

· 综述 ·

## 中药配伍减毒研究的新思路

李彦文<sup>1</sup>, 李志勇<sup>2</sup>, 刘会永<sup>3</sup>, 谭鹏<sup>4</sup>, 杨策<sup>1</sup>, 赵英凯<sup>1</sup>, 崔蒙<sup>1\*</sup>

(1. 中国中医科学院中医药信息研究所, 北京 100700; 2. 中央民族大学中国少数民族传统医学研究院, 北京 100081; 3. 北京邮电大学网络与交换技术国家重点实验室, 北京 100876; 4. 北京中医药大学中药学院, 北京 100102)

**[摘要]** 中药配伍减毒涉及的复杂反应过程制约了对配伍减毒机制的深层次解构。阐明配伍减毒机制是解决中药毒性问题的关键。“效毒二重性”决定了有毒中药“效-毒交集”特征, 交集调控可反映配伍减毒复杂过程。网络药理学的出现, 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的手段。在回顾中药毒性研究实践的基础上, 系统阐述网络药理学在中药配伍减毒研究中的应用策略, 并以附子为例探讨其可行性。

**[关键词]** 中药配伍; 减毒; 网络药理学

**[中图分类号]** R285 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2012)20-0321-04

## New Thought of Traditional Chinese Medicine in Detoxification by Compatibility

LI Yan-wen<sup>1</sup>, LI Zhi-yong<sup>2</sup>, LIU Hui-yong<sup>3</sup>, TAN Peng<sup>4</sup>, YANG Ce<sup>1</sup>, ZHAO Ying-kai<sup>1</sup>, CUI Meng<sup>1\*</sup>

(1. Institute of Information on Traditional Chinese Medicine of China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China; 2. China Minority Traditional Medical Center of Minzu University of China, Beijing 100081, China; 3. State Key Laboratory of Networking and Switching of Beijing University of Posts and Telecommunications, Beijing 100876, China; 4. School of Chinese Pharmacy of Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100102, China)

**[Abstract]** The complex reaction processes of traditional Chinese medicine (TCM) applications restrict the exhaustive analysis about mechanism of detoxicity by compatibility, which is the key to solve the problems of TCM toxicity. Efficacy and toxicity of drug determines the characteristics of toxic herbs with ‘Efficacy-toxicity intersection’. With network pharmacology appeared, new methods on research about discovering toxic components in TCM, toxic mechanism and reducing toxicity will be provided. Through reviewing the practice of TCM toxicity, the article will discuss the application strategy of network pharmacology used in the research on TCM systematically and its possibility (Example: Aconiti Lateralis Radix).

**[Key words]** compatibility of traditional Chinese medicine; detoxification; network pharmacology

传统医学对中药“毒性”的描述最早见于《周礼·天官·冢宰》,谓“医师掌医之政令,聚毒药以供医事”,这里的“毒药”是药物的总称;《广雅·释詁》云“凡辛苦之药,味必厚烈而不适口,故谓之毒药”,这里的“毒”指辛苦厚味之物;《神农本草经》序录:“药有酸、咸、甘、苦、辛五味,又有寒、热、

温、凉四气,及有毒、无毒”,这里的“毒”则指对人体的伤害性。由此可知,中药“毒性”作为中医的一种性能概念,既概括反映了中药的偏性及由此产生的治疗效应,又反映出中药有毒无毒的安全特征及在一定条件下对机体的损害性。古人根据中药“毒性”性能特征提出一系列用药原则和方法

