

• 综 述 •

含何首乌的中成药不良反应系统分析

杨 倩^{1,2,3}, 李晓宇¹, 赵新妹³, 孙 蓉^{1*}

1. 山东省中医药研究院, 山东 济南 250014

2. 日照市中医医院, 山东 日照 276800

3. 山东中医药大学, 山东 济南 250355

摘 要: 查询《中国药典》2015年版和《中华人民共和国卫生部药品标准》(中药成方制剂1~20册)中所有含何首乌生品和炮制品的中成药,运用中国知网检索上述制剂的不良反应报道,并针对中药炮制、处方药味数、功能主治等中医特色,运用统计学手段对其不良反应情况进行系统分析。含何首乌生品中成药已有不良反应报道的品种有13种,其不良反应发生依次为胃肠道反应、口干、肝损伤、过敏反应、心悸,主要发生在治疗高脂血症、冠心病、痹症的中成药中;含何首乌炮制品的中成药已有不良反应报道的品种为37种,其不良反应报道主要有肝损伤、胃肠道反应、过敏反应等,多在治疗白发、脱发、体虚、血虚、肾虚、冠心病、脑血管等疾病时发生;双变量相关分析显示含生首乌制剂不良反应与处方药味数量之间没有相关性,而含制首乌制剂不良反应与处方药味数量之间呈一定的负相关。总之,含何首乌中成药不良反应发生率较高,但尚缺乏明确证据证明其不良反应与何首乌毒性相关,应对其进行系统安全性研究,为客观评价何首乌及含何首乌制剂安全性,提高临床安全用药水平提供客观依据。

关键词: 生何首乌; 制何首乌; 中成药; 不良反应; 系统分析; 临床安全用药

中图分类号: R285.63 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2017)09-1878-10

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2017.09.028

System analysis on adverse drug reaction of Chinese patent medicine containing *Polygoni Multiflori Radix*

YANG Qian^{1,2,3}, LI Xiao-yu¹, ZHAO Xin-mei³, SUN Rong¹

1. Shandong academy of Chinese Medicine, Jinan 250014, China

2. Rizhao City Hospital of Traditional Chinese Medicine, Rizhao 276800, China

3. Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China

Abstract: All the Chinese patent medicines (CPMs) containing raw and processed products of *Polygoni Multiflori Radix* (PMR) in Chinese Pharmacopoeia and Drug Standard of Ministry of Public Health of the Peoples Republic of China were inquired and adverse drug reactions of the CPMs were searched in CNKI. And then a systematic analysis about adverse drug reactions according to processing, compatibility, and indication was conducted by statistical approach. The CPMs with adverse drug reactions were composed of 13 preparations containing raw products of PMR and 37 processed products containing processed products of PMR. The common adverse drug reactions of preparations containing raw products of PMR were gastrointestinal reaction, dry mouth, liver damage, allergic reactions, and palpitations, and these reactions mostly happened when these preparations were used in the treatment of hyperlipidemia and coronary heart disease. The common adverse drug reactions of preparations containing processed products of PMR were liver damage, gastrointestinal reaction, and allergic reactions, and these reactions mostly happened when these preparations were used in the treatment of white hair, hair loss, alopecia areata, weakness, anemia, coronary heart disease, and cerebrovascular disease. There was a certain negative correlation between number of herbs and incidence of adverse reaction. To sum up, incidence of adverse reactions of CPMs containing raw and processed products of PMR is high, but still lacks a clear evidence

收稿日期: 2016-11-16

基金项目: 国家公益性行业专项: 基于临床的何首乌肝损害易感人群筛查及防控对策研究(201507004-4); 山东省自主创新和成果转化项目(2014ZZCX02104); 国家重点基础研究发展计划(“973”)中医基础理论专项资助项目(2009CB522802); 山东省泰山学者工程专项经费资助(Ns201511107)

作者简介: 杨 倩, 博士生, 主管中药师, 研究方向为中药药理与毒理。Tel: 18063310626 E-mail: yangqian629@163.com

***通信作者** 孙 蓉, 博士, 研究员, 博士生导师, 研究方向为中药药理与毒理。Tel: 13605311799 E-mail: sunrong107@163.com

of the association between adverse reaction of preparations and the toxicity of PMR. A systematic research on the safety of CPM included PMR is needed.

Key words: *Polygoni Multiflori Radix*; *Polygoni Multiflori Radix Praeparata*; Chinese patent medicine; adverse reaction; system analysis; clinical safe drug use

何首乌 *Polygoni Multiflori Radix* (PMR) 又名首乌、夜交藤、赤首乌、红内消等, 为蓼科植物何首乌 *Polygonum multiflorum* Thunb. 的干燥块根, 是一种常用的补益良药, 在处方药、非处方药及保健品中均有广泛应用。自唐宋以来, 中医古籍即有使用何首乌的记载, 个别古籍也提到何首乌存在一定的毒性。随着公众健康意识的增强, 何首乌及其中成药在治疗和预防疾病中的使用更为广泛, 近年频频出现何首乌及其制剂的不良反应报道, 使得国内外对何首乌安全性的认识也更加深入。

何首乌的生品和炮制品均可入药, 生何首乌具有解毒、消痈、截疟、润肠通便之功效, 主治疮痈、瘰癧、风疹瘙痒、久疟体虚、肠燥便秘; 制何首乌具有补肝肾、益精血、乌须发、强筋骨、化浊降脂之功效, 主治血虚萎黄、眩晕耳鸣、须发早白、腰膝酸软、肢体麻木、崩漏带下、高脂血症。何首乌生品及其炮制品在各类中成药中均有广泛应用, 本文查询《中国药典》2015 年版 (以下简称《中国药典》) 和《中华人民共和国卫生部药品标准》(中药中成药 1~20 册) (以下简称《部颁标准》) 中所有含生何首乌和制何首乌的中成药 (Chinese patent medicine, CPMs), 并通过中国知网检索上述制剂的不良反应报道, 并对其不良反应情况进行系统分析。

1 《中国药典》及《部颁标准》收录何首乌中成药情况

在《中国药典》及《部颁标准》中共检索到含何首乌的中成药 314 种, 其中包含口服制剂 302 种, 外用制剂 12 种。检索到含首乌藤的中成药有 46 种, 其中制首乌与首乌藤同用的有 2 种 (更年期胶囊和更年期乐片)。目前, 含何首乌的中成药中仅有养血生发胶囊、首乌丸、首乌片、首乌延寿片及首乌延寿颗粒 5 个品种作为处方药管理, 其余的均为非处方药。

