

# 有毒中药在临床使用中剂量的规范化探究

金朝阳, 金杨君, 金银芝

东阳市人民医院, 浙江 东阳 322100

**[摘要]** 目的: 比较不同剂量下有毒中药的药效及毒副作用, 以探究有毒中药在临床使用中的规范剂量。方法: 将 40 只 SD 大鼠随机分为对照组、低剂量组、中剂量组及高剂量组并建立失血性低血压动物模型, 不同剂量组分别给予相应剂量的回逆汤, 对照组给予蒸馏水, 观察各组大鼠的收缩压、舒张压、心率、呼吸频率及心电图的变化。结果: 给药后, 低剂量组的收缩压、舒张压、心率、呼吸频率均较给药前升高 ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ )。中剂量组的收缩压、舒张压均较给药前升高 ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ); 低剂量组收缩压高于中剂量组 ( $P < 0.05$ )。高剂量组的舒张压均较给药前升高 ( $P < 0.01$ )。而对照组、中剂量组及高剂量组的心率、呼吸频率与给药前比较, 差异均无显著性意义 ( $P > 0.05$ )。对照组、低剂量组及中剂量组大鼠均未出现明显的毒副作用, 而高剂量组大鼠的心电监测显示出早搏、二联律、三联律等心律失常的改变。结论: 有毒中药的使用应严格控制用药剂量, 从低剂量开始用药, 既可保证疗效, 又能保证用药的安全性。

**[关键词]** 有毒中药; 临床使用; 剂量; 规范; 乌头; 干姜; 炙甘草

**[中图分类号]** R285.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2014) 12-0209-03

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2014.12.097

## Study of Dosage Standardization of Toxic Chinese Medicine During Clinical Application

JIN Chaoyang, JIN Yangjun, JIN Yinzhi

**Abstract:** Objective: To explore the standardized dosage of toxic Chinese medicine in clinical application by comparing the pharmacological action and toxic side effects of toxic Chinese medicine in various dosages. Methods: Forty SD rats were randomly divided into model control group, and low-, medium- and high-dose *Sini* Decoction groups. The model of uncontrolled hemorrhagic hypotension was established. Rats in the model group were given distilled water, and *Sini* Decoction groups were given various dosages of *Sini* Decoction. The changes of systolic blood pressure, diastolic blood pressure, heart rate, respiratory frequency, and electrocardiogram (ECG) were observed. Results: After medication, systolic blood pressure, diastolic blood pressure, heart rate and respiratory frequency in low dose group were significantly increased ( $P < 0.05$  or  $P < 0.01$  compared with those before intervention). Systolic blood pressure and diastolic blood pressure in medium dose group and diastolic blood pressure in high dose group were increased ( $P < 0.05$  compared with those before intervention). Systolic blood pressure in low dose group was higher than that in the medium dose group ( $P < 0.05$ ). Heart rate and respiratory frequency remained steady before and after treatment, and toxic side effects were absent in the model the control group, low dose group and medium dose group ( $P > 0.05$ ). Arrhythmia changes such as extrasystole, bigeminal rhythm and trigeminal rhythm were found in the high dose group. Conclusion: The application dosage of toxic Chinese medicine should be strictly controlled, and initial low dose can ensure being both effective and safe.

**Keywords:** Toxic Chinese medicines; Clinical application; Dosage; Standardization; Radix Aconiti; Prepared Radix Glycyrrhizae; Rhizoma Zingiberis

有毒中药在中医临床中的应用具有极其重要的地位<sup>[1]</sup>。众所周知, 中药的成分非常复杂, 对于有毒中药来说, 可能某种成分具有独特的药效, 而其他成分则具有毒副作用, 这就给临

床用药带来了困难<sup>[2]</sup>。研究表明, 有毒中药在临床应用中造成的毒副作用常与用药剂量过大有关<sup>[3]</sup>。而中医学是一门古老传承的医学, 由于古今度量衡的变化以及药材本身的变化等导致

