



本文经编委遴选,英文版将通过 ScienceDirect 全球发行。

从 1 型组胺受体途径探索当归芍药散 异病同治原理的研究构想*

寇俊萍** 柴程芝 高 珍 余伯阳 朱丹妮 严永清

(中国药科大学中药复方研究室 南京 211198)

摘 要:“异病同治”体现了中医辨证论治特色优势的重要思想,探讨经典名方异病同治原理是传承发展中医药基础理论的良好切入点。前期文献挖掘和实验研究表明,源自《金匱要略》的经典方剂当归芍药散的主要病机是“肝郁脾虚”,其广泛药理活性与组胺介导的生理病理功能有相似性,并通过组胺 1 型受体发挥抑制水肿、镇痛、镇静等活性;继而提出新的研究构想“当归芍药散可通过整合调节组胺受体表达及信号转导途径达到异病同治目的,肝郁脾虚病机可能与组胺能系统功能紊乱有关,而位于下丘脑的组胺能神经元可能是调控的中心”,课题组正开展相关研究,以期为阐释当归芍药散的作用机理提供参考依据,为探讨中药复方的异病同治原理提供思路方法借鉴,从而进一步为探讨“肝郁脾虚”的科学内涵奠定基础。

关键词:当归芍药散 异病同治 1 型组胺受体 信号转导 肝郁脾虚

doi: 10.3969/j.issn.1674-3849.2010.03.002

一、探讨经典名方异病同治原理的重要意义

辨证论治是中医诊治的基本原则和优势特色,“同病异治”和“异病同治”是其精髓之一,后者是指不同的疾病,在其发展过程中,若发生相同的病理变化,出现了具有相同性质的证,即病机相同,可采用同一方法治疗,其运用的关键在于辨病性、辨病机、辨病因、辨病位,作为最基本的治则之一,“异病同治”体现了中医辨证论治特色优势和病证结合的重要思想,在中医基础理论研究中占有重要的地位,在几千年的应用实践中,取得了令人瞩目的成

就。同时,在中医理论指导下按照君臣佐使的配合法则组成的方剂是中医辨证论治、临床用药的主要形式和手段,是中医辨证论治原则的优势和特色体现。张仲景在《金匱要略》与《伤寒论》中就提出了以病为纲、按病论述、据病立法、病分各类、逐类设证、因证制方、按方用药的体例系统模式,体现了“异病同治”“方证对应”的重要思想。因此,选择组方严谨、疗效卓著的经典名方,结合临床实践,注重病证结合,充分利用现代学科交叉技术,加强其异病同治原理研究,并以方探证,寻求证的基本病机,阐释中医证候与现代疾病的关联,有利于丰富发展中医理论体系与诊疗方法,是中西医结合基础研究的良好切入点,对促进中医药学术发展和重大疑难疾病

收稿日期: 2009-12-02

修回日期: 2010-05-08

* 国家自然科学基金资助面上项目(30873322):从 1 型组胺受体途径探索当归芍药散异病同治原理研究,负责人:寇俊萍。

** 联系人:寇俊萍,教授,博士,主要研究方向:中药复方作用机理,Tel:025-86185158,E-mail:junpingkou@163.com。

的防治具有重要的科学意义,也是中药现代研究的核心内容之一^[1-2]。

二、选择当归芍药散为切入点的依据

经典名方当归芍药散载于《金匮要略》,见于妇人妊娠病脉证并治第二十:“妇人怀妊,腹中疝痛,当归芍药散主之”,以及妇人杂病脉证并治第二十二:“妇人腹中诸疾痛,当归芍药散主之”。张仲景两次提到该方,并加以扩展,足见对其重视程度。该方以芍药、川芎、当归 3 味血药,补肝体助肝用;白术、泽泻、茯苓 3 味水药,健脾土防传变,组方严谨,选药精当,仲景的肝脾同调思想在此方中展现得淋漓尽致,为其调和肝脾的代表方。临床应用于痛经、慢性盆腔炎等妇科疾病,疗效确切,而近代医家不拘泥于古方原意,将其临床应用范围不断拓展,特别是在治疗更年期综合征、经前期综合征、老年性痴呆、特发性水肿等临床科别不同、病变部位不同的疑难杂症方面疗效显著,然审查病机不离“肝虚血滞,脾虚湿停,肝脾不和”,充分体现了祖国医学“谨守病机,异病同治”的治疗思想^[3]。

