

·生药学·

九里香属植物研究进展

邹联新 郑汉臣 杨崇仁*

(第二军医大学药学院 上海 200433)

摘要 本文综述了九里香属植物形态、分类、化学、药理及临床应用的国内外研究概况,为该属植物的开发和深入研究提供了参考。

关键词 九里香属;分类学;化学成分;药理

九里香 *Murraya exotica* L. 是中成药“三九胃泰”的主药之一。1977年版中国药典曾收载过,1985、1990年版中国药典未载,1995年版中国药典^[1]重新收入,收载九里香 *M. exotical* L. 和千里香 *M. paniculata* (L.) Jack. 2种原植物,入药部分为其干燥叶和带叶嫩枝。具行气止痛、活血散瘀之功效。用于胃痛、风湿痹痛;外治牙痛,跌扑肿痛,虫蛇咬伤。

前人对九里香属植物已作过不少研究,但该属植物分类及药材基源曾有争议和变更。为全面了解该属植物的研究进展,特作综述如下:

一、分类学研究

九里香属 *Murraya* (“*Murraea*”) 由 Koenig ex Linn 发表于 1771 年,属芸香料 *Rutaceae*。主要分布地区是中国南部和中南半岛,仅少数特有种或变种延伸到斯里兰卡和新喀里多尼亚岛及澳大利亚东北部。本属植物全世界约有 14 种及 2 变种,我国有 8 种及 1 变种,其中 7 种 1 变种分布于我国云南、广东、广西、海南、湖南、福建等省区。

1959 年,黄成就^[2]对国产芸香料九里香属的分类作了总结,认为本属在中国有 6 种及 2 变种,它们是:翼叶九里香 *M. alata*

Drake、毛翼叶九里香 *M. alata* var. *hainanensis* Swingle、九里香 *M. paniculata* (L.) Jack.、小叶九里香 *M. paniculata* (L.) var. *exotica* (L.) Huang、凸果九里香 *M. paniculata* var. *omphalocarpa* (Hayata) Tanaka、四数花九里香 *M. tetramera* Huang、山豆根叶九里香 *M. euchrestifolia* Hayata、小叶九里香 *M. microphylla* (Merr. et Chun) Swingle、金氏九里香 *M. koenigii* (L.) Spreng。1978 年^[3],黄氏又将其于 1959 年^[4]发表的“广西黄皮”归入九里香属,发表了广西九里香 *M. kwangsiensis* (Huang) Huang (新组合),并定了一个新变种大叶九里香 *M. kwangsiensis* Huang var. *macrophylla* Huang;后来又将四数花九里香 *M. tetramera* 合并入豆叶九里香,认为翼叶九里香的叶光滑或被毛,从而取消了毛翼叶九里香这一分类单位而将其并入翼叶九里香,将小叶九里香 *M. paniculata* var. *exotica* 上升为种,更名为九里 *M. exotica* L.,把原来的九里香 *M. paniculata* 的中名改为千里香,金氏九里香的中文名改为调料九里香,山豆根叶九里香改为豆叶九里香,并把凸果九里香 *M. paniculata* var. *omphalocarpa* 上升到种的等级,并更名为兰屿九里香 *M. crenulata* (Turcz.) Oliv.。因此,《中国高等植物图鉴(补编)》^[5]检索表中重新确定我国本属共有 8 个种 1 变种。根据《补编》的描述,九里香与千里香的区别是前

