

中药不良反应与其药性相互关系的文献研究

赵 益¹, 左铮云², 刘 霞², 孙有智^{2,3*}

1. 江西中医学院 现代中药制剂教育部重点实验室, 江西 南昌 330004

2. 江西中医学院, 江西 南昌 330004

3. 香港大学 言语听力系, 香港

摘 要: 通过分析不同药性中药不良反应临床表现的特点及规律, 探寻寒热药性与毒性反应的相关关系。对寒热属性明确的375味中药进行搜集整理, 以临床应用中出现的不良反应为统计标准, 计算导致不良反应和生理生化指标变化的寒热药物个数及构成比, 并进行 χ^2 检验。临床报道内服出现不良反应的药物共有162种, 其中寒凉药92种, 温热药70种。二者所致的不良反应主要涉及消化、神经、呼吸及循环系统。寒凉药比温热药更易导致出现消化系统不良反应和皮肤过敏症状; 而温热药较寒凉药更易导致呼吸系统和五官损害。其中两类药物在导致反射减弱或消失、食欲减退、体温升高、心肌缺血或梗死、循环衰竭、白细胞增多等不良反应上存在显著或极显著性差异。不同寒热属性药物所致的不良反应在某些方面存在较为明显的差异, 且大都可用传统的中医理论予以解释, 提示中药的不良反应很可能是古人确定药性的依据之一。

关键词: 中药药性; 毒性; 不良反应; 相互关系; 寒热药性

中图分类号: R28 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2011)02-0392-06

Documentary study on correlation between adverse reactions of Chinese materia medica and their natures

ZHAO Yi¹, ZUO Zheng-yun², LIU Xia², SUN You-zhi^{2,3}

1. Key Laboratory of Modern Preparation of Traditional Chinese Medicine, Ministry of Education, Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330004, China

2. Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330004, China

3. Speech and Hearing Science, The University of Hong Kong, Hong Kong, China

Key words: natures of Chinese materia medica; toxicity; adverse reaction; correlation; cold-heat nature

中国古人认为凡治病之药皆为毒药, 故有“医师掌握医之政令, 聚毒药以供医事”(《周礼·大官》)的记载。至秦汉时期提出了以四气五味为主要内容的药性理论, 并认为这种气味偏胜之性亦为药物的毒性。由此看来, 中药四性理论不仅反映药物对人体阴阳盛衰、寒热变化的作用倾向, 也反映药物的偏性(毒性或不良反应), 也就是说中药的不良反应也有偏寒和偏热之不同, 即不同药性中药的不良反应是有差异的。随着中医药应用范围的扩大, 有关中药不良反应的报道也日趋增多。然而, 目前的相关文献大多局限于中药的临床不良反应报道及毒理学的实验研究方面, 对药物不良反应与其药性相互关系的研究鲜有报道。鉴于此, 本文系统回顾了常

见中药的临床不良反应, 并就其临床不良反应与其药性的相互关系进行了分析探讨。

1 研究方法

1.1 研究对象

本课题以普通高等教育“十五”国家级规划教材《中药学》收载的375味常用的寒热属性明确(古人认为有毒及现代临床应用时出现不良反应)的中药为研究对象(其中寒凉药203种, 温热药172种)。

1.2 资料来源

药物不良反应主要来自于两部分, 一部分是《中华本草》、《中药学》和《有毒中药临床精要》所收载的上述药物临床不良反应的汇总; 另一部分是在中国期刊全文数据库中以相关药物的“药名”和“毒

收稿日期: 2010-08-23

基金项目: 国家重点基础研究发展“973”计划资助项目(2006CB504702); 江西省卫生厅普通科研课题(2007A096)

作者简介: 赵 益(1981—), 助教, 主要从事中药药理学与新药开发。Tel: (0791)7119011 E-mail: zhysyz2008@yahoo.com.cn

*通讯作者 孙有智 E-mail: sunyz2007@163.com

性”(中毒、副作用、不良反应)为关键词搜索到的 1990—2008 年相关中药不良反应的临床报道及综述的文献资料(将时间限定在 1990 年以后是因为 1990 年之前的相关文献已尽被前面 3 本著作所收载)。由于古人确定药性是以单个药物整体服用后的反应为依据,因此本研究排除了相关药物有效成分、复方制剂(中成药)、改变给药途径、与其他药(包括化学药)配伍使用时出现不良反应的文献资料,对于同一药物不良反应报道不一致的文献也予以排除。此外,有关药性的内容以高学敏主编的《中药学》所记载的内容为准。

