

· 科学论坛 ·

中药“毒与效”整合分析的研究进展和前沿分析*

彭成^{1**} 肖小河² 李梢³ 程永现⁴ 孟庆峰⁵
郭淑贞⁵ 高伟⁵ 张凤珠⁵ 韩立炜⁵ 裴瑾¹
李芸霞¹ 谢晓芳¹ 张若琪¹ 赵莹¹

(1. 成都中医药大学, 成都 611137; 2. 中国人民解放军第302医院, 北京 100039;
3. 清华大学, 北京 100084; 4. 中国科学院昆明植物研究所, 昆明 650201
5. 国家自然科学基金委员会, 北京 100085)

[摘要] 本文针对国内外高度关注的中药“毒”“效”的热点问题, 诠释了中药“毒”“效”的科学内涵与相互关系, 总结了中药“毒”“效”物质结构多样、毒性表现多种、毒性可以控制的基本特点, 深入分析了中药“毒”“效”的研究现状、前沿热点及发展趋势, 凝练了中药“毒”“效”的科学问题是毒效物质基础、毒效作用机制、控毒增效原理研究, 并进一步提出了中药“毒”“效”整合分析的意义、原则和路径, 以期建立符合国际规范和中医药特点的中药安全性有效性科学评价体系提供理论、方法及规范。

[关键词] 中药; 毒性; 功效; 有毒中药; 物质基础; 作用机制; 增效减毒原理; 整合分析

中药的有效性和安全性是中医药传承和发展的坚实基础, 也是中医药服务于世界人民健康事业的根本前提。中医药对中药“毒”“效”的认识源远流长, 内涵非常丰富, 是中华民族在长期与疾病作斗争的医疗实践和现代药理毒理研究过程中, 逐渐形成的知识和技术体系。然而, 继比利时中药减肥事件、新加坡黄连事件、日本柴胡事件、英国千柏鼻炎片和复方芦荟胶囊事件、马兜铃酸事件、鱼腥草注射液事件、何首乌事件之后, 中药材熏硫、汉森制药“槟榔入药”、云南白药与“乌头碱”、同仁堂多种中成药含重金属等成为国内外公众关注的热点问题, 中药的安全性和有效性倍受质疑。因此, 科学阐释中药的毒性与疗效, 科学总结有毒中药的应用规律, 尤其随着精准医学时代的到来、基础生命科学新技术的渗透和国际毒理学学科的蓬勃发展, 从战略的高度, 厘清中药“毒”“效”的科学内涵, 研讨有毒中药“毒”“效”整合分析的基础研究前沿和交叉性、前瞻性和综合性科学问题, 整合分析有毒中药的物质基础、作用原

理、毒效关系, 阐明有毒中药治疗疑难重症的毒效机制, 建立风险评估方法、早期预警机制, 促进中药“毒”“效”研究的现代化和国际化, 具有重要的现实意义。

本文在国家自然科学基金委员会医学科学部、生命科学部、化学科学部和政策局于2015年11月13—15日联合举办的“中药‘毒与效’的整合分析”第149期“双清论坛”专家交流讨论的基础上, 对中药“毒”“效”的科学内涵、基本特点、研究现状、前沿热点进行了剖析, 对中药“毒”“效”研究的发展趋势进行了展望。

1 中药“毒”“效”的科学内涵

中药“毒”的含义主要有3种^[1]: ①“毒”就是药, 凡治病之药皆为毒药, 如《周礼·天官冢宰》“医师掌医之政令, 聚毒药以供医事”; 汪机认为“药, 谓草木鱼禽兽之类, 以能攻病皆谓之毒”; 《景岳全书》“是凡可辟邪安正者, 均可称为毒药”。②“毒”指中

收稿日期: 2016-02-19; 修回日期: 2016-09-03

* 本文根据第149期“双清论坛”的研讨内容整理。

** 通信作者, Email: pengchengchengdu@126.com

药的偏性,如《素问·五常政大论》记载“帝曰:有毒无毒,服有药乎?岐伯曰:病有新久,方有大小,有毒无毒,固宜常制矣。大毒治病,十去其六;常毒治病,十去其七;小毒治病,十去其八;无毒治病,十去其九;谷肉果菜,食养尽之,无使过之,伤其正也”;张介宾在《类经·疾病类·五脏病气法时》中说:药以治病,以毒为能。所谓毒者,因气味之偏也,盖气味之偏,药饵之属也,所以祛人之邪气。③“毒”是指中药的毒副作用,如隋·巢元方在《诸病源候论》中提到,“凡药物云有毒及大毒者,皆能变乱,与人为害,亦能杀人”;张景岳《类经·脉象类》指出“毒药,谓药之峻利者”。现代认为,“有毒无毒”属中药药性的范畴,是通过中药对机体是否有毒性损害作用而加以判别区分。绝大多数中药没有毒害作用,属无毒;只有那些药性强烈,对人体有毒性或副作用,安全剂量小,用之不当或药量超过常量,即对人体产生危害,甚至可致人死亡的中药属有毒中药,与现代药物毒理学的概念相似。

