

· 专论 ·

中药安全性评价的发展、现状及其对策

叶祖光*, 张广平

(中国中医科学院中药研究所, 北京 100700)

[摘要] 由于中药不良反应事件时而不不断的被报道,所以中药安全性已为国内外所关注。本文对近年来我国在中药安全性方面研究取得的成绩和进展进行了概述,其中包括国家立项资助中药毒理学的课题明显增多、GLP 实施以及中药注射剂安全性的评价、有毒中药的系统研究等;针对目前在中药毒理学研究中存在的问题,例如毒性的分级、控毒方法、毒性的早期发现以及基于有毒中药的中药新药研发等方面进行了讨论,并提出了相应解决的建议和对策以期克服上述中药安全性的问题。

[关键词] 中药毒性; 毒理学; 有毒中药; 大黄; 柴胡; 千里光

[中图分类号] R282;R283;R285;R286;R288 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2014)16-0001-06

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2014160001

Progress of Safety Evaluation of Traditional Chinese Medicines and Its Strategy in Further Studies

YE Zu-guang*, ZHANG Guang-ping

(Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China)

[Abstract] **Objective:** Traditional Chinese medicine (TCM) safety has drawn more concerns from domestic and abroad because of its adverse reactions that were occasionally reported. In this article, recent achievements and research progress in TCM safety evaluation were reviewed, which included more research grants on TCM toxicology, GLP practice, TCM injections safety evaluation, systematic study of 'toxic TCMs', and so on. Finally, TCM safety problems that currently exist, such as classification of 'toxic TCMs', methodology on the control of TCM toxicity, early discovery of its toxicity, research and development of a new drug from 'toxic TCMs', and so on, were discussed, and then, a study strategy of TCM toxicology was proposed to be aimed at overcoming the problems.

[Key words] toxicity of traditional Chinese medicine (TCM); toxicology; toxic TCM; Rhei Radix et Rhizoma; Bupleuri Radix; Senecionis Scandentis Hebra

近 20 年来,中药安全性研究取得长足的进展:解决了一些中药毒性问题、也澄清了一些对中药的误解,但我们清醒认识到,在中药安全性方面还存在一些悬而未决的问题,所以国内外媒体对中药不良反应事件时有报道,常常在社会上激起有关中药安全性的舆论波澜。下面简要的对有关中药安全性进

展、问题及其对策作一梗概的综述。

1 成绩与进展

1.1 管理部门和学术界对中药安全性的重视 伴随着中医药现代化和国际化进程,国内外时而出现了一些中药严重不良反应事件。从 20 世纪 80 年代的中药重金属问题和 90 年代含马兜铃酸成分中药

[收稿日期] 20140707(185)

[基金项目] 国家“重大新药创制”科技重大专项(2012ZX09301002-002-003)

[通讯作者] * 叶祖光,研究员,博士生导师,从事中药药理及毒理学研究, Tel:13910652826, E-mail:yezuguang@vip.sina.com

肾毒性事件^[1-3],到 21 世纪初页的鱼腥草注射剂过敏致死事件^[4]、千里光不良反应事件^[5]及最近发生的硫磺熏蒸^[6]、槟榔致癌^[7]、何首乌肝毒性等报道^[8]等等,所有这些均引发了对中药安全性的质疑,美、英国等国家接二连三地颁布针对中药的禁令,中药安全性成为国内外关注的敏感话题。这无疑引起了主管部门的重视,国家相关管理部门增加了对中药不良反应的监管力度;同时中医药学术界也提升了对中药安全性研究的责任。

