

中药毒性与安全性评价研究进展

赵梓邯¹, 张琳¹, 李文斌¹, 侯俊玲^{1,3*}, 王文全^{2,3}, 崔洁², 张莉¹

- (1. 北京中医药大学 中药学院, 北京 100102;
2. 中国医学科学院 北京协和医学院 药用植物研究所, 北京 100193;
3. 中药材规范化生产教育部工程研究中心, 北京 100102)

[摘要] 随着中草药及其制剂在国内和国际上的应用愈发广泛,其安全问题亦逐渐凸显,受到关注。中药普遍被认为安全无毒,但中药毒性是客观存在的。目前对中药毒性的研究尚处于探索阶段,基础研究亦需要积累,中药又具有自身的独特性,因此深化对中药及其相关产品的安全性评价及其方法研究势在必行。该文章依次从概念与定义、关键基础问题、研究方法、对策建议等方面,综合国内外文献与相关研究的观点与结果,依次阐明中药毒性与不良反应的相关概念,分析中药毒性研究的层次关系,描述性研究(毒性反应特点与物质基础)、解释性研究(毒性机制与动力学特征)及应用管理性研究(炮制解毒、配伍解毒、风险效益评估与临床管理),列举有代表性的实验(常规毒性实验、特殊毒性实验)和保健食品与新食品原料的安全性评价方法,并提出了逐步解决中药安全性问题的建议和展望(质量标准、科学制备与应用、药物警戒等),全面而准确地描绘出中药安全性评价之图景,引出近年来在思路和方法上的创新,带给研究者以整体性和前瞻性的参考。

[关键词] 中草药; 安全性评价; 解毒; 药物警戒

[中图分类号] R22;R242;R243;R2-031;R287;R99 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2018)20-0208-09

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20181726

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20180613.1404.009.html>

[网络出版时间] 2018-06-14 9:21

Research Progress on Safety Evaluation and Toxicity of Traditional Chinese Medicine

ZHAO Zi-han¹, ZHANG Lin¹, LI Wen-bin¹, HOU Jun-ling^{1,3*},
WANG Wen-quan^{2,3}, CUI Jie², ZHANG Li¹

- (1. School of Chinese Pharmacy, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100102, China;
2. Institute of Medicinal Plant Development, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100193, China;
3. Engineering Research Center of Good Agricultural Practice for Chinese Crude Drugs, Ministry of Education, Beijing 100102, China)

[Abstract] As Chinese herbal medicines and its preparations have become widely used at home and abroad, their safety problems have also been highlighted and concerned. Traditional Chinese medicine (TCM) is widely believed to be safe and non-toxic, but the toxicity of TCM is present indeed. At present, the research on the toxicity of TCM is still in the exploration stage, and the basic research still needs to be accumulated; in addition, TCM has its unique characteristics, so it is imperative to deepen its toxicity research and safety evaluation and related products. By integrating the views and results of literature and related research at home and abroad, this

[收稿日期] 20171204(010)

[基金项目] 国家科技基础性工作专项(2015FY11150);国家中药标准化项目(ZYBZH-Y-ZY-45)

[第一作者] 赵梓邯,在读硕士,从事中药资源的开发和利用研究,E-mail:xingluo66@sina.cn

[通信作者] *侯俊玲,教授,硕士生导师,从事中药资源的开发和利用研究,Tel: 010-84738334,E-mail:mshjl@126.com

paper would successively elucidate related concepts of TCM toxicity and adverse reactions, analyze the hierarchical relationships in TCM toxicity research: descriptive study (toxic reaction characteristics and material basis), interpretive study (toxicity mechanism and pharmacokinetics characteristics), application and management study (detoxification by processing, detoxification by compatibility, risk benefit assessment and clinical management), list the representative examples of toxicological test methods and results (conventional toxicity test, specific toxicity test) as well as the safety evaluation of health food and raw materials, and propose the suggestions and prospects of how to gradually solve the safety problem of TCM (quality standard, scientific preparation and application, and pharmacovigilance, et al), in turn from the aspect of literature background, key problems, classical methods and countermeasures. A picture of TCM safety evaluation would be comprehensively and accurately described, and the innovation in ideas and methods would be introduced to bring a comprehensive and prospective reference for researchers.

[Key words] Chinese medicinal herb; safety evaluation; detoxification; pharmacovigilance

近年来,中药及其制剂在中外的医疗和保健上的应用愈发广泛,随着大众的医药安全意识增强和监测机制的不断完善,中药安全性问题日渐突显,成为影响中医药国际化、现代化的关键因素之一。中药历来被贴有“效果好、副作用小”的标签,具有“多成分、多靶点”的优势。以往较长的一段时期内,人们普遍更注意中药的有效性,而对其安全性重视不足。近年来国际上接连出现的中药安全性问题使得部分国家针对部分种类中药颁布了禁令,不仅损害了中药在国际市场的经济效益,更阻碍了中医药的推广和弘扬。在国家对中医药行业的重视和投入之下,几十年来学者对中药科学内涵的了解逐渐深入,传统上对中药毒性的认知显示出了局限。由于大众对中药普遍存在认识偏差,加之中药材自身质量参差不齐,加工贮存过程的不规范,尤其是中药及其制剂毒性的临床和实验研究缺乏等诸多现状,都对中医医师的临床使用和临床药师的监督工作产生了较大的困扰与障碍,更为广大中药受众的健康埋藏着隐患。中药安全性评价被认为有诸多难点,如成分复杂,毒性物质基础较难明确;多复方或联合用药,毒性作用机制更为复杂;安全性评价体系尚难契合中医药特点;实验材料不稳定,性状多样而标准不一,难以施行良好的实验室操作规范,导致实验的重复性差^[1]。动物评价模式对毒性较大或“量-时-毒”关系明确的中药具有参考价值,但大多数中药固有毒性较弱,与特异质毒性有关的潜在不良反应难以被发现,评价结果往往与临床实际需求脱节^[2]。以上,均长期以来限制了中药安全性评价研究的发展。

