

中药研究

中药毒性及毒药的应用

南京药学院 祁公任

随着中药及其制剂的开发和广泛应用,在其卓有成效的医疗作用瞩目于世的同时,其中毒及不良反应的报道也屡见不鲜。据不完全统计,建国以来,上述报道已有四百多篇。因此,对中药毒性及毒药的应用必须引起足够的重视。

一、中药毒性

1. 中药毒的含义,从文献记载看,在周代,当时毒与药是不分的,混称毒药。如《周礼·天官冢宰》上记载有:“掌医之政令,聚毒药以供医事。”这种提法直到明代,仍为一些医家所沿用,如汪机曰:“药,谓草木虫鱼禽兽之类,以能攻病,皆谓之毒。”到秦汉,随着医药实践经验的积累,加之先秦诸子百家主要是阴阳五行学家的思想渗透到医药领域中来,于是,提出了以四气五味为主要内容的药性理论,而毒就是指药物的这种气味偏胜之性。如《素问·五常政大论》里提到的大毒、常毒、小毒和无毒,以及《神农本草经》里将药物分为上、中、下三品,指出下品药多毒,不可久服。所以,明·张景岳在《景岳全书·类经》里对中药毒的含义作了如下概括:“药以治病,因毒为能,所谓毒者,因气味之有偏也。”不管毒即药,或毒即药物偏性,都是药毒的广义之说。魏晋以后,毒的含义逐渐变成专指那些药性强烈,服后容易出现毒副作用甚至致死人命者。如隋·巢元方在《诸病源候论》中提到:“凡药物云有毒及大毒者,皆能变乱,于人为害,亦能杀人。”这种认识与近代对药毒的认识比较接近。唐·《新修本草》在许多药物下都标记了有毒无毒。此后,历代本草对此不断增补或修正。到明代,在《本草纲目》中则列毒草专类,仅此就记载了47种有毒中药。中药毒的现代含义多半指药物的有毒成分,如马钱子有大毒,其毒性成分为番木鳖碱。但迄今为止,不少有毒中药的毒性成分还并不是十分清楚的。

2. 毒与药的相互转化,如上所述,毒与药是两个不同的概念,但在一定的条件下,不少药物显示了两者具有相互转化的关系。如木通,本草学上无毒性记载,常用量为3~9克,但一次剂量若超过60克,

可能会导致急性肾功能衰竭,自六十年代以来,国内已报告过4例,其中死亡1例^(1~3)。再以人参为例,《神农本草经》列为上品,但若剂量过大,使用不当,也会变成害人之毒。服人参引起中毒或不良反应国内也有5例报告,其中死亡2例^(4~6)。临床上,有时候又常常利用一些毒物的特殊作用,控制剂量以治疗疾病,于是毒又成为治病的药。乌头碱、巴豆油、斑蝥素都是具有强烈毒性的物质,但乌头、巴豆、斑蝥若炮制得法,用量控制严格,使用适当,却可以化毒为利,治疗某些沉痾怪疾。更有些药物甚至用到轻度中毒才有疗效,所谓“药弗瞑眩,厥疾勿瘳。”因此,陶弘景在《本草经集注》注释药物有毒无毒时曾指出:“若用得宜,与病相会,人口必愈,身安寿延;若冷热乖衰,真假非类,分两违舛,汤丸失度,当差反剧,以至殒命。”充分体现了唯物辩证的思想,是十分可取的。

3. 中药毒与其提取的化学纯品毒,古代对中毒的本质不可能作出科学的解释,只能借用五行气化的理论,认为“毒”皆由五行暴烈之气所生。近代,则运用化学的手段,从中药里提取分离出有毒成分,从而科学地揭示了毒的本质。但中药是多成分的天然药物,所以在对其化学成分毒性进行研究的同时,不应忽视对作为整体的中药毒性的认识。二者既有内在联系,但又有差别。原因是:(1)中药作为多成分的天然药物,在有毒成分存在的同时,可能同时存在某些相应的拮抗成分。如已知的人参中,人参皂甙B、C有溶血的作用,但人参皂甙A则有对抗溶血的作用,所以,人参整体并不显示溶血的作用;(2)中药里有些看来似乎属于“无效”的成分,如糖类、维生素C、某些蛋白质、胶质等有机物质,却可以程度不同地缓解毒性。国外也有人提到植物中确实存在一种SES物质(Side Effect Elimination Substance)的作用⁽⁷⁾;(3)中药的毒性,往往包含毒性物质一定量的概念,在微量的情况下,作为整体的中药并不一定显示有明显的毒性。如苦杏仁、桃仁、郁李仁都是蔷薇科植物的种子,内含苦杏仁甙,但在文献上,除苦杏仁记载有小毒外,

