

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2015.01.011

临床应用黄连饮片对患者转氨酶的影响

——85 例回顾性分析

朱葛馨, 王丽霞, 赵林华, 仝小林*

(中国中医科学院广安门医院, 北京市西城区广安门内大街北线阁 5 号, 100053)

摘要 目的 分析临床应用黄连饮片对血清转氨酶的影响。方法 对 85 例门诊应用黄连饮片的患者病案进行回顾性分析, 提取患者年龄、性别、病史、中药处方用药情况、合并用药情况、疗程及患者应用黄连片后丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、门冬氨酸氨基转移酶 (AST) 水平的变化。结果 85 例患者中, 男 65 例, 女 20 例; 糖尿病患者 81 例 (95.29%), 多囊卵巢综合征、肥胖症、精神分裂症及慢性肾功能衰竭各 1 例 (4.71%); 黄连日用量为 1.2~30 g, 平均 (19.78±7.95) g; 全疗程黄连平均日用量符合《中华人民共和国药典》规定的 2~5 g 者 3 例; 黄连饮片累计用量 165~6850 g, 平均 (2008.25±1766.75) g。观察期内 ALT、AST 均无明显变化者 63 例 (74.12%); ALT、AST 均升高者 3 例 (3.53%), 分别有肝病史、酗酒史、超量应用有毒中药史; ALT、AST 均降低者 4 例 (4.71%), 中药处方中多配伍了茵陈、五味子或应用了西药降酶保肝药。结论 临床应用黄连饮片导致 ALT、AST 均升高的可能性较低, 既往病史、过敏史、联合用药等因素可能影响患者服用黄连饮片期间 ALT、AST 水平的变化。

关键词 黄连; 中药不良反应; 门冬氨酸氨基转移酶; 丙氨酸氨基转移酶

继新加坡卫生部发布《1978 年毒药法令》^[1] 宣布“黄连及其所含小檗碱为毒物, 禁止买卖、临床使用”之后, 黄连饮片的安全性逐渐受到业内关注。近年来黄连相关的不良反应主要集中在胃肠道反应及肝功能损害^[2-3], 而大量研究证实人体对黄连及小檗碱的常规治疗剂量有较好的耐受性^[4-5], 故不少学者认为服用黄连及小檗碱后引起的恶心、呕吐、腹泻、肝功能损害等不良反应可能与其使用剂量过大有关^[4-5]。

2010 年版《中华人民共和国药典》(简称《药典》)载“黄连, 苦, 寒; 归心、脾、胃、肝、胆、大肠经; 清热燥湿、泻火解毒”, 并规定黄连用量范围为 2~5 g^[6]。黄连临床应用较广、临床用量变化较大, 尤其在治疗以糖尿病为主的各种内科杂病时, 黄连用法用量灵活多变, 常用剂量为 1.5~30 g, 对于糖尿病酮症酸中毒患者则可用至 60~120 g^[10]。本文就应用黄连饮片的病案 85 例进行回顾, 分析黄连饮片对患者血清转氨酶的影响,

为临床安全使用黄连饮片提供参考。

1 资料与方法

1.1 纳入标准

患者连续就诊≥2 次且就诊期间应用黄连饮片; 患者于应用黄连饮片前后观察了血清丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、门冬氨酸氨基转移酶 (AST) 水平; 患者依从性较好, 遵医嘱煎煮、服药。

1.2 排除标准

合并其他可能导致服药后引发不良事件的疾病, 如溃疡性结肠炎、慢性胃炎等; 患有严重的内科疾病或其他严重疾病者。

1.3 病例筛选

本研究筛查了 2012 年 1 月至 2013 年 12 月中国中医科学院广安门医院病例 13 122 诊次, 筛选出处方中使用黄连的病例 4951 诊次, 其中病历资料保存较完好者 533 诊次。提取 533 诊次病历资料中与研究相关的有效信息 (如每个诊次的转氨酶数据、黄连用量、疗程等), 全部录入数据库 1; 合并姓名相同的病案资料, 合并每位患者就诊期间 (整个疗程) 的情况, 整理后整合为数据库 2。最终相对完整、有效的患者数据共 85 例。

