

· 中药现代化论坛 ·

## 基于药、毒效成分辨证关系探讨有毒中药研究思路

赵红玉, 周春祥\*

(南京中医药大学 伤寒金匱教研室, 江苏 南京 210046)

**摘要:** 有毒中药一直被认为是药效成分与毒效成分的组合体, 根据中医传统理论, 结合临床及实验研究, 发现有毒中药包含的两类不同成分存在着辨证关系, 它们在不同病理状态下呈现典型的“双面”或“多面”特征, 展现药效成分与毒效成分的角色转换。基于上述认识提出有毒中药未来研究的新思路, 包括坚持在生、病理状态下进行有毒中药毒性评价; 运用不同病理模型确立有毒中药药、毒性; 着眼不同病理状态下药、毒效物质最佳组合; 探索药、毒效物质角色转换机制。

**关键词:** 有毒中药; 药效成分; 毒效成分; 辨证关系; 研究思路

**中图分类号:** R28      **文献标识码:** A      **文章编号:** 0253-2670(2008)11-1601-03

### Based on dialectical relationship between active and toxic ingredient to discuss new research thinking

ZHAO Hong-yu, ZHOU Chun-xiang

(Shanghai and Jingui Teaching and Research Section, Nanjing University of Traditional Chinese Medicine,  
Nanjing 210046, China)

**Abstract:** The toxic Chinese materia medica (CMM) has been considered as the combination of active ingredients and toxic ingredients. After reviewing on the theory of traditional Chinese medicine (TCM), combined with clinical and experimental researches, it was found that the two kinds of ingredients have dialectical relationship, they were manifested with “double-side” or “multi-surface”, even could change into each other. Based on the above understanding, the new research methods were proposed as follows: Evaluating toxicity of toxic CMM under the physiological and pathological states; Establishing its drug-nature and toxicity under the different pathological states; Focusing on different pathological states to establish the best combination of active and toxic ingredients; Exploring the transitional mechanism of the active and toxic ingredients.

**Key words:** toxic Chinese materia medica; active ingredients; toxic ingredients; dialectical relationship; research thinking

中药之毒有广、狭义之分, 广义泛指中药的作用或偏性; 狭义则指中药的作用峻猛强烈, 其治疗量与中毒量十分接近, 易产生毒性效应而言。本文讨论的主要是后者。由于有毒中药的治疗范围及疗效非一般中药所能替代, 因而使其成为医疗过程中不能轻易舍弃的一类药物。而有毒中药在产生确切治疗作用同时往往又具有明显毒性, 即具有毒、效双重性。因此, 为安全有效地使用该类药物, 必须进行更加深

入、全面的研究, 亦正缘于此, 该类中药成为现今中医药界研究的热点, 2008年更成为国家“973”中医专项的主要研究方向之一。

#### 1 有毒中药研究的主要模式

基于有毒中药在中医药临床应用中的价值及其具有的上述典型特质, 目前研究者们在研究中最关注的是有毒中药产生药、毒效的效应特征及其对应的物质基础两个不同方面。尽管对有毒中药的研究

收稿日期: 2008-05-09

基金项目: 国家药典委员会2010年版《中国药典》修订项目(YD-002); 三物白散抗肿瘤过程中细胞免疫正相调节效应物质基础研究(30772767)

作者简介: 赵红玉(1981—), 女, 山东省兖州市人, 南京中医药大学05级硕士研究生, 研究方向为伤寒论理法方药。

Tel: 13264186316 E-mail: yuputi2007@126.com

\* 通讯作者 周春祥 Tel: (025)51997298

角度及方法多种多样,但关注点表现得甚为相近,概括而言,有如下两方面特征:

