tab. 6 Usage of toxic traditional Chinese medicines decoction pieces for external use in outpatient department from 2019 to 2021

品名	条目数	总剂量/ g	总剂数	平均 剂量/g	平均 剂数	临床主要应用
盐蒺藜	37	3 968	314	9.66	8.68	特应性皮炎、湿疹
炒苦杏仁	19	1 346	236	5.7	12.42	呼吸道感染、特应性皮炎
蛇床子	8	616	70	8.8	8.75	外阴炎、湿疹
绵马贯众	4	324	47	6.89	11.75	特应性皮炎、湿疹
全蝎	4	189	35	5.4	8.75	特应性皮炎、疼痛
蜈蚣	4	49	28	1.75	7	特应性皮炎
制吴茱萸	3	72	16	4.5	5.33	霰粒肿、外阴阴道炎症
炒苍耳子	2	93	17	5.47	8.5	过敏性鼻炎
川楝子	1	84	14	6	14	慢性活动性 EB 病毒感染

2.3.3 毒性中药饮片超剂量使用情况 与西药相比,中药饮片的剂量并不是一个十分明确的剂量,一般是处于一个剂量范围内。其中针对超剂量的使用则是处方剂量超过了该药权威规定剂量范围的上限^[9]。鉴于目前儿科应用中药饮片使用剂量尚无完善的换算标准,本研究统计毒性中药饮片超剂量均以中国药典 2020 年版规定的剂量上限作为超剂量使用的判定标准。门诊毒性中药饮片口服超剂量使用处方条目数 161 条,除蛇床子和蜈蚣外,制吴茱萸、盐蒺藜、炒苦杏仁、全蝎、北豆根、川楝子、绵马贯众、白果、炒苍耳子均出现超剂量使用。统计其超剂量使用占比(%)=超剂量条目数/含有此毒性中药的总条目数×100%。其中制吴茱萸超剂量使用率最高 20.99%,其次是绵马贯众 1.94%,盐蒺藜 0.77%。炒苍耳子超剂量使用频率最低 0.13%。结果见表 7。

2.3.4 毒性中药饮片联合使用情况 首都医科大学附属北京儿童医院毒性中药饮片联用多用于呼吸系统疾病,毒性中药饮片条目数 22 309 条中,含 2 味毒性中药联用 3 764 条(16.87%),以炒苦杏仁和炒苍耳子联用最多,临床多用于治疗呼吸道感染、过敏性鼻炎、咳嗽等。含 3 味毒性中药联用 148 条(0.66%),炒苦杏仁、盐蒺藜和炒苍耳子联用最多,用于治疗呼吸道感染、支气管炎、肺炎、咳嗽等。联用 4 味毒性中药仅 1 条,炒苦杏仁、盐蒺藜、炒苍耳子和白果联用治疗上呼吸道感染、气管炎、霰粒肿。结果见表 8。

3 讨论

3.1 毒性中药饮片临床应用现状

通过本研究数据分析可以看出首都医科大学附属北京儿童医院儿科临床应用毒性饮片比较广

表 7 毒性中药饮片超剂量使用条目数、占比、使用剂量前 3 位常用剂量分布情况

Tab. 7 Number, proportion and distribution of the top 3 commonly used doses of toxic traditional Chinese medicine decoction pieces

毒性中药品种	处方中平均剂量/g	药典规定剂量范围/g	超剂量使用条目数	该药总条目数	超剂量使用占比/%	处方中出现频率最高的剂量及出现频率/g(%)		
						第 1 位	第 2 位	第 3 位
制吴茱萸	4.03	2~5	51	243	20.99	4(23.40)	6(19.30)	3(18.90)
绵马贯众	7.95	5~10	6	309	1.94	6(40.10)	10(27.80)	9(25.20)
盐蒺藜	9.6	6~10	34	4 429	0.77	10(67.30)	9(26.20)	6(5.00)
全蝎	4.08	3~6	13	1 824	0.71	3(38.40)	4(26.70)	5(20.00)
白果	7.69	5~10	5	796	0.63	9(44.70)	6(43.40)	10(7.40)
北豆根	6.05	3~9	9	1 521	0.59	6(97.00)	9(0.90)	8(0.60)
炒苦杏仁	7.99	5~10	32	8 122	0.39	6(40.60)	10(31.00)	9(25.00)
川楝子	8.57	5~10	7	1 948	0.36	9(69.00)	6(15.00)	10(13.10)
炒苍耳子	6.75	3~10	4	3 092	0.13	6(45.60)	9(27.60)	3(8.20)

