

· 学术探讨 ·

有毒中药对证控毒科学内涵的现代诠释

谭 勇¹ 李 健² 吕 诚¹ 何小鹏¹ 姜 森¹ 吕爱平^{1,3}

摘要 对证使用有毒中药是控制其毒性的有效措施,用现代语言诠释其科学内涵对于健全和国际化推介中药毒性理论具有重要意义。采取能够反映中医学整体观的司外揣内研究思路和方法,从量-效/毒关系研究入手,建立恰当的对应证候动物模型,采用代谢组学、网络生物学与生物信息学理论和技术,构建并解析各层次分子网络,有望诠释有毒中药对证控毒的科学内涵。

关键词 有毒中药;对证控毒;科学内涵

Modern Elucidative Strategies for Scientific Connotation of Controlling Toxic Reactions while Toxic Herbs Are Used to the Indication Syndrome TAN Yong¹, LI Jian², LU Cheng¹, HE Xiao-juan¹, JIANG Miao¹, and LU Ai-ping^{1,3} 1 Institute of Basic Research in Clinical Medicine, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing (100700), China; 2 Faculty of Human Body Morphology, School of Basic Medical Sciences, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing (100029), China; 3 School of Chinese Medicine, Hong Kong Baptist University, Hong Kong, China

ABSTRACT One of effective measures for controlling toxic reactions is to use toxic herbs according to corresponding indication syndrome. It is important to develop toxicity theory of Chinese medicine in a sound and international way using modern language to elucidate its scientific connotation. We expect to explain scientific connotation of controlling toxic reaction while toxic herbs are used to the indication syndrome by using holistic research ideas and methods capable of reflecting governing exterior to infer interior, establish appropriate corresponding syndrome animal models by cutting into dose-effect/toxicity of toxic Chinese herbs, construct and analyze multi-layer molecular network using theories and technologies of metabonomics, network biology, and bioinformatics.

KEYWORDS toxic Chinese herbs; controlling toxic reaction while toxic herbs are used to the indication syndrome; scientific connotation

有毒中药是指药性峻猛,治疗窗窄,治疗用药时极易引起毒性或副作用的一类中药^[1]。有毒中药应用得当,疗效卓著,但严重的毒性反应,限制了其在临床中的使用。因此,加强有毒中药的再认识,采取措施控制毒性对保障其安全使用至关重要,也是一直以来医药界关注的问题。

1 对证用药是最具中医特色的有毒中药控毒措施
根据中医古今本草有关中药毒性的基本认识和现

代药物毒理学基本原理,中药毒性一方面指药物内在的、固有的生物学性质^[2],经过炮制、配伍、煎煮等过程可以控制毒性;另一方面,中药毒性是中药进入机体后与机体发生复杂交互作用的结果,机体状态不同,毒性亦有差异^[3,4]。一些中药可能对健康状态的机体有毒副作用,而对病理状态的机体没有或仅出现轻微的毒副作用^[5,6]。如有学者发现,大黄提取物对健康大鼠具有明显的肝脏毒性,而对四氯化碳诱导肝损伤大鼠则表现出显著的肝保护作用^[7]。我们既往的研究显示:70 mg/kg 雷公藤多苷可诱发健康大鼠生殖毒性,而该剂量对关节炎大鼠无明显的生殖毒性^[8];雷公藤多苷对健康大鼠代谢轮廓有显著影响,而对佐剂关节炎模型大鼠无影响^[9]。

证候是中医学特有的概念,它阐述的是一种不同于现代医学所表达的疾病病理状态。根据中医学“有故无殒”毒性理论,中药应在“因人制宜”、“辨证论治”

基金项目:国家自然科学基金资助项目(No. 81273884);中央级公益性科研院所基本科研业务费资助项目(No. ZZ070823)

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人体形态学系(北京 100029);3. 香港浸会大学中医药学院

通讯作者:吕爱平, Tel:010-64014411 转 3301, E-mail:lap64067611@126.com

DOI: 10. 7661/CJIM. 2013. 10. 1412

等理论指导下使用^[10]。针对证候用药是控制药物毒性的有效方法,研究中药的毒副作用应当在“对证”状态下^[11-13]。我们既往的研究显示:制附子干预健康大鼠和肾虚证大鼠引起的毒性反应不同,对肾虚证大鼠的毒性较小,并表现出一定的治疗效应^[14];壮骨关节丸对不同证型骨性关节炎大鼠主要脏器影响程度不同,对健康大鼠影响较大,推测壮骨关节丸毒性反应与疾病的证候类型相关^[15]。以上研究结果提示:对证使用有毒中药,可以使毒性得到有效控制。但这些研究多属实验性研究,其现代生物学机制尚不明确。因此,创新研究思路,利用多学科交叉的毒性研究方法和技术探索对证控毒科学内涵,是健全和完善有毒中药控毒理论的必要措施。