* 中国科学院昆明植物研究所 昆明 650204

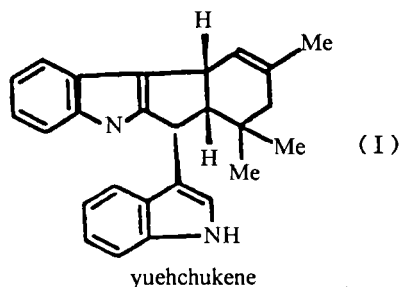
者小叶的最宽处在叶片中部以上,后者反之。因此,前者小叶为倒卵形,后者为卵形。《福建植物志》、《广东植物志》、《浙江植物志》中九里香学名为 *M. exotica*, 对小叶叶形的描述是“阔倒卵形或倒卵形或倒卵状椭圆形或至倒披针形”,描述与《补编》一致;而《中国树木分类学》将九里香的学名定为 *M. paniculata*, 将 *M. exotica* 视为其异名,《福建药物志》、《全国中草药汇编》、《中药大辞典》和《中国木本药用植物》等均将九里香学名定为 *M. paniculata*, 对其小叶叶形的描述也较为一致,均为“卵形、匙状倒卵形、椭圆形至近菱形”;而其附图叶形均为倒卵形,因此,作者认为以上文献中拉丁学名有误,应更名为 *M. exotica* L.。

1986 年,毕培曦等^[6]对国产芸香科九里香属植物进行了化学分类研究,把本属分为九里香组 *Murraya sect. Murraya* 和棕茎组 *Murraya sect. Bergera*, 认为前者茎和根皮稻秆黄带白色或淡黄白色,果红色,花瓣大,长 1~2cm,根部含月橘烯碱(yuehchukene)和 8-戊烯化香豆精,不含咔巴唑生物碱,包托翼叶九里香 *M. alata*、九里香 *M. exotica* 和千里香 *M. paniculata*; 后者根和茎皮污棕色,果紫黑色,花瓣短,长 4~7mm,根部含咔巴唑生物碱,不含月橘烯碱或 8-戊烯化香豆精,包豆叶九里香 *M. euchrestifolia*、调料九里香 *M. koenigii*、广西九里香 *M. kwangsiensis* 和小叶九里香 *M. microphylla*。另外,谢运昌等^[7]对广西龙州产豆叶九里香精油成分进行了研究,认为其精油主要成分为薄荷酮和薄荷醇,这两种成分在九里香属其它植物中未见报道,也不同于云南产同种植物,故认为广西龙州产豆叶九里香与云南产豆叶九里香是否为同一植物值得分类学家探讨。

二、化学成分研究

至 1996 年,各国学者已从本属植物中共分离到 242 个化合物,其中已知生物碱有 133 个,香豆素 59 个,黄酮类化合物 21 个。

从豆叶九里香 *M. euchrestifolia* 中分离到生物碱 67 个;九里香 *M. exotica* 中分到生物碱 9 个,香豆素 22 个,黄酮类化合物 15 个;调料九里香 *M. koenigii* 中分离生物碱 50 个,香豆素 6 个,千里香 *M. paniculata* 中分离到生物碱 11 个,香豆素 34 个,黄酮类化合物 7 个;小叶九里香 *M. microphylla* 中分离出生物碱 1 个;广西九里香 *M. kwangsiensis* 中分离到生物碱 2 个。生物碱为吲哚类生物碱,包括单元咔巴唑生物碱、二取咔巴唑生物碱和月橘烯碱(yuehchukene)(I)等。



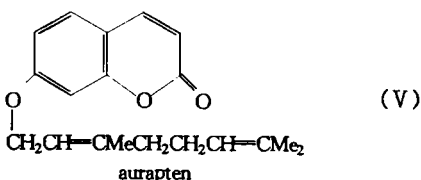
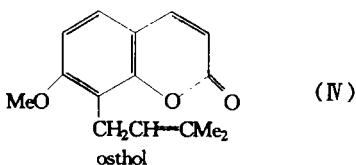
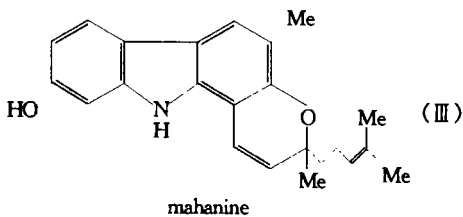
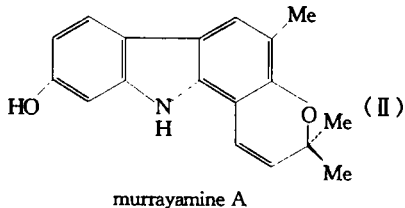
1. 月橘烯碱:九里香组均含月橘烯碱,如 *M. paniculata* 和 *M. exotica*。

