

方剂组织药理学新假说

唐文富, 万美华, 黄 熙*

(四川大学华西医院中西医结合科 中药药理学研究室, 四川 成都 610041)

摘要: 方剂的作用特点是多成分、多途径、多环节、多靶点, 其所含药效物质是方剂研究的核心, 探索中药方剂的功效物质基础是中药现代化的关键之一。中药血清药理学、方剂药动学和药效学研究取得了一定的成绩, 但是以进行体外研究为主, 也没有深入到病变靶组织层次。以急性胰腺炎动物模型为研究对象, 采用高效液相色谱-质谱联用技术与方法检测模型动物口服或灌肠后胰腺组织内的有效中药成分谱, 进而提出方剂组织药理学的理论假说, 即以中医基本理论为指导, 用药理学的方法研究中药(方剂)有效成分对病变靶组织的影响及其作用原理的科学; 建立其实验方法学, 寻找中药方剂靶组织作用的基础、原理和直接药效物质基础; 可能产生新的相互有效方剂, 并开辟中药方剂研究新领域。

关键词: 中药方剂组织药理学; 急性胰腺炎; 高效液相色谱

中图分类号: R285 文献标识码: A 文章编号: 0253-2670(2005)01-0001-03

Tissue pharmacology of recipe— A new hypothesis

TANG Wen-fu, WAN Mei-hua, HUANG Xi

(Subdivision of Chinese Herb Pharmacology, Department of Integrated Western and Chinese Medicine, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China)

Abstract: The pharmacological characteristics of recipes are multi-components, multi-ways, multi-links, and multi-targets, on which the efficacy substances in recipes are worth of studying. To explore the essential substances of Chinese herbs in recipe is one of the key points for modernization of Chinese materia medica. The pharmacological effects and bioactivities inside the target tissue of lesion body are still not clear, even though there are some progress in herb serum pharmacology, recipe pharmacokinetics, and pharmacodynamics. The main effective components of recipe to pancreas in acute pancreatitis models by ig or enema were investigated by HPLC-MS method so as to establish a new hypothesis (tissue pharmacology of recipe): i. e. guided by fundamental theory of traditional Chinese medicine to study the effect and the mechanism of recipe's essential substances on target tissues with pharmacological methods; to establish the experimental method for searching the foundation, the principle, and the direct substances of recipes which act on target tissues; to form more effective formula if possible, and to explore in a new researching field for the recipes of Chinese materia medica.

Key words: tissue pharmacology of Chinese materia medica recipe; acute pancreatitis; HPLC

方剂是中医临床用药的一大特点, 其作用特点是多成分、多途径、多环节、多靶点, 其所含药效物质是方剂研究的核心, 也是中药现代化的关键。目前以中药血清药理学为主进行体外研究, 取得了一定的进展, 但没有深入到病变靶组织。现代医学强调药物的靶组织浓度, 认为它与疗效相关; 而方剂的有效成分通过吸收进入血液后也能到达病变靶组织并发挥

作用, 因此提出方剂组织药理学, 以期阐明病变靶组织内不同中药或方剂的主要成分谱及其浓度与靶组织病理形态学和疗效的关系。以大承气汤为代表的攻下方剂治疗重症急性胰腺炎临床疗效确切, 已取得了广泛的认同和一致性, 但其作用物质基础和体内过程还不清楚。通过中药血清药理学、方剂药动学、方剂组织药理学研究, 从方剂化学角度说明方剂

* 收稿日期: 2004-07-01

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(30400576); 国家杰出青年基金资助项目(30325045)

作者简介: 唐文富(1970-), 男, 四川南充人, 医学硕士, 主治医师, 四川省中医药学会内科专业委员会委员, 主要从事中西医结合急腹症(重症急性胰腺炎)的基础、临床工作和中药药理学研究, 承担省级和国家自然科学基金课题各1项, 参加省部级课题以上课题4项, 研究方向是重症急性胰腺炎与方剂组织药理学。 Tel: (028) 85422556 E-mail: wftang900g@hotmail.com

