

供中医学类、中药学类、药学类专业用



新世纪全国高等中医药院校创新教材

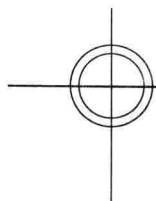
XIN SHI JI QUAN GUO GAO DENG ZHONG YI YAO YUAN XIAO
CHUANG XIN JIAO CAI

中药毒理学

主 编 彭 成

全国百佳图书出版单位

中国中医药出版社



新世纪全国高等中医药院校创新教材

中药毒理学

(供中医学类、中药学类、药学类专业用)

主 编 彭 成 (成都中医药大学)

副主编 (按姓氏笔画排列)

王 莉 (国家成都中药安全性评价中心)

孙建宁 (北京中医药大学)

吴清和 (广州中医药大学)

张艳军 (天津中医药大学)

苗明三 (河南中医学院)

饶朝龙 (成都中医药大学)

中国中医药出版社

· 北 京 ·

图书在版编目 (CIP) 数据

中药毒理学/彭成主编. —北京: 中国中医药出版社, 2014. 4

全国高等中医药院校创新教材

ISBN 978 - 7 - 5132 - 1854 - 2

I. ①中… II. ①彭… III. ①中药学 - 毒理学 - 高等学校 - 教材

IV. ①R285. 1

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2014) 第 046748 号

中国中医药出版社出版
北京市朝阳区北三环东路 28 号易亨大厦 16 层
邮政编码 100013
传真 010 64405750
北京市泰锐印刷有限责任公司印刷
各地新华书店经销

*

开本 850 × 1168 1/16 印张 12.75 字数 287 千字
2014 年 4 月第 1 版 2014 年 4 月第 1 次印刷
书 号 ISBN 978 - 7 - 5132 - 1854 - 2

*

定价 25.00 元
网址 www.cptcm.com

如有印装质量问题请与本社出版部调换

版权专有 侵权必究

社长热线 010 64405720

购书热线 010 64065415 010 64065413

书店网址 csln.net/qksd/

官方微博 [http: //e. weibo. com/cptcm](http://e.weibo.com/cptcm)

新世纪全国高等中医药院校创新教材

《中药毒理学》编委会

- 主 编 彭 成 (成都中医药大学)
- 副主编 (按姓氏笔画排列)
- 王 莉 (国家成都中药安全性评价中心)
- 孙建宁 (北京中医药大学)
- 吴清和 (广州中医药大学)
- 张艳军 (天津中医药大学)
- 苗明三 (河南中医学院)
- 饶朝龙 (成都中医药大学)
- 编 委 (按姓氏笔画排列)
- 马 骏 (甘肃中医学院)
- 方晓艳 (河南中医学院)
- 田先翔 (湖北中医药大学)
- 庄朋伟 (天津中医药大学)
- 刘 蓉 (成都中医药大学)
- 李静平 (云南中医学院)
- 李宏霞 (国家成都中药安全性评价中心)
- 汪 宁 (安徽中医药大学)
- 张 宏 (第二军医大学)
- 张 宾 (河南中医学院)
- 陈艳芬 (广东药学院)
- 周 鹏 (天津中医药大学)
- 赵 晖 (首都医科大学)
- 赵效国 (新疆医科大学)
- 段嘉川 (扬子江药业集团四川海蓉药业有限公司)
- 敖 慧 (成都中医药大学)
- 徐 颖 (中国中医科学院)
- 徐世军 (成都中医药大学)
- 崔广智 (天津中医药大学)
- 宿树兰 (南京中医药大学)
- 梁幼雅 (广州中医药大学)
- 谢晓芳 (成都中医药大学)
- 熊天琴 (广州中医药大学)
- 操红缨 (广州中医药大学)

编写说明

中药的有效性和安全性是中医药传承和发展的坚实基础，也是中医药服务于世界人民健康事业的根本前提。继比利时中药减肥事件、新加坡黄连事件、日本柴胡事件、英国千柏鼻炎片和复方芦荟胶囊事件、马兜铃酸事件、鱼腥草注射液事件、何首乌事件之后，中药材熏硫、汉森制药“槟榔入药”、云南白药与“乌头碱”、同仁堂多种中成药含朱砂的报道，使中药的安全性倍受质疑，中药“毒性”引起社会广泛关注，成为国内外公众关注的热点。

