

基于系统生物学阐释中药药性理论 科学内涵的研究思路与方法探讨*

□刘树民** 卢芳 (黑龙江中医药大学中医药研究院 哈尔滨 150040)

摘要: 本文通过分析近代中药药性理论研究中存在的问题, 针对性地提出了应用系统生物学尤其是代谢组学方法, 以研究机体生物标志物及其变化规律为主线, 阐释中药药性理论科学内涵的具体思路与方法及其预期成果, 并提示运用此方法建立中药性味实质及性效关联性研究技术平台的重要性。

关键词: 系统生物学 代谢组学 中药药性理论 生物标志物

中药药性理论是研究药物的性质、性能及其运用规律的理论, 是中药理论体系的基础与核心, 是指导中医临床用药的重要依据。其相关理论的阐明既是正确把握中药性质、揭示中药应用规律的前提, 亦是中药在临床应用中能否取得确切疗效的保证。由于历史条件的限制, 药性理论还不够完善, 其现代研究迄今仍未取得重大突破和进展, 究其原因关键在于认识观和方法学存在局限性, 即研究的基本思路是在西医药学植物化学或天然药物化学理论思想指导下的单体成分寻找, 较少按照中医药学自身的思维特点, 从药性方面入手进行系统研究^[1]。

中药药性理论的核心是性味理论, 性味相同, 作用近似; 性味不同, 功效有别。并且其他药性理论与性味理论均有着内在联系。中药运用具有根据其性味来说明功效的特点。中药药性是通过单味药或组方配伍对证的作用体现出来的, 对中医证候实质的认识是正确理解中药药性理论的科学内涵及阐明性效相关性

科学内容的必要前提。故而我们提出在传统中药药性理论指导下, 基于系统生物学尤其是代谢组学方法, 以机体生物标志物及其变化规律为主线, 进行中药性味实质及性效关联性的深入研究, 实现对临床“证候”的生物学特征、性味实质及其中药干预机制的科学阐释。以此来创新中药药性理论, 诠释中药药性理论的科学内涵, 构建科学的现代中药药性理论体系, 使中药药性理论更有效地指导临床实践。

一、以往研究中存在的问题

中医药学界的学者对中药药性理论进行了众多研究, 从神经系统、内分泌系统、组织代谢、细胞代谢等角度对性味、归经等做了较深入的研究, 在中药药性的研究思路与技术方法方面创新亦较多, 但这些研究多拘泥于中药的化学成分和药效药理作用方面, 结果或结论具有较大的局限性和片面性, 科技方法与手段总体上没有取得重大进展。

1. 较少遵循中医药学自身的思维特点进行深入研究

收稿日期: 2007-08-21

修回日期: 2008-02-26

* 国家重点基础研究发展计划 973 计划(2007CB512608): 基于生物标志物及其变化规律的苦寒中药的性效关系研究, 负责人: 刘树民。

** 联系人: 刘树民: 教授, 博士生导师, 主要研究方向: 中药临床药效物质基础研究及中药药性基础理论研究, Tel: 0451-82196181, E-mail: lsm@hljucm.net。

中药药性理论的研究应在中医药学基本理论指导下按照自身的思维特点进行深入研究；但长期以来进行的中药药性理论的基础性研究较少遵循中医药学自身理论，其结果往往背离了中医药学传统理论和临床经验，使研究结论成为“无本之木”、“无源之水”。

2. 研究着眼点仍较局限

研究的着眼点或拘于四气、或拘于五味、或拘于归经，较少将四气、五味、归经、升降浮沉看作一个整体进行各自内涵的研究，而且中药的性味、归经、升降浮沉等与功效之间的联系缺少研究，在此基础上得出的药性研究结论极易导致认识的局限性。

3. 倾向于用化学方法阐明中药的药性。

这虽然在多个不同层次上对中药药性的药效物质基础作了尽可能全面的阐述，但这种中药“药性”的实验研究与根源于临床实践的中药药性间紧密性不足。而且，“药性”中某一方面施加于机体出现相关效应的基础既可能是药物本身的成分（单一成分或多因素成分群），也可能是药物进入机体后的代谢产物，从而使得研究结论缺乏整体观^[2]。

4. 研究结论缺少临床试验的佐证

现代药理学研究方法重视了药物与机体、细胞及分子间的相互作用，使“药性”成分赋予了“效应”的内涵，但应用现代药理学方法脱离了药性来源于临证实践这一前提，使得研究结论难以全面阐述。

