

对证组分配伍是有毒中药控毒研究的重要途径

谭 勇¹ 李 健² 肖 诚³ 吕 诚¹ 吕爱平^{1,4}

摘要 对证和配伍是控制有毒中药毒性的两个必要措施。中药成分的复杂性是限制控毒研究深入开展的重要因素。在系统生物学指导下,探索组分配伍干预对证动物模型的蛋白质表达谱和代谢物谱,明确与毒性减低相关的标志物;采用分子网络分析技术整合多组学信息,找到调控减毒的关键分子和途径,并以分子生物学方法验证,从而揭示在对证机体中组分配伍控毒的分子机制。

关键词 有毒中药;对证控毒;组分配伍

Being Exposed to Specific Syndromes of Chinese Medicine and Being Compatible with Components of Chinese Herbs Are Important Ways to Control Toxicity of Toxic Chinese Herbs TAN Yong¹, LI Jian², XIAO Cheng³, LV Cheng¹, and LV Ai-ping^{1,4} 1 Institute of Basic Research in Clinical Medicine, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing (100700); 2 School of Basic Medical Science, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing (100029); 3 Institute of Clinical Medicine, China-Japan Friendship Hospital, Beijing (100029); 4. School of Chinese Medicine, Hong Kong Baptist University, Hong Kong

ABSTRACT Being exposed to specific syndromes of Chinese medicine (CM) and being compatible with other Chinese herbs are two necessary methods for controlling the toxicity of toxic Chinese herbs. The complexity of Chinese herbal components causes the difficulties in in-depth study of toxicity control. Under the guidance of systems biology, authors studied protein expression profiles and metabolite spectrums by Chinese herbal compatible components intervening animal model with specific syndrome of CM, thus clarifying corresponding biomarkers relevant to toxicity reducing and control. Authors found out key molecules and pathways for toxicity reducing and control by molecular network technologies using and overlaying information integrating. All these mentioned above were finally verified by molecular biologic methods, therefore, revealing the molecular mechanism of toxicity control effects of Chinese herbal compatible components in specific syndromes of CM.

KEYWORDS toxic Chinese herbs; toxicity-controlling effects in specific syndromes of Chinese medicine; Chinese herbal compatible components

中药毒性一直是困扰和阻碍中医药发展的瓶颈问题,创新研究思路和方法开展控制毒性研究是解决问题的关键。长期医疗实践积累了丰富的控毒经验,如炮制、配伍^[1]、对证使用^[2-4]等措施能够有效控毒。目前的研究,对各种方法的控毒原理进行了多方面的探讨,取得了一定的成果,不仅为有毒中药在临床上安全有效的应用提供科学依据,而且为进一步的深入研

究奠定了基础。

在中医临床实践中,中药配伍并对证应用是中医治病的必要过程和特色,体现了中医“配伍组方”、“方证相应”的思想。在配伍中和对证状态下研究中药,才有可能准确诠释其效应的现代科学基础。对于有毒中药,合理的配伍和对证使用是其控毒的必要措施。揭示减毒机制是推动控毒理论和方法创新发展的核心动力。以往的有毒中药减毒机制研究,往往把配伍和对证割裂开进行研究。配伍减毒研究多为化学层面的研究,特别是配伍前后方剂化学成分或毒性成分的变化研究。这些研究为阐明中药配伍减毒提供了一定的物质基础方面的证据,但这种研究思路只是单纯考虑了药物自身之间组合对彼此毒性成分的影响或变化,忽视了药物在治疗病证过程中机体对毒性成分产生的

基金项目:国家自然科学基金资助项目 (No. 81273884)

作者单位:1. 中国中医科学院中医临床基础医学研究所 (北京 100700); 2. 北京中医药大学基础医学院 (北京 100029); 3. 中日友好医院临床医学研究所 (北京 100029); 4. 香港浸会大学中医药学院 (香港 999077)

通讯作者:吕爱平, Tel: 13901375357, E-mail: aipinglu@hkbu.edu.hk

DOI: 10. 7661/CJIM. 2017. 01. 0115

影响及其与药物配伍毒性规律之间的关系,存在片面性^[5]。毒性是药物进入机体后与机体发生复杂交互作用的结果,深入探索其体内过程,是机制研究的重要范畴。笔者既往探讨了有毒中药制附子在对证机体中的毒性减低情况,印证了中医“有故无殒”毒性理论^[6-8],阐释了其部分机制,并发现虽然在对证机体中毒性减低,但仍然存在毒性,因此提出与配伍减毒联合,可能是毒性进一步减毒的必要措施。

