

体质毒理学:中药安全性评价的新方向^{*}

刘传鑫^{1**}, 孔 娇^{2**}

(1. 河南科技大学临床医学院 河南科技大学第一附属医院内分泌代谢中心 河南省罕见病重点实验室 洛阳 471003; 2. 浙江大学药学院药物代谢和药物分析研究所 杭州 310058)

摘 要:目前中药安全性研究主要依照现代医学体系,忽视了机体因素在不良事件中发生的关键性。因此本文提出以“体-药互斥”为内核,以“辨体-辨病-辨证”模式和“中药药性理论”为指导,以“毒理证据链”为方法,以药物警戒理论为根基,由先进分析技术支撑的研究思路——基于“辨体论忌”的体质毒理学,为促进中药安全性评价系统的构建提供参考。

关键词:体质毒理学 辨体论忌 辨体-辨病-辨证 毒理证据链 中药安全性评价

doi: 10.11842/wst.20230829001 中图分类号: R285 文献标识码: A

中医药学是中国古代科学的瑰宝,然而,目前中药毒性研究仍依照西医药性研究方法,其在动物实验中大剂量暴露给药、忽视配伍作用,仅对单药进行毒性研究等不符合中医临床真实世界状态^[1]。同时,由于中药自身固有属性及复方配伍错综复杂^[2],进而导致其体内代谢过程研究存在挑战性、系统毒理机制不明确、配伍减毒内因不清晰。因而构建能反映中医药特色的中药安全性评价体系是关键所在。

广义的中药之毒是指药物的偏性,故通过“以偏纠偏”的治疗理念祛邪除弊,《类经·疾病类·五脏病气法时》云:“药以治病,以毒为能;狭义的中药之毒是指有毒的物质”,张景岳《类经·藏象类二十二》提及:“毒药,谓药之峻利者”。现代研究特指中药之“毒”指中药对机体的损害,扰乱机体生理功能,也是本文论述的基础^[3]。针对当前中药安全性评价体系的不足和中药不良事件引发的关注^[4],众多科研工作者对毒理学体系研究提出了诸多具有建设性的理论,进行了“辨证毒性科研思路”^[5]、“配伍禁忌技术体系”^[6]、“病证毒理学策略”^[6]等探索。其中主要研究集中在药物本身的固有毒性^[7-17],机体因素在毒性研究中的重要性初步

涉猎,但并未深入研究。

中医体质一说最早见于《黄帝内经》,其中关于体质的记载为“是人者,素肾气盛”(《素问·逆调论篇》)和“此人者质壮”(《素问·厥论篇》),近现代以王琦^[18]和吴山永等^[19]的体质理论观点为主流,全面的体质内涵为体型体貌(包括体型、脸型表情、肤色、肌肉松紧、腹征、腿征、舌象、脉象)、生理特征、精神状态、姿势动态、心理行为特征、好发症状、发病趋势及其家族疾病谱。基于“中医体质”与“中药特性”的毒理学研究主要关注患者因体质差异而引发药物作用结局与预期不同或相反甚至产生毒性等问题,即将患者体质纳入临床诊断及用药中,作为评判毒性的重要因素。本文在现有中药毒性研究体系下引入“体质”因素,提出“体质毒理学”新理论,为中药安全性评价体系的构建、毒性中药减毒增效的实现提供思路。

1 中药不良事件发生的危险因素

中药不良事件的发生源于多因致毒,但综合来说,因素有二:其一是未辨识机体因素,用药过程忽视

收稿日期:2023-08-29

修回日期:2023-09-21

^{*} 国家自然科学基金青年科学基金项目(82204938):基于“毒理证据链”解析八角莲致肝损伤的“证-量-毒”关系与体内毒性传递路径,负责人:刘传鑫。

^{**} 通讯作者:刘传鑫,博士,主管药师,硕士研究生导师,主要研究方向:体质毒理学与个体化药学监护;孔娇,博士研究生,主要研究方向:体质毒理学与糖脂毒理机制研究。

体质禁忌和病证禁忌,易导致患者误用滥用,进而导致严重不良反应;其二是中药固有因素,即毒性中药的复杂性及用药不当,包括未经炮制减毒和配伍减毒、过量用药、长期用药等。

1.1 未正确辨证

中医基础理论的核心诊治理念是“辨证论治”,药不对证易引发中药毒性事件。传统证候禁忌指出:“某类或某种病证,应当避免使用某类或某种药物”^[20],即指中药偏性和病证偏性不一致^[21]。《伤寒论》第三十四条云:“太阳病,桂枝证,医反下之,利遂不止,脉促者,表未解也;喘而汗出者,葛根黄芩黄连汤主之”,表明桂枝证,辨证应用桂枝汤,医者误用下法致患者表热内陷,伤及肠道继发腹泻等变证。另外,患者对辨证理论理解匮乏,感伤疾病时自行用药易引发毒性^[22]。

1.2 未进行辨体

中医体质是人体生命过程中,在先天禀赋与后天获得的基础上所形成的形态结构(精)、生理功能(气)和心理状态(神)方面综合的、相对的固有特质^[18-19,23]。中药毒性的暴露与生理状况、病理状态、肠道菌群、情绪心理等体质因素均密切相关,运用中医体质理论识别中药毒性意义深远。辨识中医体质是临床辨证论治、立法用药的前提和依据,不同体质人群对药物毒性耐受不同以及毒性损伤后预后情况不同,临床辨体用药有助于减少药物不良反应,正应了:“病之当服,附子大黄砒霜,皆是至宝;病之不当服,参芪鹿茸枸杞,都是砒霜”^[24]。依据《中医体质分类与判定标准》^[18]以及《中医体质量表》修订^[25],中医体质学说将所有体质分为9种。除平和质外其余8种均为偏颇体质,影响机体情绪和病理状态,对中药毒性的敏感度发生变化,易引起中药毒性发生^[26]。

