

· 中药商业 ·

含朱砂、雄黄中成药临床调剂技术规范探讨[△]赵思进^{1,2}, 张因^{1,2}, 赵学龙³, 马传江⁴, 刘国秀^{1,2}, 金世元², 翟华强^{1,2*}

1. 北京中医药大学 中药学院, 北京 100029;

2. 北京中医药大学 中药调剂标准化研究中心, 北京 100029;

3. 南京市中医院, 江苏 南京 210006;

4. 山东中医药大学 附属医院 药学部, 山东 济南 250011

[摘要] **目的:** 规范含朱砂、雄黄中成药临床调剂技术, 明确临床药师工作流程, 指导临床合理用药。**方法:** 梳理《中华人民共和国药典》2020年版(一部)和《国家基本药物目录》(2018版), 建立“含朱砂、雄黄中成药数据库”, 向南京市中医院和山东中医药大学附属医院药学部多位药师开展调研, 结合国内外期刊数据库和问卷调研结果, 分析含朱砂、雄黄中成药在临床调剂与使用过程中的痛点和难点问题, 构建包括采购验收、贮存养护、处方审核、处方调配、处方复核、发药与用药交代、处方点评、用药监测和用药警戒在内的9项调剂关键技术体系。**结果:** 根据我国现行的药品不良反应关联性评价, 73.53%的不良反应可能由含朱砂、雄黄的中成药导致, 用药过程中存在的主要问题为长期、超量、超适应症用药; 影响含朱砂、雄黄中成药调剂的重点环节包括采购验收、贮存养护、处方审核、处方调配、处方复核、发药与用药交代、处方点评、用药监测和用药警戒等。**结论:** 规范含朱砂、雄黄中成药临床调剂技术对规范影响临床用药安全的调剂流程、促进中医临床药学服务的高质量发展具有重要的指导意义和现实价值。

[关键词] 毒性; 中成药; 朱砂; 雄黄; 调剂技术; 药学服务**[中图分类号]** R288 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1673-4890(2023)09-1992-10**doi:**10.13313/j.issn.1673-4890.20230323003**Clinical Dispensing Technology for Chinese Patent Medicines Containing Cinnabaris and Realgar**ZHAO Si-jin^{1,2}, ZHANG Nan^{1,2}, ZHAO Xue-long³, MA Chuan-jiang⁴, LIU Guo-xiu^{1,2}, JIN Shi-yuan², ZHAI Hua-qiang^{1,2*}

1. School of Chinese Materia Medica, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China;

2. Standardization Research Center of Traditional Chinese Medicine Dispensing, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China;

3. Nanjing Hospital of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210006, China;

4. Department of Pharmacy, Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250011, China

[Abstract] **Objective:** To standardize the clinical dispensing technology for Chinese patent medicines containing Cinnabaris and Realgar, clarify the workflow for clinical pharmacists, and provide guidance for rational drug use in clinical practice. **Methods:** The 2020 edition of the *Chinese Pharmacopoeia* (Vol. I) and the *National Essential Drug Catalogue* (2018 edition) were reviewed to establish a database of Chinese patent medicines containing Cinnabaris and Realgar. Surveys were conducted with multiple pharmacists from Nanjing Hospital of Traditional Chinese Medicine and the Department of Pharmacy, Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine. Additionally, pain points and challenges in the clinical dispensing and use of Chinese patent medicines containing Cinnabaris and Realgar were analyzed based on the journal databases in China and abroad and questionnaire surveys. A key dispensing technology system consisting of nine components was constructed, including procurement and acceptance technology, storage and maintenance

[△] **[基金项目]** 国家重点研发计划项目(2019YFC1712000, 2019YFC1712002)* **[通信作者]** 翟华强, 教授, 主任医师, 研究方向: 中医药标准化与中药调剂; E-mail: jz711@qq.com

technology, prescription review technology, prescription dispensing technology, prescription verification technology, dispensing and medication explanation technology, prescription assessment technology, medication monitoring technology, and medication alert technology. **Results:** According to the current adverse drug reaction association assessment in China, 73.53% of adverse reactions were highly likely to be caused by Chinese patent medicines containing Cinnabaris and Realgar. The main issues during drug use included long-term use, excessive dosages, and off-label use. Key aspects affecting the dispensing of Chinese patent medicines containing Cinnabaris and Realgar included procurement and acceptance, storage and maintenance, prescription review, prescription dispensing, prescription verification, dispensing and medication explanation, prescription assessment, medication monitoring, and medication alert. **Conclusion:** Standardizing the clinical dispensing technology for Chinese patent medicines containing Cinnabaris and Realgar has significant guidance and practical implications for standardizing dispensing technology that affects clinical drug safety and promoting the high-quality development of clinical pharmacy services in traditional Chinese medicine.

[Keywords] toxicity; Chinese patent medicine; Cinnabaris; Realgar; dispensing technology; clinical pharmacy service

毒性中药的使用历史悠久, 临床应用广泛^[1]。为了加强医疗用毒性药品的管理, 1988年12月27日, 国务院颁布实施了《医疗用毒性药品管理办法》^[2]; 2010年6月, 原中华人民共和国卫生部和国家中医药管理局制定了《中成药临床应用指导原则》^[3], 明确提出含毒性药材中成药的临床应用管理。朱砂和雄黄是临床中常用的有毒矿物药。朱砂的主要成分为硫化汞 (HgS), 当人体内服朱砂或含朱砂制剂时, 汞元素透过生物膜进入红细胞, 与血红蛋白的巯基 ($-\text{SH}$) 相结合, 随血液循环进入人体各组织器官中^[4], 在心脏、肝脏、肾脏、大脑等多个器官中产生蓄积; 其中, 肝、肾组织对朱砂的敏感性较高, 脑汞的代谢半衰期较长^[5]。有研究显示, 成年大鼠单次口服朱砂 ($1\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$, 以体质量计) 后, 血中汞的达峰时间为 1.0 h ^[6]。雄黄的主要成分为二硫化二砷 (As_2S_2), 砷经消化道摄入后主要在肝脏进行氧化甲基化反应, 随血液运输至肺脏、脾脏、肾脏、大脑等多个器官进行代谢^[7]; 大鼠口服雄黄后砷在全血中的吸收和代谢缓慢, 半衰期较长, 给药 120 h 后砷在正常大鼠及伪无菌大鼠体内均未消除^[8]。

