

基于数据挖掘探讨含雄黄成方制剂相关不良反应的特点与用药规律^Δ

张 田*, 徐文峰, 郭思瑞, 李 婷, 王 月, 金鹏飞[#](北京医院药学部, 国家老年医学中心, 中国医学科学院老年医学研究院, 北京市药物临床风险与个体化应用评价重点实验室(北京医院), 北京 100730)

中图分类号 R932

文献标志码 A

文章编号 1672-2124(2025)07-0791-05

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2025.07.004



摘要 目的:通过数据挖掘,分析含雄黄成方制剂的用药规律及其药品不良反应/事件(ADR/ADE)特征,为临床药物警戒和合理用药提供参考。方法:梳理2020年版《中华人民共和国药典(一部)》(以下简称“《中国药典》”)中含雄黄成方制剂的品种、剂型、成分和用量等信息,结合中英文文献数据库中的ADR/ADE个案报道,探讨含雄黄成方制剂相关不良反应的特点。运用关联规则分析法,评估不同药物组合与不良反应的相关性。结果:《中国药典》共收录含雄黄成方制剂38种,共涉及中药163味,其中24味毒性中药。42.11%(16种)的制剂中,雄黄日摄入量超过《中国药典》推荐的0.1g上限。共检索出112例ADR/ADE案例,涉及12种中成药,因果关系明确。患者年龄为11d至82岁,68.75%(77例)的患者在用药5d内出现不良反应,38.39%(43例)的患者用药剂量超出药品说明书推荐范围。不良反应主要表现为皮肤及其附件、神经系统和消化系统的症状,绝大多数患者预后良好。在有不良反应报道的制剂中,除雄黄外,朱砂-麝香和牛黄-冰片配伍组合支持度较高;在未有不良反应报道的制剂中,冰片-朱砂/人工牛黄/黄芩/甘草/大黄、朱砂-黄芩等组合支持度较高,可能与降低雄黄的潜在毒性相关。进一步分析发现,不同配伍组合在不良反应累及系统/器官方面略有差异。结论:本研究强调了含雄黄成方制剂在临床中超说明书剂量使用的主要隐患,特别提醒关注儿童和老年患者的安全。同时,应加强公众用药安全教育,避免滥用。

关键词 雄黄;成方制剂;不良反应;用药规律;数据挖掘

Adverse Drug Reaction Characteristics and Medication Patterns of Traditional Chinese Medicine Formulations with Realgar Based on Data Mining^Δ

ZHANG Tian, XU Wenfeng, GUO Sirui, LI Ting, WANG Yue, JIN Pengfei (Dept. of Pharmacy, Beijing Hospital, National Center of Gerontology, Institute of Geriatric Medicine, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing Key Laboratory of Assessment of Clinical Drugs Risk and Individual Application (Beijing Hospital), Beijing 100730, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To analyze medication patterns and adverse drug reactions/events (ADR/ADE) characteristics associated with traditional Chinese medicine (TCM) formulations with realgar through data mining, and to provide reference for clinical pharmacovigilance and safe medication. **METHODS:** TCM formulations with realgar were identified from the 2020 edition of *Pharmacopoeia of the People's Republic of China: Part I* (hereinafter referred to as “*Chinese Pharmacopoeia*”), including varieties, dosage forms, components, and dosages. Characteristics of adverse reactions were discussed based on the case reports of ADR/ADE in Chinese and English literature databases. Association rule analysis was implemented to assess the link between various drug combinations and adverse reactions. **RESULTS:** Analysis of the *Chinese Pharmacopoeia* revealed 38 kinds of TCM formulations with realgar, comprising 163 herbal components, 24 of which were toxic. In 42.11% (16 kinds) of these formulations, daily realgar intake exceeded the recommended maximum of 0.1 g in *Chinese Pharmacopoeia*. There were 112 ADR/ADE cases involving 12 kinds of Chinese patent medicines with confirmed causality. Patients' age ranged from 11 d to 82 years, with 68.75% (77 cases) experiencing reactions within 5 d, and 38.39% (43 cases) receiving doses beyond advised limits. Adverse reactions mainly manifested as symptoms in the skin and its appendages, nervous system and digestive system. The prognosis of the vast majority of patients was favorable. Notably, apart from realgar, formulations with cinnabar-musk and bufexag-camphor combinations exhibited higher support degrees in adverse reactions, while those without adverse reports, such as camphor-cinnabar/artificial bufexag/scutellaria/licorice/rhubarb and cinnabar-scutellaria had higher support degrees, possibly mitigating realgar toxicity. Subsequent analysis indicated minor variances in system-specific adverse reactions according to drug combinations. **CONCLUSIONS:** The research highlights the significant risks of off-label dosages of prepared formulations containing realgar in clinical settings,

