

• 专 论 •

基于超分子“印迹模板”理论探讨中药四性

刘 惠^{1,2,3}, 刘文龙^{1,2,3#}, 唐闻汉^{1,2,3}, 李文姣^{1,2,3}, 王 韧^{1,2,3}, 周 晋^{1,2,3*}, 贺福元^{1,2,3*}

1. 湖南中医药大学药学院, 湖南 长沙 410208

2. 中药成药性与制剂制备湖南省重点实验室, 湖南 长沙 410208

3. 湖南中医药大学 中医药超分子机理与数理特征化实验室, 湖南 长沙 410208

摘 要: 在前期提出的超分子“印迹模板”理论基础上, 分析总结了中药四性的历史沿革与研究现状, 运用超分子化学理论对中药四性的产生进行了深入剖析: 人体与中药为具有相同“印迹模板”的巨复超分子体系, 不同类型(热、寒性)中药有效成分群(客体分子)与不同状态下人体(主体分子)以非共价键发生结合, 通过释放(或吸收)能量, 能够纠正人体由于受到外界寒邪/热邪侵袭而造成机体超分子自识别、自组织、自组装、自复制过程发生偏移的情况, 使机体回归正常状态, 宏观上表现为中药四性。基于此, 提出了中药四性研究的体内、体外两类方法, 体外方法包括物理内能法和主客体分离及制备超分子聚合物的方法; 体内方法包括生物体热研究、动物行为学观测法、体表温度观测法。超分子“印迹模板”理论是研究中药四性的有效工具, 而超分子化学理论与传统中医药理论的融合必将成为推动传统中医药走向现代化的强大助力。

关键词: 中药四性; 超分子化学理论; 印迹模板; 主客体分子; 中医药

中图分类号: R285.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2018)19-4473-07

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2018.19.001

Exploring four properties of Chinese materia medica based on supramolecular “imprinting template” theory

LIU Hui^{1,2,3}, LIU Wen-long^{1,2,3}, TANG Wen-han^{1,2,3}, LI Wen-jiao^{1,2,3}, WANG Ren^{1,2,3}, ZHOU Jin^{1,2,3}, HE Fu-yuan^{1,2,3}

1. College of Pharmacy, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China

2. Hunan Provincial Key Laboratory of Drugability and Preparation Modification of TCM, Changsha 410208, China

3. Laboratory of Supramolecular Mechanism and Mathematic-Physics Characterization for Chinese Materia Medica, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China

Abstract: Based on the previous theory of supramolecular “imprinting template”, the historical evolution and research status together with the generation of four properties of Chinese materia medica (CMM) were analyzed and summarized by using supramolecular chemistry theory: Human and Chinese medicine are giant complex supramolecular systems with the same “imprinting template”. Different types (heat and cold) of active ingredients (guest molecules) of CMM and humans (host molecules) in different states bonded by non-covalent, releasing (or absorbing) energy, which can correct the self-recognition, self-organization, self-assembly, and self-replication of the body’s basic supramolecular attacked by cold or heat, in order to make the body back to normal, in short the macroscopic manifestation was four properties of CMM. Thus, two methods were proposed for four properties of CMM including *in vivo* and *in vitro* ones, the former one includes physical internal energy method and host-guest separation and supramolecular polymer preparation; *In vivo* method includes biological thermal studies, animal behavioral observations, and body surface temperature observations. The supramolecular “imprinting template” theory is a key for studying four properties of CMM,

收稿日期: 2018-06-16

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81573691); 湖南省自然科学基金资助项目(2017JJ3236, 2016JJ4065); 湖南省教育厅基金项目(17B200); 药学湖南省重点学科开放基金; 中药成药性与制剂制备湖南省重点实验室开放基金; 2011 协同创新中心资助

作者简介: 刘 惠(1994—), 女, 在读硕士。E-mail: 1248086553@qq.com

*通信作者 周 晋, 硕士生导师, 副教授。E-mail: hnzhoujin@sina.com

贺福元, 博士生导师, 教授。E-mail: pharmsarking@tom.com

#并列第一作者 刘文龙(1977—), 男, 副教授, 从事药物制剂质量评价与中医药超分子与数理特征化的研究工作。E-mail: dragon5240@126.com

the combination between supramolecular chemistry theory and traditional Chinese medicine theory will certainly become a powerful method to promote the modernization of CMM.

