

## 试论组分中药的药性配伍

陶丽<sup>1</sup>, 陆茵<sup>1,2\*</sup>, 王爱云<sup>1,2</sup>, 陈文星<sup>1,2</sup>

1. 南京中医药大学药学院, 江苏 南京 210046

2. 江苏省中药药效与安全性评价重点实验室, 江苏 南京 210029

**摘要:** 中药有效组分配伍是当前开展中药现代化研究的重要模式, 通过传统饮片活性组分分离及二次配伍以实现功效最大化。尽管有效组分配伍并不脱离原方的整体效应, 但功效物质标准化即组分中药研究存在组分拆分简单而药性拆分困难的问题, 因此需要明确组分样品库中各组分与其所属中药的性味离合关系。决定中药宏观药性的物质基础是其包含的微观化学成分, 而基于化学信息学和知识发现的药性判别方法存在各自的局限性, 真实客观的药性表征体系仍应回归到动态、可持续性定量反映药物与机体的相互作用结果的生物效应模型中去, 在此基础上可以选择药少力专、基于药性组合的代表药对继而开展配伍组分的药性配伍规律研究, 这对合理设计配伍组分及提高其有效性和安全性具有重大意义。

**关键词:** 中药药性; 药性辨识; 成分配伍; 药性配伍; 成分药性

中图分类号: R285.1 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2012)11-2107-04

## Compatibility of drug property in effective components of Chinese materia medica

TAO Li<sup>1</sup>, LU Yin<sup>1,2</sup>, WANG Ai-yun<sup>1,2</sup>, CHEN Wen-xing<sup>1,2</sup>

1. School of Pharmacy, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210046, China

2. Jiangsu Key Laboratory for Pharmacodynamics and Safety Evaluation of Chinese Materia Medica, Nanjing 210029, China

**Abstract:** Effective components combination of Chinese materia medica (CMM) is an important model for study on the modernization of CMM. The maximum effectiveness could be obtained through the separation and secondary combination of the effective components in traditional processed pieces. Although the effective components combination does not break away from the overall effect of the original prescriptions, the effective components normalization, i.e. research on the effective components of CMM, faces the problems that is easy to decompose the components but hard to decompose the drug natures. Therefore, it needs to well define the relationship between the separation and reunion of each component and its CMM in sample library. The material basis for the CMM macroscopic drug natures is precisely their microscopic chemical ingredient. However, there are some respective limitations to recognize the drug natures by chemoinformatics and knowledge discovery, a real and objective characterization system for the evaluation on the natures of CMM and their components should return to the biological effective models which could dynamically and sustainably present the interaction between drugs and organism. Upon that, choosing the typical CMM pairs prescribed according to the theory of nature compatibility with a few herbs but remarkable efficacy to elucidate the mechanisms of natures compatibility by effective components combination will be beneficial to the scientific significance and security of effective components compatibility of CMM.

**Key words:** natures of Chinese materia medica; recognition of natures; components combination; nature compatibility; nature of components

传统中药饮片配伍存在物质基础复杂、质量控制困难、临床适应症不明确等缺点, 制约了中药的现代化与国际化进程。王阶等<sup>[1]</sup>提出组分配伍可以作为中药复方配伍的新模式, 而组分中药是指由固

定剂量和比例的中药有效部位、一类成分或单体化合物组成的新复方制剂。代表药如清开灵由黄芩苷、栀子苷、胆酸、珍珠母(5:25:7:50)配伍而成, 用以治疗缺血性脑中风<sup>[2-5]</sup>。纵观当前的组分

收稿日期: 2012-07-10

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81173174, 81202655);“十一五”科技支撑计划(2008BAI51B02);教育部博士点基金(20113237110008);江苏省自然科学基金资助项目(BK2010085, 2010562);江苏省国际合作项目(SBZ200900175);江苏省教育厅重大专项(09KJA360002);江苏省六大人才高峰课题A类第5批资助项目(08-A-012);江苏省中药药效与安全性评价重点实验室开放课题(P09013);江苏省普通高校研究生科研创新计划项目(2010-469, 2010-471);江苏高校优势学科建设工程资助项目(PAPD)