含朱砂、雄黄中成药在使用过程中的安全性问题一直备受关注^[9]。有研究表明, 复方可能促进汞的吸收并分布到组织器官中^[5]。为了保证含朱砂、雄黄中成药使用的安全性和有效性, 本研究通过梳理该类中成药的临床调剂问题, 明确调剂重点环节, 初步构建含矿物类中成药临床调剂技术框架, 以期药师的调剂工作提供参考, 提升临床合理用药水平。

1 含朱砂、雄黄中成药数据库的建立

收集含朱砂、雄黄中成药含量测定指标, 利用 Microsoft Excel 2022 建立“含朱砂、雄黄中成药数

据库”, 数据来源为《中华人民共和国药典》(以下简称《中国药典》) 2020年版(一部)^[10]和《国家基本药物目录》(2018版)^[11], 对其中“处方”“检查”“含量测定”项进行汇总分析。结果显示, 在87种含朱砂、雄黄中成药中, 有43种中成药中还含有其他毒性饮片, 占含朱砂、雄黄中成药的49.4%; 有10种中成药中含有5种及5种以上毒性饮片, 占含朱砂、雄黄中成药的11.5%, 见表1。

根据数据库统计结果进行分析, 《中国药典》2020年版(一部)“含量测定”项下仅有12种含雄黄中成药规定了砷斑检查。其中, 仅有1种含雄黄中成药明确规定砷含量; 仅有17种含朱砂中成药可以换算每日朱砂用量, 其余中成药均未表明其朱砂、雄黄含量, 增加了临床合理使用含毒性饮片中成药的难度。同时, 由于含毒性饮片中成药的安全范围相对较窄^[12], 治疗剂量与中毒剂量接近, 稍有不慎就会发生临床不良反应。因此, 朱砂和雄黄含量测定的缺乏会增加其在临床使用过程中计算体内毒性成分残留量的困难, 不利于临床用药安全。

2 含朱砂、雄黄中成药使用现状问卷调研

为进一步了解含朱砂、雄黄中成药在临床使用过程中可能产生的安全隐患, 本研究采用问卷调研方法, 对医疗机构药师和管理人员的基本信息及含朱砂、雄黄中成药的使用现状进行调研。调研问卷采用线上形式发布, 共回收有效问卷17份。问卷回收数量较少, 可能受问卷发送形式的影响, 这从侧面反映出亟待提升对含朱砂、雄黄中成药使用规范性的重视程度。

调研结果显示, 仅有1所三级甲等医疗机构有含朱砂、雄黄中成药基本信息详细, 其余医疗机构仅有

表1 含朱砂、雄黄中成药中含其他毒性饮片情况

有毒中药 种类	中成药名称	所含其他毒性饮片			合计毒性中 药饮片数
		大毒	有毒	小毒	
含雄黄	牛黄消炎片		蟾酥		2
	六应丸		蟾酥		2
	克痢痧胶囊			细辛	2
	阿魏化痞膏	生川乌、生草乌	木鳖子、蓖麻子		5
	郁金银屑片	马钱子粉	木鳖子	土鳖虫	4
	七珍丸	巴豆霜	全蝎、天南星		5
	小儿至宝丸		制白附子、胆南星、全蝎		5
	小儿惊风散		全蝎		3
	牙痛一粒丸		蟾酥		3
	牛黄抱龙丸		胆南星、全蝎		4
	牛黄清心丸(局方)			炒苦杏仁	3
	牛黄镇惊丸		全蝎、胆南星、制白附子、半夏(制)		6
	庆余辟瘟丹	制川乌、巴豆霜、斑蝥 (去头、足、翅)	姜半夏、千金子霜、甘遂(制)、山豆根、醋 芫花、蜈蚣(去头、足)	细辛	12
	医痫丸		生白附子、天南星(制)、半夏(制)、蜈 蚣、全蝎		7
含朱砂	纯阳正气丸		姜半夏		3
	周氏回生丸		千金子霜		3
	梅花点舌丸		蟾酥(制)		3
	紫金锭		千金子霜		3
	暑症片		清半夏	细辛	4
	痧药		制蟾酥		3
	一捻金		炒牵牛子		2
	一捻金胶囊		炒牵牛子		2
	人参再造丸		酒蕲蛇、全蝎、附子(制)、胆南星	细辛	6
	小儿百寿丸		胆南星(酒制)		2
	小儿金丹片		胆南星、清半夏		3
	小儿解热丸		全蝎、胆南星、蜈蚣		4
	仁青芒觉	马钱子			2
	心脑静片		制天南星		2
	平肝舒络丸		胆南星(酒制)	细辛	3
	再造丸		蕲蛇肉、全蝎、附子(附片)、两头尖(醋制)	细辛	6
	伤科接骨片	马钱子粉		土鳖虫	3
	抗栓再造丸		胆南星、全蝎	烫水蛭、土鳖虫、细辛	6
	妙灵丸		制天南星、清半夏		3
	抱龙丸		法半夏、白附子		3
	柏子养心丸		半夏曲		2
	柏子养心片		半夏曲		2
	保赤散	巴豆霜	天南星(制)		3
	通痹片	制马钱子、制川乌	金钱白花蛇、蜈蚣、全蝎、附子(黑顺片)		7
	通痹胶囊	制马钱子、制川乌	金钱白花蛇、蜈蚣、全蝎、附子(黑顺片)		7
	琥珀抱龙丸		胆南星		2
	舒肝丸			川楝子	2
	舒肝丸(浓缩丸)			川楝子	2

