

# 民族药毒性产生原因及研究意义分析

李彦文<sup>1</sup>, 李志勇<sup>2</sup>(通讯作者)

(1.中国中医科学院中医药信息研究所, 北京 100700;

2.中央民族大学中国少数民族传统医学研究院, 北京 100081)

[摘要] 从部分民族药毒性产生的原因及研究意义两个方面, 概述了我国少数民族使用有毒药物的基本情况, 以期对少数民族有毒药物的深入研究提供参考。

[关键词] 民族药; 毒性; 研究意义

[中图分类号] R285 [文献标识码] A [文章编号] 1672-951X(2012)01-0004-02

## Analysis of causes and research significance of medicine toxicity in chinese national minorities

Li Yanwen<sup>1</sup>, Li Zhiyong<sup>2</sup>

(1. Centre for chinese medicine of china academy of chinese medical sciences, Beijing 100700;

2. China minority traditional medical center of minzu university of China, Beijing 100081)

[Abstract] It has long history for chinese national minorities to use the poisonous medicine. The overview of poisonous medicine used by chinese national minorities was introduced from the causes and research significance of medicine toxicity (or ADR). It will provide reference for further research of poisonous medicine used by national minorities.

[Key Words] National medicine; Toxicity; Research significance

在我国, 民族药是对除了汉族之外的其他55个少数民族使用药物的统称, 是一个便于应用和管理而采用的工作定义, 其定义是相对中药而存在的。我国少数民族在漫长的自觉与不自觉地认药、识药、用药过程中, 掌握了大量植物、矿物、动物的药用知识, 还认识到了它们对人体的毒害作用, 并积累了对有毒药物的使用经验。如我国藏族同胞很早就产生了“有毒就有药, 有药就有毒, 药与毒并存”朴素的毒药认识理论<sup>[1]</sup>。民族药毒性(或称为不良反应)产生的原因是多方面的, 其既和人们对少数民族传统医药的认识有关, 也与民族药本身的诸多因素如成分复杂、加工炮制或误用等有关。随着人们对药物安全性的愈加重视和民族药应用的日渐广泛, 对民族药毒性亦越显关注。因此, 探究民族药毒性产生的原因, 就显得非常必要。

### 1 民族药毒性产生原因

1.1 民族药的认识因素 民族药与中药同属我国的传统医学所使用的天然药物, 因其主要来源于植

物、动物、矿物, 加之我国传统医药理论中对药物毒性的认识局限及各少数民族人民对药物安全性的认识不足, 因此, 造成了对民族药的毒性或不良反应存在片面认识, 认为民族药来源于大自然就一定是安全的, 民族药的毒性或不良反应就常常容易被忽视。再者, 在各民族普遍存在的药食两用, 也使人们产生了错觉, 认为民族药是绝对安全的, 因而经常会发生过量服用或使用不当等情况。随着中药安全性认识的转变, 具有同源关系的民族药的安全性也同样需要重新认识。

### 1.2 民族药本身的因素

1.2.1 民族药本身含有毒性成分 源于植物、动物或矿物的民族药成分复杂, 其有可能含有毒性成分。如蒙药“草乌”与“查干泵嘎”、彝药“都拉”、藏药“铁棒槌”、纳西族药“雪上一枝蒿”等同属乌头类药物, 都含有毒性成分乌头碱或中乌头碱、次乌头碱, 上述药物使用不当, 都能引起药物中毒, 发生心血管系统、神经系统或呼吸系统的毒性反应。

1.2.2 民族药品种来源多样 由于历史的原因, 民

\* 基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金项目(81001693)

族药的品种来源存在混乱现象,一些民族药的基源有数种甚至十多种。药物的基源不同,其所含的化学成分、生物活性和毒性也会有所差异。另外,一些民族药在不同的少数民族地区使用还存在地区性的习惯用药不同,会有“同名异物”、“同物异名”等问题,也造成了一定的品种混乱。如民族药“急性子”在维吾尔药中,其来源为凤仙花科植物凤仙花的种子<sup>[2]</sup>,在苗药中其来源为大戟科植物续随子的全草<sup>[3]</sup>,两者虽同名但来源不同,其化学成分及毒性反应亦应不同,前者具有抑制排卵的副作用,而后者具有致癌作用和胃肠黏膜刺激作用,服用过量可致持续性腹痛、恶心、呕吐、精神不振、嗜睡等毒副反应。

1.2.3 炮制不当或未经炮制 少数民族医学十分重视药物的炮制,特别是对有毒的民族药,其炮制是“减毒存效”的重要手段。通过合理的炮制,一些原本有毒的民族药会减少甚至消除毒性,但如炮制不当或未经炮制,有毒的药物则易引起中毒。

