

· 中药现代化论坛 ·

药物的能量理论和中药有效组份的能量协同作用机制

张亚刚^{1,2}, 吾满江·艾力^{1*}

(1. 中国科学院新疆理化技术研究所, 新疆 乌鲁木齐 830011; 2. 中国科学院研究生院, 北京 100039)

摘要: 提出了药物的能量理论和中药有效组份的能量协同作用机制, 疾病相关能量, 人造中药复方的概念和中药现代化的第3种思路: 简单—复杂。用有效组份的能量协同作用机制阐述了中药复方的科学性, 指出有些疾病的治愈有赖于中药复方。以有效组份的能量协同作用机制为指导, 借助于计算化学、分子模式、生物信息学、药动学, 有望确定不同疾病的相关能量和中药复方的活性因子组合, 由化学合成药实现人造中药复方, 从而解决中药材产地不同, 品种混乱, 质量不稳定等一系列难题。

关键词: 药物的能量理论; 疾病相关能量; 能量协同作用机制; 人造中药复方

中图分类号: R28; R285

文献标识码: A

文章编号: 0253-2670(2003)10-0865-04

Energy theory of drug and cooperation mechanism of energy for active ingredients of Chinese materia medica

ZHANG Ya-gang^{1,2}, WUMANJIANG Eli¹

(1. Xinjiang Research Institute of Physical and Chemical Technology, CAS, Urumqi 830011, China;

2. Graduate School, CAS, Beijing 100039, China)

Abstract: Energy theory of drug and cooperation mechanism of energy for active ingredients of Chinese materia medica (CMM) were put forward. Concepts of “correlation energy of disease” and “synthetic Chinese formulated medicine” were given. The third way: “simplicity—complexity” for modernization of CMM was proposed. Science theory in Chinese formulated medicine was discussed by cooperation mechanism of energy for active ingredients which suggested that CMM be indispensable for recovery of some diseases. With the aid of computing chemistry, molecular simulation, biology informatics and pharmacokinetics, it is possible to investigate and confirm correlation energy of different diseases and combinations of active ingredients of Chinese formulated medicines. Problems of different producing areas, confusions of species and instability of CMM quality can be solved by returning from chemical synthetic drug to synthesize the Chinese formulated medicine.

Key words: energy theory of drug; correlative energy of disease; cooperation mechanism of energy; synthesis of Chinese formulated medicine

中药(Chinese materia medica, CMM)是世界医学宝库的重要组成部分, 为中华民族的生存、繁衍做出了不可磨灭的贡献。中医的常用方药是在上千年临床实践中反复检验修正得到的, 遗憾的是至今尚没有一首复方的药效物质和作用机制得以阐明。因此只有在弄清中药单方或复方化学物质的基础上, 阐明其作用机制, 才能真正实现中药有效成分明确, 质量稳定可控。在中医理论的指导下, 多以复方形式使用中药, 体现的综合效应和整体疗效, 这是中

药和现代药的重要区别之一, 然而多年以来的中药研究中, 往往采取了与化学药相同的研究思路, 将药材中各成分彼此孤立、分割, 这不能不说是中药宏观药理长期以来未得以阐明的原因。

在研究者指出^[1], 分离有效单体或先导化合物是中药现代化的一部分, 但并不是主流; 由于绝大多数复方的作用并非数个成分的简单相加, 在方剂配伍规律与化学物质群的关系研究中, 孤立地研究药材或中药所谓“有效”成分或其指纹图谱没有实际意

* 收稿日期: 2003-03-31

作者简介: 张亚刚(1977-), 男, 新疆博乐人, 助理研究员, 硕士, 2000年获兰州大学理学学士学位, 2003年6月毕业于中国科学院研究生院, 主要研究方向为精细化工中间体、生物资源化学。 Tel: (0991) 8989846; 7880514 E-mail: zyg69@163.net

义。同时还指出以目前有限认识的几个病理指标来衡量、筛选被长期临床实践证明有效的复方的药效物质有失偏颇。

数十年来, 中药新药的研发不强求现代科学的阐明, 其现代科学内容、机制未得到解决, 其功效等以中医学术语而不能用西医学学术语表述, 不能指导用于西医临床, 这也导致中药内在质量标准不可控, 难以实现中药作为药品合法化地走向国际市场^[2]。

1 有效组份的能量协同作用机制和药物能量理论

中药药理含混不清、悬而未决是严重影响中药国际化的难题之一。要研发高水平的现代中药制剂, 在具备中医药学特色的同时, 要有足够的药理科学依据, 把功能和疗效的机制说清楚^[2]。

