

中药方剂中乳香类药物不良反应分析及临床对策

王劲松¹, 林飞^{2*}

1. 北京中医药大学附属护国寺中医医院, 北京 100035

2. 新乡医学院第一附属医院, 新乡 453100

摘要 乳香可舒筋行气, 活血化瘀, 是中医治疗痹症、湿阻病等多种疾病的常用药材, 但乳香类药物存在诱发不良反应的风险。通过回顾性研究, 将 2022 年 1—6 月于北京中医药大学附属护国寺中医医院开具含有乳香成分的中药处方作为研究对象, 通过统计描述、相关性分析及多因素回归分析, 旨在明确影响乳香不良反应的独立性因素。采用的指标包括处方中的乳香剂量、给药方式, 患者的年龄、性别、过敏史以及记录不良反应类型等。结果共纳入 108 例处方, 其中 7 例处方引发了不良反应, 包括皮肤过敏 6 例、腹泻 1 例, 多因素回归分析显示患者既往过敏史是影响乳香不良反应的唯一独立危险因素; 说明现阶段中医临床实践使用的含有乳香的中药方剂所致的不良反应仅与既往过敏史有关, 患者过敏史是合理用药、控制不良反应中需重点把握的环节。

关键词 乳香类药物不良反应; 皮肤过敏; 过敏史

乳香为橄榄科植物卡氏乳香树及同属植物的树皮所渗出的树脂^[1]。中医认为, 乳香性温, 味苦、辛, 归心、脾、肝经, 具有舒筋行气、活血化瘀的功效^[2], 是中医用于治疗痹症、湿阻病、心脑血管疾病、经闭等多种疾病的常用药材^[3-4]。然而, 乳香存在一定的毒性, 在发挥临床疗效的同时, 可能会诱发

相应的不良反应。据报道, 乳香的不良反应主要为皮肤过敏、消化道不耐受^[5]。乳香所致不良反应是中医及中西医结合领域需要重点关注的问题。

乳香在中医领域的应用广泛, 不同方剂中的剂量、给药方式均不尽相同。乳香可以生乳香、醋乳香^[6-8]、炙乳香的方式入药^[9]。在治疗腰腿疼等痹症

收稿日期: 2022-07-25; 修回日期: 2022-10-14

作者简介: 王劲松, 主管中药师, 研究方向为中药临床药学及中药安全性, 电子信箱: wjs15210152252@163.com; 林飞 (通信作者), 副主任中医师, 研究方向为中西医结合心脑血管疾病防治, 电子信箱: linfeixixi@aliyun.com

引用格式: 王劲松, 林飞. 中药方剂中乳香类药物不良反应分析及临床对策[J]. 科技导报, 2022, 40(23): 91-96; doi:10.3981/j.issn.1000-7857.2022.23.012

时,乳香主要通过外用的方式给药^[10],而其治疗糖尿病、结肠炎,眩晕病等内科疾病时则主要为口服的方式给药^[7-8]。此外,患者的一般情况、过敏史等也可能对药物不良反应的发生情况产生一定的影响。目前,随着现代制药工业的发展,很多含有乳香成分的中成药进入了国内、国际市场,乳香不良反应及其防治策略得到了越来越多的关注。现阶段缺乏关于乳香不良反应的系统性研究,乳香的剂量、给药方式及患者特征是否是影响其不良反应的危险因素尚未可知。本研究旨在明确影响乳香不良反应的独立性因素,分析并总结其临床对策。

1 对象与方法

1.1 研究对象

本研究为回顾性研究,将 2022 年 1—6 月期间由北京中医药大学附属护国寺中医医院药剂科所配发的含有乳香的中药处方作为研究对象。排除标准:(1) 因同一诊断连续开药的处方;(2) 治疗期间同时使用其他中药或西药,包括口服及外用,但排除为了控制基础疾病而长期服用的中西药物;(3) 存在明确的乳香、松香、没药过敏史;(4) 合并精神障碍者的处方。

1.2 指标

统计含有乳香成分的中药处方的数量、疾病诊断、乳香剂量、给药方式(口服/外用)。从门诊系统调取患者的一般情况,包括年龄、性别、过敏史。统计患者服药后的不良反应情况,包括是否存在与药物相关的不良反应及不良反应的具体情况,以及不良反应的转归。乳香所致不良反应包括:皮肤过敏(四肢、面、胸、腹部、背部)、胃肠道反应、诱发既往过敏性疾病等情况。所有指标均采用双人录入的方式进行质量控制。

