

## • 中医药发展园地 •

# 关于中药毒性现代研究的几点设想

孙 敬 昌

(山东中医药大学基础医学院细胞生物学实验室, 山东省济南市长清大学科技园山东中医药大学 75 信箱, 250355)

**[摘 要]** 中药毒性理论是中药药性理论的重要组成部分, 进行中药毒性理论研究, 是实现中医药现代化的重要课题之一。为科学揭示中药毒性理论的实质, 中药毒性现代研究应在中医理论指导下, 在科学界定中药个药毒性属性基础上, 对“无毒”中药重点进行“辨证(病)使用基础上的毒性研究”及长期毒性观察, 对“有毒”中药着重进行毒性机理和安全使用条件的研究, 同时要重视临床资料的研究和总结。

**[关键词]** 中药; 毒性; 安全性; 现代研究

科学诠释中药药性理论已成为中医药学术发展及中医药现代化的关键环节之一<sup>[1]</sup>。毒性理论是中药药性理论体系的重要组成部分, 是指导临床安全用药的重要理论依据。在以中医药基本理论为指导的基础上, 采用当今先进的科技手段与方法展开研究, 准确、科学地揭示中药毒性的实质, 对正确发挥中药毒性理论的指导作用, 实现中药走向世界的宏伟目标, 具有重要的现实意义。

迄今关于中药毒性, 国内外学者主要从以下几方面进行研究: ①药物所含有毒成分及其毒性机理研究; ②中药材中重金属安全性研究; ③中药配伍的毒理研究; ④中药毒代动力学研究; ⑤急性毒性、亚急性毒性和长期毒性研究。这些针对中药毒性的一系列研究, 主要采用现代毒理学研究方法, 虽然获得了大量资料, 但由于缺乏中医理论的指导, 其结果或结论具有较大的局限性和片面性, 难以客观、科学地阐释中药毒性理论的实质。

为达到科学阐释中药毒性理论的实质、确保中药安全使用的目的, 笔者认为进行中药毒性现代研究应注意以下几点。

### 1 研究中药毒性, 应在中医理论指导下进行

中药是在中医理论指导下用以防病治病的药物。因此, 中药的毒性机制、毒性发生条件及其影响因素等有益于其他药物的特点。以中医理论为指导是中药毒性理论现代研究顺利开展的前提和保证。只有以中医理论为指导, 才能保证中药毒性现代研究的最终成果能科学阐释中药毒性的本质, 准确描述中药毒性理论的科学内涵, 逐步实现发展创新中药毒性理论的目的, 并有利于世人正确评价和客观对待中药的不良反应和毒副作用。

### 2 澄本清源, 科学界定中药个药的毒性属性

要研究中药的毒性, 首先应该明确中医对中药毒性概念的界定。关于中药毒性概念, 中医早已明确。在中医看来, 凡是中药均是“毒药”。张子和云: “凡药有毒也, 非止大毒小毒谓之毒, 甘草、苦参不可不谓之毒, 久服必有偏胜”(《儒门事亲》)。张景岳说: “药以治病, 因毒为能。所谓毒者, 以气味之有偏也。盖气味之正者, 谷食之属是也, 所以养人之正气; 气味之偏者, 药饵之属是也, 所以去人之邪气。……是凡可辟邪安正者, 均可称为毒药”(《类经》)。这里的毒性是广义的, 而狭义的毒性概念早在《神农本草经》中就已有了体现: “上药……无毒, 多服、久服不伤人”; “下药……多毒, 不可久服”。《诸病源候论》指出: “凡药物云有毒及大毒者, 皆能变乱, 与人为害, 亦能杀人。”可见, 狭义的有毒中药稍有不慎就会危害人体, 甚至伤人性命。

相对于中药毒性理论, 中药个药毒性的界定要复杂得多。从《吴普本草》以后, 开始有了对个药有毒无毒的记载, 历代中医药文献存在着对某些中药毒性记载不统一的现象。科学界定每味中药的毒性属性, 是进行中药毒性现代研究的首要任务。个药毒性属性是历代医药学家在长期医疗实践过程中, 通过不断的观察、分析、概括和总结逐步提炼出来的, 中医药历代文献为我们今天认识中药毒性做了大量积淀, 积累了丰富的经验, 也为整理、界定中药个药毒性属性提供了宝贵的原始资料。从历代本草学著作中, 梳理整合出个药科学合理的毒性标识, 澄本清源, 为中药毒性的现代研究奠定基础。

### 3 中药毒性的研究思路

中医对中药药性、功效的认识, 开始于中药对症、病的治疗作用, 辨证用药理论是逐渐发展起来的, 因此, 中药毒性研究可以借鉴“证治毒理学”<sup>[2]</sup>研究思路,

采用“药—证、病”动物实验研究模式进行。所谓“药—证、病”动物实验研究模式,就是根据中药的药性、功效、主治等,将中药施加于相应的证、病动物模型,在中医理论指导下,参考现代毒理学指标以评价药物的毒性属性。研制成熟的中医证、病动物模型是开展此项研究的前提。

