有毒中药的管理及质量控制研究进展

揭晓泸, 伍振峰*, 黄小英*, 王雅琪, 胡鹏翼, 王芳, 朱根华, 宋民宪, 杨明

江西中医药大学 现代中药制剂教育部重点实验室, 江西 南昌 330004

摘要: 有毒中药是中药重要组成部分, 一直沿用至今, 但有形中药的监管及质量控制问题是影响中药安全性的关键问题, 关系着中药现代化的进程。首先简述了有毒中药质量控制及其管理现状, 就其药材基原、使用、炮制及质量控制等方面, 讨论了有毒中药在研究与应用中存在的问题, 阐述了制约有毒中药发展的原因, 再结合药物质量控制及管理等方面内容, 探讨关于有毒中药的合理应用, 以期有毒中药的应用发展提供有益参考。

关键词: 有毒中药; 质量控制; 管理; 安全性; 合理用药

中图分类号: R288 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2015)19-2974-05

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2015.19.025

Advances in studies on drug administration and quality control of poisonous Chinese materia medica

JIE Xiao-lu, WU Zhen-feng, HUANG Xiao-ying, WANG Ya-qi, HU Peng-yi, WANG Fang, ZHU Gen-hua, SONG Min-xian, YANG Ming

Key Laboratory of Modern Preparation of Traditional Chinese Medicine, Ministry of Education, Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330004, China

Abstract: The poisonous Chinese materia medica (CMM) has been used since the ancient period as an important part of the traditional Chinese medicine (TCM). However, the drug administration and quality control of poisonous CMM are the key issues which could affect drugs safety and play a crucial role with the modernization of TCM. This paper has reviewed the origins of drugs, using, processing methods, and quality control of poisonous CMM. The practical application in researching of poisonous CMM has also been analyzed, as well as its management problems. The restraints on the poisonous CMM development as well as the medicine quality control and management issues have been expounded, in order to provide the improvements of applying the poisonous CMM.

Key words: poisonous Chinese materia medica; quality control; management; safety; rational drug use

有毒中药是中医药的重要组成部分, 应用历史悠久, 在《神农本草经》《千金方》《千金翼方》《新修本草》等医药巨著中均有记载。毒性中药在中药复方制剂中的应用十分广泛, 在治疗风湿、骨伤、外科疾病等制剂中尤为突出, 其在长期的临床实践中发挥了重要的治疗作用^[1]。有毒中药的毒性除药物本身外, 还受质量控制、管理、使用等方面影响。近年来, 中药制剂的安全性越发受到重视, 已成为制约中医药发展的瓶颈, 所以解决含毒性成分中药及其制剂的安全问题已刻不容缓。本文结合国家相关政策法规, 综合分析了有毒中药的应用现状及其

毒性成分的监控等问题, 以期有毒中药临床安全性、中成药制剂及新药开发提出行之有效的方法, 为用药安全提供保障。

1 有毒中药的本草考证

早在先秦时期, “毒”与“药”常放在一起合并使用, 并作为“毒药”的统称使用。《神农本草经》中记载“药有酸、咸、甘、苦、辛五味……及有毒无毒”, 已经对中药进行了毒性区分。在秦汉之后, 人们对中药的认识逐渐提高, 将“毒药”又分为“大毒”“小毒”“常毒”“无毒”。《中国药典》2010年版共收载了83种毒性药, 其中大毒10种,

收稿日期: 2014-12-05

基金项目: 江西中医药大学基金项目: 基于“疗效-安全性”的已上市中西药复方制剂再评价示范研究(2013ZR0041)

作者简介: 揭晓泸, 女, 硕士研究生, 研究方向为中药新工艺与装备。Tel: (0791)87118108 E-mail: jiexiaolu2011@sina.com

*通信作者: 黄小英, 女, 助理研究员, 研究方向为药事管理及中药再评价研究。Tel/Fax: (0791)87118128 E-mail: 8842100@qq.com
伍振峰, 男, 讲师, 研究方向为中药新药/中药制药工艺与装备。E-mail: zfwu527@163.com