2 何首乌生品及其炮制品在口服中成药中的应用情况

如图 1 所示, 含何首乌的口服制剂中以生品入药的有 83 种, 以炮制品入药的有 219 种, 生品和炮制品共用的有 2 种 (润燥止痒胶囊和保心片)。219 种含何首乌炮制品的口服中成药中, 202 种使用制

首乌, 11 种使用黑豆酒炙何首乌, 分别为益肾乌发口服液、滋补肝肾丸、益血膏、换骨丸、养血荣筋丸、产灵丸、益肾强身丸、坤宝丸、理气定喘丸、平肝舒络丸、防衰益寿丸; 苁蓉补肾丸和补益活络丸 2 种制剂使用酒蒸何首乌; 康寿丸使用黑豆汁和甘草汁拌何首乌; 宁心补肾丸、气血双补丸、枸杞益元酒分别使用豆制、黑豆汁制、酒炙和黑豆水蒸何首乌。由以上数据可以看出何首乌以炮制品入药多于生品, 炮制品以《中国药典》收录的制首乌使用居多 (92.2%)。

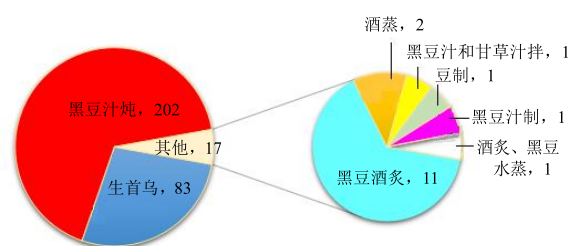


图 1 何首乌生品及其炮制品在口服中成药中的应用情况
Fig. 1 Application of raw and processed PMR in oral CPMs

3 含何首乌口服中成药不良反应总体情况

共有 50 种含何首乌的口服中成药有不良反应报道, 其中含生首乌的有 13 种, 含制何首乌的有 37 种, 不良反应具体情况见表 1、2。13 种有不良反应报道的含生首乌的口服中成药中有 3 种含有其他有毒中药, 37 种有不良反应报道的含制何首乌的口服中成药中有 10 种含有其他有毒中药。

4 含生何首乌的口服中成药不良反应情况分析

4.1 不良反应类别分析

如图 2 所示, 含生首乌的口服中成药引起的不良反应发生率最高的是胃肠道损伤, 其次为口干、肝损伤、过敏反应、心悸, 其他不良反应包括小便发黑、全身抽搐、尿潴留、视神经损害等。

4.2 处方药味数与不良反应情况分析

将制剂处方含有的药味数划分为 1~4 味、5~10 味、11~20 味、21~30 味和 >30 味 5 个区段, 其中含生何首乌的口服中成药品种以 5~10 味和 11~20 味 2 个区段的数量最多, 有不良反应报道的制剂品种以 11~20 味区段的最多, 其次依次为 1~4 味、>30 味、21~30 味和 5~

表 1 含生首乌的口服中成药不良反应情况

Table 1 Adverse reactions of oral CPMs containing raw PMR

制剂名称	处方药味	所治病症	不良反应及表现
脉平片	4	高脂血症	恶心等上消化道症状 ^[1]
决明降脂片	4	高脂血症	肝功能异常、胃部不适、腹泻、失眠、皮疹 ^[2]
苁蓉通便口服液	4	便秘	小便色黑 ^[3] 、全身抽搐 ^[4]
康尔心胶囊	7	冠心病	尿潴留 ^[5]
丹田降脂丸	11	高脂血症	肝功能异常 ^[6] 、肾功能异常 ^[6] 、咽干 ^[6-7] 、恶心呕吐 ^[8] 、胃部不适 ^[9] 、便溏 ^[6]
山海丹胶囊	12	冠心病	肝区疼痛、肌肉酸痛无力、心悸、口干 ^[10]
心通口服液	13	冠心病	过敏性皮疹 ^[11] ，返酸、胃脘不适 ^[12]
白蚀丸	14	白癜风	药物性肝炎 ^[13-16] ，口干、便秘、头晕 ^[17]
调经祛斑胶囊	15	月经不调	腹泻 ^[18]
生精胶囊	19	少精子症、弱精症	轻度口干、恶心、头晕 ^[19] ，肝功能损害 ^[20]
追风除湿酒	26	痹证	胃腹不适、口干 ^[21]
大活络丸	48	颈肩腰腿疼、关节疼痛	药疹 ^[22] 、心律失常 ^[23] 、中毒性视神经损害 ^[24] 、大疱性表皮坏死松解型药疹 ^[25]
回天再造丸	57	半身不遂	过敏反应 ^[26]

表 2 含制何首乌的口服中成药不良反应情况

Table 2 Adverse reactions of oral CPMs containing processed PMR

制剂名称	处方药味	所治病症	不良反应及表现
何首乌片	1	少白头	肝损伤 ^[27]
首乌延寿片	1	慢性肾小球肾炎	药物性肝炎 ^[28]
肺结核丸	3	空洞型肺结核	药物性肝炎：饱胀感、恶心、肝功能异常 ^[29]
血脂灵片	4	高脂血症	药物性肝炎：肝功能异常 ^[30]
精乌胶囊	4	斑秃、脱发	心悸、头晕、手和头半侧发麻 ^[31] ，急性肝损伤 ^[32]
润燥止痒胶囊	6	老年性皮肤瘙痒症	皮肤过敏反应 ^[33] 、胃部胀痛 ^[34]
安神补脑液	6	前列腺炎	口干 ^[35]
活力苏口服液	6	失眠	恶心、腹泻、头晕 ^[36]
		甲状腺功能减退症	严重肝损伤 ^[37]
头痛宁胶囊	6	偏头痛	头昏嗜睡 ^[38] 、皮肤瘙痒 ^[39] ，头晕、胃肠道反应 ^[40]
益肾乌发口服液	7	白发、脱发	肝损伤 ^[41] 、重度黄疸型药物中毒性肝炎 ^[42]
景天祛斑胶囊	8	黄褐斑	胃肠道反应、头晕乏力、皮疹 ^[43] ，月经量增多或减少 ^[44]
斑秃丸	9	斑秃	急性肝功能异常 ^[45]
补肾益寿胶囊	9	体虚	药物性肝炎 ^[46]
养血生发胶囊	9	脱发	药物性肝炎、严重肝损伤 ^[47-49]
灵芝益寿胶囊	9	体虚	肝损伤 ^[50-52]
尿毒清颗粒	10	糖尿病肾病早期	腹泻 ^[53]
川黄口服液	11	男性频发性生活生殖器疱疹	口干、口苦、皮肤瘙痒 ^[54]
气血双补丸	11	体虚	混合型肝损伤 ^[55]