二、阐释中药药性理论科学内涵的具体研究思路

中药药性理论是指导中医临床用药的重要依据，科学阐述其理论内涵是中医药最终走向现代化、国际化的关键科学问题。中药药性可以概括归纳为四气、五味、归经、升降浮沉等内容，根据药性不同，药物具有各自的特性和作用。中药药性的核心是气味，气味的配伍和组合形成方剂的治法、治则，中药性味结合才能充分反映药性的本质。气味是客观存在的，必有其一定的物质基础，并且具备特有的属性和规律性。

中药药性研究一定要基于临床病证的前提，按照中医“辨证用药”的原则，探究其改善“证”病理状

态的生物学机制，由此得出某药的药性，而不应只限于物质（化学成分）的范畴，更应是物质与效应的统一。单从化学成分来研究中药药性，将会背离药证相应理论的本质。

因此，在中药“性味相合、药证相应”理论指导下，以“证”的生物标志物及其变化规律为切入点，采用一种针对复杂分析对象的非线性研究方法，通过机体代谢后生物小分子的变化规律来表征传统中药性味本质及与功效的关联性。我们采用代谢组学、现代药理药效学方法，运用超高效液相-质谱联用代谢物组分析仪（UPLC-Q-ToF/MS）、核磁共振（NMR）、毛细管电泳（CE）等技术手段，选取针对里热证临床疗效确切，作用目标明确（病、证具体）的代表性苦寒药物，以这些性味归经等药性特征基本无争议、化学成分基础研究相对清楚的药物为模板；在以病界定证的中心特征基础上，建立类似人体热证的动物模型，获取热证病理模型的代谢指纹图谱，选择适合研究苦寒中药相应药效多层次、多靶点作用的生物标志物系统性指标，分析苦寒中药性味结合的生物效应机制，研究苦寒中药对机体整体性的调节作用机制，及其各成分之间、药性与证候之间、药味组合之间生物标志物变化的相互影响；通过测定热证模型及施药前后体内代谢标志物的变化，来表征机体由热证引起的及药物干预的与时间有关的多参数代谢应答，从中发现热证模型及药物干预组（模型及人体）的特征性生物标志物及其变化规律，明确苦寒中药不同的代谢模式特征及药性的化学或生物标志物，探讨苦寒中药药性与功效的关联性，开展作用机制、作用靶点等多方向综合研究，开辟从苦寒中药体内生物标志物的变化规律研究角度，阐释药性作用机制、作用靶点的新途径。并初步建立运用机体生物标志物及其变化规律来评价中药性味实质及性效相关性的技术平台，进而揭示中药药性理论的科学内涵。

三、阐释中药药性理论科学内涵的具体研究方法

1. 采用系统生物学尤其是代谢组学方法进行药性理论的研究

系统生物学是研究一个生物系统中所有组成成分的构成以及在特定条件下这些组分间的相互关系的科学。中医药的模型、辨证、遣药组方的整个过程与目前提出的系统生物学的基本过程有惊人的相似^[3]。系统生物学研究与中医药诊疗过程的相似性为两者相互借鉴、共同发展提供了契机。前不久出版的国际著名刊物《自然》杂志,刊出题为 A Culture in the Balance 的新闻特写文章,讨论了“在中医药与西方科学似乎面临无可调和的差别之下,系统生物学是否可能使两者互融”的问题。文章主要介绍了上海交通大学系统生物医学研究院代谢组学带头人贾伟及其合作者在用代谢组学方法研究中药干预大鼠结肠癌前病变的实验中取得的重要进展。经致癌剂处理形成结肠癌前病变的大鼠,其尿液中的代谢物组与对照组有明显差别,用中药黄连、吴茱萸干预后,癌前病变大鼠的异常代谢恢复正常。这个进展显示了用代谢组学这样的整体系统生物学方法深入研究中医药作用机理的巨大潜力。所以我们利用中医药超前的思想,借助系统生物学的研究手段,将有望促进中医药与系统生物学的共同发展。中医药也将因此而影响医药学的发展,影响整个生命科学的发展取向,并促进自身的发展与完善。

代谢组学是后基因时代的一种全新的组学技术,以生物体内低分子量物质的动态规律变化来表征生物体的生理病理变化趋势,最终,通过还原相关生物事件揭示生物体的病理生理变化实质和机理所在^[4]。它应用现代分析仪器手段定性定量研究生物体体液中(包括血浆、尿液、组织液、细胞培养液等)的内源性代谢产物即代谢组,结合模式识别等化学信息学技术,分析生物体在不同状态下(如生理与病理状态、给药前后等)的代谢指纹图谱的差异,获得相应的生物标志物群,从而揭示生物体在特定时间、环境下的整体功能状态^[5]。代谢组学所检测的对象是机体整个代谢网络的终端产物,不破坏机体的内环境,更能够反映机体真实状态、代表机体整体机能,具有与中医治疗疾病的整体观、辨证观相一致的特点。

