

迄今,仅有的少数国际化的中药品种主要将目标市场定位在美国和欧洲,澳大利亚更少给予关注。但是,笔者认为,澳大利亚市场有其特殊性,正如前面的分析,其地域、种族构

成、文化构成、医学体系的构成、药品及健康相关产品审批制度等更有利于中药产品的进入和发展。因此,中药进入澳大利亚既有现实的切入点,又有广阔的发展前景。

复杂性科学视野下的中药现代化研究

张方,黄泰康

(沈阳药科大学 社会药学研究中心,辽宁 沈阳 110016)

近些年来,在国家的重点扶持和政策的有力保障下,我国中药现代化已经取得了显著的进步,特别是随着现代科学技术的发展对中医药的影响,使中医药理论和实践均取得了令人瞩目的成就,中药现代化的实践也经历了“技术改良”→“药品创新”→“系统工程创新战略”的发展历程。但成就的背后依然有危机隐藏,中医学传统方法论与现代科学认识论、方法论的差异,使中药的现代化道路困难重重。如中药药性理论、方剂配伍规律实质均未在现代实验研究中得到充分揭示,中医药语言与现代科学理论和语言之间还未找到实质性的契合点,中医药理论难以被现代科学所接近等^[1]。目前中药的现代研究方法和思路基本上是引用西药学。西药学主要采用的是源自于简单性科学观指导的分析——还原的思维方式。而中药学研究面对的是大量的非线性复杂问题,中药治疗是通过多种有效成分对人体多环节、多层次、多靶点的整合调节作用来完成的,简单的线性还原分析的方法并不完全适合于中药现代化研究的需要。复杂性科学的研究成果为中药现代化提供了新的研究视角,或许能够为中药现代研究摆脱植物药研究的藩篱提供新的理论发展杠杆。

1 中药现代化研究中的复杂性问题的复杂性

1.1 中药成分的复杂性:一种天然药物含有化学成分可能超过100种,例如人参、茵陈等中药所含化合物已接近80种,实验中还不断有新的化学成分被发现,一个4~5味中药组成的复方可能有500种左右的化学成分,而且在煎煮炮制过程中还可能产生出新的成分,要想确定中药的药效成分是非常复杂的问题。

1.2 中药药效的涌现性:方剂系统的一个重要特点就是系统的“涌现性”(Emergence)。一切整体涌现性都来源于组成整体的各部分相互作用、相互制约,是“多来自少”、“复杂来自简单”,甚至是老子所说的“有生于无”。按君、臣、佐、使的结构将单味药有机地组成一首复方,这首复方就是一个整体,它的整体能够产生出新质和新功能,这种功能大于组成它的任何一种单味药,是任何一种单味药所无法达到的。例如:由麻黄、杏仁、甘草、石膏所组成的麻杏石甘汤,功能辛凉宣泄、清肺平喘,主治肺热咳嗽。药理研究表明,该方可治愈

由细菌感染所致的肺部炎症,而该方中4种药的任何一味均不具抑菌或杀菌作用。又如茵陈蒿汤具有明显的利胆和促进胆汁分泌作用,但单味茵陈或桅子均仅具轻度的收缩胆囊作用,而大黄无此功效^[2]。又如单味白术有一定的抗突变作用,当与单味药使用时无抗突变作用的甘草、茯苓配成复方使用后,其抗突变作用明显增强^[3]。

1.3 中药作用的适应性:姜廷良等^[4]人在国家启动的攀登预选项目“中药现代化关键问题的基础研究——中药复方药效物质基础和作用机制研究”的子课题“桂枝汤双向调节作用物质基础和机制研究”的研究中发现,中药复方是由众多的活性物质群构成的,活性物质群通过多靶点、多途径发挥功效,而且各味药之间经整合而实现其有利于机体的特定终末效应,终末效应是相应活性物质群作用于多个靶点的优势效应、放大效应、选择效应、嵌合效应、适应效应等作用的综合、聚类、协调、反馈、平衡,亦即“整合”的结果,其中,适应起着重要作用。

