

生半夏毒性评估及其在风湿病中的应用

杨仓良¹, 郑鹤阳², 杨涛硕³, 蔡晶晶¹, 杨佳睿¹

1. 宁夏秦杨中医医院, 宁夏 银川 750001

2. 南京中医药大学, 江苏 南京 210023

3. 北京中医药大学, 北京 100029

[摘要] 因对生半夏毒性古今认识不统一, 会影响其在临床中的使用。作者使用有毒中药分级衡量标准对其进行毒性分级评估, 证实其含有毒性成分, 通过炮制、配伍、用法等方法可对其进行减毒, 并提出限制使用情况, 提倡传统煎服以减少不良反应的发生。生半夏在治疗类风湿性关节炎 (Rheumatoid arthritis, RA)、痛风 (Gout)、反应性关节炎 (Reactive arthritis, ReA)、结节性红斑 (Erythema nodosum, EN)、膝骨性关节炎 (Osteoarthritis, OA) 等疑难病时, 只要符合痰证的病因病机, 往往疗效显著。

[关键词] 生半夏; 毒性评估; 风湿病

[中图分类号] R282.71 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2019) 04-0056-03

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2019.04.017

Toxicity Assessment of Rhizoma Pinelliae and its Application in Rheumatism

YANG Cangliang, ZHENG Heyang, YANG Taoshuo, CAI Jingjing, YANG Jiarui

Abstract: The different understanding of the toxicity of rhizoma pinelliae from ancient to modern affects its clinical use. In this paper, the toxic grade of rhizoma pinelliae was evaluated by the standard for grading and measuring toxic Chinese medicine, and the toxic ingredients were proved to be contained, which can be reduced by medicinal processing, medicine compatibility, usage and so on. And it proposed restrictions on usage and advocated the traditional water decoction to reduce the occurrence of adverse reactions. Consistent with the etiology and pathogenesis of phlegm syndrome, the application of rhizoma pinelliae has a significant curative effect in treating difficult diseases such as rheumatoid arthritis (RA), gout, reactive arthritis (ReA), erythema nodosum (EN), knee osteoarthritis (OA) and so on.

Keywords: Rhizoma pinelliae; Toxicity assessment; Rheumatism

半夏为天南星科植物半夏 *Pinellia ternata* (Thunb) Breit. 的块茎。辛温有毒, 归脾胃肺经。有显著的燥湿化痰、降逆止呕、消痞散结之效, 被称为治疗湿痰的要药。笔者根据有关研究资料, 结合自身多年临床使用体会, 就半夏的毒性分级评估及其在风湿病中的临床应用, 浅谈如下体会。

1 生半夏毒性评估

1.1 历代本草对生半夏毒性的认识 半夏始载于《神农本草经》列下品, 谓: “味辛、平”, 属“多毒, 不可久服”之品。《名医别录》则明确指出: “生微寒, 熟温, 有毒”; 此后《本草经集注》首次提出了生半夏引起中毒的症状, 并指出了解毒的方法: “生, 令人吐, 熟, 令人下, 用之汤洗, 令滑尽, 不尔戟人咽喉”; 《药性论》则认为“半夏, 有大毒”。《日华子本草》《医学启源》等著作均未注明其有毒。《本草汇言》则

认为: “半夏, 有小毒”, 可见古代医家对生半夏毒性的认识是不一致的。

1.2 现代药理学对生半夏毒性的评估 现代以来, 我国出版的权威中药著作和毒药专著, 如《中药大辞典》《全国中草药汇编》《毒药本草》《中华本草》《中药学》教材等皆将生半夏归为有毒中药的范畴。1988年国务院令第23号发布《医疗用毒性药品管理办法》将生半夏列为28种毒性中药之一, 明确要求要依法加以限制使用, 这无疑束缚了中医药工作者的手脚, 限制了这一良药的临床应用。对中药的毒性衡量标准有《神农本草经》中有毒和无毒的两级分法, 又有《本草纲目》中剧毒、大毒、有毒、小毒、微毒、无毒的六级分法。笔者在《毒剧中药古今用》^[1]和《毒药本草》^[2]专著中首次提出了大毒、有毒和小毒的毒性分级标准, 得到许多学者的赞同。

