

的特性,并以此作为“佐使药”广泛应用,只是对其作用机制并未形成系统理论。现代通过整理古人的研究,进行了大量的实验,揭示了冰片在促透血脑屏障、促渗吸收、促进其他药物体内分布浓度的提高等方面的显著作用。

随着冰片研究的不断深入,研究成果的不断普及,冰片在临床上的用途也将逐渐拓宽。利用冰片促透血脑屏障的作用,能解决某些中枢神经疾病治疗药存在难透过血脑屏障的难题,为研制防治脑组织疾病的新剂型药物提供了理论依据。充分利用冰片促进其他药物体内分布浓度的提高,与他药合用增强药物吸收。利用冰片提高生物利用度的特点,开发出更具临床应用意义的新药,让冰片这一古老的中药为人类健康发挥更大的作用。

References:

- [1] Li J S. *The Identification of Chinese Materia Medica* (中药鉴定学) [M]. Shanghai: Shanghai Scientific and Technical Publishers, 1995.
- [2] Liu Y F, Zhang B L. Advances in research of pharmacology of borneol [J]. *J Chin Med Pharmacol* (中医学报), 2003, 31(6): 55-58.
- [3] Liu Q D, Liang M R. The influence of borneol on the passing of gentamycin through blood-brain barrier [J]. *J Guangzhou Coll Tradit Chin Med* (广州中医学院学报), 1994, 11(1): 37.
- [4] Jia Y M, Ding Z. Study on auxo-action of borneol assisting the penetration of DDB across BBB [J]. *Sichuan Med J* (四川医学), 2004, 25(2): 156-157.
- [5] Lin X M, Chen H D. Effect of Acupoint Injection of camphol-fluid on the permeability of blood-brain barrier in rats [J]. *Acupunct Res* (针刺研究), 2003, 28(2): 99-101.
- [6] Zhao B S, Xu Q, Mi S Q. The relationship between eNOS and the function of borneol in stimulating the BBB's opening [J]. *J Brain Nerv Dis* (脑与神经疾病杂志), 2001, 9(4): 207-209.
- [7] Zhao B S, Xu Q, Mi S Q. The comparison of the function of borneol in stimulating the BBB's opening and pathological opening [J]. *Tradit Chin Drug Res Clin Pharmacol* (中药新药与临床药理), 2002, 13(5): 287-288.
- [8] Sun Y Q, Zhou L L. Screening of prescriptions of Jiufen Spray by transdermal experiments [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 2002, 33(3): 221.
- [9] Li H, Lin J Y. Effects of 1-menthol and borneol on the percutaneous absorption of vinpocetine [J]. *Chin J New Drugs* (中国新药杂志), 2003, 12(1): 34.
- [10] Gao J, Yang Q S, Li Y H. Effect of transdermal enhancers on absorbance of Zushima Gaoyao [J]. *Chin J New Drugs* (中国新药杂志), 2004, 13(5): 417.
- [11] Xu B L, Wang H, Xu W M. Enhancing effect of synthetic borneol on skin permeation of ligustrazine hydrochloride [J]. *Chin Tradit Pat Med* (中成药), 2001, 23(12): 864.
- [12] Fang L L, Tang Y Z. An experimental research on osmosis of cytomembrane of corneal epithelium promoted by borneol in the rabbits eyes [J]. *J Chin Ophthalmol* (中国中医眼科杂志), 1999, 8(2): 67-69.
- [13] Xu G H, Wang H, Xu W M. Nasal absorption of ligustrazine and promotion action of synthetic borneol [J]. *Chin J Clin Pharmacol Ther* (中国临床药理学与治疗学杂志), 2002, 7(5): 434-436.
- [14] Chen T T, Lin S G. Enhancement of absorption of tetramethylpyrazine by synthetic borneol [J]. *Acta Pharmacol Sin* (中国药理学报), 1990, 11(1): 42-44.
- [15] Wu S R, Cheng G. Effects of borneol on the absorption kinetics of the rifampicin in rats' intestines [J]. *J Shenyang Pharm Univ* (沈阳药科大学学报), 2003, 20(4): 245.