国内外学者已对该方药理活性进行大量研究,证实其具有调整下丘脑-垂体-卵巢轴功能、改善血虚、缓解痛经、改善学习记忆、调节神经内分泌免疫、保护心血管、抗脑缺血及抗炎抗氧化等广泛的药理作用^[4-7],本课题组在该方防治老年性痴呆方面的系统研究已有 10 余年,积累了大量工作基础^[8-15]。但现有研究大多从当归芍药散临床应用的某一种疾病或局部着手,对其调和肝脾的异病同治原理尚未明确地阐明,实验研究与相关中医理论的探讨也很少;另一方面,值得注意的是,《内经》、《难经》、《金匮要略》凡言五脏生克,均喜举肝脾为例,《金匮要略》首条便提出“见肝之病,知肝传脾,当先实脾”,更突显肝脾相关理论及调和肝脾治则的重要意义。但关于“肝郁脾虚”病机的科学内涵,尽管国内已经开展大量工作并取得一定进展^[16-19],但仍有待进一步深入研究。而方剂辨证研究是中西医结合基础领域探讨证本质的有效途径之一,关于肾本质研究是最好的例证^[20]。因此,深入研究当归芍药散异病同治原理,有利于进一步探讨“肝郁脾虚”的科学实质,丰富相关疾病的病理机制,对传承中医药基础理论及相关重大疑难疾病的防治,具有重要意义。

三、从 1 型组胺受体途径探讨当归芍药散异病同治原理构想的提出

1. 当归芍药散方证相关的文献整理和信息挖掘

前期通过检索“中国期刊网”(1979~2007)中“当归芍药散”为主要内容的文献 473 篇,总结 546 条病案报告,发现当归芍药散可广泛用于临床各科,多达 108 个病种,高频疾病为经前期综合征、更年期综合征、老年性痴呆等,并对特发性水肿、肠激惹综合征也常有特效;对近 10 年现代医案当归芍药散病机分布进行统计,发现当归芍药散“异病同治”的主要病机是“肝郁脾虚”,同时结合临床观察,发现患者的体征特点以情绪抑郁或烦躁、失眠、记忆力下降、腹痛、浮肿、消瘦等为多见,部分患者出现舌质暗、有紫点或紫斑、舌下静脉曲张明显等血瘀水肿情况。提示“肝郁脾虚”,或兼有“血瘀”是当归芍药散方证的重要特征^[21]。

虽然肝郁脾虚证的症状特点及辨证标准不尽一致,但出现频次较高的有食欲不振、胸胁痛胀、便溏、腹胀、抑郁或烦躁,并且大多苔白、口苦、脉弦/细、伴有失眠等;相关的生理病理研究涉及下丘脑-垂体-性腺(卵巢)轴,神经内分泌免疫、心血管等多方面改变^[22]。综合 DSS 相关药理活性报道和上述临床体征表现,我们认为 DSS 方证(肝郁脾虚病机)与下丘脑-垂体-性腺(卵巢)轴紊乱密切相关,中枢神经系统方面的症状更为明显。

2. 当归芍药散药理活性与组胺的生理药理功能的相关性

课题组新近研究发现,卵巢摘除小鼠模型可部分模拟当归芍药散方证相关的情绪烦躁、疼痛、失眠、记忆障碍等症状指征,而给予当归芍药散和阳性对照药戊酸雌二醇均可明显改善上述指标,但 DSS 对模型小鼠下丘脑促性腺激素释放激素(GnRH)含量及表达、血清雌激素及子宫指数降低,均无明显影响,提示与雌二醇作用机制的差异性^[23]。而笔者在与日本岐阜药科大学进行传统中医药抗过敏作用的合作研究中,偶然发现 DSS 可明显减少 IgE 介导的小鼠皮肤被动过敏反应(PCA),并可显著对抗过敏反应中的主要介质组胺导致的水肿和瘙痒,引起了笔者的兴趣和思考。通过检索大量文献发现,组胺作为引起过敏的重要介质,可导致皮肤充血、水肿、瘙痒感和荨麻疹,引起疼痛敏感性增加;同时还具有心血管

