



北京市高等教育精品教材立项项目

中药不良反应 概论

张冰 徐刚 主编



Introduction to
Adverse Reaction of
Chinese Materia
Medica

北京大学医学出版社

北京市高等教育精品教材立项项目

中药不良反应概论

Introduction to Adverse Reaction of Chinese Materia Medica

主 编 张 冰 徐 刚

副主编 于 虹

主 审 颜正华 张世臣

编 委 (按姓氏笔画排序)

丁正磊	北京中医药大学
于 虹	天津中医学院
孔 悦	北京中医药大学
王 莹	北京中医药大学
艾 路	北京中医药大学
宋捷民	浙江中医学院
张 冰	北京中医药大学
张浩军	北京中医药大学
李德全	北京中医药大学
赵兴连	山东中医药大学
唐德才	南京中医药大学
徐 刚	中山大学药学院
秦 林	山东中医药大学
高惠琴	甘肃中医学院

北京大学医学出版社

ZHONGYAO BULIANGFANYING GAILUN

图书在版编目 (CIP) 数据

中药不良反应概论/张冰, 徐刚主编. —北京: 北京大学医学出版社, 2004. 10
北京市高等教育精品教材立项项目
ISBN 7-81071-704-9

I. 中... II. ①张... ②徐... III. 中草药—药物副作用—高等学校—教材 IV. R285

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2004) 第 065006 号

中药不良反应概论

主 编: 张 冰 徐 刚

出版发行: 北京大学医学出版社 (电话: 010-82802230)

地 址: (100083) 北京市海淀区学院路 38 号 北京大学医学部院内

网 址: <http://www.pumpress.com.cn>

E - mail: booksale@bjmu.edu.cn

印 刷: 莱芜市圣龙印务书刊有限责任公司

经 销: 新华书店

责任编辑: 安 林 刘 燕 责任校对: 杜 悦 责任印制: 郭桂兰

开 本: 787mm×1092mm 1/16 印张: 19 字数: 483 千字

版 次: 2005 年 1 月第 1 版 2005 年 1 月第 1 次印刷 印数: 1—3000 册

书 号: ISBN 7-81071-704-9/R·704

定 价: 32.50 元

版权所有, 违者必究

(凡属质量问题请与本社发行部联系退换)

前 言

同化学药物一样，中药的作用也具有“有利”和“不利”两个方面。消除致病因素、缓解临床症状是其有利的一面；损伤组织器官、导致功能紊乱是其不利的一面。由于历史和现实的多重原因，对中药不良反应的认识和研究尚不够全面、科学、客观和公正，在一定程度上影响了中药的安全合理应用，阻碍了中药的现代化进程，妨碍了中药的国际化发展。

近年来，随着中药现代化、中药国际化进程的加快和药物不良反应研究方法的进步和提高，中药的安全性、中药的不良反应逐渐为人们所重视。我国于1989年成立了药品不良反应监测中心，负责全国范围药品（含中药）不良反应的监测工作，世界许多国家也加强了对草药（天然药物）安全性的监测。鉴于中药不良反应的研究现状、中药在防治疾病中的重要地位，以及中药现代化、国际化发展的迫切需要，在医学院校设置中药不良反应课程，加强中药合理用药的教育已刻不容缓。为了适应教学的需要，我们在原有研究的基础上编写了《中药不良反应概论》，该书对中药不良反应的基本概念、发生原因、影响因素、发病机理、临床表现、防治与监控措施进行了较为全面、详尽的介绍和论述，以培养学生中药不良反应的基本理论、基本知识、基本技能。该书2003年被确定为北京市普通高等教育精品教材建设立项教材。

《中药不良反应概论》由上篇、中篇、下篇三部分组成，上篇阐明了中药不良反应的基本概念、基本类型及防治原则；中篇论述了各系统常见的中药的不良反应；下篇介绍了国际、国内中药不良反应的监测现状。

《中药不良反应概论》编写委员会由北京、广州、山东、甘肃、天津、南京、浙江七所大学的中医学、中药学、药理学和临床专家组成。这些专家不仅有扎实的基本理论知识，丰富的临床实践和教学经验，足够的科研能力，更有专门的不良反应和药源性疾病的研究基础。编写目的、编写计划、编写内容、编写体例等都经过了长期、反复的酝酿、讨论、修改，以求最大限度地满足教学工作的实际需要和学生能力培养的具体要求。

当然，由于中药不良反应的研究尚属于成长阶段，该领域的研究开展得也不够广泛和深入，医学院校的《中药不良反应概论》课程更是刚刚起步，缺乏可以借鉴的经验和资料，而且有些概念、理论和资料尚未定论，有待于进一步研究、证实和完善，再加上编写者自身认识水平和编写能力的限制，纰漏在所难免。但我们相信，通过对中药不良反应发生原因、影响因素及临床特点、监控措施等的系统学习与研究，将会有效地防止中药不良反应的发生，促进中药的合理应用，推动中药更好地为人类服务。

