有毒中药的“毒性”与毒性分级

张广平¹ 叶祖光²

(1 中药复方新药开发国家工程研究中心,北京,100075; 2 中国中医科学院中药所,北京,100700)

摘要 从文献学角度,理清中医学有毒中药概念发生、发展的过程和思路,以及“大毒”“毒”和“小毒”的分级标准和渊源,同时结合现代中药毒性分级方法,揭示了古今中药毒性分级各自的利弊。

关键词 有毒中药;毒性分级

Toxicity and Its Grading Method of Toxic Chinese Materia Medica

Zhang Guangping¹, Ye Zuguang²

(1 National Chinese Compound Medicine Research & Development Center, Beijing 100075, China;

2 China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China)

Abstract Through studies on literatures, this paper introduces the origin, development and ideas on the concept of toxic Chinese materia medica, and the grading standard and history of “very toxic, toxic, and little toxic”. Also, it compares the advantages and disadvantages of the grading methods of the ancient and modern times.

Key Words Toxic Chinese materia medica; Toxicity grading

中图分类号:R285 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2014.02.011

对于中药“毒”的认识是伴随着中医药理论的形成和发展而逐步提高和完善的。有毒中药是中药的重要组成部分,一般而言,如果使用不当,有毒中药容易对人体具有损害作用。但通过合理应用可成为治病之良药,从而起到一般补益药所不能达到的治疗效果。我们对中药毒性理论的发展进行梳理,对于有毒中药的毒性分级进行了论述。

1 对中药毒性的认识

有毒中药概念是在中医药历史发展的过程中演变和形成的。对中药“毒性”的认识,可以上溯到远古时代,人们认为“药”即是“毒”,中药之毒就是中药之效,如先秦时期《周礼·天官冢宰》就有“医师掌医之政令,聚毒药以供医事”的记载。《素问·汤液醪醴》也说:“当今之世,必齐毒药攻其中,镵石、针艾治其外也。”这些论述均将“毒药”作为药的统称。在这种历史状况下所形成的“药即为毒”的认识,对后世产生了一定的影响,直至明代仍有医家谓毒即药,如《类经》云:“毒药者,总括药饵而言,凡能除病者,皆可称为毒药。”在阴阳五行学说成为中医药学理论的主要构架以后,中药的四气五味也就被认为具有了阴阳的偏性。认为运用药物的偏性来祛除病邪,协调脏腑功能,纠正阴阳盛衰,增强抗病能力,《全书·本草正》又谓“无药

无毒”,“药以治病,因毒为能,因气味之有偏也。……气味之偏者,药饵之属是也,所以治人之邪气。”此之所谓“毒”,乃泛指药物之偏性,药物治疗之理,就是以偏纠偏。“药”和“毒”通义的论点,在药性理论的发展中有着较深的影响。以上对中药毒的认识是指广义的“毒”。狭义的“毒”是指有毒中药即指对人体产生的毒害作用,换言之,就是指那些和治疗目的无关、且对机体产生损害的毒副作用。《神农本草经》序录:“药有酸、咸、甘、苦、辛五味,又有寒、热、温、凉四气,及有毒、无毒”,这里的“毒”则指对人体的伤害性。隋代巢元方《诸病源候论》所说:“凡药云有毒及大毒者,皆能变乱,于人为害,亦能杀人。”即明确地指出“毒”是药的毒副作用。一般说,凡有毒的药物,大多性质强烈,作用峻猛,极易毒害人体,常用治疗量较小,安全窗窄、安全性低,用之不当,药量稍超过常用治疗量,即可对人体造成损害。有毒中药是中医药中的特有术语,在化药和生物医药中没有“有毒”和“无毒”之分,也没有毒性大小和分级之分。目前我们所说的有毒中药是专门指服用后对于人体产生损害作用的中药一般是指《中华人民共和国药典》记载(2010 版药典记载 83 种有毒中药,见表 1)和列入卫生部“毒性药品管理品种”范围,受《医疗用毒性药品管理办法》约束的(28 种:1、

基金项目:国家重点基础研究发展计划(973 计划)项目(编号:2009CB522806)