1.3 统计学分析

计量资料用均数±标准差表示,计数资料以率(%)或例数(*n*)表示,对资料进行统计描述。采用 Spearman 相关性分析对各个指标之间的相关性进行分析,采用多因素线性回归分析的方法,寻找影响乳香不良反应的独立性因素。定义双侧 *P*<0.05

为差异有统计学意义。统计学软件为 SPSS 20.0.0 (SPSSInc., 2009, Chicago, IL, USA)。

2 结果

2.1 一般情况

调取了 2022 年 1—6 月期间含有乳香成分的中药处方(均为醋炙乳香)共 108 例,其中治疗痹症的处方为 26 例、湿阻病 17 例、乳癖病 9 例、糖尿病 11 例、结肠炎 8 例、眩晕病 7 例、疔疮病 12 例、瘰癧病 5 例、萎病 5 例、其余(失眠、带状疱疹、水肿病、咳嗽) 8 例。到处方的用药情况进行了统计描述(表 1)。108 例处方中共计 7 例处方引发了明确的不良反应,其中皮肤过敏(皮疹表现为丘疹、荨麻疹、斑疹)6 例、胃肠道不良反应(腹泻)1 例,出现皮肤不良反应的患者在停药后给予口服氯雷他定片进行抗过敏治疗后,症状消失,少数患者在症状消失后遗留色素沉着,胃肠道不良反应患者在停药后未经特殊处理自行恢复。

表 1 含有乳香成分的中药处方的用药情况

一般指标	统计描述(<i>n</i> =108)
年龄/岁	51.9±14.2(分布:23~85)
性别(女/男)	83/25
既往过敏史(有/无)	19/89
用药时长/剂	12.0±4.1(分布:5~21)
乳香剂量/g	8.53±2.50(分布:6~15)
给药途径(内服/外用)	72/36
不良反应(有/无)	7/101

2.2 相关性分析

各指标间相关性分析显示:乳香不良反应的发生情况与患者既往过敏史存在中等强度的相关性,乳香不良反应与剂量、服用方式之间存在弱相关。此外,相关性分析还发现,剂量与用药方式之间也存在弱相关,而服用方式与患者既往过敏史之间也存在弱相关(表 2)。

2.3 乳香不良反应的多因素回归分析

利用多因素线性回归分析,对与乳香不良反应具有相关性的潜在影响因素进行了进一步检验,结果显示,患者既往过敏史是影响不良反应的唯一独立性因素(表 3)。

表2 乳香不良反应与患者一般情况及用药情况的相关性分析

指标	年龄	性别	用药时长	剂量	过敏史	用药方式	不良反应
年龄	1	0.185	0.233*	-0.046	-0.078	-0.047	-0.064
		P=0.056	P=0.015	P=0.635	P=0.422	P=0.631	P=0.510
性别	1	0.167	0.110	-0.138	-0.016	-0.147	-0.129
			P=0.085	P=0.256	P=0.154	P=0.873	P=0.129
用药时长	1	0.056	0.209*	0.097	0.033	0.033	0.738
				P=0.564	P=0.030	P=0.316	P=0.738
剂量	1	0.155	0.304**	0.205*	0.033	0.205*	0.033
				P=0.109	P=0.001	P=0.001	P=0.033
过敏史	1	0.344**	0.691**	0.000	0.000	0.000	0.000
				P=0.000	P=0.000	P=0.000	P=0.000
用药方式	1	0.306**	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001
				P=0.001	P=0.001	P=0.001	P=0.001
不良反应	1	1	1	1	1	1	1

注: *P<0.05; **P<0.01。

表3 乳香不良反应潜在影响因素的多因素回归分析

指标	乳香不良反应($R^2=0.493$)				
	常数	标准误	t 值	P 值	方差膨胀因子
年龄	8.58×10^{-5}	0.002	0.044	0.965	1.092
性别	-0.042	0.066	-0.643	0.522	1.096
用药时长	-0.010	0.007	-1.519	0.132	1.135
剂量	0.014	0.012	1.169	0.245	1.184
过敏史	0.660	0.077	8.604	<0.001**	1.218
用药方式	0.014	0.062	0.234	0.815	1.216