适应性首先表现在方剂功效与机体状态相适应,同一方剂在不同的机体状态下表现出不同的作用功效,机体与复方功效之间存在互动作用。如益母草对受孕子宫呈抑制作用,对产后子宫呈兴奋作用;大黄对小肠呈抑制效应,使其紧张度降低,而对结肠呈兴奋效应,收缩明显增强。其次,方剂功效与证候相适应。有学者^[5]曾对著名复方大承气汤和小承气汤进行研究,发现大承气汤对急性腹膜炎实验动物的腹部血管通透性的影响,可因炎症部位、病机不同而出现升高或降低等多种调节作用。

1.4 中药作用的多系统性:研究表明无论是单味药还是方剂,均具有同时作用于多系统的特点。如通过对六味地黄汤方剂的文献进行统计,收集相关文献3012篇,可治疗西医的100余种疾病,中西医病种及证候435种。其治疗范围涉及调节肾、性腺、生殖、免疫等多个系统,具有提高免疫功能,清除氧自由基并提高抗氧化系统活性,提高DNA损伤修复能力,增强骨强度、改善骨代谢,延缓皮肤老化,延缓肾脏老化等多种功效。

1.5 中药作用的多环节性:中药即使在针对具体单一特异

收稿日期:2005-01-12

作者简介:张方(1972—),女,辽宁沈阳人,讲师,博士研究生,研究方向为药事管理和中医药理论研究。

Tel:(024)24251502 E-mail:xzhangf@vip.sina.com

病理改变的治疗中,亦可通过多种不同环节起效。中药作用的多环节特点的原因,一是由于不同药物或单体的作用靶点广谱性;同时也是因为前述系统间复杂的相互作用。姜廷良^[4]等人在研究桂枝汤的功效作用时发现,桂枝汤中的有效成分可分别影响细胞调节网络中的神经递质、神经肽、前列腺素合成代谢系统以及胞内信号转导通路的多个因子、多种环节起作用。

中药配伍遵循“阳得阴助而生化无穷”,这种功能调节表现为方剂对人体的干预范围是多重的,它包括涉及证候发生发展的各个环节。如归脾汤,其功在健脾养心、益气补血,涉及了心、脾、气、血等方面;十全大补汤,其功在补益气血,但却是综合了健脾、益气、养血、补肝、助阳、固卫等功能,最终达到了补益气血的作用。治疗外感风寒表实证的经典方剂麻黄汤,在方剂配伍时虽仅选 4 药,但它们在方剂中分别具有发汗散寒、通阳解肌、宣肺化痰、止咳平喘、益气和缓、甘缓润肺等诸多功能,干预范围涉及了肌表、肺、卫气、阳气、中气、痰等诸多方面。

1.6 中药作用的非线性:中药方剂作用功效具有明显的非线性特征,表现在中药方剂的药理作用机制决不是单味药物功效的简单叠加,单味中药的功效也非各种活性成分的线性叠加。另外组成方剂的各药之间的联系也具有非线性的特点,例如麻黄汤中,君药麻黄发汗解表、宣肺平喘;臣药桂枝助君药麻黄发汗解表,且温经通阳以止头身痛;佐药杏仁平降肺气,助君药麻黄平喘,与麻黄配合,一宣一降,使肺气宣降复常而喘平;使药炙甘草缓和君臣药相合产生的峻烈之性,使发汗不致太过而耗气伤津,且调和君药麻黄与佐药杏仁的有机联系,形成一个主次分明,秩序井然,各司其职而又相互合作,存在鲜明等级秩序的整体,以发挥最佳效应。

