



北京高等教育精品教材

BEIJING GAODENG JIAOYU JINGPIN JIAOCAI



北京中医药大学特色教材系列

中药不良反应与警戒概论

供中药学、中医学、中西医结合临床医学专业用

主编 张 冰



全国百佳图书出版单位

中国中医药出版社



北京高等教育精品教材

BEIJING GAODENG JIAOYU JINGPIN JIAOCAI



北京中医药大学特色教材系列

中药不良反应与警戒概论

供中药学、中医学、中西医临床医学专业用

主编 张 冰 ◀



中国中医药出版社

· 北 京 ·

图书在版编目 (CIP) 数据

中药不良反应与警戒概论/张冰主编. —北京: 中国中医药出版社, 2013. 11

北京中医药大学特色教材系列

ISBN 978 - 7 - 5132 - 1607 - 4

I. ①中… II. ①张… III. ①中草药 - 药物副作用 - 中医学院 - 教材 IV. ①R285

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2013) 第 201555 号

中国中医药出版社出版
北京市朝阳区北三环东路 28 号易亨大厦 16 层
邮政编码 100013
传真 010 64405750
北京市松源印刷有限公司印刷
各地新华书店经销

*

开本 850 × 1168 1/16 印张 14.5 字数 340 千字
2013 年 11 月第 1 版 2013 年 11 月第 1 次印刷
书 号 ISBN 978 - 7 - 5132 - 1607 - 4

*

定价 26.00 元
网址 www.cptcm.com

如有印装质量问题请与本社出版部调换
版权专有 侵权必究

社长热线 010 64405720
购书热线 010 64065415 010 64065413
书店网址 csln.net/qksd/
官方微博 <http://e.weibo.com/cptcm>

北京中医药大学特色教材

总编审委员会

主任委员 高思华

副主任委员 王庆国 翟双庆

委员 (以姓氏笔画排列)

于天源	于永杰	王 伟	王梅红	王健萍
王庆甫	王新月	牛 欣	孔军辉	乔旺忠
刘 钊	刘雯华	刘铜华	刘振民	刘仁权
刘建平	闫永红	孙建宁	李献平	李永明
陈 静	林 谦	郝玉芳	贺 娟	都立澜
贾德贤	倪 健	郭 辉	高 颖	陶晓华

前 言

实施科教兴国和人才强国战略，实现从人力资源大国向人力资源强国的转变、从高等教育大国向高等教育强国的转变，必须不断提高高等学校的教育教学质量。高水平教材是高质量教育的重要保证。贯彻《国家中长期教育改革和规划纲要》（2010-2020年），深化教育教学改革，实施教育质量工程，提高高等学校教育教学质量，必须不断加强高等学校的教材建设。

为深入贯彻落实《教育部财政部关于实施高等学校本科教学质量与教学改革工程的意见》和《教育部关于进一步深化本科教学改革全面提高教学质量的若干意见》及北京市相关文件精神，切实加强我校教材建设，依据《北京中医药大学本科教学“质量工程”实施纲要》，于2008年启动了北京中医药大学自编特色教材建设工程。自编特色教材以全面提高教学质量为目标，以打造高水平教材品牌为要求，充分挖掘学校优势特色专业资源，充分发挥重点学科的龙头引领作用，充分调动专家教授参与教材建设的积极性，通过立项、扶持、开发一批体系新、内容新、方法新、手段新的高水平自编教材，为提高学校教育教学质量，培养创新人才提供有力的支持和服务。

北京中医药大学自编特色教材从最初的立项到书稿的形成都遵循着质量第一、特色突出的原则。每一个申请项目都要经学校教学指导委员会初选，再由校内外专家组成评审委员会，对入围项目进行答辩和评审，教材书稿形成后又由校内外专家进行审读，严把质量关。

