

辨证论治的整体调节与中药整体效应分子组^{*}

□宋剑南^{**} (中国中医研究院基础理论研究所 北京 100700)

摘要: 本文提出了与多靶点效应有本质区别的中药方剂的整体调节效应即整体效应的观点,认为在目前尚难对中药化学成份进行性味、归经和升降沉浮等准确定位的情况下,方剂的整体效应只能依靠尽可能多地保持其中能被吸收的化学物质来实现,尤其不能忽视其中大量低丰度的成分及微量元素。提出必须充分重视胃肠道作用途径对中药方剂疗效的影响,中药方剂中真正的(药物分子或前体即)效应分子应是存在于消化吸收后进入血液循环前的那些物质之中,认为它们才是中药方剂整体效应的物质基础,并提出了中药方剂的整体效应分子组及整体效应分子组学的概念。

关键词: 中药 整体(调节)效应 整体效应分子组 整体效应分子组学

一、中药具有特定的内涵, 讲求整体调节是辨证论治的精髓

中药是在中医理论指导下,以辨证论治为依据,针对证候确定的治则治法,依据那些经过特殊方法炮制加工而成的各种不同药材的性味、归经、功效等,按照君、臣、佐、使原则配伍,主要用于对“证”治疗的药物。因此,中药是特指的,它与天然药物、动植物及矿物药等有着本质上的不同。中药现代化必须植根于中医现代化的土壤才能有生命力,离开中医药基本理论的指导和用药原则就没有中药,更没有中药的现代化可言。国际国内的中医药热是基于其疗效和特色,但只有中医理论被世人理解和接受之后,中药才能真正走出国门。辨证是中医用药的依据,配伍是方剂的核心,中医能存在至今离不了中药发挥的独特疗效,二者相辅相成,互相依存。我们认

为复方中药针对证的调节是整体性的,这是证候的整体性特征所决定的。证候的整体性体现着天人合一和诸多因素的整体综合,是机体在特定时空条件下对致病因子和环境、精神等因素变化的一种反应状态(即反应态)。因此包括着遗传、生理、病理、心理以及社会等多个层面,受个体先天禀赋、后天环境、精神及自我调养等因素的影响。整体调节是几千年来中医辨证论治的精髓,坚持标本兼治原则,追求的是机体的阴阳平衡和协调。中药的“君、臣、佐、使”配伍就是以实现此种整体平衡的调节效应为目标,这里我们将这种中药方剂的整体调节效应简称为中药的整体效应。因此,整体效应是根据中医药自身特点提出的专用术语,具有机体多系统的网络特征,它与通常讲的多靶点效应有着量和质的区别。从现代药理学引用过来的多靶点效应,主要是指某一药物分子可对多个代谢环节发生药效作用,但却忽略了整体平衡调节,因而常有较大的副作用。由于多数西药

收稿日期: 2005-11-22

修回日期: 2006-01-23

* 国家自然科学基金资助项目(30572334):分离纯化中药汤剂整体效应分子生物模拟技术集成研究,负责人:宋剑南。

** 联系人:宋剑南,研究员,博士生导师,主要从事高脂血症及动脉粥样硬化、证候的功能基因和蛋白质组学以及生物工程等方面的研究,Tel: 010-64076065, E-mail: song.jn@263.net。

的单靶点作用,针对的是特定环节或关键环节,因而能起到立竿见影的疗效,但对于绝大多数复杂性疾病,如糖尿病、高血压、高血脂等常见病多发病,西药的降糖、降压、降脂效果虽十分明显,但却只是有治标之力,而无满意的治本之功。因为一旦停药就立即反跳,造成终身用药。而中药不是单一成份,其中的每一单一成份就可能产生多靶点效应。对于配伍复杂的方剂,其成份何止几十,可能有几百乃至上千,因而多靶点理论是解释不了中药方剂的药理学特征的。那么是否符合“霰弹”理论或“鸟枪”理论呢?顾名思义,霰弹也好,鸟枪也罢,针对的目标是盲目的,打得着打不着,打多打少都是不可预知的,是以运气为依据的。而中药不是,中药治病对象明确,目标清楚,结果可以预见。中药方剂是针对辨证而言的多系统(非多环节)网络的整体性调节,是该方剂中全部效应分子的作用靶点或效应的集合,它是通过方剂配伍的整体效应来实现的,具有复杂性巨系统的特征,包含遗传特征、代谢过程以及环境、精神等各种影响因素在内,其调节目标是个体的整体性平衡,涉及到现代生命科学从功能基因组、环境基因组、蛋白质组以及代谢物组等各个层次。因此,无论单味或复方的“有效部位”都很难达到这个目的,更不用说其中的某个药效分子了。中医强调整体性与当代生命科学前沿的系统生物学理论目标有一定的相似之处。然而,迄今我们对中药方剂中的众多化学成分的药理作用尚不清楚,各种化学物质分子间复杂的相互关系更是知之甚少。破解这一难题是一项极其庞大的系统工程,要比基因组学和蛋白质组学更复杂,何况迄今尚未找到有效的高通量分析技术,来分析方剂中各种化学物质在不同配伍情况下的相互作用和功能特性。特别是在目前尚难对中药的各种化学成分进行性味、归经和升降沉浮等准确定位的情况下,仅仅依靠现代分离技术来提升中药制剂的模式,容易使方剂原有的配伍发生变化,影响整体疗效。因此,本人认为在现有条件下,方剂的整体效应只能依靠尽可能多地保持其中能被吸收的化学物质来实现,尤其不能忽视的是其中大量低丰度的化学物质及微量元素,它们很可能是方剂整体效应中具有四两拨

