

附子的临床安全用药

范冰冰 赵保胜 翟华强 魏茜 李春娜 徐瞰海 吴嘉瑞

北京中医药大学 (北京 100029)

【摘要】 中药附子临床应用广泛且疗效显著,但又因毒性较大给患者用药带来一定的安全隐患,被称“最有用亦最难用之药”。本文通过文献研究,对附子科学炮制煎煮、准确辨证施量、合理配伍等减毒方法和规律进行总结,旨在指导附子临床安全用药。

【关键词】 附子; 乌头碱; 减毒; 安全用药

【中图分类号】 R931.71; R969.3

【文献标志码】 A

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2013.05.0013

Safe use of *Radix Aconiti Lateralis* Fan Bing-duo, Zhao Bao-sheng, Zhai Hua-qiang, Wei Qian, Li Chun-na, Xu Tun-hai, Wu Jia-rui. Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China

【Abstract】 *Radix Aconiti Lateralis*, also called “Fu-zi”, has been widely used in China and is effective in clinical practice, but sometimes this drug can result in risks because of its toxicity. So it is taken as “panacea with poison”. This paper summarized several measures and rules, including scientific processing and decocting, dosage adjustment from an accurate diagnosis, reasonable combination, etc. The aim is to guide safe medication of *Radix Aconiti Lateralis*.

【Key words】 *Radix Aconiti Lateralis*; Aconitines; Attenuation; Safe medication

附子始载于《本经》,是中医临床一味要药、猛药,具有回阳救逆、补火助阳、散寒除湿等功效。其中因对亡阳脉微,寒痹剧痛等危急症候的独特功效,受到古今众多名医的推崇。但附子性烈有毒,用之不当容易出现毒副反应,又被称“最有用亦最难用之药”,致使不少医家用之忌之。目前,附子中毒机制和毒性物成分研究比较成熟,主要为双酯型乌头碱作用于心脏引起的一系列中毒反应。临床常见的附子中毒症状有唇歪、流涎、恶心、呕吐、腹痛、腹泻、胸闷、心悸、头晕眼花、口舌四肢及全身发麻、胃寒、脉缓慢等;严重者出现瞳孔散大、视觉模糊、呼吸困难、体温及血压下降、言语障碍,进而出现昏迷、抽搐,呼吸暂停,更甚者可因循环、呼吸衰竭而死亡。如何在保证疗效的基础上科学合理地降低和消除附子毒性成分是附子临床安全用药的关键。

1 科学炮制煎煮

附子规范炮制以及附片科学煎煮是安全合

理用药,防止附子中毒的一个重要前提。中医认为附子大热,生用毒性较大,故内服一般需经炮制,入药需先煎、久煎。现代研究表明附子中含大量生物碱类成分,其中双酯型乌头碱(乌头碱、中乌头碱、次乌头碱)具有较强的生理活性,也是附子的主要毒性成分。乌头碱的致死量为 3~4mg,人口服 0.2mg 即中毒^[1]。药理研究表明,双酯型乌头碱类成分性质不稳定,经水解可转变为单酯型乌头碱类成分,毒性为双酯型乌头碱的 1/200~1/500,再水解为胺醇类碱,毒性为双酯型乌头碱的 1/2000~1/4000^[2]。不同炮制加工、增加煎煮时间处理后的附子乌头碱类成分被有效水解,毒性可下降 70%~80%。目前,根据双酯型生物碱含量和组成来测定药效毒性已成为现代附子研究的热点。

1.1 炮制和煎煮可减毒同时改变药性

由于存在乌头碱类毒性成分,强心作用不易出现,生附子无强心作用,剂量稍大即出现心律失常,传导阻滞;但乌头碱不耐热,在炮

制过程中大部分被破坏,而其强心成分耐高温,不宜水解,故炮制后的附子及盐附子均表现显著强心作用,而剂量过大亦可出现心律失常,可见附子炮制后具有减毒增效作用^[3]。邵峰等^[4]研究表明,黑顺片具有良好的镇痛抗炎作用;盐附子仅镇痛作用效果明显;白附子片镇痛抗炎作用效果均不明显。另有报道不同炮制方法附子作用各有侧重,如淡附片以回阳救逆散寒止痛为主;炮附片以温肾暖脾为主,可用于虚寒泄泻^[5]。

1.2 煎煮毒效与成分组成

毒效关系除了与双酯型生物碱含量相关,还与其成分组成密切相关。李志勇等^[6]研究发现,随着附子煎煮时间的延长双酯型乌头碱类成分下降,心脏毒性和改善心功能作用都会下降,但当乌头碱消失时毒性作用明显下降,而少量的中乌头碱和次乌头碱仍具有一定的改善心功能作用,由此可见,“高效低毒”特点的附子饮片保存了适量的中乌头碱和次乌头碱,乌头碱干扰了附子“回阳救逆”功效。

