

中药组分研究现状及相关思考*

许 钊,王运来,彭代银**

(安徽中医药大学药学院 合肥 230012)

摘 要:中药组分研究是目前中药相关研究的热点,现在主要集中于两个方向:一是以原方的功效主治为基础,筛选能够体现原方性质的配伍组分,即组分中药;二是在原方化学成分群的基础上进行有序组合,筛选具有潜在临床疗效的新药物模式,即新的天然药物。本文通过回顾总结中药组分研究中的主要内容,并对多元化发展中的组分中药进行梳理分析,探讨中药组分与组分中药的研究模式,以期发掘具有一定价值的观点,为中药的深入研究提供参考。

关键词:中药组分 组分中药 组分配伍 天然药物

doi:10.11842/wst.2018.02.002

中图分类号:R96

文献标识码:A

中药“显效理论”指出中药是通过众多显效形式(具有药效或药理活性的中药化学成分原型及其代谢产物)的单靶点叠加作用、多靶点协同作用发挥集团军式作用体现中药特色,并认为“显效理论”可引导以相同靶点上多成分的叠加作用并结合多成分多靶点协同作用的中药研发策略^[1]。而多效中药定向药效成分策略指出多效中药在不同的配伍环境下针对不同病证所表现的功能不同,其所含化学成分部分显现出定向有效性^[2]。这两种理论是对中药药效物质基础的再认识,提出中药成分含量低、作用机理不清晰等的理论假设。多效中药定向药效成分通过单靶点叠加作用、多靶点协同作用发挥整体药效作用有望达到关于现代中药作用机理相对清楚、质量稳定可控的要求,并且经配伍配比优化后的定向药效成分药效可表现出一定的优越性——即“组分中药”研究层次。其实,对多效中药定向药效成分的研究是对组分中药研究模式的深入理解与创新性研究策略。自“973计划”《方剂配伍规律研究》项目在组分中药关键技术研究等领域取得突出进

展,组分中药研究模式便得到了广大专家学者的青睐,取得了丰富的研究成果。这种对复杂的中药体系进行降维降阶的思路有利于解释中药的整体性和协同作用的特点,为中药走向国际市场提供了可能。

在组分中药的研究过程中,逐渐形成了组分配伍研发模式的新浪潮——“中药组分研究”(包含对“显效理论”中药效物质的显效形式和定向药效成分相关研究),进一步丰富了组分中药研究体系,加快了中医药现代化的步伐,成为现代中药研发的一个方向^[3,4],但两个新事物的发展出现了混乱的局面,大多数科研工作者没有明确两者的本质差异。本文通过回顾总结中药组分研究概念的提出、主要研究内容及发展方向,对多元化发展中的组分中药进行梳理,探讨中药组分研究发展方向及两者的密切关系。

1 中药组分研究概念

尽管中药组分研究已经成为中药研究的一个方向,但是对于中药组分的理解存在各家各说的混乱局面。

张伯礼和王永炎院士以中医学理论为基础、以系

收稿日期:2017-11-12

修回日期:2017-12-20

* 国家自然科学基金面上项目(81573720):基于肾病综合征模型及AVP-NOS/NO-AQP2途径研究当归芍药散活血利水作用机制及物质基础,负责人:许钊。

** 通讯作者:彭代银,教授,博士研究生导师,主要研究方向:道地药材品质提升与可持续利用研究。

统科学思想为指导,创建了配伍配比优化设计模式筛选中药处方^[5,6]。他们认为中药组分应该具备按照中医理论配伍组方、临床适应证明确且有较强针对性、组分中药物质基础及作用机理相对清楚质量稳定可控等特征^[7]。贾晓斌等^[8-11]指出中药活性成分之间是有多个层次构成,两两相互影响,共同构成中药复杂系统:单体成分、同一类成分构成的组分、不同类别的组分构成了中药复方整体;并指出中药复方的物质基础是由“有效组分+功能组分”共同组成。梁鑫淼提出了“本草物质组”的设想,认为组分中药是以中医药理论为基础,在临床安全有效的前提下,将药材中的成分进行提取分离制备标准同系组分,通过化学和生物学的系统表征筛选功能组分,以功能组分配伍创制而来^[12,13]。张贵君等^[14]将发挥药效的成分称为“药效组分”:按照中药的生源规律进行有序组合,内部成分之间存在着量和比的关系,但这些组分始终处于相对平衡的状态。这类药效组分包括配伍组分、化学组分和信息物质组分3个主要方面^[15]。此外,王厚伟从中药药性理论提出了“中药宏观药性假说”,并在此基础上认为中药的宏观药性的基础是各物质成分的药性,各成分的微观药性相互作用共同构成了中药整体药性,由此提出了“药性组分”的概念^[16]。

