

# “五味合化”理论的现代研究思路探析

周鸿云, 赵琼\*, 和媛媛, 金云姣, 赵中和, 张肖瑾

(成都中医药大学临床医学院, 四川省成都市金牛区十二桥路 37 号, 610072)

**摘要** “五味合化”理论是中医临床经验与中国传统哲学思维相结合的独特药性理论之一, 认为“五味合化”是一个复杂的作用网络, 以其指导配伍的中药复方通过复杂的分子调控网络发挥治疗作用。提出以“五味合化”理论为切入点, 结合新兴生物网络技术探索中药复方研究的新思路, 以期对中医药复方现代研究提供参考。

**关键词** 五味合化; 中药复方; 网络药理学; 网络生物学

“五味合化”理论是中医临床经验与中国传统哲学思维相结合的独特药性配伍理论之一, 也是建立在酸、苦、甘、辛、咸五味基础之上的方剂药性配伍理论, 作为中医理、法、方、药的纽带, 历来为医家所重视。以往对在“五味合化”理论指导下的复方配伍研究多集中在古籍文献和医家学术思想的整理和研究上, 详于临床观察和个案经验报道, 而略于机理探讨。近年来兴起的生物分子网络分析技术如网络生物学、网络药理学等的出现是生命科学领域在研究方法学上的一次重大突破, 该技术从网络与系统的角度, 为阐明中医药传统理论及复杂化学体系与揭示机体复杂生物系统的相互作用机制提供一种新的思路。由“五味合化”理论指导组成的复方本身就是一个复杂的网络作用系统, 本文以生物分子网络分析技术为依托, 对在“五味合化”理论指导下的复方现代研究思路展开探讨, 以期为现代复方研究提供新的参考。

## 1 “五味合化”的传统认识

五味即酸、苦、甘、辛、咸五种药物的性味, 合有结合、配合之意, 化有化生、转化之用, 故“五味合化”即酸、苦、甘、辛、咸五种性味相互配合而化生出不同的功用。五味理论始载于《黄帝内经》和《神农本草经》, 如《素问·至真要大论》提出, “辛散、酸收、甘缓、苦坚、咸软”; “辛甘发散为阳, 酸苦涌泄为阴”。后世医家在此

基础上, 经过反复实践总结, 最终使得“五味合化”理论更趋完善, 直至今日该理论仍有效地指导着中医临床配伍用药。常见“五味合化”理论的经典代表有“酸甘化阴, 辛甘化阳, 辛开苦降, 苦咸泻热”等<sup>[1]</sup>, 同时“五味合化”理论与中医整体观和中国传统哲学思想气一体论等息息相关。一气运行, 天地始生, 天地合气, 万物乃生, 化生五行; 五味入五脏, 五脏配五行, 五行生克制化, 五味交互化生, 调节五脏平衡, 发挥治疗疾病作用。正如《素问·至真要大论》所言“治病者, 必明六化分治, 五味五色所生, 五脏所宜, 乃可以言盈虚病生之绪也”; “天地合气, 六节分而万物化生矣, 故曰: 谨候气宜, 无失病机”<sup>[2]</sup>。

## 2 “五味合化”理论的现代研究

近年来, 随着科学技术的发展更新, “五味合化”理论的相关研究也在不断地完善深入, 使得中药五味对应的物质基础及其药理作用机制进一步明确。有关五味的生物学实质已经从简单的化学成分单体或生物学效应指标研究, 发展为基于化学物质组学和生物分子网络的研究。但对于“五味合化”理论的研究, 多是以典型代表方剂为载体, 如酸甘化阴法的代表方芍药甘草汤、人参乌梅汤, 辛甘化阳法的代表方桂枝甘草汤, 辛开苦降法的代表方半夏泻心汤等, 仍停留在经验总结、理论探讨以及临床疗效观察阶段。对其生物学实质和内在规律的研究还很缺乏, 亟待用现代科学技术方法与手段予以揭示<sup>[3]</sup>。对此, 韩彦琪等<sup>[4]</sup>提出采用分子对接技术来研究药物性味的科学内涵的研究思路。