1.3 炮制与成分

不同炮制工艺,生物碱类含量、成分不同。目前常用的附子炮制品主要包括盐附子、黑顺片、白附片等。白附子、黑顺片等因加工方法类似,生物碱含量十分相似,炮制品的生物碱含量下降为原生药的 1/6~1/9,双酯型乌头碱类生物碱的含量只相当于原药的 1/100。盐附片因加工条件比较温和,总生物碱与上述附片类似,双酯型生物碱比上者高得多^[3]。

2 准确辨证施量

炮制后的附子由于毒性成分双酯型乌头碱大部分被破坏,安全剂量大有增加。但剂量过大亦可出现心律失常等中毒现象,因此大剂量用药也是导致附子中毒的原因之一。目前 2010 版《中华人民共和国药典》规定附子用量为 3~15g。然而由于对附子的认识和临床经验的不同,各医家对其用量范围特别是对规定安全

用量上限尚存争议。如《伤寒论》中炮附子最大用量为 3 枚,约 120g;《千金要方》中炮附子最大用量 4 两,约 130g;近代医家祝味菊善用附子,他用附子一般患者 12~15g,重症患者 30g,超出 45g 者则少有^[7];现代火神派代表李可在救助危症患者时必用大剂量附子,且屡见成效,每用破格救心汤治疗心力衰竭垂危病人,其中制附子用量 30~200g^[8]。由此不难看出,用量须辨证,一味限定用量确保绝无毒患并非科学用药。药典规范用量虽不致病人引起附子毒副反应,但完全依从药典规定用量又很难有确切疗效。大剂量用药时应注意 3 点。

2.1 附子“亦药亦毒”

有毒成分乌头碱类既是有效成分又是有毒成分,而且有效剂量与中毒剂量相近,在复杂中药方剂更难确定用量,需慎重选用大剂量附子入药,且中病即止。如 CNKI 数据库检索在 1979~2009 年附子中毒案例中过量使用附子而中毒者占 36.9%^[9]。

2.2 辨证需准确无误

明辨病势的轻重急缓才能辨证施量,防止附子用量过度。医家恽铁樵认为,附子之运用首难在于辨证,其次在于把握时机。恽氏认为亡阳重症,元阳真气具衰,非大剂附子无以挽生机,其用量多在 50~100g (甚者多达 500g);而对于一般阳虚证,用量则多 10~30g^[10]。医家李可之附子用量平剂 30g、中剂 45~90g、高剂 100~200g,依据病势分别给药,他将病证分为阳虚、阳衰、格阳、亡阳、垂死 5 个等级,临证准确,数起沉疴,看似用量随意实则极其严格^[11-12]。

2.3 掌握用量与药效关系

附子入药应循小量递增,直至有效,中病即止之法。逐次由小剂量加量入药是保证附子安全应用的有效方法之一。药效反应则表现为多种情况,需要在总结大量临床经验的基础上谨慎应用,如有医家认为出现“瞑眩效应”才能达到临床的最佳疗效^[8-13]。

3 合理配伍减毒

附子减毒入药的另一个重要方面在于组方合理。中药复方是一个复杂的组分体系，既强调体现中医辨证论治思想，亦体现中医药整体观思想。根据临证的需要，合理配伍可以起到缓和附子辛烈、增强主治功效、主导引经分布等作用，可以在发挥附子药效的同时极大地降低其毒性作用，只要用之得法，大剂量使用也不会发生安全隐患。这为诸多病症（特别是重危病症）提供了安全有效的临床用药保障。《神农本草经集注》提到每用附子，需佐甘草、人参、生姜以制其毒。《伤寒杂病论》中附子多与甘草，生（干）姜、人参、大黄等配伍，如四逆汤、大黄附子汤、甘草附子汤、干姜附子汤等。祝味菊善用附子，在附子用药中注重配伍，“我用附子可任我指使”，“奥秘就在于药物的配伍与监制、引经与佐使”。他创制的附子药对，多配伍磁石、茯神、酸枣仁、龙骨等。不仅很好地抑制了附子等辛热之烈性，还增加了疗效^[14]。李可亦善用附子，研究李老早期配伍方剂时发现但凡附子用量超过 30g 时，皆用炙甘草 60g，有时也 90~120g 不等，乌头、附子联用时除配伍制附子外又加防风、黑小豆 30g，蜂蜜 150g^[8]。同时也要注意附子的配伍禁忌如附子反半夏、瓜蒌、白蔹、白及、贝母；服药时不宜饮酒，不宜以白酒为引等。

现代研究亦证明附子配伍用药的减毒增效作用。张银娣等^[15]研究发现附子与干姜、甘草组成的四逆汤共煎毒性大大降低，与熟附片单煎相比小鼠腹腔注射组毒性下降 60%，口服组毒性下降达 4.1 倍。解素花等^[16]研究表明甘草能够有效提高附子中毒剂量，且随着甘草比例的增加，减毒作用增强；进一步研究发现甘草

