

《中华人民共和国药典》2015 版收录的有毒中药毒性研究概况

夏青 张晓昕 徐柯心 张文婷 樊娇娇 赵崇军 冯娅茹 倪媛媛 马志强 林瑞超

【摘要】 有毒中药的应用和记载历史悠久,其毒性是把双刃剑,能否合理使用,直接关系到临床用药安全。本综述通过检索相关中文数据库,总结了 2015 版《中华人民共和国药典》(一部)收录的 83 种有毒中药的毒性等级、用法用量、含量测定、毒性成分、毒性靶器官、半数致死剂量等信息,以为有毒中药毒性、毒性分级、毒性控制方法等的进一步研究提供参考。

【关键词】 有毒中药; 药典; 毒性分级; 用法用量; 毒性成分; 毒性靶器官; 半数致死剂量

【中图分类号】 R28 **【文献标识码】** A doi:10.3969/j.issn.1674-1749.2017.03.037

Review on toxicity of toxic traditional Chinese medicine recorded in Chinese pharmacopoeia (2015 version) XIA Qing, ZHANG Xiaoxin, XU Kexin, et al. School of Chinese Material Medica, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing Key Laboratory for Quality Evaluation of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100102, China

Corresponding author: LIN Ruichao, E-mail: linrch307@sina.com

【Abstract】 The applications and records of toxic traditional Chinese medicine has a long time. Safety of drug use depends on the way they used. In order to provide a reference for the further research, the toxicity grades, dosages and administration, content determination, toxic ingredients, toxic target organs and median lethal dose of the toxic traditional Chinese medicines recorded in Chinese pharmacopoeia (2015 version) were summarized in this review.

【Key words】 Toxic traditional Chinese medicine; Chinese pharmacopoeia; Toxicity grade; Dosage and administration; Toxic ingredients; Toxic target organs; Median lethal dose

有毒中药的合理应用充分体现了中医用药的智慧与特色,有关中药毒性的记载历史悠久,因在某些病症中所起到的不可替代的作用,其使用一直延续至今。《中华人民共和国药典》2015 版(以下简称

药典)已于 2015 年 12 月 1 日正式实施,其一部共收录药材与饮片 618 种,其中“性味与归经”项下标注有“大毒”“有毒”或“小毒”的共计 83 种,占总数的 13.43%,毒性分级系沿用历代本草的记载,作为临床用药的警示性参考。本综述通过检索药典以及中国知网、万方数据知识服务平台、维普网等相关中文数据库资源,对药典中收录的 83 种有毒中药的用法用量、含量测定、毒性成分、毒性靶器官、半数致死剂量(LD₅₀)等信息进行综述,并讨论了其研究现状及发展趋势,以为有毒中药的进一步研究提供参考。

1 药典收录的有毒中药信息

药典中共收录 83 种有毒中药,其中 10 种标注

基金项目:北京市科学研究与研究生培养共建项目—科研项目(2050205)

作者单位:100102 北京中医药大学中药学院 中药品质评价北京市重点实验室[夏青(博士研究生)、张晓昕(硕士研究生)、徐柯心(硕士研究生)、张文婷(博士研究生)、樊娇娇(硕士研究生)、赵崇军(博士研究生)、冯娅茹(硕士研究生)、倪媛媛(硕士研究生)、马志强、林瑞超]

作者简介:夏青(1988-),2014 级在读博士研究生。研究方向:中药、民族药品品质评价。E-mail:sdqx1021@163.com

通信作者:林瑞超(1954-),博士,教授,博士生导师。研究方向:中药、民族药品品质评价。E-mail:linrch307@sina.com

为“大毒”,42 种标注为“有毒”,31 种标注为“小毒”^[1]。

10 种“大毒”中药中,川乌和草乌一般炮制后使用,巴豆仅提示外用适量;川乌、马钱子、马钱子粉、巴豆霜和草乌的含量测定项中规定了指标成分的含量上限与下限,这些指标成分均既为有效成分,又为有毒成分;仅闹羊花项下未列有含量测定项。

42 种“有毒”中药中,土荆皮、天南星仅外用,未给出具体用量;制川乌、附子、制草乌用法用量项下提示先煎久煎;含量测定项中,千金子霜、制川乌、苍耳子、苦楝皮、制草乌、罂粟壳项下规定了指标成分的上下限;干漆、白附子、白果、金钱白花蛇、牵牛子、商陆、常山、蕲蛇等 8 个品种未列有含量测定项。

31 种“小毒”中药均提示了用量范围,苦杏仁项下提示生品入煎剂后下;川楝子、红大戟含量测定项下规定了指标成分上下限,水蛭含量测定项采用了效价作为指标,九里香、土鳖虫、大皂角、小叶莲、飞扬草、地枫皮、金铁锁、草乌叶、南鹤虱、猪牙皂、绵马贯众、绵马贯众炭、紫萸贯众、蒺藜、槭藤子、鹤虱等 16 个品种未列出含量测定项。

统计发现,大毒中药仅闹羊花最大用量大于 0.6 g,其他 9 种大毒中药中 6 种(占“大毒”中药总数的 50%)最大用量不高于 0.6 g,4 种未提示用量;有毒中药中,最大用量大于 9 g 的有 7 种(占“有毒”中药总数的 16.67%),大于 3 g 但小于等于 9 g 的 16 种(占“有毒”中药总数的 38.10%),大于 1 g 但小于等于 3 g 的有 9 种(占“有毒”中药总数的 21.43%),小于等于 1 g 的有 7 种(占“有毒”中药总数的 16.67%),另有 3 种未提示用量;小毒中药中,最大用量大于 9 g 的有 9 种(占“小毒”中药总数的 29.03%),大于 3 g 但小于等于 9 g 的 14 种(占“小毒”中药总数的 45.16%),大于 1 g 但小于等于 3 g 的有 7 种(占“小毒”中药总数的 22.58%),小于等于 1 g 的有 1 种(占“小毒”中药总数的 3.23%)。由此可以看出,有毒中药的用量与其毒性等级总体呈负相关。