的有效成分和药理作用机制,使制剂和方剂临床运用能够更精确化、定量化,并可能产生新的有效方剂,开辟研究新领域。

1 中药方剂有效成分的理解与认识

中药方剂口服或者灌肠后经过肠道吸收和肝脏的首关效应,能够被吸收进入体内的血液成分很多,不同中药方剂的药动学(PK-PD)不同,它们经过吸收、分布、代谢和排泄过程后可能产生新的化学成分,并在体内具有不同的分布,但不是所有这些血清成分都具有药理作用和生物活性^[1]。因此使用中药后体内真正有效成分是什么是最先需要解决的问题。笔者认为,最后到达病变组织内对疾病起治疗作用的成分才是真正的中药有效成分。因此不仅要研究用药后的含药血清成分浓度水平,更要研究病变靶组织内的中药成分谱及其浓度水平,寻找真正的中药有效成分。

2 目前研究方法的局限性

目前进行中药复方药效学、药动学研究主要方法有血药浓度法、生物效应法,研究了它们的血清浓度和尿中排泄动态变化和疗效的关系,主要选择一些不能量化的间接指标,或者寻找体内的单体成分。血清药理学使用含药血清代替中药及中药复方粗提物进行药理研究的体外实验方法,较客观真实地反映中药方剂的药理药效及其作用机制,通过药理效应来反映中药复方有效成分的体内动力学规律,但它在体外进行的间接试验,不能准确寻找和鉴定中药复方在体内代谢过程中转化和改变的活性成分,更不能说明方剂的体内直接作用成分谱或病变组织内的靶成分谱^[2]。而中药及方剂是一个多元、复杂体系,内在化学成分复杂,很难用其中某一成分的药效或药代参数来代表整个中药或方剂的参数^[3];单一成分不能说明配伍的影响,也不能代表中药复方,不符合中医整体观和辨证论治思想。用于治疗急性胰腺炎的大承气汤以大黄、厚朴为主药,大黄含有大黄酸、大黄素、大黄酚等,厚朴中含有厚朴酚、厚朴新酚等,枳实中含有生物碱、黄酮苷及挥发油等成分,临床效果确切,动物实验也得到证实。给香猪急性胰腺炎模型使用清胰汤后,采用 HPLC 法检测到香猪门静脉和腔静脉中含有大黄素,且在一定浓度范围内与相应的峰值呈良好的线性关系^[4]。证明口服或保留灌肠后中药的某些成分能够吸收进入体内,但该复方中多种主要成分的血清浓度水平如何,进入血液内的成分能否到达病变组织并发挥作用,还有待进一步研究。

3 不同方证中药物成分的有效溶出和吸收不同,影响方剂血液成分的种类和浓度,并进一步影响病变组织内的有效成分谱及其浓度水平

不同配伍,不同证候,方剂中每一味药对其他药的吸收和有效溶出有明显影响,疗效也明显不同,临床上也呈现出明显的量效关系。大承气汤由于药味组成和剂量的变化,经过煎煮后结合型大黄酸、结合型总蒽醌含量与不同剂量的不同药材配伍相关,并与泻下作用一致。而大承气汤的不同煎法,或者加减方剂中的药味和剂量,会明显影响总游离蒽醌含量,且含量随厚朴、枳实先煎时间的增加而增加;而芒硝也明显影响各有效成分的溶出;枳实能影响厚朴有效成分厚朴酚的溶出^[5]。这些煎剂的不同溶出率明显影响有效成分的吸收。

大承气汤经过煎煮,口服或者灌肠等途径治疗具有阳明腑实证的急性胰腺炎过程中发生吸附、络合、分解、沉淀等物理化学变化后,方剂成分在消化道和肝脏的代谢以及消化道内的吸收不同。大黄素、大黄酸、大黄酚、厚朴酚等被吸收入血后能否达到治疗浓度水平,并进一步在病变胰腺组织内分布?究竟是哪一种或几种主要成分起作用?即研究大承气汤的中药方剂血清药理学、组织药理学,并探讨方证相关性。

