

• 综 述 •

## 风邪入侵与中药注射剂安全性\*

邱 勇<sup>1,2</sup>, 段为钢<sup>1△</sup>

(1. 云南省中医药学分子生物学重点实验室, 云南中医药大学, 云南 昆明 650500;

2. 德宏师范高等专科学校, 云南 芒市 678400)

**摘要:** 本研究从词源角度得出“六淫”具有无形侵入性, 分析出六淫之首的风邪的病因学基础是“虫”。继而结合现代认识, 得出风邪之“虫”主要包含肉眼不可见的微生物和大分子颗粒物。而大分子颗粒物存在中药注射剂中, 继而通过比较中药注射剂不良反应特点得出中药注射剂所致不良反应具有风邪属性, 致病原为大分子杂质。本文还对风邪和中药注射剂不良反应的防治提出参考意见。

**关键词:** 六淫; 风邪; 微生物; 大分子物质; 中药注射剂; 不良反应; 类过敏反应

**中图分类号:** R286; R259

**文献标志码:** A

**文章编号:** 1000-2723(2019)06-0090-04

**DOI:** 10.19288/j.cnki.issn.1000-2723.2019.06.015

## The Relationship between Invasion of Pathogenic Wind and the Safety Problem of Traditional Chinese Medicine Injection

QIU Yong<sup>1,2</sup>, DUAN Weigang<sup>1</sup>

(1. Yunnan Provincial Key Laboratory of Molecular Biology of Sinomedicine, Yunnan University of Chinese Medicine, Kunming 650500, China; 2. Dehong Teachers' College, Mangshi 678400, China)

**ABSTRACT:** In this article, it is concluded from the etymological study that “six exogenous pathogens (Liu Yin)” are intangibly invasive, and the etiological basis of pathogenic wind (Feng Xie) is “worm”. Then based on modern understandings, it is concluded that the “worm” mainly includes invisible microorganisms and macromolecular particles. Because macromolecular particles exist in traditional Chinese medicine injections (TCMIs), it can be concluded that the adverse reactions caused by TCMIs have the attribute of pathogenic wind by comparing the characteristics of adverse reactions of TCMIs with those of pathogenic wind. Of course, the pathogenic factors are macromolecular impurities. This article also puts forward a theoretical reference for the prevention and treatment of pathogenic wind and adverse reactions of TCMIs.

**KEY WORDS:** six exogenous pathogens; pathogenic wind; microbes; macromolecular particles; traditional Chinese medicine injections; adverse reactions; anaphylactoid reactions

关于六淫<sup>[1-2]</sup>、风邪<sup>[3]</sup>和中药注射剂不良反应<sup>[4-5]</sup>论述已经有很多精辟文章, 但很少有从字源或词源角度阐述中医六淫和风邪的本质, 也罕见从中医理论角度分析中药注射剂不良反应的报道。汉字是文化的根本载体, 反映了汉民族对相关现象的根本认识, 为此, 本文试图先从文字角度阐述之。

### 1 六淫之首的“风”

中医认为外感病因是导致人体发病的重要原因(外因), 主要是“六淫”。相对机体之“正”, 六淫也叫“六邪”, 包括风、寒、暑、湿、燥、火(热)六种。六淫属于致病的外在环境因素, 其中后五种很好理解, 属于温度、湿度或其组合; 其中, 寒指低温, 暑是指高温高湿,

收稿日期: 2019-12-06

\* 基金项目: 国家自然科学基金项目(81560645)

第一作者简介: 邱勇(1969-), 男, 硕士, 教授, 从事中医理论研究。

△通信作者: 段为钢, 教授, E-mail: deardwg@126.com

湿指环境水分多(潮湿),燥则指低湿,火则指温度高。但列为六淫之首的风则相对较难琢磨。

为了理解风邪,必须理解“淫”的本意。《说文》解释“淫”为:“侵(浸)淫随理也。”表明“淫”能够随着脉理浸渍;该字与水有关,长时间下雨也叫“淫”,从而有“过多、过度”的意思。因此,作为外感发病学说的“六淫”的“淫”应该强调的是“能像水一样(能够无形地)随着脉理浸渍”,强调的是“动而无形”而非“静而有形”。也就是说,外感致病,就是外在因素作用于机体的过程;如果作用畅通无阻,则“能像水一样随着脉理浸渍”,即从人的皮毛窍孔进入体内而致病,入侵就有由浅入深的特点。

按照现代的词义理解,寒、暑、湿、燥、火(热)只涉及温度与湿度及其组合,是“无形”的;虽然可以加速或减缓某些致病因子的侵入,如影响机体的免疫功能,促进病原体的扩散传播等,但本身不是具体的致病原。直接的致病原应该在作为六淫之首的风中。

