

黄连素及黄连的不良反映

北京市中关村医院内科 鲍玉琴

黄连 (*Coptis Chinensis* Franch) 系毛茛科, 黄连属的多年生草本植物的根茎, 主要成分为小檗碱, 又称黄连素 (Berberine)。

中医以黄连入药, 主要用于烦热神昏, 心烦失眠, 湿热痞满, 呕吐, 腹痛泻痢, 目赤肿痛, 口舌生疮, 湿疹, 烫伤, 吐血, 衄血等。因黄连素与黄连具有较强的抗菌、抗病毒、抗原虫、利胆、止血等作用, 故西医用于治疗肠炎、细菌性痢疾、阿米巴痢疾、上呼吸道感染、结核病、慢性肝炎、慢性胆囊炎、外科各种感染、盆腔炎、阴道滴虫、产后出血、百日咳、猩红热、白喉、急性眼科炎症、中耳炎、鼻窦炎、咽炎、湿疹等^(1~4)。给药途径从外用、口服、肌肉注射到静脉滴注^(4, 5)。随着黄连素及黄连的广泛应用, 其不良反应也日渐引起人们的重视。

一、急性心源性脑缺氧综合征 镇江市人民医院用黄连素 100mg 加 10% 葡萄糖 500 或 250ml, 静点治疗肠道感染, 曾有三例发生两眼上翻、抽搐、心跳、呼吸停止, 即急性心源性脑缺氧综合征, 其中两例抢救无效死亡⁽⁶⁾。成都市传染病院用黄连素 100mg 或 80mg 加 10% 葡萄糖 500ml 或 250ml, 静点治疗病毒性肝炎, 曾发生两例急性心源性脑缺氧综合征, 两例心律紊乱——频发过早搏动, 并伴头昏、心慌、气急⁽⁷⁾。

动物实验口服大量小檗碱不致于死亡, 但以 0.01g 注入家兔皮下, 则可因心脏麻痹而死。静脉注入则其毒性大为增加。大量使用小檗碱可使心搏停止, 呼吸暂停⁽⁸⁾, 于死亡前出现抽搐现象。黄连素吸收入血液后迅速进入组织内, 其分布量以心、肺、肾、肠、肝、脾等依次减少⁽⁹⁾。看来, 黄连素吸收后于心内含量较多, 又可抑制心脏, 而且静脉给药毒性大, 故可能导致急性心源性脑缺氧综合征。

二、过敏性休克 患者曲××, 女性, 42岁, 因腹痛、腹泻两天于 1977 年 8 月 24 日来院就诊。血压 120/90mmHg。粘液便, 镜检白细胞 8~10/高倍镜, 红细胞满视野/高倍镜, 诊为急性细菌性痢疾。给予四环素 0.5g, 4 次/日, 痢特灵 0.1g, 4 次/日, 颠茄片 8mg, 3 次/日, 治疗五日, 腹泻好转, 血压 120/80 mmHg, 大便中仍有粘液, 镜检白细胞 8~12/高倍镜, 红细胞 5~7/高倍镜。故加用黄连素 (每支 2 ml, 含小檗碱 2 mg) 肌肉注射, 2 支/次, 2 次/日。首次注射 12 小时后周身皮肤出现荨麻疹; 第二次注射 4 小时后皮疹加重, 9 小时后出现心慌、胸闷; 第三次注射 5 小时后出现胸闷、气憋、冷汗、血压 60/40mmHg 等休克症状。立即给予肾上腺素 1 mg 肌肉注射, 苯海拉明 40mg 肌肉注射, 氢化考地松 200mg 加 5% 糖盐 500ml 及 10% 葡萄糖 500ml 静点。经以上抢救措施, 休克很快得以纠正。患者既往曾多次服用四环素、痢特灵、颠茄片等药物, 均无过敏反应。一年前曾有服黄连素两片后起荨麻疹史⁽¹⁰⁾。

动物实验以黄连素 3~5 mg/kg 注入家犬静脉, 其血压立即下降⁽¹¹⁾。上述患者用药量不大, 又是肌注, 其休克发生在已有皮肤过敏反应的基础上。并且只用抗过敏性休克措施, 休克很快纠正。故其血压下降并非药物本身药理作用所致, 而为过敏反应所引起。

三、药疹 1. 发疹型——麻疹样药疹: 我们在临床中见一患儿鲍××, 女性, 11岁, 因发烧、恶心、呕吐一天于 1974 年 7 月 28 日就诊。患儿三岁时曾患过麻疹, 有青霉素过敏史。查体: 体温 37.8°C, 无皮疹, 无麻疹粘膜斑, 心、肺、腹未见异常。给予黄连素 (同前) 肌肉注射, 2 支/次, 2 次/日, 同时服用胃舒平及酵母片, 两日后四肢及躯干部皮肤出现散在、