部分信息较详细(表2);而在使用过程中,有4所中医医院、1所西医医院和2所中西医结合医院频繁开具含朱砂、雄黄中成药,使用范围较广(表3);同时,占调查人数92.9%的药师对国家药品监督管理局不良反应通报的查看频率不高,药师对含毒性成分中成药的用药安全性重视程度亟待提升。

表2 不同等级医院含朱砂、雄黄中成药信息详细程度

医院等级	医院数			
	各项信息都非常详细	主要信息详细	部分信息比较详细	都不详细
三级甲等医院	1	4	4	3
三级医院	0	0	0	1
二级医院	0	0	1	1
一级医院	0	0	2	0

表3 不同类型医院含朱砂、雄黄中成药使用情况

医院类型	医院数		
	频繁开具	偶尔开具	几乎不开具
中医医院	4	4	4
西医医院	1	2	0
中西医结合医院	2	1	1
社区医院	0	1	0

3 含朱砂、雄黄中成药临床调剂现状分析

目前,含矿物类毒性饮片(朱砂、雄黄)中成药的调剂主要参考《处方管理办法》^[13]、《医疗机构处方审核规范》^[14]、《医院处方点评管理规范》^[15]、《药品不良反应报告和监测管理办法》^[16]等规范性文件,存在调剂流程不明晰、药师数量和专业素养缺乏、药物监管难度大、用药安全问题急需重视等掣肘问题。

3.1 调剂流程不明晰,临床药师工作流程亟待规范

实践结果表明,在中成药调剂过程中,优化调剂流程、推进全面质量管理对提升中成药的调剂速率、减少调剂差错、保障临床合理用药具有重要意义^[17-18]。调研结果显示,含毒性饮片中成药在临床上应用广泛、用量较大^[19-20];在儿科疾病治疗过程中,含朱砂、雄黄中成药种类繁多、使用频繁、疗效显著^[21]。相较于化学药和其他中成药,含朱砂、雄黄中成药调剂相关问题研究较少,不同医疗机构之间缺少统一的调剂标准;目前在调剂研究中,多针对处方审核、处方点评等调剂技术^[22],对调剂全流程的重视程度有待提高。

同时,相比于西药房,中成药药房环境嘈杂、设备简陋、工作复杂;主要工作模式以审方、调配、核对、发药等常规工作为主^[23],缺少统一的操作流程。在含朱砂、雄黄中成药使用过程中,药师需交代的注意事项复杂,更容易产生调剂差错或产生联用风险。由此可见,深入开展含朱砂、雄黄中成药调剂流程研究,有助于推动含毒性饮片中成药调剂流程的规范化,提升临床药师工作效率,保证药物的临床疗效。

3.2 专业岗位缺乏,临床药师综合素质有待提升

临床药师在保证患者合理安全用药过程中发挥重要作用^[24-25]。提升临床药师在调剂过程中的参与程度,可以有效提升患者服药依从性^[26-27],改善药学服务满意度^[28]。与化学药和其他中成药相比,含毒性饮片中成药在调剂过程中更需要临床药师的参与。作为调剂过程中的主要参与者和引导者^[29],在药物治疗过程中,临床药师可以及时发现使用问题^[30],降低不良反应的发生率,提升用药的安全性和有效性^[31]。

目前,临床药师在参与含朱砂、雄黄中成药调剂时面临的主要问题包括:第一,临床上80%~90%的中成药处方为西医师开具,增加了临床药师在处方审核、判断具有潜在联用风险药物时的难度^[32-33]。第二,部分医疗机构在患者治疗过程中存在重医轻药现象,尤其是针对老年患者、慢性病患者等,中药、化学药混合服用现象普遍存在,药师不能第一时间发现服药过程中可能产生的用药风险^[34]。第三,一项针对中药师的调查研究显示,中药师整体素质有待提升,缺少治疗相关经验^[35],在学习过程中普遍存在“重理论,轻临床”的现象;且在患者就诊高峰期,医生的繁忙或药师的不重视导致部分患者在用药指导后仍对服药方法存在困惑^[36]。第四,我国明显存在医疗机构药师数量配备不足的现象,且和发达国家相比,我国药师的工作范围和工作职责尚不明确;对于含朱砂、雄黄中成药的调剂,医生、护士和患者对药师的不接受和不信任均会影响药物临床疗效的发挥^[37]。

3.3 药物监管难度大,说明书与药品标准待完善

含朱砂、雄黄中成药应用广泛^[38],对其调剂相关法律法规进行梳理,截至目前,共有9份相关法律法规及部门规章,以及11份规范性文件(表4、表5)。法律法规的制定存在一定滞后性,缺乏统一调剂规程,迫切需要进一步规范和提升。

表 4 药物监管的相关法律法规及政策

施行时间/年-月-日	发文机构	法律法规及政策
1988-12-27	国务院	《医疗用毒性药品管理办法》
2007-05-01	原中华人民共和国卫生部	《处方管理办法》
2007-05-01	原国家食品药品监督管理局	《药品流通监督管理办法》
2008-06-12	原国家食品药品监督管理局	《含毒性药材及其他安全性问题中药品种的处理原则》
2011-07-01	原中华人民共和国卫生部	《药品不良反应报告和监测管理办法》
2016-02-06	国务院	《医疗机构管理条例》
2017-07-01	全国人民代表大会常务委员会	《中华人民共和国中医药法》
2019-03-02	国务院	《中华人民共和国药品管理法实施条例（2019 修订）》
2019-12-01	全国人民代表大会常务委员会	《中华人民共和国药品管理法》