作者简介: 陶丽, 博士在读。E-mail: tl20082008@126.com

\*通讯作者 陆茵 Tel: (025)86798154 E-mail: luyingreen@126.com

配伍研究思路, 主要从活性组分筛选到多水平病理模型的生物学效应评价, 再到定量药理学设计优化, 从而解决配伍成分和最佳配比等问题, 其整体功效不亚于甚至优于原方<sup>[6-9]</sup>。

但“药有个性之专长, 方有合群之妙用”, 药性是方剂配伍的重要依据, 在药性层面所体现出的配伍规律与中药方证对应的的作用方式有着更直接的联系<sup>[10-11]</sup>。代表方如左金丸和反左金丸, 前者由黄连和吴茱萸按比例 6 : 1 组成, 后者相反; 而黄连苦寒, 清热泻火, 吴茱萸辛热, 温中散寒, 因此前者重用黄连并稍佐以吴茱萸, 后者重用吴茱萸而少佐以黄连, 则可分别治疗胃热与胃寒证, 体现了药性配伍中“热者寒之、寒者热之”的朴素理论<sup>[12]</sup>。尽管中药有效成分配伍 (components combination) 能具体阐明“多成分、多靶点”整体调节的作用特点, 但某些成分可存在于不同中药中, 这些中药的整体药性却不尽相同, 如姜黄素及其衍生物为姜科植物姜黄和郁金的共性成分, 而二者的寒热药性却相反<sup>[13]</sup>; 或同一饮片的不同成分亦表现出不同药性, 如大黄素更接近大黄的药性, 而大黄酚差距较大<sup>[14]</sup>, 故考虑精简成分是否仍然继承原方的药性配伍 (nature compatibility) 规律, 是值得商榷的问题之一。若将有效组分赋予药性内容, 从成分药性探讨组分的配伍规律, 对合理设计配伍组分从而提高其有效性及安全性具有重大意义。

## 1 决定中药宏观药性的物质基础是其包含的微观化学成分

中药药性是中医学理论体系中的一个重要组成部分, 是指导中医中药临床运用的重要依据。李石生等<sup>[15]</sup>最初提出“中药理论体系——分子药性学假说”, 分子指的是中药所包含的有效成分, 认为中药性味取决于其所含的化学成分, 有共同物质基础属性则会有相同药性。如解表药多数味辛、归肺经, 挥发油是其共同的物质基础<sup>[16]</sup>。刘培勋等<sup>[17]</sup>提出“中药药性物组学”的新概念, 认为中药药性在四维空间对特定生物体的作用是中药中发挥特定药性作用的分子集合, 如挥发油。而匡海学等<sup>[18-19]</sup>提出的中药性味的可拆分性、可组合性研究也是建立在中药诸多化学成分各自承载的分子药性的基础之上的。因此, 抽象的中药药性是具有物质基础的, 是中药所含化学成分的高度概括。