基金项目: 国家自然科学基金(81674026, 81373531); 四川省科技厅项目(2014JY0013)

\* 通讯作者: 790949778@qq.com, (028) 87716140

匡海学等<sup>[4]</sup>提出中药性味的可拆分性、可组合性研究,指出应着眼于药物与机体的相互作用,将“味”的物质基础(药物的化学成分)、功能、药效结合起来深入研究。同时指纹图谱技术的成熟,为明确“五味合化”过程中发挥效应的中药物质基础提供了科学稳定的有效方法<sup>[5]</sup>。

### 3 中药复方的现代研究

中药复方现代机制研究对其临床应用而言具有重要意义,但因其成分、配伍、作用等的多样性,使得其研究难度较大。研究表明,疾病本身就是一个复杂的网络过程,而中药复方亦存在多成分、多靶点的特点,在复方作用疾病时,必然存在着复杂的网络调控系统,而这些则需要我们借助现代生物分子网络分析技术来研究证明。近年来随着网络药理学、网络生物学等生物网络技术的兴起,中药复方多成分、多靶点的作用机制研究也在逐渐深入展开<sup>[6]</sup>。

生物网络方法的介入为中医从经验医学转化为循证医学提供了一种新的研究模式,并成为改进目前中药复方研究的新策略。研究表明,探讨靶点间的网络调控机理已成为当前疾病发生发展机制研究及中药新药研发的重要方向<sup>[7]</sup>。近年来网络药理学及网络生物学不仅越来越多地被应用于中药复方的评价和筛选、中药新药的研发中,而且也在药性理论、配伍规律、治则治法以及认识或阐明复杂疾病发病机制、复方疗效机制研究等诸多方面显示出了良好的应用前景,并形成了多成分、多靶点、多效应、复杂疾病的新的研究模式<sup>[8-11]</sup>。对此有学者专门研究建立了用于中药制剂的网络药理学数据库及分析系统,数据库包含了多种中药、基因、疾病、基因-疾病关联、基因作用以及基于网络软件建立的中药与疾病治疗间的网络等信息<sup>[12]</sup>。龙红萍等<sup>[13]</sup>采用网络药理学方法构建复方钩藤降压片治疗高血压病的“中药复方-成分靶标-通路”关系网络以及成分靶标-疾病靶标的分子生物网络,从多角度揭示了复方钩藤降压片治疗高血压病的潜在作用机制,证明其可通过多成分、多靶点发挥降压作用。宋福江等<sup>[14]</sup>用生物信息学及网络生物学手段建立醒脑静注射液治疗脑梗死的分子作用网络,通过对“核心成分-关键靶标-主要通路”网络分析,提示方中麝香发挥君药作用,其他 3 味药物发挥协同辅助的作用,揭示出醒脑静注射液治疗脑梗死配伍机制的科学内涵。袁文峰等<sup>[15]</sup>采用分子对接方式构建复方丹参滴丸治疗动脉粥样硬化的成

分靶点网络,继而以此为核心构建二阶异质网络,最后应用模块分析技术及 GO 注释、KEGG 通路分析初步获得复方丹参滴丸的物质基础和作用机制,初步阐释了中药复方多成分、多靶点、多途径的作用机制。

### 4 基于生物网络技术对“五味合化”理论指导下的中药复方研究的思考

网络药理学与网络生物学的关键思想与“五味合化”理论关联密切,并且该技术能够以系统的方式解决复方及疾病的复杂要求,为深入揭示“五味合化”理论的作用机制提供了新的切入点。

