

## · 综述 ·

## 乌头类中药在骨科临床的应用研究

金红婷<sup>1</sup>, 沈彦<sup>1</sup>, 肖鲁伟<sup>1</sup>, 童培建<sup>2</sup>

(1.浙江中医药大学, 浙江 杭州 310053; 2.浙江中医药大学附属第一医院)

**【摘要】** 乌头类中药在骨科临床发挥重要的作用,从古至今,诸多医家应用该类中药治疗骨科疾病,在临床疗效上突出优势。但其疗效常与毒性并存,这就大大限制了乌头类中药在骨科临床的应用。因此,如何正确认识该问题,合理正确使用乌头类中药,是现时的热点。本文将从乌头类中药在骨科病症的应用、现代药理作用、毒性的相关因素研究及控制、应用前景展望 4 部分论述,以期能给骨科临床医生提供参考,使乌头类中药在骨科临床发挥更大的功效。

**【关键词】** 乌头; 中草药; 骨科; 综述文献

**Study on the application of Aconitum in clinical orthopedics** JIN Hong-ting\*, SHEN Yan, XIAO Lu-wei, TONG Pei-jian.  
\*Zhejiang University of Traditional Chinese Medical, Hangzhou 310053, Zhejiang, China

**ABSTRACT** Aconitum is important in clinical orthopedics. From ancient times to the present day, there were many famous doctors who used this herb to cure many diseases in orthopedics. However, the toxicity always connect with its effect. This will limit its application in clinics. So now the important thing is how to use this herb correctly. This article will give some suggestions about how to use aconitum in orthopedics and to make sure it can be used correctly in future. It has four parts: application in orthopedics, pharmacology, factors related to toxicity and the prospect of the use of aconitum.

**Key words** Aconitum; Drugs, Chinese herbal; Orthopedics; Review literature

Zhongguo Gushang/China J Orthop & Trauma, 2008, 21(12):943-945 www.zggszz.com

毛茛科(Ranunculaceae)乌头属(Aconitum)植物是我国著名的传统中药,中医常以其块根入药。据记载,我国约有 36 种乌头属植物可供药用,常用药材主要有乌头(川乌)、北乌头(草乌)、黄花乌头(关白附)、短柄乌头(雪上一枝蒿)和甘青乌头<sup>[1]</sup>。目前临床乌头类中药以乌头、附子最为常用。乌头性味辛苦,性热,有毒,其力猛气锐,内达外散,能升能降,搜风胜湿,通经络,利关节,凡凝寒痼冷皆能开之通之。附子性辛、甘,归心、肾、脾经,具有回阳救逆、助阳补火、散寒止痛之功效。前人称为药中之圣药,用于急、危、重症,多能力挽狂澜;施于慢性顽痛痼疾,亦能起沉痾于须臾。正因为乌头类中药有其特有的功效,从古至今该类药一直广泛应用于临床,在骨科临床上亦频频能见。然该类药有毒,现代研究表明其成分乌头碱毒性极强,人口服 0.2 mg 乌头碱即可发生中毒反应,3~5 mg 即能致死,故在《神农本草经》中列为下品。因此乌头类中药的“毒性”严重限制了其在临床上发挥更大的作用。但正确炮制、合理用量、辨证准确、配伍得当,可以使乌头类中药增效减毒,事半功倍,为进一步挖掘乌头类中药在骨科临床的潜能,也为骨科医师正确应用该类中药提供一定的参考。