张 冰 徐 刚

2004年5月

目 录

上 篇

第一章 中药不良反应的概念及认识历程	(1)
第一节 中药不良反应的概念	(1)
第二节 中药不良反应的认识历程	(4)
第二章 中药不良反应的基本类型和发生机理	(8)
第一节 中药不良反应的基本类型	(8)
第二节 中药不良反应的发生机理	(9)
第三章 中药不良反应发生的相关因素	(14)
第一节 药物因素	(14)
第二节 机体因素	(16)
第三节 用药因素	(18)
第四章 中药不良反应的临床表现与判断方法	(27)
第一节 中药不良反应的临床表现	(27)
第二节 中药不良反应的判断方法	(28)
第三节 中药不良反应因果关系的分级与评价	(32)
第四节 中药不良反应研究中的注意事项	(34)
第五章 中药不良反应的防治	(37)
第一节 中药不良反应的防治原则	(37)
第二节 中药不良反应的救治方法	(39)
第六章 中药不良反应的流行病学研究	(46)
第一节 中药不良反应流行病学分析	(46)
第二节 中药不良反应流行病学研究方法	(50)
第三节 中药不良反应流行病学的研究任务	(52)

中 篇

第一章 呼吸系统中药不良反应	(55)
第一节 概述	(55)
第二节 常见呼吸系统不良反应及相关中药	(58)
第二章 消化系统中药不良反应	(75)
第一节 概述	(75)
第二节 常见消化系统不良反应及相关中药	(83)
第三章 循环系统中药不良反应	(124)
第一节 概述	(124)
第二节 常见循环系统不良反应及相关中药	(128)

第四章 血液系统中药不良反应	(143)
第一节 概述.....	(143)
第二节 常见血液系统不良反应及相关中药.....	(146)
第五章 泌尿系统中药不良反应	(153)
第一节 概述.....	(153)
第二节 常见泌尿系统不良反应及相关中药.....	(156)
第六章 生殖系统中药不良反应	(170)
第一节 概述.....	(170)
第二节 常见生殖系统不良反应及相关中药.....	(174)
第七章 精神异常类中药不良反应	(182)
第一节 概述.....	(182)
第二节 常见精神异常类不良反应及相关中药.....	(185)
第八章 神经系统中药不良反应	(195)
第一节 概述.....	(195)
第二节 常见神经系统不良反应及相关中药.....	(197)
第九章 皮肤中药不良反应	(209)
第一节 概述.....	(209)
第二节 常见皮肤不良反应及相关中药.....	(212)
第十章 五官中药不良反应	(236)
第一节 概述.....	(236)
第二节 常见五官不良反应及相关中药.....	(239)
第十一章 其它中药不良反应	(247)
第一节 运动系统中药不良反应及相关药物.....	(247)
第二节 中药致代谢异常及其相关药物.....	(248)
第三节 其它中药不良反应及相关药物.....	(251)

下 篇

第一章 我国药品不良反应监测制度	(260)
第一节 概况.....	(260)
第二节 有关管理规章.....	(260)
附 药品不良反应报告和监测管理办法	(262)
药品不良反应/事件报告表	(265)
新的、严重的药品不良反应/事件病例报告要求	(267)
药品群体不良反应/事件报告表	(268)
药品群体不良反应/事件报告要求	(269)
药品不良反应/事件定期汇总表	(270)
药品不良反应/事件发生情况	(271)
第二章 中药不良反应的监控	(273)
第一节 中药不良反应监控的意义和必要性.....	(273)
第二节 中药不良反应监控的工作现状.....	(275)

第三节 建立反映中药特点的监控体系..... (275)

第三章 国外草药（植物药）不良反应监控..... (281)

 第一节 草药不良反应监控相关机构..... (281)

 第二节 草药不良反应监控指导原则..... (283)

 第三节 草药不良反应监控措施..... (284)

 附 蓝卡..... (286)

 黄卡..... (288)

附 录..... (291)

 声明..... (291)

 药名索引..... (292)

 拉丁名索引..... (294)

 病名索引..... (296)

上 篇

第一章 中药不良反应的概念及认识历程

第一节 中药不良反应的概念

广义的药品不良反应 (adverse drug reaction, ADR) 是指因用药引起的任何对机体的不良作用。世界卫生组织 (WHO) 定义为: “A response to a drug that is noxious and unintended and occurs at doses normally used in man for the prophylaxis, diagnosis or therapy of disease, or for modification of physiological function.” 国家食品药品监督管理局和卫生部联合颁布的《药品不良反应报告和监测管理办法》(2004 年) 将药品不良反应定义为 “主要是指合格药品在正常用法用量下出现的与用药目的无关的或意外的有害反应”。

在防治疾病的过程中, 由于应用中药所产生的与用药目的不符, 且给患者带来不适、痛苦或有害的反应, 称为中药不良反应。主要是指正常用量、用法条件下所产生的非防治反应。但由于中药成分复杂、作用靶点多、临床应用灵活, 因而其不良反应也较为复杂多样, 不可一概而论。多数不良反应是中药的固有作用和效应, 在一般情况下是可以预知的, 有些是可以避免的, 而有些则是不可避免的。中药不良反应按其发生的原因、性质大致可以分为如下几种。

