

DOI:10.13288/j.11-2166/r.2022.16.001

学术探讨

基于功效-物质-机制探讨异类相制理论的科学内涵

聂炜珏¹, 冯哲¹, 周玲玲², 朱华旭², 周学平[✉]

1. 南京中医药大学第一临床医学院, 江苏省南京市栖霞区仙林大道 138 号, 210023; 2. 南京中医药大学药学院

[摘要] 异类相制理论的核心思想认为有毒中药通过与不同性味、功效中药的合理配伍以实现调偏制毒, 强调从整体辨证组方中考察有毒中药复方配伍减毒的效应, 解析其组方原理。异类相制配伍减毒的方式主要有性味相制、异效相制、扶正制毒, 减毒机制可归纳为缓解氧化应激损伤、改善药物代谢酶异常、调节能量代谢紊乱等。从功效-物质-机制关联性角度深层次探讨异类相制理论的科学内涵, 通过借鉴现代药理学、毒理学的研究思路、手段和方法阐释传统中医药理论的科学性、合理性, 可为有毒中药的临床安全性及合理应用提供理论依据。

[关键词] 药物毒性; 复方配伍; 减毒增效; 异类相制

经过长期临床实践, 历代医家针对有毒中药的应用总结出多种增效减毒的方法, 主要包括选用道地药材、依法炮制、对症用药、合理配伍、掌握煎服方法等^[1-2]。其中, 有毒中药的配伍减毒是中医药研究的热点, 但目前仍以针对某一特定中药的毒副反应进行配伍的研究较多, 缺乏与治疗疾病时理法方药的紧密联系。从临床实际应用的复方组成来看, 起到配伍减毒作用的并非仅为两味药间的“相畏”“相杀”或“佐制”, 而是多种药物的交互协同、拮抗效应。因而“七情合和”的“相畏、相杀”及“君臣佐使”的“佐制药”配伍, 已难以完全解释诸多方药的配伍减毒作用。本团队从临床应用国医大师周仲瑛治疗类风湿关节炎经验方“清络通痹方(雷公藤复方)”的实践中得到启示^[3-4], 提出异类相制配伍减毒理论, 认为有毒中药通过与不同性味、不同功效中药的合理配伍, 以调其偏性、制其毒性, 既能减轻或消除毒性, 又可全面兼顾病情、增强药效^[5]。该理论从整体辨证组方中考察有毒中药复方配伍减毒的效应, 解析其组方原理, 通过现代研究明确有毒中药毒性的产生及其物质基础, 并从多途径、多靶点诠释复方配伍减毒的分子生物学机制^[6]。对于异类相制配伍减毒的现代科学内涵, 还需从功效-物质-机制关联性层面加以

深入阐释, 论述如下。

1 不同功效中药异类相制配伍减毒的内涵

异类相制理论源于临床, 其本质是以辨证论治为前提, 依据疾病的病机立法组方, 合理配伍有毒中药。根据其药物组成、药物间相互作用的不同, 可将异类相制配伍减毒方式归纳为性味相制、异效相制、扶正制毒, 且三者组方中多交互互呈^[6]。

1.1 性味相制

中药的功效与性味密切相关, 而毒性中药在性味层面多具有显著的特征。早在《素问·五脏生成篇》中便有“多食辛, 则筋急而爪枯”的记载, 且后世研究表明有毒中药以辛味居多^[7], 如附子、半夏、细辛、雷公藤等, 故有毒中药的毒性制约从性味角度而言是对辛味的制约。因此, 异类相制配伍形式不仅限于寒热相制, 还包括辛酸相制、辛苦相制等性味相制。

中医理论中辛味能散、能行, 甘味能补、能和、能缓, 辛甘配伍即散中有补, 行中有缓, 补而不滞。现代研究发现, 辛味药主要含挥发油类、苷类及生物碱类等成分^[8]; 甘味药则以苷类、氨基酸类为主^[9], 如甘草苷可缓急止痛^[10], 人参皂苷可消炎解毒^[11], 因此临床常用复方中多配伍甘草、人参、大枣等甘味药以调偏制毒, 如四逆汤、参附汤、十枣汤等。苦味药能泄、能降、能燥, 其化学