中药之“效”,指“功效”^[2]。“功效”一词,首见于《汉书》,其含义为“功劳、成绩”或“效验、成效”。中药功效是在中医药理论指导下,对中药治疗、保健等作用的理性概括,主要分为治疗功效和保健功效。治疗功效又分为对证治疗功效、对症治疗功效和对病治疗功效。对证功效是针对中医所特有的“证”发挥治疗作用的功效,如发散风寒,主要针对“风寒表证”发挥治疗作用;清热解毒,主要针对“热毒证”发挥治疗作用;凉血止血,主要针对“血热出血证”发挥治疗作用等等。对病功效就是针对中医的“病”发挥治疗作用的功效,如截疟、驱蛔虫等,分别针对疟疾、蛔虫病发挥治疗作用。对症治疗功效指消除或缓解患者某一自觉的症状或临床体征的治疗功效,如麻黄之平喘,生姜之止呕,柿蒂之止呃逆等皆属“对症”之功效。保健功效是中药对人体预防或养生、康复等作用的概括和总结,包括预防功效和养生功效。预防功效是指采用以药物为主的多种手段,如烟熏、洗浴、佩带或内服等,防止某些疾病的发生和发展。养生功效指中药用以增强人体适应能力,强身健体,调理情志,养护脏腑,延缓衰老等方面的作用,如“延年、轻身不老、悦颜色、黑须发”等。

有毒中药的毒效关系十分复杂。有些中药的有效成分与毒性成分为同一类化学物质,剂量适宜发挥药效,剂量太高则产生毒性。如马钱子碱既是抗炎镇痛的有效成分,又是产生神经毒性和肾毒性的毒性成分,在什么剂量、什么时间、什么状态产生疗

效或毒性,必须进行量-时-效-毒的研究。有些中药的有效成分与毒性成分为不同类型的化学物质,需要分别监测。如清热解毒中药千里光的主要药效物质为生物碱、黄酮类成分,而吡咯里西啶生物碱是千里光产生肝毒性的毒性成分。还有一些中药的有效成分与毒性成分,在不同的病理(病证)状态下,毒性成分与药效成分可以发生转换。如附子的双酯型生物碱,在附子治疗心衰时,为引起心脏毒性的有毒物质;而在治疗疼痛时,又转化为有效成分;但超过一定剂量或超过治疗疗程,又将产生心脏毒性、神经毒性。值得注意的是,影响有毒中药“毒与效”的因素很多,既涉及到药物的因素,又涉及到机体的状态,还涉及到临床应用的方法。中医药在长期的临床实践过程中,逐渐形成了依法炮制、对证用药、合理配伍、控制剂量疗程等增效减毒的方法,属中医药的原创思维,其增效减毒原理亟待揭示,“药物-机体-应用”之间的多维关系亟待破解。

2 中药“毒”“效”的基本特点

中药毒性、功效理论的记载,最早见于《神农本草经》,用“有毒无毒”来标明药物的属性,谓“药有酸、咸、甘、苦、辛五味,又有寒、热、温、凉四气及有毒无毒”,并将其所载365味药物,依照有毒无毒、延年益寿及祛邪分为上中下三品,云“下品多毒,不可久服”,如大戟、芫花、甘遂、乌头、附子、巴豆、狼毒等列入此类,毒性强烈易致死亡。在具体药物条目下标有“毒性”的文献,最早见于《吴普本草》,如对大黄的记载有“神农、雷公:苦,有毒;扁鹊:苦,无毒”。此后,历代的本草著作在各药物条目下,一般都有“有毒”或“无毒”的记载,或按大毒、有毒、小毒或微毒以标注其毒性的大小,以保证用药安全。如《神农本草经》中下品药物125种,是属于“多毒”不可久服的药物;《名医别录》载录有毒药物131种,《新修本草》载录有毒药物143种,《证类本草》载录有毒药物223种,《本草纲目》载录有毒药物361种。《中华人民共和国药典》根据中药毒性的大小,将有毒中药分为大毒、有毒、小毒三类。如,2015版《中华人民共和国药典》(一部)收载中药品种2598种,其中有毒中药83种,包括大毒中药10种、有毒中药42种、小毒中药31种。其共性特点是“毒”“效”物质结构多样、毒性表现多种、毒性可以控制,尤其是在中医药长期的临床实践中,形成的控毒增效方法,独具特色和优势。

2.1 物质结构多样

有毒中药种类复杂、品种众多、毒效物质结构多

种多样。现文献报道的主要有以下几类毒性物质:

(1) **生物碱类**。如含乌头碱的川乌、草乌、附子、雪上一枝蒿,含雷公藤碱的雷公藤、昆明山海棠,含番木鳖碱的马钱子,含莨菪碱、东莨菪碱的洋金花,含苦楝碱的苦楝子,含类似烟碱及毒芹碱的半夏、天南星等。

(2) **苷类**。如含强心苷的洋地黄、万年青、八角枫、夹竹桃等,含氰苷的杏仁、桃仁等,含皂苷的商陆、黄药子等,含黄酮苷的芫花、广豆根等。

(3) **含砷及内酯类**。其毒理作用主要表现为对局部的强烈刺激作用,内服可引起肝细胞损害,抑制中枢神经系统等作用。如苦艾素、马桑内酯等。

(4) **毒蛋白类**。如含毒蛋白的巴豆、苍耳子、蓖麻子等。

(5) **重金属**。主要指含重金属的矿物类中药,包括含砷类中药、含汞类中药、含铅类中药等。

2.2 毒性表现多种

有毒中药、中药毒性物质引起的毒性反应表现多种多样。常见临床各系统毒性表现如下:

(1) **心血管系统**:主要表现为心悸、胸闷、发绀、心动过速、心动过缓、心律失常、传导阻滞、血压升高或下降、循环衰竭死亡等。如含乌头碱类成分的中药川乌、草乌、附子、雪上一枝蒿和含强心苷的药物万年青、夹竹桃等,具有心脏毒性。

(2) **呼吸系统**:主要出现胸闷、咳嗽咯血、呼吸困难、哮喘、急性肺水肿、呼吸肌麻痹或呼吸衰竭,甚至窒息死亡等。如天花粉、瓜蒂、藜芦、罂粟壳、山豆根、枇杷叶、半夏等可引起上呼吸道急性炎症;苍耳子、硫磺、轻粉、槟榔、全蝎等可引起肺炎;藜芦、苦参、雄黄等可引起肺水肿。

(3) **神经系统**:主要中毒表现为昏迷、四肢麻木、肌肉麻痹、四肢无力、共济失调、牙关紧闭、抽搐、惊厥、记忆障碍、瞳孔缩小或散大、阵发性痉挛、强直性痉挛、脑水肿,甚至死亡等。如马钱子、乌头、天仙子、麻黄、细辛、朱砂等可引起神经系统不良反应;洋金花等可引起精神异常。

(4) **消化系统**:主要毒性症状有恶心、呕吐、食欲不振、口腔粘膜水肿、糜烂或出血、食管烧灼疼痛、腹胀、腹痛、腹泻、二便出血、便秘、黄疸、肝肿大、肝功能损害,中毒性肝炎、肝细胞坏死,甚至死亡等。如黄芩、芒硝等可引起胃部不适;生大黄、番泻叶、芫花、常山等可引起腹痛;苍耳子、黄药子、川楝子、雷公藤等可引起肝脏损害等。

(5) **泌尿系统**:主要引起腰痛、浮肿、尿频、尿

急、尿痛、尿少、尿闭、尿毒症、急性肾功能衰竭,甚至死亡。如密陀僧、马兜铃、防己、铅丹、大戟、甘遂、斑蝥等可引起腰痛、浮肿、尿频、尿急、尿痛、尿少、尿闭、尿毒症、急性肾功能衰竭,甚至死亡。

(6) **造血系统**:主要引起白细胞减少、粒细胞缺乏、溶血性贫血、再生障碍性贫血、紫癜,甚至死亡等。如含铅、砷、氰化物的中药等可引起白细胞减少、粒细胞缺乏、溶血性贫血、再生障碍性贫血、紫癜、变性血红蛋白症,甚至死亡等。

(7) **生殖系统**:主要引起闭经、月经不调、性功能障碍、早产、流产、畸胎、死胎以及不孕症或男性勃起障碍、射精障碍、不育症等。如巴豆、斑蝥、大戟、乌头等在生殖易感期内易损害胎儿发育、致畸等。

2.3 毒性可以控制

中医药在长期的临床应用和生产实践过程中,积累并形成了大量减毒增效或控毒增效的方法,主要包括选用正品药材、依法炮制、对证用药、合理配伍、掌握煎服方法等,以控制毒性。如附子毒性大、不良反应多,用之不当,将引起中毒,严重者将引起人死亡,但其毒性可以有效的控制^[3]。

有关中药毒性控制主要有以下几个方面:

(1) **选用正品药材**。比较研究四川、陕西、湖北、重庆、云南等不同产地附子的毒性,发现云南附子的毒性是川产附子的18倍;进一步比较附子鹅掌叶、艾叶、泡杆南瓜叶、铁杆南瓜叶4个亚型的总生物碱、酯性生物碱、乌头碱的含量及毒效关系,发现川产江油附子4个亚型的含量和毒性,以及干预急性炎症模型、亚急性炎症模型、疼痛模型的药效作用无显著性差异。说明选用川产道地正品药材,可以控制附子乌头碱的含量和毒性。

(2) **依法炮制**。选择正常动物及炎症动物模型、疼痛动物模型、痹证动物模型、寒证动物模型、心衰动物模型、阳虚便秘动物模型,研究生附子、盐附子、白附片、黑顺片等不同炮制品的化学物质变化及增效减毒的作用原理。结果,生附子、盐附子的毒性较大;白附片、黑顺片等炮制品的毒性明显减轻。

(3) **对证用药**。根据附子回阳救逆、补火助阳、散寒除湿止痛的功效,选择了肾阳虚证、痛证、炎症、虚寒证动物模型和心肌细胞、神经细胞、结肠间质细胞模型,研究附子对证用药,控毒增效的机制。结果,附子对证用药,不仅毒性较低,而且能明显增加强心、温阳、散寒、止痛的功效。

(4) **合理配伍**。选择正常动物或炎症动物模型、疼痛动物模型、痹证动物模型、寒证动物模型、心

衰动物模型、阳虚便秘动物模型,研究附子配甘草、附子配干姜、附子配人参、附子配大黄、川乌配白芍增效解毒的作用原理,筛选其有效组分、毒性组分、控毒组分,以及各组分配伍的最佳比例。结果发现,合理配伍不仅可以减少毒性组分酯性生物碱的含量,而且能够降低毒性,增加疗效^[4]。