**[收稿日期]** 2014-06-20

**[作者简介]** 金朝阳 (1970-), 男, 主管中药师, 研究方向: 中药制剂。

临床上较难准确把握中医处方中药物的使用剂量,限制了有毒中药在临床使用过程中的安全性及有效性<sup>[4]</sup>。本研究拟通过动物实验,比较不同剂量下有毒中药的药效及毒副反应,以探究有毒中药在临床使用中的规范剂量,现将结果报道如下。

## 1 材料与方

1.1 材料 实验动物选择成年健康的 SD 大鼠,体重 196~279 g,由广州中医药大学实验动物中心提供,实验动物许可证号 SCXK(粤)2008-0020。选择回逆汤,由乌头、炙甘草、干姜组成,购自广州中医药大学。实验仪器采用 RM6280C 多道生理信号采集处理系统[注册号:川食药监械(准)字 2007 第 2210028 号;生产单位:成都仪器厂]。

1.2 实验方法 回逆汤按《伤寒论》中乌头一枚,干姜一两半,炙甘草二两进行制备<sup>[5]</sup>。具体剂量为:低剂量:一两=3 g,乌头取 15 g;中剂量:一两=6.69 g,乌头取 30 g;高剂量:一两=13.92 g,乌头取 60 g。将以上药物煎煮取汤剂。选择成年健康 SD 大鼠 40 只供试,随机分为 4 组,即低剂量组、中剂量组、高剂量组及对照组,每组 10 只,雌雄各半,雌性大鼠体重范围 196~228 g,雄性大鼠体重范围 228~279 g。所有大鼠实验前禁食不禁水 24 h,麻醉并固定于操作台上,于大鼠腹部被毛、消毒、开腹,暴露十二指肠,将聚乙烯管插入肠管中并固定,留置供给药用。分别对大鼠行气管插管术、颈总动脉插管术,并连接多道生理信号采集处理系统,以测量大鼠呼吸频率(RF)、收缩压(SBP)、舒张压(DBP)以及心率(HR),同时于大鼠肢体处刺入针电极以监测心电图变化。最后对各剂量组及对照组大鼠行股动脉插管术,以每秒钟 2~4 mL/kg 速度放血致平均动脉压下降至 50 mmHg,建立失血性低血压动物模型。分别将制备好的低剂量、中剂量、高剂量中药通过大鼠的十二指肠给药,给药剂量为 5 mL/kg 体重。对照组给予蒸馏水。

## 2 观察指标与统计学方法

2.1 观察指标 观察大鼠的呼吸、血压、心率及心电图的变化情况<sup>[6]</sup>。

2.2 统计学方法 应用 SPSS15.0 软件分析数据。计量数据以( $\bar{x} \pm s$ )表示,采用单因素方差分析。均数间两两比较采用 LSD-*t* 检验进行分析。

## 3 研究结果

3.1 各组大鼠收缩压的变化比较 见表 1。给药后,低剂量组和中剂量组的收缩压均较给药前升高( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ),低剂量组收缩压高于中剂量组( $P < 0.05$ ),而对照组和高剂量组分别与给药前比较,差异均无显著性意义( $P > 0.05$ )。

3.2 各组大鼠舒张压的变化比较 见表 2。给药后,低剂量组、中剂量组、高剂量组的舒张压均较给药前升高( $P < 0.01$ ),但疗效却没有随着剂量的增加而提高。

3.3 各组大鼠心率的变化比较 见表 3。给药后,低剂量组的心率较给药前增加( $P < 0.05$ ),而对照组、中剂量组及高剂

组与给药前比较,差异均无显著性意义( $P > 0.05$ )。

表 1 各组大鼠收缩压的变化比较( $\bar{x} \pm s$ ) mmHg

组别	给药前	给药后	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
对照组	84.25 ± 11.64	87.35 ± 12.43	0.575 7	0.564 8
低剂量组	84.23 ± 11.97	105.64 ± 14.45	3.608 2	0.000 3
中剂量组	85.53 ± 12.63	98.53 ± 13.64	2.211 5	0.027 0
高剂量组	85.80 ± 12.43	89.34 ± 11.65	0.657 1	0.511 1
<i>F</i> 值	0.356 3	4.346 5		
<i>P</i> 值	0.536 7	0.000 1		