表 5 药物监管相关的规范性文件

施行时间/ 年-月-日	发文机构	规范性文件
2009-03-16	原中华人民共和国卫生部、国家中医药管理局	《关于印发医院中药房基本标准的通知》
2010-02-10	原中华人民共和国卫生部	《关于印发〈医院处方点评管理规范（试行）〉的通知》
2010-06-11	原中华人民共和国卫生部、国家中医药管理局	《关于印发中成药临床应用指导原则的通知》
2010-10-20	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》
2011-01-30	原中华人民共和国卫生部、国家中医药管理局、总后勤部卫生部	《关于印发〈医疗机构药事管理规定〉的通知》
2011-10-11	原国家食品药品监督管理局	《关于印发〈医疗机构药品监督管理办法〉（试行）的通知》
2015-02-13	原国家卫生和计划生育委员会、国家发展和改革委员会、中华人民共和国工业和信息化部等	《关于印发国家基本药物目录管理办法（暂行）的通知》
2016-02-22	国务院	《国务院关于印发中医药发展战略规划纲要（2016—2030 年）的通知》
2017-05-05	国务院	《关于印发深化医药卫生体制改革 2017 年重点工作任务的通知》
2018-06-29	卫生健康委办公厅、中医药局办公室、中央军委后勤保障部办公厅	《关于印发医疗机构处方审核规范的通知》
2018-11-01	国家健康委员会	《关于印发国家基本药物目录（2018 年版）的通知》

为进一步探究药品监管对含朱砂、雄黄中成药合理应用的重要指导意义，以《中国药典》2020 年版（一部）和《国家基本药物目录》（2018 版）为数据来源，在药智网说明书数据库中收集相关中成药说明书，对“警示语”“不良反应”“注意事项”与合理用药关系密切的 3 项内容进行分析，结果发现，在“警示语”方面，有 52 种中成药未严格按照原国家食品药品监督管理局印发的《关于修订含毒性中药饮片中成药品种说明书的通知》^[39]要求，在相应位置增加“警示语”标识；在“不良反应”方面，39 种含雄黄中成药中仅有 4 种中成药详细注明不良反应，74 种含朱砂成分中成药中仅有 6 种中成药详细注明不良反应，未能根据临床不良反应发生情况及时进行修改，严重影响了药物的使用及临床药学工作的开展；在“注意事项”方面，有 14 种中成药说明书仍写为【尚不明确】，使患者在阅读说明书时仍存在困惑，不利于患者合理用药。

3.4 不良反应时有发生，用药安全问题亟须重视

目前，从中药配伍、毒理学、代谢组学等多角度对含朱砂、雄黄中成药肝肾毒性和用药安全性进行分析，证实其在临床使用过程中安全性较高。例如，与雄黄组相比，复方砒剂在提升骨髓增生异常综合征（MDS）转基因小鼠红细胞、血小板数量方面更具优势，且在实验过程中未发现明显的肝肾功能损害和电解质紊乱^[40]。对复方制剂的安全性进行进一步研究表明，在合理的使用剂量和疗程下，复方制剂可以有效减轻朱砂和雄黄的肝肾毒性。例如，网络药理学研究结果表明，朱砂安神丸中的黄连、甘草的多种活性成分协同作用于多个靶点和多条通路，对朱砂引起的肝肾毒性起到解毒作用^[41]；安宫牛黄丸中的其他配伍成分有效减轻了肝脏和肾脏的炎症细胞浸润和损伤，通过提高抗氧化能力和抑制炎症损伤减轻朱砂和雄黄诱导的肝肾毒性^[42-43]。

然而,在临床使用过程中,由于存在超剂量、超疗程、超适应症用药等多种用药不合理现象,含朱砂、雄黄中成药不良反应仍时有发生。本研究以“‘朱砂’或‘雄黄’和‘致’或‘例’或‘引起’和‘中毒’或‘不良反应’”为检索式进行全文检索,在中国知网、万方数据服务平台、维普数据库中收集1990—2021年由于服用含朱砂、雄黄中成药引起的不良反应个案,纳入详细的不良反应案例报告,排除不详报道、综合分析、文献数据分析和二次文献。结果共涉及90篇文献、102个案例,建立“含朱砂、雄黄中成药不良反应数据库”,主要指标为性别、年龄、原患疾病、疾病史、过敏史、药物名称、用法用量、给药途径、发生情况和时间关系、发生时的表现、救治与转归、再激发12项内容。根据我国现行不良反应分析方法,其因果关系评价均明确,其中肯定22例、很可能75例、可能5例(表6)。

表6 含朱砂或雄黄中成药不良反应关联性评价

不良反应关联性评价	例数	占比/%
肯定	22	21.57
很可能	75	73.53
可能	5	4.90
可能无关	0	0
待评价	0	0
无法评价	0	0

研究发现,在102例不良反应个案报道中,由含朱砂中成药导致的不良反应13例,含雄黄中成药导致的不良反应69例,共同含朱砂、雄黄中成药导致的不良反应20例;其中男性55例,女性47例,患者年龄为4 d至80岁,94.12%的患者经过减量、停药或对症治疗症状有所缓解,其他2例死亡、4例转归不详(表7)。不良反应发生的原因主要包括药物因素、机体因素和临床使用因素3个方面内容。从机体因素来看,由于部分患者体质特殊,可能在正常服药剂量下出现不良反应;从药物因素来看,由于朱砂中的汞及雄黄中的砷均为有毒成分,长期使用易在体内积蓄,发生中毒,出现不良反应;从临床使用因素来看,由于在临床使用中常出现超量使用、长时间使用、超适应症使用等服药错误现象,导致不良反应频发。