2. 咔巴唑生物碱:棕茎组含有多种骨架类型的咔巴唑生物碱,如 Fiebig, Manfred 等^[8]从 *M. koenigii* 根到中分离到的 koenoline, J. D. Crum^[9]从同种植物茎皮中分离的 murrayanine, Wu, Tian Shung 等^[10]从 *M. euchrestifolia* 中中分离出的 murrayamine A (II) 和 mahanine (III)。

3. 香豆素:九里香组含多种 8-戊烯化香豆素,如杨俊山等^[11]从 *M. paniculata* 叶中分离到的 murralongin, Bishay, D. W 等^[12]从 *M. exotica* 叶的甲醇提取物的环己烷部分分离到的 osthol (IV) 和 auraptin (V)。

4. 黄酮类化合物:仅分布于九里香组,如杨俊山等^[13]从 *M. paniculata* 叶中分离到的 3', 4', 5, 5', 7, 8-hexamethoxyflavone。

此外,本属植物均含有丰富的挥发油,有些种的挥发油成分已有一些报道,如: *M. koenigii*: 1982 年 MacLeod, Alexander J. 等^[14]对该植物叶中的挥发油进行了分析,检



出 17 种倍半萜(约占 80%), 8 种单萜(约占 17%), 主要有 β -caryophyllene, β -elemene, β -phellandrene 和 β -thujene, 其它化合物含量 $< 4\%$ 。1993 年, Wong K. C. 等^[15]对叶中的挥发油进行了 GC 和 GC/MS 分析, 共鉴定了 62 个化合物(占 96.6%), 主要为 β -phellandrene (24.7%), α -pinene (17.5%), β -caryophyllene (7.3%), *terpinen-4-ol* (6.1%)。同一年 Wassmuth - Wagner, I 等^[16]从叶的挥发油中检出了 *decahydrotetramethylcyclopropazulenol*, *selin-11-4 α -ol* 和 *caryophylleneepoxide*。1995 年, Wabmuth - Wagner, I.^[17]从叶的挥发油中分离和鉴定出了 11 *selinen-4 α , 7 β -ol* 和 *10-aromadendranol*。

M. paniculata: Garg. S. C. 等^[18]报道该植物叶的挥发油的含量为 0.25%, 主要成分是 1-cadinene 32.5%, Me anthranilate 1.5%, bisabolene 18%, β -caryophyllene 14%, geraniol 9.3%, 3-carene 5%, eugenol

5%, citronellol 4.5%, Me salicylate 3.5%, s-guaiazulene 1.2% 和一种 sesquiterpene alc. 0.5%。此后, Wang, Der - Joan^[19]从其叶的挥发油中检出 1,8-cineal, α -terpineol, hydroxycitronallal, isoeugenol, geanyl acetate, cadinene 和 di-Me anthranilate。

Liqian 等^[20]对 *M. alata*, *M. exotica*, *M. kwangsiensis*, *M. koenigii*, *M. microphylla*, *M. paniculata* 等 6 种植物的挥发油成分用气-质联用法分离鉴定了 60 个单萜和倍半萜。认为九里香组主要含倍半萜而棕茎组主要含单萜。如九里香组的 *M. alata* 含 30% 的 α -gurhunene, *M. exotica* 含 50% 的 *t*-石竹烯, *M. paniculata* 含 30% 的 γ -榄香烯且 *nerolidol* 和 *t*-石竹烯含量均超过 10%, 仅检测出痕迹量的单萜, 棕茎组的 *M. euchrestifolia* 的主要成分为柠檬烯和紫苏醇, *M. koenigii* 含 α -蒎烯高达 38.4%, *M. microphylla* 含 α -水芹烯高达 64.6%。

