

· 中药现代化论坛 ·

## 中药药效方法学研究初探 (I)

张 方<sup>1</sup>, 黄泰康<sup>2\*</sup>

(1. 沈阳药科大学, 辽宁 沈阳 110016 2. 中国医药科技出版社, 北京 100008)

**摘 要:** 对目前中药药效的研究方法进行全面论述, 找出存在问题, 并对中药药效方法学进行初步探讨。提出中医学发展是中药药效方法学研究的基础和前提, 尤其是藏象经络学说和中药的归经理论的现代研究的突破对中药药效方法学研究起着主导作用; 中药药效方法学研究四维系统论, 在药效作用物质基础和药物作用机制两维的基础上增加时间维和人体精神维。

**关键词:** 中药药效方法学; 中医理论; 时间维; 人体精神维

中图分类号: R285.52 文献标识码: A 文章编号: 0253-2670(2003)12-1058-05

## Elementary discussion on pharmacodynamic methodology of Chinese materia medica (I)

ZHANG Fang<sup>1</sup>, HUANG Tai-kang<sup>2</sup>

(1. Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China; 2. China Medico-Pharmaceutical Science and Technology Publishing House, Beijing 100008, China)

**Abstract** The pharmacodynamic methodology of Chinese materia medica (PM CMM) at present was discussed comprehensively in this article and the problems were found. While the primary study on the PM CMM was carried out. This article offers that the development of the science of Chinese traditional medicine is the premise and basis of the study of PM CMM, especially that the breakthrough of modern study on the theory of viscera-state and channel theory and channel tropism theory leads dominantly the study of PM CMM; the four-dimensional system theory has been investigated in PM CMM, on the two-dimensional basis of the physical foundation of medicinal efficacy and the mechanism of medicinal efficacy, the time dimension and human-spirit dimension are added.

**Key words** pharmacodynamic methodology of Chinese materia medica (PM CMM); theory of TCM; time dimension; human-spirit dimension

中医药是中华民族瑰宝, 在数千年与疾病作斗争的过程中, 中医药为中华民族的繁衍昌盛做出了重大贡献。但中医药还不能与现代主流医学平起平坐, 其原因除文化背景外, 还包括中药有效成分尚不完全清楚, 药品质量控制标准科学量化较差, 疗效判断不够规范等。针对传统中医药存在的不足, 中医药现代化已经成为各界的共识, 其难点问题集中在中医药治病的机制和中药的药效研究上。

中药药效方法是专门研究中药药效方法的理论、规律的学科, 它主要研究中药药效方法的性质、地位、作用; 揭示中药药效学方法特有的内容和形成, 阐明其发展规律。通过对中药药效方法学的研究, 进一步探索中医药学内在规律, 以促进中医药学

自身的发展。就目前情况研究中药药效方法学具有较强的时代意义。

### 1 目前中药药效研究方法思路

目前中药药效的研究, 是以药效物质基础、药效作用机制为研究对象, 以现代高科技手段为依托, 从器官、细胞、分子乃至基因水平揭示中药的有效成分和作用机制, 思路多集中于复方中的某个化学单体或部位与其所产生效用的关系上。

1.1 从中药复方的药味筛选到成分筛选是中药药效研究的主流: 目前源于已知中药活性成分概念上的对中药复方化学单体或部位的搜寻和对已知活性成分重组是中药药效物质基础研究的主流, 包括以下几个思路

\* 收稿日期: 2003-04-28

作者简介: 张 方 (1972-), 女, 辽宁省沈阳市人, 讲师, 2002年获药事管理专业博士学位, 研究方向为药事管理、中药理论研究。  
Tel (024) 23908062 E-mail: xzhang@sina.com.cn

1.1.1 拆方研究: 先以传统医学用药经验为线索, 选择单味中药, 用植化方法从中分得并鉴定单体成分或有效部位, 研究单体成分或有效部位活性并与母方效应比较, 尔后根据活性测定推测其药效物质基础和作用机制

