

中药毒性的研究现状及其超分子“印迹模板”调控机制的探讨

贺玉婷^{1,2}, 樊启猛^{1,2}, 周逸群^{1,2}, 李海英^{1,2}, 贺鹏^{1,2}, 王敏存^{1,2}, 周燕子^{1,2}, 潘雪^{1,2}, 孟蕾^{1,2*}, 贺福元^{1,2,3*}

1. 湖南中医药大学药学院, 湖南 长沙 410208

2. 中药成药性与制剂制备湖南省重点实验室, 湖南 长沙 410208

3. 湖南中医药大学中医药超分子机理与数理特征化实验室, 湖南 长沙 410208

摘要: 基于前期提出的中医药超分子“印迹模板”自主作用规律, 分析中药毒性的研究现状, 结合超分子“气析”理论, 阐述中药毒性的超分子“印迹模板”的调控机制: 中药(客体超分子)可与人体(主体超分子)发生作用, 中药成分群与机体内对应的孔穴通道进行识别, 有毒中药的量效问题、减毒处理都与平衡常数及浓度密切相关, 当具有相同(似)“印迹模板”药物的浓度相同时, 毒性的大小取决于其与靶点作用的平衡常数。因此, 提出了中药毒性的平衡常数研究思路, 可用超分子印迹作用的平衡常数表征中药毒性, 通过研究平衡常数的大小可判断成分产生毒性的主客体分子间作用程度, 揭示毒性效应的主客体超分子间相互作用, 促进中医药超分子体系及中药毒性的研究。

关键词: 中药毒性; 超分子化学; 气析; 印迹作用; 平衡常数; 网络毒效动力学

中图分类号: R285.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2020)21-5638-07

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2020.21.030

Research status and regulatory mechanism based on supramolecular “imprinted template” of toxicity of Chinese materia medica

HE Yu-ting^{1,2}, FAN Qi-meng^{1,2}, ZHOU Yi-qun^{1,2}, LI Hai-ying^{1,2}, HE Peng^{1,2}, WANG Min-cun^{1,2}, ZHOU Yan-zi^{1,2}, PAN Xue^{1,2}, MENG Lei^{1,2}, HE Fu-yuan^{1,2,3}

1. College of Pharmacy, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China

2. Hunan Provincial Key Laboratory of Drugability and Preparation Modification of TCM, Changsha 410208, China

3. Supramolecular Mechanism and Mathematic-Physics Characterization for Chinese Materia Medica, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China

Abstract: Based on the universal regularity of the automatic action of supramolecular “imprinted template” previously proposed, this paper further analyzed and summarized the historical evolution and research status of the toxicity of Chinese materia medica, and deeply analyzed the production of toxicity of Chinese materia medica by using the theory of supramolecular chemistry. After entering the human body, the aggregation of supramolecular “imprinted template” of Chinese materia medica can interact with the similar “imprinted template” of the subject supramolecular of human in the human body. In other words, the group of toxic components of Chinese materia medica can be identified with the corresponding hole channels in the body, which is the supramolecular chemical mechanism of the toxicity of Chinese materia medica. The dose-effect problem and detoxification treatment of toxic Chinese materia medica is closely related to the equilibrium constant and concentration. When the concentration of the drug with the same (similar to) imprinted template is the same, the toxicity depends on the equilibrium constant of its interaction with the target. Based on this, research idea of equilibrium constant of toxicity of Chinese materia medica was proposed. The equilibrium constant of supramolecular imprinted

收稿日期: 2020-02-18

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81573691); 国家自然科学基金资助项目(81703824, 81874507); 国家自然科学基金资助项目(81874507); 湖南省科技厅重点实验室建设资助项目(2016TP1017); 湖南省自然科学基金资助项目(2016JJ4065); 湖南省教育厅创新平台开放基金项目(18K071); 湖南省“国内一流培育学科”药学2018年开放基金项目(2018YX06); 湖南省研究生科研创新项目(CX20190570); 湖南中医药大学研究生科研创新课题(2018CX18)

作者简介: 贺玉婷, 在读硕士, 主要从事中药药理学、中药药剂学、中医药超分子与数理特征化的研究。Tel: (0731)85381372 E-mail: 1358660755@qq.com

***通信作者** 孟蕾, 讲师, 主要从事细胞与分子生物学、中药药理学、中药复方物质基础及超分子化学的研究。

Tel: (0731)88458225 E-mail: menglei0901@126.com

贺福元, 教授, 博士生导师, 主要从事中药药理学、中药药剂学、中医药超分子与数理特征化的研究。

Tel: (0731)85381372 E-mail: pharmsarking@tom.com

behavior can explain the toxicity of Chinese materia medica. By studying the equilibrium constant, the supramolecular interaction of the toxic effect can be revealed and the supramolecular system of Chinese materia medica can be well studied.

