



**ZHONGYAO  
DUXING JI  
SHANGSHIHO  
YANJIU**

主编 孙蓉 杜晓曦

# 中药毒性及上市后研究



中国医药科技出版社

# 中药毒性及上市后研究

ZHONG YAO DU XING JI SHANG SHI HOU YAN JIU

主编 孙 蓉 杜晓曦

中国医药科技出版社

## 内 容 提 要

本书以经典常用中药柴胡为例,系统阐述了中药毒性研究方法和中药上市后毒性研究的重要性。主要包括:中药毒性与上市后研究概论,柴胡现代研究,毒理学实验研究方法,柴胡常规毒理学研究思路与评价,柴胡肝毒性研究思路与评价,柴胡临床安全性研究,并对药品上市后临床研究的思路与方法进行了探讨。

本书可供从事中药毒理、药理、中药学、药学、医学专业或其他相关专业的专业人员使用,也可以作为相关专业学生学习参考书籍,同时也是指导临床医师、药师用药的参考书。

### 图书在版编目(CIP)数据

中药毒性及上市后研究/孙蓉,杜晓曦主编. —北京:中国医药科技出版社,2014.1

ISBN 978 - 7 - 5067 - 6146 - 8

I. ①中… II. ①孙… ②杜… III. ①中药性味 - 药物毒性 - 研究 IV. ①R285.1

中国版本图书馆CIP数据核字(2013)第084380号

美术编辑 陈君杞

版式设计 郭小平

出版 中国医药科技出版社

地址 北京市海淀区文慧园北路甲22号

邮编 100082

电话 发行:010-62227427 邮购:010-62236938

网址 [www.cmstp.com](http://www.cmstp.com)

规格 787×1092mm $\frac{1}{16}$

印张 14 $\frac{1}{4}$

彩插 15

字数 305千字

版次 2014年1月第1版

印次 2014年1月第1次印刷

印刷 三河市腾飞印务有限公司

经销 全国各地新华书店

书号 ISBN 978 - 7 - 5067 - 6146 - 8

定价 42.00元

本社图书如存在印装质量问题请与本社联系调换

## 编 委 会

主 编 孙 蓉 杜晓曦  
编 委 张 力 黄 伟 孙 玲  
吕莉莉 赵 红 李 蓓

参编人员 (按姓氏笔画排序)

王 丽 (唐山市中医医院)  
吕莉莉 (山东省中医药研究院)  
孙 虎 (山东省中医药研究院)  
孙 玲 (山东省医药工业研究所)  
孙 蓉 (山东省中医药研究院)  
杜晓曦 (国家食品药品监督管理总局药品评价中心)  
李素君 (山东省食品药品监督管理局行政受理中心)  
李晓宇 (山东省中医药研究院)  
李 蓓 (哈尔滨市不良反应中心)  
杨 倩 (日照市中医医院)  
张 力 (国家食品药品监督管理总局药品评价中心)  
张亚因 (山东省中医药研究院)  
陆永辉 (山东省中医药研究院)  
陆俊仙 (山东省中医药研究院)  
赵 红 (中国人民解放军海军总医院)  
赵 燕 (国家食品药品监督管理总局药品评价中心)  
钱晓路 (山东省中医药研究院)  
黄 伟 (山东省中医药研究院)  
黄幼异 (山东省中医药研究院)  
龚彦胜 (山东省中医药研究院)  
谢元璋 (山东省中医药研究院)

# P 序 言

## reface

安全、有效、质量可控是药品的三大基本要素，安全性居首。在中医药发展的历史长河中，诸多中医文献古籍对中药之毒有了基本的认识。传统中药之毒是在长期临床应用观察和经验积累的医疗实践基础上发展而来，具有经验性、整体性和抽象性。这些理论和认识是现代中药毒理学研究的基础。而现代中药毒性概念则以化学及动物实验为基础，与病理生理学等现代医学相结合，具有直观性和具体性特点。随着科学技术的进步，中药毒理学研究的必要性和可行性日益凸显。

与化学药不同，中药多成分、多效应的特点和临床配伍用药形式，导致其毒性研究与上市后安全性评价成为了一个多因素的复杂命题。加之中药上市前研究的局限性，使得一些中药的不良反应和相互作用未能在上市前阶段发现。因此，一方面是大量的已上市中药正在广泛应用，另一方面是已上市中药的安全性需要系统深入地研究，需要更全面、科学地认识，以保障公众用药安全。