1.1.2 组合化学研究: 从组合分子水平上研究中药及其药效的物质基础, 阐明中药的功效活性部位的相互作用与药效的相互关系及其作用机制。将中药系统定位为一个“功效系统”和“分子库”, 提出具有药效作用的相同或相似分子骨架的一类分子组合, 定义为“功效分子族”; 单味中药中主要药效分子组合, 定义为“表征性组合分子”; 单味药中辅助药效分子组合, 定义为“非表征性组合分子”, 用现代天然产物化学、组合化学、药理学、细胞生物学和分子生物学的方法和手段, 将复杂的分子组合拆分为几个分子族, 分别进行研究<sup>[1]</sup>。

1.1.3 配位化学研究: 曹氏等<sup>[2]</sup>提出中药有效化学成分 (ECC) 研究应根据中药 ECC 的配位化学学说, 运用系统论的原则和方法论及贝塔朗菲定律提出: 以中药中的化学物种形态为核心, 以有机成分和微量元素的相互作用为基础, 来开展中药 ECC 的研究工作, 认为中药中的 ECC 之间的协同和拮抗作用影响和改变中药 ECC 的生物活性, 其中微量元素和有机成分的配合物是决定中药 ECC 生物活性的关键环节。

1.2 从微观角度研究或推测中药药效的实质: 中医药的研究逐渐由宏观转向微观, 由整体转向细胞、分子水平。

1.2.1 体外细胞培养法: 采用外周血单核细胞、血小板、巨噬细胞及体细胞 (如成纤维细胞、肾小球系膜细胞等), 或是肿瘤细胞, 与含有不同浓度、不同组份的中药 (或含药血清) 的培养液共育一定时间后, 检测自然杀伤细胞活性、淋巴因子激活的杀伤细胞活性、上清液中各种细胞因子浓度以及对细胞增殖的抑制率、细胞表面标志物的表达等指标, 从而揭示中药复方的作用机制, 找出最佳浓度和配比。日本学者就是这种方法对古方小柴胡汤在体外对人肝癌细胞株 (KIL-1) 和胆管细胞癌株 (KIC-1) 的抑制作用进行了详尽的研究<sup>[3]</sup>。

1.2.2 血清药理学方法: 血清药理学是指在动物经口服给药后的不同时间采血分离血清, 用此血清进行体外实验的一种实验方法, 有效的避免了中药复方制剂直接体外用药的一系列干扰因素, 其不但能反映中药母体药物及其可能的代谢产物的药理作

用, 而且还能反映由药物诱导机体内源性成分所产生的作用。如对小柴胡汤致有丝分裂的研究表明, 小柴胡汤煎剂浓缩较直接加到细胞培养基中具有致有丝分裂作用, 而小柴胡汤含药血清则无此作用, 其原因可能由一些大分子物质不能从胃肠道吸收或其有效成分经消化道及肝脏代谢失效所致。

1.2.3 基因组学方法: 对基因和分子水平的基础研究, 从结构分子学着手, 研究生物大分子的空间结构与功能关系, 研究基因在转录前、转录、转录后、翻译和翻译后等整个基因表达过程的调控系统的动态过程, 结合预防、诊断和治疗疾病进行中药复方多组份的多环节、多靶点调整作用的研究, 有望使中药复方作用机制研究取得突破性进展。另外, 对疾病相关基因的研究为药物筛选提供靶基因, 可以把靶基因作为中药作用的最本质的指标。张氏等<sup>[4]</sup>的“丹参对狼疮性肾炎成纤维细胞增殖、凋亡及 C-myc 蛋白表达的影响”就是探讨单味药疗效分子机制的一个成功例子。

1.3 注重学科交叉和现代高科技手段的运用: 专家学者近些年来从药物化学、药理学、分子光谱学、质谱学、分子生物学、分子遗传学和分子药理学、生物信息学、药动学、计算机等多学科进行研究, 以临床有效中药复方为研究对象, 多途径、多角度研究复方的化学成分、药理作用、体内代谢、作用靶点和作用机制。国外运用药动学、药效学 (PK/PD) 联合模型研究中药复方, 在阐明药物作用机制<sup>[5]</sup>、活性化合物的筛选<sup>[6]</sup>、指导制定临床用药方案<sup>[7]</sup>等方面发挥了重要作用。

