

## 附子临床不良反应分析

张金莲<sup>1</sup>, 曾昭君<sup>1</sup>, 张冰<sup>2\*</sup>, 余书琦<sup>1</sup>

(1. 江西中医药大学药学院, 南昌 330004; 2. 北京中医药大学中药学院, 北京 100102)

**[摘要]** 通过对附子临床不良反应相关研究文献进行整理和分析, 归纳总结, 发现附子临床不良反应的发生与其毒性成分、超剂量使用、煎煮、药物配伍、炮制、服用方法、误诊误用、个体差异等因素有关。避免附子临床不良反应的发生应从以上因素入手, 在医、药、患三方面给予重视。本文通过对附子临床应用不良反应的特点、产生原因作一探讨, 为临床用药安全提供参考。

**[关键词]** 附子; 不良反应; 配伍; 炮制

**[中图分类号]** R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2014)18-0228-04

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.2014180228

## Analysis Clinical Adverse Reactions of Aconiti Lateralis Radix Praeparata

ZHANG Jin-Lian<sup>1</sup>, ZENG Zhao-jun<sup>1</sup>, ZHANG Bing<sup>2\*</sup>, YU Shu-qi<sup>1</sup>

(1. College of Pharmacy, Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330004, China;  
2. School of Pharmacology, Beijing University of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100102, China)

**[Abstract]** Through the analysis of the related research literatures on Aconiti Lateralis Radix Praeparata, we found that its clinical adverse reactions are associated with its toxic components, overdosing, decoction, drug compatibility, processing, methods of administration, misdiagnosis, misuse, individual differences and some other factors. Much attention should be paid to the factors mentioned above to avoid its clinical adverse reactions, that is to say, we should give high considerations on three aspects: clinicians, drugs and patients. This paper aims to discuss the characteristics and causes of clinical adverse reactions due to Aconiti Lateralis Radix Praeparata, so as to provide references for clinical medication safety.

**[Key words]** Aconiti Lateralis Radix Praeparata; adverse reactions; drug compatibility; processing

附子为毛茛科植物乌头 *Aconitum carmichaelii* Debx. 子根的加工品。具有回阳救逆, 补火助阳, 散寒止痛的功效。主要用于亡阳虚脱, 肢冷脉微, 心阳不足, 胸痹心痛, 虚寒吐泻, 脘腹冷痛, 肾阳虚衰, 阳痿宫冷, 阴寒水肿, 阳虚外感, 寒湿痹痛<sup>[1]</sup>。附子始载于《神农本草经》, 列为下品, 谓其有毒。“主风寒咳逆邪气, 温中, 金疮, 破癥坚积聚, 血痹, 寒湿痿痹, 拘挛膝痛, 不能行步。”有“回阳救逆第一品药”之称。明代张景岳将附子与人参、熟地黄、大黄并称为“中药四维”, 为临床常用的中药之一。现代药理研究表明附子具有强心、扩张血管、抗炎、镇痛等作用, 临床常用于救治急性心肌梗死

所致休克、冠心病及心绞痛等。但因其性刚烈迅捷, 用之不当, 易出现严重的不良反应或毒副作用。附子“毒”与“效”的矛盾在临床实践中一直困扰着历代医家, 著名中医学家恽铁樵有“最有用而最难用者为附子”之说<sup>[2]</sup>。因此对附子的不良反应及减毒存效, 一直是历代研究的热点。本文就附子毒性的主要成分、临床不良反应特点以及原因等进行分析和探讨, 希望能为附子的临床安全应用提供参考。

### 1 附子的毒性成分

关于附子的化学成分, 目前国内研究表明其主要有生物碱、附子脂酸、附子磷脂酸钙、脂肪酸酯、 $\beta$ -谷甾醇、尿嘧啶、

**[收稿日期]** 20130902(004)

**[基金项目]** 2012 普通本科高校中青年教师发展计划访问学者专项资金资助项目; 江西中医药大学科研基金项目(2012ZX3003, ZX1016); 江西省自然科学基金项目(20114BAB205075); 江西省教育厅资助项目(GJJ13617)

