

• 专 论 •

中药毒性历史溯源与现代认识的比较与思考

夏东胜

国家食品药品监督管理局 药品评价中心, 北京 100045

摘 要: 中药毒性是中药药性理论的核心之一。从历史角度, 对中药毒性认识进行文献溯源, 对中药毒性涵义与分级的传统与现代认识进行比较与分析, 提出中药毒性的传统性与经验性、客观性、概念的整体性及一定的可控性观点, 建议应结合中医药理论与实际, 整合与运用多种现代科学技术方法, 开创中药毒性研究的新思路, 对全面认识中药毒性、加强中药毒性研究、促进临床毒性中药的安全使用具有积极意义。

关键词: 中药; 毒性; 历史溯源; 现代认识; 思考

中图分类号: R28 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2011)02-0209-05

Comparison and thinking on tracing historical source and contemporary understanding of Chinese materia medica toxicity

XIA Dong-sheng

Center for Drug Reevaluation, State Food and Drug Administration, Beijing 100045, China

Abstract: The toxicity of Chinese materia medica (CMM) is one of cores of the property theory of CMM. From the perspective of history, the literature source of the understanding on CMM toxicity was traced; The traditional and contemporary understanding about the meaning and classification of CMM toxicity was compared and analyzed; The ideas on CMM toxicity with the feature of tradition, experience, objectivity, the integrity of the concept, and some of the controllability were proposed; The theory and practice of traditional Chinese medicines should be combined in order to effectively integrate and apply various modern scientific and technical methods, and create new ideas about toxicity studies of CMM, which has the important significance on the comprehensive understanding about CMM toxicity, strengthening the research on CMM toxicity, and promoting the safety of CMM in clinical use.

Key words: Chinese materia medica (CMM); toxicity; tracing historical source; contemporary understanding; thinking

中药毒性理论是中药药性理论体系的重要组成部分, 也是指导临床安全用药的重要理论依据。在我国医药发展历史中, 其与四气五味、升降浮沉、归经等共同形成中药的性能理论, 同为指导临床用药的基本原则^[1]。由于效毒二重性是药物作用的基本特性^[2], 因此在加强中药毒性的研究中, 有必要对中药毒性内涵与分级等基本内容进行历史溯源, 对中药毒性的传统与现代认识进行比较与探讨。

1 中药毒性历史溯源

1.1 中药毒性历史沿革

我国对中药毒性的初步认识, 来源于古代劳动人民在寻找食物过程中对药物的发现和认识, 并在生活和医疗实践中, 将其得以逐渐积累并流传后世。

先秦的《山海经》记载了 120 余种药物, 其中提到, 莽草可以毒鱼, 无条可以毒鼠, 芫可以毒鱼等。《五十二病方》是我国发现最早的一部医书, 其中就有“毒乌喙”病名和“毒堇、雄黄、乌喙、雷矢、半夏、藜芦”等有毒草药的记载;《淮南子·修务训》中云:“神农乃教农播种五谷……尝百草之滋味, 水泉之甘苦, 令民知所避就, 当此之时, 一日而遇七十毒。”后世的《医学问答》对此有以下解释:“夫药本毒药, 故神农辨百草谓之‘尝毒’。药之治病, 无非以毒拔毒, 以毒解毒”。医圣张仲景更有精辟论述:“药, 谓草、木、虫、鱼、禽、兽之类, 以能治病, 皆谓之毒……大凡可避邪安正者, 均可称之为毒药。”可见, 古代对药物认识的初级阶段是“毒”与“药”

收稿日期: 2010-06-22

作者简介: 夏东胜 (1967—), 女, 副主任医师, 研究方向为中药上市后技术评价研究。Tel: (010)68586215 E-mail: xiadongsheng@cdr.gov.cn