(5) **掌握煎服方法。**选择大鼠心阳虚衰、小鼠阳虚便秘、小鼠肾阳虚、痛证、炎症、热证动物模型,采用均匀设计方法,研究不同煎煮时间(15 min、30 min、60 min、120 min、3 h、4 h、6 h)和不同给药剂量(相当于临床人用量 $3 \text{ g} \cdot (60 \text{ kg})^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 的 1、3、6、12、24、36、48、72、96、120 倍)毒效的相关性。结果表明,不同煎煮时间的毒性与酯性生物碱的含量成正相关;随着煎煮时间的增加、剂量的升高,药效作用增强;随着煎煮时间的降低、剂量的升高,毒性反应增强。此外,附子的毒性还与药物生长的海拔、采收的季节、不同的剂型、不同的给药途径等因素有关。

3 中药“毒”“效”的研究现状

3.1 研究概况

近年来,国家高度重视有毒中药的研究和应用,先后支持国家自然科学基金项目、国家 973 计划、国家中药 GLP 平台建设等项目 100 多项,研究对象涉及传统认为有毒性的中药和现代研究发现含毒性物质的中药,如传统有毒中药川乌、草乌、附子、草乌叶、雪上一枝蒿、雷公藤、马钱子、半夏、天南星、大戟、芫花、斑蝥、蟾酥、砒霜、雄黄、硫磺、朱砂、苍耳子、黄药子、红花、麻黄、木通、防己、冰片、远志和现代研究发现含马兜铃酸、柴胡总皂苷、千里光吡咯里西啶生物碱的现代有毒中药等。研究内容包括有毒中药物质基础、毒作用机制、解毒机理等方面的研究,如中药苍耳子的毒性物质基础及中毒机制研究、半夏刺激性毒性的物质基础及炮制解毒机理研究、雷公藤整体生物转化脱毒及其药理和化学成分的研究、基于代谢组学的千里光和欧洲千里光中吡咯里西啶生物碱的毒性比较、人参皂苷的生殖毒理学研究、含马兜铃酸中药的肾毒性指标成分的判定及其分析测定研究、黄药子配伍当归后活性/毒性成分体内吸收及代谢研究、朱砂在消化道中物种转化与药效毒性相关性研究、雷公藤配伍减毒物质基础及毒效机理研究、柴胡总皂苷对大鼠体内肝毒性的毒效相关性研究等。尤其国家自然科学基金重点项目资助成都中医药大学彭成教授进行了“乌头类有毒中

药安全性研究”,建立了“毒性物质基础-毒作用机制-控毒方法体系”的有毒中药安全性评价模式^[5];重大研究计划重点项目资助上海交通大学陈竺院士进行了“硫化砷与青黛联合治疗白血病的分子机理研究”^[6],重点项目资助上海中医药大学王峥涛教授进行了“龙胆苦苷对肝毒吡咯里西啶生物碱所致肝损伤的保护作用及其分子机制”^[7],对有毒中药毒-效的分子机制进行了深入研究。国家 973 计划资助了中国中医科学院叶祖光研究员负责的“确有疗效的有毒中药科学应用关键问题的基础研究”^[8]、南京中医药大学段金廛教授负责的“中药‘十八反’配伍理论的关键科学问题研究”^[9]。国家中医药管理局也批准在成都中医药大学和中国中医科学院建立中药毒理学重点学科;中国中医药出版社出版新世纪创新教材《中药毒理学》^[1]。以上标志着中药毒理学学科体系已基本形成,有毒中药“毒性物质基础-毒作用机制-增效减毒原理”的研究模式,得到学界公认,并取得了大量研究成果。

3.2 最新进展

目前,对于有毒中药“毒”“效”物质基础、作用机理和增效减毒研究,百花齐放、成果丰硕。新观点、新方法、新技术层出不穷,主要进展如下。

(1) **“系统中药”指导下的多维评价与整合分析。**中药的毒性与功效是客观存在的,是中药的基本属性,但并不意味着任何中药,在任何情况下都会对人体造成伤害,引起毒性反应。中药使用后,是否对人体造成伤害,出现毒性反应,以及毒性的大小,主要与药物的毒性、机体的状态和临床是否合理应用有关。因此,中药毒效的研究,必须应用“系统中药”的思维方式,对有毒中药的“品、质、性、效、用”进行多维评价^[10],对有毒中药的“毒-效”物质基础-“毒-效”机制-增效减毒原理进行整合分析,从而揭示有毒中药“毒”“效”的物质基础,阐明“毒”“效”物质对机体的作用、作用环节与效应,以及“毒”“效”物质基础在体内吸收、分布、代谢、排泄的动态变化过程及在不同的病理(病证)状态下,毒性物质基础与药效物质基础的角色相互转换的条件、过程、结果;尤其要坚持中医药理论特色,在“系统中药”指导下,采用组学、网络生物学、系统毒理学的手段,研究中药“毒-效”系统关键要素的涨落,整合研究分析减毒增效或控毒增效的理论、技术和临床实践,破解中药“毒-效”研究的难题。