针对国内外比较关注的中药安全性问题,主管部门不仅立项研究,而且加大了资助力度。在“九五”期间,科技部对重金属类中药(汞和砷等)和含重金属的中成药(安宫牛黄丸等)的用药安全进行了立项研究。在“十五”期间,对中药安全性问题继续给予关注和支持,针对含有“毒性成分”(关木通的马兜铃酸、附子的乌头碱、千里光的吡咯里西啶类生物碱等)的 5 个中成药制剂(千柏鼻炎片、冠心苏合丸、附子理中丸、大黄蟪虫丸、小柴胡汤)分别进行立题研究,澄清了含“毒性成分”中药材与中药复方的关系,阐明中药复方配伍减毒、炮制减毒增(存)效的科学性,在研究中探索了中成药的量-效和量-时-毒关系,为临床安全合理应用提供了依据。国家中医药局也启动科技专项,在上述研究基础上,完成大黄、千里光、柴胡、青木香、附片、益母草等较高水平的示范性研究和临床用药指南,并总结出符合中药特点的安全性评价方法。“十一五”期间,科技部对中药的毒性问题设立了有毒中药研究的 973 专项研究项目,系统地研究了有毒中药的毒性表现规律和特点、控毒减毒的理论和方法、针对中药毒性特点的安全性评价方法及毒性早期发现和预警体系等内容,并取得较好研究结果。此外,国家自然科学基金委员会也多次立项支持中药毒理学研究,将中药毒性研究列为重点项目之一加以支持。总之,国内外所报道的严重不良反应事件所涉及到的中药安全性问题,在政府各级主管部门的科研课题中几乎均给予过立项资助,从而促进了中药安全性研究的进展。

1.2 非临床中药安全性评价接近或达到国际水平

为了保证新药上市后的安全性,发达国家均制定药物非临床安全性评价的 GLP 法规,从立法层面保证药物非临床安全性评价工作的科学性和可靠性,我国药物安全性评价工作在 GLP 规范的实施过程中经历了初建、发展和完善等阶段,由于不断提高研究水平,我国不少 GLP 中心的药物安全性评价工作达到或接近国际水平,获得美国、欧盟药监部门的认可。

1.2.1 相应 GLP 规范的制定 20 世纪 80 年代,我国开始准备并起草 GLP 法规草案,1993 年 12 月 11 日中华人民共和国国家科学技术委员会(简称科技部)颁布了《药品非临床研究质量管理规定(试行)》(GLP),并于 1994 年 1 月 1 日起试行。1999 年 10 月 14 日,国家药品监督管理局(简称药监局)将《药品非临床研究质量管理规范》(试行)作为药监局第 14 号令颁布,这是我国在新药研发中加强药品安全性评价质量标准化建设的一个重要举措。在 2002 年药监局颁布的《药品注册管理办法》中也明确规定,新药的安全性评价研究必须执行 GLP 管理规范。此外国家主管部门给予立项支持,在“九五”规划期间,建立符合 GLP 标准的实验室或中心是国家科技部重点支持项目之一。国家新药(中药)安全性评价实验室(中国中医研究院)和国家中药安全性评价重点实验室(广州)(广州中医药大学)等 GLP 中心均为科技部立项支持的建设项目,此外还有若干单位亦在积极筹建 GLP 中心。2007 年,药监局颁布新技术审评补充条例,明确规定中药新药 1~5 类必须在通过认证的 GLP 中心进行。同时国家“重大新药创制”科技专项中也支持了一批 GLP 研究中心,其中若干个 GLP 研究中心不仅可以为国内新药安全性评价服务,而且还能承担国外发达国家制药企业委托的新药非临床安全性评价研究。

1.2.2 基于 GLP 规范的中药安全性评价实验室建设 自 1994 年实施 GLP 以来,在国家科技部和政府其他部门的支持下,结合各 GLP 依托单位的努力,建立和正在建立的 GLP 中心或实验室多达几十个。不仅数量增多,而且 GLP“硬件”和“软件”管理水平均有大幅度提高,尤其 2007 年药监局在中药注册上市审批中,强力执行 GLP 的有关规定。为具体落实上述 GLP 规定,药监局就组织专家对我国 GLP 中心或实验室进行认证,先后被药监局认证了几十个 GLP 中心或实验室,其中包括 3 个专门针对中药安全性评价的 GLP 中心或实验室,它们分别为①国家成都中药安全性评价中心(四川大学华西医院牵头)。可进行单次给药毒性试验(啮齿类、非啮齿类),多次给药毒性试验(啮齿类、非啮齿类),生殖毒性试验,遗传毒性试验(Ames、微核、染色体畸变),致癌试验,局部毒性试验,免疫原性试验,安全性药理试验及毒代动力学试验。②2006 年 7 月上海中医药大学药物安全评价研究中心通过 SFDA 认证中心认证。通过的试验项目有单次给药毒性试验(啮齿类、非啮齿类),多次给药毒性试验(啮齿类、

非啮齿类),局部毒性试验,免疫原性试验,安全性药理试验和毒代动力学试验。③ 2011年中国中医科学院中药研究所药物安全性评价中心获得SFDA认证中心认证,能从事相应的安全性评价研究工作。

