

doi:10.3969/j.issn.1674-4616.2022.03.014

中药制剂所致药疹研究进展

冷文婷

兰州大学第二医院皮肤科, 兰州 730030

关键词 中药制剂; 药疹; 研究进展**中图分类号** R28; R758.25 **文献标志码** A

药疹又称药物性皮炎,是药物通过口服、注射、吸入等各种途径进入人体后引起的皮肤、黏膜炎症性皮损^[1]。国家药品不良反应监测年度报告显示,中药制剂不良反应可累及多个器官及系统,其中皮肤及其附件的损害排名前 3^[2]。药疹是药物不良反应中最常见的类型,因其具有特异性、不可预知性及临床症状多样性,常给临床工作带来挑战,也对患者的生命健康和生活质量造成严重影响^[3]。近年来,随着中医药事业的快速发展、中药制剂不断更新且临床应用日趋广泛,中药制剂所致药疹日益增多^[4-5]。因此,了解中药制剂所致药疹的相关研究进展具有重要意义,现本文将有关内容综述如下。

1 常见致药疹的中药制剂剂型及药物种类

1.1 常见致药疹的中药制剂剂型

中药制剂剂型种类繁多,且种类、品种仍在不断增加。多种中药制剂均可引发药疹,按使用方式主要分为注射、口服、外用 3 种剂型。

中药制剂所致药疹以注射剂型为主要剂型种类。胡雪等^[6]回顾性分析显示,皮肤及其附属器为中成药不良反应主要累及的器官,剂型主要集中在注射制剂(70.86%);梁建梅^[7]回顾性研究发现中药注射液是诱发药疹的主要剂型;王宏丽^[8]对中药制剂致药疹患者临床资料回顾性分析显示,所涉及的药物以注射剂型为主。除中药注射剂外,滴丸剂、片剂、口服液、颗粒剂、胶囊剂等口服制剂也是系统使用中药制剂导致药疹的常见剂型^[9-11]。

外用治疗是中医治疗方法的重要组成部分,外用中药制剂可造成接触局部皮肤或黏膜的不良反应,主要表现为接触性皮炎,以白酒、酒精、醋为辅料的外用制剂较常见^[12]。外用制剂也可通过局部皮肤或黏膜的吸收作用导致全身药疹表现。例如,邓惠容等^[13]报道 1 例云南白药创口贴致接触性皮炎及急性荨麻疹;

岳代荣等^[14]报道鸦胆子外用致表皮松解坏死型皮炎 1 例。

1.2 常见致药疹的中药制剂药物种类

杨凡萍等^[15]回顾性分析 1883 例住院药疹患者致敏药物,发现中药制剂类致敏药物以丹参酮及血塞通为主。李瑾^[16]在对 601 例皮肤用药物致不良反应的原因分析中发现,致药疹中药制剂主要包括参麦注射液、血塞通注射液、醒脑静注射液、红花注射液、痰热清注射液等。万庆华等^[17]对中药制剂致药物性皮炎的回顾性研究显示,药物种类主要涉及祛风止痛类、清热解毒类、和营祛瘀类、补益类和抗肿瘤类,以清热利湿类最多。尚佩生等^[18]针对中药注射剂致药物性皮炎的研究显示,活血化瘀类、清热解毒类、补益类为主要致药疹的中药注射剂种类,其中以活血化瘀类最常见。易晓霞^[19]回顾性分析中药注射剂不良反应,其中致皮肤及其附件损害的中药制剂涉及理血剂、清热剂、开窍剂、祛湿剂、扶正剂。综上可知,中药制剂致药疹的常见药物种类主要涉及理血剂中的活血化瘀药、清热剂中的清热解毒药、祛湿剂中的清热除湿药、补益剂中的补气药、开窍剂中的凉开药。

2 中药制剂致药疹的临床表现

根据皮疹形态及严重程度,药疹可分为非重型药疹及重型药疹。非重型药疹包括发疹型药疹、荨麻疹型药疹、固定型药疹、多形红斑型药疹等;病情较为严重、死亡率较高的重症多形红斑型药疹、大疱性表皮松解型药疹、剥脱性皮炎型药疹及药物超敏反应综合征等为重型药疹^[1]。相同中药制剂可能引起多种不同药疹,同种药疹也可能由完全不同的中药制剂引起^[20-23]。