针尖大、红色、压之退色的丘疹，胸透左肺片状阴影，白细胞 5,300，诊为病毒性肺炎。停黄连素，给卡那霉素及中药治疗，两天后皮疹消退，未见脱屑，无色素沉着。一周后肺炎痊愈。患儿以后又服用胃舒平及酵母片均无不良反应。该患者于 1980 年 12 月 23 日以 1 mg% 浓度黄连素液与注射用水各 0.1 ml 于两侧前臂屈侧分别作皮内试验，同时给另一无黄连素过敏者，以相同方法做对照。结果患者于注射后两分钟出现头晕、耳鸣、冷汗、面色苍白，血压 100/60 mmHg，心率 56 次/分，即让患者平卧位休息。十五分钟后上述症状消失，心率 78 次/分，血压 100/64 mmHg。注射黄连素之皮丘十八小时后红晕消失，注射用水之皮丘一小时内红晕消失。对照者注射后无不良反应，注射之皮丘红晕大小与患者相同，但于一小时内消失，故考虑该患者对黄连素过敏。

2. 荨麻疹型药疹：山西省中医研究所报告一患者经辨证属阴虚内热，以当归六黄汤加味治之（生芪 30g，当归 9g，生熟地各 9g，黄连 3g，黄柏 3g，黄芩 9g，茯苓 9g，甘草 4.5g，煎服）。患者服药后 20 多分钟，突感头晕、舌麻、咽喉不适、脸肿、面及四肢起荨麻疹、搔痒异常。两周后又服上方，于服药后半小时出现相同反应。患者有磺胺及青霉素过敏史⁽¹²⁾。分析此患者之过敏反应，有些症状与他人黄连素过敏反应相似；此方药中黄连和黄柏均含有小檗碱，故考虑此患者之过敏反应是黄连素所致。

我院患者王××，女性，46岁，喝含有微量黄连素的水（溶过一片黄连素的汤匙涮洗后的水）即出现舌麻木。未经处理半天后舌麻木消失。该患者有青霉素、链霉素、长效磺胺过敏史。

四、头晕、耳鸣、恶心、呕吐、心慌、气短、关节痛 “据少数中医书的记载，谓过服大量，可有恶心、呕吐、气短、发疹”⁽¹³⁾。西南春光机械厂职工医院一患者因急性牙周炎给予黄连素肌肉注射后出现头昏、心慌、全身关节痛。该患者既往服含有黄连的中药，也曾出现类似症状，并有青霉素及链霉素过敏史⁽¹⁴⁾。湖

北医学院以黄连制成丸剂，口服治疗细菌性痢疾，有少数病例出现恶心、呕吐反应⁽¹⁵⁾。

以 10% 黄连加 5% 硼酸水配的滴耳剂，治疗 65 例化脓性中耳炎患者，其中有 7 例当药液流入咽部后发生恶心、呕吐、头晕现象⁽¹⁶⁾。

我院患者殷××，女性，58岁，因附件炎于 1981 年 4 月 10 日起肌肉注射黄连素（同前）2 支/次，2 次/日。于第三针注射后半小时患者出现头晕，耳鸣、全身发抖，症状逐渐加重，约一小时后症状又逐渐减轻，历经两小时未经任何处理，症状消失。患者有青、链霉素过敏史。另外前面已提及用黄连素静点发生头昏、心慌，以黄连素做皮试也出现头晕、耳鸣现象。

五、腹鸣、腹胀、腹泻、多尿 北京市第三医院用银花、黄连、黄芩煎剂治疗 80 例急性细菌性痢疾过程中，出现腹鸣 11 例，腹胀兼腹鸣 3 例，多尿 1 例⁽¹⁷⁾。大连医学院附属医院以 100% 黄连煎剂治疗 52 例百日咳患儿，其中有两例出现腹泻⁽¹⁸⁾。动物实验已证实，黄连素对胃肠道、膀胱平滑肌有兴奋作用^(2, 8)。故临床上应用黄连治疗，出现恶心、呕吐、腹鸣、腹泻、多尿现象。另外黄连的味苦也是引起恶心、呕吐的一个原因。

