

近 60 年中药毒副作用及不良反应文献分析

李饶饶^{*}, 张志杰, 王祝举, 汪芳, 原思通
(中国中医科学院中药研究所, 北京 100700)

[摘要] 以“中药”和“毒性”或“毒副作用”或“副作用”或“不良反应”为检索词, 系统检索“中国中医药期刊数据库”(1949-2007 年)和“中国生物医学文献数据库”(2008 年), 收集第一手资料, 建立不良反应数据库, 对数据进行归纳分析后发现中药材和中药饮片的不良反应中, 用药剂量过大、药物炮制不当或未经炮制、毒性药物使用不当、药材来源混淆或误用和其他药物使用不当, 所占例数超过了总例数的 90%。本结果为更好促进中药的国际化及其合理应用提供科学数据。

[关键词] 中药; 不良反应; 毒副作用

[中图分类号] R285.5 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9903(2010)15-0213-05

Literature Analysis on Toxicity, Side Effect and Adverse Reaction of Traditional Chinese Medicine

LI Rao-rao^{*}, ZHANG Zhi-jie, WANG Zhu-ju, WANG Fang, YUAN Si-tong

(Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China)

[Abstract] The Database of adverse reaction were set up according to the data from “The Traditional Chinese Medicine Database System (1949-2007)” and “The Chinese Biomedical Database System(2008)”. The key words were concluding traditional Chinese medicine (TCM) and toxicity or side effect or adverse reaction. Studies showed there were over 90% of adverse reaction owing to overdose, improper or without processing, incorrect usage of toxic drug, the confused resource or misuse of medicinal plants. This result was a base for the research of internationalization and proper usage of TCM.

[Key words] traditional Chinese medicine; toxicity; side effect; adverse reaction;

近年来, 随着崇尚自然、回归自然的潮流, 中药不仅在国内得到广泛应用, 同时也推广到世界上其他许多国家。据报道, 目前中药已经在 160 多个国家和地区得到应用, 越来越多的国家和民众选择中医药作为医疗保健手段。同时中药不良反应的报道例数也呈急剧上升趋势, 成为其发展的主要障碍之一, 甚至有部分西方国家出现“谈中药色变”的现象。药物的安全性、有效性与质量可控性是最基本的三要素, 药物的安全性直接关系到患者的用药安全。中药在我国有几千年的应用历史, 对中华民族的繁衍昌盛起着重要作用, 其安全性是经过验证的, 现在却成为中药走向世界的壁垒。

为了追溯中药不良反应产生的源头, 我们系统检索国内

数据库的相关文献, 掌握第一手资料, 建立中药不良反应数据库, 根据原思通教授多年从事中药炮制研究的经验, 分析不良反应产生的原因, 提出相应对策, 为中药的合理应用及国际化提供科学依据。

1 研究方法

我们以“毒性”、“毒副作用”、“副作用”、“不良反应”为检索词, 系统检索“中国中医药期刊数据库”(1949-2007 年)和“中国生物医学文献数据库”(2008 年), 收集第一手资料, 剔除数据不全的文献, 进行系统整理, 建立中药不良反应数据库。

数据库主要包含药物名称、药物类别、不良反应时间、药物获得方式、给药途径、不良反应例数、死亡例数以及主要原因。其中: 药物名称系指药品的通用名称; 药物类别是指导致出现不良反应的药物是中成药还是药材饮片; 如为中成药, 数据库中还将收录药物剂型、是否含有毒性药材等信息; 不良反应报告时间系指文献中记录的具体的发生的时间, 如果

[收稿日期] 2010-08-02

[基金项目] 中国中医科学院著名中医药专家学术经验传承博士资助(63489)

[通讯作者] * 李饶饶, Tel: 010-64014411-2975, E-mail: leeraora@163.com

文献中未载明不良反应发生的时间,则使用该文献出版的时间;药物获得方式系指不良反应病例所获得药物的方式,主要包括根据医生处方获得、药店自行购买或者患者自行采集、制备并服用;给药途径系指药物的具体使用方式,如口服、外用、静脉注射等等;不良反应例数及死亡例数系指使用该药物出现不良反应的总病例数及最后导致死亡的病例数;主要原因系指不良反应发生可能的原因,主要包括毒性药物使用不当、药材来源混淆或误用、炮制不当或未经炮制、药物使用不当、用药剂量过大、用药时间过长、中药配伍禁忌、中西药配伍禁忌、药不对证及其他。由于篇幅关系,本文仅对药材及饮片的毒副作用及不良反应的起因进行分析研究,有关中成药的不良反应将另文发表。