基金项目: 国家自然科学基金(81973741)

✉ 通讯作者: zxp@njucm.edu.cn, (025)85811644

成分大多包括生物碱、黄酮类及苦味素等,且富含多种无机微量元素^[12]。辛苦配伍,辛畅气,苦清泄,亦为常用减毒配伍,如大黄附子汤中大黄配附子、乌头汤中芍药配川乌等。辛酸配伍,辛能散,酸能收,散中有收,相反相成;研究发现,酸味药的化学成分主要是有机酸和鞣质,其中钾的含量最高,具有维持渗透压及酸碱平衡、参与机体代谢、增强神经肌肉兴奋性的功能,对于制约毒性有一定的作用^[13]。复方中运用辛酸配伍的有当归四逆汤中白芍配细辛、小青龙汤中五味子配半夏等。辛咸配伍用于痰瘀之证居多,辛通散,咸软坚,二者配伍可行气化痰;辛能通,咸入血分,又可治疗瘀血久留之证;临床中常以逐瘀通络的蜈蚣、全蝎、斑蝥、蜂房等与玄参、阿胶、鳖甲、肉苁蓉等合用。叶天士擅长用此类药物配伍治疗久痛、积聚、瘰疬等顽疾,如取补肾益精之肉苁蓉配以活血通络之全蝎,减毒之余温肾宣肝,通络止痛^[14]。

1.2 异效相制

中药均有不同的功效和主治,有毒中药通过配伍其他不同功效的药物,既可消除或减缓毒性、偏性,又能增强疗效^[15]。

附子散寒止痛、回阳救逆,善入气分,有通行十二经之长,亦有劫夺营阴之弊,且具有一定的神经毒性^[16];白芍养血调经、缓急止痛,入血分,有补虚和营之功,具有广泛的神经保护作用,包括抗神经细胞氧化、抑制神经炎症、促进神经增长等^[17];二者配伍,刚柔相济,相反相成,利于调气血、调气机、调寒热、调虚实。现代研究发现,白芍中的有效成分芍药苷和芍药内酯苷能透过血脑屏障,介导中枢毒性生物碱类成分的外排^[18]。进一步研究显示,芍药苷配伍乌头碱通过调节三磷酸腺苷(ATP)酶活性、P-糖蛋白功能、丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)、磷脂酰肌醇3激酶(PI3K)/蛋白激酶B(Akt)、核因子E2相关因子2(Nrf2)/抗氧化反应元件(ARE)等信号转导通路,以及钙离子内流、自噬等多途径发挥保护神经的作用^[19]。再者,如川楝子味苦性寒,偏于发散,易暗耗肝血,使肝体失养;白芍味酸性微寒,偏于收敛,能养血柔肝、敛阴止痛;两药合用,收散相制,于疏肝之中兼敛肝阴、补肝体,保持肝脏体阴而用阳的平衡状态^[20]。研究表明,白芍与川楝子配伍能显著降低丙氨酸氨基转移酶(ALT)、门冬氨酸氨基转移酶(AST)和碱性磷酸酶(ALP)水平,并通过调节肝组织中半胱氨酸蛋白酶3(Caspase-3)、B淋巴

细胞瘤2(Bcl-2)等基因的表达以减轻肝脏炎症反应,从而对抗川楝子诱导的肝损伤^[21];此外,其制毒纠偏的功能还与白芍多糖增强体内活性氧(ROS)清除能力、抑制脂质过氧化反应、调节免疫等相关^[22]。