续表 2

制剂名称	处方药味	所治病症	不良反应及表现
通脉养心丸	11	冠心病心绞痛 窦性心动过缓 期前收缩 房颤	胃部不适 ^[56] 口苦 ^[57] 胃肠胀气 ^[58] 口服降糖药但血糖持续不降 ^[59]
首乌丸	13	少白头、白发及更年期综合征	药物性肝炎 ^[60] 、肝损伤 ^[61]
冠脉宁片	13	冠心病	口干、便秘、面红身热 ^[62]
除脂生发片	13	脱发	轻度胃肠道不适 ^[63]
脑脉康胶囊	13	脑动脉硬化症	胃肠道反应，自觉发热、面色潮红 ^[64]
首乌片	13	脱发、白发、少白头，前列腺炎	肝损伤 ^[65-70]
滋肾育胎丸	15	先兆性流产、妊娠腰背痛	咽干咽痛、苔厚、便秘、睡眠不安、纳差 ^[71-73]
滋补生发片	15	斑秃	上腹部隐痛 ^[74]
心脑康胶囊	16	冠心病心绞痛	轻度头晕、口干、胃部不适 ^[75]
肾宝合剂	22	尿频、早泄	血压升高 ^[76]
益血生胶囊	22	血虚	过敏性哮喘 ^[77]
坤宝丸	23	盗汗、失眠、周身疼痛	皮疹 ^[78]
		月经紊乱、潮热、多汗、心烦易怒等	过敏性荨麻疹 ^[79]
生发丸	26	脱发	过敏反应 ^[80]
和络舒肝片	27	慢性乙型肝炎、肝纤维化	胃痛不适、腹泻 ^[81]
健脾润肺丸	28	肺结核	胃肠道症状、肝功能损害、皮疹 ^[82]
血宝胶囊	30	营养性贫血	剥脱性唇炎 ^[83]
醒脑再造丸	36	脑血栓	血压上升致头晕、腹泻 ^[84]
醒脑再造胶囊	36	脑梗死恢复期	纳差、胃部不适 ^[85]
心元胶囊	3+（保密方）	冠心病心绞痛	上腹不适、食欲减退 ^[86] ，口干 ^[87]

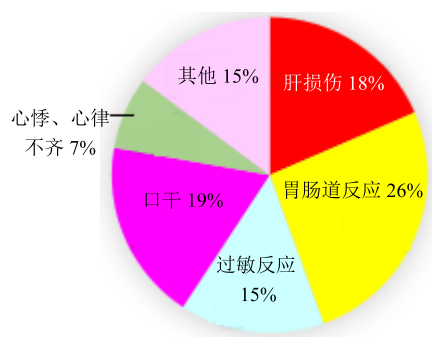


图 2 含生首乌口服制剂不良反应类别

Fig. 2 Adverse reactions category of oral CPMs containing raw PMR

10 味，如图 3 所示。

对处方药味数和不良反应发生率进行双变量相关性分析，Spearman 相关系数 = -0.006， $P = 0.973 > 0.05$ ，说明处方药味数与不良反应发生率之间没有相关性，结果见表 3。

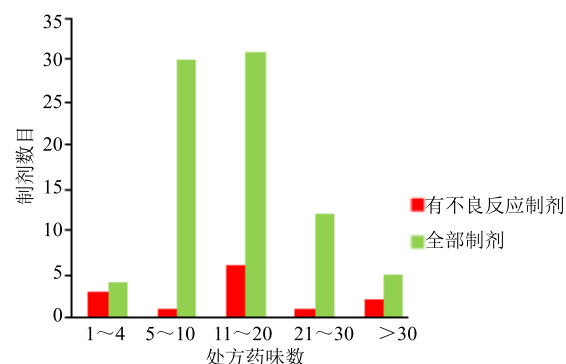


图 3 含生首乌口服制剂药味数与制剂数分布

Fig. 3 Distribution of number of preparation and herbal medicines of oral CPMs containing raw PMR

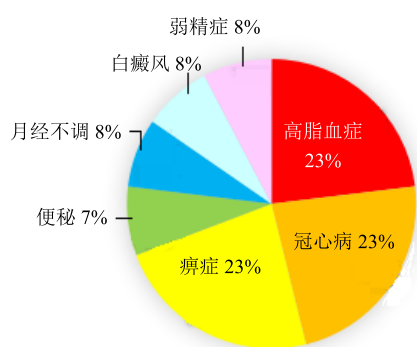
4.3 所治病症与不良反应情况分析

根据文献报道，含制何首乌的中成药涉及的不良反应是在治疗高脂血症、冠心病、痹症、便秘、月经不调、白癜风、弱精症等时发生的，如图 4 所示，治疗高脂血症、冠心病、痹症的制剂发生不良反应较多。

表 3 含生首乌口服制剂双变量相关性分析结果

Table 3 Bivariate correlation analysis results between number of herbal medicines and adverse reactions of oral CPMs containing raw PMR

	Spearman's rho	药味数	不良反应发生率
药味数	Correlation Coefficient	1.000	0.006
	Sig. (2-tailed)	.	0.973
	N	30	30
不良反应发生率	Correlation Coefficient	0.006	1.000
	Sig. (2-tailed)	0.973	.
	N	30	30

图 4 含生首乌口服中成药治疗不同疾病时不良反应情况
Fig. 4 Adverse reactions of oral CPMs containing raw PMR used to treat different diseases

4.4 服用剂量与不良反应情况分析

共有 13 个含生首乌口服中成药不良反应报道 (26 篇)，其中 3 篇未说明服药剂量，其余 23 篇记录的服药剂量均在说明书规定剂量范围内，说明上述不良反应的发生非超剂量用药所致。