六、血色素及红细胞减少 杭州市传染病院以黄连口服应用于临床两年的观察“偶见血色素、红血球低减”⁽¹³⁾。四川医学院“在用家兔作亚急性毒性试验中，也发现黄连可使家兔之赤血球数目减少”⁽⁴⁾。动物实验证实，黄连素可使红细胞及白细胞缩小为颗粒状⁽⁸⁾。并且有中性及嗜伊红细胞减少，淋巴球与单核细胞增加的现象⁽⁴⁾。有增强白细胞吞噬作用的能力^(2, 3, 9)。另外有报道“黄连素使某些缺乏 6-磷酸葡萄糖脱氢酶的人能引起不良后果”⁽¹⁾。

综上所述，黄连素及黄连在临床应用中，可引起多种不良反应，黄连素比黄连的不良反应严重，静脉滴注比口服反应严重，有过敏史者，尤其有青、链霉素过敏史者，对黄连素及黄连更易发生不良反应，临床用药时要注意，而在黄连素静点时更应注意浓度和速度。

参 考 文 献

1. 中国医学科学院药物研究所等编:《中药志》第2版,第1册,第253页,人民卫生出版社,1979
- 2.《全国中草药汇编》编写组:《全国中草药汇编》第1版,上册,第757页,人民卫生出版社,1975
3. 成都中医学院主编:《中药学》第1版,第63页,上海人民出版社,1977
4. 金德方:黄连及其复方的临床疗效与副作用的文献综述. 四川医学院学报 1:102, 1959
5. 中国人民解放军第254医院传染科:静点黄连素对迁延性慢性肝炎的降酶效果. 天津医药杂志 5:222, 1977
6. 杨兆升等:静脉滴注黄连素所致严重急性心源性脑缺氧综合征. 中华内科杂志 4:282, 1978
7. 谢惠安:静脉滴注黄连素引起严重的心脏副反应. 药学通报 6:10, 1982
8. 李希贤:中药黄连之一般药理. 新中医药杂志 11:27, 1955
9. 叶松柏等:中药黄连药理作用文献综述. 四川医学院学报 1:93, 1959
10. 鲍玉琴:黄连素所致过敏性休克一例报告. 海淀医药 1:113, 1979(内部刊物)
11. 张鸿德等:“黄连素降压作用之翻转”之机构. 中华医学杂志 6:789, 1937
12. 罗国钧:当归六黄汤引起过敏反应一例. 山西医药杂志 1:62, 1978
13. 骆龙江:黄连治疗细菌性痢疾病例汇报. 中华医学杂志 6:453, 1953
14. 陈明:黄连素过敏. 天津医药杂志 3:130, 1977
15. 巫振欧等:黄连治疗细菌性痢疾的临床观察. 中华医学杂志 8:630, 1957
16. 吴一:黄连治疗化脓性中耳炎初步报告. 中华耳鼻喉科杂志 4:272, 1954
17. 戴庆麟等:银花、黄连、黄芩煎剂治疗急性杆菌痢疾的临床观察. 中华内科杂志 6:627, 1958
18. 赵松乔等:黄连治疗百日咳初步报告及其在试管内对于百日咳杆菌的抑制作用. 中华医学杂志 10:918, 1955



作者读者编者

肠道——大肠——小肠——脾…… ——关于中西医结合理论研究

第二军医大学长海医院 张家庆

近年来中西医结合理论研究受到大家重视,做了不少有意义的工作。但在理论上如何结合和逻辑推理等方面也出现了一些问题。如本刊1982年第2卷第2期《祖国医学“肺与大肠相表里”学说的临床意义及其本质的探讨》一文,从临床及实验研究,发现严重肠道功能异常病人出现ARDS,钳夹家兔肠系膜上动脉后出现肺脏损害等等,这些都是很有意义的。但是,结论是“据此,从临床观察到实验研究均证实了祖国医学‘肺与大肠相表里’学说的科学价值”,这就值得商榷了。因为从《内经》等古籍中对“大肠”的概念还是比较明确的,是与“小肠”不同的。对“大肠”的概念并不象对“命门”、“三焦”那样有争论。因此,回肠横断、穿孔,小肠扭转梗阻的病例发生ARDS,以及实验中的肠道功能异常,都是“肠道”的问题,并不能“证实”“肺与大肠相表里”。相反的,有些不相信中医理论的人倒可以据此说“肺与小肠相表里”。近年来不少单位研究“脾”的

本质,往往也是从肠道的消化吸收等方面着手的,所以这些病例及实验到了另一些人手里,恐怕也可以解释为“证实”“土生金”了。推而广之,还可有其他的说法。

此外,从血液中“内毒素”阳性推论到中医的有“热毒”,再用“清热解毒”的方法,而6张方药中又只有一张有效,结论是“肺与大肠相表里”学说的本质“在一定程度上”与“热毒”有关。这些推论恐怕也不够严谨。如果对ARDS用“通里攻下”的治法能有效,则说明“肺与大肠相表里”就更好些。