2 复杂性科学的研究成果为中药现代化提供新的研究视角

复杂性科学(Science of complexity)是一种新兴的边缘、交叉学科,近些年来,复杂性科学方兴未艾,引起了国内外越来越多学者的关注。国外有学者称复杂性科学是科学史上继相对论和量子力学之后的又一次革命,国内成思危教授认为它是系统科学发展的一个新阶段^[6],戴汝为院士称其为“21 世纪的科学”^[7]。复杂性科学打破了线性、均衡、简单还原的传统范式,而致力于研究非线性、非均衡和复杂系统带来的种种新问题。复杂性科学的出现极大地促进了科学的纵深发展,使人类对客观事物的认识由线性上升到非线性、由简单均衡上升到非均衡、由简单还原论上升到复杂整体论。

复杂性科学的研究起点是 1937 年贝塔朗菲提出的“一般系统论”(general system theory),被认为是科学界明确直接把系统作为研究对象的里程碑。随后,信息论、控制论、运筹学、系统工程先后问世,它们原本都是为解决以往科学技术难以解决的复杂性问题而提出来的。1969 年,普利高津提出的耗散结构理论,哈肯构建的协同学,1979 年艾根发表的超循环论对复杂性科学的研究都起到了巨大的推进作用,另外还有突变论、混沌理论、分形理论。普利高津等断言复杂性是物质世界自组织(spontaneous organization)的产物,应坚

持以自组织的基本概念揭示复杂性的本质和来源。这一阶段的研究主要是从化学、物理和生物领域对复杂性产生的动力学机制进行探讨,所研究的系统个体是无意识的物质组元,虽然子系统的数量巨大,但其间的关系比较简单,多数可以用动力学方程进行描述。到了 1984 年 5 月,闻名于世的罗斯阿尔莫斯国家实验室(Los Alamos National Lab)的几位元老,联合一些不同学科领域的科学家,包括 3 位诺贝尔奖获得者盖尔曼、阿罗和安德森为首的一批不同学科领域的科学家,在美国新墨西哥州成立了圣塔菲研究所(Santa Fe Institute, SFI),旨在创立和发展复杂性科学,标志着有组织地、系统性地研究由具有主动性的个体组成的系统复杂性的开始。他们运用计算机的模拟功能,并研究开发了通用的计算机软件平台——SWARM,力图建立一门处理一切复杂性的一元化理论。他们认为由具有主动性的个体组成的系统在适应环境的过程中不断进化,是系统复杂性产生的根源,并称之为复杂适应系统(Complex Adaptive System, CAS)理论。

中药成分的复杂性以及中药药效的涌现性、中药作用的非线性、适应性、多系统性、多环节性决定了中药现代化研究的复杂性,这些复杂性运用西药线性思维和简单还原方法是无力解决的,复杂性科学研究成果,特别是复杂适应系统理论能够为中药现代化研究提供新的研究视角。

2.1 把中药现代化研究中的复杂性问题当作复杂性来处理

2.1.1 针对不同的复杂现象,探讨合适的研究方法:当许多药物组成一个复方时,每一药物的单一组分已不是独自而是共同演化并发生作用,共同演化使整体组分从混沌到达相对稳定乃至平衡,此时其整体组分应该有一个针对证候的调节平衡点,这个环节就是方与证之间具有混沌而又平衡的区域,这一作用过程是否可以借鉴混沌动力学理论进行研究;方剂药效的涌现性是否可以利用 CAS 关于“涌现”的研究方法进行探讨;药用植物器官,如根、茎、叶、花等都具有分形的特点,是否可以利用分形几何的观点讨论全息胚的分形特性,通过模拟全息胚的形态结构,为药用植物的生药学鉴定提供新的方法;探讨某种病机或症状贯穿疾病的始终是否与“孤立子”理论有关;“同病异治”的内涵和解释疾病的发病过程的千变万化能否利用混沌理论中“对初值的敏感性”思想进一步刻画等。有效利用复杂系统研究方法解决中医药学中面临的复杂性问题,才能得出科学合理的结论。

