

中药毒性理论及研究进展*

□刘树民** 罗明媚 李玉洁 (黑龙江中医药大学 哈尔滨 150040)

摘要: 对于中药毒性的深入研究和正确认识, 解决既充分发挥有毒中药疗效, 又能最大限度地降低毒副反应的矛盾, 建立一套完整的国际中药安全评价标准, 是加快中药现代化国际化进程的重要任务。本文概要地回顾了毒性中药研究历史和研究方法, 提出要在总结前人宝贵经验的基础上, 走出毒性中药的认识误区, 运用现代药理学、毒理学知识, 通过先进的实验手段进行中药毒理学研究。

关键词: 中药毒性 理论渊源 实验研究

古往今来, 历代医药学家都非常重视对中药的研究, 而对中药毒性的探索始终占有其重要一席。要想对中药毒性有更深刻的认识, 解决充分发挥有毒中药疗效和最大限度地降低毒副反应这一对矛盾, 并最终加快中药现代化和国际化进程, 需要我们在总结前人用毒、防毒、治毒宝贵经验的基础上, 走出对毒性中药的认识误区, 并运用现代药理学、

毒理学知识, 通过先进的实验手段去找出有毒中药的有效成分和毒性成分, 剖析毒性中药的作用机理。

一、中药毒性研究的理论渊源

1. 古人对中药毒性的认识由来已久, 从某种意义上说, 中药学的发展史也是中药毒性的认识史。

西汉以前是以“毒药”作为

一切药物的总称。《周礼天官》: “医师聚毒药以供医事”, 这里的“毒”实际指中药的偏性, 充分反映了中医“以偏纠偏”的用药思想, 反映出当时对药物的治疗作用和毒副作用还不能很好的把握, 故笼统称为“毒药”。

2. 随着古人对中药的长期应用, 对中药毒性的认识也逐步深入。

东汉时代, 第一部药学专著

收稿日期: 2003-03-13

* 国家中医药管理局专项基金项目 (02-03ZP29): 黄药子的肝脏毒性表达及配伍减毒机理研究, 负责人: 刘树民。

** 本文联系人: 刘树民, 副教授, 硕士生导师, 黑龙江中医药大学科学技术处副处长, 重点研究中药的作用机理及毒性药研究。Tel: 0451-2117797, 0451-2193039, Fax: 0451-2110652, E-mail: kj-liu@sohu.com。

《神农本草经》首先提出有毒、无毒概念,并将其作为三品分类标准,指出下品“多毒,不可久服”并提出“相畏、相杀”的配伍制毒理论,及“若用毒物治病,先起如黍,病去即止,不去倍之”的用量原则,为后世中药毒理论建立奠定了基础,但这时的三品分类中所谓的“毒”的含义仍笼统而模糊。

之后的各代医家对中药毒理论皆有颇多建树。毒性的大小从《吴普本草》的大毒、有毒的二级定量分级,到梁·陶弘景《本草经集注》中的大毒、有毒、小毒的三级定量分级,直至陈藏器《本草拾遗》的大毒,有毒,小毒和微毒的四级定量分级。

随着毒性中药的数量不断增加,中药毒性的定量、分级也逐步具体化,在有毒中药的应用,解救中药中毒的有效方法、炮制减毒等许多方面古代医家为我们积累了宝贵的经验。

中医素有每起沉痾必“以毒攻毒”之说,早在《淮南子》中便有记载:“天雄,乌喙最凶毒,但良医以活人”,历代医家利用毒性中药组方救治疑难重症的医案举不胜举。

《伤寒杂病论》中用大豆煮汁及盐汁服用解乌头中毒;芦根煮汁服用,解食喉鲠鱼(即河豚)中毒。陶弘景《本草经集注》中以黄连汁、大豆汁、生薑汁、菖蒲汁、寒水石煮汁解巴豆毒;以生姜汁煮干姜汁解半夏毒等等,这些解救中药中毒的有效方法有

些至今仍有很高的临床应用价值。

而明代医药家李时珍在《本草纲目》中对中药毒性作了最系统的总结。其草部专列毒草类,并对其采集、炮制、服用方法及中毒解救等进行详尽论述。现已证明其记载与现代药理和临床实际基本相符^[1]。

3. 近年来,结合中药药理和毒理学研究,对中药毒性的认识更加深入具体

《中药大辞典》将药物毒性的毒大小分为剧毒、大毒、有毒、小毒、微毒五级,为最详细的中药毒性分级方法,中药理论工作者将中药“毒”的含义概括为三个方面:

