

- [4] Wei K M, Pu J B, Zhu Y Q. To develop the species I new drugs of the traditional Chinese medicine excrementum bombicis; Shenxuening pill [J]. *Bull Med Res* (医学研究通讯), 2005, 34(9): 9.
- [5] Liao H D, Chen Z G, Deng Z N, et al. Xinxibao for the treatment of chronic bacterial prostatitis [J]. *Natit J Androl* (中华男科学), 2004, 10(9): 676.
- [6] Feng S X, Liu Y M, Dong J X. The pharmaco-research advancement of the chemical composition of the traditional Chinese medicine amomi amarillic typhus [J]. *Res Prac Chin Med* (现代中药研究与实践), 2003, 17(5): 58.
- [7] Jiang Y. The research advancement of traditional Chinese medicine treating chronic prostatitis [J]. *Natit J Androl* (中华男科学), 2003, 9(5): 385.
- [8] Zhao W J, Xiao L W, Tong P J, et al. The observation of the therapeutic effects and influence of estradiol, E2 and testosterone of Youguiyin and Luma pill on hormone induced rabbit femoral head necrosis [J]. *J Tradit Chin Ortho Traumat* (中医正骨), 2000, 13(1): 3.
- [9] Hu Y N, Li F, Kang T G. Advancement of pharmacognostical study of the penis cervical [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 2003, 34(7): a-xii-a-xiv.
- [10] Chen Z S, Wu Z K, Chen Y Y, et al. Effect of *Lycium barbarum* polysaccharides on nitric oxide and nitric oxide synthase in the brain of aged mice [J]. *Pharmacol Clin Chin Mater Med* (中药药理与临床), 2000, 16(6): 16.
- [11] Zhao Q D. Pharmacologic action of unsaturated fatty acid of Semen Ziziphi Spinosa [J]. *Tianjin J Tradit Chin Med* (天津中医药), 2005, 22(4): 331.
- [12] Wang L J, Wang Y. Research advancement of teophiopogonis tuberactin pharmacologic action and clinical application [J]. *J Chin Med Res* (中华医学研究杂志), 2005, 5(9): 885.
- [13] Li J, Zhang L P, Zhang Z L. Advances research in rehmannia [J]. *J Henan Univ Chin Med* (河南中医学院学报), 2005, 11(6): 79.
- [14] Guan J Q, Liu J L, Wang C Q. The empirical study of adhesive rehmannia dried root in Jingui Shenqi Wan of anti-aging [J]. *J Nanjing Univ Tradit Chin Med; Nat Sci* (南京中医药大学学报:自然科学版), 2002, 18(3): 169.
- [15] Zhu Y F. Overview of the pharmacologic action of the barberry wolfberry fruit [J]. *Zhejiang J Integr Tradit Chin West Med* (浙江中西医结合杂志), 2005, 15(5): 322.
- [16] Gao C B, Gong Y X. The research of pharmacologic action of barberry wolfberry fruitarianism powder [J]. *J Hebei Med* (河北医学), 2005, 8(11): 1055.

中药及复方整合作用的研究

曹俊岭^{1,2}, 李祖伦², 付强², 肖小河^{1*}

(1. 解放军 302 医院中医药研究所, 北京 100039; 2. 成都中医药大学药学院, 四川 成都 610075)

众所周知, 每味中药都由多种成分组成, 多种药物组成的复方更是中药用药的主要形式。中医基于辨证的思想观点, 按照君、臣、佐、使的组方原则, 选择恰当的药物定量配伍, 通过对机体的整合性调节作用, 从而达到治疗疾病的目的。这是中医理论的优势和特色的具体体现。几千年来, 中药复方在临床上得到广泛应用, 为人类的健康做出了巨大的贡献。近年来, 医药工作者也做了大量的研究工作, 也取得了一定的成果, 但同时也存在着一定的困惑, 现探讨如下。

