

• 药物不良反应 •

中成药临床不良反应及原因分析

张巧艳 郑汉臣 张汉明 石玉君¹ (第二军医大学药学院 上海 200433;¹ 西安市中医医院药剂科 西安 710001)

近年来有关中成药毒副作用和临床不良反应的报道越来越多,而大多中成药在使用说明书中又未注明这一点。本文在查阅国内近年主要医药期刊的基础上,对中成药的临床不良反应进行了概括总结,并对其产生的原因进行了分析,以使广大患者和临床医师用药时注意。

1 中成药不良反应的类型

1.1 副作用

是指在正常用量下,伴随药物的治疗作用而发生的非预期反应,在治疗中是较常出现的。如小活络丸可引起心悸,胸闷,心律失常^[1];牛黄解毒片可引起血尿、血衄、消化道出血、腹泻、血小板减少等症^[2];雷公藤片引起急性再生障碍性贫血,渗出性胸膜炎,结节性红斑,水肿^[3,4,5];双黄连注射液引起血管神经水肿,静脉血管刺激反应,全身肌肉酸痛^[6];鲜竹沥口服液引起消化道出血^[7]。

1.2 毒性反应

指因用药而引起的生理生化机能异常和结构的病理变化,可在各个器官或组织内发生。不同药物的毒性表现亦各异,但其严重程度均随剂量的加大而增强。毒性反应包括对中枢神经、血液、呼吸、循环以及肝肾功能等的损害。毒性反应可能立即发生,也可能在长时间蓄积后逐渐发生。如牛黄解毒片可引起多种毒性反应,严重时甚至引起手、足皮肤糜烂,且伴有中毒性肝炎^[8];六神丸可引起中毒死亡^[9]。

1.3 过敏反应

中成药的不良反应大多为过敏反应,其临床症状与其药理作用及毒性反应无关,且表现形式多样,可发生于任何系统和器官,同一器官药物的过敏反应也有不同类型的损伤。其症状一般在停止给药后比较短的时间内消退,而且

同一药物再次给药时可再次出现同一症状。常见的过敏反应主要有过敏性休克,呼吸困难,荨麻疹等。

过敏性休克:临床表现为气短、胸闷、呼吸困难,四肢厥冷,脉搏不清,心音弱,血压测不到,反射消失,神志不清等。如消咳喘^[10]、藿香正气水^[11]、双黄连注射液^[12]、清开灵注射液^[13]等。

呼吸困难:临床表现主要为心慌、胸闷、呼吸急促,同时伴有不同程度的皮肤过敏反应,如药疹、荨麻疹等。如天花粉蛋白注射液^[14]、丹参注射液^[15]。

荨麻疹及药疹:临床表现为身体各部分的皮肤都可能出现大小不等的斑块,或密集的针尖样或粟粒样红色小疹,而且瘙痒难忍。如银翘解毒口服液^[16]、板兰根注射液^[17]。鱼腥草注射液^[18]。

其他过敏反应尚有大活络丹引起口唇疱疹^[19]、六神丸引起接触性皮炎^[9]、藿香正气水引起过敏性紫癜^[20]、清开灵注射液引起急性喉阻塞^[21]。

1.4 致成瘾

有人服用牛黄解毒片,引起成瘾性^[22]。

2 原因分析

中成药是由一味或几味中药经过一定的工艺制造而成的,其药理作用是由处方中的药物相互作用,相互协调共同体现出来的。所以中成药对人体产生不良反应的原因也是多方面的。综合起来有以下几个主要方面。

2.1 患者的个体

病人由于体质、性别、年龄、病理状态等的不同,对药物作用的感受性不一致,而产生对药物的不同反应;而中药中含有多种蛋白质和多

糖类物质,具有产生变态反应的基础,少数过敏体质的人用药后会产生过敏反应,天花粉蛋白引起的呼吸困难^[14],可能与患者对天花粉蛋白的感受性敏感有关。

少儿正处于生长发育阶段,许多器官、系统发育尚未完善,会影响药物在体内的代谢及排泄功能,故对少儿应严格掌握使用剂量,如袁惠南、谭德讲等分析了27例六神丸引起的不良反应,其中,新生儿与小儿有17例;11例中毒者中,出生后3~12天者有7例,用药量为10~30料;1.5~4岁者4例,用药量为4~100粒;死亡的4例中,出生后5~10天者3例,4岁者1例,用药量为20~45粒;休克者2例,分别为1.5和16岁、用药量为10~30料;紫癜者2例,分别为出生后2和5个月,用药量为2~3粒。由此可见,上述不良反应多由滥用且超剂量服用所致^[9]。