虽然存在诸多问题与难点,中医药人立足于中药之科学性与独特优势,从未停止过对中药毒性研究及为安全性评价方法的探索与创新。近 10 年来,

对传统中药毒性的基础研究成果丰富,研究方法亦不乏创新点,代谢组、基因组等新学科的理念与技术不断被结合应用,保健食品与新资源的安全性评价同样备受关注。笔者通过相关文献与报道的整理,结合个人理解,依次从概念与定义、关键基础问题、研究方法、对策建议等层次和角度对中药毒性与安全性评价的研究进展进行了总结和阐述,并提出新颖的观点见解,以期给研究者整体的思路参考,在保持中医药特色的基础上,致力于深化中药安全性评价的理论与实验研究,创新中药安全性评价方法,为科学准确地定义中药毒性的科学内涵和探寻可靠的中药应用与管理方法提供可靠的理论依据。

1 中药毒性的概念

1.1 古今毒性说 古人对中药的长期实践形成了独特的“药毒理论”,认为毒性即药物的偏性,无药不有,以偏纠偏是药物治疗的基本原理。张景岳云:“毒药者,包括药饵而言,凡能治病,皆可称为毒药。”张子和云:“凡药皆有有毒也,非止大毒小毒谓之毒。”根据毒性的相对大小,又进行了分级,如《黄帝内经·素问·五常政大论》有大毒、常毒、小毒、无毒之说;《神农本草经》按照功效与毒性将药物分为上、中、下三品;《本草纲目》标明 312 种有毒药,分为大毒、有毒、小毒、微毒 4 类,并包含更为详细的毒性中药应用和解毒方法。

在古籍文献和现代研究的基础上,2015 年版《中国药典》^[3]也在不断完善关于中药毒性的内容。收录有毒中药 83 种,其中大毒 10 种,有毒 42 种,小毒 31 种,对毒性的表述系沿用历代本草记载,此项内容作为临床用药的警示性参考。另有妊娠禁忌药 47 种如麝香、甘遂、芫花等。大毒中药如果内服,对剂量都有严格控制,如斑蝥用量为每日 0.03 ~

0.06 g, 马钱子为每日 0.3 ~ 0.6 g; 且大多对炮制和服法亦有规定, 川乌、草乌、马钱子、斑蝥规定内服须炮制后用, 巴豆如需内服则以巴豆霜代替, 红粉只能外用, 川乌(生)、马钱子内服宜慎。以上无不体现了国家与医疗人员对中药安全的重视。

1.2 中药毒性相关概念的定义 中医学独特理论体系决定了中药临床应用的个体化辨证特点和中药毒性的复杂性和相对性, 但不能因使用时脱离了中医药理论的指导便不称之为中药。中药毒性的概念应结合自身特征, 区别于西药的毒性反应。中药源于临床治疗经验, 故更为强调整体效用, 及与其所作用的对象之间的关系。没有一个明晰的定义, 一切论述则无从开始。

暂且先把中药归至药物大范畴。药品的不良反应是指合格药品在正常用法用量下出现的, 与用药目的无关或意外的有害反应, 包含毒性反应和副作

用等。药物毒性反应是指药物引起的严重功能紊乱和器质损害的严重不良反应, 原因多为大量长期服用致蓄积(仍属于正常用量用法); 副作用是药物在治疗剂量下出现与治疗目的无关的作用, 对于患者可能带来不适或痛苦, 一般较轻微。然中药难以得出严格的正常用法用量, 用药目的常不固定。由于中医药理论的存在, 加上长期的临床实践, 及绝大多数中药的生物天然特性, 又不能简单沿用以上概念。综合文献[4-7], 得到广泛认同的中药毒性相关概念(表 1)。值得强调的是, 中药安全性问题与中药毒性不是同一概念, 两者只部分相关, 中药安全性问题的范畴更广, 而不能把中药安全问题全部归结为中药的毒性, 若既未经过正确的辨证论治, 也无合理的配伍组方, 而在完全违背了中医药的用药原则的情况下发生的不良反应, 不应属于中药的毒性反应。

表 1 中药毒性相关概念的定义

Table 1 Definitions of traditional Chinese medicine (TCM) toxicity related concepts

概念	定义
中药毒性	广义, 中药的偏性, 无药不有; 以偏纠偏是中药治病的基本原理 ^[4-6] 。狭义, 中药的毒副作用; 指中药作用于人体后产生的损害性, 是反映中药安全程度的性能 ^[5-6]
毒性中药	药性强、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 ^[6]
中药毒性效应	中药与机体交互作用过程中对机体健康引发的有害作用, 临床上可以“不良反应”概括 ^[5-6]
中药不良反应	广义上, 凡是中药用药后产生的与用药目的不相符并给病人带来不适或痛苦的反应, 都应归为中药不良反应
中药安全性问题	与使用中药有内在关联的不良事件, 可能由某种或某几种特定因素所致不能把中药安全问题全部归结为中药的毒性

