

• 综 述 •

基于现代中药制剂发展的核心内容探讨引经药的研究思路

柯仲成^{1,2,3}, 侯雪峰⁴, 贾晓斌^{2,3*}

1. 黄山学院化工学院, 安徽 黄山 245041

2. 南京中医药大学药学院, 江苏 南京 210023

3. 江苏省中医药研究院 国家中医药管理局中药释药系统重点实验室, 江苏 南京 210028

4. 安徽中医药大学药学院, 安徽 合肥 230038

摘 要: 精致原料和优良辅料是现代中药制剂发展的核心内容, 而引经药作为长期中医临床的实践总结, 具有制剂载体的类似功能。对引经中药的研究现状进行分析, 尝试性地提出研究思路: 一方面要利用引经作用加强对中药活性成分群的筛选, 制备精致原料, 另一方面要科学阐述引经作用的物质基础及作用机制, 开发优良辅料, 促进现代中药制剂的快速发展。

关键词: 中药制剂; 引经药; 精致原料; 辅料; 研究思路

中图分类号: R283.3 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2016)14-2545-04

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2016.14.026

Research ideas of meridian guided medicine based on key parts of modern Chinese medicine preparation

KE Zhong-cheng^{1,2,3}, HOU Xue-feng⁴, JIA Xiao-bin^{2,3}

1. College of Chemical Engineering, Huangshan University, Huangshan 245041, China

2. College of Pharmacy, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China

3. Affiliated Hospital on Integration of Chinese and Western Medicine, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210028, China

4. College of Pharmacy, Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230038, China

Abstract: Exquisite materials and excellent excipients are the key parts of modern Chinese medicine development. Long-term clinical researches indicate that the meridian guided medicine has the property of carriers. In this paper, the status of the meridian guided medicine was analyzed, and the research ideas were tried to be put forward. On the one hand, to take advantage of the meridian guided action, the screening of active ingredients should be strengthened. On the other hand, the material basis and mechanism of meridian guided action were clearly explained. In summary, deep research of the meridian guided medicine can exploit the excellent excipients to promote the rapid development of modern Chinese medicine.

Key words: Chinese medicine preparation; meridian guided medicine; exquisite materials; excipients; research ideas

在药物防病治病的发展过程中, 不论中药还是化学药, 都通过“组方配伍、增溶靶向”等手段, 促协同、助吸收、策分布, 获得“治疗效果”的高涌现性, 不断推动药物的创新发展与临床应用。传统中药制剂具有多成分、多靶点的特性, 正是由于这种成分的复杂性, 造成了其物质基础不明确、作

用机制不明、人体内吸收、分布、代谢、排泄(ADME)性质不清楚的弊端, 这也使得中药的“治疗效果”常常难以直击病灶, 在一定程度上限制了中药制剂的临床应用。在传统中药临床实践中, 临床医生常常通过引经配伍改善药物的临床疗效, 久而久之便形成用药经验。这其中引经药作为外来要

收稿日期: 2016-02-16

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81274088); 安徽省高校省级自然科学基金重点项目(KJ2014A242)

作者简介: 柯仲成, 博士在读, 副教授。Tel: 18055960325 E-mail: xiaoke1020@126.com

*通信作者 贾晓斌, 教授, 博士生导师。Tel: (025)85637809 E-mail: jxiaobin2005@hotmail.com

素,为中药原成分提供促进吸收、引导分布作用,提高了生物利用度、增强治疗效果,展现出高涌现特性,具有制剂载体的类似功能。本文基于引经中药的载体功能,尝试性探讨“高涌现性”产生的机制,可为现代中药制剂发展提供借鉴。

1 引经药与涌现性

涌现性指的是多个要素组成复杂系统后,出现了系统组成前单个要素所不具有的性质,这个性质并不存在于任何单个要素当中,而只有当系统由低层次构成高层次时才能表现出来。在几千年的临床实践中,中药作为一个复杂体系,其涌现性特征源于成分多样性和不同成分之间复杂的关联性。且涌现性的高低直接影响中药的整体治疗效果^[1]。在传统应用中,引经理论是通过长期临床实践总结出的一种用药经验,如吴瑭《医医病书》云:“药之有引经,如人之不识路径者用向导”;张睿《医学阶梯》又云:“汤之有引,如舟之有楫。古人用汤,必须置引”;尤在泾《医学读书记》亦云:“药为引使,则下通病所”,说明引经药作为外来要素,为中药原成分提供引导分布作用,提高治疗效果,展现出高涌现特性。