**[收稿日期]** 20120509(011)

**[基金项目]** 科技部重大新药创制项目(2009ZX09301-005-01);国家自然科学基金青年基金项目(81001693,81102807)

**[第一作者]** 李彦文,博士,助理研究员,从事中医药信息学研究,Tel:010-64014411,E-mail:liyw@mail.cintcm.ac.cn

**[通讯作者]** \* 崔蒙,研究员,博士生导师,E-mail:CM@mail.cintcm.ac.cn

(如炮制、配伍、煎煮、禁忌等)组成了中药的“药毒理论”,指导了中药长期临床实践的安全和有效。

对中药毒性的认识,可从两个层面去理解。第一个层面即作为本源的中药个体含有确切的可致机体损害甚至死亡的化学成分,这一类“本源中药”在我国的药典中被明确标识为“有毒中药”;第二个层面,经过炮制、配伍、煎煮、辨证论治、服药方法等中医施药策略而使用的中药,其包括了两个复杂过程,即中药炮制、配伍、煎煮的复杂化学反应过程和中药进入人体后与机体,特别是病理状态的机体的复杂交互作用过程,“使用中药”经过两个过程含有的可致机体损害甚至死亡的化学成分,或产生与治疗效应无关的其他效应(包括机体损害或死亡),可表述为“使用中药”的“毒性”。

随着中药在临床使用中不良反应的日益增加及中药在国际推广中愈受关注的毒性事件,中药毒性再认识与研究的重要性越为凸显。有毒中药经过适当的炮制、配伍、辨证使用,其毒性可以实现控制与转化,使中药在使用过程中避免第二个层面所谓“毒性”的发生。因此,加强对中药在使用中的两个复杂过程的研究一直是解决中药“毒性”问题的关键。

### 1 中药毒性研究实践概况

国内外在中药“毒性”及减毒方面进行了大量探索<sup>[1]</sup>,主要的研究思路与方法包括:①中药炮制减毒科学性研究:中药炮制是根据中医药学理论,在辨证施治基础上的中药加工技术。通过对有毒中药进行适宜炮制,去除毒性成分,或改变毒性成分化学结构,或降低毒性成分含量,从而达到降低毒副作用之目的,如川乌经水蒸煮后,双酯型生物碱水解成苯甲酰单酯型生物碱或亲水性氨基醇乌头原碱、乌头胺、中乌头胺、次乌头胺等低毒成分;炮制还是有毒中药实施减毒存(增)效的一种有效途径和手段,如对生附子和不同炮制时间制附子分别进行药效和毒性实验,选择大鼠强心、小鼠镇痛药效实验和大鼠最小中毒量、小鼠半数致死量为实验指标,对不同炮制时间制附子进行评价,发现对心脏作用以加压蒸制 100 min 的制附子治疗指数最高,镇痛作用以加压蒸制 15 min 制附子治疗指数最高,两种制附子中的各类生物碱含量变化与治疗指数具有相关性。②中药配伍减毒科学性研究:配伍是中医遣方用药的特色优势,《神农本草经》“七情合和”理论的“有毒宜制,可用相畏相杀者”论述成为中药配伍减毒的主要依据<sup>[2]</sup>。围绕有毒中药“相畏相杀”、“相恶相反”配伍、“十八反”禁忌,从化学、药(毒)理与体内代谢等多角度开展实证研究,如附子甘草配伍合煎的乌头碱、甘草苷、甘草酸含量下降,甘草三萜皂苷和黄酮与附子生物碱配伍能明显降低附子毒性,协同增强强心作用<sup>[3]</sup>,与甘草配伍后附子的乌头碱、新乌头碱、次乌头碱在大鼠体内的  $C_{max}$ , AUC 降低, MRT,  $t_{1/2}$  延长<sup>[4]</sup>;“十八反”配伍导致的毒性或毒性增强因有新毒物质产生,或配伍煎煮后提高了毒性物质的浸出率,或影响了中药在体内 ADME 过程,改变中药代谢特点,引起致毒或增毒效应<sup>[5]</sup>,如 UPLC/Q-TOFMS 检测乌头贝母配伍合煎后次乌头碱水解受抑制,其他双酯型二萜生物碱溶出减少<sup>[6]</sup>。③中药毒性物质基础研究:主要工作包括采用急性毒性、亚急性毒性和长期毒性等常规毒理评价