余均无毒性记载。

4. 毒药的记载及分类：本草著作中，对有毒中药都在药物性味一栏里作了记载，并根据毒性的大小，一般分为小毒(或微毒)、毒、大毒三类。由于前人在实践中的经验和体会的不同，因此，毒药的记载并不完全一致。常常同一药物，彼云有毒，此云无毒。这种不相一致的情况，即在近代编纂的一些本草类著作中也比比皆是。以《中华人民共和国药典》一部(1977年版)为例，共收载有毒中药100种，分小毒、毒、大毒和剧毒四类。同年出版的《中药大辞典》，则对毒药未作分类。《中华人民共和国药典》一部上标记有毒，而《中药大辞典》上却无毒性记载的共有13种，如罂粟壳、杜衡、蛇床子、北豆根、艾叶等；相反，《中华人民共和国药典》上认为无毒，如黄藤、射干、花椒、虎耳草等10种药物，在《中药大辞典》上却记载有毒，以至使人们无所适从。因此，毒药的记载和分类有必要做到统一。在确定药物有无毒性的时候，尚要注意以下几个方面：(1)要重视药材基原。以贯众为例，《证类本草》、《本草纲目》均云有毒，《滇南本草》则无毒性记载。贯众商品药材品种较为复杂，主要有鳞毛蕨科植物粗茎鳞毛蕨、蹄盖蕨科植物蛾眉蕨、球子蕨科植物荚果蕨、紫萁科植物紫萁、乌毛蕨科植物乌毛蕨、苏铁蕨、狗脊蕨等的根茎。现在已知粗茎鳞毛蕨，即一般称为绵马贯众有明显的毒性。所以，《中国药典》对绵马贯众单独提出，并记载了毒性。至于其他基原的贯众品种，毒性尚未最后证实。(2)要重视引起某些药源性疾病的有毒药物。由于历史条件的限制，古代对毒药的识别多数是通过临床的直接观察而获知的，对于中毒反应出现较早的药物容易发现其毒性，而对某些引起亚急性或慢性中毒的药物，观察和认识是不足的。如黄药子，自《开宝本草》记载其性味、主治以来，历代本草均未记载其毒性。李时珍认为该药有“消瘿解毒”的功效，近代国内有些地方将该药治疗甲状腺肿和部分肿瘤，有一定疗效。但在应用过程中发现，该药可以引起中毒性肝炎的发生，临床毒性出现的时间一般在连服一个月以后^(8,9)。临床表现以胃纳减退、乏力、上腹胀满、恶心、黄疸、肝大等症状为多见，多数病例的黄疸指数和谷丙转氨酶有明显的增高，但油度试验、A/G值均显示正常，HBsAg(-)。动物实验也证明，黄药子对肝肾组织有一定的损害，损害程度与给药时间和剂量密切相关⁽¹⁰⁾。(3)对文献上尚无毒性记载的药物，也不能过分的乐观而掉以轻心，因为人们对毒药的识别是不断发展和深化的。以山豆根为例，商品药材有二种，即北豆根和广豆根。

北豆根在《中华人民共和国药典》一部(1977年版)中已记载有毒性，广豆根则无。但自从1976年天津报告广豆根中毒病例以后，近年各地陆续有类似报告⁽¹¹⁻¹³⁾，其毒性表现为头痛、头晕、恶心、呕吐、四肢颤抖、心率加快等。所以，在1985年版《中华人民共和国药典》中，广豆根条下标记了有毒。另外，值得提及的是鱼胆。《神农本草经》将鲤鱼胆列为上品，谓“治目热赤痛，青盲，明目，久服强悍益志气。”到《本草纲目》，鱼胆入药的种类已增加到七种，即鲤、鲢、青、鲫、鳊、鳙、鲮。其主要功效为清热解毒，应用于目疾、热疮、喉痹等病症。古今本草著作中均无毒性记载，民间常作单方吞服治目疾，由此而中毒者屡见发生。自1973年广东报告⁽¹⁴⁾死亡3例以来，据不完全统计，国内已有20篇文献，共有115例急性鱼胆中毒的报告，其中死亡22例。主要毒性表现为急性胃肠炎、中毒性肝炎和急性肾功能衰竭。中毒与鱼类的品种似无一定的关系。迄今除草鱼胆外，尚有青鱼、鲤鱼、鲢鱼、鲫鱼、鳊鱼、胖头鱼胆中毒的报告。因此，鱼胆有毒应予明确记载。