系统活性,与肿瘤也有关联^[24-25]。而随着近年来对组胺在中枢神经系统中的功能认识的不断深入,这一古老的炎症介质和自体活性物质,又重新引起国内外学者的广泛重视。研究表明,中枢组胺能神经元主要集中在下丘脑结节乳头体核,并通过两条上行和一条通路分布于全脑,起到一个整体脑功能活动调节者的作用^[26],组胺作为中枢神经系统中的一种重要神经递质或神经调质,具有多方面的神经内分泌调节作用,包括引起疼痛、参与学习记忆、调节催乳素(PRL)、加压素(AVP)等分泌,影响睡眠和饮食节律等,并与应激、自发活动等有关,参与了阿尔茨海默病、癫痫、帕金森病以及脑缺血性疾病等病理过程,其效应往往是多重性的,通过其受体(包括4个亚型)所介导^[27-34]。综合组胺与DSS相关信息,我们发现基于实验研究的DSS药理活性、基于临床信息的DSS方证相关症状,都与组胺通过其受体参与的病理生理过程密切相关(参见图1~3),提示组胺可能是DSS相关病机的一个关键因素。

3. 围绕组胺途径进行有关DSS活性的初步研究

在近期的研究中,我们发现:(1)DSS与组胺1型受体抑制剂苯海拉明单独应用,均可明显抑制PCA诱导的小鼠皮肤水肿、瘙痒行为以及自发活动,但二者合用,其活性均明显降低;(2)DSS与苯海拉明或氯雷他定单独应用均可明显减少醋酸诱导的小鼠扭体次数,但合用后镇痛活性明显下降,而环氧酶途径抑制剂吲哚美辛则不影响DSS的镇痛活性。(3)在上两项发现的基础上,还同时发现DSS对PCA诱导的水肿、瘙痒和自发活动的抑制活性及镇痛活性在

H1-R 基因敲除小鼠上,均不能呈现^[36],初步证实DSS可通过1型组胺受体发挥多种药理活性,同时结合组胺受体活化的调节机制最新进展^[37],初步考察发现,DSS具有明显上调卵巢摘除模型小鼠下丘脑降低的H1-R mRNA表达活性。