表 8 2019—2021 年门诊毒性中药饮片联合应用情况

Tab. 8 Combined application of toxic traditional Chinese medicine decoction pieces in outpatient department from 2019 to 2021

联用药物	频数	服法	联用药物	频数	服法	联用药物	频数	服法	联用药物	频数	服法
炒苦杏仁+炒苍耳子	1 014	口服	炒苍耳子+北豆根	28	口服	盐蒺藜+蜈蚣	3	口服	川楝子+盐蒺藜+全蝎	20	口服
全蝎+盐蒺藜	580	口服	北豆根+白果	27	口服	北豆根+川楝子	3	口服	炒苦杏仁+白果+北豆根	20	口服
北豆根+盐蒺藜	524	口服	全蝎+川楝子	26	口服	炒苍耳子+制吴茱萸	3	口服	炒苍耳子+全蝎+盐蒺藜	13	口服
炒苦杏仁+白果	493	口服	炒苍耳子+绵马贯众	14	口服	炒苦杏仁+川楝子	2	口服	炒苦杏仁+炒苍耳子+北豆根	8	口服
炒苦杏仁+北豆根	423	口服	炒苦杏仁+全蝎	13	口服	白果+川楝子	2	口服	盐蒺藜+全蝎+北豆根	4	口服
炒苍耳子+盐蒺藜	172	口服	盐蒺藜+白果	10	口服	白果+绵马贯众	2	口服	盐蒺藜+炒苍耳子+北豆根	3	口服
炒苦杏仁+盐蒺藜	138	口服	全蝎+蜈蚣	7	口服	制吴茱萸+绵马贯众	1	口服	炒苦杏仁+盐蒺藜+全蝎	2	口服
盐蒺藜+川楝子	73	口服	全蝎+北豆根	7	口服	制吴茱萸+蛇床子	1	口服	炒苦杏仁+白果+绵马贯众	2	口服
炒苍耳子+白果	64	口服	制吴茱萸+盐蒺藜	7	口服	绵马贯众+全蝎	1	口服	北豆根+白果+炒苍耳子	1	口服
制吴茱萸+川楝子	43	口服	绵马贯众+川楝子	6	口服	绵马贯众+蛇床子	1	口服	炒苦杏仁+绵马贯众+炒苍耳子	1	口服
全蝎+炒苍耳子	37	口服	炒苍耳子+川楝子	5	口服	炒苦杏仁+盐蒺藜+炒苍耳子	53	口服	蛇床子+绵马贯众+制吴茱萸	1	口服
炒苦杏仁+绵马贯众	29	口服	盐蒺藜+绵马贯众	5	口服	川楝子+盐蒺藜+全蝎	20	口服	炒苦杏仁+盐蒺藜+炒苍耳子+白果	1	口服

泛。有大毒的中药饮片药性剧烈，作用较为峻猛，这些品种在首都医科大学附属北京儿童医院未使用。涉及有毒、小毒中药饮片品种 11 种，处方 18 680 张，占处方总数的 28.18%。2019—2021 年首都医科大学附属北京儿童医院处方条目数排序居前位的毒性中药饮片分别为炒苦杏仁、盐蒺藜、炒苍耳子、川楝子和全蝎，主要归肺、肝、脾经，临床较多应用于呼吸系统、神经系统、消化系统疾病，与首都医科大学附属北京儿童医院门诊毒性中药饮片处方疾病诊断前 15 位排序情况基本吻合，说明用药需求基本合理。