北京中医药大学自编特色教材是我校专家学者多年学术研究和教学经验的精品之作。教材作者在编写中，秉承“勤求古训，博采众方”之原则，以“厚德济生”之精神，认真探求经典的医理药方，系统总结临床的思维与技能，努力做到继承与创新相结合，系统与特色相结合。本套自编特色教材既适合在校学生学习使用，也适合专业课教师教学参考，同时也有利于中医药从业人员的知识更新。

北京中医药大学自编特色教材的出版，得到了中国中医药出版社的鼎力支持，在此表示衷心感谢！

北京中医药大学
2013年1月

北京中医药大学特色教材系列

《中药不良反应与警戒概论》 编委会

主 编 张 冰 (北京中医药大学)
副主编 吴嘉瑞 (北京中医药大学)
吴 清 (北京中医药大学)
编 委 闫永红 (北京中医药大学)
艾 路 (北京中医药大学)
李 飞 (北京中医药大学)
郑虎占 (北京中医药大学)
胡素敏 (北京中医药大学)
洪 纓 (北京中医药大学)
王丽霞 (中国中医科学院广安门医院)
毛 敏 (中日友好医院)
林志健 (北京中医药大学)
薛春苗 (北京中医药大学东直门医院)
主 审 颜正华 (北京中医药大学)

内容提要

本教材旨在为学生提供系统的、全新的中药不良反应与药物警戒基本知识、不良反应判断和防范的基本技能与理论，适用于中医药各专业本科生，也可作为研究生、成人教育教学参考用书。

本教材分上、下两篇。上篇一至六章在全面收集中药不良反应相关资料的基础上，结合中医药理论与现代医学知识，系统阐述中药不良反应与药物警戒的相关概念、中药不良反应相关影响因素、发生机制、临床评价、预防与治疗等知识；下篇七至九章通过病案示例等形式，重点阐述含有毒成分中成药、中药注射剂不良反应特点和各系统不良反应基本情况，其中各系统不良反应中的每个案例均包括发病机理、治疗方法和预防措施等项目，使学生全面了解中药不良反应发生特点和防治办法以及不良反应研究的最新动态。

周 序

安全、有效、经济、适当地使用药物，是世界卫生组织（WHO）倡导的合理用药原则。其中安全是首要的。中药不良反应的发生率和总体数量均少于化学药品。但是，近年来，含马兜铃酸中药引起的肾损害和中药注射剂引起的严重过敏反应等使中药安全性受到前所未有的广泛关注，而在我国目前高等中医药学教育中，药物安全知识和药源性疾病等内容明显不足。作为全国政协委员，我曾在政协会议上多次提案呼吁加强药品安全性再评价与监管；作为国家药典委员会资深委员，我一直关注并思考中药安全与合理使用相关问题；作为一名从事中医临床 50 余年的医生，我亦深感中药安全对整个中医药事业的重要性，深感安全用药知识的传授必须从学生抓起。

北京中医药大学特色教材《中药不良反应与警戒概论》成稿后，北京中医药大学教务处和教材主编张冰教授邀我作序。我通读教材书稿后，欣然应允。北京中医药大学张冰教授和她所领导的研究团队从事中药安全性研究 10 余年，对中药药物警戒理论与实践和含有毒成分中成药、中药注射剂等安全性重点品种进行了系统而深入的研究。2005 年，张冰教授主编的北京市精品教材《中药不良反应概论》正式出版，填补了我国高等教育中药安全使用类别教材的空白。本部《中药不良反应与警戒概论》特色教材在前版教材的基础上，继承发展，与时俱进，多有创新，吸纳了国家“十一五”科技支撑计划课题《中药药物警戒理论内涵研究》、《中药重点品种监测技术程序与规范研究》的相关成果，大量增补新知识、新内容和案例文献。教材上篇系统阐述中药不良反应的相关概念、类型、影响因素、发生机制、临床判断。下篇重点阐述含有毒饮片的中成药、中药注射剂不良反应特点和各系统不良反应基本情况。本教材在药物警戒理论阐释、不良反应监测与评价、不良反应案例解析等方面进行了可贵的尝试，旨在为学生提供系统的、全新的中药不良反应基本知识、不良反应判断和防范的基本技能与理论。教材集创新性、科学性、实用性、学术性、时代性于一体，是一部较优秀的大学教材。希望本教材的出版与使用可以为高等中医药院校安全用药教育作出贡献。