Key words: toxicity of Chinese materia medica; supramolecular chemistry; *qi* chromatography; imprinting interaction; equilibrium constant; network-toxicity kinetics

中药毒性主要指中药对机体所产生的不良影响及损害性,是中药药性理论的核心之一。当前中药毒性的物质基础、作用机制、减毒应用等科学内涵尚不十分明了^[1-2]。若这些关键科学问题不能得到很好解决,恐难以消除国内外对中药安全性问题的担忧,势必严重限制中医药的未来发展,严重阻碍中医药的国际化进程。然中药毒性可从超分子化学视角进行阐释:正常的超分子印迹作用表现出生物活性,一旦正常的印迹作用遭到不可逆的破坏则产生毒性,而这种破坏的程度可用印迹行为的平衡常数进行表征。本课题组前期已系统诠释了超分子化学对中医药基础理论的特殊影响^[3],并运用超分子气相理论阐释了四气^[4]、五味^[5]、升降沉浮^[6]、归经^[7]等中药药性理论,以及基于中药对机体作用的两重性考量提出了中药毒与效的超分子“印迹模板”整合模式^[8]。在此基础上,本文以超分子印迹作用的平衡常数是中药毒性的关键因素为切入点,综述中药毒性的研究现状,并阐述中药毒性的超分子“印迹模板”调控机制,提出中药毒性的超分子印迹作用的平衡常数研究方法,以期对中药毒性理论与实验研究提供一定思路与方案。

1 中药毒性的研究现状

1.1 中药毒性的历史沿革

对中药毒性的认识,可追溯到远古时代,来源于古代劳动人民寻找食物过程中对药物的发现与认识,而后在生活实践和医疗实践中不断积累和探索当中逐渐形成^[9],早在先秦《山海经》中就载有“毒”的记述:“……无条,可以毒鼠;……芒草,可以毒鱼;……茺,可以毒鱼;……莽草,可以毒鱼”。四大经典之一的《黄帝内经》载有药物有毒无毒的论述,在《素问·五常政大论》中将药物毒性强弱分为大毒、常毒、小毒和无毒 4 类^[10]。我国现存最早的本草专著《神农本草经》提出:“药有酸、咸、甘、苦、辛五味,又有寒、热、温、凉四气,及有毒无毒”;又将所载 365 味药分上、中、下 3 品,上品无毒,多服、久服不伤人,中品无毒、有毒,斟酌其宜,下品多毒,不可久服^[10]。东汉《伤寒杂病论》、晋代《肘后备急方》、隋代《诸病源候论》、唐代《新

修本草》、宋代《证类本草》、明代《本草纲目》、清代《本草纲目拾遗》等许多本草专著的药物项下,均有有毒无毒及其相应炮制减毒的记载,总结出有毒中药配伍的“十八反”“十九畏”等注意事项。可见,我国对中药毒性的认识已有几千年历史,是长期临床实践的总结,是一个不断深入的过程。但这仅是古人对于中药最为直接的、朴素的、模糊的感受,缺乏有力的客观理论基础和充足的现代实证研究作支撑。

1.2 中药毒性的国内外研究现状

近年来,为了阐明中药毒性的产生机制,学者们进行了诸多研究,主要包括中药毒性的物质基础、致毒机制及应用等方面^[2,11]。中药毒性的物质基础研究以发现毒性单体成分为主。如包括川乌、草乌、附子、雪上一枝蒿在内的乌头类中药,含有的毒性特征成分双酯类生物碱既是镇痛的药效成分又是毒性成分^[12]。种子类中药巴豆、相思子含有毒蛋白,细辛和马兜铃中的马兜铃酸,雷公藤中的雷公藤碱,苦杏仁中的苦杏仁苷,洋地黄中的洋地黄毒苷,半夏和天南星中的草酸钙针晶附着的凝集素,全蝎、蜈蚣中的部分动物蛋白等^[13],多数传统有毒中药的毒性单体成分研究已较为丰富。中药的致毒机制研究建立在物质基础研究的基础上,主要以阐明毒性单体成分对机体作用的靶器官、细胞、分子和生化机制。马钱子含番木鳖碱和马钱子碱,两者均有大毒,主要是对神经系统毒性,认为其作用机制在于马钱子中包括番木鳖碱和马钱子碱在内的生物碱类可阻断脊髓闰绍细胞对运动神经元的抑制作用,同时可与甘氨酸竞争神经突触后的抑制,使运动神经元对传入的刺激产生强烈反应,进而引起脊髓反射性兴奋的显著亢进和特殊的强直性痉挛,甚者呼吸抑制而窒息死亡^[14]。

