

本文引用:张结军.黄连饮片制剂的临床安全性研究[J].湖南中医药大学学报,2017,37(7):778-780.

黄连饮片制剂的临床安全性研究

张结军

(四川省达州市中心医院门诊药房,四川 达州 635000)

〔摘要〕目的 对中药饮片制剂黄连的用量配伍及临床安全性进行研究,为临床用药提供参考依据。方法 对本院2014年8月至2016年7月使用黄连饮片的96例患者进行一般资料、用药情况、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、不良反应研究分析对比。结果 96例患者中,54例男性患者,42例女性患者,使用汤剂治疗71例(73.96%)、水丸治疗13例(13.54%)、颗粒治疗8例(8.33%)、粉剂治疗4例(4.17%);男性患者的黄连日用量明显大于女性患者黄连日用量,差异具有统计学意义($P<0.05$);男性患者的疗程、黄连总用量显著低于女性患者的疗程、黄连总用量,差异均有统计学意义($P<0.05$)。96例患者中共有5例患者出现ALT、AST变化,变化率为5.21%;7例出现不良反应,不良反应率为7.29%。结论 使用黄连饮片制剂进行疾病治疗,通常情况下不会出现过多的不良反应,但对于肝功能受损患者,在使用黄连饮片及配伍用药后,ALT、AST水平会出现一定程度升高,临床可据此进行配伍用药,以提高临床治疗的安全性。

〔关键词〕 黄连饮片;不良反应;ALT;AST;用量配伍;临床安全性

〔中图分类号〕 R286

〔文献标志码〕 B

〔文章编号〕 doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2017.07.021

Study on Clinical Safety of Rhizoma Coptidis Preparations

ZHANG Jiejun

(Dazhou Central Hospital, Dazhou, Sichuan 635000, China)

〔Abstract〕 Objective To investigate the dosage compatibility and the clinical safety of rhizoma coptidis preparations and provide the reference for clinical medication. **Methods** The general information, medication situation, alanine aminotransferase (ALT) and aspartate amino transferase of 96 cases patients used rhizoma coptidis in our hospital from August 2014 to July 2016. were. **Results** Among 96 cases of patients, the number of male patients was 54, the number of female patients was 42. 71 cases of patients were treated with decoction therapy (73.96%), 13 cases of patients were treated with water pill therapy (13.54%), 8 cases of patients were treated with pellet therapy (8.33%), 4 cases of patients were treated with powder (4.17%). Male patients' daily doses of rhizoma coptidis were obviously higher than that of female patients ($P<0.05$). Male patients' course, total dosages of rhizoma coptidis were significantly lower than those of female patients ($P<0.05$). ALT and AST of 5 patients showed changes, the change rate was 7.29%. Adverse reactions happened in 7 cases of patientst the adverse reaction rate was 9.38%. **Conclusion** It will not show too many adverse reactions in the treatment of diseases with rhizoma coptidis preparations in general. But for the patients with impaired liver function, the level of ALT and AST will increase to some extent after taking of rhizoma coptidis and compatibility medications, which could improve the clinical safety of compatibility medications.

〔Keywords〕 rhizoma coptidis pieces; adverse reaction; ALT; AST; dosage compatibility; clinical safety

中药治本,性平温和,生活中不少人认为中药不会产生药物毒副作用,然并非如此,古人云:“是药三分毒”,药和毒本是一体,依《内经》而言,大毒治病,十去其六;常毒治病,十去其七;小毒治病,十去其八;无毒治病,十去其九^[1]。中药的安全性和配伍研究不仅需要遵循对证原理,亦要防备滥用,但关于临床常用中药相关性研究却相对较少^[2]。黄连作为具

备抗菌、降血脂、降血糖、抗病毒等多种功效的中药,不仅在中药方剂中频繁出现,西医应用也极为广泛^[3]。然黄连味苦大寒,并不适宜体质虚寒者使用,其主要成分小檗碱的毒性反应一直存在争议,故而,黄连应用的安全性与配伍用量对于患者病情尤为重要^[4]。因此,本文研究选取部分给予黄连饮片的患者进行安全性、用量和配伍研究,为黄连饮片的临床使用提