作者简介:张广平,助理研究员,研究方向中药药理毒理,Tel:(010)87632551,E-mail:iamzgp@163.com

通信作者:叶祖光,研究员,Tel:(010)87632551,E-mail:yezuguang@sina.com

砒石(红砒、白砒)2、砒霜 3、水银 4、生马前子 5、生川乌 6、生草乌 7、生白附子 8、生附子 9、生半夏 10、生南星 11、生巴豆 12、斑蝥 13、青娘虫 14、红娘虫 15、生甘遂 16、生狼毒 17、生腾黄 18、生千金子 19、生天仙子 20、闹阳花 21、雪上一枝蒿 22、红升丹 23、白降丹 24、蟾酥 25、洋金花 26、红粉 27、轻粉 28、雄黄)。

表1 药典和本科教材记载的有毒中药

大毒药材		有毒药材		小毒药材	
2010 版药典	本科教材	2010 版药典	本科教材	2005 版药典	本科教材
(10 种)	(10 种)	(42 种)	(39 种)	(31 种)	(20 种)
巴豆	巴豆	苍耳子	苍耳子	重楼	重楼
川乌	川乌	山豆根	山豆根	鸦胆子	鸦胆子
草乌	草乌	甘遂	甘遂	丁公藤	丁公藤
斑蝥	斑蝥	京大戟	京大戟	吴茱萸	吴茱萸
马钱子	马钱子	芫花	芫花	川楝子	川楝子
天仙子	昆明山海棠	商陆	商陆	艾叶	艾叶
闹羊花	雪上一枝蒿	牵牛子	牵牛子	土鳖虫	土鳖虫
马钱子粉	雷公藤	千金子	千金子	水蛭	水蛭
巴豆霜	升药	蕲蛇	蕲蛇	苦杏仁	苦杏仁
红粉	砒石	香加皮	香加皮	鹤虱	鹤虱
	11	附子	附子	蛇床子	蛇床子
		苦楝皮	苦楝皮	猪牙皂	细辛
		半夏	半夏	草乌叶	雷丸
		天南星	天南星	急性子	石楠叶
		制天南星	附子	两面针	桃仁
		蟾酥	白果	小叶连	虻虫
		白果	洋金花	北豆根	皂荚
		洋金花	华山参	地枫皮	罗布麻
		华山参	朱砂	红大戟	贯众
		朱砂	全蝎	苦木	刺蒺藜
		全蝎	蜈蚣	九里香	
		蜈蚣	仙茅	南鹤虱	
		仙茅	罂粟壳	绵马贯众	
		罂粟壳	常山	绵马贯众炭	
		常山	雄黄	蒺藜	
		雄黄	蟾酥	大皂角	
		蟾酥	土荆皮	飞扬草	
		土荆皮	轻粉	金铁锁	
	28	轻粉	苦豆子	紫萁贯	
		千金子霜	三颗针	槭藤子	
		干漆	泽漆	翼首草	
		制草乌	木通		
		制川乌	黄药子		
		金钱白花蛇	瓜蒂		
		两头尖	胆矾		
		蓖麻子	硫黄		
		罂粟壳	铅丹		
		白附子	樟脑		
		木鳖子	土鳖子		
		雄黄			
		白屈菜	禹白附		
		三颗针			
		硫磺			
		臭灵丹			
		狼毒			

