

超分子“印迹模板”理论解析中药五味

贺鹏^{1,2,3}, 李海英^{1,2,3}, 樊启猛^{1,2,3}, 夏强露^{1,2,3}, 贺玉婷^{1,2,3}, 潘雪^{1,2,3}, 王敏存^{1,2,3}, 刘惠^{1,2,3}, 肖美凤^{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: 中药五味理论是中医药学核心内容, 表征中药成分群的特征性质, 用于指导临床。但五味怎样表征众多成分群、药材划分五味的标准, 以及五味归五脏等科学问题仍未解释清楚。分析总结了中药五味的历史沿革和研究现状, 以超分子“印迹模板”理论解析中药五味: 人与中药都是生物超分子体, 中药作为天然超分子“印迹模板”聚集体, 经口服或注射后必然寻找到与自身“印迹模板”相吻合的人体脏器的超分子主体, 发生自识别、自组织、自组装与自复制作用, 从而产生特异性的药效, 宏观上表现出中药五味归五脏现象。因此, 通过对中药五味体内外各成分群超分子“印迹模板”特征、作用规律及其网络药理学的定性定量研究, 建立“中药成分群-味蕾超分子孔穴结构-经络脏腑孔穴”关联研究方法, 宏观与微观相结合研究中药五味。超分子化学理论与中医药相结合, 必将推动中医药的发展, 实现中医药的现代化。

关键词: 超分子化学; 印迹模板; 中药五味; 药性理论; 主客体分子; 中医药现代化

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2019)12-2763-08

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2019.12.002

Supramolecular “imprinting template” theory to analyze five flavors of Chinese materia medica

HE Peng^{1,2,3}, LI Hai-ying^{1,2,3}, FAN Qi-meng^{1,2,3}, XIA Qiang-lu^{1,2,3}, HE Yu-ting^{1,2,3}, PAN Xue^{1,2,3}, WANG Min-cun^{1,2,3}, LIU Hui^{1,2,3}, XIAO Mei-feng^{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. Supramolecular Mechanism and Mathematic-Physics Characterization for Chinese Materia Medica, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China

Abstract: The five-flavor theory of Chinese materia medica (CMM) is the core content of traditional Chinese medicine (TCM), which characterizes the characteristic property of CMM components and is used for clinical guidance. However, it is still unclear how the five flavors are used to characterize the many groups of ingredients, the criteria for dividing the five flavors of herbs, and the scientific issues of the five flavors and the five internal organs. This paper analyzes and summarizes the historical evolution and research status of five-flavor theory of CMM. The supramolecular “imprint template” theory is used to analyze the five flavors of CMM: human and CMM are biological supramolecular bodies, and traditional Chinese medicine is used as a natural supramolecular “imprint template” aggregation. After the human body, it is inevitable to find self-recognition, self-organization, self-assembly and self-replication of the supramolecular body of the human organ that coincides with its own “imprint template”, so as to produce specific effects, and macroscopically show the five flavors of CMM with meridian tropism in five internal organs. Therefore, through the qualitative and quantitative study of the characteristics and action of the supramolecular “imprinting template” of various

收稿日期: 2019-01-03

基金项目: 国家自然科学基金项目 (81573691); 国家自然科学基金项目 (81703824); 湖南省自然科学基金项目 (2017JJ2336); 湖南省自然科学基金项目 (2016JJ4065); 湖南省教育厅基金项目 (17B200); 湖南省研究生科研创新项目 (CX2018B504); 药理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 (2018YX06); 2011 协同创新中心项目资助

作者简介: 贺鹏 (1993—), 男, 在读硕士, 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。E-mail: hepengmails@163.com

***通信作者** 贺福元, 博士生导师, 教授, 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。E-mail: pharmsarking@tom.com
肖美凤, 在读博士, 讲师, 从事中药复方的生物有效性及其新制剂、新技术与新工艺的研究。E-mail: xiaomf.002@163.com

components of five flavors of CMM *in vivo* and *in vitro* and its network pharmacology, “Chinese herbal medicine group-taste bud supramolecular pore structure-meridian visceral cavity” correlation research method was established. From the macroscopic and microscopic aspects, the five flavors of CMM are studied. The combination of supramolecular chemistry theory and traditional Chinese medicine will certainly promote the development of TCM and realize the modernization of TCM.