不分,故而混称“毒药”。古代毒与药相通的概念,也反映了当时医者还不能很好把握药物的治疗作用和毒性作用,故将其笼统称为“毒药”。

我国现存本草文献中关于毒性理论的记载,最早见于《神农本草经》:“药有酸、咸、甘、苦、辛五味,又有寒、热、温、凉四气,及有毒无毒”。其中,用有毒无毒来标明药物的属性。此外,《神农本草经》将其所载的365味药物,依照有毒无毒、延年益寿及祛邪分为上、中、下3品:“上药一百二十种,为君,主养命以应天,无毒,多服、久服不伤人。欲轻身益气、不老延年者,本上经”;“中药一百二十种,为臣,主养性以应人。无毒、有毒,斟酌其宜,欲遏病补虚羸者,本中经”;“下药一百二十五种,为佐使,主治病以应地。多毒,不可久服。欲除寒热邪气、破积聚愈疾者本下经”。

魏晋之后,医药学者对药物毒性有了进一步认识。如在具体药物项下标注毒性的文字记载始见于《吴普本草》,书中对大黄的记载有“神农、雷公:苦,有毒;扁鹊:苦,无毒”;人参的记载有“岐伯、黄帝:甘,无毒;扁鹊:有毒”。此后,历代本草著作在各药物下一般都有“有毒”或“无毒”的标注,或“大毒”、“有毒”、“小毒”或“微毒”的标注。如《神农本草经》中“下品”药物即属“多毒”不可久服的药物;《名医别录》载录有毒药物131种;梁代陶弘景《本草经集注》将当时对药物毒性的认识进行整理,并在序列中增列“解百药及金石等毒例”;唐代《新修本草》是我国药学史上第一部官修本草,共载录有毒药物143种;北宋《证类本草》载录有毒药物223种。

明清时代,我国医药学者对药物毒性的认识不断丰富。《本草纲目》载录有毒药物361种,并列有毒草专注。清代赵学敏编著的《本草纲目拾遗》收录了许多新的有毒药物,诸如鸦胆子、雷公藤、万年青等;吴其浚的《植物名图考》中也单列了毒草一卷;汪汲的《解毒篇》还专门介绍了药食之有毒者,以及中毒表现和解救方法。

新中国建国以来,国家十分重视中医药学的发展,迄今为止,共发布9版《中国药典》,组织医药学者编著了多部反映当代本草与中药学学术水平的代表著作,如《中药志》、《全国中草药汇编》、《中药大辞典》、《中华本草》、《毒药本草》、《有毒中药大辞典》等,其中包括对毒性药材的标注及毒性成分、毒理描述等内容。此外,国家药政部门颁布的

《关于医疗用毒性药品的管理规定》,也为毒性药材的安全使用提供了行政上的保障。可见,对中药毒性的认识是在人类历史发展的进程中得以不断丰富与发展的。

1.2 中药毒性涵义的文献溯源

中药毒性涵义是中药毒性理论的基本内容,历史上不同时期、不同著作对中药“毒”性的涵义记载不同。

1.2.1 “毒”即是“药” 古代,药毒不分,混称为毒药,认为凡治病之药皆为毒药。《周礼·天官》篇有“医师掌医之政令,聚毒药以供医事”的记载;《周礼》中又有“君有疾饮药,臣先尝之;亲有疾饮药,子先尝之;医不三世,不服其药”,说明当时人们认为药物都有毒性,因此对服药心存畏惧。此外,我国第一部医书《黄帝内经》中有“当今之世,必齐毒药攻其中”的记载;《素问·藏气法时论》有“毒药攻邪,五谷为养,五果为助”的论述。直到唐代王冰在注解“毒药攻邪”时也谓之“辟邪安正,惟毒乃能。以其能然,故谓其毒药也”。到了明代,仍有许多医家谓毒为药,如汪机认为“药,谓草木鱼禽兽之类,以能攻病皆谓之毒”;张景岳在《类经》中云:“毒药者,总括药饵而言,凡能除病者,皆可称为毒药”。后世的《医学问答》中也称:“夫药本毒物,故神农辨百草谓之尝毒,药之治病,无非以毒拔毒,以毒攻毒”等,上述观点均是将防治疾病的所有中药称之为“毒药”。