2.1 非重型药疹

中药制剂引起的药疹以非重型药疹为主,常见发疹型药疹、荨麻疹型药疹、多形红斑型药疹,以全身泛

发红斑、丘疹、斑丘疹,患者自觉瘙痒等为主要临床表现^[24-26]。其他类型的非重型药疹也有报道,但临床较为少见,如李冬梅等^[27]报道柴胡滴丸致固定型药疹 1 例;李志量等^[21]报道血塞通注射液引起急性泛发性发疹性脓疱病 2 例;吴金香^[28]报道迪银片致荨麻疹型及湿疹样型药疹 2 例;訾铁营等^[29]报道牛黄解毒片致双下肢紫癜型药疹 1 例。

2.2 重型药疹

中药制剂引发重型药疹的报道相对较少,但重型药疹多起病急骤,病情进展迅速,常累及多器官、多系统,其治疗困难,致死率高,临床应引起足够重视。王庆峰等^[30]报道痰热清致重症多形红斑型药疹 1 例;秦秀芹^[31]报道双黄连注射液致剥脱性皮炎型药疹 1 例;高晴等^[32]报道 1 例清开灵注射液致中毒性表皮坏死松解症死亡病例。

2.3 药疹伴随症状

药疹患者多数伴随发热,以中、高热居多。此外寒战、头痛眩晕、烦躁耳鸣、嗜睡或失眠、恶心呕吐、腹痛腹泻、纳差、便秘、心悸、发绀、胸闷咳嗽、呼吸困难、肢体麻木、浅静脉炎、肌痛、关节痛、血尿、尿潴留及肝肾功能、血尿常规等实验室检查异常均可伴随药疹出现^[33]。

2.4 药疹类型与药品的关系

药疹的类型与药物品种之间存在着一定的关系。有研究发现发疹型药疹在口服类中药制剂所致药疹中占最大比例,中药注射剂型主要导致荨麻疹及血管性水肿型药疹^[34-35]。还有研究认为麻疹或猩红热型药疹多由祛风止痛类、清热解毒类、和营祛瘀类中药引起;多形红斑型多由清热解毒类、祛风止痛类、补益类及其他中药引起;荨麻疹型多由清热解毒类、抗肿瘤类、祛风止痛类及其他中药引起;固定红斑型多由抗肿瘤类、祛风止痛类中药引起;紫癜型多由清热解毒类及其他中药引起^[17]。

3 中药制剂致药疹的有关机制

药疹发病机制复杂,可分为变态反应和非变态反应,多数药疹属于变态反应。石建、朱旭等认为药疹是由 T 细胞介导的免疫调节性疾病,其发病机制受药物代谢、免疫调节、遗传等多因素影响^[36-37]。王焱灿等^[38]进一步阐释药疹是伴有多系统、器官损伤的免疫性疾病,与 T 细胞免疫、体液免疫和补体系统等方面密切相关。有研究发现药疹患者血清中 TNF- α 、CCL17、CCL27 和 IL-10 的浓度均升高^[39]。药物进入人体后,激活了特异性 T 细胞,进而分泌 TNF- α ,刺激

角质形成内皮细胞,介导皮肤黏膜的免疫反应^[40-41]。CCL17 可诱导 Th2 型细胞产生 IL-4、IL-5 和 IL-13,进而导致 Ig E 的产生和嗜酸性粒细胞的激活^[42]。IL-10 通过趋化外周血 CD8⁺ T 细胞下调炎症反应的重要细胞因子,从而对炎症反应起调节作用。另外,炎症状态下,CCL17 在 TNF- α 诱导培养的角质形成细胞的介导下上调 CCL27 表达^[23,42-43]。随着基因组学的发展,许多研究发现人类白细胞抗原等位基因和特定药物导致的药疹有着密切联系,用药前基因筛查可能降低重症药疹的发病率;然而,大多数药物尚未发现人类白细胞抗原风险基因位点,因此在明确致敏药物方面尚且存在局限性^[44]。药疹的发病机制十分复杂,目前研究大多以免疫调节为主,随着研究的进一步开展,在基因组学方面的研究将逐步深化。

