

基于组分结构假说构建中药药性矢量结构方程

蒋俊^{1,2}, 贾晓斌^{1,3*}, 陈斌¹, 李平², 蔡宝昌³, 吴浩³

1. 江苏省中医药研究院中药新型给药系统重点实验室, 国家中医药管理局中药口服释药系统重点研究室, 江苏南京 210028
2. 镇江出入境检验检疫局, 国家食品添加剂及调味品检测重点实验室, 江苏 镇江 212008
3. 南京中医药大学 江苏省中药炮制重点实验室, 江苏 南京 210029

摘要: 中药本身是一个复杂的整体, 有其相应的物质基础, 即相应的“组分结构”, 而中药药性即为中药中复杂的组分结构作用于人体后的综合体现。中药中的成分/组分可表现相应的药性属性(寒、热、温、凉), 组分与组分之间以及组分内部都存在着药性差异。药性相同的成分/组分, 表现为相互增强; 药性相反者, 则相互抵消, 即可以用“矢量”表示, 中药药性也就是各成分/组分“药性矢量”的“矢量加和”。在结合中药药性的最新研究方法和手段的基础上, 将“组分结构”假说和“中药药性矢量”相结合, 拟构建中药“药性结构方程”模型, 以阐述中药药性本质。中药“药性矢量结构方程”模型的构建, 也将为中药配伍以及炮制机制研究提供重要的研究思路和方法。

关键词: 中药; 药性; 组分结构假说; 药性矢量结构方程模型; 炮制

中图分类号: R285.1 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2012)03-0422-06

Establishment of drug property vectors equation of Chinese materia medica based on hypothesis of components structure

JIANG Jun^{1,2}, JIA Xiao-bin^{1,3}, CHEN Bin¹, LI Ping², CAI Bao-chang³, WU Hao³

1. Key Laboratory of New Drug Delivery System of Chinese Materia Medica, Jiangsu Provincial Academy of Chinese Medicine, Nanjing 210028, China
2. State Key Laboratory of Food Additive and Condiment Testing, Zhenjiang Entry-Exit Inspection and Quarantine Bureau, Zhenjiang 212008, China
3. Jiangsu Key Laboratory of Processing of Chinese Materia Medica, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210029, China

Abstract: Chinese materia medica (CMM) is a complex system which has its corresponding material base, that is components structure, and the drug property is the comprehensive effect of its complicated components structure on human beings. The compounds/constituents in each CMM may have the corresponding drug property (cold, hot, warm, and cool). Different constituents (intra- or inter-) have different properties. Constituents/compositions with the same drug property could increase the drug property, while opposite could offset each other. Therefore, the property (cold or hot) could be demonstrated by vector. Drug property in each constituent/composition of CMM is the plus of each drug property vector. Based on the newest research methods of CMM drug property, the hypothesis of components structure was combined with CMM drug property vector to establish model of drug property vectors equation of CMM and explore the nature of drug property. This new thoughts will provide reference for study on compatibility and processing mechanism of CMM.

Key words: Chinese materia medica (CMM); drug property; hypothesis of components structure; model of drug property vectors equation; processing

中药药性理论是中医临床用药的基本理论, 也是中医药的传统特色。长期以来, 中药药性一直是中医药基础研究的难点和热点, 特别是近几年持续被列为国家重点资助研究方向。随着对中药药性研

收稿日期: 2011-12-21

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(30973944); 江苏省中药炮制重点实验室开放课题(ZYPZ002); 江苏省中医药领军人才专项课题(2006); 江苏出入境检验检疫局项目(2011KJ48)

作者简介: 蒋俊, 硕士, 工程师。Tel: (0511)88855307 E-mail: jiangjuntcm2007@hotmail.com

*通讯作者 贾晓斌 Tel: (025)85637809 E-mail: jxiaobin2005@hotmail.com

究的深入,越来越多的技术方法已被应用于中药药性的表征。从化学组分到分子骨架、相对分子质量;从生物学效应到物理化学能量考察;从整体药理实验到器官、细胞、分子生物学机制研究。迄今,在中药药性的技术表征和方法研究领域,已取得了丰硕成果,但是中药药性是中药作用于人体的作用性质和功效的高度概括和综合体现,仅选择某种指标恐难以涵盖中药药性的本相。因此,笔者认为,在现有研究基础上,应将多种与中药药性相关的指标综合起来,借助计算机和数据处理技术,将多种新颖参数与中药药性重新整合,构建适用于阐述中药药性的模型方程,这也将是中药药性研究的新的发展方向。本课题组基于“组分结构”假说,并结合前期研究基础,首次提出了构建中药药性“药性矢量结构方程”模型的设想。

