

• 专 论 •

基于超分子“印迹模板”特征的中药制剂体系可调配性研究

李文姣^{1,2}, 刘文龙^{1,2,3}, 杨岩涛^{1,2,3}, 周逸群^{1,2,3}, 陈思阳^{1,2}, 王 韧^{1,2}, 樊启猛^{1,2}, 刘 惠^{1,2}, 贺福元^{1,2,3*}, 肖美凤^{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: 运用超分子化学理论, 在前期诠释中医药基础理论, 提出“气析”作用理论的基础上, 进一步分析中药制剂固有的超分子“印迹模板”群聚集体的特点, 结合中药制剂历史发展轨迹, 从中药制剂特点、发展现状、亟需解决的关键问题及对策等方面进行探讨。中药制剂可在超分子化的中医药基础理论指导下, 建立以物质结构与人体超分子“印迹模板”及“气析”作用明确的“药素”成分群为原料, 单用确定与合用可调配的整体相统一的中药复方制剂体系。

关键词: 中药制剂; 药素; 超分子; 确定性; 调配性; 成分群

中图分类号: R283 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2018)24-5733-07

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2018.24.001

Study on dispensability of Chinese materia medica pharmaceutical system based on supramolecular imprinting template characteristics

LI Wen-jiao^{1,2}, LIU Wen-long^{1,2,3}, YANG Yan-tao^{1,2,3}, ZHOU Yi-qun^{1,2,3}, CHEN Si-yang^{1,2}, WANG Ren^{1,2}, FAN Qi-meng^{1,2}, LIU Hui^{1,2}, HE Fu-yuan^{1,2,3}, XIAO Mei-feng^{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. Supramolecular Mechanism and Mathematic-Physics Characterization for Chinese Materia Medica, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China

Abstract: According to foundations of previous explications of basic theories of the Chinese materia medica (CMM) with supramolecular chemistry as “*Qi* chromatography”, we further analyzed the intrinsic characteristics of supramolecular “imprinting templates” aggregation, and then discussed on aspects of the development direction, characteristics, key issues to be solved as well as countermeasures by combining the historical development of CMM preparations. Under the guidance of supramolecular theories of CMM, CMM preparations can establish the system that are originated from the materials which are of “medical elements” direction with explicit reaction on supramolecular “imprinting templates” of human body and carrying out “*Qi* chromatography”, and implementing the integration of determinacy for single administration and compatibility for combination applications.

Key words: pharmaceutics of CMM; medical element; supramolecules; determinacy; compatibility; ingredient groups

中药制剂是在中医理论指导下, 以中药材为原料, 中医方剂为基础, 通过提取、分离、纯化获得半成品, 再经药剂学方法加工制成各种剂型^[1], 并标明功能主治和用法用量, 可供临床直接使用的制

收稿日期: 2018-10-11

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81073142); 国家自然科学基金资助项目 (81173558); 国家自然科学基金资助项目 (81270055); 国家博士点基金项目 (20124323110002); 湖南药学院国内一流学科 (培育) 开放基金项目

作者简介: 李文姣 (1993—), 女, 硕士研究生, 研究方向为中药药剂学。Tel: 13627424868 E-mail: 1804780864@qq.com