研究生物大分子结构的新技术、新方法和新设备也不断的应用在中药药效研究上, 如 DNA 重组技术、基因自动合成和测序技术、计算机技术、X 射线晶体学分析技术、核磁共振技术、酶逐步降解技术以及不同高技术的组合。通过这些新技术, 可获得高清晰度的结构图像, 使了解生物学过程中蛋白质构象的动态变化以及对生物大分子结构进行贮存、比较和结构-功能预测成为可能, 从而研究中药复方对细胞基因表达谱和蛋白质表达谱的影响。以分子显像为基础的 PET 技术, 能够从体外无创地看到药物在人体的作用部位和作用效果, 能够反映人体细微的生化变化, 预计在探讨中药作用原理、经络本质等方面, 将显示其独特的优势。以临床证候或动物细胞病理模型为研究对象时, 采用的聚焦显微分析、时间飞行质谱、膜片钳等技术, 可用来研究受体、信使通路的功能改变。

基于中药所含化学成分的多样性所提出的“中药指纹图谱”是标示中药化学物质特性,并力图使化学成分的色谱、光谱具有“指纹”特异性,指纹图谱的指纹性研究着眼于先进的分析手段和高科技前沿,利用优良的分析仪器和测试手段,例如 GC-MS, HPLC-MS, CE-MS, NMR-MS, LC-NMR, X 射线衍射等。Hansen 等以 HPLC-NMR-MS 联用分离和鉴别了贯叶金丝桃提取物中两种新成分<sup>[8]</sup>; Renukappa 等人用反相 LC 与 NMR 和 MS 结合鉴别假马齿苋驱虫活性部位<sup>[9]</sup>。

现代分离技术在提取中药复方药物中的有效部分上也得到广泛应用,根据所含不同成分,采用系统分离,结合现代分离方法,如超临界流体萃取(SFE)、现代柱分离技术(大孔树脂、聚酰胺、氧化铝等)、超声提取、膜分离(UF, MF, NF)、超滤、微透析、高速逆流色谱、超临界流体色谱、微波萃取技术、高速离心技术等手段,从复方药物中提取分离各类有效成分。

## 2 存在的问题

2.1 中医理论指导的淡漠: 中药是在中医理论指导下用于防御和治疗疾病的药物,中医药学体系与西医药学体系由于其形成和发展的环境不一样而存在极大的差异。中医药学秉承以元气论为核心的有机自然观,形成了自己独特的整体医学思路。在中国古代受各种条件的限制,不具备必要的科学技术手段,对疾病的研究主要是在自然条件下,依靠人的感觉器官进行观察,凭借对机体整体性能及疾病变化规律进行思辨的哲学手段来演绎和类推。如:用阴阳学说概括人体结构和生理功能时,就用了三段论式的推理形式,即把阴阳概念作为大前提,以人体的实际情况作为小前提,借助三段论式演绎出来的。这一思路在传统的中医理论体系中突出表现为整体性、稳定性、联系性和机体活动过程中的动态平衡性。强调生命和疾病的整体性,认为在整体水平上研究性能和规律。西医药学则是在物理学、化学等其他学科迅速发展的前提下而形成的还原分析医学思路,医学研究的重点是在揭示机体内部结构的层次上,把生命运动还原成较为低级的物理和化学运动,用物理和化学的规律来解释生命和疾病现象,解释一些疾病的微观机制和规律。多年的实践证明,单纯遵循西医还原思路来研究和阐述中医药理论是对中医整体论思想的肢解,对中医现代化研究有一定的误导作用,这样下去是行不通的。

中医强调辨证施治,中医的证是对人体脏腑功

能失调的各种信息群的高度概括。而中医的脏腑实际上是调节人体特定信息群的体系,也可以说是人体维持相对平衡的调节功能的体系。有一点值得注意:人体的疾病是一个不断变化的过程,信息有时间性的特点;人体是个多维的体系,除了三维立体空间外,至不还有一维时间,人体内存在着感知时间的生物钟。正如《内经》所说:“神转不回,回则不转。”疾病的信息群不断变化,治疗措施当然也应随之而变。因此中医用望、闻、问、切四诊收集患者的信息,这种方法最大优点之一是能连续取得“活信息”。这种模糊的活信息保证医生在诊断时得到可靠的、真实的生命信息。