一、副作用

副作用也可称作副反应, 属于药物的固有作用。是指药物在治疗量下出现的与用药目的无关的作用, 可给病人带来不适和痛苦, 但一般危害有限, 多为可恢复性的功能失调。如用麻黄的止咳平喘的作用治疗哮喘或喘息型支气管炎, 用药过程中患者可能会出现失眠。这是由于麻黄中所含的有效成分麻黄碱, 一方面能解除支气管平滑肌痉挛而改善哮喘症状, 而另一方面能兴奋中枢则引起失眠, 失眠就成为副作用。再如大黄有泻热通便、活血祛瘀、清热解毒作用, 作用广泛, 当我们用大黄活血祛瘀治疗妇女经闭、痛经时, 活血祛瘀就成为治疗作用, 而其泻热通便所引起的腹泻便溏就成为副作用; 相反, 当我们用大黄治疗热结便秘时, 泻热通便就成为治疗作用, 而活血祛瘀所导致的月经过多就成为大黄的副作用。一般而言, 药物的治疗范围越广, 选择性越低, 药物的副作用就表现得越多。而且在一定条件下, 随用药目的的不同, 药物的治疗作用和副作用可以相互转化。副作用是药物的固有作用, 而且大多数副作用是可以预防的, 可以针对其采取一些必要的预防措施减轻或消除药物的副作用, 或用药时将药物的副作用预先告诉病人, 以免引起病人的紧张和不安。如应用大黄泻热通便治疗热结便秘时, 对于月经期妇女就应该慎用, 可适当减小用量或改用其它作用缓和的药物。

二、毒性反应

毒性反应是指药物由于用药剂量过大、用药时间过长，或某些病人对某些药物特别敏感（相对剂量过大）所引起的严重功能紊乱或病理损害。毒性反应后果严重，有时甚至会危及生命。如附子有增强心肌收缩力、改善微循环等作用，然而其毒性较大，可出现神经系统、消化系统、心血管系统等一系列毒性反应。毒性反应是药物药理作用的延伸，毒性反应可能立即发生，也可能是在长期蓄积后逐渐产生的，前者称为急性毒性，后者称为慢性毒性。如有报道大剂量长期应用人参，可出现恶心呕吐、惊厥抽搐、二便失禁、发热、血压升高、呼吸急促、心率减慢、发绀、双侧瞳孔不等大、对光反射消失、眼底出血、烦躁不安、昏迷等严重的中毒症状。因此，试图增加给药剂量、延长用药时间以提高疗效是有限的，有时甚至是十分危险的。认为中药是纯天然药物，没有毒性，可以长期、大量用药的观点是片面的、不正确的。

三、变态反应

变态反应又称过敏反应，是指少数过敏体质的病人，经致敏后对某种药物产生的特殊反应，包括免疫学上的四种速发型和迟发型变态反应。过敏反应与药物的药理作用和用药剂量无关，是难以预料的不利反应，不同的药物常产生相似的临床表现。常见的变态反应有皮疹、药热、哮喘，甚至出现过敏性休克。据文献总结，具有致敏原性、可引起变态反应的中药达 150 余种。过敏反应在所有中药药源性疾病中发病率最高，究其原因，可能与中药成分复杂、而且中药大多为复方制剂等因素有关。中药引起的变态反应不仅常见，而且类型多样，如当归、五味子、白芍、丹参、穿心莲等可引起荨麻疹；川贝母、虎杖、两面针等可引起猩红热样药疹；蟾酥、蓖麻子、苍耳子等可引起剥脱性皮炎；槐花、南沙参等可引起丘状皮疹；天花粉、黄柏、大黄、紫珠、六神丸等可引起湿疹皮炎样药疹；虎杖、血竭、南沙参等可引起烫伤水疱样药疹；青蒿、大蒜等可引起固定型药疹；牡蛎、瓦楞子等可引起过敏性腹泻；百宝丹可引起过敏性喉头水肿；复方丹参注射液、柴胡注射液、双黄连（粉）针剂、鱼腥草注射液、牛黄解毒片、藿香正气水等可引起过敏性哮喘；云南白药、丹参注射液、六神丸、天花粉注射液、藿香正气水、当归、金银花、槐花、毛冬青等可引起过敏性休克。

四、后遗作用

后遗作用也称作后遗效应，是指停药以后血药浓度下降至阈浓度以下所发生的不良反应。后遗作用持续时间可长可短，有些十分短暂且容易恢复，如应用镇静安神催眠药物后，第二天仍感觉精神不振，昏昏欲睡；如应用大黄、番泻叶、黄连、黄芩、黄柏等苦寒泻火药物后，患者短期内可能会食欲减退，腹中不适。有些后遗作用则比较持久且不易恢复，如长期大量服用甘草，在停药后可发生低血钾、高血压、浮肿、乏力等假性醛固酮增多症。

五、特异质反应

机体对药物的反应不仅存在量的不同，还可能出现质的差异，这种反应称为特异质反应，特异质与遗传有关。少数特异体质的患者对某些药物的反应特别敏感，反应性质也可能与常人不同，反应严重程度与用药剂量成一定比例，用药理性拮抗药救治可能有效。

六、耐受性、习惯性、成瘾性

有些药物长期连续应用，可能会产生耐受性，表现为病人对药物的敏感性降低，对药物的需要量增加，必须加大剂量才能达到原有疗效。如单纯应用具有镇静催眠作用的中药治疗失眠，连续用药一段时间后，药物的催眠作用可能逐渐降低，必须加大剂量才能达到原有疗效。有些药物连续用药一段时间后，病人在精神上对该药产生依赖，希望能继续给药，如果中断给药会出现一些主观不适感，这种反应称为习惯性。有些药物连续应用后还会产生成瘾性，病人强迫性地要求继续使用该药，停药后会出现所谓的戒断症状，成瘾性又可称作身体依赖性。据报道番泻叶及风油精用药一段时间后可产生身体依赖性，停药后会出现焦虑不安、颜面潮红、体温升高、呼吸频率加快、心率加快、厌食、体重下降、呕吐、腹泻等症状。《麻醉药品管理办法》规定“连续使用后易产生身体依赖性、能成瘾的药品”属于麻醉药品，其种植、生产、供应、进出口、使用都应按照国家《麻醉药品管理办法》实行严格管制。罂粟壳及其种子连续应用易成瘾，属于严格管制的麻醉药品。