手段开展中药毒性的描述性研究以及利用各种分析和生物技术对中药炮制、配伍、煎煮、体内过程中的毒性成分变化、毒性反应机制、作用靶点等进行多角度的科学阐释。以附子为例,附子所含主要毒性成分——乌头碱、新乌头碱、次乌头碱在炮制后急剧减少至生附子的 3.91% ~ 34.80%<sup>[7-8]</sup>,乌头碱抑制心肌细胞、人 T 淋巴细胞、大脑皮层神经细胞的延迟性  $K^+$  内流,其作用靶点与抑制  $Na^+ - K^+ - ATP$  酶或阻断 HERG 和钾 Kv1.5 通道有关<sup>[9-12]</sup>。④中药与机体的相互作用研究:机体状态是中药毒性效应的载体,由于机体的酶系统、代谢能力不同,对药物的敏感、耐受不同,对药物产生的作用也不同。例如 CYP450 酶是人体内最重要的代谢酶,许多中药成分对 CYP450 酶有明显的诱导或抑制效应,丹参、苦参、人参与藜芦配伍可抑制 P450 酶及 CYP3A 酶、CYP2E1 酶活力,减缓藜芦的体内代谢致毒性增加;利用核磁共振技术确认附子(黑顺片)在体内生物标记物为牛磺酸三甲胺-N-氧化物(氧化三甲胺),从尿液牛磺酸累积效应可推知附子心脏毒性的剂量依赖性<sup>[13]</sup>。中药的体内代谢研究将为基于体内过程的中药毒性成分和毒性效应物质发现提供有力支撑<sup>[14]</sup>。⑤应用组学技术研究中药毒性问题:组学技术是将生物体作为一个完整的系统进行研究,考察生物体由于外界环境、病理生理刺激或遗传修饰引起的不同内源性物质变化及其变化规律,组学技术主要包括基因组学、转录组学、蛋白质组学和代谢组学等。组学技术可用于中药毒性作用机制、中药复杂组成的中毒性效应相互作用研究,亦能对中药毒性和安全性进行预测和评估<sup>[15]</sup>。如应用基因芯片技术对蟾酥致大鼠心脏急性毒性及其在组方麝香保心丸内的配伍减毒效应进行研究,发现蟾酥致心脏毒性具剂量依赖性,在麝香保心丸组方内其对心脏毒性降低;采用毒理芯片技术结合计算毒理学对草蒿脑、胡薄荷酮、马兜铃酸 I 等中药成分在人体的暴露毒性进行合理预测<sup>[16]</sup>。

### 2 网络药理学与中药毒性研究

从系统科学观点出发,人体可看作一个复杂的生物网络(biological network),其具有无标尺度和功能冗余(鲁棒性)特性。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或药物组合即具有有效性,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。网络药理学即是基于此理念发展起来的药物设计与研究策略。在系统生物学领域,已产生的大量与疾病和药物作用有关的生物过程知识,使网络药理学可以通过对系统生物学、网络分析、药物设计等方法综合运用,提供一种新药发现、理解药物疗效与毒副作用的新途径<sup>[17]</sup>。

有研究显示,药物的疗效相似和化学结构相似与靶标蛋白在生物网络上的亲缘性有关<sup>[18]</sup>。相似化学结构的药物分子通过对体内生物网络相邻靶点的驱动而产生相近的毒副作用表征<sup>[19]</sup>,而 64% 相似毒副作用的产生是由不同药物分子在体内共享同一靶点而扰动生物网络所致<sup>[20]</sup>。中药的“多组分、多靶点、多途径”特征使其所产生的生物效应将牵涉到生物网络上更多靶点,其中既包括了药理作用相关的靶点群,也有与毒副作用相关的靶点群,这些靶点群是与中药作用方式相关、映射到人体生物网络上的靶标子集或称为网

络靶标。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。因此,利用网络药理学的方法,根据某些毒性化合物的结构相似性构建化合物-化合物网络,加入结构明确的中药成分可在网络中对中药潜在毒性成分进行预测;而从数据库和文献中抽提中药、蛋白、基因、毒性反应等相关信息构建有毒中药-靶点网络则可进行有毒中药的致毒机制分析。显然,网络药理学方法的出现,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的手段。

