

基于成分相互作用的中药复方组分配伍研究^{*}

□肖红斌^{**} 刘艳秋 王 莉 王龙星

(中国科学院大连化学物理研究所 大连 116023)

摘 要:传统中药复方是按照七情和合、君臣佐使的原则组成。君臣佐使与西药的加和、协同、拮抗的相互作用模式密不可分。组分配伍遵循了传统中医理论指导,有效成分和作用机理相对清楚,是多种组分间协同、加和、拮抗的协调统一。组分配伍模式可通过组分间直接发生化学成分变化,或影响其它组分的吸收、代谢、药效、毒性等诸多性质。通过组分间相互作用研究可从复杂体系中理清哪些成分对主要功效有协同增效和加和作用,哪些成分对毒副作用有拮抗作用,并且通过多因素、动态药理模型指导辨证施治的组分配伍及组分优化。在此基础上,探讨组分间与靶点间的相互联系,这为阐明组分配伍机制、优化配伍组分,从而推动中药复方的现代开发模式起到积极的作用。本文通过分析配伍研究的基本科学问题,回顾配伍的现代研究进展,结合作者的研究工作,期望获得组分配伍现代研究的突破性启示。

关键词:相互作用 中药复方 组分配伍

doi: 10.3969/j.issn.1674-3849.2011.02.006

近几年,西方药物开发思路已从寻求特异性单靶点药物发展为联合用药的转变。中药的配伍与西药联合用药的观点是相吻合的。配伍用药已经有2500多年的历史,它的特色在于具有中医药理论指导,通过药物的七情和合、君臣佐使的原则组成,因此减少了联合用药研发的盲目性和随机性。但是,传统配伍方法多为饮片配伍,其成分繁杂,质量难以控制,疗效机理很难说清。组分配伍能够按照中医理论辨证施治,有效成分和作用机理相对清楚、质量

安全可控,是传统配伍的继承和发展。通过进一步阐释配伍的科学内涵,优化组分配伍,使之与现代研究模式相融合,对于推动配伍研究的现代化和国际化具有重要意义。本文通过分析配伍研究的基本科学问题,回顾配伍的现代研究进展,结合作者的研究工作,期望获得组分配伍现代研究的突破性启示。

一、配伍研究的基本科学问题

传统中药复方是按照七情和合、君臣佐使的原则组成的。组分配伍仍然不能脱离中医理论的指导原则,但还要与西方的现代研究模式相融合。大多

收稿日期:2010-06-08

修回日期:2010-07-15

* 中科院知识创新重要方向性项目(KSCX2-YW-R-078):具有雌激素作用中药复方物质基础及作用机理研究,负责人:肖红斌。

** 通讯作者:肖红斌,研究员,博士生导师,主要研究方向:中药药效物质及质量控制分析,Tel: 0411-84379556, E-mail: hbxiao@dicp.ac.cn。

© 1994-2012 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. <http://www.cnki.net>
(World Science and Technology/Modernization of Traditional Chinese Medicine and Materia Medica) 240

数学者对君臣佐使理论的认识为君药针对疾病发挥主要功效;臣药是君药的辅佐,辅助和加强君药对疾病的主要环节起到治疗作用;佐药是配合君臣药,消除君臣药的毒性;使药能引经调和君臣诸药。由此可见,君臣佐使的用药原则实际上是以君药为核心,其它诸药与君药相互作用,或者协同君药的主要功效或者拮抗君药的毒副作用,从而发挥整体调节的作用特色。君臣佐使与西药的加和、协同、拮抗的相互作用模式密不可分,是各配伍组分间进行加和、协同、拮抗的相互作用的和谐统一。如复方黄黛片用于治疗粒细胞白血病,该方主要成分是四硫化四砷、靛玉红、丹参酮 IIA,研究发现与单药或双药比较,三药联合可协同增强抗癌活性^[1]。又如卡瓦根提取物和西番莲提取物可协同增强镇静催眠效果,与单独用药相比,协同作用增强了 50%^[2],这说明中药复方在君臣佐使的配伍原则下,成分间协同作用的配伍机理。同样,药物七情的单行、相须、相使、相畏、相杀、相恶、相反的科学本质也是药物加和、协同、拮抗相互作用的集中体现。如高月等^[3]研究发现十八反中瓜蒌、白及、半夏、贝母通过抑制 P450 亚酶的 CYP3A 和 CYP1A2 活性,缓解了乌头碱的代谢速率,使其毒性增加。药物相互作用的研究思路不仅分析复方中各种成分如何独立发挥作用,更重要的是探索配伍之后各成分之间产生的新的作用方式和作用机理。这不仅打开原复方之“黑箱”,使之变成“白箱”,而且通过对“白箱”的再认识有利于进一步优化原复方。由此可见,从加和、协同、拮抗相互作用方式研究中药组分配伍既遵循了中医药理论的指导,同时为创新中药、发展中医药理论奠定了科学的工作基础。