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

* 通讯作者: xiaolintong66@sina.com, (010) 88001260

1.4 信息采集及分析方法

采用回顾性分析方法,对患者年龄、性别、病史、合并用药情况、中药处方用药情况、疗程、ALT 及 AST 水平进行统计分析。参考实验诊断规则^[1],患者每诊次复查 ALT、AST 水平未超出正常值参考范围高限,且变化数值 ≤ 10 U/L 者,认为该转氨酶数值较前无明显变化;ALT、AST 水平高于正常参考范围高限,且变化数值 ≥ 5 U/L,认为转氨酶较前变化。

1.5 统计学方法

应用 SPSS 19.0 统计软件进行分析,计量资料采用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)描述,计数资料采用频数(构成比)进行描述。

2 结果

2.1 患者一般情况及黄连应用情况

85 例患者中,男 65 例,女 20 例;年龄 18~79 岁,平均(49.4 $\pm$ 12.0)岁。糖尿病患者 81 例(95.29%),多囊卵巢综合征、肥胖症、精神分裂症及慢性肾功能衰竭各 1 例(4.71%);疗程 11 天~21.4 个月,平均疗程(4.55 $\pm$ 4.35)个月。黄连日用量 1.2~30.0 g,平均(19.78 $\pm$ 7.95)g,全疗程黄连平均日用量符合《药典》规定者 3 例;黄连饮片累计用量 165~6850 g,平均(2008.25 $\pm$ 1766.75)g;应用剂型为汤剂者 81 诊次(77.14%),水丸 15 诊次(14.29%),颗粒剂 4 诊次(3.81%),煮散 4 诊次(3.81%),粉剂 1 诊次(0.95%)。

2.2 患者转氨酶变化情况

85 例患者中,ALT 无明显变化者 67 例(78.82%),升高者 8 例(9.41%),降低者 8 例

(9.41%),数据缺失或变化趋势不一致者 2 例(2.36%);AST 无明显变化者 69 例(81.18%),升高者 4 例(4.70%),降低者 6 例(7.06%),数据缺失或变化趋势不一致者 6 例(7.06%);ALT、AST 均无明显变化者 63 例(74.12%),ALT、AST 均升高者 3 例(3.53%),ALT、AST 均降低者 4 例(4.70%),数据缺失或变化趋势不一致者 15 例(17.65%)。使用黄连饮片 ALT、AST 均升高患者临床资料见表 1,均降低患者临床资料见表 2。

3 讨论

黄连中主要成分为小檗碱,别名为黄连素,其次有黄连碱、甲基黄连碱、掌叶防己碱、药根碱、表黄连碱等^[2],其中以黄连素应用最为广泛。有个案报道大量服用黄连素片可造成椎体外系反应(一次服用 1.4 g)^[3],严重心律失常(一次服用 0.5 g)^[4];另有学者报道了 1 例有磺胺过敏史的患者,因口服黄连素片每次 0.4 g、每日 3 次,3 天后致皮肤过敏及肝功能损害,停服黄连素片并行抗过敏治疗和保肝治疗后症状消失,肝功能恢复正常^[5]。对黄连素作用与不同细胞模型的量-效-毒关系研究显示,不同的模型细胞,黄连素发挥细胞毒性作用的浓度也不同,其中肝细胞系 HepG2 出现毒性的黄连素浓度较低($\geq 3 \mu\text{mol/L}$),说明黄连素降糖的同时也具有肝毒性^[6]。

但也有研究证明,四氢小檗碱小鼠灌胃、皮下及静脉注射的半数致死量(LD₅₀)分别为 940、790、100 mg/kg,且长期用药未见蓄积作用及病理变化^[7]。另有动物实验证明,治疗剂量的黄连对大鼠离体血红细胞渗透脆性无明显影响^[8],黄连

