

中药毒性的再认识

俞超芹

(第二军医大学长海医院中医科,上海 200433)

[摘要] 我们的祖先在临床实践过程中认识到一些药物对人体有毒,将中药毒性分为大毒、有毒、小毒 3 级,并认为中药毒性有广义之毒和狭义之毒之分。近代,人们对有毒中药的毒性成分及中毒机制有了进一步的认识,特别是中药肾毒性的认识。影响中药毒性的因素较多,主要有品种、炮制、剂量、配伍及环境等因素。要防止中药的毒性作用,一方面需加强药政管理,另一方面要提高医务人员的业务素质,加强医务人员对中药毒性的认识,同时要让患者掌握正确的煎煮及服药方法。

[关键词] 中草药; 毒性; 古代医学; 现代医学

[中图分类号] R285 .1 [文献标识码] A [文章编号] 1672-1977(2003)04-0252-03

Recognition on toxicity of traditional Chinese drugs

YU Chao-Qin

(Department of Traditional Chinese Medicine, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

[ABSTRACT] Our ancestor found that some of the Chinese herbal drugs were toxic during their clinical practice . They graded the toxicity of Chinese herbal drugs into three degrees and thought that the term“ toxicity of the Chinese herbal drugs ” could be used in a broad and a narrow sense . In modern times, toxic components of the Chinese herbal drugs and their toxic mechanisms, especially the toxicity on the kidney, were further revealed . The factors that affect the toxicity of the Chinese herbal drugs include the species, preparation, dose and environment . To prevent the toxicity of the Chinese herbal drugs, we must strengthen the management of the Chinese herbal drugs . On the other hand, doctors ' recognition of the toxicity of Chinese herbal drugs should be enhanced . At the same time, patients should be told to decoct and take Chinese herbal drugs correctly .

[KEY WORDS] drugs, Chinese herbal; toxicity; ancient medicine; modern medicine

[J Chin Integr Med, 2003, 1(4): 252-254]

中药是祖国医学的一大宝库,几千年来,它广泛运用于临床,在疾病的预防和治疗方面发挥了重要的作用。由于中药具有特殊作用,且常被认为其毒副作用小,甚至无毒副作用,因此许多老年慢性病患者长期服用中药。有些健康人也长期服用一些中药来预防疾病,延缓衰老,增强体质。但在临床运用中,由于配伍不当,炮制欠佳或某些药物剂量过大等原因,中药中毒的事件时有发生。为避免走入“中药无毒”的误区,防止中药中毒事件的发生,有必要对中药毒性进行再认识。

1 古代医学对中药毒性的认识

1.1 古代文献有关中药毒性的记载 我们的祖先在数千年与疾病斗争的过程中,已逐步认识到一些药物对人体有毒。早在《神农本草经》中就提到药有酸、咸、甘、苦、辛五味,又有寒、热、温、凉四气及有毒无毒之分,这是中药毒性在现存本草文献中的最早记载。但真正在某些具体药物条目下记载毒性的则首见于《吴普本草》。此后,在历代本草的药物条目下,大多都有有毒或无毒的记载,如《名医别录》就载

录有毒药物 131 种,《新修本草》载录 143 种,《证类本草》载录 223 种,《本草纲目》载录 361 种,并列有毒草专注。

1.2 中药毒性的分类 古代医师对中药毒性进行了大致的分类,如《名医别录》、《新修本草》将中药毒性分为大毒、有毒、小毒 3 级;《证类本草》、《本草纲目》则分为大毒、有毒、小毒和微毒 4 级。如砒石、升药、轻粉等为大毒,瓜蒂、朱砂、附子为有毒,桃仁、鸦胆子、吴茱萸等为有小毒。由于这种分类缺乏客观依据,因此同一药物在不同书籍中的毒性分类并不相同。如蟾蜍、马钱子、斑蝥,有的书中记为有大毒、有的则记为有毒。