4 含朱砂、雄黄中成药调剂流程构建

为解决上述问题,本研究提出初步构建含朱砂、

雄黄中成药调剂流程(图1),以促进临床使用含朱砂、雄黄中成药的规范性和适宜性,明确药师的工作重点,减少不良反应,提升该类药物在临床使用中的安全性和有效性。

4.1 采购验收技术

医疗机构在含朱砂、雄黄中成药的采购过程中建立并执行进货查验验收制度,按照规定由专门的部门统一负责采购,采购过程中查验供货单位相关证明文件。建立健全药品保管、验收、领发、核对等制度,索取、留存供货单位的合法票据,票据保存期不得少于3年;在验收过程中重点核对药品的内外包装是否完整及有效期。

4.2 库存养护技术

含朱砂、雄黄中成药在储存过程中严格按照说明书条件进行储存,采用不同区域颜色标志将药品分为合格区、待检验区及不合格区;包装类似的药品分别放置,过期、污染、变质等药品应该放置在不合格区。医疗机构建立并执行药品保管、养护管理制度;配备药品养护人员,定期进行药品抽检;实行责任制,加强培训学习,建立相应的养护档案;药品出库时,严格遵循“近效期先出”原则。

4.3 处方审核技术

药师是处方审核工作的第一责任人,负责处方审核的药师应该取得药师及以上药学专业资格并具有3年以上门急诊或病区处方调剂工作经验,接受过处方审核相应岗位的专业知识培训并考核合格。在电子审方系统的基础上,药师根据国家药品管理相关法律法规和规范性文件,对处方的合法性、规范性和适宜性进行审核。在审核过程中,重点审核应用的必要性、联用处方、药物与诊断的相符性、是否存在潜在联用风险等;重点关注特殊人群,在用药过程中尽量遵循“小剂量,短疗程”的原则。

4.4 处方调配技术

调剂人员在含朱砂、雄黄中成药调配过程中慎读处方,严格按照“四查十对”基本原则进行处方调配,在调配过程中注意检查药品的有效期,未标明有效期或更改有效期、超过有效期的药品均不能使用。

4.5 处方复核技术

处方复核人员严格按照“四查十对”原则进行复核,由专业知识全面、经验丰富、责任心强、具

表7 含朱砂、雄黄中成药不良反应发生情况汇总

有毒中药种类	药物名称	例数	涉及系统/器官	临床表现
含雄黄	六神丸	19	呼吸系统、消化系统、循环系统、神经系统、皮肤及其附件	咽喉肿胀、吞咽困难、呼吸衰竭（六神丸中毒并急性中毒性肺水肿）、恶心、呕吐、胸闷、烦躁不安、心慌、出汗、口唇及四肢麻木、头晕、视物不清、过敏性休克、瘙痒、点状药疹、房室传导阻滞、发热、黄疸（药物性肝炎）、惊厥（重度心肌损害）
	牛黄解毒片	41	呼吸系统、消化系统、免疫系统、泌尿系统、皮肤及其附件	皮损、红肿、瘙痒、红斑、色素沉着、掌跖角化增厚（砷中毒）、大疱性药疹、下肢水肿、便秘、纳差、消化不良、腹泻、恶心、呕吐、失眠、过敏性休克（气短、胸闷、呼吸困难）、荨麻疹、猩红热样皮疹、肝硬化、腹水、血尿、鼻黏膜充血
	牛黄解毒丸	4	泌尿系统、皮肤及其附件、循环系统	红斑、水疱、瘙痒、药疹、过敏（红疹、瘙痒、下肢为主、伴轻度水肿）、舌体肿胀、吞咽困难、胸闷、咳嗽、口唇发绀、心慌、不能平卧
	牛黄消炎片	1	皮肤及其附件	全身瘙痒伴皮疹
	郁金银屑片	1		流鼻血
	健儿药片	1	皮肤及其附件	色素沉着
	健儿药丸	1	皮肤及其附件、神经系统	掌跖皮肤增厚、出现黑斑，四肢麻木、行走困难
	复方青黛片	1	呼吸系统、消化系统、皮肤及其附件	掌跖皮肤角化、色素沉着，肝功能损害，口腔黏膜溃烂，干咳
含朱砂和雄黄	牛黄宁宫片	3	呼吸系统、消化系统、血液系统、神经系统、皮肤及其附件	白细胞减少、皮肤变黑、手足皮疹（慢性砷中毒）、发热、咳嗽、四肢麻木、恶心、呕吐、腹泻
	安宫牛黄丸	5	消化系统、血液系统、神经系统	过敏性紫癜、头痛、恶心、呕吐（急性高血压脑病）、四肢乏力、精神萎靡、体温低
	点舌丸	3	消化系统	恶心、呕吐、腹痛、全身瘙痒
	梅花点舌丸	1		耳鸣
	紫金锭	1	皮肤及其附件、泌尿系统	皮肤潮红、瘙痒、面瘫、双侧手背和足背轻度凹陷性水肿
	化风丹	1	皮肤及其附件	色素沉着、掌跖角化（慢性砷中毒）
	万胜化风丹	1	血液系统	白细胞减少
	复方地龙胶囊	1	神经系统	头胀痛、视物模糊
	小儿七珍丹	2	消化系统、皮肤及其附件	恶心、呕吐、视物不清、急性球后视神经炎、红疹、发痒、腹痛、稀便
	七珍丸	1	循环系统	意识不清、反复抽搐
	牛黄清心丸	1	消化系统	头晕、走路不稳、呕吐、腹泻
	柏子养心丸	1	循环系统	心悸（心律失常系房室阻滞）、稍头晕
	伤科接骨片	5	生殖系统、皮肤及其附件、循环系统	阴道出血，皮肤瘙痒、起红斑，心慌气促、胸闷烦躁
含朱砂	二十五味松石丸	1	消化系统、泌尿系统	头晕、乏力、纳差，双下肢水肿（慢性肾功能不全）
	七厘胶囊	1	皮肤及其附件	面部红肿、红疹（过敏）
	七厘散	1	皮肤及其附件	皮肤肿胀、黄豆大水疱、内有脓
	冰硼散	1	免疫系统	过敏性休克
	苏合香丸	1	免疫系统	过敏性休克
	通痹片	1	循环系统	唇舌发麻、吞咽困难、心悸
	回生第一丹	1	消化系统、循环系统、皮肤及其附件	皮疹、头晕、心悸、腹痛、过敏性休克