对于附子减毒作用与保护心肌细胞、抑制心肌细胞节律的增加有关。陈建萍等^[17]研究表明，附子和甘草合煎剂或附子、甘草单独提取再混合后乌头碱和次乌头碱含量均有明显下降，且薄层色谱显示甘草酸的减少量与乌头碱类成分减少一致，提示在配伍中乌头碱类与甘草酸可能产生络合沉淀反应。王亭等^[18]综述了附子与甘草的配伍研究，指出具体物质基础和机制尚不完全清晰，甚者出现相左结果。文章指出减毒作用与甘草促进了附子毒性生物碱的分解和促使其形成酯碱，毒性生物碱在肠吸收过程中释放缓慢以及甘草黄酮与乌头碱拮抗等因素有关。近年来，从药理-毒理实验到成分鉴定，传统中医药附子配伍减毒作用机制得到了广泛阐述，见表 1。

4 其他

附子用药安全除以上 3 点外，药材和质量标准也应当引起重视：① 注意药材的来源和采收时间；舒晓燕等^[25]比较了四川 4 个不同产地附子总生物碱含量，气候、海拔等地理位置的差异可引起附子生物碱成分的显著差异，而多糖成分含量差异不大；我国一般在 6 月下旬至 8 月上旬采收附子；日本岩手县 7~11 月采收的附子总生物碱含量逐渐递增，而 9 月中旬至 10 月中旬总生物碱、乌头碱和次乌头碱含量比较稳定、适宜采收^[26]；② 提高工艺生产标准和药物质量标准；不规范是安全隐患的大敌，要实现到药物安全稳定可控关键在中药的标准化。因此应加大 GMP 质量管理认证力度，杜绝附子非规范化加工生产；同时加强质量标准研究，建立新的能够反映附子质量水平和安全性的标准^[27]。

综上所述，中药附子的安全用药重点在于降低附子的烈性，减少毒副作用。一方面进行

表 1 中药附子配伍减毒

配伍	减毒机制
干姜 ^[19,20]	合煎剂中生物碱含量有显著增加，但毒性明显减少。说明干姜中可能含有拮抗乌头碱毒性作用的物质或与乌头碱成分产生络合等反应，影响体内的吸收和分布
大黄 ^[21-22]	大黄中的鞣质与生物碱形成鞣酸乌头碱盐，减少了毒性成分双酯型生物碱成分的溶出，同时还影响肠道吸收
木通 ^[23]	一定范围内，木通用量增大，LD ₅₀ 增大。配伍后乌头碱含量下降，减毒作用可能与之有关
生地黄 ^[24]	同属强心药。合煎可致乌头碱溶出含量下降，单煎合并乌头碱含量变化不大，提示解毒作用可能与共煎产生化学反应有关
白芍 ^[22]	共煎后不易水解的次乌头碱与白芍成分反应生成了酯型生物碱，致使双酯型生物碱含量明显下降，达到减小毒性的作用

科学的炮制和煎煮可以有效降低药物有毒生物碱成分, 提高药物本身的安全性; 另一方面医生应视病人病情合理调整附子用量和方药配伍, 降低病人用药中毒风险。应在广泛总结临床经验基础上, 发现附子安全用药的内在规律并通过现代医药理论和技术等进行验证和阐释, 将会更好地指导安全用药。