〔收稿日期〕 2017-03-16

〔基金项目〕 四川省科技厅科研基金项目(2015JY0264)。

〔作者简介〕 张结军,男,主管中药师,研究方向:中药特色和中成药合理应用,E-mail:3522438699@qq.com。

供参考依据。

1 研究对象和方法

1.1 研究对象

选择本院 2014 年 8 月至 2016 年 7 月使用黄连饮片治疗的患者 96 例。其中男 54 例,女 42 例;年龄 19~80 岁,平均年龄(48.8±7.6)岁;疗程 1~20 周,平均疗程(13.2±2.4)周;黄连日剂量 1.0~30 g,平均日剂量(16.3±3.8) g;月经不调、卵巢囊肿等妇科疾病者 20 例,高血糖、高血压、高血脂等心血管系统疾病者 34 例,神经系统疾病者 16 例,感染性、免疫性疾病者 26 例。

1.2 选取标准

(1)符合《中药的合理应用》中黄连日剂量规定;患者不同时间段就诊,有两次及以上采取黄连治疗;患者均为感受温邪、暑气或寒邪化热、气郁化火、积滞化热、嗜辣厚味等热证引起的疾病。(2)年龄 18~80 岁,男女不限,自愿参与研究实验且耐受中药制剂治疗者。(3)经血常规、心电图、肝肾功能等检查,确定丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)的水平,并且确定患者的身体素质能够完成整个研究过程。(4)患者无严重意识交流障碍,无肠道营养禁忌症,呼吸道无堵塞或插管。

1.3 排除标准

(1)黄连日剂量及配伍不符合《常用中药配伍与禁忌》标准;不同时段就诊的黄连使用次数低于两次;为阳虚阴盛、外邪侵袭、恶寒喜暖等外寒或内寒证引起的疾病。(2)存在呼吸道感染、堵塞或长期卧床,可不接受口服治疗患者。(3)因为各种因素不能完成全程研究实验者;存在严重交流意识障碍;溶血性贫血患者。(4)体质虚寒或不能接受黄连及重要配伍治疗,以及用药期间饮茶者。

1.4 研究方法

收集 96 例患者临床资料,每周检查 ALT、AST,详细记录黄连饮片使用情况,根据患者症状体征不同,进行针对性用药护理和注意事项指导。

1.5 评价指标

对使用黄连的 96 例患者进行一般资料、用药情况(疗程、黄连日剂量、合并用药、配伍用药)、ALT、AST、不良反应研究分析。

(1)ALT、AST:患者不同时间段复查,三次以上 ALT、AST 数值均未超出正常参考范围,且每次复查数值波动 ≤ 10 U/L,则判定 ALT、AST 数值对比治疗前无变化;ALT、AST 数值高于正常参考范围,且每次复查数值波动 ≥ 5 U/L,则判定 ALT、AST 对比治疗有变化。ALT 正常参考范围:0~40 U/L;AST 正常参考范围:29~35 U/L。

(2)不良反应:恶心、呕吐、黄疸、食欲减退、胃寒凉、肝区疼痛、皮疹、头晕、腹泻。

1.6 统计学处理

全部数据初步以 EpiData 3.1 软件校正,使用 SPSS 21.0 软件进行统计学处理;“n(%)”形式录入计数资料,并以 χ^2 检验;“ $\bar{x}\pm s$ ”形式录入符合正态分布的计量资料,结果用 *t* 检验。

2 结果

2.1 一般资料

96 例研究对象中,使用汤剂治疗者 71 例(73.96%),使用水丸治疗者 13 例(13.54%),使用颗粒剂治疗者 8 例(8.33%),使用粉剂治疗者 4 例(4.17%)。

2.2 用药情况

如表 1 数据所示,男性患者的黄连日剂量明显大于女性患者黄连日剂量,差异具有统计学意义($P<0.05$);男性患者的疗程、黄连总用量显著低于女性患者的疗程、黄连总用量,差异均有统计学意义($P<0.05$)。

表 1 96 例研究对象用药情况 ($\bar{x}\pm s$)