该书系统论述了认识中药毒性与开展上市后研究的思路。日本小柴胡汤事件曾经在国际上引起重大反响，本书以柴胡为研究目标，在系统梳理、总结柴胡历代文献、药性功效、药学进展、临床应用、不良反应等文献报道的基础上，提出了基于毒性物质基础与中药功效和中医证候密切相关科学认知毒性的学术观点；介绍了中药系统毒理学及肝靶器官毒理学研究方法和安评技术，并适当介绍系统生物学用于肝毒性研究等国际毒理学的新技术、新方法，方法做到详尽实用。结合文献和作者近7年的研究工作，揭示了柴胡所致肝毒性的毒性特点、“量-时-毒”关系、毒性性质、损伤路径、分子机制，探讨柴胡的“毒-效”相关性，既赋予“柴胡劫肝阴”一个科学完整的内涵，又在柴胡功效表达和功效物质基础分离与控制的过程中，进行毒性的研究和毒性物质基础的安全控制，为柴胡及其制剂的安全使用提供实验依据，提出切合柴胡临床使用过程中不良反应预警方案和早期诊疗措施，也为今后开展中药肝毒性早期发现、系统评价、毒性预警的提供研究思路与评价方法。

该书博采众长、分析总结、系统研究、科学阐释、还原经典；同时将多个课题研究成果进行系统转化。为临床安全合理用药提供了参考，更为中药上市后的安全性研究开拓了思路。

七年磨砺，终成硕果，应邀作序，望与读者共享书香，共推中医药学事业发展。



2013年1月

# P 前言

## reface

中药安全性已引起世人广泛关注，肝毒性首当其冲。针对中药特点和临床使用习惯，探索科学、客观的中药上市后监测与临床研究方法和模式，构建基于中医药理论和中药毒性特点的中药安全性评价技术体系成为中药上市后安全性评价的核心技术问题；结合上市后监测与再评价研究，进一步建立基于安全性和有效性的中药质量控制方法和产品标准，不仅是我国药品风险管理的核心工作内容，而且是加速中药国际化进程的有效环节；更是保障人民用药安全的核心问题。

柴胡为临床常用中药，历代本草未将其列为有毒之品，近年其药物性肝损害报道和毒理学研究面世，尤其是日本的柴胡中毒事件报道对其影响恶劣。如何安全、有效地使用柴胡，如何辨析柴胡的药效和毒性的药理学特征、体内过程、乃至作用路径以及基于整体、器官、细胞、分子、基因水平上的作用机制，拿出适宜于临床诊疗的早期预警指标和锁定柴胡体内的代谢产物的活性和毒性基础，为临床安全用药提出指南，为与柴胡相关的创新药物发现和研发提供安全和有效性证据，都成了中医药科研工作者不可回避的问题。

本书全面梳理了历代文献、系统开展了柴胡体内、外肝毒性研究，揭示了肝毒性特点、“量-时-毒”关系、毒性性质、损伤路径、分子机制，“毒-效”相关性，赋予“柴胡劫肝阴”一个科学完整的内涵，在柴胡功效表达和功效物质基础分离与控制的过程中，进行毒性研究和毒性物质基础的安全控制，为柴胡及其制剂的安全使用提供实验依据，提出切合柴胡临床使用过程中不良反应的预警方案和早期诊疗措施，做到既不可因其通治百病而孟浪投之，也不可拘泥于“柴胡劫肝阴”而因噎废食，为今后开展中药肝毒性早期发现、系统评价、毒性预警研究提供思路与评价方法。以柴胡为例结合国内中药上市后监管现状，提出了构建适宜于中药上市后监测与再评价研究的思路与构想，有利于今后加强中药上市后监管工作的开展。