## 2 中药/成分药性判别方法探索与实践

### 2.1 基于性-构关系的药性规律研究

分子药性蕴含在药物分子的特定结构中, 从化

合物结构特征出发, 挖掘对药物活性、药动学过程 (吸收、分布、代谢、排泄, ADME) 以及毒性反应起决定作用的药效、药动和毒性基团或骨架, 寻找构-效、构-动、构-毒关系可为分子药性规律提供依据。盛良<sup>[20-21]</sup>采用广义酸碱原则和前线分子轨道理论中的电子得失来解释中药“四气五味”, 并利用青黛有效成分靛玉红分子结构中药效团为给电子体的特征, 判断出其味辛、咸, 性寒, 与其临床功效完全符合。邓家刚等<sup>[22]</sup>通过测定 20 种不同药性活血化瘀中药的 4 种不同溶剂提取部位的红外光谱, 并应用主成分分析结合支持向量机方法对各样本的红外光谱数据与药性的相关性进行了分析, 用于区分平性与非平性的活血化瘀中药提取部位。付先军等<sup>[23]</sup>提出了中药药性“性-效-物质三元论”假说, 通过吉布斯自由能等与中药寒热药性紧密联系的参数对化学成分的寒热药性进行计算。Zhang 等<sup>[24]</sup>借助中药有效成分族辨识技术, 以活血化瘀中药为载体, 以血管紧张素转换酶 (ACE)、血管紧张素 II (AngII)、血小板活化因子 (PAF) 和 5-羟色胺 2A (5-HT<sub>2A</sub>) 4 个受体为示范, 初步探讨了药效团与中药药性的内在关联。张亚超等<sup>[25]</sup>利用定量构效关系 (QSAR) 研究技术对代表性平性中药中的有效成分的化学结构进行数字化处理, 选取 17 种典型分子骨架特征和官能团用于表征各种有效成分的结构信息, 利用支持向量机分类, 发现黄酮类成分最能显示出平性与非平性药的差异。基于化学信息学的药性表征方法很大程度上依赖于计算机平台的虚拟设计, 是当前的研究热点, 但其效用性还有待进一步检验。

### 2.2 挖掘文献数据预测中药/成分药性

有学者根据文献报道的药物所治疾病的证型和药物过量产生不良反应的情况, 运用中医药理论对某些代表性化学药和中药的药性进行了归纳和分析<sup>[26-27]</sup>。此外, 由中药药性所反馈的功效信息即药理作用是指导其临床应用的最直接依据, 而中药药性理论的产生和发展离不开中药的临床实践, 以及关于中药有效组分的药理作用机制和单体成分的临床应用研究已经积累了海量的生物医学文献。王耘等<sup>[28-30]</sup>利用数据挖掘技术总结归纳了中药及其关联功效的药性规律, 并构建中药药性与功效数据库, 可以为已知功效的中药及其有效成分的药性提供预测; 同时构建中药“五味”的贝叶斯网络模型, 可用于预测中药或中药有效组分的“五味”。基于知识

发现的药性表征方法虽然来源于公开的实测数据, 但需大样本的统计分析, 而在中药药性研究领域相关药理实验数据尚不完善, 导致预测结果与实际存在一定偏差。

### 2.3 与客观药性评价相适应的药性辨识新技术、新体系

中药药性理论体系复杂, 中药药性辨识技术的研究至今仍未取得突破性进展, 原因在于药性理论从不同的角度规定了药物功用的某种性质或者特征<sup>[31]</sup>, 因此真实客观的药性表征还是应该回归到生物效应模型(动态地、可持续性地反映药物与机体的相互作用的结果)中去。肖小河等<sup>[32-33]</sup>在结合传统药理实验的技术手段研究寒热药性问题的同时, 利用公认的生物热动力学原理反映受试动物能量代谢的变化, 包括微量量热法和冷热板示差法, 使得受试药物呈现一定的剂量-寒热药性关系。这一既定性又定量的药性评价体系, 有助于打破中药有效组分的药性差异表征的诸多技术制约。

### 3 基于成分药性开展组分配伍规律的研究

中药药性的基本内容包括四气、五味、升降浮沉、归经、毒性、配伍禁忌等。用现代语义描述中药药性规律, 反映药物热力学倾向的为“四性”, 概括药物总体功效的为“五味”, 药物与其靶点相互作用的结果为“归经”, 解剖学上药物作用趋向性的为“升降浮沉”, 药物安全性则为“有毒无毒性”<sup>[34]</sup>。因此中药药性的多要素和高内涵决定了其广泛的生物效应, 而不同药性之间如四气与五味、气味与归经、五味与升降沉浮等又存在紧密联系<sup>[35]</sup>, 故在组分配伍研究时, 出现组分拆分简单而药性拆分困难的问题, 特别针对单一病理模型的组分配伍研究, 容易违背药性配伍规律。因此在进行配伍组分及其剂量优化设计时, 需要明确组分样品库中各组分与其所属中药的性味离合关系, 选择药少力专、基于药性组合的药对组分配伍, 利用上述药性判别方法, 并根据“药性矢量加和性”, 即通过建立药性矢量与多个可检测变量的关联, 研究不同组分以及配伍后寒热药性的程度<sup>[36]</sup>, 从而判断组分配伍治疗寒热证的可行性。