关于中药的作用机制, 近年来研究者们提出‘霰弹’理论、化学库、多靶、多途径、组合中药学等见解。在前人宝贵的工作基础之上, 笔者提出了药物的能量理论和中药有效组份的能量协同作用机制, 希望有助于探索中药活性组份相互关系的化学本质, 阐明中药作用机制。

1.1 有效组份的能量协同作用机制和药物的能量理论的提出: 近年来, 生物活性物质共轭亚油酸 (conjugated linoleic acid, CLA) 因其特有的生理活性而备受关注, 笔者在综述了国内外有关 CLA 生理活性的研究后^[3], 提出了 CLA 生理活性的能量机制和能量药物的概念^[4]; 把 CLA 生理活性的能量理论推广到中药单方或复方, 提出中药有效组份的能量协同作用机制; 把自由基和活性氧损伤的相关能量进行推广, 提出疾病相关能量和药物的能量理论。

1.2 药物的能量理论和中药有效组份的能量协同作用机制的内容

1.2.1 药物的能量理论是指药物在体内代谢、衍生过程中所涉及 (吸收或放出) 的能量是不连续的、特意性的, 能选择性的抑制或激活某些生理活动和生化反应, 即能量是药物作用机制中的一个关键因素, 我们将其称之为疾病的相关能量。如果药物能够满足造成疾病的各个生理微环节中涉及的生化反应的能量, 就有可能恢复正常生理活动链中的受损环节, 从而恢复机体的正常工作。

1.2.2 机体正常的生理机能是由众多的生化反应和其激活的调节机制组成的有机链, 这条有机链中由于致病因素导致的任意一个或若干个环节的缺失都会造成生理机能的紊乱和疾病的发生, 要恢复这些生化反应条件之一是必需满足这些反应发生需要的特异性能量, 即疾病的相关能量, 才能越过化学反

应的能垒, 促成这些生化反应的恢复。多个环节的缺失就必须由多个反应相关能量的组合来实现, 即活性成分间的能量协同作用机制。

1.2.3 缺失的环节越多, 所需要的活性因子组合中有效成分的数目就越多, 恢复正常生理机能所需要的时间就越长。这就回答了为什么中药复方对多数慢性病、老年病和疑难杂症疗效显著; 为什么中药复方作用慢, 但能扶正固本, 去除病根; 为什么复方作用并非所有成分的简单加和。

生理微环节中疾病相关特异性能量的协同机制示意图见图 1。化学和生化反应在由反应物生成产物的过程中要经过一个过渡态, 而从反应物到达过渡态是一个能量升高的过程, 因此只有提供每一步反应所需的活化能 E_{act} , 才能使众多前后紧密关联的反应顺利进行并连续不断地循环往复, 从而维持正常的生理活动。在图 1 中, 从 A 到 E 为机体某一组织内一个必需的连续的生化反应, 由于致病因素导致的四步反应中一个或若干个环节的缺失都会造成生理机能的紊乱和疾病的发生, 如果药物的活性组份在代谢过程中能够协同地提供每一个环节的相关能量, 即满足每一步的活化能 E_{act1} , E_{act2} , E_{act3} , E_{act4} , 就可以恢复这一完整的生化反应进程。但如果仅能够部分的满足, 如仅满足第一步的活化能 E_{act1} , 则完整的生化反应进程从 A 到 E 不能被恢复。

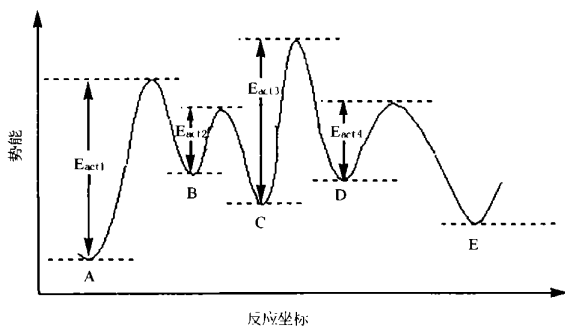


图 1 生理微环节中疾病相关能量的协同机制示意图

Fig. 1 Cooperation of correlation energy of disease in peculiar micro-physiological reaction

除了机体内的一般性能量代谢反应外, 药物在机体内部会通过微能量扰动影响机体代谢中的一个或若干个环节, 就会抑制或激活某些与疾病产生和防御相关的生理调节机制。

因此, 疾病相关特异性能量与生化反应热力学和动力学密切相关。中药单方或复方中的各组份在代谢中产生的相关能量很可能是协同地参与了机体内生化反应, 或协同地作为催化剂或助催化剂影响