2 研究结果

按照上述方法,我们对 1949-2008 年符合要求的文献进行系统整理,共有 1 354 篇数据纳入数据库。总例数为 12 354 例,其中死亡病例数 153 例。涉及中成药 150 种、15 种不同剂型、5 种不同的给药途径、中成药相关不良反应 8 398 例,死亡病例数 29 例。涉及中药材及饮片 158 种,中药材及饮片相关不良反应 3 926 例,死亡 124 例。

2.1 出现不良反应的药材及饮片 有文献报道发生不良反应的药材及饮片有 158 种。其中不良反应超过 100 例的中药有 9 种,依次为:草乌(552)、斑蝥(295)、川乌(276)、僵蚕(250)、雪上一枝蒿(206)、附子(136)、红花(125)、细辛(124)、麻黄(121)。

不良反应 100 ~10 例的中药有 31 种,依次为砒霜(98)、

马桑子(88)、雷公藤(79)、山豆根(78)、马钱子(77)、生川乌(74)、曼陀罗(69)、钩吻(58)、樟丹(56)、藜芦(54)、天仙子(51)、罂粟壳(46)、苍耳子(41)、闹羊花(39)、巴豆(33)、黄丹(33)、马桑果(27)、木通(27)、生草乌(26)、白果(21)、黄药子(21)、洋金花(20)、益母草(20)、朱砂(17)红茴香(16)、苦杏仁(16)、银杏(15)、生半夏(14)、密陀僧(12)、人参(12)、雄黄(10)。

不良反应 10 ~3 例的中药有 32 种,依次为曼陀罗子、轻粉、商陆,各 9 例;铅丹、铅粉、天南星、蜈蚣,各 8 例;苍术、关木通、海马、华山参,各 6 例;蟾酥、党参、瓜蒂、何首乌、全蝎、兴安杜鹃,各 5 例;补骨脂、番泻叶、黑附子、山慈姑、水银,各 4 例;八角莲、博落回、常山、地肤子、红参、苦参、苦楝皮、狼毒、土鳖虫、洋金花籽,各 3 例。

不良反应少于 3 例的中药有艾叶、半夏、北豆根、冰凉花、蟾蜍、福寿草、甘草、钩藤、夹竹桃、桔梗、莱菔子、硫磺、没药、七叶一枝花、青风藤、肉桂、乳香、三七、水蛭、桃仁、铁棒槌、鸦子、朱砂莲、八角枫、白附子、白屈菜、贝母、蚕蛹、大枫子、大黄、地骨皮、地龙、冬葵子、断肠草、鹅不食草、茯苓、葛花、枸杞、鬼臼、海藻、葫芦巴、虎杖、黄连、鸡内金、夹竹桃叶、金樱根、苦楝、龙胆草、吕宋果、马兜铃、牡蛎、牛蒡子、桑寄生、桑椹、商路、蛇床子、麝香、生白附子、生地黄、生天南星、石菖蒲、松节油、酸枣仁、藤黄、天葵子、天麻、菟丝子、威灵仙、五加皮、西洋参、硝石、杏仁、旋覆花、眼镜蛇、银环蛇、土鳖虫、制草乌及重楼。

有文献报道发生死亡病例的中药见表 1。

表 1 发生死亡病例的中药

中药名称	不良反应总例数	死亡例数	中药名称	不良反应总例数	死亡例数	中药名称	不良反应总例数	死亡例数
川乌	276	17	细辛	124	1	山慈姑	4	1
斑蝥	295	13	麻黄	121	1	红参	3	1
木通	27	13	藜芦	54	1	土鳖虫	3	1
草乌	552	11	罂粟壳	46	1	常山	3	3
雷公藤	79	8	益母草	20	1	博落回	3	1
马桑子	88	7	朱砂	17	1	水蛭	2	1
马钱子	77	5	生半夏	14	1	艾叶	2	1
雪上一枝蒿	206	4	人参	12	1	鬼臼	1	1
砒霜	98	4	雄黄	10	1	松节油	1	1
生川乌	74	2	海马	6	1	五加皮	1	1
钩吻	58	2	瓜蒂	5	1	杏仁	1	1
生草乌	26	2	蟾酥	5	3	白附子	1	1