中药毒性应用研究包括有毒中药的加工、炮制、配伍、制剂等,主要目的多是减毒。从古至今较为常用的减毒处理当属“炮制减毒”和“配伍减毒”。“炮制减毒”,如《中国药典》2015 年版中收录的“制马钱子”,即取净马钱子砂烫炮制而得^[15],炮制后的马钱子毒性降低,其机制认为与生品中生物碱类

成分的下降和生物碱的氮氧化物含量增加有关,而这些氮氧化物的毒性较低,同时还具有较好的生物活性^[16]。常用的炮制减毒方法有蒸煮、砂烫、炒法、醋炙、制霜等^[17],目前乌头类中药的炮制主要分为物理减毒和化学减毒 2 类,川乌和草乌的法定炮制方法是通过常压加热水煮的方式^[18]。此外,“以药制药”炮制技术减毒增效亦是一大特色^[19],如金钱草、金银花、绿豆、白芍、甘草“以药制药”炮制雷公藤均可起到减毒作用^[20]。“配伍减毒”,四逆汤中甘草苷可与乌头碱类络合而起减毒之效^[21];远志、防风杀附子毒;附子畏防风、黄芪的配伍在急性毒性和心脏毒性中的减毒应用是合理的^[22];生地黄、白芍、甘草、三七、菟丝子单味配伍雷公藤制剂可减轻肝毒性^[23]。也有学者从基因的角度,并结合中医体质学分析中药肝毒性的可能机制,提示个体化治疗的临床用药重要性^[24-25]。

1.3 中药毒性研究现状下平衡常数研究思路的提出

国内外学者围绕中药毒性进行了诸多实验研究,并提出了诸多理论探讨。这些研究在一定程度上建立了相关物质与中药毒性之间的联系,积累了大量资料,为后期的系统研究奠定了基础。当前主要从单成分的定性定量角度研究中药毒性,定性以中药含有的单体毒性成分为主,定量则以单体毒性成分的量毒效为主,这对于毒性单体成分的研究是十分适用的。但随着中药整体观念日益受到重视,研究多成分多靶点的中药时,不应局限于单体成分或某几种成分的传统方法。那么如何将已有的单成分毒性研究成果整合起来,这应当成为中药毒性研究的重要关切点。中药毒性本质上是中药物质成分与机体发生相互作用以致发生毒性效应的结果。换言之,中药成分群(客体超分子)通过非共价键与机体(主体超分子)结合,其结合程度(平衡常数)异常造成机体状态严重失衡,这符合超分子化学“印迹模板”自主作用规律。联结超分子化学印迹作用及其平衡常数可整合单成分的量毒效关系。根据中药复方多成分体系的特点,不能简单机械地采用某成分的浓度与整体毒效的对应变化来判断其毒效,而需建立多成分量-毒效关系数学模型来研究,应整体考察成分与成分、成分与靶点、靶点与靶点间的综合作用。需在中医药超分子“气析”理论的基础上,结合化学动力学原理,多个成分或靶点可视为网络节点,各节点用边连接,基于网络节点(成分或靶点)的流量平衡建立以平衡常数表征“印迹模

板”间作用的网络动力学方程,各网络节点(成分或靶点)的血药浓度-时间曲线下面积($AUC_{0-\infty}$)与平衡常数乘积的代数和等于各节点的初始质量浓度之和,计算可获得各网络节点相互作用的平衡常数^[8]。再通过实验验证网络毒理学所构建的拓扑网络,阐明拓扑网络特征,进一步阐明成分与靶点的作用关系。即是由单成分的量毒效关系到多成分的量毒效关系,再到拓扑网络毒效关系,亦即构建了中药复杂体系与毒(效)靶点拓扑网络,而其中的平衡常数则是表征拓扑网络的重要内容,亦是表征中药毒性超分子印迹作用的重要参数。