3.2 毒性中药饮片使用问题分析

3.2.1 毒性中药连续使用风险 毒性是中药药性理论中重要的一部分，有毒中药又多用于临床某些疑难杂症和急病重症^[10]。首都医科大学附属北京儿童医院儿科常发疾病如抽动障碍、过敏性紫癜、胃肠功能紊乱、过敏性鼻炎、咳嗽等，临床诊断病因复杂，治疗病程缠绵，用药时间长，连

续使用毒性中药平均剂数均>7 剂。首都医科大学附属北京儿童医院临床应用全蝎多用于儿童抽动障碍、脾胃不和及疼痛的治疗，口服平均剂数 10.57 剂。现代药理研究表明，全蝎具有广泛药理活性，如镇痛、抗惊厥、抗癫痫、抗肿瘤、抗血栓、抗哮喘等作用。蝎毒素是全蝎的主要活性成分，可引起全身不良反应：引起肝肾损伤；心血管系统反应为室上性心动过速；兴奋神经系统的 Na^+ 通道、 K^+ 通道或 Cl^- 通道，引起死亡和麻痹；引起呼吸抑制；引起肠痉挛、腹痛。动物类毒性中药一般从小剂量开始，应按照“控制剂量，逐次添加”原则，达到治疗目的后，应及时停药^[11]。临床多用川楝子治疗患儿胃肠功能紊乱、脾胃不和等，大多需要长期调理用药，口服平均剂数 9.85 剂。川楝子毒性存在量效、时效关系，主要不良反应为肝毒性。齐双岩等^[12]对大鼠单次灌胃给予川楝子后的肝脏毒性在 2 h 达到高峰，且随着剂量增加，其肝毒性反应逐渐增强，显示有毒性时效、量效关

系。提示临床需关注在治疗过程中使用毒性药物时间过长产生蓄积中毒的潜在风险。此外中药长时间使用,可能会出现患者耐药情况^[13]。

3.2.2 毒性中药超剂量使用风险 临床使用规定范围内的剂量以及疗程的控制是对有毒中药饮片安全应用的重要保证。中药饮片的超剂量使用已成为普遍现象,在此大环境下,毒性中药的使用剂量亦增加^[14]。儿童生长发育是一个连续的过程,具有一定的阶段性,各年龄段的患者,不同的年龄期各具有一定的特点,中药用量差异也较大,中国药典 2020 年版部分中药的规定用量与中医儿科临床实际用量存在差距^[15]。目前儿科使用毒性中药尚缺乏安全性资料及剂量换算依据。多数毒性中药在儿科使用没有相关安全性实验研究或临床监测数据支撑,对其潜在的年龄相关性毒性无法判断,因此增加了用药风险^[8]。含毒性中药饮片处方中制吴茱萸、盐蒺藜、炒苦杏仁、全蝎、北豆根、川楝子、绵马贯众、白果、炒苍耳子临床使用均出现超剂量使用情况。虽然制吴茱萸临床使用不多,但口服超剂量使用达 20.99%。《本草纲目》记载吴茱萸:“多食冲眼又脱发也”“有小毒,动脾火,病目者忌之”等^[16]。动物试验研究发现,大剂量给予吴茱萸水煎液能造成实验动物明显肝损伤,其机制可能与过氧化损伤、炎性反应因子介导、线粒体损伤、药物-蛋白质加合物的形成等相关,表现为血清谷丙转氨酶、谷草转氨酶水平升高,肝脏组织脂肪变性和坏死^[17]。临床需关注吴茱萸肝毒性等不良反应。如何制定儿科中药饮片用量标准,减少因使用剂量过大导致的不良反应,有待进一步研究。