1.3 中药安全性评价试验研究

1.3.1 关于大黄致癌的报道 研究发现大黄蒽醌对肠道和肾脏具有毒副作用,甚至致癌^[9],这引起了我国学者对大黄毒副作用的深入研究。毒理学研究表明,大黄是一个低毒且较安全的中药,按照2010年版《中国药典》的规定合理用药(生药量 $0.4\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$),连续治疗用药不超过两个月,可以保证大黄类药物的安全性。大黄蒽醌是大黄的有效成分,可能也是其有毒成分,只有在超大量长期使用条件下大黄才会出现致癌作用^[10]。此外,在含有大黄的中成药研究中发现,一是炮制和复方配伍具有减毒作用,二是对证治疗可明显降低大黄的毒副作用^[11]。

1.3.2 关于千里光肝毒性的报道 英国首先报道千里光的毒性成分吡咯里西啶类生物碱对肝脏具有毒性^[12-13]。但我国却有千里光具有保肝作用的报道^[14]。同时,我国学者研究表明,与国外的欧千里光 *Senecio vulgaris* L. 品种比较,我国入药的千里光 *S. Scandens* Buch. -Ham. ex D. Don 中有毒成分含量极低,有的产地可达到检测不出的程度^[5,15]。通过欧千里光的毒性结果推理、外延到我国的药用千里光同样有毒显然缺乏科学依据。该课题研究结果明确指出,那种根据毒性成分就武断地认为该药材及其复方制剂也有毒的推论是缺乏科学依据的,例如,英国发现,吡咯里西啶类生物碱有毒性,然后就认为含有该成分的中药千里光有毒,进而认为含有千里光的复方制剂(千柏鼻炎片)也有毒,从而禁止销售和使用,然而我国学者实验证明,首先我国的药用千里光中毒性成分较低,其次其复方制剂采用水提制备工艺,而该毒性成分是水难溶的,所以我国药用千里光及其复方制剂千柏鼻炎片是比较安全的,不能将千柏鼻炎片和毒性成分划等号^[16]。

1.3.3 柴胡肝毒性 近年来,时有使用柴胡而引起药物性肝损害的临床报道,尤其以日本的柴胡中毒事件引起了人们对柴胡安全性的关注。柴胡的量-毒关系定量研究结果表明,柴胡是一个低毒且较安全的中药,其中毒量($192\text{ g}/60\text{ kg}$ 人)远远大于临床常用量($9\text{ g}/60\text{ kg}$ 人),故如果按2010年版《中国药典》的规定合理用药,是完全可以保证柴胡类药物的安全性。但在临床大剂量、长期用药时,需特别关

注肝脏的不良反^[17],因为研究证实柴胡毒性的可能靶器官为肝脏;其中柴胡皂苷可能是毒性成分,尤其以柴胡皂苷d的毒性较强^[18-19]。但不同提取方法对柴胡皂苷类成分的富集程度不太一致,可明显影响毒性,其中传统水提工艺毒性较低^[20-21]。炮制(醋炙、蜜炙)可减毒,而且不同的炮制方法对毒性的影响也不尽相同^[22-23]。

1.3.4 关木通的肾毒性 由于某些含马兜铃酸中草药引起肾脏损害,马兜铃酸的毒性问题已引起了世界范围内的重视,许多国家禁止此类药物的应用。实验和临床前瞻性研究结果显示,关木通确实具有肾脏毒性,在2010年版《中国药典》规定服用量范围内,连续服用1~2周相对比较安全^[24];即使辨证、小剂量也不能长时间服用,间断服用并不能减轻肾脏损伤^[25]。关木通含有的马兜铃酸及其在体内的中间代谢物—马兜铃内酰胺是肾脏毒性的物质基础。本草考证现代商品木通主要为马兜铃科关木通,屡见毒性报道;而历代本草所用木通多为木通科木通,未见毒性记载。木通科木通适应证广泛,安全无毒,且有利尿杀菌作用,马兜铃科关木通适应证局限,毒性大,且无利尿作用,杀菌力较差^[26]。2003年4月1日药监局发布了“关于取消关木通药用标准的通知”(国药监注[2003]121号),明确指出木通科木通为传统木通药材正品,而且禁用关木通。

