

基于系统中药学思想结合中药附子及其炮制品的研究进展

赵心茹¹ 王春建² 唐海^{2,3}(通讯作者)

1 天津中医药大学, 天津, 301617;

2 江苏天士力帝益药业有限公司, 江苏淮安, 223003;

3 天士力医药集团股份有限公司, 天津, 300410;

摘要: 本文围绕系统中药学的核心概念展开论述, 并以附子为典型案例。附子作为一味毒性显著而疗效突出的传统中药, 长期受到学界高度关注。其毒性与药效在特定条件下可发生逆转, 且同一成分在不同情境下可能呈现截然不同的生物活性。造成这种复杂现象的关键因素涵盖剂量差异、实验模型、炮制工艺、配伍组合、给药方式及体内代谢等。通过系统研究附子的毒效转化机制, 可进一步阐释其在系统中药学“功效”框架中的具体表现, 并深入解析其毒性物质基础及增效减毒的科学内涵。

关键词: 系统中药; 附子; 炮制; 质量

DOI: 10.69979/3029-2808.25.11.053

前言

彭成教授指出:“若缺乏科学规范的质量标准体系, 中药市场极易陷入劣质产品充斥的困境。唯有建立中药‘真伪优劣’的鉴别准则, 方能实现药品质量的有效管控, 切实维护公众用药安全。”作为深耕中医药领域三十多年的学者, 他在凌一揆教授“大中药”理念的启发下, 运用复杂系统科学方法, 对中药品种形成、品质评价、制药工艺、药性理论、功效机制及应用规律等核心要素进行动态关联研究, 构建了系统中药学的理论框架与技术体系, 创新性提出“系统中药学”学术范式, 并创立了基于“品质制性效用”的多维评价体系。

附子作为临床应用千余年的典型毒性中药, 虽具显著疗效, 但生品毒性强烈制约其临床应用。通过规范化的炮制工艺可有效降低毒性成分含量, 使其安全应用于临床实践。不同炮制方法对附子化学成分的转化路径及药理作用产生差异化影响, 具体表现为生物碱类成分的含量变化与毒性效价的关联性改变。为系统解析炮制工艺对附子药效物质基础及毒效关系的影响机制, 本研究通过整合近十年国内外相关文献, 从历史沿革、工艺优化、减毒增效等方面进行综合分析, 重点探讨炮制过程中化学成分的动态转化规律及其对药效学、毒理学特征的影响, 为临床合理用药提供科学依据。

针对附子种质资源遗传多样性显著、化学成分复杂、药效作用多靶点、临床应用广泛等特点, 本研究以系统中药学理论为指导, 建立“多维评价-整合分析”的研究

范式, 系统阐释附子“品质制性效用”的内在关联机制。具体研究内容包括: 基于系统中药学框架解析附子毒效物质基础在“功效”维度的表现形式, 揭示其毒性成分的转化规律与增效减毒的协同机制; 通过构建“化学成分-药理作用-毒理效应”的关联模型, 阐明附子炮制过程中成分动态变化与药效毒性调控的科学内涵。

1 系统中药学的科学内涵

我国科学家钱学森首创“开放的复杂巨系统”这一概念及其研究取向, 指出所谓“复杂性”, 本质上就是开放复杂巨系统的动力学特性^[1]。凌一揆教授倡导构建现代“系统中药学”, 为中药学科的进步奠定了关键理论指引。凌老指出, 数千年中药学的核心在于临床疗效, 其精髓在于整体观念, 理、法、方、药层层递进、紧密衔接, 以最大限度提升临床治疗效果^[2]。从系统科学的视角来看, 中药复杂体系是生态环境复杂系统与人体复杂系统交互作用的产物, 而决定该体系的核心在于“品、质、性、效、用”五大要素: 品, 涵盖来源品种、炮制规格及终端产品; 质, 既指外观性状, 也指遗传与药效物质等内在品质; 性, 囊括四气五味、升降浮沉、归经、毒性及补泻润燥等多重药性特征; 效, 包括治疗、保健与毒副作用在内的整体功效; 用, 则涉及辨证论治、配伍、剂量用法及使用禁忌等临床规律。彭成教授提出“多维评价”是研究“系统中药”的首选策略, 并以附子为范例, 系统展示了围绕“品、质、性、效、用”开展多维评价的具体实践路径^[3-7]。