中国中医科学院学术委员会委员 研究员

第七、八、九、十届全国政协委员

国家中药保护品种审评委员 周超凡

第五、六、七、八、九、十届药典委员会委员及执行委员、特别顾问

2013 年 9 月于北京

编写说明

安全、有效、经济、适当地使用药物，是 WHO 倡导的用药原则。近年来，中药临床使用安全问题引起广泛关注，《中药不良反应与警戒概论》教材正是在这一背景下编写的。本教材既可以作为中医、中药各专业本、专科教材，也可作为研究生教学和执业医师、执业药师自修的参考用书。

本教材既是北京中医药大学特色教材，也是北京市精品教材《中药不良反应概论》（2005 年 1 月出版）的修订版（二版）。本教材以 10 余年教学积淀为基础，及时吸纳了国家“十一五”科技支撑计划课题的研究成果，集创新性、科学性、实用性、学术性、时代性于一体。教材编写团队成员主要来自全国中医院校首个国家级教学团队——“北京中医药大学中药学教学团队”，有临床中药学、中药药理学、中药药剂学、中药鉴定学等多学科背景，具有多学科联合编写的优势。本教材旨在为学生提供系统的、全新的中药安全应用与药物警戒知识，立足于内容创新、追踪前沿，拓展学生视野，填补知识空缺。本教材的出版应用将有助于高等中医药教育教学内容的丰富与扩展，有助于课程体系的补充与完善，使学生更好地掌握临床安全用药的相关知识，培养出知识均衡、能力全面的中医药学人才。

本教材所引用的中药不良反应/事件病例，均详列参考文献，在此向病例的原报道者表示衷心的感谢。同时，本书郑重声明：本书引用病例的目的是为举例说明不良反应临床现象，不作为医疗纠纷判断的佐证与依据。对所用病例的分析和认识随着科学的发展，将得到不断的深化和完善，在此并未定论。另外，科学发展日新月异，中药学技术和知识不断丰富发展更新，新的法规政策会不断出台。因此，采用或参照本书有关资料时应遵循当时的有关法规、药品标准和药品说明书。特此声明。

本书在编写过程中得到国医大师颜正华教授和国家药典委员会资深委员周超凡教授的关心与指导，书稿付梓之际，颜正华教授、周超凡教授为本书审稿，周超凡教授为本书欣然作序。特此向颜正华教授、周超凡教授表示崇高敬意与深深感谢。

本教材在立项与编写过程中得到北京中医药大学教务处和中药学院领导、专家们的关心与指导，在此特表感谢。

编委会
2013 年 7 月

目 录

上 篇

第一章 中药不良反应与警戒的基本概念	1
第一节 药品不良反应与药物警戒的相关概念	1
第二节 药品不良反应的常见临床类型	3
第三节 中医药学对药物安全性的认识源流	6
第四节 近现代的中药不良反应事件及认识	10
第二章 中药不良反应的基本类型和发生机理	12
第一节 中药不良反应的基本类型	12
第二节 中药不良反应的发生机理	13
第三章 中药不良反应发生的相关因素	19
第一节 药物相关因素	19
第二节 患者机体因素	22
第三节 临床用药因素	24
第四章 中药不良反应的临床表现和关联度评价	28
第一节 中药不良反应的临床表现	28
第二节 中药不良反应的关联度评价方法	40
第三节 中药不良反应关联度评价的特殊性	46
第五章 中药不良反应的防治	47
第一节 中药不良反应的防治原则	47
第二节 中药不良反应的救治方法	51
第六章 中药药物警戒与不良反应监测	57
第一节 中药药物警戒的内涵	57
第二节 药品不良反应监测的意义	60
第三节 中药不良反应监测的基本知识	63
第四节 中药安全性重点监测品种遴选原则	68
第五节 国外草药不良反应监测	72