### 3 中药配伍减毒研究的新策略——以附子为例

“效毒二重性”是药物作用的基本特性。如将有毒中药的效/毒二重性定义为药物对生物复杂网络的不同映射效应,则有功中药的效/毒表型变化可以用生物网络相关的药效靶标子网络和毒性靶标子网络交集大小及进入交集区域

的毒性效应中心节点(简称“关键节点”)数量多少来显现。当交集区域增大,关键节点进入较多时,药物毒性风险加大,表现为治疗指数小,安全窗窄,毒性反应剧烈;当交集区域缩小,进入交集区域的关键节点数量减少,则药物外在的毒性风险降低,治疗指数大,安全范围大,毒性反应降低或消失。交集区域大小可以关键节点数量来描述,而关键节点受进入体内中药毒性成分数量或质量动态变化而激活或沉默,决定了网络毒/效交集区域的调控性。有毒中药进行配伍减毒,一方面通过配伍煎煮影响毒性成分在体内的数量和质量,使其所能触动的生物网络相关靶点数量减少或效应降低;另一方面,进入体内的配伍成分能通过直接或间接作用干预交集区域靶点,拮抗或抵消毒性成分的生物效应,发挥减毒作用。因此,在网络药理学领域,配伍减毒对有毒中药的毒-效化学成分影响可最终表现为其对复杂生物网络的“效-毒网络”交集调控效应。

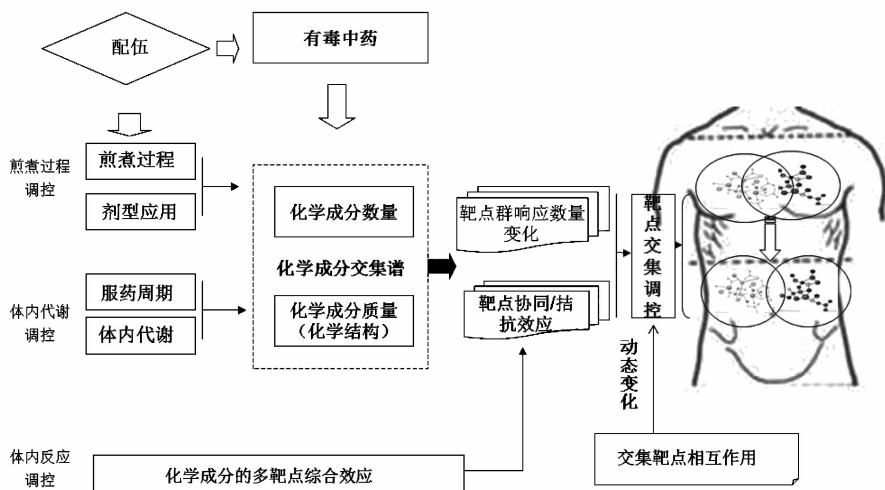


图1 有毒中药“效-毒网络”交集调控示意

附子为毛茛科植物乌头 *Aconitum carmichaeli* Debx. 的子根加工品,有大毒,有回阳救逆、补火助阳、散寒止痛之功。附子经适当炮制、配伍、煎煮、控制剂量与讲究服法等均可有效减少毒性。《本草经集注》云:“俗方每用附子,须甘草、人参、生姜相配者,正制其毒故也”,传统配伍方法的“以甘缓毒”、“以寒制热”、“以柔克刚”、“以守约行”、“调正制毒”可消减附子毒性及烈性,使附子“化毒为利”。