*通信作者 贺福元, 教授, 博士生导师, 主要从事中药药理学、中药药剂学、中医药超分子与数理特征化的研究工作。

Tel: 13787213681 E-mail: pharmsharking@tom.com

肖美凤, 硕士, 讲师, 从事中药复方物质基础及超分子化学研究。Tel: (0731)88458232 E-mail: xiaomf.002@163.com

剂,包括中药单方制剂、中药复方制剂、中药有效部位制剂^[2]。近年来,中药制剂学不断地发展,给药途径也由单一的消化道向包括消化道在内的黏膜、注射吸收等多方位发展,剂型也由传统的汤剂、丸剂、贴剂向注射剂、缓控释制剂、靶向制剂等现代给药模式发展。在中药制剂研究过程中,本团队发现超分子化学理论不仅可以阐明中医药基础理论,更能诠释中药制剂的理论及规律。本课题组前期用超分子印迹模板理论诠释了中医药理论的微观物质基础^[3-4],建立起了以超分子化学诠释中医药理论的现代科学知识框架,药物与人体的相互作用可用超分子化学理论进行诠释,中药是包括单分子在内的超分子群混合物,有效成分群为客体小分子(药素),即“印迹模板”;作用于人体细胞内外的超分子印迹模板特有的分子空间孔穴通道结构(经络脏腑)为主体分子(证素),客体分子作用于主体分子而产生药效,故中药制剂的研究便有径可循。据不完全统计,中医各科方剂多达 13 万以上^[5],重视汉方开发,改进中药制剂,将会引领中医药的现代化发展。

本文先对中药制剂学的发展现状与问题进行回顾与总结,在前期提出的超分子中医药理论基础上,结合中药成分组合化学理论,运用网络药理学及群体药物动力学定量计算思路,结合多元统计分析,提出中药制剂学应遵循的发展方向及对关键问题的解决策略。

1 中药制剂发展存在的问题

1.1 亟需认清中药制剂现状,厘清研究思路

在长达 2 000 年的中医药理论发展史上,《黄帝内经》奠定了中医临证治病的中医药理论体系,《伤寒论》确定了中医“辨证施治”的准绳,相应地中药制剂形成了独特的“方证关联,临床加减”的调配用药体系。有别于化学药制剂,中药制剂既注重药物单用的确定性,更注重合用的调配性;既重视剂型的载药形式,更重视引经药作“舟楫”的载药形式;既重视辅料的赋剂成型作用,也重视药物的“七情合和”药辅并用配伍成剂。随着新技术、新辅料的发展,中药制剂各类剂型日臻完善。但制剂类型多以膏、丹、丸、散、汤等传统剂型为主,还有以药材粉末服用的现象,存在服用剂量过大、质量不均一、疗效不稳定等问题,能真正做到安全、有效、便捷给药,快速或缓控靶向起效的药剂所占比例很小。这是由于中药作用的整体性、组成成分的

可变性和多样性、作用靶点和机制的复杂性,以及成分间相互作用的难以预测性,决定了中药制剂与以单一化合物为原料,药物作用靶标明确的化学药制剂的研究思路迥然不同。通过对“分子社会”间作用,建立适宜、均一稳定、可溯源的制剂制备标准及质量控制与评价体系方能适应中药制剂的发展要求,促进中药制剂的现代化与国际化。

1.2 亟需把控中药复方制剂单用与合用的确定性与调配性

中药复方制剂既体现药剂学单成分制剂所具有的确定性,以及作用、质量与疗效的具体性,更包含了基于确定性功能单位的调配性,以及综合作用、质量与疗效的可预见规律性。例如,左归丸与右归丸均为补肾药,同含熟地黄、山药、山茱萸、枸杞子、菟丝子、鹿角胶 6 味单药,单用均可补益肝肾,此为确定性。去掉左归丸中滋阴药怀牛膝、龟板胶,再增加辛温补阳药川附子、肉桂即变为右归丸,二药功效不尽相同,左归丸重滋肾补阴,右归丸重温肾壮阳,功效侧重不同,此为调剂性。由此可推断出隐藏在可调配性后面又体现确定性的功能单体物质,亦能保证产生药物最基本单位的微观物质存在形式,这实际上是中药复方配伍的科学实质,可定义为“药素”。近年兴起的单味中药颗粒饮片的调剂改革虽取得了较大的成功,但药材、制剂质量的均一性、稳定性与可溯源性关键技术问题尚未突破,这也是目前经典名方研究所面临的问题。因而建立以“药素”为制剂单元的现代调配体系已刻不容缓,这对促进现代中药调剂学进一步发展意义重大。