面对质疑，科学阐释中药“毒性”，就必须科学总结中药毒理学的理论和技术，建立中药毒理学学科，出版中药毒理学教材。

中药毒理学原本是中华民族在长期与疾病作斗争的医疗实践和现代毒理研究过程中，逐渐形成的知识和技术体系，是研究中药对生物体有害效应、机制、安全性评价与危险度评定的科学，即主要研究有毒中药与机体相互关系的科学。中药毒理学属于新兴交叉学科，涉及中药学、中医学、毒理学、生态学、环境保护等学科领域，是沟通中西医、联系中西药、跨越医学和药学、衔接基础与临床的桥梁学科，对中医药学术创新、临床合理用药和中药产业发展具有重要意义。

《中药毒理学》教材包括总论和各论两个部分，总论共五章，主要论述了中药毒理学的概念、内涵、特点和发展概况，以及中药毒理学的思维原理与中药描述毒理学、机制毒理学和管理毒理学的基本概念、基本内容和研究方法，从理论和技术上对中药毒理学进行了总结。各论选用2010年版《中华人民共和国药典》收录的有代表性的有毒中药，按毒性分级的大小和现代毒理学研究结果，分为五章，即大毒中药、有毒中药、小毒中药和现代发现有毒性的中药、配伍禁忌。

本教材为创新教材，也是第一部中药毒理学教材，在中国中医药出版社的支持下，由成都中医药大学牵头，组织北京中医药大学、广州中医药大学、天津中医药大学、河南中医学院、国家成都中药安全性评价中心、南京中医药大学、湖北中医药大学、安徽中医药大学、甘肃中医学院、云南中医学院、第二军医大学、首都医科大学、新疆医科大学、广东药学院、中国中医科学院、扬子江药业集团、四川海蓉药业有限公司从事中药毒理研究的专家和学者参加编写。本教材第一章中药毒理学概述、第二章中药毒理学原理由彭成撰写，第三章中药描述毒理学由王莉、李宏霞撰写，第四章中药机制毒理学由饶朝龙撰写，第五章中药管理毒理学由孙建宁、赵晖撰写，第六章大毒中药由教慧、谢晓芳撰写，第七章有毒中药由吴清和、梁幼雅、熊天琴、操红缨、陈艳芬、李静平、张宏、徐世军、刘蓉

撰写，第八章小毒中药由苗明三、方晓艳、张宾、汪宁、马骏撰写，第九章现代发现有毒性的中药由张艳军、崔广智、赵晖、段嘉川、田先翔撰写，第十章配伍禁忌由庄朋伟、周鹏、宿树兰、徐颖撰写，附录由饶朝龙、敖慧、谢晓芳、潘媛、李丹、刘建林整理，在此一并表示感谢！

本教材在编写过程中，参考了药物毒理、中药毒理的研究文献和学术专著，引用了许多专家和学者的最新研究成果，限于教材体例未标注，在此说明并表示衷心的感谢！

限于我们的学术水平，书中难免有不足甚至错误之处，恳请各位同仁和读者提出宝贵意见，以便再版时修订提高。

彭 成
2014 年 3 月

目 录

总 论

第一章 中药毒理学概述	1
第一节 中药毒理学的基本概念	1
第二节 中药毒理学发展简史	3
第二章 中药毒理学原理	6
第一节 中药毒性分级与毒性类型	6
第二节 有毒中药的安全性评价	8
第三节 中药毒性的影响因素与合理应用	12
第三章 中药描述毒理学	18
第一节 毒性参数和安全限值	19
第二节 安全药理研究方法	22
第三节 一般毒性作用研究方法	23
第四节 特殊毒性作用研究方法	25
第五节 其他毒性研究方法	34
第四章 中药机制毒理学	36
第一节 体内的生物转运与生物转化	36
第二节 有毒中药的毒性作用机制	47
第五章 中药管理毒理学	52
第一节 安全性评价	53
第二节 危险性分析	55
第三节 中药安全性评价相关政策法规、标准、规范	59

各 论

第六章 大毒中药	63
川乌	64
草乌	67
巴豆	70

马钱子	72
斑蝥	75
第七章 有毒中药	79
附子	79
全蝎	84
半夏	86
蜈蚣	89
蟾酥	91
芫花	93
苍耳子	95
千金子	97
蓖麻子	99
常山	101
京大戟	102
牵牛子	104
商陆	106
白附子	108
木鳖子	110
仙茅	112
白果	113
华山参	115
天南星	117
朱砂	119
甘遂	122
轻粉	124
雄黄	126
狼毒	128
白屈菜	130
山豆根	131
香加皮	134
第八章 小毒中药	137
蛇床子	138
水蛭	139
苦杏仁	141
鸦胆子	144
重楼	145
土鳖虫	147