1.3 古代医师对中药毒性的认识 中药毒性有广义之毒和狭义之毒之分。所谓“广义之毒”有两个层面的含义。一是把“毒药”作为药物的总称。如《周礼》云:“医师掌医之政令,聚毒药以供医事。”张子和云:“凡药皆有毒也,非止大毒、小毒谓之毒。”二是指药物的偏性。在《素问》中有这样的记载:“大毒治

[作者简介] 俞超芹(1964-),女,硕士,副教授、副主任医师。E-mail: chqyu81@hotmail.com

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。”张景岳亦云:“药以治病,因毒为能,所谓毒药,是以气味之偏也。盖气味之正者,谷食之属是也,所以养人之正气;气味之偏者,药饵之属也,所以去人之邪气。……故曰毒药攻邪也。”狭义之毒”即为有毒之毒、合用之毒、无毒之毒。有毒之毒指本草著作中明确标明“有毒”之药,由于用量过大或炮制方法不当等原因而易致中毒。如半夏的有毒成分对局部有强烈的刺激性,生食可引起舌、咽、口腔麻木、肿痛和张口困难等中毒症状。重者可产生呕吐,严重者甚至窒息。其有毒成分难溶于水,经久加热可被破坏^[1]。因此,在临床应用中如炮制不当或未经炮制可导致中毒。“合用之毒”指某些毒性不大的药物可因配伍不当而加剧其原有的毒性,甚至一些单用无害的药物,也可因配伍不妥而产生毒性。“十八反”就是典型的“合用之毒”。当然其中有些配伍是否会引起中毒尚有待于进一步的研究。“无毒之毒”即为未标明有毒的药物而导致中毒;或因辨证不当,或中病不止,或用量过大而致出现一些副作用。如甘草长期服用可引起血压升高、钠潴留、血钾减低,出现浮肿和四肢无力、痉挛、麻木等症^[2]。

2 中药毒性的现代研究

2.1 现代文献记载的有毒中药

随着人们对中药研究的进一步深入,对中药的毒性有了进一步的认识,特别是对中药肾毒性的认识。如《中药大辞典》收载有毒中药 525 种。《中华人民共和国药典》收载有毒中药 52 种。《全国中草药汇编》、《中药大辞典》、《中国药典》等较权威的书籍中,列举有 30 多种具肾毒性的中草药,如木通、雷公藤、斑蝥、鱼胆、草乌、蜈蚣、猪胆、棉酚、益母草、防己、厚朴、苍耳子、相思豆、黑豆、望江南子、土贝母、千年健、苦楝皮、北豆根、天花粉、牵牛子、胖大海、朱砂、蛇胆、马兜铃、土荆芥、巴豆、芦荟、使君子、生蜜蜂、铁脚威灵仙、大枫子、金樱根、泽泻、钩吻等。此外,在长期的临床实践中,还发现其他一些具有肾毒性的中药,如陆矾、番泻叶、虎杖、侧柏叶、柴胡、萱草根、大青叶、臭梧桐、松节、海马、冬虫夏草、鸦胆子、丢了棒、三道羊、洋金花、密陀僧、白花丹、黄独、洪娘子、六轴子、芫花、八角枫、铅丹、乌柏、山慈姑、雄黄、昆明山海棠、轻粉、油桐子、砒霜、洪升丹等^[3]。其中近半数的药物是被《中国药典》定为无毒的。这不能不引起临床医生的高度警惕。近年来,人们发现某些中成药也可导致肾损害,如牛黄清心丸、牛黄解毒丸、天王补心丹、柏子养心丸、朱砂安神丸、再造丸、人参再造丸、大活络

丹、局方至宝丹、紫雪丹等,可引起腰背酸痛、尿频、尿急、尿痛、血尿等症状,引起肾毒性的原因主要是朱砂蓄积而导致汞中毒;云南白药中毒可引起腰背痛、面色苍白、浮肿、少尿、无尿、血尿、蛋白尿、颗粒管型,血尿素氮及肌酐增高,甚至发生急性肾衰竭而致死亡^[3]。