1.1 药效学研究大多基于特定病理状态(模型):这一研究方向的基本思路是针对一定病理模型,对有毒中药药效开展相应研究,以印证传统理论、揭示作用机制,并进一步明确其发挥治疗作用的有效成分。如攻毒杀虫药蟾酥,本草书籍载其性温,味辛,有毒;《本草汇言》更详尽描述:“蟾酥,疗疔积,消臌胀,解疗毒之药也。能化解一切痲有壅滞诸疾,如积毒、积块、积脓、内疔痲肿之证,有攻毒之功也。”等不同内容。现代临床应用研究表明,蟾酥及其制剂在治疗多种癌症方面疗效良好<sup>[1]</sup>,另外,蟾酥毒素类成分均有强心作用。再如关白附性温,味辛、甘,有毒,具祛风痰、定惊痫、散寒止痛的功效,现代研究表明其有效成分关甲附素能显著降低高钙诱发的室速和室颤的发生率,延迟其发生时间<sup>[2]</sup>。这类研究从有毒中药药效特征及其效应物质基础方面做了有益探讨,深化了中医界对有毒中药科学性的认识。

1.2 不良反应研究多建筑在生理状态基础之上:回顾过往对有毒中药毒效学的研究,不难发现大多是基于生理状态做出的相关观察,一些研究者并在此基础上开展了不良反应及其物质基础的相关研究。如毒蛋白类毒性成分主要存在于植物种子中,其毒理作用是对胃肠黏膜有强烈的刺激和腐蚀作用,能引起广泛性内脏出血。研究证实巴豆、苍耳子、蓖麻子均含有毒蛋白,中毒反应为剧烈吐泻、呕血、血尿、甚至惊厥、死亡。相关研究一定程度上反映了有毒中药“毒性”的科学内涵。

## 2 有毒中药药效与毒效成分的辨证关系

从以往开展的有毒中药相关研究不难发现,无论是侧重其药效还是毒效研究都人为地将药、毒效及药、毒效物质基础做了人为割裂,仅仅关注有毒中药药效成分何其效,毒效成分何其毒,这成为以往有毒中药研究的主要模式,而忽略了药、毒效效应及其物质基础之间的辨证统一,更未考虑到有毒中药作用于健康机体与病态机体存在的药效及毒效学差异。在这一基础上产生的对有毒中药的相关认识,对全面正确地认识有毒中药本质及指导临床应用有毒中药是没有任何帮助的,甚至是有害的。众所周知,有毒中药是药效物质与毒效物质的有机组合体,药、毒效物质可能既存在性质上的简单对立,更存在着复杂的辨证统一,这也正是中医理论为何早就强调“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”、“药以治病,因毒为

能”的原因所在。而事实上,从当前查阅的大量研究资料可见,有毒中药药效与毒效成分之间确实存在着复杂的辨证关系,主要体现在以下几方面。

2.1 生、病理状态对中药“毒性”反应存在差异:健康机体对药物的反应,在质或量上,往往与病理状态机体的反应不同。如紫花洋地黄的干叶粉洋地黄对正常人与心衰病人的毒性相差甚大。此外,高晓山等<sup>[3]</sup>对生理病理条件下中药十八反进行了系统研究,得出了十八反在生理病理不同条件下,毒性的强度显示不同。如观察甘遂和甘草配伍,在生、病理条件下呈现出不同的结果:在健康小鼠和家兔上应用表现毒性增加,且甘草的剂量越大,毒性越强,但对急性肝损伤家兔,则不出现明显的毒性反应。另外,乌头、白藜配伍煎剂用于正常家兔,未见毒性明显增强,但在高血钙病理模型上,两药合用,可引起多数动物发生心房纤颤<sup>[3]</sup>。由此可见,不管是单味药还是中药复方在生理和病理状态下所表现的毒性强弱确实存有差异。

2.2 不同病理状态下药、毒效物质基础不同:有毒中药在临床上可治疗不同的病证,也可导致不同的中毒表现,其所含成分复杂是其原因之一,即在不同的病理状态下发挥药效(毒效)的成分可能不同。如有毒中药马钱子苦、寒,有大毒,具有通络止痛、散结消肿的功效,现代可用于面神经瘫痪、呼吸肌麻痹、三叉神经痛、坐骨神经痛、慢性支气管炎等。现代研究证明其所含土的宁首先可兴奋脊髓的反射机能,其次兴奋延髓的呼吸中枢及血管运动中枢,并能提高大脑皮层的感觉中枢机能;而其另一成分马钱子碱有明显的镇痛作用和镇咳祛痰作用<sup>[4]</sup>。由此可以看出,同种中药(不同成分)可以治疗不同的病证(病理状态),这从一个侧面也反映了在不同病理情况下其毒效(药效)成分不同的可能性。