七年耕耘，我们终于梳理出来，与广大中医药工作者共享这份辛劳，当然，作为一个有关柴胡安全、合理用药的实践读本，因作者才疏学浅、编写疏漏，还望广大读者不吝赐教。

编者

2013年1月

|                              |          |
|------------------------------|----------|
| <b>第一章 中药毒性与上市后研究概论</b>      | <b>1</b> |
| 第一节 药物毒理学与中药毒理学概述            | 1        |
| 一、药物毒理学与中药毒理学概念              | 1        |
| 二、中药毒理学研究特点、目的及意义            | 1        |
| 三、药物毒理学与中药毒理学源流发展            | 3        |
| 第二节 中药“毒”的溯源及相关认识            | 5        |
| 一、中药“毒”的沿革及其内涵               | 5        |
| 二、中药毒性的分级                    | 5        |
| 第三节 中药安全性的影响因素               | 7        |
| 一、药物因素                       | 7        |
| 二、机体因素                       | 8        |
| 三、诊疗因素                       | 8        |
| 四、合并用药                       | 9        |
| 五、食物的影响                      | 9        |
| 第四节 中药毒性研究现状与不足              | 10       |
| 一、中药毒性的化学研究现状与不足             | 10       |
| 二、中药毒性的药理研究现状与不足             | 11       |
| 三、中药毒性的临床研究现状与不足             | 12       |
| 第五节 中药毒理学研究展望                | 12       |
| 一、传统和现代毒理学研究相结合将推动中药毒理学学科进步  | 12       |
| 二、大量新技术、新方法的应用将大大提高中药毒理学研究水平 | 13       |
| 三、多方法、非单一指标、综合评价中药毒性将是发展趋势   | 13       |
| 第六节 药品上市后研究                  | 13       |
| 一、药品上市后研究的相关基本概念与含义          | 14       |
| 二、药品不良反应监测、上市后临床研究与药品再评价的关系  | 14       |
| 三、药品上市后研究的意义                 | 15       |
| 四、我国中药上市后监测与临床研究现状           | 15       |
| 五、展望                         | 17       |

|                                   |    |
|-----------------------------------|----|
| <b>第二章 从历代文献中挖掘“药性-功效-毒性”的相关性</b> | 19 |
| 第一节 柴胡的基原、药性、功效                   | 19 |
| 一、品种基原                            | 19 |
| 二、药性记载                            | 20 |
| 三、功效记载                            | 20 |
| 第二节 柴胡的临床应用                       | 22 |
| 一、应用与配伍                           | 22 |
| 二、附方                              | 22 |
| 三、成药                              | 24 |
| 四、现代临床研究                          | 27 |
| 第三节 柴胡的毒性记载源流发展                   | 29 |
| 一、柴胡之“毒”                          | 29 |
| 二、“柴胡劫肝阴”源流发展                     | 29 |
| 第四节 柴胡的毒性相关因素记载                   | 31 |
| 一、药材因素                            | 31 |
| 二、临床诊疗因素                          | 33 |
| 第五节 炮制与配伍对柴胡药性、功效及毒性的影响           | 33 |
| 一、炮制对柴胡药性、功效及毒性的影响                | 33 |
| 二、配伍对柴胡药性、功效及毒性的影响                | 34 |
| <b>第三章 柴胡现代研究</b>                 | 38 |
| 第一节 柴胡品种和栽培现代研究                   | 38 |
| 一、柴胡的品种                           | 38 |
| 二、柴胡的栽培                           | 40 |
| 第二节 柴胡炮制现代研究                      | 43 |
| 一、炮制历史沿革                          | 43 |
| 二、现代炮制方法                          | 43 |
| 三、炮制对柴胡功效的影响                      | 43 |
| 四、炮制研究进展                          | 44 |
| 第三节 柴胡化学成分现代研究                    | 45 |
| 一、三萜皂苷类化合物                        | 45 |
| 二、挥发油类化合物                         | 47 |
| 三、黄酮类化合物                          | 48 |
| 四、柴胡多糖                            | 49 |
| 第四节 柴胡制备工艺研究                      | 50 |
| 一、柴胡总皂苷提取工艺                       | 50 |

|                            |           |
|----------------------------|-----------|
| 二、柴胡挥发油提取工艺 .....          | 52        |
| 三、柴胡注射液制备工艺 .....          | 53        |
| 四、柴胡滴丸制备工艺 .....           | 54        |
| 五、正柴胡饮制备工艺 .....           | 54        |
| 第五节 柴胡质量分析现代研究 .....       | 55        |
| 一、柴胡皂苷测定方法 .....           | 55        |
| 二、柴胡注射液质量分析方法 .....        | 57        |
| 第六节 柴胡药理作用现代研究 .....       | 57        |
| 一、柴胡药理研究新进展 .....          | 58        |
| 二、柴胡注射液药理研究新进展 .....       | 60        |
| 第七节 柴胡功效与应用 .....          | 61        |
| 一、柴胡药材 .....               | 61        |
| 二、柴胡经典药对 .....             | 62        |
| 三、柴胡单方制剂 .....             | 64        |
| 四、柴胡经典方剂 .....             | 65        |
| 第八节 柴胡临床研究 .....           | 67        |
| 一、常用方剂 .....               | 67        |
| 二、柴胡注射液 .....              | 68        |
| 第九节 柴胡增效减毒的现代研究 .....      | 69        |
| 一、柴胡增效减毒文献记载 .....         | 69        |
| 二、柴胡增效减毒实验研究 .....         | 70        |
| 三、柴胡增效减毒的影响因素 .....        | 70        |
| 四、柴胡增效减毒临床研究 .....         | 71        |
| <b>第四章 毒理学实验研究方法 .....</b> | <b>75</b> |
| 第一节 急性毒性试验方法 .....         | 75        |
| 一、口服途径急性毒性试验方法 .....       | 75        |
| 二、注射途径急性毒性试验方法 .....       | 77        |
| 三、皮肤途径急性毒性试验方法 .....       | 79        |
| 四、急性吸入性毒性试验 .....          | 80        |
| 第二节 长期毒性试验方法 .....         | 81        |
| 一、概述 .....                 | 81        |
| 二、经口途径长期毒性试验 .....         | 81        |
| 三、经皮肤途径长期毒性试验 .....        | 83        |
| 四、静脉给药的长期毒性试验 .....        | 85        |
| 五、角膜和黏膜长期给药的毒性试验 .....     | 86        |