1.3 亟需规范中药制剂的制备工艺

中药制剂研究的关键工艺为提取与成型工艺。提取是对原药材中有效物质的分离和富集,关乎中药制剂的内在质量;成型是在中药提取物半成品的基础上赋剂成型,是中药在临床应用中的最终形式。目前提取方法众多,包括封闭提取和开放提取 2 种形式,封闭提取有浸渍法、回流法等,其特点是提取溶媒与外界不进行交换;开放提取有水蒸气蒸馏法、渗漉法、超临界 CO₂ 萃取法等,其特征是提取溶媒与外界进行交换,除此还有辅以微波、超声波、半仿生、酶解、大孔树脂吸附等技术^[6]的提取方法。这些方法是根据有效成分的溶解度、pH 值、沸点、热稳定性等物理化学性质的差异而进行提取,如伤家圣药三七有效成分及对应药理作用颇多,活血、补血、造血的主要药效成分是三七皂苷^[7],止血的

主要药效成分三七素与三七醇,但三七素不耐热,应低温提取。三七主治病症为内外伤、心脑血管系统疾病等,针对不同部位、性质疾病所研发的制剂类型有粉剂、片剂、注射剂、鼻滴剂、脂质体凝胶制剂等。制定合理的制剂工艺,控制不同制剂类型中有效成分含量、稳定性等因素,不仅可以达到原料的最大利用度,更可以提高制剂质量。但不同复方同一成分的工艺参数往往不能借鉴,成型工艺研究也较少考虑药材成分与辅料的作用关系,难以实现缓控释靶向制剂的目标,更不能阐明中药注射剂的(类)致敏性机制等制剂关键问题。若考虑多成分间的“分子社会”间相互作用,则更利于建立定性、定量的精确制剂提取技术。

1.4 亟需建立能诠释中医药基础理论的现代化科学体系

中药制剂多以动、植物为原料,成分具遗传多态性,作用机制不明,这极大地限制了中药制剂对有效成分的划分、制备工艺的优化及质量标准的构建,难实现中药制剂批间的均一、稳定与可溯源^[8]。因此亟需展开中药制剂全过程质量控制体系的技术研究,建立适宜中药制剂多成分体系,体现“分子社会”间作用的均一、稳定与可溯源控制方法。以上诸多方面存在的核心问题是没有建立起一套能诠释中医药基础理论的现代化科学体系,不能正确指导中药制剂多成分体系的制剂工艺、质量控制及评价研究,缺乏调配理论、方法与技术。这些问题可以用超分子化学理论加以阐释。

2 超分子化学理论不仅能诠释中医药理论,更能阐明中药药剂学理论

超分子化学根源于配位化学,分子印迹技术(MIT)属于超分子化学应用范畴^[9],其原理与“抗原-抗体”识别相似,主客体分子能够按“印迹模板”进行自识别、自组装、自组织与自复制作用,可阐明“分子社会”间相互作用,通常描述为“分子钥匙”的人工“锁”技术^[10]。

人体和中药都可以看成是一个由单分子、超分子及复合超分子等逐级构成的巨复生物“分子社会”体系,按各级“印迹模板”管控分子,对于中药成分,“印迹模板”既是分子结构的活性空间结构,也是活性原子团的空间排列点阵^[11]。人体经络脏腑则是基于超分子孔穴通道的相同或相似“印迹模板”有序组成的主体大分子,水为溶剂,在体液循环中,体内具有的特异结构或基团小分子可以与对应通道

