

基于古今文献对经典名方中细辛毒性的有效避减探析

陈志强¹, 张意林², 陈仁寿^{1,3*}

- (1. 南京中医药大学 中医药文献研究所, 南京 210046;
2. 安徽中医药大学 第一附属医院, 合肥 230012;
3. 江苏省经典名方工程研究中心, 南京 210023)

[摘要] 目的:通过研究细辛的相关文献,对影响细辛毒性的关键信息进行梳理,为经典名方中细辛的合理应用提供依据。方法:通过文献计量学的方式,搜集细辛的古今相关文献,分析细辛毒性与药物基原、用药部位、炮制方式、药物剂型、方药配伍、服药方法及患者体质因素之间的关系。结果:在经典名方的研发过程中,细辛在当归四逆汤、厚朴麻黄汤中的用量分别为9、6 g,煎煮时间应>120 min;细辛在辛夷散、三痹汤、大秦芩汤、清上蠲痛汤种的单次用量分别为0.8、1.2、0.9、1.1 g;当归四逆汤、厚朴麻黄汤、清上蠲痛汤等应选用辽细辛的根茎,辛夷散可选择汉城细辛的根茎。在药物的炮制上,当归四逆汤、厚朴麻黄汤、三痹汤、大秦芩汤四方中的细辛可选用酒制;辛夷散、清上蠲痛汤中的细辛可选用炒制;另外,细辛的毒性与药物的配伍和患者的体质等因素均有着密切的关系。结论:该研究通过梳理有关细辛毒性的文献资料,得出了影响细辛毒性的关键信息,探析了细辛毒性的有效避减方式,为包含细辛的经典名方的合理开发和安全应用提供了更为充分的依据。

[关键词] 经典名方; 中药毒性; 细辛; 有效避减; 文献研究

[中图分类号] R284.2;R285;R289;R287;R22;R2-031;R33;R24 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903 (2023)07-0057-09

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20230217

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail//11.3495.R.20230119.1606.001.html>

[网络出版日期] 2023-01-20 15:36:00

Avoidance of Asari Radix et Rhizoma Toxicity in Classical Prescriptions Based on Ancient and Modern Literature

CHEN Zhiqiang¹, ZHANG Yilin², CHEN Renshou^{1,3*}

- (1. Institute of Traditional Chinese Medicine Literature, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210046, China;
2. The First Affiliated Hospital of Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230012, China;
3. Jiangsu Province Engineering Research Center of Classical Prescription, Nanjing 210023, China)

[Abstract] **Objective:** Through the review of the literature about Asari Radix et Rhizoma, we extracted the key information affecting the toxicity of Asari Radix et Rhizoma, aiming to provide a basis for the rational application of Asari Radix et Rhizoma in the classical prescriptions. **Method:** The bibliometric method was employed to analyze the ancient and modern literature and thus reveal the relationship of Asari Radix et Rhizoma toxicity with the medicinal plants, medicinal part, processing method, dosage form, prescription compatibility, medication method, and patients' physical factors. **Result:** The dosage of Asari Radix et Rhizoma in Danggui Sinitang and Houpo Mahuangtang was 9 g and 6 g, respectively, and the decocting time should be longer than 120 min. The single dosage of Asari Radix et Rhizoma in Xinyisan, Sanbitang, Daqinjiao Tang, and Qingshang

[收稿日期] 2022-11-04

[基金项目] 国家社会科学基金冷门绝学研究专项(21VJXG038)

[第一作者] 陈志强,在读硕士,从事中医药文献研究,E-mail:735243856@qq.com

[通信作者] * 陈仁寿,博士生导师,研究员,从事中医药文献研究,E-mail:njcrs@126.com

Juantongtang were 0.8, 1.2, 0.9, and 1.1 g, respectively. The rhizome of *Asarum heterotropoides* var. *mandshuricum* or *A. sieboldii* var. *seoulense* should be selected for Danggui Sinitang, Houpo Mahuangtang, and Qingshang Juantongtang, while that of *A. sieboldii* var. *seoulense* should be selected for Xinyisan. In terms of processing, Asari Radix et Rhizoma can be processed with wine when being used in Danggui Sinitang, Houpo Mahuangtang, Sanbitang, and Daqinjiaotang, and it can be stir-fried when being used in Xinyisan and Qingshang Juantongtang. In addition, the toxicity of Asari Radix et Rhizoma is associated with the compatibility of drugs and the physical conditions of patients. **Conclusion:** By reviewing the literature on Asari Radix et Rhizoma toxicity, we obtained the key information affecting the toxicity of Asari Radix et Rhizoma and explored the effective ways to avoid the toxicity. This study provides a sufficient basis for the rational development and safe application of the classical prescriptions containing Asari Radix et Rhizoma.

[Keywords] classical prescription; toxic Chinese herbal medicine; Asari Radix et Rhizoma; effective avoidance; literature research

细辛为马兜铃科植物北细辛、汉城细辛或华细辛的干燥根和根茎,前两种又统称为辽细辛;其具有散寒、止痛、化饮等功效;临床上可用于多种病证的治疗^[1]。2018年国家中医药管理局公布的《古代经典名方目录(第一批)》(以下简称目录)中,包含细辛的方剂有6首(见表1)。细辛作为临床常用药物之一,历代医家对其毒性和剂量的认识存在较大争议。现代学者对细辛的研究多集中在临床应用、

实验研究及成分研究等方面^[2-4]。对如何降低细辛的毒性缺乏系统的研究。笔者通过对细辛的相关文献梳理发现,其毒性的大小与其基原、用药部位、炮制方式、药物剂型、方药配伍、服药方法及患者体质等具有密切的关系。故通过对影响细辛毒性资料的研究,探析在经典名方的研发过程中如何能够降低细辛的毒性作用,从而把握其安全应用十分必要。