1.3 数据整理与统计

所收集的不良反应以皮肤和全身、五官、神经系统、消化系统、呼吸系统、循环系统、生殖系统、泌尿系统及血液生理生化指标等 9 个方面进行分类整理,然后对引起其中某一特定不良反应的不同寒热属性药物占所调查该属性药物的比率(构成比)进行统计,采用 SPSS12.0 版软件进行 χ^2 检验,比较两者构成比的差异。

2 分析结果

在所调查的 375 味中药中,临床报道内服出现不良反应的药物共有 162 种,其中寒凉药物 92 种,温热药 70 种。不良反应所涉及领域及每个领域常见不良反应的情况如下。

2.1 不同寒热属性药物不良反应所累及系统-器官的分布情况

在出现不良反应的 162 种寒热属性明确的药物中,所累及系统-器官以消化系统最为常见,除引起呼吸系统和五官不良反应的温热药数量比寒凉药多外,可致其他系统不良反应的寒凉药均较温热药多。见图 1。

2.2 消化系统常见不良反应所涉及不同药性药物的分布情况

消化系统是中药所致不良反应中发生率最高的系统,本研究共统计出 138 种中药可致消化系统不良反应,其中寒凉药 77 种,温热药 61 种,寒凉药明显多于温热药。恶心呕吐、脘腹疼痛(或不适)、腹泻及便血是两类药物在消化系统所引发的最为常见的不良反应症状,其中导致这些不良反应的寒凉药个数均较温热药多,但无统计学意义。值得一提的是,两类药物在导致食欲减退的药物个数及构成比方面存在显著性差异($P<0.05$)。除此之外,二者在导致口干、黄疸及肝功能损害的数量方面也存

在差异,但无统计学意义。见表 1。

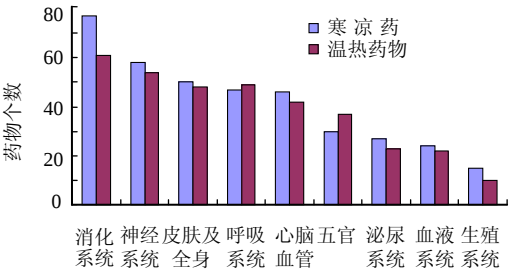


图 1 不同寒热属性药物不良反应所累及的系统-器官分布图

Fig. 1 System or organ toxicity caused by different cold-heat natures of Chinese materia medica

表 1 不同寒热属性药物对消化系统的不良反应

Table 1 Adverse reaction in digestive system caused by different cold-heat nature medicines

不良反应	寒凉药物		温热药物	
	药物/个	构成比/%	药物/个	构成比/%
恶心呕吐	66	32.51	48	27.9
脘腹疼痛(不适)	58	28.57	36	20.93
腹泻	49	24.14	29	16.86
食欲减退	24	11.82	8	4.65*
便血	21	10.34	14	8.14
黄疸	13	6.4	9	5.23
口干	12	5.9	17	9.88
腹胀	11	5.4	4	2.33
流涎	11	5.4	12	6.98
吐血	6	3	5	2.9
便秘	5	2.5	5	2.9
肝肿大	5	2.5	7	4.07
中毒性肝炎	5	2.5	2	1.16
肝细胞变性坏死	7	3.45	2	1.16
肝瘀血	3	1.48	2	1.16
胃部灼热感	2	0.99	4	2.33
胃肠黏膜充血、出血或糜烂	4	1.97	5	2.9

与寒凉药物比较: * $P<0.05$

* $P<0.05$ vs cold nature medicines

2.3 神经系统常见不良反应所涉及不同药性药物的分布情况

神经系统也是中药不良反应发生率较高的系统,本研究共统计出 112 种中药可致神经系统不良反应,其中寒凉药 58 种,温热药 54 种,寒凉药略多于温热药。两类药物所致不良反应均以头晕、头痛、倦怠乏力、抽搐痉挛甚至惊厥震颤、意识模糊

