

· 综 述 ·

中医学“有故无殒”理论科学内涵和现代研究进展

路爱梅^{1, 2} 曲 华^{2, 3} 李洪峥^{1, 2} 彭煜暄^{1, 2} 魏 玥^{2, 3} 付长庚^{2, 3}

长期以来, 中医药以其独特的优势在防治疾病、改善人民健康方面发挥着重要作用, 对于中药毒性的认识而言, 藉由数千年的人体实践历史 and 安全性经验, 一些中药的固有毒性大多已被发现, 而由于科学认识和技术手段的局限性, 对一些中药的特异质毒性大多认识不足。因此, 开展中药安全性评价研究成为当前中医药事业发展的重大需求。但是, 现有的安全评价体系大多基于正常生理模型, 忽略了临床实际的病理状态, 这与中医学“辨证论治”理念不符, 难以客观真实反映中药的安全性和有效性。《黄帝内经》中提出的“有故无殒”思想, 千百年来一直指导着中医通过辨证用药达到减毒避毒的目的。现代研究者在继承传统理论的基础上, 创新性地将其应用于中药安全性评价研究, 并结合基因组学、代谢组学等现代科学技术, 证实了部分中药存在“双向作用”和“有故无殒”现象, 为中药安全性评价开启了新的思路和方法。笔者对中医学“有故无殒”的理论渊源、科学内涵及研究进展进行综述, 以期为临床用药提供指导。

1 “有故无殒”的理论源流

1.1 理论渊源 “有故无殒”出自《素问·六元正纪大论》——黄帝问曰: 妇人重身, 毒之何如? 岐伯曰: 有故无殒, 亦无殒也。帝曰: 愿闻其故何谓也。岐伯曰: 大积大聚, 其可犯也, 衰其大半而止, 过者死。结合历代医家认识, 此句可理解为: 孕妇“有故”——积聚邪实者, “重身”——邪不除胎不安, 然正气无力祛邪, 可“毒之”——适度使用峻利、有毒的药物, 既能祛除疾病, 又能“无殒”——不会伤及母体及胎儿, 但必须把握剂量和时间(“衰其大半

而止”), 否则会出现“过者死”的不良结局, 这充分体现了中医辨证思维和“中病即止”的理论思想。

“有故无殒”思想指出, 使用峻毒药物治疗妊娠积聚时, 发挥的是治疗作用而非毒副作用, 这提示在临床实践中, 不要被绝对禁忌困住手脚, 只要辨证准确, 即使“有毒”中药也是可以治疗疾病的, 即“有是故而用是药”。但在应用时要充分考虑机体状态和药证之间的关系。当机体有邪气时, 若药证相符, 药物作用于病邪, 表现出治疗作用; 当机体处于正常状态或药不对证时, 药物作用于人体本身, 展现毒副作用, 即所谓“有病则病受之, 无病则体受之”^[1]。“有故无殒”成为指导妊娠用药的主要理论依据。

1.2 临床实践 后世医家基于“有故无殒”原则, 在辨证基础上灵活使用妊娠禁忌药及禁忌手法, 尤其是东汉张仲景在《金匮要略》妊娠病条文中, 共载方 9 首, 有 8 首用到了附子、半夏、桂枝等妊娠禁用或慎用药, 以附子汤为例, 所含附子虽属于大辛大热大毒之品, 但对于阳虚阴寒之“少腹如扇”病证, 却能去毒存效, 成为去病安胎之圣药^[2]; 孕妇禁用劳宫穴、关元穴, 刺泻两者却能治疗妊娠急性癰闭^[3]。又如唐代孙思邈善用半夏治疗寒邪犯胃之妊娠恶阻, 清代朱丹溪用攻下的大承气汤治疗妊娠阳明腹实证, 皆取得了良好的效果, 可见“有故无殒”理论在妊娠病中得到了广泛的实践。现代将其临床应用推广到如妊娠合并血栓^[4]、肿瘤^[5]等疾病, 并创新性地应用于中药毒性评价。