3.2.3 毒性中药联合使用风险 中药饮片配伍处方是中医临床应用的主要形式,经数据统计处方中毒性中药联用较多,毒性中药联用 ≥ 2 味的共 3 913 条,占毒性中药饮片条目数 17.54%。炒苦杏仁和炒苍耳子联用最多,共 1 014 条,临床多用于治疗呼吸道感染、过敏性鼻炎、咳嗽等。相关研究表明^[18-19],来自麻黄、苦杏仁、辛夷、苍耳子中的槲皮素、山萘酚、木犀草素、儿茶素、甘氨酸、 β -谷甾醇这些抗过敏性鼻炎-哮喘综合征的主要成分,整体具有抗氧化、抗炎镇痛、抗菌、抗病毒、抗肿瘤、提高机体免疫机制、降低肺损伤等作用。配伍应用麻黄、苦杏仁、辛夷、苍耳子可以从不同层面多途径干预过敏性鼻炎-哮喘综合征的发生发展过程,体现中药复方多靶点的特色

与优势^[20]。但临床应用毒性中药还需警惕其毒性效应。苦杏仁有效成分苦杏仁苷水解产生的氢氰酸使用过量会出现过度抑制呼吸中枢,导致患者呼吸麻痹,严重时甚至死亡。因儿童的耐受性差,儿童较成人更易中毒,因此需要注意儿童不可多用苦杏仁^[21]。苍耳子有毒成分为毒蛋白、氢醌、苍术苷及一种具有苷类性质的物质,含葡萄糖和鼠李糖^[22],口服可致胸闷心悸、心慌气短、头晕乏力、四肢麻木、口唇发麻、痛觉迟钝等神经中毒、心肌和肝功能损害症状,外敷可致接触性皮炎^[23]。儿童对中药的代谢能力与成人之间的差异可能导致与成人不同的不良反应,苍耳子所含苍术苷中毒患者有 40%为<10 岁患儿^[24]。毒性中药饮片联合使用可以协同治病,但有可能加重肝肾代谢负担,影响患儿生长发育。此外,含同类毒性成分或有相同毒性效应的毒性中药联用,有可能产生毒性效应叠加^[8]。

4 结语

本研究结果提示首都医科大学附属北京儿童医院儿科临床使用毒性中药饮片基本合理,但需要警惕毒性中药连续使用引起蓄积中毒的潜在风险,毒性中药超剂量使用导致的不良反应以及毒性中药联用有可能产生毒性效应叠加的问题。建议医院信息系统加强对毒性饮片使用监测和风险控制管理,完善中药饮片处方前置审核功能,医嘱系统增加毒性中药饮片超剂量、毒性中药饮片联用以及毒性中药处方大剂数审核提示,指导临床合理、安全使用毒性中药饮片。根据中药饮片临床使用的特点,建立中药饮片不良反应监测体系,临床药师协助临床进行长期用药的用药监护,与中医师积极联合随访,及时获得患儿用药后情况反馈,第一时间发现中药不良反应,并对患儿进行个性化治疗^[25]。对已经出现的相关中药饮片不良反应建档,为指导临床合理用药提供依据。药师审核处方、处方点评时重点关注毒性中药联用、超剂量用药问题。加强药物咨询和药嘱服务信息系统建设,为患者提供用药咨询和指导,促进合理安全用药。

目前儿科使用中药饮片尚缺乏安全性资料及剂量换算依据,超量使用毒性中药饮片以及毒性中药饮片联用更增加了患儿毒性中药中毒风险。开展毒性中药饮片的儿童药动学研究,制定儿科中药饮片用量标准,研究儿科使用中药饮片安全性及剂量换算,指导临床用药过程中有效控制药