2.3 不同病理状态下药、毒效物质能发生角色转变:有毒中药的大多数成分并不是起单一作用的,药、毒效物质也会根据应用的状态不同而发生角色转换,应用于不同生理病理状态动物,特别是寒与热、虚与实之类互相对立的病理模型,可能显示完全不同的药物反应,如中药附子在于于寒证时发挥治疗作用,然而应用于热证时,则产生毒性作用。再如,有学者<sup>[5]</sup>给不同病理模型小鼠乌头煎液 5 g/kg,测定其给药前及给药后 1 h 的电刺激阈值。自身对照结果显示,每天 ig 0.4 g/kg 甲状腺粉,续给药 4 d(甲状腺机能亢进),动物痛阈值极显著地增加( $P < 0.01$ );每天 ig 0.08 g/kg 他巴唑,连续给药 10 d(甲状腺机能低下),动物的

痛阈值极显著地降低( $P < 0.01$ )。实验提示,对于阳热药乌头的反应,代谢机能亢盛(近似阳盛)的动物呈现镇痛效应;代谢机能低下(近似阳虚)的动物呈现疼痛敏感的效应。可见,不同病理状态下药、毒效物质存在角色发生转变的可能。

2.4 毒效成分成为药效成分发挥效应的辅佐:有毒中药的药效成分在发挥治疗作用时,一定毒效成分的存在可使其药用发挥更佳。如本教研室在研究三物白散抗肿瘤与免疫调节作用的过程中发现含巴豆油为10%时体内外实验效果较含巴豆油5%与20%组优。现代研究表明,巴豆油为巴豆的主要毒效成分,具有致癌作用,然而其量为10%时较其量为5%时抗肿瘤及免疫调节作用更佳,证明了毒效成分的存在与药效的发挥有密切关系。

### 3 有毒中药研究思路

基于上述药、毒效物质辨证关系的认识,笔者以为当前对有毒中药的研究应该在中医理论指导下,确立全新的研究思路。

3.1 坚持在生、病理状态下进行有毒中药毒性评价:有毒中药毒效双重性的特点,及其发挥效、毒作用存在生、病理状态的差异性,对其评价也应建立起符合中医药特色的有毒中药毒性的多项评价标准,这一评价体系既应体现对有毒中药毒效成分的控制,亦应注意到毒性中药药效的正常发挥,这样才能充分体现出中医药学应用毒性中药的特色,这也是毒性中药评价与标准制定的发展趋势。同时亦要跳出传统中医以症状、体征为主及现代医学以理化、病理组织学改变为主评价的现状,向两者趋同转变,结合生理病理状态毒性的差异性表达与机体的相关性,借助实时动态影像等现代方法搭建有毒中药毒性与药效评价平台。

3.2 运用不同病理模型确立有毒中药药、毒性:古人将药性和毒性统称之为药物的偏性,这里所讲的药性、毒性是其偏性的两个方面。随着现代研究的深入,对中药发挥疗效的物质基础及引起不良反应的物质基础日益清晰,对其药、毒性的内涵也应进一步阐明。基于有毒中药不同病理状态下,药、毒效物质基础不同,及二者角色转换的辨证关系存在,不能向先前一样对有毒中药的药性、毒性内涵应用于任何情况,应根据病理模型的不同,对其药性、毒性重新定义。

3.3 着眼不同病理状态下药、毒效物质最佳组合:中药有别于西药的纯品化学物质,中药的成分复杂,所含的成分很难全部分析清楚,各种成分之间相互作用、相互制约,进入到人体后作用于多个靶点,其药效

