



本文经编委遴选,英文版将通过 ScienceDirect 全球发行。

中药功效与寒热药性相关性研究 的方法学框架*

□王 鹏 王振国** 欧阳兵

(山东中医药大学 济南 250355)

摘 要:本研究对中药功效与寒热药性相关性研究的方法学框架进行了分析,认为寒热中药对寒热体质和寒热证候的干预作用是不同的,开展中药功效与寒热药性相关性研究应以采取证模型的研究方法为主。中药功效与寒热药性相关性研究的控研要点包括基于证候模型的寒热中药功效-药性关系研究、基于证候模型的寒热物质成分组群与寒热中药作用相关性研究、基于正常模型的寒热中药作用特征及其规律性研究、基于寒体热体模型的寒热中药作用特征及其规律性研究、基于不同模型的寒热中药作用机制对比研究等。同时,分别从模型制备、指标观察和对照设计 3 个方面,对中药功效与寒热药性相关性研究的注意事项进行了分析总结。

关键词:中药 功效 寒热药性 现代研究 方法学

doi: 10.3969/j.issn.1674-3849.2011.01.025

中药寒热药性的起效机制研究即探讨热性、寒性中药在调治机体寒性、热性病理状态过程中,起到什么样的作用、如何起作用 and 起到什么程度的作用。药性相同的中药具有相同或相似的药效,其药效是以一组功能群的形式表现出来的;产生药效的物质基础为相对稳定的物质成分组群,相同或相近物质成分组群可以产生相同或相似的药效^[1]。因此,开展中药功效-药性相关性研究的主要目的是:基于寒热证候模型角度,系统研究寒热中药的性-效发生机制,归纳其共性

表达特征及其规律性;研究初步认定的寒热物质成分组群对机体寒热指征的影响,分析寒热物质成分组群与寒热中药作用的相关性,阐明寒热药性-药效-物质关系的基本规律,探讨寒热药性的物质基础,在此基础上,分析归纳寒热中药对寒热证候模型,以及正常模型、寒热体质模型整体基础状况相关指标的作用趋势、特点及其规律性,为客观表征中药寒热药性提供现代科技语言层面上的判别依据。

一、关于寒热体质和寒热证候模型的选取

针对中药功效与寒热药性相关性研究工作,无

收稿日期: 2010-05-27

修回日期: 2011-01-21

* 国家重点基础研究发展计划(“973”计划)课题(2007CB512601):基于四性的中药性-效-物质关系研究,负责人:王振国;山东省科技发展计划课题(2006GG3202003):50 种常用植物类中药寒热药性-药效-物质关系研究,负责人:欧阳兵;山东省科技发展计划课题(2006GG2202017):基于四性的常用活血祛瘀中药组群性效关系研究,负责人:商庆新。

** 通讯作者:王振国,本刊编委,教授,博士研究生导师,中医文献研究所所长,信息管理学院院长,主要研究方向:中药药性理论研究,Tel: 0531-89628317, E-mail: zhengguow@126.com。

论是采取临床研究方式(人),还是采取实验研究方式(动物),或是两者相结合的方式,均存在着一个是选取寒体、热体为研究对象,还是选取寒证、热证为研究对象,或是两者均取借以开展研究的问题。

中医体质学研究表明,在先天禀赋和后天获得的基础上,人体可以形成多种基于形态结构、生理功能和心理状态的、综合的、相对稳定的体质类型,各种类型的体质均是人类在生长、发育过程中所形成的,与自然、社会环境相适应的人体固有的个性特征,是人类生命活动的重要表现形式之一,与人体疾病和健康密切相关。寒性体质和热性体质是人类客观存在的两种基本体质类型,是中医学体质分类的最高概括方式,其下包含有多个层次和多种类型的体质分型。也就是说,无论人们运用何种方法、立足于何种层次,将人体体质按某些群体特征分成多少类型,这些类型均可以用寒性和热性体质加以概括。