[收稿日期] 2018-08-14

[作者简介] 杨仓良 (1954-), 男, 主任中医师, 主要从事风湿病、难治病及毒性中药临床研究。

2 生半夏的毒性分级标准

药物或其他物质引起生物体器官损害的能力称为毒性。在动物实验或其它检验中可明显发现毒性作用高低对机体产生损害的性质和程度。据此,我们设计了5条标准对中药的毒性进行分级评估,凡符合3条或3条以上者即可定性。

2.1 根据药物中毒后临床表现程度 笔者统计了1949年以来所有生半夏中毒的报道,15篇文章计61例患者^[8-15],多数患者中毒后出现口腔、咽喉黏膜及消化道刺激症状,部分患者还可出现心、肺、脑、肝、肾等重要脏器的损害,并有2例死亡报告^[8,10]。说明生半夏中毒症状较重,属有毒之品。此外,动物实验亦证明生半夏有一定毒性,如杨守业等^[16]进行动物实验证实生半夏较长时间给药会引起肾脏代偿性增大,但未见明显的病理形态学改变。严晓莺等^[17]亦证实,正常剂量(5 g/kg以内)和疗程内(10天)生半夏对小鼠骨髓细胞没有遗传毒性,而大剂量(成人剂量的20倍)可能对骨髓细胞有潜在损伤。

2.2 根据定量毒理学研究数据进行分级 现代医药学对毒性大小的评估以半数致死量(LD₅₀)或半数致死浓度(LC₅₀)进行分级。杨守业等^[16]研究证实小鼠灌胃生半夏混悬液的半数致死量(LD₅₀)为42.7 g/kg,符合口服生药半数致死量(LD₅₀)介于16~50 g/kg之间的“小毒”标准。

2.3 根据药物中毒剂量 据61例半夏中毒病例统计,生半夏生药及丸散剂的中毒最小剂量为8 g,最大剂量为10 g,符合成人口服每次生药3~12 g可引起中毒的“有毒”标准。

2.4 根据生半夏中毒潜伏期 一般将口服中药后10~30 min出现中毒症状者属“有毒”范畴,30 min以上属“小毒”范畴,据61例半夏中毒病例统计,生半夏的中毒时间为10 min~3 h属“有毒”或有“小毒”之品。

2.5 根据生半夏的有效量与中毒量 某些大毒药如马钱子,有效量与中毒量十分接近,临床出现中毒症状时,才能显效。而生半夏此现象并不显著,故应归于“有毒”或“小毒”范畴。

以上5条标准,生半夏有3条以上符合“有毒”标准,2条以上符合有“小毒”标准,故生半夏应属“有毒中药”范畴,而绝非“大毒中药”范畴。

3 炮制、配伍及用法对生半夏毒性的影响

虽然生半夏属“有毒中药”范畴,但临床可因炮制、配伍、用法的不同而产生不同的结果。

3.1 炮制可使生半夏成为“无毒”之品 由于生半夏有毒,古今医家探索出不少炮制方法,以减少其毒性,如法半夏、清半夏和制半夏。杨守业等^[16]研究表明制半夏不表现出任何毒性,白矾炮制半夏可降低或消除生半夏的毒性;吴皓等^[18]证实姜汁冷浸可减少生半夏的刺激性,经对61例半夏中毒的统计,仅有3例炮制半夏中毒的报道^[6,14],且中毒症状较轻。

3.2 配伍可影响生半夏的毒性 半夏与生姜、干姜、甘草、麦冬、人参、蜂蜜等中药配伍可使毒性减低。吴皓等^[18]研究证实,生姜在体内有拮抗生半夏毒性的作用;与干姜合用后对胃

神经无抑制性影响;与麦冬配伍可清虚火,降逆气,能下气而化痰;与人参配伍可治妊娠呕吐,不堕胎反而固胎。此外,甘草、蜂蜜可解百药之毒,笔者临床多用2者以解半夏之毒。相反,半夏配伍附子、乌头可增加其毒性,临床曾有9例配伍引起中毒的报道^[19-20]。

3.3 用法对生半夏毒性的影响 生半夏明确的毒性成分是草酸钙针晶、凝集素、类蛋白,可能的毒性成分为生物碱、有机酸和儿茶酚胺^[21-24]。由于生物碱入汤剂,通过高温煎煮,可使刺激性作用消失,儿茶酚胺通过高温后可分解,故水煎煮亦可使之毒性消失。严晓莺等^[17]对生半夏进行水煎液的毒性研究证实,煎煮30 min以上可使半夏无毒。生半夏低剂量组(1 g/kg是成人剂量的4倍)对小鼠的肝脏和肾脏没有明显的影响、中剂量组(5 g/kg是成人剂量的20倍)对小鼠的肝脏和肾脏的影响较小,故学者主张传统煎剂要用生半夏^[25-26]。

