

· 专论 ·

方剂代谢物组学新假说

唐文富¹, 陈光远¹, 黄 熙^{1,2}

(1. 四川大学华西医院 中西医结合科, 四川 成都 610041; 2. 四川大学华西医院 中药药理研究室, 四川 成都 610041)

摘 要:药效物质基础是方剂研究的核心之一。要弄清方剂多成分、多靶点作用, 首先要弄清是什么成分、什么途径、什么靶点。以大承气汤为代表的攻下方剂临床疗效确切, 但药效物质基础不清, 体内作用靶点不明。从方剂体内成分及疗效出发, 采用高效液相色谱-质谱-质谱联用法研究大承气汤在急性胰腺炎模型的方剂药效成分及药动学; 再将方剂吸收入体内的成分作为药物进行方剂来源成分的药效学研究, 联用代谢物组学方法从代谢物变化出发探索方剂作用多靶点的生化-药效物质基础, 阐明方剂作用途径和药效学, 以探索大承气汤治疗具有“阳明腑实证”的急性胰腺炎的药效物质基础和作用的确切靶点; 从中医学整体观出发, 创新性运用代谢物组学的整体分析方法研究“阳明腑实证”的证本质, 从而建立方剂代谢物组学新假说。

关键词:方剂代谢物组学; 多靶点; 大承气汤; 急性胰腺炎

中图分类号:R285

文献标识码:A

文章编号:0253-2670(2007)06-0801-03

A new hypothesis on formula metabonomics

TANG Wen-fu¹, CHEN Guang-yuan¹, HUANG Xi^{1,2}

(1. Department of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 2. Laboratory of Ethnopharmacology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China)

Key words: formula metabonomics; multiple targets; Dachengqi Tang; acute pancreatitis

方剂药效学是方剂研究的核心之一, 但其作用的确切成分不清、途径不明、靶点不定。提取和筛选临床确有疗效的中药方剂的药效物质成分, 研究其药动学; 用代谢物组学的方法寻找方剂有效成分在体内的作用靶点, 以阐明中药方剂的药效物质基础及其作用途径; 结合中医学整体观, 用整体分析方法研究方剂作用靶点, 并提出方剂代谢物组学的新假说, 以促进方剂药效物质基础和作用途径的研究。

1 方剂药效学研究方法的认识

根据中医整体观念和辨证论治过程而得出对“证”的方药, 经过口服或者灌肠等途径给药后作用于机体而产生对“证”的整体效应, 表现为各种中医证候的变化。目前的方剂药效学重视对某一器官、组织、细胞或者分子信号途径的作用, 忽视中医证候变化和整体反应, 与中医整体观背道而驰。因此在借鉴现代医学方法的同时, 更应该紧密结合中医理论, 尤其是中医整体观念^[1], 才是真正中医理论指导下的方剂药效学研究。

2 目前方剂药效学研究的局限性

目前中药药理学研究主要有血药浓度法、组织浓度法、尿液浓度法、生物效应法, 主要选择一些药效指标, 或进行含药血清的体外药理实验^[2]。如益活清下综合疗法^[3]中使用大承气汤加减治疗重症急性胰腺炎的临床与实验研究表明: 1) 大承气汤促进胃肠蠕动, 解除肠麻痹并排出肠中“燥屎”, 以恢复胃肠功能; 2) 对抗中和细胞因子与炎症介质, 防止内皮损伤和血细胞黏附聚集; 3) 防止细菌移位并有抗内毒素的作用; 4) 调节血栓素/前列腺素等的表达与比例, 调控微血管的舒缩, 防止痉挛; 5) 改善血流动力学或血液流变学, 改善器官微循环; 6) 也可能降低P物质的量而抗胰腺微循环损伤, 保持血管内皮光滑; 7) 并可参与调节胰腺腺泡细胞内的 Ca^{2+} - Mg^{2+} -ATPase^[4]。说明大承气汤确有疗效。但这些研究都是从现代医学出发, 着眼于治疗机制的某一方面而忽视了机体是一个有机整体; 离开了中医理论的指导, 因此结论常常不能全面反映方药的效应。