2.1.2 应该研究向下的因果关系:复杂性科学认为事物之间存在内在的联系,是一个有机的整体,对系统和要素进行研究时不像近现代科学那样仅仅采用还原分割的方法,只从同层次的或低层次的实体那里为高层次的实体寻找原因,而是用整体的观念去观察思考问题,在对部分(低层次)运动的起因进行研究时,强调还要从高层次那里去寻找,这种规律之间的相互关系被称为向下的因果关系(downward causation)。其实,中医药研究中存在着很多向下的因果关系,比如中药复方的整体结构的改变会影响单味药物在复方中的地位和作用性,如左金丸、香连丸、交泰丸 3 方中均用黄连,但左金丸由黄连配吴茱萸,黄连呈现清泻肝胃之火的作用;香连丸由黄连配木香,黄连

呈现清除大肠湿热作用;交泰丸由黄连配肉桂,黄连呈现清泻心火作用,3方整体结构改变,影响到黄连产生不同的功效。另外机体所处外部环境的变化,如气候、环境特点、生活习惯等都会影响机体对药物的吸收和利用等。

2.2 复杂适应系统(CAS)理论为中药现代化研究提供可资借鉴的方法

有很多复杂系统在特定的外部条件下,可以通过自组织形成特定时空结构的有序状态,在环境的影响下能够自组织、自学习、自适应,不断演化而生存、繁衍和发展,约翰·霍兰称这种复杂系统为复杂适应系统(CAS)。现实生活中,许多系统都具有CAS的特点,如生物系统、人体系统、免疫系统、经济系统、社会系统、军事系统等,这些系统采用传统的研究方法已经无能为力,CAS理论的提出对于解决、解释这些系统中的复杂现象的问题,发挥了重要的作用,具有广泛的应用前景^[8]。中药研究中的方剂系统属于复杂适应系统,方剂的复杂性问题产生的根源也主要来源于方剂的适应性,如复方的药味的随证加减、用药剂量的涨幅变化等,但方剂的适应性多数需要人为的干预,因此说方剂系统是经人工编码的复杂适应系统^[9]。

2.2.1 CAS关于“涌现”的理论的提出使研究中药学整体观的科学方法成为可能:中药系统中存在大量的“涌现”现象,其整体性质在还原为各个部分后已不复存在,SFI的科

学家建立CAS理论,通过科学的方法对“涌现”行为做出了科学的解答和模拟,并提供了从理论到模型、从特性到机制的具体方法。通过选择适当的主体(agents),利用计算机程序刻画少数支配主体相互作用的规则,建立计算机实验模型,并在SWARM软件平台上模拟,通过计算机仿真考察和研究模型系统的行为和演化规律,这种演化使宏观整体行为与性质可以由下而上、由简单到复杂地自然涌现出来,研究者可以直接观察系统的生成、演化过程,从观察现象中发现规律,提炼概念,建立理论,从而对宏观现象作出恰当的诠释,发现复杂的宏观现象的内部机制。中药现代化研究可以借鉴CAS的研究思路,首先确定中药整体层次下的构成元素(如方剂系统中的有效组分群,图1),元素首先一定是实证性的,而非思辩式的,同时探讨主体的内部作用规律,掌握各个元素之间的相互关系,同样利用计算机模型研究中药面临的“涌现”问题。如果可以建立这种研究方法,将突破中医药现代研究的“瓶颈”,补充西医学手段研究中医药所面临的数据说明与处理的问题。这种研究方法不是对以往研究方法的否定,而是对以往中药研究成果的科学利用。现代中医药研究中获得关于中医药生理、病理资料,方剂和中药的研究成果,将成为寻找主体元素、认识相互关系的重要依据。同时,这种研究方法使在未来从事研究的技术路线设计过程中,能够更加科学而恰当的利用现代科学技术。