川楝子	148
艾叶	150
北豆根	152
吴茱萸	154
第九章 现代发现有毒性的中药	156
第一节 含马兜铃酸类中药	156
关木通	157
细辛	159
第二节 含双稠吡咯啉生物碱类中药	162
千里光	162
款冬花	164
第三节 含蒽醌类中药	165
大黄	165
第十章 配伍禁忌	169
第一节 “十八反”配伍禁忌	170
第二节 “十九畏”配伍禁忌	175
附 录	178
附录 1 有毒中药汇总表	178
附录 2 英文缩略词表	185
附录 3 有毒中药药名拼音索引	190
主要参考文献	191

总 论

第一章

中药毒理学概述

中药毒理学是一门新兴的交叉学科,涉及中药学、中医学、毒理学、生态学、环境保护学等学科领域;也是中药药理学的分支学科,立足于临床安全合理用药,旨在阐明中药的毒性表现、毒性机制、毒性成分及毒性靶器官,用以深化中药毒性理论,并指导临床安全应用;是沟通中西医、联系中西药、跨越医学和药学、衔接基础与临床的桥梁学科,对中医药学术创新、临床合理安全用药和中药产业可持续发展具有重要意义。

第一节 中药毒理学的基本概念

中药毒理学(toxicology of TCM)属中药药理学的分支学科,是研究中药对生物体有害效应、机制、安全性评价与危险度评定的科学。简言之,中药毒理学是研究有毒中药与机体相互作用关系的科学。

中药“毒”的内涵丰富,有多种含义。简言之,主要有三种含义:①“毒”就是药,凡治病之药皆为毒药,如《周礼·天官冢宰》:“医师掌医之政令,聚毒药以供医事。”《素问·脏气法时论》:“毒药攻邪,五谷为养,五果为助……”汪机认为:“药,谓草木鱼禽兽之类,以能攻病皆谓之毒。”明·张景岳在《景岳全书》记载:“是凡可辟邪安正者,均可称为毒药。”②“毒”指中药的偏性,如《素问·五常政大论》云:“帝曰:有毒无毒,服有药乎?岐伯曰:病有新久,方有大小,有毒无毒,固宜常制矣。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;谷肉果菜,食养尽之,无使过之,伤其正也。”明·张景岳在《类经·疾病类·五脏病气法时》中说:“药以治病,以毒为能。所谓毒者,因气味之偏也,盖气味之偏,药饵之属也,所以祛人之邪气。”③“毒”是指中药的毒副作用。

毒性是指药物对人体的有害效应或损害作用,为中药的不良反应,但并不是所有的中药都有毒性;有毒中药专指那些药性强烈,安全剂量小,用之不当或药量超过常量,即对

人体产生危害,甚至可致人死亡的中药。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,与人为害,亦能杀人。”明·张景岳《类经·脉象类》指出:“毒药,谓药之峻利者。”

有毒中药是指药性峻猛,对机体有毒性或副作用,安全剂量小,用之不当或药量稍超常量,即可对机体产生危害的一类中药,可分为传统有毒中药和现代有毒中药两类。传统有毒中药主要指传统本草学著作中记载的毒性中药,如川乌、草乌、附子、马钱子、天南星、苍耳子、黄药子、半夏、砒霜、雄黄、硫黄、朱砂等;现代有毒中药主要指含有马兜铃酸、吡咯里西啶生物碱等现代实验研究发现的有毒中药。机体主要指人体、动物、病原体,包括生物体、器官、组织、细胞、分子等不同层次。研究有毒中药与机体的相互作用,就是研究有毒中药作用于机体后的毒性表现、毒性机制、毒性成分、毒性靶器官、毒代动力学和控毒方法,以及临床安全合理应用。