2.2 中药的毒性成分及中毒机制

近年来围绕中药的毒性和毒理展开了一系列的研究。已有的研究表明,有毒中药的毒性与其所含有毒生物碱(如乌头、雷公藤、曼陀罗等)、有毒甙类(如万年青、八角枫、芫花、半夏、鸦胆子等)、有毒植物蛋白(如苍耳子、火麻仁等)、有毒动物蛋白及毒素(如毒蛇、蟾蜍等)有关。有毒生物碱中以双酯型的乌头碱、新乌头碱等的毒性最强。中毒机制是过量的乌头碱先兴奋、后麻痹各种神经末梢,刺激迷走神经中枢、甚至麻痹血管运动中枢、呼吸中枢以致引起心源性休克、呼吸衰竭而致死亡^[4,5]。有毒甙类如杏仁中含有的苦杏仁甙,其在水中的溶解度大,性质不稳定,易被消化酶或同存在于种仁中的苦杏仁甙酶水解。甙元分解可产生有毒的氢氰酸,小剂量氢氰酸有镇咳作用,大剂量则抑制细胞色素氧化酶和呼吸中枢,引起中毒^[6]。斑蝥外用其有毒动物蛋白对皮肤有较强的刺激作用,能引起局部红肿、起泡,甚至糜烂。斑蝥素对泌尿和消化系统有刺激作用,少数患者会有心动过速和手指、面部麻木等症^[7]。

自 1993 年起,马兜铃酸所致的中草药肾病受到人们广泛的重视。马兜铃酸又名木通甲素,可来源于马兜铃、关木通、广防己、厚朴、细辛等中草药。马兜铃酸所致中草药肾病的主要症状表现为贫血和高血压。病人往往伴有严重的贫血,与其它类型疾病引起的肾功能不全相比,其贫血发生较早,且症状更加明显、突出,常与肾功能损害的程度不平行。尿检查可发现红细胞、白细胞、蛋白及管型等。血液学检查表现为尿素氮和肌酐的升高。蛋白尿为肾小管性蛋白尿,以低分子量蛋白质增多为主,包括₂微球蛋白、₁微球蛋白、视黄醇结合蛋白、尿 N-乙酰氨基葡萄糖苷酶、溶菌酶等。约半数患者的肾脏体积缩小,双肾形状不对称,部分患者肾脏外形不规整。显微镜下可见广泛的肾间质纤维化,伴有肾小管萎缩及肾小管消失,病变以皮质浅层最为明显。多数肾小球呈缺血状态,无系膜扩张及毛细血管内血栓形成,小叶间动脉和入球小动脉血管壁增厚、管腔狭窄,同时还伴有输尿管上皮轻度不典型增生。电子显微镜示大量胶原分布于肾小管与小血管之间,肾小管基底膜增厚、分层,并有坏死区域,肾小管上皮细胞体积缩小、萎缩。马兜铃酸致肾病的机制目前