2 药典收载的有毒中药基础毒性信息

药典收载的 83 种有毒中药,因其临床使用频率、药材消耗量等不同,致使其关注度不同,毒性研究进展相差较大。较为常用的有毒中药,如附子、半夏等,研究较为深入,其所含毒性成分、毒性靶器

官、毒性作用机制等均较为明确。而临床用量较少的有毒中药,如三颗针、金铁锁等,毒性研究较为欠缺。本综述通过检索中国知网、万方数据知识服务平台、维普网等相关中文数据库资源,对药典中收载的 83 种有毒中药的毒性成分、毒性靶器官、半数致死剂量(LD₅₀)等进行了归纳总结。详细信息见表 1~3。

“大毒”中药的主要毒性成分和主要毒性靶器官基本明确,急性毒性有据可查,毒性部位提取物 LD₅₀ 值小,毒性大。检索结果显示矿物药红粉毒性成分为氧化汞等无机汞,而其毒性靶器官和急性毒性缺乏相关数据支持。本综述亦未检索到闹羊花急性毒性相关数据。出乎意料的是,在以“大毒”中药天仙子水煎液进行急性毒性实验时,未见小鼠中毒死亡现象,不能测得 LD₅₀ 值,因此,有必要进一步通过生物学方法筛选出天仙子中的毒性部位和毒性成分,明确其毒效物质基础,以保证临床用药安全。

检索结果显示,13 种“有毒”中药相关的主要毒性成分、主要毒性靶器官和急性毒性 LD₅₀ 值信息不完善。其中,三颗针、白果、金钱白花蛇、硫磺等 4 种中药,没有检索到任何一项有关上述基础毒性数据的信息。在蜈蚣和千金子霜急性毒性实验中,未出现小鼠中毒死亡现象,无法测得 LD₅₀ 值。

“小毒”中药的毒性研究进展总体较慢,且不同品种间相差较大,仅有 10 种“小毒”中药的检索结果涵盖了上述全部三项毒性数据。九里香、土鳖虫、大皂角、地枫皮、猪牙皂、绵马贯众炭、紫萸贯众、鹤虱、翼首草等 9 个品种,未能检索到任何一项有关上述基础毒性数据的信息。在有关红大戟、急性子和蒺藜的急性毒性实验中,亦未出现小鼠中毒死亡现象,无法测得 LD₅₀ 值。

根据表 1~3 统计发现,有毒中药毒性靶器官主要集中在肝脏(24 种,占 28.92%)、肾脏(24 种,占 28.92%)、消化系统(24 种,占 28.92%)、神经系统(23 种,占 27.71%)和心血管系统(22 种,占 26.5%)。急性毒性半数致死剂量(LD₅₀)数据较为繁杂,由于药物提取方式、动物选择、给药方式、给药次数、观察时间、统计与计算方法等方面的不统一,造成现有数据的可比性较差,不能准确概括其与有毒中药毒性等级的关联性。中药毒性成分主要为生物碱、萜类及挥发油、皂苷、毒蛋白等。

表 1 药典标注为“大毒”的中药品种基础毒性信息

中药名	主要毒性成分	主要毒性靶器官	急性毒性 LD ₅₀
川乌 ^[2-3]	乌头碱、次乌头碱、新乌头碱等生物碱	心脏、神经系统、消化系统、泌尿系统、呼吸系统、生殖发育系统	小鼠,水提物,灌胃,163.757 g·kg ⁻¹ ;小鼠,乙醚提取物,静脉注射,2.845 9 mg·kg ⁻¹ ;小鼠,生川乌粉,灌胃,3 300.0 mg·kg ⁻¹
马钱子 ^[4-5]	土的宁、马钱子碱等	神经系统、免疫系统、消化系统、心血管系统、泌尿系统	小鼠,水提物,灌胃,144.2 mg·kg ⁻¹
马钱子粉 ^[6]	土的宁、马钱子碱等	神经系统、免疫系统、消化系统、心血管系统、泌尿系统	小鼠,马钱子粉,灌胃,223.95 mg·kg ⁻¹
天仙子 ^[7]	托烷类生物碱等	心脏、神经系统	无法测得
巴豆 ^[8]	巴豆油等	皮肤、黏膜	小鼠,生巴豆,灌胃,0.68g·kg ⁻¹
巴豆霜 ^[8]	巴豆油等	皮肤、黏膜	小鼠,巴豆霜,灌胃,1.82g·kg ⁻¹
红粉 ^[9]	氧化汞等无机汞	/	/
闹羊花 ^[10]	闹羊花毒素 II 等	心脏、肝脏、呼吸系统	/
草乌 ^[11-13]	乌头碱、次乌头碱、新乌头碱等生物碱	心血管系统、神经系统、消化系统、呼吸系统、肾脏、基因毒性、卵细胞、胚胎、雄性生殖系统	小鼠,水提物,灌胃,8.388 6 g·kg ⁻¹ ;小鼠,醇提液,灌胃,8.45 g·kg ⁻¹ ;小鼠,乙醚提取物,静脉注射,1.405 5 mg·kg ⁻¹ ;小鼠,草乌粉,灌胃,292.38 mg·kg ⁻¹
斑蝥 ^[14-15]	斑蝥素等	肝脏、肾脏、消化系统、泌尿系统	小鼠,全虫混悬液,灌胃,112.79 mg·kg ⁻¹