5 含制何首乌口服中成药不良反应情况分析

5.1 不良反应类别分析

如图 5 所示，含制何首乌口服中成药主要有肝损伤、胃肠道反应、过敏反应等几类不良反应报道。肝损伤的发生率最高，15 种含制何首乌的口服中成药均有肝损伤的报道，占有不良反应报道制剂数量的 39%。肝损伤的发生时间从几天起至几个月不等，主要表现为丙氨酸转氨酶 (ALT)、天冬氨酸转氨酶 (AST) 等肝功能指标异常、腹胀、恶心纳差、尿黄、黄染等，需给予药物保肝、降酶治疗。胃肠道反应多见但症状较轻，一般不需治疗，停药后症状随即消失。过敏反应主要表现为皮疹、过敏性荨麻疹、过敏性哮喘等，另外还有个别制剂可引起心悸、头晕、血压升高等不良反应。

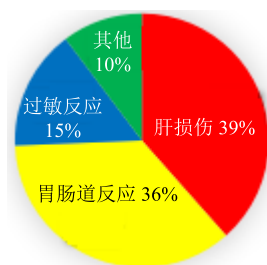


图 5 含制何首乌口服制剂不良反应类别

Fig. 5 Adverse reactions category of oral CPMs containing processed PMR

5.2 处方药味数与不良反应分析

将制剂处方含有的药味数划分为 1 味、2~4 味、5~10 味、11~20 味、21~30 味和 >30 味 6 个区段，其中含制何首乌的口服中成药品种以 5~10 味和 11~20 味 2 个区段的数量最多，同样有不良反应报道的制剂品种也是这 2 个区段最多，如图 6 所示。

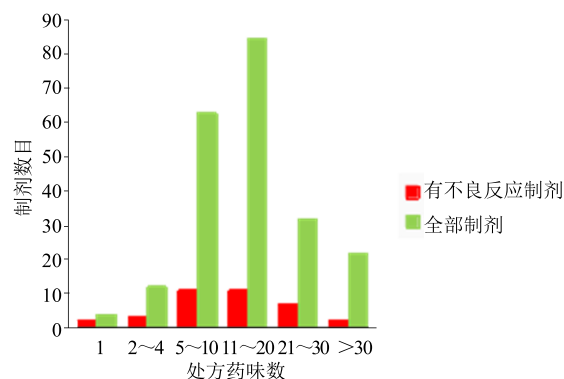


图 6 含制首乌口服制剂的处方药味数及制剂数目分布

Fig. 6 Distribution of number of preparation and herbal medicines of oral CPMs containing processed PMR

对处方药味数和不良反应发生率进行双变量相关性分析，Spearman 相关系数 = -0.408， $P=0.007 < 0.01$ ，说明处方药味数与不良反应发生率之间有一定的负相关性，结果见表 4。

5.3 含制何首乌口服制剂治疗不同疾病时不良反应情况

根据文献报道，含制何首乌的口服中成药涉及的不良反应是在治疗白发、脱发、斑秃、体虚、血虚、肾虚、冠心病、脑血管等疾病时发生的，如图 7 所示，以白发、脱发、斑秃的治疗中发生的不良反应涉及的制剂品种最多。因制何首乌在生发、乌发类中成药中的使用较广，且此类中成药使用率较高，故此类口服制剂的不良反应报道较多，但这并

表 4 含制首乌口服制剂药味数与不良反应双变量相关性分析结果

Table 4 Bivariate correlation analysis results between number of herbal medicines and adverse reactions of oral CPMs containing processed PMR

Spearman's rho		药味数	不良反应发生率
药味数	Correlation Coefficient	1.000	-0.408**
	Sig. (2-tailed)	.	0.007
	N	43	43
不良反应发生率	Correlation Coefficient	-0.408**	1.000
	Sig. (2-tailed)	0.007	.
	N	43	43

**在 0.01 水平显著相关

**Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed)

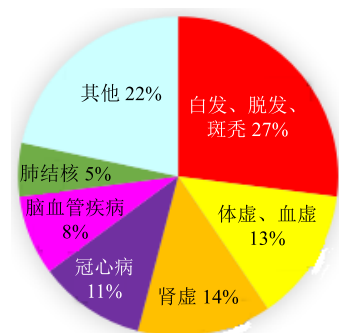


图 7 含制首乌制剂治疗不同疾病时不良反应情况

Fig. 7 Adverse reactions of oral CPMs containing processed PMR used to treat different diseases

不能说明制何首乌口服制剂治疗白发、脱发、斑秃伴发的不良反应率高。

5.4 剂量与不良反应情况分析

37 个含制首乌口服中成药共有 61 篇不良反应报道, 其中 7 篇服药剂量不详, 3 篇超说明书剂量服药, 其余 51 篇记录的服药剂量均在说明书规定剂量范围内, 说明上述不良反应的发生非超剂量用药所致。经分析, 上述不良反应所涉及制剂的日服用剂量按制首乌的剂量算均小于《中国药典》规定的最高剂量 15 g, 说明《中国药典》规定剂量并非绝对的安全剂量, 应通过正确辨证、合理配伍等提高其安全性。

5.5 何首乌单方制剂不良反应情况分析

《中国药典》和《部颁标准》中未见有生品何首乌的单方制剂收录, 制何首乌的单方制剂有首乌延寿颗粒、首乌延寿片、制首乌颗粒和何首乌片(1977

吉林省药品标准收录), 澳大利亚医疗用品登记表(Australian Register of Therapeutic Goods, ARTG)中收录的“Shou Wu Pian”也是由何首乌根部制成粉剂后压片而成的单方制剂, 其中首乌延寿片、何首乌片、Shou Wu Pian 均有不良反应的文献报道, 但均为个案报道, 病例资料及不良反应情况见表 5。从表 5 可看出, 何首乌片、首乌延寿片均可导致以胆红素和转氨酶、碱性磷酸酶升高为特征的药理性肝炎, 患者表现为乏力、纳差、皮肤巩膜黄染等, 但经停药、对症治疗后肝功能可恢复正常。

6 讨论

何首乌首载于唐代李翱所著《何首乌录》:“交藤(何首乌)味甘温无毒, 主五痔腰腹中宿疾, 冷气, 长筋益精, 令人多子, 能食, 益气力, 长肤延年”。作为一种传统的补益类中药, 何首乌被广泛应用于各类药品、保健品。然而, 随着何首乌及其制剂在全球的广泛使用和品种剂型的多样化, 近年来其不良事件也屡见报道。加拿大卫生部(Health Canada)和英国药品和健康产品管理局(Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency, MHRA)分别于 2003 年和 2006 年发布了有关何首乌及其制剂引起肝损害的安全警示信息, 2005 年国家食品药品监督管理局发布第 9 期药品不良反应信息通报, 警惕白蚀丸引起的肝损害。这些信息的发布引起了国内外对何首乌及其制剂安全性的广泛关注, 应重新认识了何首乌的安全性。