中药毒理学的研究内容主要包括三个方面:一是描述毒理学(descriptive toxicology),主要是研究有毒中药对人体可能发生危害的剂量(浓度)、接触时间、接触途径等,以及危害的程度,就是研究有毒中药的毒性结果,为安全性评价和管理法规制订提供毒理学信息,包括有毒中药的急性毒性、长期毒性、遗传毒性、生殖毒性、致癌性等。二是机制毒理学(mechanistic toxicology),主要是研究有毒中药经皮肤、黏膜和各种生物膜进入靶部位,在体内分布,经生物转化成活性物质,与体内靶分子发生反应而引起生物体危害的过程,即研究有毒中药对生物体毒作用的细胞、分子及生化机制。三是管理毒理学(regulatory toxicology),主要是依据描述毒理学、机制毒理学提供的资料和临床应用的经验,研究有毒中药或有毒中药组成的药品,按规定使用,是否具有足够低的危险性,为临床安全合理用药提供依据。

中药毒理学是一门新兴学科,与现代毒理学比较,主要有三个方面的基本特点。①毒性成分复杂:中药不仅种类复杂、品种众多,毒性物质的种类也多种多样,既包括生物碱类、糖苷类、二萜类、毒蛋白类等传统有毒中药含有的有机类毒性物质和马兜铃酸、吡咯里西啶生物碱、蒽醌等现代有毒中药含有的有机类毒性物质,又包括砷、汞、铅等无机类毒性物质,而且在机体不同的病理(病证)状态下,中药的药效物质与毒性物质可以发生转换。②毒性表现多样:有毒中药、中药毒性物质引起机体的毒性表现多种多样,毒性反应可见于机体各系统。如心血管系统主要表现为心悸、胸闷、发绀、心动过速、心动过缓、心律失常、传导阻滞、血压升高或下降、循环衰竭死亡等;呼吸系统主要表现为胸闷、咳嗽、咯血、呼吸困难、哮喘、急性肺水肿、呼吸肌麻痹或呼吸衰竭,甚至窒息死亡等;神经系统主要表现为昏迷、知觉麻痹、四肢麻木、肌肉麻痹、四肢无力、共济失调、牙关紧闭、抽搐、惊厥、记忆障碍、瞳孔缩小或散大、阵发性痉挛、强直性痉挛、脑水肿,甚至死亡等;消化系统主要表现为恶心、呕吐、食欲不振、口腔黏膜水肿、食管烧灼疼痛、腹胀、腹痛、腹泻或便秘、消化道出血、黄疸、肝肿大、肝功能损害、中毒性肝炎、肝细胞坏死,甚至死亡等;泌尿系统主要表现为腰痛、浮肿、尿频、尿急、尿痛、尿少、尿闭、急性肾衰竭,甚至死亡等;造血系统主要表现为白细胞减少、粒细胞缺乏、溶血性贫血、再生障碍性贫血、紫癜、变性血红蛋白症,甚至死亡等;生殖系统主要表现为月经不调、

闭经、性功能障碍、早产、流产、畸胎、死胎、不孕症或男性勃起功能障碍、射精障碍、不育症等。③毒性可以控制：中医药在长期的临床应用和生产实践过程中，积累并形成了注重药物的品种、产地、采收季节、炮制方法、剂型选择、制备工艺、配伍方式、质量控制、对证用药、调整剂量、给药途径、服用方法等减毒增效或控毒增效的方法体系，独具特色和优势。

中药毒理学的主要任务是研究有毒中药对机体的毒性效应、毒作用机制和毒性物质基础，以及机体对有毒中药的毒代动力学过程；阐明有毒中药毒性类型、毒性分级和控制毒性的方法体系，为临床安全合理应用提供科学依据；发现创新中药，科学评价新药的安全性、有效性和毒效关系，为中药新药开发奠定基础；揭示中药毒理学的科学内涵，推动中药现代化、产业化，推进中西医结合，为中医药学、毒理学的发展和生命科学的进步作出贡献。