Key words: supramolecular chemistry; imprinting template; five flavors of Chinese materia medica; pharmacology theory; host and guest molecules; modernization of traditional Chinese medicine

中药药性理论是中医药理论核心内容之一，而中药药性理论的核心内容为中药五味。中药五味指辛、酸、苦、甘、咸，是人们在防治疾病中发现许多药物味与药效相关，进而对其加以归纳及功效的反推，用味来概括说明药物功能特性，解释药物的奏效原理，用于指导临床合理用药^[1-2]。目前中药五味药性研究亟需解决4个科学问题：①阐明中药五味药性划分的客观性；②建立较为公认的、客观的中药五味药性评价指标和实验方法；③揭示中药五味药性的生物学机制及可能的物质基础；④中药五味与功效之间的关系。中药五味的确定主要源于几千年中药临床应用的经验总结，《素问·脏气法时论》最早概括了滋味与功能的关系，即“辛散、酸收、甘缓、苦坚、咸软”。《素问·宣明五气》谓“酸入肝属木，苦入心属火，甘入脾属土，辛入肺属金，咸入肾属水”，这对五味与五行及五脏的关系做了高度概括^[3]。

虽然药物的味与功效特点、作用部位不完全相符，但一定程度上反映药物的功效特性，对当时指导临床用药有着积极的意义。古代由于科学技术的限制，中药五味的物质基础未得到深入研究，仅凭人感观“味”“色”及“效”来对中药分类，古人是用感官味觉来表征中药归经和脏腑归属：特定的中药五味成分群对特定的脏器的病证选择性地作用是中药五味归五脏的结果，脏器的病理状态可以通过特征的中药五味成分群而改变或调节，这是中医临床治病依据，可用超分子化学主、客体“印迹模板”原理来进行阐释，其实质是将“味蕾细胞的孔穴结构-中药成分模板-经络脏腑孔穴”关联起来^[4-5]。

前期本课题组已对中药超分子化学进行了系统阐述并运用于中药四气、炮制、归经、中药成药性及制剂修饰研究^[6-9]。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。人体和中药是由单分子（以氨基酸、单糖与核苷酸等）通过自组织、自组装、自识别与自复制组成一定功能的超分子（代谢酶、

蛋白质、DNA、RNA等），在以合成的超分子主体为亚单位合成巨大功能性超分子主体（细胞器），众多细胞器构成细胞，然后通过自我复制分化成各种功能类型的细胞，再连接形成器官组织，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。超分子主体生成过程中，母体超分子保留了子体超分子的“印迹模板”，故人体与中药是各层次“印迹模板”，按一定的空间孔穴通道结构进行连接所形成的巨复超分子体。人体与中药均由单细胞经自然界演变而来，推测两者具有相似的遗传密码子。换言之，人体与中药为具有相同“印迹模板”的巨复超分子体系。中药作用人体是中药有效成分群从中药巨复超分子体系中脱离，作为客体分子与人体主体分子通过非共价键的作用识别，进而发挥药效。中药五味基于中药与人体的作用核心在于相同的超分子“印迹模板”。因此，中药五味药性的客观表征是阐释中药药性理论的基础。本文在前期研究基础上，用超分子化学理论深入剖析，从中药五味研究的历史沿革、研究现状、中药五味入五脏机制及研究方法等几方面进行探讨，旨在将脏腑、经络与中药药性整体融合进行探讨，为依据超分子化学理论建立中药药性的研究方法奠定基础。

1 中药五味研究的历史沿革

“味”作为“滋味”“口味”的涵义最早见于春秋战国时期，《列子》：“华实皆有滋味，食之皆不老”，《吕氏春秋》：“故圣人之于声色滋味也”，这是古人对味的认知。而中药五味最早认知则源于《黄帝内经》：“精不足者，补之以味”。又如《神农本草经》：“入口则知其味”及“药有酸咸甘苦辛五味，又有寒热温凉四气”。概括来说，药性的确定源于中医临床实践经验的总结，是一个不断从实践中认知，再反过来指导实践的过程。中药五味最开始的本义是源于食物的滋味，是人们根据药物功效反推性味的归纳总结，其产生与五行一样被赋予了功能的内涵^[10]。中医观点认为“五味”不仅是五脏的主

要营养来源,而且还能对其进行适当的调节,这种特殊关系再进一步分析判断以“味”为单位确定药性。但囿于古人没有先进的科学技术,对“五味”作用的物质基础认知,仅是古人对药物作用于人体功效的直观感受,缺乏客观的实验数据做支撑,也无客观评价方法和指标。因此,本文运用超分子化学理论通过对中药成分群与经络脏腑的“模板印迹关系”的研究,阐明五味、经络和脏腑微观化学物质本源,推进中医药理论现代化^[4]。

2 中药五味的研究现状

近年来,人们为对中药五味的研究多着重于探索中药味与效作用规律的物质基础。目前对中药五味的研究颇多,主要从以下几个方面展开。

2.1 药理学研究

辛味药因含挥发油或萜类等物质具有改善微循环、兴奋汗腺、调节体温、止痛等作用,如麻黄含挥发油(左旋 α -松油醇)可发汗,即所谓的能散、能行。甘味药因含糖类、苷类等成分,为人体所需的营养物质,具有提高免疫功能和神经系统调节作用,如党参补益中气,甘草缓急止痛,调和诸药,即所谓的能补、能缓、能和。苦味药因含生物碱和苷类等成分,能治疗痢疾杆菌和大肠杆菌等引起的腹泻,以及消化道局部刺激而引起泻下,即苦能泄、能燥、能坚。酸味药多含鞣质、有机酸等成分,能与蛋白结合,如乌梅既有酸收敛之性,又能散泄,故其有收敛固涩之功。咸味药含碘及无机盐等成分,能软化瘰癧痰核等肿块,如瓦楞子软坚散结,芒硝泻下通便等^[11-12]。中药五味的研究亦可结合药效学/药动学(PD/PK)研究寻找与功效相关的生物标志物,研究不同性味药物配伍的选择性以及归经的相关性,结合“病-证-方-效”整体研究和药物主要成分 PK 与 PD 相关性^[13],建立“味-化学成分群-功效”模型,优化临床疗效评价体系,阐述五味的作用物质基础。