1.3 未遵循传统医药理论指导 民族药的临床应用一般都以相应的民族医学理论或经验为指导,对于有毒的民族药,其使用更是如此。不遵循或脱离民族医药理论的指导,有毒药物在使用中就难免会发生毒性反应或副作用。一些非民族医药专业的医师在临床使用民族药时,很难在其理论指导下正确使用民族药,或配伍不合理,或超量使用,或疗程延长或与西药、中药不合理配伍等,都可能因使用不当而产生毒性或不良反应。

1.4 民族药的重金属问题 我国部分少数民族,如藏族、蒙古族、维吾尔族、回族等有使用含重金属的矿物药的习惯,而重金属药物的使用依据还有待研究和重新评价。此外,植物类药材在种植、加工过程中也易受到重金属的污染,如在植物药材规模化种植过程中不规范使用农药,在药材加工阶段使用的金属类加工器具等都有可能使药材的重金属含量超标。药材中含有重金属限制了民族药品种的推广与国际化。

1.5 民族药研究水平较低,药材质量评价缺乏 长期以来,我国在民族药研究方面的投入长期不足,导致民族药的研发水平较低,有关民族药的物质基础、作用靶点等尚不明确;民族药的传统加工、炮制方式落后,现代制剂工艺有待进一步提高,现有的研究技术手段有限,对于民族药,如藏药七十味珍珠丸等大复方的研究能力不足,使民族药的一些特色与优势难以显现,而对其毒性及不良反应发生方面缺乏足

够的预警。在民族药质量安全方面,因药材研究基础不足,而导致对民族药的质检水平较低,质量控制相对困难,加之种植过程中的农药不规范使用,农药残留及从业人员卫生安全意识薄弱、剂型多样化和质量控制不稳定等问题,都严重影响到民族药临床应用安全,导致民族药毒性或不良反应的发生。

1.6 体质差异 在我国,除了少数几个民族长期与汉族大杂居、小混居外,很多民族都长期生活在特定的区域,有相对独立的生活习惯,各种因素造就了少数民族独特的体质特征,在形态结构、生理机能、心理特征等方面与汉族人群客观存在着差异。再者,少数民族传统医药理论中都针对本民族的体质特点形成了各自独特的体质理论,民族药的应用同时与本民族人群的体质或其相应的体质理论相关。前期研究也发现,不同民族之间的药物代谢酶存在多态性,如德宏州盈江县健康傣族群体和云南省昆明市健康汉族群体中突变等位基因A734的发生频率存在民族差异,傣族A734的发生率高于汉族,提示德宏州盈江县傣族群体可能比昆明市汉族群体的CYP1A2诱导性更高,这两个群体对于主要经CYP1A2代谢的底物药物的药物反应可能存在差异<sup>[4]</sup>。因此,民族药在推广使用中因适用人群的变化,也可能有毒性或副作用的发生。

## 2 少数民族有毒药物研究意义

对少数民族使用的有毒药物进行深入研究和科学评价,对少数民族传统医药理论和经验之下的药物毒性进行科学阐释,对于更好的开发民族医药产品,发掘民族医药防治疾病的有效方药,做好继承与创新,推陈出新都十分必要。当前,研究少数民族有毒药物的意义主要表现在以下几个方面。

2.1 民族药自身发展与现代化的需要 上世纪80年代,我国启动了中药现代化工程,经过数十年的努力,中药现代化取得了大量的成果,也为民族药的现代化奠定了基础,并提供了宝贵的经验。在中药现代化研究过程中,对有毒中药的研究也取得了诸多突破,如附子的毒性物质基础研究,附子炮制的科学规范化研究、关木通的毒性研究、安宫牛黄丸的配伍科学性研究等,使有毒中药的应用具有了科学依据。现代化同样是民族药必然的进程,在实现民族药配伍优化、制剂优化、炮制加工科学化、质量控制标准化等一系列现代化研究进程中,对民族药中的有毒药物的现代研究同样意义非常。只有利用现代技术手段对有毒药物的科学性、有效性、安全(下转第9页)

均完整保留,类似人慢加急性肝衰竭病理表现<sup>[5]</sup>,在模型组12 h尤为明显。一般来说,部分肝细胞死亡后可以通过肝脏的再生修复功能得以补偿,一旦肝细胞损伤的程度超过了肝脏的再生能力,即会发生肝衰竭。笔者通过观察死亡大鼠HE染色片发现,肝内假小叶广泛形成,血细胞遍布满视野,肝细胞大片或亚大片坏死(见图2H),TUNEL检测基本未见细胞凋亡或凋亡小体(见图3H),进一步验证了ACLF发病的核心机制<sup>[1]</sup>。