### 1 乌头类中药在骨科病证的应用

**1.1 张仲景应用乌头类中药** 张仲景将熟地黄、人参、大黄、附子称谓药中四雄,熟地黄、人参譬若治世之良相,大黄、附子比作乱世之良将,用之得当,各有专长。可见附子的地位颇高。

《伤寒论》及《金匮要略》中用乌头、附子之方 20 余首,且一直为后世沿用。类风湿性关节炎、椎间盘退行性改变所致的颈腰痛、肩关节周围炎等骨科疾病,属于祖国医学的“痹证”范畴。仲景用自创经方治疗“痹证”,其中有多处使用乌头、附子。根据风寒湿热之邪的偏盛、病位的深浅及人体体质阴阳盛衰,而有表里、寒热、虚实、阴阳的不同,仲景应用不同治法及配伍治疗“痹证”。附子温经散寒镇痛,与人参相伍,温补元阳而祛寒之力更盛。《金匮要略·中风历节病篇》曰:“病历节不可屈伸,疼痛,乌头汤主之”。此属寒邪偏盛的痛痹,治以温经祛寒、除湿止痛。方中麻黄发汗宣痹;乌头祛风除湿,散寒止痛。《金匮要略》又曰:“风湿相搏,骨节疼烦掣痛,不得屈伸,近之则痛剧,汗出短气,小便不利,恶风不欲去衣,或身微肿者,甘草附子汤主之”。甘草附子汤是风寒湿之邪既在表,又在里,而且表里阳气俱虚之证。取甘草与附子相配,既可辛甘化阳,恢复表里之阳气,又可缓急止痛。《金匮要略》曰:“诸肢节疼痛,身体魁羸,脚肿如脱,头眩短气,温温欲吐,桂枝芍药知母汤主之”。此为风湿历节,渐次化热伤阴之证,其方亦用附子温经散寒止痛,配有麻黄、桂枝、白术、防风祛风除湿、温经宣痹,再加知母、芍药滋阴清热。仲景的经方一直沿用至今,为善用乌头类中药的古代名家代表。

**1.2 后世医家应用乌头类中药** 唐宋时期有《普济本草方》记载用川乌与香熟白米同熬与姜汁、蜜同服治风寒湿痹。《和剂局方》中的活络丹,治风寒湿邪或痰湿瘀血留滞经络,肢体经脉挛痛,关节屈伸不利,以川乌、草乌配地龙、乳香、没药等。

《太平圣惠方》治腰脚冷痹疼痛,以一味川乌为末,用醋调敷贴。金元四大家之一的张元素云:“淡附片以白术为佐乃除湿之圣药”明代李时珍在《本草纲目》中对附子有详细的阐述,并引虞博见解云:“附子秉雄壮之气,有斩关夺将之勇,能引补药行十二经,以追复散失之元阳;引补血药入血分,以滋养不足之真阴;引发散药开腠理,以驱除在表之风寒;引温暖药达下焦,以祛除在里之冷湿”。清·张寿颐谓:乌头善入经络,力能疏通痼阴内寒,确是妙药。近代名家吴佩衡素有“吴附子”的美誉,非常善用乌头类中药。由此可见,乌头类中药一直为历代医家所用,在骨科临床也得到广泛的应用,并可见其独特的疗效。

### 1.3 现代骨科临床应用乌头类中药

**1.3.1 类风湿性关节炎** 周端求等<sup>[2]</sup>用蠲痹合剂治疗类风湿性关节炎 100 例,药用防风、麻黄、桂枝、制川乌头、羌活等,结果显示总有效率为 96%。陈湘君等<sup>[3]</sup>用风湿骨痛胶囊治疗类风湿性关节炎 135 例,药用制川乌头、制草乌头、麻黄、红花、甘草、木瓜、乌梅。治疗 2 周后,晨僵好转 86 例,关节整体功能好转 52 例,治疗后关节疼痛、肿胀及握力明显改善,红细胞沉降率(ESR)明显降低,总有效率 74%。

**1.3.2 椎间盘退行性病变** 随着现代社会生活方式的改变,椎间盘退变的发病率日益增高,其中以腰椎间盘突出症、颈椎病更为常见。刘效军等<sup>[4]</sup>用附子汤并阳和汤治疗腰椎间盘突出症 56 例,治疗后总有效率为 97.9%。娄绍昆<sup>[5]</sup>六经辨证治疗腰椎间盘突出症,少阴及厥阴少阴合病时,根据附子证“面色晦暗、畏寒肢冷,腰部强痛等症”及附子脉“脉象沉微”,采用附子汤加减治疗腰椎间盘突出,取得很好疗效。杨从刚<sup>[6]</sup>用马钱乌头汤治疗颈椎病 40 例,药用制马钱子、制乌头、麻黄、北细辛、白芷等,经治疗后总有效率 97.5%。

**1.3.3 肩关节周围炎** 经过长期的临床实践证明,肩关节周围炎是乌头类中药的适应证之一。王春成<sup>[7]</sup>用乌头汤加味治疗肩关节周围炎 37 例,药用制川乌、黄芪、麻黄、赤芍、甘草、姜黄、桂枝、生姜、葛根,疗效较好。

**1.3.4 强直性脊柱炎** 强直性脊柱炎病机为肾阳虚,风寒湿入侵督脉阻滞经络引起疼痛,久之寒湿化为瘀血、痰湿。杨莉等<sup>[8]</sup>运用中西医结合治疗强直性脊柱炎 42 例。复方乌头片(乌头汤加减)联合三七止痛片和灸法治疗强制性脊柱炎,可使患者的症状减轻,ESR 下降,总有效率 88%。