2.2 味觉生理学研究

味觉的产生是由味觉分子(食物或中药成分)与分布于口腔中的舌、软腭和会厌等处的味蕾化学感受器结合,产生电信号传输到大脑而得到的一种感觉^[13]。药物的味与物质结构及理化性质相关,不同的味觉由不同的味蕾对应特定的分子结构产生不同的化学感受,即不同的味觉是由不同结构类型的分子产生的,如硝基苯、苯甲腈和 α -硝基噻吩 3 者结构不同,因在红外区振动数相同,具有相同的苦

杏仁味。通常认为盐键是咸味的定位基,如氯化钠;质子键是酸味的定位基,酸味与负电荷的酸根有关;氢键是甜味的定位基;而奎宁等结构能引起苦味则与能产生范德华力的结构基团有关^[14-15]。所有味的相关成分必须具有水溶性和脂溶性,才能溶于唾液进入味蕾并吸附于受体膜产生味感。吴秀玲等^[16]用味觉电生理技术对中药五味进行定性研究,发现味觉神经元的放电频率对味觉刺激物具有浓度依赖性。借助细胞外记录技术对中药定性鉴定和定量描述。以真实滋味标定中药五味存在一些问题,一药含有多种化学成分,每一成分必定有一味,对味的评价以味浓、味后作为指标^[17]。因此可对味觉神经传入的动作电位进行测定与分析,为研发五味提供了新的研究思路。

2.3 仿生学研究

以药材滋味的直观感受来划分五味,其主观性较强,不能作为评判标准,可采用电子鼻与电子舌对中药材的气味进行鉴别。电子鼻、电子舌是由多个气敏、味敏传感器组成,采集并对整体数据的特征提取与选择,模拟人的嗅觉、味觉,故称电子鼻、电子舌。电子鼻、电子舌能感受不同成分群或复合化学物质,能体现中药的整体性特征,因此其能区分中药的“四气五味”^[18-19]。该技术应用到中药材鉴别更加准确客观,进而开辟了信息融合技术在中药材鉴别中的应用。研究人员对中药五味药性表征进行实践,基于分子对接技术对药物分子-味觉、嗅觉受体的相互作用关系进行了分子微观世界的形象表达,从味觉、嗅觉感知的生物学机制、分子对接技术原理、同源模建过程以及受体选择与五味药性表达等方面进行系统论述,为中药药性理论研究提供了可参照的研究方法^[20-22],对揭示中药性味物质基础和微观分子作用机制提供可行的研究方法。

2.4 元素范畴的研究

龚跃新等^[23]对中药中 182 种微量元素的分析和发现中药药性可能与其无机元素和稀土元素(如 Ca^{2+} 、 Co^{2+} 、 Ni^{2+} 、 Cu^{2+} 、 Fe^{2+} 、 Zn^{2+} 、 Mn^{2+} 、 Mo^{2+} 等)密切相关,认为这与电子轨道跃迁有关,而电子轨道跃迁和能量有关^[24]。盛良^[25]认为中药的四气五味无不和能量有关,按照中医观点:能供电子或负离子,化学反应中的电子及带电基团从能级较低的轨道跃迁到能级较高的轨道时,需要吸收能量为“阴”;能吸电子或释出正离子,电子及带电基团从能级较高的轨道向能级较低的轨道跃迁时,需要

释放能量为“阳”。与其相应,化合物吸收或释放能量具有量子化特征,且能级大小不同,故形成四气五味。结合前线轨道理论,交界碱偏硬,其最高占有轨道能级较低,电子对较难登上酸的空轨道,较难极化,其味为辛;交界碱偏软,其最高占有轨道能级较高,电子对较易登上酸的空轨道,较易极化,其味为酸;交界碱适中,其最高占有轨道能级也适中,电子对登上酸的空轨道能力一般,中性不偏或极性微偏,其味为甘。如 Na 为金属元素,易给电子,当反应为 Na^+ 后,其得电子必弱,不易放出热量,即性寒;Cl 为非金属元素,易接受电子,当反应为 Cl^- 后,其给电子必弱,其味为咸;NaCl 与以上推论相符,即味咸,性寒^[26]。20 世纪 60 年代有人用微电极在味蕾乳头上刺激能产生酸、苦、甘、辛、咸味,这一客观事实说明无需特定结构的有味物质存在,仅供给味受体以适当能量的电子,就能使受体感受到味觉信息。由此可知,中药四气五味的实质就是电子得失吸推偏移能级升降。汤学军等^[27]发现药味阴阳属性与稀土元素的含量存在着相关性,其含量在不同药味之间的差异显著,它们与中药辛、甘、苦味可能具有更加密切的关系。无机元素含量一定程度上能揭示中药“味”的本质。左文等^[28]通过研究发现咸味药富含无机元素,其特征为高钠、低锂;辛味药低锌、低钙可能是其潜在的元素谱征;甘味药镁含量较高;苦味药中高锂、高钙可能是其功效的物质基础;酸味药的无机元素总均值最低。另有研究表明,从元素周期表来看,主族元素氢、锂、钠、钾、铷、铯的味道由酸-甜-咸-苦逐渐转变^[29]。