2.2 药物的质量

中成药是由中药材加工而成的,中药材的质量直接关系到中成药的质量。中药材在基源上有一定的“种”的要求,由于品种鉴定的差错及地区用药习惯不同等原因,常使药材的品种发生混乱,而有些混乱品种对人体有毒副作用。如有的地区误将莽草 *Iticium Lanceolatum* 的果实误作八角茴香 *Illicium verum* 的果实入药而引起严重的中毒反应。

采收季节也会影响药材的质量,如治疗慢性气管炎的照山白 *Rhododendron micranthum* 叶中有效成分总黄酮及毒性成分桉木毒素(grayanotoxin)的含量与生长季节的关系为:照山白的叶在6、7、8月时总黄酮含量最低(1.91%),而桉木毒素含量却最高(0.06%),5、9、10月份时总黄酮含量较高(5月份为2.51%,9月份为2.08%,10月份为2.21%),桉木毒素含量较低(0.03%)。故适宜的采收期也是保证药材质量减少毒性的一个重要方面。满山红为与照山白同科同属亲缘关系较近的植物,其成分的积累和变化动态与照山白相似,其有效成分和毒性成分的含量也与采收季节有关。消咳喘即为满山红叶的制剂,它引起的过敏性休克

反应^[10]可能与桉木毒素含量超过一定的限度有关。

药材的质量还与其炮制有关,炮制可以降低药材的毒性、刺激性和副作用。如附子、草乌中含有毒性成分乌头碱,对人体的毒害主要累及神经系统及心肌,导致麻痹呼吸中枢,心室纤维颤动,而致麻痹呼吸中枢,心室纤维颤动,而致心源性脑缺血死亡,而用甘草、黑豆炮制后,毒性大为降低。小活络丸引起的心悸、心律失常^[1]及大活络丹引起的口唇疱疹^[19]可能与乌头的炮制质量有关。

制剂加工工艺也会影响中成药的质量,工艺不合理可能使中成药中的毒性成分增加,有效成分含量减少。如双黄连注射液的处方组成为金银花、黄芩、连翘,这三味中药的药性比较平和,尚未发现毒性成分,然而其中毒和过敏反应却时有发生。童路^[23]分析了三种不同工艺与双黄连注射液不良反应的关系,发现工艺不同,双黄连注射液中的黄芩甙和汉黄芩甙的含量不同,同时发现黄芩甙与过敏反应有关,汉黄芩甙与毒性反应有关^[23]。某些中草药注射剂,如果制剂过程中未将其所含的蛋白质和鞣质完全除尽,易于引起过敏反应。如上所述的双黄连注射液^[12]、清开灵注射液^[13]、丹参注射液^[15]、鱼腥草注射液^[18]等的过敏反应,在很大程度上可能与此有关。

中成药在运输、贮藏过程中,环境因素(如温度、湿度、紫外线、氧等)可使其质量发生一定的变化,如发生霉变时,微生物在代谢过程中所产生的有毒物质(如黄曲霉素)对人体有一定的毒害作用。如蜜丸的辅料蜂蜜中含有大量的糖类,很易受微生物的污染而发霉变质,从而对人体产生不良反应。

许多中药对人体发生治疗作用的成分往往也是毒性成分,如雷公藤片^[3,4,5]中的雷公藤甙、小活络丸^[1]、大活络丹^[19]中的乌头碱,六神丸中的蟾酥甙,牛黄解毒片中的雄黄等,长期使用会引起蓄积中毒,使用过量,也可能产生不良反应。

制造中成药的过程中,常常要添加一些辅

料,如硬脂酸镁、淀粉、糊精、蜂蜜、蔗糖、色素等,这些物质在制剂过程中,或在体内有可能与药物本身的化学物质发生反应,产生对人体有害的物质,也有的患者对蜂蜜中的花粉粒过敏,而引起不良反应。