据此在中医药理论指导下,遵循中医病证结合、药证对应、理法方药统一的研究思路,结合现代系统生物学方法,从宏观到微观,我们选择“五味合化”理论的常用治法代表——酸甘化阴法,并以其代表性方剂——人参乌梅汤的加减方为载体,选择适用于配伍规律研究的拆方研究,研究酸甘化阴法作用于腹泻的复杂分子网络机制,以期能初步揭示“五味合化”理论配伍作用机制。我们通过建立病证结合的腹泻模型,分别予以人参乌梅汤加味全方及其性味拆方(去酸味药、去甘味药、去辛味药)干预,运用高效液相指纹图谱等方法获得复方及拆方性味-疗效-化学内涵的物质基础,继而通过分子对接技术获得复方潜在成分靶点网络,采用全基因芯片技术获得复方及拆方差异表达基因,并采用 GO 注释及 KEGG 分析获得基因功能及通路,最终采用网络计算系统整合以上信息,获得酸甘化阴法作用于腹泻的分子调控网络。以上实验结果初步阐释了“五味合化”理论指导配伍的复方有效成分、网络靶标及其性味间的网络作用机制以及酸甘化阴法多成分、多靶点、多途径的生物分子网络整合调节机制,并初步从分子网络层面证实了“五味合化”理论的性味和合作用<sup>[16-17]</sup>。

### 5 小结

五味(酸、苦、甘、辛、咸)是中药药性理论的核心内容之一,是阐述中药传统功效及其作用机制用以指导临床用药的重要依据。“五味合化”是指不同药味配伍之后又产生新的作用,是建立在五行生克制化和阴阳学说基础之上的方剂药性配伍理论。《素问·至真要大论》针对病机为风、热、湿、火、燥、寒的病证,制定了性(气)味和合的 6 个处方配伍规则,如“风淫于内,治以辛凉,佐以苦甘,以甘缓之,以辛散之……”。性味和合

是处方用药的重要原则,是构筑复方功用的基本结构。由此而产生的辛甘化阳、酸甘化阴、辛开苦降、甘淡渗利等治则治法,一直以来对临床的遣方用药具有重要的指导意义。

新兴的网络生物学及网络药理学是生命科学领域在研究方法学上的一次重大突破,该技术能够从网络与系统的角度,为揭示中医药传统理论及复杂化学体系与机体复杂生物系统的相互作用机制提供一种新的思路与方法。我们在多年研究的基础上,采用现代生物网络技术,以酸甘化阴法为载体,初步阐释了“五味合化”理论的物质基础及作用机制,以期为进一步明确“五味合化”理论的科学内涵提供参考。

