

• 综 述 •

方剂关键科学问题的思考

陆茵, 王爱云, 郑仕中, 陈文星, 陶丽, 张伟伟

南京中医药大学药学院 江苏省药效与安全性评价重点实验室, 江苏 南京 210029

摘要: 针对中药复方的现代研究至今没有取得突破性进展, 以及不能回归到临床, 指导中医师遣方用药进行思考, 通过深入分析中药复方的作用方式及特点, 认为合理的复方评价体系还未真正建立, 是制约中药复方研究的瓶颈, 有必要密切联系生命学科的发展另辟蹊径, 创新中药复方的研究思路和方法。

关键词: 方剂; 中药复方; 病证结合; 靶分子组合; 研究思路

中图分类号: R289 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2011)12-2549-03

Reflections on key scientific problem of formula

LU Yin, WANG Ai-yun, ZHENG Shi-zhong, CHEN Wen-xing, TAO Li, ZHANG Wei-wei

Jiangsu Key Laboratory for Pharmacology and Safety Evaluation of Chinese Materia Medica, College of Pharmacy, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210029, China

Key words: formula; Chinese materia medica formula; combination of disease and syndrome; target molecular combination; research thinking

“973”和“十一五”等招标指南中提出以经典方剂为研究对象, 构建适合复方中药作用特点的、科学客观的有效性评价方法与标准体系, 通过对中药复方有效成分群的辨识, 开展效应与物质成分群、方剂量效关系的研究, 并开展中药复方体内过程的系统分析和研究, 从多层次、多角度系统揭示复方疗效的客观性, 同时, 以药性理论与配伍理论阐释中药疗效的合理性, 为指导中药复方研发提供科学依据。

而中药复方研究至今并没有取得实质性的进展, 还不能回归到临床, 指导临床中医师遣方用药。其最重要的原因在于合理的复方研究评价体系还未真正建立。如中药研究仅仅以模拟现代医学发病原理进行复制的动物模型为核心的实验体系或西医临床的诊疗手段还无法准确评价中药复方的科学内涵^[1]。由于没有找到真正适合中医药研究的方法, 动物实验结果也就不能真正代表中医几千年来

临床实践的结果。因而国内许多著名的老中医认为现代中医的研究实际上是将中医学翻译成西医学。因此, 有必要对中药方剂的关键科学问题进行思考, 以促进中药的现代化研究。

1 现有的病证结合模型不能反映方剂的方证对应关系

在《中医沉思录》一书中对以往证的动物模型的制备及思路提出了很多问题, 认为模型在名义上与中医相联系, 实际上难以做到。通过查阅近年来有关病证结合的文献资料^[2-3]发现: 建立病证结合动物模型多是根据西医理论塑造疾病模型, 根据中医理论塑造证候模型, 再把二者结合起来。

根据现有报道病证结合动物模型文献的分析, 现有病证结合模型距离阐明证的本质仍有较大差距的原因: 一是缺乏动态的、连续的和演化性的观察; 二是缺乏证型之间严格的相互比对; 三是现有的研究“病证结合”动物模型多是在西医理论

收稿日期: 2011-05-05

基金项目: 科技部“十一五”科技支撑计划(2008BAI51B02); 国家自然科学基金资助项目(30371727, 30772766); 江苏省自然科学基金资助项目(BK2007239, BK2010085); 江苏省六大人才高峰课题资助项目(08-A-012); 江苏省教育厅重点资助项目(09KJA360002); 江苏省国际科技合作计划(SBZ200900175)

作者简介: 陆茵(1963—), 女, 教授, 博士生导师, 江苏丹阳人, 研究方向为活血化瘀中药及其复方抗肿瘤血管生成及对肿瘤转移、肿瘤微环境的影响。Tel: (025)86798154 Fax: (025)86798188 E-mail: luyingreen@126.com

塑造疾病模型的基础上,加以中医理论塑造证候模型,再把二者结合起来。如用糖皮质激素制备“阳虚”动物模型、口服大黄苦寒泻下制备“脾虚”模型等,或采用物理、化学和机械性刺激方法使动物生活环境、条件改变造成同时兼有证的模型。但这类病证结合模型人为施加因素较多,影响动物模型的稳定性及可靠性,很难达到病与证都符合动物模型的要求。