**[第一作者]** 张金莲, 硕士, 副教授, 从事中药学教学研究, Tel: 079187118995, E-mail: jxjzjl@163.com

**[通讯作者]** \* 张冰, 博士, 教授, 从事中药学教学研究工作, Tel: 010-64286335, E-mail: zhangbing6@263.net

多糖等成分<sup>[3]</sup>。生物碱类成分分为二萜类生物碱,包括双酯型、单酯型和脂型生物碱,是附子的毒效成分;其中双酯型生物碱是其主要的毒性成分和活性成分,毒性最大,是单酯型生物碱毒性的100~200倍<sup>[4]</sup>。双酯型二萜生物碱,主要为乌头碱、新乌头碱、次乌头碱、去甲乌头碱、去甲猪毛菜碱、塔拉乌头碱、异飞燕草碱、新乌宁碱等;口服0.2 mg乌头碱可产生中毒症状,2~4 mg即可致死<sup>[5]</sup>。故目前2010年版《中国药典》(一部)附子主要以乌头碱、新乌头碱和次乌头碱3种双酯型生物碱,作为其毒性限量控制指标。张硕峰<sup>[6]</sup>在试验研究乌头碱、中乌头碱、次乌头碱的量-时-毒关系及其对心脏作用的安全性评价,发现次乌头碱对心脏的直接作用可减慢心率,此作用不同于乌头碱和新乌头碱。附子中3种双酯型生物碱均具有心脏毒性,也具有强心作用,其中以乌头碱毒性最高,强心作用最强。但综合评价毒性试验与强心试验结果,附子中3种双酯型生物碱以次乌头碱的强心作用最安全可靠,治疗指数最大。其研究对附子的炮制减毒存效具有一定的指导意义。

## 2 临床不良反应

关于附子不良反应的临床症状与表现,早在张仲景的《伤寒论》中就有“厥逆、咽中干、两胫拘急而谵语”的条文记载。近年来,关于附子药用或误服后导致中毒甚至死亡的不良反应常有报道<sup>[7-9]</sup>。其临床不良反应症状与表现主要有心血管系统、神经系统、消化系统、呼吸系统等4个方面<sup>[10]</sup>:

循环系统症状:可见病人心慌气短,心率时快时慢,节律不规则,或有间歇、二联律、心音减弱、血压下降(面色苍白、唇颊紫绀、四肢厥冷);心电图呈现心律紊乱、结性心率迟缓、多源性频发室性期前收缩及颤动、心脏骤停、阿-斯综合征、心源性休克甚至死亡等。

神经系统症状:先见口、舌、唇麻,继而面麻;渐至四肢或全身麻木,痛觉减弱或消失,肢体颤动,皮肤感觉异常,手足有蚁行的刺痛感,语言断续,含糊不清,肢体无力,不能持物、行走,或不能起床;甚至烦躁不安、头晕、眼花、复视、昏迷、瞳孔先缩小后扩大等。

消化系统症状:表现为恶心呕吐、吞咽困难,甚至口吐白沫,口腔、食道及胃部有烧灼性的疼痛、口角流涎及腹痛、腹泻等。

呼吸系统症状:表现为呼吸不规则,呼吸困难,呼吸频率加快,呼吸深度增加,剧咳,继而呼吸减慢至麻痹衰竭,以致昏迷窒息。

## 3 临床不良反应产生的原因

3.1 超剂量使用 超剂量使用是引起附子中毒的最常见原因。2010年版《中国药典》(一部)规定附子常用量为3~15 g,而现代对附子的应用根据不同病证用量从3~500 g不等。如近代兴起的中医独特流派“火神派”以大剂量、广泛地应用附子屡起重病而著世。帅燊<sup>[11]</sup>总结名医吴佩衡用附子经验时发现,其对慢性虚寒证用附子在20~100 g,对急性阴阳格拒、阴盛阳虚的危证则用附子在60~250 g。据报道<sup>[12]</sup>在临床中单次使用最大剂量可达400~500 g,独创“破

格救心汤”重用附子屡起沉痾;所治万例病人,无一例中毒。但附子为有毒中药,若因追求疗效而加大附子的用量,不注意用法警戒,则无疑会增大中毒的可能性。宋友湘等<sup>[13]</sup>报道了因服用附子致恶性心律失常9例,其中7例附子用量均超过2010年版《中国药典》规定剂量。有人分析过国内因服用乌头类药物而引起中毒者700余例,其中毒主要原因是使用剂量过大所致<sup>[14]</sup>。