结构作用形成各种形式的超分子,二者相互作用,宏观上表现出“气析”现象,即产生脏象;当中药成分群和与人体血液、脏腑中“印迹模板”相同或相似的主体大分子作用时,这种选择性与偏向性宏观上表现出中药药性与功效;中药相互配伍,化学成分相应变化,继而能改变人体超分子“气析”作用。机体中,主客体超分子的自主运动时刻发生着,通常处于动态平衡状态,伴随着生物体的整个生命过程。当这种平衡被打破,机体的合成、代谢水平、信号途径会受到影响,长期如此,机体将转为病态,经过诊断给药,此时人体所摄入的物质叫“药素”,经络脏腑“印迹模板”为“证素”,在正常生理下“证素”量处于机体可调控阈值内,与个体体质、年龄、性别、病症类型、程度等因素密切相关,这也是中医诊治给药“因人而异”的原因。中药成分群“药素”与“证素”按超分子“印迹模板”作用,纠正机体平衡,发挥“药效”作用。中医所谓“是药三分毒”中的“毒”指的是“药素”与机体“印迹模板”结合的特异性,即药物药性,譬如温热药可作用于中枢神经递质、交感神经-肾上腺髓质,升高去甲肾上腺素(NE)、多巴胺(DA)等含量^[12],作用于被寒邪所侵扰的机体,可以纠正其阴盛阳衰;若作用于阴阳平衡的机体,可能致使机体转为阳偏盛状态。根据“药素”与“证素”的对应关系进行中药复方配伍,便是中医产生“方剂”的过程^[13]。中药作用的物质基础是基于包括单分子在内的超分子群混合物,表现出与经络脏腑的“印迹模板”结构特定相关的“药素”功能单体,中药复方配伍能显著改变这一“药素”作用规律。中药与人体的微作用本质是超分子生物化学,据此可指导构建基于以中药“药素”超分子功能单体作用的中药复方制剂调配体系。由此可推断出隐藏在可调配性后面又体现确定性的功能单体物质,也能保证产生药物的最基本单位的微观物质存在形式,即“药素”。这是中药复方配伍的科学实质,也是中药制剂区别于化学药制剂的本质。

3 中药制剂的超分子作用特点

3.1 具有“药素”确定性

中药制剂的确定性“药素”是指作用于经络脏腑“印迹模板”的相似中药成分群的总称,体现以下特征:①作用于相同的经络脏腑,具有相同的“印迹模板”的靶部位,产生相同的作用效果,体现兴奋作用(正作用、协同作用)或抑制作用(负作用、

拮抗作用);②多为一类成分,表现为相同母核群生的特点^[14];也可不是一类成分,但“印迹模板”的空间结构匹配,如同为三萜皂苷类成分,人参皂苷能补气,柴胡皂苷却疏肝解郁,远志皂苷可宁心安神,因为皂苷类成分因母核各环的稠合方式不同,空间取代基不同,立体构型相差很大,“印迹模板”相差也很大,故体现出不同的“药素”性质^[15];而蒽醌类化合物,由于具有蒽醌的平面结构,空间结构相差不大,只有芳香环取代基的差异,因此其苷元均具有清热泻火、解毒、凉血活血、祛瘀等作用;③表现出自组织、自组装、自识别与自复制的超分子作用特征^[16]。同一中药不同成分或不同中药不同成分,在体内能自组织、自组装、自复制成超分子,能自识别作用于与“印迹模板”相一致的经络脏腑靶区产生药效,因此“药素”能独立体现中药功效单位的中药成分群,是中药药剂调配和中药复方组方的科学依据。

3.2 具有“药素”可调配性

早期中药研究多集中于单味药,总结出各类成分群“药素”作用的确定性,由此构成了中药药性与功能,因此可认为单味中药的药性与功能是其对应的“药素”确定性作用的表述^[17]。单味中药可以含一种“药素”,归某一经,如茜草归肝经,具有凉血、化瘀、止血的作用;但大部分中药含有多种“药素”,如麻黄中含有挥发油、生物碱与多糖,归肺、膀胱经,具发汗、平喘、利尿的作用。根据临床辨证施治,确定治病药物的“印迹模板”特征,再按“君、臣、佐、使”和“七情”等组方原则组成与病证“印迹模板”相一致的复方使用,因此中药复方的调配正是通过“印迹模板”这一“药素”群与机体靶点群相互作用规律进行指导,通过多“药素”群与机体的多个组织、器官、系统作用,达到整体综合治疗,实现整体提高药效,减少毒副作用的目标。因此,中药复方制剂通过多“药素”靶点作用而追求单目标效果,其调配性是基于“药素”基本功能单体进而体现“药素”群的组合性,因此可由“印迹模板”超分子自主识别规律所指导。