项目	男(n=54)	女(n=42)
疗程/周	6.62±2.23	11.75±3.08
黄连日剂量/g	17.14±4.28	11.02±3.47
黄连总用量/g	3 446.89±1 280.55	4 450.65±1 780.80
合并用药	磺脲类降糖药、胰岛素、利尿药、血管紧张素转换酶抑制剂、正性肌力药等	双胍类降糖药、胰岛素、 β 受体阻滞剂、血管扩张剂等
配伍用药	葛根、黄连、蚕沙、黄芩、苍术、生姜、水蛭粉、党参、生石膏、知母、天花粉、芒硝、牡蛎、五味子、茺萸等	白术、桂枝、茯苓、红曲、黄芩、大黄、茵陈、葛根、鸡血藤、夏枯草、西洋参、沙参、白芍、陈皮、牡丹、甘草、茺萸、瓦楞子等

2.3 ALT、AST 的测定

通过每周一次,为期四周的 ALT、AST 水平测定,发现 96 例患者中,91 例 ALT、AST 正常,5 例 ALT、AST 变化,变化率为 5.21%。对 5 例患者进行编号分析,见表 2。

2.4 不良反应

治疗过程中,96 例使用黄连饮片的患者中有 2 例恶心、1 例食欲减退、1 例胃寒/凉、1 例肝区疼痛、1 例皮疹、1 例腹泻,不良反应率为 7.29%。

3 讨论

中医药物种类繁多,其用途、功效、使用方式各有区别,不管是哪一种药物,都存在几分偏性,偏性若对证,则是药,偏性不对证便是毒^[5]。例如李庆虹

表2 5例患者 ALT、AST 变化情况

(U/L, $\bar{x} \pm s$, $n=4$)

编号	既往史	ALT		AST	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
1号	甲型肝炎病史	23.43±3.21	67.28±11.87	30.23±1.06	41.23±1.31
2号	吸烟史	25.28±3.05	89.36±12.56	28.49±1.01	42.83±1.42
3号	乙型肝炎	26.39±3.18	109.65±12.33	31.26±1.22	46.36±1.69
4号	脂肪肝	27.80±3.42	98.18±12.35	33.24±1.40	45.02±1.45
5号	治疗期间饮酒	27.82±3.45	92.65±12.09	28.96±0.95	43.89±1.55

注:ALT 正常参考范围:0~40 U/L;AST 正常参考范围:29~35 U/L。

等^[6]关于中药毒性的研究中,箭毒木、雷公藤、蜈蚣等虽有调节免疫、解禁镇痛的疗效,但本身毒性强,可引起疼痛、呕吐、发热、心律不齐等。所以,若滥用药物或药量过大,就会引发药物毒副作用或出现药物中毒甚至死亡^[7]。本文中研究的黄连味苦,归心、脾、肝、胃经,能镇肝凉血、止吐止酸,又可解除湿热痞满、心经实热,外治湿疹、湿疮、耳道流脓^[8]。其效用颇多,是临床配药常用药物之一,然黄连性寒,过量或久服可致脾胃受寒,苦燥易伤阴津,内热烦躁诸证,犯之使人危殆^[9]。恰如在用药后,出现1例胃寒、2例腹泻患者,故而黄连用量及配伍药方需注重偏性,对证施药。

余园媛等^[10]的研究中指出黄连中以黄连素含量最多、用途最广,可用于痢疾杆菌、伤寒杆菌、白喉杆菌、结核杆菌等多种病原微生物的治疗。黄连作为中药饮片使用时,一般是与其他中药相互配伍治疗疾病,本文研究结果中,配伍药方里的大黄与黄连同用,适宜于火热亢盛、迫血上溢的治疗,但大黄中含鞣质,可生成生物碱沉淀剂,增加肝脏毒性,影响ALT、AST水平,降低疗效,延长治疗周期^[11]。因此,将大黄与黄连合用时,还需配伍黄芩,以降低生物碱沉淀剂含量,提高疗效。此外,黄连配伍生姜,治疗胃热呕吐,但脾胃虚寒者不可使用此方治疗,以免伤胃积寒;黄连配柴萸、白芍、瓦楞子主治肝胃郁热,胃脘胁痛;黄连配黄芩、甘草主治白塞^[12]。对比本次研究中男性患者和女性患者的配伍药方,二者并无明显差异;但比较疗程、黄连日用量、黄连总用量,男性患者和女性患者的差异较大,可能是因为女性体质与男性体质及对中药治疗的耐受性不同。在使用黄连及配伍用药治疗后91例患者ALT、AST未出现明显变化,剩余5例患者均出现了ALT、AST不同程度的升高,结合其既往史,推测是与肝细胞损伤的特异性较高有关。