1.3 药物因素

1.3.1 中药多基源难统一

中药的来源存在多品种和多药用部位,因而引起的中药不良反应事件也有多种类型。①毒性中药的不同药用部位毒性大小不同;②未使用规定的药用部位,不仅不能驱邪扶正,反而可能导致邪气更甚;③不同品种中药毒性表现不同,毒性成分含量变化较大^[27];④市场上品种真伪容易导致误用。

1.3.2 中药炮制失范

炮制加工中可能存在的问题可能为:①毒性中药炮制加工不到位或未经炮制,临床应用导致毒性发生;②有些毒性中药毒性成分和药效成分相同,炮制

减毒力度难以平衡^[28-29]。炮制火候及时间不当,则难以控制毒性物质成分及含量变化从而导致不良反应事件的发生。

1.3.3 中药配伍不当

复方配伍是中药临床应用的主要形式,如遵循中药药性理论四气五味,配伍理论七情合和,含配伍禁忌如“十八反”“十九畏”等。毒性发生的主要情况有:①忽视配伍禁忌,未合理使用相恶、相反等配伍药物;②配伍比例不当,如配伍方剂中存在某一药性药物给予的比例过高,控制不当则容易引发对机体的损伤;③同药不同方误用,如黄连配伍吴茱萸6:1和1:1分别用于治疗肝经火郁,吞吐酸水,左胁作痛,少腹筋急为疝和虚寒型下痢水泄^[30];④中西药联用不当^[31-32],目前已发现较多联用的中西药物,不仅相互拮抗影响药效,而且还有可能引起严重副作用。

1.3.4 中药制剂制备欠规范

一些特殊制剂仍存在安全隐患,如注射液的不良反应^[33]。主要有以下3种情况:①汤剂煎煮时间和煎煮方式不当;②注射液导致的过敏反应和休克,柴胡注射液临床容易引起过敏性休克,在使用前应当进行了过敏史以及进行皮试;③不同剂型的剂量设置不当^[34]。

综上,中药是一个复杂的整体,毒性研究的前置条件是整体观念,如忽视中药毒性各环节的涌现性,难以实现毒性评价的完整性。

2 现行中药安全性评价中存在的问题

2.1 脱离中医药理论的指导

2.1.1 未进行辨体研究,缺乏毒性研究载体

体质状态是中药毒性效应的前提,不同体质人群对药物毒性反应不同。不同体质对毒-效作用不同,可能对阴平阳秘的平和质产生毒性,而对偏颇体质呈现轻微毒性或无毒^[35]。不同体质人群对药物的耐受不同,《灵枢·论痛》曰:“胃厚色黑,大骨及肥者皆胜毒,故其瘦而薄胃者,皆不胜毒也”。因此,体质对于疾病诊断、走势及转归均有指示意义,正如《素问·三部九候论篇》中:“必先度其肥瘦、骨肉、皮肤,能知其情,以为诊法也”。研究发现痔血胶囊导致的肝损伤事件中有很多未经辨体论治导致病情加重甚至出现不良反应的情况,痔血胶囊方中苦参、白鲜皮味苦、性寒,误用于阳虚、阴虚体质的患者则是药不对体^[36]。总结来说,中药毒性研究应参照临床“三辨”模式以辨体为

主,辨病、辨证为辅,辨体-辨病-辨证的合理顺序应为:先病后体,结合辨证,序贯用方,依据临床病情时应明确主病,便于确定主方,同时结合患者体质特征和证候加减用药,而随着疾病发展变化,应转向辨体为主,结合辨病辨证,调节体质,巩固疗效^[37]。

2.1.2 缺失辨证理论指导,忽视毒性研究内核

中药对于其禁忌症会出现毒性作用,而对适应症则效果极佳^[38]。虽然部分中药药性峻猛,但只要存在相应病症,药证相符,亦可转危为安;如果药不对证,则可能出现危险^[6,39]。即,中药的“毒-效”表型是对立统一的辨证体系,何时何地表达何种特定表型,与疾病的“证”密切相关,这体现了中医药“辨证论忌”的核心理念。然而现有的中药毒理学研究多参考现代毒理学方法,使用的毒性研究模型主要是西医病理或中药毒性模型,未考虑到中医病因病机而造模,忽视了中医药作用的特色。

综上所述,中药安全性评价中缺乏“辨证、辨体”等中医药理论指导,导致毒性研究较为片面的集中在损伤表象,未能明晰病因病机,从而导致谴责中药的声音愈演愈烈,因此在中药安全性评价的基础实验与临床研究中遵循中医药理论探究中药毒性机理任重道远。

2.2 动物实验中毒性暴露剂量远高于临床范围

大剂量的动物毒理实验与真实世界毒性发生有较大差距,刻板套用西医毒理学方法,暴露剂量远高于临床范围,完全脱离了以“证”为核心的中医药理论指导,导致有毒中药的“证-量-毒”关系尚不明晰^[40-41];也忽视了实验中不同品系、种属、来源的实验动物个体差异^[42-43],导致中药体内暴露含量与预期存在差距,毒性敏感度及毒性表现不同,临床意义有限。