2 引经药的作用途径及机制分析

冰片“经鼻引药,上行入脑”,牛膝“引药下行”,桔梗“引药上浮入肺”,覆旋花“诸花皆升,唯其独降”,则生动地描述了引经药的宏观靶向作用。从制剂学角度而言,除了能引导定向分布之外,促进吸收也是其高涌现性的关键所在。

2.1 引经药的策分布作用

心经引经药冰片能显著增加血脑屏障的通透性,王世祥等^[2]利用家兔考察其对三七主要成分组织分布的影响,发现配伍冰片后人参皂苷 Rg_1 、 Re 和三七皂苷 R_1 在脑组织的分布明显增加,其中人参皂苷 Rg_1 在心、脑的分布浓度是配伍前的 10 倍和 25 倍;Xiao 等^[3]发现冰片可促进川芎嗪透过血脑屏障;刘煜德等^[4]发现冰片能提高川芎嗪经鼻腔吸入脑的速度,增加脑组织中川芎嗪的吸收量;董小平等^[5]发现大鼠 ig 冰片后,其可提高栀子苷入脑量和入脑速度,且以冰片 0.2 g/kg 剂量对栀子苷的影响最显著;刘洁等^[6]考察了复方丹参方中冰片对丹参素在家兔组织分布特征的影响,发现冰片能促使丹参素从家兔心脏向脑组织转移。

醋柴胡为肝经引经药,Zhao 等^[7-8]发现其能提高白藜芦醇、大黄酸以及代谢产物在肝脏中的浓度,同时降低其与其他组织的浓度;陈有军^[9]研究发现

醋柴胡高剂量组可显著增加氧化苦参碱、苦参碱小鼠肝脏组织峰浓度和药物分布量;赵莹等^[10]发现醋柴胡可通过减少龙胆苦苷在其他组织分布,达到增加肝相对综合靶向效率的作用,证实了醋柴胡的肝靶向增强作用。

桔梗为肺经引经药,黄巍等^[11]考察了血府逐瘀汤中桔梗对血瘀小鼠体内芍药苷组织分布的影响,发现桔梗能显著增加肺中芍药苷的量;黄颖等^[12]利用同位素标记和影像观察,发现桔梗对绿原酸在肺内的分布没有显著影响。

2.2 引经药的促吸收作用

引经药物也能影响活性成分的在肠吸收,但此类研究相对较少。赖筱娟等^[13]应用大鼠在体单向肠灌注法,以酚红为标示物,研究冰片对丹酚酸提取物中迷迭香酸、丹酚酸 B 和丹酚酸 A 的吸收影响,结果发现冰片可以促进丹酚酸的肠吸收,且冰片浓度对促吸收强度有一定影响。肖衍宇等^[14]采用在体肠循环实验研究冰片对磷酸川芎嗪在十二指肠、空肠、回肠及结肠 4 个肠段吸收的影响,发现磷酸川芎嗪在大鼠肠道以被动扩散方式吸收,且冰片对磷酸川芎嗪的促吸收无明显的靶部位,但其发挥促吸收作用需要一定的浓度。胡慧玲等^[15]利用大鼠原位肠循环灌注实验,证实了冰片在一定剂量范围内可促进盐酸小檗碱在大鼠小肠吸收。任静等^[16]利用 2 种吸收模型考察,发现冰片对绿原酸的口服吸收具有促进作用。