4 总结与展望

药疹是中药制剂导致的药物不良反应中最常见类型。药疹发病机制复杂,临床表现多样,目前诊断仍主要依靠询问患者发病前用药史、皮疹特征及医师的临床经验。能否准确分析判断皮损与药物的相关性,发现致敏药物,避免药疹的发生发展,是临床医生需要面对的问题。中药制剂多为复方制剂,相同名称的药物存在中药产地、炮制方法等的差异,其成分复杂,发生药疹时难以明确具体致敏成分,且说明书中不良反应及注意事项内容较少,给药疹的预防以及中药制剂的再选择带来一定的困难。此外,中药制剂需要以中医理论为指导并在辨证施治的前提下使用,但在临床实际用药时常以西医理论简单盲目地对应中药方剂的功效,导致出现无适应证用药的情况,增加了中药制剂致药疹的风险。因此,在临床中使用中药制剂应详细询问患者过敏史,特别是中药制剂过敏史,并在中医理论下辨证施治,谨慎把握适应证,合理选择药物。如使用中出現皮疹,应立即停药并及时对症处理,必要时可请临床药师与临床医师协同进行多学科会诊,促进中药制剂的合理应用,以降低药疹及重症药疹的发生率。

参 考 文 献

- [1] 郑捷,张学军. 皮肤性病学[M]. 9 版. 北京:人民卫生出版社,2018:117.
- [2] 于洪礼,逢瑜,邵波,等. 我国基本药物不良反应报告与监测情况浅析[J]. 中国药物警戒,2021,18(8):766-768,775.
- [3] 赵辨. 中国临床皮肤病学[M]. 南京:江苏科学技术出版

社,2013:751-760.

[4] 黄进华,陈静,廖朝晖,等.中国近 10 年药疹发病情况分析[J].中国现代医学杂志,2002,12(15):74-75.

[5] 王芳,李毓,莫莹,等.药疹临床类型和致敏药谱最近七年与过去十年的对比变化[J].实用医学杂志,2011,27(21):3932-3934.

[6] 胡雪,张月明,曹雪,等.429 例中成药不良反应报告回顾性分析[J].食品与药品,2020,22(5):412-415.

[7] 梁建梅.中成药所致药疹 162 例临床分析[J].中国中西医结合杂志,2007,27(7):665-666,668.

[8] 王宏丽.37 例中成药致药疹的临床分析[J].中国当代医药,2013,20(32):118-119.

[9] 马春光,陈小红,刘明娜,等.2019 年国内中药及中药成分不良反应的临床特点总结[J].岭南急诊医学杂志,2020,25(6):639-642.

[10] 朱小芳,汤爱珍,周小勇.中成药致系统性接触性皮炎 2 例[J].中国现代药物应用,2017,11(7):159-160.

[11] 冷红.36 例正清风痛宁缓释片所致药物性皮炎患者临床分析[J].名医,2019(5):271.

[12] 王海俊,王学民,乐嘉豫.10 年来我国外用中药致不良反应发病分析[J].中国中药杂志,1999,24(12):51-54.

[13] 邓惠容,常惠礼.云南白药创可贴致接触性皮炎及急性荨麻疹[J].海峡药学,2020,32(2):219-220.

[14] 岳代荣,王小平,龚一云.鸦胆子外用致表皮松解坏死型皮炎 1 例报告[J].云南中医中药杂志,2003,24(1):42-43.

[15] 杨凡萍,陈圣安,朱沁媛,等.1883 例住院药疹患者致敏药物分析[J].中华临床免疫和变态反应杂志,2017,11(3):232-240.

[16] 李瑾.601 例皮肤用药物致不良反应的原因分析及其预防对策[J].抗感染药学,2016,13(6):1290-1293.

[17] 万庆华,胡平,宋宁静.中药制剂致药物性皮炎 116 例临床分析[J].中国皮肤性病学杂志,2007,21(3):156-157.

[18] 尚佩生,于霞,沈晓峰.中药注射剂致 59 例药物性皮炎临床特征分析[J].世界最新医学信息文摘,2016,16(46):145,147.

[19] 易晓霞.中药注射剂不良反应分析[J].实用中医药杂志,2021,37(3):504-506.