如何将中医证候与疾病模型关联起来,从而建立病证结合的动物模型一直是中医药现代化研究过程中的关键问题。在长期开展人类疾病模型的表型分析课题研究的过程中发现,不同疾病的动物模型外在生物学的行为、生化、生理过程的表征不同,如 db/db 糖尿病小鼠在发病的不同阶段,其动物的表型不同。动物表型是指生物体应对各种遗传和环境变化的反应,是生物体基因功能、发育以及生化生理过程的表征。通过表型分析,可以确定动物模型的组织器官形态和功能的变化特征,从而理解疾病各种失调的分子机制,与临床中医对于证的认识有共同之处。证候是中医的专用术语,是通过望、闻、问、切四诊所获得的疾病过程中表现在整体层次上的机体反应状态及其运动、变化,它是病机的外部表现。

因此,本课题组提出是否能够通过不同类型动物模型的表型分析研究,通过辩证,从中发现反映证候特征的动物表征,并根据动物表现的证候特征,选方探证,从而建立病证结合模型。国际上已经建立 4 种不同类型约 20 多种糖尿病疾病动物模型(如

诱发性糖尿病模型、自发性糖尿病模型、转基因糖尿病模型、基因敲除糖尿病模型等)^[4],通过对模型动物在糖尿病发病的不同阶段进行形态、行为、生理、细胞及分子等各个层次的标准化、系统性的表型分析,开展与中医证候关联的研究,同时,形成与国际基准对接的疾病模型的表型分析与中医证候关联技术体系或相关技术标准,开展糖尿病病证结合模型的应用示范研究,推动形成动物疾病模型与中医证候关联研究的共享技术网络,为中药药理学及中药复方药效的评价与应用提供技术服务。

2 中药复方的作用方式有别于单一化合物的作用,具有系统性、复杂性

方剂作用的特点:“药有个性之特长,方有合群之妙用”。以配伍为特色的中药复方具有数千年的经验积累,合理配伍可增效减毒^[5]。以四物汤为例,综合分析近几年来四物汤的研究^[6-9],发现四物汤中的各味中药所含成分多达几十种,甚至上百种,药效物质基础可以包括小分子化合物(包括挥发油、生物碱、黄酮类、皂苷类)及生物大分子(肽、蛋白、糖肽及多糖等)。四物汤的活血、补血、调经作用是四物汤的最终效应,其内在机制应该是方中的活性物质群通过多靶点、多途径、多因微效经整合发挥作用的结果(图 1)。但关于中药及方药如何通过多靶点、多途径发挥中药的整合作用,多数研究还停留在概念上或多个生物活性指标的评价上,没有真正地能够阐明中药复方多靶点的作用具体作用在何靶,几个靶,靶与靶之间的关联,与终末效应的关系是什么等问题。

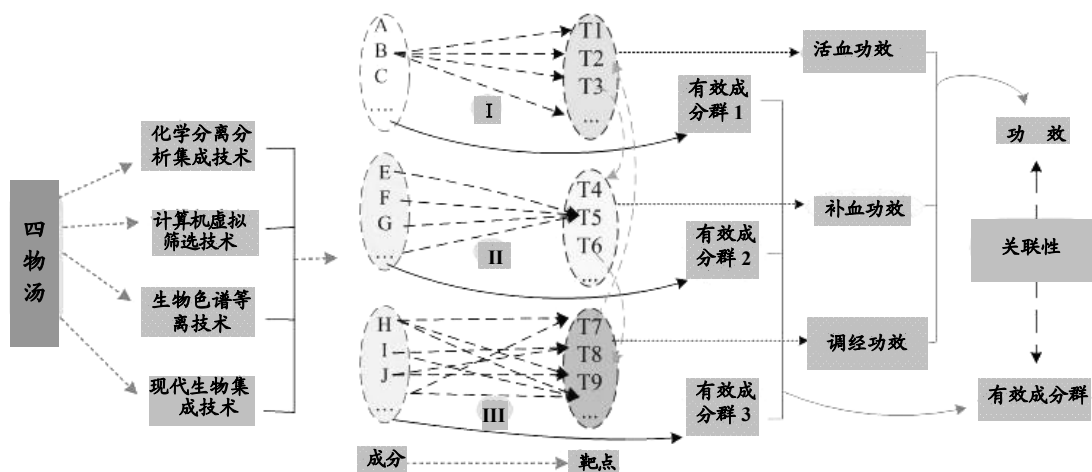


图 1 四物汤有效成分群与功效关联研究示意图

Fig. 1 Schematic diagram of association study between effective components group and efficacy of Siwu Decoction

3 伴随着生命学科的蓬勃发展,中药复方的现代研究必须与时俱进

“中医学理论浸透着中华民族传统文化的色彩,必然与发源于西方的现代科学有隔阂”。而现今,随着自然科学的发展,在中国中医也因为从现代医学的角度无法印证或者目前还无法用现代科学的语言诠释清楚而地位不断下降^[10]。

