

· 学术探讨 ·

以功效为基础的中药复方毒性研究思路与方法探索

任建勋，郭浩，李磊，刘建勋*

(中国中医科学院 西苑医院 基础医学研究所，北京 100091)

〔摘要〕 中药复方的毒性研究是目前复方研究的关键问题之一。在回顾中医传统理论对中药毒性认识的基础上,结合中药复方配伍理论,认为中药复方的毒性是在中医理论指导下对其功效及相关药理作用的反面认识,随机体的状态而发生变化。因此复方整体的功效与毒性之间存在相互依存、相互转化的关系。以功效为基础的中药复方毒性现代研究,将更好地阐释传统中药复方功效和毒性理论,为中药复方的临床安全、合理应用提供科学依据。目前的中医证候模型研究尚存在一些不足,如造模方法不一致、评价指标不统一等,使模型的引用受到限制,与功效相关的中药复方评价不充分,需建立一个体现功效的中药复方毒性评价体系,在这个体系当中以现代中药复方的急、慢性毒理学研究为基础,通过病证结合动物模型的研究,以复方功效为核心,采用方证相应和方证背离的研究思路进行中药复方的药效以及副作用评价,同时应借鉴药代动力学、药理学、代谢组学等学科技术,以观察中药复方作用于机体后的生物学效应及其内在作用机制,进而阐述清楚中药复方毒性的实质内涵。

〔关键词〕 中药; 复方; 功效; 毒性; 生物标志物; 研究方法; 方证相应
〔中图分类号〕 R289;R-33;R285.5;R99 〔文献标识码〕 A 〔文章编号〕 1005-9903(2017)04-0203-05
〔doi〕 10.13422/j.cnki.syfjx.2017040203
〔网络出版地址〕 <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20161207.1113.012.html>
〔网络出版时间〕 2016-12-07 11:13

Research Thoughts and Approaches of Toxicity Based on Efficacy of Chinese Herbal Compound

REN Jian-xun, GUO Hao, LI Lei, LIU Jian-xun*

(*Institute of Basic Medical Sciences, Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100091, China*)

〔Abstract〕 The toxically study of Chinese herbal compound is one of key problems in traditional Chinese medicine (TCM). By reviewing toxicity of Chinese herb in TCM theory and drug matching theory in Chinese herbal compound, this paper considers that toxicity of Chinese herbal compound is adverse side of its efficacy and pharmacological function under the guide of Chinese medicine theory, and it also changes along with physical states. Thus the relation of mutual dependence and transformation always exists between efficacy and toxicity of Chinese herbal compound. By modern research of efficacy of Chinese herbal compound, the efficacy and toxicity theory of Chinese herbal compound will be better elucidation, which can provide scientific evidence for the rational and safe use of Chinese herbal compound in clinic.

〔收稿日期〕 20160601(011)
〔基金项目〕 国家自然科学基金项目(81573650);国家重点基础研究发展计划(973 计划)项目(2015CB554405);中国中医科学院自主选题研究项目(ZZ0808013)
〔第一作者〕 任建勋,博士,从事中药药理学研究,Tel:010-62835608,E-mail:docren@qq.com
〔通讯作者〕 * 刘建勋,研究员,从事心脑血管中药药理研究,E-mail:liujx0324@sina.com

[**Key words**] traditional Chinese medicine; compound; efficacy; toxicity; biomarkers; research approaches; corresponding of prescription and symptom

长期以来,中药及其复方被认为具有毒副作用较少、安全有效的作用特点,但随着大规模临床观察的开展和研究的深入,有关中药引起的不良反应和药源性疾病的报道日趋增多,使其安全性问题成为医者、患者以及全社会共同关注的焦点问题,同时也是当前中医药现代化研究的热点之一。目前对于中药毒性的研究主要采用现代医学的研究手段和方法,多集中于中药毒性成分对机体脏器组织结构和功能的干扰和损害方面,而忽视了中药及复方中多种活性成分综合作用对病理状态下机体的毒性效应,即复方功效所表现出的药理和毒理效应。