目前研究较多的是在“组分结构”理论的基础上进行中药组分的研发,但是“组分”并不一定是同一类成分构成的群体,不同性质的成分有序组合也可以是中药组分,类似于组分结构理论提到的“亚组分”的概念^[17]。笔者根据前人介绍,认为基于中药某一特定疗效(也是其主要适应证)研究其物质基础(各种可能的物质形式),可以称之为中药复方药效组分研究,简而言之称为中药组分研究。

2 中药组分研究内容

目前有关中药组分的研究越来越多。经CNKI检索,以“中药组分”为主题的文献共计4400余篇,研究的热点集中在筛选具有潜力的配伍组分、鉴定优化配伍组分并评价配伍组分的疗效。

2.1 筛选具有潜力的配伍组分

2.1.1 从有效复方中筛选潜力组分

有研究采用谷氨酸损伤SH-SY5Y细胞造模筛选具有神经修复的中药有效组分,通过大孔树脂洗脱和制备液相分离出葛根芩连汤化学组分,发现C15、D06、

D07、E05等组分具有较好神经细胞保护作用^[18]。对当归补血汤水提浓缩液经过醇沉、大孔树脂吸附、乙醇洗脱、乙酸乙酯萃取、柱层析分离得到的含阿魏酸和黄芪甲苷的混合物组分具有明显的促进鸡胚CAM血管新生作用^[19]。这种中药组分的配伍途径得到的往往是中药复方的有效部位,而对于有效部位配伍的研究也存在着成分的复杂、作用机理不清晰等难题。将指纹图谱整体性特点应用到药效指标的研究上,筛选全方中明确的药效成分,进而考察主要药效成分间的配伍关系,即“谱效关系”研究已有成功的探索^[20,21]。

2.1.2 从复方中的单味药筛选成分进行配伍

虽然这种组分配伍也是以临床有效复方为基础,但并不是以整个复方为研究对象,而是将复方中所含的单味药为组分单位,根据复方的功能主治筛选每一味药发挥复方药效的有效成分或部位进行配伍配比研究。陈竺等^[22]将来自于复方黄黛片中的四硫化四砷、靛玉红和丹参酮II A进行组合,从三药联合可治疗白血病的角度阐明了配伍的意义。有研究考察了黄芪汤中4种组分抗肝纤维化效应作用,并确定了其最优组方黄芪总皂苷:甘草酸的配伍比例为164:48^[23]。此外,基于中药提取液中不同成分种类进行化合物数据库重建,结合各成分的活性分布进行同一种类成分和不同种类成分间多成分相互作用关系的思路则从成分性质方面进行筛选。如在丹参三七药对的研究中,人参皂苷和丹参酮之间有着复杂的药理相互作用关系,为进一步研究两个中药组分提供新思路^[24]。

2.1.3 作用机理和作用靶点清楚的复方有效成分配伍

有研究利用贝叶斯网络建立脑缺血再灌注小鼠模型中差异表达基因与钙信号转导通路的相关性,分析清开灵复方中主要药效成分之间的协同作用。结果证实,黄芩苷和栀子苷的组合在干扰钙信号通路的表达上优于单一组分^[25]。同样在清开灵方中,栀子苷和熊去氧胆酸在脑缺血海马细胞表达序列中起到协同作用^[26]。近年来兴起的网络药理学研究思想与中药整合体系不谋而合,两者的紧密结合:基于“组分-靶点-疾病”网络研究将有利于采用现代研究手段解决中药的物质基础与作用机理,成为今后研究的热点方向^[27]。如有研究采用网络药理学研究方法建立了三草胶囊与肝纤维化之间的“成分-靶点-疾病”网络,筛选了包括熊去氧胆酸在内的11个有效成分,并阐明了可能的作用机制关系^[28]。这些研究表明,具有确切作用靶点和