1 中药药性的研究现状

1.1 中药药性相关物质基础研究

中药药性的物质基础至今尚未阐明。中药药性的现代研究以四性与物质基础的研究最为突出,寒凉、温热药性是其所含有效成分作用于机体的客观反映,但哪些成分起寒凉作用,哪些成分起温热作用,是药物单一成分的作用还是所含多种成分的综合表现,或是由药物刺激使中枢或某些器官产生新的物质起作用尚不明确^[1]。自 20 世纪 70 年代以来,众多科学家对中药药性本质及其物质基础进行了不同程度的探索研究。

有研究发现附子、乌头等热性药均含有去甲乌药碱,认为去甲乌药碱是温热药的物质基础之一^[2];严永清等^[3]对 460 味常用中药的研究发现,辛温药大多含有挥发性成分;以生物碱为主要活性成分的药物中,苦寒药约占 1/3,其中清热药多为苦寒药,且以生物碱为主要成分。苦寒药中含有苷类化学成分者,也较其他气味药物多,包括蒽醌苷、强心苷、皂苷、黄酮苷等;黎晓敏等^[4]检测了 368 味中药的 11 种无机元素,并借助计算机分析比较了被测各元素与中药寒凉、平、温热间的关系。富含无机元素,尤其是高铁、低锰是寒凉类中药的元素基础;含元素总量低,尤其是低铁、高锰是温热类中药的共同属性;低钾可能是平性药的元素谱征。可见,中药中复杂的有机物质、无机物质均与其中药药性有一定的相关性。

1.2 中药药性表征的技术方法

目前,中药药性的研究主要有生物热动力学评

价体系^[5-11]、冷热板差示法^[12-13]、基础代谢评价法^[14-17]、免疫印迹法^[18]、通道蛋白 mRNA 表达量研究^[19-23]等方法。肖小河课题组建立了中药药性的生物热动力学评价体系 and 冷热板差示法,以及基于动物行为学的中药寒热药性差异的评价方法。王厚伟课题组选用典型寒、热中药的水提物作对照抗原,免疫动物后制备相应的寒、热对照抗原抗体,以之与其他中药水提物作斑点免疫印迹,根据杂交信号强度,比较不同药性中药间的物质基础相似度,并对杂交信号进行轨迹定量扫描分析,根据同一中药与寒、热性对照抗原抗体的杂交信号进行聚类分析,并得到中药药性寒、热程度的距离图谱。姜廷良课题组采用原代培养 DRG 神经元,体外观察中药成分对通道蛋白表达的影响,采用荧光定量 PCR (real time PCR) 法检测基因的表达量,建立了寒热中药成分与 TRPV 1 和 TRPM 8 通道蛋白 mRNA 表达的相关性。

2 中药“药性矢量结构方程”的研究思路

2.1 中药药性有其物质基础

中药药性的物质基础是由无机离子、有机大分子和有机小分子等组成的有序的整体,具有“3 个结构层次多维结构”,即“组分结构”。3 个结构层次:一是单体成分,是组成物质基础最基本的单元;二是同类成分有机组合形成的组分,同类成分内各单体成分之间存在配伍关系;三是由多组分构成的整体,其各组分间存在配伍关系,它们彼此交互构成多维结构。