2.5 化学宏观学说

中药四气五味是其成分群化学结构总体特征性质的反映,是众多化学成分在广义性质上的共同体现,而不是指某种具体化学成分。古人用五味来表达中药中的复杂成分,与现代科学的宏观认识相符合,因此称之为中药的宏观化学成分。宏观化学成分带有宏观性,将数千万种化合物分类为寒、凉、温、热、平,酸、苦、甘、辛、咸等。从电子等排体也体现了中药的药性,Hansch 认为生物电子等排体是在同一标准测试中引起相等的生化或药理作用的化合物,其特征表现为电性、疏水性及立体型参数上相近。中药将其共性总结为四气五味等,其实质也是对中药能量即药性的量化。中药宏观化学使中药化学成分群变得简单易辨,使中药的宏观认识

与化学药的微观认识得到了融会贯通^[30-31]。

2.6 化学信息学

味觉和药物作用的相似性与味刺激物和药物的化学结构的相似性有一定关系,其内因是两者的分子识别的相似性,味觉与药物一般均是受体细胞膜作用,只是一个作用于舌部,另一个作用于内脏,其相似性似乎可以从生物全息律的角度理解。受体与辣味物质的结合是靠较弱的化学结合(其力常数 k 较小),而且受体是较大的生物膜板块(折合质量 μ 较大),通过计算谐振子频率(ω)能判别味与物质分子结构的关系,用于中药五味的定性定量分析^[32]。

$$\omega = c\bar{\omega} = \frac{1}{2\pi} \sqrt{\frac{k}{\mu}}$$

k 表示味基与受体作用的强弱; μ 表示味与受体板块的质量,是分子拓扑性质,与碳原子数有关; c 表示周期,为 $1/2\pi$; $\bar{\omega}$ 表示角频率

2.7 基于文献学和统计学的药性研究

邢玉瑞^[33]从六淫为病、五脏苦欲补泻、五味配伍应用、饮食五味调养 4 个方面分析了《内经》中对中药五味的应用。张培等^[34]运用贝叶斯网络算法,基于中药饮片的现代药理和临床数据建立了苦味、辛味和甘味 3 个中药饮片贝叶斯网络模型,并利用所建模型预测了部分中药组分的五味。姚美村等^[35]将人工神经网络技术引入到中药药性研究,对 400 余种中药进行归类,为中药药性的再归纳提供了参考依据。杨文国等^[36-37]通过文献调研收集了 34 种具有透皮促渗作用的中药挥发油,建立一般线性模型分析中药药性(四气、五味、归经)与透皮促渗效果的关系。查青林等^[38]采用数据挖掘技术研究中药五味,结果表明,酸味药主要与氧化还原酶、细胞色素 P450 酶系统等代谢相关;苦味药主要与糖基水解酶类、RNA 指导的 DNA 聚合酶相关;甘味药主要与泛素、植物蛋白相关;辛味药主要与黄嘌呤氧化酶、肌球蛋白重链等相关;咸味药主要与多酶复合物、聚酮合成酶相关。中药五味分类在代谢方面有其自身生物学特征。但上述研究指出量化策略和标准极大地影响着数据库技术研究药性的最终结果。因此,中药药性数据库研究不能停止在文献挖掘阶段,而应与实验研究相互配合、验证,最终建立公认的量化策略和标准。

目前很多研究者重视宏观现象的研究,微观物质基础研究薄弱,这也正是中医药理论难以现代化的原因。究其根源是没有建立起一种能诠释中医药

理论微观物质及其运行规律的现代科学理论体系，而超分子化学“印迹模板”自主作用原理可从宏观和微观上加以阐释。

3 超分子化学理论诠释中药五味理论

3.1 超分子化学理论

超分子化学(supramolecular chemistry)最先由法国科学家 Lehn 提出，是化学与生物学、信息学、生命科学等多门学科交叉构成的学科，以配体为主体和络合物为客体的主客体化学，亦称表现化学^[39]。超分子化学是以多种弱分子间作用力为基础，小分子间通过非共价键连接而成并通过小分子自复制、自识别、自组织和自组装组成一定功能的超分子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客体分子之间通过非共价键的相互作用而形成的化学体系，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^[40]。