Key words: four properties of Chinese materia medica; supramolecular chemistry theory; imprinting template; host-guest molecules; traditional Chinese medicine

中药四性主要指寒、热、温、凉4种药性,就中医阴阳学说来看,寒为凉之甚,热为温之极,寒、凉、温、热4种药性只有程度的差别而无本质上的区分,故中药四性的本质属性只有寒热两性之分^[1]。目前中药寒热药性研究亟需解决3个科学问题:①阐明中药寒热药性差异的客观性;②建立较为公认的中药寒热药性评价指标和方法;③揭示中药寒热药性的生物学机制及可能的物质基础^[2-3]。自古以来,药物寒热两性的确定主要是源于几千年中药临床应用的经验总结,认为凡是能减轻或消除热证的药物,一般属于寒性或凉性;凡是能减轻或消除寒证的药物,一般属于热性或温性^[4]。这仅能阐明中药寒热药性差异的客观性,仍不能完整地建立一种适合中药四性的研究指标与方法,也不能揭示中药寒热药性的生物学机制及可能的物质基础。因此,笔者引入中药超分子化学理论,希望建立超分子化学与中药四性的联系。前期本课题组已对中药超分子化学相关概念进行了系统阐述^[5-6]:超分子由主、客体分子以非共价键连接而构成,其形成过程遵循自组织、自组装、自识别与自复制规律。子体超分子通过自组织、自组装、自识别与自复制形成母体超分子,进而形成巨复超分子体系,即人体与中药。而最终形成的巨复超分子体(人体与中药)中必将保留与子体超分子相同的初始小分子,也就是“印迹模板”。由于人体与中药均由低等生物演变而来,可以推测二者均保留了相似的原始遗传因子,即氨基酸、肽类等生命体的小分子。换句话说,人体与中药为具有相同“印迹模板”的巨复超分子体系。在中药与人体的作用过程中,相同的“印迹模板”表现为中药成分群、中药有效成分群从中药巨复超分子体系中脱离,可作为客体分子与人体主体分子通过非共价键的作用连接,进而发挥药效。中药四性的产生基于中药与人体的作用,而中药与人体作用的核心在于相同的超分子“印迹模板”。因此,中药四性完全可用超分子化学主、客体“印迹模板”的自组织、自组装、自识别与自复制作用原理来进行阐释。

本文将在其基础上,从中药四性的历史沿革及

其研究现状出发,运用超分子化学理论对中药四性的产生机制进行剖析,旨在从超分子化学层面上建立中药四性理论的研究方法,为中药四性理论研究奠定基础。

1 中药四性的历史沿革

中药四性又被称为“四气”,始于古代哲学,是构成宇宙万物、运动不止的精微物质^[7]。四气首次被用于解释药性,见于《神农本草经》:“药有酸、咸、甘、苦、辛五味,又有寒、热、温、凉四气”^[8];另《医宗必读·药性合时论》有提及“四时者,春温、夏热、秋凉、冬寒而已。故药性之温者,于时为春。药性之热者,于时为夏。药性之凉者,于时为秋。药性之寒者,于时为冬”^[9];《素问》也曾提及“所谓寒、热、温、凉,反从其病也”,建议根据药物作用于人体后的反应来确定药性^[10]。总而言之,不同药物药性的确定均源于长期临床实践的总结,是一个不断认识的过程,即能够改善和消除寒证的药物,药性温热;能够改善和消除热证的药物,药性寒凉。但这也仅是古人对于药物的直观感受,缺乏有力的客观数据做支撑,难以实现在现代医学方面的突破,无公认的寒热药性评价方法和指标以及作用机制不明也是阻碍中医药走向国际的根本原因之一。事实上,传统中医凭借中药的临床实践证明药物寒热属性本质上就是“机体寒热+中药热寒=机体能量代谢守恒”的有机关联,换句话说,也就是药物成分通过非共价键与受体结合过程的能量守恒,完全符合超分子化学中的主、客体分子的自组织、自识别、自组装等过程的能量守恒定律,完全可用超分子化学的“印迹模板”自主作用以及主客体间的非共价键作用原理来进行解释。