中药药性是由多组分构成,不同的组分体现不同程度的药性,且不排除热性药物中含有寒性组分,寒性药物中也可能含有热性组分,也不排除同一组分中存在不同的药性成分。热性药物吴茱萸中生物碱类成分吴茱萸碱和吴茱萸次碱作用于脐部后,吴茱萸碱会使脐部的温度升高,吴茱萸次碱则使脐部的温度降低,因此,吴茱萸碱和吴茱萸次碱具有不同的寒热药性。如同手性药物 *D*-和 *L*-维拉帕米在生理溶液中,刺激频率加快时 *L*-维拉帕米的负性肌力作用增强,*D*-维拉帕米的负性肌力作用在刺激频率减慢时最强,即两种异构体作用强度不等,且作用机制各异。

2.2 中药药性是可量化的

中药药性可以用“矢量”表示,中药最终所体现出的药性应该是由不同的成分/组分的药性矢量加和体现。同时,“药物的量”与“药性矢量”之间

存在一定的相关性。传统的药性理论中有药性矢量的概念,即为“寒、热、温、凉”,但这样的区分较为笼统,为进一步阐明传统理论的科学内涵,本课题组认为中药药性具有“药性矢量加和性”。中药方剂配伍以及中药炮制过程就是改变中药本身的组成结构的过程,使其中与药性相关的多组分/成分发生不同程度的量变和药性向量重组,最终表现为增强或减弱。

本课题组基于组分结构假说^[24-27],构建中药“药性矢量结构方程”模型,着重阐述中药药性的药性矢量加和,从一个全新的角度阐述中药炮制机制,

尤其是中药“反制”炮制机制。

3 中药药性矢量结构方程的建立及药性矢量加和

3.1 药性矢量结构方程的建立

药性是一个宏观的概念,具有矢量性,选择单一指标难以确定药性矢量,但如何将多个指标与药性矢量(ξ)这一潜在因子相关联是本课题的研究重点。选择结构方程模型(structural equation model)分析技术,对药性矢量相关的多变量进行线性回归分析,不但可以建立药性矢量与多个可检测变量的关联,还可以建立药性矢量与其他相关的潜在因子(药量 w)的结构关系方程(图1)。

