



本文经编委遴选,英文版将通过 ScienceDirect 全球发行。

炮制与药性相关性研究方法探讨*

□张 村 李 丽 肖永庆**

(中国中医科学院中药研究所 北京 100700)

摘 要:中药炮制原理研究是中药药性理论研究的重要组成部分,而中药药性理论是中药理论的基础和核心。本文从炮制改变中药药性科学内涵的角度,探讨了炮制与药性相关性的研究方法问题。认为功能药性与药理作用的结合,是现代科学了解、认识中医药基础理论的重要渠道,也可能是最便捷的渠道。正因如此,通过对中药功能药性的现代科学基础研究,可以了解功能药性理论的科学内涵,从而用现代科学的理念来认识功能药性理论。同时,从认识炮制改变中药药性的科学内涵变化规律来诠释炮制与药性改变的相关性。

关键词:中药炮制 功能药性 科学内涵 变化规律

doi: 10.3969/j.issn.1674-3849.2010.06.006

中药炮制原理研究是中药药性理论研究的重要组成部分,而中药药性理论是中药理论的基础和核心,是中药的基本属性,也是连接中药研究与临床应用的桥梁。药性理论一般包括性味、归经、升降浮沉、有毒无毒等理论,与炮制方法同样是历代中药临床实践经验的归纳总结。药性一般分为抽象药性、形性药性、向位药性、功能药性、综合药性、配伍药性、方剂药性、禁忌等。

近年来,许多中医药学者越来越关注中药药性理论以及炮制与药性的研究,从不同的角度进行了中药归经理论及中药寒热药性与炮制相关性探讨。

一、中药归经理论的探讨

中药归经始见于《黄帝内经》,主要是五味归经理论,到金元时期归经理论达到成熟阶段^①。《素问·五藏生成篇》云:“故心欲苦,肺欲辛,肝欲酸,脾欲甘,肾欲咸,此五味之所合也”;《素问·宣明五气篇》云:“五味所入,酸入肝,辛入肺,苦入心,咸入肾,甘入脾,是谓五入”。归经是指药物对机体的选择性作用,即某药对某些脏腑经络的生理病理状态有选择性的影响作用。

中药归经理论的现代研究始于 20 世纪 50 年代,不少学者在归经理论的实验研究方面作了积极的探索。首先是运用体内分布法研究中药归经理论。一般

收稿日期: 2010-02-13

修回日期: 2010-12-02

* 国家自然科学基金重点项目(30730111):炮制改变大黄科学内涵变化规律研究,负责人:肖永庆;科学技术部“十一五”国家科技支撑计划(2006BAI09B06-01-01):中药饮片炮制技术和相关设备研究—决明子炒制,负责人:李丽;科学技术部“十一五”国家科技支撑计划(2006BAI09B06-08-02):中药饮片炮制技术和相关设备研究—前胡蜜炙,负责人:张村;国家自然科学基金面上项目(30973943):基于栀子炒炭存性的科学内涵探究,负责人:张村。

** 通讯作者:肖永庆,博士,首席研究员,博士研究生导师,中药研究所炮制研究中心主任,主要研究方向:中药化学、中药炮制,Tel:010-84040221,E-mail:x.heqi@163.com。

是从归经与药物作用部位的关系^[1-2]、归经与有效成分的量效关系^[3-5]着手研究。该类方法着眼于药物直接作用的脏腑经络和所发挥的药理作用。

另一种方法是运用生物活性研究中药归经理论。包括:一般认为药物的临床疗效是归经理论的基础,而临床效应的来源就是药物的药理作用^[6-8],因此,中药的药理作用同归经之间存在着相关性。另有学者认为中药与受体的亲和力是中药归经的机理,归经与受体学说对于强调药物对人体特殊选择作用方面是一致的^[9-11]。

中药临床使用是以中医药基本理论为指导,最常见的理论是五行、五味、五脏相对应的理论,即酸入肝,辛入肺,苦入心,咸入肾,甘入脾。指导中药炮制最重要的理论是五行、五味理论,在这种核心理论指导下,为了满足临床需要而对中药材进行一系列炮制加工。

