

基于药性组合的中药性效规律研究框架^{*}

□王 耘 张燕玲 史新元 乔延江^{**}

(北京中医药大学中药信息工程研究中心 北京 100102)

摘 要:针对药性科学内涵与性效规律研究,本文提出药性组合与功效相结合的研究思路。以具有某类传统功用的中药为研究对象,以药性组合为切入点,通过药性组合间的研究结果对比,在整体层次上发现传统功用与药性组合的客观规律,在单味药层次上明确药性的药效特点与代谢特征,在分子水平层次上揭示药性的物质基础、作用靶点及其效应的组织分布,从而建立中药“证候-功效-药性”系统网络,阐释药性理论的科学内涵与应用规律,为临床合理用药与药物研发提供理论依据。

关键词:药性组合 性效规律 合理用药 中药新药创制

doi: 10.3969/j.issn.1674-3849.2012.04.009

药性理论是指导中药学的基本理论,是连接中医学和中药学的桥梁,是基础研究和临床应用的纽带,是中药区别于天然药物的理论依据,是中医发现、认识和应用药物的理论基础^[1]。近几十年,国内外学者采用现代科学技术分别从文献、物质基础、生物效应、临床应用以及药性表征与评价方法对四气、五味、归经等内容进行了大量探索性研究。结果表明,药性的性、味、归经等内容是一个整体,共同表达中药功效的作用性质与特征,分别对其研究,难以阐释药性理论的科学内涵,难以实现研究成果的临床转化。为此,本文在以往研究工作的基础上,提出从药性组合角度研究中药性效规律的思路与方法^[2]。

一、药性组合基本概念

药性是药物与疗效相关性质和性能统称,是历代医家在长期医疗实践中,根据药物的治疗作用总结出来的用药规律。近年来,在对以往药性理论研究反思的基础上,不断认识到“性-效关联”的重要性,将药性与效应结合起来,并对部分中药的药性-功效关系进行了初步的研究^[3-5]。在对单一药性大量研究和归纳的基础上,逐渐意识到药性与功效的关系不是一一对应的关系,而是药性不同要素作为一个整体与功效之间存在关联关系。中药药性各要素以其各自的特点,从不同维度、层次上反映了中药的药性及功能。多维药性成为中药功效的基础,多维药性及其交互作用构成中药的整体功效^[6-10]。这与由不同性能药味配伍组合成方剂

收稿日期:2012-07-09

修回日期:2012-08-13

^{*} 国家自然科学基金项目(30973946):基于三阴三阳系统的药性组合模式及其作用机理研究,负责人:王耘;国家自然科学基金项目(81173568):基于三阴三阳的经方药对语法系统及其作用机制研究,负责人:王耘;科学技术部国家科技支撑计划项目(2008BAI51B01):中药有效成分群辨识技术研究,负责人:张宏桂;北京中医药大学科研创新团队支持项目(2011-CXTD-11):中药信息工程科研创新团队,负责人:乔延江。

^{**} 通讯作者 乔延江 本刊编委 教授 博士生导师 北京中医药大学副校长 主要研究方向:中药信息工程 Tel: 010-84738620 E-mail:jqiao@263.net。

的整体功效并无本质不同,单味药自身就是多个药性的复合体,从而将单味药药性组成的研究与方剂配伍规律的研究紧密联系在一起^[11]。

药性组合是指由两个或两个以上药性要素所表达的中药功效。明·缪仲淳在《本草经疏》中指出“药有五味,中涵四气,因气味而成……良由气味互兼,性质各异,参合多少,制用全殊”,说明了药性组合与其功用的关系。《素问·宣明五气论篇》有“五味所入,酸入肝,辛入肺,苦入心,咸入肾,甘入脾,是谓五入”的记载,从一个角度表明了五味与归经的组合关系^[12]。药性组合并非随机排列,而是由各药性要素的作用特点决定临床可能存在的组合形式。理论上讲,寒凉平温热五气、酸苦甘辛咸淡涩七味以及十二归经,药性组合的最大数目应为 420(见图 1),以药性组合作为基本单位,对中药的药性特征进行整理。例如麻黄在药典中的药性记录是温、苦辛、归肺膀胱经,用药性组合的形式来表述,麻黄涉及温-苦-归肺经、温-苦-归膀胱经、温-辛-归肺经、温-辛-归膀胱经 4 个药性组合^[13-17]。在对中药药性组合进行整理的基础上,即可发现具有相同传统功用的中药在药性组合分布上的特征,亦可发现其中的关键药性组合。例如,活血化瘀功效共涉及

