

基于临床的含黄连中药汤剂安全性 主动监测研究

牟稷征¹ 刘颖^{1,2} 仝小林¹ 王丽霞¹

(1 中国中医科学院广安门医院药剂科,北京,100053; 2 东直门医院东区药剂科,北京,101121)

摘要 目的:探索中药汤剂安全性主动监测方法,并对含黄连的中药汤剂进行安全性主动监测,了解含中药黄连的汤剂不良反应发生情况和不良反应特征。方法:以访谈方式,对使用含黄连的中药汤剂的门诊患者进行用药调查,记录患者一般资料以及不良反应发生情况,计量资料用 Excel 表进行统计分析。结果:使用含黄连的中药汤剂的 201 例患者中,不良反应发生率为 8.95% (18/201)。排便次数增多 10 例,便秘 4 例,恶心反胃 4 例,但症状较轻微,均未影响药物继续治疗。其不良反应发生与用药剂量、患者体质、药物配伍密切相关。结论:本研究探讨了中药汤剂不良反应与患者体质寒热虚实、药物配伍的关系,为探讨中药不良反应发生规律、探讨符合中医药特点的不良反应监测方法提出了新思路。

关键词 黄连;中药汤剂;不良发应;安全性;主动监测

Active Safety Monitor on Traditional Chinese Medicine Decoction Containing Coptis based on Clinical Study

Mu Jizheng¹, Liu Ying^{1,2}, Tong Xiaolin¹, Wang Lixia¹

(1 Pharmacy Department of Guang'anmen Hospital, China Academy of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100053, China;

2 Pharmacy Department of Dongzhimen Hospital Eastern, Affiliated To Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 101121, China)

Abstract Objective: To explore the active monitoring method on the safety of traditional Chinese medicine decoction, and discuss the occurrence characters of the adverse drug reactions (ADR) of decoction containing Coptis. **Methods:** Patients who were prescribed the Traditional Chinese medicine decoction containing Coptis were interviewed, and the common data and the ADR characteristics were collected. All the data were analyzed with Excel software. **Results:** Among the 201 patients who were followed up, 8.95% (18/201) presented with ADR, which included 10 cases of defecate number increase, 4 cases of constipation, and 4 cases of nausea. But the treatment continued because of the slight symptom. And the ADR rate of Coptis was closely connected with the dose, the medical compatibility, and the patient's condition. **Conclusion:** This study explores the relationship between the ADR and the medical compatibility, as well as the heat-cold, deficiency-excess condition of patients. It points out a new way to study the rules of the occurrence, and the monitoring method of the ADR, which is in accordance with the characteristics of traditional Chinese medicine.

Key Words Coptis; Chinese medicinal decoction; Adverse drug reactions (ADR); Safety; Active monitoring

中图分类号:R285.6;R965.3 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2014.10.036

中医药在长期的临床应用过程中形成了完整的理论体系,对于中药安全合理用药的认识历史悠久,如我国最早的药学著作《神农本草经》就提出药物“有毒无毒,斟酌其宜”,并将 365 种中药分为上中下三品。但随着社会的发展,医药分业,以及对药物不良反应监测工作的深入开展,中药不良反应问题引起广泛关注。如何利用现代科学方法和手段对中药的安全性进行科学系统客观的评价,为临床安全合理用药提供依据,是目前亟待解决的问题。黄连作为寒凉药,具有广泛的临床应用,近年来有关黄连及其制品黄连素的个案不良反应报道,主要有药疹、过敏反应、血细胞减少等^[1],

本项研究以含有黄连的中药汤剂作为研究对象,对含黄连的汤剂进行安全性主动监测,旨在探讨含黄连的中药汤剂不良反应与方药剂量、配伍、患者体质寒热虚实的关系,并探讨中药汤剂安全性监测的方法。

1 资料与方法

1.1 资料收集 以中国中医科学院广安门医院 2013 年 8 月至 2014 年 1 月门诊患者为调查对象,采用随访调查方式对使用含黄连汤剂的门诊患者进行随访调查,剔除家属取药并对患者用药情况不清的病例。固定随访药师进行随访问诊和资料收集工作。首先设计《患者使用黄连情况调查表》,内容包括随访时间、编