表 2 药典标注为“有毒”的中药品种基础毒性信息

药名	主要毒性成分	主要毒性靶器官	急性毒性 LD ₅₀
三颗针	/	/	/
干漆 ^[16]	挥发性成分等	/	/
土荆皮 ^[17-18]	土荆皮甲酸等	/	/
山豆根 ^[19-21]	金雀花碱型生物碱等	肝脏、神经系统、呼吸系统、心血管系统	小鼠,水提组分,灌胃,17.469 g·kg ⁻¹ ;小鼠,醇提组分,灌胃,27.135 g·kg ⁻¹ ;总生物碱提取物,小鼠,灌胃,13.399 g·kg ⁻¹
千金子 ^[22-24]	千金子素 L ₅ 等二萜类成分	消化系统、神经系统	小鼠,水提物,灌胃,1.795 g·kg ⁻¹ ;小鼠,乙酸乙酯部位,灌胃,160.23 g·kg ⁻¹ ;小鼠,石油醚部位,灌胃,90.8 g·kg ⁻¹ ;小鼠,水提物,灌胃,912.0 g·kg ⁻¹
千金子霜 ^[25]	千金子素 L ₅ 等二萜类成分	消化系统、神经系统	无法测得
制川乌 ^[26]	乌头碱、次乌头碱、新乌头碱等生物碱	心脏、神经系统、消化系统、泌尿系统、呼吸系统、生殖发育系统、	小鼠,乙醚提取物,静脉注射,46.299 2 mg·kg ⁻¹ ;小鼠,制川乌粉,灌胃,10 000.0 mg·kg ⁻¹
天南星 ^[27-28]	草酸钙针晶、甾苷类等	消化系统、皮肤、黏膜、心脏、肺脏、肾脏	小鼠,醇提物,灌胃,155.78 g(原生药)·kg ⁻¹
制天南星 ^[29]	草酸钙针晶、甾苷类等	消化系统、皮肤、黏膜	/
木鳖子 ^[30-31]	皂苷等	肝脏、肾脏	小鼠,木鳖子皂苷,静脉注射,32.35 mg·kg ⁻¹ ;小鼠,木鳖子皂苷,腹腔注射,37.34 mg·kg ⁻¹
甘遂 ^[32-34]	二萜类成分等	消化系统、皮肤、肝脏、肾脏、心脏	小鼠,醇提物,灌胃,24.64 g·kg ⁻¹ ;斑马鱼,水提物,暴露给药,31.00 μg·mL ⁻¹ ;斑马鱼,醇提取,暴露给药,6.89 μg·mL ⁻¹ ;斑马鱼,先醇提后水提物,暴露给药,4.26 μg·mL ⁻¹
仙茅 ^[35]	/	肝脏、肾脏、生殖器官	小鼠,醇提物,灌胃,215.9 g(原生药)·kg ⁻¹
白附子 ^[36-37]	草酸钙针晶等	消化系统、皮肤、黏膜	小鼠,混悬液,灌胃,3 430.0 mg·kg ⁻¹

续表

药名	主要毒性成分	主要毒性靶器官	急性毒性 LD ₅₀
白果	/	/	/
白屈菜 ^[38-39]	生物碱等	/	小鼠,总生物碱,肌肉注射,1 222.55 mg · kg ⁻¹
半夏 ^[40-42]	草酸钙针晶等	神经系统、黏膜、胚胎、肝脏、肾脏	小鼠,混悬液,灌胃,42.7 g · kg ⁻¹ ;小鼠,醇提物,腹腔注射,325 mg · kg ⁻¹
朱砂 ^[43-44]	硫化汞等可溶性汞和游离汞	肾脏、肝脏	/
华山参 ^[45]	萜萜烷类生物碱等	神经系统、心血管系统、呼吸系统、肝脏、肾脏	小鼠,水提物,腹腔注射,36.5 g · kg ⁻¹
全蝎 ^[46]	蝎毒素等	神经系统、骨骼肌、呼吸系统、生殖系统、胚胎	/