本文通过检索含何首乌的中成药的不良反应报道, 对含生何首乌和制何首乌的中成药的不良反应信息进行了汇总和分析, 通过分析发现还有很多何首乌制剂的安全性问题值得进一步研究。

6.1 含何首乌中成药的安全性需要正确的认识和理解

作为中药治病形式的一种, 中成药是在中医理论辨证论治的指导下辨证用药, 中成药的安全性也应结合中药自身特点、放在辨证论治的背景下去认识和理解。首先, 中药可以通过炮制降低毒性。炮制是影响何首乌毒性的重要因素, 古代强调何首乌“制非九次, 勿寝其毒”, 现代实验研究也证实炮制可显著降低何首乌的毒副作用^[92-93]。因此, 含生首乌中成药所致的不良反应不同于含制首乌的中成药, 含生首乌中成药的不良反应以胃肠道反应最多, 而在制首乌中成药所致不良反应中肝损伤排首位。通过分析有不良反应报道的含生首乌的中成药有 13 种, 占有生首乌制剂品种的 15.66%; 含制

表 5 何首乌单方制剂不良反应发生情况

Table 5 Adverse reactions of prescribed preparations containing processed PMR

制剂名称	性别	年龄	用药原因	用药剂量	用药时间	不良反应症状	肝功指标	治疗措施及预后
何首乌片	女 ^[88]	19	白发	不详	不详	乏力, 纳差, 腹胀, 尿黄, 皮肤、巩膜中度黄染	TBI 95.5 μmol/L; 125 μmol/L* ALT 211 IU/L; 230 IU/L*	停药, 保肝治疗, 肝功能恢复 正常, 随访 3 年无复发
	女 ^[88]	27	不详	不详	不详	黄疸, 皮肤、巩膜中度黄染	TBI 109 μmol/L; 89 μmol/L* ALT 294 IU/L; 196 IU/L*	停药, 保肝治疗, 随访 2 年无 复发
	女 ^[27]	18	少白头	不详	3 个多月	乏力, 纳差, 尿如浓茶样, 巩膜、皮肤重度黄染	ALT 917 IU/L, AST 716.30 IU/L, TBI 273.30 μmol/L	保肝、降酶、退黄对症治疗, 3 个月肝功正常
首乌延寿片 ^[20]	男	36	慢性肾小球肾炎	5 片, 3 次/d, 制首乌 15 g/d	1 月	乏力, 尿黄, 皮肤瘙痒, 解陶土样便, 皮肤、巩膜重度黄染	ALT 1 371 IU/L, AST 539 IU/L, TBI 189.10 μmol/L, ALP 137 IU/L	保肝、降酶、退黄对症治疗, 并给予泼尼松 40 mg, 逐渐 减量 37 d 后肝功能正常
Shou Wu Pian	男 ^{[89]#}	78	慢性前列腺炎	推荐剂量	1 月	黄疸, 恶心, 腹痛, 皮肤黄染, 尿色深	ALT 1 276 IU/L, AST 1 020 IU/L, TBI 181.15 μmol/L, ALP 409 IU/L	不详
	女 ^{[90]#}	5	不详	3 片, 1 次/d 2 片*, 1 次/d	4 月 4 周*	黄疸, 尿色深, 大便色浅, 皮肤、巩膜黄染, 肝肿大	ALT 1 543 IU/L; 1 277 IU/L* AST 1 938 IU/L; 1 207 IU/L* TBI 84.6 μmol/L; 63.5 μmol/L* ALP 323 IU/L; 414 μmol/L*	停药后 5 个月肝功恢复正常
	女 ^[91]	46	白发	推荐剂量	2 周	乏力, 恶心呕吐, 瘙痒, 尿色深, 黄疸	ALT 876 IU/L, AST 540 IU/L, TBI 216 μmol/L, ALP 185 IU/L	停药后 1 个月恢复正常

*再次服药引起不良反应; #国外病例

*adverse reactions caused by repeated medication; #foreign cases

首乌的中成药有 37 种, 占有含制首乌制剂品种的 16.89%。这与制首乌毒性低于生首乌并没有矛盾, 因含生首乌和制首乌的制剂在临床的使用频率不同、不良反应的发生和报告也有差异, 导致上述统计可能存在偏差。其次, 中药剂量的变化也是影响不良反应发生的重要因素。中药的剂量并不像化学药那样相对固定, 同一味药生用和熟用剂量不同、用于不同的病证剂量也是不同的。生首乌以“清解”为主, 《中国药典》推荐剂量为 3~6 g; 制首乌以“补益”为主, 《中国药典》推荐剂量为 6~12 g。生首乌和制首乌在中成药处方中的用量与其主治证密切相关, 因此剂量与其发生不良反应的关系也不能单纯去评判, 而应放在病证的背景下去认识。第三, 正确辨证是中药发挥药效、降低毒性的保证。中医临证用药最先强调的不是药物是否有毒, 而是正确辨证、对证用药, 不应将因辨证不明情况下用药所产生的不良反应单纯归咎于中药。第四, 合理配伍也是中药减毒的一种途径。通过对处方药味数与不良反应发生的相关性分析发现, 含何首乌中成药不良反应发生率并没有随着处方药味数的增加而增

加, 可侧面反映出经过合理配伍、组方得当可减少何首乌制剂的不良反应发生情况。

6.2 含何首乌制剂所致不良反应与何首乌毒性的相关性有待进一步确认

国内外一系列何首乌安全性事件的发生均将矛头指向了何首乌的毒性, 何首乌的毒性也一度成为人们研究的热点。随着人们研究的深入, 何首乌的毒性报道也日益增多, 尤其是其肝脏毒性, 免疫应激介导何首乌特异质肝损伤已成为共识。对何首乌单方制剂的不良反应分析发现, 何首乌片、首乌延寿片和 Shou Wu Pian 均出现了肝损伤的不良反应报道, 表现为黄疸和转氨酶的异常升高, 停药对症治疗后肝功能可恢复。复方制剂中肺结核丸、精乌胶囊、活力苏口服液、益肾乌发口服液、首乌片、首乌丸等以制首乌为主药且用量较大, 均有肝损伤报道且与何首乌的肝损伤表现相似。通过上述不良反应报道分析可看出何首乌的肝毒性是这些含何首乌制剂导致不良反应发生的重要原因。然而, 何首乌毒性的影响因素众多、毒性物质基础尚不明确^[94]、毒性作用机制仍有待进一步确证^[95], 含何首乌的复