2 中药四性的研究现状

近年来,有关中药四性的研究主要还是以国内为主,国外较少见。人们为了理清中药四性产生的机制,研究方向多着重于探索中药在体内发挥寒热药性的物质基础;起作用的究竟是单一成分还是多种成分;或是药物作用于受体生成其他物质而产生的药理作用。因此,目前关于中药四性的文献虽多,但主要围绕以下几个方面进行研究。(1)药效

学研究：研究发现，温热药能够使人体机能处于亢奋状态，而寒凉药主要使人体机能处于抑制状态^[11]。例如，同是作用于中枢神经递质，寒凉药能够升高5-羟色胺（5-HT）含量，降低去甲肾上腺素（NE）含量。而温热药则能升高NE、多巴胺（DA）含量。作用于交感神经-肾上腺髓质，寒凉药可以降低血清、肾上腺中多巴胺β-羟化酶（DβH）活性，温热药则能升高血清、肾上腺中DβH活性。还有研究发现，寒凉药能够降低大鼠肝、肾、脑组织耗氧量，减少大鼠饮水量，在寒冷环境中仍能使大鼠体温降低；而温热药则恰恰相反^[12]。（2）元素范畴研究：国内不少学者的研究表明，中药药性可能与中药中的无机元素（如Na⁺、K⁺、Ca²⁺、Mn²⁺、Cr³⁺、Ti²⁺、Fe²⁺、Co²⁺、Ni²⁺、Cu²⁺、Zn²⁺）密切相关，认为这与电子轨道跃迁有关，从低能量轨道跃迁至高能量轨道，向外周吸收热量显寒性；反之，由高能量轨道迁移至低能量轨道，向外周释放热量显热性。故金属原子多显寒凉性，非金属离子多显温热性。类似无机元素的周期性，中药四性也具有周期性。同周期元素，电负性由左至右逐渐升高，非金属性增大而寒性下降；同族元素，电负性由上至下递减，金属性递增而寒性递增。并在此基础上提出中药四性与化学成分酸碱性的关系，能给出电子对的碱显寒性，能接受电子对的酸显热性；酸碱强弱产生四性；酸碱平衡，性则平^[13-16]。（3）生物热力学研究：中药在人体中体现出寒热药性是通过2种方式^[17]：其一，药物本身蕴含具一定数值的能量物质。药物进入人体后产生相应代谢反应，同时伴随有能量转移和热的变化；其二，药物含有某些致热物质，这些物质在药物作用于人体后通过刺激人体相应部位，促进伴随能量变化的化学反应产生。这些热值的改变在人体上则体现为药物的四性，用以治疗对应病症。在此基础上，人们希望能够通过研究药物作用于人体后的热量变化值，来达到揭示中药四性的目的。其中最常用的方法为微量量热法，该法属于生物物理化学重要研究手段，主要用于研究生命体系的热力学过程及化学反应的微量热量变化^[18]。余惠旻等^[19-20]采用微量量热法对生晒参与红参、人参与西洋参的药性进行了研究与评价，其对细菌生长代谢产能影响的结果恰好与传统理论相符。（4）细胞学研究：相较于动物体而言，细胞实验具有方便、快捷、重现性好的优点。中药作用于离体细胞，温热药物可以促进细胞生长，寒凉药物多抑制细胞生长。

由此说明，细胞学可用于中药药性的研究^[21-22]。MTT法是基于中药对培养细胞促进或抑制作用而建立的寒热药性评价方法。细胞是组成人体的基本单位，药物作用于人体产生寒热反应，作用于细胞也应该具有类似的寒热反应。基于药物对细胞的促进或抑制作用从理论上分析也应该能够评价药物的寒热属性。由于细胞培养和测定相对于动物饲养来说更容易，个体差异也较小，所以应该是评价寒热药性的理想方法。（5）初生物质研究：部分学者对中药初生物质与药性的关系进行了研究，初生物质主要包括蛋白质、糖类、脂肪及基因。通过研究发现，药性不同的中药，其蛋白质与总糖含量存在明显差异。热性中药中总蛋白含量要明显高于寒性中药，总糖含量亦然。除此以外，蛋白质种类及其免疫原性也与药物寒热药性存在相关性^[23]。脂类作为构成细胞膜的组成部分，在人体发挥着巨大作用，但目前有关脂肪与药性的研究较少，鲜见报道。刘家强等^[24]认为气作为中药有效成分与基因的中间物质，间接达到中药对基因的调控作用。热性和温性可以激发基因组的活性、增强基因组的演化功能、促进内分泌等；而寒性和凉性药物却恰好相反。（6）基于统计学与数据挖掘的药性研究：王家葵^[25]采用统计手段对《神农本草经》所记载中药的四性、五味及自然属性规律进行探索研究。丁维等^[26]采用聚类分析对清热解毒药进行分析，探究其药性与功能的关联性，其结果与临床实际相符。吴霞^[27]采用数据挖掘技术分析已知药性、功能的药物，并建立二者的联系，以预测药物缺失药性，为进一步药性研究提供了助力。