|                                  |     |
|----------------------------------|-----|
| 六、直肠、阴道给药的长期毒性试验 .....           | 86  |
| 第三节 特殊毒理学实验方法 .....              | 87  |
| 一、遗传毒性试验方法 .....                 | 87  |
| 二、生殖毒性试验方法 .....                 | 89  |
| 三、致癌性试验方法 .....                  | 92  |
| 四、依赖性试验方法 .....                  | 97  |
| 第四节 非口服途径毒理学实验方法 .....           | 105 |
| 一、皮肤毒性相关试验方法 .....               | 105 |
| 二、黏膜刺激性试验方法 .....                | 109 |
| 三、注射给药毒性试验方法 .....               | 112 |
| <b>第五章 柴胡常规毒理学研究思路与评价</b> .....  | 121 |
| 第一节 结合中药特点进行柴胡毒性研究 .....         | 121 |
| 一、中药材固有因素对中药毒性的影响 .....          | 121 |
| 二、中药成分、组分、部位、药材对中药毒性的影响 .....    | 123 |
| 三、中药多成分相互作用对中药毒性的影响 .....        | 124 |
| 第二节 柴胡相关毒性研究方法 .....             | 124 |
| 一、急性毒性试验方法 .....                 | 124 |
| 二、基原、产地、炮制、提取等对急性毒性的影响实验方法 ..... | 125 |
| 三、急毒导向下的毒性物质基础锁定实验方法 .....       | 129 |
| 第三节 柴胡毒性研究进展和结果 .....            | 130 |
| 一、毒性相关物质基础化学与质量控制研究 .....        | 130 |
| 二、基原对柴胡毒性的影响 .....               | 131 |
| 三、产地对柴胡毒性的影响 .....               | 132 |
| 四、炮制对柴胡毒性的影响 .....               | 133 |
| 五、提取方式对柴胡毒性的影响 .....             | 134 |
| 六、不同物质基础对毒性“剂量-时间-毒效”的影响 .....   | 135 |
| 七、柴胡相关标准修订建议 .....               | 138 |
| <b>第六章 柴胡肝毒性研究思路及评价</b> .....    | 141 |
| 第一节 基于“毒性-功效”相关的柴胡肝毒性研究 .....    | 141 |
| 一、学术思路 .....                     | 141 |
| 二、研究模式 .....                     | 141 |
| 第二节 中药体内肝毒性实验研究方法 .....          | 142 |
| 一、肝毒性发生学研究的实验方法 .....            | 142 |
| 二、肝毒性“量-时-毒”关系研究的实验方法 .....      | 142 |
| 三、肝毒性损伤机制研究的实验方法 .....           | 143 |

