

理论探讨

中药引经理论与靶向给药

赵瑞芝¹ 刘少军²

摘要 目的:通过探讨中药引经理论与现代靶向给药思想之间的关系,为中医引经理论的现代应用提供展望和设想,以期更好的发扬中医理论精华。方法:调研中医引经理论、中药归经思想以及中药药代动力学及生理、生物药剂等研究结果,归纳比较,提出论点及验证方法。结果:中药引经理论与现代靶向给药思想具有相通之处,目前生理学及分子生物学等技术的研究成果可为揭示其内在联系提供方法。结论:引经理论有可能应用于靶向给药系统的设计,克服目前靶向制剂存在的缺点。引经理论与靶向给药关系的研究有助于中医理论的发扬光大,同时可推动引经药作用机理以及物质作用基础等的研究。

主题词 归经 @ 引经理论

TCM Medicinal Guide Theory and Target-tropism Administration

Zhao Ruizhi¹, Liu Shaojun²

(1. The Second College of Clinical Medicine, Guangzhou University of TCM, Guangzhou, 510120; 2. The First College of Clinical Medicine, Guangzhou University of TCM)

Objective: To provide prospect and ideas for modern apply of TCM medicinal guide theory so as to better develop essence of TCM theories by means of studies on relation between TCM medicinal guide theory and modern target-tropism administration thought.

Methods: Investigate, research, summarize and compare TCM medicinal guide theory, TCM channel tropism thought, and achievements of studies on TCM pharmacokinetics, physiology and biological preparation, and put forward argument and methods to test and verify. **Results:** TCM medicinal guide theory and modern target-tropism administration thought have similar points.

Present achievements of studies on physiological and molecular biological techniques can provide methods for revealing their internal relations. **Conclusion:** The medicinal guide theory may apply to design the target-tropism administration system and overcome shortcomings of present target preparations. Studies on relation of the medicinal guide theory with target-tropism administration can help develop TCM theories and promote the studies on mechanisms of the channel-tropism drugs.

Key Words Channel tropism; @ medicinal guide theory

引经理论是中药药性理论中颇具争议的理论,中医理论认为,通过引经可改变其它药物的作用方向或部位,或使其作用侧重或集中于特定的方向和部位。这些具有改变其它药物作用方向或部位的药物则称为引经药,历代医家对其有不同甚至完全相反的看法。导致了引经理论至今仍处在理论探讨的阶段,在实验验证方面仍是一个空白,我们分析了现代医药学药物分布的规律以及目前生理研究的结果,发现引经理论具有相当的合理性,是我国传统医学中的精华。值得进行深入的研究与探讨。

1 药物体内分布与归经的关系

由于引经是归经理论的延伸,有必要对归经学说的现代研究进行回顾。归经是指药物对机体某脏腑经络的选择性作用,李仪奎等用数理统计分析法证实,中

药的归经与它的药理作用主要部位吻合,表现为抗惊厥药入肝经;泻下药入大肠经;化痰、止咳、平喘药入肺经;利尿药入膀胱经等等^[1]。采用同位素标记或现代分析手段研究中药有效成分体内分布与药材归经的关系,结果表明,一致率达 90%^[2~5]。

现代医药学是如何认识药物体内分布规律呢?近百年大量的药物代谢动力学研究结果表明,由于化学结构不同,药物性质各异,其与血浆、血细胞以及不同组织及细胞成分的亲和力的大小决定了药物的体内分布,因此,有全身各器官部位都有分布,也有仅分布于少数几个脏器,甚至个别脏器的,如碘在甲状腺的浓度比在血浆及其它组织的浓度高约 10 000 倍;阿霉素则广泛分布于心、肝、肾、脾、肺等组织^[6]。这与中药的归经理论颇有相似之处,有通行十二经的,也有仅通一经或某几经的^[7]。我们知道,化学成分是中药发挥药效作用的物质基础,药效的发挥其实就是外来化学成分与体内内源性物质之间的化学的或物理的作用过程,归经理论其实是内在化学变化的外在表现的总结,因此,

1 广州中医药大学第二临床医学院中药制剂学实验室,广州市大德路 111 号(510120)

2 广州中医药大学第一临床医学院骨三科

收稿日期:2005-04-05

不难解释药物有效成分体内分布与药物归经一致的实验结果。说明中药归经理论具有很强的科学性和实用性。

2 引经理论与靶向给药的相似性

引经是归经与配伍的结合,是归经理论的进一步发展。尤在泾在《医学读书》中说:“兵无向导则不达贼境,药无引使则不通病所。”吴鞠通在《医医病书》中言:“药之有引经,如人之不识路径者用向导也。”从以上论述可看出引经作用类似于现代制剂的靶向作用,药理和药代动力学的实验则为引经与靶向相似性关系提供了现代依据。典型的实验是心经引经药冰片的研究。冰片味辛、苦,微寒,归心、脾、肺经,《本草纲目》记载:冰片具“通诸窍、散郁火”之功,为心经引经药。现代药理研究证实,冰片可增强磺胺嘧啶,庆大霉素,泛影葡胺,川芎,伊文思蓝,顺铂,利福平等多种药物在脑内的浓度^[8],从实验证实了冰片的靶向增强作用。临床研究证实,善用引经药可增强药效,常能取得事半功倍的效果^[9],著名老中医颜德馨、张学文对这一点深有体会^[10,11]。