Δ 基金项目:北京市卫生健康委员会首都卫生发展科研专项(No. 首发2024-1-4052)

* 主管药师,硕士。研究方向:循证药学。E-mail:15201008872@163.com

通信作者:主任药师,博士。研究方向:医院药学、药物分析。E-mail:j790101@163.com

especially concerning safety in pediatric and geriatric populations. Meanwhile, public education on medication safety should be strengthened to prevent its improper use.

KEYWORDS Realgar; Formulated preparations; Adverse reactions; Medication patterns; Data mining

雄黄为硫化物类矿物雄黄族中的一种,主要成分为二硫化二砷(As₂S₂),在我国传统医学中被广泛用作药材,最早见于《神农本草经》。雄黄具有解毒杀虫、燥湿祛痰、截疟之功,在临床上被用于痈肿疔疮、蛇虫咬伤、虫积腹痛、惊痫和疟疾等病症^[1]。2020年版《中华人民共和国药典(一部)》(以下简称“《中国药典》”)中收录了38种含雄黄的成方制剂,包括牛黄解毒片、牛黄清心丸和安宫牛黄丸等临床常用药物。雄黄具有一定的毒性,在合理的组方配伍下,其临床应用是安全的;但是,长期或大量服用可能会引起慢性砷中毒,且已有临床药品不良反应/事件(ADR/ADE)报道^[2]。自1963年版《中国药典》首次记载雄黄以来,至2020年版,其推荐用量已从0.3~1g减少至0.05~0.1g,反映了对雄黄安全性认识的深化和临床用药的审慎。本研究筛选了2020年版《中国药典》中含雄黄的成方制剂,并系统梳理了其引发的ADR/ADE报道,结合传统药物警戒思想,旨在提出含雄黄成方制剂的用药风险思考,并为临床合理用药提供客观依据。

1 资料与方法

1.1 资料来源

(1)《中国药典》调研:查询2020年版《中国药典》中含雄黄的成方制剂,整理其名称、剂型、成分、功能主治、用法用量、规格和制备方法等。(2)文献检索:检索中国知网、万方数据库、维普数据库和PubMed等数据库中关于上述含雄黄成方制剂的不良反应文献报道,梳理其发生不良反应的详细病案。排除无明确不良反应发生、重复文献、二次文献研究和动物实验研究。文献收集时间为建库至2024年12月。

1.2 数据表的建立

将2020年版《中国药典》中含雄黄成方制剂的信息导入Microsoft office Excel软件,参照《中国药典》或《中药学》对中药名称进行统一规范。根据成分组成、制备方法和用法用量,计算不同成方制剂中雄黄的日摄入量。采用Microsoft office Excel软件提取纳入的不良反应病案信息,包括患者性别、年龄、原患疾病、药品名称、给药途径、用法用量、用药时间、ADR/ADE发生情况、救治与转归和再激发情况等。