1.3.5 中药重金属研究 国际上对植物产品的重金属含量非常重视,我国出口的中成药时因而因重金属超标而受到影响,故在国家批准的中成药和《中国药典》收录的中成药质量标准中,对重金属均有限量标准;2010年版《中国药典》删除了一些重金属含量过高且疗效欠佳的中成药,并在说明书中对孕妇和儿童的用药进行严格限制。此外,通过国内大量研究澄清了国际上对中药含重金属的误解,药材中重金属有两类:一是来自外源性污染,这些重金属和该中药的治疗目的无关,因而要严格杜绝和祛除;二是为了治疗用途而有意加入的“重金属中药”,如具有镇静安神作用的朱砂(含有大量汞),虽然重金属含量较高,但在医生指导下,合理地使用,可收到安全有效的结果。研究还发现,重金属进入体内的化学价态不同会使其毒性作用大相径庭^[27],因此有必要加强重金属价态的有效性和毒性研究,从而使临床应用更加合理、安全。针对重金属中药价态及其安全性,药典会制定了相应的质量控制标准,在一定程度上减少了用药安全性风险的隐患。

1.3.6 “有毒”中药的安全性研究 自“九五”以来

国家逐渐重视中药安全性问题,立项进行中药安全性研究。2005 年国家中医药管理局关于“有毒中药”质量控制及有毒成分限量示范性研究(国家中医药管理局中医药科学技术研究专项课题)通过收集整理我国“有毒中药”应用历史、应用现状、评价方法和标准,总结了我国“有毒中药”种类、引起中毒的原因、致毒物质、毒性靶器官。基本摸清了我国“有毒中药”的研究现状。2009 年国家科技部国家重点基础研究发展计划(973 计划)对有毒中药立项研究(确有疗效的有毒中药科学应用关键问题的基础研究),在 973 中药专项的支持下,对《中国药典》收录的“有毒”中药进行较为系统的研究,在系统文献学研究的基础上,应用现代毒理学的新知识、新方法,全面、系统地了解和掌握部分有毒中药的化学组成、毒性表现、毒性的规律、特点和影响因素,其中包括量-毒关系(中毒剂量、安全剂量等)、毒性靶器官和机制、毒代动力学特征等基础数据;均为这些“有毒”中药临床安全、合理应用提供了科学依据^[28]。此外,在控毒和减毒存效方面亦取得了较大进展,首先是继承中医传统的减毒控毒理论和方法^[29-30],运用现代研究技术手段阐释其科学内涵;其次是结合现代药理毒理学知识和方法,建立中医减毒控毒的理论和方法学,形成汇集传统和现代为一体的中医减毒控毒理论和方法学,为“有毒”中药的临床使用和研发提供减毒、控毒的思路、途径和方法并扩大其使用范围^[31]。

1.3.7 多数“安全性问题”中药均制定了质量控制标准 通过大量化学组成及药学和药理相结合的研究,对一些具有安全性问题的中药制定了质量控制标准,即制定了毒性成分的上限标准,一些标准收录在 2010 年版《中国药典》中并被强力执行,在一定程度上保证了中药材及其制剂的安全性水平。

1.3.8 中药注射剂的安全性评价 中药注射剂时而出出现严重的不良反应,甚至造成人员死亡,引起了大家广泛关注。为解决中药注射剂的安全性问题,管理部门和学术界倾注了大量物力、财力和人力对其用药安全性进行研究。为提升中药注射剂的安全性、有效性和质量可控性,从药理学和毒理学角度,其研究目标和内容重点放在两个方面。①对中药注射剂的利益-风险进行科学评估。系统研究中药注射剂品种的疗效特点和治疗学优势,结合其安全风险,进行利弊评估,这需要开展中药注射剂药理学优势和作用特点的实验室和临床研究,这一点至关重要。②适用于中药注射剂过敏和类过敏反应的检

测和毒理学评价方法的研究与建立。建立适用于中药注射剂的敏感、特异、可靠的致敏性和其他毒性检测方法,找出致敏原或有害物质,优化工艺,针对其安全性建立有害物质控制标准。通过近几年的努力,现在中药注射剂的不良反应尤其是严重不良反应明显下降,发生率甚至低于化药注射剂的水平。