(1) 本身具有一定毒性的中药,如乌头、马钱子等,现已探明乌头碱对心脏有很强的毒性作用,而马钱子所含番木鳖碱则兴奋中枢神经,过量引起呼吸肌痉挛而致死亡。

(2) 历代皆言无毒之品,但在单味使用过程中,或提纯成单体经其它途径给药时,呈现出明显毒性反应,如甘草、黄连等。甘草是最常用的中药之一,而国外学者曾先后报导长期服用甘草或甘草甜素可引起假性醛固酮增多症,黄连及其成分小檗碱则被人认为会造成新生儿葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(G-6-PD)缺乏,会引起严重的新生儿溶血性黄疸而禁用^[2]。

(3) 机体在不同机能状态下,由于药物的不当使用引起的损伤,即所谓“疮家不可发汗”,“虚邪

之体忌用下法”。

二、对中药毒性的认识误区

传统中药在中国发展几千年,其悠久历史佐证了其疗效的独特性且具有强大的生命力。历代医家及现代医疗工作者多通过炮制和配伍降低有毒中药的毒性,从而使临床发生毒性反应的机会大大减少,以至于给人们造成了中药及其制剂“有病治病、无病健身、安全可靠”的误解。当脱离了中药传统的制备方法、剂型、剂量、服法时,中药“药害”事件就会层出不穷。至使一部分人对中药毒性的认识从一极端走向另一个极端。

中药的毒性有别于西药的化学纯品毒。中药的成分复杂,所含的成分很难全部分析清楚,各种成份之间相互作用,相互制约,进入到人体后作用于多种靶器官,其药效和毒性的表现不能简单地从某一个或几个已知成分的含量来判断。而国际上往往因为中药中的某一成份的毒性作用而将含毒成分的中药及组方全盘否定。例如,含有有毒金属的药物(汞、砷等)在中药处方中应用较广泛,如果以国际重金属总含量为标准来评判中药的毒性,许多具有独特疗效的有效方剂将被禁止使用。20世纪70年代,国外学者报道,大黄中含有致癌的成分。随后,有些欧洲国家对大黄采取了限制使用,美国FDA也禁止使用大黄作为药用成分^[3]。

由此可见,要使传统中药逐

步现代化、国际化,必须将现代先进科学技术知识,现代药理学和毒理学知识与传统的中医学理论知识和实践经验有机地结合起来,并建立一套与国际接轨的中药安全性评价标准。

三、中药毒性的实验研究概论

近年来,许多药学工作者对中草药的毒性进行了大量的实验研究特别是扩展了单味中药毒性机制研究的深度和广度。如对关木通肾毒机制的实验研究^[3],在动物模型上确认大量短期服用关木通及其复方均出现肾毒性,并呈现急性肾小管上皮细胞损伤为主而并伴肾间质纤维化的组织病理学特点;证实关木通真正的肾毒性成分还有其固有的和体内代谢生成的马兜铃内酰胺,其作用位点并非局限于肾小管上皮细胞,至少还有肾间质成纤维细胞,该细胞生长受显著抑制的现象与慢性马兜铃酸肾病寡细胞性肾间质纤维化的病理特点相一致。又如对附子毒效关系的实验研究^[4],指出附子所含双酯型二萜生物碱,既是毒性成分,也应有效成分。提示附子的炮制不但要考虑减毒,更应重视存效。再如对黄芪水提物中微量铅的试验研究^[5],证实黄芪样品中虽含有超过食品卫生标准允许限量的微量铅,但急性毒试验结果表明,该黄芪水提物属实际无毒;小鼠骨髓嗜多染红细胞微核试验结果为阴性,表明无致突变性作用,为临床安全用药提供了客观的科学依据。药学工

作者还对含毒中药进行毒理分析,依不同的毒性成分分类为^[6]:含生物碱类、含苷类、含毒蛋白类、含萜及内酯类、含金属元素类。

从文献报道中可以看出,目前研究中实验类型主要集中在急性毒性实验、亚急性毒性实验和长期毒性实验上,指标的选择主要集中在组织形态学的改变及生化指标检测等方面,还不能从更深层次加以探讨,但在药物毒性作用机理方面,及利用中药自身特色减毒、抑毒的研究上已有一些可喜的探索,如对朱砂研究,毒理学已证明朱砂对肾损伤的机理主要为血浆中的汞离子与血清白蛋白结合,形成汞离子白蛋白复合物,复合物中的汞以3种形式进入肾细胞;白血浆中谷胱甘肽(GSH)、半胱氨酸(CYS)交换形成小分子复合物被转运到肾细胞内^[7];与肾细胞膜上的含基的蛋白交换进入肾细胞内及通过细胞吞胞作用进入肾细胞内,这无疑为中药毒理学发展开辟了道路。另外,中医理论中药物配伍减毒增效作用已为部分实验所证明,如对黄药子配伍当归进行急性毒性实验和肝肾毒性实验^[8],结果表明配伍可明显减轻黄药子对肝组织损害程度,并且对肾脏损害也有一定的缓解作用。附子配伍木通与现代实验研究^[9]也表明附子配伍一定量的木通,可明显降低附子的毒性,并在一定范围内,随着木通剂量增加,附子毒性相应降低,且发现附子、木通各单煎、混合或混煎后,其乌头生物碱含