基金项目:国家重点基础研究发展计划(973 计划)项目(编号:2010CB530601)

作者简介:牟稷征(1962.4—),男,本科,主管药师,研究方向:中药临床药学,E-mail:mujizheng@sina.com,Tel:(010)88001282

通信作者:王丽霞(1962.6—),女,研究生,主任药师,药剂科主任,研究方向:中药临床药学,E-mail:wanglixia626@126.com,硕士生导师,Tel:(010)88001318

号、姓名、性别、年龄、原患疾病、体质量、问诊、用药情况、用药剂量、此前用药时间、煎药方法、用药后的感受、是否出现不适症状等内容。逐项记录在纸质表格作为原始资料留存,并录入电子表格以备后期数据分类汇总。

1.2 ADR 关联性评价与严重程度分级 对于出现不适情况的病例填写药物不良反应(ADR)报告表,临床药师按照我国药物不良反应监测中心制订的不良反应因果判断标准来判断。当判定为肯定、很可能、可能、可能无关、与药物无关五级以评定临床反应及检验异常与药品之间的关系。前三者计为 ADR,以统计 ADR 发生率。如出现难以辨别的 ADR 病例,与临床医生共同讨论判定。

1.3 数据处理与统计 采用 Excel 2003 表进行数据统计。采用频数分析,对计量资料的均值、标准差,计数资料构成比进行统计。

2 结果

2.1 患者一般情况 本研究共 201 例门诊随访患者。男女比例 1:1.28;平均年龄(48.32±14.28)岁,主要分布在 30~70 岁之间,最小年龄为 2 岁 9 个月,最大

年龄为 77 岁。患者首次服用黄连 56 例(用药跟踪未发生不良反应),长期服用 145 例。长期用药患者中,间断服药 25 例,连续用药 140 例,其中疗程最短的为 7 d,最长为 60 个月。受访患者原患疾病以糖尿病居多,151 例占(75.12%)。具体结果见表 1。

表 1 受访患者的一般情况

患者情况		例数	百分比(%)
患者性别	男	88	43.78%
	女	113	56.22%
患者年龄	0-30	15	7.46%
	31-60	138	68.66%
	61-70	48	23.88%
此前用药时间 (服用含黄连的汤剂疗程)	首次服用	56	27.86%
	2个月以下	60	29.85%
	2-6个月	45	22.39%
	6个月以上	40	19.90%

2.2 患者体质分布情况 黄连药性苦寒,为探讨寒凉药物不良反应与患者体质寒热虚实的关系,我们对患者服药前体质情况进行分类汇总,结果见表 2。

表 2 患者服药前体质倾向

大便情况	总例数	百分比(%)	ADR 发生例数	寒热倾向	总例数	百分比(%)	ADR 发生例数
便秘,大便干燥	45	34.88	3	怕热	53	26.37	3
易腹泻,大便稀溏	24	18.60	7	怕冷(手、脚凉)	69	34.33	8
大便不规律(腹泻、便秘交替)	4	3.10	1	正常,无怕冷怕热症状	79	39.30	7
大便正常	56	43.41	7				

2.3 黄连各剂量使用情况 统计结果显示,在 201 诊次中,黄连的常用剂量为 15 g,其次为 9 g、6 g,其常用治疗剂量范围为 6~15 g,平均剂量为(11.67±5.37)g。各剂量使用频次见表 3。

表 3 黄连各剂量使用频次

黄连剂量(g)	频次	百分比(%)
15	98	48.76
9	39	19.40
6	21	10.45
5	13	6.47
3	9	4.48
10	8	3.98
30	6	2.98
1.5	3	1.49
7	2	0.99
20	1	0.50
8	1	0.50

2.4 配伍药物用药频次 汤剂处方中除黄连外,前 15 个药物为知母(78 次)、麸炒苍术(29 次)、干姜(25 次)、生大黄(24 次)、赤芍(24 次)、生黄芪(18 次)、黄