2.2 发生不良反应的主要原因分析 为了对中药不良反应或毒副作用的原因进行统计,初步将不良反应或中毒反应的原因归纳为 10 个原因,并根据文献实际报道的情况进行汇总统计,见表 2。

结果表明,无论是对所有的病例进行分析,还是仅针对出现死亡的病例进行分析,或者是对未出现死亡的病例进行

分析,均可以明显的发现,用药剂量过大是导致不良反应或中毒反应的最主要原因,约占总病例的 30%,约占死亡病例的 50%。然后是药物炮制不当或未经炮制、毒性药物使用不当、药材来源混淆或误用和其他药物使用不当,各约占总病例的 20%,16%,15%,10%,上述 5 个原因所占的病例数约为总病例数的 90%。

表 2 发生不良反应的主要原因

原 因	所有病例		死亡病例		非死亡病例	
	例数	构成比 /%	例数	构成比 /%	例数	构成比 /%
用药剂量过大	1 148	29.4	61	49.2	1 124	29.4
炮制不当或未经炮制	762	19.4	16	12.9	779	20.4
毒性药物使用不当	607	15.5	10	8.1	585	15.3
药材来源混淆或误用	606	15.4	12	9.7	491	12.8
其他药物使用不当	388	9.9	15	12.1	396	10.4
用药时间过长	71	1.8	4	3.2	74	1.9
中药配伍禁忌	6	0.2	1	0.8	5	0.1
中西药配伍禁忌	0	0.0	0	0	0	0.0
药不对证	26	0.7	4	3.2	26	0.7
其他	312	8.0	1	0.8	341	8.9

2.3 发生不良反应药物获得方式分析 除此之外,文章还对所有不良反应及中毒反应中,药物的获得方式进行统计和分析,其中医生指导下的总例数为 782 例,死亡例数 28 例,死亡率为 3.6%;自行采集配置,总例数为 2 070 例,死亡例数 89 例,死亡率为 4.3%;还有 1 074 例病例未报道获得方式,其中包括死亡病例 7 例。

结果表明,在所有出现不良反应或毒副作用的病例中,其中 73% 的病例是通过自行采集或配制的方式获得药物的,只有 27% 的病例是在医生指导下获得和使用药物的。在所有的死亡病例中,有 76% 的病例是通过自行采集或配制的方式获得药物的,只有 24% 的病例是在医生的指导下获得和使用药物的。其中自行采集或配制药物的病例出现死亡病例的百分比为 4.3%,而通过医生指导的方式获取药物出现死亡的百分比为 3.6%,见表 3。

表 3 自行配制出现不良反应的具体原因统计

原 因	例数	构成比 /%
用药剂量过大	936	45.2
炮制不当或未经炮制	457	22.1
毒性药物使用不当	269	13.0
药物使用不当	147	7.1
药材来源混淆或误用	96	4.6
药不对证	66	3.2
其他	66	3.2
用药时间过长	33	1.6
中药配伍禁忌	0	0.0
中西药配伍禁忌	0	0.0

通过上述表格所列结果不难发现,在自行采集配制方式获得药物而出现不良反应或中毒作用的病例中,有 45% 是由于用药剂量过大引起的,有 22% 是由于药物炮制不当或者未经炮制引起的,两者之和接近 70%。由此可见,自行采集或配制药剂者大多对医药知识了解不够,对药物用量不熟悉,对药物毒性不清楚,对药物炮制减毒情况不了解,按照所谓的“偏方”或习惯用法使用药物,并最终导致中毒或出现不良

反应。

2.4 不良反应的发生时间 本文还对不良反应的发生时间以 10 年为单位进行例数统计,其中 1950-1959 年,为 5 例;1960-1969 年,为 325 例;1970-1979 年,为 284 例;1980-1989 年,为 734 例;1990-1999 年为 1 753 例;2000-2008 年为 825 例。