到 65 个“性味归经组合”,其中温-辛-肝(性温味辛归肝经组合)、温-辛-心(性温味辛归心经组合)、寒-苦-肝(性寒味苦归肝经组合)、寒-苦-心(性寒味苦归心经组合)、温-苦-肝(性温味苦归肝经组合)5 个典型药性组合覆盖 61% 的常用活血化瘀药。因此,通过典型药性组合能够体现活血化瘀功效的主要药性特征。通过对温-苦-肝、寒-苦-肝的综合分析,可以研究苦-肝组合的共性特征,同时可以研究温、寒的特异性特征;通过对温-辛-肝、温-苦-肝的综合分析,可以研究温-肝组合的共性特征以及辛味、苦味在作用特征上的差异;通过对温-辛-肝、温-辛-心的综合分析,可以研究温-辛组合的共性特征以及归肝、心经的特异性特征;通过对寒-苦-肝、寒-苦-心的综合分析,可以研究寒-苦组合的共性特征以及归肝、心经的特异性特征。

二、基于药性组合的性效规律研究

基于药性组合开展性效规律的研究,不但包含对药性组合与功效关系的研究,也包括对各药性要素在功效中所发挥作用的研究;不但包含宏观上对性效规律的研究,也包括微观上对其科学内涵的研究;不但包含对规律、作用原理的基础研究,也包含

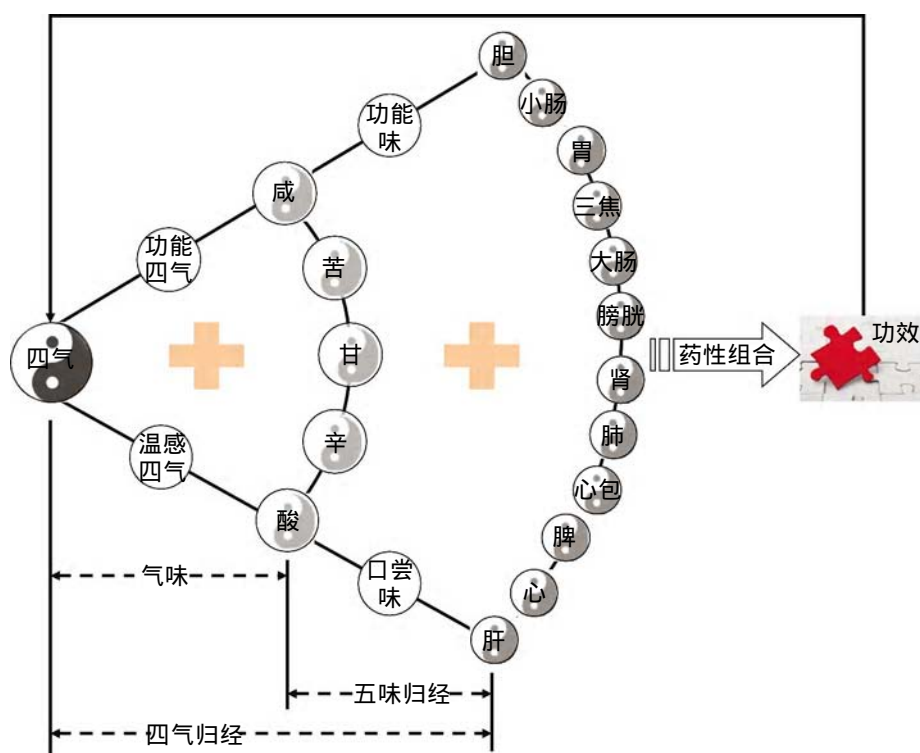


图 1 药性组合概念示意图

相关研究成果的应用途径,从而构成药性理论多层次、多尺度、多环节的立体研究框架。

1. 基于药性组合的性效规律研究内容

(1) 中药药性 - 功用关系的药性组合规律与基础理论研究。

该研究主要侧重于理论层面,通过明确药性与功效关系,发现药性-功效规律,形成“药性组合”应用基本理论,为其他研究提供理论依据和研究思路。

(2) 药性 - 功效物质基础与作用靶点研究。

针对特定功效相关药效所对应的靶点、药物作用靶点及受体,进行药物物质基础和靶点辨识,明确药效物质作用靶点,揭示药性相关物质基础与其作用靶点关联性规律。

(3) 基于药效学的药性 - 功效关系研究。

利用网络药理学技术研究各药性组合相关的生物效应,明确性味、归经的调节与影响,建立药物性、味、归经作用性质、特征与作用的药效表征。

(4) 基于代谢特征的药性 - 功效关系研究。

从代谢特征角度研究药性-功效关系能够通过药性相关生物过程的终端效应表征药性与功效对机体的作用。综合评价药性对机体代谢网络影响结合中医理论揭示药物性、味、归经核心要素之间的网络关系。