芩(15 次)、天花粉(14 次)、生姜(13 次)、水蛭粉(12 次)、红曲(12 次)、三七(11 次)、酒山茱萸(10 次)、鸡血藤(10 次)、茯苓(8 次),具体结果见表 4。

表 4 使用频率 5% 及以上药物剂量分布(g)

药物	频次	最小值	最大值	均值	标准差
黄连	201	1.5	30	11.67	5.37
知母	78	3	45	30.32	9.01
麸炒苍术	29	9	30	15.31	6.09
干姜	25	0.5	15	8.26	2.92
生大黄	24	3	12	6.56	2.20
赤芍	24	3	60	28.88	10.53
生黄芪	18	15	45	31.94	8.25
黄芩	15	9	15	12.00	2.36
天花粉	14	30	30	30.00	0.00
生姜	13	1(片)	5(片)	3.15(片)	0.99
水蛭粉	12	3	3	3.00	0.00
红曲	12	3	9	6.25	2.38
三七	11	3	9	5.45	2.25
酒山茱萸	10	9	30	17.40	6.90
鸡血藤	10	15	30	27.50	5.40
茯苓	8	12	60	27.75	15.28

表 5 服用含黄连的中药汤剂后不良反应情况

不良反应	频次(例次)	剂量(g)	平均剂量(g)	疗程(天)	体质	配伍药物	是否影响继续治疗
排便次数增多	10	15(6 例) 12(1 例) 6(1 例) 5(1 例) 30(1 例)	14.3 ± 6.40	7,14,20,30, 45,60,150, 180,365,14	基础腹泻 5; 怕冷 3,怕热 1 无怕冷、怕热 1	大黄 1 例;生姜 3 例,干姜 1 例	否
便秘	4	15(3 例)8 g(1 例)	15 ± 3	20,30,60,1825	基础便秘 2; 怕热 1,怕冷 1	干姜 1 例; 大黄 1 例	否
恶心、反胃	4	15	15	60,60,10,730	正常 2,怕冷 2	未配伍干姜、生姜	否

2.5 患者服用含黄连的中药服用汤剂后的不良反应
随访结果显示有 18 例患者服药后发生不良反应,但症状较轻微,患者可耐受,不影响继续用药。具体情况见表 5,主要表现为:

2.5.1 排便次数增多 10 例。6 例黄连剂量为 15 g,1 例剂量为 12 g,服后感觉小腹冷,大便糖稀,与医师沟通调整处方(黄连减量)后,大便正常。1 例剂量为 6 g,1 例剂量为 5 g;使用黄连的平均剂量为(12.89 ± 4.20)g。疗程最短为 7 d,最长为 1 年。包括 5 例服药前原有腹泻者,服药后症状加重,排便次数增多(1 例配伍干姜,1 例配伍大黄);4 例服药前大便正常者,服药后排便次数增多(3 例配伍生姜)。误服 30 g 1 例:1 例医师处方黄连 15 g,由于患者疏忽大意,首次服药误服 30 g,服药后出现小腹冷痛、腹泻,发现后改为服用 15 g 后,大便恢复正常。

2.5.2 便秘 4 例。用药剂量均为 15 g;疗程最短为 20 d,最长为 5 年。包括 2 例服药前体质便秘者,服药后症状加重(1 例配伍干姜,1 例配伍大黄);1 例服药前大便正常患者,服药后便秘。

2.5.3 恶心反胃 4 例。用药剂量均为 15 g;用药疗程均为 2 个月(未配伍生姜、干姜)。

3 结论与讨论

3.1 黄连用量 《中华人民共和国药典》2010 年版一部规定黄连用量是 2~5 g,笔者查阅相关文献,有报道黄连药典规定剂量范围用于调理尚可,若用于治病则量小而药不胜疾,经多年临床探索后发现将黄连剂量加大至 15 g^[2],30 g^[3],可达到治疗效果。