对于寒性体质和热性体质来说,不管其特征表现如何,均属于人体正常体质,是基于中医学阴阳理论概括认知的两种机体正常状态体质类型。而寒证与热证则是基于中医学阳阴理论,对机体所有病理状态类型的高度抽象性概括。这两对概念,一种是对人体生理状态下的基本形体特征类型的概括,一种是对人体病理状态下形体特征类型的概括。从本质属性看,完全不同。首先,形成机制不同。寒性体质、热性体质的形成是基于先天禀赋和长期后天获得形成的,而寒证和热证则是由于致病因素影响人体,导致机体阴阳失衡、功能状态失常形成的。其次,状态维持方式不同。寒热体质一旦形成,具有相对稳定的特性,即使各种致病因素影响机体,导致阴阳失衡、功能状态失常而进入病理状态,其本身的体质特征仍然是原有类型的体质特征,除非经过此后变化了的生活环境的长期影响,渐使机体功能从原来的平衡状态过渡到另外一种水平上的平衡状态并保持稳定,才算是体质特征发生了变化。而寒证、热证状态的维持机制则不然,只要致病因素影响机体导致阴阳失衡的状态持续存在,或者致病因素虽已消除,但机体阴阳失衡状态仍未复常时,寒证、热证就客观存在。

寒性体质状态下人体处于阴阳平衡状态,寒证状态下人体处于阳虚状态;热性体质状态下人体处于阴阳平衡状态,热证状态下人体处于阴虚状态。“愈疾之功,非疾不能以知之。”“疗寒以热药,疗热以

寒药。”这里的疗寒、疗热并不是指寒体、热体,而是指寒证、热证。因此,寒热中药对寒热体质和寒热证候的干预作用是不同的,开展中药功效-药性相关性研究,应采取证模型的研究方法,采取寒体、热体模型研究并不能客观揭示寒热中药针对热证、寒证的起效机制和性-效关系。

二、关于寒热体质和寒热证候模型的效能

直至今日,中医证候动物模型研究仍不成熟,多数证模型的制备机制与证候形成机制不符,指标不确切,只能部分复制中医证候临床表现,效果不稳定。这就给基于证候动物模型开展中药功效-药性相关性研究带来了很大困难。由此,采取相对比较容易筛选的寒体、热体动物模型开展研究,便成为一种可能的重要替代选择手段。以下以寒体为例,分析其对本项研究的效能。

寒性体质者服以热性中药,肯定会发生一系列的靶点干预调节效应,但问题的关键是:这一靶点群与寒证者服热性中药后的起效靶点群是否一样,有何异同,之间存在什么样的关系?中药起效的整个流程是:中药原药物全部物质成分→煎煮过程中的化学变化→消化道内代谢性变化→肝脏代谢变化→血液代谢变化→组织分布→作用靶点→效应。可见,中药有效物质成分起效的主要途径应包括:①某些成分进入机体后,经过消化、代谢过程,直接被机体吸收,作用于部分靶点而起效。②某些成分进入机体后,经消化酶或肠道菌群作用,产生代谢产物,被机体吸收,作用于部分靶点而起效。③某些成分进入机体后,经肝脏中多种代谢活性酶作用,形成代谢产物,被机体吸收,作用于部分靶点而起效。④某些成分进入机体后,在血液运行过程中,经某些活性酶作用或与其他活性物质发生反应,形成代谢产物,被机体吸收,作用于部分靶点而起效。由此可知,中药物质成分进入机体后直至起效的一系列过程中,调节和干预因素较多。当机体分别处于正常状态和疾病状态时,上述几种渠道中复杂多样的活性成分的种类、数量、存在方式和配比关系均发生明显变化,也就是说,同一种中药,在机体不同的功能状态下,最终被机体吸收而产生作用的物质群是不同的,既然最终作用于机体的是两种物质群,其作用的靶点也应存在较大差异。这类情况已被越来越多的研究结果所证实,如单用黄芩或穿心莲二味中药,对正常人体温并无降低作用,但热证患者用