下 篇

第七章 中药注射剂不良反应	79
第一节 中药注射剂的历史沿革	79
第二节 中药注射剂的分类与使用情况	80

2 · 中药不良反应与警戒概论 ·	83
第三节 中药注射剂不良反应的发生原因	83
第四节 中药注射剂不良反应的防范措施	85
附：中药注射剂不良反应临床干预案例	90
第八章 含有毒成分中成药不良反应	93
第一节 含有毒成分中成药的概念及分类	93
第二节 含有毒成分中成药的不良反应表现及典型案例	95
第三节 含有毒成分中成药不良反应的发生原因	100
第四节 含有毒成分中成药不良反应的防范措施	101
第九章 各系统中药不良反应	105
第一节 呼吸系统不良反应	105
第二节 消化系统不良反应	113
第三节 循环系统不良反应	124
第四节 血液系统不良反应	131
第五节 泌尿与生殖系统不良反应	137
第六节 神经系统不良反应	147
第七节 皮肤不良反应	153
第八节 五官不良反应	165
第九节 其他不良反应	172
附一 中药不良反应课程教学大纲	181
附二 药品不良反应报告和监测管理办法	184
附三 药品不良反应/事件报告表	193
附四 中药注射剂安全性再评价基本技术要求	196
参考文献	202

上 篇

第一章

中药不良反应与警戒的基本概念

【学习要求】

1. 掌握药品不良反应的广义、狭义概念和中药不良反应的概念。
2. 熟悉不良事件、药源性疾病和副作用、过敏反应、毒性反应等药品不良反应基本类型的概念。
3. 了解中医药学对药物安全性的认识渊源和近现代中药不良反应的典型事件。

中药是人类知识宝库中的一朵奇葩，数千年来，她在中华民族的繁衍昌盛和健康保障中发挥着重要而不可替代的作用。相较其他国家的传统药学，中药的应用有着完整的理论指导，整体安全性较好，不良反应整体数量少于化学药品。根据我国国家药品不良反应监测中心公布的数据，2010 年国家药品不良反应监测中心共收到药品不良反应/事件报告 69 万余份，其中，化学药的病例报告占总报告的 86.2%，中药的病例报告仅占总报告的 13.8%。在严重药品不良反应/事件报告中，化学药的病例报告占全部严重报告的 87.8%，中药的病例报告仅占全部严重病例报告的 12.2%。当然，作为药品，中药和化学药品一样，在治疗疾病的同时，也可能给人体带来危害，即中药也存在不良反应。特别是近年来，随着中药使用的广泛化和大众化，中药使用中出现的各种安全问题不容忽视。为了推动中药的科学使用，需要全面认识中药的应用特点，防范中药不良反应的发生，减少药物伤害，使之更加安全、有效地服务全人类。

第一节 药品不良反应与药物警戒的相关概念

一、药品不良反应

所谓广义药品不良反应，是指因用药引起的任何对机体的不良作用。狭义的药品不良反

应,即世界卫生组织对药品不良反应(Adverse drug reaction)的定义:“A response to a drug which is noxious or unintended and which occurs at doses normally used in man for prophylaxis, diagnosis, or therapy of diseases, or for the modification of physiological functions.”即“为了预防、诊断或治疗人的疾病、改善人的生理功能,而给予正常剂量的药品时所出现的任何有害且非预期的反应。”我国国家食品药品监督管理局和卫生部联合颁布的《药品不良反应报告与监测管理办法》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。”

二、中药不良反应

根据世界卫生组织和我国药监部门对药品不良反应的定义,中药不良反应可界定为:在中医药理论指导下,应用中药治疗、预防疾病时出现的与用药目的不符,且给患者带来不适或痛苦的有害反应,主要是指合格中药在正常用量、用法条件下所产生的有害反应。但由于中药临床应用灵活,实际应用时剂量差异大、给药途径多样,自行用药现象普遍,以及中药成分复杂、作用靶点多等特点,中药不良反应的概念界定较化学药物更加困难,临床报道大多涉及了较为宽广的范围,不可一概而论。有些中药不良反应是药物的固有作用,可以预知的,有些是可以避免的,而有些则与药物的固有作用无关,难以预测。

