

8.4%^[27]。王化远等用滴定分析法对冬虫夏草不同生长期子座虫体中甘露醇含量做了比较,结果显示:子座中含量不高于7%,虫体中甘露醇含量以第二生长期为最高,冬虫夏草中甘露醇总含量以第三生长期为最高,第一生长期为最低,甘露醇含量随子座发育成熟而增加^[28]

参考文献

- 1 中华人民共和国卫生部药典委员会编. 中华人民共和国药典. 二部. 北京:人民卫生出版社等,1990:81
- 2 张宏,等. 中西医结合杂志,1990,10(9):570
- 3 杨朝宽,等. 新药与临床,1990,9(5):279
- 4 胡世昭,等. 山西中医,1989,5(6):20
- 5 邢振荣,等. 现代应用药学,1989,6(2):18
- 6 刘静明,等. 中国中药杂志,1989,14(10):32
- 7 李晓明,等. 中国中药杂志,1990,15(1):40
- 8 Shi Shiao ming, *et al.* Phys Sci, 1989,37(6):382
- 9 黄起鹏,等. 中药材,1991,14(11):33
- 10 Tadashi I K, *et al.* Chem Pharm Bull, 1989,37(10):

2770

- 11 李晓明,等. 中国中药杂志,1989,14(2):95
- 12 靳朝东,等. 国外医药·植物药分册,1997,12(4):186
- 13 郭锡勇,等. 中草药,1990,21(3):109
- 14 支正良,等. 中国药科大学学报,1991,22(1):33
- 15 张甲生,等. 白求恩医科大学学报,1994,20(1):24
- 16 彭国平,等. 南京中医药大学学报,1996,12(5):26
- 17 詹松,等. 中国中药杂志,1990,15(10):35
- 18 詹松,等. 中药材,1993,16(4):30
- 19 舒树芳. 贵阳中医学院学报,1991,(2):47
- 20 丘翠娥,等. 中药材,1992,14(2):36
- 21 张治针,等. 北京医科大学学报,1998,30(1):28
- 22 陈召南. 中成药,1992,14(2):36
- 23 杨革. 氨基酸和生物资源,1997,19(3):35
- 24 陈勇. 江西中医学院学报,1998,10(1):32
- 25 郭澄,等. 中国中药杂志,1998,23(4):236
- 26 陈博,等. 中国生化药物杂志,1998,19(2):88
- 27 汪宝琪,等. 中草药,1995,26(4):189
- 28 王化远,等. 华西药理学杂志,1996,11(1):58

(1999-05-06 收稿)

1999-07-26 修回)

朱砂药理学及毒理学研究概况

中国医学科学院

药用植物研究所(北京 100094)

魏金锋*

尚伟芬

杨世林

协和医科大学

摘要 总结了历代医药文献对朱砂的作用和毒性的记载,并着重就近年来对朱砂药理学、毒理学研究进展作了综述。

关键词 朱砂 矿物药 药理 毒理

朱砂(cinnabaris)又名辰砂、丹砂,是由辰砂矿石经炮制而得。其化学成分主要为硫化汞(HgS),《中华人民共和国药典》规定朱砂中硫化汞含量不得低于96%^[1]。除HgS外,朱砂尚含铅、钡、镁、铁、锌、锰等25种微量元素^[2]。

朱砂作为药用在我国已有上千年的历史。由于朱砂具有较好的疗效,历代医药学家创造了许多名方,使用朱砂的方剂不断增加,而且应用广泛。临床上经常使用的含朱砂方剂、成药有几十种,其中有安宫牛黄丸、牛黄

清心丸、紫雪丹、至宝丹及朱砂安神丸等名贵中成药,特别是朱砂在小儿用中成药中应用尤为普遍。吕氏对宋代《太平惠民合剂局方》、明代《证治准绳》(五)“幼科”及四版《中华人民共和国药典》收录的含朱砂方剂统计结果表明,朱砂用药频率一般在10%左右,高者可达30%^[3]。在1995版《中国药典》^[4]收录的398种中成药处方中有47种含有朱砂,占总数的12%。由以上的统计结果可以看出在历代方剂中朱砂的用药频率是较高的,同时也说明历代中医药学家对朱砂的作用是肯定

* Address: Wei Jinfeng, Institute of Medicinal Plant Development, Chinese Academy of Medical Sciences, Peking Union Medical College, Beijing

魏金锋 男,1985年毕业于白求恩医科大学,获学士学位。1992年毕业于中国预防医学科学院,获硕士学位。助理研究员。专业:毒理学。研究方向:药物毒理及新药安全性评价。