钱英认为慢重肝病人多属毒热癥阻,弥漫三焦<sup>[6]</sup>。早期或见急黄,或与水臌并见。本应清热凉血,通利二便,使毒邪顺流而下。反而提出用益气健中,温肾扶阳,逆流而止,属仿喻嘉言“逆流挽舟”法。不仅与清利法并行不悖,反而有助早期截断病势。因慢重肝发病基础是慢性肝炎和肝硬化,久病致虚,正不抗邪,故以人为本,整体调节,延长生存时间,减轻病

情,以达到“留人治病”之目的<sup>[7]</sup>。

通过AI结果分析显示,中药组4 h、8 h、12 h与对应时间点模型组相比明显降低,差异( $P=0.000$   $P=0.011$ ,  $P=0.033$ )均有统计学意义,提示截断逆挽方抑制肝细胞凋亡的发生可能是其防治急性肝衰竭的机制之一。且HE染色结果显示,模型组12 h肝细胞大片或亚大片坏死,中药组12 h只是碎屑样坏死,结合模型组12 h和中药组12 h AI差异较小,我们推测截断逆挽方可能延缓肝细胞凋亡向死亡转化的发生。Degterev等<sup>[8]</sup>也提出坏死与凋亡是源于相同启动因素和信号转导途径的可以相互转化的两种细胞死亡方式,并命名这种新型细胞死亡模式为Necroptosis(坏死性凋亡)。

综上所述,截断逆挽方降低ACLF大鼠24 h死亡率,延长其存活时间的机制可能为:注药后4 h、8 h主要通过“截断”肝凋亡细胞过程,12 h(下转第11页)

(上接第5页)性进行重新评估,才能实现对少数民族有毒药物的合理应用。

2.2 民族药进入国际市场的需要 我国的少数民族传统医药是我国传统医药文化中的瑰宝,同中(汉)医药一样,都应该为全世界、全社会人民的健康服务。与日本、韩国等传统医药出口大国比较,我国的传统医药国际化起步较晚,基础薄弱,相对于中(汉)医药,我国的民族药进入国际市场还有更多的工作需要去做。药物的有效性和安全性是被普遍接受的药物应用前提,而我国的民族药物在有效性方面具有无可争议的特色与优势,在防治一些疑难重病和慢性病方面效果突出,但因各种因素,民族药的安全性研究基础较差,缺乏足够的实验支撑。因此,加强对我国民族药的安全性研究,开展对民族药毒性的客观化与科学化评价,针对有毒药物,对其如何合理应用进行深入研究,是我国民族药最终能步入世界医药市场,为全世界人民健康服务的必然要求。

2.3 人们自身保护意识提高的需要 随着人们生活质量的不断提高和对绿色健康的不懈追求,以及医药知识在人群中的普及,现代人类对药物安全性的要求越来越高,对自身保护的意识亦逐渐增强。我国的民族药因现代研究工作起步较晚,在药物安全性方面缺乏足够的实验证据,再有民族药在临床的不合理使用、脱离民族医药理论指导等诸多因素,使民族药的临床中毒或不良反应时有发生,严重制约

了民族医药的健康发展。因此,加强民族药的安全性研究,特别是为有毒药物的合理应用提供科学证据,满足人们对民族药有效性及安全性的需求也是开展少数民族有毒药物研究的原因之一。

2.4 民族药研发思路转变的需要 随着中药产品进入国际市场后频繁发生的毒副作用或不良反应,使我国在中药新药研发方面逐步将药物的安全性提到非常重要的位置。当前,我国的中药研发机构在重视中药新药的有效性的同时,也将中药的安全性作为研发的重点之一。民族药的研发工作尚处起步阶段,应充分借鉴我国中药新药研发方面积累的前期经验,自觉加强民族药安全性方面的研究工作,对民族药的毒性及有毒药物的药效与毒性进行深入研究,是适应当前新药研发思路转变的必然需要。

#### 参考文献

- [1] 得荣·泽仁邓珠.藏医药的起源与远古医药学[J].亚太传统医药,2005,1(4):53-54
- [2] 国家中医药管理局.中华本草·维吾尔药卷[M].上海:上海科学技术出版社,2005
- [3] 国家中医药管理局.中华本草·苗药卷[M].贵阳:贵州科技出版社,2005
- [4] 王静宇.云南省傣族与汉族CYP1A2\*1F多态性研究[D].昆明医学院,2007

(收稿日期:2011-10-31 编辑:李海洋)