量明显下降;从增强附子祛风湿止痹痛的疗效来看,二者相伍亦有重要意义。

今后研究工作的重点应放在探明中药的多种毒性成份和分析其毒性作用机理上,那么我们是否可以借助近年来逐渐发展起来的中药血清药理学方法进行中药的毒理学研究呢?也许可以为中药毒性的多成份,多靶器官的研究开辟新路,觅到捷径。

四、结 语

毒性中药的发展和应用已有几千年的历史,但就其发展速度来看,都是缓慢的,目前,深入、细致、科学的研究并未深入开展,我们应在继承前人用毒、防毒、抑毒宝贵经验基础上,对中药毒性的研究思路进行深入思考,并结合现代药理学、毒理学知识变革研究的技术和手段,走出现代中药毒理研究的新路。

参考文献

- 1 梁久荣,高学敏.中药毒性的认识史纵观.北京中医学院学报,1992,15(5):38~40.
- 2~3 梁爱华,周钟鸣.中药安全性评价研究在中药现代化战略中的重要地位.《世纪之交的中医药学术发展战略思考》,(第三届全国中青年中医药学信息发展战略研讨会)1999.10.
- 4 马红梅,张伯礼,徐宗佩等.关木通肾毒性机制的实验研究.中药新药与临床药理,2001,12(6):404~406.
- 5 张为亮,徐楚江,扬明等.附子毒效关系机制的实验研究.广西中医药,1997,6(3)43~44.
- 6 谷 鸣,叶晓川,吴巍等.黄芪水提物中

关于组织天然药物、保健食品国际市场营销和经营管理培训团 访问日本、韩国的通知

随着我国中药现代化进程的不断深入,我国一些制药企业和保健品生产企业急于将产品推向国际市场,特别是日本市场。但是,有相当一部分企业多半并不了解日本的需求、日本的法律及有关规定、在日本销售许可的手续,更缺乏在日本的销售网络和适应日本人习惯的销售方式和方法。这些都能在短期培训班里得到解决。日本、韩国是传统医药消费最普遍的国家(据日本厚生省统计:2000年日本保健品的年销售额为715.73亿元人民币,进入医保的医药销售额为4383.68亿元人民币),也是最具开发潜力的国际市场,深入了解该国市场。与日本(韩国)生产企业、贩买株式会社建立多元化多层次的合作关系(如互为产品销售代理合作等)是至关重要的。为了帮助我国企业高层管理人员在国际交流与合作中寻找商机与对策,制定该地区产品营销策略和学习相关的经营管理经验,中国高技术产业发展促进会拟于2003年在日本举办两期培训班并安排相关商务考察。

一、出访时间:拟定2003年10月、2004年5月、8月、10月,境外时间15天(日本10天、韩国5天)。

二、培训内容:1、健康食品在日本市场上的流通情况和发展前景;2、日本市场上急需提供何种健康食品品目;3、与日本健康食品制造厂家及贩买会社合作时的注意事项;4、日本厚生省有关健康食品的法律文献:①明确哪些中药是可以作为健康食品使用的、哪些是禁止的、哪些是规定外的、哪些是通过一些操作可以通过的。②健康食品从开发到营销的过程,销售许可证的申请方法。③日本法律和中国卫生部的规定有何不同;5、中国产品在日本销售的难点和解决方法;6、中国产品通过许可的程序和注意事项,合理节税的方法;7、访问日本生产厂家和贩买会社、听取他们的意见、寻求合作的可能性;8、参观日本销售健康食品的专门店、药店、通信贩买会社、讲习贩买会社、网络贩买会社、学习日本的营销新方法和手段;9、同健康食品常用者、爱用者座谈,了解日本人的需要;10、参观日本厂家和相关的讲演会,了解其营销策略和技巧,索取宣传资料。

三、考察内容:除安排上述有关参观和访问活动外,还将有:1、考察日本的风土人情、生活习惯、日本传统文化;2、访问有关政府部门、大学、研究所;3、购买健康食品样品;4、参观健康食品展销会,探讨今后本企业产品出展的可能性。