芫花 ^[47-50]	芫花酯甲等	肺、肾上腺、睾丸、脑、肾脏	小鼠,水提物,腹腔注射,12.3 g · kg ⁻¹ ;小鼠,乙酸乙酯部位,灌胃,30.4 g · kg ⁻¹
苍耳子 ^[51-52]	贝壳杉烯苷类等	肝脏、神经系统、消化系统	小鼠,水提物,灌胃,223.82 g(原生药) · kg ⁻¹
两头尖 ^[53-54]	白头翁素等	心脏等	小鼠,水提物,灌胃,104.50 g(原生药) · kg ⁻¹
附子 ^[26]	乌头碱、次乌头碱、新乌头碱等生物碱	心脏、神经系统、消化系统、泌尿系统、呼吸系统、生殖发育系统、	小鼠,盐附子乙醚提取物,静脉注射,2.004 7 mg · kg ⁻¹ ;小鼠,白附片乙醚提取物,静脉注射,10.723 2 mg · kg ⁻¹ ;小鼠,黑顺片乙醚提取物,40.205 4 mg · kg ⁻¹ ;小鼠,盐附子粉,灌胃,11 301.0 mg · kg ⁻¹
苦楝皮 ^[55]	川楝素等	胚胎、免疫系统	/
金钱白花蛇	/	/	/
京大戟 ^[56-57]	二萜类成分等	消化系统、皮肤、肝脏、肾脏、	小鼠,醇提物,灌胃,19.56 g · kg ⁻¹
制草乌 ^[26]	乌头碱、次乌头碱、新乌头碱等生物碱	心血管系统、神经系统、消化系统、呼吸系统、肾脏、基因毒性、卵细胞、胚胎、雄性生殖系统	小鼠,乙醚提取物,静脉注射,2 209.97 mg · kg ⁻¹
牵牛子 ^[58-59]	/	消化系统、肾脏、肝脏、神经系统	/
轻粉 ^[44]	可溶性汞和游离汞	肾脏、肝脏	/
香加皮 ^[60-61]	杠柳毒苷等	消化系统、心脏	小鼠,醇提物,灌胃,61.388 g · kg ⁻¹ · d ⁻¹ ;小鼠,水提物,灌胃,93.578 g · kg ⁻¹ · d ⁻¹
洋金花 ^[62]	东莨菪碱等	心脏等	大鼠,乙醚提取物,灌胃,14.931 4 g · kg ⁻¹
臭灵丹草 ^[63]	/	/	小鼠,水提物,腹腔注射,1.19 g · kg ⁻¹
狼毒 ^[63-65]	萜类内酯等	消化系统、黏膜	小鼠,二氧化碳超临界提取物,灌胃,2.05 g · kg ⁻¹
常山 ^[66-67]	常山碱等	神经系统、肝脏、肾脏	小鼠,氯仿萃取物,灌胃,16.75 g · kg ⁻¹
商陆 ^[68]	商陆皂苷等	消化系统、神经系统、心血管系统、呼吸系统	小鼠,水提物,灌胃,28.0 g · kg ⁻¹ ;小鼠,水提物,腹腔注射,1.05 g · kg ⁻¹
硫磺	/	/	/
雄黄 ^[69-71]	可溶性砷和价态砷	肝脏、肾脏	小鼠,可溶性砷为 1.696 mg · g ⁻¹ ,灌胃,20.5 g · kg ⁻¹
蓖麻子 ^[72-74]	蓖麻毒蛋白、蓖麻碱等蓖麻毒素	肝脏、肾脏、消化系统、神经系统	小鼠,蓖麻毒蛋白,腹腔注射,10 μg · kg ⁻¹
蜈蚣 ^[75-76]	组织胺样物质、溶血蛋白等	肾脏、肝脏等	无法测得
罂粟壳 ^[77]	吗啡、可待因等	神经系统、消化系统	/
蕲蛇 ^[78]	/	/	小鼠,粗毒物,灌胃,0.6 g · kg ⁻¹
蟾酥 ^[79-80]	蟾蜍他灵等	心脏、肝脏	小鼠,醇提物,灌胃,0.600 6 g · kg ⁻¹