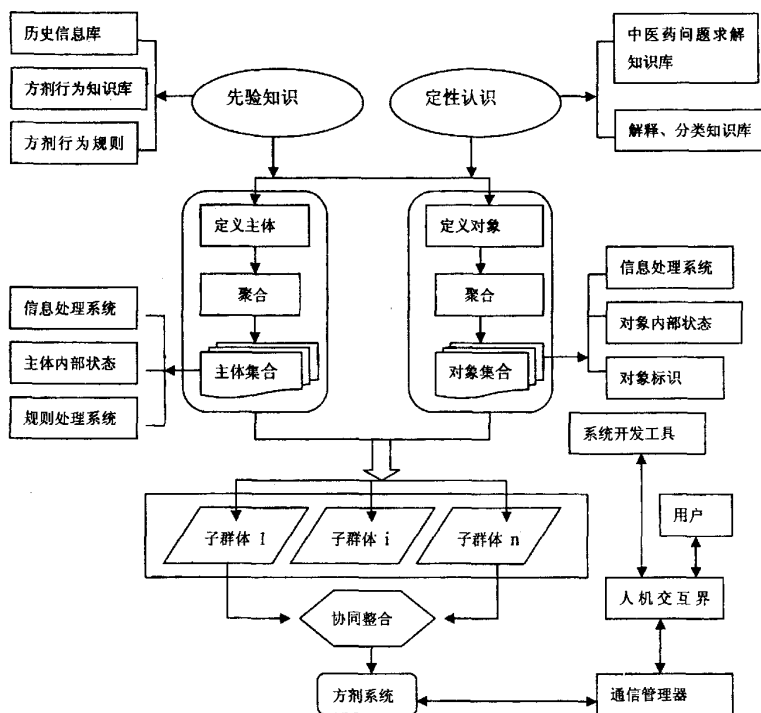


图 1 基于CAS理论探讨方剂协同作用机制的流程示意图

Fig. 1 Flow chart of discussion on cooperative mechanism in recipe base on CAS theory

2.2.2 CAS基于计算机模型的实验方式为中药现代化研究提供了新的实验方法:过去有学者曾寄希望于建立数学模型,但由于中药成分极其复杂,大量的复方及大量复方导致中药制剂成分越发复杂,这一复杂的药物体系作用于机体可

引起复杂的生理效应,其中蕴涵的生物信息量极其丰富,仅用现有的研究方法和技术难以充分揭示中药的复杂效应所包含的复杂动因,建立数学模型不是因为线性数学模型同中药学非线性的冲突导致模型吻合度差,而是因为方程组之类

的数学表达对数据要求高而不能深入。而 CAS 采用的基于 agent 建模的实验方式为改善中医药学思维方式的不足提供了可能的方法。这种方法在明确系统“构件”的基础上,确定它们之间的相互行为规则,在计算机上进行仿真模拟,研究复杂性问题,比传统方法和其他复杂性仿真模型具有更大的优越性,更适合于中医药的模糊性和思辨性的特征。图 1 构建了一个基于 CAS 理论探讨方剂协同作用机制的流程示意图,CAS 主要由具有适应性的主体和不具有适应性的对象构成,通过与相应的数据库衔接,在 Swarm 平台上进行相应的模拟,并通过人机交互对模拟进行适时调整,模拟结果以图表或数据的形式输出。这种模拟方法将会对中药现代研究提供新的研究思路 and 手段。

3 结语

中药现代化研究中的复杂性问题应该运用复杂性科学的研究视角和研究思路加以解决,CAS 理论只是复杂性科学的一个研究成果,复杂性科学尚包含自组织临界理论、协同论、超循环论等多种学说,它们从不同的侧面解释了复杂性问题的性质和特点,对中药研究同样具有一定的指导意义。另外,笔者认为在实际研究过程中除了对 CAS 中采用的形式逻辑、偏微分方程等传统的技术外,还应注意根据实际问题采用数据挖掘技术、综合集成技术、整体优化技术、数理逻辑、模糊数学、多元统计分析技术、计算机智能技术、模式发现技术等先进的信息技术,对数据库中的海量中药数据进行多方位、多学科、多层次、多目标的智能辨析,搜索发掘其有用信息,以人机融合方式拓展中医药专家处理中药相关信息的能力,这些方法对确定计算机模型的主体,探求主体之间