整体观是中医学的基本特征,司外揣内是中医认识病证发生、发展、转归的基本方法。为了全面、准确地诠释有毒中药对证控毒科学内涵,采取能够反映整体的司外揣内研究思路与方法至关重要。获取有毒中药作用于对证机体所发生的、能被观测到的效应(现象)是深入探索对证控毒机制(本质)的基础。效毒二重性是药物作用的基本特性,剂量是调控效/毒关系的最重要因素^[16]。随着剂量的变化,有毒中药的效/毒会发生转化,寻找疗效最大、毒性最小的最佳剂量是研究的重点^[17]。因此,诠释有毒中药对证控毒的科学内涵应从量一效/毒关系研究入手。

2 使用能够反映证候特征的动物模型是对证控毒研究的必要载体

有毒中药对证控毒研究应以药物干预健康机体为参照,相应临床试验无法实施。因此,选用恰当的证候动物模型是研究的必要条件。当前中医“证”的客观化还存在一些问题,这无疑给中药所引起的不良证候的毒理学研究增加了难度。由此看来,影响对有毒中药深入研究的一个重大障碍是方法学问题,即中医“证”动物模型的建立、中医“证”的客观化和科学化以及如何以学术界所理解的语言来正确表达^[18]。

当今医学已经进入系统医学时代,随着系统生物学技术和方法的进步,中医证候研究取得了一定进展。利用组学数据,可以发现一种特定疾病不同中医证候的系统生物学特征以及相关的生物学标志网络^[19,20],利用网络药理技术和方法有助于阐明用于治疗一种疾病中某一特定证候患者的药理学特征^[21]。此外,表型组学的提出也为中医证候的生物学基础研究提供了新的视角^[22]。以上研究能够从认识疾病的生物学角度审视中医证候的生物学特征和针对证候治疗方法的药理机制,为证候在动物身上模拟提供了生物学标志。

既往我们采用“糖皮质激素造模法”建立肾虚证大鼠模型,利用代谢组学技术寻找其代谢生物标志物,利用生物信息学技术构建并解读其相关分子网络,研究显示能量代谢及氨基酸代谢紊乱是其主要生物学特征^[14,23,24]。采用这种模型,有学者对温肾中药骨碎补、肉苁蓉的效应机制进行研究,取得了一定成果^[25,26]。实践证明,随着中医“证”动物模型和中医“证”的客观化和科学化的建立及日臻完善,中药毒理学的研究必然会有长足进展。

3 代谢组学技术是整体性探索有毒中药对证控毒科学内涵的有力工具

基于传统中医药整体观的特点,中医药研究只有从生物整体性的角度出发,将分子水平的最新技术与中医药的辨证论治相结合,才能从根本上解决中医药研究中的技术难题^[27]。从系统生物学的角度看,中医“证候”可能是蛋白质网络和基因调节网络被“扰动”后所发生的一种特异性变化状态^[28]。中药干预证候,扰动网络产生效应,通过分泌到血液和尿液的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。因此,反映中医证候规律及效应的“物质基础”将可能是“组”、“群”、“谱”集成的形式^[28]。

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。它以生物体内相对低分子质量物质的动态规律变化来表征生物体的生理病理变化趋势,并最终还原相关联的生物事件以揭示生物体的生理病理变化实质和机制^[29]。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^[30]。代谢组学研究中成药毒性,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反应,代谢组学可从多个角度进行全面评价^[31]。

利用代谢组学技术,有学者确认有毒中药黑顺片在体内生物标记物为牛磺酸三甲胺-N-氧化物,从尿液牛磺酸累积效应推知黑顺片心脏毒性的剂量依赖性^[32]。也有学者对附子炮制、配伍、煎煮、体内过程中的毒性成分变化、毒性反应机制、作用靶点等进行了多角度研究,取得了一定成果,部分阐明了炮制、配伍等减毒机制^[33,34]。我们既往采用代谢组学技术,对白附片干预健康和肾虚证大鼠的代谢轮廓进行了比较,结果显示:氧化磷酸化、氨基酸代谢及脂质代谢的失调是白附片干预两种状态大鼠代谢轮廓的差别^[14]。实践证明,从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最