作用机制的成分有机结合可以开发新的中药组分。

2.2 鉴定、优化配伍组分

组分中化学成分的鉴定是组分配伍的重要环节,现代分析技术的快速发展为组分鉴定提供了支持。现阶段色谱技术(如HPLC,GC,CE等)及其联用技术(如与NMR、Q/TOF-MS等的联用)已经广泛应用于中药的化学成分识别,结合质谱及各类光谱表征,可以有效表征成分结构。如有研究采用LC-Q-TOF-MS和LC-IT-MS鉴定了橘枳姜汤中的108个成分,体外实验表明川陈皮素和橘皮素等甲氧基黄酮类成分是其主要的抗炎成分^[29]。

鉴于中药成分的复杂性,中药组分中发挥药效的各成分贡献率不同,有必要进行组分优化,使之达到最佳比例关系,发挥中药组分最大效应。目前主要的配伍筛选优化方法有均匀设计法、正交试验设计法、权重配比法、基线等比增减设计法等。比如有研究采用均匀设计结合综合权重法进行甘草酸、川芎嗪和葛根素3种有效组分剂量配伍设计,确定了3种有效组分最优综合药效的最佳剂量比^[30]。孟胜喜等^[31]通过均匀设计和回归分析筛选出中药组分复方“BZL”方(绿原酸、栀子苷、姜黄素、虎杖苷、白术多糖)能有效防治高脂肪饮食诱导的大鼠肝脂肪沉积和损伤。

优化配伍关系需要评价成分之间相互作用关系。借鉴“基因诊断治疗”策略,基于成分敲除研究中药有

效成分整体作用及相互间作用的策略悄然而生^[32-35],主要方法有制备液相色谱法、高速逆流色谱法、分子印迹技术和单克隆抗体技术等。特异性敲除目标成分,比较敲除前后中药的药效强弱,从整体观发现药效物质及其整合作用,有别于现今主流的把成分“拿出来,孤立评价其活性”的模式,能够真正表征成分之间的相互作用关系,为基于系统水平挖掘中药药效物质基础,筛选具有确切疗效的中药组分提供新思路。有研究采用配伍组分剔除的方法通过设计参麦方中主要组分人参二醇、人参三醇、麦冬多糖和麦冬皂苷有序配伍,表征了相关成分的作用角色,并优化了配比剂量等^[36]。

3 中药组分研究的发展方向

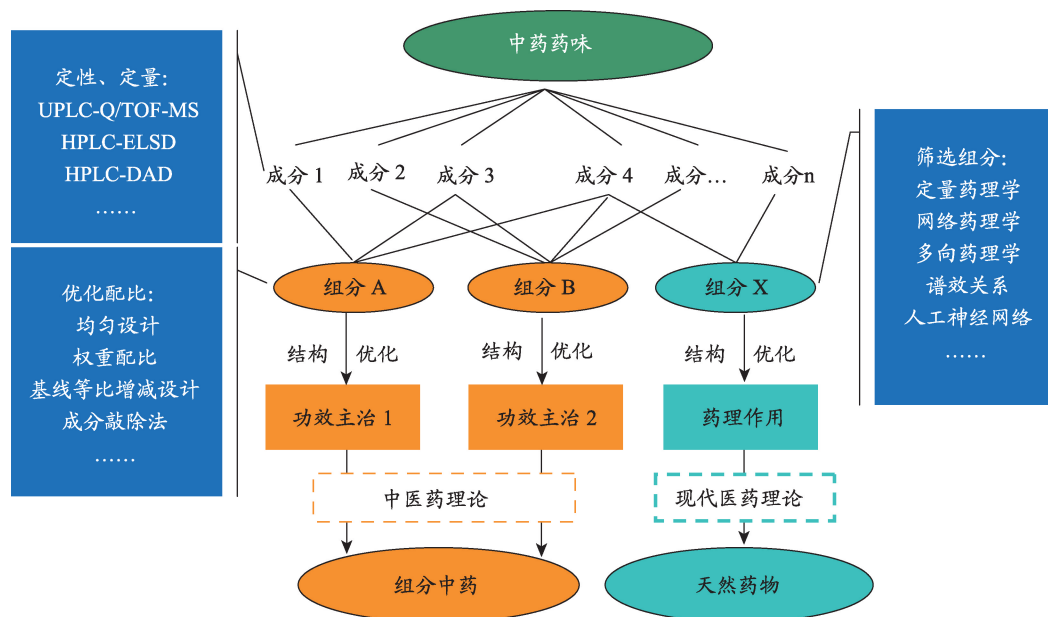
如果能够确定与药效相关联的组分,可进一步将这些组分重新组合、优化配伍配比关系,并向两个方向发展:组分中药和天然药物(图1)。