2 “有故无殒”的现代科学内涵

2.1 “有故无殒”推动了现代中药安全评价理论的发展 人体有故, 本质上是机体阴阳失衡, 中药治疗疾病实际上是一个以偏纠偏的动态变化过程, 这也提示医药工作者中药的毒性不是固定不变的, 在不同的病证状态下具有差异性表达^[6]。“有故无殒”强调个人体质、机体状态等自身因素对中药毒性作用的重要影响, 药证对应则表现治疗作用, 药不对证则表现毒性作用, 正确辨证用药可有效实现“毒-效”转化,

基金项目: 北京市中医药科技发展资金项目 (No. JJ-2020-77)

作者单位: 1. 北京中医药大学研究生院 (北京 100029); 2. 中国中医科学院西苑医院心血管病中心 (北京 100091); 3. 国家中医心血管病临床医学研究中心 (北京 100091)

通讯作者: 付长庚, Tel: 010-62835028, E-mail: fucgbs@163.com

DOI: 10.7661/j.cjim.20230213.034

从而降低临床用药风险^[7],这反映了中医学理论对中药安全性的重要认识,提示研究中药毒性不要孤立地研究药物本身,而应重视药物与机体的相互关系^[8]。

王伽伯等^[9]融合现代毒理学知识,提出了病证毒理学概念,将“有故无殒”理论进行了系统的阐释,强调“有故无殒”病证关系和用药时机的重要性,延伸了机体状态的范围,指出机体状态不仅包括宏观的疾病和病证,还包括体质、遗传、免疫、代谢等微观因素,从细胞和分子水平探究基因、酶、代谢物及组织细胞微环境的差异,使“有故无殒”思想从朴素的主观思辨向科学的客观实证逐步转变。

2.2 “有故无殒”指导形成了中药安全评价新模式 中药源自临床实践,强调药证之间的整体关系。中药毒性的复杂性以及现代评价体系对中药安全性的要求,决定了中医药传承者应重点着眼于安全性评价方法的创新^[10],王伽伯等^[9]跳出了传统生理模型评价模式,主张采用“拟临床”的病证或疾病模型动物,研究药-证的对应关系及内在变化规律,以精准评价和预测中药的效/毒作用,从而发现“有毒”中药适宜的病证及“治疗窗”,为在真实世界中临床患者精准辨证用药提供实验依据。

3 “有故无殒”理论指导下的毒理研究

3.1 辨证减毒避毒研究 “有故无殒”强调辨证用药减毒避毒,王丽平等^[11]基于上述思想,建立肾阳虚和肾阴虚两种证候相反的大鼠模型,发现相比于药不对证(肾阳虚)模型,对证(肾阴虚)模型对何首乌肝毒性的耐受程度更高。有研究发现,孕期暴露莪术可损伤正常孕鼠子代的学习记忆能力,而血瘀证大鼠能够逆转上述现象^[12,13]。与正常孕鼠比较,血瘀证孕鼠体内莪术醇浓度偏低^[14],全血黏度差异无统计学意义^[15],脑组织 GCLC 蛋白和基因以及上游转录因子 Nrf2 表达显著上调^[16],证实了莪术对血瘀证孕鼠子代的神经发育毒性作用比正常孕鼠弱。以上实验表明何首乌和莪术的肝毒性与证候的相关性,为辨证用药减毒避毒提供实验依据。

3.2 毒效双向作用研究 大黄及炮制品具有保肝、抗炎、抗肿瘤等作用^[17],但其具有潜在的肝肾毒性和致癌风险^[18]。王艳辉等^[19]建立正常大鼠与慢性肝损伤大鼠模型,研究其对不同剂量熟大黄的反应,结果显示熟大黄对正常大鼠具有肝损伤作用,对模型大鼠具有明显的肝保护作用。这表明熟大黄对大鼠肝脏具有损肝与护肝的“双向作用”,在六价铬导致的肾损伤大鼠模型中亦观察到大黄的毒效双向作用^[20]。