2.2 中药复方整体疗效的忽视: 近代科学发展中,人们的主要思维认识方式是机械的绝对时空观,导致人们总想把综合的复杂的“整体”分解成便于观察和研究的简单的“个体”或“分子”。在中药的研究上也是把一个成分复杂的完整的药材通过化学手段分解出各种可以确定其化学结构的化学成分,逐一研究其药理作用,力求找出最有效的活性成分,从而将药材本身内部各种成分的综合作用割裂出来。如黄连、黄柏、三颗针中都含有小檗碱,只靠人参皂苷 Rb<sub>1</sub>, Re 或 Rg<sub>1</sub> 是不能将人参、西洋参、三七的作用功效加以区别的,用它们来评价药材的有效性是极其片面的,而且纯天然活性化合物其作用靶点要比单味药作用靶点少得多。

近代医学对局部病理解剖的观察确实是很细致具体,但缺乏从相互联系上把人体作为统一整体去研究,因而模糊了局部变化是处在什么样的整体联系之中,中医诊断疾病不但要从局部的变化中认识局部变化,而且还要从整体变化对局部变化的制约中来认识疾病的局部变化,用药不仅要考虑局部的病灶,更要考虑整体功能的恢复。麻杏石甘汤治疗肺炎,便是整体治疗的生动体现。这四味药组合后并无杀灭肺炎双球菌的作用,但它们联合后就产生了具有整体水平的功能,而使机体免疫力提高,达到治疗作用。

中药复方之所以相对安全,是因为它们的活性成分被惰性物质稀释了和被辅助成分中和了。而将“有效成分”分离出来,就使得一些来自于植物的天然药剂,如从长春花中提取的长春碱实际上并不比化学合成制剂安全。

## 3 中药药效方法学初探

3.1 中医学的发展是中药药效方法学研究取得进展的前提和基础: 中药学是中医学基础理论中的一

部分,中药是讲究气味、阴阳、升降浮沉、归经和配伍的。中医理论是研究中药的前提和基础,因此,中医的发展是中药发展的前提。然而,随着现代科学技术发展,其他应用科学通过新的技术和方法,其理论以日新月异的速度更新着,而在应用着最为先进的科学方法论的中医学,虽然经验的积累还在继续,作为中医学的核心理论体系却依然保持着古代就已形成的格局,中医发展的滞后直接导致中药发展的茫然。

中医认为正常人体在结构上是由脏腑、经络、形体官窍等组织器官构成的,气血津液是构成人体和维持人体生命活动的基本生命物质。功能上无论在脏腑之间,还是在脏腑与形体官窍之间,它们均存在着必然的内在联系,这种联系主要是通过经络系统的沟通联络,在气血津液通行周身的情况下实现的。运用同位素示踪技术,通过标记 23 种中药的有效成分,结果表明药物有效成分的脏腑分布与其归经所屬脏腑基本一致或大致相符的占 87%,而与其归经脏腑无直接联系的仅占 13%。这样中医的藏象经络学和中药归经理论在研究中药药效作用机制和物质基础上则显示出其独有的重要性,笔者认为中医藏象经络学和中药归经理论的现代研究的突破将对中药药效研究产生重大的影响。

3.1.1 藏象经络学说的现代研究:藏象是指脏腑生理或病理表现于外的征象。观察、了解生命活动的外在表现,以及人与自然的密切关系,进一步研究内在脏腑的生理功能及其变化规律是藏象学说的主要内容。经络是运行全身气血、联络脏腑肢节、沟通上下内外的通路。正常生理情况下,经络有运行气血、感应传导的作用;而在发生病变情况下,经络就成为传递病邪和反映病变的途径。由于经络有一定的循行部位和络属脏腑,可以反映所属脏腑的病证,因而在临床上,就可根据疾病症状出现的部位,结合经络循行的部位及所联系的脏腑,作为疾病的诊断依据。在治疗上,无论是针灸、推拿或药物治疗,都是通过调整经络气血的功能活动,进而调节脏腑机能,达到治疗疾病的目的。

中医的“藏象”、“经络”均是整体系统。系统论认为,存在于系统整体水平上的属性、功能、行为在系统活态的情况下才能表现出来,静态下是无法考察的,必须利用动态为研究对象进行考察,结合经络的功能和针灸临床,借助现代科技手段,如靶细胞动态模型培养技术、复方体内组份的多指标检测方法研究、药效组份快速筛选关键技术研究、计算机在线检测技术等进一步研究其整体水平、系统水平的物质