方制剂物质基础更加复杂、效/毒作用机制更不明确,含何首乌中成药的不良反应与何首乌毒性的相关性尚不能盖棺定论。

6.3 中药不良反应报道质量及中药制剂说明书有待进一步完善

总体来看,目前中药制剂的不良反应报道精确度不高,存在患者信息(性别、年龄、病程)不全、药物信息(厂家、批号、服药剂量及时间)遗漏、诊断信息(病、证)不完善、治疗及预后信息缺失等问题。本文所纳入的何首乌制剂的不良反应报道中上述问题也有不同程度的存在,这些漏报的信息甚至影响到了不良反应信息的提取及对中药制剂不良反应报道的误解。辨证论治和辨证用药是中医治病的特点,中药制剂的不良反应报道及信息提取也应结合中药自身的特点,联合炮制、配伍、剂量等因素在证候的背景下进行。说明书不良反应信息的缺失也是中药制剂不良反应频发的因素之一。含生何首乌和制何首乌的口服中成药有302种,有不良反应报道的有50种,但国家食品药品监督管理局仅对养血生发胶囊、首乌丸、首乌片、首乌延寿片、首乌延寿颗粒和白蚀丸6个品种的说明书进行了修订,增加了不良反应信息,剩余品种的说明书中不良反应均为尚不明确。说明书不良反应信息的缺失、含何首乌制剂大部分作为非处方药管理,公众在药店自行购药缺失医师和药师的指导,存在超适应证、超剂量服药现象。

何首乌及其制剂频发的不良反应报道严重限制了何首乌的应用,要降低何首乌及含何首乌中成药的不良反应发生风险、提高临床用药安全,一方面应对何首乌及含何首乌中成药的安全性进行系统研究,明确其真正的毒性物质基础,使何首乌免受“不白之冤”;另一方面应以临床客观证据为核心,在临床诊断方法和用药风险控制两方面进行创新性研究,构建符合中医药特点的毒性评价与合理用药技术体系,客观评价何首乌及其制剂的安全性,最终提高中药安全用药水平。

参考文献

- [1] 张春,田维君. 脉平片治疗高血脂症的临床观察[J]. 现代医药卫生, 2009, 25(21): 3261-3262.
- [2] 赵敏红,王宝才. 决明降脂片治疗高脂血症50例观察[J]. 实用中医药杂志, 2008, 24(7): 458-459.
- [3] 何迎春,张如富,管月帆,等. 苁蓉通便口服液引起小便色黑2例报道[J]. 中成药, 2007, 29(2): 附10-附11.

- [4] 童树洪,韩芬琴. 苁蓉通便口服液引起全身抽搐1例[J]. 基层中药杂志, 1999, 13(1): 61.
- [5] 邱守田,张兰河. 康尔心胶囊致尿潴留2例[J]. 药物实践杂志, 2006, 24(5): 320.
- [6] 文旺秀,叶穗林,黄志宏. 丹田降脂丸治疗高脂血症300例临床观察[J]. 新中医, 2012, 44(1): 25-26.
- [7] 胡寒静,李媛园,敖剑. 丹田降脂丸治疗血脂异常的疗效观察[J]. 贵阳中医学院学报, 2012, 34(1): 76-77.
- [8] 梁忠明,姜丽萍. 丹田降脂丸治疗老年高脂血症的临床疗效[J]. 中国老年学杂志, 2015, 35(11): 41.
- [9] 李薇,赵幸娟,陈轶杰. 丹田降脂丸治疗高脂血症疗效观察[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2012, 15(16): 72-73.
- [10] 黄玉兰,徐昌远,于少青. 山海丹胶囊制不良反应1例[J]. 前卫医药杂志, 1995, 12(4): 202.
- [11] 王家骅,史永华. 心通口服液致过敏性皮疹1例[J]. 中国中药杂志, 1994, 19(11): 693.
- [12] 李树功. 心通口服液治疗冠心病心绞痛的临床研究[J]. 时珍国医国药, 2002, 13(9): 541-542.
- [13] 张秋玲,杨佳,卢奕霞. 白蚀丸致肝损害[J]. 药物不良反应杂志, 2010, 12(4): 297.
- [14] 赵文艳. 白蚀丸致药物性肝炎2例[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2004, 25(7): 766.
- [15] 周克明,施林林,殷颖蕴. 白蚀丸引起急性黄疸型药物性肝炎1例[J]. 临床皮肤科杂志, 2006, 35(11): 737-738.
- [16] 孔宪陵,李辉,朱家沂,等. 中成药白蚀丸疑似致药物性肝炎1例[J]. 江苏药学与临床研究, 2004, 12(增刊): 79.
- [17] 冯所安,梁剑辉. 白蚀丸治疗白癜风458例小结[J]. 中成药研究, 1985, 7(4): 24-25.
- [18] 赵瑞华,连凤梅,姜姜华,等. 调经祛斑胶囊治疗月经不调多中心2期临床试验[J]. 中国中医药科技, 2006, 13(4): 267-268.
- [19] 李雄伟. 生精胶囊治疗少精子症的临床观察[A] // 中华中医药学会第十届男科学学术大会论文集[C]. 上海: 中华中医药学会, 2010.
- [20] 冯菲薇,李鲜淑. 生精胶囊致肝功能损害[J]. 中国民族民间医药, 2012, 21(13): 40.
- [21] 赵玉洁. 追风除湿酒治疗痹症115例疗效分析[J]. 贵阳中医学院学报, 2004, 26(2): 29-30.
- [22] 刘可福. 口服大活络丸引起药疹1例[J]. 海峡药学, 2006, 18(5): 235.
- [23] 黄汉均. 口服大活络丸致心律失常一例[J]. 湖北中医杂志, 1993, 15(2): 12.
- [24] 陈凯. 大活络丸致中毒性视神经损害一例[J]. 江西医学院学报, 1985(增刊): 12.
- [25] 李红宾,杨莉,董成琳. 大活络丸致大疱性表皮坏死