2 中药安全性评价的关键基础问题

中药的安全性评价及相关研究包括 3 个层面的关键问题, 分别为描述性研究、阐释性研究和应用管理性研究。

2.1 描述性研究 描述性研究是毒性研究的基础和前提条件, 包括发现毒性相关物质基础, 科学描述有毒中药的药效-毒效特征, 阐明毒性反应的表现和特点, 并提供国际认可的基础资料。

毒性成分不是绝对的。例如乌头类中药如使用不当极易引起中毒, 且毒性反应剧烈, 以心律失常、四肢麻木的心血管系统和神经系统的不良反应为主, 其特征性成分二酯类生物碱既是镇痛的药效成分又是毒性成分。以雪上一枝蒿毒性最烈, 草乌毒性大于川乌, 附子为川乌的子根加工品, 其毒性小于川乌^[8]; 何首乌生熟二用, 近年引起药物性肝损伤的案例屡见不鲜, 2015 年版《中国药典》指出

二苯乙烯苷是何首乌质量评价的指标成分, 有研究认为蒽醌类是具有毒效双重性的成分^[9]。而半夏和天南星“生品急人咽喉”之毒性目前认为与草酸钙针晶有关^[10], 与功效成分并不相同。毒性中药是药效物质与毒性物质的有机组合体^[11], 药效与毒性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, 不同生理、病理状态下毒性反应存在着差异, 药效与毒性物质基础也不同, 甚至药毒效成分会发生角色转化。

关于马兜铃酸的封面论文引起公众效应后, 国家食品药品监管总局公布了《可能含有马兜铃酸的马兜铃科药材名单》(24 种) 和《含马兜铃属药材的已上市中成药品种名单》(47 种), 学者们也综合文献研究报道, 整理马兜铃酸的肾脏毒性和致癌性, 旨在对其毒性提供较为客观、全面的认识^[12]。近年来对附子^[8], 马钱子^[13], 巴豆^[14], 补骨脂^[15], 狼毒^[16]

等传统有毒中药的描述性研究渐为丰富,传统认为无毒中药之潜在的毒性成分也理应得到重视,整体显示无毒并不能说明部分的安全性,由于中药本身的生物特性,质量常难以保持稳定,成分的变化潜藏着可能的安全隐患。又如全蝎、土鳖虫等动物药所含的部分动物蛋白较易引起严重过敏反应,常束缚中医师的手脚,难以最大化发挥药效。中药毒性是客观存在的,对毒性成分的研究应尽量透彻,同时要利用好中药广泛的受众基础,把握难得的临床信息,丰富中药安全数据库。

2.2 阐释性研究 阐释性研究建立在描述性研究的基础之上,是探明中药毒性科学内涵的关键。包括阐明中药毒性作用的靶器官,细胞、分子和生化机制,明确毒性成分的体内代谢过程、毒代动力学特征以及低剂量多成分联合毒性作用的复杂网络关系。

一些中药毒性的解释性研究已经非常深入。甘草长期服用可致“假性醛固酮增多症”,其机制已较明确^[17]。含有马兜铃酸的中药如细辛、马兜铃等常具有肾毒性,主要是致肾小管上皮细胞 DNA 损伤以及其肾间质纤维化和致肿瘤作用^[18]。刘霞等^[19]揭示出马兜铃酸 I (AAI) 的急性肾毒性主要来自 AAI 给药后抑制了体内的三羧酸循环,破坏了体内肠道菌群的生态平衡,改变了肾脏细胞内外的渗透压从而引起了肾小管的损伤。苏晓纯^[20]运用高效液相色谱-质谱联用的方法同时测定生物样品(血浆和组织匀浆)中土的宁、马钱子碱及其氮氧化物的浓度,考察不同剂量下马钱子的毒代动力学特征,发现了不同成分间的相互作用和在不同组织的分布特点。

“十八反”是中医传统配伍禁忌。唐于平等^[21]整理了相关实验研究与实践结果,从半数致死量的比较、药物代谢酶 P450 酶活力及 mRNA 表达的影响^[22],化学成分间的相互作用等方面论证其真实性与科学性,认为“十八反”配伍理论有价值但非绝对,提示对传统重新认识,尊古而不泥古。药物性肝肾损伤相关中药的毒性机制研究已成为的热点领域,贺兰芝等^[23]研究结果提示,何首乌免疫性特异质肝损伤的发生与脂肪酸样化合物过氧化物酶增殖剂激活受体 γ (PPAR γ) 通路异常抑制和相关炎症因子过表达有关,为阐释何首乌特异质肝损伤机制和寻找配伍减毒药物提供了参考依据。马致洁等^[24]探讨何首乌致大鼠肝脏损伤的代谢组学动态变化,寻找其显著相关的生物标志物,以期为何首乌致肝损伤

的内在机制提供依据。肖小河课题组提出何首乌特异质肝损伤的免疫应激三因致毒假说^[2],充分考量了机体病证状态对药物肝损伤易感性的影响,为认识传统无毒中药的特异质毒性提供了新的视角。

2.3 应用性和管理性研究 揭示中药的科学制备(炮制、加工、制剂)、科学应用(用量、用法、配伍减毒、辨证准确)的科学内涵,构建有毒中药风险/效益分级评估的模型,有效地预测风险,从而控制中药安全事件的发生,保障中药的临床安全使用。