[20] 简华慧,韦秀玲.血塞通致药物性皮炎 19 例报告[J].右江民族医学院学报,2005,27(5):710.

[21] 李志量,余美文,冯素英.血塞通注射液引起急性泛发性发疹性脓疱病 2 例[J].中国医学文摘(皮肤科学),2017,34(3):301-303.

[22] 吉萌萌,王忠,刘骏,等.清开灵注射液临床用药安全性的再评价[J].中成药,2020,42(11):3100-3105.

[23] Wu BL, He WX, Ke M, et al. A retrospective analysis on 1330 adverse event reports of qingkailing in China: further perception of its risks and rational use[J]. *Curr Med Sci*, 2018,38(6):1103-1108.

[24] 吴小枫,林珍,李扬,等.346 例药疹病例回顾性分析[J].中国药物警戒,2019,16(3):149-153.

[25] 叶正华,叶晖.小金丸中成药制剂临床不良反应分析[J].中医药临床杂志,2021,33(1):185-189.

[26] 李兰兰,虎亚光,谭建伟,等.中国近 10 年药疹的文献分析[J].甘肃医药,2015,34(12):941-943.

[27] 李冬梅,于运芳,刘艳华,等.柴胡滴丸致固定型药疹 1 例[J].临床皮肤科杂志,2020,49(1):43.

[28] 吴金香.迪银片致荨麻疹型及湿疹样型药疹二例报道[J].湖北预防医学杂志,1999,10(4):40.

[29] 訾铁营,袁明勇.牛黄解毒片致双下肢紫癜型药疹 1 例[J].西南国防医药,2007,17(6):828.

[30] 王庆峰,杜舒婷.痰热清致重症多形红斑型药疹 1 例[J].中国误诊学杂志,2007,7(7):1668.

[31] 秦秀芹.双黄连注射液致剥脱性皮炎型药疹一例[J].中国医院用药评价与分析,2015,15(5):704.

[32] 高晴,杨晨光,麻婧,等.药物致中毒性表皮坏死松解症死亡法医学鉴定 1 例[J].中国法医学杂志,2020,35(2):220-221.

[33] 李晴,李蓓蓓,郑文科,等.基于 296200 例的中药注射剂临床安全性集中监测研究的系统评价[J].中国循证医学杂志,2019,19(1):28-35.

[34] 荆方轶,贾淑琳,范瑞强.中药制剂所致药疹的特点[J].中国医学文摘(皮肤科学),2016,33(6):789-792.

[35] 雷丽,蔡露.中药引起皮肤不良反应的临床表现及原因分析[J].临床合理用药杂志,2021,14(28):162-164.

[36] 石建,高杰,包健安,等.卡马西平致重症药疹 40 例临床分析[J].中国皮肤性病学杂志,2016,30(11):1142-1143.

[37] 朱旭,何晓静,肇丽梅.卡马西平严重皮肤不良反应发病机制的研究进展[J].中国药学杂志,2012,47(18):1462-1464.

[38] 王燧灿,张家祥,朱启星.职业性三氯乙烯药疹样皮炎的免疫机制研究进展[J].中华劳动卫生职业病杂志,2021,39(8):628-631.

[39] 吴少宾,林岑珊,蔡壬辛,等.药疹患者血清 CCL17、CCL27、TNF- α 和 IL-10 的测定[J].中山大学学报(医学科学版),2015,36(2):241-244.

[40] Scott RT Jr, Upham KM, Forman EJ, et al. Blastocyst biopsy with comprehensive chromosome screening and fresh embryo transfer significantly increases in vitro fertilization implantation and delivery rates: a randomized controlled trial[J]. *Fertil Steril*, 2013,100(3):697-703.

[41] Scott KL, Hong KH, Scott RT Jr. Selecting the optimal time to perform biopsy for preimplantation genetic testing [J]. *Fertil Steril*, 2013,100(3):608-614.