3.1 组分中药

如果这种成分组合的特点符合中医药理论,能够应用于相应的病证,或者这种研究对象是在中医药理论指导下,从独特药材中筛选出来的能够反映该方功效主治等特点的组合,在这种情况下,对该组分的研究也就包含在组分中药的研究范畴。

3.2 天然药物

如果该组分是基于高通量筛选或其他药理学评价



得到的化学成分集合,其药效学作用与原药材的功能主治无关或者组分的性味离合关系与原药材不符,此时的中药组分更类似于天然药物,主要原因是缺乏中医药理论基础,是在现代医药理论指导下设计开发的药物。例如升麻提取的治疗骨质疏松的组分三萜类化合物,而升麻传统的功效和骨质疏松几乎没有任何关联性,此种情况就不宜将中医药理论作为升麻三萜类治疗骨质疏松的依据^[37]。但需要注意,这类组分也是传统中药的产物。

4 相关思考及展望

4.1 中药组分研究勿盲目追求组分中药层次

中药组分是否仍然继承原方的药性配伍规律,是目前组分中药研究的争议话题。有研究认为组分中药是根据经典方的药、味特性所得到的药性组合模式。依据高血压类方的药性组合和临床数据,并经实验验证,二甲双胍、托吡酯和葛根素组合表现出一定的降压作用,以此考察了基于药性组合模式探讨组分中药的设计方法^[38]。陶丽等^[39]认为,在进行配伍组分及其剂量优化设计时,需要明确组分样品库中各组分与其所属中药的性味离合关系,选择药少力专、基于药性组合的药对组分配伍。

笔者认为,现阶段不能盲目地以药性理论来指导中药组分的设计,产生争议的原因是目前多数研究者尚没有注意到中药组分与组分中药概念的差异,大多数研究者所论述的组分中药实则是中药组分的概念,以组分中药来表述相关内容值得商榷。研究中药组分

的药性,对组分中药的研发和临床合理用药具有重要意义,它是组分中药研发的一部分,但并非中药组分研究的必然选项。同时中药组分并非组分中药的专有代名词,其也可以发展为天然药物。鉴于目前研究现状,我们可以从多个角度筛选、优化具有一定疗效的中药组分,两个研究方向并行,哪怕得到的中药组分不符合原方性质,也可以天然药物的角度深入研究。

4.2 厘清中药组分、组分中药与中药整体的关系

符合中医药理论的中药组分与组分中药存在一一对应的关系:中药组分经过深入研究,可以达到成分较为明确、作用机制较为清晰的组分中药层次;而不同功效主治的组分中药(多个中药组分)则构成了中药整体。明确了数个组分中药的“小复方”特性时,也就可以进一步揭示中药整体的科学内涵。现阶段我们可以针对中药药味中的不同功效逐步开发不同的中药组分,也可以从其他中药中筛选针对此功效更优的中药组分,以期获得更多的来自于传统中医药的礼物。

专家学者提出不同的组分概念及药效物质的显效形式、定向药效成分研究策略等理论,对复杂体系进行降维降阶,在一定程度上将中药多成分的复杂性问题简化,为阐明中药药效物质基础提供可能。但中药组分研究面临诸多复杂问题,涉及中药组分研究理论体系、组分筛选、提取分离/鉴定、药理学评价、组分效价、作用原理、代谢规律、组分安全性、组分制备、组分评价质量标准等,需要医药工作者共同努力。总之,从中药组分的角度考虑,现代中药应该是组分中药,天然药物是中药组分研究的一个方向。