“炮制减毒”学说已被不断证实。王伽伯等^[25]的研究结果提示,炮制可降低大黄肝肾毒性,其机制与结合蒽醌和鞣质类成分的下降有关,其中与芦荟大黄素及大黄素甲醚相关性最强。涂灿等^[26]比较了何首乌生品和炮制品对大鼠肝脏损伤作用的差异,显示炮制后减轻。“配伍减毒”的科学性也不断得到证实,国外学者对四逆汤中药物相互作用的研究发现甘草苷可与乌头碱类络合而起减毒之效^[27];陶玲等^[28]总结了雷公藤的传统炮制减毒、配伍减毒和现代制剂减毒、结构修饰减毒等,为雷公藤减毒增效研究提供思路。张明发等^[29]通过动物实验证实了甘草酸对缺血再灌注性、梗阻性、高血糖性、药物性、变态反应性肾损伤都有保护作用。精准医疗的大趋势与个性化治疗思路,如杨楠等^[30]从传统非毒性中药肝毒性的角度,总结了何首乌、柴胡、麻黄、大黄等几种中药引起肝损伤的原因与可能机制,分析了肝毒性相关基因多态性,并结合中医体质学,认为临床用药应注重因人而异的个体化治疗,与中医辨证论治不谋而合。

管理性研究包括风险效益评估,新药、保健食品审批与上市前后的安全管理,中药饮片与成药调剂安全管理,不良反应监测管理等。药物效益风险评价(BRA)是对药品效益和风险进行综合考量的评价方法,是保证药品有效性、安全性的重要手段^[31],卢颖等^[32]提出基于多准则决策分析(MCDA)模型构建中药注射剂效益风险评价体系,具有一定的参考价值。《药品注册管理办法》为中药新药安全性研究提供了必须遵守的原则,包括临床前安全性^[33],临床安全性评价和上市后安全性监测^[34],严格把关,共同为中药的综合开发利用提供安全方面的前提保障。

中药的安全性评价及相关研究 3 个层面的关键问题,描述性研究、阐释性研究和应用管理性研究,见表 2。

表 2 中药毒性研究的关键基础问题

Table 2 Key basic problems of TCM toxicity study

问题	科学内涵	举例
描述性研究	药效-毒效特征	毒效成分的相对性,乌头类 ^[8] ,何首乌 ^[9] ,半夏、天南星 ^[10]
	毒性反应与物质基础	含马兜铃酸类 ^[12] ,马钱子 ^[13] ,巴豆 ^[14] ,补骨脂 ^[15] ,狼毒 ^[16]
阐释性研究	毒性机制	甘草“假性醛固酮增多症” ^[17] ,免疫应激三因致毒 ^[2]
	毒作用靶器官	马兜铃酸肾毒性 ^[18-19] ,何首乌肝损伤 ^[23-24]
	毒代动力学特征	马钱子的毒代动力学 ^[20]
	配伍禁忌	“十八反”配伍的科学性 ^[21-22]
应用管理性研究	科学制备	“炮制减毒”之大黄 ^[25] ,何首乌 ^[26]
	科学应用	“配伍减毒”之附子甘草 ^[27] ,雷公藤的减毒研究 ^[28] ,个体化治疗 ^[30]
	风险评估	中药效益风险评价 ^[31-32]
	不良反应检测	临床前安全性 ^[33] 与上市后安全性检测 ^[34]

3 中药和保健食品的安全性评价方法

3.1 实验原则和方法 安全性评价之目的是考察可能发生的潜在毒性作用,借助毒理学实验的方法。除随机、对照、重复三原则外,动物实验的结果一定程度上要能外推于人,实验动物暴露于高剂量是发现潜在危害的可靠方法,选择成年健康、雌雄均有的实验动物以增加全面性,减少实验误差。要充分利用古代本草与现代研究文献,加强对药物的系统认知,从而进行合理的实验设计,必要时介入临床试验。

经典的毒理学实验方法包括常规毒性实验方法

(急性毒性、长期毒性)和特殊毒性实验方法(遗传毒性、生殖毒性、致癌性、依赖性等)等,在中药上的应用均十分广泛(表 3)。亦不乏方法的创新,如刘飞等^[35]基于决明子降血脂功效的安全性评价。由于中药自身的特殊性,给引进与执行良好实验室操作规范(GLP)规范带来了困难。如中药多以复方为主,制剂较粗,与对照组在气味、用量、给药途径等方面的较大差异影响了实验的齐同性;毒性较低,测不出半数致死量;用量较大,超过实验动物的胃容量等问题^[4]。

表 3 经典实验方法与组合

Table 3 Classic test methods and combinations

毒性实验	举例
急性毒性实验	附子不同炮制品急性经口毒性 ^[36]
长期毒性实验(28,90,180 d 等)	金樱子总黄酮 90 d 经口毒性 ^[37]
特殊毒性实验(遗传毒性、生殖毒性、致癌性、依赖性等)	小青龙汤的遗传毒性 ^[38]
多数中药新资源的安全性评价常采用的组合:急性经口毒性实验、三项致突变实验(Ames 实验,小鼠骨髓细胞微核实验和小鼠精子畸形实验或睾丸染色体畸变实验),90 d 经口毒性实验	白木香叶 ^[39] ,杜仲叶 ^[40]

3.2 保健食品的安全性评价 与药的安全性评价区分,保健食品的安全性评价是对近乎无毒的中药或新资源进行的,为证明其口服相对安全性的系统毒理学研究。“药食同源”从古至今的接受度愈来愈高,部分中药已超出临床处方制剂范畴而作为类似于食品的身份出现在大众的视野,虽毒性微弱,然一旦离开对药品的生产、使用和不良反应监测的规范和要求,仍有潜在的安全隐患。保健食品是一类具有特定保健功能的、适用于特殊人群的特殊食品,投入市场前依法须经过一套严格的科学评价程序,

如《保健食品检验与评价技术规范实施手册》、《保健食品注册审评审批工作细则》(2016 年版)都对保健食品安全性毒理学评价程序和检验方法、申报审查程序进行了详尽的说明与规范。