陈竺院士用现代生物学技术阐明了复方是如何在分子水平上体现“君、臣、佐、使”的,这一研究受到了国际主流科学界的积极评价^[11]。陈竺院士课题组采用主要有效成分四硫化四砷、靛玉红、丹参酮 II_A 代替传统的雄黄、青黛和丹参配伍,从分子生物学和生物化学角度,详尽阐明了复方黄黛片治疗急性早幼粒细胞白血病的分子机制和配伍关系;用生物化学方法,在分子水平阐明中药复方多成分、多靶点的作用机制,说明中药复方配伍原则的合理性,在分子水平阐明中药复方作用机制是完全有可能的。

姜廷良等^[12]通过桂枝汤功效的实验研究发现桂枝汤中的有效成分可分别对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。

基于生命是一个复杂的过程和体系^[13],疾病是由多个彼此之间存在着相互作用和动态变化的分子引起的一些基本生理和病理现象,药物需要作用一系列疾病相关的靶分子组合(组合药靶),或许方剂作用的优势就在于此。因此寻求现代医学病症和中医辨证分型之间的内在联系,通过建立中医证候的客观综合指标体系,进而复制出符合该指标体系的中医证候动物模型。以此为基础,选择对证治疗药物,从方证对应的角度着手用药,可以深入地阐明中药复方的体内作用机制,从而揭示中医药的科学内涵。这也是解决中医药现代化,找到中医药与现代医学共同语言的关键所在。

4 结语

中药复方研究是一个巨大的系统工程,需要化学、生物学、生物化学、药理学、病理学、信息科学、医学生物工程等多学科的交叉渗透进行研究。近年来,从系统观、信息结构、复杂性的角度,探索生命现象与疾病本质已成为国际生命科学领域的前沿和热点。人体系统生物医学以及复杂性科学的蓬勃发展,为方剂研究提供了可能的新思路和新方

法。系统生物学的研究思路与中医整体观相一致,为方剂研究提供了一个可借鉴的方法。从整体论出发,以复杂系统的研究方法等为手段,探索解决中医药学发展中的复杂问题;同时从方剂研究的实践以及疾病的复杂现象和复杂性特点出发,提出复杂系统研究的创新思维和研究方法,这对于推进方剂理论与医学科学的发展具有深远意义。

参考文献

- [1] 王战, 胡慧玲, 兰 轲, 等. 试论基于代谢组学与方证理论的药效学-药动学方法研究中药复方配伍规律 [J]. 中草药, 2009, 40(2): 169-172.
- [2] 王 阶, 张凤兰, 王永炎. 病证结合理论源流及临床应用 [J]. 湖北中医学院学报, 2003, 5(4): 40-42.
- [3] 刘丽梅, 王瑞海, 陈 琳, 等. 病证结合方证相应在证候动物模型研究中的应用 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2010, 16(1): 88-90.
- [4] Kadowaki T. Insights into insulin resistance and type 2 diabetes from knockout mouse models [J]. *J Clin Invest*, 2000, 106(4): 459-465.
- [5] 陈丽华, 刘丽丽, 朱卫丰. 中药复方配伍研究现状与思考 [J]. 中草药, 2009, 40(12): 1998-2000.
- [6] Zhu M, Tang Y, Duan J A, et al. Roles of paeoniflorin and senkyunolide I in SiWu decoction on antiplatelet and anticoagulation activities [J]. *J Sep Sci*, 2010, 33(21): 3335-3340.
- [7] 高 月, 马增春, 梁乾德, 等. 四物汤的方证结合研究 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2010, 12(2): 211-216.
- [8] 郭 平, 梁乾德, 胡剑江, 等. 四物汤对放射线致血虚证小鼠骨髓Epo和G-CSF基因表达的影响 [J]. 中国中药杂志, 2005, 30(15): 1173-1176.
- [9] 廖芳仪, 陈建霖, 张瑛玲, 等. 四物汤对永生化卵巢上皮细胞株 IOSE 的 GnRH mRNA 表现量的影响 [J]. 成都中医药大学学报, 2010, 33(3): 60-63.
- [10] 肖小河, 肖培根, 王永炎. 中药科学研究的几个关键问题 [J]. 中国中药杂志, 2009, 34(2): 119-123.
- [11] Wang L, Zhou G B, Liu P, et al. Dissection of mechanisms of Chinese medicinal formula *Realgar-Indigo naturalis* as an effective treatment for promyelocytic leukemia [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105(12): 4826-4831.
- [12] 姜廷良. 桂枝汤现代研究与应用 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2011.
- [13] 张伯礼. 系统生物学将推动中药复杂体系的深入研究 [J]. 中国天然药物, 2009, 7(4): 241.