(5) 临床有效方剂的药性组合规律研究。

从临床有效方剂中发现药性组合与功用关系的基本规律,明确典型药性组合与辨证分型、方剂功效的临床应用规律。验证构建的“药性组合”应用基本理论。

(6) 基于生物网络的药性 - 功效关系研究。

在药性组合物质基础、作用靶点、药效表征和代谢特征研究的基础上,用生物信息方法构建揭示药性组合与功效关系原理的生物网络。对不同药性组合相关生物网络的对比,通过网络效应指标的上调或下调,阐释药性对生物网络调节的作用性质,通过药物所影响的关键指标及相应靶点明确药性对生物网络调节的基本特征,通过网络的效应传递和终端效应标识效应分布。

上述6个部分研究各有重点、相互衔接、交叉融合,形成一个有机整体(见图2)。

2. 基于药性组合的性效规律研究优势

结合上述6部分内容,研究药性与功效关系的科学原理与客观规律,其优点主要表现为如下3个

方面:

(1) 从特定功效相关的关键药性组合选择药物,体现了药性自身的系统性和中医认知的整体观^[14]。

关键药性组合体现了功效的作用特征,有利于阐明不同药性在特定功效中所发挥的具体作用及其有机联系。

(2) 基础研究与临床验证结合,“性—效—证”相结合。

通过揭示药性组合共性与个性间的关系,明确药性不同要素的作用性质、基本特征与效应分布,阐明药性产生功效的机制,体现了药性核心要素的网络特征和性效证的一体性^[15~18]。研究结果可指导临床用药与药物研发。

(3) 宏观规律与微观机制呼应。

从宏观层面,研究药性与功效关系的客观规律,体现了药性核心要素的网络特征和“药性-功效-证候”的一体性,研究结果可指导临床用药;从微观层面,研究药性的物质基础、作用受体、生物效应和代谢网络^[19]。通过揭示“药性组合”共性与个性间的关系,明确药性不同要素的作用性质、特征与部位,阐明药性核心要素在功效中所发挥的作用。

三、基于药性组合的临床用药与新药创制

中医临床用药时,性、味、归经之间是不可分割的整体,3个要素相互联系,相互配合,从不同角度共同表达其功效^[20]。通过药性组合对药性-功效规律开展系统研究,可为指导临床合理用药提供理论基础。如图3所示,在临床病证结合的基础上确定治则治法之后,即可明了临床所需要的功效,根据所研究得到的药性组合与功效的关系可选择符合需要的药性组合,并进而由多个药性组合构成药性组合模式。此药性组合模式反映了临床治疗对药性的需求,因而可以根据此药性组合模式选择合适的药物,在饮片配伍的基础上构成临床方剂。也可由此药性组合模式与既有方剂的药性特征进行对比,评价方剂在药性构成上的合理性。对于中药有效成分,若能够在药性药效表征与代谢特征研究的基础上预测其可能的药性,亦可根据药性组合模式对中药有效成分进行选择、配伍,从而为基于中药有效成分的复方药物研究提供符合药性理论的初始配方。同理,对已上市化学药亦可采用此思路,从而为化学药复方药物的开发提供具有中医药特色的思



图2 基于药性组合的性效规律研究框架

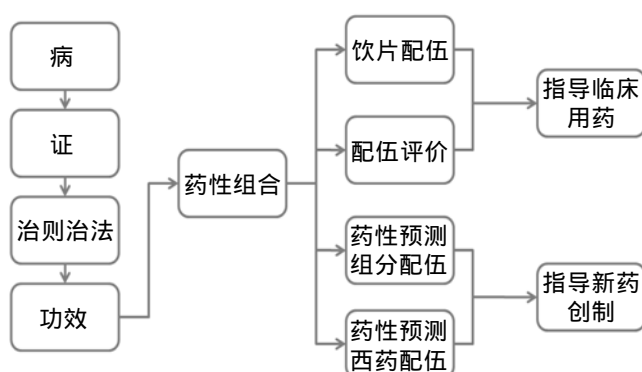


图3 基于药性组合的临床用药及新药创制基本思路

路和研究模式。这种“法随证立,效依法明,缘效择性,因性成方”的临床用药与新药创制指导方案,不但可对中药饮片的配伍和用药合理性进行评价,而且可用于指导组分中药和复方药物的研发,从而构成以药性组合为核心的临床用药和新药研发模式。

