

多成分多靶点是对中药作用机制的表面认识*

□ 杜冠华** 王月华 张 冉 谭初兵

贺晓丽 胡娟娟 张 莉 陈若芸 秦海林

(中国医学科学院北京协和医学院药物研究所
教育部中草药物质基础与资源利用重点实验室 北京 100050)

摘 要:对中药方剂的作用机制研究,是中药科学发展的必然要求,是促进中药国际化应用的重要基础,应用现代科学理论和技术方法探索中药的作用机制,成为中药研究的重要内容。“多成分多靶点”的作用模式是近年来对中药作用机制的一种认识,对中药的研究发挥了一定的指导作用。本文根据近年来中药作用机制研究的进展和国内外对药物作用机制的研究趋势,认为中药作用机制实际上是两个复杂系统的相互作用,即药物有效成分组成的复杂物质体系和病理条件下药物作用靶点组成的复杂生物体系。正是由于这两个复杂体系的相互作用才达到了药物治疗疾病的目的。因此,本文通过大量资料分析认为,多成分多靶点解释中药的作用机制并不能反映中药的作用特点和机制,尤其不能反映药物多成分的有机组合和病理情况下的多靶点相互关联性的变化。中药的作用是由多种有效成分有机组合的物质组合与多种疾病相关靶点综合影响而相互作用产生的,这两个复杂体系的相互作用,可以用中药有效成分组来描述。

关键词: 中药方剂 药物靶点 有效成分组

中药是具有数千年临床应用历史的传统药物,在人类防病治病过程中发挥了极其重要的作用。中药的现代化研究是科学发展的必然过程。以往的研究虽然对中药作用的物质基础和作用机制进行了大量的探讨,积累了丰富的经验和资料,但关于中药是如何发挥作用,仍然是中药现代化研究的重要内容。

中药在临床上的应用以方剂(复方)为主,通过多种药材的合理配伍,达到防病治病的效果。那么,在这个复杂的物质体系当中,各味药是如何发挥治

疗疾病作用的呢?近年来研究表明,中药复方发挥疗效是多成分、多靶点共同作用的结果。实际上,这种认识仅仅是对中药作用的表面现象的表述,并不能反映中药复方作用的规律和机制。本文根据本实验室对中药方剂多年研究的结果,探讨中药方剂的作用机制,认为中药作用的基础是多种有效成分的合理、有机的组合,其模式是多途径作用于机体内与疾病相关的多靶点,发挥对机体的整体调节作用,即中药复方有效成分组的作用模式。

一、多成分、多靶点作用模式的提出

我国科研工作者经过长期的努力,从早期的方

收稿日期: 2009-03-02

修回日期: 2009-07-06

* 国家自然科学基金项目(30630073): 中药复方(小续命汤)有效成分组代谢特点及分子机制研究,负责人:杜冠华;科技部项目(2007FY130100): 道地中药材及主要成分标准物质研制及分析方法研究,负责人:吕杨。

** 联系人: 杜冠华,研究员,本刊编委,博士生导师,主要研究方向:神经药理和心血管药理, Tel: 010-63165184, E-mail: dugh@imm.ac.cn。

剂煎煮液给药到单体化合物给药进行了多种方式的研究,证明了中药的有效性和部分药效的物质基础,促进了人们对中药作用的认识。归纳起来,对中药作用模式的研究有以下4个阶段:

1. 对中药提取物的药效学验证阶段

这是对中药现代化研究的初步阶段,但对于中药的认识仍十分重要。通过传统的中药使用形式——提取物、煎煮液,采用动物模型证明中药的有效性,奠定了中药现代化研究的基础,验证了中药长期积累的历史经验,是中药科学研究的重要环节^[1-2]。

2. 中药有效成分、部位药理作用的研究

随着化学技术水平的提高,对中药成分的提取、分离、纯化正在不断的深入,中药中的化学成分不断被认识,同时采用同种药材不同部位的成分进行了大量的体内外研究,探讨了物质成分对组织器官的选择性作用。这些研究对于进一步认识中药的作用机制和物质基础起到了积极的作用。