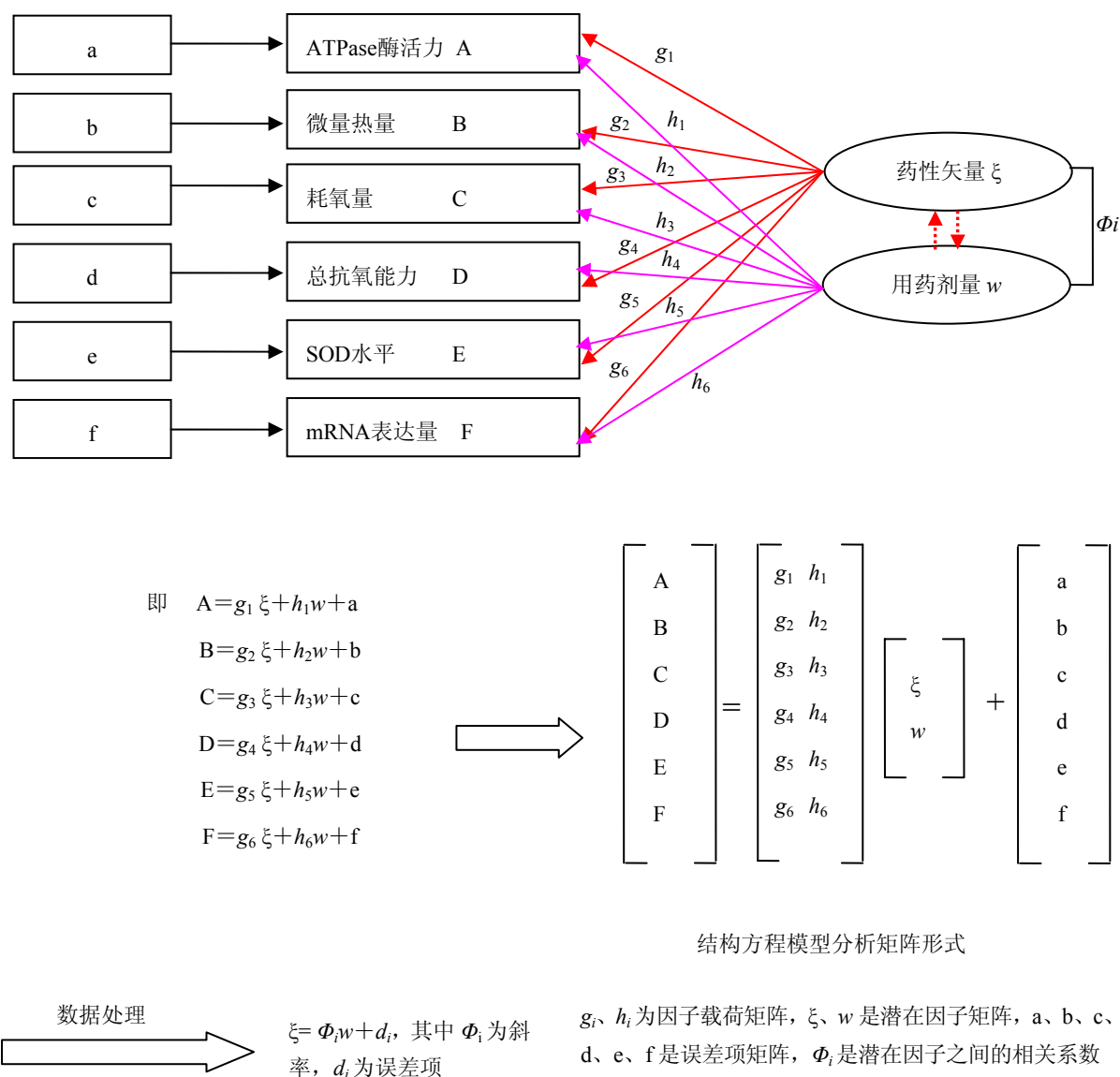


图1 结构方程数学模型路径分析图

Fig. 1 Path analysis diagram of mathematic model for structural equation

3.2 药性矢量结构方程分析

以斜率 Φ_i 区分不同的组分, 每个组分的斜率 Φ_i 固定, 即药性属性(寒、热、温、凉、平)固定, 不随药量的变化出现药性属性变化, 见表 1。但随药量变化的幅度存在差异, 当组分的药量均从 0 增加到 h 时, 组分 1 的热性强度较组分 2 增加的幅度更大(图 2)。

表 1 药性矢量结构方程与药性属性

Table 1 Drug property vectors equation and drug nature

药性矢量方程曲线与横轴夹角(θ) / ($^{\circ}$)	斜率 (正/负)	药性
0~15	+	平性
	-	
15~45	+	温性
	-	凉性
45~75	+	热性
	-	寒性
75~90	+	大热
	-	大寒

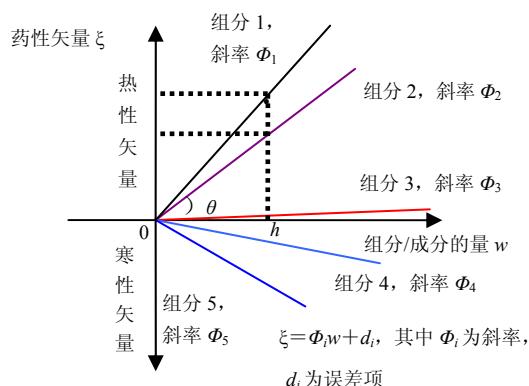


图 2 药性矢量结构方程示意图

Fig. 2 Diagram of drug property vectors equation

3.3 药性矢量加和

以黄黄连为例, 分析药性矢量加和: 分别将黄连和吴茱萸的药量带入其药性矢量结构方程, 计算出黄连的药性矢量(n)和吴茱萸的药性矢量(m), 绘制两者矢量加和曲线($\xi = m + n$)和黄连药量曲线($w = w_{\text{黄连}}$)的交点, 连接原点和点($w_{\text{黄连}}, m + n$)的曲线, 即为黄黄连的药性矢量结构方程(图 3)。