研究者对中药药性产生的物质基础及途径做了诸多猜想与实验研究。这些研究在一定程度上建立了相关物质与中药四性之间的联系，积累了大量的实验数据，为后人进行四性研究奠定了坚实基础。但仍未能给出公认的中药四性评判指标和方法，然而寻找新的方法与理论对四性进行研究势在必行。

3 超分子化学理论阐释中药四性

3.1 超分子化学理论

超分子化学是化学与生物学、物理学、材料科学、信息科学和环境科学等多门学科的交叉学科，亦称主-客体化学^[28-30]。超分子化学是以多种弱相互作用力为基础，分子间通过非共价键连接而成的大分子为研究对象进行研究。超分子化合物是由主体分子和一个或多个客体分子之间通过非共价键的

相互作用而形成的复杂而有序的化学体系,其具有分子间的自组织、自组装、自识别与自复制作用特征^[31],子体超分子之间通过弱的相互作用力彼此识别、结合、组装,进而形成母体超分子。其中:①自组织指众多分子通过分子间力协同作用自动组织起来形成分子聚集体的现象;②自组装存在于自然界很多反应过程中,如酶与底物的“锁钥关系”,抗体-抗原结合及遗传密码的转录与翻译等;③自识别产生于自组装过程中,主体可选择性地识别客体进而形成主客体化合物,识别方式包括形状大小匹配、配位点性质和数目、配体类型及数目、电荷强弱等;④超分子的自复制原理类似于 DNA 的自复制。因而母体超分子结构能够保留子体超分子结构的“印迹模板”^[6],这与自然界生物遗传规律极其相似。从动植物进化演变规律^[32-34],可以推测动植物都保留了最原始的遗传因子,即氨基酸、肽类等生命体的小分子,即动植物都具有共同的超分子“印迹模板”,动植物都是巨复超分子体系。

3.2 人体与中药均属巨复超分子体系

生物体(包括中药与人体)是由多个小分子组成的巨复超分子体系,存在其特有的“印迹模板”,其内部的各种小分子在生物体“印迹模板”的自主作用下形成大的超分子体,在物竞天择的过程中选择性地并有序进行自主复制生长(部分形成了植物,部分形成了动物等)^[35]。生物体内各种小分子通过自组织、自组装、自识别与自复制组成机体功能单体-氨基酸(小超分子体),众多小超分子体在“印迹模板”结构上,利用外界能量等合成众多细胞器最终构成细胞,然后细胞通过自我复制分化成各种功能类型的细胞,各种类型的细胞有序连接形成器官组织,最终构成整个生物体^[36]。因此,虽然最终演化形成了不同的生物体(人体、中药),但人体和中药这 2 种母体超分子都保留了其相同原始子体超分子的“印迹模板”,即中药与人体其实是拥有相同的“印迹模板”的不同巨复超分子体系。这便将超分子化学理论与中药原植物及机体有效地连接在一起,可以用超分子化学解释其相互关系,如中药四性的产生^[37-38]。

3.3 中药四性的超分子“印迹模板”解析

中药与人体属于具有相同“印迹模板”的巨复超分子体系,包含主、客体分子 2 部分。中药成分群便是中药超分子体系中“印迹模板”聚集客体,而在人体中存在能与这些中药成分群(客体)相互