中药是个成分众多的黑色分析体系,多项研究结果表明,单纯用简单、直观、线性的方法难以阐明

中药药性的复杂性。中药药性的具体作用必定与其成分密切相关,中药成分虽然复杂,但进入体内的化学成分是有限的,体内来源的药物化学成分,更能代表该药的整体药效。代谢组学就是研究机体在外界作用下体内来源的药物化学成分(生物代谢标志物分子集合),并利用这种集合分析外界作用对机体整体功能的影响;在药性的“经点”位置分析代谢谱的改变,从代谢物组成分和含量的经时变化发现中药性味与疗效相关的生物标志物,其所揭示的生物化学变化很容易与传统手段的测定结果联系,更容易评价中药药物作用和发现药物作用的生物化学物质基础和作用机制,确定药性作用过程、机制、靶点以及生物标志物,从而诠释中药性味实质及其与功效的内在联系。因而代谢组学方法对于研究中药的整体调节机制及其多成分、多靶点作用等方面具有重大意义。

2. 利用数学科学及信息生物学技术对海量数据进行分析和智能化处理

充分利用数学科学及信息生物学技术构建中药数据分析与规律发现平台,采取代谢组学方法,以生物体内众多生物标志物为研究对象,对传统药性进行数字化表达,挖掘中药药性间及药性与功效间的内在关系,探讨中药药性理论的科学内涵,这是中药学科与数学科学的交叉和新的学科生长点。以苦寒中药为例,构建“苦寒中药干预热证”的数据库系统,利用多种数据分析方法(多元回归分析方法、聚类分析方法、神经网络分析方法等)对获得的化学与生物信息进行智能处理及相关数据分析,探讨药性之间、药证之间的科学实质。

3. 采用实验研究与临床研究相结合的研究模式

理论研究应在设计全面的临床与实验研究的基础上进行,结论的正确与否才能得以科学证实。本着从临床中来,到临床中去的原则,未来研究着眼于在临床层面解决中药药性研究中的关键科学问题。结合临床实践,得出的药性研究结果不仅能最大限度地还原药性的本质,亦能够对传统的药性理论去粗取精、去伪存真,更能够在研究中丰富发展原来的药性理论。

四、本研究思路与方法的预期成果

1. 明确和完善中药药性理论

自《神农本草经》以来,记载药性理论的本草书籍很多,但对四气五味等药性理论的论述往往不一致,这就需要对这些内容进行整理、明确、完善及补充。采用先进的科学技术手段,并结合中医药理论进行研究,有可能逐步阐明药性理论的本质,明确和完善中药药性理论。

2. 阐明证候模型的生物学特征

临床证候不仅是理论逻辑(现象)概念,而且还可找到相应的病理、生理变化规律,其是对机体在疾病情况下出现的病理反应状态的一种特别归纳和概括。临床证候不但有其宏观的表现,更应从微观上阐明“证”的生物学特征。对证候模型生物体内随时间改变的代谢组进行动态跟踪检测、定量和分类,然后再将这些代谢信息与相应证候生物学事件关联起来,从而确定发生这些变化的靶器官和位点,确定相关的生物标志物及其变化规律,进而从整体上表述证候的生物学特征。

3. 阐明中药药性的科学涵义

由于中药成分众多,传统的分析技术和仪器设备不能从整体上有效表征中药众多成分与机体的作用机制,而代谢组学作为一种基于全局观点的整体性研究方法,以苦寒中药为例,通过测定热证模型施药前后体内代谢标志物的变化,明确苦寒中药药性的化学或生物标志物,初步阐明苦寒中药药性实质。并初步建立运用机体生物标志物及其变化规律来评价中药药性的技术平台,进而揭示中药药性的科学内涵。

4. 为新药研制开发奠定基础

通过研究给药前后动物模型的生物标志物及其动态变化规律,从体内生物标志物运动(产生、代谢、量变)层面阐明中药干预证候模型的性效关系以及外源性物质对机体所产生的整体性效应。从代谢物组成分和含量的经时变化中发现具有疗效的生物标志物,找到体内直接作用的有效物质基础,可为新药研制开发奠定基础。

5. 用于证候的临床诊断

采用类似人体证候的动物病理模型,应用代谢组学方法,采用先进的生物技术和分析手段,筛选出此证候病理模型的特征性生物标志物,明确其代谢途径和动态变化规律,可以用于中医证候的临床诊断。

6. 使中药临床应用具有规范性

中药药性理论指导下的中药应用,虽然具有应用灵活的特点,但由于过于灵活而变得难以掌握,药效难以重复。和中药相比,西药的针对性之长恰恰弥补了这一短缺,比如抗生素的应用,无论何时何地何人使用,其抗菌谱和适应症都是稳定的。足见,在保持中药应用上的整体性和灵活性这一药性理论之长的基础上,若能赋予中药药性理论定性定量标准化、客观化的指标,中药的应用必然具有规范性。