提出这个问题并不仅仅是因为“肺与大肠相表里”一文。因为在中西医结合理论研究中,国内还有类似的推论。如从实验中证明醛固酮与内耳功能有关,这在生理学是一个很好的工作,但是推论认为证实了“肾主耳”理论,这就有些勉强了,因为醛固酮并不等于“肾”。我并不排除要广开思路,敢于设想,但在作结论时还是严谨一些为好。

Side Effects of *Coptis Chinensis* and Berberine

Bao Yuqin (鲍玉琴)

Department of Internal Medicine, Zhongguancun Hospital, Beijing

Berberine is the main component of *Coptis Chinensis* Franch. Both *Coptis* and Berberine have been widely used in clinical practice today. Their side effects are described below:

Administration of either *Coptis* or Berberine may cause drug rash, dizziness, palpitation, hard breathing, spasm, arthrodynia and numbness in tongue. Furthermore, administration of *Coptis* may cause nausea, vomiting, enterocinetic sound, abdominal distension, diarrhoea, polyuria and erythropenia, whereas administration of Berberine may cause tinnitus, anaphylactic shock, arrhythmia, frequent extrasystole and Adams-Stokes syndrome. Experiments on animals showed that a large dose of Berberine given intravenously caused drop of blood pressure, stop of heartbeat, temporary breathlessness, erythropenia, neutropenia, eosinopenia, lymphocytosis, monocytosis, contraction of granulations of erythrocyte and leucocyte, and the strengthening of the function of leucocyte phagocytosis.

The side effects from the use of Berberine are more serious than those from the use of *Coptis*, and compared with oral administration, intravenous drop injection produces more serious side effects. Therefore, *Coptis* and Berberine tend to produce more serious side effects in those patients with anaphylactic history.

(Original article on page 31)

Experimental Study of Microcirculatory Changes in Asthma and Its Prevention in Guinea Pigs by Traditional Chinese Herbs

Ding Yuxiong (丁钰熊), et al

Shanghai Second Medical College, Shanghai

In order to observe microcirculation, the normal guinea pigs that were narcotized by 2.5% mebubarbital on their ears formed the control group, whereas those injected with histamine phosphates and those sprayed with 0.3% histamine phosphates formed the experimental groups. Observation showed that the injected group had no evident change, but the sprayed group had peripheral microcirculation disturbances. The blood flow of the latter changed from normal beltlike lines to granular or dotted ones and the flowing speed of the blood stream slowed down obviously, which was markedly slower than that in the control group ($p < 0.001$). The color of the blood was dark red. Arterioles, venules and capillaries were evidently dilated. Exudation could be found obviously in some parts of microcirculation. The experimental results were on the whole similar to the nail-fold microcirculation in asthma patients reported in the literature. This suggests that asthma had a close relation to vital energy and blood in addition to the lung, spleen and kidney, which directly affect its incidence and development.

In another experiment, guinea pigs were divided into 3 groups—the control group, the traditional Chinese herb group (杏仁 *Prunus armeniaca*, 桃仁 *Prunus persica*, 地龙 *Lumbricus spencer*) and the western medicine group (Aminophylline), so as to observe the time needed to induce asthma after a spray of histamine phosphates. After oral administration, the control group averaged 72.07 sec, the aminophylline group averaged 116.86 sec and the traditional Chinese herb group 195.73 sec. The induction of asthma was markedly slower in the animals of the experimental groups as compared with those in the control group ($p < 0.001$), and it was even slower in the animals of the traditional Chinese herb group than those in the aminophylline group ($p < 0.02$).

In short, the traditional Chinese herbs aimed for vital energy and blood are effective to a certain extent in the prevention of experimental asthma.

(Original article on page 37)

Arrhythmia Induced by Aconitine Poisoning—A Report of 5 Cases

Li Fongzu (李凤素)

Department of Medicine, Shashi First People's Hospital, Hubei

5 male patients ranging 32-60 years of age with arrhythmia induced by aconitine poisoning because of overdosage through oral administration or accidental intoxication were studied. The incubation period was found to vary from 2-4 hours.

The main clinical manifestations were (1) Digestive system: nausea, vomiting, heartburn; (2) Nervous system: vexation convulsion, sensation of numbness, loss of consciousness. (3) Circulatory system: dyspnea, palpitation, cold sweat, hypotension shock and arrhythmia. Electrocardiograms demonstrated APC and VPC, ventricular bigeminy, ventricular parasystole; multifocal APC and VPC; supraventricular and ventricular tachycardia; AV junctional escape rhythms, varying degrees of AV block; ventricular fibrillation, ST segment elevation and T wave flat or inversion.