三、药理研究

(一) 抗生育作用及毒性

1. 抗生育作用

张宗禹等^[21]进行了九里香糖蛋白终止孕兔妊娠机理研究, 将从九里香茎皮中分离到的糖蛋白, 给孕期 12-16d 的孕兔腹腔注射 10mg/kg 或羊膜腔内注射 3mg/kg, 3-5d 后妊娠终止。如同时给黄体酮 1mg/kg, 连续 6d, 不能维持妊娠。组织学检查蜕膜组织有变性、坏死、炎细胞浸润、血窦瘀血和出血等情况。如给幼兔连续 4d 腹腔注射九里香糖蛋白 20mg/kg, 不能对抗雌二醇和黄体酮所致的内膜增生反应。该糖蛋白既无雌激素样作用, 又无抗 HCG 活性, 从而证明其终止妊娠机理是在给药后, 蜕膜细胞破坏, 细胞内溶酶体崩解, 释放出大量的磷脂酶 A, 使花生四烯酸含量增高, 子宫呈张力增强性节律收缩, 在 PG 合成酶的作用下合成 PG, 进一步诱使宫缩, 从而终止妊娠。

王道功等^[22]给妊娠 1-3d 小鼠口服或皮下注射月橘烯 2mg/kg 或 4mg/kg, 1 次/d, 有明显的抗着床作用。成年小鼠去卵巢后 2wk, 皮下注射月橘烯碱 3mg/kg, 1 次/d, 具明显的雌激素活性, 与雌二醇合用有协同作用。放射受体竞争实验测得月橘烯碱对 [3H]-雌二醇与雌激素受体特异性结合抑制 50% 的浓度 (IC₅₀) 为 4.2×10^{-6} mol/L, 说明其与雌激素受体有一定的亲和力, 从而证明其抗着床作用是因为月橘烯碱具有雌激素活性或与雌激素受体具亲和力。

刘京丽等^[23]用九里香糖蛋白给妊娠小鼠腹腔注射剂量为 2.08mg/kg 时, 抗早孕率即达 77-83%。初步将其用于临床中期引产完全成功率达 87.5%。

Kong, Yun Cheung^[24]的研究表明月橘烯碱 (Yuehchukene) 在大鼠表现出强烈的抗着床活性, 口服剂量为 2.5mg/kg 时, 对妊娠 1-2 天的大鼠可 100% 地防止着床。因此, 可将其加在食用油如橄榄油中, 加入抗氧化剂, 制成含月橘烯碱 10% 的抗生育药物。

陈琼华等^[26]研究表明, 九里香抗生育作用的药用部位以皮效果最好, 叶、根、茎、枝次之, 木质部较差。其皮煎剂对小鼠抗着床、抗早孕和中期妊娠引产都有明显效果。给药途径以 ip 效果最好, ih 较差, po 则无效。

2. 毒性研究

王淑如等^[25]将九里香皮的粗提物及经过分离后的抗生育有效物质 (V, VI, VII, VIII, IX) 给小鼠一次腹腔给药, 其抗早孕的有效剂量分别为 99.9, 33.3, 33.3, 16.7, 6.66, 1.998mg/kg, 而其 LD₅₀ 则分别为 1050, 1050, 2800, 1550, 1200, 465mg/kg, 粗提物与精制品 IX 相比, 精制品 IX 的效价比粗提物提高了 50 倍, 但期毒性则比粗制品小一倍; 给小鼠腹腔注射九里香抗生育有效物质 V, VI, VII, VIII, IX, 测得其 LD₅₀ 值分别为 1.05、2.8、1.56、1.2 和 0.46g/kg; 若将精制品进一步脱蛋白处理, 其效价则比 IX 降低一倍, 表明九里