1.3 扶正制毒

扶正制毒法即使用有毒之品时,需注意配伍补益之剂以扶正,使攻邪与扶正相互协同,既增强疗效,又相互制约,达到相互补充、全面兼顾的目的。

陶弘景《神农本草经集注》曰:“俗方每用附子,皆须甘草、人参、生姜相配者,正制其毒故也。”附子大辛大热,走而不守,能温一身之阳,但药性峻猛;甘草、人参为固护中土、补益五脏之品,在方中可缓和附子峻烈之性。人参皂苷Rg1可以抑制乌头碱引起的心肌细胞自噬活化,维持细胞稳态,从而发挥减毒作用^[23];此外,人参、甘草与附子配伍,分别通过上调Bcl-2、细胞外调节蛋白激酶(ERK1/2)及其磷酸化蛋白水平,降低细胞凋亡膜表面分子(Fas/Fas-L)和促凋亡蛋白酶Caspase-3表达,并减少肿瘤坏死因子 α (TNF- α)和白细胞介素1 β (IL-1 β)含量,减轻心肌组织炎症活动和心肌细胞凋亡,继而发挥保护作用^[24-25]。亦如十枣汤中甘遂攻逐水饮,性烈且有毒,用之易伤人正气,张仲景配伍大枣培土制水,保摄津液,以防攻水太过而有伤阴之弊。研究表明,甘遂的毒性表现为对胃肠道黏膜的刺激性,巨大戟烷型和假白榄酮型二萜类成分是其毒性部位^[26];大枣中的三萜类化合物可显著保护甘遂醇提物造成的胃肠道黏膜损伤,而低聚糖和氨基酸、黄酮苷类、三萜类对甘遂萜酯的致炎毒性又具有明显的拮抗作用^[27]。因此,大枣缓解甘遂毒性的主要效应物质可能与三萜类化合物有关,这也为十枣汤在临床的安全合理应用提供了科学依据。

2 中药复方异类相制配伍减毒的物质基础

配伍减毒,即复方中除毒性中药以外的其他药物应均能减其毒性。中药复方化学成分复杂,明确毒性中药的药效物质基础是阐释复方整体功效及作用本质的核心环节,同时也为阐明异类相制理论的科学意义、有毒中药复方组成原理和优选给药方案、给药途径等提供依据。

基于血清药物化学的认识,只有吸收入血的化学成分才能产生药效^[28],而中药毒性的产生主要来自有毒副作用的化学成分及作用人体后引起的代

谢反应^[29]。通过对相关文献总结发现,临床常用有毒中药的化学成分主要包括以下几类:1)生物碱类,如附子^[30]等,毒性主要作用于神经系统和心血管系统,表现为呼吸抑制和不同形式的心律失常;2)毒苷类,如牵牛子^[31]等毒性表现为对胃肠的直接刺激作用,可引起呕吐、腹痛、腹泻,还能刺激肾脏而引起血尿;3)马兜铃酸类,如防己、威灵仙、青风藤等会引起严重的肾损害^[32];4)蒽醌类,如大黄、番泻叶、何首乌等尽管急性毒性不大,但过服、久服可能引起消化和泌尿生殖系统病变^[33]。

以清络通痹方为例,该方由雷公藤、三七、生地、青风藤及僵蚕组成,其中雷公藤的主要活性成分“雷公藤甲素”具有毒效双重性^[34],若单纯寻求降低毒性则其疗效的正常发挥难以得到保障。本团队研究初步发现,雷公藤甲素引起的肝毒性表现为线粒体损伤诱导的脂质代谢紊乱和氧化磷酸化水平降低,三七、生地黄的成分分别为三七总皂苷、梓醇,三七总皂苷、梓醇分别通过促进脂肪酸 β 氧化、线粒体生物发生以发挥协同拮抗作用;而青风藤中的青藤碱^[35]和僵蚕中的酚类成分^[36]则具有抗炎镇痛、免疫调节等药理特性,与雷公藤甲素联合发挥协同增效作用。因此,全方配伍体现了相反相制、相辅相成的综合效应,创新性将配伍减毒药物的关系由两两之间扩展至多味药物之间,从物质基础层面揭示异类相制配伍减毒的科学内涵。

面对中药现代化发展的需要,异类相制理论是在继承传统的基础上,借鉴现代毒理学的研究思路、手段和方法,实现多学科交叉与融合,对有毒中药的毒性进行定性、定量评价,以中医药学独特的思维模式与理论体系丰富配伍减毒理论与研究方法。