的。

1 药理学研究

1.1 历代对朱砂药理作用的认识:朱砂其质重性降,色赤味甘,归心经。具有清心镇惊,安神解毒的功效。中医以其为安神要药,用于治疗心悸怔忡、失眠多梦、心神不安诸证。历代医药学家对朱砂多有论述。

《神农本草》记载,“丹砂,味甘,微寒。主身体五脏百病,养精神、安魂魄,益气、明目”。《名医别录》认为朱砂有“通血脉,止烦满,消渴,益精神,悦泽人面,除中恶腹痛,毒气疥癬诸疮”之功效。《本草正》谓之,朱砂,入心可安神而走血脉,入肺可以降气而走皮毛,入脾逐痰涎而走肌肉,入肝可行血滞而走筋膜,入肾可逐水邪而走骨髓,或上或下,无处不到。故可以镇心逐痰,祛邪降火,治惊痫、杀虫毒、祛中恶及疮疡癬之属。《药性论》云,丹砂君,清镇少阴君火之药,安定神明,则精气自固。《本草纲目》更明确指出,丹砂同远志、龙骨之类则养心气;同当归、丹参之类则养心血;同枸杞、地黄之类则养胃;同厚朴、川椒之类则养脾;同南星、川乌之类则祛风。可以明目、安胎、解毒、发汗,随佑使而见功,无所注而不可。在《任应秋论医集》中记载,朱砂色赤而性寒,内含真汞。专入心解热,安神定志,故常作镇痉药。惟中病即止,不能多服以。张锡纯认为“朱砂能养精神、安魂魄、镇惊悸、息肝风,能清心热,治心虚怔忡及不眠,能消除毒菌”。综上,历代医家对朱砂作用的认识基本是一致的。即朱砂有清心火、安心神、定惊除烦、解疮毒的诸多功效。

1.2 现代药理学研究

1.2.1 镇静、催眠、抗惊厥作用:动物实验研究表明^[5],小鼠口服朱砂(0.01 g/g) 7 d 后,腹腔注射安纳咖,其产生惊厥的平均时间比生理盐水对照组推迟(80 s, $P < 0.05$)。观察发现口服朱砂组大鼠(0.05 g/g)比对照组脑电图频率减慢,波幅增大,作者认为朱砂对中枢神经系统有抑制作用,有镇静安眠功效。但亦有实验结果显示^[6],朱砂混悬后给小鼠一

次灌胃,相当于常人用量的 20 倍,不能使小鼠入睡,不能明显减少小鼠的活动,不能使阙下剂量的异戊巴比妥钠产生催眠作用,不能明显延长催眠剂量异戊巴比妥钠所致睡眠时间,也未观察到朱砂对戊四氮所致惊厥有对抗作用。作者认为长期连续服用朱砂所引起的异戊巴比妥钠催眠时间延长,是由于朱砂中汞蓄积而影响肝肾对巴比妥钠盐类的代谢功能和延缓了自尿中排泄的结果。

1.2.2 抗心律失常作用:现代医学认为引起心悸怔忡、失眠等症的因素是多方面的,各种心功能不全所致的心率失常是上述症状的主要原因。李钟文等^[7]根据这一指导思想,研究了朱砂、朱砂安神丸及去朱砂之安神丸抗心律失常作用与镇心安神的的关系。研究结果发现,家兔分别口服朱砂、朱砂安神丸及去朱砂之安神丸对氯仿-肾上腺素和草乌注射液所致心律失常具有明显的对抗作用,使用强度依次为朱砂安神丸>朱砂>去朱砂之安神丸,同时发现朱砂安神丸作用远强于去朱砂之安神丸,肯定了朱砂在方中君药的地位。并认为朱砂的抗心律失常作用是其镇静安神功效的主要基础之一。

2 毒理学研究

虽然朱砂在中医用药中占有重要地位,但是随着时间的推移对朱砂毒性的认识也在逐渐加深。特别是近年来,由于不断有服用朱砂中毒的临床报道及国际上对我国出口含朱砂中成药的限制,朱砂毒理学研究更得到重视。

2.1 历代对朱砂毒性的认识:对朱砂毒性的认识经历了从“无毒”到“有毒”到目前的“限量”使用的过程。《神农本草经》、《证类本草》、《名医别录》等均记载朱砂“无毒”,《吴普本草》言“有毒”,《日华子经疏》亦言朱砂“微毒”。《本草蒙荃》认为朱砂“生饵无毒,炼服杀人”。《本草经疏》明确指出朱砂无毒“盖指生砂而言也,若经伏火及一切烹炼,则毒等砒霜,服之必毙”。《本经逢原》中提出了朱砂中毒的解毒方法,曰:“朱砂入火烈毒能杀人,急