中药毒性分析及防治措施探讨

马以泉

(湖州市第一人民医院 药剂科, 浙江 湖州 313000)

中药因其取自于天然而日益为世界各国广泛推广使用,以中药为主的药品、保健品和食品所占的市场份额也越来越高。但由于部分中药的毒性未受到足够重视,服用中药所引起的中毒事件在海内外频频发生,一度给中药事业的发展带来了负面的影响。为此,笔者就中药的毒性及其中毒防范措施进行探讨分析。

1 毒性中药分类

1.1 金属元素类:大部分为矿物药如雄黄、砒石、水银、轻粉、铅丹、胆矾等,常见中毒症状有口渴、咽干、恶心呕吐、腹痛腹泻、全身衰竭、昏迷、休克,可伴有黄疸、血尿和内脏出血等症。

1.2 毒蛋白类:如巴豆、蓖麻子、苍耳子、相思豆等。此类发病缓慢,一般数小时或3日内发病,常疲乏无力、食欲不振、恶心呕吐、腹泻、头痛、呼吸困难、脉细数,终因呼吸衰竭而死亡。

1.3 生物碱类:多为含乌头碱类或颠茄碱类的中药。前者主要有毛茛科的乌头、附子、川乌、草乌、雪上一枝蒿等,常见中

毒症状有口舌及上肢或全身麻木、头晕眼花、烦躁不安、心悸、恶心呕吐、脉缓、心率减慢、心律不齐、血压下降,甚至昏迷、呼吸麻痹等。后者主要有茄科的颠茄、艾若、曼陀罗等,常见中毒症状有面颊潮红、口渴、咽干、呕吐、腹痛、视物不清、兴奋或烦躁、心跳快,甚至痉挛、呼吸麻痹等。

1.4 苷类:多为强心苷、氰苷和皂苷类的中药。强心苷类主要有洋地黄、杠柳、夹竹桃、八角枫等,常见中毒症状有头晕、恶心、呕吐、腹痛、腹泻、烦躁、视物模糊、心率减慢、心律不齐,重则四肢厥冷、昏迷、血压下降、心跳停止等。氰苷类中药有苦杏仁、桃仁、李仁等多种果仁,常见中毒症状有流涎、呼吸有杏仁味、恶心呕吐、腹痛腹泻、心悸、气短、瞳孔散大,甚至昏迷、惊厥、呼吸麻痹等。含皂苷类中药有商陆、芦荟、白头翁等,常见中毒症状有口渴、咽喉、胃部的灼热感,流涎、恶心呕吐、腹痛腹泻,甚至昏迷、呼吸麻痹等。

1.5 毒素类:有蟾酥、斑蝥、红娘子以及毒蛇的毒齿和苦胆等,因所含毒素的不同,毒性反应各异,但多伴有恶心呕吐、腹痛腹泻、皮肤及口腔黏膜红肿、烦躁、昏迷等症。

2 引起中毒的原因分析^[1]

2.1 剂量不当引起:目前临床用药量普遍较大,不少方剂中的药物用量超过正常使用量的几倍,甚至几十倍。如威灵仙煎服过量可致低血容量性休克,黄芪内服过量致剧烈肢痛等。中药复方关键在于用量。如“六一散”,方由滑石 18 g、甘草 3 g 组成,为清暑利湿之妙方,若将甘草剂量改为 18 g,滑石改 3 g,则此方不仅不能清暑利湿,反而会阻碍湿从小便而出。药剂过量而致不良反应,自古以来不乏其例。特别是作用猛烈、治疗量与中毒量较接近的中药,只顾提高剂量,以求病情速愈,结果往往导致中毒甚至死亡。

2.2 服药时间不当:盲目长期服用某些中药可致药物性肝炎、肾炎和造血功能障碍的现象近年频频发生。如长期服用含黄药子中药煎剂引起药物中毒性肝炎,最后出现黄疸、肝昏迷,经救治无效而死亡。黄药子的直接毒性作用是药物或其代谢产物在肝内达到一定浓度时干扰细胞代谢的结果。笔者发现,常服人参会出现精神紧张、焦虑、失眠及性格变化,大剂量则出现抑郁或思维紊乱。正如张子和所说:“凡药有毒也,非止大毒、小毒之毒,虽甘草、苦参,不可不谓之毒,久服必人偏性,气增而久,天之所以也。”