有毒 42 种，小毒 31 种^[2-3]。本文对《中国药典》2010 年版收载的常见有毒中药进行归纳总结，见表 1。

2 有毒中药的研究现状

2.1 有毒中药现有的质量标准

中药有毒事件频繁发生，中药制剂的安全性越

发受到重视。《中国药典》2010 年版收载的有毒中药，大部分属于常规的质量检测项目，只有 43 种有毒中药饮片有含量测定项。同时，由于地方习用中药饮片数量众多，而《中国药典》和地方中药饮片标准中未收录完全。部分未被收入《中国药典》的有毒中药基本情况见表 2。

表 1 《中国药典》收录 8 种常见有毒中药的基本情况

Table 1 Basic situation of eight kinds of recorded common poisonous CMM in Chinese Pharmacopoeia

药物名称	性味	用量	毒性物质基础	不良反应
川乌	辛、苦、热	炮制后用，制川乌 1.5~3 g	乌头碱、次乌头碱、新乌头碱	心脏毒性
马钱子	苦、温	0.3~0.6 g，炮制后入丸散用	士的宁、马钱子碱	神经系统、免疫系统、消化系统、心血管系统及泌尿系统等毒性
天仙子	苦、辛、温	0.06~0.6 g	东莨菪碱、莨菪碱	中枢系统、肝脏毒性
巴豆	辛、热	外用适量，研末涂患处，或捣烂以纱布包擦患处	巴豆苷	心血管毒性
红粉	辛、热	外用适量，研极细粉单用或与其他药味配成散剂或制成药捻	氧化汞	肾毒性
三颗针	苦、寒	9~15 g	小檗碱	肝、胆毒性
半夏	辛、温	3~6 g	熊果酸	肝、肠、肾毒性
附子	辛、温	一般炮制后用，外用生品适量捣烂，熬膏或研末以酒调敷患处	乌头碱、次乌头碱、乌头胺	心、肝、肾毒性

表 2 《中国药典》未收录 8 种有毒中药的基本情况

Table 2 Basic situation of eight kinds of unrecorded poisonous CMM in Chinese Pharmacopoeia

药物名称	毒性大小	用法用量	是否纳入地方标准	性味
千层塔	小毒	内服：煎汤，5~15 g；外用：适量，煎水洗，或捣敷	否	苦、辛、甘
催产草	小毒	内服：煎汤，15~20 g，或泡酒	否	味淡、性凉
桂皮紫萁	小毒	内服：煎汤 10~30 g	否	苦、涩、寒
昆明山海棠	大毒	内服：煎汤，6~15 g，先煎，或浸酒；外用：适量，研末敷；或煎水涂，或鲜品捣敷	湖南、广西、上海、广东	苦、辛、微温
龙骨风	小毒	内服：煎汤，15~30 g，或炖肉；外用：适量，煎水洗，或取鲜汁涂搽	否	微苦
雪上一支蒿	大毒	0.25 分吞服（如米粒大）；外用 5 钱泡酒 1 斤，泡 10 d 后，外搽患处（酒忌内服）	贵州、内蒙、云南、四川	苦、辛，温
昆明堵喇	大毒	内服：煎汤，1.5~6 g，或入丸、散；外用：适量，研磨调敷，或用醋、酒敷	否	苦、辛、温
铁棒锤茎叶	大毒	外用：适量，或捣敷	否	苦、辛、热

2.2 有毒中药产地加工与炮制现状

药材的基原是确保药品质量的首要条件，刘慧^[4]对国内外中药材生产管理规范进行概括，指出在药物处理过程中（采集、加工、储存）处理不当也会对中药药效产生影响，提出药材农业现代化的质量控制之路。在有毒中药种植方面，应

优选品种，选育种苗，结合药物的生长特性及土壤环境等因素，实时采收、加工^[5]。

大多有毒中药通过炮制降低其毒性成分的量，达到增效减毒的目的。如苍耳子的刺有小毒，入药时必须去刺才能减毒^[6]。现代研究证实生马钱子所含番木鳖碱平均为 1.56%，砂烫至 270 °C 变棕黄色