功效概括了中药及其复方的主要作用特点,高度体现了中药多种复杂化学活性成分通过多途径、多靶点药理相互作用而表现出来的临床疗效,但是随着近年来复方临床的发展,忽视复方功效的特点而追求其现代药理作用的中药复方应用方法逐渐显示出了一定的缺陷,如小柴胡汤引起的间质性肺炎就是一个典型的事件。本文就中药复方的功效与毒性的关系以及与复方功效相关的生物毒性生物标志物的研究进行阐述,为相关研究的开展提供参考。

1 中药及其复方“毒性”的认识

中医认为药物毒性有广义和狭义之分,广义的毒性既包括药物的偏性(调整机体阴阳偏胜偏衰,纠正病理状态,使机体功能恢复正常生理功能的作用)及中药药力峻厉的概括。如张景岳所言:“药以治病,因毒为能,所谓毒药,是以气味有偏也”;如《素问·五常政大论》云:“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”;同时也包括具有毒性的药物,即对人体产生毒性,损伤正气;狭义的毒性仅指后者,相当于现代医学所论述的药物对机体组织的损伤作用。如徐灵胎在《神农本草经百种录》“石蜜”条中云:“正则和平,邪则有毒。毒者,败正伤生之谓”。

由以上可以看出,传统中医认为中药及复方的毒性主要是指药物偏性对机体偏胜偏衰状态的纠正作用以及作用力度的强弱,即所谓药物的治疗作用^[1]。其次是指药物对机体所产生的严重不良影响及损害,导致机体组织损伤,脏腑功能障碍,整体发生严重的病理生理变化,甚至死亡^[2]。而现代医学认为药物毒性作用往往是药物固有的药理作用在剂量过大或蓄积过多时表现的危害性反应。中药及

其复方的毒理效应也有此方面的原因,但是又不限于此。笔者认为传统中医药中,中药及其复方毒性的认识涵盖了现代中药及复方药理学和毒理学双方面的研究内容,更加符合目前毒理、药理学跨学科交叉研究的特点。目前对中药及复方的毒性认识多指为狭义的毒性,属于现代医学毒理研究领域的概念,包括急慢性毒性反应、致突变性、致畸性、致癌性、特异质反应等多种有害反应^[3]。

中药复方的成分复杂,尤其是由多味药组成的复方,方或药的毒性存在于其复杂成分的相互关系之中。单纯从化学单体或从单味中药角度来认识复方毒性则失之简单。因此在中医药毒性认识中,具体到中药复方的毒性则不能等同于中药毒性,二者既密切联系,又相互区别^[1]。首先是方、药毒性的一致性。中药是构成方剂的基本单位,即“方以药成”。一般来说,组成复方的中药本身有毒时,其所组成的复方也可能表现出毒性作用。方中毒性中药直接构成了全方毒性,或者全方的毒性直接与复方中所含的毒性中药有关。因而中药与复方的毒性表现一致,尽管不一定成比例,但是通常表现为有毒中药的药味多少、毒性强度与全方毒性有密切关联。其次是方、药毒性的分离性。即组成复方的中药本身有毒与否,与复方整体的有毒与否无密切联系。

首先,中药复方是通过方中中药配伍达到治疗或减毒作用。不同的中药可通过配伍、用量和剂型的选择达到复方低毒或无毒的目的。如附子与甘草配伍使用,不仅可以有效降低附子中有毒生物碱的含量,并且能够拮抗乌头碱引发的心律失常^[4-5]。但是如果不合理的中药配伍则可增加复方整体的毒性或出现明显的副作用。如中药的“十八反”中部分药对的配伍可明显增加此方面的作用。其次,随着中药现代化研究发展,传统中药复方制剂经过提取、精制等工艺处理后,产生的毒性不仅在于中药复杂成分中经过提取精制后缓解毒性的成分被去除,导致毒性增大;同时还有复方中单味中药有效成分药效作用的叠加,使复方整体半数有效量(ED₅₀)与半数致死量(LD₅₀)接近,这都表现为复方毒性的增加。在上述情况下,复方的毒性与其组成中药的毒性并无明显的关联性。由于中药复方在中医临床治疗中具有重要的地位,因此复方整体的功效、毒性以