1 中药整合作用概念

中药作用方式是其多组分经过多途径、多环节、多系统、多靶点对机体进行干预, 也就是说对机体的整合作用, 从而使机体内外环境协调统一, 达到治疗疾病的目的, 这是中医治疗思想的精髓。某一单味药可能对该病证没有作用, 但与其他药物配伍成复方后可产生明显的作用; 某些药物对病症作用较弱, 配伍后作用明显增强, 这都说明了中药的整合性使用。中药多组分、多靶点的整合作用基础, 可能涉及到不同化学成分作用于不同靶点, 终末效应为其优势作用; 不同化学成分序贯作用于不同靶点, 终末效应为其放大作用; 特定化学成分群作用于特定靶点群, 终末效应为其选择作用; 系列化合物和靶点家族的对应结合, 终末效应为其嵌合作用; 机体不同机能状态引起的相应靶点数量和活性的改变, 同一活性成分群的终末效应为其适应作用^[1]。

2 与西药作用模式的区别

中、西药物的作用模式有所不同, 西药的化学实体多为单一化合物, 有特定的作用靶点, 对抗是其主要作用机制, 而中药的化学实体是活性物质群, 作用于多靶点, 呈现多效性, 调整是其主要作用机制。单味中药都是由多种化学成分组成的, 它对机体的作用也绝对不会仅限于某一个靶器官。从中医学治疗疾病的基本概念、中药应用发展历程和中西药物差异 3 方面分析, 在中药科技现代化研究中, 应该注重中药作用特色优势的一种现代概念, 也就是中药由活性物质群构成, 且活性物质群按一定要求配伍组合, 通过多靶点、多途径而发挥治疗作用^[2]。

3 现代研究思路方法及不足之处

3.1 主要研究思路方法: 近年来, 医药工作者提出了许多研究中药及其复方的方法和思路, 大大丰富了中药学的研究内容, 加快了中药现代化进程, 主要有以下几个方面。

3.1.1 分子中医药学: 认为中药在器官、整体水平的药效来自中药活性分子对机体网络分子的作用, 并提出生物筛选法, 也就是先利用动物的生化机能将中药药效物质从中药内分离到动物组织(血液和其他器官)中, 再运用分析化学的方法, 从动物组织中分离药效物质^[3]。

3.1.2 拆方研究: 由于研究中药药理的指导思想不同, 目前对中药复方拆方的研究也有两种不同途径。一是应用数学模

收稿日期: 2006-04-22

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(30500670)

作者简介: 曹俊岭(1972—), 博士, 从事中药药性理论及安全性评价的研究。 Tel: (010)66933324 E-mail: cj10506@sina.com

* 通讯作者 肖小河 Tel: (010)66933322

式指导拆方研究;二是按中医理论指导下的不同治法及君、臣、佐、使的组方原则配合来进行拆方分析^[4]。可采用单味研究法、药对研究法、药组研究法、撤药研究法、聚类分析法、正交设计法、正交 t 值法、均匀设计法。拆方研究可说明中药复方的配伍关系和组方理论,通过拆方分析得出的规律性认识,为研制新的中成药提供可靠的依据^[5]。

3.1.3 中药血清药理学:中药血清药理学研究方法由日本学者首先提出,中药复方口服后经消化道吸收入血与机体相互作用而发挥药效,采集服药后不同时间的含药血清进行体外实验,比较符合体内环境中产生药理效应的真实过程。同时对血清所含化学成分进行分析、鉴定,把得到的化学成分与复方全方再次进行药效学比较,就有可能揭示直接产生药效的化学成分。考察该化学成分(可能是一种或多种,也可能是一类或多类)与口服前的复方化学成分之间的联系,从而可以推断出中药复方药效的物质基础。推断是否正确,可以通过药效学实验进行反复检验与修正^[6]。

3.1.4 中药药动力学:主要研究中药有效成分,单方及复方在体内过程动态变化的规律,并将研究结果用数学方程和相关药动力学参数来表达,对阐明中药复方的组方原理、作用机制,促进临床合理用药等方面都具有重要意义^[7]。

3.1.5 中药复方溶液中化学动力学:中药复方水煎液中各成分发生化学动力学变化生成新的物质,往往与用有机溶剂提取的单体成分不同。而且这些动力学反应受溶液中其他物质的影响。这些新物质的生成是单体成分不能代表复方疗效的原因之一。研究复方水溶液生成什么新化合物以及它们的药效已成为复方化学研究的重要内容。这应该是更符合中药复方本身特点的中药研究^[8]。

