

中药现代化论坛

试论基于代谢组学与方证理论的药效学2药动学方法
研究中中药复方配伍规律王战国¹, 胡慧玲², 兰 轲^{1*}, 蒋学华^{1*}

(11 四川大学华西药学院, 四川 成都 610041; 21 成都中医药大学药学院, 四川 成都 610075)

摘 要: 代谢组学的系统论方法与中医理论的整体观具有相似的属性。近年来, 随着其迅速发展, 代谢组学已应用于中医/ 证0及其模型的研究、中药及复方的作用机制研究、中药毒理研究等。研究内容侧重于/ 证0, 关注内源性代谢组的应答(药效学与毒理学); 较少涉及/ 方0, 即方剂本身及其动态变化过程(药动学)。而/ 辨证论治, 方证对应0正是中医理论的精髓。为此, 从/ 方证对应0的角度, 浅析应用代谢组学研究中中药复方配伍规律的方法, 希望借此对中医药理论现代研究提供参考。

关键词: 代谢组学; 方证对应; 药效学; 药动学; 复方配伍规律

中图分类号: R28; 285

文献标识码: A

文章编号: 02522670(2009)02016204

Application of PK2PD methods based on metabonomics and / FANG2ZHENG Correspondence0
to investigating compatibility of Chinese material medicaWANG Zhan2guo¹, HU Hu2ling², LAN Ke¹, JIANG Xu2hua¹(11 West China College of Pharmacy, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 21 College of Pharmacy,
Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610075, China)

Abstract: The systematic approaches of metabonomics are similar to the essential attribution in con2cept of the wholism for traditional Chinese medicine (TCM) theories1 The metabonomics had been pro2gressively utilized to study the TCM theories, such as / ZHENG0 (synelromes), or the systematic mecha2nism of Chinese materia medica (CMM) and its formulae by animal models, and toxicology in recent years1 These studies almost focused on the responses of endogenous metabonome to biological stimuli or genetic manipulation (pharmacodynamics and toxicology) by TCM theory of / ZHENG0, while less involved the precess of formulae itself and its dynamic changes (pharmacokinetics) by TCM theory of / FANG01 The / treatment by differentiating syndrome0 and / Correspondence of FANG2ZHANG0 is the quintessence of TCM theories1 Consequently, in this idea, the application of PK2PD methods based on metabonomics and / FANG2ZHENG correspondence0 to investigating the compatibility of the formulae in TCM theory is dis2cussed in this paper1

Key words: metabonomics; FANG2ZHENG correspondence; pharmacokinetics (PK); pharmacody2namics (PD); compatibility of formulae

以中医药整体观、辨证论治、方证对应的复方临床实效为生命力的中医学, 是具有重大的理论和应用价值的复杂系统^[1,2]。中医整体观在/ 病2证2方0上的复方应用中得到体现, 中药复方通过配伍整合为一整体, 干预的对象也为一整体^[2,3]。

中医基础理论强调机体五脏六腑的协调统一, 重视疾病发生发展(证)过程中内因对外来致病因素的反应, 复方对机体的整体综合性调节, 体现了以/ 关系本体论0的辨证思维方法来认识与治疗疾病的特点^[2,3]。近年来, 以还原论思想为基础的实验科

* 收稿日期: 200820204

基金项目: 教育部博士点基金: 中药复方配伍原则的生物药剂学方法研究(20070610047); 教育部博士点基金新教师基金: 基于代谢组学的中药药代动力学性质高通量筛选方法研究(200806101089)