2.3 引经药致“高涌现”的机制分析

引经药通过促吸收和策分布,可以普遍地提高中药疗效,是基于其对机体的生理调节及类似载体的功能作用。

引经药可调节机体的生理功能,王刚等^[17]发现当冰片透过血脑屏障后,亲和力大的冰片与 P-糖蛋白(P-gp)结合后被泵出细胞外,并且抑制了 5-羟色胺(5-HT)与 P-gp 结合,亲和力小的 5-HT 与 P-gp 结合的少,在细胞内蓄积,进一步介导血脑屏障的开放。肖衍宇等^[14]认为冰片抑制了肠上皮细胞细胞色素 P450 酶 CYP3A 代谢和 P-gp 的外排作用,促进磷酸川芎嗪生物利用度增加。任静等^[16]认为冰片对绿原酸吸收的促进作用,可能与打开 Ca^{2+} 浓度依赖的细胞间紧密连接,增加药物的细胞旁路转运有关。Zhao 等^[18]发现醋柴胡能增加大鼠 BRL 肝细胞膜透性 41%~67%,抑制细胞膜 P-gp 表达 59%~86%,剂量和时间依赖性地影响其脂质成分及总蛋白量。

引经药中含有某些成分,具有载体材料的性质和功能。窦小平^[19]认为桔梗皂苷的表面活性剂作用,能增加难溶性成分的溶解,促进药物的吸收;刘萍等^[20]发现桔梗皂苷能促进大鼠的胆汁分泌,可与其他成分形成纳米胶束,增加难溶性成分的溶解和吸收,从而使血药浓度增加。刘卉等^[21]发现甘草次酸能增加芍药苷口服后的达峰浓度($C_{\max}$)和达峰时间($t_{\max}$),能显著提高芍药苷药-时曲线下面积(AUC)。黄微等^[22]对甘草次酸聚乙二醇-聚(乳酸-羟基乙酸)纳米粒进行修饰,发现甘草次酸能显著增加肝癌细胞对纳米粒子的摄取几率,具有作为肝靶向药物载体的潜在价值。

3 基于引经作用探讨“高涌现”中药制剂

基于高涌现特性,引经药逐渐成为中药研究的新热点。目前,开展引经研究的中药还较少,局限于冰片、柴胡等,且对致“高涌现”的机制认识还很肤浅,许多问题还有待进一步研究,如引经的作用对象,引经作用的物质基础及机制,从制剂层面而言,阐明引经中药的关键内涵及作用机制,必然能给中药制剂的发展提供借鉴。

3.1 筛选主要活性成分群作为精致制剂原料

目前,常利用同位素示踪和放射自显影等现代药物动力学技术,基于归经属性及中药成分在体内分布情况,筛选活性成分。武密山等^[23]采用氚标记牛膝蜕皮甾酮为示踪剂,经小鼠尾静脉注入,观察³H-牛膝蜕皮甾酮在体内动态分布,发现³H-牛膝蜕皮甾酮对器官组织选择性分布与牛膝归经基本一致。游金辉等^[24]通过静脉给药探测³H-天麻苷元和³H-天麻素在小鼠体内的分布,并对小鼠组织提取液的放射性成分分析,发现天麻素和天麻苷元在肝和脑组织中的量较高,与天麻归肝经基本一致。许福泉等^[25]对篇蓄化学成分的组织分布进行研究,发现篇蓄苷在肾、膀胱中量最高,符合篇蓄归膀胱经的药性。但药材提取物的归经属性成分较多,不利于精制型制剂原料的制备,贲长恩等^[26]先后观察³H-川芎嗪、³H-白首乌总苷、³H-芍药苷、³H-贝母素、³H-淫羊藿、³H-栀子苷、³H-柴胡皂苷等在体内脏器的分布情况,发现均与药材的归经性质相吻合。既然引经药提高药效是通过促进活性成分的入血吸收、靶组织及靶细胞分布,则可通过观察引经配伍前后血液、组织中化学成分的变化,推测中药的主要活性成分群。因此,基于特定的病症动物模型,结合引经中药特有的引经属性,可为中药活性成分

群的筛选提供帮助。

3.2 筛选载体功能成分作为优良制剂辅料

中药防治疾病是基于活性成分及功能成分的整体作用,功能成分本身没有活性,但是能促进活性成分的吸收和分布,具有重要的载体功能,当然也有少部分活性成分自身也具备载体性质,如皂苷、多糖等成分,甘草皂苷、柴胡皂苷和桔梗皂苷等具有两亲性结构,其表面活性作用能包裹其他难溶性成分形成胶团,促进肠道吸收。多糖具有靶向载体作用,且不同类型的多糖会产生不同的靶向作用,如黄芪多糖的肺靶向作用^[27]、当归多糖的肝靶向作用^[28]、山药多糖的结肠靶向作用^[29]。