### 4 问题与展望

中药药性理论是从几千年的临床实践(个体反应与疗效)上升得到的一般科学规律, 药性配伍在临证遣方用药过程中通过寒热温凉、升降浮沉等不同药性并用、佐用、制用等综合运用, 是中药配伍

“相辅”、“相反”、“相用”、“相制”的“七情和合”思想的重要依据。由于化学分离、活性追踪而保留复方有效成分, 使得组分配伍的研究单纯停留在组分间协同作用的层次上, 如果在深化中药药性理论认识的同时重视药性配伍规律的考察和探究, 则可在明确药性成分的基础上将作用机制从相辅相成丰富到相反相成, 即可通过不同药性组分配伍为解释组分间如何“和合”提供研究切入点。基于成分药性获得潜在有效组分配伍, 更加体现药效配伍组中的方剂配伍特色, 有助于加快经典方的二次开发或新的中药复方制剂、直接标准组分配伍或单味药的标准组分配伍的研究。

### 参考文献

- [1] 王阶, 王永炎, 杨戈. 中药方剂配伍理论研究方法和模式 [J]. 中国中药杂志, 2005, 30(1): 6-8.
- [2] 徐丽荣, 马世彬, 李澎涛, 等. 清开灵有效组分对MCAO大鼠脑微血管内皮细胞的影响 [J]. 中药材, 2004, 27(5): 348-351.
- [3] 张占军, 王忠, 李澎涛, 等. 清开灵组分配伍干预局灶性脑缺血大鼠再灌注损伤的实验研究 [J]. 中国药理学通报, 2006, 22(8): 964-967.
- [4] 周才秀, 王忠, 荆志伟, 等. 清开灵有效组分药理通路的多样性分析 [J]. 中国药理学通报, 2010, 26(4): 547-551.
- [5] 徐丽荣, 马世彬, 李澎涛, 等. 清开灵有效组份对局灶性脑缺血大鼠脑组织细胞间黏附分子表达的影响 [J]. 中草药, 2004, 35(6): 666-669.
- [6] 王月华, 张海霞, 李齐, 等. 小续命汤有效成分组的高通量筛选研究 [J]. 中西医结合学报, 2006, 4(1): 64-67.
- [7] 李雪梅, 胡义扬, 段小华, 等. 基于均匀设计的抗纤维化中药有效组分配伍研究 [J]. 中国中西医结合杂志, 2010, 30(1): 58-63.
- [8] 程彬彬, 吕祥, 李柏, 等. 生脉散饮片配伍与组分配伍对热损伤大鼠糖皮质激素受体的作用比较 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(1): 61-64.
- [9] 廖正根, 万彦婷, 梁新丽, 等. 延胡索与白芷组分配伍对延胡索乙素在大鼠肝微粒体中酶促反应动力学的影响 [J]. 中草药, 2011, 42(9): 1783-1787.
- [10] 田文静, 谢鸣. 试探方剂中的药性配伍 [J]. 上海中医药杂志, 2009, 43(3): 53-55.
- [11] 王战国, 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.
- [12] 赵平, 许浚, 张铁军, 等. “病-证-方-药”结合探析左金丸配伍的科学内涵 [J]. 中国中药杂志, 2011,