作者简介: 王战国(1981), 男, 四川省眉山市人, 博士, 讲师, 从事生物药剂学与药动学研究。 E2mail: wzg103@126.com

* 通讯作者 兰 轲 Tel: (028)85503722 E2mail: lanwoco@163.com

学虽然解释了中医药复杂科学系统的一些现象和规律,但对基于/关系本体论0中医药复杂科学系统的科学解释仍具有很大的局限性,这是学界普遍认同的观点与现状^[4,5]。

系统总结与剖析还原论方法研究成果,从整体观与系统观角度研究中医药,回归到符合其内在属性要求的整体论研究,是中医药研究的发展方向与最终落脚点。

中药复方临床应用是中医药/辨证论治、方证对应0整体观理论治疗疾病的集中体现。中药复方治疗疾病的配伍规律是中药方剂配伍理论甚至方剂关键科学问题的基础。

1 中药复方配伍规律研究现状与中医药研究的述求

11 1 中药复方配伍规律的研究现状: 中药复方配伍规律研究长期以来主要围绕/化学成分2药理效应2药动学03个角度分别展开^[6~10]。为此,国内外学者提出了多种探索中药复方配伍规律的新理论与新方法。如复方霰弹理论^[11]将全方进行拆方,再简化到单味药与其有效成分进行研究;中药证治药动学^[12]指出,方剂的药物配伍显著影响在体内化学成分的药动学参数(复方效应成分药动学),不同证者体内动力学参数有显著差异(辨证药动学研究);中药血清药理学^[13]使用含药血清进行体外试验研究中药配伍规律;中药胃肠药动学^[14]研究中药复方有效成分的溶出与吸收过程中的相互作用;中药药动学2药效学模型^[15]研究有效成分的时间、浓度和效应3相的关系;中药指纹图谱药动学^[16]研究药物被实验动物或人体吸收入血后的指纹图谱的变化。现有的思路与方法为中药复方配伍规律研究做出了有益的探索与创新,但缺乏整体性思维,对基于/关系本体论0的中药基础理论的科学解释仍然存在局限性。

11 2 中医药研究的内在要求

11 21 1 中药化学成分组的整体性考虑:/ 中药复方有效成分组0^[17]是中药复方发挥临床治疗作用的物质基础,是保证中药复方临床疗效的基本条件。有效成分组不同于有效部位、有效组分或有效成分,也不同于中药复方中的生物活性成分,而是指中药复方中发挥治疗作用的全部有效物质。将中药化学成分组作为整体考虑是中医药科学性研究的趋势。

11 21 2 /方证对应0与/药动学2药效学0的内在联系: 辨证论治^[2,3,18]是中医认识疾病和治疗疾病的基本原则,辨证论治是中医用药的精髓。中医界历来重视对中医/证0的研究,强调不同的/证0需要不同

的方剂进行治疗,即方证对应。药效学研究药物对机体的作用,药动学研究机体对药物的作用,二者在治疗疾病的过程中得到了完美的统一。

方证对应是中医辨证论治的核心内容,强调方剂与证相互作用中的对应关系;药动学与药效学是药学研究密不可分两个核心内容,强调药物与机体相互作用中各自动态变化的相互对应关系。从某种程度上讲,中医方证对应理论可由药动学2药效学研究得到现代的科学诠释。

11 21 3 机体与肠道微生态的整体性考虑: 肠道菌群与人体之间存在着复杂的动态平衡关系,肠道微生物群落参与了人体的生理生化、病理、病理生理和药理(毒理)过程,形成了人类代谢网络中重要的组成部分^[5],证的发生发展中微生态系统可能由正气(平衡)向邪气(失平衡)转化,引发疾病。中药及其复方口服后,同时作用于人体与肠道微生态,促进失调的平衡达到一个新的平衡(图1)。中药研究需要将肠道微生态与机体作为整体考虑。

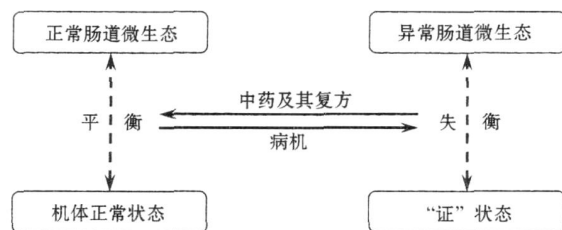


图1 肠道微生态与方证的关系

Fig 1 Relationship between gut microflora and /FANG2ZHENG0

2 代谢组学为中医药研究提供了契机

21 1 代谢组学具有中医药整体观相近的属性: 代谢组学是全局系统生物学(global systems biology)的重要基础,它通过定量描述生物体系受刺激或扰动后其内源性代谢物组的应答(biomarkers),以此研究生物体系的代谢途径与代谢结果,揭示生命活动的代谢本质。其研究的系统观与中医药整体论的研究思路不谋而合,它们的有机结合将可能有力地推动传统中医药理论与现代医药技术理论的契合^[19,20]。代谢组学研究有赖于高分辨率、高灵敏度与高通量的分析方法(如LC2MS、¹H2NMR等),以此获得生物样品中全部小分子化合物的定量化学信息,然后采用化学计量学/生物信息学方法^[21,22]从海量的数据中总结规律。

21 2 代谢组学在中医药研究中的进展与趋势: 就代谢组学应用于现代中医药研究而言,国内外学者主要用于中医/证0的研究与病理模型识别和确

证^[22~26]、先导化合物的发现^[26]，以及中药复方的整体疗效与作用机制^[28,29]、毒理研究等^[30~33]。研究目标仅侧重于分析机体内源性代谢物组对中药的应答，阐释药物的有效性、毒性与可能的作用机制等信息，属于药效学研究范畴。