## 参考文献

- [1] 余森豪,张毅,李娟,等. 从五味合化角度探析张仲景组方原则 [J]. 中医杂志, 2016, 57(6): 536-537.
- [2] 孙志其,鲁明源. 基于气本体论的五味性用阐述 [J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(12): 5296-5298.
- [3] 韩彦琪,许浚,龚苏晓,等. 基于味觉、嗅觉受体分子对接技术的中药性味物质基础研究的路径和方法 [J]. 中草药, 2018, 49(1): 14-19.
- [4] 匡海学,王艳宏,王秋红,等. 基于中药性味可拆分性和可组合性的中药性味理论研究新模式 [J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2011, 13(1): 25-29.
- [5] 刘东方,赵丽娜,李银峰,等. 中药指纹图谱技术的研究进展及应用 [J]. 中草药, 2016, 47(22): 4085-4094.
- [6] 王忠,陈寅莹,张盈颖,等. 多组分多靶点中药药理作用机制研究中的问题和解决策略 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(5): 1-6.
- [7] HUANG LC, SOYSAL E, ZHENG WJ, et al. A weighted and integrated drug-target interactome: drug repurposing for schizophrenia as a use case [J]. BMC Syst Biol, 2015, 9( Suppl 4): S2. doi: 10.1186/1752-0509-09-sz.
- [8] 吴纯伟,路丽,梁生旺,等. 药物靶标预测技术在中药网络药理学中的应用 [J]. 中国中药杂志, 2016, 41(3): 377-382.
- [9] ZHU H, HAO J, NIU Y, et al. Molecular targets of Chinese herbs: a clinical study of metastatic colorectal cancer based on network pharmacology [J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 7238.
- [10] 田赛赛,杨健,赵静,等. 网络生物学在中医药研究中的应用 [J]. 中国中药杂志, 2018, 43(2): 274-280.
- [11] 蔡甜甜,潘华峰,王奇,等. 中药复方在病证基础上的网络药理学研究 [J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(11): 4746-4748.
- [12] ZHANG RZ, YU SJ, BAI H, et al. TCM-Mesh: The database and analytical system for network pharmacology analysis for TCM preparations [J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 2821.
- [13] 龙红萍,蔺晓源,王宇红,等. 基于网络药理学研究复方钩藤降压片治疗高血压的作用机制 [J]. 中国中药杂志, 2018, 43(7): 1360-1365.
- [14] 宋福江,范斌,孙健. 基于网络药理学的醒脑静注射液治疗脑梗死配伍机制研究 [J]. 中国中药杂志, 2018, 43(7): 1366-1372.
- [15] 袁文锋,涂铭扬,陈超,等. 基于分子对接及生物网络功能模块识别的复方丹参滴丸的网络药理学研究 [J]. 中国药理学杂志, 2017, 52(9): 743-749.
- [16] 陈炜. 加味人参乌梅汤酸甘化阴的“性味-药效-化学内涵”相关性研究 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2015.
- [17] 范润勇,孙佳彬,唐雪澜,等. 加味人参乌梅汤 HPLC-DAD 指纹图谱研究 [J]. 时珍国医国药, 2016, 27(6): 1302-1304.

(收稿日期: 2018-06-14; 修回日期: 2018-07-25)

编辑: 黄 健

## (上接第 1882 页)

- [1] KOSTOGLUATHANASSIOU I, NTALLES K. Hypothyroidism: new aspects of an old disease [J]. Hippokratia, 2010, 14(2): 82-78.
- [2] 邱惠琼,谢春光. 谢春光教授诊治甲状腺功能减退症经验撷菁 [J]. 四川中医, 2014, 32(1): 7-8.
- [3] 武翔宇,曹世光. 左甲状腺素钠治疗甲状腺功能减退症效果观察 [J]. 解放军医药杂志, 2017, 29(11): 76-88.
- [4] 欧阳雪琴,王奕琛. 中西医结合治疗甲状腺功能减退症临床观察 [J]. 世界中西医结合杂志, 2009, 4(12): 881-883.
- [5] 彭蓉. 益气健脾方治疗甲状腺功能减退的临床观察 [J]. 湖北中医杂志, 2015, 37(11): 7-8.
- [6] 陈洁. 温阳利水法在重症甲状腺机能减低症中的应用 [J]. 四川中医, 2006, 24(11): 57.
- [7] 李忱,刘晋河. 胫前黏液性水肿的研究进展 [J]. 临床荟萃, 2014, 29(10): 1198-1200.
- [8] 刘瑜,倪青. 中西医结合治疗甲状腺功能减退症 40 例临床观察 [J]. 北京中医药, 2013, 32(8): 598-600.
- [9] 王凡,陈惠,倪青. 倪青治疗成年型甲状腺功能减退症临证特点 [J]. 北京中医药, 2015, 34(11): 874-876.
- [10] 张帅中,梁雪. 冬瓜皮药用价值及综合利用研究进展 [J]. 现代农业科技, 2016(9): 286-288.
- [11] 叶佳琪. 石菖蒲药理作用研究进展 [J]. 中医临床研究, 2016, 8(20): 145-146.
- [12] 桑旭星,杨依,方芳. 远志寡糖酯类化合物药理活性研究进展 [J]. 中国药理学杂志, 2017, 52(18): 1576-1579.

(收稿日期: 2018-02-27; 修回日期: 2018-07-04)

编辑: 侯建春