生化反应的发生和进程。正常人身体各部位的温度有着细微的差别,可能与人体不同部位发生的生化反应相关微能量密切相关。

1.2.4 中药的神奇功效在于单方或复方中若干活性组份之间的协同作用,而各活性因子在代谢过程中的能量的协同是多种有效成分协同作用的核心。如果弄清楚了中药单方或复方基于有效组份的能量协同作用机制的活性因子组合,从某个角度上就阐明了中药复方功效的微观作用机制,拉近了中西药理论和方法的距离。这样就可以实现“人造中药”和“中药复方的化学合成”,去掉中药复方中众多化合物中的非活性成分,通过化学合成得到各活性化合物,再将其组合到一起,得到药效相同但化合物数目少得多的“人造中药复方”,从而实现中药指导化学合成药,化学合成药向中药真正意义上的回归。“人造中药”和“中药复方的化学合成”,一旦实现,就解决了中药材产地不同,品种混乱,质量不稳定以及有些珍贵中药材资源有限、濒临灭绝,人工种植困难等一系列难题。

1.2.5 根据疾病的能量理论和有效组份的能量协同作用机制,利用计算化学、分子模拟、药理学和药代动力学等手段,查明有效组份代谢相关能量并确定疾病相关能量,确定有效组份的组成、配比,从而指导新药的设计与研发。

有效组份的能量协同作用机制是一种中药药理学的宏观机制,需在实际工作中去检验、补充、修正和完善,为中药进入国际市场提供理论依据。不同方剂或不同组份之间的具体协同机制和定量工作需要诸多学科广大科研工作者的不懈努力。

2 有效组份的能量协同作用机制和中药药理

要保持人体机能的相对稳定,脏器能量参数的稳定是条件之一。中医六淫之风、寒、暑、湿、燥、火以及症候中的热入血分、肝经虚寒、水热结胸、胆气虚寒、中焦虚寒等均与代谢能量密切相关,体现了因外界因素扰动产生的生理微环节相关能量的紊乱。如中暑、受寒很可能是外界环境极端条件下干扰了机体正常生理环节中的相关能量。如果通过药物代谢过程中在相关部位产生的能量协同,就有望恢复功能性生化反应链。

中药药性分“寒、热、温、凉”,如某一味药服用后有“胃寒”症候,某一味药服用后有“上火”症候,中医根据症候对症下药,采用不同药性组合是有效组份能量协同作用机制的体现。方剂各组份的能量协同作用机制在方剂配伍中也有例证,如白虎人参汤能

降低四氧嘧啶引起的实验性糖尿病高血糖,当知母与人参以1:1.8配比时,降血糖作用消失,若入石膏,降糖作用又恢复。葛根汤能解热,但组方的7味药中,单独实验均不表现解热作用。这些很可能与各味药的特异性代谢能量密切相关。

3 有效组份的能量协同作用机制和组合中药学

组合化学和组合中药学理论的提出使中药现代化进程向前迈进了一大步,与之相比,中药有效组份的能量协同作用机制则进一步从生化反应能量的角度阐述了中药药理学的微观本质。

在中药单方或复方有效组份的能量协同作用机制的研究中,可以借鉴组合化学和组合中药学的理论框架^[5]。首先将极其复杂的中药成分按化学结构和活性分解为若干群体,然后分别研究这些化学群体的化学组成和结构,将这些群体分为表征性成分和非表征性成分并将其系统化,然后根据疾病的能量理论和有效组份的能量协同作用机制,利用计算化学、分子模拟和药代动力学的手段,查明有效组份代谢相关能量并确定疾病相关能量,确定有效组份的组成、配比,从而指导新药的设计与研发。

4 有效组份的能量协同作用机制和中药现代化

根据有效组份的能量协同作用机制每一种生药成分的活性可能只是数十种甚至上百种成分中若干种基于能量协同作用机制的组合。中药复方中的每一味药都是一个分子群,而其活性因子组合可能只是每一味药中的一种或若干种的组合,而不是全部。

经过近年来不断地研究和探讨^[6~8]不难发现,前人关于中药现代化提出的两种基本思路中,由“复杂-复杂”到“复杂-简单-复杂”是大势所趋。基于有效组份的能量协同作用机制,我们提出中药现代化的第3种思路:简单-复杂。其含义是化学合成药向中药的回归,实现“人造中药复方”。这3种思路其实正好对应着中药现代化进程中的3个阶段(图2),有效组份的能量协同作用机制作为桥梁和纽带把第二和第三个阶段联系起来,找出有效组份的组成、内在关联和活性作用机制的规律,在由规律去指导第二和第三阶段的研发循环。孤立地采用一种思路去研发现代中药势必会很困难。