以生羊血、童便解之”。《本草备要》言“朱砂多服反令人痴呆”。《本草从新》认为“独用多用，令人呆闷”。从以上的史料记载可以看出，诸医家对朱砂毒性的认识是较全面的。不仅认识到朱砂有毒；而且明确提出火煅使朱砂毒性增强。随着对朱砂毒性认识的加深，1995年版《中国药典》中朱砂限量由1990年版的1.5 g/d改为0.5 g/d^[1]。

2.2 毒理学研究：朱砂是一种极难溶于水的化合物，其溶解度为 1.4×10^{-24} g/L。朱砂虽难溶于水，但仍有部分可溶性汞存在，同时还含有游离汞。不同炮制方法对朱砂中游离汞和可溶性汞含量有较大影响。周启明等对朱砂中可溶性汞及游离汞研究结果表明^[8]，研磨朱砂游离汞含量为30~68 μg/g，可溶性汞含量为18~38 μg/g；水飞朱砂游离汞含量为27~35 μg/g，可溶性汞含量为8~17 μg/g，并且发现，水飞次数越多，朱砂中可溶性汞含量越低。田南卉等报道^[9]，朱砂无论产自何地，采用何种加工方法均含有大量的可溶性汞和游离汞，特别是研磨朱砂中可溶性汞和游离汞含量均高于水飞朱砂，同时还发现含朱砂中成药均有可溶性汞存在。朱砂在人工胃液中也有可溶性汞盐溶出^[10]。以 Hg^{2+} 作为口服朱砂在体内的存在形式研究其在体内吸收过程^[5]，结果表明小鼠单次口服朱砂的吸收半衰期为0.20 h，清除半衰期为13.35 h，给药后1.09 h血液中达到最高浓度为2.64 μg/mL。朱砂中的汞在心、肾、肝、脾、肺、大小脑等组织中均有不同程度分布，尤以肾脏含量最高。刘忠恕等研究朱砂在体内蓄积时发现^[11]，研磨朱砂组小鼠肾汞含量显著高于水飞组($P < 0.01$)。

朱砂的急性毒性试验结果表明^[12]，小鼠静脉注射朱砂煎剂其LD₅₀为12 g/kg，动物中毒表现为少动、反应迟钝、肾缺血、肝脏肿大。亚急性毒性实验结果显示^[11]，小鼠经口给予朱砂9.5 g/kg，连续给药10~30 d，病理组织学检查发现，心、肝、肾等脏器均出现不同程度的病理学改变，心脏组织出现轻度

浊肿，给药时间较长者，少数部位有嗜酸性变。肝脏出现明显浊肿，严重者出现局灶性坏死。随给药时间的延长，肾组织损害从轻度浊肿到肾小管的广泛浊肿，肾小管内出现颗粒管型，肾小管上皮细胞核消失呈局灶性坏死。刘宗荣^[15]等报道，朱砂中汞可在肾脏中诱发8-OH-dG升高，认为汞可致肾细胞中DNA氧化性损伤。毒理学研究证实，血浆中的 Hg^{2+} 主要与血清白蛋白结合，形成Hg-白蛋白复合物^[13]。复合物中的汞以3种形式进入肾细胞：与血浆中GSH、Cys交换形成Hg-GSH、Hg-Cys复合物，这些小分子的复合物可以被转运到肾细胞内；与肾细胞膜上的含巯基的蛋白交换进入细胞内；含汞的可滤过白蛋白通过细胞的胞吞作用(endocytosis)进入肾细胞^[14]。

朱砂对小鼠生殖影响研究表明^[9]，朱砂可致小鼠受孕率降低，朱砂中的汞可通过胎盘屏障进入胎鼠体内。孕兔、幼兔、成年兔经口给予朱砂均能较快吸收，3组动物对朱砂中汞的吸收程度依次为孕兔>幼兔>成年兔，同时发现新生兔血汞浓度高达102.3 μg/L，显著高于成年兔及幼兔。对各脏器汞含量测定发现，胎盘汞含量最高，作者认为朱砂中汞可透过胎盘进入胎儿体内^[16]。

3 结语

朱砂之所以能使用两千年而不衰，说明其疗效是肯定的，但其作用机制至今尚不明确。因此，应在传统中医药理论思想指导下，结合现代医药理论，应用现代的先进技术与方法研究朱砂的药理作用，从细胞、分子水平揭示其作用机制。朱砂毒性受多方面因素影响，如炮制方法、入药方式、服用剂量及时间等。为预防朱砂引起的中毒，应规范朱砂的使用方法，同时对朱砂开展系统的毒理学研究，特别注意朱砂中汞对中枢神经系统、肾脏及生殖系统的毒作用。

参考文献

- 1 中华人民共和国卫生部药典委员会. 中华人民共和国药典. 一部. 广州: 广东科学技术出版社, 1995: 144
- 2 赵中杰, 等. 中国中药杂志, 1998, 14(4): 232