|                                   |            |
|-----------------------------------|------------|
| 四、肝毒性系统生物学生物研究的实验方法 .....         | 146        |
| 第三节 柴胡肝毒性研究进展和结果 .....            | 148        |
| 一、柴胡肝毒性物质基础研究 .....               | 148        |
| 二、柴胡肝毒性发生学研究 .....                | 149        |
| 三、柴胡肝毒性病理学研究 .....                | 152        |
| 四、柴胡肝毒性“量-时-毒”关系研究 .....          | 156        |
| 五、柴胡肝毒性机制研究 .....                 | 160        |
| 六、柴胡肝毒性基因组学研究结果 .....             | 166        |
| 七、柴胡肝毒性蛋白组学研究结果 .....             | 166        |
| 第四节 中药体外肝毒性研究实验方法 .....           | 168        |
| 一、对肝细胞生长影响的实验方法 .....             | 168        |
| 二、肝细胞凋亡的研究方法 .....                | 176        |
| 三、肝细胞凋亡机制的研究方法 .....              | 179        |
| 四、肝细胞凋亡通路的研究方法 .....              | 191        |
| 第五节 柴胡体外肝毒实验研究进展和结果 .....         | 194        |
| 一、柴胡体外肝毒性研究 .....                 | 194        |
| 二、柴胡体外肝毒性机制探讨 .....               | 194        |
| <b>第七章 柴胡临床安全性研究 .....</b>        | <b>202</b> |
| 第一节 柴胡及其制剂国内外不良事件回顾 .....         | 202        |
| 一、日本小柴胡汤颗粒与间质性肺炎等不良事件回顾 .....     | 202        |
| 二、小柴胡汤与间质性肺炎不良事件的评价 .....         | 203        |
| 三、国内文献报道柴胡及其制剂的安全性问题与评价 .....     | 204        |
| 第二节 柴胡制剂临床研究文献质量分析 .....          | 206        |
| 一、柴胡制剂有效性相关文献质量评价 .....           | 206        |
| 二、柴胡制剂安全性相关文献质量评价 .....           | 206        |
| 三、以柴胡注射液说明书评价为例分析中药上市后研究的内容 ..... | 207        |
| <b>第八章 药品上市后临床研究的思路与方法 .....</b>  | <b>208</b> |
| 第一节 基本思路 .....                    | 208        |
| 一、确定研究目标 .....                    | 208        |
| 二、细化研究内容 .....                    | 208        |
| 三、选择适宜方法 .....                    | 209        |
| 四、明确质量要求 .....                    | 210        |
| 第二节 立法管理 .....                    | 211        |
| 一、建立健全法律法规体系 .....                | 211        |
| 二、加强 ADR 监测信息的分析与利用 .....         | 211        |

|                                    |     |
|------------------------------------|-----|
| 三、探索建立主动监测机制，弥补被动监测的不足 .....       | 212 |
| 四、上市后研究的内容 .....                   | 212 |
| 第三节 方法学探析 .....                    | 213 |
| 一、建立符合中药特点的不良事件病例报告信息采集方式 .....    | 213 |
| 二、利用药物流行病学方法开展上市后中药有因评价和临床研究 ..... | 213 |
| 三、人体血清免疫学研究等实验室研究 .....            | 214 |
| 第四节 研究实践 .....                     | 214 |

# 第一章 中药毒性与上市后研究概论

## 第一节 药物毒理学与中药毒理学概述

### 一、药物毒理学与中药毒理学概念

药物毒理学是研究药物在一定条件下，可能对机体造成的损害作用及毒性作用机制的一门学科，以实验动物为模型，研究内容包括药物的一般毒性和特殊毒性，通过这些研究从而为科学评价药物的安全性和有效性提供依据，并对临床合理用药有重要的指导意义。

中药毒理学是研究在人类应用中药防病治病过程中，中药所引起的毒性等相关问题的学科，研究的是中药对生物机体的损害作用及其作用机制，其研究内容包括中医学对中药的传统认识，发现中药的毒性成分和致毒部位，阐明有毒中药和中药毒性成分对生物体的毒性作用、作用性质及特征、中毒的机制，评估有毒中药或中药毒性成分对人体危害的严重性与发生概率，发现中毒的诊断指征，明确诊断标准，确定中毒的预防和救治措施等。

### 二、中药毒理学研究特点、目的及意义

#### （一）中药毒理学研究的特点

中药毒理学是药物毒理学的重要组成部分，在理论体系、研究对象、研究难度和现代化方面均有其自身特点。

**1. 理论体系方面** 中医药有着悠久的历史 and 长期的临床实践，对于大多数中药的毒性，历代中医药文献和现代研究资料都有一些记载，中医对中药的毒性、不良反应已积累了相当丰富的经验。中药毒理学既要借鉴现代毒理学的基本理论和方法，又要重视中医药相关传统理论的研究。

**2. 研究对象方面** 中药毒理学的研究对象为中药，包括单味中药、中药复方和中药有效部位或成分提取物。

**3. 研究难度方面** 化学药不仅成分单一，而且物质基础明确，毒理学研究有着坚实的基础和内在有利条件。而中药多成分、多靶点、作用途径非单一、作用机制复杂，另外中药品种繁多，产地种属复杂，即使一些同类或同种药物，其毒性在不同本草著作中的记载也不一，从而给中药毒理学研究带来了相当大的困难。