表1 《目录》中含有细辛的经典名方信息

Table 1 Catalogue contains information of classic names

方名	出处	处方	制法及用法	剂型
当归四逆汤	《伤寒论》(汉·张仲景)	当归三两,桂枝三两(去皮),芍药三两,细辛三两,甘草二两(炙),通草二两,大枣二十五枚(擘)	上七味,以水八升,煮取三升,去滓,温服一升,日三服	汤剂
厚朴麻黄汤	《金匮要略》(汉·张仲景)	厚朴五两,麻黄四两,石膏如鸡子大,杏仁半升,半夏半升,干姜二两,细辛二两,小麦一升,五味子半升	上九味,以水一斗二升,先煮小麦熟,去滓,内诸药,煮取三升,温服一升,日三服	汤剂
辛夷散	《严氏济生方》(宋·严用和)	辛夷仁、细辛(洗去土、叶)、藁本(去芦)、升麻、川芎、木通(去节)、防风(去芦)、羌活(去芦)、甘草(炙)、白芷各等分	右为细末,每服二钱。饭后茶清调服	散剂
三痹汤	《妇人大全良方》(宋·陈自明)	川续断、杜仲(去皮,切,姜汁炒)、防风、桂心、细辛、人参、茯苓、当归、白芍药、甘草各一两,秦艽、生地黄、川芎、川独活各半两,黄芪、川牛膝各一两	右咬咀为末,每服五钱。水二盏,姜三片,枣一枚,煎至一盏,去滓,温服,无时候,但腹稍空腹	煮散
大秦艽汤	《黄帝内经·素问·病机气宜保命集》(金·刘完素)	秦艽三两,甘草二两,川芎二两,当归二两,白芍药二两,细辛半两,川羌活、防风、黄芩各一两,石膏二两,吴白芷一两,白术一两,生地黄一两,熟地黄一两,白茯苓一两,川独活二两	右十六味,剉,每服一两,水煎,去渣,温服,无时	煮散
清上蠲痛汤	《寿世保元》(明·龚廷贤)	当归一钱(酒洗),小川芎一钱,白芷一钱,细辛三分,羌活一钱,上铤一剂,生姜煎服	独活一钱,防风一钱,菊花五分,蔓荆子五分,苍术一钱(米泔浸),片芩一钱五分(酒炒),麦门冬一钱,甘草三分(生)	煮散

1 细辛毒性的历代认识

中药的毒性概念内涵较为丰富,有广义和狭义之分,其中广义的毒性指药物的偏性及其治疗作用,狭义的毒性指的是药物对于人体治疗无关甚至有害的作用^[5]。细辛作为常用中药之一,历代医家对其毒性却存在不同看法。细辛最早见于本草学

著作《神农本草经》中,被列为上品,谓其“久服名目,利九窍,轻身长年。”此后,直至南宋时期的本草著作,皆本于《神农本草经》之说,认为细辛无毒。如南北朝时期本草学著作《本草经集注》中载:“味辛,温,无毒……益肝胆,通精气。^[6]”;北宋时期本草学著作《证类备急本草》中载:“味辛,温,无毒……

久服明目……”^[7]南宋医家陈承虽对细辛的用量做出严格限制,但其仍认为细辛无毒;至于细辛致死之因,陈氏认为“非本有毒,单以不识多寡之用,因以有此”。此后,大多数医家多从陈氏之说,认为细辛虽易致死,但属无毒之品。如王好古于《汤液本草》中云:“气温,味大辛……无毒。”^[8]缪希雍于《神农本草经疏》中亦云:“细辛……其味辛温而无毒。”^[9]沈金鳌于《要药分剂》中曰:“味辛,性温,无毒。”^[10]由此可见,大部分医家皆认为细辛无毒。然而,亦有部分医家对细辛的毒性提出不同看法。如徐彦纯于《本草发挥》中对细辛的记载为:“味辛温,有小毒。”^[11]徐氏是首位提出细辛有毒的医家,其说在当时虽并未引起较大的影响,但后世医家亦有承其说者。如明代梅得春于《药性会元》中载:“味辛,性温,无毒。一云:有小毒。”^[12]梅氏对于细辛毒性的认识在无毒、小毒两可之间;张介宾则明确指出细辛为有毒之药,其于《景岳全书》中云:“细辛……味大辛,气温,气味俱厚……有小毒。”^[13]

近代以来的本草著作对细辛的毒性亦存在不同认识。如《中华本草》^[14]与《全国中草药汇编》^[15]等均明确标出细辛有小毒;《中华人民共和国药典》(简称《中国药典》)则未记载细辛有毒。现代学者针对细辛的毒性展开了多方面的研究。研究表明,细辛中的黄樟醚是其毒性来源之一,具有呼吸抑制作用^[16]。有学者研究发现,细辛中含有马兜铃酸 I 和 II,且马兜铃酸对于具有人肾细胞(HK-2)毒性成分,可对肾脏产生实质性的损害^[17]。张令悦等^[18]通过实验研究发现,细辛在应用恰当剂量治疗风寒湿证大鼠时,主要体现的是治疗作用;若超出恰当剂量,则对肾脏有明显的损害作用。赵绍哲等^[19]通过小鼠实验研究发现,细辛总挥发油的急性毒性最强,富集黄樟醚组分次之,富集甲基丁香酚组分毒性发作潜伏期最短。

综上所述可知,大部分古代文献皆认为细辛无毒,虽有少数医家认为细辛有小毒,但未能较大程度改变人们对细辛毒性的认识。据现代相关研究证实,细辛确有毒性,且其毒性与剂量、剂型等密切相关。古代医家虽认识到细辛做散剂服用时,不当的剂量会引起严重的不良反应,但大部分医家对细辛无毒的认识仍存在一定的偏差;故须结合古今文献对影响细辛毒性的关键信息予以梳理。

