

• 中药现代化论坛 •

以土家医三元论为指导的反选法在新药研究中的应用

汪鋈植, 闫喜明, 田华咏, 邹 坤, 贺海波, 胡 芳, 黄文峰, 张 盼, 邓张双

天然产物研究与利用湖北省重点实验室(三峡大学), 湖北省土家族医药研究所, 湖北 宜昌 443002

摘 要: 根据土家医三元论中“药性、物质、功效”三元性提出的反选法, 即是以常用的由功效到物质或由物质到功效的单向思维及研究方式为基础, 利用传统药物多成分、多靶点优势, 形成的由功效到功效或由物质到物质的双向/多向思维和研究方式。利用反选法以已知功效为起点, 通过成分分析, 发现另一种与已知功效相关联的新作用, 从而发现传统药物新功效或更安全的用法; 或者以已知物质成分为起点, 通过成分分析, 发现与已知功效相反的新成分, 从而指导药物炮制或发现新药物资源与新药。反选法是一种简捷有效的研究方法, 可以更好地利用传统药物多成分、多靶点优势, 促进传统药物的合理使用及新药研发。

关键词: 土家医; 三元论; 反选法; 物质; 功效

中图分类号: R28

文献标志码: A

文章编号: 0253-2670(2015)15-2189-04

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2015.15.001

Application of backward selection method based on Tujia medical trialistic theory in new drug research

WANG Jun-zhi, YAN Xi-ming, TIAN Hua-yong, ZOU Kun, HE Hai-bo, HU Fang, HUANG Wen-feng, ZHANG Pan, DENG Zhang-shuang

Hubei Key Laboratory of Natural Products Research and Development, China Three Gorges University, Hubei Province Tujia Institute of Medicine, Yichang 443002, China

Abstract: Based on the trialistic theory of drug properties, substances, and efficacy in Tujia medicine, We adopted the one-way thinking and research method from efficacy to substance or vice versa and utilized the multicomponent and multi-target advantage of traditional medicine. At last, we had developed the bidirectional or multidirectional thinking and research method from efficacy to efficacy or from substance to substance. In the study, we used the backward selection method based on the known effects of current drug to find another new role with known efficacy related by analyzing components, so as to find new efficacy or safer usage; We used the known substances as a starting points to find the new chemicals with the function compared to the known efficacy, thus the drug processing will be guided and the new medicinal resources and drugs will be found. The backward selection method is a simple and effective research method, which might make better use of traditional medicinal components and advantages of drug multi-target, and promote the rational use of traditional medicine and the research and development of new drugs.

Key words: Tujia medicine; trialistic theory; backward selection method; substances; efficacy

土家医学思想受天人合一的整体观和道教思想的影响, 逐渐形成了土家医药的核心理论——三元论^[1-2]。土家族医药认为天、地、水构成人类生存的三大基础, 人是天、地、水之元气化生的世间一切生命中最精灵、最智慧的生命。因此形成了以“天

元、地元、水元”三元为基础的辨证医学理论——“三元论”。由此形成了“三元体架、三元脏器、三元孔窍、三元物质”等以3为基本单元的三元一体的认识论, 不仅对骨架、脏腑、官窍、组织、基本物质、功能等都以三元划分, 同时将生理、病理、

收稿日期: 2015-03-04

基金项目: 国家自然科学基金资助项目: 忍冬木层孔菌抗乳腺癌成分分析及作用机制研究(31370373)

作者简介: 汪鋈植(1966—), 男, 土家族, 博士, 教授, 主要从事土家族药活性评价和质量控制研究。

Tel: (0717)6397478 13886684362 E-mail: wangjunzhi@ctgu.edu.cn

药理、诊断、治法也按三元进行归纳与阐释。

土家医学在三元论指导下将药物分为冷(寒、凉)、热(温)、平(淡)3性,将药味分为苦、酸、涩、麻、辣、咸,甘、淡、滑3类9味,9味与3性紧密相配,具有苦、酸、涩味的药称为冷药,具有麻、辣、咸味的药称为热药,具有甘、淡、滑味的药称为平药,形成土家药的三元性,并以此产生了“性、味、效”药理三元性,依据三元性分类,按三元性用药,按三元性发展和创新。