参考文献

- 1 蔡少青,王璇,尚明英,等.中药“显效理论”或有助于阐释并弘扬中药特色优势.中国中药杂志,2015,40(17):3435-3443.
- 2 秦雪梅,李爱平,刘月涛,等.多效中药定向药效成分研究策略.中草药,2017,48(5):847-852.
- 3 杨炳沂.香山科学会议第415—419和S14次学术讨论会简述.中国基础科学,2012,14(3):35-42.
- 4 刘丽梅,张俊华,岳广欣,等.组分中药产生背景回顾及未来展望.中国中医药信息杂志,2016,23(5):1-5.
- 5 张伯礼,王永炎.方剂关键科学问题的基础研究—以组分配伍研制现代中药.中国天然药物,2005,3(5):258-261.
- 6 王阶,郭丽丽,王永炎.中药方剂有效成分(组)分配伍研究.中国中药杂志,2006,31(1):5-9.
- 7 张伯礼,王永炎,商洪才.组分配伍研制现代中药的理论和方法.继续医学教育,2006,20(19):89-91.
- 8 封亮,张明华,顾俊菲,等.中药物质基础“组分结构”理论的创新与实践.中国中药杂志,2013,38(21):3603-3607.
- 9 杨楠,封亮,贾晓斌.组分结构理论指导下创新中药制剂的拓展与外延.中国中药杂志,2016,41(1):144-149.
- 10 严红梅,陈小云,张振海,等.基于中药组分和“组分结构”理论的中药研究模式的探讨.中草药,2015,46(8):1103-1110.
- 11 柯仲成,侯雪峰,邱辉辉,等.基于组分结构理论的现代中药制剂发展思路探讨.中药材,2017,40(4):999-1002.
- 12 梁鑫淼,徐青,薛兴亚,等.组分中药系统研究.世界科学技术-中医药现代化,2006,8(3):1-7.