七、致癌作用

长期接触或应用某药物可导致癌症的发生称为致癌作用。一般而言，化学类药物的致癌作用大于天然药物，但有些中药长期应用或长期接触亦有致癌作用。如有报道，大鼠皮下注射槟榔水提物 1.5ml，每周 1 次，连续 72 周，可导致动物发生恶性纤维间质瘤，可能与槟榔所含的槟榔碱和水解槟榔碱有关。有学者用含 4% 蜂斗菜花蕾饲料喂养小鼠 420 天，结果在存活的 39 只小鼠中，发现 24 只患有肺腺癌，6 只患有肺癌，4 只患有肝网状细胞肉瘤，1 只患有肝细胞血管肉瘤，1 只患有胸腺瘤，2 只患有白血病，而平行对照组 50 只小鼠中除肺肿瘤、肾血管内皮瘤和脾血管瘤各 1 只外，未见其它类型的肿瘤。日本一学者曾在大鼠身上进行过中国款冬花的致癌作用研究，以含 16% 款冬花的饲料喂养大鼠，连续 600 天，结果 12 只大鼠中 8 只大鼠肝脏发现血管内皮肉瘤，1 只大鼠发现肝细胞腺瘤，1 只大鼠发现肝细胞癌，1 只大鼠发现膀胱乳头瘤。从所产生的肉瘤类型分析，主要是由款冬花中所含的吡咯双烷生物碱所致。此外，细辛、狼毒、白屈菜、土槿皮（黄樟醚）、石菖蒲（ β -细辛醚）、藿香、辛夷（挥发油）、斑蝥（斑蝥素）、大黄、槲皮素、芦丁等也发现有致癌作用。尤其值得注意的是，有的中药本身可能没有直接的致癌作用，但当它与其它有致癌作用的药物合用时，则可使其它致癌物质的致癌作用增强，使癌症的发生率显著增高，称为辅助致癌作用。如巴豆中所含的巴豆油即具有明显的辅助致癌活性，当与其它致癌剂合用时，可使其它致癌剂的致癌活性显著提高，致癌作用显著增强。中药在这方面的报道还很少，且已有的研究都表明是在长期、大量、高浓度地应用某些中药提取物作用于动物身上的结果，故不能完全说明这些中药具有致癌作用，但为了安全起见，某些中药在应用之前可学习化学药物在投入临床应用前必须进行致癌实验的做法。

八、致畸作用

有些药物可能影响胚胎的正常生长发育，导致胎儿畸形，称为致畸作用。发生于 60 年代的“反应停”事故就是药物致畸作用典型而惨痛的教训。无论是古代的本草学著作还是现代的中药学著作，对中药的妊娠禁忌都有专门的论述，一般根据药物妊娠毒性大小的不同，

分为禁用和慎用两类。禁用者大都是毒性较强、药性猛烈的药物，如巴豆、牵牛、斑蝥、麝香、三棱、莪术、水蛭等；慎用者大多是活血化瘀、行气破气的药物，如桃仁、红花、大黄、枳实、干姜、半夏等。药物对妊娠的影响包括两方面的内容：一是能导致胚胎的生长发育停止，引起胚胎死亡；二是能影响胚胎的正常生长发育，引起胎儿畸形。关于中药的致畸作用，越来越受到人们的重视，如有人进行了半夏对妊娠家兔和胚胎的毒性实验研究，观察到制半夏和生半夏在对妊娠家兔母体无明显影响的情况下，能导致妊娠家兔死胎显著增加、胎儿体重显著下降、胎儿之间的个体差异突出，且其胚胎毒性不因炮制而有所降低，说明古人“半夏动胎”的说法确有根据。还有报道认为有些中药如百合、桃仁、杏仁、郁李仁、苦参等能影响胎儿的发育导致畸形而具有致畸作用。由于药物对胚胎的影响在妊娠的前3个月较为严重，因此孕妇在妊娠的前3个月最好避免用药，非用不可时也必须先确定所用药物确实没有致畸作用。今后应该加强有关中药致畸作用的研究，新的中药制剂在投入临床应用前必须进行致畸试验，以确保妊娠期妇女的用药安全。

第二节 中药不良反应的认识历程

中药的作用具有双重性，即有利的防治作用与不良反应，这早在远古时代就为人们所注意，可以说对中药不良反应的认识是伴随中药学的发展而萌芽的。古人在同疾病的斗争中同时注意到了某些自然物质的药效和毒性，即其治疗作用和不良反应，如《淮南子·修务训》即有“神农尝百草……一日遇七十毒”的记载。“遇毒”是原始人类在医药发现时对药物毒副作用的认识。《周礼·天官冢》记载：“医师掌医之政令，聚毒药以供医事”。东汉郑玄注曰：“毒药，药之辛苦者，药之物恒多毒”。表明了周代沿袭了上古“以毒为药”的传统并且已认识到药物的两重性，即“毒”与“药”。我国现存最早的一部药物学专著《神农本草经》即是根据药物的功效和毒性将药物分为上、中、下三品：上品专主补益，无毒，可以久服；中品治病补虚，有毒或无毒，当斟酌使用；下品专主治病，多毒，不可久服。对于药物毒副作用的防治方法，《神农本草经》提出药物配伍的“七情合和”理论，将药物之间相互配合应用及其可能发生的相互作用进行了总结，概括为七个方面，称为药物的“七情”，即单行、相须、相使、相畏、相杀、相恶、相反，认为正确的配伍可以增强药物的疗效，减轻或消除药物的毒性、烈性和副作用，而不合理的配伍则可降低药物的作用，甚至可以引起不良反应。