收稿日期: 2006-10-25

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(30400576, 30672588)

作者简介: 唐文富(1970—), 男, 四川南充人, 医学硕士, 主治医师, 主要从事中西医结合治疗急性胰腺炎的基础和临床研究。

Tel: (028)85422556 85422703 E-mail: wftang900g@hotmail.com

方剂是一个多元复杂体系,内在化学成分众多,含药血清的体外药效学实验参数难以真正代表整个中药或方剂的效应;方剂离体药效学不能真正代表复方的在体效应,单一机制研究既不能全面说明复方的整体疗效,也不符合中医学整体观和辨证论治思想。因此,中药复方物质基础和药效、作用机制研究,不但要采用多个指标,还要从整体动物、器官组织、细胞及其代谢物组学多个方面来进行系统和整体的研究,以符合中医整体观思想。

3 代谢物组学的整体分析方法符合整体观原则

代谢物组(metabonome)是生物体内小分子代谢物的总和,代谢物组学是研究机体代谢产物谱变化的一种新的系统方法,用于药物筛选、作用机制研究和毒性筛选、评价^[5]。其核心思想是强调外源性物质对机体所产生的整体性效应,以生物体内某一器官、组织或者一类物质分子整体为研究对象,研究药物对机体所产生的生物化学物质—代谢物组的系统作用。它不仅研究药物本身的代谢变化,更重要的是研究药物引起的内源性代谢物的全局和系统性变化,直接反映体内生物化学过程和状态的整体变化^[6,7],具有与中医治疗疾病的整体观念一致的特点,与中医学整体观思想不谋而合。

刘昌孝院士等人应用代谢物组学方法研究由钩藤等多味中药组成的多动合剂的生物化学机制和作用靶点时,采用 LC-MS-MS 法测定给药动物血清中多种内源性神经递质(Ach、DA、5-HT 等)的动态变化。从代谢物组成和量的经时变化发现有疗效的生物标记物,认为药物的整体作用所产生的生物化学物质(神经递质)是其药效的物质基础,证明多动合剂的作用机制可能与 DA 受体变化有关^[8],示范性地进行了中药方剂作用靶点问题的探索。代谢物组学研究还可以区别不同种属、不同品系动物模型的代谢状态,鉴别人体不同疾病状态的差异,即不同“证候动物模型”、不同“证状态”的代谢差异和不同治疗反应,而这是中医“证候”研究的难点,即可能取得“证候动物模型”建立和“证本质”研究方法学的重大突破。

4 方剂药效学研究新方法——方剂代谢物组学

代谢物组学(metabonomics)是继基因组(genome)、转录物组(transcriptome)和蛋白质组(proteome)、组学(omics)等之后于 1999 年提出的一门后基因组时代的新学科和系统研究方法^[9],主要研究细胞或生物样品所有代谢物的综合表现——全局观点;采用绘图技术、现代分析测定方法,如

HPLC、LC-MS-MS 和核磁共振,以高通量的实验和大规模的计算为特征,适用于药物筛选、作用机制研究和毒性筛选、评价,药效和毒性模型的鉴别和确证^[10],更适合“证候模型建立”、“证本质”、中药方剂的作用机制研究和不良反应监测与安全性评价,并根据代谢物组图谱的变化探索疗效和毒性的化学或生物标志物^[11]。欧美 26 位科学家于 2001 年开始代谢物组学的 COMET 研究计划^[12]。到 2007 年 5 月 10 日为止,Medline 上公开发表的相关文章达 200 篇左右,但国内的相关文章屈指可数。我国李宝珍、王崇仁、刘昌孝等专家进行了中药疗效的代谢物组学研究并取得了一定进展^[8],为中药方剂的药物开发、治疗机制、作用靶点和毒性与安全性评价提供了新思路和新手段。