土家药的性味是土家医长期临床实践的总结,土家医发现每一种药物都不是一种味道,多种味道综合形成药性,味的变化可以使药性发生转变。土家医阐释药物的功能也是以味定性。如酸涩止泻、淡滑滋补。同时,以主味定主性,如白三七(竹节参 *Panax japonicus* C. A. Mey.)味甘、苦,但甘为主,苦为辅,甘味为平性,故定白三七性平,具有峻补三元、强腰壮骨的功能;而苦能清热散瘀止血,故白三七还有活血疗伤、消肿止痛的功效^[3]。可见土家医很早就注意到药“味”的重要性,同时也观察到了“味”的多样性和受外因影响的多变性。土家先民没有化学成分或物质基础等术语,所以“味”在一定程度上反映了药的成分及量的变化。因此,在“性、味、效”三元中土家医学十分重视味的核心作用,也就是成分对药性和功效的影响。为了更好地突出“性、味、效”三元的现代内涵,将“性、味、效”三元性演绎成“药性、物质、功效”三元性^[4]。

土家族习惯性将1、2、3看作事物的内在的数量联系,常用1、2、3或以1、2、3的自乘或互乘的积进行分类。土家医学按三元论将药分为“七十二参”“七十二七”“七十二莲”“三十六还阳”“三十六蜈蚣”等。但万变不离其宗,天人合一的整体观依然是其核心理念,阴阳平衡依然是其理论的核心基础。因此,据人体阴阳平衡论,演绎了包括土家族药物在内的传统药物的阴阳平衡论,本课题组在平衡论基础上提出了反选法,并在土家族药物研究中进行了实践。

土家药主要以植物药为主,包括部分动物药、菌物药和少数矿物药,其中植物药、动物药、菌物药都是生物体或生物体一部分。富含多种不同类型和不同作用的成分,构成了多层次、多靶点作用的基础,多成分的协同作用和拮抗作用构成了药物的阴阳平衡。由于不同成分在不同组织或因季节、环

境、炮制等影响引起了各成分量和作用的不平衡,便出现了药物的偏性,产生了冷性和热性,以药物的冷、热偏性调理人体的阴阳失调,以恢复人体阴阳平衡,便产生了药物的治疗作用。

目前,对传统药物“药性、物质、功效”的研究通常是根据药性,发现了某种功效,然后分析产生这种功效的物质,或是发现了某种物质,进而筛选作用,然后定义功效和药性,进而增加药物新的用途或发现新的药源^[5]。这种思维是由功效到物质或由物质到功效的单向思维和研究方式,没有充分利用传统药物多成分、多靶点的优势。

根据传统药物的阴阳平衡论,同一生物来源的药物中存在作用相似的不同成分,也存在作用相反的不同成分,从而使某一种作用不至于太强而出现新的失衡;同一成分或不同成分也可作用于多个靶点,以减少毒副作用,从而避免新的失衡。本课题组根据这一观点提出了反选法。反选法是由功效到功效或由物质到物质的双向或多向思维和研究方式,即一是通过以已知功效的药物为研究对象,通过成分分析,发现另一个或几个与已知功效相联系的新用途或功效,目的是发现更安全的药物或药物组合,阐明药物的作用机制;二是通过分析已知功效相反作用的成分,进而发现新药源,目的是指导药物炮制或发现新药。

1 由已知功效发现相关联的新功效以及更安全的药物或用法

针对围绝经期综合征激素替代疗法具有增加乳腺癌和子宫内膜癌的风险问题,本课题组利用反选法,从具有抗癌作用的土家族药物中反选具有雌激素作用的成分,以克服雌激素长期使用不良风险,发现了 hispolon 等具有雌激素作用又具有抗癌作用的成分,为开发更安全的雌激素代用品提供了基础。