如其来的“非典”和新冠疫情都给我们所有的医务工作者好好上了一课,疾病的防控特别是疫情的防控是医学教育的重中之重,基于中医药在其中发挥的重要作用,有必要设立中西医结合疾病防控专业方向。结合医学生就业以及医疗和防控工作的现状,胡教授认为目前仍不适合设立中西医结合疾病防控的专门学科,而应从学制、课程设置及培养方向等方面进行完善,凸显中西医结合疾病防控特色。例如,可在现有的中西医结合本科教育基础上,增设第二学位;还可增加中西医结合疾病防控专业型研究生学位,同时建议增设如中医治未病学、中医急诊医学等课程;此外,还需要注重中西医结合人才临床能力和思维的培养,中西医结合专业的本科生及研究生可以通过教学医院临床实践、临床跟教、拜名师(国医大师)学习等外部条件进行自我临床能力的提升;也可以通过在教学过程中增加临床案例分析及教师点评、课堂教学之外多举行临床案例分析竞赛等一系列方式加强自身临床思维能力。

中西医结合疾病防控学科体系建设更为重要的是加强中西医结合医学在疾病防控中的科学研究。可以成立学术团体以及中西医结合学会慢病或疾病防控分会,促进中西医结合慢病的学术繁荣;通过设立科研课题保障每年有 3~4 种慢病或传染病的专题研究,既突出中西医结合防控的理念,也可推进中西医结合疾病防控的学术发展。

中西医结合专业本身就是现代医学辨病和中医学辨证交叉融合的产物,在目前“新医学”建设的背景下,中西医结合专业应该与循证医学、药学、统计学、生物学、化学以及人工智能等专业交叉融合,将中医学的理论用更易被理解的方式进行传播、将行之有效的方药以更明确的有效成分、更方便的剂型推广使用,将“望闻问切”以更加科学智能化的方式进行客观评价,保证诊疗的精确性和可重复性。胡教授提出,

目前的现实阻碍主要是中医和西医的契合点尚不明确,也缺少中西医结合的平台以及专项经费的支撑,建议采用国家重大专项的方式开辟相关的合作领域,加大实际的支持力度,保证合作的可持续进行。

中西医结合疾病防控人才学科体系建设需要从各个方面逐步突破,在国家政策支持的情况下通过专业建设、人才培养以及学科融合等层面进行完善,才能更好地为中西医结合疾病防控工作服务,更好地为中西医结合医学保驾护航。

4 小结

解决慢病及疫情防控等存在的问题,需要中西医结合疾病防控人才学科体系建设的逐步推进。完善中西医结合人才培养、优化专业学科建设以及创新院校教育都是值得努力的方向。明确中西医结合疾病防控人才学科体系建设在医学教育中的定位,可以使中西医结合在未来的发展道路中优势互补,日新月异,并更好地顺应新时代医学学科建设和临床工作的发展要求。

参 考 文 献

- [1] 王琦. 加强中西医结合,更好守护人民健康[N]. 人民日报,2021-04-28(009).
- [2] 徐欢,刘海朝,陈银潇,章明星. 和而不同的中西医结合之路——王琦院士访谈录[J]. 天津中医药大学学报,2022,41(1):1-3.
- [3] 汪六林,巴元明,李刚,等. 中医药防治新型冠状病毒肺炎研究[J]. 西部中医药,2020,33(9):5-7.
- [4] 黄明,杨丰文,张俊华,等. 张伯礼:此次中医药抗疫过程的一些经验和反思[J]. 天津中医药,2020,37(7):722-725.
- [5] 宁德斌,曾卫坪,吴群. 论中西医结合公共卫生体系的构建[J]. 湖南中医药大学学报,2020,40(9):1167-1172.

(收稿日期:2021-11-13)

(上接第 199 页)

- [42] Fragouli E, Lenzi M, Ross R, et al. Comprehensive molecular cytogenetic analysis of the human blastocyst stage [J]. Hum Reprod, 2008, 23(11):2596-2608.
- [43] Yang Z, Liu J, Collins GS, et al. Selection of single blastocysts for fresh transfer via standard morphology assessment alone and with array CGH for good prognosis IVF

patients: results from a randomized pilot study [J]. Mol Cytogenet, 2012, 5(1):24.

- [44] 徐丹丹, 关明, 骆肖群. 药疹发病机制及预防诊断相关问题 [J]. 中华预防医学杂志, 2021, 55(5):574-582.

(收稿日期:2022-02-02)