1.2.2 “毒”即指药物的偏性 《内经》云:“能毒者,以厚药,不胜毒者,以薄药”;《素问·五常政大论》有如下记载:“帝曰:有毒无毒,服有约乎?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。”以上大毒、常毒、小毒和无毒即体现了药物的偏性大小。同样,《灵枢·论痛》中的“毒药”也是指内服药物,由于其或多或少有性味所偏的毒性作用,故泛称毒药。此外,《神农本草经》中的记述也指出了药物的偏性大小。张子和在《儒门事亲·推原补法利害非轻说》中云:“凡药有毒也,非止大毒小毒谓之毒,甘草苦参不可不谓之毒,久服必有偏胜”;明代张景岳《类经》中亦云:“药以治病,因毒为能,所谓毒者,以气味之有偏也,盖气味之正者,谷食之属是也,所以养人之正气。气味之偏者,药饵之属是也,所以祛人之邪气。

其为故也，正以人之为病，病在阴阳偏胜耳。欲救其偏，则唯气味之偏者能之，正者不及也……是凡可辟邪安正者，均可称为毒药”；此外，《景岳全书·本草正》附子条论也有进一步论述：“本草所云某有毒，某无毒，余则甚不然之，而不知无药无毒也，热者有热毒，寒者有寒毒，若用之不当，凡能病人者，无非毒也。即如家常茶饭，本皆养人之正味，其或过用误用，亦能毒人，而况以偏味偏性之药乎？但毒有大小，用有权宜，此不可不查耳。”直至清代，景日珍仍持此种观点，其在《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。”以上即是偏胜之性的“毒”。

1.2.3 “毒”即药物的不良反应 《神农本草经》中即明确指出：“药物有大毒，不可入口、鼻、耳、目者，即杀人，一曰钩吻，二曰鸩”。这里的“毒”指的是那些药性强烈，服后容易出现不良反应的药物。魏晋以后，这种观点也得到后世医药学家的认同。隋·巢元方《诸病源候论·卷二十六·解诸药毒候》：“凡药云有毒及大毒者，皆能变乱，于人为害，亦能杀人”；张景岳《类经·脉象类》指出：“毒药，谓药之峻利者”；李时珍《本草纲目》中也云：“乌附毒药，非危病不用”。此外，古代医药学家对药物毒性的分级即大毒、有毒、小毒、微毒以及历代本草书籍在单味药下标注的“毒”性，是指这些药物所具有的大小不等的毒性或不良反应之意。但由于前人在实践中的经验和体会不同，故出现不同著作中药物的毒药记载不完全一致的现象。

由上可见，历史上有关中药毒性的内涵可分为3个层次：其一，“毒”即是药。古人对药毒不分，认为凡可治疗疾病的药物皆称为毒药。其二，“毒”即药物的偏性。古人认为，中药之所以能够治病，是利用中药具有的偏性来驱邪扶正，纠正机体气血阴阳之偏颇，以使之恢复平衡，从而达到治愈疾病的目的。以上泛指一切中药作用或偏性的认识，也属中药广义之“毒”的概念。其三，“毒”即药物的不良反应。随着人类对中药的广泛使用及其性能认识的不断深入，发现有些药物性质强烈，作用峻猛，使用后容易出现不良反应，以致造成对人体的不良影响和损害。与前者广义之“毒”相对而言，这种不良反应属狭义的中药“毒”性。