3.2 中药与人体均为巨复超分子体

人体和中药是由糖类、氨基酸、蛋白质、核苷酸、醌、微量元素等小分子组成，通过自身或相互络合、复合、螯合、包合、中和形成超分子物质，体现出自组装、自组织、自识别及自复制的特征。这些合成的超分子主体又构成众多细胞器、细胞、器官、组织，最终构成整个生物体。超分子主体生成过程中，母体超分子保留了子体超分子的“印迹模板”，故人体与中药是各层次“印迹模板”按一定的空间孔穴通道结构进行连接所形成的巨复超分子体。超分子“印迹模板”是在空间结构和结合位点上能完全匹配的模板物，对中药成分(小分子物质)来说既是其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，能从化学物质的本源上说明主客体分子自主作用的普遍规律。这些巨复超分子体是生物体的各组织、器官，能与外界进行物质与能量交换，维持正常生命^[6]。因此，中药成分群与中医经络脏腑是通过超分子孔穴通道的“印迹模板”而产生相互作用。当客体超分子(中药有效成分群)与经络脏腑产生印迹作用时，客体小分子物质在经络脏腑主体大分子的印迹模板通道按“气析”进行迁移，宏观表现出中医所述归经和脏象。超分子化学理论从宏观和微观相结合的角度解释了中药作用于人体的机制及中药五味的机制^[7]。

3.3 中药五味的超分子“印迹模板”理论的诠释

中药与人体属于具有相同或相似“印迹模板”的巨复超分子体系，包含主、客体分子。中药成分

群便是中药超分子体系中“印迹模板”聚集客体，这些中药成分群(客体)与人体中存在的超分子主体相互契合，使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。生命体时刻伴随着与外界发生物质能量交换，子体超分子间不断发生着自复制、自组织、自组装、自识别以维持机体正常生命活动。当风、邪、毒等侵入人体，导致阴阳失调。以肝虚为例，其病因为情志内伤、耗伤肝气，或久病体弱、劳逸失调、用药不当、损伤肝气。肝的子超分子体的自识别、自组装、自组织、自复制的过程发生改变，形成病理状态下的母体超分子。在外则表现为肝气、血、阴虚，面色苍白，两目干涩，筋脉拘急，爪甲不荣。白芍味酸，主入肝经，偏益肝之阴血，用于血虚面色萎黄、眩晕心悸。酸敛肝阴，养血柔肝而止痛。古人以“味”来表征成分群，研究中药归经、脏腑归属和功能属性。以白芍为例，用“酸”表征的白芍有效成分群，也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(味蕾、肝、经络等)，使得特定中药成分群与机体内对应的舌与肝的印迹聚合物空穴上的识别位点结合，产生药理作用，这解释了有效成分群(客体分子)与人体(主体分子)呈“锁-钥”关系，阐述中药五味是以味表征特定的中药成分群对人体特定脏腑、经络的功效，进而阐述中药五味的药性理论。当中药的有效成分群(客体分子)进入病理状态中的机体，与肝的主体分子产生“气析”作用，纠正了机体内子体超分子偏离正常轨道的组装方式，机体在外则表现为“阴阳平衡”。

“味”可以入多个脏，脏也可以受多个“印迹模板”成分作用，中药化学成分群结构在体内有多个经络脏腑的“印迹模板”空间结构特征，也就是某个经络脏腑结构特征可表征为多少个“印迹模板”。本课题组前期研究发现中药成分群对脏腑的选择性作用由原中药成分群的类型与进入机体后代谢物的类型共同决定，而中药的原成分群与代谢成分群均具有“同母核群生性”，具有相似的代谢途径，进入人体按“网通虹势”产生药效。因此相似代谢途径的同母核成分群，其作用酶系统“靶点”相似，而机体不同的经络脏腑有不同生化代谢途径，因此，只有适合于某一脏腑代谢途径作用的中药成分群才能产生最佳药效，故相似的超分子印迹模板成分群是中药五味的物质基础^[6-7]。

有研究证明作为味的受体基因表达不仅存在于味蕾中,在脑、消化道和呼吸道等多个部位也发现类似的受体,Matsunami 等^[41]根据人对苦味敏感的基因搜索 DNA 序列数据库,发现了苦味受体基因 T2R。T2R 基因除共表达外,还可以在表达味导素的细胞中选择性表达,但均在受体细胞表面表达,受体细胞不仅存在于口腔的味蕾中,在脑、消化道和呼吸道等多个部位也发现表达的 T2 受体。这也佐证了中药成分群在机体中有大小不同但空间位点相同或者相似的超分子体,从微观上解释了五味与五脏之间的关系。中药五味的“归经”规律也可借助受体学说的理论和方法进行研究和表征。如“辛先入肺”,辛味中药麻黄含有麻黄碱,为肾上腺素受体激动剂,研究发现大量的肾上腺素受体分布肺胞内,为麻黄辛味归肺经提供理论依据。中药桑椹主要含有鞣酸等,味蕾超分子体对桑椹成分群(客体分子)识别由“生物传感器”表征为酸味。桑椹的客体分子经吸收、分布、代谢、排泄(ADME)后与体内肝、经络、眼睛等超分子体发生作用,从而产生针对肝及肝经的特异性药效,如补肝肾、明目乌发,宏观上表现出中药归经脏腑现象。