(2) **系统生物学与化学生物学指导下的中医药研究。**中医药理论的基本特点是“整体观”,与系统

生物学具有一定相似性。目前,借助系统生物学研究方法,以组学为主要研究手段,在中医整体观研究、辨证论治研究,中医证候研究、尤其是中医药防治疾病的机制研究方面得到了良好应用,取得成果^[11]。而化学生物学通过新颖的化学方法从分子层面去探索和操纵生物系统,以植物药毒性成分或动物药毒素作为小分子探针,研究有毒中药的化学生物学机制,揭示药性峻猛的“毒效物质”与靶分子之间的相互作用方式以及信息传递的过程,从而使我们更深刻地理解生命现象的本质,阐释疾病的发病机制,为新药发现和用药安全打下理论基础^[12,13]。

(3) 网络药理学指导下的中药“毒与效”机制研究。网络药理学在中医药研究中的应用符合中医整体观的辨证特点和中药多成分、多靶点、多途径的作用特点,因此有学者提出“网络靶标”的假说和方法,认为中药不同于现有单靶点药物的一个新作用机制,是以病证生物网络为靶标的系统调节。通过创建疾病基因、药物靶标预测等一系列网络靶标分析方法,研制中药“药-证”的网络药理学关键支撑技术平台,并在多种中药和方剂分析上取得了有效应用,从而为中药毒效机制研究和整合分析提供了新的研究思路与方法^[14]。基于网络靶标的中药毒、效划分模型,有望发现中药“毒与效”的物质基础、生物标志物、增效减毒机制,成为研究中药“毒与效”关系的一条值得深入的新途径^[15]。

(4) 代谢动力学成为揭示中药“毒与效”的重要手段。针对中药在体内有多种代谢形式,将产生不同生物效应的事实,王广基院士^[16,17]提出了中药具有质变代谢、量变代谢、内化代谢的“多向代谢”模式。质变代谢是指中药在体内各种酶的作用下可发生一系列Ⅰ相、Ⅱ相代谢反应,导致药物化学结构上的转变;量变代谢是指中药同系成分群可经肠道菌群发生水解、降解等代谢反应,产生的代谢物是中药中的原有成分,但改变了原中药中各成分的构成比;内化代谢是指中药可经多步生物转化最终代谢成内源性代谢中间体,整合到人体代谢过程中发挥药效作用;或影响人体内源性小分子代谢物,从而导致人体的生化过程发生变化,产生药效作用。研究显示,被报道为中药药效物质基础的很多物质,如黄酮类、多酚类、皂苷类和生物碱类等,在剂量较大时也常常是引起毒性的常见物质基础,且在靶点上与药效有重叠,提示对于这些成分,药物浓度是调控其毒效作用的重要因素。反之亦然,如安宫牛黄丸和砒霜中含有低浓度的砷是其发挥功效的必不可少的药效物

质基础,但目前在国外被视为“重金属超标”而被贴上“有毒”、“禁用”的标签。因此,对有毒中药和含毒性成分的中药进行毒代动力学和药代动力学研究,揭示其体内过程,对于揭示中药毒效关系十分重要。

(5) “衷中参西,求中药之本”的还原性研究思维。中药毒效研究的主要目的是使临床风险最小化而疗效最大化,以及风险和有效性的可知可控化。在中药毒效研究中,只有尊重和遵循中医药理论指导并借鉴现代科学技术才能使毒与效的物质基础研究更加透彻;单体式的还原性研究有利于格物致知,因此仍然是中药研究行之有效的办法。中药物质成分复杂多样,从天然药物制备中药自古就有,如明代李时珍《医学入门》(1575年):“五倍子粗粉并矾,曲和匀作酒样入瓷器遮不见风,候生白取出”,这是世界上最早从天然产物中制备有机酸(没食子酸)的记载;明代李时珍《本草纲目》(1596年)记载了用升华方法制备纯化樟脑的过程;冰片是接近单体的中药。而2015年诺贝尔奖得主屠呦呦从中药青蒿中成功提取抗疟药物青蒿素更是还原性研究思维指导下的重大成果。此外,在中药单体成分分离和生物活性研究过程中发现了一些新的中药分子新机制,使这一研究模式可能成为药物发现的重要研究手段之一。另一方面,若能揭示中医药在防治重大疾病或疑难杂病中的分子机制,也将有助于药物开发^[18,19]。

(6) 中药“显效理论”观点与中药特色优势。中药“显效理论”认为,中药作用是基于药效物质的“显效形式”及“叠加作用”。首先“显效形式”包括中药成分的原形和(或)代谢物;其次“叠加作用”是中药药效物质在同一药效靶点上的叠加,从而达到必要的靶浓度而发挥药效。中药结构类似的成分及其代谢物,就可能成为其显效形式,而相似的结构就可能以叠加作用而起效;此外显效形式的“叠加作用”也具有毒性分散效应,当各个显效形式的毒性中心不完全相同的时候,毒性的叠加作用发生概率小、程度低,即毒副作用被分散。中药药效物质的显效形式的叠加作用和协同作用,共同构成中药起效的机制。毒性较大的中药或中药毒性物质的研究,可通过中药的体内分布研究即研究中药原形成分及其代谢产物在各个脏器中分布的种类和数量来展开,原形成分及代谢产物大量集中分布的脏器很可能为药效或毒性的靶器官,而大量分布于脏器中的原形成分和/或代谢产物很可能就是该中药的药效物质或毒性物质。同时依据毒性分散理论,可创制低毒性或超低毒性的药物^[20]。