二、组分配伍机制的研究概况

组分配伍的相互作用机制可分为各组分间直接作用和间接作用。直接作用即配伍后各组分发生化学成分的变化;间接作用则为组分通过作用于机体的某些靶点,间接影响彼此的作用效果。间接作用又包括:组分 A 作用于影响组分 B 的某些靶点,改变组分 B 的吸收或代谢。这样的靶点有耐药泵和药物代谢酶等。如从 *Berberis fremontii* 提取的单体 5'-MHC 通过抑制多药耐药泵 NorA 活性,促进小檗碱进入细菌内部发挥抗金葡菌生长活性^[4]。高月

等^[5]则发现人参诱导了 P450 酶系的 CYP1A 酶活性,影响藜芦中重要毒性成分 Veratridine 代谢,致使 I 相代谢中间体生成增多而至毒性产生。王广基等^[6]研究中药白头翁中提取的三萜类化合物 23-HBA 通过抑制转运蛋白 P-gp 表达,促进抗癌药阿霉素进入肿瘤细胞内部发挥抗癌活性;组分 A 和组分 B 分别作用于影响机体反应的不同靶点。如上述复方黄黛片的作用机理,硫化砷主要引起癌蛋白降解,起君药作用,丹参酮通过细胞周期阻滞起臣药作用,靛玉红和丹参酮诱导转运蛋白 AQP9 表达,促进硫化砷进入细胞起使药作用。张卫东等^[7]则利用网络药理学方法和反向对接软件,分析了中药复方中活性成分作用于分子网络中的不同靶点的作用原理。

综上所述,基于组分相互作用的配伍研究,不同学科人员应用不同技术方法,包括化学、生物、系统生物学、代谢组学等,在不同角度、不同层面上进行了探索性研究,取得了创新性结果。但组分配伍的复杂性及中医理论指导的特色决定了其现代研究仍需深入,进一步探索新思路和新方法,对于推动配伍的现代研究及中药现代化都非常必要。

三、组分配伍的思路和方法

1. 组分配伍是多种相互作用方式的协调统一

中药复方组分配伍是一个复杂体系,这体现在化学成分多样、机体的生物反应多样。这种多样性决定了组分配伍不可能单纯存在一种相互作用方式,应是协同、加和、拮抗的协调统一。相互作用研究要解决的科学问题就是从组分配伍的复杂体系中理清哪些组分对主要功效有协同增效作用,哪些组分起到加和作用,哪些组分对毒副作用有拮抗作用,这是指导组分优化的关键。组分优化的目标就是在效应层面上减轻或避免无效和负效应的作用方式,强化主效应的作用方式;在剂量方面,优化主效应的最佳剂量。基于此,组分优化的前提是确定主效应、次效应和负效应,并在组分配伍的回归整体研究中,效应也要回归整体,这不仅体现在从分子、细胞水平还原到整体动物水平,而且在分子间、细胞间以及不同组织之间还原到整体效应结果。当然,这种研究模式工作量巨大,往往还受到很多因素的限制,如样品用量等。因此,研究中找到合适的切入点,建立合理的药理模型显得十分必要。作者对骨质疏松复方

的配伍进行了初步探索,首先建立成骨细胞和破骨细胞的过程分析方法,通过拆方确定淫羊藿有效组分及活性成分宝藿苷,其通过抑制骨吸收过程发挥主要药效,何首乌组分和骨碎补组分通过促进骨形成发挥次要功效,提示何首乌组分和骨碎补组分有可能拮抗淫羊藿抑制骨形成的毒副作用。通过对各组分的独立研究确定了主要药效和活性组分,对于下一步的相互作用研究具有重要的指导意义。

2. 组分相互作用研究仍要注意应用辨证施治的药理模型

配伍用药是针对临床症状、证候指标及病变环节进行综合考虑的。尤其是针对重大复杂性疾病,如癌症、心血管疾病、神经退行性疾病等,其病理机制复杂,影响因素多变,这就需要组分配伍要根据病、证、病变环节采取特定组分、特定剂量的配伍,以期达到组分配伍的有序性、整体性、药物间的相互联系性、方证相应的动态性,以及辨证论治的灵活性。