3.2 煎煮不当 附子药效、毒性的大小,与煎煮时间的长短及方法是否得当密切相关。研究发现附子煎煮时间对酯型生物碱的含量有显著影响,适度久煎可显著降低双酯型生物碱含量,增加单酯型生物碱含量,达到减毒存效的目的<sup>[14]</sup>。附子中含有的乌头碱是双酯型二萜生物碱,是附子毒性最强的成分,其性质不稳定;通过高热处理可使其先水解成毒性较小的单酯型苯甲酰乌头胺,进而再分解为无酯键的乌头胺,乌头胺毒性仅为乌头碱的1/2 000,是附子多种药效成分之一。因此,使用水解加热法可使附子毒性大大降低。2010年版《中国药典》(一部)规定附子的用法时,强调入汤剂要先煎久煎<sup>[1]</sup>。临床常因煎煮时间过短而服用后导致急性乌头碱中毒。曹昌雪<sup>[15]</sup>报道有37岁患者因服附子理中加减方,附子用到30 g,未先煎,致出现口唇发麻、头晕、腹痛、腹泻、恶心、呕吐等症状。唐雪春等<sup>[16]</sup>统计了近20年来35篇报道附子不良反应的文献,其中因煎药时间不足导致中毒者有11篇,占31.4%。可见煎煮时间不够是附子中毒的重要原因。

3.3 配伍不当 中药配伍使用可以提高药物的疗效,减轻毒副作用。但不合理的配伍,则可能增加药物的毒副作用。附子临床使用不宜与半夏、瓜蒌、瓜蒌子、瓜蒌皮、天花粉、川贝母、浙贝母、白蔹、白及同用,不宜与麻黄配伍,且与吴茱萸、威灵仙、蟾酥、罗布麻、山楂等配伍时应小心谨慎<sup>[17]</sup>。曾有服用同时含有贝母和附子的方剂,而致患者狂症的报道<sup>[18]</sup>。唐雪春等<sup>[16]</sup>统计了附子不良反应的文献,其中因配伍不当所致中毒者有5篇,占14.3%。而临床使用附子宜与生姜、干姜、甘草等解毒药物配伍使用,可明显减轻毒副反应。火神派名家李可凡用乌附剂,必加2倍量炙甘草;如用附子剂量超过30 g时,不论原方有无,皆加炙甘草60 g,即可有效监制附子毒性;这也是其治万人,无一例中毒的一个重要原因<sup>[19]</sup>。

3.4 炮制不当 生附子毒性较大,所以附子内服一般需要经过炮制达到减毒存效的目的。炮制方法不当或未达到要求,不能有效地控制其生物碱的毒性限量,容易引起中毒。通过炮制使其毒性较强的双酯型二萜类生物碱水解成毒性较弱的单酯型苯甲酰乌头碱、乌头原碱等,从而降低其毒性,但其镇痛作用大致与生品相近。如果炮制方法不当,或炮制工艺粗糙,或炮制工序不全,或炮制辅料选择和用量不当,均可使附子毒性不能有效降低而导致不良反应的发生。曾有报道<sup>[20]</sup>称附子因炮制方法不同,可导致总生物碱含量相差10倍,毒性相差8倍。唐雪春等<sup>[16]</sup>统计了附子不良反应的文献,其中因炮制不当而中毒者有7篇,占20.0%。

**3.5 服用不当** 服用不当也可导致附子不良反应的发生。民间有“药补不如食补”之说,“附子炖羊肉汤”在一些地区是虚寒证老人冬季的优良补品。但往往因在自购附子进补时,擅自加大药量、嚼食药渣、用白酒为药引或食生冷食物等亦可导致毒副作用。此外,误服和长时间服用也可致不良反应。据报道<sup>[21]</sup>有一男性 65 岁患者,误服中药附子煎剂 50 g 后约 1 h 出现恶心、呕吐、心悸、头晕、口周及四肢麻木,呈进行性加重。也有报道<sup>[22]</sup>因误服生附子出现头晕、胸闷、心悸、四肢麻木、腹痛,随后出现四肢强直性抽搐。而长期大剂量连续服用附子,可致极量中毒。特别是年老体弱、久病多疾之人和排泄功能不全者,更易发生蓄积性中毒,故服用一段时间后,要停用一段时间,以减少中毒的风险。谢力群<sup>[23]</sup>报道,一男性 59 岁患者,因服含附子中药约 20 剂,于最后一剂时突发剧烈腹痛、气促进而呼吸困难,最后致多器官出现衰竭。

**3.6 误诊误用** 关于临床辨证不准而误用附子致中毒,最早在《伤寒论》中有记载“问曰:证象阳旦,按法治之而增剧,厥逆、咽中干、两胫拘急而谵语。师曰:言夜半手足当温、两脚当伸,后如师言,何以知此”。清代名医郑钦安在《医法圆通》中有言“病之当服,附子、大黄、砒霜皆是至宝;病之不当服,参、芪、鹿茸、枸杞子,都是砒霜”。因此,误诊误用附子也是导致中毒的原因。另外,对于某些特殊病症患者使用附子亦可导致中毒。附子性大热,易损耗阴液,故对于阴虚阳亢之人不宜使用,对于阴精不足的患者也应慎用。唐春荣等<sup>[24]</sup>用炮附子 10 g 先煎治疗有肝硬化病史和肝功能不全的患者时,服药约 1 h 后出现口舌麻木、心慌、胸闷等中毒现象。