后,则解热降温效果十分明显,这种结果证明:黄芩和穿心莲对常人和热证患者的作用靶点存在很大差异,这种差异直接导致了干预结果的截然不同。

按照一般药代动力学规律,针对机体同一种相对稳定的功能状态,中药物质成分进入机体后,其主要作用靶点群应相对稳定,也就是说,中药物质成分分次进入同一寒热病证患者机体,或分次进入不同寒热病证患者机体,经过消化和代谢后,最终的作用靶点群虽不可能完全相同,但具有同一性,这种同一性的前提便是服药的某人或某些人机体的功能状态相近,且保持相对稳定,致使中药物质成分体内消化、代谢渠道的内环境相对稳定。中药作用于寒体、热体也是如此。

综上所述,寒热中药对于热体、寒体的作用,存在一定的共性表达特征和规律性,但这种共性特征和规律性并不是寒热中药调治寒热病证的性-效表达特征和规律,对于鉴别中药寒热药性来说,这种研究或许相当有意义,但对于揭示寒热中药的起效机制和性-效关系来说,却毫无价值,也就是说,开展基于寒体、热体模型的热寒中药作用特征研究,对于从不同视角研究建立判别寒热药性属性特征的方法,是有积极意义的。同理,以正常模型开展此类研究也是如此。

三、研究工作的基本要点

1. 基于证候模型的寒热中药功效-药性关系研究

阐明中药寒热药性的科学内涵,既是正确把握中药性质、揭示中药应用规律的前提,也是中药在临床运用中能否取得确切疗效的保证。中药药性的体现与其作用于特定机体病理状态的观察、总结有关。因此,开展寒热中药功效-药性相关性研究,首先必须基于证候模型展开。本项研究工作的主要任务是:基于寒热证候模型或其他层次的相关证候模型开展研究,在科学归纳大类组群中药功效-药性关系的基础上,从整体层次研究寒热中药功效-药性表达的共性特征及其规律性。

2. 基于证候模型的寒热物质成分组群与寒热中药作用相关性研究

在中药物质成分-药性相关性研究过程中,可能会根据一定的共性表达特征而初步认定某些寒热物质成分组群。针对这些组分群,只有进一步从功效-药性关系入手,基于证候模型开展研究工作,明确其与寒热中药作用特征的关联关系,方能最终得以确

立。因此,本项研究工作的主要任务是:从功能判别角度获取相关信息,验证某些寒热物质成分组群的客观实在性,在此基础上,进一步分析其功效-药性发生机制。

3. 基于正常模型的寒热中药作用特征及其规律性研究

寒热中药对具有相对稳定性的不同模型群体可能均具有一定规律性的作用特征,这些作用特征可区分为两个层次。第一层次是寒热中药调治热证、寒证的功效特征;第二层次则是寒热中药对非证候类其他相关模型的作用特征。第一层次已在前述两项研究要点中予以说明。因此,本项研究工作的主要任务是:从正常模型研究角度入手,分析寒热中药对正常模型的作用趋势和特点,归纳其共性特征和规律性,尝试从不同研究视角建立寒热中药判别方法。

4. 基于寒体、热体模型的寒热中药作用特征及其规律性研究

寒热中药对热体、寒体模型的作用特征也属于上述所说的第二层次功效特征。因此,本项研究工作的主要任务与“基于正常模型的寒热中药作用特征及其规律性研究”基本相同,不同点是采用了寒体、热体模型群体进行观察。

5. 基于不同模型的寒热中药作用机制对比研究

本项研究工作的主要任务是:对比寒热中药对不同模型群体的功效(作用)特征及其机制的异同,特别是证候模型与非证模型间特征异同,分析其规律性。判断以非证模型研究结果反证证候模型研究结果的可行性,归纳两种非证模型研究结果是否存在共性特征或具有一定的相关规律性。

四、注意事项

1. 模型制备

寒热证候和寒体热体动物模型,应选用目前国内较成熟、公认的造模方法筛选制备。模型制备过程中,应明确考察并确认寒、热模型动物的生物学差异。如果准备自制模型动物进行研究,则模型的制备原理、周期稳定性、信度与效度等应不低于当前的公认模型。除制备原理外,模型(特别是证候动物模型)的周期稳定性对研究结果的影响关系重大。按照一般药效学研究模式,结合药性研究的需要,从喂服药物到开始观察相关指标,周期一般以 10d 左右为宜,至少 1w,以满足相关指标检测结果信度和效度的需要。但