四、培训地点及授课时间:1. 培训地点:东京;2. 授课时间:每天3单元,每单元2小时,共18小时。

联系人:刘萍、张志华

通信地址:北京8712信箱 中国高技术产业发展促进会 邮政编码:100080

电话:010-62616352 010-62652762 传真:010-62652762

E-mail: wst@mail.casipm.ac.cn

- | | | |
|--|--|---|
| <p>微量铅对小鼠急性毒性和骨髓嗜多染红细胞微核试验的影响. 中国医院药学杂志, 2002, 22 (9) .</p> <p>7 胡志祥, 肖金莲. 含毒中药毒理分析. 时珍国医药, 1999, 10 (2) : 96.</p> | <p>8 魏金峰, 尚伟芬, 杨世林. 朱砂药理学及毒理学研究概论. 中草药, 1999; 30 (12) : 953-956.</p> <p>9 丁国民, 唐迎雪. 当归对黄药子解毒作用的实验观察. 中草药, 1992, 23 (4) :</p> | <p>192-194.</p> <p>10 刘朱岩, 丁国明. 附子与5种中药配伍抑菌增效研究. 山东中医学院学报., 1996, 20 (6) : 381-385.</p> |
|--|--|---|

(责任编辑:柳莎)

Progress of Study on Extraction of Alkaloids by Supercritical Fluid

Zhang Tao and Cai Jianguo

(Institute of Chinese Herbal Medicine Engineering, East China University
of Science and Engineering, Shanghai 200237)

This article summarizes the progress of the study on the application of the technology of supercritical fluid extraction to the isolation of alkaloids, and analyzes the factors that may affect the result of the isolation. It also indicates that besides the general factors, such as temperature, pressure, solvent and the time of extraction, extraction result can be improved by adding alkalis while the extraction capacity of supercritical fluid can be enhanced due to the use of cosolvents.

Key Words: supercritical fluid extraction, alkaloids, affecting factors

Toxic Theories of Chinese Herbal Medicines and Their Study Progress

Liu Shumin, Luo Mingmei and Li Yujie

(Heilongjiang University of Traditional Chinese Medicine, Harbin 150040)

As for the deep study and correct understanding of the toxicity of Chinese herbal medicines, should be well handled the contradiction that not only the curative effectiveness of poisonous medicines should be brought into full play, but also their toxic reaction and side-effects should be reduced to the minimum so as to establish a set of complete world criteria for the assessment of the safety of Chinese medicines, and this is an important task for the acceleration of the modernization and internationalization of Chinese medicines. This article generally reviews the history and methods of the study on poisonous Chinese medicines and proposes that people should get out of the misunderstanding of poisonous Chinese medicines on the basis of summing up the valuable experience of our predecessors, and carry out the study on the toxicology of Chinese herbal medicines by making use of the knowledge of modern pharmacology and toxicology and advanced experimental means.

Key Words: toxicity of Chinese herbal medicine, source of theory, experimental research

Transformation of Protoplast-derived Colonies by *Agrobacterium tumefaciens* in *Taxus yunnanensis*

Luo Jianping, Jiang Shaotong and Pan Lijun

(Department of Biotechnology and Food Technology, Hefei University of Technology, Hefei 230009)

In order to isolate cell lines with high paclitaxel productivity via molecular mutagenesis, the transformation of *Taxus yunnanensis* protoplasts by *Agrobacterium tumefaciens* was studied. Protoplasts were obtained from friable, light yellow callus of *T. yunnanensis* in enzyme solution. Callus in the exponential growth phase of 15–20 days after subculture produced the highest yield of viable protoplasts. When cultured in liquid medium composed of B5 salts, KM vitamin and organic components and 0.45 mol/L fructose and supplemented with 3.0 mg/L 2,4-D and 0.1 mg/L KT, protoplasts underwent sustained divisions and formed cell colonies. Although *A. tumefaciens* failed to transform freshly isolated protoplasts and protoplasts with regenerated cell walls, transformants were obtained by co-cultivating protoplast-derived minicolonies consisting of 10 or more cells with the strain B6S3. The transformants were confirmed by opine analysis. The transformation frequency was about 5%. HPLC analysis showed that there was a significant difference in paclitaxel content among all transformants. The highest paclitaxel content in transformants was found to be 0.076%, which was 6 times as high as in control callus. The transformant with high paclitaxel accumulation showed a lower cell growth as compared to its control. During subculture the transformant remained unchanged with respect to cell growth and paclitaxel accumulation. Although the paclitaxel accumulation in the transformants was not high enough to produce paclitaxel for commercial purposes, the method described in the present study would provide an opportunity to isolate cell lines with high paclitaxel productivity from mutagenized single cell culture via T-DNA insertion.

Key Words: *taxus yunnanensis*; protoplasts; *agrobacterium tumefaciens*, transformation; paclitaxel

Isolation and Purification of Polysaccharides in *Zizyphus Jujuba* MILL and Determination of their Molecular weight

Yang Yun Meng Jiang and Miao Mingsan

(Henan College of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450008)

Li Zhenguo (Henan Institute for Drug Control, Zhengzhou 450008)