2 中药毒理学学科存在问题和对策

临床应用的中药制剂具有多成分、以复方配伍为主的特点,使得中药安全性评价的复杂性和难度要高于化学药物。从学科角度看,中药安全性评价基础薄弱,人才队伍较匮乏,中药毒理学研究水平不高,有必要加大中药安全性的基础和应用性研究。

2.1 中药毒性特征尚待阐明 中药的有效性和毒性是中药作用的两个方面。科学准确地表征每一味中药毒副作用是保证中药安全使用的重要依据,但迄今为止,包括《中国药典》(一部)在内的有毒中药毒性分级仍沿用历代本草的经验进行分类或者以 LD₅₀ 值的大小来界定毒性程度,毒性分级标准缺乏科学客观的实验依据。此外,大多数“有毒中药”和常用中药的毒性成分远未弄清。“有毒中药”和常用中药毒性靶器官、安全剂量范围、有效剂量与最小有毒剂量的安全窗、量-毒等并不完全明确。上述中药毒性的化学、毒理学乃至毒代动力学等特征的研究数据明显缺乏。根据上述问题,依据中医药特点,建立一套科学、客观、合理的中药毒性分类标准,对其毒性强弱进行分级,规定出大毒、有毒、小毒标准,使中药毒性分级有据可依。加强中药基础研究工作,开展中药毒效物质基础研究、安全性系统评价,积累中药量-毒(安全剂量、最大耐受量、中毒剂量)、毒-效、毒性靶器官、毒性的可逆性等基本数据,为有毒中药的临床安全、合理用药提供参考和指导。

2.2 加强控毒和减毒增(存)效研究 目前中药在临床用药或者新药研发中,存在一种“谈毒色变”的趋势,这样势必影响有毒中药的应用与新药研发,致使中医的“以毒攻毒”理论无用武之地。在长期临床实践中,中医药积累了许多弥足珍贵的控毒理论和方法,例如炮制减毒/配伍减毒就是中药控毒的重要组成部分。如何挖掘、继承并发展这些控毒理论和技术是我们当前中药研究的一个中药课题。例如“十八反、十九畏”虽然是中药临床应用中的一条遵循的禁律,但研究发现一些“十八反”或“十九畏”的药物配伍并未出现毒副作用,对于某些疑难疾病反而具有良好疗效;在中药复方配伍减毒方面,七情配伍中相杀、相畏的应用以及根据药性理论的组方配伍

减毒机制均需要系统研究和提高。此外,目前尽管对中药炮制工艺开展了大量研究,同时大多研究结果表明炮制能降低中药毒性,但有毒中药的毒性成分可能同时也是活性成分,一种炮制工艺在降低毒性成分含量的同时,亦可能使该炮制品中有效成分减少,配伍减毒存在同样减毒减效的评价问题,如何采用药效学和毒理学相结合的方法科学地评价中药的减毒作用,建立相应的评价标准,以便有利于该项工作的深入开展。只有充分地研究中医药的控毒理论和方法,才能促进有毒中药的合理应用,否则就要面临着“报道一个毒性,就淘汰一个中药”的局面。

2.3 源于有毒中药的新药研发的关键技术 有毒中药是双刃剑,一旦将其毒性控制好,将会产生较好的疗效,但现在不少人不敢研究含有有毒中药的中药制剂,因此有必要解决源于有毒中药新药研发的关键技术问题,该项研究包括以下内容:①有毒中药质控标准的研究,针对有毒中药建立适合其特殊性的质量控制标准,这一标准既有和普通中药相一致的地方,亦有自己独特的标准制定方法和标准。②有毒中药新药安全性评价技术要求的研究与建立。③量-效关系和量-毒关系的研究、毒性靶器官和机制研究、减毒或控毒的措施和评价、有毒中药的毒性早期发现和毒性预警(毒性生物标示物的发现、计算机毒性预测等),其中减毒和控毒方法尤为重要。

2.4 毒性早期发现的研究及相应检测方法的建立 目前,中药新药研发安全性评价和临床对于药物毒性的评估仍然依靠常规的血液、生化指标和病理学检查结果,这些传统的检测指标敏感性低,往往是在药物毒性的靶器官组织病理学有了很明显损害的时候才能检测到相关血液生化指标的异常变化,同时中药往往需长期服用,其毒性的产生缓慢和隐匿,因此需要进行重要脏器毒性的早期发现研究,建立毒性早期发现的检测指标和检测方法。这样不仅有益于临床的安全用药和防患于未然,而且在新药研发中,也需要早期发现毒性,早期决断,减少不必要的浪费,从而提高研发效率。在这方面的研究主要从生物标示物角度对中药的主要的毒性靶器官(肝肾)进行毒性的早期发现研究。