2 中药毒性的超分子“印迹模板”调控机制

超分子化学根源于配位化学,与物理学、材料科学、信息科学、生命科学等学科紧密相关^[26],其以分子间多种弱相互作用力为研究对象,由主体分子和一个或多个客体分子之间通过弱相互作用力而形成的复杂而有序的化学体系即超分子化合物。事实上,人体与具自然渊源的中药都可看作是由单分子、超分子、聚合超分子及巨复超分子构成的复杂体系^[27]。由小分子构成生物体(人体或中药)有序超分子的过程中,其主体超分子保留了客体超分子的印迹模板,按空间孔穴通道结构联接形成巨复超分子体,如中药成分群是中药超分子体系的“印迹模板”聚集客体部分,可与人体中相似“印迹模板”的人体超分子主体发生作用,中药成分群与机体内对应的孔穴通道进行识别,结合后产生相应效应,这便是包括毒性在内的中药药性的超分子化学机制。而人体与中药超分子体系间的印迹作用则是中药药性理论的基础,因此,超分子化学对诠释中医药基础理论有特殊作用,自然超分子化学对诠释中药毒性有重要意义^[3,7]。

2.1 中药毒性产生的超分子机制

当前各项研究主要集中于毒性分子的研究,未能整合到毒性超分子体系的研究,尤其未重视中药与机体超分子体系间相互作用的研究。超分子体系的稳定性是由分子间弱相互作用力所决定的。而这些分子间弱相互作用力可在一定条件下起加合作用与协同作用,形成具有一定方向性和选择性的强作用力,成为超分子形成的分子组织、分子识别和分子组装的主要作用力。生命体系是巨复超分子体系,实则也是一个复杂的热力学体系,中药与机体间发生相互作用时,遵循热力学的基本定律^[28]。而平衡常数是描述化学平衡、热力学平衡的一个重要物理量^[29],

可用于超分子体系相互作用力的表达和描述^[30],适用于阐释中药毒性的超分子印迹作用调控机制。

从热力学理论上来说,所有的分子间反应都存在在逆反应,也就是说所有的反应都存在着热力学平衡,都有平衡常数。平衡常数越大,反应越彻底,分子间相互作用就越强。中药的毒性与药效可结合平衡常数来阐述。药物进入人体,中药客体超分子对人体主体超分子的相互作用主要可分为 3 种情况:其一,与机体超分子体系作用的平衡常数很小,以至可忽略不计,也就是说分子间作用力极弱,是无效物,此时药物不与机体发生任何作用(或仅发生微弱作用)后即被排出体外;其二,与机体超分子体系作用的平衡常数在相应阈值范围内,主客体间结合-分离-再结合,如此往复,即在人体中产生了主客体的印迹行为,而印迹过程中生成的超分子化合物/超分子体系在机体中产生疗效,是药效物,此种印迹行为随时间而逐渐消退,最终游离的主客体被排出体外,药效过程也就随之结束;其三,与机体超分子体系作用的平衡常数过大,是一个不可逆的过程,分子间结合过于紧密以致形成分子内键,破坏了正常的印迹行为,形成的超分子化合物/超分子体系在机体内长时间蓄积,无法迅速排出,造成机体各类不良反应和各脏器功能异常,从而产生毒性,是毒性物。也就是说,与机体结合的平衡常数过大时易产生毒性,通常平衡常数越大,毒性也就越大。中药常见成分群(糖类、苷类、黄酮类、萜类、挥发油类、生物碱类等)都可与其他成分或成分群形成各种形式的超分子化合物,这些中药成分群与机体间的超分子印迹作用的平衡常数表征了主客体超分子相互作用的程度,结合紧密的超分子印迹作用则是中药产生“毒”的过程,也是中药毒性效应发生的基础。

2.2 中药毒性的量效关系与平衡常数

“是药三分毒”高度概括了毒与效之间的关系,药物都会表征出毒与效的作用,而用量是决定性因素,药物毒效在一定范围内是呈比例的。因此,在强调中药的毒性时,无法回避量毒效关系这一关键问题。