契合的超分子主体,使得中药成分与机体内对应的印迹聚合物空穴上的识别位点结合,产生药理作用,进而阐述热寒药性中药可治疗寒热证的机制。

机体中,子体超分子间的自识别、自组织、自组装及自复制过程时刻不断发生,伴随生物体的生老病死。一旦外界环境发生变化,或生物体理化性质产生改变,子体超分子自识别、自组织、自组装、自复制的过程便会受到影响甚至改变组装方式,最终导致形成不同结构状态的母体超分子。在外则体现为机体不同的生理表征。而不同类型中药为不同巨复超分子体,拥有相同“印迹模板”的同时,还具有不同母体超分子结构。这些不同类型中药超分子体系的客体分子(有效成分群)恰好能够与不同状态人体超分子体系的主体分子契合,起到治疗作用。例如,当人体受到外界寒邪的侵袭,体内子体超分子自识别、自组织、自组装、自复制的过程受到干扰,以非共价键连接形成寒邪入侵状态下的母体超分子。寒邪属阴邪,性寒,入体后能减缓子体超分子间自识别、自组织、自组装、自复制的速度。机体在外则表现为阳气受损、机能活动降低,中医称之为寒证。当某类中药的有效成分群(客体分子)进入寒邪入侵状态下的机体内,恰好与其主体分子发生契合,释放出能量,纠正了机体内子体超分子偏离正常轨道的组装方式,加快了组装速度,机体在外则表现为“阴平阳秘”。此类药物被称之为温热药。同理,当人体受到热邪侵袭时,机体内子体超分子会自发组装成热邪侵袭状态下的母体超分子结构。热邪属阳邪,性热,入体后能加速子体超分子间自识别、自组织、自组装、自复制的速度。机体在外便表现为阴气受损、机能活动亢进,中医称之为热证。与温热药相同,若有一类药物进入人体后,其有效成分群(客体分子)能够与热邪入侵状态下机体主体分子结合,吸收能量,纠正机体内子体超分子偏离正常轨道的组装方式,减缓组装速度,使机体回归正常状态,这类药物便被称之为寒凉药物。当寒邪、热邪侵入机体后,由于生理因素以及外界环境的影响,其子体超分子组装方式偏离正常轨道的程度存在差异。其他与寒邪、热邪性质类似的邪气侵入人体后,也会造成机体子体超分子组装轨道的偏离,因性质与寒邪、热邪相似,机体在外也表现为阳损或阴损状态,只是受损程度存在差异。所以,温与热、寒与凉主要是针对子体超分子组装过程偏离正常轨道的程度而言。

根据自然界从低级生物向高级生物演变规律来推测,人类(主体)拥有中药的超分子体的“印迹模板”,中药进入人体后必将找到其“印迹模板”,如若推测不成立,那么生物体的各组织、器官不能与外界进行物质与能量交换,生命现象将不复存在。因此,用于治疗人体(主体)寒热证的中药(客体)必须有以下特征:(1)中药体(主体)存在中药成分群(客体)的超分子“印迹模板”,客体分子脱离主体过程必将有能量的吸收或释放;(2)人体(主体)必含有中药成分群(客体)的超分子“印迹模板”,中药成分群进入机体必将进入与之结构相似的孔穴,即锁钥关系,也会存在能量的吸收或释放;(3)中药成分群在脱离中药进入人体内,客体势必会吸收(或释放)能量(即物理化学现象)与主体分离或结合,宏观上中药作用于人体后表现出来的寒热现象即中药四性。

因此,引入超分子化学来研究中药寒热属性在理论上是可行的,将对中药四性理论的研究起到强大助力。

4 中药四性研究方法

中药有效成分群(客体分子)与人体(主体分子)的结合过程必然伴随能量释放(或吸收),寒凉药作用于人体可以减缓主体子体超分子自识别、自组装的速度,降低人体体温,必然存在吸热反应。温热药作用于人体可以加速主体子体超分子自识别、自组装的速度,升高人体体温,必然存在放热反应。换言之,在超分子合成过程中,通常是主体(H)和客体(G)通过分子自识别、自组织和自组装复合合成超分子(HG),可用通式表示为 $HG=H+G$,此过程相当于一个化学反应,涉及到能量变化^[39-40]。因此,可着手于中药有效成分群(客体)与人体(主体)结合形成超分子过程的机制及形成过程中能量变化来对中药四性进行研究。