3.3 中药制剂是以“药素”为单位的混相体系

中药制剂多成分的性质必然是以单个成分性质为基础,以“印迹模板”为“药素”特征的集合体,由于各成分的理化性质迥异,宏观上体现出多“药素”的混相体系,理化参数表现出表现性而非特征性,如溶解度、pH值、渗透系数、分配系数及药物

动力学参数等,可按超分子“功能单体”聚合体进行研究,而非目前所表征的单成分的理化性质。中药制剂研究应基于“单成分-成分群-生物体”的“印迹模板”间的超分子间作用关系及“药素”特征规律,按超分子化学研究中药成分群的聚集体的理化性质将是中药制剂理论不可或缺的重要组成部分。

中药成分群的分离是研究“药素”的关键,可借助分子印记技术进行研究。分子印记技术的原理为印记分子与功能单体通过共价或非共价键作用在溶剂中形成复合物后,通过引发剂引发,应用交联剂与具有特殊的官能团的功能单体进行热或光聚合反应,得到的聚合物高度交联。再通过化学或物理(如水解、洗脱等)方法消除模板,这样聚合物的主体上就形成了具有多重作用位点的孔穴并且这些孔穴与模板空间相匹配^[18]。侯疏影^[19]以三七皂苷 R_{g1} 、人参皂苷 R_{g1} 、人参皂苷 R_{b1} 为模板分子,分别用沉淀聚合法和表面印记法合成分子印记聚合物(MIP),并将其应用于痕量三七总皂苷的选择性分离与富集。当“药素”模板得以确认时,选择适合的交联剂、单体及溶剂,将制备所得的MIP作为固定萃取的吸附剂,便可得到目标“药素”。

3.4 超分子“印迹模板”自主作用贯穿制剂制备与评价全过程

中药制剂有效成分的提取是利用溶剂置换原药材中成分“印迹模板”,将“药素”从中分离出来的过程;制剂成型是根据所提取“药素”的理化性质赋剂成型;质量控制和评价就是对制剂“印迹模板”体外释药动力学、体内药物动力学的印迹行为的综合评价。不同类型化合物如生物碱、挥发油、醌类、萜类、氨基酸、苯丙素等在超分子“印迹模板”自主作用中所起的作用不同,如三萜类可作为客分子、氢、电子供受体形式分子复合物;木脂素、香豆素、黄酮类为电子供体,可与缺电子物质形成超分子^[20]。要做到整体受控不仅需要考虑“药素”间配伍、增效减毒、引经等,还需要重视药辅并用,从“印迹模板”角度,将靶向、微囊、缓控等技术用于优化药物的溶解性、渗透性、靶向性。超分子“印迹模板”自主作用同样体现在质量检测与评价中。例如,目前争议与前景并存的中药注射剂,其所含成分多样,包括多糖、黄酮、生物碱、挥发油、皂苷等,常用的增溶剂是聚山梨酯,而聚山梨酯是一种天然免疫佐剂,当遇到特定致敏原时,这种免疫毒性可被快速放大,导致注射剂安全问题。可见中药注射

剂能自主产生超分子结构,呈现整体表现(类)致敏性,强度取决于(类)致敏临界超分子结构特征,在中药注射剂(类)致敏原的筛查中应增加对单体成分及其形成的超分子致敏性的筛查^[20]。由部分见整体,阐明中药复方制剂成分超分子“印迹模板”自主作用及整体规律对中药多成分制剂制备与评价至关重要。

4 解决“药素”特征的中药制剂关键问题的对策

4.1 建立“药素”特征的中药制剂制备工艺

建立“药素”特征中药制剂工艺主要从提取和成型两方面考虑,中药复方提取工艺研究将会以“药素”为单位,探索建立一种能体现与原方证“印迹模板”关联的“药素”,并从原药材组织中提取分离纯化的最佳方法;中药制剂的成型工艺研究是按照制剂学方法将体现“药素”特征的多成分群制备成适宜的剂型。在制剂成型过程中,根据给药途径、起效缓急,借助剂型设计控制药物吸收平衡常数来实现控制整体药物动力学行为,研究中药复方药物超分子印迹模板特征及多成分释放超分子作用特征,寻找合适的制剂辅料实现多成分的整体控制。印迹模板自主作用规律的研究有助于阐明中药制剂中单体成分以及成分间自组织成超分子体的释药规律^[21]。