当有毒中药用量很小时,虽然与机体相互作用的平衡常数很大,但产生的毒性超分子化合物的量极小,其印迹行为在机体内持续时间相对较短,机体的 9 大系统都未得到任何反馈就已经通过各种形式将其排出体外,也就是说少量范围内使用有毒中

药不足以产生毒性效应。

当使用有毒中药达到一定剂量时,机体未能将形成的超分子化合物迅速排出,其印迹行为在机体内可持续一定时间,而此时这一正常印迹行为不易被破坏,机体为了维持稳态产生反馈调节或超分子化合物本身具有的促进作用,使机体大量生成良性因子,反而无毒,甚至产生药效。砒霜就是典型的例子,少量的砒霜可促进蛋白质合成,脂肪组织增厚,皮肤营养改善,加速骨骼生长,活跃骨髓造血机能,促使红细胞和血色素新生。砒霜用于治疗白血病则是典型的“以毒攻毒”。

当有毒中药用量过大时,平衡常数也很大,生成的超分子化合物量过大,形成分子内键,同时正常的印迹行为已被破坏,此时机体反馈调节已不起作用,产生大量蓄积,机体的平衡状态被打破,最终产生毒性效应。

由此可见,平衡常数能衡量同一类型反应中不同物质与机体靶点相互作用的程度,从而表征成分群与机体的超分子印迹行为。当机体状态确定时,同一化合物,由于平衡常数为常数项,所以只需考虑用量对毒效的影响;而具有相同(似)印迹模板的某一类化合物之间,则需同时考虑平衡常数和用量的影响,且在相同的产生毒性的反应中,平衡常数越大则毒性越大。需要特别注意的是,通常认为的无毒中药,尽管其与机体相互作用的平衡常数较小不至于产生毒性,其前提是用量在相应阈值范围内。倘若无毒中药过量使用,产生药效的超分子体系达到饱和时,过剩的客体超分子又与机体中其他超分子“印迹模板”结合,此时需根据新体系的平衡常数评价有无毒性及毒性大小。

2.3 超分子印迹作用调控下的中药毒性

在中医药的用药过程中,素有“以毒攻毒”的经验法则。现代中医临床喜用蝎子、蜈蚣、蟾蜍等治疗癌症。如有毒中药雄黄的毒性成分用于治疗恶性血液病变以及皮肤病等疑难杂症,雄黄与机体中致毒的超分子体系(如含肿瘤的体系)形成竞争性置换,置换出相对毒性更小的雄黄-超分子体系,这是由于病理状态与其生理状态的平衡常数不同造成的,同时机体的反馈机制可能促使生成大量良性因子,不仅不致毒,反而产生药效^[31]。超分子印迹作用调控下的中药“炮制减毒”是指炮制过程中,主体分子(除毒性成分群外的成分群)对客体分子(毒性成分群)起一定的保护作用,即经炮制后毒性成

分群的毒性印迹行为一定程度的减弱,而同时能够保存毒性成分群的原有药效,以此达到炮制减毒,而不减效甚至增效的目的。其可归结为物理变化和化学变化的发生,物理变化主要是经高温处理后中药的主体超分子(相对于中药中的客体超分子)结构遭到破坏,从而改变超分子主体的性质,进而改变成分的溶出程度。而对于炮制减毒的化学变化,主要是经高温高湿处理后中药的客体分子的化学结构变化,这种结构变化体现为超分子“印迹模板”(印迹作用的有效原子基团空间点阵)的变化。而这些变化导致炮制前后进入机体的客体超分子的变化,或是毒性成分群的量减少,或是中药与人体之间印迹行为的平衡常数改变,从而达到减毒之效。如前述,马钱子毒性降低,一是因生物碱类成分含量下降(毒性成分群之一),二是因生物碱的氮氧化物含量增加(平衡常数改变)。方剂配伍是有选择地将两种或两种以上的中药配合使用,实则是两种或多种不同超分子体系的配伍,本质上是形成了新的超分子体系,其与主体超分子的印迹作用规律(平衡常数)也就改变,从而达到“配伍减毒”的目的。前述的四逆汤中甘草苷可与乌头碱类络合形成超分子化合物,该络合物与机体的无相应的印迹作用。而传统的配伍禁忌“十八反”“十九畏”则与“配伍减毒”恰恰相反^[32]。