组分配伍要针对中医“证”以及疾病的不同影响环节进行整体考虑。在疾病的发生发展过程中,不仅病理因素发生着动态改变,而且各因素之间又相互影响、相互制约,形成复杂的病理网络,因此,组分配伍的研究要建立各种多因素、多环节的药理模型,并进行多指标综合评价。同时,又不能贪多求全,要有主次之分,有针对性、目的性的进行药效评价。如骨质疏松疾病,分高转换型和低转换型,不同类型中,破骨细胞和成骨细胞活跃程度不同。所以要制造不同状态的成骨、破骨细胞模型来反映不同类型的骨质疏松疾病。通过应用以上模型,组分配伍研究首先要确定主要功效是作用于破骨细胞还是成骨细胞,确定配伍组分的主要功效和发挥君药的组分。其次,破骨细胞和成骨细胞之间并不是两独立因素,两者之间通过分泌细胞因子等相互影响、相互制约。那么,在组分相互作用研究中不但要考虑主要环节,也不能忽略与之相互联系的次要环节。又如在阿尔茨海默病的发生发展过程中,神经免疫炎症机制在疾病早期和晚期发挥不同的作用,与神经元的相互作用也发生着动态变化。基于此,组分配伍的优化也要在建立不同药理模型的基础上,随病症、病理环节的变化而变化。

3. 从靶点间的相互作用关系探索组分配伍机制

多组分多靶点的作用方式并不是简单的加和效

果,组分与组分之间、靶点与靶点之间存在密切的协同或拮抗的相互作用。“协同的多靶点”、“拮抗的多靶点”更能说明组分的配伍机制。Williamson等^[8]在2001年首次提出天然提取物的协同效果。 $5\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 大麻提取物与 $1\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ THC(Tetrahydrocannabinol)协同增强抗癌活性,而单独的THC抗癌活性很弱,大麻提取物主要机制是促进大麻素进入脑膜,从而增强抗癌活性^[9]。最近,Wargner等^[10]阐述了药物相互作用与靶点之间的关系,认为包含多种成分的提取物或者作用于单靶位或者作用于多靶位产生加和或协同的相互作用。作者认为在此基础上,靶点与靶点之间不是独立存在因素,可能存在相互作用关系。“协同的多靶点”研究要建立在疾病生物网络构建的前提下进行,首先搞清靶点与靶点之间如何相互作用。那么,组分之间的相互联系也就很容易阐明。这方面的研究目前还不够深入,但是在各种组学如基因组、蛋白组、代谢组日益发展成熟的基础上,理清疾病生物网络的复杂关系,组分之间的相互作用关系相信也会逐步研究透彻。

4. 组分配伍的分析方法有待突破

两组分的相互作用方式有采用Tverskoy等^[11]发展的等辐射分析法。如研究银杏内酯A和银杏内酯B不同混合剂量下抑制血小板凝集具有协同作用。此方法需要注意的是,若两组分产生最大效应不同或 $\log(\text{dose})$ -effect曲线不平行时,等辐射分析法的算法会有区别,需要引入新的变量^[12]。对于多组分相互作用,如复方黄黛片的3种成分间相互作用应用了Chou等^[1,13]发展的中效方法。又如有研究证实绞股蓝皂苷、黄芩苷、丹酚酸B和灯盏花乙素4种中药成分均对人人胚癌细胞株(HIOEC-BaP, HB)有抑制作用,其中黄芩苷和灯盏花乙素的抑制作用最佳,二者合用对HB的ED₅₀是 $208.2\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$,两药合用有协同作用^[14]。但是,目前应用于组分相互作用研究的数学模型和统计方法大多借鉴于西药的分析模式,而中药复方具有多组分、多种相互作用方式的特点,是个复杂系统。这需要组分配伍的相互作用分析还需结合其它分析方法进行综合分析,如有开发非线性建模—多目标优化的三联法(ED—NM—MO三联法)作为中药复方组分配伍优化的方法^[15]。如何将不同的分析方法进行整合以满足组分配伍的分析要求或开发新的适合于中医药特色的