2.3 炮制不当引起:中药炮制是体现中医用药特点的主要内容之一,是祖国中医学遗产中的一个重要组成部分。中药炮制的历史很悠久,如秦代以前的著作《灵枢经》里的“秫米半夏汤”中的“半夏”就是炮制过的半夏。东汉张仲景《伤寒论》一书中的诸方对中药的炮制,如麻黄去节、附子炮制等,在方剂中都有具体的注明。《雷公炮炙论》是我国最早的制药专著,载有多种中药的炮制方法,中药炮制的主要意义之一就是减毒作用。但如果炮制不当,则会产生毒副作用。如乌头类、莨菪类、半夏等毒性较大的中药,需要通过严格炮制降低毒性,否则会出现心律失常等不良反应,甚至会造成死亡。

2.4 提取方法与给药途径的改变引起:中药以内服为主,由于口服后消化液对某些有毒成分起破坏作用,以及胃肠黏膜对各种成分吸收的选择作用,故产生不良反应的可能性与单味药的提取物和化学合成物相比就减少一些。例如配伍中用麻黄连续用药,毒性反应不大,如单用麻黄提取物,连续用药(不管是口服还是注射)毒性反应大,首先出现头痛、头晕、颜面发红、出汗、恶心、呕吐、烦躁不安、心悸,严重时可出现心力衰竭而死亡。另外,瓜蒌提取物经静脉或肌肉注射可引起危及生命的神经性中毒,出现类似急性脑脊髓膜炎的症状,如肌痛、轻瘫、谵妄、痴呆、昏迷等。

2.5 配伍不当引起:古代中医就提出“十八反”“十九畏”,表明中药复方有配伍禁忌。同一种天然药物中,可能有毒成分和有效成分同时存在,药物通过炮制,又通过方剂的君、臣、佐、使配伍应用,各种药物间互相影响,降低或消除毒性。但中药品种繁多,加工炮制工艺各异、药物之间的组合量大,需在临床实践中不断总结经验教训。如山豆根与大黄配伍可出现中毒症状;柴胡汤加用干扰素可引起间质性肺炎;大柴胡汤、柴朴汤、半夏泻心汤、十全大补汤加杞菊地黄丸和片仔黄能引起药物性肺炎。对现代中医方药的研究,不仅要注意有

效化学成分的分析,还要注重药物的性、味、配伍及目前多数认为不具有药效的成分对人体是否产生不良反应。

2.6 煎药方法不当引起:如中药不能在铁锅、铜锅中煎煮。对于一些有毒的药物,如乌头、附子、雪上一枝蒿、落地金钱、商陆等,要先煎 30 min 以上。先煎、久煎能达到减毒或去毒的目的。乌头类药物,因含乌头碱而有毒,久煎可使乌头碱分解为乌头次碱,进而分解为乌头原碱,毒性大大降低。对于一些带有绒毛的药物,如枇杷叶、旋覆花等应该包裹后煎,否则在煎煮中绒毛脱药,混入汤剂中刺激咽喉,引起咳嗽。

3 防治中毒的措施^[2]

3.1 防范措施:关键要健全中药管理制度。目前医院、零售药房中药管理制度欠健全,这在基层医院表现尤其明显。如有些药房进货无计划,药材入库、在库养护、出库验发等规章制度流于形式,如对马钱子、巴豆、雄黄、生草乌等毒药,没有建立“五专保管制度”,甚至乱丢乱放。因此必须建立健全毒剧药管理制度、工作守则,明确各自岗位职责。对毒剧药的管理作用,必须指定具有一定专业知识水平(药剂师以上)的工作责任心强的人员担任,严格实行“五专”管理制度。对毒剧中药的处方应由国家卫生部统一印制,编号使用,使处方规范化。凡称取毒剧药品必须凭医生的毒剧药品处方笺,并妥善保存,备查。同时,应当加强中药房中药管理,对毒剧中药的经营、使用应由省级卫生行政部门统一签发毒剧中药经营使用证,指定专点供应门市(店),经常对毒剧药品的经营使用情况进行检查,发现问题及时处理,确保临床用药安全有效。