二、中药寒热药性的探讨

寒热药性的研究是建立在“疗热以寒药,疗寒以热药”的理论基础上,以炮制可以改变药性作为研究的切入点,选择代表性寒热类中药,生品经炮制后药性的改变,必然有其相应的物质基础改变密切相关,采用生物热力学、指纹图谱、药代动力学、基因组学和蛋白质组学等方法,研究药物寒热药性的物质基础、能量代谢过程、药物体内代谢、基因组学的改变,从分子、基因、受体、信号传导系统及基因网络的角度阐明寒热中药的整体调节作用。多靶点、多层次、多环节地探讨中药药性的科学内涵。

中药药性的寒热与机体的能量代谢有关^[12]。有学者^[13]用微量热法从生物物理和生物化学的角度探讨中药药性的客观真实性,认为微量热法可作为划分中药药性的有效方法。研究表明^[14],寒性药大多能抑制中枢神经的兴奋性,减弱呼吸、循环、代谢和肌肉活动功能,减弱机体对病原性刺激的反应能力;热性药能兴奋神经中枢,促进呼吸、循环、代谢及内分泌系统功能,供给能量等。

寒凉药与温热药对不同的病理状态产生不同的影响。研究发现寒证患者用性属温热的方药治疗后,体温、心率、呼吸频率、血压等均有不同程度的升高和增快,唾液量则减少,植物神经平衡指数由偏于负值逐渐升高;热证患者用性属寒凉的方药治疗后,体温、心率、呼吸频率和血压均有所下降,唾液量增多,

植物神经平衡指数则由高于正常逐渐降低^[15]。

不同的中药炮制品作用于生命体时,药物与生命体间的相互作用(能量形式)也可能发生改变。研究表明,药材品种不同,炮制规格不同,导致其寒热温凉药性的不同,其生物热谱图及主要热力学参数数值有不同程度的改变,并与传统中医对方药的赋性有对应关系。

但是,如何去定性、定量地认识中药药性是一个至今乃至今后很长时期内都难以解决的问题。我们认为,要想解决这一问题,必须首先肯定“药性理论”和“炮制可以改变药性”这一事实。要想研究药性,应在众多的药性理论内容中找出与现代科学最贴近的药性理论入手,用现代科学的方法和手段去认识它,明确药性理论的现代科学内涵,而不是生硬地用现代科学技术研究的结果去定义它。也就是说,目前还无法用现代科学的术语来定义中药药性和诠释中药药性理论。

我们认为,在众多的药性理论之中,功能药性是透过具体效用与现代药理学、药理作用最为接近,最容易交流互通乃至互相了解的药性。事实证明:功能药性与药理作用的结合,是现代科学了解、认识中医药基础理论的重要渠道,也可能是最便捷的渠道。正因如此,通过对中药功能药性的现代科学基础研究,可以了解功能药性理论的科学内涵,从而用现代科学的理念来认识功能药性理论。

中药饮片炮制基本原理的核心是中药饮片在炮制后其药性发生了改变。这种改变主要是指向位药性和功能药性的改变,具体表现在其临床功效发生了变化,在现代药学研究中,其生物活性的作用方向和强度发生变化所致,根源还是炮制后其内在物质基础内涵发生变化所致。改变饮片药性的主要炮制方法可分为两类:加热炮制(炒、蒸、焯、煨等)和配伍炮制(酒制、醋制、盐制、蜜制、药汁制等)。加热炮制改变药性主要是通过改变饮片成分的结构以及所含成分之间的量比关系而达到的。如栀子炒制过程中色素类成分结构的改变以及色素与环烯醚萜苷类成分之间量比关系的变化是炒制改变栀子药性的主要原因之一^[16-19]。由于配伍炮制一般也要进行加热处理,因此,配伍炮制既有配伍药对之间成分的相互作用,又存在饮片自身成分结构改变和成分间量比关系的变异。如姜汁制栀子,由于姜栀子的炮制过程也要经过炒制工艺,因此,在研究栀子姜制药性改变的