时番木鳖碱量降至 1.15%，温度增至 290 °C 变成黑褐色时番木鳖碱量降至 0.49%^[7]，制炭后即全部破坏^[8]。卢啟立^[9]和杜改云^[10]在有毒中药炮制分析中表明炒法、醋炙法对中药饮片均有影响，不同的处理方法也会导致不同的效应；炮制过程的规范与否将直接影响到饮片的安全性及有效性。

2.3 动态药品生产质量管理规范 (CGMP) 过程监管

从 20 世纪至今，我国在中药的鉴别、提取、分离、纯化、药效等方面取得了显著成果，社会各界也投入了大量资源。但是，过去的研究大多局限于药物制造过程中的某一操作单元，没有从整体把握，将整个制造过程链接起来，对过程链各单独环节研究有一定的成熟度，但是没有对各环节之间的动态关联进行深入研究，缺乏对中药特别是含有毒中药制造过程链的系统认识与分析，对过程链的信息关注度不够。

2.4 有毒中药在使用中存在的问题

王钰等^[11]以四逆汤为代表，采用目前较公认的经方剂量折算标准：① 1 两=3 g，② 1 两=6.69 g，③ 1 两=13.92 g，折合附子用量分别为 15、30、60 g，通过动物实验研究，比较不同折算标准的经方的药效及安全性。有毒中药安全范围窄，毒副作用的产生与药物用量密切相关，所以剂量得当是保证药效和避免毒性的关键。在剂量上，中药制剂包含丸、散、膏、汤、丹等多种剂型，不同剂型在体内代谢差异大，一般认为丸剂在体内吸收较慢可缓解毒性，有效成分和有毒成分在汤剂中浓度较高^[12]。

3 有毒中药质量控制和监管的方法及途径

中药制剂质量控制是以中医药理论为指导，应用现代仪器分析手段和方法研究分析中药制剂的质量，联合有效的管理制度，对保障临床用药安全、有效、合理具有重要意义^[13]。

3.1 提高对有毒中药的认识

中药饮片的包装难点主要体现在其规格与质量方面。有些中药饮片包装规格、体积、轻重悬殊很大，不规范的包装会给消费者造成很大的安全隐患，所以中药饮片小包剂量规格化是今后的发展方向。中药饮片应实行定量小包装，并且在不同规格的小袋包装，药袋上注明品名、规格、产地、质量、生产日期、合格标志和生产厂家，不仅使饮片卫生整洁，同时更透明化，让患者了解服用的中药是否与处方相符，而且分剂药量有了保证。同时，还有利于有毒中药知识的普及。

3.2 生产过程对有毒中药的影响

中药产业链本质上是由若干环节和过程组成的一个动态体系，各环节和过程看似独立，实则关联紧密，相互影响。中药材产地加工和炮制处在中药行业的不同阶段，常常习惯性地被认为是中药材生产过程中的 2 个独立过程，因此造成了中药材产地加工与炮制概念的模糊性，导致中药材加工过程中出现工艺交叉重复现象。因此，产地加工与炮制的脱节是目前实践和管理过程中药材或饮片（包括有毒中药）等级混乱、质量下降、药效损失等诸多问题的根源。

实行药材产地加工与炮制一体化，直接将药材鲜品进行产地深加工，是解决上述问题的根本途径。中药产业化发展给中药产地加工和炮制提供了一体化平台，中药材产地加工和炮制一体化的形成，不仅可以促进中药材产地加工理论的完善和发展，而且可以更好地保证中药材特别是有毒中药材的质量，降低中药材加工成本。协同发展，符合中药行业发展的规律，产业化和一体化是其发展的必然趋势。

3.3 建立符合中药特点的有毒中药质量控制方法

质量标准的高低对产品的质量具有重大影响，高标准使产品的疗效及其安全得到保证；质量控制不是只通过检测获得的，而是通过设计赋予的，要获得良好的设计，必须增加对产品的认知和对生产的全过程控制，中药制剂的质量在最初的设计及生产中就已经确定^[12]。现阶段，对含毒性中药质量控制存在问题较为突出。