2.3 毒性证据信息缺乏传递性

中药毒理学研究常聚焦于单个毒性指标的评价上,如组织形态学以及生化指标的改变,不同毒性指标的生物学意义不能进行有效传递或关联,甚至组织形态学结果和生化指标结果相反。毒性评价忽略了中药自身复杂体系的独特属性,获取的毒性信息碎片化,指标机械堆砌,缺乏内在关联,难以形成系统的证明体系印证毒性扰动机体后的传递路径。

2.4 以化学单体认识中药毒性有失偏颇

因马兜铃酸致肾毒性的不良反应事件^[44],含马兜铃酸中药及复方被密切关注着,然而这种以中药中某一毒性化学单体来评价整个中药的行为不够全面^[45],忽视了中药的作用特点是多成分作用于机体多靶点

发挥系统性药效或减毒作用。

传统中药毒性研究是基于中医理论体系指导的辨证论忌、配伍禁忌、中药炮制减毒、中药用药禁忌等,是临床医学经验的总结,符合真实世界用药情况;现代毒性研究是在科学基础知识如生理学、毒理学、现代医学等指导下进行毒性研究,贴合西方医学研究的科学思路^[3],但重视毒性成分剖析脱离了中医整体观念的特点。因此迫切需要建立一套在中医药理论指导下,符合真实世界背景,同时结合先进科学技术的中药整体安全性评价体系。

3 “体-药互斥”的体质毒理学提出依据

3.1 体质不同对药物的耐受不同

中医体质依据人体脏腑经络及生命活动的物质基础包括阴阳、气血、津液在非正常状态下的差异表现而确定。不同体质对药物的耐受程度不同,因而大多药源性损伤状况较难预料,预后周期和状态也存在差异。明确体质特征,有助于探究药源性损伤本质及变化规律。除平和质外的8种偏颇体质不同程度上对某种致病因子及其病变类型易感,如痰湿质为代谢性疾病如糖尿病的易感体质^[46,47],研究表明其患糖尿病及高血压的概率是9种体质中最高的^[48]。

现代学者对药源性肝损伤的易患体质探究发现,湿热质在抗结核药物治疗下导致的肝损害占比更高,其次是气虚质^[49,50]。研究表明痔血胶囊致肝毒性的原因是未辨体用药^[36]。亦有学者发现化疗药物导致的周围神经病变与中医体质特征相关,排名前三位的偏颇体质为阳虚质(20%)、阴虚质(18%)、气虚质(14%)^[51]。实践证明,抛开体质阐明药物安全性问题,缺乏理论根基和关键载体。然而目前体质与药物损伤关系的研究比较有限,且临床上中药不良反应事件也较少进行体质特性的分析,尤其是部分中药长期应用产生的肝肾毒性,是否与体质不耐受有关,或用药过程中的体质改变有关,仍未可知。因此,中药安全性评价过程的体质变化研究亟待完善。

3.2 体质差异影响用药安全

“体质毒理学”研究基于药物-机体互斥,即药物作用于机体产生的不良反应或损伤,是现代中药药理学对“毒”的发展认识^[3]。“体-药互斥”即依据体质属性和中药药性理论互相排斥确定用药禁忌。中药毒性并不是孤立的、一成不变的,毒和效是统一的两个方

面,在人体上表现为毒性还是药效,不仅取决于中药自身性味偏盛,更重要的是中药所作用的人体所处的阴阳盛衰状况。体质毒理学研究基础是“辨体质论用药禁忌”,其源于中医理论“辨证论治”的指导,证是对机体在疾病发展过程中某一阶段病理反映的概括,包括病变的部位、原因、性质以及邪正关系,反映病理变化的本质。由于不同体质人群存在较大异质性,所以相同药物,给予相同剂量,也会出现不同治疗结局。体质毒理学的研究内涵与临床精准医疗的治疗策略不谋而合,然而目前中药安全性的体质用药标准尚未统一,如剂量范围、毒性表型评价指标、体质禁忌等有待完善。

4 体质毒理学的基本概念及其在中药安全性评价中的意义

中医体质辨识在指导普通人应用中药、自主选择中药治疗时具有广泛的现实意义,一方面有助于合理

规避临床用药风险,另一方面也是拓宽中药的适用范围和应用场景。然而毒性研究尚未形成规范化研究体系,亟需完善中药毒性与体质研究的关系,改变中药无毒的错误观念和中药大毒的夸大误解。

4.1 体质毒理学的定义及影响因素

基于上述分析提出体质毒理学,这是所有中药在临床应用过程中基于中医体质辨识进行的中药安全性评价,涵盖机体生理病理全过程。其具体定义是:以体-药互斥为内核,以药物警戒理论为根基,以与真实世界相符的中医临床或基础实验研究中“拟中医临床”为基础,以“中药药性理论”和“辨体-辨病-辨证”模式为指导,采用“毒理证据链”的评价方法,整体性探究临床风险证据、损伤表型证据、不良结局证据、毒性事件证据、(潜在)有害成分证据等中药毒性内涵和传递路径,得到不同体质状态对中药毒性耐受性差异,构建中药全过程毒性系统评价体系,详细模式图见图1。