4.2 单个“药素”成分群作用系数与整体作用系数的整合方法

运用总量统计矩的加合性与偶联性,将中药指纹图谱与药效学偶联,建立中药谱效关系^[22]。将中药谱效学与药物动力学、网络动力学关联,建立中药谱效动力学、中药网络谱效动力学,再按总量统计矩原理分析获得谱效学参数,其总体思路与谱动力学、谱效动力学的研究思路相同。最适宜的方法是在中药网络谱效动力学基础上,根据群体药物动力学参数的研究思路,将中药网络谱效动力学参数分为固定效应、特定效应与随机误差,采用非线性拟合求得各参数表达式,再用总量统计矩算法求出固定效应,以及按泰勒展开合并的特定效应与误差项,这样就能确定各“药素”固定效应系数、特定效应修正值及随机误差值。也可采用标准“药素”比较法,先建立标准“药素”,再测定其他成分的“药素”相对单位,建立各“药素”的转换方法。从4个方面建立中药“药素”成分效应的数学模型与参数体系,以此为依托建立大型的数据库及软件处理系统,为基于“药素”的中药制剂的调配打下基础。

4.3 质量控制与评价

中药制剂质量评价可从中药成分群体内外的作用规律方面入手,制剂学体外评价采用体外释放度实验,包括转篮法、浆法、透析袋法等方法,以药物溶解、扩散,最终形成均一溶液为监测点。若要反映中药制剂整体释药行为,可在单一成分溶出度评价的基础上,引入“药素”概念,从3方面进行阐明^[23-24]:①以“药素”为单位,研究各“药素”成分在制剂中的整体受控规律,采用总量溶出相似度法进行评价;②进行整个给药过程的“药素”释放相似程度的研究,采用谱效相关分析、多指标定量分析等适合方法,分析“药素”与时间的动态平衡关系^[25];③单个“药素”与整体“药素”联合评价,了解各“药素”溶出度及药效作用强度,确定“药素”整体效应。

对于中药制剂体内生物等效性的评价可与药动学结合,采用网络谱效动力学进行研究,获得以“药素”为单位的网络药效动力学参数,构建起平衡常数表征的拓扑网络与网络动力学数学模型^[26],获得总量生物利用度、最佳组方等。以“药素”为纽带连接制剂生产与质量控制,当基于“药素”特征的中药制剂生产、使用与调配关系建立后,中药制剂的质量控制方法也发生根本性的变化。微观上将建立起以“药素”成分群为测控的方法体系,包括中药指纹图谱法、中药全成分群芯片法、中药“印迹模板”相似度分析法、网络药理学^[27]等,如网络药理学通过分析“药效(毒性)-基因-靶向-药物”间的相互作用,推断中药药效(或毒性)作用(有效成分)与对应成分;宏观上将建立起基于“药素”特征的生物物理化学方法,如生物热焓、生物熵与标准吉布斯(Gibbs)自由能、超分子结合常数等宏观质量状态函数模型控制参数^[28-30],实现中药制剂的微观与宏观质量体系在“药素”层面上的科学结合,为中药制剂质量控制与安全性评价提供理论依据和技术支持。

4.4 中药制剂制备中“药素”迁移变化与“药辅并用”规律的研究

在超分子“印迹模板”化了的中医药基础理论指导下,中药制剂制备理论关注的重点将由目前的单个成分变化转变为以体现“药素”为基本单位的多成分群的变化。在制剂制备过程中,除了遵循单成分的以辅料修饰为主的制剂制备思路外,更要关注基于“药素”调配的作用规律,实现“药辅并用”

特有的中药制剂制备新技术。例如,中药靶向制剂的研究,除了关注辅料的修饰作用,将药物制成微乳、微囊、纳米乳、纳米囊、纳米球等具被动靶向的制剂外^[31],还强调引经药的应用,可在靶器官加入与其“印迹模板”相吻合的“药素”作“舟楫”载诸“药素”直达病所,实现“药辅并用”,达到变被动靶向为主动靶向的目的。