4 研究中药有效成分的新方法和切入点——中药组织药理学

体内方剂来源的化学成分能够定性定量,并能代表该方的整体疗效,这些成分可以是制剂中含有的原形单体或者原形代谢产物,或者中药复方成分与机体相互作用形成的具有生理活性的新物质、新成分。因此使用多项药动学参数,能更真实地反映复方中多种药物、多种成分的综合疗效与协同效应及体内动态,符合整体观原则;而药物疗效与不良反应在某种程度上与机体某部位、组织器官的药量有关:即血药浓度、组织浓度与效应相关。目前循证医学的证据认为预防性使用抗生素能显著降低急性坏死性胰腺炎患者的胰腺坏死组织感染和脓毒血症的发生率和病死率^[6],即胰腺组织内药物浓度能影响胰腺病理形态学变化和疾病的转归,但所选用的抗生素必须能穿透血胰屏障,在胰腺组织内达到一定的抑菌浓度并能有效抑制病变组织内相应的细菌谱^[7,8]。大承气汤等中药治疗急性胰腺炎时有保持血管内皮光滑、调节胰腺微循环、保护胰腺腺泡细胞、改善胰腺组织病理变化等作用^[9]。但它吸收入血的各有效成分能否穿透血胰屏障并到达胰腺组织内,其组织内浓度水平和胰腺病理形态学变化及疾病转归的关系都不清楚。而这可能是中

药归经理论和临床疗效的基础之一。

以前的中药药理药效研究以观察疗效的“黑箱”法为主,将黑箱定位于血清。因此中药(方剂)血清药理学受到重视,却多以检测单体成分的体外实验为主,没有进行在体的方剂血清药理学研究^[10];进行了方剂的效应器官活性成分谱与中药归经理论研究,但没有研究方剂的有效成分在靶器官内的浓度和组织病理学与疗效的关系研究,因此有必要重新对“黑箱”进行定位,并进行病变靶组织的药理学研究,即中药组织药理学。

方剂组织药理学是以中医基本理论为指导,用药理学的方法研究中药(方剂)有效成分对病变靶组织的影响及其作用原理的科学。运用HPLC等药理学、病理学方法研究不同中药方剂在不同疾病病变组织内的成分谱、浓度变化、作用位点或受体、有效成分与组织的相互作用及量效关系,以阐明中药方剂作用的物质基础和过程,寻找中药归经理论的客观证据,并可能形成新的有效方剂。

5 以大承气汤为例的方剂组织药理学研究

重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)发病机制复杂,病情变化多端,并发症多而预后凶险,严重威胁着患者的生命安全,并带来沉重的社会、家庭和经济负担;临床治疗棘手,尚无特效方法和药物,而暴发性急性胰腺炎更为凶险^[11]。经过中西医结合几十年的探索,认为它与中医的“结胸证”接近。“心下至少腹硬满,痛不可触”,属于典型阳明腑实证,采用中医药治疗取得了很大的成绩。目前使用大承气汤为主治疗SAP的通里攻下方法已经在全国范围内取得共识,临床疗效确切^[12],并对其的作用机制进行了一定的研究,但复方方剂作用的物质基础和体内过程还不清楚,即没有药效学、药动学依据,尤其没有进行组织定位、定量研究,并探讨中药复方药动学和中药组织药理学。将具有阳明腑实证的重症急性胰腺炎模型狗作为研究对象,研究大承气汤对急性胰腺炎狗的通里攻下作用机制、保护肺损伤和调节红细胞免疫,积累了丰富的狗的动物模型实验经验^[13],可以进行狗胰腺组织的中药组织药理学和病理学检查,建立中药方剂组织药理学的理论和实验方法。

肠道功能在急性胰腺炎病理生理过程中发挥重要作用^[14],以大承气汤为代表的通里攻下法主要是通腑泻下,以实现“六腑以通为用”。其主要作用于肠道,也能在体内发挥作用,并改善胰腺病理形态。但中药方剂发挥疗效的体内物质基础和过程是什么,

即药动学、药效学原理不清楚。而药效是中医药走向世界的根本,在保证有效的同时积极探索效应的物质基础,研究方剂的药物代谢动力学和药效学,为建立急性胰腺炎中医药临床治疗有效标准进行药效学的尝试和探索,并可能形成新的有效方剂。