五、结 语

“中药现代化是要在继承和发扬中医药的优势和特色基础上,充分利用现代科学技术的方法和手段,借鉴国际通行的医药标准和规范,研究开发能够合法进入国际医药市场的中药产品,提高中药在国际市场的竞争能力”^[6]。中药药性理论作为中药理论体系的基础与核心,它的现代化是中药现代化的基础与先导。它的科学阐述不仅是中药学学科发展的要求,也是中药现代化及走向世界的必然选择。中药药性理论的现代研究应当是也必须是开放性的、全方位的、多学科协同攻关的研究,只有在这种思想指导下,相关研究工作才能不断地得以发展和完善,取得研究成果的重大突破和进展,形成新的理论和学术思想,更有效地指导中医药理论的进一步研究和发展。

故我们认为采用系统生物学尤其是代谢组学这种综合的、整体的和多学科交叉的研究方式,以中医药学基本理论为指导,采取文献研究、实验研究、临床研究相结合的三段式研究模式,坚持基于证候与药效关系的宏观研究与基于机体生物标志物成分系统分析的微观研究相结合的研究思路,运用定性研究与定量研究相结合的研究方法,系统研究中药药性的物质基础和性效作用相关机制,并在此基础上构建起科学合理的现代中药药性理论体系,才能为

中药现代研究打下坚实的理论和实践基础, 改变中药研究西药化的不良趋势, 明确中医药现代化的研究方向, 切实提升中医药学学术水平和国际地位。

参考文献

1 商庆新. 中药四性理论现代研究是中药现代化的前提和关键. 山东中医药大学学报, 2006, 30(2): 111~113.
2 王普霞, 周春祥. 基于“证-药效-药性”观念及“药性本质多元”假说探讨中药药性本质. 南京中医药大学学报 2006, 22(6): 345~347.

3 王耘, 史新元, 张燕玲, 等. 系统生物学意义下的中药研发与药性理论. 世界科学技术-中医药现代化, 2006, 8(1): 39~43.
4 Nicholson JK, Lindon JC, Holmes E. 'Metabonomics': understanding the metabolic responses of living systems to pathophysiological stimuli via multivariate statistical analysis of biological NMR spectroscopic data. *Xenobiotic*, 1999, 29: 1181~1189.
5 谢跃生, 潘桂湘, 高秀梅, 等. 高效液相色谱技术在代谢组学研究中的应用. 分析化学, 2006, 34(11): 1644~1648.
6 胡爱萍. 关于中药药性理论现代化研究的思考. 光明中医, 2006, 21(10): 20~22.

Technical Lines and Methods: Studying Scientific Connotations of Traditional Chinese Medicines Using Systems Biology

Liu Shumin, Lu Fang

(Institute of Traditional Chinese Medicine, Heilongjiang University of Traditional Chinese Medicine, Heilongjiang, Harbin 150040)

In this article, authors analyzed the existing issues concerning the study of TCM property theory in modern times. They proposed to study TCM property theory using systems biology, or metabolomics, in particular, making organic biomarkers and associated variations as the main line, and tracking down the anticipated outcome. Authors believe that it is important to establish a technical platform for studying the essence of the property, the flavor of traditional Chinese medicines, and property-effect correlation.

Keywords: systems biology; metabolomics; property theory of traditional Chinese medicine; biomarkers

(责任编辑: 王 瑀, 责任译审: 邹春申)

(Continued from Page 22)

Innovative Redevelopment of Shuanghuanglian

Ruan Kefeng, Liu Zhiyuan, Lin Zhihong, Shen pingniang

(National Engineering Research Center for Traditional Chinese Medicine, Shanghai, 201210)

Shuanghuanglian (SHL), an essential Chinese patent medicine (CPM), has been used clinically to treat acute upper respiratory infection (AURI) in China for more than 30 years. Along with the advancement of industrial pharmaceuticals, it needs to upgrade the traditional SHL producing techniques, in an attempt to raise its therapeutic effects. This review discusses a range of improvements involving the redevelopment of the drug, including, superficial fluid extraction, dispersible tablet preparation, fingerprint chromatography, and turning traditional SHL tablets into dispersible SHL tablets. Redevelopment of SHL dispersible tablets adds a promise for the modernization, industrialization and internationalization of CPM.

Keywords: Shuanghuanglian; Acute upper respiratory infection; Superficial fluid extraction

(责任编辑: 张述庆, 责任译审: 邹春申)