5 有效组份的能量协同作用机制和未来药物设计

由于缺乏深入的理论指导,新药的创制至今仍主要依赖大量的随机筛选。这种状况迫切需要通过应用新的理论方法和技术予以改变。新药设计,是医学、药学、化学、物理学、生命科学、计算机和信息科学几大学科交叉综合的产物,考虑药物不同作用机



图 2 中药现代化的 3 种思路和 3 个阶段

Fig. 2 Three ways and three stages of modernization of CMM

制和全部过程的药物分子设计方法——基于作用机制的药物设计方法已逐渐引起人们的重视。有效组份的能量协同作用机制为新药研发提供了一种新思路,应用各种理论计算方法,分子模拟技术,生物信息学知识,进行计算机辅助药物设计,将会成为国际上十分活跃的研究领域。

在现代天然药物的研究中,常常采用找出某一种药物的作用靶点,再利用此生物靶点进行新化合物的设计、修饰、合成及药效评估以指导新药的研发。而已知先导化合物的结构修饰和衍生,除了结构相似才满足靶分子模型外,另一个极可能的原因就是在代谢过程中会产生极为相近的特异性能量,即疾病相关能量。

6 结语

西药和西药药理在人类战胜疾病方面做出了巨大贡献,但每一种病症都有若干种不同程度有效的化合物,如果完全从西药药理的靶分子作用机制去分析,有时会很困难,有些病,尤其是慢性病、老

年病及其他疑难杂症,单一化合物是难以胜任的,必需依靠中药复方或“人造中药复方”。有必要指出,将中药单方或复方按照从单个组份的分离和对其进行药效评价可能正好走错了方向,得出的结论可能与中药复方的科学性背道而驰。

References:

- [1] Jiang W Y. No key relevant to modernization of Chinese materia medica by searching efficacy substance [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 2003, 34(1): 1-3.
- [2] Zou J M. Ponderation over modernization of research and development for Chinese patent medicine [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 2002, 33(7): 577-580.
- [3] Zhang Y G, Wen B, Eli W M J. Mechanism for bio-activity of conjugated linoleic acid [J]. *Life Sci Res* (生命科学研究), 2002, 6(1 Suppl): 86-89.
- [4] Zhang Y G, Eli W M J, Wen B. Energy mechanism for bio-activity of conjugated linoleic acid and energy drug [J]. *J Xinjiang Normal Univ- Nat Sci* (新疆师范大学学报·自然科学版), 2003, 22(1): 37-41.
- [5] Wu F E. From patent medicine prepared by extract of single herbal plant to “molecular Chinese materia medica” and “combinatorial Chinese materia medica” [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 2002, 33(9): 769-771.
- [6] Chen J H. Review on modernization of TCM via two different ways [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 2002, 33(1): 1-3.
- [7] Wu F E, Wu W, Tian J. Studies on the theory and way about modernizing for traditional Chinese medicine [J]. *Nat Prod Res Dev* (天然产物研究与开发), 1999, 11(2): 93.
- [8] Guo Z X, Zhao L B, Jiang J L, et al. Current situation and strategy of Chinese materia medica internationalization [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 2003, 34(2): 97-100.

山东药圣生物科技(平邑)有限公司荣誉推出“药圣 1+ 1^R天然澄清剂”

“药圣 1+ 1^R天然澄清剂”主要用于:1. 传统中药“水提醇沉”工艺中乙醇的替代;2. 传统中药提取物(如银杏叶干浸膏、山楂叶黄酮、叶绿素等)工艺中有机溶媒的水溶媒替代;3. 中药水针、粉针、冻干粉针的澄清处理;4. 无菌、无热原的中医药原料、生化原料澄清处理;5. 中草药、生化药品、保健食品、口服液、果汁、茶饮料、啤酒等产品的澄清处理;6. 氨基酸类、维生素类、有机酸类、抗生素类发酵液的澄清处理;7. 对重金属污染的工业废液(水)及其他工业废水的澄清处理;8. 对出口食品、药品、药材、保健品重金属农药残留超标的有效处理。

收得率分别提高 30% ~40 倍;含量提高 10% ~50%;工厂成本下降 30% ~80%;还生产硫酸软骨素、黄连素系列、注射用黄芩苷(95%),双花连翘苷,银杏叶干浸膏、丹参素、丹参川芎浸膏等,以及口服级中药提取物,亦可根据客户要求生产。

地 址: 山东平邑 县浚河路 78 号 电 话: (0539) 4088727 13355026077

传 真: (0539) 4089366 四川地址: 青神县用 九大厦三楼

电 话(传真): (0833) 8811413 13568248000 13890355787