

2020年版中国药典含何首乌中成药的说明书分析及山东第一医科大学附属省立医院的应用情况研究

孔令君, 曹艳花* (山东第一医科大学附属省立医院, 济南 250021)

摘要 目的: 分析《中华人民共和国药典》(以下简称《中国药典》) 2020年版收录的含何首乌成分中成药说明书及山东第一医科大学附属省立医院(以下简称我院)的应用情况。方法: 查阅《中国药典》2020年版含何首乌成分中成药并统计其说明书内容及含何首乌成分日剂量等16项信息。查询我院使用含何首乌成分的中成药病历, 分析用药和不良反应情况。结果: 《中国药典》2020年版共收集含何首乌成分中成药71种, 其说明书存在多项问题, 尤其“老年用药”缺项情况严重。生血宝合剂等3种中成药何首乌成分日剂量超过药典最大推荐剂量。我院实际使用生血宝合剂不良反应记录少, 无肝损伤等严重病案报道。结论: 以何首乌成分为君臣药的中成药说明书缺项问题亟待解决, 建议在注意事项中提示用药风险; 同时应注重对患者用药教育。

关键词: 中国药典; 何首乌; 中成药; 说明书; 安全用药

中图分类号: R95; R969.3 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2024)02-0217-06
doi:10.16153/j.1002-7777.2024.02.013

Analysis on the Instructions of Chinese Patent Medicines Containing Polygoni Multiflori Radix in *Chinese Pharmacopoeia* 2020 Edition and Application Situation in Shandong Provincial Hospital Affiliated to Shandong First Medical University

Kong Lingjun, Cao Yanhua* (Shandong Provincial Hospital Affiliated to Shandong First Medical University, Jinan 250021, China)

Abstract Objective: To analyze the instructions of Chinese patent medicines (CPMs) containing Polygoni Multiflori Radix (PMR) contained in *Chinese Pharmacopoeia* 2020 edition and the actual drug use in the Shandong Provincial Hospital Affiliated to Shandong First Medical University. **Methods:** CPMs containing PMR were consulted in *Chinese Pharmacopoeia* (2020 edition), and 16 items of information including the instruction content and daily dose of PMR were counted. The medical records of CPMs containing PMR in our hospital were inquired, and the medication and adverse reactions were analyzed. **Results:** A total of 71 kinds of CPMs containing PMR were collected in *Chinese Pharmacopoeia*, with numbers of problems in their instructions, especially the lack of "medicine for the elderly". The daily dose of PMR components of 3 kinds of CPMs like Shengxuebao mixture exceeded the maximum recommended dose of pharmacopoeia. There were few adverse reactions records of Shengxuebao mixture

基金项目: 山东省自然科学基金(编号ZR2021QH158); 山东省药学会医院药学专项学术活动项目(编号yyx2021qn-10)

作者简介: 孔令君 Tel: (0531) 68776449; E-mail: mimi8426584265@126.com

通信作者: 曹艳花 Tel: (0531) 68776449; E-mail: yhcao7591@163.com

in our hospital and no reports of serious cases such as liver injury. **Conclusion:** It is urgent to solve the problem of missing items in the instructions of CPMs with PMR as the monarch medicine. Additionally, attention should be paid to drug education for patients.

Keywords: Chinese Pharmacopoeia; Polygoni Multiflori Radix; Chinese patent medicines; instructions; drugs safety

何首乌为蓼科植物何首乌 *Polygonum multiflorum* Thunb. 的干燥块根^[1], 其生品具有解毒、消痈、截疟、润肠通便之功, 炮制品具有补肝肾、益精血、乌须发、强筋骨、化浊降脂之功; 何首乌的干燥藤茎首乌藤, 又名夜交藤, 具有养血安神、祛风通络之功。作为一种常用中药, 中医药古籍对其毒性记载不一, 仅有3部记载有毒性, 19部未提及毒性, 20部认为无毒^[2], 临床对何首乌的使用多集中于其功效而忽视了毒性。近20年来, 何首乌造成肝损伤的报道频发, 其中服药剂量超过药典或说明书推荐剂量的案例约占20%, 提示大剂量使用何首乌可能增加肝损伤风险^[3]。但临床在使用何首乌、制何首乌和首乌藤时均存在不同程度的超剂量现象^[4]。自2013年以来, 原国家食品药品监督管理总局 (China Food and Drug Administration, CFDA) 多次通报了部分含何首乌、制何首乌及首乌藤中成药的肝损伤风险。所谓“千年何首乌, 一朝肝损伤”^[5-7], 一方面引起了人们对于何首乌应用安全性的重视, 另一方面也吸引了更多学者研究何首乌肝毒性的相关机制。