3 中药复方异类相制配伍减毒的多途径机制

目前认为中药产生毒性的机制主要包括氧化应激损伤、药物代谢酶异常、能量代谢紊乱等,基于异类相制理论进行复方配伍可通过多途径、多环节达到减毒的目的。

3.1 缓解氧化应激诱导的损伤

氧化应激是最常见的细胞损伤途径之一。实验证明,甘草中提取的甘草酸二铵能够有效抑制雷公藤甲素诱导的活性氧簇水平增高^[37];丹参中的活性成分丹参酮ⅡA能激活Nrf2/ARE信号通路,上调下游抗氧化靶基因谷氨酰半胱氨酸连接酶

(GCLM)、醌氧化还原酶1(NQO1)、血红素加氧酶1(HO-1)的表达,清除雷公藤甲素诱发产生的ROS,提高肝细胞抗氧化能力,减轻雷公藤甲素引起的氧化损伤^[38]。此外,细胞毒浓度的雷公藤甲素可降低线粒体膜电位,而梓醇、三七总皂苷则通过影响线粒体功能保护肝细胞免受进一步损伤^[39]。其具体机制为梓醇或三七总皂苷可显著提高核因子1(Nrf1)、Nrf2的水平,导致其下游基因线粒体转录因子A(TFAM)转录增强和细胞色素C(Cyt-C)释放减少、NQO1表达和谷胱甘肽(GSH)活性增加,进而抑制雷公藤甲素诱导细胞过度凋亡、氧化应激所致的肝毒性^[40]。因此,将生地、三七与雷公藤配伍,可以减轻雷公藤诱导的肝损伤。

3.2 改善药物代谢酶异常

细胞色素P450(CYP450)是促进药物进行生物转化的主要酶系统,参与机体90%以上的药物代谢^[41]。研究发现,马钱子经肝脏代谢后易产生有毒致癌物,通过与白术配伍可降低药物代谢酶对马钱子生物碱的清除能力,具体机制为白术有效成分白术内酯Ⅰ在肝中对CYP3A4酶活性产生弱抑制导致马钱子的代谢减少^[42],白术内酯Ⅱ通过抑制CYP1A2、CYP2D6酶从而抑制马钱子碱和土的宁代谢^[43]。另一研究表明,毒性剂量的雷公藤可导致肝内CYP3A、CYP2C9、CYP2C19酶活性的下降^[44]。在清络通痹方中,雷公藤分别与三七和生地配伍,能较为明显地改善雷公藤抑制CYP3A、CYP2C19的作用^[45];而配伍三七、青风藤又能调节Ⅱ相代谢酶UGT1A1和UGT1A6的表达;配伍僵蚕能显著上调UGT2B7在内质网中的表达^[46]。因此我们认为,雷公藤复方通过调控相关代谢酶的表达,使内质网的结构发生变化,继而影响体内药物及物质代谢过程,发挥减毒作用。

3.3 调节能量代谢紊乱

当毒性药物作用于机体后,体内的代谢产物开始发生动态变化,呈现出代谢紊乱的病理状态。研究发现,甘遂可引起机体能量代谢、氨基酸代谢和脂质代谢紊乱^[47],毒性实验的血浆分析结果显示肌酐和尿素氮的含量增加,且出现了肾小管上皮细胞明显水肿、空泡样变性等病理学改变,提示甘遂导致肾功能损伤^[48];此外,甘遂还能引起乙酸的显著升高和谷氨酰胺的下降,二者分别是短链脂肪酸氧化的产物及肾脏产氨的重要前体,提示机体内的酸碱平衡受到破坏^[49]。然而甘遂配伍甘草后,实验大鼠肾脏提取物中并未出现以上代谢物的变

化^[50], 证明甘草可通过拮抗甘遂引起的代谢紊乱及酸碱平衡失衡以发挥减毒作用。另一研究表明, 雷公藤所致的肝损伤多伴有糖类及脂质代谢异常, 并与氨基酸代谢、能量代谢等过程密切相关^[44]。清络通痹复方配伍可通过改善机体能量代谢发挥减毒作用, 其中生地黄通过提高机体乳酸水平改善糖代谢, 三七通过增强氨基酸代谢改善肝脏微循环^[51]; 全方的具体机制可能与此二者分别调节磷脂代谢、胆汁酸代谢、氨基酸代谢、糖脂代谢等发挥协同减毒作用有关^[52]。