及二者之间关系的认识对于指导临床用药具有重要的意义。

2 中药复方功效与毒性的相关性

中药复方功效的表达是在临床病证结合的基础上,通过辨证论治,确立主要的治则治法,根据中药的配伍规律进行药物的组合和剂量的确立,从而概括复方的功效。因此,复方功效是多味中药偏性作用于人体后产生的良性反应,是期望出现的有利结果,治疗疾病就是利用复方功效的偏性作用特点来纠正机体的不平衡状态。但如果这种中药及复方的偏性使用不当,也会对机体组织、功能造成损害,从而导致伴随着复方药物治疗作用而同时发生的毒副作用。所谓“人参杀人无过,大黄救人无功”正是此种不良反应结果的阐释。因此,在临床实际中应用中药复方时,需要先根据证候确定治则治法,然后再结合药物寒、热、温、凉及活血、补阴、壮阳等偏性来纠正机体之“偏”。正确利用药物的这种偏性,就能达到调整机体气血阴阳之偏颇,从而达到治愈疾病的目的。反之必然会产生各种意想不到的毒副作用^[6]。因此,可以认为功效和毒性是围绕中药复方机体调节作用的 2 个方面表现,中药复方的毒性是在中医理论指导下对其功效及相关药理作用的反面认识,是随机体的状态而发生变化,并不完全等同于化学药物的毒性。

中医认为“无药不毒”主要反映这种中药复方功效与毒性之间相互转化的关系。忽略机体在疾病过程中的病理生理状态而谈论复方的毒性则过于局限。如单纯中药复方中配伍的“十八反”和“十九畏”产生毒性的科学性目前还存在争论。在中医临床辨证的基础上,中药复方对证治疗,其偏性往往转化为功效的作用特点;相反,非对证治疗,甚而反证治疗,其偏性往往引起为药物毒性和副作用的临床表现。由于中医基础科学问题中证候的基础研究相对滞后,目前对复方功效相关的毒性认识还比较缺乏,需要更深入、广泛的开展研究。此外,中药复方功效涵盖药理效应和物质基础两大类,是多种生物活性物质的药理效应的总和,特别是在中药复方有效成分提取或精制情况下,往往是多个有效提取部分或单体的综合药理活性。结合现代毒理学理论,复方中具有明确的治疗效应的多个生物活性物质叠加,或者由于提取工艺的改变引起主要药理活性的拮抗程度减弱,均可导致与复方功效主要效应相关的药理作用治疗窗变窄,极易引起不良反应,甚至引发重要脏器功能受损而危及生命。中药理论所述

“大毒、常毒、小毒、无毒”之药往往反映了有效活性成分“效-毒”剂量之间的关系。因此,了解复方中活性物质的量效-毒效关系,在合理的剂量范围内应用毒性类药物以确保临床用药安全,从而体现出复方功效与药效和毒性之间的联系,这一点与现代毒理学的认识比较接近^[7]。

3 复方功效相关的毒性生物标志物的认识

随着中药复方的广泛临床应用,关于其毒性的报道越来越多,靶器官涉及肝、肾、心、脑等重要器官^[8]。生物标志物是在生物学研究中能够客观测定和评价的特殊物质,包括生理、生化、免疫、细胞和遗传方面的改变,可用于特异性标识正常生物学过程、发病过程或药理反应等,其种类包括蛋白质(蛋白水平、蛋白修饰和活性等),基因(DNA,单核苷酸多态性,mRNA 及非编码 mRNA,DNA 甲基化,组蛋白修饰等),代谢产物,细胞计数及物理影像学检测等。毒性生物标志物是生物体受到药物毒性的严重损害之前,在不同生物学水平(分子、细胞、个体等)上产生的异常化信号指标,其可以对严重毒性伤害提供早期警报。如目前就药物的肾毒性认可了 8 种肾毒性生物标志物丛生蛋白,尿总蛋白, β_2 微球蛋白,血清半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C,肾损伤分子-1,三叶因子-3,白蛋白和肾乳头抗原-1^[9]。药物的肝脏毒性相关生物标志物包括总胆红素、对氧磷酶、碱性磷酸酶、谷氨酸脱氢酶、精氨酸酶、嘌呤核苷磷酸酶及 γ -谷氨酰胺转移酶等^[10]。尽管目前关于药物毒性标志物取得了一定进展,但是基于中西医关于疾病认识的巨大差异,这些标志物应用于中药复方的评价还存在一定的不足。