表 3 药典标注为“小毒”的中药品种基础毒性信息

中药名	主要毒性成分	主要毒性靶器官	急性毒性 LD ₅₀
丁公藤 ^[81]	/	神经系统、心脏	/
九里香	/	/	/
土鳖虫	/	/	/
大皂角	/	/	/
川楝子 ^[82-84]	川楝素等	肝脏、肾脏、肌肉、消化系统、神经系统、妊娠毒性	小鼠,乙酸乙酯提取物,灌胃,82.85 g · kg ⁻¹
小叶莲 ^[85]	鬼臼毒素类物质等	/	小鼠,水提物,灌胃,0.909 8 g · mL ⁻¹
飞扬草 ^[86]	/	雄性生殖器官	/
水蛭 ^[87-88]	/	胚胎等	小鼠,水提物,皮下注射,15.24 g · kg ⁻¹
艾叶 ^[89-90]	挥发油类等	皮肤、消化系统	小鼠,水提物,灌胃,80.2 g · kg ⁻¹ · d ⁻¹ ;小鼠,挥发油部位,灌胃,1.67 mL · kg ⁻¹ · d ⁻¹
北豆根 ^[91-92]	蝙蝠葛碱等生物碱	肝脏、肾脏、脾脏	小鼠,醇提物,灌胃,75.116 g · kg ⁻¹
地枫皮	/	/	/
红大戟 ^[93]	/	/	无法测得
两面针 ^[94-96]	氯化两面针碱等	神经系统、肾脏、胚胎、心脏、肝脏	小鼠,褐色油状物,腹腔注射,68.04 mg · kg ⁻¹
吴茱萸 ^[97-98]	挥发油类等	肝脏等	小鼠,挥发油,灌胃,2.70 mL · kg ⁻¹ · d ⁻¹ ;
苦木 ^[99]	生物碱等	/	小鼠,总生物碱,灌胃,1.971 g · kg ⁻¹
苦杏仁 ^[100-101]	苦杏仁苷分解产生的氢氰酸	延髓各生命中枢	小鼠,水提物,灌胃,15.991 9 g · kg ⁻¹
金铁锁 ^[102]	总皂苷等	黏膜等	小鼠,醇提物,皮下注射,15.63 g · kg ⁻¹
草乌叶 ^[103-104]	生物碱等	/	小鼠,水煎醇提液,灌胃,121.7 g · kg ⁻¹
南鹤虱 ^[105]	/	/	小鼠,挥发油,腹腔注射,0.63 mL · kg ⁻¹
鸦胆子 ^[106-108]	水溶性苦木内酯类化合物等	肾脏、肝脏、心脏	小鼠,全组分,灌胃,3.14 g · kg ⁻¹ ;小鼠,水提物,灌胃,4.023 g · kg ⁻¹ ;小鼠,醇提物,灌胃,3.320 g · kg ⁻¹
重楼 ^[109-110]	皂苷类和酚类成分等	肝脏、心脏、生殖系统、神经系统、消化系统	小鼠,重楼皂苷,灌胃,2.68 g · kg ⁻¹
急性子 ^[111]	/	/	挥发油类成分无法测得
蛇床子 ^[112-113]	蛇床子素等	肾脏等	小鼠,蛇床子素,灌胃,3.45 g · kg ⁻¹
猪牙皂	/	/	/
绵马贯众 ^[114]	/	/	小鼠,水提物,灌胃,170.65 g · kg ⁻¹
绵马贯众炭	/	/	/
紫萁贯众	/	/	/
蒺藜 ^[115]	/	/	无法测得
槭藤子 ^[116]	/	/	小鼠,醇提物,灌胃,27.17 g · kg ⁻¹
鹤虱	/	/	/
翼首草	/	/	/