第二节 中药毒理学发展简史

中药毒理学是中华民族在长期与疾病作斗争的医疗实践和现代毒理研究过程中，逐渐形成的知识和技术体系，经历了传统认识和现代研究两个重要阶段。

一、传统认识与实践

我国现存本草文献中关于中药毒性理论的记载，最早见于《神农本草经》，用“有毒无毒”来标明药物的属性，谓：“药有酸、咸、甘、苦、辛五味，又有寒、热、温、凉四气及有毒无毒。”并将其所载 365 味药物，依照有毒无毒、延年益寿及祛邪分为上、中、下三品，云：“下品多毒，不可久服。”如大戟、芫花、甘遂、乌头、附子、巴豆、狼毒等，毒性强烈易致死亡。在具体药物条目下标有“毒性”的文献，最早见于《吴普本草》，如对大黄的记载：“神农、雷公：苦，有毒；扁鹊：苦，无毒。”此后，历代本草著作在各药条目下，一般都有“有毒”或“无毒”的记载，或按大毒、有毒、小毒或微毒以标注其毒性的大小，指导用药安全。如《神农本草经》中下品药物 125 种，多属于“有毒”不可久服的药物；《名医别录》载有毒药物 131 种；《新修本草》载有毒药物 143 种；《证类本草》载有毒药物 223 种；《本草纲目》载有毒药物 361 种，并列有毒草专注。然传统有毒中药性猛力强，取效甚捷，应用得当，疗效卓著，中医药对其安全应用有独到的认识，尤为历代名医大家所习用。中医古籍和中药主流本草均记载了“毒药”、“毒性”、有毒中药毒性分级（大毒、有毒、小毒）、药材品种、药材品质、炮制制剂、剂量大小、给药途径、服药方法、对证用药、合理配伍、患者个体差异等方面的理论知识和临床应用实践。

我国古代医药学家，不仅对中药毒性理论进行了论述，而且采用动物实验研究有毒中药的毒性。如公元前《国语》中就有“以含乌头的肉喂狗，以验其毒”的记载。《智囊全集》记载许襄毅公为辨冤狱，“买鱼作饭，投荆花于中，试之狗毙，无不死者”。《名医别录》记载：“（芫）今东间处处有，叶青辛烈者良。又用捣以和陈粟米粉，纳水中，鱼吞即

死浮出，人取食之无妨。捋（荨麻）投水中，能毒鱼。狼跋子出交广，形扁扁。制捣以杂木投水中，鱼无大小皆浮出而死。谓羊屎柴根可毒鱼。木瓜烧灰散池中，可以毒鱼。”《本草拾遗》云：“必栗香生高山中，叶老如椿，捣置上流，鱼悉暴腮而死。”《政和本草》记载：“多见以砒和饭毒鼠；若猫、犬食死鼠者亦死。”《本草别说》陈承曰：“（砒石）初烧霜时，人在上风十余丈外立，下风所近草木皆死；又以和饭毒鼠，死鼠猫犬食之亦死，毒过于罔远矣。”《本草纲目》载：“砒乃大热大毒之药，而砒霜之毒尤烈；鼠雀食少许即死，猫犬食鼠雀亦殆，人服至一钱许亦死；（蓖麻）捣膏以箸点于鹅马六畜舌跟下，即不能食，点肛门内，即下血死，其毒可知矣；芫或作杭，其义未详；去水言其功，毒鱼言其性，大戟言其似也；渔人采（醉鱼草）花及叶毒鱼，尽围圉而死，呼为醉鱼儿草；（石脑油）入水涓滴，烈焰遽发；余力入水，鱼鳖皆死。”其试验，具有现代科学实验的思想，给现代中药毒理研究以启迪。

二、现代研究与发展

19 世纪中叶，西方医药进入我国，出现了中西两大医学体系的碰撞和渗透。我国老一辈医药学家，开始应用现代毒理学的理论、技术和方法来研究中药的毒性、毒作用机制及产生毒作用的物质基础。自此，中药毒理的现代研究才逐渐形成并不断发展，形成了中药毒理学的研究规范。

自上世纪 20 年代以来，国内外学者应用现代毒理学方法对中药的毒性进行了研究。如：日本学者石川武雄于 1917 年率先用描述急性毒性的专业术语报道了中药鱼藤提取物静脉注射给予家兔其最小致死剂量（minimum lethal dose, MLD）0.9mg/kg，家兔中毒表现为先引起呼吸中枢和血管运动中枢麻痹，后致全身运动及呼吸麻痹而死，其间可发生间歇性痉挛；1949 年，金荫昌等用小鼠 LD_{50} 法研究了蛇麻酮的急性毒性；1956 年，金国章等使用 3 只肾型高血压犬进行杜仲煎剂的长期毒性研究，发现杜仲煎剂每日按 25g/kg 灌胃给予 1 次，连续给药 1 个月，其在给药期、停药后恢复期均有降压作用，在该剂量下长期给予犬杜仲煎剂未见出现明显毒性，初步证实了该剂量下肾型高血压犬长期服用杜仲煎剂是安全的，此实验是国内首次应用疾病动物模型进行中药长期毒性研究的报道；1975 年，山西省药品检验所药理室在新医药杂志上发表了远志皮溶血作用强于全远志和远志心一文，并证实存心远志的溶血作用较去心远志皮小 50% 左右，指出远志无去心之必要；G. Lnocent 等于 1977 年发现补骨脂具有光敏性，其光敏性强弱依次为补骨脂最强、齿叶补骨脂素次之、阿拉伯补骨脂最弱；1978 年，金国章等经研究证实单次或多次注射给予小鼠四氢帕马丁，动物不产生依赖性，表明其作为中枢镇痛剂多次使用是安全的。其研究方法涉及中药急性毒性、长期毒性、局部毒性、溶血性、光敏性、依赖性等实验内容。