## 2 风邪中的致病原古今揣推

按照现在的说法,风是流动的空气。空气是物质,流动过程中必然扰动或带入其他物质。因此,作为外感病因之首的“风”才含有具有物质属性的致病原。

《说文》说:“风(風)动虫生。”所以风从虫声。从字形结构上看,“风”将“虫”包在里面(其他部首与凡组成的字无此现象),说明了风与虫的形影不离,即“虫”在风中。而“虫”是什么?按:甲骨文形象蛇形,即虺,是一种(小)毒蛇。因此,虫最早可引申为像小蛇一样细小的有害生物,像蛇一样无特定形状。古文“虫”是叠字(蟲),作为部首只用其叠字单元,因此,这种字的结构也是独特的,说明虫具有易繁殖的特点。

因此,六淫之首“风”的“虫”,具有无所不在、肉眼无形、极易繁殖和对人有害的特点。鉴于科技手段的制约,古人虽然没有直接看到风中的“虫”,但已经感知到了它的存在和严重性,所以位于六淫之首。

从现在的观点看,流动的空气中可能含有哪些有害的东西呢?从大到小,应该包括存在空气中的寄生虫、微生物(真菌、细菌和病毒)、大分子颗粒和小分子(有害气体)。古时候的环境生态较好,大分子颗粒物和有害气体应该是较少的,那么风中的“虫”应该主要是空气中的微生物。微生物具有繁殖性,其直接致病性很好理解。必要说明的是,自然界的粉尘(如花粉

粒)伙同随着环境污染加重产生悬浮颗粒(PM<sub>2.5</sub>等)在内的大分子颗粒物也成为“虫”的一部分,能诱发机体异常免疫反应而致病,故有人也将风邪纳入哮喘发病的病因<sup>[6]</sup>,其致病机理涉及免疫<sup>[7]</sup>。从这个角度讲,风邪也只是外因,还必须通过内因起作用;如果致病力过强并具有传染性的话,可能就属于“疠气”的范畴了。

## 3 风邪发病机理及特点

因为“虫”在空气中,机体与空气接触最多的是呼吸道和皮肤。正常情况下,肺与皮肤直接接触空气,但皮肤较厚,防护能力较强,即使经常与“虫”接触,后果一般也相对轻微;而肺的呼吸属性必然要求肺具有较强的物质交换能力,即通透性,虽然免疫防护也较强,但风中之“虫”一旦突破,容易产生严重后果,故有“肺为娇脏”之论。也就这样,风邪致病的最早或主要表现往往在肺和皮肤;这也支持“肺主皮毛”的观点。据估算,成人肺一天交换的空气约为15 kg(11 520L),可见,肺是与外界交换物质最多的器官。与外界进行固体和液体物质交换的器官为消化道,与消化道不同,肺是用来交换气体的,因此,空气中的非气体成分,包括微生物和大分子颗粒,都可以归入到狭义“虫”的范畴(广义的还可以包括有害气体)。

鉴于经常与“虫”打交道,肺和皮肤的固有免疫系统非常发达。外源物质,特别是微生物和大分子颗粒物突破皮肤或进入呼吸道很容易引发皮肤反应和呼吸道反应。呼吸道和肺对微生物和大分子物质的反应性比消化道敏感很多倍,如肠道的微生物数量和种类远高于呼吸道;支气管滴注脂多糖能引发强烈的呼吸道反应,甚至肺坏死<sup>[8]</sup>,而同等剂量的脂多糖则对肠道几乎无效。作为微生物的“虫”在呼吸系统疾病和皮肤病都历来都很重视,现在,越来越多的报道也在提示:作为大分子颗粒物的“虫”也不可忽视。

风是流动的空气,空气中带的“虫”属于固体或液体颗粒,所以属于阳邪(动为阳,有形也为阳)。由于呼吸系统的位置较高,故属于阳位;皮肤位于机体表面,故也属于阳位。所以风邪易袭阳位。

风邪致病大多为风中的微生物致病,而微生物具有增殖性,容易随着腔隙、组织液、淋巴和血液扩散;扩散后即表现出新的征象,所以风邪善行数变而主动(动摇不定)。除此之外,空气中携带的大分子颗粒物