梁代陶弘景《本草经集注》增列了“畏恶反忌表”、“解百毒及金石等毒例”、“服药食忌例”等篇章，专门论述了药物使用不当所致不良反应、药源性疾病及其防治措施。南朝《雷公炮制论》专门叙述了药物通过适宜的炮制，可以减轻毒副作用、提高疗效，其中很多有效的炮制方法和技术一直沿用至今。其后历代医药学家对药物的毒副作用和不良反应都十分重视，对药物毒副作用严重性的认识，《诸病源候论》做出了高度概括：“凡药物云有毒及大毒，皆能变乱，于人为害，亦能杀人。”唐代《新修本草》、《药性本草》对药物的有毒无毒、配伍禁忌进行了专门论述。金元时期已明确认识到不恰当的配伍是引起药物不良反应的重要原因，并将此类配伍禁忌归纳总结，提出了“十八反”、“十九畏”的概念。《本草纲目》还对一些比较著名的医药书籍中的药物配伍宜忌、服药禁忌、妊娠禁忌、饮食禁忌等进行了整理，并详细论述了药物的畏恶反忌，对药物的毒副作用及不良反应的论述颇为详尽。

近代随着我国中医药事业的进步和发展,有关中药的毒副作用、不良反应越来越受到人们的重视,有关中药不良反应的报道逐年增多,对不良反应的认识逐步深入,对药物相互作用有了进一步了解。

有学者对 1915~1990 年 408 种医药学期刊中有关药物不良反应的文献进行了整理,有关中药不良反应的病例报道有 2 788 例,中药不良反应在整个药物不良反应中所占的比例达 39.48%。中药不良反应的报道呈逐年增多趋势,1915~1959 年只有 26 例,60 年代有 147 例,70 年代有 398 例,80 年代则高达 2 217 例。导致不良反应的中药既有单味,也有复方,既有单体,也有中成药及一些新剂型(如注射剂、栓剂、擦剂、中药枕等)。中药不良反应的类型以全身毒性反应与 I 型变态反应占多数。据统计,现在中国每年约有 5 000 多万住院病人,其中至少有 250 万人入院治疗后出现的不良反应与不合理用药有关,其中 50 万人属于严重不良反应,因此致死的人数每年约有 19.2 万人,比传染病致死的人数高出数倍,这些药物引起的不良反应及致死病例当然也包括中药在内。

中药不仅为中华民族的健康、繁荣、昌盛作出了重要贡献,而且正逐渐走向世界。由于 20 世纪 60 年代国际上发生了几起严重的化学药物不良反应的事件,因而很多学者开始重视天然药物的开发研究。近年来,随着世界上“回归自然”热的兴起,研究、开发、利用天然药物已成为一个重要领域,中医药以其独特的理论和优越的疗效在国际上受到越来越多的人的重视。但随着中药在国际上的广泛应用,由于人们对中药的特点认识不足、使用不当或以中药某些成分提取物代替中药作用,对中药产生了不良影响。1977 年 FDA 宣布停止使用由碎杏仁制成的维生素 B₁₇ 制剂,因其主要成分苦杏仁苷水解可产生氰化氢,发明者认为该产品能选择性在癌细胞中水解并破坏癌细胞,但 FDA 却认为该产品口服可能导致中毒和死亡。1979 年新加坡政府禁止进口和销售含小檗碱的制剂(黄连、黄芩中均含有小檗碱),认为葡萄糖-6-磷酸脱氢酶低下的婴儿发生黄疸、贫血与应用含小檗碱的中药制剂有关。20 世纪 80 年代后日本发现含中药柴胡(如小柴胡汤)的制剂可导致急性肝损害、间质性肺炎等中药药源性疾病,日本厚生省于 1991 年 2 月的第 13 号通告宣布,由厚生省药务局安全科负责对小柴胡汤、小青龙汤等 8 个品种的汉方制剂进行重新评估,以确定其安全性和有效性,具体审议工作由中央药事会的下属机构——汉方制剂再评价调查会负责。世界上不少中药进口国认为中药饮片、中成药的包装和说明书中对农药残留量、重金属含量、不良反应等指标未能详尽说明,因而缺乏可信性和安全性。据 WHO 国际药物监测合作中心报道,1994 年以前收集到草药不良反应报告计 4 960 例,1999 年底已增至 8 986 例,截止到 2004 年 5 月,共收到有关草药的可疑不良反应报告 11716 份。常见的不良反应为草药的过敏反应和中毒反应,轻则给患者带来不适,重则危及生命。可见,中医药要与国际医药接轨,要开拓国际市场,要在竞争激烈的国际医药市场上求得生存和发展,一定要重视中药不良反应的研究。

但迄今为止,关于中药不良反应的研究尚停留于零散报道,未能就中药不良反应的发生原因、发病机理、临床表现、防治措施作出系统的整理和研究,这与中药学源远流长的发展史、与中药临床应用的广泛性和在防治疾病中的重要地位是不相适应的。对中药不良反应的临床表现、发生机制、治疗方法、预防措施进行科学、全面、系统地研究,使人们能正确地认识中药作用的双重性,有效地减轻中药不良反应所造成的损害,进一步提高中药的安全性、合理性、有效性即是本书编撰的宗旨。

思考题

1. 何为中药不良反应?
2. 中药不良反应按其发生的原因、性质大致可分为几种? 请分别简述。
3. 中药不良反应与西药(化学药)不良反应有无区别? 你是如何认识的?