剂量,避免出现中毒现象,是儿科中药研究发展的一个重要方向^[8]。

REFERENCES

- [1] 周宜,陈钢,夏丽娜,等.从《内经》“有故无殒”思想看中药毒性研究[J].中国中医基础医学杂志,2007,13(5):342-343.
- [2] 中国药典.一部[S].2020:201-203.
- [3] 国家药典委员会.中华人民共和国药典·临床用药须知:中药饮片卷[S].2015年版.北京:中国医药科技出版社,2015:1203-1205.
- [4] 卫生部.关于印发《医院处方点评管理规范(试行)》的通知[EB/OL].(2010-03-03)[2021-07-13].<http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s3590/201810/6103f922f61440d1b48ba1571b6b6b72.shtml>.
- [5] 卫生部.处方管理办法[EB/OL].(2007-05-11)[2021-07-13].<http://www.nhc.gov.cn/bgt/pw10704/200705/099c7aae6ccb4bce930fcb2d67dd4537.shtml>.
- [6] 国家中医药管理局.关于印发中药处方格式及书写规范的通知[EB/OL].(2010-10-22)[2021-07-13].<http://yzs.satcm.gov.cn/gongzuodongtai/2018-03-24/3056.html>.
- [7] 王卫平,孙锬,常立文.儿科学[M].9版.北京:人民卫生出版社,2018:2-3.
- [8] SONG R J, ZHANG X L, HUANG Y Y, et al. Analysis on prescriptions of TCM decoction pieces with toxic Chinese materia medica in pediatric outpatient[J]. Chin J Inf Tradit Chin Med(中国中医药信息杂志), 2019, 26(10): 130-133.
- [9] 周蓉.超剂量毒性中药临床使用情况分析及干预对比[J].光明中医,2020,35(19):2981-2985.
- [10] 郑金凤,王景红.望京医院2014年门诊有毒中药饮片处方分析[J].环球中医药,2016,9(1):77-80.
- [11] WANG N Q, ZHANG L, YANG X Y, et al. Toxic traditional Chinese medicine of animal origin: Historical perspective and modern studies[J]. Her Med(医药导报), 2019, 38(11): 1425-1430.
- [12] 齐双岩,金若敏,周志兰,等.川楝子对大鼠肝毒性的时效和量效关系研究[J].毒理学杂志,2007,21(4):301.
- [13] 李兴华.中药耐药性的初步研究[J].中国医药指南,2012,10(6):215-216.
- [14] 刘玲,秦宸.中药处方中有毒中药剂量的应用探究[J].中国医药指南,2014,12(12):266-267.
- [15] YANG H J, TANG S H, HUANG L Q, et al. Studies and reports of Chinese cut crude drug's dosage in clinical prescription of traditional Chinese medicine (section of pediatrics)[J]. China J Chin Mater Med(中国中药杂志), 2008, 33(20): 2395-2400.
- [16] (明)李时珍.本草纲目·下册[M].北京:人民卫生出版社,1999:1178-1181.
- [17] WEI S T, LIU Y Q, HUANG J, et al. Research progress of chemical component, medicinal efficacy and liver toxicity of fructus evodiae[J]. World Chin Med(世界中医药), 2020, 15(23): 3580-3585, 3592.
- [18] FENG Z W. The basical medical study on the combined medicine of Fructus Xanthii and Flos Magnolia to cure allergic rhinitis[D]. Chengdu: Chengdu University of TCM, 2009.
- [19] XIE Y. Study on the main chemical composition and urine metabolites of Mahuang-Xingren herb-pair[D]. Guangzhou: Southern Medical University, 2013.
- [20] JING X L, WANG L. Analysis of the mechanism of Ephedra-Armeniacae semen amarum and Magnoliae Flos-Xanthii Fructus in the treatment of children combined allergic rhinitis and asthma syndrome based on network pharmacology[J]. J China Prescr Drug(中国处方药), 2022, 20(2): 1-6.
- [21] FU M T, YE J. Analysis on toxicity of armeniacae amarum[J]. Liaoning J Tradit Chin Med(辽宁中医杂志), 2015, 42(2): 382-384.
- [22] 余志遵,黄泰康,丁志尊,等.中药辞海(第一卷)[M].北京:中国医药科技出版社,1993:574.
- [23] 梁进权,王宁生.国内医药学期刊报道的中药不良反应分析[J].中国中药杂志,2000,25(1):56-58.
- [24] 陈成伟.药物与中毒性肝病[M].2版.上海:上海科学技术出版社,2013:727.
- [25] 李韵梅,刘仔,吴昊,等.东莞某院近五年中药不良反应报告分析[J].中国现代药物应用,2021,15(5):239-241.

收稿日期:2022-04-24
(本文责编:陈怡心)