科学内涵时,要考虑姜汁所含成分与栀子受热后所变异成分之间的量比关系变化以及成分间相互作用。深入研究这些物质基础—化学成分群及由此所致的生物活性变化规律,探明中药炮制改变药性的科学内涵变化规律,从而阐明炮制基本原理,不但可进一步丰富中药药性理论的科学内涵,而且可为炮制工艺的规范化和饮片质量控制标准的制定提供可靠的科学依据,为不同炮制饮片的深加工应用研究提供可靠线索。

药材经过炮制成为饮片是一个传统经验的继承;中药材(生片)经炮制加工成饮片,其药性也随之发生改变,这是数千年中医临床所归纳总结的基本理论。因此,从中医药理论的角度而言,药材、炮制、饮片、药性之间的相关性是非常明了的(见图1)。药材(生片)是不变的已知元素;炮制虽为已知元素,但同一药材可经过几种不同炮制方法加工成多种饮片,因而各饮片具有不同的药性。因此,炮制为可变的已知元素,经过不同的炮制方法加工的不同饮片具有其各自不同的固有药性,这一点已是被数千年的中医临床所证实,因此药性也属于可变的已知元素。图中的可变未知元素就是药材(生片)和各饮片的科学内涵(物质基础和生物活性)。饮片的物质基础包括各种饮片所含的主要化学成分以及这些成分被吸收和在体内代谢所产生的成分群,它们在组成及量比上存在着一定的差异,这些差异导致饮片的生物活性在性质和强度上各不相同。

因此,我们主张用传统方法与现代方法相结合解决新问题、用经典方法与网络分析相结合解决复杂问题。以中药炮制前后物质基础变化为切入点,进行中药各饮片化学成分系统研究,探明中药各种饮片主成分群的组成和量比关系及变化规律;以中药功能药性为主线,利用多种现代技术和手段,对各饮片及主成分群进行相关功效比较研究;运用适当的数学方法对中药炮制前后的物质基础、生物活性变化进行统计分析,揭示炮制改变中药药性的科学内涵变化规律,并以科学内涵变化为纽带分析炮制与药性改变