甚至昏迷为常见表现,且药物个数和构成比方面无明显差异。然而,二者在导致烦躁失眠、麻木、反射减弱或消失(包括对光反射、膝反射和角膜反射)、大小便失禁、吞咽困难的药物个数上存在差异,其中导致反射减弱或消失的构成比存在非常显著性差异($P<0.01$)。见表 2。

表 2 不同寒热属性药物对神经系统的不良反应
Table 2 Adverse reaction in nervous system caused by different cold-heat nature medicines

不良反应	寒凉药物		温热药物	
	药物/个	构成比/%	药物/个	构成比/%
头晕	38	18.72	38	22.09
头痛	26	12.81	25	14.53
头昏	13	6.40	11	6.40
倦怠乏力	26	12.81	29	16.86
抽搐、震颤、痉挛、惊厥	22	10.84	30	17.44
烦躁不安(甚至失眠)	18	8.87	22	12.79
麻木(口舌、四肢、全身)	17	8.37	21	12.21
昏迷	17	8.37	19	11.05
意识模糊	12	5.91	13	7.56
嗜睡	9	4.43	10	5.81
谵妄	8	3.94	10	5.81
反射减弱或消失	2	0.99	12	6.98**
小便失禁	3	1.48	7	4.07
大便失禁	1	0.49	6	3.49
步态不稳	6	2.96	0	0.00
幻觉	3	1.48	5	2.91
吞咽困难	1	0.49	6	3.49
瘫痪	4	1.97	5	2.91
记忆力减退甚至痴呆	1	0.49	3	1.74

与寒凉药物比较: ** $P<0.01$

** $P<0.05$ vs cold nature medicines

2.4 皮肤及全身损害所涉及不同药性药物的分布情况

本研究中涉及皮肤及全身损害的药物共 98 种,其中寒凉药 50 种,温热药 48 种,寒凉药略多于温热药。皮疹、出汗及面色(或皮肤)发红是两类药物所致皮肤及全身损害常见的表现形式。二者在所致出汗、瘙痒、面色发红、体温升高、自觉恶寒或发热等不良反应的药物个数上存在差异。其中在导致体温升高的药物个数和构成比方面存在显著性差异($P<0.05$)。见表 3。

表 3 不同寒热属性药物对皮肤及全身的不良反应
Table 3 Adverse reaction in skin and total body caused by different cold-heat nature medicines

不良反应	寒凉药物		温热药物	
	药物/个	构成比/%	药物/个	构成比/%
皮疹	31	15.27	20	11.63
出汗	13 (冷汗 7)	6.40	18 (冷汗 4)	10.47
瘙痒	17	8.37	7	4.07
面色(皮肤)发红	11	5.42	17	9.88
体温升高	9	4.43	18	10.47*
紫癜(斑)	6	2.96	5	2.91
体温下降	6	2.96	6	3.49
面色发白	10	4.93	16	9.30
面色(皮肤)发黄	3	1.48	0	0.00
过敏性休克	2	0.99	3	1.74
脱发	1	0.49	3	1.74
恶寒	3	1.48	0	0.00
全身或局部灼热感	0	0.00	3	1.74

与寒凉药物比较: * $P<0.05$

* $P<0.05$ vs cold nature medicines

2.5 呼吸系统常见不良反应所涉及不同药性药物的分布情况

呼吸系统不良反应在中药不良反应中也较为常见,所涉及的药物共有 96 种,其中寒凉药 47 种,温热药 49 种,温热药略多于寒凉药,二者所致的呼吸系统损害均以呼吸异常和胸闷最为常见,虽然药物个数和构成比无明显差异,但是温热药个数与构成比均较寒凉药为多(高),且导致发绀、肺水肿以及咳嗽(甚或咳血)的温热药个数明显多于寒凉药,但两者之间并无统计学差异。见表 4。

表 4 不同寒热属性药物对呼吸系统的不良反应
Table 4 Adverse reaction in respiratory system caused by different cold-heat nature medicines

不良反应	寒凉药物		温热药物	
	药物/个	构成比/%	药物/个	构成比/%
呼吸异常(急促、减慢、困难、抑制、衰竭)	39	19.21	42	24.42
胸闷	22	10.84	23	13.37
发绀	11	5.42	17	9.88
肺水肿	1	0.49	4	2.33
咳嗽或咳血	1	0.49	5	2.91