- 36(23): 3380-3385.
- [13] 吴宏伟. 基于代谢组学的姜黄、郁金寒热药性差异研究 [D]. 北京: 中国中医科学院, 2011.
- [14] 苟 微, 管冬元, 方肇勤, 等. 小檗碱等 7 味中药有效成分药性的检测 [J]. 时珍国医国药, 2011, 22(11): 2717-2719.
- [15] 李石生, 邓京振, 赵守训, 等. 中药现代化研究的关键在于建立科学的现代中药理论体系——分子药性假说的提出 [J]. 中国中西医结合杂志, 2000, 2(2): 83-84.
- [16] 黄明进, 郭 刚, 徐立军, 等. 解表药药性与挥发油成分相关性研究 [J]. 北京中医药大学学报, 2009, 32(2): 101-103.
- [17] 刘培勋, 龙 伟. 中药药性与中药药性物组学 [J]. 中国中药杂志, 2008, 339(14): 1769-1771.
- [18] 匡海学, 程 伟. 中药性味的可拆分性、可组合性研究——中药性味理论新假说与研究方法的探索 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2009, 11(6): 768-771.
- [19] 李振宇, 杨炳友, 舒尊鹏. 金花化学拆分组分的性味药理学评价——化学拆分组分的制备及性味辛温的评价 [J]. 中医药信息, 2011, 28(6): 8-13.
- [20] 盛 良. 中药四气五味和化学成分的关系 [J]. 现代中西医结合杂志, 2004, 13(21): 2804-2806.
- [21] 盛 良. 论中药四气五味的宏观化学成分说 [J]. 上海中医药大学学报, 2008, 42(7): 63-67.
- [22] 邓家刚, 刘 进, 覃洁萍, 等. 20 种活血化瘀中药提取物的红外光谱分析及其与药性相关性的初步探讨 [J]. 光谱实验室, 2010, 27(2): 741-744.
- [23] 付先军, 王 鹏, 王振国. 从中药“性-构关系”探索构建寒热药性成分要素表征体系的研究构想 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2011, 13(5): 919-924.
- [24] Zhang Y L, Wang Y, Qiao Y J. Research on material base of TCM property based on pharmacophore [J]. *World Sci Technol*, 2009, 11(5): 735-738.
- [25] 张亚超, 李梦龙, 郭延芝, 等. 平性药有效成分与药性相关性研究 [J]. 化学研究与应用, 2010, 22(1): 67-72.
- [26] 顾铭印, 刘灵芝. 关于一些西药药性的认识 [J]. 现代中西医结合杂志, 2008, 17(4): 593-594.
- [27] 赵 益, 左铮云, 刘 霞, 等. 中药不良反应与其药性相互关系的文献研究 [J]. 中草药, 2011, 42(2): 392-397.
- [28] 周 密, 王 耘, 乔延江. 利用数据挖掘方法预测中药缺失药性的初步研究 [J]. 中国中医药信息杂志, 2008, 15(6): 93-94.
- [29] 王 耘, 李 江, 石宇峰, 等. 面向数据挖掘的中药药性与功效数据库的建立 [J]. 中国中医药信息杂志, 2010, 17(9): 95-97.
- [30] 张 培, 李 江, 王 耘, 等. 贝叶斯网络在中药有效组介五味预测中的应用 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2008, 10(15): 114-125.
- [31] 王 建, 张廷模, 曾 南, 等. 中药药性理论的研究与思考 [J]. 辽宁中医杂志, 2008, 38(2): 212-221.
- [32] 肖小河, 王伽伯, 赵艳玲, 等. 药性热力学观及实践 [J]. 中国中药杂志, 2010, 35(16): 2207-2213.
- [33] 贾 雷, 赵艳玲, 邢小燕, 等. 基于冷热板示差法研究麻黄汤与麻杏石甘汤寒热药性差异 [J]. 中国中药杂志, 2010, 35(20): 2741-2744.
- [34] 肖小河. 中药药性研究概论 [J]. 中草药, 2008, 39(4): 481-484.
- [35] 郭建生, 胡还甫, 李钟文, 等. 论中药基本理论的研究思维 [J]. 中华中医药学刊, 2008, 26(10): 2087-2088.
- [36] 蒋 俊, 贾晓斌, 陈 斌, 等. 基于组分结构假说构建中药药性矢量结构方程 [J]. 中草药, 2012, 43(3): 422-427.