中药四性研究方法可分体外与体内研究2种,体外研究方法主要是通过对寒热药性中药的燃烧焓、信息熵进行对比,进而合成不同药性的超分子印迹聚合物。采用现代科学手段,对合成过程中主客体间非共价键的存在形式及能量变化进行表征,阐明中药寒热药性差异的客观性。体内研究方法主要是进行在体实验,将中药成分口服或注射进入到人体内,分析生物体新陈代谢过程中热量的变化,同时对其行为状态及体表温度进行监测。

4.1 中药四性的体外研究方法

4.1.1 物理内能法 选择寒热性明显的中药,对寒热中药材的燃烧焓、信息熵进行研究,分别测定同质量的寒热中药的燃烧焓、信息熵等热量数据并进行对比,以燃烧焓、信息熵来定性中药的寒热。另外结合中药材的燃烧焓等状态函数的关系式,最终建立的中药燃烧焓的中药四性模型,阐明中药寒热药性差异的客观性^[41]。

4.1.2 主客体分离及制备超分子聚合物的方法 选择寒热性明显的中药,分离其单体化学成分。在保证原药材、药渣及提取物所含水分相等的前提下,用原药材的燃烧焓减去药渣及提取物的燃烧焓,所得结果即为每个单体成分分离过程中产生或吸收的热量,从而来确定客体化学成分的寒热性能。将分离得到寒热单体成分制备成超分子聚合物,最后将寒热单体成分洗脱下来,得到超分子聚合物的空间孔穴,即“印迹模板”。同时采用紫外、红外等现代科学方法对合成过程中模板分子与功能单体间非共价键的存在形式进行表征,揭示中药寒热药性可能的物质基础^[42-43]。

4.2 中药四性的体内研究方法

4.2.1 生物体热研究 理论上,生物体正常状态的热焓为 ΔH_{BB} ,服用燃烧焓为 ΔH_p 的中药单体成分进入过渡态(动物体+药物)后,中药对生物体产生药理反应,促使机体向中药性能相同的方向移动。生物体对药物进行生化代谢反应,2类反应与热效应偶联,整体上产生吸热和放热效应,机体向环境的产热为 Q ,同时由肺部呼出 CO_2 ,由二便排出代谢产物的热焓为 ΔH_M ,生物体最终过渡到终态的热焓为 ΔH_{FB} ,在等压条件下,根据热力学第一定律及 Hess 定律,则有 $Q=\Delta H_p+\Delta H_{BB}-\Delta H_M-\Delta H_{FB}$,根据这个关系分别给生物体服用寒热性中药成分单体和平性中药成分单体,测定生物体新陈代谢过程中的热量的变化,从而得到寒热中药和平性中药的热量数据,将平性中药作为对照,从而得到准确的寒热性中药数据,揭示中药寒热药性的生物学机制^[44-45]。

4.2.2 动物行为学观测法 正常动物→致病因素→病理模型动物→非平性药物→动物终态。通过建立寒热证的动物模型,再分别将寒热性中药单体成分通过不同方式给予动物,观察动物行为变化,监测动物体及利用红外成像技术监测其器官能量变化,进一步测定动物的寒热指标。通过分析上述给药动

物在不同阶段热量变化情况,建立寒热中药的数学模型 $Q=\Delta H_p+\Delta H_{BB}-\Delta H_M-\Delta H_{FB}^{[45]}$,正确反映寒热中药引起的动物体寒热变化,来确定中药寒热大小,最终揭示中药寒热药性的生物学机制及可能的物质基础。

4.2.3 体表温度观测法 建立动物的寒热模型,分别记录寒热模型动物的体温,之后将寒热中药分别给予动物,测定其体温。另将寒热中药进行成分分离,提取不同的单体成分给予动物,再测定其体温变化,与之前的数据进行对比,可以明确得到中药寒热作用的单体成分,建立其超分子的“印迹模板”,进一步监测其能量的代谢,阐明中药寒热药性差异的客观性,并建立超分子热力学方程,计算中药单体成分与体内“印迹模板”结合时的能量,最终建立较为公认的中药寒热药性评价指标和方法,也可以揭示其寒热作用的物质基础和生物学机制。