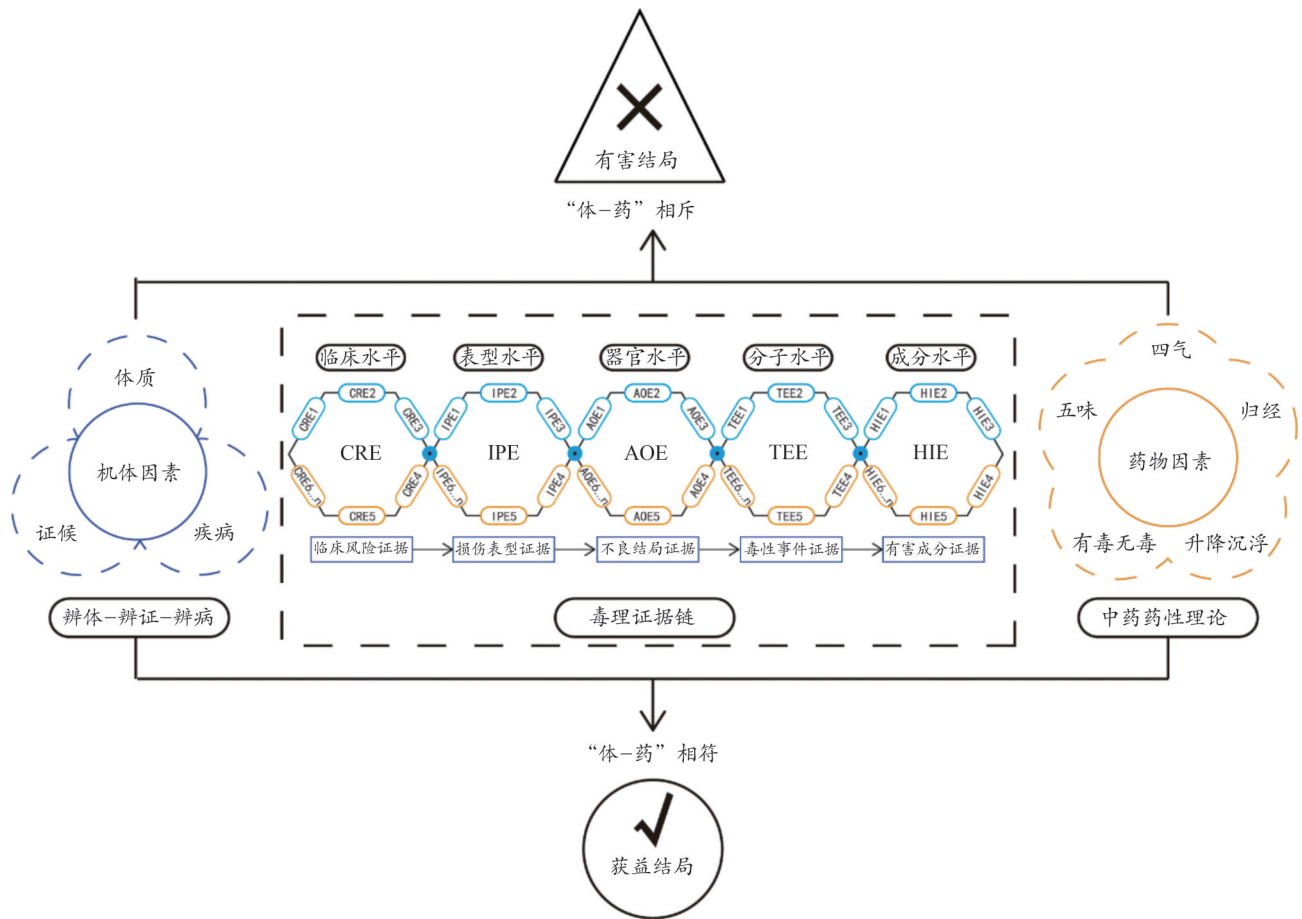


图1 基于“辨体论忌”的体质毒理学研究新思路

注:CRE:clinical risk evidence,临床风险证据;IPE:injury phenotype evidence,损伤表型证据;AOE:adverse outcomes evidence,不良结局证据;TEE:toxic events evidence,毒性事件证据;HIE:harmful ingredients evidence,潜在有害成分证据。

体质毒理学是中医药理论指导下的研究,具体适用范围有以下5点:①辨体用药。不同体质与不同疾病的对应相关性,有助于指导辨体质合理用药。为避免毒性事件发生,应遵循辨体用药禁忌:阴虚体质忌苦寒沉降、辛热温散;阳虚体质忌苦寒泻火;气虚体质忌耗散克伐;血瘀体质忌固涩收敛;气郁体质忌燥热滋补;痰湿体质忌阴柔滋补;湿热体质忌刚燥温热、甜腻柔润^[52]。②辨识药源性损伤的体质因素。药物造成的损伤受体质影响程度不同,从而用于筛选疾病状态下体质对药物损伤耐受的情况。如大黄泻下实证,适用于湿热体质,不适用于气虚等虚证体质。因体为本,证为标^[37],若为治标反而伤正,则违背“方-病-人”对应原则,不仅影响痊愈速度,甚至产生毒性损伤结局。③预测不同体质的中药毒性变化情况。结合中医体质学说与中药药性理论共同构建毒性预测模型。通过搭建体质与药物作用的数据库,以9种体质特点为体质库,以《中华本草》记载8980种中药的药性特征及毒性情况建立为中药库,根据传统经方、验方和现今临床真实世界处方配伍规律建立方剂库。基于此,可得出“方-病-人”不对应的组合,对其定量且赋予权重,用以建立预测毒性事件发生和危害结局的模型。④关注特异体质对毒性药物的特异质毒性。特异质毒性是中药在临床研究中人体所表现出来的与预期效应相悖,是自身体质引起的不良反应,存在于少数有遗传性药物代谢和反应变异的个体,因其缺少特定的生物物质。⑤毒性损伤下不同体质的预后研究。不同体质人群由于体内承载遗传信息的基因和调控表型的蛋白质不同,在药源性损伤下预后速度和恢复的程度不同,体质毒理学探究处方对体质预后的作用。辨体为本,毒性事件发生大多因其忽视体质,导致损伤累及本源,体虚难愈,因而处方时亦需培元固本,做到祛邪而不伤正,则预后佳。