香抗生育有效成分是蛋白多糖。

陈琼华等报道^[26]小鼠毒性实验与抗早孕实验表明九里香皮煎剂的 LD₅₀ 为 14.14g/kg, 而剂量为 0.8325g/kg 抗早孕率即达 80% 以上, 因此认为临床应用还是比较完全的。但民间应用时有发热现象, 有待克服。

(二) 细胞毒性

Fiebig, Manfred 等^[27]认为从 *M. koenigii* 根皮分离到的咔巴唑生物碱 koenoline 和 murrayanine 在实验条件下对 KB 培养细胞具有毒性, 其根皮的氯仿提出物及 koenoline 和 murrayanine 的 ED₅₀ 值分别为 6.0μg/ml、4.0μg/ml 和 26μg/ml。

Bishay, D. W. 等^[28]从 *M. exotica* 阴干叶粉末中分离出了 6 种甲基氧黄酮, 并研究了其抗微生物活性和细胞毒性。此后^[29], 又从埃及栽培的 *M. exotica* 的叶的甲醇提取物的环己烷萃取部分分离到香豆素 osthol 和 auraptin, 研究证明它们具中等的细胞毒性。

Wu, Tian Shung^[10]对从 *M. euchrestifolia* 中分出的咔巴唑生物碱进行了研究, 认为 murrayamine A 和 mahanine 具有有效的细胞毒性。

(三) 抗菌、消炎、杀虫活性

K. C. Das 等^[30]对从 *M. koenigii* 茎皮分离到的 murrayanine, girinimbine 和 mahanimine 进行了人体某些病原菌的抗菌实验, 这些具有咔巴唑骨架的化合物具有选择性的抗菌活性。Srivastava, Santosh K. 等^[31]实验证明 *M. koenigii* 根的提取物具有抗菌, 消炎和昆虫拒食活性。Jain, Raindra K. 等^[32]对同一植物茎皮的乙醇萃取物进行了研究, 认为对因角菜酸诱导的大鼠炎症具有抵抗作用 (1g/kg 的抑制率约 65.21%), 从其中分离出的一种半乳糖苷 (marmesin-1''0-β-galactopyranoside) 具有抗 *Vibrio cholerae*, *Salmonella typhmuri*, *Klebsiella pneumoniae*, *Candida albicans*, *Aspergillus fumigatus* 和 *Tricophyton mentagrophytes* 的活性。

香豆素 murralongin 可抑制 *Bacterium subtilis*。

郑国统等^[33]对千只眼的药理作用进行了研究,认为其精油及醇提取物对几种急性炎症模型和大鼠棉球肉芽组织增生有显著抑制作用,提示有明显的抗炎作用。经热板法和化学物质刺激法研究,对小鼠有镇痛作用,对家兔有解热作用。

九里香叶的丙酮提取物^[34]作用于三龄期的 *Culex fatigans* 的幼虫,实验条件下在浓度为 3% 时便引起 100% 的死亡;浓度降低,死亡率下降,如浓度为 0.5% 时死亡率只有 20%。

(四)解痉、镇静作用

Khosla, Ratan L. 等^[35]从 *M. exotica* 的石油醚(60-80℃)部分分离出一种非氮结晶 principle A(m. 91-2℃, 硅胶 G 板上用 chloroform-abs. al. 25:1 展开,并用 1% 的硫酸显色后于 110℃ 保温 3 分钟显示出单一斑点),它对大鼠离体肠具有明显的松弛或舒张作用,不能对抗因乙酰胆碱引起的痉挛,但对组织胺和 BaCl₂ 引起的痉挛具有明显的拮抗作用。对蛙心灌注具有适度刺激作用,对离体蛙心具有显著抑制作用,但对去甲肾上腺素引起的血压变化和戊巴比通麻醉引起的呼吸变化无影响。