前期研究发现, 含何首乌成分的中成药说明书中的【不良反应】【禁忌】【注意事项】内容存在较大差异, 甚至多种中成药说明书中此3项内容均为“尚不明确”。特别是以何首乌为主要成分且日用剂量较大的中成药, 其说明书【注意事项】等信息的缺失可能导致临床在使用时存在安全隐患。中成药说明书内容不完善是中药制剂不良反应频发的因素之一。本研究对《中华人民共和国药典》(以下简称《中国药典》) 2020年版中收录的含何首乌成分的中成药说明书进行系统分析, 重点关注特殊人群用药安全性。同时结合山东第一医科大学附属省立医院(以下简称“我院”)的应用情况, 对含何首乌成分中成药说明书存在的问题, 提出完善建议, 促进临床安全合理用药。

1 资料与方法

1.1 资料

根据《中国药典》2020年版中收录的含何首乌、制何首乌及首乌藤的中成药, 记录每种中成药处方组成和所含何首乌成分日剂量, 并在药智数据库中查找上述所有中成药药品说明书。之后根据医院管理信息系统 (Hospital Information System, HIS) 和医渡云平台, 查询我院现有含何首乌、制何首乌及首乌藤的中成药使用情况与相关病历。

1.2 方法

参照CFDA颁布的《中药、天然药物处方药说明书格式内容书写要求及撰写指导原则》《中成药非处方药说明书规范细则》等相关法规, 根据《中国药典》和中成药说明书, 用Excel记录含何首乌、制何首乌及首乌藤中成药的“药品名称”“成分”“功能主治”“规格”“不良反应”“禁忌”“注意事项”等16项信息。依照《2021年国家医保药品目录》(以下简称《医保药品目录》) 和《国家非处方药目录》的中成药部分, 对所检索到的中成药进行是否属于医保和非处方药 (Over-the-Counter, OTC) 归类。

根据我院使用含何首乌、制何首乌及首乌藤的中成药病历, 分析我院相关药物实际用药和不良反应情况。

2 结果

2.1 含何首乌成分中成药分布情况

查阅《中国药典》, 共收集含何首乌成分的中成药71种, 除骨友灵搽剂为外用药外, 其余皆为口服制剂。其中, 含有何首乌的有11种, 含有制何首乌的有55种 (包括黑豆酒炙2种), 含有首乌藤的有8种。此外, 保心片同时含有何首乌和制何首乌, 更年安丸 (片、胶囊) 含有首乌藤和制何首乌两种成分。根据《医保药品目录》分类标准对71种中成药功效进行分类, 发现药典记载含何首乌成

分中成药主要集中于滋补肝肾（8种）、补气养血（5种）和化浊降脂（5种）等功效，见图1。这与古籍中记载和文献中报道的制何首乌补肝肾、益精血、乌须发、强筋骨、化浊降脂等主要临床作用是一致的。

含何首乌成分中成药医保和OTC分类方面，根据《医保药品目录》，此71种中成药中36种不在医保范围内，32种属于医保乙类，3种为医保甲类；其中有28个品种属于OTC范围。