体质毒理学研究的关键影响因素:①中医体质学说着重于9种体质的差异性。现代学者认为,9种体质的先天与后天获得不同与遗传因素有关,不同个体间存在基因多态性情况,体质对于药源性损伤有关键指示作用。②中药药性理论即中药自身属性的变化会影响体质毒理学研究,不同药用部位、炮制不同等均会导致其药性发生变化。如何首乌临床上用于治疗肝肾阴虚证^[53]。若肾阳虚患者服用何首乌,会造成线粒体代谢障碍,进而导致肝损伤^[54]。③中药体内代谢

过程是中药与体质的直接作用,代谢过程异常是引起药源性损伤的直接原因,阐明体内代谢是体质毒理学的基础。

4.2 “辨体-辨病-辨证”和“中药药性理论”指导下的体质毒理学系统研究模式

(1)“辨体-辨病-辨证”的三辨模式在体质毒理学中的意义是以“辨体论忌”为核心,结合辨病、辨证进行临床和基础研究,不论疾病还是证候,均植根于体质。辨体论忌即某种体质在使用中药过程中会引发不良事件,损害患者健康的一种用药禁忌。辨体是诊察形体、心理、遗传和致病因素等对人体的影响,分析其疾病发展趋向及对药物的耐受,为体-药互斥埋下伏笔。辨病是指疾病发生发展全过程,是对某一疾病的总体认识。辨证指向“病”的某一阶段,是机体阴阳、脏腑、气血等因素的病理分析。体质是病、证形成的本底,对遣方用药的指导效果显著,三者相应,标本兼治,思路清晰^[36];三者不应则易导致危害结局。如王琦院士临床采用玉屏风散合过敏康调节过敏性哮喘、荨麻疹等变态反应疾病患者本证,同时根据其临床表现灵活祛“标”证^[55]。

(2)中药药性理论包括四气、五味、归经、升降浮沉、有毒无毒等,是指导体质毒理学研究的核心。黄煌体质学的核心是“方-病-人”学说,中药有药象,徐灵胎在《神农本草经百种录》中载:“凡药之用,或取其气,或取其味,或取其形,或取其质……各以其所偏胜而即资之疗疾,故能补偏救弊,调和脏腑”,中药需与病证、体质等相应发生关联而起效。病邪的风、寒、暑、湿、燥、火各有不同致病特点,人体阴阳、气血、津液、代谢方式等因素不同呈现体质差异。如大黄所治病证多为“实、热、火、积”等,因此临床见外形体格健壮、肌肉丰满、腹部充实,表现为畏热、喜凉、易烦躁易怒,腹诊便秘、腹痛、腹部拒按有抵抗感,以及身热、烦躁、口干、舌红、苔黄干燥或焦黄等临床现象,作为“大黄体质”,当选用大黄类方加以治疗^[19]。体质毒理学正是中医方证对应思维的毒理学体现,“方-病-人”不对应引起的不良反应。

(3)体质毒理学的研究模式追求切合真实世界,其融合了中医“辨体-辨病-辨证”的临床诊疗模式^[37],主要包括两个部分:一方面是体质毒理学以临床“三辨”模型为指导,辨别机体对中药毒性的耐受及禁忌(体质禁忌)-辨别疾病状态下用药禁忌(疾病禁忌)-辨别不同证候下中药毒性机理(证候禁忌),获取一线临床不良反应表征信息,同时可以利用临床无创性样

本进行毒性物质基础、机制探究,初步制定控毒策略;另一方面基于平和体质对照,通过复制临床“三辨”模型至动物,建立实验动物“体质-疾病-证候”模型^[56-58],以“毒理证据链”主要研究手段,明晰体质与毒性物质基础、毒性内在机理等联系,进而可以构建体质与毒性危害因素的预测模型,有效利用体质治未病的优势,实现早诊和预防,也可有效避免毒性证据的碎片化和各模块信息无法一一对应等问题。

4.3 中药体内毒性传递路径新方法:毒理证据链

笔者团队提出了适用于阐明中药毒性传递路径“毒理证据链”(Toxicological Evidence Chain, TEC)^[17,59-61],并系统地阐述了其基本概念,核心理论与研究方法。该策略强调中药诱导的有害结局是一个系统事件,需关注致害的各个有机环节,从而形成系统的“证据链”,阐明体内毒性传递路径,加强对毒性事件的表征和证明能力。现行的TEC框架主要包含5个核心内容,分别为临床风险证据(Clinical Risk Evidence, CRE):通过个案报道与在线数据库调研中药不良反应的临床数据;损伤表型证据(Injury Phenotype Evidence, IPE):通过模式动物,考察给予中药后,整体动物水平的行为状态,定性定量的表征动物的毒性行为与中毒表现;(潜在)有害成分证据(Harmful Ingredients Evidence, HIE):与致毒结局有关的药源性成分/组分/物质基础;毒性事件证据(Toxic Events Evidence, TEE):获取毒性进程中的关键靶点、代谢小分子与信号转导等内源性差异;不良结局证据(Adverse Outcomes Evidence, AOE):对靶器官的实质性损害。通过获取各个环节关键要素,整理毒害证据,并经过各模块间锚点的有机衔接,形成毒理证据链,证明损害事件与毒性效应之间的动态联系,构建“CRE-IPE-AOE-TEE-HIE”的三维一体系统印证体系。突出中药安全性评价中的守“证”和“辨体”原则,为明晰药源性体内毒性传递路径提供可靠方案。