对于中药复方而言,“毒”是一个相对的概念,是在机体特定状态下对相对应的复方功效程度(如活血和破血)以及非对应的复方功效的一种反应。因此中药复方涉及的毒性标志物的范围相对广泛,涵盖多个脏器结构和功能的变化,并且具备动态变化的特点。通过复方功效的药效学作用而产生毒性标志物,首先与疾病证候密切相关。在疾病发展过程的不同阶段会出现证候的差异化,这种差异化决定了相对应的治则治法和功效的选择。当证候与功效相对应时,系统多种生物指标所反映的机体组织功能会倾向于相对平衡的,其生物净效应趋向于零。当证候与功效出现偏差时,与证候相关的多种生物指标体系可能发生改变或加剧恶化,因此,此种效应就表现为功效相关的毒性反应,特定的生物指标可作为功效的阶段性的毒性标志物。其次与复方整体药

效的强弱关联。在复方功效的表达中存在着强弱程度的变化以适应病理状态下机体对外来刺激接受程度。如补阳有温阳、壮阳之分,排泄水液则分利水、逐水之别。这种功效程度的变化依据机体发病过程中正邪之间的关系而定。当选择功效强的复方对应脏腑功能状态低下的机体时,则产生与治疗作用相关的毒性反应,从而表现为多种相关指标的变化。最后,复方中部分药物,主要是用量相对较大的中药,其活性成分的治疗窗较窄,因此较少依赖于机体状态而发生,此类毒性反应发生原因单一,与现代毒理学较为类似,可通过特定脏器的损伤标志物进行标识和检测。由此可见,与中药复方功效相关的毒性生物标志物多与证候密切联系,在反映证候客观化认识基础上的中药复方毒性评价,随着现代生物学技术、蛋白质、代谢、基因芯片检测水平的提高和发展,势必将对其有更深入的了解和认识。

4 在复方功效的基础上进行毒性评价

中医对毒性的认识有其特殊性,因此简单地引入现代医学相关的毒性研究思路和方法来研究中药复方的毒性则相对比较片面。在中医长期发展和实践过程中,人们就认识到凡药皆有毒,用之合理,毒药可以治病;用之不合理,良药亦毒人,强调中药组方应在中医理论指导下使用,以辨证为用药的前提,根据不同的证候,酌情使用不同的药物,即重视机体状态对中药复方功效发挥的影响。笔者认为毒性是具有特定功效的中药复方中药物化学成分和机体相互作用的生物学效应的表达,中药复方毒性作用随机体状态而改变。复方功效对其适应证有治疗作用,对禁忌症则会出现毒性作用。因此对中药复方进行毒性研究时必须考虑到功效的作用特点。在非临床评价中只有将特定功效的复方与证候病理模型二者结合,即“方证相应”和“方证背离”,才能真实反映复方的治疗作用和潜在毒性。方证相应是在辨证的基础上,更加注重即刻证候,通过“方”与“证”之间的对应关系,遣药组方,达到治疗目的。因此在中药复方的非临床评价中,需要更加注重模型动物的证候要素。

在病证结合动物模型建立过程形成中,不仅将证候体现在某一具体的疾病当中,而且体现疾病在现代医学中的基本概念。模型建立过程中符合疾病形成的病理过程,需要有稳定的疾病变化特点;在此基础上把模拟中医的干预因素和条件有机地施加到疾病动物模型之上,制作出病证结合的动物模型。但是二者刺激因素并不是相互独立、分割的、互不联

系的。在疾病病理生理过程中 2 种致病因素应当是相互作用、相辅相成的。在模型的评价上,需要从中医学证候评价的角度、疾病病理生化变化角度以及反映病证关联性的角度进行多方面、多层次的评价,只有这样才能深入探讨疾病病理生理变化与中医证候特征之间的关系。

近年病证结合动物模型的研究更多是强调与中医临床密切结合。如冠心病痰瘀互结证小型猪模型^[11],冠心病气虚血瘀证小型猪模型^[12],大鼠、小鼠四诊(问诊、望诊、闻诊、切诊)的的标准化、客观化和量化研究^[13]。这些研究的共性在于通过对动物模型进行四诊信息的采集,参照临床诊断辨证的方法来辨识动物模型的证型是中医证候动物模型评价的特点之一,有利于实现实验动物辨证论治。方证相应更强调复方药物组成与证候要素的对应性、靶向性和整体性,从而建立了中药药效研究与评价的新模式。方证背离则是在中医病证结合动物模型的基础上,采用与证候背离的复方对模型动物进行干预,在相关病证的现代生物学研究基础之上,分析其潜在的药效作用对证候发展的关系,探讨其治疗效应与无关效应对机体的影响,从而评价复方在特定非治疗证候下的毒副作用。