1.3 统计学方法

1.3.1 ADR/ADE关联关系评价:采用国家药品监督管理局的药品不良反应因果关系评价方法,评价内容包括合理的时间关系、已知药物的ADR/ADE类型、不良反应的可解释性、撤药后症状改善情况以及再次给药症状的重复性。根据评价结果,将ADR/ADE与药品的关联程度分为6个级别,即肯定、很可能、可能、可能无关、待评价和无法评价。并结合患者年龄、性别、用药时间、不良反应表现、因果关系及药物品种和用量等因素进行分析。

1.3.2 数据挖掘分析:采用Microsoft office Excel软件对含雄黄成方制剂中的中药品种数和使用频率进行排序。采用IBM SPSS Modeler 18软件对已有文献报道不良反应的雄黄成方制剂与未见文献报道不良反应的雄黄成方制剂中的中药组分进

行关联规则分析,探讨中药配伍规律,关联规则相关性通过置信度和支持度等指标表示。

2 结果

2.1 临床应用

2020年版《中国药典》共收录含雄黄成方制剂38种,涵盖多种剂型,其中丸剂18种(占47.37%),片剂7种(占18.42%),散剂7种(占18.42%),胶囊剂4种(占10.53%),锭剂1种(占2.63%),膏剂1种(占2.63%),这些成方制剂在清热剂中得到广泛应用。基于处方、制备方法和用法用量等信息,对成方制剂中雄黄的日剂量进行统计分析,结果显示,超过《中国药典》推荐雄黄单日摄入量0.1g的制剂有16种(占42.11%),日剂量在0.1g以内的有8种(占21.05%),见表1。38种含雄黄成方制剂共涉及中药163味,毒性中药除雄黄外,朱砂出现频数最多;用于配伍减毒的中药主要包括黄芩、大黄、甘草、黄连和栀子。

表1 2020年版《中国药典》中含雄黄成方制剂的基本信息

| 制剂名称 | 毒性成分 | 雄黄日剂量/g |
|-----------|---|--------------|
| 七珍丸 | 雄黄、全蝎、朱砂、胆南星、巴豆霜 | — |
| 小儿化毒散 | 雄黄 | 0.05~0.1 |
| 小儿至宝丸 | 雄黄、制白附子、朱砂、全蝎、胆南星 | 0.045~0.07 |
| 小儿惊风散 | 雄黄、朱砂、全蝎 | 0.23 |
| 小儿清热片 | 雄黄、朱砂 | 0.09~0.28 |
| 牙痛一粒丸 | 雄黄、蟾酥、朱砂 | — |
| 牛黄至宝丸 | 雄黄 | 0.1~0.21 |
| 牛黄抱龙丸 | 雄黄、胆南星、全蝎、朱砂 | 0.0625~0.125 |
| 牛黄净脑片 | 雄黄、朱砂 | 0.336~0.672 |
| 牛黄消炎片 | 雄黄、蟾酥 | 0.029 |
| 牛黄清心丸(局方) | 雄黄、朱砂、炒苦杏仁 | 0.023 |
| 牛黄清官丸 | 雄黄、朱砂 | 0.131 |
| 牛黄解毒丸 | 雄黄 | 0.175~0.262 |
| 牛黄解毒片 | 雄黄 | 0.2~0.3 |
| 牛黄解毒软胶囊 | 雄黄 | 0.2~0.3 |
| 牛黄解毒胶囊 | 雄黄 | 0.2~0.3 |
| 牛黄镇惊丸 | 雄黄、朱砂、胆南星、半夏(制)、制白附子、全蝎 | 0.026~0.078 |
| 六应丸 | 雄黄、蟾酥 | — |
| 庆余辟瘟丹 | 雄黄、朱砂、制川乌、千金子霜、斑蝥(去头、足、翅)、巴豆霜、甘遂(制)、姜半夏、醋芫花、蜈蚣(去头、足)、山豆根、细辛 | — |
| 安宫牛黄丸 | 雄黄、朱砂 | — |
| 安宫牛黄散 | 雄黄、朱砂 | — |
| 安脑丸 | 雄黄、朱砂 | 0.186~0.373 |
| 安脑片 | 雄黄、朱砂 | 0.189~0.283 |
| 红灵散 | 雄黄、朱砂 | 0.086 |
| 克痢痧胶囊 | 雄黄、细辛 | 0.052~0.069 |
| 医痫丸 | 雄黄、生白附子、天南星(制)、半夏(制)、蜈蚣、全蝎、朱砂 | — |
| 局方至宝散 | 雄黄、朱砂 | 0.244 |
| 阿魏化痞膏 | 雄黄、生川乌、生草乌、木鳖子、蓖麻子 | — |
| 纯阳正气丸 | 雄黄、姜半夏、朱砂 | — |
| 郁金银屑片 | 雄黄、马钱子粉、木鳖子 | 0.18~0.54 |
| 周氏回生丸 | 雄黄、千金子霜、朱砂 | — |
| 复方牛黄消炎胶囊 | 雄黄、朱砂 | 0.3~0.4 |
| 珠黄吹喉散 | 雄黄 | — |
| 速效牛黄丸 | 雄黄、朱砂 | 0.255 |
| 梅花点舌丸 | 雄黄、朱砂、蟾酥(制) | — |
| 紫金锭 | 雄黄、千金子霜、朱砂 | — |
| 暑症片 | 雄黄、朱砂、清半夏、细辛 | 0.228~0.342 |
| 痧药 | 雄黄、朱砂、制蟾酥 | — |