开展有毒中药的对证配伍减毒研究,应处理好 3 方面的问题:(1)单味中药有多个活性成分,与其他中药配伍后,成分更趋复杂,这种复杂性是增加减毒机制研究难度的重要因素。在不违背中医学减毒理论和方法的前提下,化繁为简进行研究就显得尤其重要。(2)以动物模型为受试对象进行研究是探索有毒中药减毒机制的必要过程,采用具有成熟造模方法和完善的模型评价体系的动物模型,对研究至关重要。(3)药物进入体内,通过复杂的代谢和生物转化过程,呈现多途径、多靶点的特征,表现为从机体整体表现-器官-组织-细胞-分子多维多层面的效应特征,采用合适的方法测量这些变化并对其进行全面、准确地解读是获得可靠结果的重要保证。针对以上 3 方面的问题,笔者提出中药组分配伍、针对证候动物模型、多组学整合评价、分子网络分析解读、针对性实验验证的研究思路。

1 中药组分配伍,化繁为简,是突破有毒中药减毒机制研究的重要途径

中药成分复杂,由活性物质群构成,其配伍的意义在于通过由特定活性物质群介导的多靶点、多途径整合作用发挥效应,其整合作用机制是当前中药研究的关键、难点问题^[9-11]。鉴于此,有学者提出,“组分配伍”可以作为中药复方配伍的新模式,即以中医药理论为基础,遵循中药配伍理论与原则,由中药有效部位或一类成分甚至是单个成分配伍形成新复方^[12]。组分配伍,化繁为简,是传统配伍的继承和发展,其配伍关系与效应机制研究是中医药现代化研究的突破点^[13],是建立起现代中药走向世界的桥梁^[14],是以现代科学技术诠释中医药理论的重要途径^[15],已成为近年来的中药复方研究的普遍模式^[16]。陈竺课题组在国际著名杂志上发表的将复方黄黛片中雄黄的有效成分四硫化四砷、青黛有效组分靛玉红和丹参有效成分丹参酮三者组合并进行抗白血病机制研究的成功尝试^[17],掀起了组分配伍中药研究的热潮,对有毒中药组分配伍减毒研究发挥着重要的启迪作用。

2 建立与中药组分配伍功效对应的证候动物模

型,整体性评价和探索减毒机制

中药组分配伍是在中医学理论指导下的中药活性成分配伍,所形成的组分复方具备方证相应特征。即某味中药的有效组分功用反映了该中药的功能主治,可以将有关中药的中医药理论和实践应用到该组分上^[18]。组分配伍要针对中医“证”以及疾病的不同影响环节进行整体考虑^[14]。

在病证的发生发展过程中,不仅病理因素发生着动态改变,而且各因素之间又相互影响、相互制约,因此,组分配伍的研究要建立各种多因素、多环节的动物模型,并进行多指标综合评价。组分配伍应回归到整体研究中,这不仅体现在从分子、细胞水平还原到整体动物水平,而且在分子间、细胞间以及不同组织之间还原到整体效应结果^[14]。对于组分配伍减毒研究,在“对证”模型机体中才可准确诠释其机制。近半个世纪以来,中医证候模型不断涌现并逐步成熟,为中药的研究提供了有力工具。

3 蛋白质芯片技术和代谢组学技术是探索组分配伍对证减毒机制的有效工具

中药组分配伍后作用于机体,是多种组分间相互作用(协同、加和、拮抗)及生物转化的协调统一过程^[14],表现为复杂体系的效应特征^[12]。能否全面发现和解析这些效应,是能否揭示组分在机体发生整合作用机制的关键。因此,要准确诠释这些效应,采取能够反映整体的研究思路与方法至关重要。从系统生物学的角度看,中医“证候”可能是基因、蛋白质、代谢物不同维度生物网络被“扰动”后所发生的一种特异性变化状态。中药干预证候,扰动网络产生效应,通过外周血中内源性成分的改变而反映出来,而这一改变以组、群、谱的特征出现^[19]。

基因组学在基因活性和疾病的相关性方面为人类提供了有力根据,但实际上大部分疾病并不是因为基因改变所造成。并且,基因的表达方式错综复杂,同样的一个基因在不同条件、不同时期可能会起到完全不同的作用。因此,随着人类基因组计划的逐步完成,功能蛋白质组学逐渐被重视,其能够反映药物干预机体的整体效应特征。蛋白质芯片是一项实现蛋白质高通量分析和检测的新型技术,其具有特异性强、敏感性高、通量高、重复性好、应用性强、能够反映生物整体功能特征的特点,已经被作为探索中医药作用机制的有效工具^[20]。代谢组学是关于生物体系受刺激或扰动后其内源代谢物质种类、数量及其变化规律的科学^[21]。代谢组学研究的对象是机体整个代谢网络的终端产物,其反映了机体的真实状态并能代表机体整