但是目前的中医证候模型研究尚存在一些不足,如造模方法不一致、评价指标不统一等,使模型的引用受到限制,与功效相关的中药复方评价不充分。正如有必要建立符合中药复方特点的疗效评价体系一样,也需要建立一个体现功效的中药复方毒性评价体系,在这个体系当中以现代中药复方的急、慢性毒理学研究为基础,通过病证结合动物模型的研究,以复方功效为核心,采用方证相应和方证背离的研究思路进行中药复方的药效以及副作用评价,同时应借鉴药代动力学、药理学、代谢组学等学科技术,以观察中药复方作用于机体后的生物学效应及其内在作用机制,整体、动态、全面地阐述中药复方毒性的实质内涵^[14]。基于这种理念和思路的毒性研究,更有助于推动中药复方毒性的深入探讨,发扬和完善中药的毒性理论,对中药复方在临床的安全、合理应用具有重要指导意义。

综上所述,随着对中药复方功效认识的逐渐深入,与其相关的毒性研究也越来越清楚。只有在中医辨证论治的指导下,采用三因制宜,准确、合理地选择中药配伍、剂量、给药途径及疗程,才能有效地避免中药复方毒性的发生。在中药复方的非临床研究中,需借鉴药代动力学、药理学、代谢组学等技术,

以病证结合动物模型为研究对象,才能从疾病状态下更充分地了解中药复方的毒性和副作用,进而提高复方用药的安全性和有效性。

[参考文献]

[1] 梁琦,谢鸣. 中药毒性及其内涵辨析[J]. 中西医结合学报,2009,7(2):101-104.

[2] 刘鹏,张成博. 中药“毒”的内涵解析[J]. 中国中医基础医学杂志,2015,21(7):787-788.

[3] 孙文燕,侯秀娟,王斌,等. 中药毒性分级概况与研究思路探讨[J]. 中国中药杂志,2012,37(15):2199-2201.

[4] 陈秋薇,章津铭,季宁平,等. 附子-甘草药对配伍前后汤液相态对比[J]. 中国实验方剂学杂志,2014,20(2):92-95.

[5] 王志琪,曾嵘,谭志荣,等. 附子与甘草配伍前后乌头碱和甘草次酸在大鼠体内的药动学比较[J]. 中成药,2012,34(12):2305-2309.

[6] 倪莉,张冰. 基于机体状态的中药毒性理论研究[J]. 中华中医药杂志,2009,24(5):549-551.

[7] 王宇光,马增春,梁乾德,等. 中药毒性研究的思路与方法[J]. 中草药,2012,43(10):1875-879.

[8] 张帅男,李煦照,卢芳,等. 中药毒性研究的新方向:“无毒”药物潜在毒性的发现[J]. 世界科学技术—中医药现代化,2015,17(3):627-632.

[9] 朱聪,黄芝瑛,周晓冰,等. 肾毒性生物标志物临床前研究及应用进展[J]. 中国新药杂志,2014,23(4):391-396.

[10] 耿兴超,沈连忠,李波,等. 肝毒性生物标志物研究进展[J]. 中国药学杂志,2011,46(10):721-725.

[11] 李欣志,刘建勋,任建勋,等. 痰瘀互结证冠心病小型猪模型的建立[J]. 中国中西医结合杂志,2009,29(3):228-232

[12] 王勇,李春,啜文静,等. 基于小型猪冠心病慢性心肌缺血模型气虚血瘀证的证候评价[J]. 中国中西医结合杂志,2011,31(2):233-237

[13] 方肇勤,潘志强,卢文丽,等. 大鼠/小鼠是证候研究的主要模式生物[J]. 中国中医基础医学杂志,2009,15(5):352-353

[14] 唐冰雯,李俊健,毋福海,等. 甘遂-甘草配伍对大鼠肾脏毒性代谢组学的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2015,21(9):88-92.

[责任编辑 刘德文]