注:“—”表示无法计算。

2.2 不良反应分析

2.2.1 ADR/ADE 因果关系评价:本研究共检索出 112 例含雄黄成方制剂的 ADR/ADE 案例,涉及中成药品种 12 种,因果关系评价较为明确。其中,评价为肯定的案例 7 例,很可能 98 例,共占总案例数的 93.75%,含雄黄成方制剂的 ADR/ADE 与药物之间有强烈关联性,见表 2。

表 2 2020 年版《中国药典》含雄黄成方制剂 ADR/ADE 因果关系评价

| 因果关系评价 | 案例数/例 | 构成比/% |
|--------|-------|--------|
| 肯定 | 7 | 6.25 |
| 很可能 | 98 | 87.50 |
| 可能 | 7 | 6.25 |
| 可能无关 | 0 | 0 |
| 待评价 | 0 | 0 |
| 无法评价 | 0 | 0 |
| 合计 | 112 | 100.00 |

2.2.2 ADR/ADE 的临床表现:含雄黄成方制剂的 ADR/ADE

表 4 含雄黄成方制剂的 ADR/ADE 临床表现

| 药品名称 | 病例数 | 累及系统/器官 | 临床表现 |
|-----------|-----|---------------------------------------|--|
| 牛黄解毒丸/片 | 90 | 皮肤及其附件、神经系统、消化系统、心血管系统、呼吸系统、泌尿系统、血液系统 | 哮喘、皮炎、药疹、过敏性休克、消化道出血、药物性肝损伤、血尿、出血性膀胱炎、胃黏膜病变、血小板减少、贫血、荨麻疹、过敏性舌炎、药疹、黑皮病、肝小静脉闭塞、Stevens-Johnson 综合征 |
| 安宫牛黄丸 | 8 | 皮肤及其附件、代谢系统、消化系统 | 急性药物性肝损伤、消化道出血、皮肤瘀斑、体温降低、乏力、发冷、心慌、腹痛、皮疹 |
| 六应丸 | 3 | 皮肤及其附件 | 高热、口干苦、面部水泡、面部浮肿、口腔黏膜破溃、恶心、呕吐、腹泻 |
| 七珍丸 | 2 | 皮肤及其附件、神经系统 | 乏力、纳差、恶心、腹胀、皮肤色素沉着、皮肤过度角化、手足麻木、肝脾肿大、贫血、头晕、头痛、失眠、肢端麻木 |
| 牛黄消炎片 | 2 | 皮肤及其附件 | 全身皮肤瘙痒、皮疹 |
| 医痫丸 | 2 | 皮肤及其附件、神经系统 | 皮肤色素沉着、皮肤过度角化 |
| 小儿惊风散+七珍丸 | 1 | 神经系统 | 高热、抽搐、意识不清、四肢屈曲样痉挛、呼吸频繁暂停、面色灰白、瞳孔光反应迟钝、口周青紫、颈后仰 |
| 牛黄清心丸 | 1 | 神经系统、消化系统 | 头晕、走路不稳、醉汉步态、呕吐、腹泻、稀水样便、畏寒、站立不能 |
| 郁金银屑片 | 1 | 五官 | 鼻腔出血 |
| 梅花点舌丸 | 1 | 神经系统 | 耳鸣 |
| 紫金錠 | 1 | 皮肤及其附件 | 高热、皮肤潮红、皮肤瘙痒 |