另外,“土炒入脾,盐炒入肾,醋制入肝,蜜制归肺,酒炒上行”,说明传统药用辅料也能调节活性成分的体内分布。虽然其机制研究尚没有全面展开,但基于传统药用辅料作用的普遍性,若单从药用辅料引起活性成分变化的角度来分析则显得过于局限,辅以功能性载体材料的促吸收和策分布作用则更加合理。如蜂蜜炮制,“蜜制归肺,润肺止咳”的药材屡见不鲜;制剂中,“以蜜为辅,定喘止嗽”的品种也很多,笔者认为蜜不仅仅作为矫味剂和黏合剂存在,其核心功能可能是促吸收和肺靶向,其含有的游离脂肪酸及槐糖脂成分具有表面活性剂性质,能促进溶出以及肠道吸收,但引起肺靶向的物质基础是什么?可能是蜜中含有与肺有特殊亲和力的载体材料?但蜂蜜中的主要成分是糖类,又是如何转化得到这种载体材料?这些问题都有待深入研究。因此,阐明引经药的似载体作用的化学成分,理清其作用机制,定可为新型载体材料的研究提供借鉴。

4 结语

虽然引经与靶向具有一定的相通之处,但并不能完全等同。在血液、组织分布比例不变的前提下,促进吸收、提高血药浓度,也可能引起组织中药量的增多,但却没有靶向性,因为相对靶向效率并没有发生改变。因此,引经中药的研究不应该局限于体内分布,应加强对体内吸收、代谢环节的研究。

单一成分并不能代表中药的整体性质,而精致型原料的制备必然是现代中药制剂的发展趋势,所以,引经研究不能仅仅关注于某一两个成分,应加强对多成分引导作用的研究,并能依此辅助中药的主要活性成分群的筛选,为精致型原料的制备提供帮助。另外,引经中药是长期临床实践总结,其高

涌现特性主要源于似载体的功能作用,阐明促吸收、策分布等功能作用的物质基础,可为新型药物辅料的研究提供一条途径。因此,深入地研究引经中药,可为精致原料的制备以及优良辅料的开发提供借鉴,将促进现代中药制剂的创新发展。