有药学专业技术职务任职资格的人员担任；在处方复核过程中实行责任制、分工明确，复核合格的处方由药师签字后进行包装；不合格处方应立即停止调配，根据情况退还给医师重新开方或药品调剂人员重新进行调配。

4.6 发药与用药交代技术

药师在发药过程中仔细核对患者的基本信息

及药品信息，可采用口头交代结合纸质交代的形式，将用法用量、给药途径、疗程和用药时间、过敏史和病症禁忌、防范不良反应、药品存储、其他食物和药物的影响及其他问题交代患者。针对特殊人群，更应注意将过敏史、病症禁忌、不良反应防范、其他食物和药物的影响告知患者，必要时结合相应的生活方式指导。

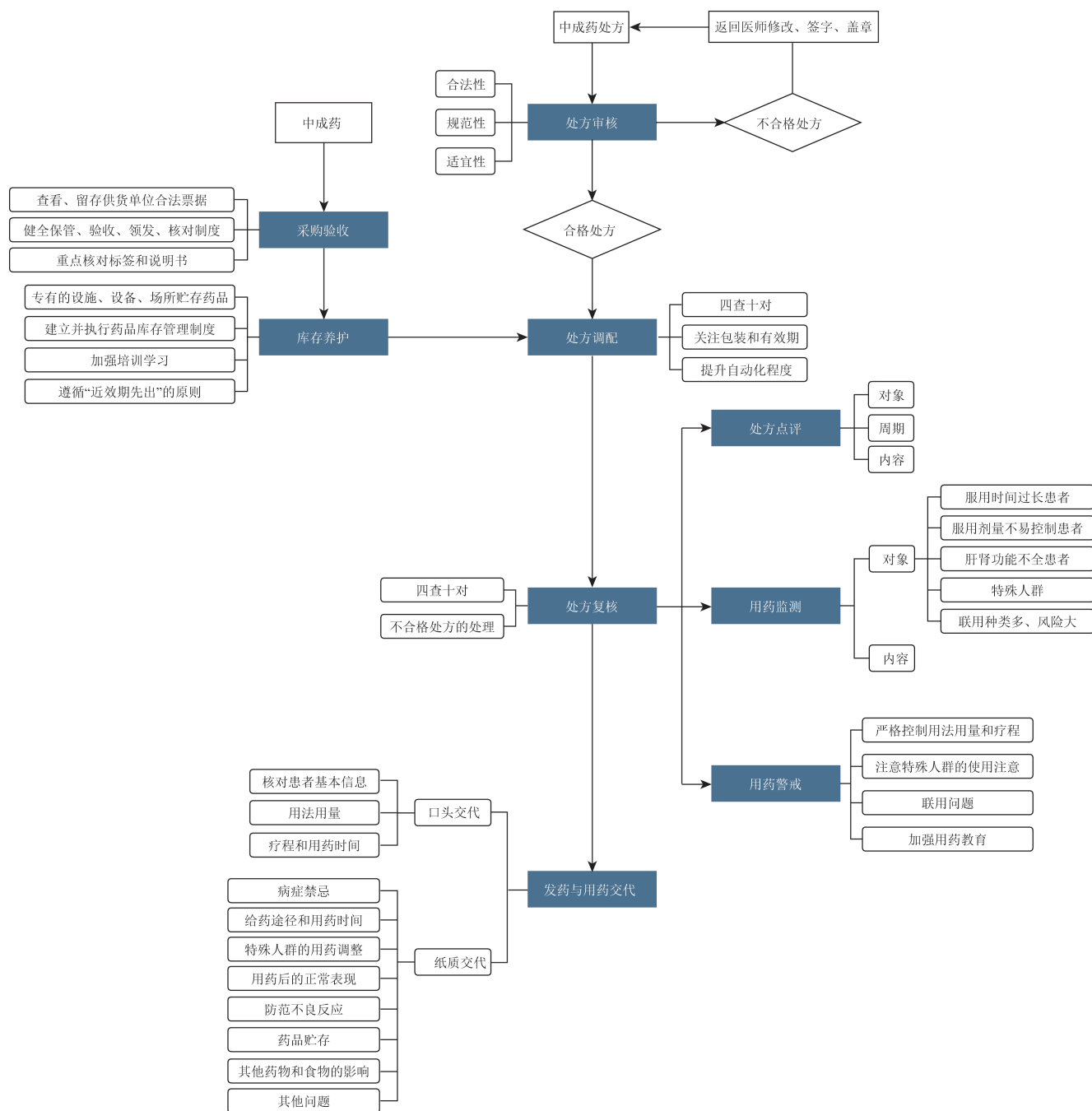


图1 含矿物类毒性饮片(朱砂、雄黄)中成药调剂关键技术流程

4.7 处方点评技术

在临床中使用频繁的含朱砂、雄黄中成药(如牛黄解毒片)处方点评过程中,点评周期应相对较短,重点关注用法用量、适应症、疗程及潜在联用风险问题,针对处方的安全性、有效性、经济性和适当性进行点评;条件允许的医疗机构可以利用系统结合人工的方式进行点评,对点评结果定期进行公布,不合理处方及时反馈给处方医师及负责处方