2 中药附子及其炮制品的认识

附子号称“药中四维”之一，为扶阳第一要药，临床如何用好附子来治病救人至关重要^[9, 14, 15]。附子为毛茛科植物乌头子根的加工品，味辛、甘，性大热，有毒；归心、肾、脾经。功能回阳救逆、补火助阳、散寒止痛，主治亡阳虚脱、肢冷脉微、心阳不足、胸痹心痛、虚寒吐泻、脘腹冷痛、肾阳虚衰、阳痿宫冷、阴寒水肿、阳虚外感及寒湿痹痛等症^[8]。附子的化学成分由生物碱和非生物碱两大类组成：生物碱以 C-19 型二萜生物碱为主；非生物碱则涵盖黄酮类、皂苷类、神经酰胺类等^[10, 22]。附子具有多种药理作用，包括治疗心血管疾病、调节免疫、抗肿瘤和新陈代谢等^[16]。

附子属于有毒中药材，生附子毒性较大，一般极少直接入药和服用，需要经过炮制方法可使用。附子的炮制工艺有很多，市售附子炮制品主要有无胆附片和有胆附片两类，而炮制方法主要分为干热法和湿热法，不同附子炮制品的化学成分、药理学和毒理学作用也有显著差异。

长时间煎煮附子，不仅能显著降低其毒性，还可增强强心效应，主要通过促进儿茶酚胺的释放来实现的^[11, 12]。从附子中分离得到的去甲乌药碱浓被认为是附子的强心成分^[13]。研究表明，从四川江油附子水溶性部位分离得到尿嘧啶，该成分在不改变心率的条件下，对离体蟾蜍心脏表现出显著的强心活性^[17, 20]。通过激活钙调磷酸酶，附子苷显著降低心衰大鼠的死亡率，从而发挥强心效应^[21]。陈迪华等^[24]自云南丽江产附子中分离出痕量去甲猪毛菜碱，该成分为弱 β -肾上腺素能激动剂，仅具轻度强心活性。刘岳峰等^[23]在常规方案基础上加用参附注射液治疗充血性心力衰竭患者，结果疗效提升，且对血压和心率无明显影响。经大鼠灌胃给予附子水提物后，显著延长了白陶土部分凝血活酶时间及凝血酶原消耗时间，提示附子具备抗血栓活性。

3 系统中药学对附子及其炮制品的毒-效转化的影响

附子所含的药效活性成分与其毒性成分具有同源性，这类成分在炮制加工、剂量调整、配伍应用及体内代谢等过程中可发生复杂的“毒-效”动态转化。现有研究表明，附子中双酯型二萜生物碱类成分（如乌头碱、次乌头碱、新乌头碱）是其产生强毒性的关键物质基础，可引发心脏毒性（包括心律失常、心肌收缩力抑制）、

神经毒性（中枢及周围神经系统损伤）及生殖系统毒性等多器官损害。其中，乌头碱作为研究最为深入的毒性成分，其毒性靶器官主要集中于中枢神经系统、心肌细胞及骨骼肌组织。附子“毒-效”成分的转化规律呈现显著的剂量依赖性、工艺特异性及配伍协同性特征。实验数据显示，附子水提物在高剂量（ $\geq 10\text{g/kg}$ ）条件下可显著抑制心肌收缩功能，导致心输出量降低，呈现明确的量-毒相关性；而温善姗等研究证实，乌头碱对心力衰竭模型细胞表现出双向调节作用，其最佳强心效应浓度为 $50\text{ }\mu\text{mol/L}$ ，但当浓度升至 3% 时，可诱导大鼠心肌细胞线粒体肿胀、溶酶体破裂及肌纤维膜损伤等毒性改变。值得注意的是，乌头碱经皮给药时呈现独特的“剂量-反应反转”现象：单次给药主要表现为皮肤刺激性，但重复给药后其镇痛效应随累积剂量增加而增强，提示可能存在受体脱敏或代谢饱和机制。在毒效转化机制方面，次乌头碱和新乌头碱的动物实验显示：口服给药 LD₅₀ 分别为 5.8mg/kg （小鼠）和 1.8mg/kg （小鼠），但低剂量（ 0.0063mg/kg ）时即可显著延长疼痛反应潜伏期并减少抽搐发作次数，表现出量效关系的非线性特征； 0.16mg/kg 的新乌头碱即可抑制角叉菜胶诱发的大鼠足跖肿胀，证明其同时具有镇痛和抗炎作用。规范炮制可使附子中酯型及双酯型生物碱含量比生品下降 30% - 85%，乌头碱类经水解转化为低毒的苯甲酰乌头原碱衍生物，显著降低毒性。配伍研究显示，附子-干姜组合通过调控钙通道功能，可提升阳虚型心衰疗效，进一步阐明附子“增效减毒”的科学依据；附子-大黄配伍能通过促进肠-肝循环增强通腑泻下效应；附子-甘草配伍则通过竞争性结合 N 受体降低乌头碱的心脏毒性。煎煮时间对成分溶出的影响实验表明，生附子及其炮制品（黑顺片、白附片）中酯型生物碱含量在持续煎煮 2 小时达峰值，而乌头碱、次乌头碱的溶出率分别在煎煮 1 小时和 2 小时达到最大值，随后因热解反应和成分转化而呈下降趋势，该发现为临床合理煎煮提供了量化依据。