认为与以下因素有关:诱导肾小管细胞凋亡;促进肾间质成纤维细胞增生或活性增高;引起肾小血管壁缺血^[3,8-10]。

2.3 影响中药毒性的因素 (1)品种因素。我国药物资源丰富,中药品种繁多。临床应用时可因品种混乱而导致中毒。如木通,有木通科植物木通和马兜铃科植物关木通之分。木通科植物木通无毒,而马兜铃科植物关木通可致急性肾功能衰竭。又如五加皮,古代本草所记载的来源是五加科植物五加皮及其同属植物的根皮,习称“南五加皮”,无毒。而现在大多数地区所用的五加皮为萝藦科植物杠柳的根皮,又名“北五加皮”,其含强心甙成分,有毒,临床不可混用。防己也有广防己及汉防己之分,其中广防己含有马兜铃酸等成分,具有较强的肾毒性。又如毛茛科植物黄花乌头的块根关白附含有海泊乌头碱等多种生物碱,毒性比天南星科植物独角莲的干燥块茎禹白附大。山豆根中广豆根的毒性较北豆根大。在复方煎剂中,广豆根用 6 g,毒性反应的发生率达 17%,有报道甚至高达 68.5%~81.5%^[11]。(2)炮制因素。炮制的目的之一是降低或消除药物的毒性、烈性或副作用,确保用药安全。如川乌有大毒,通过水煮或加热方法促进双酯型生物碱水解或分解,并使脂肪酰基取代 C₈-OH 的乙酰基而生成脂碱,从而降低毒性^[12]。又如巴豆、续随子泻下作用剧烈,宜去油取霜用。雄黄有毒,水飞后使药粉达到极细和纯净,可减低毒性,便于制剂;但如果用加热方法就会变成砒霜,使毒性增加。(3)剂量因素。剂量大小直接决定中药疗效和毒性大小。临床上一些医师为追求疗效,常加大药物剂量而增加了中药中毒的可能。如三七是一味很好的活血止血药,口服治疗量 1~5 g 次时,无明显副作用。如口服 10 g 次以上,可引起房室传导阻滞。(4)配伍因素。我们的祖先在临床实践中总结出药物配伍的“相须”、“相使”、“相畏”、“相反”等理论,同时也指出药物配伍的禁忌。据《蜀本草》统计,《神农本草经》所载药物中,相恶的有六十种,相反的有十八种。金元时期概括为“十九畏”和“十八反”。临床上我们应尽量选用“相须”、“相使”的药物,避免使用一些“相反”的药物。(5)环境因素。中药大多生长在自然环境中,受环境污染的可能性很多。从土壤或水源中吸收某些有毒物质及有毒农药的残留等均可导致毒性反应。

3 中药中毒的预防

引起中药中毒的原因很多,如误服、使用过量、

药源污染、炮制不当、蓄积中毒、轻信偏方秘方等。但最重要的一条是医务人员对某些药物毒性的认识不足,或虽知这些药物有毒,但在临床应用中却不够重视,常重用或让患者长期服用,且又缺乏对这些药物毒性反应的监控,最终导致不可逆转的损害,甚至死亡。

要预防中药的中毒,一方面需加强药政管理,规范中药材品名,强化质量控制,加强毒性中药的化学和药效学研究、安全性评价及药代动力学研究,逐步明确各种毒性药物的安全剂量、中毒剂量、毒性反应及解救措施,使毒性药物的使用规范化。另一方面,需提高医务人员的业务素质,加强医务人员对中药毒性的认识,促使医务人员充分重视中药毒性问题并严格遵守国家关于毒性、限制性中药和中成药管理的有关规定。同时要让患者认识到药物的煎煮方法与药效及用药安全密切相关,让患者掌握正确的中药煎煮及服药方法。

[参考文献]

- 1 凌一揆.中药学[M].第5版.上海:上海科学技术出版社,1983.6.
- 2 林通国主编.中药学[M].长沙:湖南科学技术出版社,1985.275.
- 3 陈裕盛,韩启光.再论天然药物的肾毒性及诊治[J].中国中西医结合肾病杂志,2003,4(4):236-238.
- 4 张如鸿.正天丸致固定型药疹3例[J].中国中药杂志,1998,12(7):438.
- 5 杨小欣.浅谈附子的毒性反应及防范措施[J].辽宁中医学院学报,2003,2(5):162-163.
- 6 肖崇厚主编.中药化学[M].上海:上海科学技术出版社,1997.167.
- 7 卢国珍,杜顺英,杜中文.中西医结合治疗斑蝥中毒56例[J].中国中西医结合杂志,1994,14(1):60.
- 8 张子伯,蒋文跃,蔡少青.马兜铃酸所致中草药肾病的医学进展及其引发的思考[J].中草药,2003,34(2):185-188.
- 9 左建平.马兜铃属植物肾毒性研究进展[J].中国药业,2003,12(4):74-75.
- 10 郭凤霞.用药的误区及其理论分析[J].青海师范大学学报,2000,(3):59-61.
- 11 祁公任,陈涛.同名异物中药毒性辨[J].江苏中医,1998,19(1):34-35.
- 12 李仪奎主编.中药药理学[M].北京:中国中医药出版社,1992.109.

[收稿日期] 2003-09-08 [本文编辑] 黄文华 周庆辉