新食品原料是中药材和食品领域的衔接口^[41],部分中药有较大数量人群长期食用历史,若根据有关文献资料及成分分析亦未发现有毒性作用,按照国家标准 GB-15193《食品安全性毒理学评价程序和方法》^[42]可以先评价急性经口毒性实验,三项致突变实验,90 d 经口毒性实验和致畸实验,实验

方法和原则同样遵照现行国标。例如廖萍^[39]对白木香叶(沉香植株非传统药用部位)提取物的安全性评价,急毒实验显示其在小鼠的最大耐受剂量 $> 30 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$,属于无毒级别,亦未见亚慢性毒性、遗传毒性以及致畸性,认为白木香叶可作为一种新食品原料开发利用;对杜仲叶的评价亦采用相同的实验组合^[43],证明了口服的相对安全性。ZHOU 等^[43]对蚕蛹蛋白进行了食品安全性评价,提出了对其在人体的致敏性进一步研究的建议。

4 解决中药安全性问题的对策建议

针对中药安全问题频发的现状,在质量标准、科学制备、科学应用、监督管理等方面的不到位,以及相关科研及安全性评价方法的弊端与局限,提出以下 4 个对策建议。

4.1 质量标准与科学制备是基础 中药及其复方制剂相对于化药具有质量不稳定、多成分的特点,就安全性而言既是优势又是劣势。没有一个质量稳定的样品,将不会有真正有意义的安全性评价。赫炎等^[44]建立了虎掌南星饮片指纹图谱的定量表述及定量范围,为指纹图谱在有毒中药炮制过程质量控制的应用提供了示范。目前的中药评价标准主要是感官评价(道地、气味、外观等)和化学评价(指标性成分、有效成分、指纹图谱),可立足自身,参考功效和毒理的实验研究将生物学参数加入中药质量标准^[45-46]。

科学制备是指通过适宜的加工炮制方法科学地改变中药的药性,降低临床应用中的毒副作用。这就需要探讨药效成分与毒性成分的关系,做到最大程度地“增效减毒”。将马钱子总生物碱以不同浓度乙醇溶解,再经磁力搅拌、离心的减毒工艺可以明显增强临床应用的安全性^[47-48];采用蒸制法代替传统的清半夏炮制方法,为清半夏炮制工艺的改革提供了新途径^[49]。另外,有毒中药科学制备还可以从个性化炮制、致毒-解毒成分关系等思路进行更深层的研究。

4.2 科学应用是关键 注意辨证与剂量控制。古语云:“有病则病受之,无病则人受之”,区别药物和毒物的关键在于用途和剂量,日本的小柴胡汤事件如是;临床总结确为寒证、阳虚证,所谓“大寒必用大热”时,超大剂量应用附子多例(少则 30 g,多则 300 g),从未发生一例中毒现象^[8],而未经过临床医师辨证指导的中药不合理超量使用又是造成不良反应的主要原因^[50],尤其是毒性中药如乌头类、马钱子,常出现如香港学者反映的超剂量使用、炮制不到

位、缺乏用药指导监督等情况^[51],警惕大家从民众、媒体、医师和调剂人员等多方面加强中药的科学应用管理。同时,亦应注意联合用药可能引起的药物反应。中药成分复杂,引起药物反应的概率增大,具有一定程度的不可控性。副作用类似,联合使用会放大不良反应或引起拮抗作用。朱砂安神丸与西药溴化物、碘化物合用时,导致药源性肠炎或赤痢样大便^[52]。相反的,研究者亦可利用配伍减毒,如附子配伍甘草^[53],干姜^[54],白芍^[55],山茱萸^[56]等能够减少乌头类生物碱的析出,起减毒之效。

4.3 深化安全性评价与方法创新是必由之路 在庞大的中医药科研人员队伍和国家科研资金推动之下,科技论文层出不穷,已获得大量科学数据。但仍存在诸多问题,如研究大多相互独立不成体系、部分文献重复性差,导致难以提供有价值信息,以及研究领域“热愈热、寒愈寒”的情况。中药的复杂性和中药现代化对安全性的要求,决定了中医药人应重点着眼于安全性评价方法的创新。对此,学者们的尝试从未停止,比如“药毒网络调控机制”^[5];部分学者提出利用高通量基因测序(物种组成)和代谢组学(化合物监测)对复杂中药制剂鉴定审核的方式,以保障中药制剂的安全性与合法性,具有前瞻性^[57];以代谢组学方法研究朱砂的大鼠机体毒理效应^[58],运用多元识别技术¹H-NMR 光谱分析,突出了朱砂对内源性代谢物的一系列复杂干扰,包括能量代谢、氨基酸代谢和肠道菌群等,为药物的毒性机制和毒性性别差异研究提供新思路。德国学者提到的“毒理基因组学”^[59],旨在研究基因与环境应激在人类健康中的相互作用,由特定的接触或疾病结果引起的基因表达改变的模式揭示了药物如何表现出毒性,并可以对传统中药毒性进行预测,探求药物对不同基因的敏感性,并致力于推动中药的个体化治疗。

从某种程度上来说,中医个体化诊疗是精准医学的先驱,辨证用药减毒又是古人对精准毒理学的早期实践。在“证”的基础上研究毒性更符合中药之独特性,“有故无殒,亦无殒也”出自《黄帝内经·素问·六元正纪大论》,启示大家在不同的生理状态下寻求药效成分与毒性成分的最佳组合,探索中药的“不传之秘——量”对毒效关系的影响^[60]。王伽伯等^[2]跳出当前化学药临床前安全性评价模式的传统思维,在系统对比分析中药和化学药在毒性特点、用药规律、评价需求等方面异同的基础上,提出中药病证毒理学理念,即重视机体状态差异对