指纹图谱是一种采用多种方法、综合的、量化的分析手段，是现阶段符合中药特点的评价中药质量安全性、有效性和一致性的方法之一，也更为符合中药成分复杂性的特点。另外，可以应用生物检测手段对中药进行质量评价^[14-15]。生物评价手段更接近制剂的药效反馈结果，作为一种新的质量评价模式，可能为中药质量评价提供新的途径。还可应用代谢组学^[16]建立动物血清指纹图谱，通过多元组分分析研究有毒中药对对应病症的效果。代谢组学应用于评价中药制剂质量较为客观且能反映药物与机体作用后的动态变化。

3.4 中药配伍对有毒中药质量的影响

中药配伍是我国中医药的精髓，是有目的的按病情的需要和药性特点有选择的将 2 味以上药物配伍使用，具有减毒增效的作用^[17]。由于有毒中药所含化学成分复杂、药理作用具有多靶点、多层次的特点，并

且干扰因素众多,有毒中药的配伍会关系到多种成分之间相互作用所引起的药效或者毒性的改变^[18-19]。芍药与附子配伍^[20],降低附子双酯型生物碱的毒性;天麻与川芎配伍^[21],通过增强天麻昔元在大鼠体内的分布量,从而增强天麻治疗作用。有毒中药的配伍研究可以从化学角度出发^[22],即中药配伍某一指标性成分量的变化及阐明其配伍机制;同时采用原子吸收光度法对微量元素进行测定,或采用薄层色谱法、高效液相色谱、气相色谱法及高效毛细管电泳法等现代质量分析方法测定毒性成分。血清药理学和生物药效法是研究中药复方药动力学的重要手段^[23],能同时对中药有效成分及其效应指标进行测定,综合反映中药复方的药理学规律。在中药饮片配伍和中药组方配伍的基础上发展而来的中药分子配伍,其中药成分清楚、疗效确切、副作用小及机制清楚,为中药复方药理研究提供指导^[24]。

3.5 通过政策法规规范有毒中药的使用

就相关法律性责任方面,《中国药典》将有毒中药列入其中,并记载其相关标准。部分中成药存在剂量不确定,临床安全性、有效性不确定等问题,这些应该在《药品管理法》中进行明确规定。日常生活中,由于医师或工作者疏忽,未告知患者正确药品使用剂量、不良反应等给患者带来伤害,应该给患者予以赔偿。提示相关部门,应该重视重要有毒制剂的质量控制,为患者用药安全提供保证。

4 结语

中医药在人类健康与保健中发挥着重大作用。要提高中药的有效性,保证临床用药的安全性,中药尤其是有毒中药的质量控制问题是关键。在 20 世纪 20 年代之前对有毒中药的研究较少,随着人们对中药不良反应认识的提高,药物使用安全性越来越受到关注。现代中医药是在传统中医药的基础上去伪存真、取其精华、去其糟粕,目前,对有毒中药的安全性研究日益增多。以动态的研究理念及医药基础的安全性为指标,评价中药毒性,并合理使用。

目前,中药制剂质量控制研究是中医药领域的热点与难点问题,中药毒性成分在中药制剂中的研究及临床安全性问题是中药现代化的关键问题。一味借用化学药的方法来控制中药制剂的质量,将会使传统中医药失去其特点。因此,应采取合适的方法管理中药饮片成为现阶段医药行业亟待解决问题。有毒中药及其制剂在诸多的不良反应事件的冲击下,发展遇到了瓶颈。但其在我国有几千年的应

用历史,经验丰富,理论基础扎实,研究表明,有毒中药对特定疾病能发挥独特疗效,在以后的发展中,一方面深入研究有毒中药的作用机制,提供理论依据;另一方面加强质量管理,保证其来源和质量的稳定、可靠。将为有毒中药及其制剂的发展提供新的动力。