2 细辛用量的历代演变

2.1 古代医家对细辛用量观点

细辛的用量在不同时期存在较大的差异。东汉医家张仲景在其著

作《伤寒杂病论》中细辛用量多为三两,南北朝时期医药学家陶弘景亦认为细辛位列上品,可以久服;唐孙思邈在《千金要方》中亦将细辛用至四两之多,北宋时期《太平惠民和剂局方》中以细辛一两为散。由此可见从战国至北宋初期皆认为细辛无毒,且在用量上亦无明确规定。南宋医家陈承在其著作《本草别说》中首次提出:“细辛若单用末,不可过半钱匕,多即气闷塞不通者死。”“钱匕”是古代量取药末的工具。唐孙思邈云:“钱匕者,以大钱上全抄之;若云半钱匕者,则是一钱抄取一边尔,并用五铢钱也。”^[20]傅延龄等^[21]通过考证认为,“钱匕”是用来量取毒性较大药物的工具,半钱匕的量大约为0.2~0.3 g。由此可见,陈氏认为细辛应当慎用,此即为“辛不过钱”之由来。陈氏之说虽被唐慎微在《证类本草》中所引用,但在当时并未产生较大的影响,金元时期大部分著作仍将其列为上品,且在用量上并无明显限制。

明清以降,众多医家纷纷引入陈承之说,并加以发挥,各医家的观点虽稍有不同,但总体上都对细辛的用量持谨慎态度,其观点大致可分为以下几种。

其一,坚持并恪守陈氏之说,认为细辛的用量应严格遵守“若单用末,不可过半钱匕”之说。如明代方广的《丹溪心法附余》^[22]、王纶的《本草集要》^[23]均持此观点。

其二,赞成陈氏的观点,但将“半钱匕”改为“半钱”或者“五分”,此说在江南一带影响较大。如明代陈嘉谟的《本草蒙筌》^[24]、李梴的《医学入门》^[25],清朝冯楚瞻的《冯氏锦囊秘录》^[26]及张璐的《本经逢原》^[27]等均持此说。

其三,赞成陈氏的观点,但将细辛的用量由“半钱匕”改为“一钱”。此说影响较大,因被明代医药学家李时珍收录于《本草纲目》中,故后世多沿用此观点。如明代李中梓于《本草征要》^[28],清代汪昂于《本草备要》^[29]均引用此说。

其四,赞成陈氏之说,淡化了“单用末”的先决条件,在用量上则将“半钱”及“一钱”的剂量相结合。如清代凌奂于《本草害利》中云:“细辛即入风药,亦不可过五分。服过一钱,使人闷绝”^[30]。另外严洁于《得配本草》^[31]中亦提出类似观点。

其五,赞成陈氏之说,提出只宜配伍使用,不可单独应用,淡化了具体的用量限制,提出不可过用。最早提出该说的为明末清初医家陈士铎,其于《本草新编》中云:“细辛,止可少用,而不可多用,亦止

可共享,而不能独用。多用则气耗而病增,独用则气尽而命丧。”^[32]后世医家如吴仪洛^[33]皆赞同此观点。

其六,反对陈氏之说,认为细辛为上品之药,不仅可大量应用,亦可久服。如清代医家张志聪于《本草崇原》中云:“细辛乃《本经》上品药也……陈承谓:‘细辛单用末,不可过一钱,多则气闭不通而死。近医多用此语忌用……有是病服是药,岂辛香之药而反闭气乎?岂上品无毒而不能多服乎?……学者不善详察而遵之,伊黄之门终不能入矣。’”^[34]

通过梳理历代细辛用量的变化可知,南宋以前,细辛用量无明确限制且用量较大;南宋陈承首次对细辛提出“若单用末,不可过半钱匕”的剂量限制,但在当时亦未产生较大影响;明清时期大部分医家受陈氏之说的影响,对细辛的用量持审慎的态度,其用量均较小。

2.2 现代学者对细辛剂量的研究 现代学者对细辛的用量展开了多方面的研究。李瑞林^[35]研究认为,细辛的用量不可过分拘泥于《中国药典》的规定,应在认清细辛有效成分和毒性成分的基础上,结合患者病情、年龄、体质等因素,灵活选用合理用量。沈志华等^[36]研究认为,细辛的用量大小,核心在于对其毒性的认识;现代细辛经炮制、配伍后,其毒性大为降低,可适当增大其用量。王莹等^[37]通过总结研究名老中医付义对细辛的用药经验后指出,细辛作散剂服用时,应严格遵守“不过钱”的范围,若用作煎剂,则不必拘泥此用量。李明等^[38]通过对古代文献中有关细辛主治病证及用量的研究后指出,细辛虽含有黄樟醚等有毒成分,但其用量应根据具体病证确定,不必拘泥“不过钱”的用量限制。聂安政等^[39]通过总结现代学者的研究成果后认为细辛作散剂服用时,中毒剂量为4~5 g;作煎剂服用时,中毒剂量为6~15 g。常章富^[40]通过研究指出,若细辛研末服用时其剂量应不超过3 g,入煎剂时的剂量应为3~6 g为宜。汪琼等^[41]通过研究认为“辛不过钱”是特定时候的一种特殊限量,不宜当做普遍规律指导临床应用,且《中国药典》中规定的细辛用量过小,与临床严重脱节,应予以重新修订。赵佳琛等^[42]通过对经典方中细辛的考证后指出,细辛作散剂服用时,剂量不超过3 g,入煎剂时可适当放宽剂量。