4 结语

本课题组前期实验研究, 基于动物行为学考察了黄黄连炮制前后饮片及多组分/成分的“寒热”药性差异^[28]; 采用 HPLC、LC-MS 等联用技术, 分析

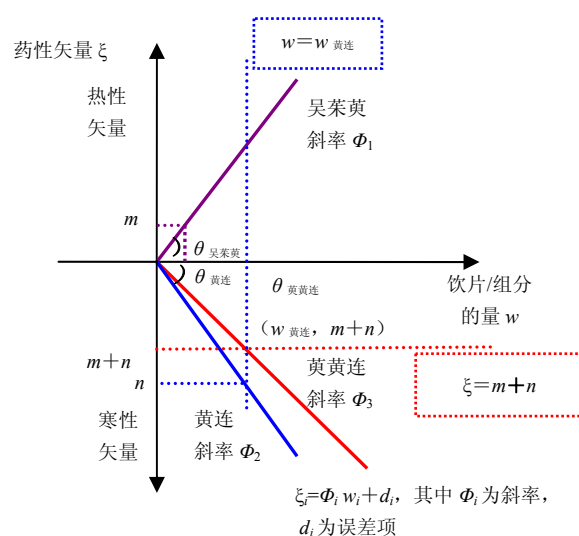


图 3 黄黄连药性矢量加和示意图

Fig. 3 Drug nature vector diagram of *Evodiae Fructus* plus processed *Coptidis Rhizoma*

检测生黄连饮片及黄黄连饮片中成分, 并对炮制前后物质基础进行相应数理统计分析, 比较了炮制前后多组分量的变化^[29-30]。研究表明, 黄黄连的寒性较黄连低; 吴茱萸汁整体上表现出热性, 但其中有机酸部分确是寒性组分, 体现为寒性, 其中生物碱和苦味素类组分体现为热性; 黄黄连炮制前后, 黄连中原有的生物碱类成分的量无显著性变化, 黄黄连中增加了吴茱萸中酚酸类、苦味素类和生物碱类等多种药效成分。因此, 黄黄连的寒性降低, 不是其中原小檗碱型生物碱类成分的量降低所致, 可能是辅料中这些成分所产生的辛热作用, 抵抗了黄连生物碱类成分的部分寒性所致; 另外, 用吴茱萸汁“反制”黄连后, 能增强黄连对某些病症的疗效^[31]。结合前期研究成果, 得出结论中药的药性有其相应的物质基础, 其成分/组分可表现出相应的药性属性, 组分与组分之间以及组分内部都存在着药性差异, 药性相同表现为相互增强, 药性相反则相互抵消^[32-35]。

中药配伍和炮制能改变中药药性的实质也是通过改变不同药性药物之间的配比, 使得不同药性组分/成分的“组分结构”发生重组, 从而药性矢量重新加和, 导致药性矢量结构方程的改变, 最终体现为药性的改变。如左金丸类方, 通过改变黄连和吴茱萸的配比, 改变其“组分结构”, 最终实现了药性的改变; 反制炮制的黄黄连, 通过炮制加入了吴茱萸中的成分, 改变了黄连的“组分结构”, 从而改变其药性矢量结构方程, 最终也改变了黄黄连的药性。