四、结论

建立基于药性组合的中药性效规律研究框架,进行药性-功效规律的研究,将为发现中药药性理论与功效间的客观规律,揭示药性理论的科学内涵,建立药性表征与评估方法,建立以药性组合为核心的临床用药指导方法与新药创制方法提供有力的科学依据与理论基础,有望成为连接传统药性

理论与现代医药学的桥梁,从而充分发挥药性理论在复杂疾病诊疗方面所具有的独特优势,为医药学的发展做出新的贡献。

参考文献

- 唐仕欢,杨洪军,黄璐琦.论中药药性的概念、形成及其意义.中医杂志,2010,51(4):293~296.
- 王耘,李江,石宇峰,等.面向数据挖掘的中药药性与功效数据库的建立.中国中医药信息杂志,2010,17(9):95~96.
- 肖斌,陶欧,顾浩,等.基于功能靶点的中药功效术语规范.中西医结合学报,2011,9(3):252~256.
- 刘颖,王耘,乔延江.常用活血化瘀类中药组分数据库的构建.计算机与应用化学,2006,23(11):1129~1132.
- 肖斌,王耘,乔延江.中药药性与功效的关系研究.中国中医药信息杂志,2011,18(1):31~33.
- 肖斌,王耘.中药功能靶点的研究.中西医结合学报,2010,8(12):1190~1194.
- 肖斌,陶欧,罗计,等.中药药性与功能靶点的关系.中西医结合学报,2011,9(7):789~793.
- 周密,王耘,乔延江.利用数据挖掘方法预测中药缺失药性的初步研究.中国中医药信息杂志,2008,15(6):93~94.
- 周密,王耘,乔延江.缺失药性补遗与完备的方法学研究.世界科学技术-中医药现代化,2008,10(5):118~120.
- 刘颖,李江,王耘,等.贝叶斯网络在中药活血化瘀功效预测中的应用.北京中医药大学学报,2008,31(4):229~231.
- 王梅,张培,王耘,等.基于药理作用的中药组分功效预测研究.世界科学技术-中医药现代化,2011,13(1):93~95.
- 汤尔群,黄玉燕.《黄帝内经》药性理论浅析.江西中医学院学报,2011,23(6):17~19.
- 顾浩,王耘,肖斌,等.中药功效-药性组合关联关系研究.时珍国医国药,2011,22(7):1568~1571.
- 王耘,颜素容,乔延江.基于三阴三阳系统的藏象思维模型.北京中医药大学学报,2009,32(3):152~155.
- Wang Y, Hao JL, Qiao YJ. Systems Biology Platform for Mechanism Clarification of Chinese Medicine. GCIS 2009, 2009.
- Wang Y, Zheng R, Qiao YJ. Modeling, Learning and Simulating Biological Cells with Entity Grammar. ICCS 2007, Part IV, 2007:138~141.
- Zheng R, Wang KS, Wang Y. A Generalized model to Simulate Complex Chemical Systems, in Proceedings of the First International Symposium on Test Automation & Instrumentation (Vol II), Beijing, 2006:798~801.
- Wang Y. Entity grammar system: a grammatical tool for studying the hierarchical structures of biological systems, Bulletin of Mathematical Biology, 2004, 66(3): 447~471.
- 王耘,张燕玲,史新元,等.中药功效网络的构建与应用.世界科学技术-中医药现代化,2008,10(5):105~108.
- 顾浩,王耘,颜素容,等.基于药性组合的呕吐病机与治法分析.中华中医药杂志,2011(11):2497~2499.

Framework for Nature–Effect Relationship Research of Chinese Medicinals Based on Nature Combination

Wang Yun, Zhang Yanling, Shi Xinyuan, Qiao Yanjiang

(Research Center of Traditional Chinese Medicine Information Engineering, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100102, China)

Abstract: According to the research on relationship between the nature of Chinese medicinals and their clinical effect, a new framework was proposed in this paper. Chinese herbal medicine with determined traditional effect was used as study subject. Concept of nature combination and comparing research results on different nature combinations were conducted in order to find the law in nature–effect relationship, features of herbal medicine in functional mechanisms and active compounds, targets and their distribution in tissues. Through integration of information on different levels, a systematic network covering *Zheng*–Effect–Nature can be established. This systematic network can be used to elucidate the scientific significance of the nature theory and to provide scientific basis for rational application or R&D of herbal medicine.

Keywords: Medicine nature combination, nature–effect relationship, rational application, R&D of Chinese medicine

(责任编辑 李沙沙 张志华, 责任译审 王 晶)