单从本数据库中所纳入的相关报道进行分析,不难发现,从 20 世纪 50 年代至 90 年代,不良反应发生例数基本呈现逐步增加的趋势。但这并不意味着中药毒副作用和不良反应的实际发生例数不断增多,在年代较早的医药期刊中,中药毒副作用和不良反应报道大多较为简单,有的并未明确不良反应或毒副作用发生的原因、有的并未说明不良反应的确切时间,有的甚至没有明确导致出现毒副作用的药物,故期刊所报道的部分病例尚未纳入数据库中进行分析。随着医药期刊不断发展以及报道内容的逐渐规范,符合数据库统计要求的病例数也逐渐增多。但进入 2000 年以后,中药材和中药饮片的不良反应报道有所减少,首先是因为医药学术期刊水平不断提高,对此类毒副作用及不良反应的论文刊发数量不断减少,而中药制剂,尤其是中药注射剂不良反应的报道成为中药不良反应的主要部分,也是人们近年来关注的焦点之一。

3 分析与对策

中药材及中药饮片毒副作用及不良反应的出现,原因是多种多样的。原思通教授从事中药炮制研究近 50 年,积累了较为丰富的中药应用经验,在导师的指导下,我们对不良反应的主要原因进行分析并提供了对策。

3.1 中药不良反应应属于“药害” 不良反应 (adverse reaction, ADR) 指合格药品在正常的用法和用量情况下,出现的与用药目的无关的或意外的有害反应^[1]。中药不良反应也应该是在符合“合格药品”、“正常用法”和“正常用量”前提的情况下所出现的不良反应。而我们在整理资料中发现,目前报道的不良反应范围已经超出了这个范围,最多的是因为超剂量使用以及中药非正常使用所引起的,可以说属于

“药害”，即“使用不合格的药品、误用、超大剂量使用、滥用而引起的有害反应”^[2-5]。人们对中药的毒性一直缺乏科学合理的认识。一种观点认为中药“纯天然、无污染，绝无任何毒副作用”，服用中药是“有病治病，无病强身”，导致中药的滥用，因此出现了小柴胡事件、“马兜铃事件”等；另外一种观点则是由于中药的不良反应事件导致“谈中药色变”，引起人们对应用中药的恐慌，纷纷禁用中药。这两种观念都有失偏颇。

3.2 中药的毒性 中药的毒性，自古以来就有“是药三分毒”之说。在中医学中，中药的毒性分为广义的和狭义之分。广义的毒性是指对药物的总称或专指药物的偏性，认为凡药皆有毒，毒性就是偏性，药物治疗疾病是以偏纠偏。《内经》中记载“药以治病，因毒为能，所谓毒药，以气味之有偏也”。狭义的毒性是指性质强烈、作用峻猛，质量剂量和中毒剂量接近，极易毒害人体的药物。我们认为中药的毒性应该指的是广义的毒性；“药不对症，偏性即毒性”；“善用，毒药可以沉痾痼疾；误用，补药亦能伤人害命”。

3.3 发生不良反应主要原因的分析

3.3.1 超剂量使用中药 各种药物都有一定的剂量范围。剂量过小，血药浓度低，产生不了治疗作用。剂量过大，生理活性强烈，超出机体的承受极限，必然发生毒副作用。如人参为常用的补药，常用量为 3 g ~9 g 但是有人用到 40 g，发生了严重的毒副作用^[6]。

3.3.2 忽视炮制，药物炮制不当或者不经炮制使用 中医组方遣药用的是中药饮片^[6]。炮制不仅可以减毒，还可以改变药性，提高疗效，因此有‘生熟异治’之说。”而表 2 数据显示，自行采集或配制药物的病例出现死亡病例的百分比为 4.3%，而通过医生指导的方式获取药物出现死亡的百分比为 3.6%。分析原因后认为，由于医药分家，导致“医不知药情，药不知医用”。如处方开“何首乌”，而不知何首乌生熟异治，生何首乌润肠通便，解毒消痈，制何首乌补肝肾、益精血、乌须发、强筋骨^[7]。