采用黄氏水浴法^[15]或液-液、液-固样品预处理技术、HPLC、液-质联用(LC-MS-MS)等方法检测使用大承气汤后健康动物和急性胰腺炎模型体内的血清、胰腺组织内各种成分的种类、生物活性和化学结构,以淀粉酶、脂肪酶、急性期反应蛋白和胰腺组织病理改变等为观察指标进行药理学研究,主要以大黄素、大黄酚、厚朴酚、枳实黄酮苷为代表研究大承气汤主要有效成分的药动学,并进一步探讨大承气汤治疗实验性急性胰腺炎模型时体内有效单体成分血清水平、胰腺组织内浓度水平及其与疗效和病情变化的关系,在中药组织指纹图谱基础上建立中药组织药理学的方法学;研究有效成分的吸收、体内分布过程,寻找方剂作用的物质基础,为方剂组方原理寻找科学依据,为临床用药提供量化指导,并可能根据组织内活性成分谱形成新的有效方剂。

6 结语与展望

从方剂化学物质基础,方剂体内活性成分及其对急性胰腺炎的疗效出发,选择急性胰腺炎申请者作为模型,初步研究该方治疗具有阳明腑实证的急性胰腺炎的体内药效物质基础,连续检测多次给予大承气汤时血清成分谱、靶组织浓度、靶成分,探索其方剂药动学和方剂药效学;在此基础上提出中药组织药理学的新理论并建立其方法学;选择急性胰腺炎的胰腺病理改变、淀粉酶、脂肪酶和急性期反应蛋白为标准,探索大承气汤治疗急性胰腺炎的方剂血清药理学、中药组织药理学与胰腺病理形态学和疗效的相关性;并为方剂治疗药物监测(TDM)和急性胰腺炎个体化、量化的辨证论治方案提供药理学基础。但中药组织药理学的具体理论和方法学建立还需要通过实验来进一步加以明确,证实并逐渐完善,以开辟中药方剂研究新领域。

References:

- [1] Wang Y M, Su D F. *Progress in Pharmacology* (药理学进展) [M]. Beijing: Science Press, 2000.
- [2] Shi S J, Chen H, Zeng F D. Recent progress in pharmacokinetics of traditional Chinese medicine remedy [J]. *Chin J Clin Pharmacol* (中国临床药理学杂志), 2001, 17(3): 235-238.
- [3] Kou J P, Xuan Y X, Yan Y Q. Preliminary studies on factors effecting content of magnolol in magnolia bark tree agents decoction [J]. *Chin Tradit Pat Med* (中成药), 2001, 23(6): 401-403.

典”是“安全、具有潜在效益”的评价。在5326例内地“非典”确诊病例中,中医药参与治疗3104例,占58.3%。

3 中药现代化发展的趋势——数字化中药

据统计,中药方剂有10万个以上,每个方剂又有几种以上的药物,加上中国可以应用的中草药有11000多种,这些信息的变化将产生出天文数字般巨大、复杂的组合方式。21世纪是信息时代,把信息技术、计算机技术引入中医药研究领域,才能寻找到解决这个问题的突破口,“数字化中药”由此提出,成为中药现代化发展的趋势^[5]。

“数字化中药”就是指在现代计算机技术、网络技术和现代测试技术及现代计算技术的支持下,根据中医药传统理论,用数字化的方式描述和表达中药的内涵,通过对中药成分的结构、含量等多项特征进行数字化测试,以期用定量科学的数字化方法解决中药的传统理论。

“数字化中药”旨在通过“数据库知识获取”的方法和技术研究中医药方剂,有可能从中获得大量有关单个药物的治疗作用,及药物在配伍后所产生的相须、相使、相畏、相杀等方面的规律,从而帮助人们设计出治疗某种疾病的最佳配伍方剂,大大提高中药和天然药物在创新等方面的成功率。

“数字化中药”要求提高中药信息网络化的水平,对已有的数据进行整理、完善和提高;加大与国际相关数据库的信息网的连接,更高效地获得大量有用的信息;重点充实和收集各地民间对中药和天然药物的传统使用经验,以及现代科

学研究的成果(活性成分、药理作用、毒性以及临床观察结果等)方面的内容,使已有的大量信息从静态发展为动态,实现中药及天然药物信息的高速公路化。

国内众多中药企业,如广东丽珠集团、天津天士力集团等,都已将中药“数字化”作为企业的重头戏。相信,全新的“数字化中药”概念的广泛传播将为中药行业开拓出新的发展空间,为传统医药走向数字化、量化提供理论支持和技术保障,有利于加速我国中药现代化、国际化的进程。