综合上述,文献信息与实验结果,我们提出一个新的研究构想即“当归芍药散异病同治原理与整合

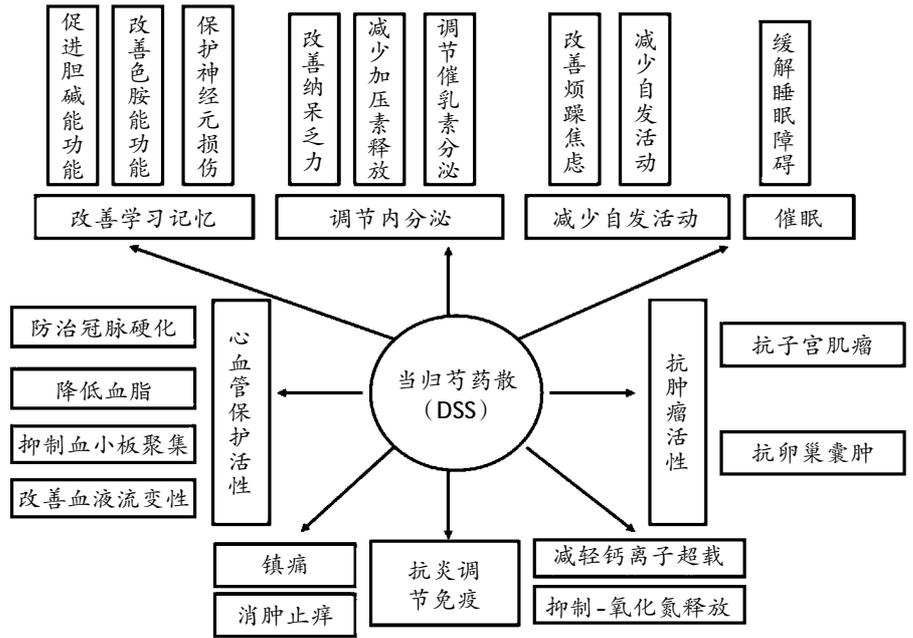


图1 DSS主要药理活性总结示意图

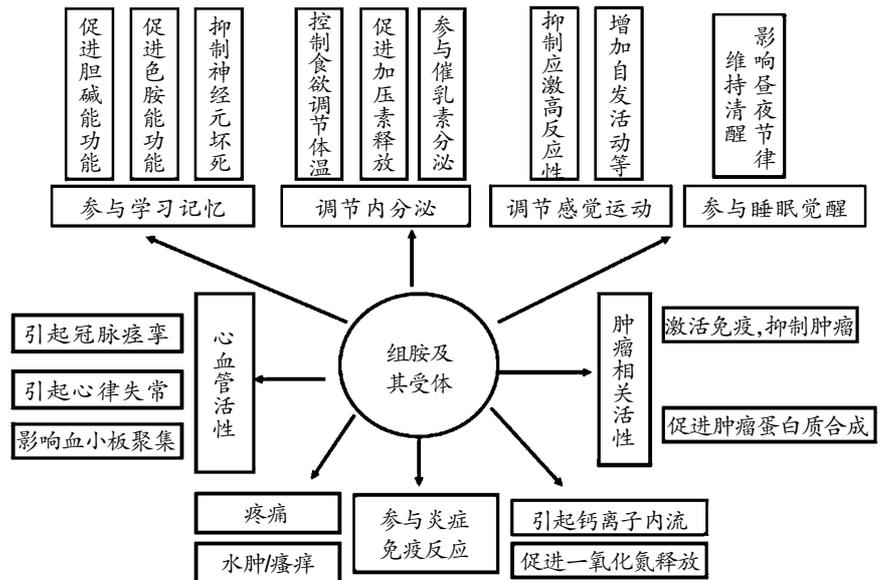


图2 组胺在病理生理中的作用总结示意图

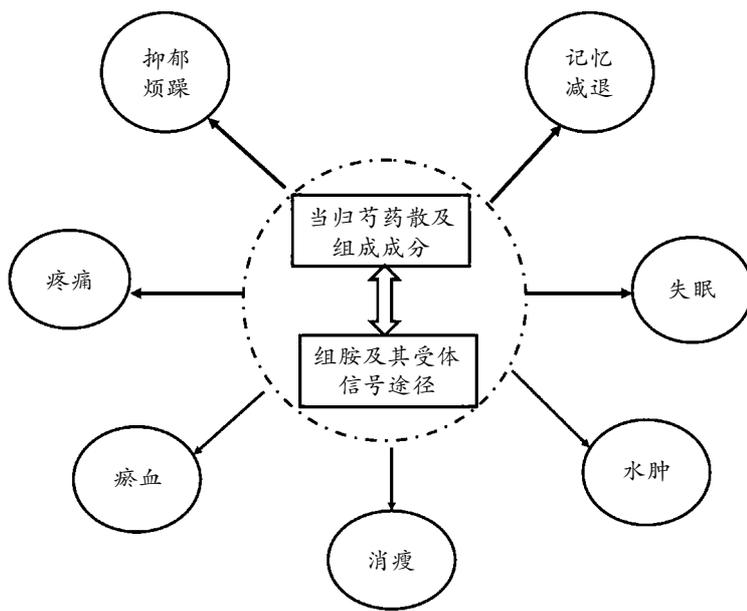


图3 DSS方证症状与组胺关联示意图

调节组胺受体表达活化及相关信号转导通路密切相关,其所反映的‘肝郁脾虚’病机可能与组胺能系统功能紊乱有关,而位于下丘脑的组胺能神经元可能是调控的中心”。对此,课题组已开展的相关研究包括:利用受体拮抗剂抑制法、免疫组化、荧光定量PCR等多学科技术手段,从整体行为学指标、器官组织定位、细胞分子水平调节、信号转导通路等多层次,在进一步验证工作假说基础上,不断地探讨DSS调节组胺1型受体的作用机制,并结合DSS临床反馈信息,初步整理分析方、证、病、理之间的关联性,以期为其临床规范合理应用提供一定参考依据,为开展中药复方异病同治原理研究提供思路和方法借鉴,并为进一步深入探讨肝郁脾虚的科学内涵奠定基础。

近期研究结果显示,慢性束缚应激诱导拟“肝郁”小鼠模型自发活动明显减少,睡眠时间延长,下丘脑内组胺、5-羟色胺(5-HT)、加压素(AVP)含量明显增高;DSS 1.25g·kg⁻¹连续给药10天,可显著减短模型小鼠的睡眠时间,首次证实DSS有改善嗜睡状态的作用,为其临床合理应用提供参考依据;DSS和苯海拉明(DMH)单用均可明显降低拟“肝郁”模型小鼠脑内升高的神经递质含量,但DSS与DMH合用后,降低神经递质含量的活性减弱;免疫组化结果提示,DSS可增加下丘脑H1R的分布,这一作用可以被DMH所抑制,DSS对肾上腺H1R的表达无明显影

响,提示DSS可能主要通过调节中枢组胺及H1R发挥作用。

另一方面,束缚应激+饥饿失常+过度劳累等复合因素刺激模拟“肝郁脾虚”大鼠,出现了神态倦怠、扎堆懒动、毛发无光泽、体重下降伴大便稀溏表现,给予DSS后大鼠体重减少降低,并显著提高模型大鼠的D-木糖代谢率,改善脾胃功能;同时,DSS具有一定降低模型大鼠的肾上腺指数,增加模型大鼠脑内的组胺含量和前脑的多巴胺(DA)含量的作用;蛋白印迹和免疫组化结果提示,DSS可上调模型大鼠下丘脑中H1R的表达,提高H1R分布,该作用可被DMH所抑制。进一步验证了我们的研究设想,DSS调节H1R信号转导通路的分子机制值得进一步探讨。

参考文献

- 1 张东伟,牛建昭,陈家旭,等.异病同治理论在中医研究中应用的思考.世界科学技术—中医药现代化,2003,5(6):16-21,79.
- 2 张兰凤,王阶,王永炎.方证对应研究.中华中医药杂志,2005,20(1):8-10.