虽不容易刺激皮肤,但很容易刺激呼吸道,而诱发症状,也容易与微生物混杂在一起而致病。

这也说明,风邪中的“虫”才是真正的致病原,那么寒、暑、湿、燥、热只是条件。寒本来是不利于微生物生长传播的,但可以降低“阳位”的抵抗力,利于其长期存活,故而增加风邪的致病力;暑是自然高温和高湿条件,显然该条件是有利于微生物繁殖的;湿则是空气中水分多,这也是有利于微生物繁殖的;燥是温度高和湿度低的条件,该条件虽不太利于微生物繁殖,但容易把地面泥土中的微生物以及其他大分子颗粒带入到空气中,故而也增强风邪的致病力;热是单纯的高温,适当升高温度也是有利于微生物繁殖的,热也容易与燥混杂。相反,如果缺乏致病原的话,单纯的寒、暑、湿、燥、热只会改变机体的功能状态,外感病就不那么容易得逞了;这样,就不难理解风为百病之长了。

需要说明的是,风中之“虫”虽有害,但直接的致病力不是太强。其侵入人体是否发病,还取决于机体的反应性和体内正气。如果正气强,“虫”短时间消灭,那就是一过性的。如果正气弱,对于大分子颗粒物来说,可能不具有致病性;对于微生物来说可能就带来无症状感染,累积后还是会损害健康。如果正气与“虫”力量相持,则病情易反复而转为慢性。

由此派生的预防策略就是防“虫”,或减少风中的有害物质,或改善温湿度不利于生“虫”或不利于“虫”入侵机体。派生出的治疗策略就是,增强正气将“虫”赶跑,阻止“虫”进一步入侵,抑制或杀死“虫”子。对于大分子颗粒物性质的“虫”来说,降低抵抗力也可让机体达到一种低水平的平衡而表现为健康状态,但这种方式要注意确保当下和随后没有微生物性质的“虫”子入侵。

#### 4 中药注射剂的不良反应与风邪特点一致

中药注射剂的安全性是一个沉重的话题,业内普遍认为主要是(类)过敏反应<sup>[5,9]</sup>。对于中药注射剂不良反应的具体表现来说,不管是军队还是地方医疗机构的流行病学研究,皮肤不良反应均是第一位,且呼吸系统反应排位也很靠前<sup>[10-11]</sup>,这与风邪易袭阳位的特点相符。

根据叶祖光教授的研究结果,中药注射剂的不良反应占到整个中药的 75%左右,而中药注射剂(类)

过敏反应占该类药物的 75%<sup>[12]</sup>;其特点是:(1)(类)过敏反应是中药注射剂不良事件的共性问题;(2)不良反应临床表现的多样性;(3)不良反应的不可预知性;(4)静脉注射最为严重;(5)注射剂型比中药其他剂型多且严重等<sup>[13]</sup>。中药注射剂的不良反应发生率虽在 5-10%左右<sup>[4]</sup>,但复杂多变,与药物原有作用无直接联系,虽以皮肤多见,但也可见机体的所有脏器和部位,如呼吸系统、循环系统、神经系统、消化系统等,表现也多种多样,如发热、出血、休克等<sup>[10-11]</sup>。这说明中药注射剂的不良反应与风邪善行数变而主动的特点相符。

#### 5 中药注射剂的不良反应与风邪致病机理一致但有所不同

中药注射剂的不良反应必然存在物质基础。中药注射剂不含活的微生物,但含有大分子颗粒物质<sup>[14-16]</sup>。根据机体处理外源性物质的特点,外源物质可分为大分子物质和小分子物质<sup>[4, 15, 17]</sup>。由于皮肤屏障的存在,正常情况下,不挥发的物质只能从消化道入侵,由于消化液和肠道屏障的存在,大分子物质要么被分解为小分子,要么被屏障阻止;即使有小分子物质入侵,大多能被肝脏代谢灭活最终排出体外<sup>[18]</sup>。这也是中药口服不良反应远小于并少于注射的原因<sup>[12]</sup>。

正常情况下,中药中的大分子物质无法进入机体,但注射给药则突破了相应的屏障而进入机体,引发相应的安全性问题。大分子的入侵必然激活免疫系统(主要是固有免疫),这些大分子本身也无毒害性,但作为外来物质,容易被固有免疫系统识别为病原相关分子模式(PAMP)或损伤相关分子模式(DAMP)而引发过激反应,最终导致不良反应发生<sup>[17]</sup>。

正常的风邪袭击的是“阳位”,症状也首先或主要表现在“阳位”;但中药注射剂中的大分子(“虫”)被人为地突破“阳位”,直接袭击“阴位”(肌肉、血液相对皮肤和肺,位置更深)。注射剂中的“虫”通过这种跨越式入侵可能会导致严重后果。这些“虫”在体内扩散,由于皮肤和肺的固有免疫系统最发达,自然就会扩散到这些部位产生剧烈反应。因此,中药注射剂的不良反应仍然在“阳位”多见。与传统直接袭击“阳位”不同,这是直接入“阴位”再袭“阳位”的方式。另外,中药注射剂中的“虫”还可能袭击其他“阴位”,包括导致肝、



