

从大川芎方看中药 现代化研究*

□ 周明眉 王 兴 杨 奎 杨 明

(成都中医药大学 成都 610075)

王一涛 (中国中医研究院 北京 100700)

摘 要: 中药的物质基础与作用机理研究是当前中药研究的热点,也是国家 973 计划的研究重点。本文以大川芎方为例,对中药复方的药效物质基础研究、作用机理研究、方剂组方理论研究进行了探讨。

关键词: 物质基础 作用机理 大川芎方

中药复方是中医临床防病治病的主要形式,是中医扶正祛邪、辨证论治的集中体现和中医治法治则在组方用药上的具体应用,也是中医药体系的精髓。目前中药复方新药一直停留在基本满足有效、安全、质量可控的复方三类制剂水平^[1],缺乏被国际社会认可的,市场能够接受的客观、严格的标准和规范。中药现代化研究目的是推动中医药理论的现代化,指导开发临床安全有

效、稳定可控的新一代现代中药。中药复方药效物质基础和作用机理研究是中医药现代化的核心问题,也是“瓶颈”问题。进行中药现代化研究首先应着眼于研究思路的开拓和方法学的创新,突出顶层设计和假说建立,做到“遵古而不泥古”,在创新中进一步认识传统的中医药理论,使古老的中医药获得与时代一致的突破与发展。基于以上要求,国家在“九五”期间就开始重点资助中药复方的应用基础研究,例如

“大川芎方的研究”就是“九五”攀登计划攻关项目的重点课题。

大川芎方源于金·刘完素《宣明论方》卷二,具有活血化瘀、息风止痛的功效,通过内外兼治,治疗瘀血阻滞、风阳上扰所致的头痛诸证,相当于现代医学中的偏头痛。对大川芎方这样一个传统中药复方进行现代化研究,明确它的物质基础和作用机理,已成为国家重点基础发展规划中的计划(方剂)项目——“方剂关键科学问题的基础研究”的

[收稿日期] 2001-9-17

[修回日期] 2002-1-8

* 国家 973 项目“方剂关键科学问题的基础研究——表里兼治方剂的研究”,项目编号 G1999054402。

一部分。本研究将在原有大川芎方“九五”攀登计划攻关课题的基础上进行。

偏头痛是神经系统的常见疾病,目前对偏头痛的发病机制说法众多,尚无准确的定论,主要有血管学说、神经学说和血液学说等。本研究结合在“九五”攻关对大川芎方的研究结果:由大川芎方有调整血管和神经 5-HT 及钙通道的作用,提出了大川芎方“多途径调整神经—血液—血流紊乱作用”假说。研究中采用病证结合的病理模型,应用脑受体显像、膜片钳技术、流室系统、电化学传感器及分子生物学等技术,分别研究脑血管、神经及血液循环的结构与功能变化,获得证候及其病机的现代生物学信息;同时采用系统化学分离分析方法,研究方剂的主要部位、组分、成分;以主要药效为指标,筛选其有效和活性成分群,从而分析确定主要药效物质基础的化学、物理信息和主要药理作用。

一、大川芎方药效物质基础研究

1. 通过对 HPLC 柱和流动相的选择和流动相梯度的变化,建立简便快速、高效规范的中药复方主要药效物质分离联用技术,对大川芎方的主要成分进行分离,获得指纹图谱。

2. 按成分极性类别(如挥发油、皂苷、有机酸、多糖等)进行分段制备(制备 HPLC)或系统分离(溶剂法)结合方剂活性评价方法和药理模型,筛选有效部位和组分。建立组分中标示成分含量测定及质控

标准,建立组分指纹图谱及质控标准。

3. 采用 HPLC、TLC、GC、HPCE、LC-MSn、GC-LC-UV-MS-MS 等联用技术,进行未知化合物的识别和鉴定,确定目标化合物的结构,鉴定活性基团,并追踪活性成分。

4. 建立规范的有效成分的定性、定量分析方法,探索主要有效成分在药材、半成品、成品中的分配和变化规律,限量控制有害成分。

5. 采用复方组合化学方法对复方成分进行库筛选,比较单体活性成分、不同比例混合物与药效的关系,建立大川芎方标准组分配伍处方的指纹图谱,探索大川芎有效组分配伍与效应相关规律,为创制现代中药奠定物质基础。