5 结语

国内很多学者均致力于中药四性研究,通过大量的实验数据和理论猜想,旨在采用现代科学手段对传统中医药理论进行解读。但其研究方法较少遵循中医学自身思维特点,多为微观、静止研究。因此,中药药性研究所面临的问题依旧没有得到较好解决,公认的药性评价指标及方法没有得到完整建立,其产生机制及物质基础依旧不明确。因此,中药四性研究亟需探寻新的研究路径。而纵观地球生物体进化演变轨迹,与超分子化学理论不谋而合。动植物具有相同“印迹模板”既是其进行能量交换、维持生命现象的前提条件,也是进行中药四性研究的理论基础。不同类型中药有效成分群(客体)与不同状态人体(主体)的锁钥契合能够纠正由于受到外界邪气入侵而造成的机体阴阳失衡,这便解释了中药四性的产生,再结合体内外实验研究,便为研究传统中药药性理论提供了突破口。中药超分子化学理论遵循大自然的规律,可以从宏观至微观、动静结合地对传统中医药理论进行系统而详尽的阐释。中药四性理论与超分子化学理论的融合,便是最好的例证。从超分子化学的角度能对中药四性产生机制及物质基础进行阐释,而四性产生过程中能量的变化则可以为建立药性评价指标及方法提供参考。因此,将超分子“印迹模板”理论运用于四性研究,能为揭开中药药性理论的机制奠定坚实基础。

参考文献

[1] 庞靖祥,韩金祥.中药四性研究现状与思考[J].中国

实验方剂学杂志,2012,18(6):282-286.

- [2] 肖小河.中药药性研究概论[J].中草药,2008,39(4):481-484.
- [3] 肖小河,赵艳玲.转化医学中的中药关键科学问题研究(II):药性热力学观及实践[M].北京:科学出版社,2015.
- [4] 李文兰,张秀丽,隋峰,等.中药性味理论的现代研究进展[J].中国实验方剂学杂志,2015,21(12):227-230.
- [5] 贺福元,周逸群,邓凯文,等.超分子化学对中医药理论的特殊影响[J].中国中药杂志,2014,39(8):1534-1543.
- [6] 贺福元,邓凯文,杨岩涛,等.基于超分子化学的中药药性理论研究方法探讨(1) 中药归经[J].中国中药杂志,2015,40(8):1624-1629.
- [7] 贾子尧,林瑞超,郑虎占,等.中药四气现代研究进展[J].辽宁中医药大学学报,2015,17(12):216-219.
- [8] 崔树德,彭悦,薛崇成.话谈中药(九) 中药的气味[J].中国中药杂志,1982,7(4):45.
- [9] 任雪梅,杨光福.中药药性理论之四气研究进展[J].医学研究与教育,2009,26(5):89-91.
- [10] 赵进喜.论《伤寒杂病论》寒热并用法及其临床应用[J].北京中医药大学学报,2008,31(9):581-583.
- [11] 闫波,孙国祥,孙万阳,等.中药寒热温凉四性研究方法思路[J].中南药学,2016,14(6):572-580.
- [12] 金勇,俞仲毅.中药四性与机体反应关系的研究进展[J].上海中医药杂志,2009,43(8):78-81.
- [13] 盛良.论中药矿物药四性与无机化学的结合——二论中药四性与现代化学的统一[J].中国中医基础医学杂志,2004,10(3):24-26.
- [14] 盛良.论化学元素具有寒热温凉四性——一论中药四性与现代化学的统一[J].中国中医基础医学杂志,2003,9(1):14-15.
- [15] 管竞环,李恩宽,汤学军,等.药性阴阳消长、转化与稀土元素的关系[J].中草药,1995,26(6):321-325.
- [16] 管竞环,李恩宽,薛莎,等.植物类中药四性与无机元素关系的初步研究[J].中国医药学报,1990,5(5):40-43.
- [17] 张红,刘晓燕,韩修林,等.热力学在中医药研究中的应用进展[J].时珍国医国药,2010,21(4):966-968.
- [18] 高誉珊,郑丰杰,李鑫,等.基于微量热法的寒热中药对大肠杆菌生长热谱曲线的影响[J].云南中医学院学报,2014,37(2):10-13.
- [19] 余惠旻,肖小河,刘塔斯,等.中药四性的生物热动力学研究 I. 生晒参和红参药性的微量热学比较[J].中国中药杂志,2002,27(5):76-79.
- [20] 余惠旻,刘塔斯,肖小河,等.中药四性的生物热动力学研究——人参与西洋参药性的微量热学比较[J].中国中医基础医学杂志,2001,7(11):60-64.