5 体质毒理学与其他毒理研究方法的区别

5.1 体质毒理学与病证毒理学

体质毒理学和病证毒理学目标相同,都旨在建立中药安全性评价科学体系。均遵循中医基础理论指导,病证毒理学是“有故无陨”理念在安全性评价中的实践,体质毒理学的核心是中医体质学和中药药性理论。二者研究模式不同,一是病症毒理学采用系统毒理学等方

法,对比研究药物在不同机体状态(正常、疾病、特异质)模型上的毒性敏感性与耐受性差异规律,从而评价和预测中药安全性^[6];体质毒理学则构建体质为本,融合病证状态模型,还关注健康状态;二是病证毒理学基于易感性和特异质模型评价药物安全性,明确药物作用于特异质患者的风险,确定易感因素、机制和生物标志物,用于传统无毒中药,体质毒理学在于阐明各体质的用药禁忌,毒理研究时应以体为本,是不良反应溯本追源的有力证据,为探究解毒方法提供技术。病证毒理学将中药分为传统有毒和无毒中药,进行更具体的研究,体质是机体相对稳定的特质,短期内不会因为中药有毒无毒而变化,因而有毒中药研究也需要关注体质为本,实证患者也存在体虚情况,解实毒不可伤正气。

5.2 体质毒理学与循证毒理学

循证毒理学^[62]的核心是“数据筑基,智慧引航”,目的是进行有毒中药的个体化预测,切合精准医学的理念,进而构建了毒性数据的多元整合证据链。与体质毒理学的异同点如下:①循证毒理学旨在构建的多元整合证据链切合中药安全性评价的系统性,以中药应用场景整合评估为主线串联有毒中药数据;与体质毒理学中研究方法毒理证据链的宗旨殊途同归,通过基础实验和临床实验获取毒性证据,毒性证据互相印证构成证据链。②循证毒理学源于回顾性病例数据和基础研究数据,建立循证毒理学数据库,呈现快速高效的优点,然而部分数据质量有待评估;体质毒理学侧重“探毒求本”,明晰毒性事件发生的体质内因和其他外因,需提供扎实的毒性证据。③关注毒性发展的阶段和对象不同,循证毒理学旨在构建预测平台,是基于毒性发展各阶段的数据构建预测模型,集中于中毒事件发生之后,多描述毒性中药本身的变化;体质毒理学还关注未感外邪状态,在正常状态→致病状态→发生中毒事件→治疗解毒过程→预后状态等各阶段中体质相对稳定。

5.3 体质毒理学与网络毒理学

网络毒理学^[63]目的是毒性预测,包括寻找潜在致毒成分、阐释致毒机制、诠释配伍禁忌内涵、解释中西药相互作用,均基于预测和分析工具,其研究模式更重于“术”,本质是用于毒性预测的方法;而体质毒理学重点是在“法”,本质是构建中药安全性评价体系指导毒性研究贴近人本。简言之,网络毒理学是体质毒理学研究方法层面的体现。从另一方面来说,网络毒理学的成分和机制研究均依赖于公共数据库,网络分析结果的信度等

级较低,往往需要经过化学实验进行验证;体质毒理学结果层层递进,毒理证据链将各模块获取的证据等级进行评级,目的是获取最高级别信度的实验证据。

6 小结

体质毒理学是中药安全性评价研究的新方向,其以体-药互斥为内核,研究中医体质对毒性发生、发展、传变过程的影响,从而在临床上对毒性的预防、治

疗及预后起到重要作用。相较于传统毒理学研究,体质毒理学研究是立足于中医理论指导,同时应用现代医学的科学研究手段,共同搭建起传统中医学与现代中医学统一的桥梁。因而本研究基于“辨证论忌”的传统中医学理论,提出要发展体质毒理学,切合精准医学的防治理念,系统性构建中药作用于不同体质的毒理证据链,为精准防治中药不良反应事件的发生和阐明中药毒性的早期预防、诊断及预后提供新思路。