**4. 现代化方面** 虽然中国古代医药学家对药物的毒性已经有了较为深刻的认识，历代本草亦对中药毒性多有记述，但中医药学以往对中药毒性的认识主要来源于临床

实践, 与现代毒理学相比, 中药毒理研究缺乏相应的科学方法和认识水平。与化学药毒理学相比, 中药毒理学的现代研究起步较晚, 从理论体系的科学构建到具体药物的毒理学研究, 无论是深度还是广度都存在较大差距, 尚需进行大量的实践。

## (二) 中药毒理学研究的目的

(1) 了解中药的毒性反应。中药用于预防、治疗、诊断疾病, 《周礼》谓: “医师掌医之政令, 聚毒药以供医事。” 又谓: “以五味、五谷、五药养其病。” 中药有两重性, 一方面具有一定的药理作用, 在中医药理论指导下用药可发挥其独特的治疗作用, 有独特的理论体系和应用形式; 另一方面会对用药者产生一定的毒副作用。

(2) 确定中药毒性作用的靶组织或靶器官, 进而明确中药毒副作用机制。

(3) 界定毒性作用剂量范围, 以明确治疗的安全范围。进一步了解“剂量-反应”关系, “量-效”、“毒-效”关系, 一个药物在临床上表现为治疗作用还是毒副作用往往由剂量决定。

(4) 了解中药的毒性作用是否具有可逆性, 即停药或是采取一些治疗措施后被毒性作用所损害的正常生理功能是否可以恢复。

(5) 通过实验动物的重复给药, 阐明中药的毒副作用及治疗作用的机制, 并以此为依据, 进一步深入研究开发解毒药物, 制订中毒后解毒措施。

(6) 开发新药。随着对中药毒性作用的深入了解, 从毒理学研究中可能“偶然”发现新的具有治疗作用的药物, 如用砒霜来治疗白血病等。在新药发现、研究和开发过程中, 决定新药命运的关键因素是毒性(安全性)、有效性、药动学性质和药物质量可控性等。其中, 毒性因素在决定新药研发成败、成本、周期方面发挥着重要的作用。

## (三) 中药毒理学研究的意义

**1. 正确理解药物和毒物的辩证关系** 药物的治疗作用和毒性作用是对立统一的矛盾体, 如何辩证地去理解这一矛盾关系到能否不断发现新药和能否在临床上对一个药物加以合理利用。中医临床用药是在中医理论指导下进行的, 其总则为“辨证论治”, 即以辨证为用药的前提, 因为人体在病理状态和生理状态下对药物的反应有着很大的差异, 辨证使用毒性药物是避免药物中毒的重要有效方法。如亡阳欲脱、脉微欲绝的病人, 重用附子才能回阳复脉; 但若是阴虚火旺的病人, 应用附子、肉桂、细辛则必定是助火伤阴, 适得其反。

**2. 深入认识中药的不良反应** 中医对中药的毒性及不良反应已经积累了相当丰富的经验, 但中药品种繁多, 产地种属复杂, 若中药使用欠妥、炮制不当或配伍失宜等, 不仅影响其药效, 还可能产生不良反应。古代医药学家对此已有认识。如《神农本草经》中提出“七情和合”, 或用以减毒增效, 或禁用某些配伍。《雷公炮制论》、《炮制大法》对药物的加工、炮制和减毒进行了论述。但由于古代医药学家对中药的不良反应的认识仅仅来源于临床实践的积累, 其对不良反应的认识往往不够全面、系统、深入。

**3. 使中药的毒理学研究得以逐步开展** 中草药亚急性和慢性毒性近代报道渐多, 如曼陀罗花、密陀僧、砒霜制剂、望江南、萱草、黄药子、朱砂、代赭石、贡丹、樟丹、铅粉、川楝子、槲寄生等。含有有毒化学物质的中药主要包括以下几类。

- (1) 含生物碱类毒性药物, 如乌头中所含毒性最强的物质是乌头碱。
- (2) 含氰苷类毒性药物, 如苦杏仁主要毒性成分是苦杏仁苷, 在胃中经水解可释放出毒性极强的氢氰酸 (HCN)。
- (3) 含强心苷类毒性药物, 如万年青含万年青苷甲、乙、丙等多种强心苷, 其中以万年青苷甲作用最强, 除能刺激迷走神经及延髓中枢外, 对心肌也可能具有直接的抑制作用, 亦有蓄积性, 大剂量可导致心脏传导阻滞以致停搏。
- (4) 含皂苷类毒性药物, 如商陆所含毒素为一种毒性皂苷, 对黏膜有刺激性, 有溶血作用, 内服剂量过大可引起惊厥。
- (5) 含毒蛋白类毒性药物, 如巴豆所含毒性蛋白质是一种细胞原浆毒, 对动物的毒性极大, 能溶解红细胞, 使局部细胞坏死、变性。