2.5 中药安全性研究中避免“烂尾子工程” 虽然在有毒中药和重金属中药研究方面都取得了很大进展,但均未真正完全解决问题,较多研究随着课题的结束或者社会舆论消减而不再深入,例如重金属课题在“九五”期间就已经展开研究了,但并未完全解决问题,最近媒体又重新提起了中药的重金属安全

性问题;2010年版《中国药典》的有毒中药有80余种,但973有毒中药专项结题时,只完成了10余种有毒中药的系统研究,多数有毒中药尚未系统研究。因此有必要将有关工作彻底完成,例如有毒中药、重金属以及一些“安全性问题”的中药,做到研究一个解决一个,将未完成的工作,通过梳理和分析,再次立项解决后续问题,要杜绝在中药安全性研究中的“烂尾子工程”。

2.6 中西药相互作用的基础研究 近年在临床中因治疗与抢救工作需要,中药和西药联合用药频率越来越高,通过中西联合应用以达到治标又治本、取长补短、增强疗效、提高临床治愈率等目的。但目前对中西联合用药基础研究薄弱,不同中药与西药间的相互作用并不清楚,配伍得当可达预期目的,若配伍不当甚至失效或产生毒性。因此有必要对那些常联合应用的中药和化药间相互作用进行药效学和毒理学的研究,明确其配伍在药理作用和耐药性产生的相互影响及机制,提出中西药联用的用药须知。

3 结语

中药的毒性是客观存在,我们要在科学评价中药毒性给我们带来损害的同时,采取必要的技术、方法和手段控制和早期发现、预防毒性的发生,做好中药毒性风险/效益评估,趋利避害,做到科学、合理应用有毒中药。同时,在中药安全性评价中要注意中药成分多样性、化学组成差异性、复方配伍复杂性及临床用药辨证施治特殊性等若干中医药特点。中药毒理学是一个新兴的学科,其学科理论、方法学及人才队伍都亟待提高和加强,最后以美国FDA局长Margaret Hamburg对毒理学的评论作为结束语:“在过去半个世纪期间里,科学界取得了许多重大进展,但毒理学用于管理上评价的大多数方法学和技术手段仍然依赖于高剂量的动物实验研究以及依赖于从实验室结果外延推论到人体,但这种外延推理因缺少中间环节而存在着缺陷;而且这些毒理学的方法和技术手段几十年来几乎一成不变而没有提高”。正因为如此,美国FDA在2011年8月颁布的战略规划中,将旨在提高产品安全性的毒理学现代化列为8大优先发展科学领域之首。

[参考文献]

- [1] 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.