参考文献

- Lu Z N, Luo Q, Zhao L N, *et al.* The mutational features of aristolochic acid-induced mouse and human liver cancers. *Hepatology*, 2020, 71(3): 929-942.
- 袁桂京. 近年来中药资源研究概述. *中国中药杂志*, 1997, 22(8): 451-453.
- 庞立健, 吕晓东, 石岩, 等. 基于中医辨证论治理论中药毒性科研思路与方法. *中华中医药杂志*, 2018, 33(2):411-415.
- 国家药品监督管理局. 国家药品不良反应监测年度报告(2018年). *中国药物评价*, 2019, 36(6):254-256.
- 刘慧, 许妍妍, 谢利娟, 等. 基于证候理论中药用药禁忌研究概况. *辽宁中医药大学学报*, 2022, 24(3):106-109.
- 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. *药学报*, 2016, 51(11):1681-1688.
- 田婧卓, 刘素彦, 高月, 等. 论含马兜铃酸中药的风险评估、安全用药与科学监管——马兜铃酸种类不同毒性各异, 检控马兜铃酸 I / II 是关键. *中国中药杂志*, 2022, 47(14):3693-3700.
- 沈磐, 孙德志, 周维, 等. 中药毒性预测研究进展与思考. *中国药物警戒*, 2023, 20(4):473-479.
- 段金廛, 张伯礼, 范欣生, 等. 中药配伍禁忌研究思路与技术体系框架. *世界科学技术-中医药现代化*, 2012, 14(3):1537-1546.
- 崔鹤蓉, 张晓雨, 尤良震, 等. 临床“有毒”中药多元整合证据评价与预测方法的建立. *中国中药杂志*, 2022, 47(8):2266-2272.
- 肖小河, 柏兆方, 王伽伯, 等. 中药安全性评价与药物警戒. *科学通报*, 2021, 66(4):407-414.
- 倪莉, 张冰. 基于机体状态的中药毒性理论研究. *中华中医药杂志*, 2009, 24(5):549-551.
- 韩佳寅, 易艳, 梁爱华, 等. 中药生殖毒性研究思路和方法. *药学报*, 2014, 49(11):1498-1503.
- 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. *世界中医药*, 2017, 12(11):2585-2597.
- 刘福梅, 王连心, 谢雁鸣. 中药安全性信号早期发现与风险管控. *中国中药杂志*, 2021, 46(21):5456-5461.
- 杨彬, 李遇伯, 张艳军. 基于单细胞转录组学的多基原有毒中药危害识别研究思路及方法. *中草药*, 2021, 52(13):3783-3789.
- Liu C X, Zhang C N, He T, *et al.* Study on potential toxic material base and mechanisms of hepatotoxicity induced by *Dysosma versipellis* based on toxicological evidence chain (TEC) concept. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2020, 190:110073.
- 王琦. 9种基本中医体质类型的分类及其诊断表述依据. *北京中医药大学学报*, 2005, 28(4):1-8.
- 吴山永, 黄煌. 浅析黄煌体质学理论构建思想. *上海中医药杂志*, 2019, 53(2):37-39.
- 钟赣生. *中药学*. 北京: 中国中医药出版社, 2012:44-48.
- 臧文华, 卞华, 蔡永敏. 证候禁忌术语源流考. *中医杂志*, 2019, 60(2):91-94.
- 秦林飞. 泻下类中药饮片安全问题分析与用药警戒思考. *当代临床医刊*, 2017, 30(4):3290.
- 王琦. *中医体质学*. 北京: 中国中医药科技出版社, 1999:70.
- 清·郑钦安. 郑钦安医书阐释. 成都: 巴蜀书社, 2006:231.
- 朱丽冰, 王济, 李英帅, 等. 论《中医体质量表》的修订. *安徽中医药大学学报*, 2016, 35(4):6-9.
- 庞晶瑶, 柏兆方, 牛明, 等. 基于“有故无殒”的何首乌对正常和肝损伤大鼠的毒性与保护作用对比研究. *药学报*, 2015, 50(8):973-979.
- 张翠兰. 禹白附与关白附辨析. *中医临床杂志*, 2016, 28(11): 1567-1569.
- 靳庆霞. 朱砂水飞法炮制前后可溶性硫和汞的含量分析. *中国合理用药探索*, 2017, 14(3):16-18.
- 张意涵, 杨昌林, 黄志芳, 等. 附子煎煮过程中13种生物碱含量的动态变化规律研究. *药物分析杂志*, 2015, 35(1):16-23.
- 苏莞云, 刘鱼刚, 岳林阳, 等. 基于数据挖掘分析《中华医典·方书》黄连-吴茱萸药对的用药规律. *实用中医内科杂志*, 2023, 37(1):140-143.
- 薛莉莎, 刘炳芬, 梁淑华, 等. 双黄连粉针剂治疗小儿病毒性肺炎伍用地塞米松影响疗效的分析. *综合临床医学*, 1997, 13(2):169.
- 隋忠国, 荆凡波, 苏治国, 等. 利血平的合理用药. *中国医刊*, 2011, 46(4):81-83.
- 马仁强, 王红星, 陈健文. 中药注射剂长期毒性试验研究问题探讨. *中药药理与临床*, 2004, 20(5):45-48.
- 朱照静, 谈利红, 杨军宣. *毒性中药学*. 北京: 科学出版社, 2021:23.
- 赵云龙. 《黄帝内经》“有故无殒”理论指导下中药的“证-毒-效”关系研究. 成都: 成都中医药大学硕士学位论文, 2011.
- 李品. 痔血胶囊肝毒性药物因素和个体因素研究. 北京: 北京中医药大学硕士学位论文, 2017.