我国制定和颁布中药毒理学研究法规的时间较晚，1992 年卫生部（现卫生和计划生育委员会）才在《药品法》《新药审批办法》的基础上，制定发布了新药审批办法《有关中药部分的修订和补充规定》；1994 年卫生部颁发《中药新药研究指南》，其中包括《中药新药毒理学研究指南》；1999 年国家药品监督管理局出台了《中药新药药理毒理研究的技术要求》；2005 年国家食品药品监督管理局发布了《中药、天然药物研究技术指导原则》；2007 年

1月1日后进行的中药注射剂或5类以上创新药物非临床安全性评价,原则上应在通过《药物非临床研究质量管理规范》(Good Laboratory Practice, GLP)认证的实验室进行。可见,中药毒理学研究逐渐走向规范化、法制化的轨道。

近年来,国家高度重视有毒中药的研究和应用,先后支持国家自然科学基金项目、国家973项目、国家中药GLP平台建设等项目100多项,研究对象涉及传统有毒中药和现代有毒中药,如川乌、草乌、附子、草乌叶、雪上一枝蒿、雷公藤、马钱子、半夏、天南星、大戟、芫花、斑蝥、蟾酥、砒霜、雄黄、硫黄、朱砂、苍耳子、黄药子、红花、麻黄、木通、防己、冰片、远志、马兜铃、柴胡、千里光等。研究内容包括有毒中药物质基础、毒作用机制、解毒机制等方面,如中药苍耳子的毒性物质基础及中毒机制研究、半夏刺激性毒性的物质基础及炮制解毒机理研究、雷公藤整体生物转化脱毒及其药理和化学成分的研究、基于代谢组学的千里光和欧洲千里光中吡咯里西啶生物碱的毒性比较、人参皂苷的生殖毒理学研究、含马兜铃酸中药的肾毒性指标成分的判定及其分析测定研究、黄药子配伍当归后活性/毒性成分体内吸收及代谢研究、朱砂在消化道中物质转化与药效毒性相关性研究、雷公藤配伍减毒物质基础及毒效机理研究、柴胡总皂苷对大鼠体内肝毒性的毒效相关性研究等。尤其国家自然科学基金重大研究计划重点资助上海交通大学陈竺院士进行了“硫化砷与青黛联合治疗白血病的分子机理研究”,重点项目资助成都中医药大学彭成教授进行了“乌头类有毒中药安全性研究”、上海中医药大学王峥涛教授进行了“龙胆苦苷对肝毒吡咯里西啶生物碱所致肝损伤的保护作用及其分子机制研究”。国家973计划资助中国中医科学院叶祖光研究员负责的“确有疗效的有毒中药科学应用关键问题的基础研究”、南京中医药大学段金廛教授负责的“中药‘十八反’配伍理论的关键科学问题研究”正在进行。国家中医药管理局也批准在成都中医药大学和中国中医科学院建立中药毒理学重点学科;中国中医药出版社出版新世纪创新教材《中药毒理学》,标志着中药毒理学学科体系已基本形成。

今后,中药毒理学将在继承传统的基础上,面对中药现代化发展的需要,借鉴现代毒理学的研究思路、手段和方法,尤其是应用系统毒理学的理论和技术,实现多学科的交叉和融合,对有毒中药的毒性进行定性和定量的毒性评价和病理描述,阐明毒性发生机制,建立评价中药毒性级别的客观实验数据和中药安全性评价模式;以GLP研究原则规范中药毒理学研究,以中医药学独特的思维模式与理论体系丰富毒理学理论与研究方法,为中药安全性评价提供理论、方法及规范,对中药毒理学研究与不良反应监测提供标准体系、评价体系与方法学示范。