References:

- [1] Zhu G G. *How Can Traditional Chinese Medicine Enter the European Economic Community Market* (中药如何进入欧共体市场) [M]. Beijing: China Medico-Pharmaceutical Science and Technology Publishing House, 2000.
- [2] Gan S J, Li Z J, Zhou J Q. *Development Strategies of Traditional Chinese Medicine Modernization* (中药现代化发展战略) [M]. Beijing: Scientific and Technical Documents Publishing House, 1998.
- [3] National Development Plan Committee. *Specific Executing Project of Modern Traditional Chinese Medicine Industrialization* (现代中药产业化专项实施方案) [S]. GBGJ [2001] No. 219.
- [4] Luo G A, Wang Y M, Rao Y. Modernization progress of traditional Chinese medicine [J]. *Chin Tradit Pat Med* (中成药), 2000, 22(1): 71-79.
- [5] Ding J, Wu L. *China Pharmacology Development Strategies and New Medicine Research and Development* (中国药理学科学发展战略与新药研究开发) [M]. Shanghai: Second Military Medical University Press, 1999.

(上接第3页)

- [4] Li Y Y, Gao Z F, Dui D H, et al. Measurement of emodin and tetrandrine in the blood of miniature pigs with acute pancreatitis by HPLC after using Chinese medicine [J]. *J Tongji Univ - Med Sci* (同济大学学报·医学版), 2003, 24(2): 95-99.
- [5] Xi X R, Liu J S. Comparative analysis of influence of compatibility on content changes of anthraquinones in three kinds of Chengqi Decoctions [J]. *J Chin Hosp Pharm* (中国医院药学杂志), 2001, 21(10): 596-598.
- [6] Sharma V K, Howden C W. Prophylactic antibiotic administration reduces sepsis and mortality in acute necrotizing pancreatitis: a meta-analysis [J]. *Pancreas*, 2001, 22(1): 28-31.
- [7] Foitzik T, Hotz H G, Kinzig M, et al. Influence of changes in pancreatic tissue morphology and capillary blood flow on antibiotic tissue concentrations in the pancreas during the progression of acute pancreatitis [J]. *Gut*, 1997, 40(4): 526-530.
- [8] Saglamkaya U, Mas M R, Yasar M. Penetration of meropenem and cefepim into pancreatic tissue during the course of experimental acute pancreatitis [J]. *Pancreas*, 2002, 24(3): 264-268.
- [9] Chen Y D, Zhou Z G, Gao H K. The relationship between P

substance in pancreas and the severity of acute pancreatitis [J]. *J Chin Microcir* (中国微循环杂志), 2001, 5(4): 260-264.

- [10] Qiu Y, Li Y Y, Li S G, et al. Effect of Qingyitang on activity of intracellular Ca^{2+} -Mg²⁺-ATPase in rats with acute pancreatitis [J]. *World J Gastroenterol*, 2004, 10(1): 100-104.
- [11] Haraldsen P, Sun Z W, Borjesson A, et al. Multimodal management of value in fulminant acute pancreatitis [J]. *Pancreatol*, 2003, 3(1): 1425.
- [12] Xia Q. Experimental study of “Tong Xia” purgative method in ameliorating lung injury in acute necrotizing pancreatitis [J]. *World J Gastroenterol*, 2000, 6(1): 115-118.
- [13] Chen G Y, Tang W F, Huang Z W, et al. The experimental study of the effect of Dachengqi Decoction on red blood cell immunology in dog with acute necrotic pancreatitis [J]. *Hunan Guid J Tradit Chin Med Pharmacol* (湖南中医药导报), 2003, 9(4): 94-95.
- [14] Ammori B J. Role of the gut in the course of severe acute pancreatitis [J]. *Pancreas*, 2003, 26(2): 122-129.
- [15] Huang X, Ren P, Wen A D, et al. Pharmacokinetics of traditional Chinese syndrome and recipe: a hypothesis and its test () [J]. *World J Gastroenterol*, 2000, 6(2): 171-179.