3 讨论

中国有毒植物有 943 种,分属 101 个科,在 900 余种有毒植物中有 500 余种为药用植物,进行过深入的化学、药理和毒理研究的不到 30%^[117]。《中华人民共和国药典》(一部)收录的 83 种有毒中药仅占中国有毒植物的 8.8%,但其均为确有疗效、临床较为常用的品种。有毒中药在一些疑难杂症的治

疗中发挥了重要作用,如对于西药束手无策的肝硬化腹水、恶性肿瘤积水,中医利用“峻下逐水”药治疗收得了显著的临床效果。但由于有毒中药的特殊性,导致临床上很难控制其使用,极易出现毒性反应。进一步明确有毒中药的“毒—效”关系,建立更为合理的毒性评价与控制方法刻不容缓。

近些年,中药毒性研究领域的学者在有毒中药的毒性成分、毒性靶器官、毒性作用机制、毒性分级

方法、毒性控制方法、炮制减毒和配伍减毒等方面取得了大量成果,推动了对有毒中药和中药毒性的认识。但是,中药毒性控制方法仍较为欠缺,没有形成较为通用、高效的毒性控制手段。由于医疗环境的变化,对于毒性较难掌握、易于引发病人中毒的有毒中药,为避免产生医疗纠纷,其在临床中的使用率大大降低。

化学评价模式仍然是当前应用较为广泛的评价模式。现行药典中,仅有 13 种有毒中药的含量测定项下对指标成分同时做出了含量上限与下限要求,其指标成分多既为有效成分又为有毒成分,其他 70 种有毒中药缺乏相应的毒性控制指标。然而,一种或几种化学成分的含量并不能充分体现中药的毒性,更无法体现中药毒性的分级情况。为解决这一问题,本领域学者将指纹图谱模式应用于毒性控制,随着各种色谱光谱技术的联用,指纹图谱模式在毒性控制中展现了一定的优势。然而,指纹图谱模式并无法直观地表现出中药的毒性,尤其是毒性成分或毒性部位不明确的有毒中药,且仍无法体现毒性等级。传统中药毒理研究主要为急性毒理研究和长期毒理研究,随着科学技术的发展,观测的方法及指标不断丰富,也更具有特异性,如:血清药理实验观察、毒代动力学研究观察、遗传毒理学研究观察等。近年来,逐渐有关于中药毒性生物评价模式的报道出现,生物评价模式也逐渐受到本领域学者的认同和重视,选择合适、合理的观察指标和动物模型,尤其是相应疾病动物模型,根据动物中毒反应构建以“毒价”为指标体系的生物评价模式,建立样品制备、动物实验操作、数据统计等相关标准操作规程,结合各种相关毒理学终点以及化学、仪器分析手段,形成较为通用、能够高效地反映中药毒性的评价体系,将积极推动有毒中药毒性成分、毒性靶器官、毒性作用机制、毒性分级等方面的研究。对于现行药典中记载的 83 种有毒中药,分级多依据传统记载与经验,无系统数据支撑,毒性可比性较差,应以上述评价体系建立急性毒性、发育毒性、心脏毒性、肝脏毒性、肾毒性、神经系统毒性等筛选模型,探讨其毒性和毒性分级的合理性;现行药典收载但未标注毒性且已引起中毒事件的中药,如何首乌、千里光、槟榔等,以及现行药典未收载但临床常用且已引起中毒事件的中药,如黄药子、雷公藤、藜芦等,应利用上述评价体系明确其毒性,并对其毒性合理分级;对于未标注有毒且未出

现毒性报道的中药,应利用上述评价体系普遍筛查其潜在毒性,降低中药中毒事件发生概率,保证临床用药安全。

参 考 文 献

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(一部)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2015
- [2] 刘瑶, 焦豪妍. 川乌毒理与药理现代研究进展[J]. 云南中医中药杂志, 2010, 31(3): 66-67.
- [3] 刘强强, 郭海东, 徐策, 等. 川乌毒理作用研究进展[J]. 中国中医药信息杂志, 2012, 8(8): 110-112.
- [4] 贾旋, 李文, 李俊松, 等. 马钱子的毒性研究进展[J]. 中国中药杂志, 2009, 34(18): 2396-2399.
- [5] 龚千锋, 周道根, 张的风, 等. 马钱子不同炮制品急性毒性实验研究[J]. 江西中医药大学学报, 2007, 19(3): 47-48.
- [6] 华春玉. 不同粒径马钱子粉的急性毒性实验[J]. 医药导报, 2001, 20(12): 776-776.
- [7] 李军, 门启鸣, 刘进朋, 等. 天仙子研究概况[J]. 中华中医药学刊, 2012, 30(3): 615-618.
- [8] 黄文娟, 姜林. 巴豆中维医炮制品质量和 LD50 的比较及相关性分析[J]. 新疆医科大学学报, 2010, 33(1): 13-15.
- [9] 黄志辉, 吴雪茹, 刘香英. 《中华人民共和国药典》2010 年版毒性中药分析[J]. 中国中医药现代远程教育, 2014, 12(11): 111-113.
- [10] 张小红, 董磊迟, 李会军, 等. 高效液相色谱蒸发光散射检测法测定闹羊花中闹羊花毒素 II 的含量[J]. 中国新药杂志, 2013, 22(5): 602-604.
- [11] 凌珊, 龚千锋. 草乌的研究进展[J]. 江西中医药大学学报, 2011, 23(3): 90-94.
- [12] 刘帅, 刘晓艳, 李妍, 等. 草乌及其炮制品的急性毒性实验研究[J]. 中国药物警戒, 2015, 12(7): 513-521.
- [13] 张凌, 刘长安, 李文宏, 等. 草乌与瓜蒌白及半夏配伍的急性毒性研究[J]. 时珍国医国药, 2014, 25(11): 2616-2618.
- [14] 刘亚楠. 中药斑蝥研究进展[J]. 中药与临床, 2013, 4(1): 50-52.
- [15] 刘沁. 斑蝥质量分析与毒性研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2011.
- [16] 王少敏, 陆继伟, 孟莉, 等. 顶空进样 GC/MS 法研究干漆中的挥发性毒性成分[J]. 中成药, 2014, 36(3): 567-571.
- [17] 王伟成, 陆荣发, 赵世兴, 等. 土荆皮甲酸的抗生育作用和毒性[J]. 生殖与避孕, 1989, 9(1): 34-37.
- [18] 李晓翠, 苗爱东, 张洪峰, 等. 土荆皮的研究进展[J]. 现代中西医结合杂志, 2014, 23(29): 3301-3304.
- [19] 李妃, 李成平, 付晔, 等. 山豆根研究进展及毒性成分检测方法补充报道[J]. 药物分析杂志, 2013, 33(8): 1453-1463.
- [20] 王君明, 崔瑛. 山豆根化学成分、药理作用及毒性研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(4): 229-232.
- [21] 孙蓉, 杨倩, 赵燕. 山豆根不同组分小鼠急性毒性比较研究[J]. 中国药物警戒, 2010, 7(5): 257-262.
- [22] 孟夏, 侯朋艺, 陈晓辉. 千金子毒性作用的研究进展[J]. 中国药房, 2013, 24(7): 657-660.