有力工具之一^[35]。

4 采用网络生物学与生物信息学理论和技术是全面准确地探索有毒中药对证控毒科学内涵的新策略

有毒中药因含有类似化学结构的毒性成分群,驱动体内相互关联的若干靶点群,所产生的靶点效应累积或叠加,导致了毒副作用表征放大而产生毒性效应。这种毒性效应,表现在靶器官—靶组织—靶分子损害的多个层次^[36]。层次内及层次间的联系和交互作用呈现复杂的网络特征。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^[37,38]。

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^[39]。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,避免以往单纯的化学药品或者简单的天然药物“一对一”的理论模式的不足,即一种药物引起一种毒效应或一种靶分子改变^[2]。这种研究思路与方法为开展有毒中药毒性成分筛查、致毒机制和减毒效应等研究提供了新策略。

我们既往采用网络生物学与生物信息学理论和技术构建中药作用分子网络、病证相关分子网络及效应分子网络,探索中药“药证相应”治疗病证的分子机制,取得了一定成果^[40-42]。有毒中药作用分子网络可以在明确其所含化学信息的基础上,结合 PubChem 数据库检索,对化学信息中的分子进行筛选并与靶标蛋白进行对接,预测可能的分子靶标,并借助相应的生物网络绘制工具(如 IPA, Cytoscape, Pajek 等)构建中药分子靶标网络。证候相关分子网络及效应分子网络是在有毒中药干预对证机体过程中采集组学信息基础上,结合 METLIN、KEGG 等数据库,寻找组学信息单个或群体的生物学意义及相互关系,并借助相应的生物网络绘制工具,构建与证候生物标志物关联和与效应标志物关联的分子网络。然后整合上述网络,通过网络映射、拓扑结构分析等方法,寻找关键网络节点、途径及其交互关系,并进行分子生物学验证,从而阐明调控效应标志物产生及其变化的分子网络机制。

5 展望

中医学是建立在整体观理论体系上的复杂科学系统,很难以某一单元的特异指标来解释一种中医理论。这提示应该从一系列信息的系统集成来解释复杂性理

论,并进一步解释其如何集成而体现出相应功能。对证使用有毒中药是控制其毒性的有效措施,采用能够反映中医学整体观的司外揣内研究思路和方法才有望诠释其科学内涵。因此,建立恰当的对应证候整体动物模型,从量—效/毒关系研究入手,采用代谢组学、网络生物学与网络药理学理论和技术诠释有毒中药对证控毒的科学内涵,将有可能探索出中药控毒研究的新思路与新方法,从而走出一条“继承不泥古,创新不离衷”的中药毒性研究之路。

参 考 文 献

- [1] 张廷模主编. 临床中药学[M]. 北京:中国中医药出版社, 2004: 631.
- [2] 赵军宁, 杨明, 陈易新, 等. 中药毒性理论在我国的形式与创新发展[J]. 中国中药杂志, 2010, 35(7): 922-927.
- [3] 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.
- [4] 谭勇, 李健, 陈泉, 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.
- [5] 叶祖光. 中药毒理学的研究思路[J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2003, 5(6): 1-6.
- [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] 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.
- [8] 李健, 谭勇, 吕永恒, 等. 雷公藤多苷对正常及佐剂关节炎大鼠睾丸组织形态结构、NOS 表达影响的比较研究[J]. 中国中医基础医学杂志, 2011, 17(2): 153-155.
- [9] Li J, Lu Y, Xiao C, et al. Lipid metabolism might involve in the cause of different toxic reactions of *Tripterygium wilfordii* multi-glycoside in normal and adjuvant arthritic rats [J]. J Ethnopharmacol, 2011, 135(2): 270-277.
- [10] 周宜, 陈钢, 夏丽娜, 等. 从《内经》“有故无殒”思想看中药毒性研究[J]. 中国中医基础医学杂志, 2007, 13(5): 342-343.
- [11] 赵红玉, 周春祥. 基于药、毒效成分辨证关系探讨有毒中药研究思路[J]. 中草药, 2008, 39(11): 1601-1605.
- [12] 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.
- [13] 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.
- [14] Tan Y, Li J, Liu X, et al. Deciphering the differential toxic responses of *Radix aconiti* lateralis praeparata in healthy and hydrocortisone-pretreated rats based on serum metabolic profiles [J]. J Proteome Res, 2013, 12(1): 513-524.