参考文献

- [1] 柴兴云. 试论中药涌现性特征 [J]. 中国中药杂志, 2015, 40(13): 2480-2485.
- [2] 王世祥, 苗文莉, 房敏峰, 等. 冰片对三七皂苷 R₁ 和人参皂苷 R_{g1}, R_e 家兔组织分布的影响 [J]. 第四军医大学学报, 2009, 30(23): 2750-2752.
- [3] Xiao Y Y, Ping Q N, Chen Z P. The enhancing effect of synthetical borneol on the absorption of tetramethylpyrazine phosphate in mouse [J]. *Int J Pharm*, 2007, 337(1/2): 74-79.
- [4] 刘煜德, 孙寒静, 李 荣, 等. 冰片对川芎嗪经鼻腔吸收入脑的影响 [J]. 中国中药杂志, 2008, 33(3): 259-261.
- [5] 董小平, 阮 鸣, 喻 斌, 等. 不同剂量冰片对栀子苷在大鼠脑内浓度的影响 [J]. 中草药, 2012, 43(7): 1366-1370.
- [6] 刘 洁, 李 霞, 胡珊珊, 等. 复方丹参方中使药冰片对君药中的丹参素在家兔组织分布中的影响 [J]. 药物分析杂志, 2008, 28(10): 1612-1615.
- [7] Zhao R Z, Liu S J, Mao S R, *et al.* Study on liver targeting effect of vinegar-baked *Radix Bupleuri* on resveratrol in mice [J]. *J Ethnopharmacol*, 2009, 126(2): 415-420.
- [8] Zhao R Z, Yuan D, Liu S J, *et al.* Liver targeting effect of vinegar-baked *Radix Bupleuri* on rhein in rats [J]. *J Ethnopharmacol*, 2010, 132(2): 421-428.
- [9] 陈有军. 中药引经药醋柴胡对氧化苦参碱小鼠体内分布的影响 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2009.
- [10] 赵 莹, 赵瑞芝, 陈有军, 等. 醋柴胡对龙胆苦苷在小鼠体内分布的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(17): 71-74.
- [11] 黄 巍, 熊 伟, 唐 灿, 等. 血府逐瘀汤中桔梗、牛膝对大鼠芍药苷药代动力学的影响 [J]. 中药材, 2015, 38(8): 1699-1701.
- [12] 黄 颖, 李宇航, 郭明章, 等. 桔梗对 ³H-绿原酸体内分布影响的实验观察 [J]. 中国科技成果, 2009(4): 18-19.
- [13] 赖筱娟, 刘汉清, 李俊松, 等. 丹酚酸提取物中 3 种成分的大鼠肠吸收特性及冰片对其吸收的影响 [J]. 药学报, 2010, 45(12): 1576-1581.
- [14] 肖衍宇, 陈志鹏, 平其能, 等. 冰片对川芎嗪促吸收作用的研究 [J]. 药学报, 2009, 44(8): 915-921.
- [15] 胡慧玲, 王战, 蒋学华, 等. 冰片对盐酸小檗碱在大鼠小肠吸收的影响 [J]. 中国医院药学杂志, 2009, 29(4): 281-284.
- [16] 任 静, 肖 宇, 邓盛齐, 等. 两种吸收模型研究冰片促绿原酸吸收的作用及其相关性评价 [J]. 中国药理学杂志, 2015, 50(9): 793-796.
- [17] 王 刚, 曾 南, 王 建, 等. 合成冰片影响血脑屏障开放促槲皮素脑吸收的研究 [J]. 中药药理与临床, 2012, 28(1): 65-68.
- [18] Zhao R Z, Liu L J, Wang Y J, *et al.* Vinegar-baked *Radix Bupleuri* modulates the cell membrane constituents and inhibits the P-gp activity in rat hepatocytes [J]. *BMC Compl Alternat Med*, 2014, 14(1): 357.
- [19] 窦小平. 桔梗引经作用及其机理的探讨 [J]. 卫生职业教育, 2007(5): 158.
- [20] 刘 萍, 石敏娟, 鞠东惠. 桔梗促大鼠胆汁分泌实验研究 [J]. 中国药业, 2008, 17(13): 5-6.
- [21] 刘 卉, 单进军, 康 安, 等. 甘草酸和甘草次酸对芍药苷在大鼠体内药动学参数的影响 [J]. 中草药, 2013, 44(12): 1610-1614.
- [22] 黄 微, 王 平, 王 蔚, 等. 甘草次酸修饰 PEG-PLGA 纳米粒的制备及与肝癌细胞的亲和性 [J]. 高等学校化学学报, 2011, 32(2): 416-420.
- [23] 武密山, 赵素芝, 任立中, 等. ³H-牛膝甾酮在小鼠体内组织定量分布与归经关系的研究 [J]. 中国中药杂志, 2011, 36(21): 2011-2012.
- [24] 游金辉, 谭天秩, 匡安仁, 等. ³H-天麻试元和 ³H-天麻素在小鼠体内的分布和代谢 [J]. 华西医科大学学报, 1994, 25(3): 325-328.
- [25] 许福泉, 刘红兵, 罗建光, 等. 篇蓄化学成分及其归经药性初探 [J]. 中国海洋大学学报, 2010, 40(3): 101-104.
- [26] 贲长恩, 郭顺根. 中药归经理论研究述评 [J]. 北京中医药大学学报, 1999, 22(2): 2-7.
- [27] 王海洋, 柴方红, 李春花. 黄芪多糖恩诺沙星肺靶向合剂对猪气喘病的治疗 [J]. 吉林畜牧兽医, 2009, 30(6): 23-23.
- [28] 罗 立. 当归多糖 ASP1 体内外特异性肝靶向研究 [D]. 武汉: 华中科技大学, 2012.
- [29] 于 莲, 周 彤, 郭 宇, 等. 纳米山药多糖合生元结肠靶向微生态调节剂对菌群失调动物生物学机制研究 [J]. 中国微生态杂志, 2013, 25(5): 505-507.