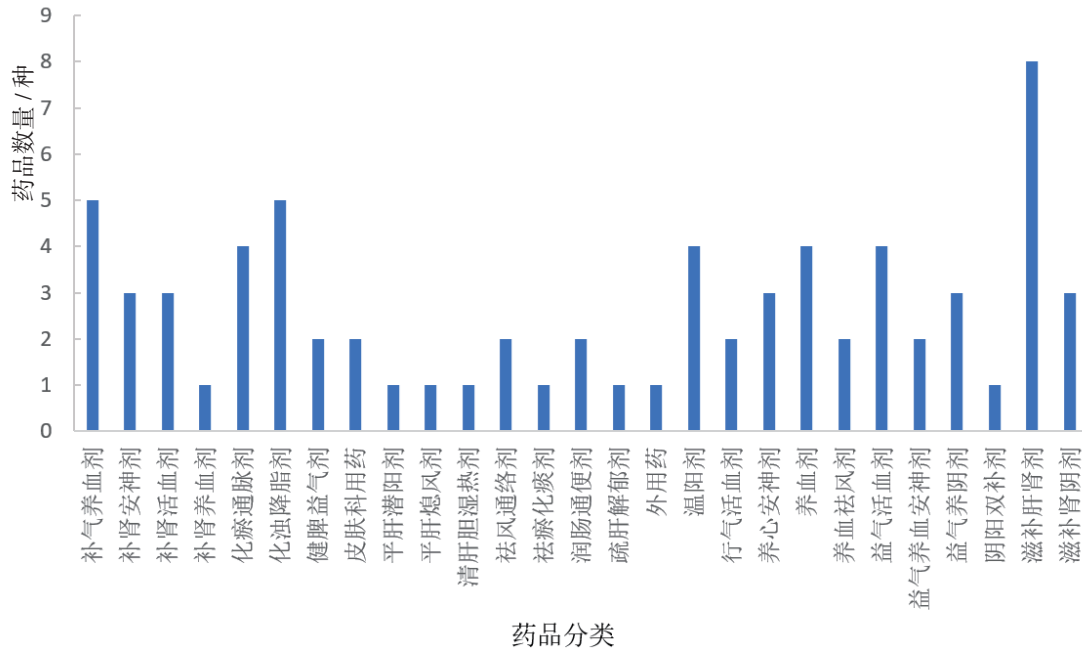


图1 71种含何首乌成分中成药功效分类

2.2 含何首乌成分中成药说明书现状

2.2.1 不良反应

白蚀丸、养血生发胶囊、首乌丸、通乐颗粒、培元通脑胶囊说明书中对不良反应阐述较为详细，多为消化系统反应（恶心、呕吐、腹泻等）。不良反应中提示“可能引起肝生化指标异常”的有心元胶囊、白蚀丸、养血生发胶囊、首乌丸，其余中成药不良反应阐述多为尚不明确。查阅文献，本课题研究的71种中成药中有16种具有不良反应报道，涉及药物性肝损伤、肝功能异常、胃肠道反应以及过敏等，其余含有何首乌成分的中成药是否存在不良反应还尚未明确。

何首乌以“清解”为主，《中国药典》推荐日剂量为3~6 g；制何首乌以“补益”为主，《中国药典》推荐日剂量为6~12 g；首乌藤以“安神”为主，《中国药典》推荐日剂量为9~15 g。药物剂量是引起不良反应的重要因素^[3]，本研究计算71种中成药上述成分日剂量，其中产复康颗

粒、通乐颗粒所含的何首乌日剂量分别为10 g、14.4 g，生血宝合剂含制何首乌日剂量为15.5 g，均超过药典最大推荐剂量。但查阅中国知网数据库（CNKI），以上药品均无相关不良反应报道。

2.2.2 禁忌和注意事项

分析71种中成药说明书，发现普遍存在表述简单不规范、缺项及信息不全等问题，这与文献报道的中成药说明书现状一致^[8]。其中禁忌项下描述为“尚不明确”的有47种，注意事项描述为“尚不明确”的有18种，二者皆为“尚不明确”的有16种。此外，禁忌和注意事项内容亦存在混淆，禁忌应为不能使用药品的各种情况，如禁用人群或疾病等；而注意事项是指使用药品时注意的问题，例如药物疗效的影响和慎用的情况等^[9-10]。其中，津力达颗粒的禁忌中“忌食肥甘厚味、油腻食物”应归属于注意事项；冠脉宁胶囊注意事项中的“孕妇忌服”，应归属于禁忌；骨友灵搽剂的“孕妇禁用”写在了注意事项中。

2.2.3 特殊人群

除去禁忌和注意事项皆为“尚不明确”的16种中成药，本研究中有45%的说明书中未涉及儿童用药方式的阐述，另外6%有“儿童禁用”，4%有儿童慎用，剂量的表述采用“医师指导”（21%）、“成人监护下使用”（1%）等模糊的