鉴于中药临床应用的广泛性、特殊性,本教材提及的中药不良反应涉及狭义与广义两种含义,旨在全面警戒中药应用的安全问题,更好地发挥中药的临床治疗作用。

三、药品不良事件

药品不良事件是指药物治疗期间所发生的任何不利的医疗事件,但该事件并非一定与用药有因果关系。这一概念在药品安全性评价中具有实际意义。因为在很多情况下,药品不良事件与用药虽然在时间上相关联,但是因果关系并不能马上认定。为了最大限度地减低人群的用药风险,本着“可疑即报”的原则,对不良事件也进行监测和上报,为进一步评价提供资料。

四、药源性疾病

药源性疾病是药物在用于疾病的诊断、治疗、预防等过程中又成为致病因素所导致的疾病的总称。一般来说,当药物引起的不良反应程度严重或持续时间比较长,并造成某种疾病状态或组织器官发生持续的功能性、器质性损害,即可称之为药源性疾病。亦即药物不良反应是从药物角度出发对药物不良作用的表述,而药源性疾病是从病人机体角度出发对药物不良作用的表述。

五、药物警戒

世界卫生组织将药物警戒定义为“The science and activities relating to the detection, assessment, understanding and prevention of adverse effects or any other drug-related problems”,即:“有关不良反应或任何其他可能与药物相关问题的发现、评估、理解与防范的科学活动。”

第二节 药品不良反应的常见临床类型

关于中药不良反应的临床类型目前尚无专门的分类，根据药品不良反应发生的原因、性质，大致可以分作如下几种：

一、副作用 (side reaction)

副作用也可称作副反应，属于药物的固有作用，是指药物在治疗剂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。如用麻黄止咳平喘治疗哮喘，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、清热解毒等作用，作用广泛，当我们用大黄来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，泻热通便就成为治疗作用，而活血祛瘀所导致的妇女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。由于副作用是药物的固有作用，因此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，对于月经期妇女就应该慎用，可适当减少用量或改用其他作用缓和的药物。

二、毒性反应 (toxic reaction)

毒性反应是指药物由于用药剂量过大，或体内蓄积过多，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。急性毒性在用药后立即或短期内发生，而慢性毒性多于用药后一段时间才发生。如有个案报道，大剂量长期应用人参，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、紫绀、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度的，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和不正确的。

三、变态反应 (allergic reaction)

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,包括免疫学上所有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,反应性质各不相同,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、可能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,且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;蟾蜍、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、双黄连注射剂、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;丹参注射液、六神丸、双黄连注射剂、天花粉注射液等可引起过敏性休克。

四、后遗作用 (after effect)

后遗作用也称作后遗效应,是指停药以后,血浆药物浓度下降至阈浓度以下后所发生的不良反应。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,次日仍感觉精神不振,昏昏欲睡。再如应用大黄、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。而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 (idiosyncratic reaction)

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,与先天的遗传性有关。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。

六、耐受性 (tolerance)、习惯性 (habituation)、成瘾性 (addition)

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 (abstinence syndrome),成瘾性又可称作生理依赖性 (dependence)。据报道番泻叶及风油精用药一段时间后可产生生理依赖性,停药后会出现焦虑不安、颜面潮红发热、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“连续使用后易产生生理依赖性、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，如罂粟壳及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 (carcinogenesis)

长期接触或应用某药物可导致癌肿的发生，称为致癌作用。一般而言，化学类药物的致癌作用强于天然药物，但有些中药长期应用或长期接触亦有致癌作用。如有实验报道，大鼠皮下注射槟榔水提物 1.5ml，每周 1 次，连续 72 周，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。日本一学者曾在大鼠身上进行过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状瘤。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，个别中药本身可能没有直接的致癌作用，但当它与有致癌作用的药物合用时，可使致癌作用增强，使癌肿的发生率显著增高，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，当与其他致癌剂合用时，可使其他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，且已有的研究报道均表明是长期、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进行必要的致癌试验。