3. 化学成分研究

人们从中药中发现许多化合物是具有一定药效作用的物质,大量的研究也证明了这些化合物对于体内靶点的选择性,奠定了药物作用分子机制的认识基础。

4. 方剂和复杂体系的研究

中药方剂是一个复杂的体系,其最大优势是使用了多种物质的组合,通过多靶点作用发挥了综合效应。同时,其作用对象-人体也是一个复杂体系。因此,中药的作用机制是药效成分复杂体系和疾病生物体复杂体系的综合作用^[3]。由于这些复杂体系的存在,使得我们对中药作用机制的认识成为艰巨的科学问题。

二、中药多成分是物质存在的现实, 方剂的本质则是其成分的组合

中药方剂中含有大量的化学成分,包括有效成分、其他活性成分和无效成分。有效成分是指方剂中能够对相应适应症发挥药效作用的成分,通过这些成分对机体的作用达到治疗疾病的效果^[4-5]。同时,中药方剂中还包含一些没有直接治疗作用的其他活性成分,其生物活性可能对方剂的治疗作用产生协同或协助作用,这类成分也是中药方剂当中发挥防治疾病作用的组成部分。方剂中还有一些成分,由于这些成分的存在,促进或提高了方剂有效

成分的治疗效果,但是这些成分自身却对机体没有明显的影响,其作用的规律和特点还有待深入的研究。此外,大量研究也证明在方剂当中存在着一些无治疗作用的物质和一些对机体有一定不良影响的物质^[6]。

可见,中药多成分是一种客观存在,更重要的是,这些多成分并不是一个无序的堆积,也不是一种简单的聚合,因为这些成分的组成是由中医药理论指导下组方后而形成的成分组合^[7]。而在中药方剂当中,不同味药所发挥的作用也是有明显差异的,这些成分也发挥各自不同的作用,需要根据中药的特点和现代科学研究的结果进行分析。因此,中药方剂多成分不是散在的、无序的聚合,而是根据疾病治疗的需要形成的能够互相配合、发挥整体作用的有机组合体。

三、多成分不一定是多靶点, 单成分也不一定是单靶点

我们通常所说的多成分、多靶点其实是对中药复方作用的一种误解,对于药物作用的靶点而言,多成分并不一定能够作用于多靶点。中药中含有大量的同类化合物,如黄酮、三萜类等,这些化合物往往作用于相同或者相近的靶点。由于中药中单一成分的浓度有限,而多成分的共同存在对某一靶点的作用不断增强,产生了良好的药理作用^[8]。当然,对于多成分的中药复杂体系来讲,由于所含成分种类的多样性,在体内所能够作用的靶点必然也是多个。但多成分和多靶点并不一定存在必然联系,多成分有可能作用于单一靶点,也可能作用于多靶点。

另一方面,对于中药中所含有的一种成分而言,其作用也不一定是单靶点。通常所认为的单成分、单靶点是现代药物研究当中一种理想化的追求和认识。由于受西方药学发展的影响,人们盲目地追求着高选择性、高活性的化合物作为药物使用。经过近百年的努力,我们对于这一方面的认识已经比较深刻,在单靶点高选择性的药物研究方面取得了巨大成果,这也导致了人们对单成分、单靶点的误解。一个化学成分的作用靶点可能是多样的,这在大量的研究过程已经得到了证实。尤其对于天然产物的化学成分,单一化学成分作用于多靶点的现象更为普遍。

四、多靶点不代表治疗疾病的分子基础

药物通过靶点发挥治疗疾病的作用,此靶点应是与疾病相关的。通常所说的多成分、多靶点的作用模式并不能反映中药在治疗疾病过程中的机制和特点,因为机体的生理、病理变化是复杂的。

疾病的发生发展是由于体内多个代谢环节发生变化而导致平衡的破坏,这种平衡的破坏通常表现为多个系统、多种靶点的变化。而对于疾病的发展,不同的靶点发挥着不同的作用。因此,疾病发生发展的过程是一个体内综合平衡失调的过程,是多靶点、多代谢过程的变化引起的。根据疾病发生的规律和特点,可以认为最佳的疾病治疗模式是针对病理条件下不同环节的变化和特点进行有效的调节^[9-10]。也就是说,对于发挥主导作用的靶点和环节,在治疗疾病中要进行重点的调节,而对于辅助性的靶点也应该进行适当的调节,只有这样才能够达到最佳的治疗效果。