- 3 李冀,袁立霞.当归芍药散临床研究概述.中医药学刊,2005,23(6):971-973.
- 4 尚玮玮,乔善义.当归芍药散研究概况.中国中药杂志,2006,31(8):630-634.
- 5 Atwood CS, Meethal SV, Liu T, et al. Dysregulation of the hypothalamic pituitary gonadal axis with menopause and andropause promotes neurodegenerative senescence. J Neuropathol Exp Neurol, 2005, 64 (2): 93-10.
- 6 Song QH, Toriizuka K, Jin GB, et al. Long term effects of Toki-shakuyaku-san on brain dopamine and nerve growth factor in olfactory-bulb-lesioned mice. Jpn J Pharmacol, 2001, 86(2):183-188.
- 7 Hatip-AI-Khatib I, Egashira N, Mishima K, et al. Determination of the effectiveness of components of the herbal medicine Toki-Shakuyaku-San and fractions of Angelica acutiloba in improving the scopolamine-induced impairment of rat's spatial cognition in eight-armed radial maze test. J Pharmacol Sci, 2004, 96(1):33-41.
- 8 Kou JP, Zhu DN, Yan YQ. Neuroprotective effects of the aqueous extract of the Chinese medicine Danggui Shaoyao-san on aged mice. J Ethnopharmacol, 2005, 97(2):313-318.
- 9 寇俊萍,禹志领,刘中,等.当归芍药散对小鼠学习记忆及脑内SOD、MDA的影响.中国实验方剂学杂志,1997,3(4):24-27.
- 10 寇俊萍,华敏,朱丹妮,等.当归芍药散对脑缺血再灌注所致记忆损伤模型小鼠的影响.中国现代应用药学,2001,18(5):343-345.
- 11 寇俊萍,金卫峰,严永清,等.当归芍药散对几种动物损伤模型的影响.