3.3.3 毒性药物使用不当^[6] 毒性药物指服用后容易引起毒副作用的药物。毒性中药多具有较强烈的药理活性，尤其在疑难重症方面显示独特的治疗作用，常常被称为“以毒攻毒”。如果使用得当，不仅不会产生避免毒副作用产生，还可以治疗沉痾痼疾，如雄黄用于治疗白血病。但是如果没有对症治疗，临床上就会出现严重的毒副作用。

3.4 对策

3.4.1 全民普及中医药知识 对中药毒性进行科学、公正、客观的宣传，使民众充分认识到中药的特殊性。对中医临床人员，应拓展中药知识的深度，以对广大患者高度负责的态度，使其在医疗保健工作中发挥更大的作用。

3.4.2 进一步加强中药流通使用的监管力度 加强中药材及中药饮片流通使用环节的监管力度，一是彻底消除“非法行医”，坚决杜绝不具有相关资格的医疗机构或江湖游医非法行医，防止滥用中药材及中药饮片，给患者带来用药风险。

二是进一步强化中药材及中药饮片使用环节质量控制力度，坚决防止不合格中药饮片流入医院、药房，保证患者所用药品质量符合相关规定。三是严格执行有关毒性中药的购买和使用规定，避免在流通环节流入其他渠道，危及人民群众安全。

3.4.3 进一步健全中药材及中药饮片不良反应监测体系 现行的药品不良反应监测体系和药品安全评价制度更多的倾向于已上市的成药制剂，对于中药材及中药饮片不良反应的监测工作，尚有待进一步完善和加强。应根据中药材及中药饮片临床使用的特点，建立健全中药材及中药饮片不良反应监测体系，对已经出现的相关不良反应进行统计分析，为指导临床合理用药提供依据。

3.4.4 进一步对毒性中药进行深入系统研究 一是加强毒性中药治疗作用和中毒反应相关机制研究，是预防毒性中药不良反应更具有针对性。二是加强毒性中药炮制规范和饮片标准的制定，使毒性中药的炮制工艺更科学、更规范，有效地控制毒性中药饮片质量。三是对毒性中药使用规范进行系统研究，对毒性中药临床应用的证候指标、用法用量进行深入研究，以指导临床合理用药，避免因使用不当导致毒副作用。

3.4.5 进一步完善中药材及中药饮片质量标准体系 近年来，国家对中药材及中药饮片的质量标准完善工作投入了大量的人力、物力，中药材及中药饮片质量标准水平有了较大提高，但与中成药质量标准相比，仍然存在着一些差距。尤其是中药饮片，还存在的国家标准收载品种数较少、标准项目过于简单、各省地方标准不统一、水平参差不齐的情况。中药饮片是中医临床的处方药，也是中成药生产的原料，中药饮片质量的优劣直接影响着临床用药的安全有效。因此，国家有关部门应加大中药材及中药饮片质量标准工作力度，完善中药材及中药饮片标准，避免因药品质量不合格导致的毒副作用，从源头上确保临床用药的安全和有效。

4 小结

分析上述数据后发现中药材和中药饮片的不良反应中，用药剂量过大、药物炮制不当或未经炮制、毒性药物使用不当、药材来源混淆或误用所占的例数约占总例数的 90%。本结果为更好促进中药的国际化及其合理应用提供了科学数据。

[参考文献]

- [1] 张丹参,于肯明,王建刚.药理学[M].北京:人民卫生出版社,1981:2831
- [2] 王美芹.重视中药的不良反应,合理使用中药[J].齐鲁药事,2009,28(8):509.
- [3] 李玉田.中药应用不良反应述略[J].实用中医内科杂志,2009,23(5):91.
- [4] 魏建江.从中药不良反应的客观性探讨建立药物警戒系统[J].中国现代药物应用,2009,3(4):190.