- [2] Lord G M. Nephropathy caused by chinesis herbs in the UK[J]. Lancet, 1999, 354:481.
- [3] 谌贻璞. 含马兜铃酸中药的技要求专题研讨会[R]. 国家药品审评中心, 2001.
- [4] 郭莹. 鱼腥草等7种注射剂暂停使用[N]. 人民日报. 2006-6-2(002).
- [5] 梁爱华, 叶祖光. 千里光属植物的毒性研究进展[J]. 中国中药杂志, 2006, 31(2):93.
- [6] 硫磺熏蒸, 救命药变毒药. <http://finance.sina.com.cn/roll/20110405/04149639419.shtml> (2011/4/5).
- [7] 央视称槟榔致癌. <http://health.sohu.com/20130715/n381597604.shtml> (2013/7/15).
- [8] 孙震晓, 张力. 何首乌及其制剂相关肝损害国内文献回顾与分析[J]. 药物不良反应杂志, 2010, 12(1):26.
- [9] National Toxicology Program (NTP). Toxicology and carcinogenesis studies of emodin (CAS NO:1518-82-1) feed studies in F334/N rats and B6C3F1 mice[J]. Natl Toxicol Program Tech Rep Ser, 2001, 493:1.
- [10] 王青秀. 大黄及其主要成份的毒性毒理研究[D]. 北京: 军事医学科学院毒物药物研究所, 2007.
- [11] 郭鹏, 张铁军, 朱雪瑜, 等. 大黄毒性的现代研究与减毒对策[J]. 中草药, 2009, 40(10):1671.
- [12] WHO. Environmental Health Criteria 80, pyrrolizidine alkaloids[S]. 1988.
- [13] WHO. Health and Safety Guide No. 26: pyrrolizidine alkaloids[S]. 1989.
- [14] 谭宗建, 田汉文, 彭志英. 千里光保肝作用的实验研究[J]. 四川生理科学杂志, 2000, 22(1):20.
- [15] 张朝凤, 金军, 张勉. 菊状千里光的化学成分研究[J]. 中国药理学杂志, 2008, 43(16):1214.
- [16] 叶祖光, 梁爱华, 边宝林, 等. 千里光和千柏鼻炎片的安全性评价和合理用药的基础研究[DB/OL]. CHKD 国家科技成果数据库, 2007.
- [17] 吕丽莉, 黄伟, 孙蓉, 等. 不同柴胡组分对大鼠肝毒性与氧化损伤机制影响的研究[J]. 中国中药杂志, 2009, 34(18):2364.
- [18] 黄伟, 孙蓉. 柴胡总皂苷粗提物致大鼠肝毒性及氧化损伤机制相关性研究[J]. 中国中药杂志, 2010, 35(13):1745.
- [19] 黄伟, 赵燕, 孙蓉. 基于柴胡皂苷类成分的保肝作用与肝毒性研究进展[J]. 中国药物警戒, 2011, 8(1):38.
- [20] 李素君, 孙蓉. 不同精制工艺对柴胡皂苷类物质含量及急性毒性影响研究[J]. 中国药物警戒, 2011, 8(9):518.
- [21] 黄伟, 孙蓉, 尹建伟, 等. 南、北柴胡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(8):454.
- [22] 孙蓉, 黄伟, 尹建伟, 等. 北柴胡不同炮制品柴胡皂苷 a 含量及急性毒性实验比较研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(13):190.
- [23] 黄伟, 孙蓉, 张作平, 等. 南柴胡不同炮制品皂苷类物质含量及急性毒性实验比较研究[J]. 中国药物警戒, 2010, 7(8):462.
- [24] 杜贵友, 张伯礼, 谌贻璞, 等. 含马兜铃酸中药(关木通、广防己及龙胆泻肝丸)安全性研究[DB/OL]. CHKD 国家科技成果数据库, 2007.
- [25] 张伯礼, 马红梅. 关木通肾脏毒性研究及对策[J]. 中国药物警戒, 2004, 1(2):24.
- [26] 马红梅, 张伯礼. 木通的本草考证和临床应用思考[J]. 浙江中医杂志, 2001, 36(12):533.
- [27] 陆远富, 时京珍, 石京山, 等. 科学评价含雄黄、朱砂中成药的安全性[J]. 中国中药杂志, 2011, 36(24):3402.
- [28] 赵军宁, 叶祖光. 中药毒性理论与安全性评价[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2012:1.
- [29] 张广平, 解素花, 朱晓光, 等. 附子相杀、相畏配伍减毒的实验研究[J]. 中国中药杂志, 2012, 37(15):2215.
- [30] 张广平, 朱晓光, 杨海润, 等. 药性理论指导的附子配伍减毒试验研究[J]. 世界中医药, 2014, 9(2):129.
- [31] 张广平, 叶祖光. 有毒中药控毒理论和方法概述[J]. 世界中医药, 2014, 9(2):132.

[责任编辑 刘德文]



作者简介 叶祖光, 中国中医科学院中药所首席研究员、博士生导师、国务院特殊津贴专家。现任中国中医科学院重大科研项目督导组副组长、中药所药物安全性评价中心(GLP中心)主任。担任世界中医药联合会中药新型给药系统专业委员会主任、中药药理专业委员会副主任委员等。1986~1989年及1992~1994年先后两次赴美国进行药理毒理学的合作研究。一直从事中药药理毒理学研究及中药新药和保健品的研发工作, 其中包括抗疟新药青蒿素的研发; 作为课题负责人承担了各种级别的国家研究课题40余项, 其中包括作为首席科学家所主持的973有关有毒中药安全性研究的项目及其他中药安全性评价的研究课题, 获不同级别的成果奖十余项。在国内学术期刊上发表论文百余篇, 作为主编、副主编、编委编著学术著作12部。