文字占22%，见图2。这样的表述方式可操作性极差，可提供的参考价值很低。此外，本研究涉及的说明书中关于“老年用药”缺项情况严重，未标注率为94.3%，仅养血生发胶囊、首乌丸、白蚀丸、心元胶囊标注“老年人慎用”。

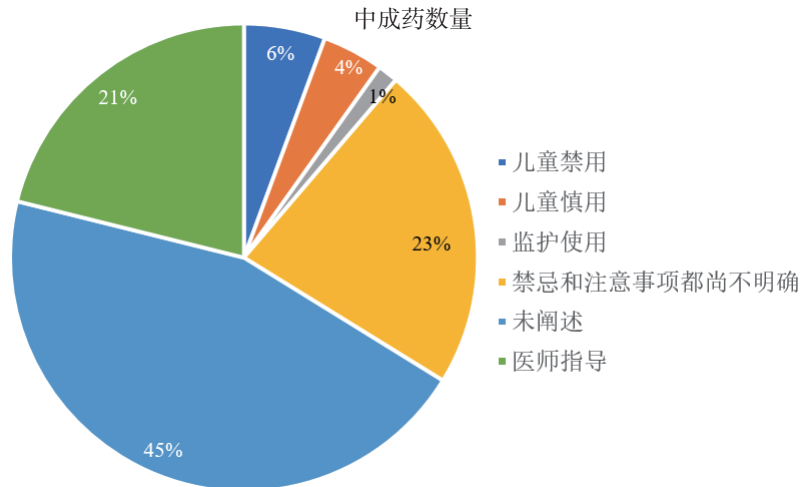


图2 儿童用药阐述方式占比

妊娠期用药的描述较儿童用药详细，除16种中成药禁忌和注意事项都“尚不明确”外，45种中成药说明书对妊娠期用药进行了阐述，其中孕妇禁用占18%、孕妇忌用占10%、孕妇慎用占15%，见

图3。检索CNKI上述中成药妊娠期使用文献，仅有“生血宝合剂”“生血宝颗粒”和“津力达颗粒”存在相关报道，所有文章对不良反应未作描述。

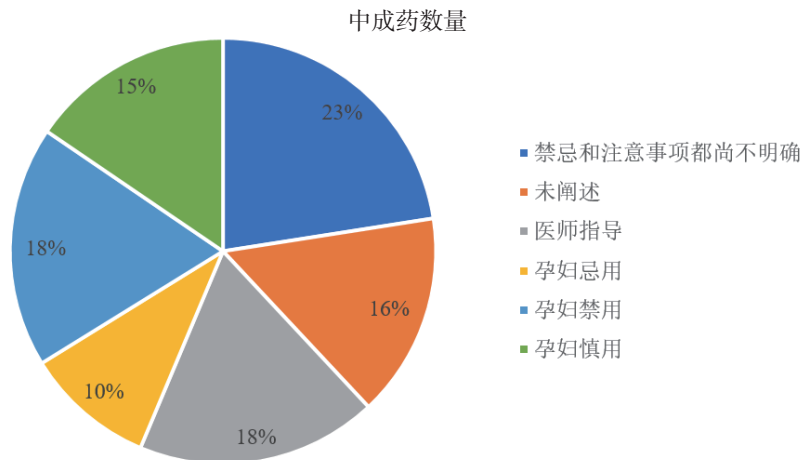


图3 妊娠期用药阐述方式占比

2.3 我院使用含何首乌成分中成药情况

经查我院HIS，上述71种药物中的津力达颗粒、通脉养心丸及生血宝合剂为本院现有品种。通过医渡云查阅病历记录，统计这3种药物的使用情况。有使用记录的病历中津力达颗粒为2179份，

通脉养心丸15318份，生血宝合剂72736份。据年龄段使用比例提示，3种药物在18~65年龄段间使用最为频繁，>65岁老年人在通脉养心丸和津力达颗粒占比超过30%，生血宝合剂则在任何年龄段都有广泛使用，见图4。