4 生半夏在治疗风湿病中的应用

许多风湿病属于中医“毒邪致病”范畴,尤其风湿病中晚期,痰毒将成为主要病理病机,故恰当地选用有一定毒性的祛痰药是关键。半夏是“祛湿痰要药”,笔者临证治疗风湿病多喜用生半夏。

4.1 类风湿关节炎(Rheumatoid arthritis, RA) 本病皆由湿毒邪所致,而湿聚易成痰,所以无论是RA早期、中期还是晚期都会有顽固性的肿胀、类风湿结节、风湿结节、风湿肉芽肿等痰证的存在,所以宜首选祛湿痰要药生半夏。风湿病痰结有寒痰、湿痰、热痰、痰瘀互结之别,临床当辨证使用。寒痰证常配辛温之白芥子、天南星等;热痰证常配僵蚕、地龙等;湿痰证常配商陆、薏苡仁等;风痰证常配白附子、蜈蚣等;痰瘀互结证常配桃仁、水蛭、土鳖虫等活血化痰之品。

4.2 痛风(Gout) 该病是1种嘌呤代谢异常的慢性疾病,其病理改变以痛风石沉积组织引起痛风结节为特征,符合中医痰证范畴。临证Gout,尤其是中晚期患者,常首选生半夏、威灵仙为君,臣以甘寒微辛有小毒之山慈菇、光慈姑,佐以土茯苓、萆薢等利湿消肿药,使以生甘草、通草等,收效显著。

4.3 反应性关节炎(Reactive arthritis, ReA) 本病是继发于身体其他部位感染后出现的无菌性关节病,尤以外周关节红、肿、热、痛或肿胀疼痛为主,符合痰证的范畴,常选生半夏配以燥湿化痰、活络消肿的僵蚕、桑枝、牛膝等;清热解毒的蒲公英、蚤休、败酱草、板蓝根、黄柏等,往往能收到标本兼治的功效。

4.4 结节性红斑(Erythema nodosum, EN) 本病是多种原因的非特异性、炎症性疾病,临床以散在的皮下结节为特征。多以外感湿热、湿毒、瘀块、痰结、血热内蕴、痰湿凝聚、痰瘀互结为基本病机,故有痰毒作祟之踪迹。常选生半夏为君,风湿加苦参、汉防己、牛膝等;风寒加细辛、附子、川乌等;痰瘀互结加桃仁、红花、鬼箭羽等;血热加白花蛇舌草、玄

参、赤芍等，收效显著。

4.5 膝骨性关节炎 (Osteoarthritis, OA) 膝 OA, 中医称之为“鹤膝风”, 其病理改变为“骨赘”形成, 可出现滑囊积液、关节僵硬等症状, 属中医痰邪、痰毒证的范畴。本病的病机以“肾虚”为本, “骨赘”形成为标, 临证常选生半夏为主, 肾虚寒盛者加白芥子、白附子、威灵仙等; 肾虚湿盛者加熟地黄、苍术、木瓜等; 肾虚瘀盛者加熟地黄、乳香、威灵仙等; 此外, 生半夏常配生川乌、生草乌、生南星等混合研末外敷患处, 收效显著。

4.6 其他疑难杂症 癫痫、脑梗塞、乳腺结节、甲状腺结节、淋巴结核、胃病、冠心病、肥胖症、慢性咽炎、鼻炎甚至肿瘤等多种疑难杂症皆属怪病多痰、久病多痰之证, 辨证使用生半夏为主的中药配方, 收效显著。

5 结论

生半夏是一味“治湿痰要药”, 历代医家皆喜善用, 尤以医圣张仲景为最。然而古代医家因对其毒性的认识不一, 又因我国权威部门早年即依法将本品列为 28 种有毒中药之一, 极大地限制了半夏的临床使用, 使之成为谈“毒”色变之品。众所周知, 有些中药正是因其有毒才有效, 故医家常利用其偏性和毒性来治疗疾病, 但毒性又是必须顾虑其是否安全的重要因素之一。故恰如其分的对药物做出毒性级别评估并利用其毒性来治疗疾病, 是提高临床疗效的关键。