中药五味的作用机制正是由众多的共“印迹模板”分子群与相似“印迹模板”经络脏腑的空间结构相互印迹作用的结果。因此,用于治疗人体(主体分子)的中药(客体分子)必须具备以下特征:(1)人体经络脏腑和味蕾(主体分子)存在中药成分群(客体分子)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“钥-锁”关系,客体分子既能与主体分子通过非共价键结合也能脱离主体分子;(2)人体存在中药成分群(客体分子)在经络脏腑等的超分子“印迹模板”。因此,用超分子化学“印迹模板”理论来研究中药五味在理论上是可行的。

4 中药五味理论的研究方法

中药有效成分群(客体分子)必然在人体内存在其“印迹模板”,以“味”为单位的成分群(客体分子)与人体组织、器官、经络、脏腑超分子的空间结构位点产生契合,其形成的非共价键多的印迹模板必然与之契合能力强,与细胞的受体理论相似,这也能解释以味为单位的成分群对某一组织、器官、经络和脏腑的归属现象。古人以味对特定的成分群进行归类,那么该类成分群在总体的性质上有相似的性质以及特定成分群的功能作用。因此,

可针对中药有效成分群(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的结合能力来对中药五味进行研究。

中药五味的研究方法可分体外与体内研究 2 种,体外研究方法主要是将经络脏腑主体从体内分离出来,与中药成分客体“印迹模板”进行结合生成超分子,然后对其理化性质进行分析;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体内,分析经络脏腑与中药超分子“印迹模板”的自主识别研究,可用药效动力学进行研究。

4.1 中药五味体外研究方法

4.1.1 超分子结构分析方法 ①采用量子化学方法研究,对于不同成分群之间通过静电、氢键、疏水键、范德华力形成超分子体系,以“味”为单位的成分群在形成超分子体系时,其非共价键形成结合方式和数量不同,基团伸缩振动受到影响,空间电场磁场发生变化,从而吸收峰频率发生一系列的位移,用 4 大光谱法可以检测超分子形成以及键合方式来预测“味”的超分子体。②量子化学基础上建立的物性指数研究,Wiener、Hosoya 和 Randic 等利用原子间作用力来量化分子的性质,中药包含众多天然化学成分,种间成分及其含量差异较大^[42]。物性指数将药材化学成分结构信息与其含量建立数学模型来描述药材的成分结构含量信息,表征其在体内的“印迹模板”。前期本课题组对归肝经药物进行计算,推断肝经的模板分子与黄酮苷类和萜类成分是肝经的“印迹模板”^[43]。③微量热测定法,采用微量热仪器,测定不同组分的吸附热法、滴定热,从而推知不同味的“印迹模板”结合稳定性和键合类型。④电镜扫描法,采用电镜扫描观察不同味形成的超分子产物特征等。

4.1.2 色谱学法 中药五味是基础药物本身的滋味和其功效的反推,以味对特定的成分群进行分类,那么必然在空间位点上有相似的结构,即在体内有相同或相似的“印迹模板”。根据这些性质可进行以下研究:①超分子亲合色谱分析方法,将实验动物的心、肝、脾、肺、肾作为色谱柱的固定相,生理盐水和 PBS 缓冲液作为流动相,对中药五味典型的药材进行亲和色谱实验。前期本课题组对茜草进行研究,发现以肝脏作为固定相对茜草成分吸附作用最大,结果表明了两者之间印迹模板理论也验证了中药归经络脏腑学说^[44]。②超分子聚合物的方法,选择中药五味区分明显的中药,用常规的提取方法

将药材进行多次提取直至不在有成分溶出, 中药成分群完全溶出必然留下中药材主体超分子空间孔穴, 即“印迹模板”, 将提取后的药液(客体分子)对不同药渣(主体分子)进行亲和色谱和液质联用检测实验。

4.1.3 生物感受器 生物感受器模仿生物感官鼻子和舌的功能, 检测特定的气体与味道, 对单味中药成分群进行特征分析并分类, 其实质上将成分群化学结构信息转化为可测量的电信号。将辛、甘、酸、苦、辣典型代表中药的成分群(客体分子)从药材(主体分子)洗脱出来, 后对样品的嗅觉和味觉经生物感受器检测并进行综合分析, 客观上对中药五味进行分类。

4.2 中药五味的体内研究方法

4.2.1 直接分布法 根据与经络脏腑印迹模板自主识别的作用关系, 中药成分群在特定脏器中分布, 作为脏器所属五味的依据之一, 还应建立各成分的谱效动力学研究方法, 测算出各成分谱效动力学参数。①采用微透析取样技术和显微质谱联用技术进行研究。微透析测定技术是直接对待测组织内取样分析, 采用 HPLC、HPLC-MS 进行分析, 测得进入组织成分; 显微质谱联用技术可将动物切片在显微镜下得到碎片离子进行快速分析; 这 2 种方法能快速得到各脏器药物浓度分布, 求得谱动力学参数, 这样就能求得成分群对各脏器的印迹作用改变趋势, 可作为五味指标。②同位素标记法, 客体分子从中药主体分子分离出来后对其 C 或者 H 元素进行同位素标记, 经口服或者注射体内, 分析改成分群在体内各脏器的分布。