Hispolon 来源于桑黄 *Phellinus igniarius* (L. ex Fr.), 桑黄是目前国际公认的抗癌效果非常好的药用真菌之一,1968年日本国立癌症中心的 Ikekawa 博士发现桑黄的水提取物对肿瘤细胞增殖抑制率可达96.7%,并且对正常细胞没有毒性^[6]。研究发现桑黄对乳腺癌、肝癌、胃癌、肺癌、结肠癌等多种肿瘤细胞增殖具有抑制作用。从抗乳腺癌土家族药物中反选雌激素代用品时发现,桑黄具有良好的雌激素样作用,进一步对成分进行了分析,发现其抗癌成分 hispolon 与雌二醇结构相似,2个远程的含氧基团距离和空间排列与雌二醇中2个羟基近似,因此,

通过计算机辅助药物设计,采用诱导契合柔性对接方法,确定 hispolon 与雌激素受体具有较强结合力。然后,从土家族常用桑黄品种忍冬木层孔菌 *Phellinus lonicerinus* (Bond.) Bond. et Sing 中分离出 hispolon。通过细胞增殖、小鼠子宫增重实验评价其雌激素样作用,采用酵母双杂交法测定了 hispolon 与雌激素受体的结合力。体内、外实验证明其具有雌激素双向调节作用,为寻找安全有效的激素替代药物打下了基础^[7]。并以此为基础,用桑黄配伍益母草等研制了医院制剂“益贞颗粒”,为临床治疗围绝经期综合征提供了一种新的治疗方式。

针对抗炎药物多数具有胃肠道不良反应的现象,开发更安全的抗炎药物,本课题组从具有胃肠道保护作用的土家族药物中反选抗炎成分,为阐明土家族药抗炎不伤胃的机制提供理论依据。

土家族聚居地武陵山区气候属亚热带向暖温带过渡类型,雨量充沛,湿气重,易患风湿病,同时武陵山山大人稀、峰峦叠嶂,易出现意外伤害。所以土家药中祛风除湿药、跌打损伤药具有良好的疗效和鲜明的特色。这些药多具有良好的抗炎作用,是筛选抗炎药物的良好资源。土家族是个十分注重养生的民族,受环境影响土家族饮食以麻辣著称,同时土家族日常饮食中,有很多药食两用资源与除湿相关,而这些药食两用资源对胃肠道没有损伤,甚至具有保护作用。因此,本课题组从土家族具有胃肠道保护作用及除湿作用的药食两用资源中通过反选寻找抗炎成分。

硫磺菌 *Laetiporus sulphureus* (Fr.) Murrill, 土家族习称鹰翅膀,是一种重要的药食两用真菌,味道鲜美,经常食用可强身健体,药用具有抗炎、抗癌多种作用。土家族用硫磺菌治疗结肠炎、风湿和类风湿关节炎已有悠久历史,却没有发现有与非甾体类抗炎药物一样的消化道副作用。硫磺菌主要活性成分齿孔酸是公认的具有抗炎作用的成分,因此,通过计算机辅助药物设计,研究抗炎药物对消化道产生副作用常见的因子如环氧酶 (COX)、 H^+ 、 K^+ -ATP 酶进行了模拟计算,发现齿孔酸能抑制 H^+ 、 K^+ -ATP 酶活性。然后,本课题组从硫磺菌中分离出齿孔酸,通过酒精和阿司匹林所致胃溃疡模型发现齿孔酸能抑制 H^+ 、 K^+ -ATP 酶活性,减轻胃黏膜的损伤,具有抗胃溃疡作用,抑制 H^+ 、 K^+ -ATP 酶活性减少胃酸分泌是其抗胃溃疡机制之一。从而为寻找具有良好抗炎作用又不具有胃肠道副作用的新药提供