综上可知,有关细辛的用量,古今皆存在争议。古代以时间为界限,宋元之前,对细辛的用量无明

显限制;宋元之后,细辛的用量则受到严格的限制。现代则以剂型为标准,细辛作散剂服用时,其用量较小;作煎剂服用时,其用量较大。究其原因,是因为细辛的毒性受到多种因素的影响。

3 影响细辛毒性的相关因素

3.1 药物基原 细辛由于产地的不同而有华细辛 *Asarum sieboldii*, 北细辛 *A. heterotropoides* var. *mandshuricum* 之分。有关细辛产地,在西汉《范子计然》记载曰“细辛出华阴,色白者善。”后世本草著作直至宋代,大都坚持“华阴、华州、华山”者最佳之说。古之“华阴、华州、华山”者,即今陕西华阴、华县、潼关及渭北一带。明清时期,产自辽东地区的细辛被医家们所认可,因辽东属北方,故又称北细辛、汉城细辛。如《药品化义》中云:“取辽产者佳。”^[43]《本草汇笈》云:“伪者甚多,根直而色紫,味极辛者是。必辽产者佳。”^[44]因细辛的功效与毒性均与细辛所含的挥发油有关,道地药材中所含的挥发油较为丰富,故其功效与毒性也随之增强。

魏新智等^[45]对《中国药典》规定的北细辛、华细辛、汉城细辛进行了急性毒性实验;研究发现北细辛、华细辛和汉城细辛散剂的半数致死量(LD₅₀)值分别为4.8、7.5、31.2 g·kg⁻¹;其煎剂的LD₅₀分别为240、48.7、100.8 g·kg⁻¹,表明不同产地的细辛毒性差异较大。臧埔等^[46]通过对不同地区的北细辛、汉城细辛所含的有效成分及毒性进行测定,发现北细辛的有效成分及毒性均高于汉城细辛,且同一品种的细辛,产地不同,其有效成分和毒性也存在较大的差异。宗时宇等^[47]对来自2个不同基原,10个不同产地的细辛质量及所含肝损伤成分进行检测,结果发现辽细辛质量优于华细辛,且产于湖北的细辛,所含肝损伤成分最高;表明不同基原、产地的细辛质量及毒性差异较大。王志清等^[48]采用高效液相色谱(HPLC)法对不同产地细辛的有效成分进行了测定比较,结果表明在同一培植条件下,不同产地、不同基原的细辛之间的有效成分存在较大差异。

3.2 药用部位 细辛的入药部位在历史发展过程中发生了几次较大的变化。古代文献记载细辛的药用部位为根部。如《名医别录》中载“二月、八月采根。”^[49]《本草经集注》中云:“用之去头节。”^[50]即去除根茎以上的部位。《本草蒙筌》中载:“药中惟采根煎。”^[24]另外,古代文献中较为强调在细辛的药用中,须去除叶的部分。如《本草发明》中载:“凡使须拣去双叶,服之害人。”^[51]《本草从新》中亦强调:“拣去双叶者用。”^[33]1963年版《中国药典》中规定细辛

入药的部位为“干燥带根全草”。1977—2000年版《中国药典》中规定细辛的入药部位为“干燥全草。”这显然与古代文献记载的细辛药用部位相去甚远。至2005年版《中国药典》中方才修正细辛的药用部位为“根及根茎”并延用至今。

侯帅红等^[52]采用HPLC法对不同批次的细辛及其不同部位的马兜铃酸含量进行了测定,检测结果显示不同批次的细辛的地上部分均检测出含有马兜铃酸,地下根茎部分未测出。薛燕等^[53]采用超高效液相色谱-紫外(UPLC-UV)法对细辛地上茎叶及地下根茎部分的马兜铃酸含量进行了测定,结果发现地上部分马兜铃酸含量是地下部分的5.26~41.88倍,表明地下部分毒性成分远低于地上部分。谢昭明等^[54]采用HPLC法测定细辛不同部位马兜铃酸A的含量。结果表明细辛根中不含马兜铃酸A或含量极低,地上部分均含马兜铃酸A,含量稍高。由此可见,细辛不同的药用部位,对其毒性影响较大。

3.3 炮制方法 古代对细辛的炮制较为简单。如《雷公炮炙论》中载:“用瓜水浸一宿,至明漉出,曝干用之。”^[55]《儒门事亲》中载:“酒浸。”^[56]《奇效良方》中载“炮,去苗血。”^[57]“去苗血”即为祛除药中水分,使其干燥。《本草述》中载:“醋浸一宿,晒干为末”^[58]。《本草纲目拾遗》则提出“去叶节炒焦。”^[59]的炮制方法。2020年版《中国药典》规定细辛的炮制方法为“除去杂质,喷淋清水,稍润,切段,阴干”^[1]。综上所述,有关细辛的炮制方法包括瓜水浸、切、熬、焙、炮、醋浸、炒焦及阴干等。然而不同的炮制方式对于细辛的毒性及功效均有不同的影响,故在经典名方研发过程中须对细辛的炮制方式慎重选择。

严建业等^[60]采用HPLC法,对细辛生品及各个炮制品中马兜铃酸A和黄樟醚的量进行检测,实验结果表明在各种炮制方式中,盐制与炒焦对细辛中黄樟醚的去除率达到55%以上;炒焦对细辛中马兜铃酸A的去除率达到60%以上,减毒效果较为理想。黄蛟等^[61]研究发现,炒制后的细辛有效成分有一定程度的提升,而毒性成分黄樟醚最高可降低24%。王元清等^[62]采用HPLC法,对细辛不同炮制品的有效成分进行了测定,结果表明酒制可有效增加细辛有效成分的浸出量,另外醋制、碱醋制与甘草制,也能较好地保留有效成分。卢肖英^[63]采用HPLC法,对细辛的炮制品进行有效成分测定,研究结果表明酒制可显著提升细辛的有效成分含量。由此可见,细辛的毒性与炮制方式关系密切。