因此,与药物作用相关的靶点不是散在的、孤立的,而是多种靶点在分子水平变化的综合效果,这种综合性的变化是疾病表现的根本原因。对靶点的这种认识,体现了中药治疗疾病的特点,可作为中药作用的认识基础,根据疾病的状态和变化的特点,中药可以通过作用于相关的多靶点,产生比单靶点更好的治疗效果,这也正是中药的优势所在。

五、治疗疾病需要的是对相关靶点的综合作用

据以上分析,可以认为,在疾病的治疗过程中,影响和干扰病理状态下机体变化过程中的重要靶点是治疗的重要措施。通过对影响疾病的各靶点综合的分析和调节才能够达到最佳的治疗效果,而治疗过程与药物靶点的多少没有直接关系。所以,简单的多靶点的治疗和多成分的治疗也不一定是优势,重要的是多成分能够针对特定疾病状态下多靶点的变化和病理状态进行系统调整,发挥对疾病的治疗作用和对机体生理功能的调节作用,从而达到中药治疗的目的^[11-12]。本实验室以此理论为指导,采用现代提取分离技术与高通量筛选技术相结合的方法,研究了中药复方的多组分对复杂疾病多靶点的作用,通过综合分析多组分与多靶点之间的关系,对中药方剂作用机制进行了探索。

阿尔茨海默病的主要临床症状为进行性认知功能障碍,患者脑内特征性病变主要为老年斑、神经纤维缠结、神经元丢失等。老年斑的核心成分主要是 β -淀粉样蛋白, β -分泌酶是启动 β -淀粉样蛋白生成的关键限速酶。 β -淀粉样蛋白引起神经毒的主要作用机制是钙稳态的破坏、活性氧产生、神经细胞对各种伤害性刺激的反应增强或放大及神经细胞的凋亡。根据这些理论,本实验室前期研究中建立了与阿尔茨海默病的发病机制相关的多个靶点的分子细胞模型,如 β -分泌酶抑制剂模型、 β -淀粉样蛋白损伤模型、过氧化氢损伤模型、谷氨酸损伤模型、抗氧化模型、细胞内钙离子检测模型等,通过综合分析这些模型上的筛选结果,研究中药复方小续命汤不同组分和成分防治阿尔茨海默病的作用^[13-14]。结果证明,中药复方小续命汤中的有效成分通过整合,形成了治疗效果更好的组合物,被称之为有效成分组。

动脉粥样硬化也是一种复杂的多因素疾病,各种刺激因素如高胆固醇血症、血流动力学变化、高半胱氨酸、高血压、吸烟、肥胖、免疫性、毒素、病毒等导致内皮细胞功能障碍甚至损伤,内皮细胞间间隙增宽,并促进活性氧和许多粘附因子生成。活性氧可使低密度脂蛋白发生氧化修饰,因而促使大量脂质进入内膜下。内皮细胞分泌的粘附因子可使单核细胞粘附于内皮表面并向内膜下迁移,在迁移过程中单核细胞转变成巨噬细胞,后者摄入大量脂质成为泡沫细胞。然后,内皮细胞和巨噬细胞分泌的生长因子及脂质本身可刺激平滑肌细胞增殖,最后形成粥样斑块。因此,根据动脉粥样硬化发生发展过程中的几个重要阶段,从内皮细胞功能保护、抗氧化、血管张力、平滑肌细胞四个方面建立相关的体外药物筛选模型,对中药复方消栓通络方进行了研究^[15]。结果表明,中药复方消栓通络方中的有效成分各自在不同环节发挥作用,整个方剂的有效成分发挥了系统的协调作用,体现了多种成分的有机组合,发挥着良好的治疗疾病的作用。

六、中药方剂有效成分组研究

在中药作用机制研究过程中,我们提出了中药方剂有效成分组的概念^[6]。这一概念的基础就是基于对中药作用规律和特点以及疾病的发病规律和特点提出的一种治疗模式。有效成分组包含两方