3.2 抢救中毒方法:发现中毒后,首先要及时排除毒物,包括催吐、洗胃和导泻等方法。催吐适于中毒时间不长(3—4 h 以内)的病人,简易的可用压舌板、筷子等刺激咽喉部位,使之呕吐。若无效,除了用西药催吐法,还可用中药催吐法,以白矾 120 g、百草霜 30 g、朱砂 1 g、香油 100 g、鸡蛋清 10 个,先将白矾、百草霜、朱砂共研细末,加香油、蛋清调匀,分 5 次服。每次服后饮水即吐,共服 5 次,再服两碗绿豆汤。此法多用于砒石、铅粉、乌头等中毒。脂溶性药物中毒忌用。对于催吐未能奏效者,可洗胃。若是强腐蚀性药物中毒,洗胃时加服豆浆、牛奶、蛋清、米汤、面糊等,以保护胃黏膜。导泻法,除了西药外,中药用芒硝 20 g、甘草 30 g,将芒硝溶于甘草汁中口服,可用于各种药物中毒。泻药原则不用油类制剂,尤其对于脂溶性毒物,用之反加速毒物的吸收。其次,要积极阻止毒物的吸收。浓茶、五倍子可使重金属盐类及马钱子碱等形成不溶性沉淀物;鸡蛋清、牛奶等可与重金属、生物碱类毒物(如铅丹、轻粉、天南星等)形成不溶物质,使之不易被人体吸收;赤石脂可吸附斑蝥、巴豆、砒石、雄黄中有毒物质。适合解毒的中药有甘草、生姜、绿豆、黑豆、桔梗等。

4 结语

毒性中药分为含金属元素、毒蛋白、生物碱、多苷和毒素等 5 大类;引起中毒的原因主要有剂量、服药时间、炮制、剂型与给药途径、配伍不当和煎药方法不当等 6 种。防范措施上关键要健全管理制度,严格经营使用。抢救时首先要及时

排除毒物,包括催吐、洗胃和导泻等方法,然后要积极阻止毒物的吸收。

References:

[1] Zhou T Z. General introduction on compound decoction

induced toxicosis [J]. *Shanghai J Tradit Chin Med* (上海中医药杂志), 1986, 10(2): 44-45.

[2] Dou Z Y. Elementary introduction on toxicosis symptom and cure of Chinese materia medica [J]. *Tianjin Pharm* (天津药), 1995, 7(2): 41-43.

中药口服固体缓释制剂的研究进展

高 斐,王东凯,陈修毅

(沈阳药科大学,辽宁 沈阳 110016)

近 30 年来,缓释制剂以其显著的优点而受到广泛的关注,尤其以西药为原料的药物缓释制剂,在处方设计、辅料及成型工艺、生物药剂学特性及药动学等方面,国内外学者都做了大量的研究工作,许多成熟的品种如萘普生缓释片等在临床上已得到广泛的应用。但相比而言,中药缓释制剂的开发却大大落后,国家食品药品监督管理局 2003 年批准的 51 个缓释品种中只有一个中药制剂。随着中国进入 WTO,西药仿制日趋艰难,开发中药市场已迫在眉睫。本文结合笔者从事中药缓释制剂研究工作实际,并通过查阅近 10 年的国内相关报道,拟对中药口服缓释制剂的特点、类型、药动学及其发展前景作一综述。