3.2 含黄连的汤剂常见不良反应情况分析 1) ADR 与剂量关系:我院含黄连汤剂发生不良反应的剂量多为 12 g 以上居多,占 ADR 发生例数的 83.33%,其中又以 15 g 居多,占 72.22%。12 g 以下相对较少占 16.67%。2 例患者在服药初期有腹泻等不适症状,经医师调整处方降低黄连用药剂量后症状消失,大便恢复正常;1 例患者首次误服黄连 30 g,服药后出现腹泻

等不良反应,发现后按处方 15 g 服用,大便恢复正常;1 例剂量为 12 g,服后感觉小腹冷,大便糖稀,与医师沟通调整处方(黄连减量)后,大便正常;可知含黄连的汤剂发生腹泻与其剂量有一定关系。2) ADR 与体质关系:本项研究探讨了不良反应与患者体质寒热虚实的关系,为探讨中药不良反应发生规律、符合中医药特点的不良反应监测方法提出新思路。10 例腹泻患者中,有 8 例虚寒体质,1 例寒热错杂,1 例无明显偏向。4 例便秘患者中有 3 例实热体质,1 例阳虚质,可知含黄连的汤剂不良反应发生与患者的体质有一定关系。苦寒者伤中,故黄连可致脾胃虚寒者腹泻;同时黄连燥湿,可厚肠止痢,大剂量亦可致便秘、腹胀。3) ADR 严重程度:虽然不良反应发生率较高但症状轻微,并且患者对主要疾病如糖尿病等的治疗效果满意,故均未影响继续用药,可经过适当调整剂量或配伍干姜等缓解不良反应。4) ADR 与药物配伍:方药配伍是中医的特色,经过恰当配伍,黄连导致的不良反应将大大减少。黄连苦寒,临床多配以生姜或干姜佐制,避免其苦寒伤胃。而黄连燥湿,可厚肠止痢,若以通下之大黄配伍,又可避免黄连厚肠之弊^[2]。10 例腹泻患者中 5 例未配伍生姜、干姜,其中 1 例配伍大黄;4 例便秘患者中 2 例未配伍大黄,1 例配伍干姜。4 例恶心反胃患者均未配伍生姜,干姜,故可通过加减配伍来缓解不良反应症状。

3.3 常用黄连药对 黄连与不同药物配伍后可用于不同体质的患者,如黄连配伍黄芩,清胃肠火热,常用于实热者^[4-5];黄连配伍知母或天花粉,清热兼顾滋阴生津,用于邪热伤阴;黄连配伍蚕沙,清热化浊,用于湿浊痰热胶结者;黄连配伍乌梅,清泄火热兼敛阴生津,防火毒伤阴;黄连配伍肉桂,清上热而温下寒,用于寒热错杂者^[6]。

4 问题与展望

本项研究基于临床对中药汤剂的安全性进行主动

(下接第 1378 页)

核心组合,并无单纯止痛之功,这与中医药治疗疾病的核心思想是一致的,即整体观念,通过调理人整体的阴阳气血平衡而达到止痛的目的,如应用补气滋阴之党参、黄芪、枸杞子配伍利水渗湿之茯苓;补阳之补骨脂、骨碎补配伍祛痰之天南星及熄风通络之地龙等等。由该系统所集成的数据挖掘方法挖掘得到治疗癌痛的7个新方,理论上具有可应用性,其中方1、2、7由白术、党参、黄芪、黄精、枸杞子、补骨脂、淫羊藿、熟地黄等组成,具有温阳益气、滋阴养血之功,可用于虚痛证;另加木香,取其行气之效,使补而不滞。处方3、4、5攻补兼施,可用于虚实夹杂之癌痛,扶正与祛邪相结合。其中处方3应用补肾助阳之补骨脂、淫羊藿配伍活血散结、通络止痛之蜈蚣、全蝎、穿山甲;处方5应用补肾之补骨脂、骨碎补配伍活血通络之当归、红花、地龙,均可用于肾虚血瘀证。处方4应用大补元气之人参、健脾益肾之黄精配伍行气消积、化瘀止痛之枳壳、郁金,清热软坚之芒硝,可用于因虚而致的气机郁滞证。方6由延胡索、三七、赤芍、穿山甲等组成,具有活血散结,祛瘀止痛之功,可用于瘀血阻络证,值得在临床上进一步验证。

