

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余年的学者, 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路径转化规律及其对药理学、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药效物质基础在“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；而温善姍等研究证实，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 LD_{50} 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. 系统中药学的现代研究[J]. 中药与临床, 2016, 0(5): 1-918

[5] 彭成. 论系统中药学的科学内涵[J]. 中药与临床, 2016, 7(3): 1-48

[6] 彭成. 论系统中药学的认知过程[J]. 中药与临床, 2016, 0(4): 1-5

[7] 彭成. 再论“系统中药学”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, 段金廛, 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]. 药学报, 1983, 13(5): 394-400.

[17] Kosuge T, Masami Y. Study on cardiac principle of Aconitum root [J]. Sympos Chem 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. 钙调磷酸酶在附子苷对心衰调控过程中的靶向研究[J]. 中药药理与临床, 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。