**3.7 个体差异** 附子中毒后出现症状的时间快慢不一,中毒量的个体差异亦较大,长时间服用能引起蓄积性中毒<sup>[25]</sup>,因此附子不良反应的发生还与禀赋体质密切相关。如机体因先天禀赋差异、过敏体质或对附子的耐受性不同,也可导致中毒。李时珍的《本草纲目》中记载了多例禀赋虚寒者长期服用附子制剂未见中毒,而“他人服一粒即为害”,并言“此皆脏腑禀赋之偏,不可以常理概论也”<sup>[26]</sup>。也有研究表明<sup>[27]</sup>,由于南北区域性的不同,人们对附子用量的耐受性存在个体差异,北方区域附子用量大于南方区域 5~10 g 左右。而对于老人、成年人、儿童、体弱多病以及年轻力壮者用量也应有个体差异,在临床使用时应因人、因地、因病制宜。

#### 4 讨论

为避免附子的毒副作用发生,笔者认为应切实从附子不良反应产生的原因入手,在药、医、患 3 个方面予以重视。①要严格规范附子炮制,确保饮片质量。附子的炮制方法自汉代演变至今约有 70 余种。根据不同加工炮制方法分为不同饮片类型,现在临床常用的有盐附子、黑顺片、白附片、淡附片及炮附片等。但不论以何种方法炮制,必须严格按照规定工艺操作,以确保炮制质量,做到减毒存效。②辨证遣药,严格把关。药能治病,亦能致病,有毒未必有害,无毒未必无害,药之害在医不在药<sup>[28]</sup>。因此,在临床运用附子时医生应做到严格控制剂量,首次用量宜轻,合理配伍药物,注意个体

差异,重视用药方法、服药禁忌,正确判断疗效,慎开疗程药,定时进行电话回访用药病情,从而确保用药安全有效。③加强有毒中药宣传,普及患者用药常识。医疗卫生机构应对患者进行有毒中药煎服方法、不良反应等方面的医学健康常识宣传,让患者认识毒性药品,指导其识别不良反应发生的早期症状,做到早发现、早治疗,从而确保患者临床用药安全。

总之,导致附子不良反应发生的因素众多,但其根本原因是在治疗过程个体摄入过量的乌头类生物碱。如果医者在临床使用附子时,能准确辨证,正确区分附子不同产地、不同品种、不同炮制品的毒性大小及功效特点,严格控制给药剂量,合理配伍应用,正确煎煮服用等,就可有效减少或避免附子不良反应的发生,确保患者用药安全有效。

#### [参考文献]

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典. 一部[S]. 北京: 中国医药科技出版社 2010: 177.
- [2] 范丽丽, 郑作文, 杨柯. 毒性中药附子量效关系的实验研究[J]. 四川中医 2011 29(5): 53.
- [3] 洪波. 附子化学成分和有效成分的研究[D]. 吉林: 吉林农业大学 2003.
- [4] 陈荣昌, 孙桂波, 张强, 等. 附子毒性研究进展[J]. 中国中药杂志 2013 38(8): 1126.
- [5] 谢文彬. 抢救急性乌头碱中毒致心律失常 22 例临床分析[J]. 中国实用医药 2011 28(6): 98.
- [6] 张硕峰. 附子中三种双酯型生物碱的心脏毒效关系及甘草苷的干预作用[D]. 北京: 北京中医药大学 2007.
- [7] 傅国强, 胡樱, 黎波. 中西医结合治疗急性附子中毒 9 例[J]. 江西中医药 2013 44(3): 25.
- [8] 陈建宗, 黄晨, 高建苑, 等. 中药附子中毒引起心律失常 10 例[J]. 药物流行病学杂志 2004 13(4): 223.
- [9] 张宽民, 任文生, 王彩玲. 附子中毒 38 例临床分析[J]. 内科急危重症杂志 2005 11(4): 187.
- [10] 李志勇, 孙建宁, 张硕峰, 等. 近 10 年乌头碱类中药中毒临床文献分析[J]. 中国中医药信息杂志 2008 15(3): 100.
- [11] 帅焘, 赵天敏, 魏其昕, 等. 吴佩衡运用附子经验初探[J]. 云南中医杂志 1982(5): 2.
- [12] 李可. 李可老中医急危重症疑难病经验专辑[M]. 太原: 山西科学技术出版社 2002.
- [13] 宋友湘, 姚碧云, 陈南群. 附子中毒致恶性心律失常分析[J]. 国际医药卫生导报 2005 11(12): 111.
- [14] 高晓山. 中药药性论[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1992: 322.
- [15] 曹昌雪. 附子中毒 1 例报道[J]. 实用中医药杂志, 2012 28(8): 705.
- [16] 唐雪春, 宋苹, 欧爱华. 附子临床应用安全性文献系统评价[J]. 新中医 2008 40(4): 95.