二、作用原理研究

由于目前偏头痛缺乏国际公认的动物模型,只有从偏头痛的病因病机出发探讨大川芎方的机理。

1. 针对血管源学说

采用细胞膜片钳夹技术、同位素显影及 Fura-2 荧光显色法,探索大川芎方对正常及受损动物血管内皮细胞钙通道电生理特性及细胞内钙离子浓度的影响。利用高精度经颅多普勒仪(TCD)和放免法,研究偏头痛患者脑血管血流紊乱与血液 NO、降钙素基因相关肽、血管活性肽的关系,以及大川芎方对它们的影响。

2. 针对神经源学说

采用微电极研究动物脑皮质播散抑制(CSD)和视网膜传播抑制

(RSD),以及大川芎方对他们所致电生理及血流异常的影响。采用单光子发射显像(SPECT)了解动物及病人 5-HT 在脑内的分布及大川芎方的作用。建立物理缺氧模型,以特异性荧光探针 Fluo-3 为胞浆内游离钙指示剂,用激光扫描共聚焦显微镜动态监测大川芎方对神经元胞浆游离钙的影响。

3. 针对血液源学说

采用电化学及同位素法,研究大川芎方对血小板合成、释放和摄取 5-HT 作用环节的影响。利用流室系统(FLOW CHAMBER)探索血管内皮细胞与血液细胞之间的相互作用以及大川芎方对它们的影响。利用锥板旋转式血流仪研究大川芎方对偏头痛患者全血粘弹性和触变性的作用。利用经颅多普勒仪检测大川芎方对脑血流的影响。

三、方剂组方理论研究

在大川芎方作用靶点、途径和环节基本清楚的情况下探讨方剂组方理论,评价组分活性、组分中成分的活性以及不同配比及整合方式(拮抗物质的整合方式、多系统的整合方式、多靶点的整合方式和协同物质的整合方式)的组分活性。

1. 以抗血小板释放 5-HT 作用、阻滞血管内皮细胞钙通道作用等主要药效为指标,筛选确定大川芎方治疗偏头痛的有效组分构成。

2. 以针对偏头痛主要发病机理和发病特点的药理指标,研究大川芎方中各有效组分构成的量的配比特性,并确定该方剂中作用于主要靶点的主要有效组分。

3. 基本阐明大川芎方通过神经-血管-血液的多途径、多环节和主要靶部位的整体综合调节作用的理论基础。

4. 分析归纳并提出能反映中医药内外兼治的方剂设计理论基础,包括方剂组合化学理论,方剂生物活性评价体系,方剂多靶点、多途径、多环节的主要靶部位的整体综合调节作用理论等。

四、药理评价中的综合信息分析与处理

1. CoMFA 法进行 3D-QSAR 研究 探索组分类化合物的构效关系

2. DISCO 法研究

对组分类化合物及结构类似物进行距离比较分析,探索出组分类化合物的药效基团。

当前,中药现代化研究方兴未艾,国家已在重点基础研究发展规划项目(973)、国家自然科学基金重点项目中启动多项研究。随着国家的重视,科技人员的关注和投入,中医药理论将获得突破性发展,中药复方的药效物质基础和作用机理将得到深入的阐释。希望大川芎方的研究在这项系统工程中,借助多学科、多单位的力量,能够起到抛砖引玉的作用。

参考文献

- 1 谢鸣. 中药复方新药研制的思路与问题探讨. 北京中医药大学学报, 1999;19(5): 15-18.

(责任编辑:贾 谦 张志华)

中关村生命园建设生物芯片中心

中关村生命科学园第一个入园项目——生物芯片国家工程研究中心今天开始动工建设,有关负责人今天在接受记者采访时说,由清华博奥公司承担的这个项目占地 60 亩,建成后将成为目前全球最大的生物芯片研发中心。

现代生物技术和新医药产业被喻为新世纪永远成长的“钻石产业”。规划占地总面积为 254 公顷的中关村生命科学园是国家级生物技术和医药高科技产业的创新基地。园区将以我国 863 计划生物领域的重大项目为主要依托,为在北京地区形成生物领域创新资源的战略整合,提供一个功能齐全的创业平台。

投资近 7 亿元的一期建设自去年 11 月动工以来,基础设施及周边景观绿化工程已完成 90%,预计明年 10 月生命科学园可全部完工。生命科学园建成后可以容纳 20 个左右的大型生物研发机构或企业,15 至 20 家中小企业,同时还可接纳 50 家初创型企业入园孵化。