中药安全性的影响,已得到初步证实^[61]。

4.4 完善监测与管理机制以解后顾之忧 “药物警戒”是指发现、评估、理解和预防不良作用或任何其他药物相关问题的科学和活动^[62],是国际药品不良反应监测发展的趋势。其最终目的是通过药品安全监测,综合评价药物的风险(效益),提高临床合理用药水平以保障公众用药安全、有效。在此基础上,吴嘉瑞等^[63]结合了中医药特色提出“中药药物警戒”的概念,张力等^[64]提出重视药物警戒常态机制稳态运行的同时,强化药品全过程监管的建议。这方面中药注射剂的相关研究文献较多^[65-67]。

深入开展不良反应的监测工作,需采取主动监测(企业自发、科研机构倡导、政府支持)与被动监测(国家食品药品不良反应监测中心自发呈报系统)相结合的方法,调动药企、医疗机构、研究机构的积极性,及时有效地发现临床实际中的中药安全问题,同时收集资料以整合证据链^[68]。国家食品药品监督管理总局(CFDA)于 2013 和 2016 年陆续发布了《关于推动生产企业开展药品重点监测工作的通知》和《生产企业药品重点监测工作指南》(征求意见稿),中国中医科学院为首的十二家医疗机构也联名发表《中药上市后安全性医院集中监测技术规范(征求意见稿)》^[34],对相关术语规范定义,对监测范围、监测内容和具体的监测方法手段都有详细的说明,旨在进一步加强我国中药上市后安全性监测工作,指导上市后中药的临床合理使用,保障人民群众用药安全。中药不良反应监测反过来可以对中药安全性评价给予启示,如评价目标的筛选、评价内容和方法的确定以及对易感人群的高效筛选,从而建立有针对性的响应机制,提高安全评价的靶向性,有助于改变“安全问题”频发的局面^[69]。针对 4 个对策建议进行了汇总(表 4)。

5 讨论与展望

中药毒性是客观存在的,但因中药中某一成分的毒作用而将该中药及其组方全盘否定并不合理,国际上用单一成分判断中药有毒与否有欠科学。在医疗多样化的时代,有毒并不可怕,对毒性一无所知才是对中医药发展的阻碍。以经典毒理学和药理学实验方法为基础,中药研究者们立足自身特点还不断吸收借鉴与创新。随着对中药安全性评价的深入,会出现更多更有针对性和普及型的研究思路与方法,并逐步形成更加科学有效的实验系统组合,有待中医药行业学者共同努力。

对于已显示出毒性的中药及其制剂,需要探明

表 4 解决中药安全性问题的对策建议

Table 4 Countermeasures to solve TCM safety problems

对策	内容
科学制备是基础	完善中药质量标准,虎掌南星饮片指纹图谱 ^[44] ;生物学参数纳入中药质量标准的提议 ^[45-46] ;炮制及工艺减毒的继承创新,马钱子 ^[47-48] ;清半夏 ^[49]
科学应用是关键	立足中医辨证 ^[8] ;注意剂量与质量 ^[50-51] ;警惕药物反应 ^[52] ;配伍减毒,附子配伍干姜 ^[54] 、白芍 ^[55] 、山茱萸 ^[56]
深化科研是必由之路	药毒网络调控机制 ^[5] ;运用核磁共振的代谢组学方法 ^[58] ;毒理基因组学 ^[59] 与高通量测序 ^[57] ;有故无殒 ^[60] 与中药病证毒理学 ^[61]
完善监测与管理机制以解后顾之忧	中药药物警戒 ^[62-64] ;整合证据链 ^[68] ;上市后安全性监测 ^[34] ;监测结果反向启示安全性评价 ^[69]

毒性物质基础、毒性作用机制,找到科学合理的安全使用方法;对于尚未显示毒性作用的,如“药食同源”名单里的中药,安全性评价时务必严谨而客观,因剂量在实际条件中受到限制,不可带有趋向性而简单地认定无毒,对整体和部分皆要着眼,找到潜在的安全隐患;对于实验中显示出毒性作用的传统无毒中药与新资源,要杜绝因功利化而隐藏真实的实验结果。加强中药制剂的质量管理,解决掺伪的药品信息作假问题,完善说明书以期携手去除“尚不明确”这一让中药制剂屡受诟病的说辞,深化安全性评价,对中药毒性与安全应用给予科学的解释,使国际上真正认可中药,携“一带一路”之风帆带去安全和信任,而不是怀疑与恐惧。

[参考文献]

- [1] 王静,袁子民,张振秋,等. 五味胃康胶囊的质量标准研究[J]. 中成药,2008,30(12):1870-1871.
- [2] 王伽伯,崔鹤蓉,柏兆方,等. 精准医学下的中药安全性评价策略和方法:病证毒理学[J]. 药学学报,2016,51(11):1681-1688.
- [3] 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,2015:16-20.
- [4] 卢芳,刘树民. 中药毒性辨析论[J]. 中医药信息,2011,28(2):1-4.
- [5] 赵军宁,杨明,陈易新,等. 中药毒性理论在我国的形式与创新[J]. 中国中药杂志,2010,35(7):922-927.
- [6] 陈海媚,谢晓芳,彭成. 中药毒理学研究中体外细胞毒性的评价指标及检测方法[J]. 中国实验方剂学杂志,2017,23(22):202-210.