2.3 药物的剂型

藿香正气水是对原藿香正气丸处方进行剂型改进而成的中药制剂,藿香正气丸不良反应较为少见,而藿香正气水可能是因为其作用较快,有些成分产生较强的刺激性,而产生过敏及其它不良反应。同样,板蓝根注射液^[17]、丹参注射液^[15]、银翘解毒口服液^[16]所引起的不良反应,也可能与其剂型有关。

2.4 不合理用药

中医治病的原则是辩证施治,对症下药。有些患者未在医生的指导下,对自己身体的寒、热、虚、实不清楚,盲目的根据中成药的使用说明自行购买、服用,忽视药物的禁忌,从而引起不良反应的发生。如鲜竹沥引起的消化道出血,即为患者因肺心病咳嗽痰多,服用鲜竹沥1个月,而引起腹痛、呕吐大量咖啡色液体,并排黑色大便^[7]。

至今,许多中成药引起不良反应的机理还不十分清楚,今后应从生物药剂学的角度,结合中医用药的特点,对中成药在人体的吸收、分布、作用机理等进行深入的研究,以保证中药用药的安全与有效。

参考文献

- 1 卢国珍. 服小活络丸出现心律失常 1 例. 中国中药杂志, 1995, 20(6): 375
- 2 王万祖. 牛黄解毒片的不良反应. 四川中医, 1994, 12(7): 34
- 3 林平. 口服雷公藤片出现急性再生障碍性贫血并渗出性胸膜炎死亡 1 例. 中国中药杂志, 1992, 17(10): 630
- 4 谷春华, 刘芳名. 口服雷公藤片出现水肿 1 例. 中国中药

- 杂志, 1992, 17(2): 753
- 5 曹国建, 阮学东. 雷公藤多甙片致结节性红斑 1 例. 中国中药杂志, 1994, 19(2): 759
- 6 高敏风. 双黄连注射液致不良反应临床简述. 中国中药杂志, 1996, 21(10): 633
- 7 孙庆荣. 鲜竹沥引起消化道出血 1 例. 中国医院药学杂志, 1992, 12(4): 173
- 8 王秀英, 王爱荣. 牛黄解毒片引起疱疹性药疹并肝损害 1 例报告. 中成药, 1992, 14(1)
- 9 袁会南, 谭德讲. 六神丸引起的不良反应. 中成药, 1990, 12(9): 24
- 10 朱瑜琪. 消咳喘致过敏性休克死亡 1 例. 中国医院药学杂志, 1994, 14(5): 231
- 11 卢国珍. 口服藿香正气水致过敏性休克 1 例. 中国中药杂志, 1991, 16(9): 566
- 12 姜冬炬. 双黄连致过敏性休克 1 例. 中国医院药学杂志, 1993, 13(6): 269
- 13 田桂英. 清开灵注射液致过敏性休克 1 例. 中国医院药学杂志, 1997, 17(2): 91
- 14 谭运江, 刘英神. 天花粉蛋白注射液致过敏反应 2 例. 中国医院药学杂志, 1992, 12(11): 516
- 15 姜长贵. 丹参注射液致过敏反应 1 例. 中国中药杂志, 1994, 19(8): 503
- 16 刘东. 服银翘解毒口服液致过敏反应 1 例. 中国中药杂志, 1992, 17(4): 247
- 17 李超, 任太莹. 板蓝根注射液致过敏 1 例. 中国中药杂志, 1991, 16(5): 308
- 18 张玉帆, 冯俊富. 鱼腥草注射液致药疹 1 例. 中国中药杂志, 1994, 19(8): 503
- 19 汪锡尧. 服大活络丹引起口唇疱疹 2 例. 中国中药杂志, 1992, 17(1): 54
- 20 刘靖宇, 张帆. 藿香正气水引起过敏性紫癜. 中成药, 1991, 13(7): 46
- 21 陈少茹. 清开灵注射液致急性喉阻塞 1 例. 中国医院药学杂志, 1996, 16(11): 525
- 22 刘金祥. 牛黄解毒片致成瘾 1 例. 中国医院药学杂志, 1991, 11(11): 516
- 23 童路. 双黄连注射剂的不良反应与成分间的关系. 中成药, 1997, 19(4): 47

(收稿: 1999-01-18)