1.3 中药毒性分级认识溯源

早在《黄帝内经·素问》中曾有如下记述：“大

毒治病，十去其六；常毒治病，十去其七；无毒治病，十去其九”，这是根据毒性大小，将药物分为大毒、常毒、小毒与无毒4类。古今本草著作中有关中药毒性的分级并不一致。《神农本草经》将中药分为有毒、无毒两类，大体上是把攻病愈疾的药物称为有毒，而可以久服补虚的药物看作无毒，未对毒性程度具体分级。自《吴普本草》之后，才开始记载个药的有毒无毒，将有毒中药分为大毒、有毒2级；唐《新修本草》对药物也均注明有毒与无毒；而陶弘景的《本草经集注》则将毒性药物分为大毒、有毒、小毒3级；陈藏器的《本草拾遗》将药物毒性又分为大毒、有毒、小毒、微毒4级；《本草纲目》、《证类本草》也是沿袭《本草拾遗》的毒性4级分法；张景岳在《本草正》中则将所论药物分为14部，且将附子、白附子、半夏、木鳖子等品独到一部，冠以“毒草部”之品，以别于其他药物，每味药中都标明有毒及毒性大小，在其他类药中，亦标明毒性有无及大小别于常药。

现代《中药大辞典》将中药毒性分为剧毒、大毒、有毒、小毒、微毒5级，为最详细的中药毒性分级法。此外，《中国药典》以及各版《中药学》教材均采用大毒、有毒、小毒的分类方法，多为遵古沿用。

由于中药个药的毒性属性主要是历代医药学家在长期医疗实践中，在不断观察分析基础上逐步提炼而来，故而存在不同时期及学者对相同个药毒性的不同认识，譬如，在某个书籍中称为“有毒”的药材，在另一本书籍中则可能标示为“无毒”。正是历史上不同医药学家在继承前人经验和理论基础上的不断探索，推动了中药毒性理论逐步丰富与发展。

而对于传统的3级毒性含义，后世医家一般认为^[3-5]：“大毒”中药，使用剂量很小即可引起中毒，中毒症状发生快而且严重，易造成死亡；“有毒”中药，使用剂量较大才引起中毒，中毒症状虽发生较慢，但比较严重，可能造成死亡；“小毒”中药，在治疗剂量的情况下不容易发生中毒，只有超大剂量或蓄积到一定程度才会发生中毒，中毒症状轻微不易造成死亡。但上述认识尚缺乏客观定量的标准。

2 现代对中药毒性的认识

2.1 中药毒性涵义的现代认识

2.1.1 现代中药毒性涵义 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^[6]。现普遍认为:毒药是指毒性及药理作用强、安全范围小(治疗量与中毒量或致死量接近)、应用不当甚至正常用法用量情况下容易发生毒性反应的中药。现代中药毒性完整的概念也应包括急性、亚急性毒性、慢性毒性和特殊毒性如致癌、致突变、致畸胎、成瘾等。

2.1.2 传统与现代中药毒性认识异同 中药毒性的传统内涵与现代中药毒性概念之间既有共性,也有不同。共性是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不良反应,也就是对机体造成的损伤,甚至致死;不同是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、抽象性特点,而现代中药毒性概念则以化学及动物实验为基础,与生理、生化、病理等现代医学相结合,具有直观性和具体性特点。

2.2 现代对中药毒性的分级

2.2.1 中药毒性的现代分级 传统对中药毒性的分级,一般采用大毒、有毒、小毒 3 级分级法。而现代对毒性分级的依据主要有 2 种:半数致死量(LD₅₀)分级法和多指标分级法。

(1) LD₅₀ 分级法^[7]:现代中药毒性分级主要根据已知的定量毒理学研究数据进行评定,以 LD₅₀ 为依据。凡动物口服生药煎剂 LD₅₀ < 5 g/kg 为大毒; 5~15 g/kg 为有毒; 16~50 g/kg 为小毒; > 50 g/kg 为无毒。