2.2.3 ADR/ADE 一般情况分析:在纳入的 112 例 ADR/ADE 案例中,性别分布较为均衡,男性患者 55 例(占 49.11%),女性患者 57 例(占 50.89%);患者年龄为 11 d 至 82 岁;在用药剂量方面,7 例用药剂量不详,43 例(占 38.39%)的用药剂量超出了药品说明书推荐的范围,其余 62 例(占 55.36%)的用药剂量在药品说明书规定的安全范围内;关于 ADR/ADE 的发生时间,77 例患者在用药 5 d 以内(占 68.75%)出现了不良反应,但也有部分患者在长期用药后,如>20 d,才出现不良反应。

2.3 组分配伍的关联规则分析

利用 SPSS Modeler 18.0 软件和 Apriori 算法,对已报道不良反应和未报道不良反应的含雄黄成方制剂进行组方关联规则分析,设置支持度阈值为 10%,置信度阈值为 75%,分别产生了 93 和 878 条关联规则。中药组分之间的网格化关联图见图 1。根据规则支持度的高低进行排序,前 15 位二项关联规则见表 5。在已有文献报道不良反应的 12 种含雄黄成方制剂中,除雄黄外,支持度最高的配伍组合为朱砂-麝香、牛黄-冰片,其次为珍珠-牛黄、冰片-牛黄等;在未有文献报道不良反应的 26 种含雄黄成方制剂中,支持度最高的配伍组合为冰片-朱砂,其次为冰片-人工牛黄、人工牛黄-黄芩、朱砂-黄芩、冰片-黄芩、冰片-甘草、冰片-大黄等,上述结果可能揭示了不同药物组合在“配伍减毒”方面的潜在作用。进一步分析发现,在累及皮肤及其附件的不良反应中,除雄黄外,麝香-朱砂配伍的支持度最高;在累及神经系统的不良反应中,全蝎-僵蚕、朱砂-僵

的临床表现常涉及多系统/器官损害,主要表现为皮肤及其附件、神经系统和消化系统的症状,见表 3。具体症状包括皮疹、皮肤瘀斑、黑皮病、头晕、肢端麻木、腹胀、恶心和消化道出血等。绝大多数患者(111 例,99.11%)经停药或对症治疗均可痊愈或症状缓解,显示出良好的预后,仅有 1 例患者发生过敏性休克死亡,见表 4。

表 3 含雄黄成方制剂的 ADR/ADE 临床表现

| 累及系统/器官 | 涉及药物品种数/种 | 例次数 | 构成比/% |
|---------|-----------|-----|--------|
| 皮肤及其附件 | 7 | 63 | 28.38 |
| 消化系统 | 3 | 41 | 18.47 |
| 神经系统 | 6 | 34 | 15.32 |
| 心血管系统 | 1 | 21 | 9.46 |
| 呼吸系统 | 1 | 20 | 9.01 |
| 代谢系统 | 1 | 17 | 7.66 |
| 泌尿系统 | 1 | 10 | 4.50 |
| 血液系统 | 1 | 6 | 2.70 |
| 五官 | 1 | 2 | 0.90 |
| 其他 | 1 | 8 | 3.60 |
| 合计 | 23 | 222 | 100.00 |