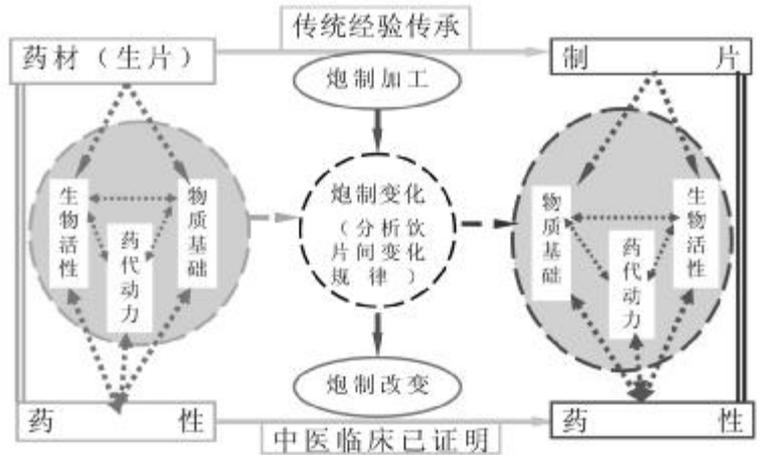


图1 基本研究思路

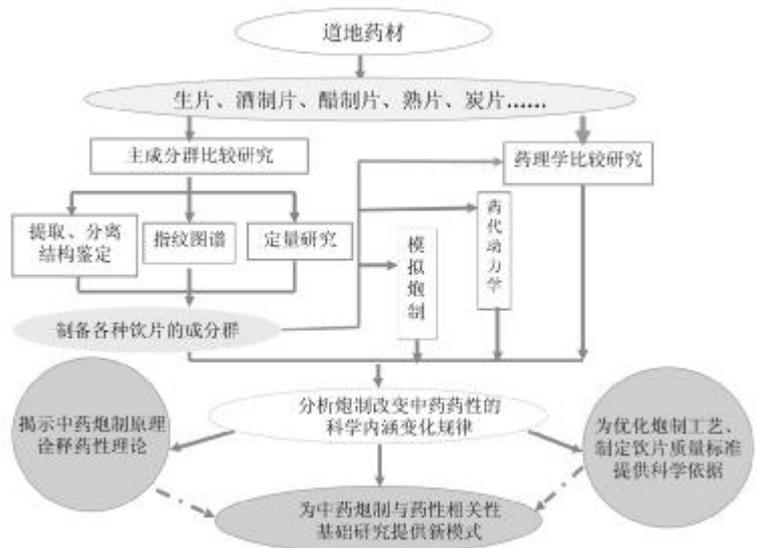


图2 技术路线

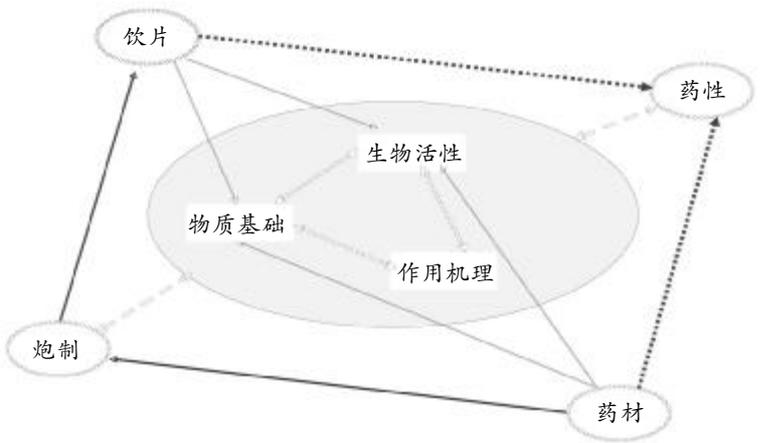


图3 炮制与药性改变通过科学内涵变化关联图

之间的相关性。丰富中药药性理论的科学内涵(见图2)。

以科学内涵(物质基础和生物活性)变化规律为纽带,利用现代数学方法分析炮制与药性变化之间的内在联系,从而诠释炮制与药性改变之间的相关性,是我们主张的研究模式(见图3~4)。

中间椭圆圈内为科学内涵,它包括物质基础、生物活性及作用机理等。药材(生片)经过炮制变成制片,不同的炮制工艺将药材加工成不同的制片,而不同的制片又具有不同的药性。炮制与药性改变通过科学内涵变化相关联,而组成科学内涵的各因素也是互相关联的。因此,所谓相关性分析也必须是通过大量“小关联”的分析来剖析“大关联”而阐明炮制与药性改变的“宏观整体相关性”(见图4)。在对每种饮片通过多次实验观察其科学内涵各具体内容(物质基础、生物活性)的同一性的基础上,分析不同饮片在相应具体内容上的差异及变化规律;利用适当的数学方法整体分析炮制与药性改变的相关性。其中,每一种物质基础(物质基础1、物质基础2等等)可以根据其来源不同(来源于不同饮片)而具有不同的内容,不但他们之间存在着紧密的相关性,而且他们分别或(和)共同与生物活性的总体和(或)个体之间还存在着更为密切的相关性。只有综合分析科学内涵中每一个“元素”(某些是“隐性”元素)之间的相关性,才有可能以科学内涵中每一个“元素”的变化规律的总体效应为纽带剖析炮制与药性改变之间的相关性。

其最终目的是研究炮制与药性改变之间的关系,在炮制和药性之间,还有其它许多可以测量到的物质基础和生物活性,充分利用这些科学内涵,不但能够更精确地得到炮制和药性改变的相关性模型,而且可以从本质上揭示炮制与物质基础、生物活性、药性的内在关系。

以大黄炮制为例说明上述研究方法的可行性。笔者在国家自然科学基金重点项目的实施中,以大黄炮制前后的物质基础变化为切入点、以大黄“苦寒沉降”功效为指征,对大黄生片、酒片、熟片和大黄炭的化学成分进