3.1.6 其他:乔延江等^[9]结合分子生物学和蛋白质化学,运用量子化学、分子动力学和数据库搜寻的方法,对特异性结构的活血化瘀类化学成分进行结构信息的提取。对靶点结构明确的药物,运用分子柔性对接的方法,研究药物与靶点的作用机制,建立量效关系,并且把直接试验方法应用于中药复方全方筛选、优化研究,取得了可喜的结果。直接试验设计法在保持了设计的优良准则不变的情况下,实验次数明显减少,适用于各种中药复方的全方筛选、优化和工艺设计的研究。

高月等^[10]拟采用多维色谱差异显示技术、基因芯片技术和蛋白质组相关分析技术研究中药复方对细胞基因表达谱和蛋白表达谱的影响;建立基因芯片及蛋白质组学和生物信息学等技术平台,利用此平台将中药复方多组分、多靶点、多途径作用特点与基因、蛋白表达关联起来,比较各自不同的表达差异谱,确定不同配伍组方所对应基因及蛋白表达靶战略,并根据表达的器官特异性及表达水平与复方的君、臣、佐、使理论及用药剂量相关联,同时根据不同配伍组方对应基因及蛋白靶点的相互作用,分析各组成复方单药之间的密切关系,阐明药物作用的物质基础及内在的配伍规律。

徐青等^[11]利用高效色谱法及其联用技术对中药全成分范畴进行系统分离和分析,并结合药理实验,以阐明起作用的主要成分,进一步利用制备色谱重组,对这些组分或成分

进行药效验证和配伍优化。

另外,尚有唯成分论、电脑组方论、一病一方论^[12]、组合效应论、分子药性假说、霰弹理论等,都在不同程度、不同方面对中药及其复方进行了研究和探讨。

3.2 研究的难点及不足之处:无论哪一种方法和思路,都从不同的方面对中药及其复方进行了研究,也取得了一定的成果,但是都存在着缺点。如中药成分复杂,有效成分难以确定;评价指标不容易控制或没有较好的评价指标;有的虽然理论较好,但是由于研究方法的局限,技术上难以实现;尚有一些思路及方法,至今并没有推出能够服务社会的成果等。而且最重要的是,现在大部分对中医药的研究遵循西医、西药的模式,对中药的研究主要是按照分析、分解的方法,视角越来越微观,分析手段越来越高精,着眼点和归宿点大多都定格在有效分子的化学层次和分子甚至基因水平,经过3个化学层次(药材饮片、有效部位和有效单体成分)和4个药理水平(整体、组织、细胞乃至分子基因)筛选到中药及其复方中的单体化合物。而忽视了中药及其复方的整合性的调节作用。把中药当成植物药,采用化学方法,分离、提取有效成分,在通过一系列的药理、毒理试验,最终发展为化学药物,如近年来分离出的小檗碱、葛根素、川芎嗪等。但是,这些由中药而来的新化学药物只能在西医药理论的指导下在临床上运用。而在中医药理论指导下,则无法运用这些药物。

尽管已经用这些方法在中药基础研究取得了一定的成果,但从整体来说,还只是对个别药味、个别方剂的某些方面开展的深入工作,在基础理论上尚未取得带有全局性的突破性进展。而且,由此而得来的药物(有效部位或有效单体成分)是否真的能完全代表原来中药的作用,还有待讨论,因为中药所表现出的药效,不是其中成分所产生的药效的简单叠加。

4 对整合作用研究的展望

4.1 生物热力学方法对整合作用研究的提出:整合性作用是中药及其复方治疗疾病的优势和特色,因此,在中医药理论的指导下寻找一个既能反映中药及其复方整合性使用又切实可行的方法是当前的主要工作。生物热力学的提出对中药及复方整合作用的研究提供了较好的思路和方法。细分析一下,中药及其复方在产生效应的过程中,不外乎两个方面:一是处方中各单味药的药效物质之间的相互作用;二是全方的药效物质与机体之间的药理、药效作用。从本质上说,无论是药物之间相互作用,还是药物与机体之间相互作用,可能是物理反应产生的终末效应,也可能是化学反应产生的终末效应,而任何反应发生时,均伴随有能量的转移和热变化。这些能量的转移和热变化均可用生物热力学方法加以刻画和分析。