面内容:一是中药成分的有机组合;二是疾病靶点的整合。

中药成分指的是在方剂当中所含有的、与功能主治相关的各种成分的有机组合。包括有效成分、活性成分,以及在其他成分发挥治疗疾病作用的过程中发挥调节作用的成分,这些成分的组合是中药方剂发挥作用的物质基础。而这些成分的组合并不是简单的加合,而是一种有机的组合,这种有机的组合是根据中药组方的理论,即根据疾病变化的状态进行的物质组合。

对不同疾病而言,各靶点的变化是不同的,而对于同一种疾病,主要发挥作用的药物作用靶点基本是一致的。这些靶点的有机组合代表疾病发生发展状态,针对这些靶点的综合作用才能够产生良好的防治疾病的效果,而有效成分组的有机组合,恰恰是根据这样一种疾病变化的状态形成的对于主要靶点有综合作用的成分组合^[16-17]。因此有效成分组代表了中药方剂治疗的科学内涵和基本规律。

有效成分组的研究较为复杂,可分为两方面的内容:一方面是有效成分组合的研究,由于中药方剂当中所含有成分的复杂性,判定其有效成分、相关成分以及无效成分是一个复杂而困难的过程。尤其是对于一些现代医学与传统医学当中没有共同认识的疾病,有效成分的判定更加困难。有效成分的组合也是有效成分组研究的难点之一,因为这种组合既包含着种类的组合也包含着量的变化。中药方剂中的成分种类会由于药材的变异而存在一些差异,而且在含量上也存在着巨大的变化。那么,保证有效成分组中的有效成分种类和含量也是一个复杂的问题,这需要通过活性评价等综合分析,才能够认识有效成分组的主要组成和主要成分的含量,但这个过程需要进行长期研究。另一方面是对于疾病的认识的研究,这也是有效成分组研究的重要内容。对于疾病的研究目前仍然具有极大的困难,一是人类对于自身疾病的认识还远远不够,二是传统药物作用对疾病的认识与现代医学对疾病的认识存在着差异。对于疾病过程中靶点的认识 and 变化,也是目前生物医学研究中的缺陷和不足,由于现代医学研究通常是以分子水平为认识基础,对于整合性、整体性的研究还刚刚起步,系统生物学概念的提出是对生命活动

整体状态新尝试。因此,借助有效成分组的概念,加强疾病相关靶点相互关系的研究,具有重要的科学意义。

中药有效成分组代表了中药作用的物质基础和作用机制,通过对有效成分组的研究,能够更科学、深入地认识中药作用的机制和机理,进一步的提高中药对疾病的防治效果,发挥中药的独特优势,造福社会和人类。

参考文献

- 1 贾晓斌,陈彦,李霞,等.中药复方物质基础研究新思路和方法.中华医药杂志,2008,23(5):420-425.
- 2 陈业高,海丽娜,张曦,等.中药复方的研究进展.云南师范大学学报,2002,22(3):70-74.
- 3 邓文龙.试论中药复方配伍合理性研究与评价.中药药理与临床,2008,24(1):73-76.
- 4 张礼和.我对中药复方有效成分研究的一些看法.化学进展,1999,11(2):186-188.
- 5 郭立民,王长云,顾谦群,等.中药复方效应物质基础研究方法及其发展趋势.中成药,2007,29(1):118-121.
- 6 杜冠华.中药复方有效成分组学研究.中成药,2002,24(11):878-880.
- 7 Li XL, Xiao HB, Liang XM, et al. LC-MS/MS determination of naringin, hesperidin and neohesperidin in rat serum after orally administering the decoction of *Bulpleurum falcatum* L. and *Fractus aurantii*. J Pharm Biomed Anal. 2004, 34(1):159-166.
- 8 宁黎丽,毕开顺,王瑞,等.吴茱萸汤药效物质基础的方法学研究.药理学学报,2000,35(2):131-134.
- 9 王月华,张海霞,李奇,等.小续命汤有效成分组的高通量筛选研究.中西医结合学报,2006,4(1):64-67.
- 10 路晓钦,高月.中药复方现代化药理研究方法进展.中药新药与临床药理,2002,13(1):59-61.
- 11 刘华栋,任启生,宋新荣.中药复方化学研究概况.中国实验方剂学杂志,2004,10(6):69-70.
- 12 Taai CC, Kao CT, Hsu CT, et al. Evaluation of four prescriptions of traditional Chinese medicine: Syh -Mo -Yiin, Guizhi -Ful -ing -Wan, Shieh -Qing -Wan and Syh -Nih -Sann on experimental acute liver damage in rats. J Ethnopharmacol, 1997, 55(3):213-222.
- 13 王月华,杜冠华.复方小续命汤抗AD有效成分组研究.中成药,2005,27(9):993-996.
- 14 王月华,杜冠华.复方小续命汤有效成分组对试验性衰老大鼠的作用.中成药,2006,28(1):67-71.
- 15 张冉,戴瑛,程新锐,等.消栓通络方有效成分组抗血栓作用及其机制研究.中成药,2006,28(10):1479-1481.
- 16 刘成源,罗红艳.当代辨证论治发展概况.北京中医药大学学报,2000,23(5):10.
- 17 于友华.方剂配伍理论的系统科学思想.中国中医基础医学杂志,2004,10(8):63.