蚕、朱砂-全蝎和朱砂-麝香配伍的支持度最高;在累及消化系统的不良反应中,冰片-黄芩配伍的支持度最高,见表 6。上述结果为理解不同配伍组合在不同系统不良反应中的作用提供了新视角。

表 5 含雄黄成方制剂不良反应的组方间主要关联分析

| 已有文献报道不良反应的含雄黄成方制剂 | | | | | 未有文献报道不良反应的含雄黄成方制剂 | | | | |
|--------------------|------|----|-------|--------|--------------------|------|----|-------|--------|
| 后项 | 前项 | 实例 | 支持度/% | 置信度/% | 后项 | 前项 | 实例 | 支持度/% | 置信度/% |
| 朱砂 | 麝香 | 5 | 45.45 | 100.00 | 冰片 | 朱砂 | 19 | 70.37 | 78.95 |
| 牛黄 | 冰片 | 5 | 45.45 | 80.00 | 冰片 | 人工牛黄 | 14 | 51.85 | 100.00 |
| 珍珠 | 牛黄 | 4 | 36.36 | 75.00 | 人工牛黄 | 黄芩 | 12 | 44.44 | 83.33 |
| 冰片 | 牛黄 | 4 | 36.36 | 100.00 | 朱砂 | 黄芩 | 12 | 44.44 | 75.00 |
| 麝香 | 牛黄 | 4 | 36.36 | 75.00 | 冰片 | 黄芩 | 12 | 44.44 | 91.67 |
| 朱砂 | 牛黄 | 4 | 36.36 | 75.00 | 冰片 | 甘草 | 11 | 40.74 | 81.82 |
| 全蝎 | 僵蚕 | 3 | 27.27 | 100.00 | 冰片 | 大黄 | 11 | 40.74 | 81.82 |
| 僵蚕 | 全蝎 | 3 | 27.27 | 100.00 | 朱砂 | 麝香 | 10 | 37.04 | 100.00 |
| 朱砂 | 僵蚕 | 3 | 27.27 | 100.00 | 冰片 | 麝香 | 10 | 37.04 | 90.00 |
| 朱砂 | 全蝎 | 3 | 27.27 | 100.00 | 郁金 | 梔子 | 9 | 33.33 | 77.78 |
| 牛黄 | 珍珠 | 3 | 27.27 | 100.00 | 黄芩 | 梔子 | 9 | 33.33 | 88.89 |
| 冰片 | 珍珠 | 3 | 27.27 | 100.00 | 人工牛黄 | 梔子 | 9 | 33.33 | 77.78 |
| 冰片 | 黄芩 | 3 | 27.27 | 100.00 | 朱砂 | 梔子 | 9 | 33.33 | 88.89 |
| 大黄 | 人工牛黄 | 2 | 18.18 | 100.00 | 冰片 | 梔子 | 9 | 33.33 | 88.89 |
| 大黄 | 青黛 | 2 | 18.18 | 100.00 | 黄芩 | 黄连 | 9 | 33.33 | 77.78 |