注: $R^2=0.493$, **P<0.01。

3 讨论

中医使用乳香入药的历史悠久。最早关于乳香入药的记录为秦汉时期的《名医别录》^[2],最早将乳香纳入的中药方剂为“乳香止痛散”,出自明代的《证治准绳》。此外,《医学衷中参西录》《本草纲目》《海药本草》《日华子本草》《本草述》《药性论》《开宝本草》等中国医学典籍中均收录了乳香相关的配伍方剂。乳香的不良反应在中医典籍中也有相关的记载,被描述为药物在煎制过程中汤液出现的浑浊状态,对于消化道脆弱的患者,服用后可出现呕吐等症^[5]。

乳香实质上为乳香树的油胶树脂,含有 65% 的树脂、31% 的树胶及 6% 的挥发油成分^[11]。现代

药理研究发现,乳香中的主要成分包含五环三萜、四环三萜、大环二萜、阿拉伯糖以及挥发油等成分^[12-13]。其中,以乳香酸成分为代表的五环三萜类化合物是其最主要的活性组分,具有显著的抗炎^[14-15]、消肿以及抗感染作用^[16],包括 1—羧基— β —乳香酸、3—乙酰—11—羧基— β —乳香酸、 α —乳香酸、 β —乳香酸、3—乙酰— α —乳香酸和 3—乙酰— β —乳香酸等 6 种含量最高的乳香酸成分^[17]。乳香中的挥发油成分与其不良反应的关系最为密切,可对人体产生毒性作用^[18]。

据文献报道,乳香的不良反应主要为皮肤过敏及消化道症状^[5]。本研究发现,乳香外用仅可导致皮肤不良反应,而口服后的不良反应却包括了皮肤及胃肠道不良反应,且口服后的不良反应以皮肤不

良反应为主,仅1例患者出现了胃肠道不良反应。本研究中,乳香引发的皮肤不良反应包括皮疹、瘙痒和荨麻疹,多因素回归分析证实,患者既往是否存在过敏史是发生不良反应的独立性影响因素。分析认为,上述皮肤不良反应与超敏反应的关系密切,对于既往存在过敏史的患者而言,其对乳香成分也过敏的几率较高。李卫敏等曾报道了1例外用乳香制剂后发生皮疹的病例,表现为全身瘙痒、周身发热以及全身皮疹,且后续的斑贴试验证实,此例患者的皮肤不良反应为接触性皮炎,属于超敏反应的一种类型^[19]。本研究中,有1患者发生了腹泻的胃肠道不良反应,考虑为连续服用汤药导致的非水溶性树胶成分在肠道内积累,刺激肠道引发腹泻^[20]。侯梅荣等^[21]研究发现,口服乳香方剂可导致患者出现胃脘不适、消化不良的症状。本研究结果提示,对于既往存在过敏史的患者而言,无论其口服或外用乳香类药物,均存在发生过敏反应的风险,以皮肤不良反应为主。

乳香中的挥发油成分与其不良反应的关系最为密切,且挥发油成分的药理作用并不显著^[5],因此,剔除或减少挥发油成分是降低其不良反应的有效途径。炮制是中医临床用药的特色,中药炮制方式是降低生药毒性、控制其不良反应的有效手段^[22]。中医临床实践中,多以炮制后的乳香入药,方法包括醋炙法^[6-8]、水炙法等^[9],上述炮制方式可通过去除乳香中的挥发油成分,以达到降低其不良反应和毒性的目的。研究发现,乳香经醋炙后可降低其刺激性,且活血行气化瘀及消肿止痛功效有所增强^[1]。乳香经过醋炙后,虽然挥发油等致敏物质可以显著降低,但依然不能完全清除,因此依然可以导致皮肤过敏的发生。本研究所使用的乳香全部为醋乳香,结果显示其不良反应绝大多数为皮肤过敏,后者属于超敏变态反应中的一种(接触性皮炎),因超敏反应极其敏感,其发生与否与过敏原浓度、含量无关,往往环境中存在的微量过敏原即可诱发机体发生超敏反应。