第二章

中药毒理学原理

中药毒理学是研究中药对生物体有害效应、机制、安全性评价的科学，而有毒中药的研究、评价和应用至关重要。历代医家应用有毒中药治疗疑难重症，效果显著。如何发挥中医药在有毒中药传统认识和临床应用上的优势，结合现代毒理学的研究成果，探索有毒中药的毒性分级、安全性评价和临床合理应用，揭示其毒理学原理，不仅是中药毒理学形成的基础，而且将丰富现代毒理学的内容。

第一节 中药毒性分级与毒性类型

现代毒理学常用毒物、毒性、毒效应来评价毒物的有害作用。毒物（toxicant）是指在一定条件下，以较小剂量进入机体就能干扰正常的生化过程或生理功能，引起暂时或永久性的病理改变，甚至危及生命的物质。毒性（toxicity）是指毒物引起有害作用的内在的固有的性质。毒效应（toxicity effect）是指毒物对生物机体的有害作用，是一定条件下的毒作用表现。中药毒理学有关毒物、毒性、毒效应的认识与现代毒理学一致，而有毒中药引起生物体功能性或器质性改变后出现的毒性程度、类型，中药毒理学有自身的认识。

一、中药毒性分级

中医古籍和中药主流本草中记载了许多“毒药”、“毒性”、毒性分级、有毒中药增效减毒等方面的理论知识和临床应用实践。

中医药将有毒中药毒性分级为大毒、有毒、小毒等，如《素问·五常政大论》将中药毒性分为大毒、常毒、小毒三级，但未涉及具体药物；《名医别录》《新修本草》将有毒药物分大毒、有毒、小毒三级；《日华子本草》《本草纲目》则分大毒、有毒、小毒、微毒四级；近代中药著作大多按大毒、有毒、小毒三级标注药物毒性，《中华人民共和国药典（一部）》2010年版收载的有毒中药材82种，其中大毒中药10种，有毒中药42种，小毒中药30种。

传统本草对中药毒性分级，主要是依据服药后的中毒症状来判别。中毒症状严重，容易造成死亡的药物，一般定为大毒。如乌头，其汁煎之，名射罔，《证类本草》引陈藏器云：“主痲疮……新伤肉破，即不可涂，立杀人。亦如杀走兽，傅箭镞射之，十步倒也。”

中毒症状较为严重,亦能致死的药物,一般定为有毒。如商陆,《神农本草经集注》“商陆味辛、酸,平,有毒”,《证类本草》引“唐本注云:此有……若服之伤人,乃至痢血不已而死也”。多服、久服后才出现中毒症状的药物,一般定为小毒。如《名医别录》“蒜,味辛,温,有小毒”,陶弘景云:“食之损人,不可长食。”明·张景岳《类经·卷十二·论治类·有毒无毒制方有约必先岁气无伐天和》注文引王冰语曰:“大毒之性烈,其为伤也多;小毒之性和,其为伤也少;常毒之性,减大毒之性一等,加小毒之性一等,所伤可知也。”说明古人主要是通过比较“伤”的程度给药物毒性定级。1988年国务院颁发的《医疗用毒性药品管理办法》规定的毒性药品管理品种,把28种治疗剂量与中毒剂量相近、使用不当会致人中毒或死亡的有毒中药作为毒性药品,则是以剂量范围作为毒性定级依据。

因此,中药毒性分级,主要应根据中毒剂量、中毒时间、中毒反应程度和有效剂量与中毒剂量之间的范围大小进行毒性分级。

大毒中药是指使用剂量小,有效剂量与中毒剂量之间范围小,中毒时间短,中毒反应程度严重的有毒中药。如川乌、草乌、马钱子、天仙子、巴豆、闹羊花、红粉、斑蝥、信石等。

有毒中药是指使用剂量较大,有效剂量与中毒剂量之间范围较大,中毒时间较短,中毒反应程度较严重的有毒中药。如附子、白附子、天南星、半夏、甘遂、芫花、京大戟、洋金花、常山、商陆、干漆、土荆皮、蜈蚣、全蝎、蕲蛇、蟾酥、朱砂、硫黄、雄黄、轻粉、罂粟壳等。