3 讨论

雄黄作为一种传统中药材已有约 2 000 年的药用历史,在解毒、杀虫、燥湿、止痒药物中占据重要地位^[3]。尽管雄黄被

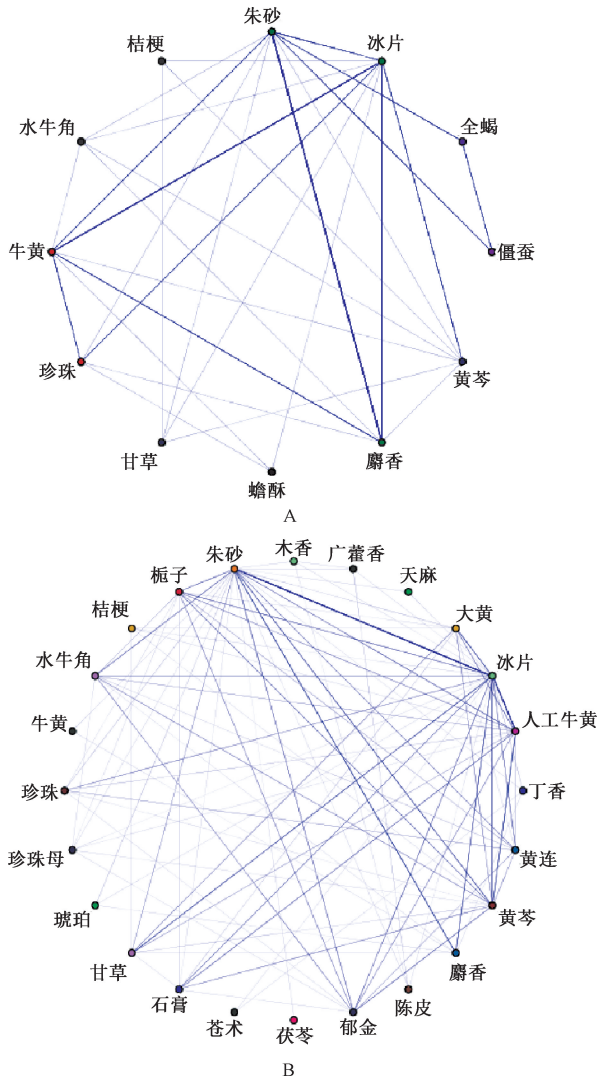
量、摄入时间及组方配伍密切相关,临床使用时需严格把控。

2020 版《中国药典》中含雄黄成方制剂种类丰富,丸剂占比最高,这或与其便于保存和长期服用有关。统计发现,近 50%的制剂日摄入量超过《中国药典》推荐的 0.1 g 上限。38 种制剂涉及 163 味中药,包含 24 味潜在毒性中药,其中朱砂是除雄黄外出现频数最多的毒性中药,其与雄黄联合应用可能增加制剂毒性风险^[5]。此外,黄芩、大黄、甘草、黄连和栀子等药物的高频使用,为临床配伍减毒提供了参考方向,未来需深入研究其配伍机制。

112 例 ADR/ADE 案例表明,含雄黄成方制剂可影响多系统/器官,多数患者停药或对症治疗后续症状缓解,与既往研究评估一致^[2]。但个别严重不良反应甚至死亡案例需高度警惕^[6]。临床观察和文献显示,不规范用药如长期超量使用牛黄解毒片,是引发不良反应和慢性神经中毒的主因^[7]。研究还发现,超过 1/3 的患者用药剂量超出药品说明书推荐范围,增加了 ADR/ADE 发生风险。例如,1 例 69 岁男性患者超量服用牛黄清心丸后出现严重胃肠道和神经系统症状^[8],强调了严格遵循药品说明书和用药指南的重要性。发生 ADR/ADE 患者的年龄分布广泛,尤其是新生儿、老年人等特殊人群。例如,因民间习俗给新生儿连续服用七珍丸和惊风散 24 d,导致患儿出现神经系统症状,24 h 尿神含量高达 0.52 mg/L^[9];1 例 1 岁半的患儿,家长自行给予牛黄解毒片 1 片口服,用药 1 h 内即发生过过敏性休克,经医院救治无效次日死亡^[6]。上述 2 个案例强调了特殊人群对雄黄制剂的敏感性。多数 ADR/ADE 在用药 5 d 内发生,长期用药患者需持续监测,防范药物蓄积和过敏反应。