(7) 与国际接轨,明确中药毒性物质及限量。

中药毒效研究除能指导临床安全、合理用药外,也是中药真正走向国门、走向国际的必经之路。王一涛提出,应针对3个关键环节开展毒性物质基础研究,以使中药标准国际化:一是针对国际贸易中安全性问题突出的3类内源性有毒中药材及其制剂(吡咯里西啶类、蒽醌化合物类、汞和砷盐类),通过毒性物质的发现与制备研究、目标中药的毒性机制及成方制剂的解毒机制研究以及毒性成分的毒性当量和检测技术研究,制定适合国际贸易的中药内源性毒性成份的限量标准;二是针对农药残留、重金属、真菌毒素和二氧化硫等严重影响中药安全的外源性有害残留物,重点开发适合国际贸易的快速、便捷、高效、灵敏的创新检测方法与平台;三是溯清基原,建立规范化的含有吡咯里西啶类、大黄蒽醌类及马兜铃酸类化学物质的中药材、近缘植物物种及易混淆物种的条形码数据库及分子水平的检验检测体系。在此基础上,通过将DNA序列转换成二维码图像,并增加产地、加工等丰富的产品信息,建立含内源性毒性成分中药材的溯源体系^[21]。

(8) 与临床结合,精准医学指导下的中药研究。

中医药治病强调“辨证论治”,根据患者不同体质,药性特点、炮制、剂量、配伍、煎煮等多种手段进行个体化诊断和用药,与现代医学提出的“精准医学”不谋而和,有研究报道,何首乌长期使用引起的肝毒性的机制是免疫毒性,与患者体质相关,存在易感人群,即个体体质在何首乌肝毒性发生中是重要因素^[22,23]。提示中药毒效物质基础研究,既要重视中药本身的作用机制和物质基础,也要重视机体对药物的影响。

此外,针对中药“多靶点、多成分、多途径”的作用特点,先后有学者建立了适于中医药毒效研究的中医证候、病证结合动物模型,血清药理学、脑脊液药理学技术,并广泛应用组学技术、成像技术、现代化学检测与分析技术及多技术融合,研究中药的“毒与效”,且在一定程度成为影响研究进展的关键技术。

4 中药“毒”“效”研究的关键科学问题

中药“毒与效”研究近年来是中药基础研究的核心内容,主要围绕中药“毒与效”物质基础、“毒与效”机制和增效减毒作用原理开展工作,形成了不同的研究思路、方法,取得了一些研究成果,同时也是亟待解决的关键科学问题。

4.1 毒效物质基础研究

中药种类复杂、品种众多、毒效物质结构多样,既包括生物碱类、糖苷类、二萜类、毒蛋白类等传统有毒中药的有机类毒性物质和含马兜铃酸、吡咯里西啶生物碱、蒽醌等现代有毒中药的有机类毒性物质,又包括含砷、汞、铅等无机类毒性物质;而且机体在不同的病理(病证)状态下,毒性物质基础与药效物质基础的角色可以发生转换,毒效关系密切。如草乌、川乌、附子所含双酯性生物碱,砒霜所含 As_2O_3 ,为剧毒物质,但在治疗痛症、白血病时,却是药效物质基础,而超过治疗的安全窗后,又是毒性物质基础。因此,研究物质基础的难度很大,一方面,随着现代分离分析技术的进步,传统有毒中药单体成分获得的种类、数量越来越多,这些成分是毒性物质基础还是药效物质基础,又必须进行毒理学和药效学的研究和评价;另一方面,随着中医药国际化和现代化水平的提高,多学科渗透与融合,现代有毒中药不断发现,其毒性物质基础的确定、毒效物质基础的甄别,都必须进行深入细致的研究。

4.2 毒效作用机制研究

中药多成分、多靶点、多途径的作用特点使得中药的毒效作用机制研究十分复杂,作用机制研究的广度和深度都亟待加强。主要表现在以下几个方面,一是传统有毒中药的基础毒性实验资料严重不足,毒作用机制揭示不够;现代研究发现含毒性物质的有毒中药,系统毒理学评价缺乏,亟待系统研究评价。二是有毒中药的毒性靶系统、靶器官、靶细胞较多,研究难度较多。如乌头的毒性靶系统涉及心血管系统、神经系统、呼吸系统、消化系统、泌尿系统、生殖系统等,靶器官、靶细胞涉及心脏、神经、肺、胃、肠、肝、肾及生殖器官和细胞。因此,在毒作用机制研究过程中,对毒性靶部位及毒性物质从暴露部位到靶部位的转运,终毒物与靶分子的反应,细胞功能障碍及其导致的毒性机制均应深入研究。三是有毒中药的毒效关系密切,在不同的病理生理状态下,毒效可以发生转化。因此,深入研究有毒中药的基础毒性、药效作用、体内过程、发生机制,以及“量-时-效-毒”之间的关系,阐明毒效机制,仍然是中药毒效研究的重点和难点。

4.3 增效减毒原理研究

中医药在长期临床应用和医疗实践过程中,积累并形成了大量减毒增效或控毒增效的方法,至今行之有效,是中医药的原创。如:按照法律法规,使用有毒中药;根据疾病的状态,辨证使用有毒中药;