附子水溶性部分(去甲乌药碱、去甲猪毛菜碱、附子苷、尿嘧啶、香豆素苷等)及乌头碱类的水解产物(主要是醇胺类成分)有强心、扩张心脑血管、增加血流量及低毒性特点,上述成分因含量或作用低微而不能完全代表附子的功效,其与乌头碱类成分都参与了附子的药效或毒性作用过程。C-14-OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, C-8-OCOCH<sub>3</sub> 是双酯型生物碱心脏毒性的结构基础,双酯型生物碱与其醇胺类水解产物具有相同母核,由于C8和C14位的取代基被水解,醇胺类水解产物的毒性约为双酯型生物碱的1/2 000,反映了附子在药效与毒性物质基础上的交集性特征。乌头碱与钠通道靶受体结合,改变门控机制,增加钠通道开放频率和开放数量,抑制钠通道失活而延长心肌动作电位时程、增加心肌收缩力;乌头碱升高脑干

5-羟色胺(5-HT)、去甲肾上腺素(NE)和下丘脑β-内啡肽(β-EP)的含量,乌头碱对神经系统的影响同样与促进钠通道开放有关;乌头碱抑制心肌细胞、大脑皮层神经细胞的Na-K-ATP酶或阻断HERG基因和钾Kv1.5通道,从而抑制细胞延迟性K<sup>+</sup>内流<sup>[21-23]</sup>,上述研究结果反映了附子在体内药效与毒性靶点上的交集性。

四逆汤为《伤寒论》所载经方,由附子、干姜、甘草组成,功效回阳救逆,主治少阴病,方中附子必用生者,服用“不拘时候”,中病即止。现有研究已从附子-干姜、附子-甘草与四逆汤不同配伍层次,以及煎煮所致化学成分变化、体内代谢与整体、器官、细胞不同水平效-毒效应等多个角度研究表明,附子与甘草、干姜等的配伍使用,即是通过配伍与煎煮的化学成分变化、体内代谢的成分相互作用及多靶点拮抗或协同效应,调控附子“效-毒交集”变化,达到减毒目的。在附子多成分-多靶点网络中,已预测出附子22个化合物涉及75个作用靶点,频次较高的有肾上腺素能、5-HT、多巴胺、M胆碱能受体及阿片受体及相应靶点<sup>[24]</sup>。在TCMGenEDIT数据库(Tcm.lifescience.ntu.edu.tw)中,发现附子单独靶标基因有27个,甘草单独靶标基因有36个,干姜单独靶标基因有30

个;附子、甘草、干姜共同靶标基因 21 个,附子、甘草共同靶标基因有 10 个,附子、干姜共同靶标基因有 1 个,甘草、干姜共同靶标基因有 5 个,推测四逆汤配伍环境下,甘草、干姜对生附子的减毒效应可能以上述共享靶标基因或关联基因有关。

基于以上认识,在研究有毒中药配伍减毒机制中,利用网络建模与分析技术<sup>[25]</sup>,从大量事实中抽提数据,形成中药配伍减毒的复杂网络,以复杂网络中关键节点性能变化及其对网络拓扑结构影响为依据,从生物网络靶点相互关系及中药毒/效成分-生物靶标等多重角度,解析以减毒为目的的有毒中药配伍关系。

### [ 参考文献 ]

[ 1 ] 郭盛,唐于平,宿树兰,等. 近 10 年来中药配伍减毒的现代研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志,2008,14(10):74.

[ 2 ] 董霞,范颖. 七情配伍与中药复方毒/效之间的内在联系[J]. 中华中医药学刊,2008,26(3):618.

[ 3 ] 王律韵,杨洁红,张宇燕,等. 附子与甘草配伍减毒增效的物质基础初探[J]. 中国中医急症,2011,20(2):248.

[ 4 ] 沈红,朱玲英,姚楠,等. 甘草与附子配伍对乌头碱、新乌头碱、次乌头碱大鼠药动学的影响[J]. 中药材,2011,34(6):937.

[ 5 ] 宿树兰,段金廛,李文林,等. 基于物质基础探讨中药“十八反”配伍致毒/增毒机制[J]. 中国实验方剂学杂志,2010,16(1):123.

[ 6 ] 王超,王宇光,梁乾德,等. 乌头与贝母配伍化学成分变化的 UPLC/Q-TOFMS 研究[J]. 化学学报,2011,69(16):1920.