采用“herb”、“recipe”、“remedy”、“prescription”、“decoction”、“formula”和“metabonomics”为主题词检索 PubMed,没有方剂代谢物组学的相关文献;采用“方剂代谢物组学”、“代谢物组学”、“代谢物组”、“方剂”为主题词检索 CBMdisc 和中国期刊全文数据库、维普数据库,结果也没有方剂代谢物组学的相关报道。中药方剂治疗疾病以整体观念为指导,效应的表现是整体性和系统性的。而代谢物组学是研究药物引起机体内源性代谢物的全局和系统性变化,直接反映体内生化过程和状态的整体变化^[6],具有与中医治疗疾病的整体观念一致的特点。因此用代谢物组学的方法研究中药方剂药效学和毒效学,这与中医整体观思想不谋而合,即笔者提出的方剂代谢物组学的理论假说。

方剂代谢物组学是在中医理论指导下,运用代谢物组学理论的整体性特点和系统性思想,以 HPLC、LC-MS-MS 和 NMR 为主要研究手段,探索中药方剂的治疗机制、作用靶点、疗效标准、药效和毒性模型的鉴别和确证、疗效和毒性的化学或生物标志物的科学。其实验样品多为使用方剂前后的外周性生物样品(如尿液、血液),方便易得,可以连续反复多次获取,也可以是特定的组织器官或细胞;样品处理相对简单适用^[13]。方剂代谢物组学有助于揭示中医证候的“证”本质,建立现代中药方剂的药理、毒理评价体系,指导临床拟订合理用药方案、剂量和时间,促进中药方剂现代化。

5 大承气汤治疗急性胰腺炎的方剂代谢物组学摸索研究

重症急性胰腺炎具有“痞、满、燥、实、坚”的特点,属于典型“阳明腑实证”,使用大承气汤为主治疗

急性胰腺炎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^[3];但其物质基础和作用靶点不清楚。笔者在方剂组织药理学理论的指导下探索方剂各成分穿透血胰屏障并到达胰腺组织内的成分谱和浓度的同时,研究使用大承气汤前后实验性急性胰腺炎模型胰源性代谢物组学的变化,而胰源性代谢物组学的某些显著变化可能正是方剂药效物质的作用靶点。代谢物组学反映整体的代谢物图谱,可直接认识在急性胰腺炎时机体或胰腺的病理生理和生化状态,探索大承气汤的方剂作用靶点,阐明“阳明腑实证”的证本质。

应用代谢物组学方法,采用LC-MS-MS技术测定给药模型犬血清和胰腺组织中各种方剂有效成分和多种胰源性代谢物质(如淀粉酶、脂肪酶、胰岛素、胰高血糖素、生长抑素、胆囊收缩素、胃泌素、胃动素等)的动态变化,从代谢物组成成分和量的经时变化探索大承气汤治疗急性胰腺炎具有疗效的生物标记物,以全局观点从药物整体作用所产生的生物化学物质(酶、神经递质、内分泌激素)来寻找其药效的物质基础;同时联合方剂有效成分的药动力学来研究方剂剂量-体内浓度-生物效应的关系,能更真实地反映复方中多种药物、多种成分的综合疗效与体内动态的过程,符合整体观原则;用代谢物组学的方法研究“阳明腑实证”的证本质,探讨方剂对“证”的疗效基础和作用靶点。

6 结语与展望

在方剂代谢物组学的指导下,通过对体液和胰腺组织代谢物组成成分和量变化的分析,观测大承气汤引起的所有生化变化,获得方剂治疗前后“代谢物指纹图谱”,以探索方剂治疗的证候靶点,同时评价外源性方剂产生的一系列代谢过程和作用机制、胰腺靶器官的效应、组织损伤与修复机制等,能将代谢物浓度的变化和其分子基础及将来的表型结局联系起来;与代谢物组学理论相整合,更深刻地揭示中药方剂整体性调节人体功能网络的机制和作用靶点。

References:

- [1] Liang F S, Song J C, Zhou X T. Systematic inflammatory response syndrome and wholism of traditional Chinese medicine [J]. *Chin J Integr Tradit West Med Intensive Crit Care* (中国中西医结合急救杂志), 2003, 10(6): 329.
- [2] Tang W F, Wan M H, Huang X. Tissue pharmacology of recipe—A new hypothesis [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 2005, 36(1): 1-4.
- [3] Xia Q, Yuan L, Yang X N, et al. Comparison of integrated Chinese and western medicine with and without somatostatin supplement in the treatment of severe acute pancreatitis [J]. *World J Gastroenterol*, 2005, 11(7): 1073-1076.
- [4] Qiu Y, Li Y Y, Li S G, et al. Effect of Qingyitang on activity of intracellular Ca^{2+} - Mg^{2+} -ATPase in rats with acute pancreatitis [J]. *World J Gastroenterol*, 2004, 10(1): 100-104.
- [5] Lindon J C, Nicholson J K, Holmes E, et al. Contemporary issues in toxicology: the role of metabonomics in toxicology and its evaluation by the COMET project [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2003, 187(3): 137-146.
- [6] Lindon J C, Holmsen E, Nicholson J K. So what's the deal with metabonomics? [J]. *Anal Chem*, 2003, 75(17): 384A-394A.
- [7] Billelo J A. The agony and ecstasy of 'OMIC' technologies in drug development [J]. *Curr Mol Med*, 2005, 5(1): 39-52.
- [8] Huang Y R, Wei G L, Long H, et al. Pharmacodynamics and its biochemical mechanism of uncaria-stem mistura for hyperactivity syndrome by metabonomic method [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 2005, 36(3): 398-402.
- [9] Nicholson J K, Lindon J C, Holmes E. 'Metabonomics': understanding the metabolic responses of living systems to pathophysiological stimuli via multivariate statistical analysis of biological NMR spectroscopic data [J]. *Xenobiotica*, 1999, 29(11): 1181-1189.
- [10] Espina J R, Shockcor J P, Herron W J. Detection of *in vivo* biomarkers of phospholipidosis using NMR-based metabonomic approaches [J]. *Magn Reson Chem*, 2001, 39: 559-565.
- [11] Liang M Z, Lu Y P, Nan F, et al. Pharmacokinetics of mycophenolic acid and its glucuronide after a single and multiple oral doses of mycophenolate mofetil in Chinese patients with renal transplant recipients [J]. *Transplantation*, 2004, 78(2): 740-741.
- [12] Lindon J C, Nicholson J K, Holmes E, et al. Contemporary issues in toxicology: the role of metabonomics in toxicology and its evaluation by the COMET project [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2003, 187(3): 137-146.
- [13] Cloarec O, Dumas M E, Trygg J, et al. Evaluation of the orthogonal projection on latent structure model limitations caused by chemical shift variability and improved visualization of biomarker changes in 1H -NMR spectroscopic metabonomic studies [J]. *Anal Chem*, 2005, 77(2): 517-526.

欢 迎 投 稿 欢 迎 订 阅

方剂代谢物组学新假说

作者: 唐文富, 陈光远, 黄熙, [TANG Wei-fu](#), [CHEN Guang-yuan](#), [HUANG Xi](#)
作者单位: 唐文富, 陈光远, [TANG Wei-fu](#), [CHEN Guang-yuan](#) (四川大学华西医院, 中西医结合科, 四川, 成都, 610041), 黄熙, [HUANG Xi](#) (四川大学华西医院, 中西医结合科, 四川, 成都, 610041; 四川大学华西医院, 中药药理研究室, 四川, 成都, 610041)
刊名: 中草药 [ISTIC](#) [PKU](#)
英文刊名: [CHINESE TRADITIONAL AND HERBAL DRUGS](#)
年, 卷(期): 2007, 38(6)
被引用次数: 7次

参考文献(13条)