参考文献

- [1] 张靖,张瑶,王彦丽,等.有毒中药抗癌作用及其与归经的相关性研究进展[J].中草药,2013,44(13):1852-1859.
- [2] 中国药典[S].一部.2010.
- [3] 张志国,杨磊.2010版《药典》一部“药材及饮片”标注毒性及[注意]品种[A]//2010中药炮制技术、学术交流暨产业发展高峰论坛论文集[C].北京:中华中医药学会,2010.
- [4] 刘慧.中药材规范化生产质量管理[J].价值工程,2012,31(20):144-146.
- [5] 王芳修.中药饮片质量管理中常见问题探析[J].世界中西医结合杂志,2011,6(5):430-432.
- [6] 王孝涛,叶定江.历代中药炮制法汇典:现代部分[M].南昌:江西科学出版社,1983.
- [7] 王荣帅,魏广,屈国强,等.马钱子中毒致死 2 例[J].法医学杂志,2014,30(3):228-229.
- [8] 赵琳,马国海,于军,等.煎煮时间与甘草配伍剂量对马钱子中生物碱含量的影响[J].辽宁中医杂志,2014,41(9):1937-1939.
- [9] 卢啟立.有毒中药饮片炮制存在问题分析及对策[J].当代医学,2011,17(23):154-155.
- [10] 杜改云.有毒中药饮片炮制存在的问题分析及对策[J].中国医药指南,2014,12(24):293.
- [11] 王钰,韩经丹,马大勇,等.基于经方剂量折算的有毒中药剂量的探索——四逆汤不同折算剂量对失血性低血压大鼠血压、心率、呼吸的影响[J].中国实验方剂学杂志,2012,18(13):181-184.
- [12] 伍振峰,郑琴,杨明,等.中药制剂质量控制的方法模式分析与研究[J].中国中药杂志,2012,37(9):1332-1336.
- [13] 杨明,伍振峰,王芳,等.中成药再评价方法与策略研究[J].中国新药杂志,2010,19(24):2267-2270.
- [14] 孔维军,赵艳玲,山丽梅,等.左金丸及类方 HPLC 指纹图谱与生物热活性的“谱-效”关系研究[J].化学学报,2008,66(22):2533-2538.
- [15] 张萍,任永申,嫣丹,等.基于微量热法表征的茵苈黄注射液质量波动评价方法研究[J].中成药,2011,33(6):980-984.
- [16] 黎莉,孙鹏,梁琼麟,等.白香丹胶囊干预经前期综合征肝气逆证大鼠血清代谢组学研究[J].中成药,

- 2011, 33(5): 762-767.
- [17] 陈新, 崔健, 张英华. 从中药化学成分的变化来探讨中药配伍理论 [J]. 中国中医药信息杂志, 1998(3): 14-15.
- [18] 曹林林, 孙月娥. 从中药化学成分探讨配伍变化在现代研究中的应用 [J]. 陕西中医学院学报, 2003(1): 49-50.
- [19] 张静, 江莹, 王芳, 等. 基于“异类相制”理论探讨雷公藤肝毒性配伍减毒的作用 [J]. 中草药, 2014, 45(18): 2711-2715.
- [20] 熊文海, 郑琴, 胡双, 等. 芍药苷对附子的双酯型生物碱体内脏器蓄积的影响 [J]. 中国医院药学杂志, 2014, 34(18): 1537-1542.
- [21] 郑琴, 熊文海, 刘嘉宇, 等. 配伍对天麻中活性成分天麻苷元在大鼠体内分布的影响研究 [J]. 中国中药杂志, 2013, 38(19): 3368-3372.
- [22] 梁生旺, 王淑美, 陈阿丽. 中药配伍前后的化学变化研究及分析方法 [J]. 河南中医学院学报, 2007, 22(1): 44-46.
- [23] 冯彬彬, 张建海, 徐晓玉, 等. 中药复方药动学研究进展 [J]. 中草药, 2009, 40(增刊): 77-79.
- [24] 谢恬, 王淑玲, 曾昭武, 等. 现代中药分子配伍理论与系统生物学 [A] // 2014年全国中药学术研讨会暨中国中西医结合学会第六届中药专业委员会换届改选会论文集 [C]. 北京: 中国中西医结合学会中药专业委员会, 2014.