表 2 各组大鼠舒张压的变化比较( $\bar{x} \pm s$ ) mmHg

组别	给药前	给药后	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
对照组	44.45 ± 7.64	43.63 ± 5.97	0.267 4	0.789 1
低剂量组	45.25 ± 7.84	69.23 ± 8.76	6.450 5	0.000 0
中剂量组	43.37 ± 6.23	58.53 ± 7.86	4.779 9	0.000 0
高剂量组	44.64 ± 6.45	54.36 ± 6.54	3.346 3	0.000 8
<i>F</i> 值	0.643 3	4.754 3		
<i>P</i> 值	0.365 4	0.000 0		

表 3 各组大鼠心率的变化比较( $\bar{x} \pm s$ ) 次/min

组别	给药前	给药后	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
对照组	365.12 ± 39.35	368.35 ± 54.63	0.151 7	0.879 4
低剂量组	367.23 ± 40.53	421.64 ± 67.34	2.189 2	0.028 6
中剂量组	364.64 ± 38.09	398.45 ± 56.73	1.564 7	0.117 7
高剂量组	367.85 ± 39.46	374.64 ± 56.34	0.312 2	0.754 9
<i>F</i> 值	0.234 5	3.346 4		
<i>P</i> 值	0.845 2	0.000 3		

3.4 各组大鼠呼吸频率的变化比较 见表 4。给药后,低剂量组的呼吸频率较给药前增加( $P < 0.05$ ),而对照组、中剂量组及高剂量组与给药前比较,差异均无显著性意义( $P > 0.05$ )。

表 4 各组大鼠呼吸频率的变化比较( $\bar{x} \pm s$ ) 次/min

组别	给药前	给药后	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
对照组	84.35 ± 16.44	84.86 ± 15.85	0.070 6	0.943 7
低剂量组	85.34 ± 13.54	99.34 ± 16.76	2.054 8	0.039 9
中剂量组	86.64 ± 14.36	93.23 ± 13.63	1.052 6	0.292 5
高剂量组	83.64 ± 15.53	87.75 ± 12.55	0.650 9	0.515 1
<i>F</i> 值	0.642 2	3.643 3		
<i>P</i> 值	0.534 6	0.000 3		

3.5 安全性比较 对照组、低剂量组及中剂量组大鼠均未出现明显的毒副作用,而高剂量组大鼠的心电监测显示出早搏、二联律、三联律等心律失常的改变。

## 4 讨论

回逆汤是中医的经典名方,药方由乌头(君,一枚)、干姜(臣,一两半)、炙甘草(佐使,二两)组成,主要功效为温中祛

寒,回阳救逆<sup>[7]</sup>。其主要药理作用为升血压、强心以及抗休克。动物模型研究显示,回逆汤能有效改善微循环,预防休克发生<sup>[8]</sup>。但是回逆汤中使用的乌头属有毒中药,其含有的乌头碱毒性极强,其中毒症状主要表现为心率变慢、传导阻滞、室性心动过速、心房颤动、心室颤动等心律失常表现。所以临床中常与炙甘草和干姜同时煎煮,可有效降低乌头的毒性<sup>[9]</sup>。

研究显示,多数有毒中药中毒原因与用药剂量过大有关<sup>[10]</sup>。而对于像乌头这样的有毒中药,其临床使用剂量的规定仍存在一定争议,这主要是由于度量单位间的换算存在多种标准,如关于“两”的折算,在《中华人民共和国药典》及教科书中一般 1 两 = 3 g,但也有研究考证得到 1 两 = 15.6 g,标准相差悬殊,给临床用药剂量标准规范带来一定困难<sup>[11]</sup>。另外,《中华人民共和国药典》中有关药方的记载,多采用的是野生中药材,其有效成分含量要高于如今使用的人工种植的中药材,这使得临床使用时为保证药效,不得不加大用药剂量,从而也易引起中毒反应的发生。