4 异类相制配伍减毒的现代研究思路与实践

异类相制理论不仅是对传统中药配伍减毒的概括和总结, 还明确了有毒中药复方配伍减毒的物质基础及多途径机制等。该理论具体的现代机制研究可通过以下三个角度展开: 一是从药剂学或药动学角度, 不同药物配伍影响中药有效成分/毒性成分的溶出、内外源代谢通路、毒性药物成分结构变化及其在体内的吸收分布等^[53]; 二是从细胞生物学层面, 利用现代生物技术, 观察易产生中药毒副作用的心、肝、肾等靶器官的线粒体(内质网)代谢情况、氧化应激反应、功能和形态学变化等, 探索有毒中药的基本细胞毒性及复方配伍后的减毒效应^[29]; 三是从分子生物学层面, 利用毒理基因组学、转录组学、蛋白质组学和代谢组学技术, 观察中药代谢产物的变化, 确定中药毒性损害相关基因及其在细胞内的转录翻译, 通过毒性作用标志物筛选减毒中药的生物活性成分, 阐明作用机制, 科学地评估复方配伍的临床价值^[54]。

清络通痹方是通过配伍减轻雷公藤毒性的成功实践。课题组通过药剂学/药动学发现雷公藤中三种指标性成分, 即雷公藤甲素、雷公藤红素、雷公藤内酯甲在全方中的溶出量及体内吸收、组织分布量均显著降低^[55]; 药效组分配伍(细胞生物学)研究表明, 全方通过缓解细胞内线粒体氧化应激、减轻内质网应激, 实现细胞内线粒体-内质网互作调控细胞内自噬水平, 继而减轻细胞毒性^[56]; 基因芯片(分子生物学)结果提示, 清络通痹方配伍可影响核受体, 调控代谢酶的表达, 进而调节内外源代谢过程以实现减毒作用^[44]。因此, 异类相制理论的现代研究旨在揭示中药复方多靶点、多途径、多环节的作用机理, 为有毒中药的精准运用提供依据。该理论的价值在于通过深入研究毒性中药的配伍减毒机制, 结合成分、剂量以及在体内外的

直接及间接反应、协同拮抗作用等, 实现有毒中药的安全性、有效性评价, 充分发挥其临床治疗作用。

5 结语

综上所述, 异类相制的配伍减毒是基于复方中各种药物的不同功效、物质基础, 通过多途径作用机制而实现的。中药成分复杂, 且具有作用多靶点性, 决定了其配伍减毒机理研究的复杂性。异类相制理论以中医方剂配伍理论及复杂性科学理论为指导, 以现代生命科学领域中的整合多组学技术为支撑, 针对复方配伍“增效减毒”的关键核心问题, 在功效-物质-机制相结合的基础上, 综合运用多学科、多方法, 从不同角度阐释中药配伍的机理, 揭示其配伍减毒的科学性、合理性, 为指导临床用药奠定基础。因此, 该理论是基于临床实践在传承中医方药配伍理论基础上的创新, 具有更为广泛的内涵和科学意义。