表 1 3 例使用黄连饮片 ALT、AST 均升高患者临床资料

编号	性别	年龄(岁)	诊断	病程(年)	合并用药	黄连日用量(g)	剂型	疗程(月)	黄连累计用量(g)	处方主要药物	ALT(U/L)	AST(U/L)	备注
26	男	43	糖尿病	13	诺和锐、格列美脲	30	汤剂	1	840	葛根 45 g, 黄芩 45 g, 黄连 30 g, 蚕沙 30 g, 苍术 15 g, 大黄 6 g, 水蛭粉 3 g, 生姜 5 片, 党参 15 g	33→62	21→31	急性甲型肝炎病史
27	男	55	糖尿病	2	二甲双胍、阿卡波糖	30	汤剂	2	1680	葛根 45 g, 黄芩 30 g, 黄连 30 g, 知母 30 g, 生姜 5 片, 苍术 30 g, 蚕沙 15 g, 大黄 6 g, 清半夏 60 g	33.7→104	25.9→44	服药期间酗酒 1 次
40	男	26	糖尿病	10	二甲双胍、诺和灵、恩替卡韦	15~30(平均 20)	汤剂	3	1680	知母 45 g~60 g, 生石膏 30 g, 天花粉 45 g, 黄连 15 g~30 g, 西洋参 3 g, 牡蛎 30 g, 生姜 5 片, 红曲 15 g, 五味子 9 g	68→111	30.1→43.4	母体传染乙型肝炎,大三阳;中重度脂肪肝

注: ALT, 丙氨酸氨基转移酶; AST, 门冬氨酸氨基转移酶

表 2 4 例使用黄连饮片 ALT、AST 均降低患者临床资料

编号	性别	年龄 (岁)	诊断	病程	合并用药	黄连日 用量 (g)	剂型	疗程 (月)	黄连累计 用量 (g)	处方主要药物	ALT (U/L)	AST (U/L)
04	男	43	糖尿病	2 年	否认	15	汤剂, 颗粒	7	2940	葛根 45 g, 黄芩 30 g, 黄连 15 g, 生姜 5 片, 茵陈 15 ~ 30 g, 五味子 15 g, 三七粉 6 g, 知母 30 g, 西洋参 9 g	73.9 → 24.5	50.5 → 17.6
07	男	40	糖尿病	2 年	易善复、甲钴胺片、银杏叶滴丸、雅施达	30	汤剂	2	1680	葛根 45 g, 黄芩 30 g, 黄连 30 g, 知母 30 ~ 45 g, 生姜 5 片, 红曲 9 g, 地龙 30 g, 钩藤 30 g, 酒大黄 6 g, 水蛭粉 3 g	64.5 → 38	93 → 35.3
29	女	59	糖尿病	10 年	金水宝、二甲双胍、优甲乐	15 ~ 27 (平均 23.7)	汤剂	2.75	1827	桂枝 30 g, 白术 120 g, 泽泻 60 g, 猪苓 60 g, 茯苓 60 g, 红曲 20 g, 蚕沙 30 g, 黄芪 30 g, 鸡血藤 30 g, 知母 30 g, 黄连 15 g, 生姜 5 片, 夏枯草 30 g	38 → 13.9	51.2 → 18.1
37	男	43	糖尿病	1 个月	否认	15 ~ 30 (平均 26.3)	汤剂	4	2940	葛根 45 g, 黄芩 30 g, 黄连 30 g, 知母 30 g, 生姜 5 片, 茵陈 15 g, 五味子 15 g, 大黄 6 g, 红曲 9 g, 蚕沙 15 g	64 → 22	41 → 20

注: ALT, 丙氨酸氨基转移酶; AST, 门冬氨酸氨基转移酶

和小檗碱对试验性 G6PD 缺陷大鼠红细胞渗透脆性也无明显影响, 并不引起溶血^[7]; 妊娠小鼠服用黄连和小檗碱, 胎仔血清 ALT、总胆红素、血红蛋白和对照组相比无显著差异^[17]。

ALT、AST 被认为是肝细胞损伤的标志酶, 是目前最敏感、最常用的肝病诊断酶。ALT、AST 的参考值范围均为 10 ~ 40 U/L, 而全身很多组织都含有转氨酶, 这些组织损伤都可以使血清转氨酶升高, 从而导致其诊断肝病的特异性减低, 故单项 ALT 升高时, 应密切结合临床症状、体征分析。换言之, 当 ALT、AST 同时升高时, 其诊断肝细胞损伤的特异性较高, 因此本研究同时观察了 ALT、AST 的变化。