(张冰 徐刚)

参考文献

1. 金有豫主编. 药理学. 第5版. 北京: 人民卫生出版社, 2001
2. 国家药品监督管理局主编. 药事法规汇编. 北京: 中国医药科技出版社, 2000
3. 陆丽珠主编. 中药学综合知识与机能. 北京: 中国医药科技出版社, 2000
4. 颜正华主编. 临床实用中药学. 北京: 人民卫生出版社, 1984
5. 李仪奎, 姜名瑛主编. 中药药理学. 北京: 中国中医药出版社, 1992
6. 雷载权主编. 中药学. 上海: 上海科技出版社, 1995
7. 黄泰康主编. 常用中药成分与药理手册. 北京: 中国医药科技出版社, 1994
8. 焦万田主编. 中药不良反应与治疗. 北京: 人民军医出版社, 1996
9. 曾美怡, 李敏民. 含吡咯双烷生物碱的中草药及其毒性(二)——款冬花和伪品蜂斗菜的毒性反应. 中药新药与临床药理, 1996, 7(4): 51
10. 杨守业, 何民, 王来苏等. 半夏对妊娠家兔和胚胎的毒性研究. 中国医药学报, 1989, 4(6): 27
11. 乔立新, 熊芬霞. 番泻叶的不良反应. 中国医院药学杂志, 1994, 11(1): 34
12. 张昌禧. 试论中药的不良反应. 中医医学报, 1986, 3: 38
13. 杨本明. 对中药临床应用不良反应的原因分析. 天津药学, 1994, 6(4): 6
14. 黄萍. 中药不良反应的研究和监测. 中药新药与临床药理, 1998, 9(1): 54
15. 王宗伟, 黄兆胜. 天然药物的毒副作用. 国外医学中医中药分册, 1996, 18(5): 18
16. 张英华. 中药不良反应及有毒中药之应用. 中药新药与临床药理, 1995, 6(2): 51
17. 邓献生. 双黄连粉针剂致皮疹两例. 中药新药与临床药理, 1995, 6(2): 54
18. 徐长宽, 常明向. 中药不良反应的概况及防治对策. 药物流行病学杂志, 1997, 6: 31
19. 解小波. 重视中药不良反应. 时珍国药研究, 1997, 8(2): 110
20. 杨维益. 中医药在国外的新动态. 国外医学中医中药分册, 1997, 19(3): 1
21. 杨维益. 中医在国外的动态. 国外医学中医中药分册, 1994, 16(1): 1
22. 黄欣, 贺玉琢. 日本对汉方药副作用的分析与对策. 国外医学中医中药分册, 1998, 20(4): 7
23. 史玲, 桑红岩, 任俊茗. 走出纯中药无不良反应的误区. 河南中医药学刊, 1994; 9(6): 44
24. 陈如泉. 中药的不良反应与上市后的再评价. 湖北中医学院学报, 2003, 5(1): 5
25. 苗明三, 梁国防. 中药不良反应. 河南中医药学刊, 2001, 16(2): 1
26. 余白蓉, 杨绮华. 四种常用中药注射剂不良反应文献资料分析. 实用中西医结合临床, 2003, 3(1): 53
27. 王凤华, 李春梅, 李建忠. 双黄连注射液 128 例不良反应文献分析. 药物流行病学杂志

- 志, 2003, 12 (2) : 65
28. 申保洪. 清开灵注射液致过敏性哮喘 1 例. 中国乡村医药杂志, 2002, 9 (4) : 36
29. 张晓燕, 肖丽, 张立贤. 口服补中益气丸引起药疹 1 例. 中国中药杂志, 2002, 27 (2) : 157
30. 金亚诚. 斑蝥内服致死 1 例报告. 基层中药杂志, 2002, 16 (4) : 63
31. 高寒, 俞文武, 胡剑鸣. 导致死亡、休克及特殊不良反应的中药. 浙江中医学院学报, 2002, 26 (2) : 71
32. 何文硕, 景丽华. 中药的不良反应应予以足够的重视. 首都医药, 2001, 8 (11) : 40
33. 张忠民. 浅谈常用中药的不良反应. 辽宁中医学院学报, 2001, 3 (4) : 298
34. 高漆纹. 重新诠释有毒中药. 首都医药, 2001, 8 (12) : 8
35. 祝之友. 重视天然药物不良反应与药源性疾病. 基层中药杂志, 2000, 14 (5) : 50
36. 张纾难, 王微. 谈中药的常见不良反应. 中国全科医学, 2001, 4 (2) : 147
37. 唐雪梅. 中药不良反应及其预防措施探讨. 中药新药与临床药理, 2001, 12 (3) : 227
38. 国家食品药品监督管理局药品安全监管司, 国家药品不良反应监测中心. 药品不良反应报告和监测 (培训教材). 2004. 4