本研究还发现,虽然乳香剂量与不良反应之间存在相关性,但剂量却并不是影响乳香不良反应的独立性危险因素,说明不良反应是否发生与乳香的

使用剂量无关。在中医临床长达千年的实践与发展中,总结出了一套控制药物不良反应的经验用药方法,即通过将具有相同/相似药效的不同药物进行配伍,达到降低某种药物使用剂量的目的。中医方剂往往将乳香与没药联合应用。与乳香类似,没药也是油胶树脂类中药材,与乳香树为同科不同种植物,乳香与没药的化学成分的种类几乎没有区别,但是具体含量有一定差异^[5]。乳香、没药联合应用的中药配伍在中医典籍中很常见,例如《药性论》中将二者联合应用治疗跌打损伤,《海药本草》中将二者联合应用治疗产后气淤血淤,《日开宝本草》中将二者联合应用治疗外伤疼痛,《本草述》将二者联合应用主治伤筋病。乳香、没药联合应用时,前者的有效成分(11-羧基- β -乙酰乳香酸)与后者的有效成分(Z-没药甾酮)可发挥协同作用,提高疗效^[23]。陈婷等^[24]的研究发现,乳香、没药联合应用可进一步降低小鼠腹腔巨噬细胞所产生的NO水平,从而达到增强抗炎的作用。虽然这种联合用药的方式可在降低乳香用量的同时保证临床疗效,但仍然不能完全避免其所诱发的超敏反应。现代中医临床实践中所使用乳香的剂量被控制在安全范围内,并不会导致患者中毒,但对于既往存在过敏史的患者而言,即使微量的乳香也可诱发其变态反应,故剂量并不是影响乳香不良反应的危险因素。

4 结论

本研究发现,现阶段中医临床实践中所使用的乳香方剂所引发的不良反应以皮肤过敏为主,乳香不良反应仅与患者既往的过敏史有关,而与剂量、用药方式无关。中医药在发展历程中不断地从实践中总结经验,改善、优化用药方案(如炮制、乳香没药联用控制单一药物剂量等),使之适应时代发展的需要。本研究结果说明,通过既往的改进,现阶段中医临床实践中所使用的乳香方剂的安全性好、无毒性,其不良反应几乎均为皮肤过敏反应,且仅与患者既往的过敏史有关,而减量或改变服用方式均不能影响乳香的不良反应。对于有过敏史的患者而言,其更倾向于在服用或外用乳香后发生

不良反应。因此,为了控制乳香不良反应、达到合理用药的目的,患者既往过敏史应成为临床实践中关注的重点环节。

本研究结果可指导临床实践,提示医师必须在开具含有乳香处方之前仔细询问患者的既往过敏史,对于既往存在过敏史的患者应交代乳香不良反应的发生风险,严格按照知情同意原则指导用药。对于既往过敏情况严重,如存在过敏性休克的患者,应禁止使用含有乳香、没药成分的藥物。现阶段,中医药领域正迎来前所未有的历史机遇,在“十四五”规划和2035年远景目标纲要(简称“十四五”规划)中明确提出了“推动中医药传承创新”的规划目标,这是推动中医药传承创新与走向世界,迎来中医药全方位、高质量发展的有利格局。《中华人民共和国药典(2020年版)》中应用乳香、没药的中成药数量高达87种。“十四五”规划中指出,“推动中医药走向世界”,推进中医药和现代科学相结合,控制中药不良反应、合理用药,是保证中医药国际化发展的先决条件。本研究可为乳香类中药的应用与发展提供一定的依据。

参考文献(References)