八、致畸作用 (teratogenic effect)

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。发生于上世纪 50~60 年代的“反应停事件”就是药物致畸作用典型而惨痛的教训，使全世界出现 10000 多例四肢短小、形似海豹的畸形婴儿。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、温燥的药物，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个方面的内容，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。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实验，以确保妊娠期妇女的用药安全。

第三节 中医学对药物安全性的认识源流

祖国医药学历来重视药物毒性和用药安全,古代本草医籍中蕴涵着大量与安全用药相关的论述,主要包括服药禁忌,配伍、炮制等减毒方法,有毒中药的剂量控制原则,中药毒性分级以及中毒解救等内容。综合而论,传统中医学对药物安全性的认识可分为三个阶段。

一、早期认识阶段

中医学对药物毒的认识是伴随着远古人类的生产、生活和医疗实践而萌芽产生的。如《淮南子·修务训》云:“神农乃教民播种五谷,……尝百草之滋味,水泉之甘苦,令民知所避就。当此之时,一日而遇七十毒。”周代,人们已懂得利用“毒药”来医治疾病,如《周礼·天官·冢宰》有“医师掌医之政令,聚毒药以供医事”的记载。战国秦汉之间,中医学奠基之作《黄帝内经》中有“必齐毒药攻其中”和“毒药治其内”的论述。虽然以上论述中的“毒药”未必专指对人体有毒害作用的药物,但至少说明当时的医药学家已认识到毒与药的密切联系性。

汉代,医药学家对中药毒性的认识更加明确。如已知最早的本草著作《神农本草经》在论述药性时云:“药有酸咸甘苦辛五味,又有寒热温凉四气,及有毒无毒。”并将所载 365 种药物按功效特点及有毒无毒分为上中下三品,云:“上药一百二十种为君,主养命以应天,无毒,多服、久服不伤人。……中药一百二十种为臣,主养性以应人,无毒、有毒,斟酌其宜。……下药一百二十五种为佐使,主治病以应地,多毒,不可久服。”此处“多毒,不可久服”即是安全用药思想的初步体现。不仅如此,《神农本草经》还明确提出了配伍禁忌和配伍减毒思想,云:“勿用相恶相反者。若有毒宜制,可用相畏相杀者。”并提出服用毒药时应遵循的剂量原则,云:“若用毒药疗病,先起如黍粟,病去即止,不去倍之,不去十之,取去为度。”以上记载说明当时的人们已懂得通过药物配伍和控制药物剂量的方法来避免毒性反应的发生。东汉后期成书的经典医学著作《伤寒杂病论》中亦有关于药物剂量控制原则的阐释,如《金匮要略》在论述乌头桂枝汤时云:“初服二合,不知,即服三合,又不知,复加至五合。”又如在论述乌头赤石脂丸时云:“先食服一丸,日三服。不知,稍加服。”另外,《伤寒杂病论》已有与服药食忌相关的记载,如《伤寒论》在桂枝汤后注云:“禁生冷、黏滑、肉面、五辛、酒酪、臭恶等物。”又如《金匮要略·卷下·禽兽鱼虫禁忌第二十四》云:“所食之味,有与病相宜,有与身为害,若得宜则益体,害则成疾,以此致危例皆难疗。”汉末至两晋间成书的《名医别录》首次将毒性药物分为大毒、有毒、小毒三个等级,如“天雄有大毒”,“乌头有毒”,“藁耳实有小毒”等。这标志着中药毒性分级思想的产生。

魏晋时期,医药学著作中开始出现有关药物中毒解救的专篇论述。如东晋葛洪《肘后备急方·卷七·治卒服药过剂烦闷方第六十七》是针对服药过量引起胸闷反应的解救专篇,其在论述“服药无度心中苦烦方”时云:“饮生葛根汁,大良。无生者,干葛为末,水服五