二、毒药的应用

临床应用毒药，前人主要是通过对药物的一定炮制、合理配伍、适宜的剂型以及讲究煎服方法和严格控制剂量以保证安全用药。张仲景在他的著作《伤寒论》和《金匮要略》里曾使用各种有毒药物24种，含有毒药物的方剂共119首，在使用毒药方面积累了丰富的经验。其中的科学道理，部分已为近代实验所证实。

1. 炮制：根据文献记载，毒药的炮制方法，归纳起来，主要有四类，即：加热法、水漂法、制霜法及加辅料制毒法。以乌头类(川乌、草乌、附子、雪上一枝蒿、搜山虎等)中药为例，这类药物都有大毒，其毒性成分主要是双酯型生物碱，如乌头碱，它容易被水解，变成毒性较弱的乌头次碱和无毒的乌头原碱。所以，古代对乌头采用水漂或蒸煮确可消减毒性。乌头经炮制后，生物碱含量平均减少78~82%，乌头次碱和乌头原碱的毒性仅为乌头碱的1/200~1/400。故临床内服都以用炮制品为安全。近代国内乌头类药物中毒报告已达700余人次⁽¹⁵⁾其中不少就是因服用生品而中毒。中毒最多的要算雪上一枝蒿。该药在古代文献中无炮制记载，我国西南及湖广一带民间大多生用。近年，有些地方采用水煎法对该药进行炮制，其毒性明显降低而疗效则保持⁽¹⁶⁾。不少具有特殊治疗作用的民间草药，都含有一定的毒性，如何借鉴传统炮制的方法来消减其毒性，以保证临床用药的安全，无疑是炮制学研究中一个很有意义的课题。

2. 配伍:《神农本草经·序例》中曾提到“若有毒宜制。”所谓制,就是监制之意,通过药物配伍来制其毒性。如附子有毒,陶弘景在《本草经集注》中说:“俗方每用附子,须甘草、人参、生姜相配者,正制其毒故也。”《伤寒论》里常见附子与甘草配伍,如四逆汤、甘草附子汤等。有人⁽¹⁷⁾曾用小鼠作试验,发现单用附子具有较大的毒性,而四逆汤毒性大为降低,二者口服半数致死量LD₅₀相差4.1倍。其原因是由于甘草中的主要成分甘草酸为三萜皂甙,可以与附子中所含生物碱结合成难溶的盐类。附子也常与大黄、麻黄等药物配伍,如附子泻心汤、麻黄附子细辛汤等。大黄和麻黄中含有较多的鞣质,与附子配伍后可生成不为肠道所吸收的鞣酸乌头碱,从而达到解毒目的。《神农本草经》里记载了截疟药物常山,有小毒,服后容易发生恶心、呕吐。但含常山的截疟七宝散对鸽子的致吐作用却比常山小3~4倍,经拆方研究,槟榔是对抗常山呕吐反应的主要药物⁽¹⁸⁾。槟榔含有15%鞣质,常山的主要成分为多种生物碱,配伍后也会生成鞣酸生物碱沉淀。这种通过中药的沉淀性配伍,达到制毒的目的,例子是相当多的。当然,沉淀性配伍制毒仅是配伍制毒的一个方面。