关联规则分析显示,在有不良反应报道的含雄黄成方制剂中,除雄黄外,朱砂-麝香和牛黄-冰片等配伍组合的支持度较高。朱砂性寒质重,雄黄性温燥湿,麝香、冰片开窍醒神,配伍适用于寒热闭症。然而,朱砂和雄黄的神经毒性,以及麝香、冰片对血脑屏障的影响,可能增加中枢系统不良反应发生风险^[10-11]。同时,重金属制剂的化学活性高,易与皮肤细胞中的蛋白质和酶反应,改变细胞结构和功能,还可能引发皮肤及其附件的过敏反应^[12]。在神经系统不良反应方面,全蝎-僵蚕配伍组合的支持度与朱砂-麝香相当。代琪等^[13]汇总了 639 例僵蚕中毒病例,其中>90%的患者出现了不同程度的神经系统症状。研究已证实,僵蚕中含有的草酸铵和白僵菌素等有效成分存在毒性,柳长锁^[14]指出,僵蚕的特异性神经毒素可致头晕等锥体外系症状。全蝎虽经炮制,但毒腺毒蛋白仍可引发惊厥等不良反应^[15]。因此,临床应用含雄黄成方制剂,尤其涉及上述药物配伍时,需严格遵循用药指南,合理配伍并控制剂量、疗程,以保障用药安全。在消化系统不良反应方面,冰片-黄芩配伍组合支持度最高。该组合虽对雄黄有减毒作用,但因药性寒凉,易刺激胃肠道,尤其需警惕胃肠功能较弱的老年、儿童及胃肠道疾病患者出现不良反应。在 26 种无不良反应报道的含雄黄成方制剂中,冰片-朱砂、冰片-人工牛黄、人工牛黄-黄芩、朱砂-黄芩、冰片-黄芩、冰片-甘草、冰片-大黄等配伍组合的支持度较高,揭示其可降低雄黄毒性、减轻不良反应。冰片具有清热解毒、凉血止痛的功效,可能通过凉血解毒作用减轻雄黄的燥热之性,降低其对机体的刺激和潜在毒性。冰片的凉血止痛

(下转第 800 页)



A. 已有文献报道;B. 未有文献报道。

图 1 含雄黄成方制剂不良反应的组方网格化关系图

表 6 累及不同系统/器官不良反应的含雄黄成方制剂组方间主要关联分析

| 累及系统/器官 | 后项 | 前项 | 案例数/例 | 支持度/% | 置信度/% |
|---------|----|----|-------|--------|--------|
| 皮肤及其附件 | 麝香 | 朱砂 | 4 | 57.14 | 75.00 |
| | 全蝎 | 僵蚕 | 3 | 50.00 | 100.00 |
| 神经系统 | 僵蚕 | 全蝎 | 3 | 50.00 | 100.00 |
| | 朱砂 | 僵蚕 | 3 | 50.00 | 100.00 |
| | 朱砂 | 全蝎 | 3 | 50.00 | 100.00 |
| | 朱砂 | 麝香 | 3 | 50.00 | 100.00 |
| | 冰片 | 黄芩 | 3 | 100.00 | 100.00 |
| 消化系统 | 黄芩 | 冰片 | 3 | 100.00 | 100.00 |

列为毒性中药,但其主要成分二硫化二砷难溶于水,胃肠道吸收少,无明显急性毒性^[4]。规范使用时,含雄黄成方制剂的安全性较好。然而,长期或过量使用仍会增加不良反应风险。2020 年版《中国药典》收录了 38 种含雄黄成方制剂,其中 42.11%制剂的雄黄日摄入量超 0.1 g 的推荐量,提示潜在用药安全风险。本研究通过文献检索,收集到 112 例含雄黄成方制剂的不良反应案例,涉及 12 种中成药,主要表现为皮肤及其附件、神经系统和消化系统症状,多数患者预后良好。雄黄的毒性与剂