- [21] 王 征. 用细胞学方法研究中药寒热药性 [D]. 西安: 西北大学, 2011.
- [22] 王思文, 张 宁, 于 涛, 等. 细胞学方法评价 9 种抗溃疡药的寒热药性 [J]. 西北大学学报: 自然科学版, 2014, 44(3): 444-450.
- [23] 周正礼, 李 峰, 冯 帅, 等. 中药四性与初生物质关系的研究现状及展望 [J]. 山东中医药大学学报, 2009, 33(6): 445-446.
- [24] 刘家强, 江津河. 中药药性理论的基因组研究 [J]. 中医药学刊, 2006, 24(11): 2092-2093.
- [25] 王家葵. 中药材品种沿革及道地性 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2007.
- [26] 丁 维, 蒋永光, 宋姚屏, 等. 基于中药药性和功效对清热解暑类药的聚类分析 [J]. 广州中医药大学学报, 2007, 24(1): 3-7.
- [27] 吴 霞. 数据挖掘在中药四性分析中的应用研究 [D]. 广州: 暨南大学, 2012.
- [28] Ariga K, Kunitake T. *Supramolecular Chemistry-Fundamentals and Applications* [M]. Berlin: Springer, 2006.
- [29] Conn M M, Rebek J J. Self-assembling capsules [J]. *Chem Rev*, 1997, 97(5): 1647-1668.
- [30] Lehn J M. Supramolecular chemistry scope and perspectives [J]. *Angew Chem Int Ed*, 1988, 27(1): 89-112.
- [31] 张来新, 陈 琦. 方兴未艾的超分子化学 [J]. 合成材料老化与应用, 2018, 47(1): 119-123.
- [32] 郝家胜. 生物进化研究的回顾与展望 [J]. 微体古生物学报, 2003, 20(3): 325-332.
- [33] 周广泰, 任卫东. 生物膜与细胞进化 [J]. 青海师范学院学报: 自然科学版, 1982(1): 63-71.
- [34] 李承森. 生物进化的重大事件—陆地植物的起源及其研究的新进展 [J]. 中国科学基金, 1994, 8(4): 238-244.
- [35] 邓凯文, 陶叶琴, 唐闻汉, 等. 循生物演化轨迹, 析经络超分子体属性 [J]. 中国针灸, 2017, 37(3): 325-330.
- [36] 贺福元, 贺 红, 邓凯文, 等. 超分子“印迹模板”(药素) 特征的中药药理学研究方法探索 [J]. 中国中药杂志, 2015, 40(21): 4313-4318.
- [37] 印大中, 赵林立. 从“植物神经生物学”和动物神经进化看经络的生物学本质 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2009, 11(5): 670-678.
- [38] 王 号. 生物世界, “管”之有道——从植物体内养分和水分的输送途径看人体经络 [J]. 生命世界, 2010, 36(1): 44-47.
- [39] 申学礼. 表面可控超分子组装: 热力学和动力学调控 [A]// 中国化学会第 29 届学术年会摘要集——第 18 分会: 超分子组装与软物质材料 [C]. 北京: 中国化学会, 2014.
- [40] 支彦彦. 高分子凝胶的制备、药物释放及其分子热力学研究 [D]. 上海: 华东理工大学, 2013.
- [41] 唐 昱, 刘平安, 邱 云, 等. 黄连、附子等六味中药四气属性的研究 [J]. 中药材, 2011, 34(5): 734-737.
- [42] 左振宇, 张光辉, 雷福厚, 等. 分子印迹聚合物在中药活性成分分离中的应用进展 [J]. 中草药, 2017, 48(23): 5019-5031.
- [43] 程德军, 黄 斌, 郭明秀. 沉淀聚合法合成绿原酸分子印迹物的研究 [J]. 广州化工, 2011, 39(13): 46-47.
- [44] 杨岩涛, 田 静, 吴春英, 等. 病理状态中药四性数学模型建立及小柴胡汤验证研究 [J]. 中草药, 2014, 45(1): 69-74.
- [45] 田 静. 基于小柴胡汤不同配伍形式的四性研究 [D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2010.