1 中药缓释制剂的特点

1.1 概念:中药缓释制剂又叫中药缓释给药系统,是指通过科学的方法延缓药物在体内的释放、吸收、代谢和排泄过程,从而延长药物作用时间或减轻药物不良反应的制剂。中药口服缓释制剂与普通制剂相比具有以下优点:1)对于须频繁给药的药物可以减少给药次数,提高病人顺应性。常规制剂,包括口服或注射,若需一日多次,则麻烦和疼痛等原因常常会降低病人的顺应性从而影响疗效。2)可以有效避免峰谷现象,使血药浓度保持平稳,提高药物治疗稳定性,降低药物不良反应,例如普通雷公藤片临床不良反应达 44%,而制成缓释片不良反应发生率与对照组(56%)相比仅为 9%^[1]。3)避免某些药物对胃肠道的刺激。

1.2 药物的选择:根据临床需要,中药的有效成分、有效部位,单、复方可以制成缓释制剂,但并非所有的中药都可以制成缓释制剂。首先,中药缓释制剂适用于病情较重或病程较长,需要长期用药的慢性病,因此,抗心脑血管疾病药、抗恶性肿瘤药、肝炎防治药物、抗风湿类风湿药物、免疫功能调节药物等制成长效的缓释制剂更有市场和开发价值。再者,具备下列特性的药物一般不适于制成缓释制剂:每次服用剂量大于 0.5 g 的药物;在水中溶解度小于 0.01 mg/mL 的药物;溶解度与胃肠道生理 pH 值关系密切的药物;在胃肠道吸收不规则的药物;对肝药酶有诱导或抑制效应的药物,肝

脏或肠道菌丛首关效应大的药物;与血浆蛋白质结合率高的药物。

还需要指出的是,适于制成缓释制剂的中药一般来讲都是一些有效成分明确,有一定药动学研究基础的药物。例如,丹参的心血管活性部分的水溶性有效部位已明确为水溶性酚酸类,其制剂的临床应用为需要较长时间维持血药浓度和药效的心血管领域,制备丹参提取物的缓释制剂进行药理临床筛选具有一定意义^[2]。

2 中药口服缓释制剂的类型

2.1 骨架型缓释片

2.1.1 凝胶骨架片:主要以羟丙基甲基纤维素(HPMC)为骨架材料,遇水后可形成凝胶。水溶性药物可通过凝胶层向外扩散,水中溶解度小的药物则由凝胶层的溶蚀来控制其释放速度。凝胶最后全部溶解,药物全部释放,故生物利用度高。除 HPMC 外,还可以以脱乙酰壳多糖、羟乙基纤维素、聚乙烯醇、海藻酸钠等为骨架材料。景秋芳等以甲壳胺和海藻酸钠为复合骨架制备了葛根素复合凝胶骨架缓释片,并对其释放度和释放机制进行了探讨^[3]。赵瑞芝等以羟丙基甲基纤维素为阻滞剂研制了大黄控释片,处方优化后达到了《美国药典》对缓释制剂的体外溶出要求^[4]。

2.1.2 蜡质骨架片:这类骨架片主要由不溶解但能够溶蚀的蜡质材料制成,如巴西棕榈蜡、硬脂醇、硬脂酸、聚乙二醇、氢化蓖麻油、甘油三酯等,药物通过孔道扩散和溶蚀控制释放,如长效盐酸麻黄素片^[5]等。

2.1.3 不溶性骨架片:这类骨架片主要由乙基纤维素、聚甲基丙烯酸甲酯、聚乙烯、聚丙烯、聚氧硅烷等不溶性骨架材料制成,其释放符合 Higuchi 方程,孔道扩散为其限速步骤,田景振等以乙基纤维素为骨架材料,硫酸钙为阻滞剂,糊精为稀释剂,制备了中药复方克心痛缓释片。实验研究得出最优处方在 12 h 释放近 100%,体外释药与体内药效有良好的相关性^[6]。该项研究为中药复方制成缓释制剂开辟了先河。

2.2 胃内滞留制剂:这类制剂一般使用亲水性高分子材料及低密度辅料与药物混合制成,能够滞留于胃液中,延长药

收稿日期:2004-12-25

作者简介:高 斐(1980—),男,山东烟台人,硕士研究生,研究方向为中药新剂型的研究。

Tel:(024)23843711-3735 E-mail:spugaofei@163.com