根据中药临床应用实践,配伍使用有毒中药;根据药物的性质、疾病的状况、机体的状态和中医药长期的医疗实践,采取选用正品药材、遵古炮制、掌握剂量、控制疗程等方法,增效减毒。在研究中,如何根据目前中药临床毒性反应的原因,结合中医药理论和现代多学科的手段,围绕依法炮制、辨证用药、合理配伍、掌握剂量等减毒要素,探究中药减毒增效的机制,尤其明确在不同应用状态下的毒效物质基础转化的方式、过程与机制,揭示其增效减毒原理,是研究有毒中药的关键科学问题。

5 中药“毒”“效”整合分析研究的前沿分析与思考

中药的“毒”“效”是中药客观存在的两个属性,是中药治病救人的基础。中医药对中药“毒”“效”的认识源远流长,内涵非常丰富,是中华民族在长期与疾病作斗争的医疗实践和现代药理毒理研究过程中,逐渐形成的知识和技术体系。中药“毒与效”的内在关系及科学内涵研究亟待加强,准确客观地分析中药“毒”“效”的科学内涵,对中医药学术创新、临床合理用药和中药产业发展具有重要意义。

未来中药“毒与效”的研究,需遵循“坚持问题导向,突出学科特点,面向科学前沿,揭示科学问题”,实现中药“毒与效”的整合分析。

针对国内外公众关注的有毒中药的热点问题,采取国际毒理学通行技术和病证结合方式,开展循证医学、现代毒理和毒性中药“毒-效”物质基础、作用机制、减毒增效原理研究。科学解析有毒中药的“毒”“效”物质基础,以及“毒”“效”物质对机体的作用、作用环节、效应与产生作用和效应的物质基础在体内吸收、分布、代谢、排泄的动态变化过程及特点,并围绕依法炮制、辨证用药、合理配伍等减毒要素,研究不同应用状态下的毒效物质转化的方式、过程与机制,揭示减毒增效原理。坚持传承创新,实现多学科交叉融合,对有毒中药的毒性-药效进行定性定量评价,阐明毒效机制和体内过程,建立评价中药毒性级别的客观实验数据和中药安全性评价模式,完善不良反应监测和早期预警,为中药安全性有效性评价提供理论、方法及规范。

面向科学前沿,借助化学生物学的技术,研究有毒中药的物质结构与分子效应的关系;借助代谢组学的方法,研究有毒中药的多向代谢转化;借助系统毒理学的思路,整合分子、细胞、组织等不同研究层次的高通量信息,系统研究有毒中药毒性物质与机

体的相互作用,构建多水平、多尺度的预测模型,定量评估化合物的安全性,并通过建立静态网络分析预测、动态网络模拟和有害结局路径等研究模型,全面解析毒理学机制、发现新的生物标志物及综合评估化合物的安全性;借助网络药理学的成果,以药物、靶点与疾病间相互作用的整体性和系统性为出发点,利用复杂网络模型表达和分析研究药物-靶点-疾病的网络关系,从分子水平和系统层次解析中药药效的科学内涵,阐释中药多成分、多靶点、多途径、多层次的协同作用规律。

中药毒效整合分析研究,首先应优先选择临床上安全性问题突出的有毒中药或中成药,结合中医药临床应用,以系统科学为指导,采用系统毒理学、化学生物学、代谢组学、网络药理学等理论、方法和技术,构建可靠的药效物质作用靶标相关的分子效应和毒性网络,反映特定疾病状态的相关生物实体的分子网络及毒性机制,整合效应物质作用靶标网络与疾病生物网络,通过网络拓扑学和动力学等方法分析“药物-靶点-疾病”网络和“药物-靶点-活性/毒性”网络中物质与疾病、成分与毒性的相互作用关系,检识出复杂网络模型中的靶点组合、通路组合、子网组合、药物组合等,整合研究有毒中药“药物-机体-应用”的多维关系,揭示有毒中药的“毒效物质基础-毒效作用机制-减毒增效原理”,明确有毒中药的阈剂量、半数有效剂量、半数致死剂量、毒作用带、治疗指数和安全限度,破解中药“毒-效”研究的难题,探索建立符合中医药特点和国际规范的中药安全性评价与风险控制策略和方法,以期对客观认识和评价中药的安全性,促进中药临床合理用药,维护我国中药产业健康发展提供科学依据和技术支持。

参 考 文 献

- [1] 彭成主编. 中药毒理学. 北京:中国中医药出版社,2014: 2.
- [2] 张廷模,彭成主编. 中华临床中医学. 北京:人民卫生出版社,2015: 25—27.
- [3] 彭成主编. 有毒中药附子、川乌、草乌的安全性评价与应用. 成都:四川科学技术出版社,2014: 1—17.
- [4] Peng C, Wang L, Wang YH, et al. The toxicity of aconitine, emodin on ICC cell and the antagonist effect of the compatibility. *European journal of drug metabolism and pharmacokinetics*, 2009, 34(3,4): 213—220.
- [5] 彭成,王昌恩,林娜. 有毒中药毒效相关性基础研究的意义与实践. *中药药理与临床*, 2008, 24(1): 71—73.
- [6] 陈竺. 硫化砷与青黛联合治疗白血病的分子机理研究. 国家自然科学基金委员会科学基金网络信息系统, 2003—2006.
- [7] 熊爱珍,杨莉,张芳,何芋岐,王长虹,王峰涛. LC-MSn 鉴定肝毒性吡咯里西啶类生物碱千里光碱大鼠体内代谢产物. *中国药理学杂志*, 2012, 47(1): 54—60.