4.2.2 实验动物学法 ①根据目前对中药五味的研究, 选取比较经典的五味药材(辛-细辛, 甘-糖类, 苦-黄连, 酸-酸枣仁, 咸-无机矿物)用动物实验证明特征味与药理作用的关系, 并对其成分群的脏腑归属进行测定, 用实验数据支撑味蕾(主体超分子)-中药成分群“印迹模板”-功能作用的中药药性理论。只有分析其物质基础与功效之间的关系, 才能解开传统中药五味药性理论的面纱。②药物代谢动力学, 中药成分群进入体内由于“印迹模板”的不同其对应的亲和力不同, 在药物 ADME 总体过程或者其中一个过程与药物的归属密切相关, 这可能揭示中药五味的实质有重大的意义。也可以将中药指纹图谱和药物动力学/药效学联系起来研究中药五味, 建立特征成分与靶点的动力学参

数模型, 表达各成分与经络脏腑的超分子“印迹模板”之间的关系。③网络药理学, 采用理论计算化学和统计学方法研究化合物的结构与其活性之间的定量构效关系进行化学对接, 同时结合“印迹模板”特征及大型文献库的数据, 以无尺度、相似度、贝叶斯概率、空间与时间等参数形式关联成拓扑网络, 可完成大样本信息的整合, 分析以味代表的特征成分与靶点的网络特征。

5 结语

中国传统医药是中国华民族的瑰宝, 几千年以来为人类健康作出了巨大贡献, 但因中药与人体的作用机制是多成分、多通道、多靶点的特点, 给中医药现代化带来许多困难。众多中医药工作者致力于中药药性理论的研究, 但大多是从宏观上解释五味对应的成分群及其对应的功效, 并没有从微观上解释作用机制。由于未能从微观和宏观上相结合研究中药药性理论, 使有关研究在指导临床上参考价值有限。因此, 中药五味所研究的问题还没有解决, 公认的五味划分指标、药性评价指标及方法没有得到完整建立, 味感与脏腑无明显联系规律, 药效及生物学机制不明确。超分子化学“印迹模板”理论解释人体和动植物与自然界进行能量物质交换得以维持生命现象, 以“味”为单位的中药有效成分群(客体)与不同状态人体(主体)的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, 再结合体内外实验研究, 这便解释了中药五味的物质基础。中药超分子化学理论很好地从宏观至微观、动静结合地对传统中医药理论进行系统而详尽的阐释。随着超分子“印迹模板”理论在传统中医药理论的深入研究, 极大地降低了中医药基础理论地研究难度, 促进了中医药现代化。