株洲中医院一项科研成果通过鉴定

湖南省株洲市中医院朱宜人教授主持的“内镜下乳头切开治疗重症胆管炎”的临床研究课题,日前通过了株洲市科委鉴定。该课题论文先后发表在今天的《中华中西医杂志》及美国《健康与卫生杂志》上,引起了国内外的广泛关注。

该课题采用十二指肠镜将乳头括约肌切开,或乳头开窗,抽吸引流减压、碎石、取石,并用生理盐水反复灌注冲洗胆道,治疗重症胆管炎,治疗 38 例,取得了 100% 的成功率。该技术操作简便,病人创伤微小,不需麻醉开腹。其临床意义在于,使有着 50% 死亡率的重症胆管炎危急重症病人能够及时地被抢救成功,转危为安。参加鉴定会的专家一致认为:该课题以科学严谨的态度,提供了可靠的数据,取得了令人信服的结论。其研究成果已达国内同类研究的先进水平。

华东首台多层螺旋 CT 在无锡启用

目前我国最先进的多层螺旋 CT,近日在无锡市第三医院正式启用。多层螺旋 CT 特别的“本领”主要包括以下几方面:超高速扫描。一圈扫描只需 0.5 秒,比普通螺旋 CT 速度快 8 倍,比普通 CT 快 16 倍。超薄断层扫描,超强实时图像显示。最薄扫描层厚可达 0.5mm,很微小的病灶也可查出;扫描后 0.5 秒即可显示图像,且一次扫描可获得 4 个层面图像,而一般 CT 一次扫描只可获一层图像。

该设备可预测冠心病是否会发生。可清楚地显示冠脉造影,尤其是冠状动脉钙化,从而预测心脏病发生的可能性,且无创伤,无痛苦。该设备采用了极优的仿真内窥镜技术。各种内窥镜检查常常需要从身体相关部位插管子,患者感到很不舒服,而多层螺旋 CT 无需插管子即可进行气管、支气管、胃、全结肠、胆道、胆囊等脏器的仿真内窥镜检查。

(文 摘)

Chinese medicine.

Key Words: traditional Chinese medicine, syndromic science, sub-health

The Modernization Research of DCXW

Zhou Mingmei, Wang Xing, Yang Kui and Yang Ming (Chengdu University of TCM, Chengdu, 610075)

Wang Yitao (China Academy of TCM, Beijing, 100700)

The study of substance basis and functional mechanism of Chinese Material Medica is the research focus of current Chinese Material Medica study. It is also the study emphasis of national 973 key project. The paper takes DCXW as an example to discuss the study of substance basis, functional mechanism and compose theory of Chinese Formula Medicine.

Key Words: substance basis, functional mechanism, DXCW

Study on Culture Regionalization of *Coptis Chinensis* by

Methodology of Fuzzy Mathematics

Pu Sheban (China Pharmaceutical University ,Nanjing 210038)

Qian Shihui (Jiangsu Province Institute of Traditional Chinese Medicine, Nanjing, 210028)

Zhang Yuhe (Institute of Botany of the Chinese Academy of Science and Jiangsu Province, Nanjing, 210014)

Coptis chinensis Franch is a famous medicinal plant of traditional Chinese medicine. According to the biological character of *Coptis chinensis* Franch and eight climate ecological factors (such as mean annual temperature), the authors suggest suitable regions for the introduction and cultivation of this plant by the application of the methodology of fuzzy mathematics.

Key Words: fuzzy mathematics methodology, *coptis chinensis* Franch, climate ecological factor, culture regionalization

Comparison of Effects of *Salvia Miltiorrhiza* Bge. from Different Habitats by

Cluster Analysis and Matrix Sum

Li Min, Sun Hong and Lin Jia (Institute of Medicinal Plant, Chinese Academy of Medical Science & Peking Union Medical College, Beijing, 100094)

Xing Dongming and Du Lijun (Lab. of Pharmacy & Pharmacology, Department of Biological Sciences and Biotechnology, Tsinghua University, Beijing, 100084)

Objective: To compare the total effects of *Salvia miltiorrhiza* Bge. from different localities. **Methods:** ADP-induced platelet aggregation and thrombogen time and MDA in rats' brain in vitro have been determined, and cluster analysis and comprehensive evaluation method have also been used to evaluate the total effects of *Salvia miltiorrhiza* Bge. **Results:** Active components of *Salvia miltiorrhiza* Bge. have inhibited ADP-induced platelet aggregation, retarded blood-plasma coagulation induced by Ca^{2+} -cephalin and reduced the MDA in rats' brain in vitro. **Conclusion:** The results