- 松解型药疹 1 例 [J]. 现代中西医结合杂志, 2001, 10(13): 1272.
- [26] 唐 丽. 回天再造丸引起过敏反应一例 [J]. 天津中医, 1987, 4(4): 42.
- [27] 戴淑琴, 李永梅. 何首乌片致肝损害 1 例 [J]. 宁夏医学杂志, 2002, 24(8): 501.
- [28] 胡永成, 李惠珍, 陈蕊丽. 何首乌致药物性肝炎 1 例 [J]. 医药导报, 2012, 31(4): 542.
- [29] 李振魁. 肺结核丸治疗空洞型肺结核临床 100 例疗效观察 [J]. 医学信息, 2011, 24(1): 72.
- [30] 黄贵平. 血脂灵片引起肝损害 1 例 [J]. 中国医院药学杂志, 2010, 30(2): 1880.
- [31] 赵冬梅, 李明辉. 精乌胶囊致心悸、头晕、麻木 1 例 [J]. 中国药物警戒, 2015, 12(4): 253-254.
- [32] 雷 飞, 杨定权, 甘超男, 等. 何首乌制剂致急性肝损伤 1 例 [J]. 世界中西医结合杂志, 2015, 10(1): 114-115.
- [33] 吕宏宇. 润燥止痒胶囊致皮肤过敏反应 1 例 [J]. 中国药师, 2011, 14(6): 858.
- [34] 林利虹, 曾山鹰, 任 野, 等. 润燥止痒胶囊治疗老年性瘙痒症疗效观察 [J]. 岭南皮肤性病科杂志, 2008, 15(5): 291-292.
- [35] 李卫红. 安神补脑液对性传播疾病性前列腺炎的治疗 [J]. 吉林中医药, 1998, 18(2): 60-61.
- [36] 陶领刚, 袁勇贵. 活力苏口服液和艾司唑仑治疗失眠症的临床对照研究 [J]. 华夏医学, 2005, 18(6): 35-36.
- [37] 赵建学, 陆玮婷, 刘熋天, 等. 活力苏口服液与优甲乐同服致严重肝损伤 2 例报告 [J]. 临床肝胆病杂志, 2015, 31(7): 1128-1129.
- [38] 雷 飞. 何首乌制剂致急性肝损伤 1 例 [A] // 2014 全国中西医结合皮肤性病学术年会论文汇编 [C]. 南昌: 中国中西医结合学会, 2014.
- [39] 白建民, 黄文艺. 头痛宁胶囊治疗偏头痛 40 例 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2009, 17(12): 1085-1086.
- [40] 金 强. 头痛宁胶囊治疗偏头痛患者的效果 [J]. 当代医学, 2013, 19(33): 73-74.
- [41] 刘思邈, 唐艳萍, 闫艳霞. 益肾乌发口服液致肝损害 1 例 [J]. 中国中西医结合消化杂志, 2012, 20(4): 182-183.
- [42] 吴志强, 牛慧云. 何首乌致严重肝损伤 1 例 [J]. 中外健康文摘, 2011, 8(12): 414-415.
- [43] 黄润社, 夏国标. 景天祛斑胶囊治疗黄褐斑 120 例临床报告 [A] // 中华医学会第十四次全国皮肤性病学术年会论文集 [C]. 南京: 中华医学会, 2008.
- [44] 杨明贵. 景天祛斑胶囊治疗女性黄褐斑临床疗效观察 [J]. 长治医学院学报, 2011, 25(3): 223-224.
- [45] 李 娟. 斑秃丸致急性肝功能异常 1 例 [J]. 药物流行病学杂志, 2010, 19(8): 484.
- [46] 杨陵华, 肖 鹏, 古嫦英. 补肾益寿胶囊致药物性肝炎 2 例报告 [J]. 中国医师杂志, 2005, 7(S1): 429.
- [47] 李云富, 耿秀双. 养血生发胶囊致严重肝脏损害 1 例 [J]. 中国煤炭工业医学杂志, 2008, 11(12): 1940.
- [48] 刘邵莉. 养血生发胶囊致药物性肝炎 1 例 [J]. 中国医院药学杂志, 2006, 26(12): 1584.
- [49] 张书英, 郭 蓉, 王玉慧, 等. 养血生发胶囊致严重肝损害 1 例 [J]. 药物流行病学杂志, 2016, 25(1): 61-62.
- [50] 张秀红, 蒋莉莎. 灵芝益寿胶囊致肝损害 [J]. 药物不良反应杂志, 2013, 15(1): 54-55.
- [51] 马丹华, 徐厚明. 灵芝益寿胶囊致药物性肝损害 4 例 [J]. 药物流行病学杂志, 2014, 23(1): 61-62.
- [52] 李龙昱, 颜鲁青. 灵芝益寿胶囊致药物性肝损伤病例分析 [J]. 亚太传统医药, 2015, 11(17): 132-133.
- [53] 李若男, 吕 琦, 杨小玲, 等. 尿毒清颗粒治疗早期糖尿病肾病的疗效观察 [J]. 医学理论与实践, 2016, 29(11): 1406-1408.
- [54] 李广裕, 梁季鸿, 梁世坤, 等. 川黄口服液预防男性频发性生殖器疱疹的复发疗效观察 [J]. 中国实用医药, 2012, 7(7): 151-152.
- [55] 刘杨从, 张建波, 杜家波, 等. 气血双补丸致 1 例肝损伤不良反应 [J]. 中南药学, 2015, 13(2): 224.
- [56] 尹倚艰, 徐贵成, 刘 坤, 等. 通脉养心丸治疗冠心病心绞痛的临床研究 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2016, 14(2): 161-162.
- [57] 周 岩, 孙兰军. 通脉养心丸治疗窦性心动过缓 (气阴两虚型) 临床观察 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2014, 12(2): 170-171.
- [58] 尹倚艰, 徐贵成, 刘 坤, 等. 通脉养心丸治疗期前收缩随机双盲安慰剂平行对照多中心临床研究 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2016, 14(10): 1123-1126.
- [59] 陈维艳. 通脉养心丸致血糖持续不降 1 例报告 [J]. 吉林医学, 2013, 33(34): 7234.
- [60] 赵向东. 首乌丸致肝功能损害 1 例 [J]. 中国中药杂志, 2007, 32(5): 444.
- [61] 运大为, 郭秀荣, 高晓凤. 首乌丸致肝损害 1 例 [J]. 中国煤炭工业医学杂志, 2010, 13(7): 1084.
- [62] 赵伟丹. 冠脉宁片治疗冠心病 92 例观察 [J]. 浙江中医杂志, 1999, 34(12): 541.
- [63] 印道春. 除脂生发片治疗雄激素源性脱发临床疗效观察 [J]. 吉林医学, 2010, 31(8): 1043.
- [64] 支惠萍, 刘 云, 姚洁明. 脑脉康胶囊治疗脑动脉硬化症的疗效观察 [J]. 上海中医药杂志, 1993, 27(2): 17.
- [65] 宋志前, 薛庆海, 刘振丽, 等. 首乌片致肝损害 16 例回顾分析 [J]. 中国医院药学杂志, 2010, 30(19): 1703-1704.
- [66] 李方香. 服首乌片致肝损害 1 例报告 [J]. 新中医, 1997, 29(12): 43.
- [67] 牛建海. 口服首乌片出现严重肝损害 1 例 [J]. 新药与