- 3 吕侠卿,等. 中成药,1994,16(12):37
- 4 邵民象,等. 中国中药杂志,1998,23(4):250
- 5 徐莲英,等. 中成药研究,1988,10(5):2
- 6 时钧华,等. 药学通报,1984,19(11):26
- 7 李中文,等. 中国中药杂志,1993,18(7):436
- 8 邓居昌,等. 药学通报,1982,17(6):335
- 9 田南卉. 北京中医,1996,(5):63
- 10 田南卉,等. 药物分析杂志,1995,15(1):27
- 11 刘忠恕,等. 天津中医,1986,(2):38
- 12 岳 望,等. 中国中药杂志,1989,14(2):42
- 13 Lan S J, *et al.* J Toxicol Environ Health, 1979,5:907
- 14 Lan L H, *et al.* J Pharmacol Exp Ther, 1998,285(3):1039
- 15 刘宗英,等. 中国药理毒理学杂志,1997,11(2):108
- 16 刘 杰,等. 中成药,1992,14(3):49

(1999-02-09 收稿)

提高中药材质量 实现中药材产业化开发

中国人民解放军 272 医院药械科(天津 300020) 庞瑞芳

随着人类“回归大自然”的呼声日益高涨,中药由单纯的治疗向预防、保健、治疗上转变。国际天然药物市场不断扩大,英国 1987 年每年上升 70%,法国 50%,美国 20%,日本 10%。许多国家成立了中药天然药物研究所,预计天然药物会成为医药市场的主流。我国有深厚的中医中药基础,是天然药物王国,也是药材大国,所以对中药材必须进行现代化研究,实现产业化生产,才能使之走向国际市场,与国际接轨。中药材是中药生产的基础,中药材的质量可直接影响到中药的质量和临床疗效。要想从根本上解决问题,必须提高中药材质量,通过中药材生产的标准化、产业化,使中药材质量可控,这是提高中药质量的关键,欲达到这样的目的,必须解决中药材生产各个环节所存在的问题,使每一个环节都可控。因此,需解决以下几方面问题。

1 加强中药材高效基源、种源研究

我国是世界上天然药物品种最多,产量最大的国家,但是由于对药材基源、种源的无法控制,出现品种混乱,质量下降,导致中药材生产产量低、质量不稳定,药材品质低劣,结果严重阻碍了中药材生产的发展。因为中药材的有效成分的含量及药材产量是由其遗传基因来控制的,由于中药材原来大多是使用野生,其原始种的来源则不是单一群体,而是由多个在形态结构、细胞遗传都具有差异的群体组成的,如果直接引入野生种群,栽培的药材从内在本质上就具有差异,导致中药材质量不稳定,不可控。因此必须从众多的种质中进行筛选和提纯,确定某一中药材的固定品种,实行种源规范化、统一化,从而保证中药材有效成分含量的一致性和稳定性,保证临床疗效和中成药质量的可控。在进行品种的纯化过程中,前提是选择

有效成分含量高的品种。优良药材种子筛选的具体方法:必须先进行广泛的调查和收集,经系统选择后,对不同系进行比较,在此基础上选择优良品种再进行小型试验,筛选出优良的药材品种。种子的纯化和优选是控制中药材质量的基础。

2 中药材栽培的规范化

在对药材种子进行优选后,还要对药材的栽培规范化,这与农业生产粮食有相似之处,在栽培过程中要实行一套科学、完整、统一、经济合理的方法,使生产出的中药材质量稳定、安全、有效。在种植过程中,从播种到采集,每一环节都要具有严格的科学规范,如种质类型、产地、生长条件、栽培方式、采收期等。要想实行药材生产的规范化,只有实行规模化、产业化管理和生产。目前所存在的问题是药材栽培大多数没有形成规模,许多地区还是一家一户进行生产,影响了药材生产规范化,标准难以掌握,种植过程难以统一管理。要实行药材生产规范化,要注意选择合适的种植区域。野生药材的分布和生产离不开一定的自然条件,受水、土、气候、日照、生物分布等生态环境的影响,因而天然中药材的生产亦有一定的地域性,且产地与其产量、质量有密切关系。即使是分布较广的药材,也由于自然条件的不同,各地所产药材的质量优劣也不一样,这便是自然规律,所以在栽培和种植药材时,种植区域的选择上也要遵守客观规律。可喜的是我国已经对不少名贵或短缺药材进行异地引种和栽培。如原依靠进口的西洋参在国内引种成功;天麻原产贵州而今在陕西大面积引种,为药用植物的栽培提供了依据。要实行药材生产规范化,要注意选择最佳采收季节。采收季节的确定主要根据药材中有效成分含量积累到最高时才能