甘遂具有较强的肝、肾、胃肠道毒性。而甘遂对正常状态和癌性腹水模型大鼠表现毒效的双重性^[21]:对正常组表现出一定的毒性作用,而对于癌性腹水模型表现出明显的治疗作用^[22]。

何首乌具有肝损伤的不良反应^[23]。庞晶瑶等^[24]基于病理毒理学对比考察何首乌在慢性肝损伤大鼠与正常大鼠的治疗与毒性作用,结果发现,大剂量的何首乌引起正常大鼠的肝损伤,却能使模型大鼠的肝损伤程度明显改善,炎症反应和纤维化程度都显著减轻,提示何首乌在慢性肝损伤大鼠中表现“有故无殒”现象。

3.3 毒效分子机制研究 张琴等^[25]发现雷公藤在肾损伤病理状态和正常状态下存在明显的毒/效“双向作用”,并且,雷公藤的主要肾毒性成分也是肾保护成分^[26],生信分析也揭示了雷公藤的毒效机制高度一致^[27],为深入研究“有故无殒”分子生物学机制提供了一定的依据。

大黄在肝损伤模型的耐受性为正常动物的 2~4 倍^[28],这表明了大鼠机体在正常生理和病理状态下对大黄的毒性具有选择应答性。涂灿等^[29]认为代谢微环境差异是机体对药物特异性选择可能的内在机制,从微观角度探讨了大黄“有故无殒”现象,但其具体机制仍需进一步深入探究。

综上所述,在不同疾病(证候)状态下,“有毒”中药具有毒-效双向作用,正确辨证用药可以实现毒/效转化,体现了“有故无殒”思想。近年来基于病证毒理学的中药毒性研究取得了显著的成果,但还需要更加广泛深入的研究,如具体毒/效转化的物质基础和内在机制,增加更多病证模型和经典复方的研究,将模型安全剂量转化为临床“安全窗”等,仍然是今后的中药毒性研究需要考虑和解决的问题。

利益冲突: 作者声明不存在利益冲突。

参 考 文 献

- [1] 邢玉瑞.“有故无殒亦无殒”思想古今应用探讨[J].中国中医基础医学杂志,2020,26(8):1045-1046.
- [2] 黄玉燕,汤尔群,卢红蓉.“有故无殒”思想指导下的古代妊娠疫病破禁用药分析[J].中华中医药杂志,2020,35(9):4706-4708.
- [3] 张婷婷,张琦.从《金匱要略》妇人病三篇之针刺内容管窥张仲景治妇人病特点[J].中华中医药杂志,2018,33(10):4321-4324.
- [4] 马景,马一铭,何嘉琳.何嘉琳遵中医经典治疗妊娠