2.6 心血管系统常见不良反应所涉及不同药性药物的分布情况

本研究统计出可引起心血管系统损害的药物共 88 种,其中寒凉药 46 种,温热药 42 种,寒凉药多于温热药,两类药物在本系统所致的最常见不良反应为血压下降和心慌心悸,且药物个数和构成比方面无明显差异。但在导致心律失常、血压异常、循环衰竭及心肌缺血方面二者的药物个数及构成比存在差异。引起心律减缓和心肌局灶性变性坏死的寒凉药较温热药为多,但导致血压升高、心率加快、四肢发冷、循环衰竭、心肌缺血(甚或梗死)的温热药个数则明显多于寒凉药,其中在导致心肌缺血或梗死、四肢发冷构成比方面二者存在显著性差异($P<0.05$),在导致循环衰竭的构成比方面二者存在非常显著性差异($P<0.01$)。见表 5。

表 5 不同寒热属性药物对心血管系统的不良反应

Table 5 Adverse reaction in cardiovascular system caused by different cold-heat nature medicines

不良反应	寒凉药物		温热药物	
	药物/个	构成比/%	药物/个	构成比/%
血压下降	27	13.30	26	15.12
心慌心悸	24	11.82	21	12.21
心率减慢	7	3.45	6	3.49
心率加快	10	4.93	13	7.56
血压升高	3	1.48	6	3.49
心律失常	10	4.93	16	9.30
四肢发冷	6	2.96	13	7.56*
循环衰竭	1	0.49	10	5.81**
心肌缺血或梗死	0	0.00	5	2.91*
心肌局灶性变性坏死	4	1.97	0	0.00

与寒凉药物比较: * $P<0.05$ ** $P<0.01$

* $P<0.05$ ** $P<0.01$ vs cold nature medicines

2.7 五官损害所涉及不同药性药物的分布情况

本研究统计出引起五官损害的药物共 67 种,其中寒凉药 30 种,温热药 37 种,温热药较寒凉药多,其中所致视物模糊、语言障碍、鼻出血、结膜炎(或结膜充血)及耳鸣的温热药个数和构成比明显高于寒凉药,但二者并无统计学差异。见表 6。

2.8 泌尿系统常见不良反应所涉及不同药性药物的分布情况

泌尿系统也是中药不良反应的多发领域,本研究统计出可引起泌尿系统损害的药物共 50 种,其中

表 6 不同寒热属性药物对五官的不良反应

Table 6 Adverse reaction in five sensory organs caused by different cold-heat nature medicines

不良反应	寒凉药物		温热药物	
	药物/个	构成比/%	药物/个	构成比/%
瞳孔散大	10	4.93	14	8.14
视物模糊(视力下降或失明)	13	6.40	19	11.05
口腔(牙龈)溃烂、充血	9	4.43	8	4.65
语言障碍	6	2.96	9	5.23
鼻出血	3	1.48	7	4.07
结膜炎(结膜充血)	2	0.99	6	3.49
耳鸣	1	0.49	5	2.91

寒凉药 27 种,温热药 23 种,寒凉药较温热药多,两类药物所致的泌尿系统不良反应最常见的表现形式为尿少尿闭、排尿困难、血尿和蛋白尿,且药物的个数及构成比方面二者无明显差异。但在致水肿、肾组织局灶性变性坏死及尿道灼痛等不良反应的药物个数及构成比上二者存在差异,但无统计学意义。见表 7。

表 7 不同寒热属性药物对泌尿系统的不良反应

Table 7 Adverse reaction in urinary system caused by different cold-heat nature medicines

不良反应	寒凉药物		温热药物	
	药物/个	构成比/%	药物/个	构成比/%
血尿	14	6.90	14	8.14
尿少尿闭、排尿困难、尿潴留	15	7.39	15	8.72
急性肾功能衰竭	5	2.46	5	2.91
水肿	6	2.96	2	1.16
腰痛(腰部不适)	4	1.97	2	1.16
蛋白尿	13	6.40	11	6.40
尿道灼痛	0	0.00	3	1.74
管型	5	2.46	3	1.74
肾小球、肾小管局灶性坏死	9	4.43	2	1.16