3.4 药物剂型 中药的剂型颇为丰富,包括煎剂、散剂、膏剂、丸剂等。经典名方包含细辛的剂型包括汤剂两首、散剂一首和煮散三首。细辛的合理应用与的药物剂型关系较为密切。付勇强等^[64]采用加权直线回归(Bliss)法及最大给药量测定法评价北细辛散剂、水煎剂及挥发油的急性毒性,结果显示北细辛散剂LD₅₀为4.8 g·kg⁻¹,挥发油LD₅₀为2.53 mL·kg⁻¹,水煎剂最大给药量为240 g·kg⁻¹;表明北细辛散剂毒性明显大于水煎剂,水煎可有效缓解北细辛的毒性。另外在水煎剂中,煎煮时间的长短对细辛的毒性及功效亦会产生加较大的影响。黄蛟等^[65]采用HPLC法测定细辛散剂与煎煮不同时间的煎剂中的有效成分及毒性成分的含量,研究结果显示细辛煎煮30、60、90、120 min后有效成分甲基丁香酚的质量分数是细辛散剂的5%、1.8%、0.57%、0.4%;有效成分细辛脂素质量分数是细辛散剂的3.9%、6.98%、7.19%、8.32%;毒性成分黄樟醚质量分数为细辛散剂的1%、0.34%、0.06%及未检测到;表明黄樟醚和甲基丁香酚随着水煎时间的增长而逐渐挥发,细辛脂素则随着煎煮时间的增长而逐渐溶出,提示细辛可通过增长煎煮时间来实现增效减毒。

3.5 药物配伍 配伍对药物的毒性及功效具有较大影响。如“十八反”“十九畏”等均是对相互不适宜配伍药物的总结。现代学者通过相关研究亦证实了配伍对于细辛毒性的影响作用。如王艳丽等^[66]通过小鼠实验研究证实,细辛与藜芦配伍后毒性显著增强,且与藜芦配伍比例关系密切。曹丹等^[67]通过对经方的配伍研究,总结出细辛减毒增效的方法包括以寒制温、以收制散、扶正制毒等。贾波等^[68]通过研究观察白芍与细辛、附子与细辛配伍后的急性毒性实验,结果显示细辛配伍白芍煎剂最大耐受量为160 g·kg⁻¹,是单味细辛临床用量的200倍;细辛配伍附子煎剂的LD₅₀值为43.626 g·kg⁻¹,是细辛的1.29倍,表明白芍、附子配伍细辛可有效降低细辛的毒性。晏和国等^[69]通过研究发现甘草可以缓和细辛的毒性,细辛配伍甘草后其毒性显著降低。

3.6 服药方式 《神农本草经·序》云:“病在胸膈以上者,先食后服药。病在心腹以下者,先服药而后食。病在四肢血脉者,宜空腹而在旦。病在骨髓者,宜饱满而在夜”^[70]。由此可见服药方式对方药的功效会产生重要的影响。在6首含有细辛的经典名方中,其服药方式分别为“日三服”“食后茶清调

服”“去滓热服,无时候,但腹稍空服”“温服,无时”“生姜煎服”等。细辛作为有毒药物,其过服或久服均会对人体产生不良的影响。周祯祥团队将SD大鼠按照细辛用量分为低、中、高剂量组,每日灌胃一次,持续28 d^[71-72]。研究发现长期服用细辛,不仅会抑制大鼠的心功能,而且会对大鼠的肝肾功能造成损害,尤其以高剂量组为甚。宋立群等^[73]通过用不同剂量的细辛,连续3个月对大鼠进行灌胃,并观察细辛对大鼠肾功能的影响;研究发现,大剂量长期服用细辛可引起大鼠肾小管及肾小动脉造成损害。陈文霞^[74]研究发现长期服用细辛的毒性与剂量成正相关,且肾脏损伤具有可逆性。细辛中所含黄樟醚、马兜铃酸均具有长期毒性,故对细辛的运用,应中病即止,不可过服或久服。

3.7 患者体质 体质学说发源于《黄帝内经》。近代学者认为中医的体质学说是个体生命的生长发育过程中,在禀赋先天和后天的能量,同时结合生理、心理、形态和社会等方面影响,表现出的相对综合而稳定的特质^[75]。陈雪梅等^[76]将中医体质学与人体免疫学相结合,并通过研究指出,不同的体质人群对于药物的选择有者较为严格的要求;如阴虚质人群多选用桑葚、熟地等滋阴类药物,阳虚质人群须选用附子、肉桂等温阳类药物。细辛性味辛温,具有辛散温阳之功,故对该药的应用,不可忽略患者体质因素及生理特性的影响。如小儿表现为“脏腑娇嫩,形气未充”的生理特点,老人则表现为“脏腑虚衰,气血不足”的生理特性,二者皆为气血不足之体,不可过用辛散之药。故细辛之用,亦要考虑特殊群体的体质因素。

4 细辛毒性的有效避减方式

4.1 精确把握用药剂量、煎煮时间 细辛在经典名方中的用量分别为“三两”“二两”“一两”“半两”“三分”。然相同的度量单位在不同的朝代所代表的剂量不同。据丘光明^[77]考证,汉代一两约为13.75 g,宋金时期一两约为41.3 g,元代一两约为38.1 g,明代一两约为37.3 g。然而药物剂量的换算,要结合药物的炮制、剂型及临床疗效等多种因素的影响。曾妮等^[78]结合临床实际应用考证后指出,汉代经典名方中细辛的剂量可按照一两约等于3 g换算。即当归四逆汤中细辛的用量为9 g;厚朴麻黄汤中的细辛用量为6 g。辛夷散为散剂,单次服用剂量为二钱,即8 g,又因为方中十味药物各等分,故细辛的单次用量约为0.8 g。三痹汤、大秦芎汤、清上蠲痛汤三方分别煮散服用,按照其煎煮用量的