- 37 王琦. 辨体-辨病-辨证诊疗模式的构建与应用. 北京: 中国中医药出版社, 2012:132-157.
- 38 叶祖光. 中药毒理学的研究思路. 世界科学技术-中药现代化, 2003, 5(6):1-5.
- 39 孙蓉, 冯群, 谢元璋, 等. 山豆根对实热证小鼠抗炎作用的效-毒-证关联评价. 中国中药杂志, 2015, 40(14):2760-2764.
- 40 杨光义, 王刚, 叶方, 等. 八角莲致大鼠肝毒性机制研究. 中国药师, 2011, 14(12):1719-1721.
- 41 黄继汉, 黄晓晖, 陈志扬, 等. 药理试验中动物间和动物与人体间的等效剂量换算. 中国临床药理学与治疗学, 2004, 9(9):1069-1072.
- 42 游云, 黄芳华, 韩玲. 《中华人民共和国药典》收录孕妇禁用和慎用中药材生殖毒性研究进展. 中国药理学与毒理学杂志, 2018, 32(5):364-370.
- 43 谷颖敏, 吴韬奋, 黄珍祯, 等. 雄黄对大鼠和兔的胚胎/胎仔的发育毒性. 中国药理学与毒理学杂志, 2013, 27(6):1007-1013.
- 44 Ng A W T, Poon S L, Huang M N, *et al.* Aristolochic acids and their derivatives are widely implicated in liver cancers in Taiwan and throughout Asia. *Sci Transl Med*, 2017, 9(412):eaan6446.
- 45 高玉桥, 苏丹. 毒性中药的代谢组学研究进展. 时珍国医国药, 2011, 22(12):3044-3045.
- 46 雷春燕, 张房伯, 黄敬宜. 糖尿病视网膜病变300例中医体质调查. 中国基层医药, 2012, 19(12):1803-1804.
- 47 吴小秋, 张凰, 罗玉韵, 等. 2型糖尿病合并急性脑梗死中医体质特点分析. 中国医学创新, 2013, (24):8-10.
- 48 罗辉. 中医体质学体病相关临床研究的系统评价和方法学研究. 北京: 北京中医药大学博士学位论文, 2019.
- 49 周敏, 倪克锋, 尹良胜, 等. 抗结核药物性肝损害患者常见中医体质类型分布. 中国中医药科技, 2013, 20(6):654.
- 50 徐春军, 郭宇博, 丁伟航. 138例药物性肝损害回顾性调查研究. 中华中医药杂志, 2011, 26(1):204-206.
- 51 徐芄芄. 化疗药物所致周围神经病患者中医体质特征分析. 北京: 北京中医药大学硕士学位论文, 2019.
- 52 王琦. 辨体-辨病-辨证诊疗模式的构建与应用. 北京: 中国中医药出版社, 2012:132-157.
- 53 欧莉, 彭成, 卫培峰, 等. 制首乌诱导肝细胞凋亡的“毒-证”机制. 中国老年学杂志, 2016, 36(2):262-265.
- 54 高晓庆, 卫培峰, 白杨, 等. 制首乌对肾阳虚、肾阴虚证大鼠肝线粒体COX及mPTP开放的影响. 中医药导报, 2016, 22(5):3-6.
- 55 吴宏东, 王琦. 男性免疫性不育症的辨体论治思路探讨. 北京中医药大学学报, 2009, 32(12):800-802.
- 56 王济, 赵晓山, 周玉美, 等. 基于九种体质分类建立体质医学研究动物模型的思考. 北京: 中医药大学学报, 2021, 44(4):318-322.
- 57 忻耀杰, 滕磊, 张珺珺, 等. SD大鼠体质表象在遗传性体质模型中的演变趋势研究. 中国中西医结合耳鼻咽喉科杂志, 2009, 17(3):121-126.
- 58 袁福宁, 陈四清, 李晓冰, 等. 制备体质-病-证三位一体动物模型的构想. 中华中医药杂志, 2012, 27(7):1735-1737.
- 59 Kong J, Kui H Q, Tian Y, *et al.* Nephrotoxicity assessment of podophyllotoxin-induced rats by regulating PI3K/Akt/mTOR-Nrf2/HO1 pathway in view of toxicological evidence chain (TEC) concept. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2023, 264: 115392.
- 60 Kong J, He T, Liu C X, *et al.* Multi modular toxicity assessment of nephrotoxicity in podophyllotoxin exposure rats on account of toxicological evidence chain (TEC) concept. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2022, 231:113157.
- 61 Zhang K, Liu C X, Yang T G, *et al.* Systematically explore the potential hepatotoxic material basis and molecular mechanism of *Radix Aconiti Lateralis* based on the concept of toxicological evidence chain (TEC). *Ecotoxicol Environ Saf*, 2020, 205:111342.
- 62 商洪才. 临床“有毒”中药数智融合研究新模式: 中药循证毒理学的提出. 科学通报, 2022, 67(2):118-124.
- 63 范晓辉, 赵筱萍, 金焯成, 等. 论建立网络毒理学及中药网络毒理学研究思路. 中国中药杂志, 2011, 36(21):2920-2922.

Constitution-Based Toxicology: A New Perspective of Study for Assessing the Safety of Traditional Chinese Medicine

Liu Chuanxin¹, Kong Jiao²

(1. Henan Key Laboratory of Rare Diseases, Endocrinology and Metabolism Center, the First Affiliated Hospital, and College of Clinical Medicine of Henan University of Science and Technology, Luoyang 471003, China;

2. Laboratory of Drug Metabolism and Pharmaceutical Analysis, College of Pharmaceutical Sciences, Zhejiang University, Hangzhou 310058, China)

Abstract: At present, research on the safety of traditional Chinese medicine mainly follows the modern medical system, neglecting the crucial role of body factors in adverse events. This research first proposed a new way of thinking about "Constitution-based toxicology" research based on "Contraindication with Constitution differentiation", with

"constitutional-herb mutual exclusion" as the core, guided by "Constitution differentiation-disease differentiation-syndrome differentiation" and "Properties Theory of Chinese Medicinal Herbs", with the "toxicological evidence chain" as the method, the pharmacovigilance theory as the foundation, and supported by advanced analytical technology. Constitution-based toxicology, a new interdisciplinary field combining TCM toxicology and TCM constitution theory, is a novel advancement of traditional Chinese medicine. It offers the groundwork for advancing the methodical design of traditional Chinese medicine safety evaluation.

Keywords: Constitution-based toxicology, Contraindication with Constitution differentiation, Constitution differentiation-disease differentiation-syndrome differentiation, Toxicological evidence chain, Safety evaluation of traditional Chinese medicine

(责任编辑: 刘玥辰)