本研究通过动物实验分析不同剂量回逆汤的药效及毒性,得出药物在低剂量时已能取得较好的疗效,且无明显毒副作用,而且药效并没有随着用药剂量的增加而有所增加,但是药物的毒性却是增加的,说明临床使用有毒中药时应尽量控制用药剂量,则能在保证药效的同时避免毒副作用。临床使用应注意循序渐进地用药,采用剂量递增原则,避免首次过度用药。另外,中药在体内代谢相对较慢,容易在体内蓄积而引起中毒,所以治疗时应做到中病即止,不可过度治疗。同时患者的体质不同,对药物的反应也会有所不同,所以临床中应根据每位患者的体质配制药方,对于儿童、老年人等应适当减少用量,通过合理使用有毒中药,保证药物的疗效及安全性。

综上所述,有毒中药的使用应严格控制用药剂量,从低剂量开始用药,既可保证疗效,又能保证用药的安全性。

## [参考文献]

- [1] 韦凤,胡稀.中药处方中有毒中药剂量应用分析[J].临床合理用药,2013,6(3):84-85.
- [2] 万娇如,周晓玲.临床常用有毒中药的用药剂量调查[J].当代医学,2011,17(4):132.
- [3] 张碧华,傅得兴.我院常用的毒性中药及其临床合理应用[J].中国新药杂志,2012,21(13):1562-1564.
- [4] 赵小祺,王晓玲,焦宏,等.四逆汤与福辛普利预处理对急性心肌梗死大鼠氧化应激的影响[J].中国老年学杂志,2014,34(3):1324-1325.
- [5] 缪萍,裘福荣,蒋健.四逆汤化学物质基础及配伍机制的研究进展[J].中国实验方剂学杂志,2014,20(5):234-235.
- [6] 徐叔云,卞如濂,陈修.药理实验方法学[M].3版.北京:人民卫生出版社,2005:1170.
- [7] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:一部[M].2010年版.北京:中国医药科技出版社,2010:3-361.
- [8] 杨海润,孙建宁,张广平,等.四逆汤组方不同配伍毒效关系研究[J].中国实验方剂学杂志,2013,19(23):266-269.
- [9] 杨世雷.附子的毒性及应用[J].中国现代药物应用,2009,3(3):76.
- [10] 王律韵,杨洁红,张宇燕,等.附子与甘草配伍减毒增效的物质基础初探[J].中国中医急症,2011,20(2):248-250.
- [11] 刘玲,秦宸.中药处方中有毒中药剂量的应用探究[J].中国医药指南,2014,1(12):266-268.

(责任编辑:刘淑婷,吴凌)

· 书讯 · 1. 《中医临床常见症状术语规范》由广州中医药大学黎敬波教授主编,中国医药科技出版社出版。临床中要提高临床诊断效率,保障治疗水平的发挥,就必须从全面收集和准确分析症状入手。该书系统整理了临床常见症状 2000 余条,对常见症状术语进行了解释和规范,本书能对临床医师合理、准确使用症状术语提供帮助,也可以供中医科学研究和学生学习参考。每本 15 元(含包装邮寄费),欲购者请汇款至广州市机场路 12 号大院广州中医药大学《新中医》编辑部发行科,邮政编码:510405,并在汇款单附言栏注明书名、数量。

2. 《〈内经〉临证温课与辅导》由广州中医药大学黎敬波教授编著,人民卫生出版社出版。本书针对目前中医经典教学与临床实践相脱节的问题,力图贴近临床,深度挖掘《内经》临证思想,以指导解决临床实际问题。本书的特点是精简、实用和归真,书中引用原文较广泛,是对本科学习经文的扩展,书中对原文的解释尽量精简,点到即止。全书与疾病及诊治的相关内容较多,分析解释也尽量做到联系实际,实用与归真并重是本书的特点。每本 35 元(含包装邮寄费),欲购者请汇款至广州市机场路 12 号大院广州中医药大学《新中医》编辑部发行科,邮政编码:510405。