1. [Liang F S;Song J C;Zhou X T](#) [Systematic inflammatory response syndrome and wholism of traditional Chinese medicine](#) 2003(06)
2. [Tang W F;Wan M H;Huang X](#) [Tissue pharmacology of recipe-A new hypothesis](#)[期刊论文]-[中草药](#) 2005(01)
3. [Xia Q;Yuan L;Yang X N](#) [Comparison of integrated Chinese and western medicine with and without somatostatin supplement in the treatment of severe acute pancreatitis](#)[外文期刊] 2005(07)
4. [Qiu Y;Li Y Y;Li S G](#) [Effect of Qingyitang on activity of intracellular Ca²⁺-Mg²⁺-ATPase in rats with acute pancreatitis](#)[外文期刊] 2004(01)
5. [Lindon J C;Nicholson J K;Holmes E](#) [Contemporary issues in toxicology:the role of metabonomics in toxicology and its evaluation by the COMET project](#)[外文期刊] 2003(03)
6. [Lindon J C;Holmens E;Nicholson J K](#) [So what's the deal with metabonomics](#)[外文期刊] 2003(17)
7. [Bilello J A](#) [The agony and ecstasy of 'OMIC' technologies in drug development](#)[外文期刊] 2005(01)
8. [Huang Y R;Wei G L;Long H](#) [Pharmacodynamics and its biochemical mechanism of uncaria-stem mistura for hyperactivity syndrome by metabonomic method](#)[期刊论文]-[中草药](#) 2005(03)
9. [Nicholson J K;Lindon J C;Holmes E](#) [Metabonomics':understanding the metabolic responses of living systems to pathophysiological stimuli via multivariate statistical analysis of biological NMR spectroscopic data](#)[外文期刊] 1999(11)
10. [Espina J R;Shockcor J P;Herron W J](#) [Detection of in vivo biomarkers of phosphlipidosis using NMR-based metabonomic approachers](#)[外文期刊] 2001(9)
11. [Liang M Z;Lu Y P;Nan F](#) [Pharmacokinetics of mycophenolic acid and its glucuronide after a single and multiple oral doses of mycophenolate mofetil in Chinese patients with renal transplant recipients](#)[外文期刊] 2004(02)
12. [Lindon J C;Nicholson J K;Holmes E](#) [Contemporary issues in toxicology:the role of metabonomics in toxicology and its evaluation by the COMET project](#)[外文期刊] 2003(03)
13. [Cloarec O;Dumas M E;Trygg J](#) [Evaluation of the orthogonal projection on latent structure model limitations caused by chemical shift variability and improved visualization of biomarker changes in 1H-NMR spectroscopic metabonomic studies](#)[外文期刊] 2005(02)

引证文献(7条)

1. 黄熙, 范荣, 张海男, 任平, 秦锋, 王杨 [生物方剂分析药理:阐明方剂吸收生物活性成分的研究策略](#)[期刊论文]-[中草药](#) 2010(3)

2. 陈鸿英, 朱永智 代谢组学在中医药现代研究中的应用 [期刊论文] - 天津药学 2009 (1)
3. 乔逸, 文爱东, 杨志福, 肖芬 方剂药效物质基础研究新方法: “药效差示血清色谱法” [期刊论文] - 第四军医大学学报 2008 (8)
4. 夏厚林, 黄立华, 曾南, 董小萍, 王建 中药药效物质基础析义 [期刊论文] - 中药与临床 2011 (1)
5. 苏桃, 陆兔林, 毛春芹, 李林 代谢组学与中医药现代化研究 [期刊论文] - 中国实验方剂学杂志 2011 (7)
6. 郭建明, 段金廛, 唐于平, 尚尔鑫, 钱大玮 微透析-UPLC-MS联用技术在方剂代谢组学研究中的应用 [期刊论文] - 世界科学技术-中医药现代化 2009 (1)
7. 李遇伯, 李利新, 张丽媛, 刘昌孝 代谢组学在中药药效物质基础和药物作用研究中的进展 [期刊论文] - 中南药学 2010 (6)

本文链接: http://d.wanfangdata.com.cn/Periodical_zcy200706001.aspx