(2) 多指标分级法:根据中毒后临床表现程度、已知的定量毒理学研究数据、中药有效量与中毒量之间的范围大小、中毒的潜伏期长短等多指标进行分级等^[8]。

2.2.2 传统与现代中药毒性分级标准比较 传统中药毒性分级主要是源于历代医药学家的经验和认识,但尚缺乏客观的实验数据,历史文献中,也有对同一中药毒性的认识不同的现象。此外,即使属同一级别的毒性,其实际毒性大小也可能存在明显差异。而现代总结的分级方法虽以实验数据为依托,弥补了经验上的不足,但又有实验证明,无论是使用半数致死量分级法,还是多指标分级法,均有许多实验结果与实践经验不符的情况,如张智^[9]测得小毒中药北豆根 LD₅₀ 为 52.45 g/kg,相当于人临床常用量的 350 倍,而有毒中药半夏的 LD₅₀ 为 397.24 g/kg,为临床用药量的 2 648 倍,二者人用量比值

相差 75 倍,显然与《中国药典》标注“小毒”与“有毒”的分级不符;关建红^[10-11]实验测得豨莶草的 LD₅₀ 属无毒范围,但依据多指标分级法又认为该药有毒,明显与临床实际不符。可见,单纯以 LD₅₀ 作为中药毒性的分级方法一定存在缺陷,而多指标分级法的不足之处在于将成人一次服用中毒量定为指标之一,把临床与动物实验指标笼统地混在一起,不利于准确划分中药毒性分级^[4]。因而中药毒性的现代分级标准有待进一步确立。

3 对中药毒性的思考

3.1 中药毒性的传统性与经验性

中药毒性认识来源于古代人类的生活和医疗实践,以及在此基础上逐渐积累的历代文献记载,中药毒性理论在历代医药学家对中药毒性的认识与运用中不断发展与校正,可见我国目前对中药毒性的认识具有悠久而深厚的历史渊源,具有典型的传统性与经验性,当今文献记载对中药有毒、无毒及毒性分级的认识仍多为沿袭历代传统与经验。因而,慎重对待中药毒性,有助于中药的安全使用及疗效的发挥。

3.2 中药毒性的客观性

由中药毒性渊源可知,从古代“药”、“毒”不分,而逐步分化为“毒”特指药物对人体的毒害性,其概念由广义毒性而逐渐发展为狭义毒性,反映了人类对“药”与“毒”认识的逐步清晰与分化,反映了自古以来我国医药学家对中药毒性客观性的认识。此外,传统对中药偏性的认识,以及“是药三分毒”的观念,也都是对药物毒性客观性认识的体现。

3.3 中药毒性概念的整体性

由于中药是在中医理论指导下用以防病治病的药物,因而,中药的毒性概念,首先不能脱离中医理论,应以整体观念与辨证论治为精髓,强调与人的关联性以及药证的相符性。《内经》有“有故无殒”的思想;张景岳有“药以治病,因毒为能”和“所谓有病则病受之”等观点。此外,中药毒性不仅与药物来源、特性与炮制等有关,还与具体的配伍、用法用量、制剂工艺等相关。可见,认识中药毒性绝不应孤立片面,而应在中医理论的整体框架下,在中药与机体的联系及其具体使用中,不断深入探讨相对完整的中药毒性概念与理论。

3.4 中药毒性具有一定的可控性

由于中药毒性并非孤立的概念,而是在中医理

论指导下运用,并与中药本身特性与使用等多种因素相关。近年来,随着中药在国际上应用的增多,中药安全性事件频发,如比利时 Nortier 等^[12]报道了在减肥门诊临床应用含马兜铃酸的植物药引发肾毒性,2001年6月20日,美国FDA宣布终止使用含马兜铃酸的13种中药产品,而在此之前,已发生了“小柴胡汤事件”和“小檗碱事件”等^[13-14]。其原因或为品种混乱,或未在中医理论指导下辨证用药,或为大剂量、长期服用等。近年来,国内中药不良反应报告逐渐增多,除以上原因外,还与炮制、配伍不当,改变给药途径、剂型和工艺、药物相互作用(尤其是中西药合用)、毒剧药管理不当等相关,此外,也与机体状态(体质、年龄、性别、种族、生理状况及疾病状态等)有关。因此,深入研究和有效控制与中药毒性相关的因素,加强减毒增效、以毒攻毒等研究,并注意因人、因地、因时制宜,则有助于控制中药毒性,尽可能地降低或消除毒性。