比例计算,细辛的单次用量分别为1.2、0.9、1.1 g。以上六方,除汉代两首经典名方外,其余四首方剂中细辛的用量均符合2020年版《中国药典》中的剂量规定。然而细辛可以通过增长煎煮时间的方式实现减毒增效,故细辛入煎剂时可适当增加剂量,但其煎煮时间应不低于120 min。

4.2 合理选则药物基原、药用部位 不同品种的细辛及用药部位,对其毒性及功效皆有较大的影响。古代多以华细辛为首选,然而随着产地的变迁,辽细辛、汉城细辛亦为常用之品。现代研究证实,细辛入煎剂时,华细辛毒性作用最强,辽细辛毒性作用最弱;细辛作散剂时,辽细辛毒性作用最强,汉城细辛作用最弱。在同一基原的细辛中,根茎部分的毒性明显小于地上部分,其有效成分却大于地上部分。故在经典名方的研发中,当选用不同基原的细辛根茎部分入药;入煎剂时如当归四逆汤、厚朴麻黄汤、三痹汤等当选用辽细辛的根茎;入散剂时如辛夷散,当选用汉城细辛的根茎为佳。

4.3 准确选用炮制方式、配伍药物 药物的合理炮制和配伍皆可起到减毒增效的效果。古代文献有关细辛的炮制方式的记载相对较为简单,对炮制后细辛的性味及毒效作用等记载亦较模糊;有关细辛的配伍,十八反中则提出了禁止和藜芦同用的禁忌。经现代学者研究证实,细辛经炒制和酒制后可有效实现减毒增效;白芍、甘草可有效监制细辛的毒性。然酒属纯阳之品,其性辛散,细辛经酒制之后,其温阳散寒、通络开窍之效增强;细辛经炒制后,其性稍缓,适用于祛风止痛、作引经之用。故笔者认为,在经典名方的研发中,当归四逆汤、厚朴麻黄汤、三痹汤、大秦芎汤四方中的细辛可选用酒制;辛夷散、清上蠲痛汤中的细辛可选用炒制。在不改变方剂功效的前提下,可考虑适当增加白芍、甘草的用量,以监制细辛之毒。

4.4 规范方药应用指征、服药方式 经典名方等方剂的用药指征及服药方式,不仅要着眼于方剂的整体功效,更要考虑到方中有毒药物的特殊性。正如徐灵胎所言:“药有个性之专长,方有合群之妙用。”^[79]故方剂之用,须在明确方剂应用范围的基础上,结合方中药物的特性,对服药方式予以规范。如当归四逆汤是为血虚寒厥、其脉或细或大而投,辛夷散是为鼻塞涕出、气息不通而设;其服药方式或为一日三服、或为食后茶清调服等,皆须明确,不可一概而论。另外,细辛为有毒之药,其性辛温,有走窜开窍之效,如阴虚之体或阳旺之躯及年老体

弱、妊娠妇女等皆为所忌。故以上含有细辛的经典名方的应用,皆不宜过服、久服;对于特殊群体,可考虑减量服用或禁用。

5 小结

综上,细辛作为临床应用广泛的中药,历代大部分医家皆认为其无毒,经现代研究证实,大部分医家对其毒性的认识有失偏颇;对于细辛的用量,南宋之前,对细辛的用量无明显限制,南宋之后,尤其是明清时期,众多医家多从陈承之说对细辛的用量持谨慎态度;近现代医家研究认为,细辛作散剂服用时,其用量宜小,入煎剂时可适当增大用量。经研究发现,细辛的毒性大小还与药物基原、用药部位、炮制方式、药物剂型、方药配伍、服药方法及患者体质等因素有密切关系。故对于细辛毒性的有效避减,须对其用药剂量、煎煮时间进行精确把握,对药物基原、药用部位进行合理选则,对炮制方式、配伍药物必须准确选用,对方药应用指征、服药方式须予以规范。经研究发现,在经典名方的研发过程中,细辛在当归四逆汤、厚朴麻黄汤中的用量分别为9、6 g,其煎煮时间应不低于120 min;在辛夷散、三痹汤、大秦芩汤、清上蠲痛汤中的单次用量分别为0.8、1.2、0.9、1.1 g。在药物基原的选择上,细辛入煎剂时,应选用辽细辛的根茎为佳;作散剂时,应选择汉城细辛的根茎较好。在药物的炮制,当归四逆汤、厚朴麻黄汤、三痹汤、大秦芩汤四方中的细辛可选用酒制;辛夷散、清上蠲痛汤中的细辛可选用炒制;另外,可通过与白芍、甘草的配伍,以监制细辛之毒。细辛具有一定毒性,其性辛温,故须明确相关经典名方的应用指征及服药方法,老人、儿童及妊娠妇女等特殊人群的用药方式,亦要予以规范。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

[参考文献]

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典:四部[M]. 北京:中国医药科技出版社,2020:240.
- [2] 王一迪,唐尊昊,曲夷. 经方中细辛配伍应用规律研究[J]. 西部中医药,2021,34(10):94-98.
- [3] 钟欢,裴鑫,周予婧,等. 中药细辛对兔膝骨性关节炎局部不同组织炎症因子的影响[J]. 中国中西医结合杂志,2021,41(12):1496-1501.
- [4] 吴昊,温晓茵,颜鹏,等. 细辛的化学成分及药理作用研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志,2021,27(4):186-195.
- [5] 陈仁寿. 毒性本草的研究意义、思路与方法[J]. 南京