了一种新思路。同时发现了齿孔酸类似物齐墩果酸、楸木皂苷 A 等抗炎成分与齿孔酸具有类似性质。一方面发现了硫磺菌的新功能,为开发更安全的抗炎药物提供了依据,另一方面为阐释药物的相关作用机制提供了依据。皱皮木瓜 *Chaenomeles speciosa* (Sweet) Nakai 也是土家族著名的药食两用品,具有舒筋活络、和胃化湿的功效,用于治疗腰酸腿痛、风湿性关节炎等疾病。发现其中齐墩果酸等成分能抑制 H^+ 、 K^+ -ATP 酶活性,减少胃酸分泌,从而产生抗胃溃疡作用,为阐释皱皮木瓜既具有抗炎作用,又具有抗胃溃疡作用提供了依据。

2 发现与已知功效相反功效的成分,进而发现新资源

传统药物是个多成分的集合体,集合体中可能含有药理作用方向一致的多个成分,也可能含有药理作用方向相反的化学成分,是构成传统药物具有双向调节作用的物质基础之一。如大黄 *Rheum palmatum* L. 既含有泻下成分蒽醌类化合物,又含有收敛作用的没食子酸等鞣质类化合物;半夏 *Pinellia ternate* (Thunb.) Breit. 含有催吐成分 2,4-二羟基苯甲醛葡萄糖苷,也有镇吐成分半夏生物碱、甲硫氨酸等;人参 *Panax ginseng* C. A. Mey 中既含有兴奋中枢的人参皂苷 Rg 组皂苷,也含有中枢抑制性成分人参皂苷 Rb 组皂苷;当归 *Angelica sinensis* (Oliv.) Diels. 既含有兴奋子宫平滑肌的当归水溶性成分,又含有松弛子宫平滑肌的当归挥发油。同一药物中可能含有药理作用方向相反的不同化学成分,已成为一种共识,对于解释药物的作用机制,指导药物炮制等方面发挥了重要作用。

土家族常用药材排风藤 *Solanum cathayanum* Wu et Huang, 习用干燥全草,具有清热、解毒、活血、化瘀、消肿等功效,常应用于抗肿瘤、抗炎方剂中。排风藤属茄科植物,茄科植物富含生物碱,其中糖苷生物碱具有潜在的抗肿瘤、抗病原微生物、抗寄生虫等活性。本课题组对排风藤的抗肿瘤活性成分进行研究时,发现排风藤抗肿瘤活性部位也是糖苷生物碱,番茄碱为主要抗肿瘤成分。但总生物碱抗肿瘤活性显著低于等量的番茄碱。于是对排风藤中具有细胞保护作用的成分进行了反选,不仅发现了排风藤中含有保肝作用的京尼平苷等成分,还发现了多种水溶性生物碱具有良好的神经细胞保护作用^[8]。番茄碱在排风藤叶中的量很低^[9],而排风藤叶的水提物具有良好的神经细胞保护作用,没有

抗肿瘤活性。同时,排风藤茎中番茄碱的量最高,但通过炮制,降低了番茄碱的量后,其水提物也具有良好的神经细胞保护作用。因此,发现了排风藤的新用途,制定了排风藤的炮制方法和质量控制指标,为更好地利用排风藤资源,治疗神经退行性病变提供了依据。