- 疑难病经验[J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(6): 3416-3418.
- [5] 李娜, 王圆圆, 张青. 治疗肿瘤亦可“有故无殒, 亦无殒”[J]. 天津中医药, 2015, 32(11): 664-667.
- [6] 王进, 王旭东, 吴承艳, 等. 本草学毒性理念的源流探考与论述范式的诠释[J]. 中草药, 2017, 48(1): 197-202.
- [7] 朱琰, 刘静, 朱琦. “毒”和“药”——中医的药物安全观探讨[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2018, 20(6): 990-993.
- [8] 李会芳, 邢小燕, 金城, 等. 浅论“有故无殒, 亦无殒”的内涵及其在中药安全性评价中的意义[J]. 中医杂志, 2008, 49(3): 281-282.
- [9] 王伽伯, 崔鹤蓉, 柏兆方, 等. 精准医学下的中药安全性评价策略和方法: 病证毒理学[J]. 药学报, 2016, 51(11): 1681-1688.
- [10] 赵梓邯, 张琳, 李文斌, 等. 中药毒性与安全性评价研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(20): 208-216.
- [11] 王丽平, 罗文佳, 欧莉, 等. “有故无殒”理论指导下基于肝细胞 Bax/Bcl-2 凋亡通路的何首乌“毒-证”机制研究[J]. 中药药理与临床, 2019, 35(6): 82-87.
- [12] 邹宇, 刘玉章, 张春, 等. 莪术对正常和血瘀证孕大鼠子代学习记忆能力损伤的差异[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(12): 278-280.
- [13] 兴桂华, 刘玉章, 邹宇, 等. 莪术对妊娠期大鼠子代发育毒性研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(3): 265-268.
- [14] 洪博, 李文静, 董妙先, 等. 莪术醇在正常孕大鼠和血瘀证孕大鼠体内的药理学差异[J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(12): 124-127.
- [15] 徐天娇, 赵学梅, 郭丽娜, 等. 莪术对正常和血瘀证孕大鼠血液流变学的影响[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2014, 35(15): 2185-2186.
- [16] 于春磊, 徐天娇, 张晓杰, 等. 基于“有故无殒”莪术对正常和血瘀证小鼠毒性差异机制的研究[J]. 药学报, 2019, 54(2): 329-334.
- [17] 张开弦, 姚秋阳, 吴发明, 等. 大黄属药用植物化学成分及药理作用研究进展[J]. 中国新药杂志, 2022, 31(6): 555-566.
- [18] 王浩泽, 卢慧颖, 张彦哲, 等. 大黄素对肝脏疾病的防治作用与安全性研究进展[J]. 中国药理学杂志, 2022, 57(4): 249-257.
- [19] 王艳辉, 赵海平, 王伽伯, 等. 基于“有故无殒”思想的熟大黄对肝脏量-毒/效关系研究[J]. 中国中药杂志, 2014, 39(15): 2918-2923.
- [20] Zeng LN, Ma ZJ, Zhao YL, et al. The protective and toxic effects of rhubarb tannins and anthraquinones in treating hexavalent chromium-injured rats: the Yin/Yang actions of rhubarb[J]. J Hazard Mater, 2013, 246-247: 1-9.
- [21] 张桥, 曹亮亮, 楼坚伟, 等. 甘遂醋炙对正常及癌性腹水模型大鼠毒性的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(17): 1-6.
- [22] 曹亮亮, 王文晓, 张丽, 等. 基于“有故无殒”思想的醋甘遂毒性研究[J]. 中国中药杂志, 2015, 40(16): 3249-3255.
- [23] 沈晓静, 张敬娟, 吕奇, 等. 何首乌化学成分及其药理活性的研究进展[J]. 热带亚热带植物学报, 2021, 29(4): 439-450.
- [24] 庞晶瑶, 柏兆方, 牛明, 等. 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[J]. 药学报, 2015, 50(8): 973-979.
- [25] 张琴, 李健和. 基于“有故无殒”思想的雷公藤对肾小管 S1 和 S2 段保护与损伤的“双向作用”[J]. 中国医药导报, 2016, 13(36): 53-57, 194.
- [26] 张琴, 欧阳林旗, 胡炜航, 等. 基于“有故无殒”思想的雷公藤肾毒性研究[J]. 中国药业, 2016, 25(20): 25-29.
- [27] 卫博文, 王海燕, 曹丹, 等. 基于网络药理学探讨雷公藤治疗免疫性肝损伤“有故无殒”思想内涵[J]. 中国中医药信息杂志, 2022, 29(6): 29-35.
- [28] Wang JB, Zhao HP, Zhao YL, et al. Hepatotoxicity or hepatoprotection? Pattern recognition for the paradoxical effect of the Chinese herb *Rheum palmatum* L. in treating rat liver injury[J]. PloS One, 2011, 6(9): e24498.
- [29] 涂灿, 何琴, 周元园, 等. 基于代谢组学的大黄对正常和肝纤维化大鼠双向作用对比研究[J]. 药学报, 2018, 53(7): 1139-1147.

(收稿: 2022-05-18 在线: 2023-05-18)

责任编辑: 白霞