3. 剂型:由于毒性成分有不同的理化特性,在不同的剂型,如汤、丸、散、酏剂中,其所显示的毒性亦不尽相同。习惯上认为毒药的剂型以丸散为宜,实际上并不全面。这仅仅为了便于控制毒药服用剂量而已,而不能达到消除毒性的目的。因此,具体药物在选择剂型时各有所宜。如乌头碱类药物,其毒性成分为易被水解的双酯型生物碱,所以入汤剂服用较安全。《伤寒论》和《金匮要略》用乌头、附子大抵如此。散剂、酏剂容易中毒。如有人报告⁽¹⁹⁾,雪上一枝蒿中毒60例,其中19例是酏剂,35例是直接用水或酒吞服的,也有服“临汝药酒”(一种含乌头碱类药物的药酒)仅20毫升而发生中毒的⁽²⁰⁾。另外,有些药物的有毒成分和有效成分并不是同一成分,且有毒成分不溶或难溶于水,如半夏,其毒性表现为“戟人咽”、“令人吐”,但入汤剂后则无明显毒性。有些仅有小毒的药物,如细辛,《本草别录》记载“若单用末不可过半钱匕,多则闷塞,不通者死。”所以,历来就有“辛不过钱”的说法。其实,入汤剂则不受此限。有人报告⁽²¹⁾治疗风寒头痛和寒痹重用细辛至15克,止痛效果明显增加而无不良反应;也有重用细辛治疗脾肾阳虚型的痢疾、泄泻和哮喘病,取得满意效果而无不良反应⁽²²⁾。其原因是细辛的有毒成分在挥发油中。巴豆、马钱子、蟾酥等药物毒性成分即有效成分,为了便于严格控制剂量,以

入丸散剂为宜,如六神丸、马钱子散、三物备急丸等。

4. 煎服方法:前人对毒药的煎煮十分讲究,一般强调久煎。如《金匮要略》中的乌头汤、大乌头煎,都是先以水三升,煮取一升,去渣后又“内蜜煎中更煎之”;附子传统上也是强调先煎。但有些有毒药物如山豆根,煎煮时间越长,毒性也越显著增加⁽²³⁾。服法上的讲究,主要是从剂量上对毒药进行严格控制。《神农本草经·序例》中提出:“若用毒药治病,先起如黍粟,病去即止,不去倍之,不去十之,取去为度。”这是服用毒药的一个基本原则。张仲景嘱服毒药大抵都遵循这个原则。如服乌头桂枝汤,指出“初服二合,不知,即服三合,又不知,复加至五合。”同时,更注意到使用毒药的剂量要因人而异,如三物白散(内有巴豆),强调“强人半钱匕,羸者减之。”服大乌头煎时,“强人服七合,弱人服五合。”这样谨慎犹恐不够,还要叮嘱服药间隔时间,“不差,明日更服,不可一日再服。”这些都是前人应用毒药的宝贵经验,至今仍有一定的指导意义。

参 考 文 献

- (1) 吴松寒:江苏中医(10):12, 1984。
- (2) 洪用森等:浙江中医杂志 8(12):32, 1973。
- (3) 韦踏清:广西中医药(1):33, 1981。
- (4) 邹俊兰等:新医学 5(6):279, 1974。
- (5) 郑君勇:浙江中医杂志 19(9):417, 1984。
- (6) 徐新建:浙江中医杂志 19(9):417, 1984。
- (7) 严永清:南京药学院学报 15(3):61, 1984。
- (8) 缪正秋:浙江医学(3):30, 1980。
- (9) 蒋兆芬:中医杂志(2):37, 1981。
- (10) 宋崇顺等:中药通报 8(4):34, 1983。
- (11) 天津市药品检验所等:天津医药(9):423, 1976。
- (12) 王震:广西中医药(1):42, 1980。
- (13) 周富荣:中药通报(4):36, 1983。
- (14) 广东龙川县人民医院:新医学(9):448, 1973。
- (15) 杨勤槐:中西医结合杂志 5(8):511, 1985。
- (16) 江林等:中成药研究(12):18, 1985。
- (17) 张银娣等:药学报 13(5):350, 1966。
- (18) 湖南医学院:湖南医学院学报(3):140, 1959。
- (19) 罗亮丞:中医杂志(9):37, 1980。
- (20) 张自强等:湖南医药杂志(1):4, 1981。
- (21) 何永田:浙江中医杂志(2):70, 1984。
- (22) 柯联才等:上海中医药杂志(4):28, 1985。

《中国医学文摘——中医》 合订本征订启事

《中国医学文摘——中医》1986年合订本现已装订完成,每册定价6.30元(包括邮资),订购者请将款汇至北京东直门内北新仓18号《中国医学文摘——中医》编辑部。汇款时请写清地址,以免误投。