审核的药师,形成良性循环,提升用药的合理性。

4.8 用药监测技术

含朱砂、雄黄中成药的用药监测环节应对以下4类患者重点进行监测,即用药时间过长的患者,服用剂量不易控制、已发生不良反应的患者,肝肾功能不全等特殊人群,以及联合用药种类多、具有潜在联用风险药物联用的患者。负责进行用药监测的药师应熟悉相关药品说明书、用药指南、不良反

应发生情况及不良反应的救治,加强培训学习;借鉴西医临床药学理论,综合中医基础理论和临床试验;加强不良反应预防观念,明确防范对策,一旦发生不良反应立即停药并进行对症支持治疗。

4.9 用药警戒技术

含朱砂、雄黄中成药的用药警戒应重点围绕以下内容进行展开:第一,严格控制其用法用量和疗程。在药品使用过程中严格按照说明书用法用量进行应用,不能擅自增加药物用量;对于说明书中用量描述不明确或者特殊人群用药的情况,应及时咨询药师或医师后使用。第二,注意特殊人群的用药禁忌。注意患者是否对朱砂、雄黄或中成药中的其他成分过敏,老人、儿童等特殊人群慎用。第三,含朱砂中成药不宜与复方碘溶液、溴化钾/钠溶液合用^[44],含雄黄中成药不宜与酸盐类药物合用^[45]。第四,加强对公众的用药教育。重视对特殊人群患者家属的用药指导,树立正确的用药观念,不滥用药物或过度利用药物进行养生保健。

综上所述,随着含毒性饮片中成药在临床使用中数量的增加,进一步深入研究其安全性迫在眉睫^[46]。朱砂和雄黄是历代医家常用的矿物药,含朱砂、雄黄中成药在临床中使用广泛,功专效捷。然而,其在调剂过程中仍存在法律法规不完善,调剂流程不明晰,药师专业岗位缺乏、综合素质有待提升,监管难度大等问题,导致临床使用过程中不良反应频发。面对上述问题,建立含朱砂、雄黄中成药调剂技术有助于明确调剂流程,提升在调剂过程中的规范性,减少不良反应发生。在此基础上,本研究可以进一步延伸到其他含毒性饮片中成药的调剂过程中,提升含毒性饮片中成药的使用规范性,保障其在使用过程中的安全性和有效性,促进中医临床药学高质量发展。

参考文献

- [1] 朱海青,薛亚,张立超.含毒性中药饮片中成药的使用分析及管理[J].中国药事,2021,35(2):198-205.
- [2] 中华人民共和国中央人民政府.医疗用毒性药品管理办法[EB/OL].(1988-12-27)[2023-03-23].<https://flk.npc.gov.cn/detail2.html?ZmY4MDgwODE2ZjNjYmIzYzAxNmY0MTU2MjBkNDIyODA>.
- [3] 国家中医药管理局.中成药临床应用指导原则[EB/OL].(2010-06-11)[2023-03-23].<http://www.natcm.gov.cn/yizhengsi/gongzuodongtai/2018-03-24/3071.html>.
- [4] 李高玺,时磊.基于中药药物警戒思想探讨朱砂的合理使用[J].亚太传统医药,2022,18(9):227-234.
- [5] 杨咪咪,曾克武,王旗.朱砂中汞在肾组织的空间分布及与其分布相关肾损伤的研究[C]//中国药理学会.第九届药物毒理学年会——新时代·新技术·新策略·新健康论文集.武汉:中国药理学会,2019:2.
- [6] 刘博涵,杨咪咪,马娜娜,等.朱砂及含朱砂小儿用药“一捻金”单次给药幼年大鼠血汞的代谢动力学[J].毒理学杂志,2018,32(1):7-10.
- [7] 刘晶,孙铭忆,吴慧敏,等.砷元素形态态态的研究进展[J].中国中药杂志,2023,48(9):2396-2405.
- [8] 朱慧琳,林超,彭琳秀,等.大鼠肠道菌群对雄黄中砷体内行为的影响研究[J].药物分析杂志,2022,42(7):1153-1158.
- [9] 徐文峰,金鹏飞,徐硕,等.含雄黄中药复方牛黄解毒片毒性的研究进展[J].中国医药导报,2019,16(18):38-41.
- [10] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:一部[M].北京:中国医药科技出版社,2020.
- [11] 国家卫生健康委员会.国家基本药物目录[M].北京:国家中医药管理局,2018.
- [12] 樊莹莹,王晨慧,姜庆丹.有毒中药不合理使用的现状及对策[J].中国药物警戒,2017,14(10):632-634.
- [13] 中华人民共和国卫生部.处方管理办法[EB/OL].(2007-02-14)[2023-03-23].http://www.gov.cn/flfg/2007-03/13/content_549406.htm.
- [14] 国家卫生健康委员会.医疗机构处方审核规范[EB/OL].(2018-06-29)[2023-03-23].https://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2018-12/31/content_5435182.htm.
- [15] 中华人民共和国卫生部.医院处方点评管理规范[EB/OL].(2010-02-10)[2023-03-23].http://www.gov.cn/gzdt/2010-03/04/content_1547080.htm.
- [16] 国家药品监督管理局.药品不良反应报告和监测管理办法[EB/OL].(2011-05-04)[2023-03-23].<https://yjj.henan.gov.cn/2020/05-15/1464449.html?eqid=c6fabdb70002835700000006645a0e52>.
- [17] 周丽.对中成药药库进行规范化管理的效果探讨[J].药物与临床,2020,18(15):129-130.
- [18] 郭举烈.全面质量管理对减少门诊中药房处方调剂差错的作用[J].基层医学论坛,2022,26(10):130-132,150.
- [19] 李轲,沈冶棋,王丽,等.安全质量管理在含毒性成分药材与中成药管理中的应用探讨[J].中医药管理杂志,2021,29(24):110-112.
- [20] 郑金凤,夏坤,梅娜,等.北京市常用含毒性成分中成药的临床应用分析[J].环球中医药,2018,11(3):403-408.