### 三、药物毒理学与中药毒理学源流发展

#### (一) 毒理学的源流发展

在公元前 400 元至公元前 250 年, 埃及人 Ebers 编写的药典及 Hippocrates 等的医学著作中叙述了一些毒物、动物毒素及植物毒素。Paracelsus 为现代毒理学的发展奠定了基础, 用正确的剂量区分毒物与药物, 可视为毒理学科发展的里程碑。西班牙人 Orfila 确认毒理学为一门独立科学。从 19 世纪开始, 随着有机化学、植物化学和生理、生化、病理等基础医学的发展, 对药物作用的认识不断提高和深化。其中突出的例子是德国药师 Sertorner 1802 年从阿片中提取纯吗啡, 这是第一个从天然产品中分离与结晶得到的有效药物。1803 年法国药师皮耶尔从金鸡纳树皮提取得到纯奎宁。此后, 到 19 世纪后期, 德国较发达的染料工业就开始考虑新药的合成与现有药物分子结构的改造, 并取得了一定的成绩。其中马顿成功地试用乙醚进行麻醉, 欧立希发明了“606”治疗梅毒的药物等。有的新药安全评价已经开始应用实验治疗学的手段, 先在染病的实验动物模型上进行药效评价和毒理学的评价后才进行人体试验。例如, 1926 年温格登用洋地黄制剂进行家兔慢速静注测定半数最小致死量 (MLD), 特温于 1927 年首次应用测定半数致死量 ( $LD_{50}$ ) 的方法来测定药物的毒性强度, 随后以测定药物 ( $LD_{50}$ ) 为中心的毒理学研究工作迅速发展起来。20 世纪上半叶是新药发展空前迅速的时期, 20 世纪 60 年代以来的严重“药害事件”使人们认识到新药临床前研究时安全性评价的重要性与必要性。

药物毒理学在我国属于一门新兴的学科, 1985 年成立了药物毒理学专业委员会, 目前随着新技术、新方法的应用, 药物毒理学的研究成果将更好地指导临床安全用药。

#### (二) 中药毒理学的源流发展

历代文献古籍虽没有中药毒理学这门学科的记载, 但对中药“毒”的记载, 可以追溯到古代中国医书所做的对有毒物中毒的描述。《周礼·天官》“医师掌医之政令, 聚毒药以供医事”之说;《素问》中提到大毒、常毒、小毒和无毒;《神农本草经》载上、中、下三品药物, 并称“下品”药物“多毒, 不可久服”;明代《类经》“药以治病, 因毒为能, 所谓毒者, 以气味之有偏也”, 是指药物的偏性;《本草纲目》中对许多毒物均有记载, 并对生产中接触铅的危害性作了详细描述。

秦汉时期,随着医家对实践经验的积累,加之先秦诸子百家有关阴阳五行学说的哲学思想渗透到医药领域,于是提出了以四气五味为主要内容的药性理论,而毒是指药物的这种气味偏胜之性。自魏晋开始,毒的含义逐渐演变为专指药性强烈,服后容易出现毒副作用,甚至致死,将药物的不良反应称为毒性。近代对毒的认识多指所含的毒性成分,如乌头含乌头碱等。有毒中药的开发利用正引起重视,如砒霜治疗白血病,以眼镜蛇毒制剂镇痛或治疗小儿麻痹后遗症,以蝥蛇毒制剂治疗血栓或是血友病等。

### (三) 中药毒理学研究存在的问题与发展趋势

虽然中药毒理学研究目前仍处于初始阶段,但日益受到重视。随着中药毒理学学科的迅猛发展、研究领域日益宽广、各学科相互渗透,中药毒理学的研究内容日益丰富,从整体水平、细胞学水平逐渐走向亚细胞水平和分子水平。

对于我国临床上一一直应用并确有疗效但含重金属的某些复方,如朱砂安神丸,一方面已加强其毒性研究,另一方面也已开始研究其配伍机制。按照要求,已对部分中药完成了急性毒性和慢性毒性实验,对中药一类新药完成了“三致”实验,中药的毒理学研究指南也已经面世。