体功能,这一点与中医学的整体观思想具有一致性。代谢组学研究中药毒性,能更快、更准确地发现毒性物质及其毒性规律,尤其对于多靶点的综合性毒性,代谢组学可从多个角度进行全面评价^[22, 23]。从功能蛋白质组学和代谢组学角度解释中药毒性作用机制,是中药毒理研究思路的拓展和与生命有机体对接研究的有力工具。

4 生物分子网络分析理论和技术是诠释组分配伍整合机制的新策略

组分中药干预机体,会出现大量蛋白质和终端代谢物的变化,解析它们之间的相互作用关系是揭示组分配伍机制的关键。而目前,药物效应组学信息之间缺乏有效的系统整合。从系统科学观点出发,机体可看作一个复杂的生物网络。如果将疾病认为是身体原有网络平衡状态的改变,使原有平衡状态恢复的药物即具有有效性,而药物的有效性或毒性与其对生物网络中心节点的干预有关^[24, 25]。基于中药、机体系统及药物效应的复杂性,中药毒性研究在方法学上应重视整体作用意义上的中药毒性考察,引入非线性复杂适应系统的研究思路是必要的^[26, 27]。网络生物学与网络药理学理论和技术从“点(生物靶分子)—线(途径)—面(网络)”多个水平说明中药毒性事件链构成及其因果关系^[2]。这种研究思路与方法为整合药物效应组学信息提供了新策略。总之,如图 1 所示,根据中药药效组分理论及中医方证对应理论,把有毒中药的主要有效组分与另一具有减毒作用的中药的组分进行配伍,在对证模型中探索组分配伍减毒的科学内涵;由于药物效应的复杂性,采用蛋白质芯片技术和代谢组学技术探索蛋白质和终端代谢物的变化特征;采用分子网络分析技术,探索蛋白质与终端代谢物

之间的关系,从而揭示调控组分配伍对证毒减的机制,并通过分子生物学方法进行验证。

因此,在对证机体中,采用反映整体的组学技术和分子网络分析技术,全面、深入诠释组分配伍减毒分子机制,是有毒中药控毒研究的突破口,也为组分中药安全性研究提供了新思路和新方法。

参 考 文 献

- [1] Wang X, Wang H, Zhang A, et al. Metabolomics study on the toxicity of aconite root and its processed products using ultraperformance liquid-chromatography/electrospray-ionization synapt high-definition mass spectrometry coupled with pattern recognition approach and ingenuity pathways analysis[J]. J Proteome Res, 2012, 11(2): 1284 - 1301.
- [2] 谭勇,古洁乃特,吕诚,等. 有毒中药安全性评价中的问题与对策[J]. 中国中医基础医学杂志, 2009, 22(9): 1 - 6.
- [3] 简晖,谭勇,赵静,等. 基于中医证候分类理论的中药安全性评价研究思路和方法[J]. 中国中医基础医学杂志, 2008, 14(9): 652 - 654.
- [4] Tan Y, Li J, Lu C, et al. Modern elucidative strategies for scientific connotation of controlling toxic reactions while toxic herbs are used to the indication syndrome[J]. Chin J Integr Tradit West Med, 2013, 33(10): 1412 - 1415.
- [5] 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 - 1879.
- [6] Tan Y, Li J, Liu X, et al. Deciphering the differential toxic responses of *Radix aconiti* lateralis preparata in healthy and hydrocortisone-pretreated rats based on serum metabolic profiles [J]. J Proteome Res, 2013, 12(1): 513 - 524.
- [7] Tan Y, Liu X, Lu C, et al. Metabolic profiling reveals therapeutic biomarkers of processed *Aconitum carmichaeli* Debx in treating hydrocortisone induced kidney-yang deficiency syndrome rats [J]. J Ethnopharmacol, 2014, 152(3): 585 - 593.
- [8] 谭勇,李健,陈杲,等. 白附子对正常和肾虚证大鼠毒性作用的差异[J]. 中医杂志, 2011, 52(14): 1229 - 1232.
- [9] 张伯礼,王永炎. 方剂关键科学问题的基础研究 - 以组分配伍研制现代中药[J]. 中国天然药物, 2005, 3(5): 257 - 261.
- [10] 姜廷良,霍海如. 重视中药多组分整合作用的研究[J]. 世界科学技术 - 中医药现代化, 2003, 5(2): 1 - 4.
- [11] 陆茵,王爱云,郑仕中,等. 方剂关键科学问题的思考