- [8] 叶祖光,张广平. 中药安全性评价的发展、现状及其对策. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(16): 1—6.
- [9] 段金焱,张伯礼,范欣生,张艳军,高月,林娜,钟赣生. 中药配伍禁忌研究思路与技术体系框架. 世界科学技术——中医药现代化, 2012, 14(3): 1537—1546.
- [10] 彭成. 系统中药与多维评价. 中药与临床, 2010, 1(1): 7—10.
- [11] 罗国安,梁琼麟,王义明,刘清飞,李雪. 中医药系统生物学发展及展望. 中国天然药物, 2009, 7(4): 242—248.
- [12] Vargas F, Rivas C, Medrano M. Interaction of emodin, alo-emodin, and rhein with human serum albumin: a fluorescence spectroscopic study. Toxicol Mech Methods, 2004, 14(4): 227—31.
- [13] Zhang DM, Liu JS, Deng LJ, et al. Arenobufagin, a natural bufadienolide from toad venom, induces apoptosis and autophagy in human hepatocellular carcinoma cells through inhibition of PI3K/Akt/mTOR pathway. Carcinogenesis, 2013, 34(6): 1331—42.
- [14] Li S. Mapping ancient remedies: applying a network approach to traditional Chinese medicine. Science, 2015, 350(6262): S72—S74.
- [15] Zhang Y, Bai M, Zhang B, et al. Uncovering pharmacological mechanisms of Wu-tou decoction acting on rheumatoid arthritis through systems approaches: drug-target prediction, network analysis and experimental validation. Scientific Reports, 2015, 5: 9463.
- [16] 郝海平,郑超涌,王广基. 多组分、多靶点中药整体药代动力学研究的思考与探索. 药学报, 2009, 44(3): 270—275.
- [17] Shi J, Cao B, Wang XW, et al. Metabolomics and its application to the evaluation of the efficacy and toxicity of traditional Chinese herb medicines. J Chromatogr B. Analyt Technol Biomed Life Sci, 2015, 24.
- [18] 邱碧丽,程永现,杜晓曦. 强心苷中毒机制及规避措施. 亚太传统医药, 2010, 6(4): 8—10.
- [19] He JB, Luo J, Zhang L, et al. Sesquiterpenoids with new carbon skeletons from the resin of toxicodendron vernicifluum as new types of extracellular matrix inhibitors. Organic Letters, 2013, 15(14): 3602—3605.
- [20] 蔡少青,王璇,尚明英,徐风,刘广学. 中药“显效理论”或有助于阐释并弘扬中药特色优势. 中国中药杂志, 2015, 40(17): 3435—3443.
- [21] Yang Y, Dang YY, Li Q, et al. Complete chloroplast genome sequence of poisonous and medicinal plant *Datura stramonium*: organizations and implications for genetic engineering. Plos One, 2014, 9(11): e110656.
- [22] 庞晶瑶,柏兆方,牛明,涂灿,马致洁,赵艳玲,赵奎君,游云,王伽伯,肖小河. 基于“有故无殒”的何首乌对正常和肝损伤大鼠的毒性与保护作用对比研究. 药学报, 2015, 50(8): 973—979.
- [23] Zhu Y, Li YG, Wang JB, et al. Causes, features, and outcomes of drug-induced liver injury in 69 children from China. Gut Liver, 2015, 9(4): 525—33.

Research progress and frontier of integrated analysis of “toxicity” and “effect” of Traditional Chinese Medicine

Peng Cheng¹ Xiao Xiaohu² Li Shao³ Cheng Yongxian⁴ Meng Qingfeng⁵
Guo Shuzhen⁵ Gao Wei⁵ Zhang Fengzhu⁵ Han Liwei⁵ Pei Jin¹
Li Yunxia¹ Xie Xiaofang¹ Zhang Ruoqi¹ Zhao Xuan¹

(1. Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611137;
2. 302 Military Hospital of China, Beijing 100039; 3. Tsinghua University, Beijing 100084;
4. Kunming Institute of Botany, Chinese Academy of Sciences, Kunming 650201;
5. National Natural Science Foundation of China, Beijing 100085)

Abstract Focusing on the worldwide hot topic—“toxicity” and “effect” of Traditional Chinese medicine, the paper discusses the scientific connotation and mutual relations of “toxicity” and “effect” of TCM, summarizes the basic characteristics including diverse material structure of “toxicity” and “effect” of TCM, various toxic manifestations, and controlled toxicity. Then the research status, hot topic and development tendency are analyzed, and scientific problems are put forward including “toxicity” and “effect” material basis study, toxic effect mechanism study, and study on principle of controlling toxicity and enhancing efficiency. At last, the meaning, principles and methods of integrated analysis of “toxicity” and “effect” of Traditional Chinese medicine are further proposed in order to provide theory, methods and standard for the establishment of Chinese medicine safety and effectiveness evaluation system compliance with international norms and characteristics of Chinese medicine.

Key words Traditional Chinese Medicine; toxicity; effect; toxic Chinese drugs; material basis; mechanism of action; effect-enhancing and toxicity-reducing; integrated analysis