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(一部)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2015.
- [2] 宁张弛, 宋志前, 王淳, 等. 炮制温度和时间对醋乳香外观颜色及6种乳香酸含量的影响[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2017, 19(3): 508-515.
- [3] 朱小芳, 管咏梅, 刘莉, 等. 乳香、没药药对的研究进展[J]. 江西中医药, 2016, 47(12): 72-75.
- [4] 李晖, 廖康汉, 张小芹. 活血化癥类中药在心脑血管疾病治疗中的药理作用及其临床应用分析[J]. 北方药学, 2016, 13(9): 31.
- [5] 杨建土. 乳香没药的临床不良反应及其毒性分析[J]. 中国医药指南, 2015, 13(1): 49-50.
- [6] 龚千锋. 中药炮制学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2016: 218.
- [7] 梁东蕊, 宋志前, 宁张弛, 等. 乳香与醋乳香对溃疡性结肠炎大鼠抗炎作用的对比研究[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2020, 22(1): 101-107.
- [8] 宋志前, 刘振丽, 彭诗涛, 等. 乳香与醋乳香对2型糖尿病大鼠改善作用的对比研究[J]. 中国中医基础医学杂志, 2022, 28(1): 98-102.
- [9] 孙向红. 水炙乳香简介[J]. 河南中医, 1985(1): 40.
- [10] 毛世洲, 黎凤珍. 中医熨治法治疗腰腿疼痛(寒湿痹阻)随机平行对照研究[J]. 实用中医内科杂志, 2019, 33(2): 13-15.
- [11] 马青芳. 关于乳香、没药的临床不良反应及其毒性分析[J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2018, 6(4): 23.
- [12] Mertens M, Buettner A, Kirchhoff E. The volatile constituents of frankincense—a review[J]. Flavour & Fragrance Journal, 2009, 24(6): 279-300.
- [13] Du Z, Liu Z, Ning Z, et al. Prospects of boswellic acids as potential pharmaceuticals[J]. Planta Medica: Natural Products and Medicinal Plant Research, 2015, 81(4): 259-271.
- [14] Kokkiri pati P K, Bhakshu L M, Marri S, et al. Gum resin of *Boswellia serrata* inhibited human monocytic (THP-1) cell activation and platelet aggregation[J]. Journal of Ethnopharmacology, 2011, 137(1): 893-901.
- [15] Saraswati S, Pandey M, Mathur R, et al. Boswellic acid inhibits inflammatory angiogenesis in a murine sponge model[J]. Microvascular Research, 2011, 82(3): 263-268.
- [16] Cao B, Wei X C, Xu X R, et al. Seeing the unseen of the combination of two natural resins, frankincense and myrrh: Changes in chemical constituents and pharmacological activities[J]. Molecules, 2019, 24(17): 3076.
- [17] Frank A, Unger M. Analysis of frankincense from various *Boswellia* species with inhibitory activity on human drug metabolising cytochrome P450 enzymes using liquid chromatography mass spectrometry after automated on-line extraction[J]. Journal of Chromatography A, 2006, 1112(1/2): 255-262.
- [18] Börner F, Werner M, Ertelt J, et al. Analysis of Boswellic acid contents and related pharmacological activities of frankincense-based remedies that modulate inflammation[J]. Pharmaceuticals (Basel), 2021, 14(7): 660.
- [19] 李卫敏, 毛克臣, 郑立红. 乳香、没药引起过敏反应的报道[J]. 中药与方剂, 2012, 5(23): 90-91.
- [20] 王琳珊, 靳会欣, 董占军. 系统药理学研究方法在中药不良反应研究中的应用进展[J]. 中国药房, 2017, 28(35): 5033-5036.
- [21] 侯梅荣. 乳香没药致消化道不良反应2例[J]. 中草药, 2012, 5(2): 165-167.
- [22] 贾天柱. 论中药炮制的“四新八化”[J]. 药学研究, 2019, 38(7): 399-402.
- [23] Morikawa T, Matsuda H, Yoshikawa M. A review of anti-inflammatory terpenoids from the incense gum resins

Frankincense and Myrrh[J]. Journal of Oleo Science, 2017, 66(8): 805–814.

[24] 陈婷, 宿树兰, 段金廛, 等. 乳香-没药配伍前后化学成

分溶出变化及其对LPS-诱导的巨噬细胞产生NO的影响[J]. 中国中药杂志, 2013, 38(2): 179–185.

Analysis and clinical strategy on the adverse reactions of frankincense drugs in traditional Chinese medicine

WANG Jinsong¹, LIN Fei^{2*}

1. Huguosi Traditional Chinese Medicine Hospital Affiliated to Beijing University of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100035, China
2. The First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical College, Xinxiang 453100, China

Abstract Frankincense can relax sinew, promote flow of qi and blood circulation, and remove blood stasis. It is a commonly used medicinal material in traditional Chinese medicine for the treatment of arthralgia, dampness blocking disease and others. Frankincense drugs have the risk of inducing adverse reactions. This study used the traditional Chinese medicine prescriptions containing frankincense drugs in Huguosi traditional Chinese Medicine Hospital Affiliated to Beijing University of traditional Chinese Medicine from Jan to Mar 2022 as the research object. This retrospective study aimed to clarify the independent factors that affect the adverse reactions of frankincense through statistical description, correlation analysis and multivariate regression analysis. Indicators included dosage of frankincense in the prescription, mode of administration, as well as patient's age, gender, allergy history, adverse reactions, etc. Altogether 108 prescriptions were received, of which 7 prescriptions caused adverse reactions, including 6 skin allergies and 1 diarrhea. Multivariate regression analysis showed that the patient's allergy history was the only independent risk factor affecting the adverse reactions of frankincense drugs. It is shown that the adverse reactions of frankincense formula used in the clinical practice of traditional Chinese medicine at this stage are only related to the patient's allergy history, and which should be the focus of rational drug use and adverse reaction control.

Keywords adverse reactions of frankincense drugs; skin allergy; allergic history ●



(责任编辑 傅雪)