行了指纹图谱和主成分含量的比较研究,同时进行了中药大黄各炮制品泻下作用及机制探讨。结果表明:基于传统药性理论的苦寒药性按大黄生片-酒片-熟片-大黄炭为序逐步减弱^[20],而基于现代药效学研究的泻下作用强度也按同样的顺序逐步降低。苦寒之性与泻下作用强度变化趋势高度一致。另一方面,其主成分的比较研究表明^[21-27],体现苦寒泻下作用的主要物质基础—大黄蒽醌类化合物的含量变化趋势也与苦寒药性和泻下作用的变化趋势是一致的(见图5),即:酒片与生片相比,各类成分含量没有

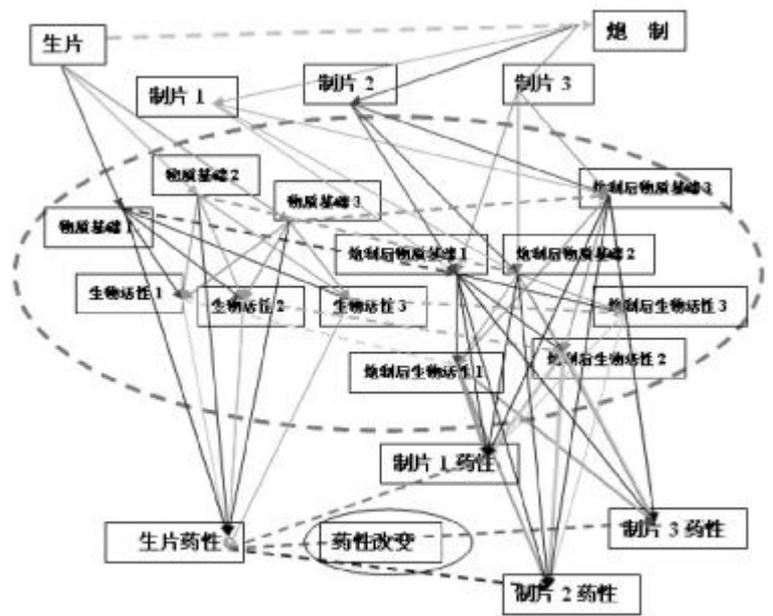


图4 相关性整体分析示意图

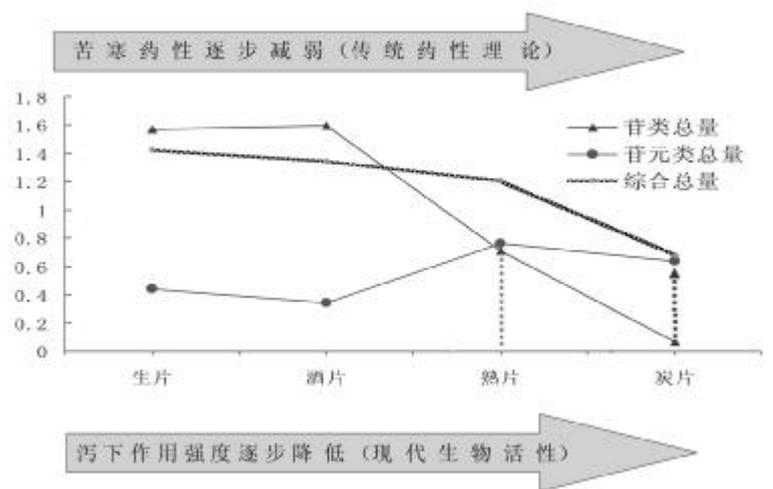


图5 大黄饮片蒽醌类成分、基于传统药性理论的苦寒药性和基于现代生物活性的泻下作用强度变化趋势关联图

显著差异;熟片、炭片与生片相比,蒽醌苷类成分含量显著降低、苷元含量显著增高;熟片中苷元与苷的总量比近于 1:1;炭片苷的含量甚微。指纹图谱比较结果与成分含量测定结果一致。除此之外,苯丁酮苷和二苯乙烯苷的含量变化趋势也与蒽醌类成分含量的变化趋势一致^[28-29]。