需要特别注意的是,中药毒性的发生与机体状态也密切相关。机体状态是中药毒性效应的载体,包括正常生理状态,也包括异常的病理状态,受种族、遗传、年龄、性别、体质、生理状况、疾病状态及外界环境等诸多因素的影响,这也是中医药辩证论证的理论基石之所在。机体状态实则是内部超分子体系的外在表现,状态差异亦即超分子体系“印迹模板”的差异。当未得到合理地、准确地辩证论治时,中药的应用与机体状态(症候或体质等)不符合时,也就是不对症,极可能出现毒性作用,用超分子主客体结合的印迹关系(平衡常数)就不难理解。

因此,中药毒性理论可得到超分子印迹作用的平衡常数合理诠释,超分子化学也将是中药毒性整合研究的一大趋势。

3 中药毒性的平衡常数研究思路

超分子主体、超分子客体、相互作用力 3 要素构成超分子印迹行为,是中药毒性的物质基础。超分子主客体可通过多种方法进行表征,包括量子化学方法、波谱解析法、微量热测定法、色谱法、电

镜观测法、表观分子量测定法、代谢组学法,此外还可通过物芯指数、分子印迹技术、总量统计矩参数等方法进行表征。而超分子主客体间的相互作用力,即中药成分群(客体分子)与机体(主体分子)的印迹作用,则需用平衡常数进行表征。鉴于影响中药和机体间相互作用的因素有很多,诸如药物因素、机体因素、环境因素等,中药毒性产生的原因亦然,药材品种混淆(同名异物、同物异名、一药多源等)、有毒中药不合理使用(误用、滥用等)、药材炮制不当、中药不合理配伍、个体差异等均影响临床指导合理用药^[33]。

目前有毒中药的毒效整合可基于系统毒理学与网络药理学分析“药物-靶点-活性/毒性”网络间成分与毒性的相互作用^[34],即基于查找到的致毒物质基础,结合相关靶点信息,实现毒性机制的网络可视化预测。中药毒性的研究可结合有效成分群(“印迹模板”),将超分子结构看成网络靶点,利用 AUC 与各超分子初始浓度求算各超分子结构的作用平衡常数,并可结合波谱技术探析超分子的结构特征,再根据代谢物组的图谱变化发现生物标志物。即通过测算平衡常数与用量监测,找寻毒效间的临界值,小于临界值时为有效成分,大于临界值时则为毒性成分,从而进一步指导和利用有毒中药。中药毒性超分子印迹作用的平衡常数研究方法可从炮制、配伍、复方制剂等角度开展,加强和深化动力学(药动学、谱动学等)、代谢组学等相关研究,找寻中药毒性生物标志物,进一步科学阐释毒性中药炮制、配伍、制剂后的减毒机制。

3.1 中药炮制减毒的平衡常数研究

中药炮制的本质是在外界高温、高湿条件下,加辅料与不加辅料对生物超分子主客体进行物理和化学变化^[35],其中的超分子主客体相互作用可由化学反应速率(包括方向变化)反映,受相互作用过程的速率、内因(结构、性质等)和外因(浓度、温度等)的影响^[36],采用人体超分子“印迹模板”的“气析”作用建立超分子主客体动力学数学模型,研究经超分子化学反应后主客体分子结合的平衡常数,探析其内部发生的主客分子的理化性质变化,如结合水的逸出、化学键的断裂、脱水、炭化、及其与辅料作用等,作为中药毒性研究的体外法,为炮制减毒的进一步阐释提供有力途径。

3.2 中药配伍减毒的平衡常数研究

中药“七情”配伍和以“十八反”“十九畏”为

代表的配伍禁忌在临床应用中影响深远,中药配伍减毒尤以相杀、相畏配伍的经验总结为指导。中药配伍是将2种或2种以上中药有效成分群(客体分子)之间以非共价键进行结合,形成新的超分子体系,再与人体(主体分子)发生印迹作用,按“印迹模板”产生药效与毒效,宏观上表现出中药的配伍规律。先对中药超分子体进行表征,随后进行单成分的超分子化学动力学研究,建立超分子主客体动力学数学模型,研究两者的结合平衡常数,可用于评价超分子印迹作用的强弱,再进行多成分的超分子网络动力学研究,获得各成分与网络靶点的作用平衡常数,实现“动中求静、以静知动”的预测目标。