肾、脾、脑等脏器损伤<sup>[10,11,16]</sup>;而普通的外感病很少见到一上来就有伤及“阴位”(肝、脾、肾)的表现。

6 风邪认识对中药注射剂不良反应防控的提示

中药注射剂的安全性提高与风邪防控的原理一致,关键在于减少中药注射剂中的“虫”。由于中药注

射剂中的“虫”主要是大分子杂质,那么减少、去除大分子杂质最为关键。同时,还要减少中药注射剂中的“虫”进入体内,要严格中药注射剂用药的适应症,那就是:能不用就不用,能肌注不静脉注射。

中药注射剂与风邪的关系,见表 1。

表 1 风邪与中药注射剂的关系

| 序号 | 项目     | 风邪             | 中药注射剂                  |
|----|--------|----------------|------------------------|
| 1  | 致病物质基础 | 微生物、大分子颗粒物     | 大分子颗粒物                 |
| 2  | 相关条件   | 寒、暑、湿、燥、热      | 生产、储存条件                |
| 3  | 致病方式   | 外感             | 注射                     |
| 4  | 内因条件   | 正气不足而致病        | (类)过敏                  |
| 5  | 首感部位   | 易袭阳位、多变主动,由表及里 | 表里一同受累,多为一过性           |
| 6  | 致病性质   | 外感病:炎症和免疫为主    | 固有免疫为主                 |
| 7  | 预防     | 改善环境条件,提升机体正气  | 减少甚至杜绝大分子杂质            |
| 8  | 治疗     | 参照外感病原则        | 停药,对症处理(降低机体对大分子物质敏感性) |

7 结语

从中医理论角度认识中药注射剂的不良反应“风邪”的本质,有利于丰富中医“风邪”理论,为中药注射剂不良反应的防治提供理论依据。

参考文献:

[1] 王颖晓. 六淫学说的文化特性探析[J]. 南京中医药大学学报(社会科学版),2017,18(2):71-74.

[2] 杨雪彬,王颖晓. 六淫学说的研究进展[J]. 中医文献杂志,2016,34(3):69-72.

[3] 帅云飞,葛君芸,李鑫,等. 刍议风邪发病原理及治疗[J]. 中华中医药杂志,2019,34(12):5762-5764.

[4] 段为钢,张陆勇. 提高中药注射剂安全性的技术策略[J]. 中成药,2012,34(11):2201-2205.

[5] 范潇予,林琳,魏金锋. 等. 中药注射剂过敏类反应研究新思路[J]. 毒理学杂志,2018,32(4):327-331.

[6] 李彦军,赵学萍,肖遥,等. 从祛风药论风邪在过敏性哮喘发病中的重要作用 [J]. 吉林中医药,2012,32 (7):721-723.

[7] 许国柱,张君. 风邪、毒邪及体质与过敏性疾病[J]. 实用中医内科杂志,2014,28(3):141-142.

[8] 王玉明. 脂多糖诱导的小鼠急性肺损伤模型的建立[J]. 畜牧兽医杂志,2016,35(6):28-31.

[9] 王璐,龚光明,苏华. 中药诱导的类过敏反应发生机制及体内外评价模型研究现状 [J]. 药物评价研究,2019,42(12):2471-2477.

[10] 刘轲. 1356 例中药注射剂不良反应分析 [J]. 药品评价,2018,15(18):13-17.

[11] 朱峰,郭代红,袁凤仪,等. 3695 例中药注射剂不良反应分析[J]. 药物流行病学杂志,2015,24(3):158-160.

[12] 叶祖光,张广平,刘新义. 刍议中药注射剂不良反应的原因及防治 [J]. 世界科学技术—中医药现代化,2010,12(6):985-989.

[13] 张力,叶祖光,季绍良. 关于中药注射剂安全性监测现状与风险管理的思考 [J]. 世界科学技术—中医药现代化,2010,12(6):845-850.

[14] 柯瑾,张陆勇,殷华,等. 大分子物质对中药注射剂的安全性影响[J]. 中成药,2014,36(4):855-859.

[15] 段为钢. 中药注射剂安全性的技术思考 [J]. 云南中医学院学报,2009,32(6):12-13.

[16] 殷华,李月,司季青,等. 4 种中药注射剂大分子富集液的重复给药毒性实验研究 [J]. 云南中医学院学报,2017,40(4):14-20.

[17] 殷华,柯瑾,段为钢. 中药注射剂大分子物质:是活性成分还是杂质? [J]. 医学争鸣,2018,9(2):26-30.

[18] 云宇,王蕾,段为钢. 从机体处理物质的方式认识代谢和免疫的一致性[J]. 医学争鸣,2017,8(1):24-27.