总之,中药炮制与中药药性相关性研究是一个非常复杂的问题。首先,到目前为止既不能用合适的现代科学的术语来“定性”药性,也无法用数学的概念来“定量”药性。虽然某些现代生物活性在中药炮制前后强度的变化可以反映其炮制前后药性的改变,但我们不能在普遍意义上以某一个或一组生物活性强度变化值来量化药性的变化。因此,我们在研究炮制与药性改变之间的相关性时,首先必须肯定对药性的改变,然后再用现代科学的方法来认识这种改变的科内内涵,从而认识药性改变的本质,同时以中药炮制前后科内内涵的变化规律来探索炮制与药性改变之间的相关性。

参考文献

- 雷羽.中药归经理论的讨论.中成药研究,1987,(10):44-45.
- 莫启忠,宫斌,钱序平,等.3H-冰片动力学研究:中药冰片芳香开窍机理的初步探讨.中成药研究,1982(8):5-7.
- 陆光伟.中药归经及其成分在体内的分布.中成药研究,1984,(5):38-39.
- 郭顺根.3H-川芎嗪在动物体内分布的放射自显影研究.中国医药学报,1989,4(3):17-21.
- 沈海藻,叶定江.从中草药化学成分看归经的意义.辽宁中医杂志,1985,(3):39-41.
- 李仪奎,徐莲英,马建平.中药药性和归经关系的统计分析.中药通报,1988,13(7):48-50.
- 高其铭.当归的药理研究与其归经功效关系的探讨.中成药研究,1985,(5):32-34.
- 高其铭.红花的药理研究与其归经功效学的探讨.中成药研究,1983,(12):31-33.
- 唐学游.试论药物归经的几个问题.中医药研究,1992,(2):53-54.
- 李殊响.中药药理新探—关于中药作用机理的假说.医学与哲学,1989,(4):28-31.
- 丁荣施.略论中药归经和受体学说.广东医学,1986,7(5):28-30.
- 梁月华,王晶.寒热本质动态研究.中西医结合杂志,1988,8(6):349.
- 周韶华,肖小河,赵艳玲,等.中药四性的生物热动力学研究——左金丸与反左金寒热药性的微量热学比较.中国中药杂志,2004,29(12):1183.
- 李仪奎.四气实质的本质属性问题探讨.时珍国医国药,1993,4(3):41.
- 梁月华,李薪萍,任红.寒证热证时中枢、内脏、尿内儿茶酚胺及5-羟色胺的变化.中医杂志,1991,32(12):742.
- 陈红,肖永庆,李丽,等.栀子化学成分研究.中国中药杂志,2007,32(11):1041-1043.
- 陈红,肖永庆,张村,等.栀子炒制过程中栀子苷和藏红花素含量变化规律研究.中国中药杂志,2007,32(10):990-992.
- 李文,张村,陈红,等.生栀子、焦栀子50%和95%乙醇洗脱部位药理学比较研究.中国实验方剂学杂志,2007,13(11):37-39.
- 李文,张村,陈红,等.藏红花酸糖苷-1、藏红花酸药理学比较.中国实验方剂学杂志,2007,13(12):24-27.
- 龚千峰.中药炮制学.北京:中国中医药出版社,2003:170-172.
- 张村,肖永庆,李丽,等.大黄不同饮片指纹图谱研究.北京中医药大学学报,2009,32(2):118-121.
- 李丽,张村,肖永庆,等.大黄5种饮片指纹图谱色谱峰的归属与比较.中国中药杂志,2009,34(13):1668-1671.
- 张村,李丽,肖永庆,等.大黄5种饮片中游离蒽醌类成分比较研究.中国中药杂志,2009,34(15):1914-1916.
- 张村,李丽,肖永庆,等.大黄不同饮片中2个蒽醌苷类成分的比较研究.中国中药杂志,2009,34(22):2872-2875.
- 李丽,张村,肖永庆,等.大黄5种饮片化学成分的变化规律.北京中医药大学学报,2009,32(12):839-841.
- 张村,李丽,肖永庆,等.HPLC法同时测定大黄不同来源药材中2个蒽醌苷类成分的含量.药物分析杂志,2010,30(1):53-55.
- 田国芳,张村,李丽,等.大黄5种炮制品中芦荟大黄素3-CH₂-O-β-D-葡萄糖苷和大黄素-8-O-β-D-葡萄糖苷变化规律.中国中药杂志,2010,35(18):2437-2439.
- 李丽,张村,肖永庆,等.大黄5种饮片中2个苯丁酮成分含量比较研究.北京中医药大学学报,2010,33(8):559-561.
- 李丽,张村,肖永庆,等.大黄5种饮片中2个二苯乙烯苷类成分的含量测定.中国中药杂志,2010,35(11):1415-1417.