(下转第 221 页)

- [16] 卢琦华, 沈志敏. 茜草双酯对大鼠血凝机制的影响 [J]. 中草药, 2001, 32(4): 228.
- [17] Li M X, Jia Z P, Hu Z D, et al. Experimental study on the hemostatic activity of tibet medicinal herb *Lamiophlomis rotata* [J]. *Phytother Res*, 2008, 22: 759.
- [18] 沈涛, 贾正平, 李茂星, 等. 独一味水提取物止血作用及其机制的初步研究 [J]. 中药新药与临床药理, 2006, 17(2): 93.
- [19] 向金莲, 程睿, 张路. 血竭的活血和止血作用研究 [J]. 华西药学杂志, 2000, 15(6): 430.
- [20] 赵琦, 张军武. 见血飞止血作用的实验研究 [J]. 陕西中医学院学报, 2008, 31(5): 71.
- [21] 曲筱静. 藕节促凝血活性物质的筛选及其作用机制的初步研究 [D]. 无锡: 江南大学, 2008.
- [22] 刘布鸣, 赖茂祥. 广西药用精油植物资源与应用 [J]. 广西中医学院学报, 2005, 8(2): 83.
- [23] Kagawa K, Tokura K, Uchida K, et al. Platelet aggregation inhibitors and inotropic constituents in *Pyrolae herba* [J]. *Chem Pharm Bull*, 1992, 40(8): 2083.
- [24] Li J, Wang P F, Zheng R, et al. Protection of phenylpropanoid glycosides from *Pedicularis* against oxidative hemolysis *in vitro* [J]. *Planta Med*, 1993, 59(4): 315.
- [25] Kosuge T, Ishida H, Satoh T. Studies on antihemorrhagic substances in herbs classified as hemostatics in Chinese medicine. . On antihemorrhagic principles in *Hypericum erectum* Thunb [J]. *Chem Pharm Bull*, 1985, 33(1): 202.
- [26] Ohnishi M, Morishitaa H, Iwahashi H, et al. Inhibitory effects of chlorogenic acids on linoleic acid peroxidation and haemolysis [J]. *Phytochemistry*, 1994, 36(3): 579.
- [27] 尤昭玲, 刘文娥, 王若光, 等. 三七复方成分对炎症所致异常出血 Rhesus 猴子宫内膜形态学的影响研究 [J]. 中医药学刊, 2005, 23(2): 203.
- [28] 付灵梅, 尤昭玲, 雷磊, 等. 宫环止血灵止血、镇痛作用的实验研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2004, 10(5): 41.
- [29] 翟俊霞, 杨光, 孙亚玲, 等. 止血安宫汤提高药物流产完全流产率的临床研究 [J]. 河北医药, 2009, 31(15): 1956.
- [30] 吴克明, 曾婧, 曾南, 等. 清宫止血颗粒对家兔纤维蛋白原含量与小鼠肠系膜微循环的影响 [J]. 成都中医药大学学报, 2006, 29(1): 37.
- [31] 高永玲, 周炳秀, 崔美玉. 安宫止血颗粒用于防治药物流产后子宫出血 180 例临床分析 [J]. 中国妇幼保健, 2008, 23(25): 3617.
- [32] 谭梅珍, 唐丽萍. 葆宫止血颗粒用于药流后阴道出血的临床疗效观察 [J]. 中国现代药物应用, 2009, 3(1): 103.
- [33] 武权生, 宋燕, 杨亚玲, 等. 清宫止血合剂对药物流产后大鼠血浆 TXB2 和 6-Keto-PGF1 影响的实验研究 [J]. 甘肃中医学院学报, 2008, 25(1): 6.
- [34] 袁军清, 袁六妮, 蔡明来. 升板止血丸治疗血小板减少性紫癜 60 例临床疗效分析 [J]. 中国医药导报, 2009, 6(31): 54.
- [35] 熊广, 曾仲意, 等. 蛇伤凉血合剂对竹叶青蛇咬伤致 DIC 患者凝血机制的影响 [J]. 蛇志, 2009, 21(1): 6.

[责任编辑 邹晓翠]

(上接第 216 页)

- [5] 吴光亮, 许东航. 辨析中药的不良反应 [J]. 中国中药杂志, 2005, 30(21): 1696.
- [6] 原思通. 对“中药中毒病例攀升”问题的思考 [J]. 中国中药杂志, 2000, 25(10): 579.
- [7] 原思通. 医用中药饮片学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2001: 3.

[责任编辑 何伟]