基础。经络学说中又蕴涵着数理逻辑思维方法,如一分二法、排列组合、八阶矩阵等,这些方法的现代研究很可能会为中药复方药效研究提供新的思路和突破口。

3.1.2 中药归经理论的现代研究:归经是指药物对机体的选择性作用,即某药对某些脏腑经络有特殊的亲和作用,因而对这些部位的病变有主要和特殊的治疗作用。归经不同,药物的治疗作用不同,归经指出了药物治病的适用范围,也就是药效所在,包含了药物作用定向、定位的概念,是阐明药物作用机制,指导临床用药的药性理论基本内容之一。

药物进入体内后,并非对所有脏腑或经络都发生同等强度的作用,大多数药物在适当剂量时,只对某些脏腑经络发生明显作用,对其他脏腑经络作用很小或无明显影响。

中药的归经理论对中药药效研究具有重要的指导意义,首先要将散在于历代本草或医著中的归经理论和诸家论述作以全面总结、归纳,同时结合归经实验研究,确立一个比较完整的归经理论体系,指导中药药效方法的确立。

3.2 中药药效方法学研究的四维系统论:早在 20 世纪 20 年代初,贝塔朗菲就认为因果分离的机械论模式不足以解决生物学中的理论问题和现代科学技术提出的实践问题。为此,他提出了机体论概念,强调把有机体当作一个整体或系统来考虑,采用系统方法确定系统的要素和结构,通过建立系统的模型,对被研究对象进行定量描述和演绎推理。中药的药效作用特点是中药成分多样性,中药药理作用的量效关系比化学药物复杂,同时作用相对不稳定;起效成分多样、配伍关系复杂,而且往往药效具有双向调节作用。这些特点决定了中药药效的研究也必须遵循系统论的方法。

同时,中医药治病历来重视时间因素,如心脏病人对洋地黄的敏感性。上午四时大于平时 40 倍;中医药学理论认为精神因素对机体功能状况的影响对机体健康状况起着重要作用,如中医提出的“七情”致病等。这样就决定了中药药效作用除了物质基础和作用机制两维外,还应该包括四时变化、昼夜交替和人体的精神作用两维,要求中药药效作用的研究不能仅是沿着宏观到微观,单纯考虑治病因素的线性因果方法进行,应该采用系统方法,针对药效物质基础、作用机制、时间、精神四维构成的立体结构,结合现代高科技手段进行全面研究,才能最终阐述中药的药效。

3.2.1 时间维: 中医强调选择最佳时机对疾病采取最佳的措施, 这就是中医学最重要的治疗法则之一——因时制宜。中医用药强调疾病节律变化的特殊性和药物疗效的时相性能恰当地利用体内自我调控机能和药物治疗作用的最佳时机。中药药效的方法研究必须结合中医用药这一特殊性质, 加强中药药动学研究, 探讨血药浓度、生物利用度、时间与药效的相关性, 才能从根本上揭示中药的药效作用。

3.2.2 人体精神意识维: 祖国医学十分重视心理疗法在临床上的运用。古人曾说: “药之所治只有一半, 另一半则全不系药方, 而在心药也。” 中医自古就有很多独特的养生治病的心理疗法, 如练功养神法、调达精神法、四季调神法等, 均是利用人在机体内外环境精神意识和情绪反映上进行调整以治疗疾病。在实践中也确实起到了神奇疗效, 因此中药药效的研究不能忽视人体的精神意识, 这是人体与动物体的本质区别, 应该开展中医心理学、气功学等学科的现代研究, 真正发挥出中医药的学科特色和优势。

如图 1 所示, 由中药药效物质基础、作用时间和人体精神构成人体巨系统, 药物作用机制的研究必须构建在以上三维空间环境中, A(信息学、中药药动学、中药药效学、中医经络学说), B(分子生物学、人体生命科学、气功学、中医心理学、中医疾病预测学), C(中药资源学、饮片炮制学、方剂化学、毒理学、藏象生理学) 是四面体中 3 个平面, 代表支撑中药药效研究的理论基础; I (PK/PD 模型技术、计算机在线监测技术、聚焦显微分析、时间飞行质谱技术等), II (指纹图谱技术、PET 技术、膜片钳技术等), III (基因芯片技术、DNA 重组技术、基因自动合成和