(五)抗甲状腺功能

Khosla Ratan L. 等^[35]对从 *M. paniculata* 的中分离至的香豆素 7-甲氧基-8-(1,2-二羟基-3-甲基-3-丁烯基)香豆素进行了药理研究,对雄性大白鼠(110-120g)按每 100g 注射 20μg 试样的花生油制剂,与对照组相比,具明显的抗甲状腺功能作用。

(六)降血糖作用

Khan Beena A. 等^[36]给大鼠喂 *M. koenigii* 和芥菜 *Brassica juncea* 的叶可引起低血糖。原因是它显著地提高了糖原合成酶的活性,促进了糖原合成;明显地降低了糖原

磷脂化酶和糖原异生作用酶的活性,减少了糖原分解和糖原异生,从而使肝糖原含量升高。

(七)增强免疫功能

九里香多糖蛋白具明显的促进小鼠腹腔巨噬细胞的吞噬功能,能明显增加致敏动物血清中的半数溶血值(HC₅₀),具有明显促进免疫的功能。也具有植物凝集素样作用,能明显促进大鼠红细胞凝集和对抗环磷酰胺引起的小鼠白细胞下降,对由二甲苯所引起的小鼠耳部炎症有明显抑制作用。九里香蛋白多糖具有一定的抗凝血作用,可能对防治血栓有重要意义。

(八)局部麻醉

九里香茎叶煎剂有局部麻醉作用,12.5% 浓度用于浸润麻醉,效果尚好,唯局部刺激性较大^[37]。

四、临床应用

早在 1970 年,广西壮族自治区人民医院应用九里香制成表面麻醉剂涂于咽喉部粘膜表面,数分钟后即出现麻醉作用,麻醉时间可维持 10min 左右。以此进行扁桃腺切除 108 例,都有良好的效果,且麻醉作用迅速,术后伤口反应小,恢复迅速,又无毒性反应。

此后,广东宝安县沙井公社卫生院用九里香配合西医治疗“乙脑”,共治疗 128 例,全部治愈,退热时间平均 2.5 天,最短 2h,最长 6 天;次年,他们用九里香与土荆芥、东风桔合剂配合西药治疗破伤风 12 例,除 1 例入院后不到 15 小时死亡外,其余 11 例均治愈。