参考文献

- [1] 肖小河. 中药药性研究概论 [J]. 中草药, 2008, 39(4): 481-484.
- [2] 李丰衣, 李 筠, 赵艳玲, 等. 中药药性的现代研究概况 [J]. 中医杂志, 2009, 50(6): 562-564.
- [3] 杨雪梅, 赖新梅, 陈梅妹, 等. 《中华本草》药性数据中的五味规律 [J]. 中国中医药信息杂志, 2013, 20(3): 26-28.
- [4] 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.
- [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] 刘惠, 刘文龙, 唐闻汉, 等. 基于超分子“印迹模板”探讨中药四性[J]. 中草药, 2018, 49(19): 4473-4280.
- [7] 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.
- [8] 李文姣, 刘文龙, 杨岩涛, 等. 基于超分子“印迹模板”特征的中药制剂体系可调配性研究[J]. 中草药, 2018, 49(24): 5733-5739.
- [9] 周逸群, 陶叶琴, 邱云, 等. 中药炮制的超分子化学机制探讨[J]. 中国中药杂志, 2016, 41(18): 3496-3500.
- [10] 张卫. “五味”理论溯源及明以前中药“五味”理论系统之研究[D]. 北京: 中国中医科学院, 2012.
- [11] 陈建真, 陈建明. 中药五味与化学成分及作用关系探讨[J]. 浙江中医学院学报, 1993, 17(4): 9-10.
- [12] 方金苗, 杜武勋. 中药四气、五味药性物质基础研究[J]. 辽宁中医药大学学报, 2015, 17(12): 66-68.
- [13] Bartoshuk L M, Duffy V B, Reed D, *et al.* Supertasting, earaches and head injury: Genetics and pathology alter our taste worlds [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 1996, 20(1): 79-87.
- [14] 韩彦琪, 许浚, 龚苏晓, 等. 基于味觉、嗅觉受体分子对接技术的中药性味物质基础研究的路径和方法[J]. 中草药, 2018, 49(1): 14-19.
- [15] 沈建民, 武振卿. 药物结构与制剂[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 1989.
- [16] 吴秀玲, 李大岩, 王丹丹, 等. 现代味觉电生理技术在中药五味定性和定量研究中的作用[J]. 中国医药指南, 2009, 7(12): 195-196.
- [17] 唐怡, 秦旭华, 胡荣, 等. 以真实滋味标定中药五味的原因、困惑和对策[A] // 第二届临床中药学学术研讨会论文集[C]. 北京: 中华中医药学会, 2009.
- [18] 武琳. 基于机器嗅觉/味觉中药材气-味信息融合与品鉴方法的研究[D]. 广州: 广东工业大学, 2012.
- [19] 李文敏, 吴纯洁, 艾莉, 等. 基于电子鼻、电子舌技术实现中药性状气味客观化表达的展望[J]. 中成药, 2009, 31(2): 282-284.
- [20] 马文凤, 刘昌孝. 仿生技术在中药五味辨识研究中的进展与实践[J]. 中草药, 2018, 49(5): 993-1001.
- [21] 韩彦琪, 许浚, 龚苏晓, 等. 基于味觉、嗅觉受体分子对接技术的中药性味物质基础研究的路径和方法[J]. 中草药, 2018, 49(1): 14-19.
- [22] 谷建军, 贾立龙, 李然, 等. 中药五味的物质基础初探[J]. 山东中医杂志, 2011, 20(6): 422-424.
- [23] 龚跃新, 张根海. 中药的性味与微量元素的关系探讨[J]. 辽宁中医杂志, 1990, 14(9): 50.
- [24] 周天泽. 中草药微量元素形态分析的几个问题[J]. 中草药, 1990, 21(10): 37-42.
- [25] 盛良. 论中药四气五味与电子得失吸推偏移能级升降说[J]. 上海中医药杂志, 2008, 42(2): 4-8.
- [26] 祁俊生, 徐辉碧, 周井炎, 等. 稀土元素与中药药性关系研究[J]. 计算机与应用化学, 2000, 17(2): 181-182.
- [27] 汤学军, 管竞环. 中药辛, 甘, 苦味与稀土元素的关系[J]. 微量元素与健康研究, 1994, 11(4): 24-26.
- [28] 左文, 陆兔林, 毛春芹. 中药的四气五味[J]. 中国药房, 2010, 21(7): 653-655.
- [29] 曾广植. 食品味觉与其化学结构的关系[J]. 生理科学进展, 1982, 11(4): 333-339.
- [30] 盛良. 论中药四气五味的宏观化学成分说[J]. 上海中医药杂志, 2008, 42(7): 63-67.
- [31] 王淑月, 王洪亮, 钮敏. 生物电子等排原理在新药设计中的应用[J]. 河北工业科技, 2003, 20(3): 50-53.
- [32] 李玉荣, 朱天蔚. 味觉及药物的分子识别与分子拓扑结构的关系——试论中药药性理论[J]. 内蒙古师范大学学报: 自然科学汉文版, 1990, 19(1): 36-42.
- [33] 邢玉瑞. 《内经》对五味应用的论述[J]. 东方食疗与保健, 2009, 9(6): 4-5.
- [34] 张培, 李江, 王耘, 等. 贝叶斯网络在中药有效组分五味预测中的应用[J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2008, 10(5): 114-117.
- [35] 姚美村, 乔延江, 袁月梅, 等. 基于人工神经网络方法的中药功效归类研究[J]. 中国中药杂志, 2003, 28(7): 689-691.
- [36] 杨文国, 陈军, 刘培, 等. 基于数据挖掘方法研究挥发油透皮促渗作用与中药药性间的关联性[J]. 中国中药杂志, 2015, 40(23): 4609-4615.
- [37] 杨文国, 姚俊宏, 陈军, 等. 33种辛味中药挥发油皮肤细胞毒性与药性特征的关联性研究[J]. 南京中医药大学学报, 2017, 33(6): 597-602.
- [38] 查青林, 余俊英, 余飞, 等. 基于代谢相关 MeSH 词文本挖掘分析治疗咳嗽中药五味分类的生物学特征[J]. 中国中医基础医学杂志, 2010, 16(7): 616-618.
- [39] Lehn J M. *Supramolecular Chemistry: Concepts and Perspectives* [M]. Weinheim: Wiley-VCH, 2005.
- [40] Lehn J M. Supramolecular chemistry: From molecular information toward self-organization and complex matter [J]. *Rep Prog Physic*, 2004, 67(3): 249-265.
- [41] Matsunami H, Montmayeur J P, Buck L B. A family of candidate taste receptors in human and mouse [J]. *Nature*, 2000, 404(6778): 601-604.
- [42] Klein D J, Mihalic Z, Plavsic D, *et al.* Molecular topological index: A relation with the Wiener index [J]. *J Chem Inf Comput Sci*, 1992, 32(4): 304-305.
- [43] 范诗琪, 李森, 刘金玲, 等. 基于分子连接性指数探讨肝经中药成分“印迹模板”的特征[J]. 中国中药杂志, 2017, 42(2): 390-395.
- [44] 廖琼, 杨岩涛, 刘志刚, 等. 从茜草素的超分子印迹作用探讨中药归经体外研究方法[J]. 中草药, 2015, 46(22): 3364-3369.