Approaches to Reveal the Relation Between the Processing and Property of Chinese Medicine

Zhang Cun, Li Li, Xiao Yongqing

(Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China)

Abstract: Based on the scientific intensions variation concerning the Chinese medicine properties by processing, this article discusses the research approaches to explore the relation between the processing and properties of Chinese medicine. It is generally considered that the combination of the function property and pharmacological effect

is the most significant and convenient way to understand the fundamental theory of traditional Chinese medicine by modern scientific technologies. Therefore, the theory of the function property can be obtained with the modern scientific methods which may clarify the scientific intensions through the basic research. Meanwhile, the relation between the processing and property can also be interpreted through the annotation of the variation regulations of the scientific intensions.

Keywords: Chinese medicine processing, Function property, Scientific intension, Variation regulation

(责任编辑:张志华 李沙沙,责任译审:张立崑)

讣告

原我刊主编,科技部社会发展科技司调研员,中国共产党优秀党员邹健强同志,因病医治无效,与2010年9月20日7时50分在北京逝世,终年52岁。

邹健强同志1958年12月出生,籍贯江西安福,1990年4月加入中国共产党。1983年8月毕业于南京中医学院,先后在南京军区总医院、南京军区后勤部卫生部任医师、助理员等职。1992年9月,调入国家科学技术奖励工作办公室。1994年9月,调入国家科委,先后任国家科委社会发展司、科技部农村与社会发展司、社会发展科技司生物技术与医药处、社会事业处、综合处副处长、调研员等多个职位,在科技部系统工作了近20年。

在长期的科技管理工作中,邹健强同志始终坚定信念,忠于党,忠于人民,兢兢业业,勤于思考,勇于探索,以强烈的事业心和高度的责任感开展工作。尤其在推动中医药现代化、国际化发展工作中,忘我投入,不计名利,倾注了开拓性的进展和重要的成效。

“九五”以来,组织全国百余专家开展了中药现代化发展战略研究,在此基础上于1999年启动了“中药现代化研究与产业化开发”重中之重项目;系统组织开展了中药材规范化种植、中医药标准规范、中医药知识产权保护等研究;坚持实事求是的工作作风,广泛深入实地调研,在全国推动建立了一批中药现代化科技产业基地,有效汇聚地方和全社会的力量共同推进中医药现代化发展;认真思考,提出中医药继承、创新、现代化、国际化的四项基本任务,在此基础上科技部、卫生部、国家中医药管理局等16个部门共同发布了《中医药创新发展规划纲要(2006-2020年)》,是新时期系统推进中医药科技工作发展的重要指导文件;积极推进中医药国际化,参与了与美国、英国、荷兰、意大利、丹麦等国以及港澳台等地区签署中医药合作协议相关工作,参与举办了一批具有重要影响的国际科技大会。即使在病榻中,邹健强同志依然积极思考着中药现代化工作,认真研究新形势、新时期下推动中药现代化产业基地建设的发展思路和举措。

长期以来,邹健强同志与医药界尤其是中医药界的广大同仁建立了深厚的友谊,受到了同志们的普遍称道。邹健强同志的一生是顽强拼搏、敢于奉献、不断进取的一生,是中医药现代化的推动者、中医药国际化的启动者之一。邹健强同志过早地离开了我们,使我们失去了一名好党员、好同事、好朋友。在此,我们沉痛悼念邹健强同志!

(□ 本刊编辑部)