对于文献标识为“无毒”的中药,笔者认为,应着重进行在“辨证(病)使用基础上的毒性研究”,即观察药物在中医理论指导下合理使用能否产生毒性反应。根据药物的药性、功效和主治,将中药施之于相应动物模型,观察药物在一定剂量(法定或常规剂量的等效剂量)、一定时间内(根据病、证的变化规律确定)对实验动物的影响,观察有无毒性反应,验证“无毒”的真正含义。“无毒”中药的毒性研究,还要借鉴现代毒理学的研究方法,重点进行长期毒性观察,以防止长期使用甚或滥用“无毒”中药导致的不良后果,同时为正确评价中药的自身价值提供科学依据。

如果在研究中发现“无毒”中药并非无毒的现象,即出现了“有毒”的实验效应,应深入探究其产生毒性效应的原因和机制,明确“责任”,如因使用不当所致,则不能归咎于药,如确属药物的原因,则应对该药的毒性做出正确的评价。

对于文献标识为“有毒”的中药,应重点进行两方面的研究:一是毒性机理研究,二是安全使用条件的研究。着重进行有效剂量、中毒剂量、减毒抑毒研究,通过研究确定有效剂量范围、安全用药时间,明确中毒剂量、蓄积中毒时间以及毒性机理,从而确定安全使用规范。对于临床实践及动物实验研究对“有毒”不予支持的中药,应做更加深入细致的研究工作,不仅要弄清古人为什么认为其有毒,而且更重要的是要弄清其不发生毒性效应的原因和机理,对其有毒、无毒慎重地做出界定。

#### 4 对中药毒性分级的思考

古今本草著作中关于中药毒性分级颇不一致。《神农本草经》将中药分为有毒、无毒两类,《吴普本草》将有毒中药分为大毒、有毒两级,《本草经集注》分为大毒、有毒、小毒三级,《本草拾遗》则分为大毒、有毒、小毒、微毒四级,《本草纲目》沿袭《本草拾遗》分四级。《中华人民共和国药典》2005 年版采用大毒、有毒、小毒三级标识。对于三级毒性的含义,后世医家一般认为“大毒”中药,使用剂量很小即可引起中毒,中毒症状发生快而且严重,易造成死亡;“有毒”中药,使用剂量较大才引起中毒,中毒症状虽发生较慢,但比较严重,可能造成死亡;“小毒”中药,在治疗剂量的情况下不容易发生中毒,只有超大剂量才会发生中毒,中毒症状轻微,不易造成死亡<sup>[3]</sup>。可以看出,由于缺乏客观定量标准,

以上毒性分级是不完善的。为此有人提出毒性中药分级与剂量的标准应统一<sup>[4]</sup>。另一种试图定量中药毒性的思路和方法是根据中毒症状、重要脏器损害与否、用量较大时能否引起死亡、半数致死量、有效量与中毒量距离、成人一次口服中毒量、中毒潜伏期等指标对中药毒性进行分级<sup>[5]</sup>。但药物的毒性大小取决于药物品种、产地、采集、加工、用量用法等因素,而药物毒性所造成的危害程度又因用药者的体质、性别、年龄、种族等不同有所差异。因此笔者认为,单纯用某些指标的组合难以定量中药毒性。

严格控制剂量、中病即止是使用有毒中药必须遵守的原则,因此,有效剂量范围和安全用药时限是有毒中药现代研究的关键问题。《素问·五常政大论》云:“大毒治病,十去其六;常毒治病,十去其七;小毒治病,十去其八;无毒治病,十去其九。”文中的“六、七、八”是一个模糊的主观概念,无法定量划分。同样,不同医家对中药“大毒、常毒、小毒”的认识也不统一。这说明剂量和用药时间的长短是有毒中药使用时必须注意的重要问题,而剂量和时间的确定取决于中药毒性的大小和患者病情的变化。因此,毒性分级永远是相对的,中药毒性指标体系是开放的,苛求统一标准不现实,强求中药毒性分级指标的细化对临床的指导意义也有限。笔者认为,加强中药毒性指标研究是必要的,不必强求对中药毒性进行分级,应注重针对每一味有毒中药进行研究,不断深入,逐渐完善,以期全面认识其毒性机制及危害,为指导临床服务。

#### 5 重视临床资料的研究和总结

中药在临床应用中由于各种原因导致的不良反应或毒副作用的实例,这为我们总结中药的毒性提供了珍贵的临床资料。应该重视对中药不良反应或毒副作用报告的研究和鉴定,对其原因做出客观、准确的分析,将为评价中药毒性增加重要的、更令人信服的客观依据。

#### 参考文献

- [1] 欧阳兵,王振国,王鹏. 中药四性理论现代研究思路与方法[J]. 北京中医药大学学报, 2006, 29(9): 592—594.
- [2] 马伟,王建华. 中药“证治毒理学”假说[J]. 中药新药与临床药理, 1999, 10(2): 116—118.
- [3] 关建红,翁维良. 对中药“毒性”与毒性分级的思考[J]. 中国中药杂志, 2008, 33(4): 485—487.
- [4] 胡锡琴,赵梅英,卫培峰. 中药毒性分级剂量标准的统一性[J]. 陕西中医, 2005, 26(7): 705—706.
- [5] 梁建文. 毒性中药的分类与临床应用[J]. 广州医药, 2007, 38(5): 70—71.

(收稿日期:2008—10—30;修回日期:2009—04—22)

[编辑:李春梅]