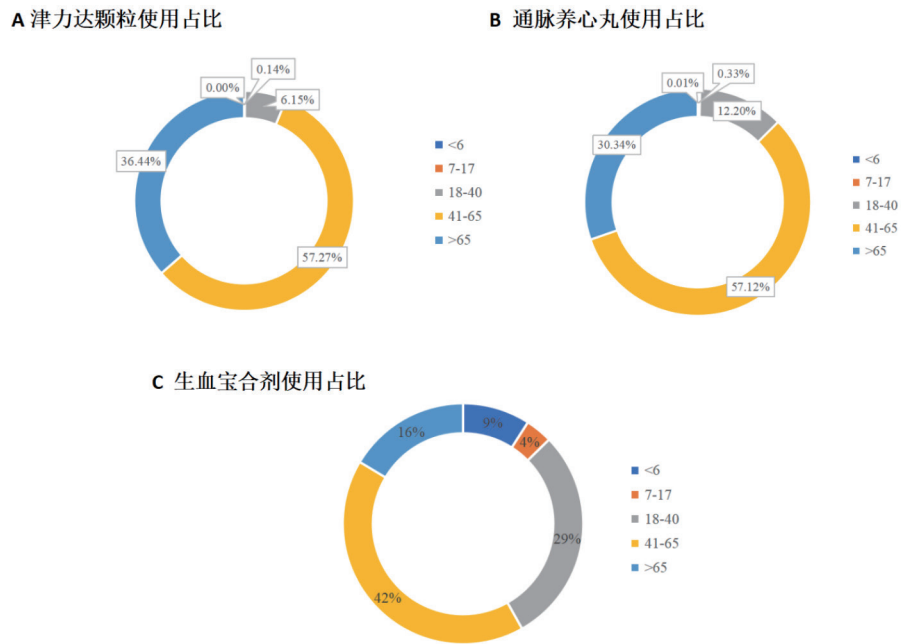


图4 我院含何首乌成分中成药使用年龄人数占比

2.4 我院生血宝合剂不良反应分析

本研究对含制何首乌日剂量较大的生血宝合剂使用情况和不良反应事件进行统计,结果显示,

生血宝合剂使用科室多集中于肿瘤科与产科,这与其功效主治相符;不良反应共6例,多为呕吐和腹泻,见表1,尚未有肝损伤等更严重的病案记录。

表1 我院生血宝合剂不良反应情况

年龄 / 岁	性别	诊断	药品名称	用法用量	不良反应
56	女	卵巢良性肿瘤, 贫血	生血宝合剂	15 mL tid	腹泻
42	女	系统性红斑狼疮	生血宝合剂	10 mL tid	皮肤瘙痒、皮疹
29	女	重度子痫前期, 29+1 周妊娠剖宫产	生血宝合剂	15 mL tid	恶心、呕吐
10月12天	女	支气管炎; 消化不良; 贫血(中度)	生血宝合剂	5 mL tid	腹泻
92	男	胃窦占位、幽门不全梗阻、胆囊结石、冠心病	生血宝合剂	15 mL tid	恶心
76	男	胃癌、腹膜后淋巴结转移肝转移	生血宝合剂	15 mL tid	呕吐

3 讨论

何首乌与首乌藤为同一植物基原,制何首乌为何首乌的炮制加工品,三者有效成分相似但其含量不尽相同^[11-12]。为了有效、安全地指导患者用药,CFDA在2013年、2018年分别修订了含何首乌成分的养血生发胶囊、首乌丸、首乌片、首乌延寿片、首乌延寿颗粒、白蚀丸6个品种以及精乌胶囊、百乐眠胶囊、七宝美髯丸、心元胶囊4个品种的说明

书,增加了相关安全性信息。但是,本研究中的药品说明书依然普遍存在诸多问题,尤其特殊人群的应用情况更少有阐述,而71种药物中属于OTC的占39%,其说明书规范性和准确性更为重要。

此外,本研究发现,生血宝合剂所含制何首乌理论日剂量超过药典的最大推荐剂量,但其说明书中不良反应、禁忌及注意事项皆为“尚不明确”。以滋补肝肾为主的生血宝合剂临床使用广泛

且使用疗程长,虽然目前尚未有文献报道其不良反应,且我院仅有6例相关记录,但我院病案数据库规模有限,存在病例少、信息记录不全等问题,统计可能存在偏差。生血宝合剂对肝功能的影响尚需进一步研究。

鉴于目前药品不良反应报告来源主体为医疗机构,药品生产企业、经营企业、个人报告比例较低^[13],存在漏报情况。建议学习国外经验,如英国药品和健康产品管理局鼓励患者上报药品说明书中未提到的可疑不良反应,或“严重到干扰了日常生活”的不良反应^[14]。