中药天麻 *Gastrodia elata* Bl. 也是土家族常用药,土家族习用天麻为红天麻。近年来,天麻的抗衰老和促进学习记忆作用受到人们的重视,而天麻抗衰老和促进学习记忆的作用与其神经保护作用密切相关。神经保护作用可以通过抑制细胞凋亡等方面发挥作用。本课题组利用反选法,试图寻找天麻中具有促细胞凋亡的成分,以期发现新的抗肿瘤药物。天麻多糖是已报道具有抗肿瘤作用的物质,以本实验室培育的红天麻为原料,对多糖以外的少量和微量成分进行分类筛选,发现天麻中微量成分萜类化合物具有抗肿瘤作用,且未见文献对天麻中萜类成分的报道,但天麻共生菌蜜环菌中已分离出多种倍半萜类化合物,如蜜环菌甲素、蜜环菌乙素、蜜环菌丙素等,这些倍半萜化合物具有抗肿瘤、抗病毒、调血脂、调节免疫等多种药理活性。通过富集天麻中萜类成分,并与蜜环菌中萜类成分比较,发现天麻中富集的萜类成分还含有少量蜜环菌中没有的三萜类成分。根据天麻中萜类成分可能来源于共生菌蜜环菌的提示,对天麻的萌发菌也进行了分析^[10],发现使用的萌发菌大白栓菌中三萜类成分的量高,并从中分离出主要成分3-氢化松苓酸B,证明了3-氢化松苓酸B对胃癌、乳腺癌具有良好的抗癌作用,还可以有效克服紫杉醇的耐药^[11-12],使大白栓菌有望成为一种新药源,3-氢化松苓酸B可望开发为一种抗癌新药。

3 结语

本文根据土家医学“三元论”中“药性、物质、功效”三元性提出了反选法。以常用的由功效到物质或由物质到功效的单向思维和研究方式为基础,利用传统药物多成分、多靶点的优势,形成了由功效到功效或由物质到物质的双向或多向思维和研究

方式。为从传统药物中发现更安全的成分或成分组合、寻找新药源或新药、指导药物炮制提供了一种更有效的方法,且在实际研究工作中进行了应用,收到了较好的效果,但这一思路和方法还只是初步尝试,有待于进一步优化和完善。

参考文献

- [1] 田华咏. 论土家族医学理论体系的建构及学术特色[J]. 中国民族医药杂志, 2005(5): 1-4.
- [2] 洪宗国. 土家医三元论[J]. 中南民族大学学报: 自然科学版, 2013, 32(4): 37-40.
- [3] 杨德胜, 杨德泉, 汪鋈植, 等. 土家族药学[M]. 西宁: 青海人民出版社, 2009.
- [4] 欧阳兵, 王振国, 李峰, 等. 中药四性“性-效-物质三元论”假说及其论证[J]. 山东中医药大学学报, 2008, 32(3): 181.
- [5] 张铁军, 刘昌孝. 中药五味药性理论辨识及其化学生物学实质表征路径[J]. 中草药, 2015, 46(1): 1-6.
- [6] Ikekawa T, Nakanishi M, Uehara N, et al. Antitumor action of some Basidiomycetes especially *Phellinus linteus* [J]. *Gann*, 1968, 59(2): 155-157.
- [7] Wang J Z, Hu F, Luo Y C, et al. Estrogenic and anti-estrogenic activities of hispolon from *Phellinus lonicerinus* (Bond.) Bond. et Sing [J]. *Fitoterapia*, 2014, 95(8): 93-101.
- [8] Huang S L, He H B, Zou K, et al. Protective effect of tomatine against hydrogen peroxide-induced neurotoxicity in neuroblastoma (SH-SY5Y) cells [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2014, 66(4): 844-854.
- [9] 董文娟, 李双双, 邹坤, 等. 排风藤茎叶果中番茄碱的含量测定[J]. 三峡大学学报: 自然科学版, 2012, 34(1): 89-91.
- [10] 汪鋈植, 王绍柏, 刘晓琴, 等. 栽培条件对无土袋栽天麻种麻质量的影响[J]. 中华中医药学刊, 2007(4): 724-726.
- [11] Zhang Q Y, Huang L Y, Wang J Z, et al. The H^+/K^+ -ATPase inhibitory activities of trametenolic acid B from *Trametes lactinea* (Berk.) Pat, and its effects on gastric cancer cells [J]. *Fitoterapia*, 2013, 89(10): 210-217.
- [12] Zhang Q Y, Wang J Z, He H B, et al. Trametenolic acid B reverses multidrug resistance in breast cancer cells through regulating the expression level of P-glycoprotein [J]. *Phytother Res*, 2014, 28(4): 1037-1044.