本研究 85 例病案中, 63 例患者 (74.12%) 服用含超《药典》规定剂量黄连的处方后, ALT、AST 均无明显变化。转氨酶升高的 3 例患者 (3.53%) 中, 27 号病案处方中清半夏由 30g 增量至 60g 服用 1 个月后 (并于服药期间酗酒 1 次), 出现转氨酶升高。研究表明, 久用半夏制剂少数病例会出现肝功能异常^[18], 故考虑该患者转氨酶升高也可能与超量使用清半夏及服药期间酗酒相关, 并不能肯定是黄连造成。26 号病案考虑该患者转氨酶升高可能与既往急性甲型肝炎病史后, 肝功能较易受用药影响相关, 亦不除外超量用药 (如黄连等药物) 因素。40 号病案患者除糖尿病外, 同时患乙型肝炎、中重度脂肪肝, 服用中药汤剂同时口服恩替卡韦, 考虑该患者转氨酶升高与其肝脏基础病、肝功能较易受用药影响相关, 但不除外超量用药 (如黄连等药物) 因素。

国外研究者采用四氯化碳 (CCl₄) 复制急性

肝损伤大鼠模型, 并发现黄连解毒汤灌胃给药后, 大鼠血清 ALT、AST 及血清、肝内甘油三酯随给药剂量的增大而降低, 提示黄连解毒汤可抑制模型大鼠肝内甘油三酯积聚, 阻止肝损伤的发展^[19]。本研究转氨酶降低的 4 例患者 (4.71%) 中, 07 号患者除中药汤剂外, 同时口服多烯磷脂酰胆碱胶囊 (易善复), 故该患者转氨酶降低可能与西药降酶保肝药相关, 不除外中药处方 (葛根芩连汤加减) 的整体调节作用。04 号、37 号病案患者转氨酶降低, 可能与中药茵陈、五味子相关, 不除外中药处方 (葛根芩连汤加减) 的整体调节作用。29 号病案以五苓散加味为主方, 服药 2.75 个月后转氨酶降低。日本学者织田真智子以五苓散粉末混悬液对 CCl₄ 致肝损害大鼠短期给药实验, 结果五苓散 1.0 g/kg 组吸入 CCl₄ 24 h 后 ALT、AST 明显抑制 ($P < 0.01$)^[20], 认为五苓散具有抗肝细胞损伤作用。故考虑该患者转氨酶降低可能与五苓散相关, 不除外处方中其他药物的作用。

因此, 上述 3 例转氨酶升高患者或有肝脏基础病、或有酗酒史、或超量应用有毒中药 (如清半夏), 但不除外处方中其他药物 (如黄连) 的作用。若假设本研究 85 例病案中, 3 例转氨酶升高病案确与超量应用黄连饮片相关, 则黄连饮片所致 ALT、AST 均升高的可能性为 3.53%, 但由于未进行确证实验, 目前尚无确实证据证实前述假设。4 例转氨酶降低病案表明, 中药处方中配伍茵陈、五味子等降酶保肝药、中药汤剂配合西药降酶保肝药及某些中药方 (如五苓散) 的合理应用均可降低转氨酶水平。

通过本研究我们认为, 在黄连饮片应用中关注

既往病史、过敏史、充分关注不良事件、注意处方配伍、当长期大量用药时加强用药监护和安全性监测,可以保证含黄连饮片临床应用安全有效。

参考文献

- [1] Wong HB. Singapore Kerniccerus [J]. Singapore Med J, 1980, 21(3): 556-567.
- [2] 赵锡艳, 仝小林, 赵林华, 等. 黄连单方及其主要成分不良反应现代研究进展 [J]. 中国中药杂志, 2013, 38(2): 292-295.
- [3] 赵锡艳, 仝小林, 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.
- [4] 雷志英. 黄连及黄连素的药用安全性 [J]. 中国药业, 2010, 19(9): 84-86.
- [5] 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.
- [6] 李建荣, 高晓山, 林娜, 等. 黄连及黄连、黄芩配伍对大鼠离体血红细胞渗透脆性的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 1999, 5(2): 31-33.
- [7] 林娜, 高晓山, 李建荣, 等. 黄连和小檗碱对实验性 G6PD 缺陷大鼠红细胞渗透脆性的影响 [J]. 中国中药杂志, 1998, 23(9): 562-565.
- [8] 高晓山, 陈馥馨, 杨守业, 等. 黄连致溶血性黄疸毒性及其防治研究综合报告 [J]. 中国中药杂志, 2002, 27(1): 70-72.
- [9] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2010: 286.