测序技术等) 代表支撑中药药效研究的现代科学技术, 也就是说中药药效的研究是物质、时间和精神有机结合、宏观、微观有机结合的系统工程<sup>[10]</sup>。

#### 4 结语

本文针对目前中药药效研究方法的现状及其存在的问题进行分析, 并对中药药效方法学进行初步探讨, 得出如下结论: 在中药药效方法学研究的过程中, 必须摆脱集中于复方中的某个化学单体或部位与其所产生效用的关系上的研究思路, 将人体巨系统放回三维空间里, 借助新理论、新技术探明中药药效的真正作用机制, 四面体中的各个交叉点都有可能成为中药药效方法学研究新的突破口, 而且中药药效方法学的研究必须在将中药药效作为系统工程来研究的前提下进行, 才有可能提出科学的方法理论, 这些将在以后的文章中做进一步探讨。

#### References

- [1] Wu F E. A new field of inquiry, “Combinatory Chinese medicine” [J]. *Nat Prod Res Dev* (天然产物与开发), 2001, 13(6): 57-62.
- [2] Cao Z Q. New thinking about study of pharmacodynamic material basis and functional mechanism in Chinese materia medica study on the relation between morphology and biological activity of chemical species in Chinese materia medica (I) [J]. *Acta Univ Tradit Med Sci Pharm Shanghai* (上海中医药大学学报), 2000, 14(1): 37-43.
- [3] Shimizu I, Ma Y R, Mizobuchi Y, et al. Effects of Sho-Saiko-To, a Japanese herbal medicine, on hepatic fibrosis in rats [J]. *Hepatology*, 1999, 29(1): 149-151.
- [4] Zhang G Q. Effects of *Radix Salivata Miltiorrhizae* on proliferation, apoptosis and c-myc protein expression of fibroblast in culture of kidney with lupus nephritis [J]. *Chin J Integrated Tradit West Med* (中国中西医结合杂志), 1997, 17(8): 473-475.
- [5] Meibohm B, Derendorf H, Mellmann H, et al. Mechanism based PK/PD model for the lymphocytopenia induced by endogenous and exogenous corticosteroids [J]. *J Clin Pharmacol Ther*, 1999, 37: 367-376.
- [6] Sussan S, Dagan A, Bialer M. Pharmacokinetic analysis and anticonvulsant activity of glycine and glycine derivatives [J]. *Epilepsy Res*, 1993, 33: 11-21.
- [7] Czock D, Giehl M, Keller F. A concept for pharmacokinetic/pharmacodynamic dosage adjustment in renal impairment: the case of aminoglycosides [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2000, 38: 367-375.
- [8] Hansen S H. High-performance liquid chromatography on-line coupled to high-field NMR and mass spectrometry for structure elucidation of constituents of *Hypericum perforatum* L. [J]. *Anal Chem*, 1999, 71(22): 5235-5238.
- [9] Renukappa T. Application of high-performance liquid chromatography coupled to nuclear magnetic resonance spectrometry, mass spectrometry and bioassay for the determination at active saponins from *Bacopa monniera* Wettst. [J]. *J Chromatogr A*, 1999, 847(1-2): 109-113.
- [10] Huang T K. Elementary discussion on the establishment and development of the Chinese traditional medicine project system [J]. *Chin Sci Bull* (科学通报), 1995, 40(19): 1729-1734.

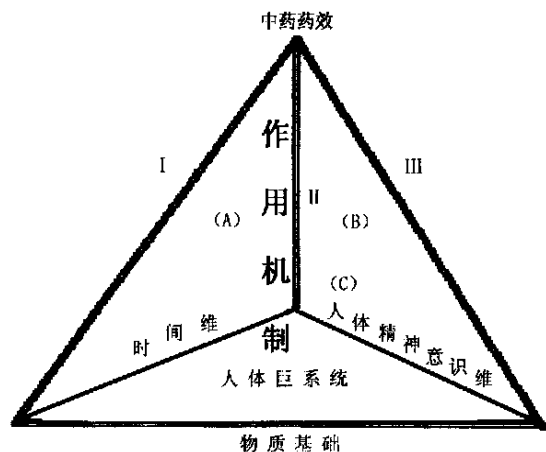


图 1 中药药效方法学研究四维立体图

Fig. 1 Four-dimensional solid figure of herbal medicine efficacy methodology investigation