如上可见,乌头类中药在现代骨科疾病的治疗上,有独特的疗效,何以在治疗这些疾病时能发挥这般功效?骨科疾病在症状表现上多以疼痛、肿胀、酸麻等为主,研究表明乌头类中药具有抗炎、镇痛、调节免疫等功能,因此能有效治疗类风湿性关节炎、椎间盘退行性病变等骨科疾病。

## 2 现代药理作用

现代药理研究证实,大多数乌头类中药都具有抗炎、镇痛、调节免疫等作用。

**2.1 抗炎作用** 乌头总碱、乌头碱、中乌头碱、次乌头碱以及 3-乙酰乌头碱均有较强的抗炎活性,可显著抑制角叉菜胶、蛋清、组织胺及 5-HT 等多种致炎剂引起的大鼠足跖肿胀,明显抑制二甲苯致小鼠耳肿及组胺、5-HT 引起的毛细血管通透性增加,减少炎性渗出液中白细胞的渗出<sup>[9]</sup>。Ono 等<sup>[10]</sup>通过甘草

附子汤治疗关节炎的实验研究,发现甘草附子汤具有抗炎作用,对胶原免疫性关节炎小鼠腹腔巨噬细胞和关节的 iNOS 表达具有抑制作用。杨军英等<sup>[11]</sup>发现松潘乌头总碱对二甲苯、蛋清、甲醛致肿、琼脂肉芽肿增生均有明显抑制作用,使正常及发热家兔的体温降低。

**2.2 镇痛作用** 乌头类中药无论内服或外用都具有显著的镇痛作用,在临床上常用于多种痛症的治疗。其镇痛的活性成分主要是其中乌头类生物碱,如乌头碱、中乌头碱、3-乙酰乌头碱、刺乌头碱、N-脱乙酰刺乌头碱、镇乌碱、拉巴乌头碱(即高乌甲素)及其氢溴酸盐、3-乙酰乌头碱的同分异构体 3,15-二乙酰苯甲酰乌头碱等<sup>[12]</sup>。关于镇痛作用机制,目前多认为与中枢去甲肾上腺素能系统及中枢  $Ca^{2+}$  有密切关系,但其作用的机制研究有待进一步加强。乌头类中药的镇痛与局麻作用密切相关。乌头碱能刺激局部皮肤,使皮肤黏膜感觉神经末梢呈兴奋现象,产生瘙痒与灼热感,继以麻醉,丧失知觉。黄衍民等<sup>[13]</sup>以吗啡为阳性对照药,用热板法测定小鼠疼痛反应的潜伏期进行药物镇痛作用的研究,充分肯定了乌头注射液的镇痛作用,并证实其药效强度较高,维持时间较长等。

**2.3 对免疫功能的影响** 王沛坚等<sup>[14]</sup>研究发现,乌头汤及其各配伍组对亢进的免疫系统确有调节作用,其作用机制可能与降低外周血中异常的 CD4+ 细胞的百分率,以及升高外周血中异常的 CD8+ 百分率,从而使得 CD4+/CD8+ 比值下降,因而产生抑制过强的细胞免疫反应的作用。这些研究为乌头类中药治疗风湿、类风湿性关节炎及自身免疫性疾病,提供了理论依据。

另外乌头类中药对心血管系统还有强心、降血压、扩血管作用,还具有抗肿瘤的作用。从乌头类中药的药理作用可以看出其在骨科临床广泛应用的原因。

## 3 毒性相关因素研究与控制

乌头类中药在骨科临床有十分广阔的应用前景,但是同时也必须对其毒性有进一步的认识,不可片面地追求疗效,忽视可能引起中毒的危险。其剧毒成分为双酯二萜类生物碱,主要为乌头碱(aconitine, AC)、中乌头碱(mesaconitine, MA)与次乌头碱(hypaconitine, HA)<sup>[1]</sup>。乌头碱中毒易对神经和心血管系统造成严重伤害,引起心律失常、室性心动过速、心室纤维颤动、系统性麻痹、恶心、呕吐、眩晕、休克和昏迷等<sup>[15]</sup>。这是临床应用受限的主要原因。为了更好地应用乌头类中药,必须了解其毒性相关因素,以便正确有效地使用,达到增效减毒的目的。毒性相关的主要因素有:品种及采摘季节、剂量、炮制、煎煮方法与时间、配伍及蓄积性中毒<sup>[16]</sup>。其中最关键的是炮制、临床剂量及配伍问题。