- [10] 仝小林, 刘文科, 徐国良, 等. 黄连治疗糖尿病的临床剂量及用药经验 [J]. 中医杂志, 2011, 52(18): 1604-1605.
- [11] 王建中. 实验诊断学 [M]. 2 版. 北京: 北京大学医学出版社, 2010: 148-150.
- [12] 南京中医药大学. 中药大辞典 [M]. 2 版. 上海: 上海科学技术出版社, 2006: 2817.
- [13] 于红, 王英, 林小玲. 过量口服黄连素致锥体外系反应 1 例 [J]. 山东医学杂志, 2004, 44(13): 9.
- [14] 李海立, 张丽群, 刘玉华. 黄连素致心律失常 1 例 [J]. 航空军医杂志, 2003, 31(1): 36.
- [15] 冯瑞娟. 黄连素致皮肤过敏反应及肝功能损害 1 例 [J]. 总装备部医学学报, 2004, 6(1): 57.
- [16] 袁名泽, 刘桂芳, 张家成, 等. 黄连素降糖量效关系实验研究概述 [J]. 环球中医药, 2012, 5(6): 469-472.
- [17] 杨守业, 冯卫红, 王岚, 等. 黄连和小檗碱诱发新生儿黄疸的实验研究 2: 黄连和小檗碱对小鼠胚胎的毒性研究 [J]. 中国学术期刊文摘(科技快报), 1996, 2(12): 12.
- [18] 高学敏. 中药学 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2002: 407.
- [19] Ohta Y, Sasaki E, Nishida K, et al. Inhibitory effect of Oren-gedoku-to (Huanglian-Jie-Du-Tang) extract on hepatic triglyceride accumulation with the progression of carbon tetrachloride-induced acute liver injury in rats [J]. J Ethnopharmacol, 1998, 61(1): 75-80.
- [20] 贺玉琢. 五苓散对 CCl₄ 致肝损害的作用 [J]. 国外医学中医中药分册, 2000, 22(1): 36.

A Retrospective Analysis on Changes of Aminotransferase in 85 Patients Taking Huanglian (*Coptis Chinensis* Franch.)

ZHU Gexin, WANG Lixia, ZHAO Linhua, TONG Xiaolin

(Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing, 100053)

ABSTRACT Objective To analyze clinical effect of Huanglian (*Coptis Chinensis* Franch.) on aminotransferase changes. **Methods** A retrospective analysis was carried out on 85 patients taking Huanglian in clinic. Patient's age, gender, disease history, traditional Chinese medicine (TCM) prescription, combined prescription, course of disease and changes of alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST) levels were extracted from case files. **Results** There were 65 males and 20 females in all 85 patients, in which 81 patients were with diabetes (95. 29%), while one with polycystic ovary syndrome, one with obesity, one with schizophrenia and one with chronic renal failure (4. 71%). Dosage of Huanglian per day was among 1. 2 g to 30 g with an average of (19. 78 ± 7. 95) g. Only 3 cases' average dose was in accordance with the 2 - 5 g provided by Pharmacopeia of the People's Republic of China during full course. Total amount of Huanglian usage was 165 g to 6850 g with an average of (2008. 25 ± 1766. 75) g. There were 63 cases showing no change in ALT and AST; 3 cases (3. 53%) showed an increase of ALT and AST with histories of liver diseases, alcohol abuse and excessive use of toxic Chinese medicine; 4 cases (4. 71%) showed a decline of ALT and AST with additional compatibility of Yinchen (*Artemisiacapillaris* Thunb) , Wuweizi (*Schisandra chinensis*) or aminotransferase-reducing and liver-protecting drugs. **Conclusion** Huanglian would unlikely to cause the rising of ALT and AST. Past medical history, allergic history, compatibility of drugs and other factors may have an impact on the levels of ALT and AST during treatments with Huanglian. **Keywords** Huanglian (*Coptis Chinensis* Franch.); adverse effect; alanine aminotransferase; aspartate aminotransferase

(收稿日期: 2014 - 05 - 04; 修回日期: 2014 - 07 - 30)

编辑: 焦 爽