- 响.中成药,2002,8(4):191-193.
- 12 寇俊萍,严永清,王霆,等.当归芍药散及其含药血清对离体海马脑片拟缺血样损伤的作用.中医学刊,2003,21(2):198-199.
 - 13 寇俊萍,华敏,朱丹妮,等.当归芍药散对小鼠免疫功能的影响.中国现代应用药学,2003,20(3):171-173.
 - 14 林志宏,朱丹妮,严永清,等.当归芍药散防治老年期痴呆的物质基础与作用机理研究 I—组方作用协同性与选择性研究.中国实验方剂学杂志,2002,8(1):16-19.
 - 15 林志宏,朱丹妮,严永清,等.当归芍药散防治老年期痴呆的物质基础与作用机理研究 II—抗脑老化组方功效相似性研究.中国实验方剂学杂志,2002,8(4):18-20.
 - 16 陈泽奇,陈国林,金益强,等.肝气郁结证病理生理学基础研究.中国现代医学杂志,2000,10(2):21-25.
 - 17 彭延娟,彭成.肝郁脾虚证动物模型的研究进展.实验动物科学与管理,2004,21(1):32-34.
 - 18 李艳彦,谢鸣,王洪海,等.肝郁脾虚证模型大鼠血流变及 TXB₂、PGFI 的变化.现代生物医学进展,2007,7(1):15-18.
 - 19 罗和古,丁杰,岳广欣,等.大鼠肝郁脾虚证的代谢组学研究.中西医结合学报,2007,5(3):307-313.
 - 20 沈自尹.从肾本质研究到证本质研究的思考与实践——中西医结合研究推动了更高层次的中医与西医互补.上海中医药杂志,2000,34(4):4-7.
 - 21 柴程芝,刘志刚,寇俊萍,等.基于“体质-疾病谱-主症”模式的当归芍药散方证文献研究.辽宁中医杂志,2009,36(12):1-3.
 - 22 马玉平,王天芳,薛晓琳,等.肝郁脾虚证的症状特点及辨证标准的现代文献研究.中华中医药杂志,2006,21(2):89-93.
 - 23 孙晓,寇俊萍,李丁娟,等.当归芍药散对卵巢摘除小鼠行为学变化的影响.中国实验方剂学杂志,2008,14(6):44-46.
 - 24 Saxena SP, Brandes LJ, Becker AB, et al. Histamine is an intracellular messenger mediating platelet aggregation. *Science*, 1989, 243 (4898): 1596-1599.
 - 25 匡荣,安宁飞,刘玉兰.组胺研究进展.中国药理学通报,2000,16(5):501-503.
 - 26 Brown RE, Stevens DR, Haas HL. The physiology of brain histamine. *Prog Neurobiol*, 2001, 63(6):637-667.
 - 27 Haas H, Panula P. The role of histamine and the tuberomammillary nucleus in the nervous system. *Nat Rev Neurosci*, 2003, 4(2):121-130.
 - 28 Haas H, Sergeeva OA, Selbach O. Histamine in the Nervous System. *Physiol Rev*, 2008, 88(3):1183-1241.
 - 29 Mobarakeh JI, Sakurada S, Katsuyama S, et al. Role of histamine H(1) receptor in pain perception: a study of the receptor gene knockout mice. *Eur J Pharmacol*, 2000, 391(1-2): 81-89.
 - 30 Blandina P, Efoudebe M, Cenni G, et al. Acetylcholine, Histamine, and Cognition: Two Sides of the Same Coin. *Learn Mem*, 2004, 11(1):1-8.
 - 31 Dai H, Kaneko K, Kato H, et al. Selective cognitive dysfunction in mice lacking histamine H1 and H2 receptors. *Neurosci Res*, 2007, 57 (2): 306-313.
 - 32 Huang ZL, Mochizuk T, Qu WM, et al. Altered sleep wake characteristics and lack of arousal response to H3 receptor antagonist in histamine H1 receptor knockout mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2006, 103(12):4687-4692.
 - 33 Tashiro M, Mochizuki H, Iwabuchi K, et al. Roles of histamine in regulation of arousal and cognition: functional neuroimaging of histamine H1 receptors in human brain. *Life Sci*, 2002, 72(4):409-414.
 - 34 Gotoh K, Fukagawa K, Fukagawa T, et al. Histamine receptors could represent the target for compounds, which, taking advantage of non-cholinergic mechanisms potentiate cholinergic functions, and may produce beneficial effects on hypothalamic neuronal histamine mediates the thyrotropin-releasing hormone-induced suppression of food intake. *J Neurochem*, 2007, 103(3):1102-1110.
 - 35 Miyoshi K, Das AK, Fujimoto K, et al. Recent advances in molecular pharmacology of the histamine systems: regulation of histamine H1 receptor signaling by changing its expression level. *J Pharmacol Sci*, 2006, 101(1):3-6.
 - 36 Kou JP, Asai S, Yu BY, et al. Inhibitory activity of Danggui-Shaoyao-san (DSS) on acute edema and scratching behavior via histamine receptor 1 pathway. *J Trad Med (Japan)*, 2008, 25 (suppl):69.
 - 37 Das AK, Yoshimura S, Mishima R, et al. Stimulation of histamine H1 receptor up-regulates histamine H1 receptor itself through activation of receptor gene transcription. *J Pharmacol Sci*, 2007, 103(4):374-382.