和毒效的表现不能简单地从某一个或几个已知成分的量来判断,必须对中药进行全方位的研究。就有毒中药来说,其发挥药效作用与引起不良反应的物质基础亦是多种成分组合,鉴于毒效成分有辅佐药效成分发挥药效的作用,毒效成分或为有效成分增溶剂,或为药效成分进入体内促其吸收的媒介物质。基于这一辨证关系,从毒效成分组合中找出促使药效最大发挥的某种或几种毒效成分,确定药、毒效最佳物质组合及两者之间的最佳组合比例,从而对有毒中药进行现代的配伍和炮制,保留具有最佳组合的药、毒效物质,充分发挥其治疗作用和降低不良反应。

3.4 探索药、毒效物质角色转换机制:药、毒效物质角色转化的机制主要包括两个方面的内容:一是毒效成分(药效成分)进入体内代谢后转化成药效成分(毒效成分),如苦杏仁苷口服给药后在体内分解,产生为一种强烈的细胞毒性物质氢氰酸,可导致死亡<sup>[6]</sup>。另一方面,用量的差异带来毒与效的不同,朱砂是临床上常用的一种重镇安神药,在其安全用量范围内可发挥其药效又不致中毒,然有报道<sup>[7]</sup>应用大量朱砂而致慢性汞中毒者。因此,需对此两方面进行深入研究。

3.4.1 研究药物代谢过程,分析其代谢机制:药物代谢过程又称药物的生物转化,是药物进入机体后对药物进行处置的一个不可缺少的重要环节,通过这一环节可以产生4个方面的结果:①转化为无活性的物质;②使原来无药理活性的物质转变为有活性的代谢产物;③将活性物质转化为其他活性物质;④产生有毒的物质<sup>[8]</sup>。对于有毒中药来说,就可能存在毒效成分与药效成分的相互转化。通过对有毒中药在病理模型体内代谢的研究,能够清楚药物转化过程,分析其代谢机制,为临床上合理安全用药提供足够的理论依据,减少因有毒中药而引起的不必要的不良反应。

3.4.2 建立药效-量与毒效-量的关系曲线:中医界有谓“中医不传之秘在量上”,说明中药用量的讲究,有毒中药因其安全问题用量更要准确。用量不同,甚至会带来截然不同的效果。既是有效成分又是毒效成分的常山碱量低的常山炮制品抗鼠疟效价低于常山碱量高的生品,前者用量是后者的3.4~4.4倍<sup>[9]</sup>。

在建立的病理模型下,运用现代药理毒理学研究手段,如长毒、亚毒、急毒试验等,来研究有毒中药的药效与量及毒效与量的关系,确定两者的关系曲线,为临床有毒中药安全用量提供客观依据。

(下转第1674页)

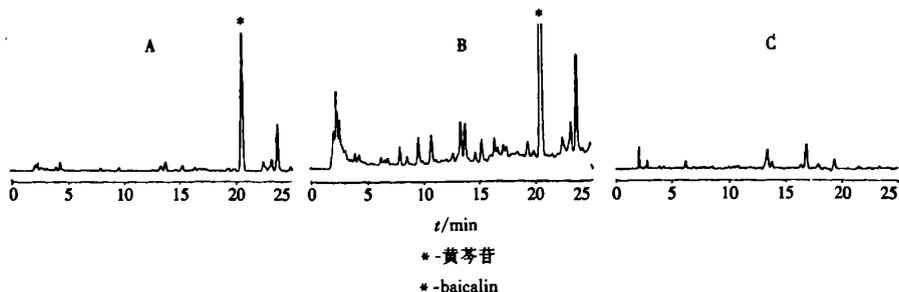


图1 黄芩苷对照品(A)、抗纤丸(B)和阴性样品(C)的HPLC图谱

Fig. 1 HPLC Chromatograms of baicalin reference substance (A), Kangxian Pills (B), and negative sample (C)