千斤的重要效应成份或减毒增效成份。

如何在遵循中医药基本理论和传统用药原则的前提下,合理采用恰当的现代科技手段,达到既能提升中药制剂工艺的技术水平又能实现质量、疗效评价的可控制性和标准化,是摆在我们面前的一项最迫切而繁重的任务,也是实现创建具有自主知识产权的新型中药复方制剂而不是天然药物的关键。

二、胃肠道作用吸收途径对 中药方剂疗效有重要影响

传统中药复方以汤剂为主,中成药则以粗提或药材粉末制成的丸、丹、膏、散,口服后经胃肠道中各种消化酶水解和肠道菌群的作用后,吸收进入血液循环到达作用部位发挥药效作用。大量证据表明在此过程中许多原形化学成份可产生非常复杂的生物化学变化。中药药理和中药化学家从这一特点出发,进一步研究消化道菌群对中药药效物质代谢的影响,结果发现中药经口服以后,有近半数的已知有效成分不一定是都以原形的形式进入血液,而是在肠道菌群的作用下以代谢物的形式发挥作用^[1-2]。特别是许多天然糖苷类化合物并不能被胃肠道直接吸收,而必须通过肠道菌群的作用,转化为其次生代谢物后方可吸收入血。日本学者和我国学者王本祥等^[2-7]的研究已经证明,中药苷类成分(如甾体皂苷和黄酮苷类化合物)口服后都要被肠内菌群代谢成新的代谢物,某些肠内菌代谢物才是其真正的有效成分。姚新生等^[2,7]报道淫羊藿甙(icariin)在所采用的实验条件下,给大鼠灌胃后在血浆中检测不出淫羊藿甙,研究发现淫羊藿甙在胃中较稳定,而绝大部分在肠道代谢成淫羊藿次甙Ⅱ(icarriaside),他们采用了同样的方法对单味中药桑白皮的体内成分进行了研究,给大鼠灌胃桑白皮水提物之后15分钟门静脉取血,检出mulberroside A及cis-mulberroside A,结果表明mulberroside A在进入血液循环之前已经消化道作用发生了结构变化。因此必须充分重视胃肠道作用途径对中药方剂疗效的影响这一关键环节。

另一方面,胃肠道对药物分子的吸收具有选择性,因此,可以认为经胃肠道作用和吸收的过程是对

中药粗提物进行了效果最好的分离和纯化。这一问题早就被药理学家们所关注,因此才出现了血清药理学和血清药化学的研究。最近国内有专利(2002年,申请号 02135678.5)报导采用多酶乳化技术对中药提取液进行处理,证明能提高制剂疗效。由此,我们认为除部分胃肠道药物外,中药方剂中真正的药物分子或前体即效应分子应是存在于通过消化道吸收后进入血液循环前(即进入门静脉)的一瞬间的那些物质之中,它们才是中药方剂整体效应的物质基础或方剂的效应物质。我们在此暂且将某一中药方剂中能被吸收的全部效应分子称之为该中药方剂的整体效应分子组。从中药方剂的整体效应分子组出发,采用现代生物工程技术对其实施分离纯化,并进行基因组、转录组、蛋白质组和代谢组学等不同层次的研究,结合生物信息技术,明确效应分子间的相互关系和整体药理学特征,建立相应的疗效和质量评价标准,从而创建完整的中药方剂整体效应分子组学研究。我们预测中药方剂整体效应分子组学有可能成为今后一段时期内中药方剂基础研究和新药开发的新模式,并将在促进中医药整体现代化上发挥重要作用。

然而中药现代化的目标并不到此为止,还有更艰巨的任务。我们知道,绝大多数的中药都存在一种以上的性味和归经及多种功效。此种多样性应该是其中不同的化学物质所致,但医生处方时选择的不是化学物质,因此就有可能存在化学物质的浪费或减效甚至毒害,这也可能是中药作用缓慢的原因之一。要避免这种浪费和减效就必须进一步弄清不同性味和归经的化学物质类型,即开展中药的组分或