2.9 血液生理生化指标变化所涉及不同药性药物的分布情况

本研究统计出可引起血液有关生理生化指标变化的药物共 46 种,其中寒凉药 24 种,温热药 22 种,寒凉药略多于温热药。在导致贫血(多为溶血性贫血)、尿素氮升高、血肌酐升高、血清胆红素升高、白细胞减少等不良反应方面寒凉药物个数及构

成比均高于温热药；而在引起丙氨酸氨基转移酶(ALT)升高和白细胞增多方面，温热药个数多于寒凉药，其中导致白细胞增多的药物构成比二者存在显著性差异($P<0.05$)。见表8。

表8 不同寒热属性药物对血液生理生化指标的影响

Table 8 Effect of different cold-heat nature medicines on physiological and biochemical indexes of blood

生理生化指标	寒凉药物		温热药物	
	药物/个	构成比/%	药物/个	构成比/%
贫血(溶血性贫血)	12	5.91	5	2.91
丙氨酸氨基转移酶(ALT)升高	7	3.45	10	5.81
尿素氮(BUN)升高	7	3.45	4	2.33
肌酐(CRE)升高	6	2.96	2	1.16
血清胆红素升高	3	1.48	1	0.58
白细胞减少	3	1.48	1	0.58
白细胞增多	0	0.00	6	3.49*

与寒凉药物比较: * $P<0.05$

* $P<0.05$ vs cold nature medicines

2.10 生殖系统常见不良反应所涉及不同药性药物的分布情况

本研究统计出可致生殖系统损害的药物共25种，其中寒凉药15种，温热药10种，寒凉药多于温热药，所致生殖系统不良反应以流产和月经紊乱为主，两类药物构成比之间无明显差异，但引起性机能减退的寒性药物较热性药物多，且温热药物中有一味可引发性冲动，但未发现具有类似作用的寒性药物，但两者之间并无统计学差异。见表9。

表9 不同寒热属性药物对生殖系统的不良反应

Table 9 Adverse reaction in reproductive system caused by different cold-heat nature medicines

不良反应	寒凉药物		温热药物	
	药物/个	构成比/%	药物/个	构成比/%
流产	6	2.96	6	3.49
月经紊乱	8	3.94	6	3.49
性机能减退	4	1.97	3	1.74
性冲动	0	0.00	1	0.58

3 讨论及存在问题

近年来，虽然国内外学者从药效学、生物学、物理化学等角度对中药四性理论进行了大量实验研究^[1-3]，但有关中药药性理论与其临床不良反应相互关系的实验研究尚未见报道。采用文献资料统计方法进行研究的虽不多见，但学术界已有人进行了

一些探索性的工作。宋秉智等^[4-5]对具有肝毒性和神经系统毒性中药进行统计归类分析，探讨其与四气、五味、归经、有效成分之间的关系，结果表明寒、热药性中药肝毒性和神经毒性的发生率明显高于平性药物或无四气记载的药物。但这两项研究均存在药物样本量少、设计粗略以及归类统计不够深入等问题。

本课题组通过大样本的调查，深入细致的分类和严谨的数据分析后发现，寒热药物均可导致的常见不良反应为恶心呕吐、脘腹疼痛(或不适)、腹泻、呼吸异常、头晕、头痛、皮肤及全身过敏症状、血压下降及心慌心悸等，主要涉及消化、神经、呼吸及循环系统。从涉及各系统不良反应的寒热药物的数量来看，寒凉药比温热药更易出现消化系统不良反应、皮肤过敏症状、肾脏损害和贫血；而温热药所致呼吸系统和五官损害的数量则较寒凉药为多。特别值得关注的是，在所致各个系统(或器官)不良反应的具体表现上，寒热药物间存在一定差异，特别是在导致反射减弱或消失、食欲减退、体温升高、心肌缺血或梗死、四肢发冷、循环衰竭、白细胞增多的药物个数及构成比存在显著或非常显著差异。