4.5 阐明中药制剂中“药素”单用的确定性与合用的调配性规律

中药制剂是与“证素”相对应“药素”的聚集体,体现共同“印迹模板”的特点,应是建立在结构与作用明确的有效成分群基础上可用于调配的、既体现固有疗效的一定成分群形式又体现在这种载体形式的调配制剂^[32]。因此,中药制剂应是建立在“印迹模板”结构与作用明确的“药素”成分群基础上进行动态调配,既体现“药素”单位疗效的固有性,又体现“药素”动态的调配性。在完成上述系统研究后,将会建立以“药素”为单元,以“药素”的疗效、理化性质、提取与制剂性质、质量控制、体内代谢等迁移规律为核心,以“药素”为调配单元,拥有“药素”固定性与明确调配规律的测算性的完整中药制剂体系。

因此,引入“药素”,精准把控尤为必要。由前述超分子化学对中医药理论的诠释可知,中医临床治病的辨证施治、随证加减是基于中药制剂超分子“印迹模板”特征的“药素”使用规律的前提下,强调与证候相应“印迹模板”作用的明确性,使用的安全性,质量的可控性,更注重中药复方制剂所特有“药素”配伍的灵活性。因此,对于中药复方的配伍研究可将中药饮片加工成可调配的颗粒饮片,包括单“药素”与混合“药素”不同类型,使用时根据病证治法对“药素”的需要,设计出最适宜的“药素”调配方案,真正建立起基于中药“药素”调配规律,与病证“印迹模板”关联的现代中药调配体系。

5 结语

由中医药理论微观物质基础超分子诠释经络脏腑“印迹模板”“药素”特有的规律,本文明确提出了中药制剂发展的目标:以结构与作用明确的“药素”群成分为原料,超分子化学诠释的中医药基础理论为指导,以来源方便的动、植、矿物为原料,建立“药素”单用确定性(有效、稳定、可控)与合用可调性(可预、最优效、最低毒)整体相统一的单个、群体

及复方制剂体系。最终建立以超分子“药素”为最基本单位,超分子化中医药基础理论为指导的中药制剂调配体系。因此,目前的“中成药”研究模式并非中药制剂最终研究目标^[32],可从中药制剂学科内在自然属性方向看待问题,通过理论指导实验,逐步充实与完善,最终发展形成独具超分子药素特色的中药制剂学理论体系,屹立于世界医药界。

参考文献

- [1] 于冬玲. 中药制剂新技术研究进展 [J]. 现代农业科技, 2012(12): 244-245.
- [2] 王灯节, 刘 廷, 狄留庆, 等. 中药制剂指标性成分群辨识思路与方法解析 [J]. 中草药, 2015, 46(23): 3447-3454.
- [3] 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.
- [4] 刘 惠, 刘文龙, 唐闻汉, 等. 基于超分子“印迹模板”理论探讨中药四性 [J]. 中草药, 2018, 49(19): 4473-4479.
- [5] 王坚成, 张 强. 创新药物制剂的研究开发 [J]. 中国新药杂志, 2006, 15(1): 5-11.
- [6] 刘明言, 王帮臣. 用于中药提取的新技术进展 [J]. 中草药, 2010, 41(2): 169-175.
- [7] Zhou Q, Jiang L, Xu C, *et al.* Ginsenoside Rg₁ inhibits platelet activation and arterial thrombosis [J]. *Thromb Res*, 2014, 133(1): 57-65.
- [8] 杨 明, 伍振峰, 林环玉, 等. 中药复方制剂工艺研究问题、模式与策略 [J]. 中草药, 2018, 49(12): 2735-2741.
- [9] 李文林, 李梅兰. 超分子化学的现状与进展 [J]. 广东化工, 2009, 36(9): 80-81.
- [10] 郝润喜, 闫彩萍. 分子印迹技术在医药学中的应用进展 [J]. 中国药物与临床, 2014, 14(2): 218-221.
- [11] 周 晋, 刘 惠, 刘文龙, 等. 基于超分子“印迹模板”分析的中药毒与效整合模式探讨 [J]. 药学学报, 2018, 53(11): 1808-1816.
- [12] 孙 祺. 中药寒、热性分子机制的化学信息学研究 [D]. 武汉: 华中农业大学, 2017.
- [13] 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.
- [14] 贺福元, 周宏灏, 罗杰英. 多成分药物代谢网络动力学数学模型建立及参数分析 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2007, 12(12): 1321-1331.
- [15] 樊 丹. “中医的文化内涵是天人合一” [N]. 中国中医药报, 2010-03-15(001).
- [16] 贺福元, 邓凯文, 刘文龙, 等. 中药与人体的作用本质“网通虹势”的多重遗传谱效动力学 [J]. 中国实验方剂