的相互关系有着重要的作用。另外,中药现代化研究更加需要方法论的正确引导,方法论的精髓在于掌握其方法论的思维方式,体味其哲理内涵,并非简单的具体方法的移植,所以中药研究在借鉴复杂性科学理论时,要充分考虑学科背景所造成的差异,注意对原方法的改良以及同其他方法的联合应用。

References:

- [1] Lu Y B. Theory of traditional Chinese medicine, scientific methods, scientific facts [J]. *J Zhejiang Coll Tradit Chin Med* (浙江中医学院学报), 1999, 23 (5): 4-6.
- [2] Ma Y D. *The New Commentation on Recipe* (医方新解) [M]. Shanghai: Shanghai Scientific and Technical Publishers, 1980.
- [3] Qiu J X. The action of antimutation of traditional Chinese medicine [J]. *Shanghai Tradit Chin Med* (上海中医药杂志), 1985(9): 46.
- [4] Jang Y L, Huo H R. Paying great attention to integration effects of multi-components of traditional Chinese medicines [J]. *World Sci Technol—Modern Tradit Chin Med* (世界科学技术—中医药现代化), 2003, 5(2): 1-4.
- [5] Lin X Z, Zhen Y, Ma D L. Effect of Dachengqi Granules on level of endotoxin in enterogenous endotoxemia in rats [J]. *Chin J Integrated Tradit West Med* (中西医结合杂志), 2002, 8(4): 299-301.
- [6] Chen S W. Complexity science and systems engineering [J]. *J Management Sci Discuss China* (管理科学学报), 1999, 12 (2): 1-6.
- [7] Dai R W. *Research on Complexity—Science in 21 Century, Science Foreland and Future* (科学前沿与未来) [C]. Beijing: Science Press, 1998.
- [8] John Horgan. From complexity to perplexity [J]. *Sci America*, 1995, 6: 13-16.
- [9] Chen J N, Lai X P, Zhou H. Preliminary exploration of prescription of traditional Chinese medicine from point of nonlinear view [J]. *World Sci Technol—Modern Tradit Chin Med* (世界科学技术—中医药现代化), 2001, 3(3): 35-38.

关木通及其复方制剂的肾损害

郑海岚¹, 沈再朗²

(1. 浙江省松阳县人民医院, 浙江 松阳 323400; 2. 浙江维康药业有限公司, 浙江 丽水 323000)

中草药一向被人们误为无不良反应的药物,许多药物广告也这样误导宣传。但据有关资料表明仅 2000—2002 年北京药物不良反应监察中心就收到龙胆泻肝丸含关木通在内的药物不良反应 80 多例,有关医学刊物的文献检索,其中因龙胆泻肝丸导致肾损害者累计数为 157 例。

1 病因分析

据关木通及其复方制剂的肾毒性病例的临床观察,认为关木通的肾毒性可能与超量、长期、不辨证服用有关。国内现有 3 种不同科属的木通,即木通科木通、毛茛科的川木通和马兜铃科的关木通,而引起肾损害的主要是含马兜铃酸成分的关木通。由于品种混用,误将关木通当木通使用。木通从临床报告的病例来看,其对肾功能的损害与剂量大小相关,按

《中华人民共和国药典》推荐的木通剂量为成人每天 3.6 g,在就诊的病例中木通用量均在 10 g 以上。对 3 种木通的药理、毒理的比较^[1],表明木通科的木通安全无毒,且有利尿杀菌作用,即使成倍增加剂量也未出现肾毒性;而关木通含马兜铃酸和马兜铃内酰胺,毒性大,易引起肾毒性且较难好转,该类成分还有致癌作用^[2]。

关木通的复方制剂——龙胆泻肝丸,源于《医方集解》由关木通、龙胆草、柴胡等药味组成,具有泻肝胆实火、清下焦湿热的功效。据报道长期服用龙胆泻肝丸也能引起肾损伤,甚至于发展为肾功能衰竭。其原因是方中的关木通含马兜铃酸,马兜铃酸可在体内蓄积,导致肾病。1998 年北京中日友好医院肾内科收治的马兜铃酸肾病人中,最多的就是服用