4.2 生物热力学与中药整合作用研究的可行性分析:生物热力学方法实际上就是一种基于生物体生长代谢过程中能量转移和热变化测定的生物活性检测方法,也称生物热活性检测。生物体的新陈代谢就是机体内进行的一系列化学反应的,包括物质代谢和能量代谢两个方面,二者密不可分。生物体内机械能、化学能、热能及光、电等能量的相互转变就是

能量代谢,在这些过程中,有一部分能量不可避免地会以热的形式散发出来,这就是代谢热,并且这种能量的转移和热变化在一定的阈值范围内呈现规律性变化,生物热力学就是在这个基础上建立起来的。中药的药性功能即生物活性实质上就是中药药效物质对生物体新陈代谢过程中能量代谢或(和)物质代谢的干预作用,这种干预作用也不可避免地将影响生物体生长代谢的能量转移和热变化。或者说,中药的药性功能实质上就是中药与生物机体之间的相互作用,这种相互作用可能是物理反应,也可能是化学反应,而任何反应发生时,均伴随有能量的转移和变化(表现为吸热或放热)。无论生物体的新陈代谢是物理反应伴随的能量转移和热变化还是化学反应伴随的能量转移和热变化,都可以用生物热力学特别是量热学方法定性、定量的测定,都可以用不同生长代谢动力学数学模型加以刻画,并可用热力学和中医药学理论特别是整体观、动态观和平衡观加以阐释。根据热力学表达参数和热图谱,能实时、在线、无损、高效、快速地刻画机体的表现状态及其药物作用下的变化情况^[13]。

4.3 生物热力学近年来在药学研究方面的应用:近年来,热分析技术在医药行业得到了应用,经过初步的研究结果表明^[14]。生物热动力学是刻画中药四性、生物活性、真伪优劣的有效方法之一,特别是热焓等一系列参数的变化可作为重要的评价客观指标,与化学指纹图谱联动分析,可以作为中药生物活性与药效物质的高通量筛选模式和方法。沈雪松等^[15]应用微量热法研究了氟喹诺酮类药物对大肠杆菌抑制作用的量效关系;Yamaguchi 等^[16]用微量热法测定癌细胞、鼠肝细胞、淋巴细胞和中性粒细胞的产热;亦有实验表明^[17],温热药能使大肠杆菌、金葡萄球菌等细菌指数生长期的生长速率常数相对减小、传代时间延长,产热量即焓变增加较显著而寒凉药与之相反。这种方法是符合中医药学的整体观、系统观、动态观和平衡观的思维方式和研究方法。

4.4 生物热力学方法在整合作用研究的应用前景:运用生物热力学,通过测定正常情况下和不同药物作用下生物体内能量和产热的变化,可以间接地了解生物体新陈代谢状态和变化规律,可以高通量筛选和分析药物的生物活性(包括毒性和药效),多快好省地寻找与单味药整体作用(包括毒性与药效,性质与程度)相同或最相似的化学产物。进一步地结合常规药理、毒理试验验证,化学定性、定量分析特别是中药指纹图谱技术,从化学成分、化学部位和单味药 3 个物质层次,系统地刻画全方中单味药多组分的整合作用和整体效应;从单味药、全方和类方 3 个物质层次上,系统地刻画中药及其复方的整合作用。

5 结语

中药及其复方多组分的整合作用是优势和特色,通过对若干研究基础较好的中药及其复方运用生物热力学的方法,进一步就方剂活性物质群的整合作用进行深入研究,较完整地揭示中药及其方剂多成分通过多种途径作用于人体多个靶点发挥整合调节的优越性及其机制。通过对中药及其复方多