Hypothesis on the Principle of Danggui-Shaoyao-San (DSS) for Treating Different Diseases via the Histamine H1 Receptor Pathway

Kou Junping, Chai Chengzhi, Gao Zhen, Yu Boyang, Zhu Danni, Yan Yongqing

(Department of Complex Prescription of TCM, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China)

Abstract: The principle of "the same treatment for different diseases" is the major reflection of treatment determination based on pathogenesis obtained through differentiation of symptoms and signs in TCM. It is of great importance to explore such principles from the viewpoint of traditional Chinese prescriptions, so as to propagate and develop the TCM theory. Danggui-Shaoyao-San (DSS), a famous Chinese complex prescription first recorded in Jin Kui Yao Lue, has long been widely used in the treatment of various diseases in China. Previous reference mining showed that its pathogenesis linked with "liver depression and spleen deficiency", and there were a lot of similarities be-

tween pharmacological activities of DSS and the physiological and pathological function of histamine. Our studies suggested that DSS significantly inhibited local skin vascular permeability and remarkably decreased the scratching number and time, decreased locomotive activities increased by histamine, and exerted analgesia activities via the H1 receptor. A hypothesis has been proposed that Danggui-Shaoyao-San (DSS) could modulate histamine H1 receptor expression and the relevant signal transduction pathway so as to treat various diseases, while "liver depression and spleen deficiency" would be related to the dysfunction of the histaminergic neuron system, whose regulating center is considered to be the histamine neurons located in the posterior hypothalamus" based on a great deal of previous studies, casual findings and international academic progress. Further investigation is under way to explore the principles or mechanism of DSS for treating different diseases, which may provide some new ideas or methods for the fundamental research of Integrated Chinese and Western Medicine. This would provide some reference for reasonable and normative application of DSS in clinics, accumulate new data for enriching scientific connotation of "liver depression and spleen deficiency" and the pathological mechanism of related diseases, and consequently academically enhance the TCM development.

Keywords: Danggui-Shaoyao-San (DSS), The same treatment for different diseases, Histamine H1 receptor, Signal transduction, Liver depression and spleen deficiency

(责任编辑:李沙沙,责任译审:张立崑)