2.7 精密度试验:取批号20050712样品制备的供试品溶液,连续进样5次,测定,计算得黄芩苷峰面积的RSD为1.52%。

2.8 重现性试验:取批号20050712样品5份,制备供试品溶液,进样测定黄芩苷峰面积,结果黄芩苷的平均质量分数为2.763 mg/g,RSD为1.66%。

2.9 加样回收率试验:精密称取批号20050712样品约0.75 g,共计5份,分别精密加入1 mg/mL黄芩苷对照品溶液2.0 mL,制备供试品溶液,依法测定黄芩苷峰面积,计算回收率,结果平均回收率为99.82%,RSD为1.76%。

2.10 样品测定:取2003—2005年生产的30批抗纤丸样品制备供试品溶液,分别取供试品溶液和对照品溶液进样测定峰面积,用外标法计算,结果见表1。

3 讨论

实验曾采用甲醇、50%甲醇、70%乙醇对样品进行提取,结果以用70%乙醇提取的样品杂质少、干扰小,黄芩苷峰与其他组分峰能达到良好的基线分离。

采用甲醇-水-磷酸、甲醇-水-冰醋酸的不同比例

表1 抗纤丸中黄芩苷的测定结果(n=2)

Table 1 Detemination of baicalin in Kangxian Pills (n=2)

批号	黄芩苷/(mg·g <sup>-1</sup> )	批号	黄芩苷/(mg·g <sup>-1</sup> )
20030103	2.197	20040509	2.316
20030108	2.392	20040617	2.487
20030129	2.687	20040818	3.118
20030209	2.254	20041021	2.257
20030226	2.438	20041221	2.168
20030312	2.240	20050112	2.263
20030428	2.418	20050212	2.825
20030903	2.580	20050421	2.619
20031103	2.625	20050513	2.194
20031126	5.309	20050519	2.469
20031219	3.431	20050610	2.364
20040102	2.622	20050712	2.730
20040212	2.628	20050729	2.225
20040302	3.899	20050907	2.776
20040330	4.203	20051008	2.246

进行测定,结果以甲醇-水-磷酸(47:53:0.2)为流动相进行测定峰形良好,能达到基线分离。

\*\*\*\*\*

(上接第1603页)

4 结语

通过对有毒中药药、毒效成分辨证关系的探讨,提出了基于不同病理模型确立有毒中药药、毒性,并对其毒性重新评价,确定药、毒效物质最佳组合,以及探索药、毒效物质角色转换机制等方面的研究新思路。在明确有毒中药药效、毒效关系及研究思路后,通过合理的炮制和配伍等方式,使其药效与毒效的两重性相辅相成,发挥其临床治疗作用的同时降低其不良反应,以达到临床最大限度地安全有效地应用有毒中药。

有毒中药研究新思路的提出,将逐步对有毒中药的相关传统理论作出科学论证,进一步揭示蕴含其中的更多科学内涵,完善对有毒中药药性的认识,推动有毒中药全面、深入的研究,开创有毒中药研究新篇章。其研究思路及方法或技术可以为推动整个

中药的研究进程起到积极作用,加快中药的现代化、国际化。

参考文献:

- [1] 祁公任, 陈涛. 同名异物中药毒性辨[J]. 江苏中医, 1998, 19(1): 34-35.
- [2] 董月丽等. 关附甲素对实验性心律失常和心肌收缩的影响[J]. 药理学报, 1995, 30(8): 577.
- [3] 高晓山, 陈履攀, 刘源. 中药十八反研究[M]. 北京: 中医古籍出版社, 1991.
- [4] 高学敏. 中药学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2002.
- [5] 高晓山. 病理生理条件下中药十八反实验研究的综合报告[J]. 中医杂志, 1991, 1: 36-38.
- [6] 胡志祥, 肖金莲. 含毒中药毒理分析[J]. 时珍国医国药, 1999, 10(2): 96.
- [7] 祭幼清. 清砂引起慢性汞中毒[J]. 浙江中医杂志, 1983(9): 428.
- [8] 屈铭. 中药药物代谢研究概述[J]. 九江医学, 2007, 22(2): 48-52.
- [9] 杜贵友, 方文贤. 有毒中药现代研究与合理应用[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2003.