组分的整合作用的研究,建立和完善一个主要基于生物热力学表达的具有实时、动态、在线、微量、快速、高效、经济等特点且能反映中医整体观、平衡观、动态观和整合调节作用的中药及复方的研究方法体系和技术平台,阐明中药活性物质群防治疾病的优势,拓展创新新药的新领域、新途径、新方法,对化学、生命科学包括现代药学等相关学科的发展,也将产生有力的影响。同时,研究并揭示中药及其复方的整合作用,不仅对于正确认识和解决中医药学关键科学问题,科学地弘扬中医药的特色和优势等具有重要理论意义,而且对于研制开发安全、高效的现代优质中药,提升我国民族医药产业发展水平,满足人们不断增长的健康需求等具有现实意义。

References:

- [1] Jing T L. Discussing the significance of investigation on Chinese prescription [J]. *Chin J Integr West Med* (中国中西医结合杂志), 1999, 19(4): 591.
- [2] Jing T L, Huo H R. Pay great attention to study on integration effects of multi-component of traditional Chinese medicine [J]. *World Sci Technol: Modern Tradit Chin Med* (世界科学技术: 中药现代化), 2003, 5(2): 1.
- [3] Liu D L. *The disturbance and the Restoration of the Equilibrium in the Molecular Network* (分子网络紊乱与调节) [M]. Beijing: Tsinghua University Press, 1999.
- [4] Liu Q, Shi J R. Study on decomposed recipes of traditional Chinese medicine [J]. *J Chin Integr Med* (中西医结合学报), 2003, 1(3): 173.
- [5] Chen L Y, Chen Q, Liu R H. Developing of investigation method of Chinese Prescription [J]. *Chin J Exper Tradit Chin Med* (中国实验方剂学杂志), 1999, 5(3): 62.
- [6] Zhang S P, Lai T S. Simple analysis on investigation method of Chinese prescription [J]. *Chin J Bas Med Tradit Chin Med* (中国中医基础医学杂志), 2000, 6(6): 56.
- [7] Huang X, Ma Y, Ren P. The prospect and science evidence of hypothesis on pharmacokinetics of syndrome and treat [J]. *Chin J Pharm* (中国药理学杂志), 2002, 37(3): 211.
- [8] Liang G G. The probing of chemical study method for Chinese Prescription [J]. *China J Chin Mater Med* (中国中药杂志), 1999, 24(2): 67.
- [9] Qiao Y J, Li P T, Wang Y Y. Discussion on the methodology for studying clinically effective TCM formulas [J]. *J Beijing Univ Tradit Chin Med* (北京中医药大学学报), 1998, 21(5): 17.
- [10] Gao Y, Lu Q J, Liu Y X. The study on Chinese prescription on analysis methods [J]. *Chin New Drugs J* (中国新药杂志), 2000, 9(5): 307.
- [11] Xu Q, Xiao H B, Liang X M. Investigation methodology and technology for pharmacodynamic material basis of compound prescription of traditional Chinese medicine [J]. *World Sci Technol: Mod Tradit Chin Med* (世界科学技术: 中药现代化), 2001, 4(3): 25.
- [12] Ma C T, Jiang Y X. The evaluation of three study method for traditional Chinese medicine [J]. *J Shandong Univ Tradit Chin Med* (山东中医药大学学报), 1996, 20(3): 35.
- [13] Xiao X H, Wang Y Y. To study and scan traditional Chinese medicine from the angle of thermodynamics [A]. *The Forum of International Bio-information and Traditional Chinese Medicine* (国际生物信息与中医药论丛) [M]. Singapore: Singaporean Medical and Health Publishing House, 2004.
- [14] Yu H M, Xiao X H, Liu T S. Biothermodynamic study on four therapeutic features of TCM (I) [J]. *China J Chin Mater Med* (中国中药杂志), 2002, 27(5): 374.
- [15] Shen X S, Liu Y, Zhou C P. Thermochemistry study of dose-effect relationship of FQNS for *Bacillus coli* [J]. *Acta Chem Sin* (化学学报), 2000, 58(11): 1463.
- [16] Yamaguchi M, Evans C H. Suppression of mitogen and antigen-induced lymphocyte proliferation by lanthanides [J]. *Experientia*, 1989, 45: 1129.
- [17] Yu H M, Xiao X H, Liu T S. Biothermodynamic study on four therapeutic features of TCM (I) [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 2001, 32(10): 910.