参考文献

- [1] 杨英豪, 刘运龙, 李恒, 等. 基于方剂理论的中药减毒方法思考[J]. 时珍国医国药, 2018, 29(3): 648-650.
- [2] 周婧, 何溶溶, 蒋洁君, 等. 中药配伍减毒研究思路与方法: 以蟾酥、牛黄为例[J]. 南京中医药大学学报, 2018, 34(4): 330-333.
- [3] 周学平, 周仲瑛, 金妙文, 等. 清络通痹颗粒治疗类风湿性关节炎阴虚络热证 63 例临床研究[J]. 中医杂志, 2003, 43(3): 191-193.
- [4] 陈五海, 周学平. 自拟清络通痹方治疗强直性脊柱炎湿热痹阻证的临床观察[J]. 云南中医中药杂志, 2011, 32(11): 40-42.
- [5] 周学平, 周玲玲, 王旭. 基于“异类相制”理论探讨中药复方的配伍减毒作用[J]. 中医杂志, 2013, 54(4): 271-273.
- [6] 周学平, 冯哲, 周玲玲, 等. 基于“异类相制”理论探讨雷公藤的复方配伍减毒[J]. 中医杂志, 2018, 59(9): 725-727, 732.
- [7] 董一珠, 褚梦真, 张冰, 等. 《本草纲目》中有毒中药的药物警戒思想: 草部[J]. 医药导报, 2019, 38(1): 37-41.
- [8] 孙玉平, 张铁军, 曹煌, 等. 中药辛味药性表达及在临证配伍中的应用[J]. 中草药, 2015, 46(6): 785-790.
- [9] 张静雅, 曹煌, 龚苏晓, 等. 中药甘味的药性表达及在临证配伍中的应用[J]. 中草药, 2016, 47(4): 533-539.
- [10] 陈千, 熊富良, 张雪琼, 等. 甘草苷对感染后咳嗽(肺阴虚证)小鼠的止咳作用机制及抗氧化作用的研究[J]. 华中师范大学学报(自然科学版), 2020, 54(5): 841-848, 873.
- [11] 张勇, 黄黛, 贾新州. 人参皂苷 Rg1 对嗅球摘除抑郁症