统计方法,这对于真正阐明组分如何相互作用达到药效协调统一,并以此为指导进行配伍组分优化具有重要意义。

参考文献

- 1 Wang L, Zhou GB, Liu P *et al.* Dissection of mechanisms of Chinese medicinal formula Realgar-Indigo naturalis as an effective treatment for promyelocytic leukemia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008, 105: 4826 ~ 4831.
- 2 Capasso A, Sorrentino L. Pharmacological studies on the sedative and hypnotic effect of Kava kava and Passiflora. *Phytomedicine* 2005, 12: 39 ~ 45.
- 3 王宇光, 王升启, 高月. 基于药物代谢酶的中药相互作用研究. 北京: 中国人民解放军军事医学科学院博士论文, 2006.
- 4 Sternitz FR, Lorenz P, Tawara JN, *et al.* Synergy in a medicinal plant: Antimicrobial action of berberine potentiated by 5'-methoxy-hydnocarpin, a multidrug pump inhibitor. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2000, 97: 1433 ~ 1437.
- 5 Ye X, Wang Y, Yang M *et al.* Investigating the *in vitro* metabolism of veratridine: Characterization of metabolites and involved cytochrome P450 isoforms. *Journal of Chromatography B* 2009, 877: 141 ~ 148.
- 6 Zheng Y, Zhou F, Wu X *et al.* 23-Hydroxybetulinic acid from *Pulsatilla chinensis* (Bunge) Regel synergizes the antitumor activities of doxorubicin *in vitro* and *in vivo*. *J Ethnopharmacol* 2010(In press).
- 7 Zhao J, Jiang P, Zhang WD. Molecular networks for the study of TCM Pharmacology. *Brief Bioinform* 2009(Epub ahead of print).
- 8 Williamson EM. Synergy and other interactions in phytomedicines. *Phytomedicine* 2001, 8: 400 ~ 409.
- 9 Baker D, Pryce G, Croxford JL *et al.* Cannabinoids control plasticity and tremor in an animal model of multiple sclerosis. *Nature* 2000, 404: 84 ~ 87.
- 10 Wargner H, Ulrich-Merzenich G. Synergy research: Approaching a new generation of phytopharmaceuticals. *Phytomedicine* 2009, 16: 97 ~ 111.
- 11 Tverskoy M, Ben-Shlomo I, Ezry J *et al.* Midazolam acts synergistically with methohexitone for induction of anesthesia. *Br J Anesth*, 1989, 63: 109 ~ 112.
- 12 Tallarada RJ. Interactions between drugs and occupied receptors. *Pharmacolther* 2007, 113: 197 ~ 209.
- 13 Chou TC, Talalay P. Generalized equations for the analysis of inhibitions of Michaelis-Menten and higher-order kinetic systems with two or more mutually exclusive and nonexclusive inhibitors. *Eur J Biochem*, 1981, 115: 207 ~ 216.
- 14 周永梅, 周曾同. 中药单方和复方对人類癌细胞株体外抑制作用研究. 临床口腔医学杂志 2008, 24 (1): 3 ~ 5.
- 15 王睿. 实现复方剂量配比优化的 ED-NM-MO 三联法. 北京: 北京中医药大学博士论文, 2004.

Study on Multi-Component Combination of Chinese Prescriptions Based on Component Interaction

Xiao Hongbin, Liu Yanqiu, Wang Li, Wang Longxing

(Dalian Institute of Chemical Physics, Chinese Academy of Sciences, Dalian 116023, China)

Abstract: Chinese prescription is composed of Chinese herbal medicine according to the “seven compatible relations” and the “sovereign, minister, assistant and courier” principles. These principles are closely associated with the interaction of synergy, addition and antagonism. Under the direction of traditional Chinese medicine (TCM) theories, the multi-component combination study provides clearer component mechanism than the study of TCM prescription. This mode displays a harmony of synergistic, additive, or antagonistic interactions among combined components. The mechanism of component interaction directly triggers chemical reaction or influences the character of other components including absorption, metabolizability, pharmacodynamics, toxicity, etc. Key problem in the component interaction study is to distinguish which components have synergistic or additive effect, and which components are able to antagonize the side effect of other components. Multi-component optimization should be completed based on multi-factor and dynamic pharmacological models, in which not only diseases but also their syndromes should be differentiated. Further study of how components interact with its targets enables us to understand the combination mechanism underlying. This consideration will promote modernization of TCM prescriptions.

Keywords: Interaction, Chinese prescriptions, multi-component combination

(责任编辑: 李沙沙 张志华 责任译审: 王 晶)