从分析结果可以看出寒热药物不良反应在临床表现上的一些不同之处：①热性药物更易导致机体出现体温升高、面色或皮肤发红及胃部灼热感等类似热症的表现，而寒凉药物则恰恰相反。寒凉药导致机体出冷汗的药物个数及构成比高于温热药，且有3味寒凉药物致使机体表现出恶寒，而无一味温热药有此作用。这与中医热药助阳，阳盛则热；凉药益阴，阴盛则寒的理论颇为吻合。②寒凉药物在导致腹泻、腹胀、食欲减退及肝功能损害(黄疸、中毒性肝炎、肝细胞变形坏死)方面尤为突出。这与中医寒药伤阳(最易伤脾阳，进而影响脾之运化、胃之受纳)及寒性凝滞，易阻气机的传统认识是一致的。③寒凉药多致使机体某一方面的功能减退，而温热药则相反。如引起心率减慢和血压下降的寒凉药略多于温热药，但导致心率加快、血压升高、出汗的温热药则较寒凉药多；致性机能减退的寒性药较热性药多，且温热药物中有一味可引发性冲动，但未发现具有类似作用的寒性药物。这些都与中医阳主动，阴主静；阳主升，阴主降的理论不谋而合。这同样可以解释为什么导致鼻出血、结膜炎(或结膜充血)及耳鸣的温热药个数较寒凉药多的现象，盖因温药多升阳助火，可使气血上逆，充斥清窍使

然。④热性药物与寒性药物相比,更易致全身麻木、反射减弱或消失、吞咽困难、烦躁失眠、口干、视物模糊等不良反应,主要是因为热药多燥烈,易助火伤阴,阴血被耗,不能濡养肌肉、筋脉、心神、口目而现以上症状。⑤温热药较寒凉药更易引发呼吸系统较为严重的不良反应。导致发绀、肺水肿以及咳喘(甚或咳血)的温热药个数明显多于寒凉药。这也可以解释为什么导致语言障碍的温热药个数较寒凉药多的现象,过量服用温燥之品易耗散肺气,灼伤肺阴,肺之气阴不足,则语言障碍,即中医所谓之“金破不鸣”。⑥温热药较寒凉药更易引发较为严重的心血管损害,导致四肢发冷、循环衰竭及心肌缺血(甚或心肌梗死)等不良反应的温热药个数明显多于寒凉药;而寒凉药较温热药更易引发肾损害,寒凉药在导致水肿、肾组织局灶性变性坏死的药物个数多于温热药,这一结果与导致血液尿素氮及肌酐水平升高的结果相一致。

不同寒热属性的药物所致不良反应确实在某些方面存在较为明显的差异,而且这种差异大都可以用传统的中医理论予以合理的解释,提示中药的不良反应很可能是古人确定中药药性的依据之一;但并没有充分的证据表明二者之间存在绝对的必然关系,说明不良反应并不是古人确定药性的主要依据。

本课题虽然尽可能地搜集所调查药物的不良反应资料,但由于有很多具有毒性的药物的不良反应

在临床上并未被发现或虽然被发现但并没有被报道,这不可避免地会影响到本研究结果的客观性。另外,本研究所搜集的临床毒性反应数据大多发生于患有某种疾病而过量服药的病人,其所患疾病是否会对所服药物的毒性反应产生影响,则不得而知;再加上其中相当一部分数据来自临床个案报道,所以并不能完全排除患者个体体质差异对药物不良反应的影响。所有这些也或多或少会对本研究结果的准确性产生一定的影响。因此,为了得出更加准确和客观的结果,及揭示中药四性与毒性之间可能存在的相互关系,进行更大范围的文献研究或全面系统的实验研究是非常必要的。

参考文献

- [1] 孔维军,赵艳玲,山丽梅,等.微量热法研究黄连与吴茱萸分煎后配伍时药性差异[J].中草药,2009,40(12):1893-1897.
- [2] 程薇薇,刘建利,张宁,等.评价中药寒热药性的实验方法研究[J].中草药,2010,41(7):1122-1126.
- [3] 胡胜全,周红祖,余惠旻,等.基于细胞凋亡表达的生晒参、红参和西洋参四性研究展望[J].中草药,2008,39(6):801-804.
- [4] 宋秉智,施怀生.肝毒性中药及其药性和有效成分的关系—对55种中药肝毒性文献资料的分析报告[J].山西中医学院学报,2001,12(1):18-19.
- [5] 宋秉智,高耀宗.神经系统毒性中药及其与药性和有效成分的关系[J].中医药研究,2001,17(4):52-53.