- 中医药大学学报:社会科学版,2022,23(1):1-5.
- [6] 陶弘景. 本草经集注 辑校本[M]. 尚志钧,尚元胜,辑校. 北京:人民卫生出版社,1994:220.
- [7] 唐慎微. 证类备急本草[M]. 尚志钧,等,校点. 北京:华夏出版社,1993:173.
- [8] 王好古. 汤液本草[M]. 崔扫麈,尤荣辑,点校. 北京:人民卫生出版社,1987:62.
- [9] 缪希雍. 神农本草经疏[M]. 夏魁周,赵瑗,校注. 北京:中国中医药出版社,1997:97.
- [10] 沈金鳌. 要药分剂[M]. 上海:上海卫生出版社,1958:9.
- [11] 徐彦纯. 本草发挥[M]. 宋咏梅,李军伟,校注. 北京:中国中医药出版社,2015:24.
- [12] 梅得春. 药性会元[M]. 于永铎,于永敏,尹玲慧. 沈阳:辽宁科学技术出版社,2018:5.
- [13] 张景岳. 景岳全书系列:本草正[M]. 北京:中国医药科技出版社,2017:11.
- [14] 国家中医药管理局《中华本草》编委会. 中华本草:第3册[M]. 上海:上海科学技术出版社,1999:498.
- [15] 全国《中草药汇编》编写组. 全国中草药汇编:上册[M]. 北京:人民卫生出版社,1975:563.
- [16] 邵玉清. 细辛毒性的药理和毒理作用探讨[J]. 临床医药文献电子杂志,2016,3(4):791-792.
- [17] 王冰冰,齐文,王莉莉,等. 三种细辛挥发油的化学成分、镇痛作用及急性毒性实验的比较研究[J]. 中国药理学:英文版,2014,23(7):480-489.
- [18] 张令悦,苏励. 基于“有故无殒”理论的细辛肾毒性研究[J]. 中华中医药学刊,2021,39(10):78-81,269.
- [19] 赵绍哲,王琳,赵秀娟,等. 细辛挥发油不同富集组分对小鼠急性毒性实验的比较研究[J]. 中国药物警戒,2020,17(3):137-142.
- [20] 孙思邈. 备急千金要方[M]. 北京:人民卫生出版社,1955:12.
- [21] 傅延龄,陈传蓉,倪胜楼,等. 论方寸匕、钱匕及其量值[J]. 中医杂志,2014,55(7):624-625.
- [22] 方广辑. 丹溪心法附余·本草衍义补遗[M]. 中国中医科学院图书馆馆藏明嘉靖十五年姚文清刻本.
- [23] 王纶. 古今医统大全·下册:本草集要[M]. 徐春甫,編集. 北京:人民卫生出版,1991:1162.
- [24] 陈嘉谟. 本草蒙筌[M]. 王淑民,点校. 北京:人民卫生出版社,1988:103-104.
- [25] 李梃. 医学入门[M]. 邓必龙,校注. 南昌:江西科学技术出版社,1988:276.
- [26] 冯兆张. 冯氏锦囊秘录·杂症痘疹药性主治合参[M]. 田思胜,校注. 北京:人民卫生出版社,1998:759.
- [27] 张璐. 本经逢原[M]. 黄斌校,注. 北京:华夏出版社,1998:379.