分子药性理论的研究。在此基础上再进行化学物质分子即效应分子配伍的药效学和作用机理研究,从真正意义上实现中药现代化而非简单的中药西化的目标,并可以做到对中药材实行科学合理的一物多用、物尽其用的目的,充分发挥有限资源的利用价值。此种现代化中药不仅具有鲜明的中医特色,而且也是中国独有的自主知识产权的创新中药。它对于不懂中医药理论的外国人来说是做不到的。要实现这一宏伟目标,不仅需要多学科联合攻关,而且要有政府在财力和政策上的大力支持。因此要把握好机遇,防止国外制药巨头与中医海外兵团联手抢占先机,汲取我国最具自主创新体系的源泉。

参考文献

- 1 王本祥,周秋丽.关于中药活性成分的认识及其研究方法.中国中药杂志,2001,26(1):10~13.
- 2 邱峰,姚新生.中药体内直接物质基础研究的新思路.中药药理临床,1999,15(3):1~2.
- 3 Abe K, Nakada Y, Suzuki A., Biliary metabolites of hesperetin in rats. Biol Pharm Bull. 1994, 17(10):1369~1374.
- 4 Yasuda T, Kano Y, Saito K, Ohsawa K. Urinary and biliary metabolites of daidzin and daidzein in Rats. Biol Pharm Bull. 1994, 17(10):1369~1374.
- 5 陈昕,周秋丽,王本祥.人参皂苷 Rb1 在大鼠肠内菌群代谢物吸收入血成份的研究.药理学报,1999,24(7):481~483.
- 6 Karikura M, Miyase T, Tanizawa H, et al. Comparison the digestive tract of rats. Comparison of the decomposition modes of ginsenoside-Rb1 and -Rb2 in the digestive tract of rats. Chem Pharm Bull (Tokyo). 1991,39(9):2357~2361.
- 7 邱峰,陈英杰,鹿野美弘,等.淫羊藿苷在大鼠体内的代谢.药理学报 1999,24(3):222~226.

The wholism of Traditional Chinese Medicine and the whole effective moleculeome of Chinese traditional herbs

Song Jiannan

(Institute of Basic Theory, China Academy of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100700, China)

Chinese traditional herbs are medical materials which are used to treat "syndrome" according to syndrome differentiation, based on the curative principles and therapeutic methods. They are composed of different kinds of medical materials, processed in a special method, and they have distinguished characteristics and tastes, attributive channels and

(Continued on page 61)

14 沈岚,徐德生,冯怡,等.液质联用研究麦冬皂苷肠溶微球在大鼠体内的相对生物利用度.中草药,2005,36(5):683.

15 沈岚,徐德生,冯怡,等.大鼠肠内菌对麦冬皂苷 D⁺ 代谢的研究.中国中药杂志,2005,30(8):618.

Evaluation of the physical properties and study on the reshaping technology of traditional Chinese medicine

Xu Desheng Feng Yi Zhang Ning Shen Lan Lin Xiao Liu Yi

(Shanghai University of T.C.M, Shanghai, 201203)

Most of the raw materials of Chinese herbal preparation are exerted from Chinese herbs whose physical-chemical properties are unidentified. Most of the extracts are of instability, weak fluidity, high hygroscopicity and so on. Few systematical studies have been carried out on these extracts and research about modifying their physical properties are also deficient. Combining with our research, this article reviews the evaluating and reshaping methods for the physical properties of extracts from Chinese herbs. Hence providing research methods for resolving the problems existing in the research and manufacturing of Chinese herbal preparation, and for the transformation of Chinese herbs from traditional preparation to modern preparation.

Keywords: extracts form Chinese herbs physical properties reshaping technology

(责任编辑:周立东,责任编审:张志华,责任译审:熊艳艳)

(Continued from page 56)

effects. The herbs are compatilized on principles of monarch, minister, adjuvant and dispatcher. Therefore, the Chinese traditional herb has its special quality, different in essence from the natural medicine (such as animals, plants, mineral, etc). The modernization of Chinese traditional herbs should be grounded on the modernization of Traditional Chinese Medicine. The wholism of syndrome leads to the whole regulation of complex prescription, which is the core of treatment based on syndrome differentiation. Thus, we put forward the whole regulating effects in the recipe of Chinese traditional herbs, which is completely distinguished from the multi-targeting effects. As it is difficult to analyze the exact characteristics and tastes, attributive channel and ascending and subsiding of the ingredients of Chinese traditional herbs, we think it necessary to retain as many chemicals in the recipe as possible to ensure the whole effects, especially for those great amounts of low abundance substances and microelements. We suggest that much more attention be paid to the effects of gastrointestinal tracts on the recipe of the Chinese traditional herbs. The real effective molecules (drug elements or its prosome) exist in the substances which have been digested and absorbed but not yet circulated in blood, and they are the material foundation of whole effects. Based on the above findings and beliefs, we put forward the concepts of whole effective moleculeome and whole moleculeomics of the recipis.

Keywords: Chinese traditional herbs, whole (regulating) effects, whole effective moleculeome, whole effective moleculeomics

(责任编辑:付建华,责任编审:张志华,英文译审:秦光道)