笔者根据对有毒药物的衡量标准将生半夏毒性进行分析评估, 认为生半夏应属有毒之品, 经炮制可为无毒之品。经传统煎煮 30 min 以上可使生半夏的毒性消失。故提出生半夏若使用方法得当, 其用量不必加以限制, 并提倡用传统汤剂服用。另生半夏入丸散以单次量不超过 1 g 为宜, 同时应配伍生姜、干姜、甘草或蜂蜜, 以便在解毒的同时增加疗效。

实践证明生半夏治疗 RA、Gout、ReA、EN、膝 OA 等疑难性疾病, 若符合中医痰证的病因病机, 皆能收到显著的疗效且并无中毒之虑, 临床用治近万例患者, 均未发现明显毒副反应, 值得进一步探讨和推广。

[参考文献]

[1] 杨仓良, 程方, 高禄纹, 等. 毒剧中药古今用[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 1991: 2-3.

[2] 杨仓良. 毒药本草[M]. 北京: 中国中医药出版社, 1993: 13-15.

[3] 高亮. 生半夏中毒致死 1 例报告[J]. 山西中医, 1994, 10(4): 45.

[4] 程春菊, 赵忠华, 段森林. 半夏中毒抢救成功 1 例[J]. 实用医技杂志, 1996, 3(6): 424-425.

[5] 翟福生, 段森林. 大剂量阿托品抢救急性生半夏中毒 1 例[J]. 中国中西医结合杂志, 1997, 17(11): 697.

[6] 李毅. 制半夏中毒 1 例的原因分析[J]. 川北医学院学报,

1999, 14(2): 76.

[7] 贾俊斌, 田海生. 误食生半夏中毒 11 例报道[J]. 中国社区医师, 1999, 15(3): 41.

[8] 何天谷. 法半夏中毒 1 例[J]. 中国乡村医药杂志, 2008(S1): 111.

[9] 于志达, 张清海, 袁希平. 误食半夏中药 1 例[J]. 临床军医杂志, 2003, 31(4): 91.

[10] 顾世平. 生半夏中药 6 例抢救体会[J]. 河北中医, 2006, 28(4): 271.

[11] 赵亚良, 李永胜. 中药生半夏中毒 2 例救治体会[J]. 西北国防医学杂志, 2009, 30(6): 447.

[12] 张在其. 急性生半夏中毒 14 例临床分析[J]. 中国乡村医生, 2000, 30(6): 38.

[13] 雷立锋. 生半夏中毒 1 例[J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2010, 28(7): 487.

[14] 王献龙, 陈霞, 冉凤, 等. 清半夏中毒抢救成功 1 例[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2014, 21(6): 472.

[15] 刘桂华. 急性生半夏中毒 1 例急救与护理体会[C]// 首都医科大学. 第 4 届首都急诊医学高峰论坛论文集, 北京: [出版者不详], 2011: 325-326.

[16] 杨守业, 叶之华, 易雪梅, 等. 半夏炮制前后对小鼠急性、亚急性和蓄积性毒性的研究[J]. 中成药, 1988, 11(7): 18-19.

[17] 严晓莺, 陈巨鹏, 董菊, 等. 中药生半夏水煎液的毒性研究[J]. 中医药信息, 2012, 29(1): 102.

[18] 吴皓, 舒武琴, 邱童女, 等. 生姜解半夏毒的实验研究[J]. 中药材, 1998, 21(3): 137-140.

[19] 杨言军. 乌头与半夏中毒 1 例分析[J]. 甘肃中医, 1999, 12(4): 12.

[20] 郭华林. 附子与半夏中药急性中毒的救治体会[J]. 中国急救医学, 2011, 31(3): 272.

[21] 严新. 颜德馨教授用毒性药物的经验[J]. 辽宁中医杂志, 1998, 25(2): 53-54.

[22] 潘会朝, 郭富礼. 中药汤剂当用生半夏[J]. 时珍国医国药, 2003, 14(9): 539-540.

[23] 刘云. 学习仲景重用生半夏的体会[J]. 江苏中医药, 1998, 16(3): 29-30.

[24] 丁学成. 临床用生半夏初探[J]. 中医药研究, 1987, 3(3): 41-42.

[25] 郁红礼, 朱法根, 吴皓. 半夏及掌叶半夏毒针晶中共性毒蛋白[J]. 中华中医药杂志, 2011, 26(5): 1037-1039.

[26] 王丽, 孙蓉. 与功效毒性相关的半夏化学成分研究进展[J]. 中药药理与临床, 2008, 25(5): 16-17.

(责任编辑: 冯天保, 钟志敏)