- [7] 王蕾,潘巧仪. 中药不良反应概述[J]. 药物不良反应杂志,2000,2(3):149-153.
- [8] 杨武斌,王平. 乌头碱药理作用及毒性研究进展[J]. 时珍国医国药,2014,25(2):427-429.
- [9] 楼招欢,吕圭源,俞静静. 何首乌成分,药理及毒副作用相关的研究进展[J]. 浙江中医药大学学报,2014,38(4):495-500.
- [10] 钟凌云,吴皓. 天南星科植物中黏膜刺激性成分的研究现状与分析[J]. 中国中药杂志,2006,31(18):1561-1563.
- [11] 任建勋,郭浩,李磊,等. 以功效为基础的中药复方毒性研究思路与方法探索[J]. 中国实验方剂学杂志,2017,23(4):203-207.
- [12] 梁爱华,高月,张伯礼. 含马兜铃酸中药的安全性问题及对策[J]. 中国食品药品监管,2017(11):17-20.
- [13] 贾旋旋,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.
- [14] 肖祖平. 基于毒性物质基础的巴豆质量控制研究[D]. 广州:广州中医药大学,2014.
- [15] 赵庆华,孙蓉. 基于功效和物质基础的补骨脂毒性研究进展[J]. 中国药物警戒,2014,11(8):482-484.
- [16] 李云青. 瑞香狼毒毒性物质基础研究[D]. 上海:第二军医大学,2016.
- [17] 刘然. 甘草及甘草酸制剂引起的假性醛固酮增多症及防治[J]. 药物不良反应杂志,2009,11(6):416-419.
- [18] 李瑛,曾彩虹. 马兜铃酸肾毒性作用及其机制研究[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志,2003,12(6):558-563.
- [19] 刘霞,肖瑛,高红昌,等. 基于¹H NMR代谢组学方法分析马兜铃酸I诱导的雌雄小鼠急性肾毒性[J]. 高等学校化学学报,2010,31(5):927-932.
- [20] 苏晓纯. 毒性成分马钱子碱和土的宁大鼠体内代谢动力学研究[D]. 广州:广州中医药大学,2015.
- [21] 唐于平,吴起成,丁安伟,等. 对中药“十八反”,“十九畏”的现代认识[J]. 中国实验方剂学杂志,2009,15(6):79-81.
- [22] 高月. 基于药物代谢酶的中药毒性与毒理研究[J]. 毒理学杂志,2005,19(S1):175.
- [23] 贺兰芝,尹萍,孟雅坤,等. PPAR- γ 依赖的何首乌免疫性特异质肝损伤机制研究[J]. 药学学报,2017,52(7):1027-1032.
- [24] 马致洁,李奇,赵奎君,等. 何首乌致肝损伤大鼠的动态血清代谢组学研究[J]. 中国中药杂志,2017,42(1):152-156.
- [25] 王伽伯,马永刚,张萍,等. 炮制对大黄化学成分和肝肾毒性的影响及其典型相关分析[J]. 药学学报,2009,44(8):885-890.
- [26] 涂灿,蒋冰倩,赵艳玲,等. 何首乌炮制前后对大鼠肝脏的损伤比较及敏感指标筛选[J]. 中国中药杂志,2015,40(4):654-660.
- [27] Peter K, Schinnerl J, Felsing S, et al. A novel concept for detoxification: complexation between aconitine and liquiritin in a Chinese herbal formula ('Sini Tang')[J]. J Ethnopharmacol, 2013, 149(2):562-569.
- [28] 陶玲,肖芳,朱卫丰,等. 雷公藤减毒研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志,2017,23(5):229-234.
- [29] 张明发,沈雅琴,张艳霞. 甘草酸对肾损伤的保护作用和临床应用研究进展[J]. 现代药物与临床,2012,27(6):655-659.
- [30] 杨楠,陈娟,侯雪峰,等. 从传统非毒性中药肝毒性论临床个体化治疗[J]. 中国中药杂志,2017,42(7):1407-1413.
- [31] 赵迎盼,高蕊,陆芳,等. 构建中药上市后效益风险评估体系的思考[J]. 北京中医药,2013,32(11):803-806.
- [32] 卢颖,王斯玥,刘畅,等. 基于MCDA模型构建中药注射剂效益风险评估体系——以双黄连注射剂治疗急性上呼吸道感染为例[J]. 药物流行病学杂志,2017,26(7):501-510.
- [33] 严光焰,卜迁,岑小波. 中药注射剂非临床安全性评价方法概述[J]. 中国药物警戒,2011,8(3):161-164.
- [34] 谢雁鸣,廖星,赵玉斌,等. 中药上市后安全性医院集中监测技术规范(征求意见稿)[J]. 中国中药杂志,2013,38(18):2919-2924.
- [35] 刘飞,郭换,梁乙川,等. 基于降血脂功效的决明子安全性评价[J]. 中国实验方剂学杂志,2017,23(17):183-189.
- [36] 谢晓芳,彭成,易进海,等. 附子不同炮制品提取物急性毒性的比较研究[J]. 中药与临床,2012,3(3):29-33,51.
- [37] ZHANG S, ZHENG L, XU L, et al. Subchronic toxicity study of the total flavonoids from *Rosa laevigata* Michx fruit in rats[J]. Regul Toxicol Pharmacol, 2012, 62(2):221-230.
- [38] Lee M Y, Seo C S, Kim J Y, et al. Evaluation of a water extract of So-Cheong-Ryong-Tang for acute toxicity and genotoxicity using *in vitro* and *in vivo* tests[J]. BMC complementary and alternative medicine, 2015, 15(1):235.
- [39] 廖萍. 白木香叶提取物毒理学安全性评价的实验研究[D]. 长沙:中南大学,2014.
- [40] ZHOU J, HAN D. Safety evaluation of protein of silkworm (*Antheraea pernyi*) pupae[J]. Food Chemical