是,如果模型的稳定周期过短,将会导致后一时间段内的药效学指标观察出现偏差,从而影响研究结果。因此,应在保证制备原理科学有效的基础上,尽可能选取或制备稳定周期相对较长的模型开展研究。

2. 指标观察

指标观察应区分两个层次。第一个层次是基于寒热中药对模型动物整体寒热特征的影响,选取相应指标进行观察研究;第二个层次是基于寒热中药调治模型动物性效关系,选取相应指标进行观察研究。总体要求是:参照中医整体观念及辨证论治思想,注重望、闻、问、切四诊合参,结合模型稳定周期,选择反映实验动物整体、基础状况的相关指标,动态观察研究,综合对比分析,系统归纳寒热中药对证候模型、寒热体质模型、正常动物的作用趋势、特点及其规律性。具体研究时,应根据给药时间和剂量,观察和检测实验动物的一般症状体征(如一般状况、基础指标等)。在此基础上,动态观察受试中药对涉及到神经、内分泌、免疫系统等的生化指标(如 cAMP/cGMP、17-OHCS、T、E₂ 等),相关脏器指数(胸腺、脾脏、肾上腺等)改变情况等。如有条件者,还应动态观察受试中药有效成分在体内的吸收、分布、代谢等变化过程及血药浓度水平,药物成分在相关脏器组织的蓄积情况,药物代谢酶(如肝药酶 P450-3A、NADP

cytochrome C、Na⁺-K⁺-ATP 酶及小肠 p-gp 等)活性和含量的改变,血液中内源性代谢产物及相关脏器功能改变等,以综合分析药性反应和性-效关系。

3. 对照设计

对照设计应从 3 个方面考虑。第一,针对单一指标对模型个体的药效学观察,最好采取服药前后自体对照观察模式,如果系处死后才能检测的相关指标,可采取组间对照观察模式。第二,针对模型群体水平的药效学观察,采取组间对照观察模式是必须的。对于药性研究来说,对照组应包括空白正常动物组、空白模型对照组。观察组除可按正常剂量设组外,还可区分剂量设组,如设常量组和大剂量组,以进一步增加研究工作的可靠性。第三,不同寒热中药组群和寒热中药分别对证模型、体质模型、正常动物影响的对照研究。这一方面的对照分析并不是指具体实验的分组对照研究,而是指开展中药功效-药性相关性研究过程中,应从顶层设计角度,注重开展此种宏观性对照研究,以确保不是因为对照研究设计思路存在不足,而导致某些应有观察结果的设计性丢失。

参考文献

- 1 欧阳兵,王振国,王鹏,等.“组群中药四性组合性效谱”科学假说及其论证. 山东中医杂志,2006,(3):154.

Methodological Framework of Relativity Research on Efficacy and Drug Nature of Cold and Hot of Traditional Chinese Drugs

Wang Peng, Wang Zhenguo, Ouyang Bing

(Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China)

Abstract: The study aimed to analyze and study the methodological framework of efficacy and drug nature of cold and hot of traditional Chinese medicine (TCM) drugs. It pointed out that TCM drugs of cold and hot nature have different intervention effects on the constitution and syndrome of cold and hot nature. The syndrome-based research method for relativity research is conducted on the efficacy and TCM drug of cold and hot nature. The key researches conducted on syndrome models include the study of relationship between efficacy and TCM drug of cold and hot nature, relativity research between material component and efficacy of TCM drug of cold and hot nature. The researches were also conducted to determine the characteristics and discipline research of TCM drug of cold and hot nature on normal models, and also on cold and hot constitution model. The comparative research of mechanism of TCM drug of cold and hot nature was conducted based on different models. The relativity research on efficacy and TCM drug of cold and hot nature were also analyzed and summarized based on the model preparation, indicators observation and control design.

Keywords: Traditional Chinese medicine drugs, Efficacy, Drug nature of cold and hot, Modern research, Methodology

(责任编辑:李沙沙 张志华,责任译审:王 晶)