参考文献

- [1]刘亚娟. 中西医结合肿瘤病学[M]. 北京:中国中医药出版社,2005:142.
- [2]王斌,谢广茹,潘战宇. 中医药联合三阶梯止痛法治疗癌性疼痛的探讨[J]. 中国肿瘤,2011,20(4):274-277.
- [3]国家药典委员会. 中华人民共和国药典[S]. 2010版. 北京:中国医

药科技出版社,2010.

- [4]唐仕欢,陈建新,杨洪军,等. 基于复杂系统熵聚类方法的中药新药处方发现研究思路[J]. 世界科学技术—中医药现代化,2009,11(2):225-228.
- [5]Hongjun Yang, Jianxin Chen, Shihuan Tang, et al. New drug R&D of traditional Chinese medicine - role of data mining approaches[J]. Journal of Biological Systems, 2009, 17(3):329.
- [6]周仲瑛. 中医内科学[M]. 2版. 北京:中国中医药出版社,2007:459.
- [7]刘丹,李忠. 癌性疼痛的中医综合治疗临床思路[J]. 中医学报, 2013,28(5):635-637.
- [8]杨帆,孟静岩,贾宁. 试论癌毒瘀滞导致癌瘤发生的理论基础[J]. 天津中医药,2010,27(3):213-214.
- [9]南新记,汪成书. 治疗癌痛从痰瘀虚论治浅析[J]. 中医临床研究, 2012,4(11):37-39.
- [10]卢朋,李健,唐仕欢,等. 中医传承辅助系统软件开发与应用[J]. 中国实验方剂学杂志,2012,18(9):1-4.
- [11]张砚,王益民,刘霞. 中医方剂内在规律的数学方法研究进展[J]. 天津中医药大学学报,2012,31(1):61-64.
- [12]李从越,隋峰,霍海如,等. TRPV1通道蛋白介导的芍药甘草汤止痛配伍机制研究[J]. 中药药理与临床,2013,29(3):2-4.
- [13]丘振文,唐洪梅,罗丹冬,等. 芍药甘草汤干预COX2-PGE2-cAMP通路的止痛分子机理研究[J]. 新中医,2012,44(5):136-137.
- [14]欧阳学农,戴西湖,倪敏,等. 芍药甘草汤联合曲马多胶囊治疗中重度癌性疼痛疗效观察[J]. 中国疼痛医学杂志,2002,8(3):189-190.
- [15]陈建新. 中医证候的复杂系统建模及其与疾病的相关性研究[D]. 北京:中国科学院研究生院,2008.

(2013-12-23 收稿 责任编辑:曹柏)

(上接第1375页)

监测研究,探讨了中药不良反应与药物剂量、患者体质寒热虚实、药物配伍的关系,也为探讨中药不良反应发生规律、探讨符合中医药特点的不良反应监测方法提出了新思路。但由于本次调查样本量较小,还有待于进一步完善与随访跟踪。

参考文献

- [1]张宪印,安丽华,邵智. 黄连及其制品的不良反应和治疗[J]. 时珍国医国药,2003,14(11):714.

- [2]全小林. 黄连为主药系列经方在糖尿病辨治中的应用[J]. 中医杂志, 2013,54(3):209-210.
- [3]张茂雷. 大剂量黄连治验三则[J]. 中国民间疗法,2003,11(6):13-14.
- [4]赵林华,姬航宇,冀博文,等. 葛根芩连汤治疗糖尿病理论探讨[J]. 中华中医药杂志,2012,27(2):280-283.
- [5]张红艳,屈凯. 浅析《伤寒论》对黄连的配伍应用[J]. 河南中医,2006, 26(10):56.

- [6]全小林,刘文科. 论膏浊病[J]. 中医杂志,2011,52(10):816-818.

(2014-06-18 收稿 责任编辑:张文婷)