3.5 认识中药毒性复杂性,开创中药毒性研究新思路

目前,对中药的研究主要集中在药效、化学成分、药理等方面,但对中药的不良反应的研究如药物的有效剂量、毒性剂量、作用靶点、毒性产生机制及预防急救手段等方面研究有限^[15]。在已开展的中药毒性研究中,主要集中在急性毒性试验、亚急性毒性试验和长期毒性试验上,指标选择主要集中在组织形态学指标和生化学指标等方面,还未能从更深层次加以探讨^[16-17]。

鉴于中药毒性的复杂性以及与现代毒性概念的不同,在充分认识中药毒性研究的重要性、紧迫性同时,不应盲目照搬化学药的研究模式,不应将中药毒性与中医药体系割裂开来,而应在中医药体系框架下考察中药之毒性,建立中药毒性界定及分级的客观指标,加强中药毒性调控要素体系的研究,重视毒性中药的临床运用与机体的相关性研究,在结合中医药理论与实践基础上,有效整合与运用生物学、药理学、毒理学、统计学等现代科学技术手段与方法,开创中药毒性研究的新思路,建立既符合中医药临床实际又与国际接轨的中药毒性界定与评价标准体系,为促进临床安全有效使用毒性中药、

促进中药国际化与现代化奠定基础。

参考文献

- [1] 肖小河. 中药药性研究概论 [J]. 中草药, 2008, 39(4): 481-484.
- [2] 梁琦, 谢鸣. 中药毒性及其内涵辨析 [J]. 中西医结合学报, 2009, 7(2): 101.
- [3] 吴炳章. 毒性中药的界定、分级、剂量应标准化 [J]. 海峡药学, 1994, 6(4): 113.
- [4] 关建红, 翁维良. 对中药“毒性”与毒性分级的思考 [J]. 中国中药杂志, 2008, 33(4): 485-487.
- [5] 孙敬昌. 关于中药毒性现代研究的几点设想 [J]. 中医杂志, 2009, 50(7): 650.
- [6] 张廷模. 临床中药学 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2004.
- [7] 许小微. 有毒中药的毒性分级探述 [J]. 浙江中医杂志, 2006, 41(5): 308.
- [8] 杨仓良. 毒药本草 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 1993.
- [9] 张智. 15味有毒中药小鼠半数致死量的实验研究 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2005, 6(11): 435.
- [10] 关建红. 稀莶草水煎醇沉物对小鼠的急性毒性 [J]. 中国中药杂志, 2005, 30(21): 1564.
- [11] 关建红. 稀莶草水煎剂小鼠急性毒性及亚急性毒性的实验研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2007, 13(11): 49.
- [12] Nortier J L, Martinez M C, Schmeiser H H, et al. Urothelial carcinoma associated with the use of Chinese herb (*Aristolochia fangchi*) [J]. *N Engl J Med*, 2000, 342: 1686.
- [13] Vanherweghem J L, Depierreux M, Tielemans C, et al. Rapidly progressive interstitial renal fibrosis in young women: association with slimming regimen including Chinese herbs [J]. *Lancet*, 1993, 341: 387.
- [14] Izumotani T, Ishimura E, Tsumura K, et al. An adult case of Fanconi syndrome due to mixture of Chinese crude drugs [J]. *Nephron*, 1993, 65: 137.
- [15] 刘树民, 李玉洁, 罗明媚. 中药毒性研究及思路探讨 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2003, 5(2): 21-22.
- [16] 卢训丛. 中药毒性研究思路概略 [J]. 时珍国医国药, 2007, 18(3): 715.
- [17] 张婷婷, 鄢良春, 赵军宁, 等. 苍耳子“毒性”及现代毒理学研究进展 [J]. 药物评价研究, 2010, 33(5): 361-366.