代谢组学不仅可用于中药的药效学研究，同样也可用于其药动学研究。中药药效学研究中中药对人体内源性代谢物组的作用，而中药药动学研究人体与共生微生物对中药（即药源性代谢组）的作用。使用代谢组学研究方法可将中药药效学研究与中药药动学研究结合起来，系统地阐释方证对应理论的科学内涵，研究思路见图 2。

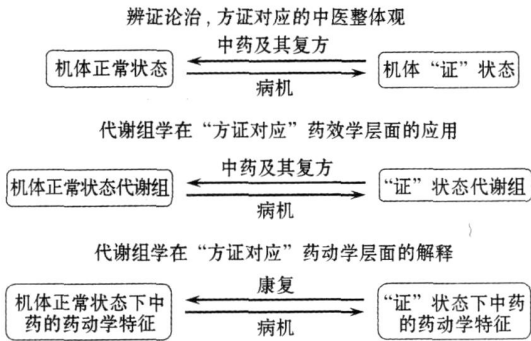


图 2 基于代谢组学与方证理论的中药及复方药效学2药动学研究

Fig 2 PK2PD of CMM and its formula based on theory of metabolomics and FANG2ZHENG

如图 2 所示，通过代谢组学方法可以分析机体内源性代谢组与肠道微生态代谢组对/病机0与/方剂0的应答，阐明/证0的生物学基础与方剂的作用原理；同样，通过代谢组学方法可以分析机体内药源性代谢组对/病机0与/康复0的应答，阐明/方0与/证0的对应关系。

辨证论治、方证对应是中医用药的精髓，利用代谢组学方法可综合研究方证对应中/中药化学成分组整体)与/机体与肠道微生态共平衡0的相互作用。

3 基于代谢组学与方证理论的药效学2药动学方法研究中中药复方配伍规律

中药复方现代研究忽视了辨证论治、方证对应的整体性思维，大多局限于药动学或药效学研究，虽有二者结合的探索，也局限于中药有效成分。中医药研究的内在要求与趋势是体现/方0(中药复方整体)与/证0(机体与肠道微生态共平衡)对应中的药动学2药效学基础。代谢组学为此提供了解决的方法与途径，利用代谢组学方法可综合研究/方证对应0中/中药化学成分组整体0与/机体包括肠道微生

态平衡0的药动学2药效学相互作用。在代谢组学层面，可以将机体内源性代谢组与肠道微生态代谢组对/病机0与/方剂0的应答与人体和共生微生物对中药（即药源性代谢组）的作用统一起来；并且采用代谢组学技术与手段^[19~22]，在/方证对应0思想指导下，可从药效学2药动学两个层面探讨中药复方配伍规律，其研究思路与步骤可分以下 5 步进行。第 1 步：采用代谢组学技术比较机体在/证0与正常状态中机体内源性代谢组与肠道微生态代谢组的差异，研究中医/证0的特征即表征药效作用的机体生物标志物群(PD2biomarkers)；第 2 步：研究中中药复方拆方与整方对/证0的特征即 PD2biomarkers 的影响，阐明基于代谢组学与方证对应下，药效学层面的中药复方配伍规律；第 3 步：采用代谢组学技术比较正常机体与/证0对中药复方拆方后单味药物(药源性代谢组)作用，研究表征药物体内动力学特征的药源性生物标志物群(PK2biomarkers)；第 4 步：研究/证0对复方拆方与整方的药动学特征即 PK2bio2 markers 的影响，阐明基于代谢组学与方证对应下，药动学层面的中药复方配伍规律；第 5 步：将基于代谢组学与方证对应的中药复方配伍规律的药效学2药动学研究结果，进行相关性统计分析，即从符合中医药内在属性要求上阐明中药复方配伍规律。

4 展望

今天迅速发展起来的以代谢组学为基础的系统生物学，研究思路与方法属于系统论的范畴；而以中医药的整体观、辨证论治、方证对应的复方临床实效为生命力的中医学，是具有重大的理论和应用价值的复杂系统，体现/整体论0的思想；系统论与整体论的内在属性上有相似的内涵。中医药的研究，将广泛引入以代谢组学为代表的系统研究方法。正如前文已述，国内外学者已经将其应用于中医/证0的研究与病理模型识别和确证，以及中药及复方的整体疗效与作用机制、毒理研究等。