- 临床, 1996, 15(6): 382.
- [68] 范冬梅, 周志莲. 首乌片引起肝损害一例报告 [J]. 白求恩医科大学学报, 1998, 24(3): 292.
- [69] 杨军兰, 董玉娟. 服首乌片致肝损害 2 例 [J]. 第四军医大学学报, 2007, 28(2): 162.
- [70] 霍敏英, 凌世华. 首乌片、养血生发胶囊同服引起肝炎 [J]. 药物不良反应杂志, 2004, 8(5): 335.
- [71] 张 睿, 李国成, 陈志辽. 滋肾育胎丸治疗先兆流产 50 例临床观察 [J]. 中药材, 2005, 28(12): 1144-1146.
- [72] 邹 琦, 陈 倩, 赵瑞琳, 等. 滋肾育胎丸治疗先兆流产 231 例疗效观察 [J]. 广东药学, 2003, 13(3): 44-45.
- [73] 李艳红. 滋肾育胎丸治疗妊娠腰背痛 70 例疗效观察 [J]. 中国医药科学, 2012, 2(13): 88-90.
- [74] 王永胜, 党耀平. 滋补生发片联合胱氨酸治疗斑秃 31 例疗效观察 [J]. 中国麻风皮肤病杂志, 2011, 27(7): 515.
- [75] 曲家珍, 马丽红, 范爱平, 等. 心脑康胶囊治疗冠心病心绞痛临床研究 [J]. 中国中医急症, 2005, 14(1): 6-7.
- [76] 张文朴, 刘海国. 肾宝合剂致血压升高 3 例 [J]. 药物不良反应杂志, 2003, 7(6): 415-416.
- [77] 宋爱华, 张晓燕. 益血生胶囊引起过敏性哮喘 1 例 [J]. 时珍国医国药, 2003, 14(1): 57.
- [78] 周 健. 口服坤宝丸致严重皮疹 1 例 [J]. 医疗装备, 2015, 31(9): 103.
- [79] 安瑞贤, 安建飞. 坤宝丸致过敏性荨麻疹 1 例 [J]. 新医学, 2008, 39(3): 202.
- [80] 孙振杰. 服生发丸致过敏反应 1 例 [J]. 中国中药杂志, 1994, 19(10): 631.
- [81] 鄢建君, 马克升. 和络舒肝片治疗慢性乙型肝炎肝纤维化疗效观察 [J]. 中国社区医师, 2012, 14(27): 170.
- [82] 王爱民, 宋秉岐. 健脾润肺丸联合西药治疗肺结核 96 例 [J]. 陕西中医学院学报, 2008, 31(4): 26-27.
- [83] 苏用波. 口服血宝胶囊引起剥脱性唇炎一例 [J]. 广后医学, 1991, 15(2): 70.
- [84] 邬英全, 常庆有, 江新梅, 等. 醒脑再造丸治疗脑血栓临床观察 [J]. 中成药研究, 1984, 6(4): 19.
- [85] 李春生, 高艳红, 李 浩, 等. 醒脑再造胶囊治疗脑梗死恢复期的疗效观察 [J]. 实用神经疾病杂志, 2005, 8(6): 78.
- [86] 施宗学, 钟 宏, 黄文芳. 心元胶囊治疗冠心病心绞痛的疗效及安全性评价 [J]. 中国中医急症, 2005, 14(2): 102-103.
- [87] 刘新年, 杨爱莲. 心元胶囊治疗老年冠心病 60 例 [J]. 医药导报, 2002, 21(S1): 40.
- [88] 何明汉, 郑新杰. 何首乌致急性肝损害 2 例 [J]. 陕西中医, 1996, 17(5): 230.
- [89] Lucia B, Claudia D, Gabriela M. New case of acute hepatitis following the consumption of Shou Wu Pian, a Chinese herbal product derived from *Polygonum multiflorum* [J]. *Ann Intern Med*, 2004, 140(7): W30.
- [90] Bianca P, Wong D R, Piet M H, *et al.* Recurrent toxic hepatitis in a Caucasian girl related to the use of Shou-Wu-Pian, a Chinese herbal preparation [J]. *J Pediatric Gastroenterol Nutr*, 2005, 41(2): 256.
- [91] Gordan J H P, Stephen P M, Meng C N. Acute hepatitis induced by Shou-Wu-Pian, a herbal product derived from *Polygonum multiflorum* [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2001, 16(1): 115-117.
- [92] Wu X Q, Chen X Z, Huang Q C, *et al.* Toxicity of raw and pro-cessed roots of *Polygonum multiflorum* [J]. *Fitoterapia*, 2012, 83(3): 469.
- [93] 庞晶瑶, 王伽伯, 马致洁, 等. 基于化学指纹图谱和生物毒性检测的何首乌质量评控 [J]. 中草药, 2014, 45(23): 3392-3396.
- [94] 马 喆, 赵珺睿, 董冉冉, 等. 基于高内涵分析技术的何首乌提取物及其主要成分肝毒性研究 [J]. 中草药, 2016, 47(22): 4021-4029.
- [95] 谢丽华, 樊 星, 吴纯启, 等. 何首乌乙醇提取液对 LPS 诱导大鼠肝脏 CYP450 酶的影响 [J]. 药物评价研究, 2016, 39(2): 175-182