- [23] 梁娅君,郑飞龙,唐大轩,等. 千金子不同提取物对小鼠的毒性及药效学的初步研究[J]. 华西药理学杂志,2011,26(1):27-29.
- [24] 李滨,刘石磊,邹存珍,等. 千金子急性毒性实验研究[J]. 黑龙江医学,2006,19(2):96-96.
- [25] 孙付军,宋卫国,李英霞. 千金子及不同含油量千金子霜急性毒性比较[J]. 中国药物警戒,2011,8(1):20-23.
- [26] 柴玉爽,王玉刚,花雷,等. 附子乌头草乌及其炮制品的毒效比较[J]. 世界科学技术:中医药现代化,2011,13(5):847-851.
- [27] 杨书彬,王喜军. 天南星的毒性认识及毒性研究现状[J]. 中医药学报,2009,37(5):102-104.
- [28] 董伟. 中药天南星的毒性研究[D]. 哈尔滨:黑龙江中医药大学,2011.
- [29] 吴鲁东. 天南星及其炮制品的质效评价[D]. 广州:广东药学院,2014.
- [30] 林慧彬,安芸,路俊仙,等. 中药木鳖子的研究进展[J]. 时珍国医国药,2009,20(4):785-787.
- [31] 王一硕,赵丽娜,张振凌. 中药木鳖子炮制历史沿革及毒性研究进展[C]//2010 中药炮制技术、学术交流暨产业发展高峰论坛论文集,2010.
- [32] 张险峰. 甘遂的毒性及其解毒药理机制研究进展[J]. 中国医院药学杂志,2014,34(18):1611-1615.
- [33] 刁义平. 生甘遂和醋甘遂提取物急性毒性和刺激性实验研究[J]. 药物不良反应杂志,2007,9(4):243-246.
- [34] 姜玮,王新敏,唐于平,等. 甘遂不同提取物对斑马鱼急性毒性的初步观察[J]. 南京中医药大学学报,2012,28(1):53-56.
- [35] 鲍荟竹. 仙茅的毒效学和靶器官毒作用规律研究[D]. 成都:成都中医药大学,2011.
- [36] 黄金钰,戴忠,马双成. 白附子的研究进展[J]. 中草药,2015,46(18):2816-2822.
- [37] 孙力,胡艳文,于晓红. 生白附子混悬液经口给药的急性毒性实验研究[J]. 中国中医药科技,2010,17(5):437.
- [38] 韦祖巧,邹翔,曲中原,等. 白屈菜化学成分和药理作用的研究进展[J]. 中草药,2009,40(S1):38-40.
- [39] 曲桂娟,董晓庆,王延卓,等. 白屈菜总生物碱对小白鼠急性毒性试验的研究[J]. 中国兽药杂志,2010,44(9):17-18.
- [40] 姚静慧,李晶,林宇栋,等. 半夏毒性研究的回顾与展望[J]. 上海中医药杂志,2013,47(9):90-93.
- [41] 孙蓉,黄伟,鲍志焯,等. 基于功效和物质基础的半夏毒性研究进展[J]. 中国药物警戒,2010,7(1):37-40.
- [42] 中国人名解放军后字 236 部队四所. 姜对大白鼠实验性矽肺防治效果的初步观察[J]. 卫生研究,1972,(2):18-25.
- [43] 梁爱华,商敏凤. 朱砂的毒性研究概况[J]. 中国中药杂志,2005,30(4):249-252.
- [44] 何海洋,康峰,颜俊文,等. 朱砂、朱砂安神丸与氯化汞、轻粉的急性毒性对比[J]. 中国实验方剂学杂志,2011,17(2):219-223.
- [45] 李丹,雷国莲,颜永刚,等. 华山参生品与炮制品急性毒性实验研究[C]//第一届全国中药商品学术大会论文集,2008.
- [46] 张荒生,王进军. 中药全蝎的药理研究进展[J]. 中国中医急症,2007,16(2):224-226.
- [47] 文丽梅. 中药中各类毒性成分的中毒机制和炮制减毒原理[J]. 现代中西医结合杂志,2012,21(20):2279-2280.
- [48] 韩伟. 芫花化学成分及质量标准研究[D]. 咸阳:陕西中医学院,2010.
- [49] 代光秀. 醋炙对芫花毒性和药效影响的实验研究[J]. 中华中医药学刊,2012,30(12):2766-2767.
- [50] 赵一,原思通,李爱媛,等. 炮制对芫花毒性和药效的影响[J]. 中国中药杂志,1998,23(6):344-347.
- [51] 汪洋. 中药苍耳子的毒性物质基础及中毒机制研究[D]. 上海:第二军医大学,2010.
- [52] 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):2814-2818.
- [53] 周鸿立,孙永旭,李勇,等. 两头尖的化学成分及药理作用研究进展[J]. 时珍国医国药,2007,18(5):1239-1241.
- [54] 赵振坤. 中药两头尖的质量控制及其毒性研究[D]. 杭州:杭州师范大学,2013.
- [55] 张建楼. 苦楝皮对妊娠早期小鼠胚胎毒性的研究[C]//全国动物生理生化第七届全国代表大会暨第十三次学术交流会论文摘要汇编,2014.
- [56] 葛秀允,孙立立,张乐林. 醋制对京大戟刺激性毒性作用的影响[J]. 中国医院药学杂志,2015,35(5):380-385.
- [57] 邱韵紫,郁红礼,吴皓. 大戟科大戟属根类中药的毒性研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志,2012,17(23):259-264.
- [58] 王晓帆,张元媛,马超,等. 牵牛子毒性研究进展[EB/OL]. 北京:中国科技论文在线 [2012-06-14]. <http://www.paper.edu.cn/releasepaper/content/201206-218>.
- [59] 敖冬梅,魏群. 牵牛子研究进展[J]. 中国中医药信息杂志,2003,10(4):77-80.
- [60] 孙蓉,鲍志焯,黄伟,等. 香加皮不同组分对小鼠急性毒性实验比较研究[J]. 中国药物警戒,2010,7(10):579-584.
- [61] 孙蓉,鲍志焯,黄伟. 基于功效和物质基础的香加皮毒性研究进展[J]. 中国药物警戒,2010,7(7):432-434.
- [62] 赵台安,郑钟璇,卜俊,等. 洋金花的法医毒理学研究 II、急性毒性的测定[J]. 法医学杂志,1988,4(2):26-28.
- [63] 赵永娜. 臭灵丹水提取物的急性毒性及镇痛作用的实验研究(英文)[J]. 天然产物研究与开发,2005,17(4):457-459.
- [64] 汪兰云,庄果,李俊松,等. 狼毒醋炙前后毒性比较研究[J]. 江苏中医药,2012,44(6):71-72.
- [65] 杨阳. 狼毒大戟对小鼠经口急性毒性试验[J]. 首都师范大学学报:自然科学版,2012,33(4):23-26.
- [66] 雷宏东. 常山碱的提取、分离及其药效学研究[D]. 兰州:甘肃农业大学,2011.
- [67] 郭志廷,梁剑平,雷宏东,等. 常山提取物的急性毒性试验研究[C]//第十一届全国青年药理学工作者最新科研成果交流会论文集,2012.
- [68] 李一飞,姚广涛. 商陆药理作用及毒性研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志,2011,17(13):248-251.
- [69] 董菊,吴娟,王明艳,等. 雄黄及其复方的毒理学研究进展[J]. 中国药理学与毒理学杂志,2011,25(6):601-604.
- [70] 梁爱华,李春英,王金华,等. 雄黄的毒性研究[J]. 中国中药杂志,2011,36(14):1889-1894.
- [71] 顾晶晶,黄珍祯,谷颖敏,等. 雄黄可溶性砷和价态砷与小鼠急性毒性关系的研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2011,17