参考文献

- [1] 钱学森, 于景元, 戴汝为. 一个科学新领域——开放的复杂巨系统及其方法论 [J]. 自然杂志, 1990, 13(1): 3-10.
- [2] 罗玲, 陈莎莎, 陈勇. “系统中药学”倡导者凌一揆教授 [J]. 成都中医药大学学报, 2015, 38(2): 122-124.
- [3] 彭成. 系统中药与多维评价 [J]. 中药与临床, 2010,

- 1(1):7-9
- [4]彭成.系统中医学的现代研究[J].中药与临床,2016,0(5):1-918
- [5]彭成.论系统中医学的科学内涵[J].中药与临床,2016,7(3):1-48
- [6]彭成.论系统中医学的认知过程[J].中药与临床,2016,0(4):1-5
- [7]彭成.再论“系统中医学”之“品质制性效用”[J].中药与临床,2017,8(1):1-3
- [8]孙连英.中药附子的临床功用[J].吉林中医药,2003,23(5):48-48
- [9]高斌,高慧明.中药附子的历史善用与现代解析[J].延安大学学报:医学科学版,2012,10(3):F000217
- [10]徐硕,梁晓丽,李琼,金鹏飞.中药附子的研究进展[J].西北药学杂志,2017,32(2):248-254
- [11]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.
- [12]李琳,平静.附子毒一效关系探析[J].河南中医,2015,35(1): 171-172.
- [13]彭成.有毒中药附子、川乌、草乌的安全性评价与应用[M].成都:四川科学技术出版社,2014: 285-343.
- [14]叶祖光,张广平.中药安全性评价的发展、现状及其对策[J].中国实验方剂学杂志,2014,20(16):1-6.
- [15]范欣生,段金廒,华浩明,等.中药配伍禁忌理论探索研究[J].中国中药杂志,2015,40(8): 1630-1634
- [16]周远鹏.附子及其主要成分的药理作用和毒性[J].药学学报,1983, 13(5):394-400.
- [17]Kosuge T, Masami Y. Study on cardiac principle of Aconite root [J]. *SymposChem Nat Prod*, 1974, 18: 211-217.
- [18]陈海生,韩公羽,刘明珠,等.江油附子中新阿朴啡生物碱附子亭的分离鉴定[J].第二军医大学学报,1992,13(2): 167-168.
- [19]徐瞰海,赵洪峰,徐雅娟,等.四川江油生附子强心成分的研究[J].中草药,2004,35(9): 964-966.
- [20]韩公羽,梁华清,廖耀中,等.四川江油附子新的强心成分[J].第二军医大学学报,1991,12(1): 10-13.
- [21]党万太,苗维纳,杨晓放,等.钙调磷酸酶在附子昔对心衰调控过程中的靶向研究[J].中医药理与临床,2011, 27(2): 59-61.
- [22]陈迪华,梁晓天.中药附子成分研究 I[J].药学学报,1982,17(10): 792-794.
- [23]刘岳峰,屈引贤,韩宏程.参附注射液辅助治疗充血性心力衰竭[J].西北药学杂志,2001, 16(1):46.
- [24]徐红兵.略述附子的临床药理及应用[J].中国中医药现代远程教育,2014,12(5): 107-108.
- [25]许青媛,于利森,张小利,等.附子、吴茱萸对实验性血栓形成及凝血系统的影响[J].西北药学杂志,1990,5(2):9-11.

作者简介:赵心茹(2001.03),女,汉族,山东省济宁市人,硕士在读。

*通讯作者:唐海,男,汉族,教授研究员级高级工程师。