M. euchrestifolia 临床上用于治疗感冒、发热、咳嗽和气喘。1977 年云南中医学院制药厂将其制成“肾得宁”注射剂用于治疗急性慢性肾盂炎、急性肾小球炎及慢性弥漫性管球性肾炎,均有一定疗效。

福建民间将九里香皮煎剂用于中期妊娠引产。

M. koenigii 是一种著名的咖喱粉调料,其根可用于止痛,驱虫,治疗银屑病、血液病、

皮肤病和肾病;据报道其根和茎皮具兴奋剂性质,外用可治疗部分有毒动物咬伤;叶可治疗痢疾,外用可治疹,干叶浸出液可止呕吐。

参考文献

- [1] 中华人民共和国卫生部药典委员会. 中华人民共和国药典 I 部(九五版), 1995:7
- [2] 黄成就. 中国芸香科植物初步研究(三). 植物分类学报, 1959; (8):96~104
- [3] 黄成就. 中国芸香料植物资料. 植物分类学报, 1978; 16(2):85
- [4] 黄成就. 植物分类学报, 1959; (8):88~9
- [5] 中国高等植物图鉴补编第二册. 科学出版社, 160~1
- [6] 毕培曦, 等. 国产芸香科九里香属化学分类. 植物分类学报, 1986; 24(3):186~192
- [7] 谢运昌, 等. 满天堂精油化学成分的研究. 广西植物, 1992; 12(1):83~7
- [8] Fiebig, Manfred et al.. *Phytochemistry*, 1985; 24 (12): 3401~3
- [9] J. D. Crum. *Chem. Commun.*, 1966; (13):417~8
- [10] Wu, Tian Shung et al.. *Phytochemistry*, 1991; 30 (3): 1048~51
- [11] 杨俊山, 等. 药学学报, 1983; 18(10):760~5
- [12] Bishay, D. W. et al.. *Bull. Pharm. Sci. Assiut Univ.*, 1988; 11(1):105~21
- [13] 杨俊山, 等. 云南九里香化学成分的研究. 植物学报, 1984; 26(2):184~8
- [14] MacLeod, Alexander J. et al.. *Phytochemistry*, 1982; 21 (7):1653~7
- [15] Wong K. C. et al.. *J. Essent. Oil Res.*, 1993; 5 (4): 371~4
- [16] Wassmuth - Wager I. et al.. *Fresenius' J. Anal. Chem.*, 1993; 347(6-7):286~92
- [17] Wabnmuth - Wagner, I.. *Planta. Med.*, 1995; 61 (2): 196~7
- [18] Garg. S. C.. *Riechst., Aramen, Koerperpfliegen*, 1970; 20 (4):127~8
- [19] Wang, Der - Joan. K'o Hsueh Fa Chan Yueh K'an, 1979; 7(10):1036~48
- [20] Li, Qian et al.. *Biochem. Syst. Ecol.*, 1988; 16 (5): 491~4
- [21] 张宗禹, 等. 九里香糖蛋白成分终止孕兔妊娠及其机理. 中国药科大学学报, 1989; 20(5):283~6
- [22] 王道功, 等. 月橘烯碱抗着床作用及其激素活性的研究. 药理学报, 1990; 25(2):85~89
- [23] 刘京丽, 等. 九里香蛋白多糖的抗生育及其它生物活性. 生物化学杂志, 1989; 5(2):119~123
- [24] Kong, Yun Cheung, *Eur. Pat. Appl. EP130067*
- [25] 王淑如, 等. 九里香皮抗生育物质的分离、效价与毒性. 中国药科大学学报, 1987; 18(3):183~6
- [26] 陈琼华, 等. 九里香的抗生育作用. 中国药科大学学报, 1987; 18(3):213~5
- [27] Fiebig, Manfred et al.. *Phytochemistry*, 1985; 24 (12): 3041~3
- [28] Bishay, D. W. et all. *Bull. Pharm. Sci., Assiut Univ.*, 1987; 10(2):55~70
- [29] Bishay, D. W. et all. *Bull. Pharm. Sci., Assiut Univ.*, 1988; 11(1):105~21
- [30] K. C. Des et al.. *Experientia*, 1965; 21(6):340
- [31] Srivastava, Santosh K. et al.. *J. Indian Chem. Soc.*, 1993; 70(7):665~9
- [32] Jain, Ravindra K. et al.. *Proc. Natl. Acad. Sci., Indian, Sect A*, 1992; 62(1):5~9
- [33] 郑国统, 等. 千只眼的药理作用, 现代应用药学, 1987; 4(5):1~3
- [34] Tiwari, O. P. et al.. *Comp. Physiol. Ecol.*, 1984; 9(1): 54~5
- [35] Khosla, Ratan L. *Indian J. Pharm.*, 1970; 32(3):65~6
- [36] Khan, Beena A. et al.. *Indian J. Biochem. Biophys.*, 1995; 32(2):106~8
- [37] 广东梅县地区卫生院. 新医通讯(广州市卫生管理局), 1971; (3):46

(上接第 244 页)

该病人不仅对谷氨酸钠有反应, 快速滴注甘露醇注射液时, 也曾出现心慌、头晕等不良反应, 不良反应的出现与滴速相关, 快则反应, 是由于特质病人不能耐受高剂量药物引起的

症状。慢则消失, 则是类似于脱敏注射的少量、多次的方法, 病人可以耐受, 不出现症状。有药物过敏史或特异体质的病人, 应用此类药物应严格控制滴速, 以防产生不良反应。