总之，鉴于中医药的内在属性要求，中医药研究需要结合/证0、/方证0等核心思想进行研究。而系统生物学为此提供了结合点，随着代谢组学等系统生物学技术的发展，它将用于中医药研究更多的领域，如中药复方配伍规律研究；此外还可以用于中药配伍禁忌、中药炮制、中药剂量关系、中药归经理论等研究。回顾中医药的科学研究历程，都是在多学科相互联系、相互渗透中不断进步、完善^[34]。希望中医药科学研究在代谢组学等系统生物学方法与中医药思路、方法结合中更上一层楼。

参考文献:

- [1] 曹俊岭, 李祖伦, 付强, 等. 中药及复方整合作用的研究 [J]. 中草药, 2007, 38(1): 附 2 附 4.
- [2] 白云静, 申洪波, 孟庆刚, 等. 中医证候复杂性特性及证候研究思路探析 [J]. 中国中医药信息杂志, 2004, 11(9): 7542757.
- [3] 张杰, 李洪. 关于中医证候物质基础研究路径的思考 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2007, 13(5): 3942395.
- [4] 贾伟, 蒋健, 刘平, 等. 代谢组学在中医药复杂理论体系研究中的应用 [J]. 中国中药杂志, 2006, 31(8): 6212624.
- [5] 费翊. 系统生物学) 中西医结合的平台 [J]. 医学与哲学: 人文社会医学版, 2007, 28(8): 6668.
- [6] 高会丽, 于成瑶, 李连达. 中药复方配伍规律研究概况 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2006, 12(9): 60631.
- [7] 张伯礼, 王永炎. 方剂关键科学问题的基础研究. 以组分配伍研制现代中药 [J]. 中国天然药物, 2005, 3(5): 25822611.
- [8] 周斌, 张铁军, 高文远, 等. 中药复方配伍规律及药效物质基础研究进展 [J]. 中草药, 2006, 37(11): 160216061.
- [9] 李小娜, 张兰桐, 殷伟. 中药复方药效物质基础研究途径与方法 [J]. 中草药, 2006, 37(06): 8028051.
- [10] 贺福元, 罗杰英, 邓凯文, 等. 中药(复方)药动学研究现状及研究方法探讨 [J]. 中草药, 2005, 36(10): 158215861.
- [11] 薛燕. 中药复方霰弹理论 [M]. 北京: 中国环境科学出版社, 1999.
- [12] 任平, 黄熙. 我们提出的方剂药动学假说(Ⅱ): 内涵及其创新点 [J]. 浙江中医学院学报, 2000, 24(4): 56.
- [13] 田代真一. 血清药理学. 0 H/血清药理学. 02 汉方 N 药理学 + m 始. D? 药物血中浓度测定 N [J]. 新 7 \$ 世界 TDM 研究, 1988(5): 54259.
- [14] 杨奎, 蒲旭峰. 论/ 中药胃肠药动学研究. 0 的意义及对策 [J]. 中国实验方剂学杂志, 1998, 4(1): 36269.
- [15] 赵刚, 田长青, 李静, 等. 药动学. 2 药效学结合模型的研究进展 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2005, 10(4): 3612366.
- [16] 颜敏, 刘建平. 中药药物动力学研究进展 [J]. 药理学进展, 2005, 29(6): 26022651.
- [17] 杜冠华. 中药复方有效成分组学研究 [J]. 中成药, 2002, 24(11): 8782890.
- [18] 齐烁文, 李萍, 赵静. 代谢组学与中医药现代化 [J]. 世界科学技术. 2 中医药现代化, 2007, 29(6): 8182822.
- [19] Qiu J. cBack to the future for Chinese herbal medicines [J]. Nat Rev Drug Discov, 2007, 6(7): 5062507.
- [20] 周兴旺. 生物医学新兴学科与中药现代化) 现代组合成分药物的研究 [J]. 中草药, 2007, 38(3): 32123261.
- [21] Trygg J, Holmes E, Lundstedt T. Chemometrics in metabolomics [J]. J Proteome Res, 2007, 6(2): 4692479.
- [22] Holmes E, Antti H. Chemometric contributions to the evolution of metabolomics: mathematical solutions to characterizing and interpreting complex biological NMR spectra [J]. Analyst, 2002, 127(12): 15491557.
- [23] 陆益红, 王广基, 黄青, 等. 自发性高血压大鼠代谢组学 GC/MS 模式识别 [J]. 中国天然药物, 2007, 5(6): 443447.
- [24] 蒋宁, 周文霞, 张永祥, 等. 应用代谢组学方法研究比较六味及八味地黄汤的作用机理 [J]. 中药药理与临床, 2007, 23(5): 451.
- [25] 薛黎明, 秦雪梅, 杨红, 等. 抑郁患者与正常人尿样代谢组学分析初探 [J]. 中国药理学通讯, 2007, 24(3): 441.
- [26] 罗和古, 丁杰, 岳广欣, 等. 大鼠肝郁脾虚证的代谢组学研究 [J]. 中西医结合学报, 2007, 5(3): 30723131.
- [27] 王建农, 顾士萍, 谭仁祥, 等. 基于植物代谢组学混合物质谱测定概念快速发现先导化合物的方法学研究 [J]. 中草药, 2007, 37(6): 8128141.
- [28] 王喜军, 孙文军, 孙晖, 等. CCL4 诱导大鼠肝损伤模型的代谢组学及茵陈蒿汤的干预作用研究 [J]. 世界科学技术. 2 中医药现代化, 2006, 8(6): 10121061.
- [29] 黄玉荣, 魏广力, 龙红, 等. 钩藤多动合剂的药效作用及用代谢组学方法研究其生化机制 [J]. 中草药, 2005, 36(3): 39824031.
- [30] 李建新, 华嘉, 何翠翠, 等. 中药毒性的代谢组学研究(Ⅱ): 雷公藤甲素的肾脏毒性 [J]. 亚太传统医药, 2007, 3(7): 412451.
- [31] 赵剑宇, 颜贤忠, 鼓双清, 等. 关木通肾毒性的代谢组学研究 [J]. 中草药, 2006, 37(5): 72327301.
- [32] 王清秀, 吴纯启, 廖明阳. 1 大黄及其主要成分的毒性毒理研究 [J]. 毒理学杂志, 2007, 21(4): 3023021.
- [33] 樊夏雷, 刘文英, 王广基, 等. 基于 GC/TOF/MS 的关木通肾毒性代谢组学研究 [J]. 毒理学杂志, 2007, 21(4): 3231.
- [34] 贺福元, 周宏灏, 罗杰英, 等. 生物遗传多态性规律揭示中药材质量稳定性规律的探讨 [J]. 中草药, 2008, 39(1): 261.