第二章 中药不良反应的基本类型和发生机理

第一节 中药不良反应的基本类型

中药不良反应按其发生的原因和临床表现可分为 A、B 两种基本类型的不良反应。

一、A 型药物不良反应

A 型药物不良反应是可以预知的药物不良反应，是药物已知药理、毒理导致的临床反应和表现，是由于药物本身的固有成分或代谢产物所致。此类不良反应，一方面是由药物本身和/或其代谢产物所引起，占有所有不良反应的 70%~80%，常是药物固有作用增强或持续发展的结果，也可认为是由药理作用增强所引起的。另一方面，不良反应的程度呈剂量依赖性，多能预知，易于预测，发生率高而死亡率低。临床主要包括：

1. 作用增强型：是由于药物本身固有作用的增强和放大而导致。如三七、云南白药具有止血抗凝作用，可引起出血倾向；消渴丸可引起低血糖反应。

2. 副作用型：是指在治疗剂量时，随药物的治疗作用而发生的一些与防治目的无关的作用。如应用人参来补阳补气的过程中，可引起口干、心烦。

3. 毒性型：主要是指药物在正常剂量、正常用法下发生的毒性反应，也包括用药时间过长、用药剂量过大和相对剂量过大所引起的毒性反应，均可导致人体的机能异常和/或病理改变，可发生在任何系统。包括急性中毒和慢性蓄积性中毒反应。如应用雷公藤抗风湿，治疗腰腿痛过程中，可引起肝、肾损伤及妇女不孕症。

4. 继发型：是指由于药物作用诱发的一些病症。如番泻叶、火麻仁等可以引起此类反应。

5. 首剂综合征：是指首次应用某些药物时所发生的不可耐受的强烈反应。

6. 撤药综合征：是指突然停用某种药物后出现的症状反跳现象。如长期服用罂粟类药物可出现成瘾现象。

二、B 型药物不良反应

B 型药物不良反应与药物和病人的异常性有关，此类不良反应的特点与药物的固有作用、用药剂量、用药时间无关，是药物不可预测的不良反应，占有所有不良反应的 20%~30%。由于常规的毒理学筛选不能发现，因此发生率低而死亡率高，究其原因可能与中药成分复杂、大分子物质含量高、中药制剂工艺以及中药制剂的稳定性有关。如 1915~1990 年我国有关中药不良反应的报道共有 2 788 例，其中仅 B 型药物不良反应就有 676 例（死亡 7 例），占 24.24%。引起 B 型药物不良反应的药物剂型既有中药制剂，也有中药汤剂，还有单味中药；用药途径既有全身用药，也有局部外用。如穿心莲注射液和穿心莲片剂的不良反应报道共 19 篇 22 例，其中 12 例为 B 型药物不良反应；外用鸦胆子引起不良反应的报道有 7 篇 9 例，其中 B 型有 7 例；有关柴胡注射液不良反应的报道有 15 篇 19 例，其中

B型有12例。B型药物不良反应在临床主要包括：

1. 不耐受性不良反应：是因患者个体差异而表现出来的对药物毒理作用耐受低下，低于常量时就可发生的不良反应。

2. 特异质不良反应：是一种与正常药物作用不同的特异反应，与患者遗传背景有关，发生率较低。

3. 变态反应性不良反应：是患者被药物致敏，再次用药时诱发的一种免疫反应。中药中的很多种动物药，如蟾蜍、僵蚕、全蝎等都可引起此类反应，不少中药注射剂，特别是静脉注射给药时可引起变态反应。

第二节 中药不良反应的发生机理

中药不良反应的发生机理更为复杂，既与药物本身的作用增强有关，也与机体靶器官的敏感性增强有关，还与药物体内代谢异常有关。各种因素单一或相互作用即可导致中药不良反应的发生。

一、A型药物不良反应的发生机理

A型药物不良反应的发病原因、发生机理主要表现为药物效应动力学和药物代谢动力学两方面的异常。

1. 药物效应动力学：药物效应动力学上有三个因素可以导致A型药物不良反应。

(1) 由于药物治疗效应的增强和扩大。如具有止咳平喘作用的苦杏仁主要有效成分为苦杏仁苷，含量约3%，治疗量口服给药的苦杏仁苷经消化酶和苦杏仁酶分解后逐渐产生少量的氰氢酸，对呼吸中枢呈轻度抑制作用，使呼吸运动趋于平稳安定而达到止咳平喘的治疗效应。但若服用剂量过大，苦杏仁苷经分解后产生大量的氰氢酸，则可抑制细胞内呼吸，使细胞氧化反应停止，引起组织窒息、细胞内缺氧，出现氰化物中毒反应，严重者可引起死亡。由于苦杏仁苷口服后经胃肠道消化酶分解产生氰氢酸，因而苦杏仁口服毒性较静注大。