宏观的研究结果已经证实,引经药与靶向制剂的相似性,而微观的研究结果似乎也说明两者之间的某种联系。分子药剂学研究发现,表面电荷是影响药物体内分布的原因之一,表面带负电荷的粒子易被肝所摄取,表面正电荷则易聚集于肺^[12,13];中医理论认为“酸入肝”,柴胡主入肝胆经,醋制后则主入肝经似乎正是中医理论与这一观点的遥相呼应。

3 引经药“引经”的途径

那么,引经药的靶向类似作用是如何实现的呢?分析文献我们发现,引经药希望达到的靶部位,是其成为引经药的必要条件,但不是充分条件,因为并不是所有归肝经的药都可能成为肝经引经药,归肝经的药众多,但肝经的引经药则只有少数几种,这就说明,引经药之所以可以引经,一定有其作用的特殊之处。从冰片的研究结果可以看出,引经药对于其所引药物的理化性质并无要求,因此,我们推测其作用不是通过药物的配伍改变其他药物成分,而是通过改变其它药物作用的内环境而实现。王宁生等对心经引经药冰片的研究为这种观点提供了依据。CT扫描监测证实,冰片促进其它药物进入脑内的机理在于其改变了细胞膜的通透性^[14],免疫组化证实冰片促进血脑屏障的开放为生理性改变,与大鼠脑皮质微血管内皮上 ICAM-1 表达无关^[15],樊岚岚等在冰片促渗现象基础上应用电子自旋共振技术发现,冰片可使兔角膜上皮细胞的细胞膜的磷脂分子链排列有序性加大,改善角膜上皮细胞的

通透性^[16]。在以上临床与实验结果的基础上,我们设想,其它引经药具有与冰片类似的作用,可能改变体内的微环境如血管内皮以及细胞膜的通透性等,使其它药物易于进入靶部位从而增强疗效。从冰片的研究以及中医理论推演可以推测这种作用是暂时和可逆的,不会对肌体造成长久的损害,因此,我们认为,可以利用引经药的这种特性进行靶向给药的设计。

4 引经理论验证的方法

根据引经理论的定义,以及前面的研究结果,我们认为,可利用药代动力学的方法解决这一争议颇多的难题。例如可选择被多数人公认的引经药为模型引经药,选择药代动力学过程清楚的系列西药为被引药物,将引经药提取液与西药混合灌胃,于不同时间段,测定西药在各组织中的浓度,通过观察引经药对西药体内分布的改变而探讨引经药对西药的靶向增强作用,从而进行引经理论的验证。由于目前药代动力学方法成熟,假以时日,则其验证是指日可待的事情。

5 引经机理的探讨

如前所述,引经药引经的机理在于其改变了机体的微细结构,可通过对药物分布影响的各个环节的体内组织结构的变化研究探讨引经机理。药物到达靶部位需要经过以下几个步骤:(1)进入血液,(2)通过血管内壁进入细胞,(3)进入细胞。在这几个环节中血液 pH 值及离子强度的变化会影响到药物在体内的分布与代谢;血管内皮细胞的间隙及细胞膜的通透性变化会对药物分布产生影响,各组织内细胞表面电荷的变化,以及细胞膜表面通透性变化等都将对药物分布产生直接的影响,因此,可以通过测定使用引经药后血液中 pH 值和离子强度、血管内皮细胞间隙、组织细胞表面电荷,各组织细胞超微结构、血管内皮细胞膜及各组织细胞膜的表面特性变化等的研究,从影响药物分布的各个环节的变化探讨其可能改变体内微环境进而改变其它药物体内分布的机理。目前,原子显微镜可清楚地看到细胞膜表面的孔隙;单个细胞分离技术已经成熟;细胞膜通透性研究也有多种方法可以进行,透射及扫描电镜可看到细胞的细微结构等等,从技术角度考虑,进行引经机理探讨已经不存在难点,是切实可行的设想。

6 引经理论的现代应用

由于引经药的靶向相似作用,我们认为,其可在靶向给药系统及临床中广泛应用。目前文献报道的靶向方法主要是根据体内生理及病理特点设计,如肝、肺等被动靶向制剂是根据器官中血管内皮的孔隙不同而设计,主动靶向如热敏或 pH 依赖脂质体是根据靶部位的温度或 pH 变化而设计,生物靶向根据体内受体设