**3.1 炮制** 正确的炮制是控制毒性的关键因素,是减低毒性、保存或增加疗效的最佳方法。乌头类中药的炮制渊源已久,张仲景在《伤寒论》中使用附子时大多“炮,去皮,破八片”。此后的文献又记载了炮制方法约 70 余种。有不加辅料炮制的炮、砂、烧、浸泡和水煮或熬等,有加豆、姜、酒、盐、油、蜜、童便等辅料的炮制法。炮制原理主要是通过加水、加热处理,使以乌头碱为代表的双酯型生物碱 C14 位上的乙酰基水解(或分解),失去一分子醋酸,得到毒性较小的苯甲酰单酯型生物碱,将 C14 位上的苯甲酰基水解(或分解),失去一分子苯甲酸,

得到毒性极小的亲水性氨基醇类生物碱,水解后的产物仍然有效。但目前也有学者认为传统的炮制方法过度损失有效活性成分导致药效的降低。明代张介宾也指出:“制之太过则但用附子之名耳,效与不效无以验也,今人只知附子之可畏,而不知太熟之无用也”。因此既要减毒,又不能太过,这是历代医家所关心的问题。为解决这一矛盾,学者们不断进行研究。吴荣祖<sup>[17]</sup>提出了一种用川产泥附子(生附子)洗净晒干,开片,经常压控温控时水煮醇沉,浓缩干燥制粒的工艺。一次加工到位,以避免传统工艺反复浸泡蒸煮导致的有效生物活性大量流失的弊端,为临床提供了一种高效、安全、稳定、可控的中药附子新型颗粒制剂。

**3.2 剂量** 以附子为例,本草书籍以 1~1.5 g 为起点,9 g 为最高量,《中药大辞典》煎汤内服剂量为 3~9 g,药典规定剂量为 3~15 g。现在临床的常规用量是 3~15 g。关于剂量问题一直颇有争议,有畏附子如蛇蝎,不敢贸然使用,唯恐出差错者,即使用了也是剂量过小,杯水车薪,无济于事。古今放胆使用附子者也大有人在,张仲景用生附子 1 枚,炮附子 1~3 枚,约合 15~60 g 不等。近代老中医吴佩衡、刘民叔、李继昌用附子量亦大,一般均在 30 g 以上。吴佩衡甚至单剂用量 500 g,无毒副作用,相反疗效显著<sup>[18]</sup>。但现在一般主张:使用附子时认证要准,适量而止,既要改变“乌附毒药、非危症不用”的看法,也不提倡有缺乏临床用药经验的情况下盲目大剂量使用,增加用药风险,使用附子超过 15 g,煎剂应久煎,丸、散剂使用附子剂量宜小。同时还应根据患者的体质及南北的差异对用量做相应的调整。

**3.3 配伍** “十八反”歌诀中提出:乌头反半夏、瓜蒌、贝母、白蔹、白芨,说明使用乌头类中药时要尽量避免与上述药配伍。仲景在使用乌附时,大多配伍甘草二两,干姜一两~一两半,可见,仲景当时已经有减毒增效的理念。现代的研究进一步证实甘草、干姜确有其效。越皓等<sup>[19]</sup>利用电喷雾质谱技术和内标法,分别对生附子,生附子加炙甘草、白芍、干姜、大黄共煎液和药渣中乌头类生物碱进行系统考察,发现双酯型生物碱在附子加炙甘草、大黄、白芍、干姜共煎液中的含量降低,以达到减毒的目的。