但目前有毒中药以及中药中有毒成分的含量尚未弄清,中药成分复杂,其毒理研究也更为困难;对十八反、十九畏的研究尚不够全面,尚未对十八反、十九畏所属全部药对逐对进行配伍关系的系统研究;对中药或方剂的毒性与不良反应认识不足,研究不够深入,以至于补益药在临床、保健等方面的运用过于泛滥;本草文献中,药物有毒、无毒的记载及毒力强弱的分级(如大毒、有毒、小毒)尚缺乏客观实验数据;现代毒性完整的概念应当包括急性毒性、亚急性、慢性毒性和特殊毒性(致突变、致畸胎、致癌、堕胎、成瘾)等方面;中药的安全性评价尚未引起足够的重视;一些国家对从我国进口的中药采取严格的检查与限制措施,世界上许多国家对微生物、防腐剂、农药残留量和重金属含量的检查,包括黄曲霉素在内,分别制订了标准,我国部颁标准仍需建立,以便与国际接轨。

多年的经验证明,一些含重金属的矿物药,如朱砂,对治疗许多疾病都非常有效且安全,但这类药物的安全性基础研究不足,尚不能被国际认可和接受。为此要依据中医药理论,运用现代科学技术,开展对“有毒中药”和常用中药有毒成分的基础研究,用可靠准确的科学数据和理论阐述中药的安全性和有效性。在学习、参考化学药 GLP 的基础上,尽快形成符合中药特点的毒理学评价技术,并制定出相应的 SOP。

加强中药毒理研究方法学的研究,建立中药临床毒理学实验基地,开展中药毒物代谢动力学研究,是当前中药毒理学研究的主要任务。

(孙 蓉 张亚国)

## 第二节 中药“毒”的溯源及相关认识

### 一、中药“毒”的沿革及其内涵

#### (一) 古代中药毒性的内涵

1. “毒”即为“药” 古代药毒不分,认为凡能治病之药皆为毒药。《周礼》有“医师掌医之政令,聚毒药以供医事”的记载;《素问·藏气法时论》有“毒药攻邪,五谷为养,五果为助……”之论述;唐·王冰在注解“毒药攻邪”时谓之“辟邪安正,惟毒乃能。以其能然,故谓其毒药也”。直至明代,这种提法仍为众多医家所沿用,如汪机认为“药,谓草木鱼禽兽之类,以能攻病皆谓之毒”,《景岳全书》也有“是凡可辟邪安正者,均可称为毒药”之说。

2. “毒”指药物的偏性 早在《素问·五常政大论》中就有大毒、常毒、小毒和无毒之说;《神农本草经》中的“下品”药物“多毒,不可久服”;《类经》明言“药以治病,因毒为能,所谓毒者,以气味之有偏也”;《景岳全书》亦曾提及“热者有热毒,寒者有寒毒,若用之不当,凡能病人者,无非毒也…”;清·景日珍在《嵩崖尊生书》中指出:“一药之生,其得寒、热、温、凉之气,各有偏至,以成其体质,故曰药。药者,毒之谓。设不偏,则不可以救病之偏也”,此“毒”就指药物所具有的偏胜之性。

3. “毒”指药物的毒副作用 魏晋以来,“毒”多指那些药性强烈,服后容易出现毒副作用的药物。《神农本草经》明确指出:“药物有大毒,不可入口、鼻、耳、目者,入即杀人,……”;隋·巢元方《诸病源候论》:“凡药云有毒及大毒者,皆能变乱,于人为害,亦能杀人”。均表明古代“毒”已有药物毒副作用之意。

#### (二) 现代中药毒性的内涵

现代中医药学理论认为,毒性是药物对机体所产生的严重不良影响及损害,是用以反映药物安全性的一种性能。毒性反应会造成脏腑组织损伤,引起功能障碍,使机体发生病理变化,甚至死亡。

从中药毒性的含义来讲,有广义和狭义之分。广义的有毒中药是指用中药治病,所谓药即是毒,毒才能去病;狭义的中药毒性是指应用中药一般剂量或低剂量应用,也对人体能产生一定损害作用的中药为狭义的毒。中药传统上的狭义之毒与现代中药之毒均强调了药物对机体的毒副作用,也就是对机体造成的损伤,甚至致死。传统中药之毒是在中医理论指导下,在长期临床应用观察和经验积累的医疗实践基础上发展而来,具有经验性、整体性和抽象性;而现代中药毒性概念则以化学及动物实验为基础,与病理生理学等现代医学相结合,具有直观性和具体性特点。

### 二、中药毒性的分级

#### (一) 传统中药毒性分级

东汉时期《神农本草经》列上品药 120 种,列中品药 120 种,列下品药 125 种,