3.3 复方制剂的平衡常数研究

药物本身的物理性质与化学组成、制备工艺、剂型特征等均是确认中药制剂关键质量属性的重要考虑因素^[37],而影响中药复方制剂毒性反应的因素有提取溶解性、给药浓度、给药时间以及机体状态、药物转运体和药物代谢酶、药物蓄积、中药复方组方原则等^[38]。这与中药制剂的质量控制和评价即对制剂有效成分(“印迹模板”)体外释药动力学、体内药物动力学的印迹行为的综合评价^[39]的观点不谋而合。在中药炮制减毒的平衡常数研究、中药配伍减毒的平衡常数研究的基础上,测定有效成分群与毒性效应靶点的浓度变化,建立中药在体内的动态时量关系与时效关系,有效关联“谱-动-效/毒”,力求用谱毒动力学参数表达各成分与机体超分子“印迹模板”作用关系,虽未能直接测出平衡常数,但能较好地将毒效、印迹模板(指纹图谱)、入血药量关联,综合反映毒性超分子印迹作用。

4 结语

中药超分子“印迹模板”聚集体可与人体中相似“印迹模板”的人体超分子主体发生作用,中药成分群与机体通过超分子印迹行为而产生效应,而印迹作用的平衡常数是中药毒性产生的关键性因素。机体所摄入的中药成分群及印迹作用的平衡常数是中药毒性的基础。根据超分子理论自识别、自组织、自组装与自复制的作用特点,当超分子变成超分子键,即结合和解体之间不可逆时,超分子功能散失,产生毒性。超分子主体、超分子客体、相互作用力3要素构成超分子印迹行为,超分子主客体可通过各类技术手段进行突破,而相互作用力的表征则需要引入平衡常数,可在前期建立的中药复

方研究的平衡常数的数学模型基础上,建立适用于配伍减毒、炮制减毒、制剂减毒等毒性理论的平衡常数的数学模型并进行实验验证,以此逐步完善中药毒性理论的研究。随着中药不良反应时有发生,中药毒性与安全性问题成为阻碍中医药走向国际舞台的第一道屏障,因此对中药毒性的研究亟待加强,必须结合中医药的特点,加强生物超分子化学与中医药基础理论的融合,在理论与技术上实现突破,而在研究中医药超分子印迹作用行为时,平衡常数的研究首当其冲。

参考文献

- [1] 王佩佩,赵慧辉,李雪丽,等.浅谈中药毒性的控制[J].中华中医药杂志,2018,33(2):433-435.
- [2] 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.
- [3] 贺福元,周逸群,邓凯文,等.超分子化学对中医药理论的特殊影响[J].中国中药杂志,2014,39(8):1534-1543.
- [4] 刘惠,刘文龙,唐闻汉,等.基于超分子“印迹模板”理论探讨中药四性[J].中草药,2018,49(19):4473-4479.
- [5] 贺鹏,李海英,樊启猛,等.超分子“印迹模板”理论解析中药五味[J].中草药,2019,50(12):2763-2770.
- [6] 刘润南,贺福元,刘文龙,等.基于超分子“印迹模板”理论探讨中药升降浮沉[J].中草药,2019,50(12):2771-2776.
- [7] 贺福元,邓凯文,杨岩涛,等.基于超分子化学的中药药性理论研究方法探讨(1)中药归经[J].中国中药杂志,2015,40(8):1624-1629.
- [8] 周晋,刘惠,刘文龙,等.基于超分子“印迹模板”分析的中药毒与效整合模式探讨[J].药学报,2018,53(11):1808-1816.
- [9] 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.
- [10] 于鹰,王均宁,张成博.魏晋至明清对中药“毒性”认知发展的文献研究[J].中华中医药杂志,2014,29(5):1343-1346.
- [11] 周荣易,王娇娇,韩新民.对中药毒性问题的思考[J].时珍国医国药,2016,27(7):1679-1682.
- [12] 杨武斌,王平.乌头碱药理作用及毒性研究进展[J].时珍国医国药,2014,25(2):427-429.
- [13] 曹明成,黄泰康.我国有毒中药的研究进展综述[J].中国药业,2016,25(2):9-13.
- [14] 吕邵娃,马文保,肖洪彬,等.马钱子中毒机制及与配伍甘草减毒作用的研究进展[J].河北中医药学报,