- [28] 李中梓. 医宗必读·本草征要[M]. 徐荣斋, 点校. 上海: 上海科学技术出版社, 1987: 74.
- [29] 汪昂. 本草备要[M]. 余力, 陈赞育, 校注. 北京: 中国中医药出版社, 1998: 41.
- [30] 凌奂. 本草害利[M]. 北京: 中医古籍出版社, 1982: 50.
- [31] 严西亭, 施澹宁, 洪缉庵同纂. 得配本草[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1958: 50-51.
- [32] 陈士铎. 本草新编[M]. 柳长华, 徐春波, 校注. 北京: 中国中医药出版社, 1996: 148.
- [33] 吴仪洛. 本草从新[M]. 上海: 上海卫生出版社, 1957: 20.
- [34] 张志聪. 本草崇原[M]. 刘小平, 点校. 北京: 中国中医药出版社, 1992: 23.
- [35] 李瑞林. 浅议细辛的用量问题[J]. 新疆中医药, 2021, 39(2): 62-64.
- [36] 沈志华, 左志琴, 陈炜然, 等. 解析"细辛不过钱"[J]. 江西中医药, 2020, 51(12): 13-15.
- [37] 王莹, 刘永芳, 熊志强, 等. 名老中医付义中药细辛运用经验总结[J]. 时珍国医国药, 2018, 29(10): 2507-2508.
- [38] 李明, 周强, 杨丽娜, 等. 基于历代中医文献的细辛证治规律与常用剂量探索[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(8): 23-28.
- [39] 聂安政, 赵雪睿, 朱春胜, 等. 细辛用药沿革与合理用药思考[J]. 中草药, 2018, 49(23): 5719-5723.
- [40] 常章富. 细辛的内服用量与毒性[J]. 中国中药杂志, 2008, 33(6): 721-726.
- [41] 汪琼, 周祯祥, 黄芳, 等. 基于细辛剂量研究的中医药学术传承与创新[J]. 时珍国医国药, 2016, 27(7): 1687-1688.
- [42] 赵佳琛, 王艺涵, 翁倩倩, 等. 经典名方中细辛的本草考证[J]. 中国现代中药, 2020, 22(8): 1303-1319, 1330.
- [43] 贾所学. 药品化义[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2012: 116.
- [44] 顾元交; 本草汇笺[M]. 刘更生, 等, 校注. 北京: 中国中医药出版社, 2015: 44.
- [45] 魏新智, 付勇强, 王辉, 等. 北细辛、华细辛、汉城细辛的急性毒性评价[J]. 亚太传统医药, 2010, 6(12): 23-25.
- [46] 臧埔, 武晓琳, 郜玉钢, 等. 不同产地细辛有效成分与毒性成分的比较研究[J]. 中国现代应用药学, 2014, 31(4): 416-421.
- [47] 宗时宇, 刘洋, 张红, 等. 不同基原与产地的细辛质量评价及肝毒性化学成分定量分析[J]. 时珍国医国药, 2021, 32(6): 1351-1353.
- [48] 王志清, 宋佳, 马海琴, 等. 不同产地细辛中主要有效成分含量测定与比较[J]. 中草药, 2020, 51(3): 748-756.
- [49] 陶弘景集; 名医别录[M]. 尚志钧, 辑校. 北京: 人民卫生出版社, 1986: 38.
- [50] 陶弘景. 本草经集注[M]. 尚志钧, 辑校. 芜湖: 皖南医学院科研科, 1985: 97.
- [51] 皇甫嵩, 皇甫相. 本草发明[M]. 李玉清, 向南, 校注. 北京: 中国中医药出版社, 2015: 55.
- [52] 侯帅红, 李晶晶, 韩林涛, 等. 细辛不同药用部位马兜铃酸的含量测定[J]. 湖北中医药大学学报, 2018, 20(6): 42-44.
- [53] 薛燕, 童湘晖, 王峰, 等. 细辛饮片中马兜铃酸A痕量检查方法的建立[J]. 药物分析杂志, 2010, 30(5): 842-846.
- [54] 谢昭明, 李顺祥, 刘杰. 细辛不同部位马兜铃酸A的含量测定[J]. 中成药, 2007(12): 1808-1810.
- [55] 雷敷. 雷公炮炙论[M]. 芜湖: 皖南医学院科研科, 1983: 33.
- [56] 张从正. 儒门事亲[M]. 张宝春, 点校. 沈阳: 辽宁科学技术出版社, 1997: 116.
- [57] 董宿. 奇效良方[M]. 方贤, 续补. 可嘉, 校注. 北京: 中国中医药出版社, 1995: 168.
- [58] 刘若金. 本草述[M]. 郑怀林, 等, 校注. 北京: 中医古籍出版社, 2005: 159.
- [59] 赵学敏. 本草纲目拾遗[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2007: 339.
- [60] 严建业, 王元清, 王炜, 等. 细辛中马兜铃酸A与黄樟醚的炮制减毒方法研究[J]. 中草药, 2015, 46(2): 216-220.
- [61] 黄皎, 易进海, 刘玉红, 等. 炒制对细辛中黄樟醚、甲基丁香酚和细辛脂素含量的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(19): 90-92.
- [62] 王元清, 江星明, 王智, 等. 细辛炮制品 HPLC 指纹图谱定性分析与有效成分定量分析研究[J]. 中药材, 2015, 38(7): 1388-1392.
- [63] 卢肖英. 不同炮制方法对细辛中甲基丁香酚和细辛脂素含量的影响[J]. 中国药物经济学, 2017, 12(7): 26-28.
- [64] 付勇强, 魏新智, 王英, 等. 北细辛散剂、水煎剂、挥发油的急性毒性评价[J]. 亚太传统医药, 2010, 6(12): 17-18.
- [65] 黄皎, 易进海, 刘玉红, 等. 细辛煎煮过程中甲基丁香酚、黄樟醚和细辛脂素的变化研究[J]. 中成药, 2012, 34(10): 1971-1974.
- [66] 王艳丽, 王宇光, 梁乾德, 等. 基于均匀设计的藜芦与细辛配伍毒性研究[J]. 中国中药杂志, 2012, 37(14): 2139-2142.
- [67] 曹丹, 王均宁, 张成博. 经方中细辛减毒增效配伍方

- 法初探[J]. 山东中医杂志, 2011, 30(10): 683-685.
- [68] 贾波, 曹兰秀, 邓中甲, 等. 细辛毒性及配伍解毒实验研究[J]. 江西中医学院学报, 2006(2): 50-51.
- [69] 晏和国, 杨博, 侯建婷, 等. “细辛不过钱”释疑[J]. 中医药通报, 2016, 15(6): 44-45.
- [70] 吴普. 神农本草经[M]. 陈德兴, 张玉萍, 徐丽莉, 等, 注. 福州: 福建科学技术出版社, 2012: 5.
- [71] 董小艳, 周祯祥, 游姣娥, 等. 细辛散剂长期毒性对SD大鼠肝肾功能的影响[J]. 光明中医, 2015, 30(12): 2550-2552.
- [72] 游姣娥, 周祯祥, 黄芳, 等. 细辛长期毒性对SD大鼠心电图及心肌酶谱的影响[J]. 湖北中医药大学学报, 2015, 17(4): 1-3.
- [73] 宋立群, 王丽哲, 马艳春, 等. 细辛对大鼠肾功能及组织形态学的影响[J]. 中医药学刊, 2004(11): 1979-1982.
- [74] 陈文霞. 细辛长期毒性对SD大鼠肾组织形态学和功能的影响[D]. 武汉: 湖北中医学院, 2009.
- [75] 王琦. 9种基本中医体质类型的分类及其诊断表述依据[J]. 北京中医药大学学报, 2005(4): 1-8.
- [76] 陈雪梅, 李英帅, 王济, 等. 从免疫学角度探讨中医体质学的调体用药[J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(8): 2668-2670.
- [77] 丘光明. 科学技术史: 度量衡卷[M]. 北京: 科学技术出版社, 2001: 447.
- [78] 曾妮, 吴承艳, 王进. 经典名方当归四逆汤的药物剂量考证[J]. 中草药, 2021, 52(21): 6648-6655.
- [79] 徐灵胎. 医学源流论[M]. 刘洋, 校注. 北京: 中国中医药出版社, 2008: 27.

[责任编辑 顾雪竹]