参考文献

- [1] 叶定江, 张世臣. 中药炮制学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2003.
- [2] 赵兴业. 中药寒热药性生理生化评价指标的初步研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2007.
- [3] 严永清, 吴建新. 药物的辛味与归经、作用及化学成分的关系 [J]. 中药通报, 1987, 12(1): 53-56.
- [4] 黎晓敏, 贾仁勇, 王健, 等. 中药不同药性与无机元素关系的研究 [J]. 中国中药杂志, 1997, 22(8): 502.
- [5] 肖小河. 中药药性研究概论 [J]. 中草药, 2008, 39(4): 481-484.
- [6] Kong W J, Wang J B, Xing X Y, *et al.* Antifungal evaluation of cholic acid and its derivatives on *Candida albicans* by microcalorimetry and chemometrics [J]. *Anal Chim Acta*, 2011(689): 250-256.
- [7] Kong W J, Jin C, Xiao X H, *et al.* Comparative study of effects of two bile acid derivatives on *Staphylococcus aureus* by multiple analytical methods [J]. *J Hazard Mater*, 2010, 179: 742-747.
- [8] Dai C M, Wang J B, Kong W J, *et al.* Investigation of anti-microbial activity of catechin on *Escherichia coli* growth by microcalorimetry [J]. *Environ Toxicol Pharmacol*, 2010, 30: 284-288.
- [9] Fan D L, Xiao X H, Ma X J. Calorimetric study of the effect of protoberberine alkaloids in *Coptis chinensis* Franch on *Staphylococcus aureus* growth [J]. *Thermochim Acta*, 2008, 480: 49-52.
- [10] Yan D, Jin C, Xiao X H, *et al.* Antimicrobial properties of berberines alkaloids in *Coptis chinensis* Franch by microcalorimetry [J]. *Biochem Biophys Methods*, 2008, 70: 845-849.
- [11] 孔维军, 赵艳玲, 山丽梅, 等. 微量热法研究黄连与吴茱萸分煎后配伍时的药性差异 [J]. 中草药, 2009, 40(12): 1893-1897.
- [12] 周灿平, 王伽伯, 张学儒, 等. 基于动物温度趋向行为学评价的黄连及其炮制品寒热药性差异研究 [J]. 中国科学 C 辑: 生命科学, 2009, 39(7): 669-676.
- [13] 赵海平, 赵艳玲, 王伽伯, 等. 基于冷热板示差法的中药大黄和附子寒热药性差异的表征 [J]. 中国科学 C 辑: 生命科学, 2009, 39(8): 803-808.
- [14] Murakami Y, Higashi Y, Matsunaga N, *et al.* Circadian clock-controlled intestinal expression of the multidrug-resistance gene *mdr1a* in mice [J]. *Gastroenterology*, 2008, 135(5): 1636-1644.
- [15] Desai V G, Moland C L, Branham W S, *et al.* Changes in expression level of genes as a function of time of day in the liver of rats [J]. *Mutat Res*, 2004, 549(12): 115-129.
- [16] Akhtar R A, Reddy A B, Maywood E S, *et al.* Circadian cycling of the mouse liver transcriptome as revealed by cDNA microarray is driven by the suprachiasmatic nucleus [J]. *Curr Biol*, 2002, 12(7): 540-550.
- [17] Kornmann B, Preitner N, Rifat D, *et al.* Analysis of circadian liver gene expression by ADDER a highly sensitive method for the display of differentially expressed mRNAs [J]. *Nucleic Acids Res*, 2001, 29(11): E51.
- [18] 王厚伟. 斑点免疫印迹法中药药性物质基础研究策略 [J]. 辽宁中医杂志, 2008, 35(10): 1503-1504.
- [19] 隋峰, 杨娜, 张畅斌, 等. 寒热性中药成分对 TRPV1 和 TRPM 8 通道蛋白基因表达的影响 [J]. 中国中药杂志, 2010, 35(12): 1594-1596.
- [20] McKemy D D, Neuhauser W M, Julius D, *et al.* Identification of a cold receptor reveals a general role for TRP channels in thermosensation [J]. *Nature*, 2002, 416: 52.
- [21] Proudfoot C J, Garry E M, Cottrell D F, *et al.* Analgesia mediated by the TRPM 8 cold receptor in chronic neuropathic pain [J]. *Curr Biol*, 2006, 16: 1591.
- [22] Caterina M J. Transient receptor potential ion channels as participants in thermosensation and thermoregulation [J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2007, 292: R64.
- [23] Romanovsky A A. Thermoregulation: Some concepts have changed. Functional architecture of the thermoregulatory system [J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2007, 292: R37.
- [24] 贾晓斌, 陈彦, 李霞, 等. 中药复方物质基础研究新思路和方法 [J]. 中华中医药杂志, 2008, 23(5): 420-424.
- [25] Feng L, Jia X B, Jiang J, *et al.* Combination of active components enhances the efficacy of prunella in prevention and treatment of lung cancer [J]. *Molecules*, 2010, 15: 7893-7906.
- [26] Feng L, Jia X B, Zhu M M, *et al.* Antioxidant activities of total phenols of *Prunella vulgaris* L. *in vitro* and in tumor-bearing mice [J]. *Molecules*, 2010, 15(12): 9145-9156.
- [27] Feng L, Jia X B, Shi F, *et al.* Identification of two polysaccharides from *Prunella vulgaris* L. and evaluation on their anti-lung adenocarcinoma activity [J]. *Molecules*, 2010, 15(8): 5093-5103.
- [28] 蒋俊, 贾晓斌, 李平, 等. 基于动物行为学考察黄芩黄连“反制”前后的药性差异研究 [J]. 中华中医药杂志, 2011, 24(9): 1177-1181.
- [29] 蒋俊, 贾晓斌, 李俊松, 等. 黄芩黄连炮制前后物质基础差异性研究 [J]. 药物分析杂志, 2011, 30(1): 43-47.
- [30] 蒋俊, 贾晓斌, 陈彦, 等. HPLC-DAD 法同时测定