计等,常见的靶向制剂是粒径和载体各异以及表面结合了不同性质修饰物的微粒,已有证据表明,无论是纳米粒还是微球、微囊均有异位栓塞的危险,这可能正是使用微球等静脉栓塞治疗肝癌导致肝实质细胞大量坏死,影响栓塞法疗效的原因之一。如果将引经理论应用于靶向给药系统,比如以引经药修饰微粒表面,或与治疗药物同时给药,由于其对组织细胞的选择性生理性改变,有可能增加其对靶器官的识别能力,减少异位栓塞的可能,或直接增强治疗药物在靶器官的浓集,从而大幅度降低毒性,增强治疗效果。

7 结语

药物归经引经理论是中医药的精华,对引经理论的深入研究不但可证实中医理论的合理性与实用性,纠正对于中医理论的错误认识,而且有助于我们对传统理论进行科学的整理,使中医药理论更易于被传承,更易于被更多的人认识和接受,在验证过程中还可以采用体内分析方法建立引经药的指纹图谱,通过药效—指纹图谱的时间过程的结合,探讨引经药作用的物质基础。引经药作用及机理的研究成果同时还可与现代医药学最新的研究如靶向给药系统结合,可作为靶向制剂表面修饰的材料,使现代靶向“导弹”更具特异性与选择性,从而提高疗效,降低毒副作用;其结果也可直接应用于临床,指导临床合理配伍药物。因此,引经理论的研究对于中医药理论以及靶向给药思想的研究都具有显著的促进意义,是一项亟待开展的、意义深远的工作。

参考文献

- 1 李仪奎,徐莲英,马建平,等.中药药理和归经关系的统计分析.中药通报,1988,13(7):48~50.
- 2 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.
- 3 贾长恩,郭顺根.中药归经理论评述.北京中医药大学学报,1999,22(2):2~7.
- 4 莫启忠.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.
- 5 邹节明,孟杰,颜正华,等.中药复方有效成分淫羊藿苷的药代动力学研究.中草药,2002,33(1):55~58.
- 6 徐叔云主编.现代实用临床药理学.北京:华夏出版社,1996:62~64.
- 7 张瑜.中药的归经与药物作用的选择性.中国中医基础医学杂志,2004,10(8):67~70.
- 8 刘养凤,张伯礼.冰片的药理学研究进展.中医药学报,2003,31(6):55~58.
- 9 朱建军.中药冰片在中药治疗中风失语症中的增效作用探讨.南京中医药大学学报,2004,20(6):341~343.
- 10 颜德馨.川芎应用心得.上海中医药杂志,2001,35(1):14~15.
- 11 郑一,高玉红,张学文.头痛引经药理论探讨及方法论探讨.北京中医药大学学报,2003,26(4):10~13.
- 12 梁文权主编.生物药剂学与药物动力学.北京:人民卫生出版社,2000:110~116.
- 13 Sugahara S, Okuno S, Yano T, et al. Characteristics of tissue distribution of various polysaccharides as drug carriers; influences of molecular weight and anionic charge on tumor targeting. Biol Pharm Bull, 2001, 24(5):535~543.
- 14 王宁生,梁美容,刘启德,等.冰片“佐使则有功”之实验研究.中医杂志,1994,35(1):46~47.
- 15 赵保胜,徐勤,恽穗卿,等.冰片促血脑屏障开放与一氧化氮含量改变的关系初探.脑与神经疾病杂志,2001,9(4):207~209.
- 16 樊岚岚,唐由之,卢果雪,等.冰片对角膜上皮细胞膜促渗透作用的实验研究.中国中医眼科杂志,1998,8(2):67~69.

中医药发展的前景——中药材因加工落后,使

医师就像一个优秀的修理工却没有一件称手的工具,难以发挥,严重制约着中医药的发展。即时提供各种有效剂型,医师可以随意选择汤剂(真空包装,不变质)、蜜丸、水丸、浓缩丸、胶囊、片、散、酒、外用膏、敷、栓、脐等剂型或方式,更多的患者会选择中医药,中医药发展空间无限广阔……

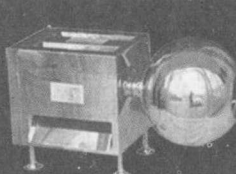
中华文化的精神 精益求精的质量 传统医学的精髓 现代科技的方法



胶囊灌装机



煎药机



水、蜜丸机



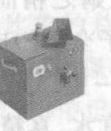
栓剂模



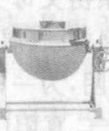
小型粉碎机



干燥箱



切片器



提取浓缩锅



膏药机



压片机

理念·品质·信誉·价格

专为诊所、医院、研究所、药店、保健品厂设计 精诚人全力推动中医药的发展与现代化

精诚机械有限公司

销售部电话: 0536-3988472 3988473 3988474 3988476 传真: 0536-3988470
地址: 山东省青州市火车站西街 邮编: 262500 ● 欢迎发短信至 13869655350 索取资料