[ 7 ] Lu G, Dong Z, Wang Q, et al. Toxicity assessment of nine types of decoction pieces from the daughter root of *Aconitum Carmichaeli* (FuZi) based on the chemical analysis of their diester diterpenoid alkaloids[J]. *Planta Med*, 2010, 76(8):825.

[ 8 ] Singhuber J, Zhu M, Prinz S, et al. Aconitum in traditional Chinese medicine; a valuable drug or an unpredictable risk [J]. *J Ethnopharmacol*, 2009, 126(1):18.

[ 9 ] Wu S N, Chen B S, Lo Y C. Evidence for aconitine-induced inhibition of delayed rectifier K<sup>+</sup> current in Jurkat T-lymphocytes[J]. *Toxicology*, 2011, 289(1):11.

[ 10 ] Li Y, Tu D, Xiao H, et al. Aconitine blocks HERG and Kv1.5 potassium channels[J]. *J Ethnopharmacol*, 2010; 131(1):187.

[ 11 ] Peng C, Zheng T, Yang F, et al. Study of neurotoxic effects and underlying mechanisms of aconitine on cerebral cortex neuron cells[J]. *Arch Pharm Res*, 2009, 32(11):1533.

[ 12 ] Lin M W, Wang Y J, Liu S I, et al. Characterization of aconitine-induced block of delayed rectifier K<sup>+</sup> current in differentiated NG108-15 neuronal cells [J]. *Neuropharmacology*, 2008, 54(6):912.

[ 13 ] Ling Li, Bo Sun, Qi Zhang, 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.

[ 14 ] Yong-Min Lao, Jian-Guo Jiang, Lu Yan. Application of metabonomic analytical techniques in the modernization and toxicology research of traditional Chinese medicine [J]. *Br J Pharmacol*, 2009, 157:1128.

[ 15 ] Ulrich-Merzenich G, Panek D, Zeitler H, et al. New perspectives for synergy research with the “omic”-technologies[J]. *Phytomedicine*, 2009, 16(6/7):495.

[ 16 ] Rollinger J M, Langer T, Stuppner H. Integrated in silico tools for exploiting the natural products’ bioactivity[J]. *Planta Med*, 2006, 72(8):671.

[ 17 ] Andrew L Hopkins. Network pharmacology: the next paradigm in drug discovery [J]. *Nature Chemical Biology*, 2008, 4(11):683.

[ 18 ] Shiwen Zhao, Shao Li. Network-Based relating pharmacological and genomic spaces for drug target identification[J]. *PLoS ONE*, 2010, 6(7):e11564.

[ 19 ] Monica Campillos, Michael Kuhn, Anne-Claude Gavin, et al. Drug target identification using side-effect similarity [J]. *Science*, 2008, 321(5886):263.

[ 20 ] Lucas Brouwers, Murat Iskar, Georg Zeller, et al. Network neighbors of drug targets contribute to drug side-effect similarity[J]. *PLoS One*, 2011, 6(7):e22187.

[ 21 ] Li Y, Tu D, Xiao H, et al. Aconitine blocks HERG and Kv1.5 potassium channels[J]. *J Ethnopharmacol*, 2010, 131(1):187.

[ 22 ] Peng C, Zheng T, Yang F, et al. Study of neurotoxic effects and underlying mechanisms of aconitine on cerebral cortex neuron cells[J]. *Arch Pharm Res*, 2009, 32(11):1533.

[ 23 ] Lin M W, Wang Y J, Liu S I, et al. Characterization of aconitine-induced block of delayed rectifier K<sup>+</sup> current in differentiated NG108-15 neuronal cells [J]. *Neuropharmacology*, 2008, 54(6):912.

[ 24 ] 吴磊宏,高秀梅,王林丽,等. 附子多成分作用靶点预测及网络药理学研究[J]. 中国中药杂志, 2011, 36(21):2907.

[ 25 ] 李健,郭洪涛,牛旭艳,等. 治疗类风湿性关节炎中药方剂作用原理的网络药理学研究策略[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(6):267.

[ 责任编辑 邹晓翠 ]