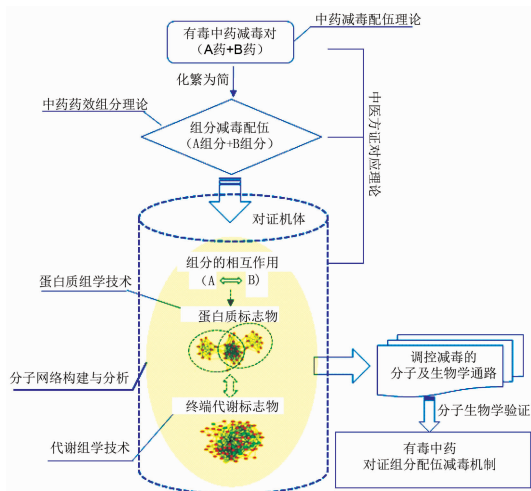


图 1 对证组分配伍减毒思路与方法

- [J]. 中草药, 2011, 42(12): 2549-2551.
- [12] 王阶, 王永炎, 杨戈. 中药方剂配伍理论研究方法和模式[J]. 中国中药杂志, 2005, 30(1): 6-8.
- [13] 李冀, 付殷, 高彦宇. 中药有效组分配伍研究新进展[J]. 中医药信息, 2014, 31(3): 162-164.
- [14] 肖红斌, 刘艳秋, 王莉, 等. 基于成分相互作用的中药复方组分配伍研究[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2011, 13(2): 240-243.
- [15] 杨金果, 李珩, 李运伦. 中药有效组分配伍的研究进展[J]. 上海中医药杂志, 2012, 46(3): 89-92.
- [16] 陶丽, 范方田, 刘玉萍, 等. 中药及其组分配伍的整合作用研究实践与进展[J]. 中国药理学通报, 2013, 29(2): 153-156.
- [17] Wang L, Zhou GB, Liu P, et al. Dissection of mechanisms of Chinese medicinal formula *Realgar-Indigo naturalis* as an effective treatment for promyelocytic leukemia[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2008, 105(12): 4826-4831.
- [18] 叶祖光. 中药复方与组分中药[J]. 中国新药杂志, 2011, 20(16): 1487-1489.
- [19] 贾伟, 蒋健, 刘平, 等. 代谢组学在中医药复杂理论体系研究中的应用[J]. 中国中药杂志, 2006, 31(8): 621-624.
- [20] Lao Y, Wang X, Xu N, et al. Application of proteomics to determine the mechanism of action of traditional Chinese medicine remedies[J]. J Ethnopharmacol, 2014, 155(1): 1-8.
- [21] Nicholson JK, Connelly J, Lindon JC, et al. Metabonomics: a platform for studying drug toxicity and gene function[J]. Nat Rev Drug Discov, 2002, 1(2): 153-161.
- [22] Lao YM, Jiang JG, Yan L. Application of metabolic analytical techniques in the modernization and toxicology research of traditional Chinese medicine[J]. Br J Pharmacol, 2009, 157(7): 1128-1141.
- [23] Tan Y, Ko J, Liu X, et al. Serum metabolomics reveals betaine and phosphatidylcholine as potential biomarkers for the toxic responses of processed *Aconitum carmichaelii* Debx[J]. Mol Biosyst, 2014, 10(9): 2305-2316.
- [24] 王娟, 李学军. 网络药理学与药物发现研究进展[J]. 生理科学进展, 2011, 42(4): 241-245.
- [25] Hopkins AL. Network pharmacology: the next paradigm in drug discovery[J]. Nat Chem Biol, 2008, 4(11): 682-690.
- [26] 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.
- [27] Li J, Lu C, Jiang M, et al. Traditional chinese medicine-based network pharmacology could lead to new multicomponent drug discovery[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2012: 149762.

(收稿: 2015-05-16 修回: 2016-10-29)

勘 误

《中国中西医结合杂志》2016 年 36 卷 8 期 1021 页“糖尿病周围神经修复再生中雪旺细胞的作用及中药对其影响的研究”作者单位“中国医学科学院北京协和医学院中医科”, 应为“中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院中医科”, 特此勘误。