## 超声提取在中药化学成分提取中的应用

薛峰<sup>1</sup>,李春娜<sup>2</sup>,李朋收<sup>2</sup>,刘洋洋<sup>2</sup>,范冰冰<sup>2</sup>,包海鹰<sup>1\*</sup>,徐瞰海<sup>2\*</sup>,刘铜华<sup>2,3</sup>

(1. 吉林农业大学中药材学院,长春 130118;

2. 北京中医药大学,北京 100029; 3. 北京中医药大学中医养生学教育部重点实验室,北京 100029)

【摘要】 介绍了超声提取中药化学成分的原理及特点,综述了超声提取植物药、动物药、菌物药中有效成分的研究进展,指出了超声提取过程中存在的缺点和不足,展望了超声提取的发展方向。为研究者利用超声提取中药中的化学成分提供一些参考和借鉴。

【关键词】 超声提取; 中药; 化学成分

【中图分类号】 R284.1 【文献标识码】 A 【文章编号】 1005-9903(2014)18-0231-04

【doi】 10.13422/j.cnki.syfjx.2014180231

## Application in Ultrasonic Extraction Chemical Constituents of Traditional Chinese Medicine

XUE Feng<sup>1</sup>, LI Chun-na<sup>2</sup>, LI Peng-shou<sup>2</sup>, LIU Yang-yang<sup>2</sup>, FAN Bing-duo<sup>2</sup>,  
BAO Hai-ying<sup>1\*</sup>, XU Tan-hai<sup>2\*</sup>, LIU Tong-hua<sup>2,3</sup>

(1. College of Chinese Tradition Medicine, Jilin Agricultural University, Changchun 130118, China;

2. Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China;

3. Health Cultivation Laboratory of the Ministry of Education, Beijing 100029, China)

【Abstract】 The principle and characteristics of ultrasonic extraction of chemical constituents in traditional Chinese medicine were introduced in this paper. It also summarized the research progress in ultrasonic extraction of

【收稿日期】 20130923(023)

【基金项目】 国家国际科技合作专项(2010DFB33260);北京中医药大学创新团队项目(2011-CXTD-49)

【第一作者】 薛峰,硕士,从事中药活性成分研究, Tel: 15948329363, E-mail: xfeng0817@126.com

【通讯作者】 \*包海鹰,教授,博士生导师,从事中药化学成分及药理活性成分研究, E-mail: baohaiying2008@126.com;

\*徐瞰海,教授,博士生导师,从事中药活性物质基础研究, E-mail: thxu@yahoo.com

- [17] 顾衡. 临床运用附子的毒品性问题研究[J]. 云南中医中药杂志, 2012, 33(7): 82.
- [18] 王若华, 张灵梅, 王若新. 贝母、附子同用致狂证 1 例[J]. 中国中药杂志, 1997, 22(8): 505.
- [19] 王永祥. 附子安全使用探析[J]. 现代中医药, 2012, 32(4): 67.
- [20] 郑露露. 附子炮制中的成分流失[J]. 中药通报, 1983, 8(2): 26.
- [21] 王宁波, 张学臻. 附子中毒致严重心律失常 1 例[J]. 医学文选, 1999, 18(6): 1006.
- [22] 张唐颂, 陈家璇. 误服生附子中毒一例[J]. 中国医院药学杂志, 1991, 11(12): 572.
- [23] 谢力群. 成功抢救 1 例中药附子中毒致多器官衰竭的护理体会[J]. 医学信息, 2010, 23(13): 2172.
- [24] 唐春荣, 张新. 附子中毒 1 例[J]. 中国中药杂志, 2002, 27(12): 954.
- [25] 黄婧文. 中药乌头不良反应原因分析和对策[J]. 中国药业, 2011, 20(22): 89.
- [26] 陈学习, 彭成. 附子毒性控制的多因素探析[J]. 中华中医药学刊, 2007, 25(4): 680.
- [27] 许廷生, 梁秀兰. 附子的毒副作用分析及对策[J]. 中国药师, 2003, 6(8): 518.
- [28] 陆广莘, 贾谦. 药之害在医不在药[J]. 世界科学技术, 2003, 5(3): 72.

【责任编辑 邹晓翠】