- 学杂志, 2011, 17(2): 240-247.
- [17] 夏赞韶, 贺福元, 邓凯文, 等. 中药分子印迹技术对中医药理论的特殊影响 [J]. 中国中药杂志, 2013, 38(8): 1266-1270.
- [18] 廖 辉, 金 晨, 何玉琴, 等. 分子印迹技术在中药化学成分富集分离中的应用研究进展 [J]. 中国药房, 2017, 28(4): 543-546.
- [19] 侯疏影. 多模板三七皂苷分子印记聚合物的制备及其应用 [D]. 哈尔滨: 东北林业大学, 2016.
- [20] 贺福元, 贺 红, 周逸群, 等. 中药注射剂超分子“印迹模板”特征对其(类)致敏性影响的探讨 [J]. 中国中药杂志, 2016, 41(2): 345-349.
- [21] 周 晋, 刘 惠, 肖美凤, 等. 基于超分子“印迹模板”的中药成药性及制剂修饰研究策略 [J]. 中草药, 2018, 49(18): 4205-4211.
- [22] 贺福元, 邓凯文, 罗杰英, 等. 中药复方药物动力学—总量统计矩研究方法 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2006, 8(6): 12.
- [23] 杨岩涛, 吴春英, 刘文龙, 等. 不同相似度法对当归补血汤指纹图谱分析的比较研究 [J]. 中华中医药杂志, 2013, 28(5): 1431-1435.
- [24] 邓俊林, 邓凯文. 中药多成分体系谱动力学数学模型的研究 [J]. 中华中医药杂志, 2013, 28(10): 3058-3062.
- [25] 贺福元, 邓凯文, 石继连, 等. 中药制剂单用确定性与合用调配性的关键理论技术问题研究 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2013, 15(4): 790-798.
- [26] 贺福元, 周宏灏, 罗杰英. 多成分药物代谢网络动力学数学模型建立及参数分析 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2007, 12(12): 1321-1331.
- [27] 李泮霖, 苏薇薇. 网络药理学在中药研究中的最新应用进展 [J]. 中草药, 2016, 47(16): 2938-2942.
- [28] 贺福元, 周宏灏, 罗杰英, 等. 生物遗传多态性规律是揭示中药质量稳定性规律的探讨 [J]. 中草药, 2008, 39(1): 2-12.
- [29] 邱 云, 贺福元, 龚力民, 等. 鱼腥草及新鱼腥草素钠注射剂在大鼠体内的“网通性”代谢规律研究 [J]. 中药材, 2010, 33(9): 1428-1433.
- [30] 邓凯文, 贺福元, 石继连, 等. 鱼腥草挥发油与甲基正壬酮在大鼠体内代谢产物“网通性”的研究 [J]. 中国中药杂志, 2011, 36(15): 2076-2083.
- [31] 张定堃, 傅超美, 林俊芝, 等. 中药制剂的“药辅合一”及其应用价值 [J]. 中草药, 2017, 48(10): 1921-1929.
- [32] 杨春云. 中药制剂的发展现状与前景 [J]. 亚太传统医药, 2010, 6(5): 125-126.