2 有毒中药的毒性分级

毒性不同,对人体的伤害不同。据此,人们又常常将“有毒”药物分为各种不同的等级,这就是毒性中药的分级,是中药特有的一种性能概念。中医对毒性中药“毒”的分级,大约可以追溯到战国时期,或者更早。早在《黄帝内经》将方药分为大毒、常毒、小毒和无毒 4 类,提出“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”的用药原则。《神农本草经》列上品药 120 种,列中品药 120 种,列下品药 125 种,并按毒性大小进行了分类,指“下品主治病以应地,多毒,不可久服。欲除寒热邪气,破积聚,愈疾者,本下经。”这是最早提出中药毒性分级理论。魏晋南北朝,人们对药物毒性的认识逐步加深,如魏·吴普在撰写《吴氏本草经》时,除对所载药物逐一标明“有毒”或“无毒”之外,又将药物分为“有毒”与“有大毒”两级;在《吴氏本草经》的基础上,梁·陶弘景《名医别录》对药物毒性又分为三级“大毒”“有毒”“毒”。隋代,《诸病源候论》也明确指出毒性中药的“毒有大小”之别。唐代,在甄权的《药性论》和苏敬等编著的《新修本草》中,均仿效陶弘景,亦将毒性中药分为“大毒”“有毒”“小毒”三级。五代时期《日华子本草》将毒性中药的分级增加了“微毒”一级,由三级分法上升为四级分法。明代李时珍的《本草纲目》均沿袭唐慎微《经史证类备急本草》对毒性中药的分级法,将毒性中药分为大毒、有毒、有小毒、微毒四级。所载 1892 种中药中,有 312 种被标明大毒、有毒、小毒或微毒,对于毒性的有了较详细的分级。现代对于中药的毒力分级仍袭用古代本草典籍的传统的经验分类方法,《有毒中药大辞典》将有毒中药分为极毒、大毒、有毒和小毒的四级标准^[1]而《中药大辞典》则采用五级划分法,将中药毒性的大小分为剧毒、大毒、有毒、小毒和微毒。《中国药典》^[2]和高等院校教材《中药学》^[3]对毒性和分级标准一致均分为“大毒”“有毒”“小毒”三级标准。

传统对于中药毒性的分级主要源于临床实践,对于毒性的认识往往以临床观察到的药后反应程度为依据,除中药的本身的毒性反应外,往往还包括了中药的偏性等。这种研究方法虽与临床紧密结合,但却具有局限性与随意性,显得十分粗糙,缺乏准确性、量化性、统一性,故常给毒性中药的分级带来混乱,出现同一药物在不同书籍中的毒性分类并不相同,尤其是小毒药物,此云有毒,彼云无毒。如我国药典上认为无毒的黄藤、射干、花椒、虎耳等 10 种药物,在《中药大辞典》上却记载有毒。国家药典上标记有毒而《中药大辞典》却无毒性记载的有 13 种如罂粟壳、蛇床子、北豆根、艾

叶等,使人们无所适从;再如黄药子,《本草纲目》《滇南本草》《中药大辞典》均认为无毒,但近年报导用于治疗甲状腺亢进症,发生蓄积性中毒,表现为肝脏损害^[4];又如鱼胆,《本草纲目》《名医别录》《中药大辞典》均称无毒,但近年来用于治疗目昏障翳,多次发生中毒事故,甚至中毒致死^[5]。由于我国历时条件的限制,古代对“毒”的本质不可能作出完整的科学的解释,因此有必要对于有毒中药分级进行规范化和标准化研究^[6]。有学者根据现代毒理学的研究结果并结合有关毒性强弱的分类的参考标准,借鉴与西药毒性分级的方法,据急性毒性分级采用定量毒理学的方法,凡动物口服生药煎剂如以 $LD_{50} < 5 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 为大毒, $5 \sim 16 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 为有毒, $16 \sim 50 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 为小毒, $> 50 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 为无毒。更为详尽的,如极毒 $LD_{50} < 5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 或更小,剧毒 $LD_{50} < 5 \sim 50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$,高毒 $LD_{50} < 50 \sim 500 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$,中等毒 $LD_{50} < 0.5 \sim 5 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$,低毒 $LD_{50} < 5 \sim 15 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$,实际无毒 $LD_{50} > 15 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 。亦有将最小致死量(MLD)作为依据的^[7]。由于中药所含化学成分种类复杂,中药中所含的毒性成分并不能代表饮片;同时中药不同的提取方式毒性也有差别,如有些毒性成分不溶于水或者在煎煮过程中毒性成分被破坏,则水煎剂无毒或者毒性小,但若在临床使用粉末入药,则毒性大小发生变化。现代实验结果也显示,急性毒性进行毒性分级结果与实际不一致^[8]。另外,由于该数据是以实验死亡为指标,与临床应用表现的毒性也有很大差别,因此其对于临床的实际的指导意义不大。由杨仓良编著的《毒药本草》依照临床中毒症状的程度、半数致死量的大小、有效量与中毒量的距离、剂量的多少、中毒潜伏期的长短等多项指标,对中药毒性进行分级^[9](见表2)。这种分级方法综合考虑了评价毒性的多个指标,因此被诸多学者认可和采用^[10-12]。多指标分级法的不足之处在于将成人一次服用中毒量定为指标之一,把临床与动物实验指标笼统地混在一起,实验结果和实际也不能完全符合^[13]。总之,迄今为止,有毒中药的分级并未有达到公认的统一标准,药典上的有毒中药的分级作为一种传统知识一直在保存和延续着,这是由于:一是我们现在对古人为何这样分级(毒性分级的依据)并未完全的认知;二是我们现在又不能提出一个完善的分级标准去否定传统的中医药毒性分级。