- 13 梁鑫森, 张秀莉, 郭志谋, 等. “本草物质组”设想与研究思路. 中国科学基金, 2008, 22(6): 321-324.
- 14 程京艳, 张贵君. 中药化学成分研究的相关思路. 世界科学技术—中医药现代化, 2010, 12(4): 511-514.
- 15 张贵君. 中药研究的误区思考与创新研发的新思路. 中国中药杂志, 2007, 32(13): 1367-1369.
- 16 王厚伟, 窦彦玲. 中药“宏观药性”假说与组分药性数字模拟研究. 世界科学技术—中医药现代化, 2012, 14(2): 1529-1531.
- 17 刘丹, 贾晓斌, 郁丹红, 等. 基于中药组分的中药多元释药系统的构建. 中国中药杂志, 2012, 37(15): 2338-2343.
- 18 吕敏, 张玉峰, 王毅, 等. 具有神经细胞保护作用的中药组分快速筛选方法研究. 中国中药杂志, 2013, 38(10): 1581-1584.
- 19 董海燕, 杨建刚, 肖志强, 等. 4种中药和3个方剂促血管新生作用及有效组分的研究. 中药材, 2013, 36(8): 1297-1300.
- 20 Xu GL, Xie M, Yang XY, *et al.* Spectrum-effect relationships as a systematic approach to traditional chinese medicine research: current status and future perspectives. *Molecules*, 2014, 19(11): 17897-17925.
- 21 Liu X, Wang XL, Wu L, *et al.* Investigation on the spectrum-effect relationships of Da-Huang-Fu-Zi-Tang in rats by UHPLC-ESI-Q-TOF-MS method. *J Ethnopharmacol*, 2014, 154(3): 606-612.
- 22 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. *PNAS*, 2008, 105(12): 4826-4831.
- 23 全欣, 陈高峰, 陆雁, 等. 基于均匀设计分析黄芪汤活性组分抗二甲基亚硝胺大鼠肝纤维化的配伍作用. 中国中西医结合杂志, 2011, 31(10): 1389-1393.
- 24 Song HP, Wu SQ, Hao HP, *et al.* A chemical family-based strategy for uncovering hidden bioactive molecules and multicomponent interactions in herbal medicines. *Sci Rep*, 2016, 6: 23840.
- 25 Jing Z, Yan Z, Zhou C, *et al.* Comparison of the Network Structural Characteristics of Calcium Signaling Pathway in Cerebral Ischemia after Intervention by Different Components of Chinese Medicine. *J Tradit Chin Med*, 2011, 31(3): 251-255.
- 26 Liu J, Zhou CX, Zhang ZJ, *et al.* Synergistic Mechanism of Gene Expression and Pathways between Jasminoidin and Ursodeoxycholic Acid in Treating Focal Cerebral Ischemia-Reperfusion Injury. *CNS Neurosci Ther*, 2012, 18(8): 674-682.
- 27 陈娟, 顾俊菲, 汪春飞, 等. 组分结构中药与网络药理学: 病理机制网络的系统整体调控. 中国中药杂志, 2015, 40(4): 758-764.
- 28 Wei S, Niu M, Wang J, *et al.* A network pharmacology approach to discover active compounds and action mechanisms of San-Cao Granule for treatment of liver fibrosis. *Drug Des Devel Ther*, 2016, 10: 733-743.
- 29 Wang S, Chen P, Jiang W, *et al.* Identification of the effective constituents for anti-inflammatory activity of Ju-Zhi-Jiang-Tang, an ancient traditional Chinese medicine formula. *J Chromatogr A*, 2014, 1348: 105-124.
- 30 刘钊, 钟菊迎, 高尔宁, 等. 基于液相蛋白芯片的3种中药有效组分配伍的抗炎作用研究. 中国中药杂志, 2015, 40(20): 4068-4074.
- 31 孟胜喜, 胡义扬, 冯琴, 等. 中药组分复方“BZL”的筛选及其对实验性脂肪肝大鼠的作用. 世界科学技术—中医药现代化, 2014, 16(1): 45-51.
- 32 Liu P, Yang H, Long F, *et al.* Bioactive Equivalence of Combinatorial Components Identified in Screening of an Herbal Medicine. *Pharm Res*, 2014, 31: 1788-1800.
- 33 赵琰, 屈会化, 王庆国. 利用单克隆抗体特异性敲除技术解析中药药效物质基础的新方法. 中国中药杂志, 2013, 38(17): 2906-2910.
- 34 曹泽或, 丁玥, 苏真真, 等. 分子烙印-活性筛选结合评价桂枝茯苓胶囊主要成分活性贡献度研究. 中国中药杂志, 2015, 40(12): 2420-2427.
- 35 Zhang Y, Nie M, Shi S, *et al.* Integration of magnetic solid phase fishing and off-line two-dimensional high-performance liquid chromatography-diode array detector-mass spectrometry for screening and identification of human serum albumin binders from Radix Astragali. *Food Chem*, 2014, 146: 56-64.
- 36 俞凌燕, 王毅, 范晓辉, 等. 用组分剔除法研究中药的有效组分. 中国中药杂志, 2009, 34(3): 336-339.
- 37 叶祖光. 中药复方与组分中药. 中国新药杂志, 2011, 20(16): 1487-1489.
- 38 缪素芬, 颜素容, 郭维嘉, 等. 基于药性组合模式的降压组分中药设计. 中国中药杂志, 2014, 39(13): 2389-2391.
- 39 陶丽, 陆茵, 王爱云, 等. 试论组分中药的药性配伍. 中草药, 2012, 43(11): 2107-2110.

Current Research Status and Relative Thinking on Traditional Chinese Medicine Components

Xu Fan, Wang Yunlai, Peng Daiyin

(School of Pharmacy, Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230012, China)

Abstract: As traditional Chinese medicine (TCM) components have become a hotspot in the field of TCM study, there are two directions toward TCM components: based on original functions and indications screening for TCM components which could reflect the property of the original party compatibility; the second is to escape the original chemical

composition based on a sequential combination to screen new drugs with potential clinical efficacy, called new natural medicine. This paper reviewed the relevant field study of TCM components and multi-component of TCM in order to explore their research patterns. The paper gave a certain value point in view of TCM components research and provided references for in-depth research of TCM.

Keywords: Traditional Chinese medicine component, multi-component of traditional Chinese medicine, component compatibility, natural medicine

(责任编辑:张娜娜,责任译审:王 晶)