- 炮制辅料吴茱萸汁中绿原酸、吴茱萸内酯、吴茱萸碱和吴茱萸次碱 [J]. 中草药, 2010, 41(3): 396-398.
- [31] 蒋 俊, 贾晓斌, 陆晓辉, 等. 萸黄连对大鼠实验性胃溃疡的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2010, 25(12): 2130-2132.
- [32] 蒋 俊, 高成林, 贾晓斌, 等. 萸黄连寒热药性研究概况及其研究思路和方法 [J]. 中草药, 2009, 40(9): 1492-1495.
- [33] 蒋 俊, 贾晓斌, 薛 璟, 等. 黄连的炮制历史沿革及其炮制品现代研究进展 [J]. 中国医院药学杂志, 2010, 30(2): 156-158.
- [34] 贾晓斌, 蒋 俊, 陈 斌, 等. 萸黄连炮制研究进展及炮制机理研究思路和方法 [J]. 中国中药杂志, 2009, 34(10): 1314-1317.
- [35] 蒋 俊, 贾晓斌, 封 亮, 等. 中药炮制: 反制与反佐制 [J]. 中华中医药杂志, 2009, 24(9): 1177-1181.

天津中草药杂志社售过刊信息

天津中草药杂志社是经国家新闻出版总署批准于2009年8月在天津滨海新区注册成立。编辑出版《中草药》、*Chinese Herbal Medicines*、《现代药物与临床》(2009年由《国外医药·植物药分册》改刊)、《药物评价研究》(2009年由《中文科技资料目录·中草药》改刊)。欢迎投稿, 欢迎订阅。

《中草药》杂志合订本: 1974—1975年、1976年、1979年、1988—1993年(80元/年), 1996、1997年(110元/年), 1998年(120元/年), 1999年(135元/年), 2000年(180元/年), 2001—2003年(200元/年), 2004年(220元/年), 2005年(260元/年), 2006—2008年(280元/年), 2009年(400元/年), 2010年(400元/年), 2011年(550元/年)。

《中草药》增刊: 1996年(50元), 1997年(45元), 1998年(55元), 1999年(70元), 2000、2001年(70元), 2002—2007年(65元/年), 2008、2009年(55元/年)。凡订阅《中草药》杂志且提供订阅凭证者, 购买增刊7折优惠, 款到寄刊。

Chinese Herbal Medicines 合订本: 2010年(150元/年), 2011年(150元/年)。

《现代药物与临床》合订本: 2009年(120元/年), 2010年(120元/年), 2011年(120元/年)。

《国外医药·植物药分册》合订本: 1996—2008年(80元/年), 2006—2008年(90元/年)。

《药物评价研究》2009年单行本每册15元, 2010年合订本(120元/年), 2011年(120元/年)。

《中文科技资料目录·中草药》: 1993—2006年合订本(全套2040元), 2007—2008年单行本, 每册定价30元, 全年订价210元(6期十年索引)。

天津中草药杂志社

地 址: 天津市南开区鞍山西道308号

邮 编: 300193

电 话: (022) 27474913 23006821

传 真: (022) 23006821

电子信箱: zcy@tiprpress.com

网 址: www.中草药杂志社.中国

www.tiprpress.com (在线投稿)

开户银行: 兴业银行天津南开支行

账 号: 44114010010081504

户 名: 天津中草药杂志社