小毒中药是指使用剂量大,有效剂量与中毒剂量之间范围大,且蓄积到一定程度才引起中毒的有毒中药。如丁公藤、土鳖子、川楝子、小叶莲、艾叶、吴茱萸、苦杏仁、草乌叶、重楼、蛇床子、绵马贯众、大皂角、翼首草等。

二、中药毒性类型

中药毒性类型包括毒性反应、副作用、过敏反应、后遗效应、特异质反应和依赖性等。

1. 毒性反应

毒性反应是指剂量过大或用药时间过长所引起的机体形态结构、生理机能、生化代谢的病理变化。包括急性毒性、慢性毒性和特殊毒性。

急性毒性是指有毒中药短时间内进入机体,很快出现中毒症状甚至死亡。如砒石约在用药后1~2小时出现咽喉烧灼感,剧烈呕吐,继而出现阵发性或持续性腹痛;生半夏服少量即出现口舌麻木,多则灼痛肿胀、不能发音、流涎、呕吐、全身麻木、呼吸迟缓、痉挛,甚至呼吸中枢麻痹而死亡。

慢性毒性是指长期服用或多次重复使用有毒中药所出现的不良反应。如雷公藤长时间服用,除对肝、肾功能有损害外,对生殖系统也有明显的损伤作用;人参大量长期连续服用可致失眠、头痛、心悸、血压升高、体重减轻等。

特殊毒性包括致畸、致癌、致突变。如甘遂、芫花、莪术萜类、天花粉蛋白、乌头碱等有致畸作用;芫花、狼毒、巴豆、甘遂、千金子、 β -细辛醚、黄樟醚、马兜铃酸、斑蝥素等过量长期应用,可增加致癌率;雷公藤、石菖蒲、洋金花、马兜铃酸等有致突变的

作用。

2. 副作用

副作用是指在治疗剂量下所出现的与治疗目的无关的作用。中药作用选择性低、作用范围广，当临床应用其中的一种药效作用时，其他作用就成了副作用。如麻黄止咳平喘治疗哮喘，但患者用药过程中会出现失眠，这是因其能兴奋中枢神经系统引起的；大黄泻热通便治疗热结便秘，而活血祛瘀所导致的妇女月经过多就成为大黄的副作用。

3. 过敏反应

过敏反应又叫变态反应，不仅常见，而且类型多样。是指机体受到中药或中药成分的抗原或半抗原刺激后，体内产生了抗体，当该药再次进入机体时，发生抗原抗体结合反应，造成损伤。如当归、丹参、穿心莲等引起荨麻疹；虎杖、两面针等引起猩红热样药疹；蟾蜍、蓖麻子、苍耳子等引起剥脱性皮炎；槐花、南沙参等引起丘状皮疹；天花粉、紫珠等引起湿疹皮炎样药疹；牡蛎、瓦楞子等引起过敏性腹泻；丹参注射液、双黄连注射剂、天花粉注射液、毛冬青等引起过敏性休克等。

4. 后遗效应（或称后作用）

后遗效应是指停药后血药浓度已降至最低有效浓度以下时残存的药物效应。如服用洋金花等可致次日口干、视物模糊；长期大量服用甘草，停药后可发生低血钾、高血压、浮肿、乏力等。

5. 特异质反应

特异质反应是指少数人应用某些中药后，所产生作用性质与常人不同的损害性反应。如食用蚕豆引起溶血性黄疸，是因为病人红细胞膜内葡萄糖-6-磷酸脱氢酶不足或缺失所致。

6. 依赖性

反复或长期应用某些中药，患者会产生心理或生理依赖，一旦停药，就出现戒断症状，表现为兴奋、失眠、出汗、呕吐、震颤，甚至虚脱、意识丧失等，若给予适量该药物，症状立即消失，这种现象称为依赖性。如长期服用牛黄解毒片、应用风油精等出现精神依赖，使用罂粟壳、麻黄等出现生理依赖。

第二节 有毒中药的安全性评价

有毒中药的安全性评价，不仅要按照描述毒理学、机制毒理学和管理毒理学的要求进行，尤其还要发挥中医药的优势，揭示有毒中药的毒性物质基础、毒作用机制和控毒方法，为临床合理应用提供科学依据。

一、毒性物质基础

有毒中药品种多、成分复杂、毒性物质基础多样，且在不同的病理（病证）状态下，毒性物质基础与药效物质基础的角色可以发生转换，毒效关系密切。如草乌、川乌、附子