中国药学杂志岛津杯

第九届全国药物分析优秀论文评选交流会征文通知

为推动我国药物分析事业的发展, 促进药物分析技术的交流, 在中国药学会支持下, 中国药学会药物分析专业委员会、5 中国药学杂志 6 编辑部和岛津国际贸易(上海)有限公司曾先后于 1992、1995、1997、1999、2001、2003、2005、2007 年 8 次分别在北京、苏州、西安、武汉联合举办中国药学杂志岛津杯全国药物分析优秀论文评选交流会, 该会议已成为药物分析界的品牌会议。2009 年即将举办中国药学杂志岛津杯第九届全国药物分析优秀论文评选交流会。征文通知如下。

1 征文内容: 近几年国内外药物分析新理论、新技术、新方法研究; 现代分析手段和检测技术在药物分析中的应用; 新药质量标准的建立和要求; 注射剂的质控和安全性研究; 药物血药浓度监测和药代动力学; 药物生物利用度和溶出度的研究; 药物快速分析检定新方法、新技术; 毒物快速分析检定; 药典标准的相关研究; 计算机和数学在药物分析领域中的应用; 药物分析技术在打假中的应用。

2 征文要求: 要求未公开发表及未在全国性会议上交流过, 有一定创新性和指导意义。论文文体例、格式请参见本刊 2009 年第 1 期稿约。

3 其他事宜: (1) 本次会议通过论文交流后将由国内著名药物分析专家组成评委会, 评选出优秀论文一等奖 3 名(每名奖金 3000 元)、二等奖 6 名(每名奖金 2000 元)、三等奖 10 名(每名奖金 1000 元)。获一、二等奖的论文在征得作者同意后将在 5 中国药学杂志 6 上发表。(2) 征文截止时间: 2009 年 4 月 30 日(以邮戳为准)。稿件及信封请注明/ 岛津征文 0 字样并附单位介绍信。同时将电子文件发至: daojinbei@yahoo.com.cn; zgzyxz@cpa.org.cn(标题请注明岛津征文)。(3) 会议时间: 2009 年 5 月(暂定)。地点: 广州市(暂定)。(4) 应征论文被录用后, 将通知作者, 论文录用与否, 一律不退稿, 请自留底稿。

地址: 北京朝阳区建外大街 4 号建外 SOHO 九号楼 1803 室 邮 编: 100022 联系人: 李亚娟 田菁
电 话: 010258699275/ 80 转 831/ 829 传 真: 010258699295

中国药学会药物分析专业委员会
中国药学杂志编辑部