近年来何首乌导致肝损伤的相关研究已取得实质性进展,何首乌仅对极少数特定人群有肝损伤风险,而绝大多数人群是安全的,何首乌致肝损伤是可防可控的^[3,15]。总之,临床在使用含何首乌成分的中成药时既应提高安全性风险防控意识,也不必“谈首乌色变”而不敢使用何首乌。在辨证论治的前提下,注意配伍药物、掌握用量及用药疗程,有肝病史的患者慎用,可以较安全地使用何首乌。建议临床医师在使用含何首乌成分的中成药时,应充分了解其用药风险,对患者进行用药宣教工作,避免或减少不良反应的发生。用药前药师应让患者充分知晓“在服药过程中如发现肝生化指标异常或发生可疑不良反应,应立即停药并就医^[16]。”药品生产企业则应根据药品实际和不良反应监测情况完善药品说明书的安全性信息。建议以何首乌成分为君臣药的中成药应在注意事项中增加“肝功能不全者、肝病家族史者不宜使用”等,提示用药风险。

参考文献:

- [1] 中华人民共和国药典:一部[S]. 2020.
- [2] 宋海波,杜晓曦,郭晓昕,等.基于中医药古籍的何首乌安全性及风险因素分析[J].中国中药杂志,2015,40(5):985-988.
- [3] 中华中医药学会中成药分会,中华中医药学会肝胆病分会,中国药学会临床中药学专业委员会,等.何首乌安全用药指南[J].中国中药杂志,2020,4(5):961-966.
- [4] 周桂,王坤,徐俐伟,等.2019-2020年上海中医药大学附属龙华医院首乌藤、何首乌和制何首乌临床应用分析[J].中国医院用药评价与分析,2021,21(2):227-231,236.
- [5] Li H, Wang X, Liu Y, et al. Hepatoprotection and Hepatotoxicity of Heshouwu, a Chinese Medicinal Herb: Context of the Paradoxical Effect[J]. Food Chem Toxicol, 2017, 108 (Pt B): 407-418.
- [6] Liu Y, Wang W, Sun M, et al. Polygonum Multiflorum-Induced Liver Injury: Clinical Characteristics, Risk Factors, Material Basis, Action Mechanism and Current Challenges[J]. Front Pharmacol, 2019, 10: 1467.
- [7] 马宁辉,陈依,许陈思涵,等.何首乌相关肝损伤研究进展[J].中国中药杂志,2020,45(15):3594-3602.
- [8] 侯鸿军,王莉,李兴民,等.我国中成药说明书现状、存在问题及对策建议[J].中国食品药品监管,2020(2):32-39.
- [9] 国家药品监督管理局.中成药非处方药说明书规范细则[S]. 2006.
- [10] 王新芳,魏琴,罗永皎,等.中成药处方药、非处方药说明书规范性分析[J].中成药,2019,4(8):2022-2024.
- [11] 梅雪,余刘勤,陈小云,等.何首乌化学成分和药理作用的研究进展[J].药物评价研究,2016,39(1):122-131.
- [12] Lin L, Ni B, Lin H, et al. Traditional Usages, Botany, Phytochemistry, Pharmacology and Toxicology of Polygonum Multiflorum Thunb.: A Review[J]. Journal of Ethnopharmacology, 2015, 159: 158-183.
- [13] 杨妮娜,张蕾,宋艳琴,等.2014-2019年国家药品不良反应监测报告统计分析[J].临床合理用药杂志,2021,14(21):1-4,8.
- [14] 方素清.论英国黄卡制度对我国药品不良反应监测的启示[J].国际医药卫生导报,2006,1(23):100-102.
- [15] Li C, Rao T, Chen X, et al. HLA-B * 35:01 Allele Is a Potential Biomarker for Predicting Polygonum Multiflorum-Induced Liver Injury in Humans[J]. Hepatology, 2019, 70(1):346-357.
- [16] 国家食品药品监督管理总局.国家食品药品监管总局提示关注口服何首乌肝损伤风险[EB/OL].(2014-07-16)[2022-06-20].<https://www.nmpa.gov.cn/directory/web/nmpa/yaopin/ypjgdt/20140716145801865.html>.

(收稿日期 2022年8月18日 编辑 王丹)