- Toxicol, 2006, 44(7): 1123-1130.
- [41] 单峰, 黄璐琦, 郭娟, 等. 药食同源的历史和发展概况[J]. 生命科学, 2015, 27(8): 1061-1069.
- [42] GB15193. 21-2003. 食品安全性毒理学评价程序和方法[S]. 2004.
- [43] 朱周靓, 严峻, 郑云燕, 等. 杜仲叶安全性的毒理学评价[J]. 预防医学, 2017, 29(5): 443-448.
- [44] 赫炎, 张启伟, 张永欣, 等. 色谱指纹图谱在制南星饮片质量标准研究的应用[J]. 中国中药杂志, 2004, 29(9): 874-876.
- [45] 赵军宁, 鄢良春, 宋军. 建立以“功效”为核心的新型中药质量评价模式[J]. 中药药理与临床, 2010, 26(5): 158-161.
- [46] 张宏, 夏伟, 张磊, 等. 中药应以临床功效为导向进行质量标准研究[J]. 中华中医药杂志, 2014, 29(12): 3686-3688.
- [47] 王芳, 陶钧, 杨明. 毒性中药炮制的研究进展[J]. 海峡药学, 2008, 20(11): 65-67.
- [48] 王冬月, 陈军, 董洁, 等. 马钱子减毒总生物碱的制备及毒性[J]. 中成药, 2015, 37(1): 168-173.
- [49] 肖锦. 荆半夏质量分析及清半夏炮制工艺研究[D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2011.
- [50] 马秀红. 引起中药不良反应的原因[J]. 中国社区医师: 医学专业, 2004, 26(10): 766-766.
- [51] CHONG Y K, Ching C K, Ng S W, et al. Recipes and general herbal formulae in books: causes of herbal poisoning[J]. Hong Kong Med J, 2014, 20(4): 343-346.
- [52] 顾国军. 中西药的不合理配伍[J]. 临床合理用药杂志, 2010, 3(22): 61.
- [53] 徐姗珺, 陈长勋, 高建平. 甘草与附子配伍减毒的有效成分及作用环节研究[J]. 中成药, 2006, 28(4): 526-530.
- [54] 徐姗珺, 陈长勋, 高建平. 干姜与附子配伍减毒的物质基础探讨[J]. 时珍国医国药, 2006, 17(4): 518-520.
- [55] 越皓, 皮子凤, 宋凤瑞, 等. 附子不同配伍药对中生物碱成分的电喷雾质谱分析[J]. 药学学报, 2007, 42(2): 201-205.
- [56] 许庆轩, 王勇, 宋凤瑞, 等. 八味地黄汤各药味对附子生物碱影响的电喷雾质谱研究[J]. 中草药, 2005, 36(4): 519-522.
- [57] Coghlan M L, Haile J, Houston J, et al. Deep sequencing of plant and animal DNA contained within traditional Chinese medicines reveals legality issues and health safety concerns[J]. PLoS Genetics, 2012, 8(4): e1002657.
- [58] WEI L, LIAO P, WU H, et al. Toxicological effects of cinnabar in rats by NMR-based metabolic profiling of urine and serum[J]. Toxicol Applied Pharmacol, 2008, 227(3): 417-429.
- [59] Youns M, Hoheisel J D, Efferth T. Toxicogenomics for the prediction of toxicity related to herbs from traditional Chinese medicine[J]. Planta Med, 2010, 76(17): 2019-2025.
- [60] 刘丽坤, 陈海富, 郝淑兰. 浅论“有故无殒”的内涵与外延[J]. 中医文献杂志, 2014, 32(3): 30-32.
- [61] ZENG L, MA Z, ZHAO Y, et al. The protective and toxic effects of rhubarb tannins and anthraquinones in treating hexavalent chromium-injured rats: the Yin/Yang actions of rhubarb[J]. J Hazard Mater, 2013, 246: 1-9.
- [62] World Health Organization. *pharmacovigilance: safety monitoring of medicinal products*[M]. 2002: 7.
- [63] 吴嘉瑞, 张冰. 中药药物警戒理论内涵探讨[J]. 药物流行病学杂志, 2009, 18(5): 312-315.
- [64] 张力, 杨晓晖. 在中药安全性监测和评价过程中充分引入药物警戒理念[J]. 中国中西医结合杂志, 2009, 29(9): 843-846.
- [65] 王海南, 陈文, 傅政, 等. 重视药物警戒在中药注射剂上市后安全性监测中的应用[J]. 中国中药杂志, 2008, 33(5): 612-614.
- [66] 袁强, 王莉, 成岚, 等. 国家基本药物目录(2004年版)33种中药注射剂不良反应/不良事件文献分析[J]. 中国循证医学杂志, 2010, 10(2): 132-139.
- [67] 吴嘉瑞. 基于文献数据库和传统药物警戒思想的中药注射剂安全性研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2007.
- [68] 王伽伯, 李春雨, 朱云, 等. 基于整合证据链的中草药肝毒性客观辨识与合理用药: 以何首乌为例[J]. 科学通报, 2016, 61(9): 971-980.
- [69] 宋海波, 杜晓曦, 任经天, 等. 不良反应监测对中药安全性评价的启示[J]. 中国中药杂志, 2015, 40(8): 1620-1623.

[责任编辑 张丰丰]