- (8):230-233.
- [72] 张小红,李翠丽,于俊杰,等. 蓖麻子中蓖麻碱的提取分离与含量测定[J]. 中国新药杂志, 2011, 20(18):1741-1744.
- [73] 杨光义,叶方,王刚,等. 蓖麻子药效成分分离纯化和药理作用研究概述[J]. 中国药师, 2012, 14(4):552-554.
- [74] 苏雅拉图,黄凤兰,张继星,等. 蓖麻毒蛋白的研究进展[J]. 内蒙古民族大学学报:自然科学版, 2010, 25(4):419-422.
- [75] 邱赛红,邱敏,丁雯雯. 蜈蚣毒性的研究概况[J]. 湖南中医药大学学报, 2012, 32(7):79-81.
- [76] 徐晓琳. 中药蜈蚣抗肿瘤作用及其毒性研究[D]. 北京:北京中医药大学, 2009.
- [77] 徐丽红,王建清,陶秋,等. 高效液相色谱同时测定 3 类食品中的 5 种罂粟壳生物碱[J]. 分析测试学报, 30(12):1387-1391.
- [78] 谢珊. 蕲蛇粗毒的经口急性毒性实验[J]. 江西中医药大学学报, 2012, 24(5):80-81.
- [79] 寇冠军,秦姿凡,邓雅芳,等. 蟾酥的研究进展[J]. 中草药, 2014, 45(21):3185-3189.
- [80] 李兴平,雷玲,胡竟一,等. 蟾酥的急性毒性和丹羚心舒胶囊急性毒性研究[J]. 中药药理与临床, 2012, 28(6):127-129.
- [81] 刘卉,杨锦芬,詹若挺. 丁公藤研究概况与展望[J]. 广东农业科学, 2012, (1):36-39.
- [82] 李振华,鞠建明,华俊磊,等. 中药川楝子研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(1):219-223.
- [83] 王小娟. 川楝子毒性及配伍减毒的代谢组学研究[D]. 合肥:安徽医科大学, 2011.
- [84] 程蕾,雷勇,梁媛媛,等. 川楝子不同提取部位药效及毒性的比较研究[J]. 中药材, 2007, 30(10):1276-1279.
- [85] 叶耀辉,马越兴,张恩慧,等. 藏药桃儿七与小叶莲 HPLC 分析及其毒性差异研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(18):80-84.
- [86] 宋龙,徐宏喜,杨莉,等. 飞扬草的化学成分与药理活性研究概况[J]. 中药材, 2012, 35(6):1003-1009.
- [87] 赵玲霞,马俊霞,郭丽. 水蛭的药效与毒性[J]. 河北医药, 2004, 26(1):78.
- [88] 谢艳华,王四旺,施新猷. 水蛭的临床应用及毒性研究[C]//全国药品不良反应与临床安全用药学术会议暨首届上海药物流行病学与临床合理用药国际研讨会论文集, 2004.
- [89] 孙蓉,李素君. 基于功效和物质基础的艾叶毒性研究进展[J]. 山东中医药大学学报, 2010, 34(1):86-88.
- [90] 孙蓉,王会,黄伟,等. 艾叶不同组分对小鼠急性毒性实验比较研究[J]. 中国药物警戒, 2010, 7(7):392-396.
- [91] 孙蓉,王晨. 北豆根毒性研究进展[J]. 中国药物警戒, 2009, 6(9):546-549.
- [92] 杨倩,罗栋,赵燕,等. 北豆根不同组分对小鼠急性毒性的影响[J]. 中国药物警戒, 2010, 7(2):70-72.
- [93] 李兴华,钟丽娟,王晶晶. 京大戟与红大戟的急性毒性和刺激性比较研究[J]. 中国药房, 2013, 24(3):208-210.
- [94] 林楠,陈华师. 中药两面针研究进展[C]//中华中医药学会中药炮制分会 2009 年学术研讨会论文集. 2009.
- [95] 刘延成,程风杰,蒙衍强,等. 两面针化学成分、药理活性及抗肿瘤机制研究进展[J]. 天然产物研究与开发, 2012, 24(4):550-555.
- [96] 李艳芝,王慧云. 两面针化学成分及其药理活性研究进展[J]. 中国药房, 2013, 24(31):2966-2968.
- [97] 黄伟,赵燕,孙蓉. 吴茱萸不同组分对小鼠急性毒性试验比较研究[J]. 中国药物警戒, 2010, 7(3):129-134.
- [98] 李波,李莉,赵军宁,等. 吴茱萸乙醇提取物对大鼠急性毒性及肝毒性的影响[J]. 中药药理与临床, 2013, (2):120-124.
- [99] 杜志德. 苦木总生物碱的毒性研究[J]. 中成药, 1984, (5):40.
- [100] 杜虹韦,张爱华,赵欣蕾. 苦杏仁毒性及其解毒方法研究进展[J]. 黑龙江中医药, 2013, 43(4):58-59.
- [101] 李贵海,董其宁,孙付军,等. 不同炮制对苦杏仁毒性及止咳平喘作用的影响[J]. 中国中药杂志, 2007, 32(12):1247-1250.
- [102] 赵鑫,王丹,朱瑞良,等. 金铁锁的化学成分和药理活性研究进展[J]. 中草药, 2006, 37(5):796-796.
- [103] 乌力吉特古斯,白学良,阿拉坦松布尔,等. 蒙药草乌叶化学成分及临床研究进展[J]. 中草药, 2006, 37(3):472-474.
- [104] 刘沛. 草乌叶药理作用和临床应用分析[J]. 中国实用医药, 2010, (5):141-142.
- [105] 刘国卿,蒋莹. 几种中药挥发油的急性毒性及对戊巴比妥钠的协同作用[J]. 中国药科大学学报, 1989, 20(1):57.
- [106] 孙蓉,杨倩. 基于功效和物质基础的鸦胆子毒性研究进展[J]. 中国药物警戒, 2010, 7(3):159-161.
- [107] 杨倩,龚彦胜,孙虎,等. 鸦胆子水提组分大鼠长期毒性实验研究[J]. 中国药物警戒, 2011, 8(6):339-342.
- [108] 孙蓉,杨倩,张作平,等. 鸦胆子不同组分对小鼠急性毒性的比较研究[J]. 中国药物警戒, 2010, 7(2):73-77.
- [109] 何明生,李秀. 重楼药理作用的研究进展[J]. 世界中医药, 2012, 7(6):579-582.
- [110] 陈清. 重楼的药理作用及其毒性反应的研究进展[J]. 医药导报, 2012, 31(7):886-888.
- [111] 陈明霞,王相立,张玉杰. 中药急性子油类成分分析及毒性考察[J]. 中国中药杂志, 2006, 31(11):928-929.
- [112] 华桦,赵军宁,鄯良春,等. 蛇床子毒性效应谱及剂量-反应关系研究[C]//2012 中药和民族药学术会议论文集, 2012.
- [113] 华桦,赵军宁,邓治文. 中药蛇床子的化学、药理毒理及临床应用研究进展[C]//2010 年全国中药学术研讨会论文集, 2010.
- [114] 崔月曦,刘合刚. 贯众的研究进展[J]. 中国现代中药, 2014, 16(12):1043-1048.
- [115] 夏蕾,王丽霞,牟稷征. 制何首乌和白蒺藜对小鼠毒性作用的实验研究[J]. 中国医院用药评价与分析, 2010, 10(1):34-35.
- [116] 肖二,熊慧,赵应红,等. 楮藤子及其炮制品的急性毒性及对胃肠运动的影响[J]. 中药材, 2010, 33(11):1704-1707.
- [117] 庾石山. 若干有毒药用植物中新颖结构活性天然产物的发现及其功能研究[C]//中国化学会第 9 届天然有机化学学术会议论文集, 2012.

(收稿日期: 2016-08-22)

(本文编辑: 董历华)