- 大鼠模型的抗炎和神经保护作用及其机制研究[J]. 中国免疫学杂志, 2019, 35(13): 1573-1579.
- [12]张静雅, 曹煌, 许浚等. 中药苦味药性表达及在临证配伍中的应用[J]. 中草药, 2016, 47(2): 187-193.
- [13]曹煌, 张静雅, 龚苏晓, 等. 中药酸味的药性表达及在临证配伍中的应用[J]. 中草药, 2015, 46(24): 3617-3622.
- [14]聂天义. 叶天士通络止痛法探讨[J]. 陕西中医学院学报, 1997, 20(3): 17-18.
- [15]陆艳, 谢彤, 李桓, 等. 从中药复方配伍减毒的物质基础探讨“异类相制”理论的研究思路[J]. 南京中医药大学学报, 2016, 32(1): 97-100.
- [16]王懿, 孙蓉. 附子不同组分单次给药对小鼠神经毒性的“时-毒”关系研究[J]. 中国药物警戒, 2014, 11(6): 321-324.
- [17]丛超, 张玥, 李盛楠, 等. 芍药苷神经保护作用机制的研究进展[J]. 上海中医药杂志, 2020, 54(11): 93-97.
- [18]刘丽丽, 陈谢谢, 殷玉婷, 等. 芍药苷对正常及毒性剂量下土的宁经皮给药大鼠体内药代动力学行为及脑组织分布影响研究[J]. 中国中药杂志, 2022, 47(4): 1064-1072.
- [19]刘运锋. 白芍活性成分调控 P-gp 介导生物碱类成分跨血脑屏障转运机制研究[D]. 南昌: 江西中医药大学, 2021.
- [20]齐双岩, 金若敏, 梅彩霞, 等. 白芍对川楝子减毒作用研究[J]. 中药药理与临床, 2010, 26(5): 84-86.
- [21]黄诗雄, 张莹, 杨兰兰. 常用肝毒性中药及其配伍减毒研究进展[J]. 西部中医药, 2019, 32(10): 154-157.
- [22]秦亚东, 钟正灵, 汪荣斌, 等. 白芍多糖对 D-半乳糖胺/脂多糖诱导小鼠急性肝损伤的保护作用[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2015, 20(8): 854-858.
- [23]董艳红, 谢晓芳, 李雪梅, 等. 人参皂苷 Rg1 配伍乌头碱对体外培养心衰模型心肌细胞的保护作用[J]. 中国药房, 2017, 28(4): 472-475.
- [24]王晓丽, 李玉梅, 张大方. 附子人参不同配伍比例对缺氧/复糖复氧损伤大鼠心肌细胞的保护作用[J]. 中药新药与临床药理, 2015, 26(2): 148-152.
- [25]王利勤, 张宇燕, 何昱, 等. 附子、甘草有效成分不同配伍比例对 H9c2 心肌细胞缺氧缺糖损伤的影响[J]. 中医杂志, 2016, 57(15): 1327-1331.
- [26]张毅, 姜东京, 周世康, 等. 醋甘遂成分群 B、C 对 Walker-256 癌性腹水模型大鼠肠道菌群多样性的影响[J]. 中国中药杂志, 2022, 47(5): 1253-1261.
- [27]罗丹, 王友群, 郭盛, 等. 大枣缓解甘遂毒性部位致炎作用的效应[J]. 中国药科大学学报, 2009, 40(3): 238-243.
- [28]李太平, 谭枢恩, 张孟丽, 等. 基于中药血清药物化学的玉泉胶囊质量标志物研究[J]. 中国中药杂志, 2022, 47(7): 1802-1813.
- [29]柏兆方, 王伽伯, 肖小河. 中药毒性认知创新与安全精准用药[J]. 中国中药杂志, 2022, 47(10): 2557-2564.
- [30]何健, 吴萍, 董宇, 等. 附子不良反应分析及应用网络药理学对其产生心脏毒性的机制预测[J]. 中国中药杂志, 2019, 44(5): 1010-1018.
- [31]徐静, 李霄, 王斌, 等. 牵牛子化学拆分组分对大鼠阿霉素肾病模型药效学研究[J]. 中药药理与临床, 2017, 33(3): 87-91.
- [32]褚春晓, 朱国福. 马兜铃酸肾病研究进展[J]. 中成药, 2020, 42(9): 2407-2412.
- [33]陶明宝, 张乐, 刘飞, 等. 含蒽醌类成分中药的安全性研究进展[J]. 中药药理与临床, 2016, 32(6): 238-243.
- [34]CHEN X, PENG SJ, WU ZP, et al. Toxicity of triptolide and the molecular mechanisms involved [J]. Biomed Pharmacother, 2017, 90: 531-541. doi: 10.1016/j.biopha.2017.04.003.
- [35]罗艳群, 沈小兰, 蔡三金, 等. 青风藤化学成分和药理作用的研究进展及其质量标志物(Q-Marker)的预测分析[J]. 中草药, 2022, 53(3): 898-911.
- [36]黄居敏, 苏明声, 张亚梅, 等. 僵蚕化学成分研究[J]. 中药材, 2017, 40(1): 87-89.
- [37]彭德明. 中药配伍方法应用于雷公藤减毒研究分析[J]. 中国处方药, 2020, 18(7): 20-22.
- [38]关翠雯, 金晶, 李佳, 等. 丹参酮 II A 激活 Nrf2/ARE 通路保护雷公藤甲素所致急性肝损伤[J]. 药学报, 2013, 48(9): 1397-1402.
- [39]ZHOU LL, ZHOU C, FENG Z, et al. Triptolide-induced hepatotoxicity can be alleviated when combined with Panax notoginseng saponins and Catalpol [J]. J Ethnopharmacol, 2018, 214: 232-239. doi: 10.1016/j.jep.2017.12.033.
- [40]FENG Z, ZHOU C, DONG S, et al. Catalpol and panax notoginseng saponins synergistically alleviate triptolide-induced hepatotoxicity through Nrf2/ARE pathway [J]. Toxicol In Vitro, 2019, 56: 141-149. doi: 10.1016/j.tiv.2019.01.016.
- [41]莫锦灵, 应玉雯, 沈叶, 等. CYP450 酶内源性生物标志物的研究进展[J]. 药学与临床研究, 2021, 29(2): 112-116.
- [42]宋云燕. 白术对马钱子的药代动力学影响及影响机制研究[D]. 南昌: 江西中医药大学, 2020.
- [43]黄国勇. 白术对马钱子在肝微粒体 I 相代谢的影响机理研究[D]. 南昌: 江西中医药大学, 2019.
- [44]耿姗, 冯哲, 袁呈晨, 等. 雷公藤复方配伍对大鼠肝脏代谢酶基因表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,