- 2018, 33(2): 59-64.
- [15] 中国药典 [S]. 一部. 2015.
- [16] 陈谢谢, 刘丽丽, 朱卫丰, 等. 中药马钱子减毒增效方法研究进展 [J]. 江西中医药, 2018, 49(8): 63-67.
- [17] 李 鹏. 中药常用减毒方法探析 [J]. 中医学报, 2017, 32(11): 2190-2192.
- [18] 魏旭雅, 邱子栋, 陈金龙, 等. 有毒乌头类中药炮制与配伍减毒机制的研究进展 [J]. 中国中药杂志, 2019, 44(17): 3695-3704.
- [19] 蔡 泓, 李 军, 王君明, 等. “以药制药”炮制技术的历史沿革理论依据及其现代研究策略 [J]. 时珍国医国药, 2017, 28(11): 2703-2705.
- [20] 王君明, 李金洋, 蔡 泓, 等. 雷公藤“以药制药”炮制减毒作用机制研究 [J]. 中华中医药学刊, 2019, 38(5): 45-48.
- [21] Peter K, Schinnerl J, Felsinger S, *et al.* A novel concept for detoxification: complexation between aconitine and liquiritin in a Chinese herbal formula (‘Sini Tang’) [J]. *J Ethnopharmacol*, 2013, 149(2): 562-569.
- [22] 张广平, 解素花, 朱晓光, 等. 附子相杀、相畏配伍减毒实验研究 [J]. 中国中药杂志, 2012, 37(15): 2215-2218.
- [23] 陈 琪, 周静威, 李世超, 等. 中药配伍减轻雷公藤制剂肝毒性的系统评价 [J]. 上海中医药大学学报, 2019, 33(4): 13-22.
- [24] 杨 楠, 陈 娟, 侯雪峰, 等. 从传统非毒性中药肝毒性论临床个体化治疗 [J]. 中国中药杂志, 2017, 42(7): 1407-1413.
- [25] 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]. 药学学报, 2016, 51(11): 1681-1688.
- [26] Lehn J M. Supramolecular chemistry: Where from? Where to? [J]. *Chem Soc Rev*, 2017, 46(9): 2378-2379.
- [27] 李 惟. 生物超分子体系 [M]. 北京: 化学工业出版社, 2003.
- [28] 肖小河. 中药药性研究概论 [J]. 中草药, 2008, 39(4): 481-484.
- [29] Kanoatov M, Galievsky V A, Krylova S M, *et al.* Using nonequilibrium capillary electrophoresis of equilibrium mixtures (NECEEM) for simultaneous determination of concentration and equilibrium constant [J]. *Compr Anal Chem*, 2015, 87(5): 3099-3106.
- [30] Bohne C. Supramolecular dynamics [J]. *Chem Soc Rev*, 2014, 43(12): 4037-4050.
- [31] 荆向景, 张明芹. 健脾益髓解毒法联合雄黄对骨髓增生异常综合征患者血清 sICAM-1、TGF- β_1 和 LIF 水平的影响 [J]. 四川中医, 2019, 37(4): 84-87.
- [32] 樊启猛, 贺 鹏, 李海英, 等. 基于超分子“印迹模板”整合分析中药“十八反”配伍禁忌 [J]. 中草药, 2019, 50(12): 2777-2784.
- [33] 林梅青, 郭进建. 中药毒性再思考 [J]. 医学与哲学, 2019, 40(15): 71-74.
- [34] 韩 波, 黄 维, 谢 欣, 等. 有毒乌头类中药的毒效网络整合分析: 思路与方法 [J]. 世界中医药, 2017, 12(11): 2585-2597.
- [35] 周逸群, 陶叶琴, 邱 云, 等. 中药炮制的超分子化学机制探讨 [J]. 中国中药杂志, 2016, 41(18): 3496-3500.
- [36] Abel zur Wiesch P, Clarelli F, Cohen T. Using chemical reaction kinetics to predict optimal antibiotic treatment strategies [J]. *PLoS Comput Biol*, 2017, 13(1): e1005321.
- [37] 赵晓霞, 赵 巍, 张永文. 中药制剂关键质量属性确认的思考 [J]. 中草药, 2019, 50(17): 4008-4012.
- [38] 魏锦萍, 张红兵, 池翠萍. 中药复方提取物毒性影响因素浅析 [J]. 毒理学杂志, 2019, 33(4): 331-334.
- [39] 李文姣, 刘文龙, 杨岩涛, 等. 基于超分子“印迹模板”特征的中药制剂体系可调配性研究 [J]. 中草药, 2018, 49(24): 5733-5739.