俗话说:“是药三分毒,药物治病,因毒为能”。故只要临证用药时,正确辨证,并同时控制好上述的毒性相关因素,即可化毒为利。

#### 4 应用前景展望

乌头类中药在骨科临床的应用已有 2 000 多年的使用历史,且功效显著,疗效确切。但是乌头类含有毒性强烈的乌头碱化学成分,临床上中毒现象长期以来一直严重影响着临床的使用。目前存在的问题有:①现代炮制方法欠完善。乌头类中药的炮制是否合理科学与其临床的应用有密切的关系,改进炮制的方法,解决减毒与增效的问题,可以使乌头类中药有更大的应用前景。②剂量及配伍的研究仍欠缺。乌头类中药的用量及配伍与药理、毒理的关系需要更明确更细化。③生药学的研究还有待进一步加强。④建立规范化的观察指征,张仲景

在使用该类中药时观察到患者药后“如冒状”、“如醉状”等,为更合理地使用该类中药,减少中毒事件的发生,规范观察指征是非常有意义的。综上所述,现代乌头类中药的使用过程中需更广泛地开展实验及临床研究,有科学依据的支持,更有利于骨科临床医生应用该类中药,而使该类中药更好地在骨科临床中应用。今后,在中医药理论的指导下,采用现代先进科学技术,以临床疗效为根本出发点,进一步研究,并采取必要的措施,有效地确保用药安全有效,以满足临床需要,从而更好地发挥其疗效。乌头类中药具有的作用,非常适宜于在骨科临床使用。总之,乌头类中药在骨科的应用前景广阔,是值得进一步深入研究的经典中药。

#### 参考文献

- [1] 符华林. 我国乌头属药用植物的研究概况. 中药材, 2004, 27(2): 149-152.
- [2] 周端求, 刘弟性. 薏痹合剂治疗类风湿性关节炎 100 例. 中国中西医结合杂志, 2002, 22(5): 386-387.
- [3] 陈湘君, 茅建春, 顾军花. 风湿骨痛胶囊治疗类风湿关节炎. 浙江中医学院学报, 2003, 27(2): 23.
- [4] 刘效军, 马海玲. 附子汤并阳和汤治疗腰椎间盘突出症的疗效观察. 内蒙古中医药, 2005, 24(6): 8.
- [5] 娄绍昆. 六经辨证治疗腰椎间盘突出症的临床体会. 上海中医药大学学报, 2003, 17(2): 17-20.
- [6] 杨从刚. 马钱乌头汤治疗颈椎病 40 例. 实用中医药杂志, 2006, 22(3): 157.
- [7] 王春成. 乌头汤加味治疗肩关节周围炎 37 例. 国医论坛, 2005, 20(1): 6-7.
- [8] 杨莉, 李世年, 李媛, 等. 中西医结合治疗强直性脊柱炎 42 例疗效观察. 浙江中西医结合杂志, 2005, 15(10): 639.
- [9] 沈映君. 中药药理学. 北京: 人民卫生出版社, 2000. 382-490.
- [10] Ono Y, Inoue M, Mizukami H, et al. Suppressive effect of Kanzo-bushi-to, a Kampo medicine, on collagen-induced arthritis. Biol Pharm Bull, 2004, 27(9): 1406-1413.
- [11] 杨军英, 党月兰. 松潘乌头总碱的抗炎解热作用. 中国临床药理学与治疗学, 2003, 8(4): 441.
- [12] 胡学军. 乌头类中药及其制剂的镇痛作用. 中医药研究, 2001, 17(4): 56-58.
- [13] 黄衍民, 李成韶, 潘留华, 等. 乌头注射液对小鼠的镇痛作用及其药效动力学研究. 中国药理学杂志, 2000, 5(9): 613.
- [14] 王沛坚, 施旭光, 葛峥. 乌头汤及其配伍对佐剂性关节炎大鼠外周血淋巴细胞的影响. 中药药理与临床, 2007, 23(3): 9-10.
- [15] 杨小欣. 浅谈附子的毒性反应及防范措施. 辽宁中医学院学报, 2003, 5(2): 162.
- [16] 朱林平. 附子毒性研究概况. 江西中医药, 2004, 35(6): 53-55.
- [17] 吴荣祖. 附子传统加工工艺的创新研究. 云南中医中药杂志, 2005, 26(4): 17.
- [18] 张存悌. 吴佩衡学术思想探讨(上). 辽宁中医杂志, 2006, 33(6): 740-741.
- [19] 越皓, 皮子凤, 宋凤瑞, 等. 附子不同配伍药对生物碱成分的电喷雾质谱分析. 药学报, 2007, 42(2): 201-205.

(收稿日期: 2008-07-07 本文编辑: 连智华)