- 2016, 22(6):140-144.
- [45] 陆艳, 谢彤, 张亚杰, 等. 基于“异类相制”理论的雷公藤复方配伍对 CYP450 酶系的影响[J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(3):1050-1056.
- [46] LI M, WANG J, FU L, et al. Network pharmacology-based prediction and verification of qingluo tongbi formula to reduce liver toxicity of tripterygium wilfordii via UGT2B7 in endoplasmic reticulum[J]. Med Sci Monit, 2020, 26:e920376. doi: 10.12659/MSM.920376.
- [47] 唐冰雯, 丁佳佳, 杨永霞, 等. 基于 NMR 的代谢组学对醋制甘遂减毒作用的研究[J]. 中药药理与临床, 2013, 29(4):98-103.
- [48] 沈娟, 唐于平, 李淑娇, 等. 基于因子分析的甘遂-甘草反药组合量-毒关系研究[J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(5):1531-1537.
- [49] 杨永霞, 唐冰雯, 丁佳佳, 等. 甘遂毒性的血浆代谢组学研究[J]. 第三军医大学学报, 2014, 36(1):38-41.
- [50] 唐冰雯, 李俊健, 毋福海, 等. 甘遂-甘草配伍对大鼠肾脏毒性代谢组学的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(9):88-92.
- [51] 谢彤, 李桓, 陆艳, 等. 基于代谢组学探讨清络通痹方配伍生地黄和三七对雷公藤肝毒性的影响[J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(8):3462-3467.
- [52] 谢彤, 周学平, 林丽丽, 等. 基于“异类相制”的雷公藤复方配伍减毒代谢组学研究[J]. 中国中药杂志, 2016, 41(6):1124-1129.
- [53] 宋佳, 高晓霞, 田俊生, 等. 中药药对配伍机制的现代研究[J]. 中草药, 2017, 48(21):4367-4374.
- [54] 曼琼, 马骏, 邓毅, 等. 多组学技术在中药毒性及解毒研究中的应用[J]. 中草药, 2020, 51(12):3117-3125.
- [55] 张本永. 清络通痹精简方中雷公藤配伍减毒的化学基础及其作用机理研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2016.
- [56] ZHANG LL, LI CQ, FU L, et al. Protection of catalpol against triptolide-induced hepatotoxicity by inhibiting excessive autophagy via the PERK-ATF4-CHOP pathway[J]. Peer J, 2022, 10: e12759. doi: 10.7717/peerj.12759.

Scientific Connotation of “Restriction of the Heterogeneous Medicinals” Theory based on Function-material-mechanism Correlation

NIE Weijue¹, FENG Zhe¹, ZHOU Lingling², ZHU Huaxu², ZHOU Xueping¹

1. First Clinical Medical College, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing, 210023; 2. School of Pharmacy, Nanjing University of Chinese Medicine

ABSTRACT The “restriction of the heterogeneous medicinals” theory mainly holds that the partiality and toxicity of the toxic Chinese herbal medicine (CHM) can be regulated and inhibited when combined with other medicinals of different natures, flavors and functions in a reasonable way. It is also emphasized to investigate the attenuated effect of toxic medicinals through compound compatibility from the concept of holism and syndrome differentiation, and to analyze its prescription principle. Based on “restriction of the heterogeneous medicinals” theory, the major ways to reduce toxicity through compound compatibility include restriction of the different natures and flavors, restriction of the different effects, and inhibiting toxins by reinforcing healthy *qi*, whose mechanism to reduce toxins can be summarized as alleviating oxidative stress injury, improving the abnormality of drug metabolic enzymes, and regulating the disorder of energy metabolism. This paper deeply discusses the scientific connotation of “restriction of the heterogeneous medicinals” theory from the perspective of function-material-mechanism correlation, and explains the scientificity and rationality of traditional Chinese medicine theory by referring to the research ideas and methods of modern pharmacology and toxicology, so as to provide a theoretical basis for safe and rational application of toxic CHM in clinical practice.

Keywords toxicity of herbs; compound compatibility; reduce toxins and enhancing efficacy; restriction of the heterogeneous medicinals

(收稿日期: 2022-01-30; 修回日期: 2022-06-13)

[编辑: 焦 爽]