Multi-target and multi-component pattern, a superficial understanding
of the action mechanism of Traditional Chinese Medicine

Du Guanhua, Wang Yuehua, Zhang Ran, Tan Chubing, He Xiaoli,
Hu Juanjuan, Zhang Li, Chen Ruoyun, Qin Hailin

(Key Laboratory of Biosynthesis of Natural Products, the Ministry of Public Health, Institute of Materia Medica,
Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100050,China)

Abstract: The study of the action mechanism of Chinese materia medica (CMM) prescriptions is a critical step in the development of CMM, and lays a foundation of the internationalization of CMM. Using modern scientific theories and techniques in combination, the multi-target and multi-component pattern has been explored and accepted as the very mechanism of CMM, and is used to guide CMM research. In this study, according to the recent progress in CMM mechanism study and the pharmaceutical development tendency both at home and abroad, the underlying CMM mechanism was considered to be the interaction of two complicated biosystems, that is, the complex material system composed of active drug ingredients and the complex biological system composed of drug targets under pathological conditions, which function interactively in disease treatment. The statistical analysis showed that the multi-target and multi-component pattern cannot give a good explanation to the action features and mechanism of CMM, especially the organic combination of multiple drug ingredients and association variation of multiple drug targets. Actually CMM functions via the interaction of the above-mentioned two systems, which may be described with active ingredient groups of CMM.

Keywords: TCM; drug targets; effective component group; action mechanism

(责任编辑:崔建华,责任译审:张立崑)

云南建成抗艾滋病药物关键技术平台体系该成果获云南省科技进步一等奖

中科院昆明动物研究所分子免疫药理学实验室承担的《抗 HIV 药物研发关键技术建立及应用项目》,历时 3 年攻关,建立了从分子、细胞到动物模型最完整的抗 HIV 药物药理学和机理研究关键技术平台体系的实验室,成为服务全国抗 HIV (艾滋病)药物筛选和研发最重要的基地之一。6 月 16 日,该成果获得 2008 年度云南省科技进步一等奖,受到云南省政府表彰。

2004 年,在云南省科技厅科技攻关项目和国家“十五”科技攻关计划项目资助下,中科院昆明动物研究所分子免疫药理学实验室负责人郑永唐研究员及其研究团队,在原有的研究基础上开展了抗 HIV 药物研发关键技术建立及应用项目研究。项目实施 3 年来,取得了一系列国际先进、国内领先的重要研究成果。新建立了 9 种抗 HIV 药物体外筛选和研究关键技术;扩建

了药物研究 HIV 毒株库;引进了 HIV 毒株 20 株,SIV 和 SHIV 毒株 5 株;分离 HIV 临床株 22 株;筛选研究了数千个化合物的抗 HIV 活性,发现了多个有显著抗 HIV 活性的化合物;对 10 个抗 HIV 新药临床前药理学进行了评价,其中完成 5 个新药的临床前药理学评价,2 个新药获得临床研究批文。

中科院昆明动物研究所目前已经发展成为我国抗 HIV 药物研发的一支生力军,成为我国艾滋病防治的核心力量。

该项目面向国家和地方战略需求,有利于我国自主知识产权抗 HIV 药物的研制,提高我国和云南省的新药开发水平,对云南省乃至全国艾滋病的防治具有特别重要的意义,并将产生重要的社会效益和经济效益。

(文 摘)