【参考文献】

- [1] 侯家玉, 方泰惠. 中药药理学 (第二版) [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2007: 114.
- [2] 邱启雄. 乌头药材的炮制研究进展 [J]. 海峡药学, 2009, 21(12): 104-106.
- [3] 国家中医药管理局中华本草编委会. 中华本草 (第三册) [M]. 上海: 上海科技出版社, 1999: 108-119.
- [4] 邵峰, 李赛雷, 刘荣华, 等. 附子不同炮制品镇痛抗炎作用研究 [J]. 时珍国医国药, 2011, 22(10): 23-29.
- [5] 韩飞, 陈学忠, 韩维超. 浅谈附子的现代不同炮制与临床应用 [J]. 四川中医, 1996, 14(4): 24.
- [6] 李志勇, 张硕峰, 畅洪昇, 等. 不同炮制时间附子饮片双酯型生物碱含量变化与饮片安全的相关性研究 [J]. 中国中药杂志, 2009, 34(9): 1086-1089.
- [7] 贾志杰. 谈附子临床应用的安全性 [J]. 吉林中医药, 2010, 30(2): 170-171.
- [8] 傅文录. 李可应用附子经验 [J]. 河南中医, 2011, 31(8): 849-853.
- [9] 侯秀娟, 章鹏, 马菲, 等. 对附子临床应用安全性的思考 [J]. 北京中医药, 2011, 30(3): 218-221.
- [10] 许天德. 辉铁樵运用附子的经验 [J]. 辽宁中医杂志, 1990, (10): 7-8.
- [11] 孙其新. 附子用量煎服法——李可学术思想探讨之七 [J]. 中医药通报, 2007, 6(6): 11-16.
- [12] 孙其新. 附子丸散简效廉——李可学术思想探讨之十七 [J]. 中医药通报, 2009, 8(4): 9-15.
- [13] 傅文录. 附子功效考 [J]. 河南中医, 2011, 31(10): 1108-1112.
- [14] 李媛, 郭荣. 祝味菊用药规律研究 [J]. 山东中医杂志, 2009, 28(12): 831-834.
- [15] 张银娣, 吴润宇, 刘天培. 附子毒性的研究 [J]. 药学报, 1966, 13(5): 350-355.
- [16] 解素花, 张广平, 孙桂波, 等. 附子与甘草不同配伍比例配伍减毒的实验研究 [J]. 中国中药杂志, 2012, 37(15): 2210-2213.
- [17] 陈建萍, 谭炳炎, 吴伟康, 等. 四逆汤中附子甘草配伍规律研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2001, 7(3): 16-17.
- [18] 王亭, 徐敬海. 附子甘草配伍研究进展 [J]. 中草药, 2009, 40(8): 1332-1334.
- [19] 徐珊珊, 陈长勋, 高建平. 干姜与附子配伍减毒的物质基础探讨 [J]. 时珍国医国药, 2006, 17(04): 518-520.
- [20] 陈佳江, 熊敏, 周静波, 等. 附子配伍干姜对附子总生物碱含量的影响 [J]. 成都中医药大学学报, 2010, 33(2): 1-3.
- [21] 郭晓庄. 有毒中药大辞典 [M]. 天津: 天津科技翻译出版公司, 1992: 67.
- [22] 越皓, 皮子凤, 宋凤瑞, 等. 附子不同配伍药对中生物碱成分的电喷雾质谱分析 [J]. 药学报, 2007, 42(2): 201-205.
- [23] 丁国明, 唐迎雪. 木通对附子解毒作用的初步观察 [J]. 中国中药杂志, 1992, 17(5): 310-312.
- [24] 刘朱岩. 附子与 5 种中药配伍抑毒增效研究 [J]. 山东医学院学报, 1996, (6): 381-385.
- [25] 舒晓燕, 侯大斌, 李凤. 不同品种附子生物碱和多糖含量的比较 [J]. 中国药房, 2010, 21(31): 2916-2918.
- [26] 张志军. 341 制附子的质量与药理学研究 [J]. 国外医学 (中医中药分册), 1999, 21(5): 12-15.
- [27] 陈彦琳, 杜杰, 梁焕, 等. 道地药材附子炮制加工规范化探讨 [J]. 中国现代中药, 2009, 11(7): 42-44.

(上接 35 页)

- symptomatic multiple myeloma: updated Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy (mSMART) consensus guidelines 2013 [J]. Mayo Clin Proc, 2013, 88(4): 360-376.
- [6] Gkotzamanidou M, Kastiris E, Gavriatopoulou MR, et al. Increased serum lactate dehydrogenase should be included among the variables that define very-high-risk multiple myeloma [J]. Clin Lymphoma Myeloma Leuk, 2011, 11(5): 409-413.
- [7] Terpos E, Katodritou E, Roussou M, et al. High serum lactate dehydrogenase adds prognostic value to the international myeloma staging system even in the era of novel agents [J]. Eur J Haematol, 2010, 85(2): 114-119.
- [8] Zell JA, Chang JC. Neoplastic fever: a neglected paraneoplastic syndrome [J]. Support Care Cancer, 2005, 13(11): 870-877.
- [9] Murakami H, Takada S, Hatsumi N, et al. Multiple myeloma presenting high fever and high serum levels of lactic dehydrogenase, CRP, and interleukin-6 [J]. Am J Hematol, 2000, 64(1): 76-77.
- [10] 陈世伦, 武永吉. 多发性骨髓瘤 [M]. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 136.
- [11] Talamo G, Farooq U, Zangari M. Beyond the CRAB Symptoms: A Study of Presenting Clinical Manifestations of Multiple Myeloma [J]. Clin Lymphoma Myeloma Leuk, 2010, 10 (6) : 464-468.
- [12] Anderson K, Alsina M, Bensinger W, et al. NCCN Guidelines of Multiple Myeloma, Version 1.2013 [J]. J Natl Compr Canc Netw, 2013, 11(1): 11-7.
- [13] Cunha BA, Bouyarden M, Hamid NS. Fever of unknown origin (FUO) caused by multiple myeloma: The diagnostic value of the Naprosyn test [J]. Heart Lung, 2006, 35(5): 358-362.