3 展望

有毒中药概念是在中医药历史发展的过程中演变和形成的,是中药的一个重要的组成部分,随着现代科

学技术的发展对于有毒中药有了新的认识,但是对于有毒中药的研究和应用不应该脱离中医药理论体系。有毒中药的毒性和毒性分级是在中医药历史发展过程中逐渐形成的,因此对于有毒中药的毒性分级不能完全脱离中医药理论,应该在中医药理论的大背景下对于有毒中药的毒性进行分级。另外,有毒中药毒性的评价应该建立在对于有毒中药系统的毒性的研究基础上的,明确有毒中药的毒性成分、毒性效应特征、量-毒关系、时-毒关系、靶器官和可逆性。有毒中药致死剂量、毒性最低水平(LOAEL)、未观察到毒性作用水平(NOEL)、观察到作用最低水平(LOEL)、未观察到作用水平(NOEL)等毒性参数。同时因该考虑其药效作用,即安全窗的大小,综合多种因素进行毒性的分级这样更加能够给予临床指导。

表2 中药毒性分级

毒性分级	中毒症状	脏器损害	用量较大时	灌胃小鼠 LD_{50}/kg	有效量与中毒量距离	成人一次服用中毒量	中毒潜伏期
大毒	十分严重	重要脏器	死亡	< 5	十分接近	$< 3 \text{ g}$	$< 10 \text{ min}$
中毒	严重	重要脏器	死亡	$5 \sim 15$	较远	$3 \sim 12 \text{ g}$	$10 \sim 30 \text{ min}$
小毒	一般副反应	少见脏器损害	不易死亡	$16 \sim 50$	很远	$13 \sim 20$	$> 30 \text{ min}$ 或积蓄

参考文献

- [1]郭晓庄.有毒中药大词典[M].天津:天津科技翻译出版会,1992:3.
- [2]国家药典委员会.中华人民共和国药典[S].一部.北京:化学工业出版社,2010.
- [3]高学敏.中药学[M].北京:中国中医药出版社,2000:9.
- [4]袁金玉,张海谋.黄药子的药理和毒理研究进展[J].医药导报,2009,28(4):490-491.
- [5]何来明,吴彼得,连学坚,等.鱼胆中毒10例诊治体会[J].医学信息,2011,24(7):4281-4282.
- [6]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.
- [7]孙文燕,侯秀娟,王斌,等.中药毒性分级概况与研究思路探讨[J].中国中药杂志,2012,37(15):2216.
- [8]张智.15味有毒中药小鼠半数致死量的实验研究[J].中国中医基础医学杂志,2005,6(11):435.
- [9]杨仓良.毒药本草[M].北京:中国中医药出版社,1993:14.
- [10]翁维良.临床中药不良反应的探讨[J].中药新药与临床药理,1996,7(2):4.
- [11]杜贵友,方文贤.有毒中药现代研究和合理应用[M].北京:人民卫生出版社,2003:78.
- [12]袁伯俊,王治乔.新药临床前安全性评价与实践[M].北京:军事医学科学出版社,1997:24.
- [13]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):486.