肝脏是机体重要的代谢器官,起着去氧化、储备肝糖、蛋白质合成的作用,不仅可参与机体消化代谢活动,也具备解毒功能,任何经肠道摄入的食物或药物,都需要经过肝脏的“首关消除”功能,才会进一步在机体里吸收利用,因此当肝脏功能受损超过一定

范围时,机体也会出现一系列的病理性变化^[13]。ALT主要聚集于肝细胞浆内,其细胞内浓度是血清中ALT浓度的1~3千倍,若肝细胞稍有破损,血清中的ALT就会显著升高,因此,ALT是肝功能损害程度最为敏感的检测指标,而AST做为重要的转氨酶之一,能够直接明确肝脏是否受到损害^[14]。故1~5号患者之所以在用药后出现了ALT、AST升高,应与肝脏病史、黄连饮片的配伍用药有关。因此,在保证偏性对证、用量合理、配伍合理的情况下,黄连饮片一般不会引起过多副作用,其临床安全性高,可依据患者具体情况辨证施治。

参考文献:

- [1] 侯艺辉,张贵君,徐蓓蓓.用盐酸小檗碱作为黄连等中药质量评价指标探讨临床用药的安全性和有效性[J].中国实验方剂学杂志,2012,18(18):129-132.
- [2] 赵锡艳,全小林,赵林华,等.黄连复方及其制剂不良反应现代研究进展[J].中国中药杂志,2013,38(4):546-547.
- [3] 董 芹,王伽伯,张定堃,等.基于效应成分当量的黄连饮片调剂一致性研究[J].中国中药杂志,2015,40(20):3981-3986.
- [4] 欧小群,杨秀梅,王 瑾,等.“两步法”探索黄连饮片等级的划分标准[J].中国实验方剂学杂志,2014,20(20):62-66.
- [5] 陈广耀,龙继红.从双黄连系列制剂看中药现代化研究[J].中药新药与临床药理,2004,15(2):133-135.
- [6] 李庆虹,山丽梅,任永申.中药毒性研究进展[J].中华中医药杂志,2007,22(5):300-302.
- [7] 赵 静,庞其昌,马 骥,等.中药黄连饮片活性成分分布的检测研究[J].光谱学与光谱分析,2011,31(6):1692-1696.
- [8] 汪 祺,张玉杰,姜 昊,等.双黄连制剂及其组动物体内化学成分的研究[J].中国中药杂志,2008,33(10):1158-1161.
- [9] 谭静玲,聂 晶,肖 凌,等.香连制剂中黄连的质量分析[J].中国医院药学杂志,2015,35(19):1755-1758.
- [10] 陶梦琳,顾文涛,汪子青,等.基于支持向量机的黄连饮片产地识别研究[J].中草药,2015,46(21):3173-3184.
- [11] 余园媛,王伯初,彭 亮,等.黄连的药理研究进展[J].重庆大学学报,2006,29(2):107-111.
- [12] 李志峰,王 琦,冯育林,等.黄连的化学成分研究[J].中草药,2012,35(9):1438-1441.
- [13] 代雪平,宋汉敏.HPLC法测定双黄连制剂中连翘苷的含量[J].中国药房,2012,23(16):1529-1531.
- [14] 徐 江,蒋 俊,贾晓斌,等.HPLC-ESI-MS同时分析黄芩黄连饮片及其制剂中的活性成分[J].中草药,2012,43(2):279-282.

(本文编辑 苏 维)