- [21] 杨艳君,朱毛毛,杨冰,等.我国儿童中成药应用现状分析与策略[J].中国中药杂志,2022,47(21):5681-5688.
- [22] 吴树申.中药调剂发生差错的影响因素与整改策略分析[J].世界最新医学信息文摘,2019,19(72):236-237.
- [23] 余天喜,李晓,朱丹,等.应用SWOT法分析现代化三甲综合医院中药房现状与发展策略[J].中医药管理杂志,2022,30(13):130-132.
- [24] SAMI S A, MARMA K K S, CHAKRABORTY A, et al. A comprehensive review on global contributions and recognition of pharmacy professionals amidst COVID-19 pandemic: Moving from present to future[J]. Future J Pharm Sci, 2021, 7(1): 119.
- [25] 周庆秋,王莉,杜松,等.临床药师干预前后泰安市中心医院安宫牛黄丸应用合理性分析[J].中国医院用药评价与分析,2018,18(9):1270-1272.
- [26] PRESLEY B, GROOT W, PAVLOVA M. Pharmacists' and patients' perceptions about the importance of pharmacist services types to improve medication adherence among patients with diabetes in Indonesia[J]. BMC Health Serv Res, 2021, 21(1): 1227.
- [27] PRESLEY B, GROOT W, PAVLOVA M. Pharmacy interventions to improve medication adherence among adults with diabetes: A systematic review and meta-analysis[J]. Res Soc Adm Pharm, 2019, 15(9): 1057-1067.
- [28] 张宇颖.中医药学服务对患者服药依从性的影响分析[J].中国医药科学,2021,11(12):61-64.
- [29] 杨蕴博,富美.中药师在毒性中药饮片临床使用中的作用[J].中国城乡企业卫生,2020,35(9):115-117.
- [30] YANG J, ZHENG L, YU W G, et al. Clinical pharmacist interventions in managing key monitoring drugs in China[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2021, 25(2): 1006-1015.
- [31] 叶芝贞,江红娟.中药师在毒性中药饮片医院使用中的作用[J].中医药管理杂志,2019,27(18):97-98.
- [32] 张碧华,谢沂伯,邵晖.临床中药师在综合性医院合理用药中的价值[J].中国医院用药评价与分析,2014,14(5):441-444.
- [33] 王晶,顾申勇,任金妹.中成药合理应用评价模型的建立[J].中成药,2021,43(1):292-294.
- [34] 杨玉红.中药临床药学的现状及其发展分析[J].现代医学与健康研究电子杂志,2018,2(9):172.
- [35] 袁偲偲,李瑞莲,李轶凡,等.不同类别医务人员对中成药合理应用的认知现状调查与分析[J].中国医院用药评价与分析,2022,22(1):109-113.
- [36] 林漪清,林亚云,彭连共.中药用药交代情况的调查与分析[J].临床合理用药杂志,2020,13(25):117-118.
- [37] 朴晶竹,薛春苗,杨文华,等.医疗机构中药临床药学服务需求调研与提升策略探讨[J].中国药业,2021,30(17):7-11.
- [38] 段露清,余芸,张晴晴,等.上海市浦东新区人民医院2013—2016年含毒性药材中成药的利用分析[J].药学服务与研究,2019,19(2):137-142.
- [39] 国家食品药品监督管理总局办公厅.关于修订含毒性中药饮片中成药品种说明书的通知[EB/OL].(2013-11-04)[2023-03-23].http://law.pharmnet.com.cn/laws/detail_2525.html.
- [40] 陶雨晨,陆嘉惠,王冬琴,等.复方砒剂对骨髓增生异常综合征小鼠的疗效与安全性评价及对肠道菌群的影响[J].中华中医药杂志,2022,37(5):2541-2547.
- [41] 王启铭,肖坤,翟菲,等.朱砂安神丸肝肾解毒物质基础与作用机制研究[J].中华中医药杂志,2019,34(11):5103-5111.
- [42] XIA F, LI A, CHAI Y, et al. UPLC/Q-TOFMS-based metabolomics approach to reveal the protective role of other herbs in An-Gong-Niu-Huang Wan against the hepatorenal toxicity of cinnabar and realgar[J]. Front Pharmacol, 2018, 9: 618.
- [43] LI A, ZHANG J Y, XIAO X, et al. Hepatorenal protective effects of medicinal herbs in An-Gong-Niu-Huang Wan (AGNH) against cinnabar- and realgar-induced oxidative stress and inflammatory damage in mice[J]. Food Chem Toxicol, 2018, 119: 445-456.
- [44] 王陶陶,董宇,常生,等.朱砂毒性的研究进展[J].沈阳药科大学学报,2018,35(10):897-902.
- [45] 杨丽霞.浅谈中西药配伍禁忌[J].医学理论与实践,2019,32(2):188-189,271.
- [46] 柏兆方,王伽伯,肖小河.中药毒性认知创新与安全精准用药[J].中国中药杂志,2022,47(10):2557-2564.

(收稿日期: 2023-03-23 编辑: 戴玮)