(2) 由于药物的作用广泛，治疗范围大，专一性不够，当我们将其中的某一或某些作用作为治疗作用时，而另一些与用药目的无关的作用就成为药物的副作用。尤其是中药成分复杂，一味中药就含有多种有效成分，往往相当于一个小复方，因而其作用广泛，往往涉及多个系统，更何况我们在临床上还大多采用中药复方，一个复方可能包含几种、十几种，甚至几十种中药，这样的复方成分之复杂可想而知，作用之广泛显而易见。一般而言，药物的作用越广泛，其副作用可能越多。如千金子辛温有毒，有泻下逐水作用，可治疗水肿胀满、二便不利的水肿；有破血通经作用，可治疗瘀血阻滞、经闭不通；有攻毒杀虫作用，可治疗恶疮肿毒、药食中毒。当我们以其泻下逐水治疗水肿时，其破血通经作用就成为副作用，可能引起妇女月经过多或流产；当我们以其破血通经治疗腹中痞块或经闭痛经时，其泻下逐水作用就成为副作用，可能引起腹痛、腹泻；当我们以其攻毒杀虫治疗恶疮肿毒时，其泻下逐水、破血通经作用就成为副作用，可能引起腹痛腹泻、月经过多或流产等。可见，随用药目的的不同，药物的治疗作用和副作用在一定条件下可以相互转化。

(3) 由于机体靶器官敏感性增高，表现为不同个体量反应上的差异，即所谓的“高敏感性”。一般而言，药物的常用剂量只是绝大多数人的平均值，就不同个体而言又有其最适合的剂量，大多数人最适合的剂量与平均值相差并不大，只有极少数人的最适合剂量与平均值

相差很大,对某一或某些药物的反应十分敏感,一般人的治疗量即超过了其所能耐受的最大限度而出现不良反应。如青黛,中药学著作记载其无毒,有清热解毒、凉血消斑、定惊止痉等作用,可入散剂或丸剂,剂量1.5~3g,不良反应多不严重,仅部分患者用药后有轻度恶心、呕吐、腹痛、腹泻、腹胀等胃肠道刺激症状;但极少数高敏性病人用此剂量后即会出现严重的毒副作用,如转氨酶升高、头痛、浮肿、红细胞减少、血小板减少甚或骨髓严重抑制,强烈的胃肠道反应等。

2. 药物代谢动力学:与药物在体内的吸收、分布、生物转化、排泄过程异常有关。

药物由给药部位进入血液循环的过程即药物的吸收。中药最常用的给药途径是口服给药,药物经胃肠道粘膜吸收由门静脉通过肝脏而进入血液循环。药物吸收速度的快慢、吸收量的多少与药物的剂型、溶剂的性质、脂溶性的高低、分子量的大小、用药的剂量、合用药物及机体的机能状态有关。若吸收量低于有效水平则达不到预期疗效,若吸收量高于正常水平就可能增加药物的毒副作用。如将具有抑制胃肠蠕动作用的药物与含有有毒成分的毒性中药合用,由于胃肠蠕动减慢,药物在肠内停留的时间延长,吸收量大大增加,尤其是毒性成分的吸收量增加就可能诱发或加重药物的不良反应。

药物吸收进入血液循环后广泛分布于各器官组织,药物在体内的分布情况与药物血浆蛋白结合率的高低、脂溶性的高低、分子量的大小以及药物与组织亲和力等因素有关,药物在体内分布的不同是药物选择性作用的基础,一般来说,药物在体内分布越广泛则其作用就越广泛,而选择性就越低,副作用也就越多。药物在体内的分布一方面影响到药物作用的快慢、强弱、久暂,同时也直接影响到药物毒副作用的多少和强弱。如有些中药分子量较小、脂溶性高,药物就容易通过血脑屏障进入中枢,既具有明显的中枢治疗作用,也可能产生中枢神经系统方面的不良反应;同理,若药物的分子量大,脂溶性低,就不易出现中枢神经系统方面的不良反应。

药物在体内经过生物转化而失去活性的过程称作代谢,药物代谢的主要器官是肝脏,药物经过肝细胞滑面内织网中的肝微粒体药物代谢酶(肝药酶)进行转化代谢,肝药酶活性的高低与药物作用的强弱、作用时间的长短成反比。机体内参与药物代谢的酶除肝药酶之外,还有一些特异性酶,如单胺氧化酶、儿茶酚氧位甲基转移酶、胆碱酯酶等,这些酶专一性高,只对其特异性物质进行代谢。由于遗传基因的不同,个体之间参与药物代谢的酶的活性高低存在一定差异,这就必然影响药物的疗效和不良反应的发生。而且,药物之间的不合理合用,还会影响酶对药物的代谢,出现药物单用所没有的毒副作用,如将麻黄(或含有麻黄的中成药)与抗结核药异烟肼合用,异烟肼有抑制酪胺灭活作用,能间接增强去甲肾上腺素能神经的功能,而麻黄中所含的麻黄碱具有兴奋肾上腺素受体和促进去甲肾上腺素能神经末梢释放递质去甲肾上腺素的作用。合用后就会使去甲肾上腺素能神经的功能大大增强,交感神经兴奋,血管收缩,引起血压升高,甚至出现高血压危象。

药物的代谢产物或部分药物原形排出体内的过程即药物的排泄,由于药物的主要排泄途径是肾脏,肾功能不良的患者药物的排泄速度减慢,容易发生蓄积中毒。同时,还应该注意,不当的联合用药可能影响药物的排泄,而发生毒副作用。如将含鞣质高的药物(石榴皮、地榆、五倍子、大黄、虎杖等)与磺胺类药物合用,因为鞣质可与磺胺类药物结合,使磺胺类药物排泄减慢,导致血浆中、肝内药物的浓度增高,严重者可引起中毒性肝炎。在临床上,中药与中药配伍应用、中药与西药联合应用的现象十分普遍,因此,我们必须认识到,凡是药物合用后在吸收、分布、代谢、排泄过程中可以相互影响、相互作用的,可能使