- [15] 荆生龙,徐彭,赵宏艳,等. 壮骨关节丸对肾虚型骨性关节炎大鼠脏器系数及总胆红素的影响[J]. 中国中医基础医学杂志, 2012, 18(10): 1087-1089, 1097.
- [16] 夏东胜. 中药毒性历史溯源与现代认识的比较与思考[J]. 中草药, 2011, 42(2): 209-213.
- [17] 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[J]. 中药药理与临床, 2008, 24(1): 71-73.
- [18] 吕爱平. 病证结合动物模型研究:从理论创新到技术挑战[J]. 中国中西医结合杂志, 2013, 33(1): 6-7.
- [19] 申定珠,李家邦,蒋荣鑫,等. 证候蛋白质组学与中医证候学相关性探讨[J]. 中国中西医结合杂志, 2006, 26(4): 366-368.
- [20] Lu A, Jiang M, Zhang C, et al. An integrative approach of linking traditional Chinese medicine pattern classification and biomedicine diagnosis[J]. J Ethnopharmacol, 2012, 141(2): 549-556.
- [21] 何小娟,李健,陈杲,等. 基于病证结合的中药网络药理学研究与新药研发策略[J]. 中国中医基础医学杂志, 2011, 17(11): 1271-1273.
- [22] Gerlai R. Phenomics: fiction or the future[J]. Trends Neurosci, 2002, 25(10): 506-509.
- [23] Chen M, Zhao L, Jia W. Metabonomic study on the biochemical profiles of a hydrocortisone-induced animal model[J]. J Proteome Res, 2005, 4(6): 2391-2396.
- [24] 姜春燕,谭勇,王秀娟,等. 大鼠肾虚证的代谢组学特征[J]. 国际中医中药杂志, 2009, 31(6): 487-489.
- [25] Lu X, Xiong Z, Li J, et al. Metabonomic study on 'kidney-yang deficiency syndrome' and intervention effects of *Rhizoma Drynariae* extracts in rats using ultra performance liquid chromatography coupled with mass spectrometry[J]. Talanta, 2011, 83(3): 700-708.
- [26] Qiu Y, Chen M, Su M, et al. Metabolic profiling reveals therapeutic effects of *Herba Cistanches* in an animal model of hydrocortisone-induced 'kidney-deficiency syndrome' [J]. Chin Med, 2008, 3(3): 1-8.
- [27] 刘艳,章诗伟,周兰,等. 乌头类生物碱对心肌的毒性作用及分子毒理学研究进展[J]. 中国法医学杂志, 2009, 24(6): 345-348.
- [28] 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.
- [29] 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.
- [30] Coen M, Lenz EM, Nicholson JK, et al. An integrated metabonomic investigation of acetaminophen toxicity in the mouse using NMR spectroscopy[J]. Chem Res Toxicol, 2003, 16(3): 295-303.
- [31] 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.
- [32] Li L, Sun B, Zhang Q, et al. Metabonomic study on the toxicity of *Hei-Shun-Pian*, the processed lateral root of *Aconitum carmichaelii* Debx. (Ranunculaceae)[J]. J Ethnopharmacol, 2008, 116(3): 561-568.
- [33] Sun H, Ni B, Zhang A, et al. Metabolomics study on *Aconitum carmichaelii* Debx and its processed products using ultra-performance liquid-chromatography/electrospray-ionization synapt high-definition mass spectrometry coupled with pattern recognition analysis[J]. Analyst, 2012, 137(1): 170-185.
- [34] Wang X, Wang H, Zhang A, et al. Metabolomics study on the toxicity of aconite root and its processed products using ultra-performance liquid-chromatography/electrospray-ionization synapse high-definition mass spectrometry coupled with pattern recognition approach and ingenuity pathways analysis[J]. J Proteome Res, 2012, 11(2): 1284-1301.
- [35] 易建利. 代谢组学在中医药的应用研究进展[J]. 湖南中医杂志, 2008, 24(3): 114-115.
- [36] 李彦文,李志勇,刘会永,等. 中药配伍减毒研究的新思路[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(20): 321-324.
- [37] 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.
- [38] Hopkins AL. Network pharmacology: the next paradigm in drug discovery[J]. Nat Chem Biol, 2008, 4(11): 682-690.
- [39] 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.
- [40] Lu C, Niu X, Xiao C, et al. Network-based gene expression biomarkers for cold and heat patterns of rheumatoid arthritis in traditional Chinese medicine[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2012, 203043.
- [41] Liang F, Li L, Wang M, et al. Molecular network and chemical fragment-based characteristics of medicinal herbs with cold and hot properties from Chinese medicine[J]. J Ethnopharmacol, 2013, 148(3): 770-779.
- [42] 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:2013-02-13 修回:2013-07-22)