

· 理论探讨 ·

基于系统生物学探讨中药归经理论的科学内涵

刘 萍 王 平 陈 刚 刘松林

(湖北中医药大学中药资源与中药复方省部共建教育部重点实验室, 湖北省武汉市黄家湖西路1号, 430065)

[摘 要] 分析目前中药归经研究存在的问题, 提出利用系统生物学尤其是代谢组学的研究方法, 以中医理论为指导, 系统研究中药归经的物质基础和相关作用机制, 将传统中医药的优势、特色与现代科学技术相结合, 是中药规范化、标准化研究的重要内容, 是实现中药现代化的前提之一。

[关键词] 系统生物学; 中药归经; 科学内涵

中药归经理论作为中医药理论的特色之一, 是历代医家对中药作用及其特性认识所形成的经验结晶, 是揭示中药作用机制及指导临床用药的依据。因此, 中药归经的研究不仅有助于中药防治疾病整体作用机理的研究, 也有助于认识脏腑经络的结构基础, 对中医药基本理论的发展具有重要作用。

目前中药归经作为中医传统理论概念, 其表达的科学内涵存在一定的模糊性, 关键问题在于缺乏对物质基础和分子机制的认识。其研究的基本思路是在西医药学、植物化学或天然药物化学理论的基础上, 较少从中医药学自身的理论出发, 进行系统研究。而系统生物学作为当前生命复杂体系研究比较公认的科学思维方式和研究手段, 是将其“三维”式的系统性研究方法与“模糊”的归经理论体系相契合, 故我们认为, 若利用系统生物学的方法尤其是代谢组学方法, 以体机生物标志物及其变化规律为主线, 进行中药归经实质的深入研究, 在保留中医系统特性的基础上, 科学阐述归经理论的科学内涵, 势必会促使中药归经理论更有效地指导实验及临床实践, 这对于推动中医中药现代化的进程, 促进中医药学的发展有着重大的意义^[1]。

1 中药归经理论的涵义

归经理论作为一种特殊的中药药性理论, 是以脏腑经络理论为基础, 以药物的功能、主治、四气、五味、阴阳属性为依据的药物作用分类。归经是指药物对机体某部分的选择性作用, 即某药对某些脏腑经络有特殊的亲和作用, 因而对这些部位的病变起着主要或特殊的治疗作用, 它反映了药物治病的适用范围, 也就是说明了药效所在。

“归”应当是指药物作用的归属、趋向、归趋、到达, 而不能简单地认为是药物的分布, 虽然药物的作用必然有所依赖的物质基础。但归经的“经”的含义一直是争议的问题。如果承认归经理论是有关中药作用的定向、定位问题, 那么“经”就是所说的向、位。从归经的形成依据看, 经可以是指“脏腑”也可以是指“经络”, 甚至还可以指“三焦”、“卫气营血”, 这就使归经的现代研究不可避免地要涉及对中医所言的“脏腑”、“经络”、“三焦”、“卫气营血”等实质的探讨。

2 中药归经理论现代研究存在的问题

目前中药归经理论的研究思路可以概括为两大类: 一是根据中药有效成分在体内分布及其作用部位研究中药的归经; 二是根据药理效应, 选定某些特异性的药理观察指标研究中药的归经。具体内容包括用受体学说解释归经理论, 利用中药有效成分的药代学参数、微量元素的含量、影响器官组织 cAMP、cGMP 的变化、药效学指标等改变等, 寻找中药归经的物质基础及中药药性理论的科学内涵^[2-3]。

目前的研究方法在不同水平上对中药归经现象进行了有益的探讨, 但是通过实验研究发现, 以上的实验方法均存在着一定程度的问题^[4]: ①用受体这种微观水平技术研究宏观的归经理论, 不能反映不通过受体起作用的中药有效成分; ②用单一成分的药代动力学参数研究归经是一种简化途径, 主要缺陷是未能反映各成分之间的交互作用; ③用微量元素研究归经不能代表中药的整体, 也不能反映各成分之间的交互作用; ④利用组织中 cAMP、cGMP 浓度变化忽略了一些通过其他信号传导途径的作用, 不能全面地反映归经的选择性作用; ⑤从药效研究归经需要以中药药理研究的发展为基础。

同时中药归经和疾病的复杂性给归经现代研究带

来很大难度,如一种药物可归不同经,中药归经作用判定的客观标准是什么?每种具体归经与哪些机体的器官组织相联系,即脏腑的结构基础是什么?有些中药有效成分不同,归经却反映不出它们的不同;一些药物炮制后作用发生变化,而归经却没有相应变化;某些药物的作用如抗肿瘤、免疫等很难用归经表示。因此,中药归经理论的发展实际上已经提出了更深层次的问题,需要从新的角度来进行研究,通过系统生物学的新理论、新技术,揭示“中药归经”的物质基础和科学内涵,架起中医学与现代生命科学相互沟通和对话的桥梁。

3 采用系统生物学进行中药归经理论的研究

系统生物学^[5]是研究一个生物系统中所有组成成分的构成及在特定条件下这些组分间的相互关系的科学。中医药的模型、辨证、遣药组方的整个过程与目前提出的系统生物学的基本过程有着极其相似之处。其不同于以往的还原论生物学(仅关心个别的基因或蛋白质,忽略各部分之间及部分与整体之间的作用和联系),也不同于控制论(仅研究输入与输出),而是在以往分子生物学提供的大量基因、蛋白质等系统构成信息的基础上将单个生物分子放在整体中加以研究,并以了解整体层次的功能为最终目的。系统生物学的方法学和相关技术为揭示中药归经理论的精髓提供了平台。

近年来在生命科学领域快速发展起来的一系列先进技术手段,如多维液相色谱/质谱联用、生物信息学与计算机技术,为现阶段在系统生物学水平,尤其是在代谢组学方法上开展中药研究提供了可行的操作平台^[6]。

代谢组学是后基因时代的一种全新的组学技术,以生物体内低分子量物质的动态规律变化表征生物体内的生理病理变化趋势,最终通过还原相关联生物事件提示生物体的病理生理变化实质和机理所在。它应用现代分析仪器手段定性定量研究生物体液中,包括血浆、尿液、组织液、细胞培养液等内源性代谢产物即代谢组,结合模式识别等化学信息学技术,分析生物体在不同状态下的代谢指纹图谱的差异,获得相应的生物标志物群,从而揭示生物体在特定时间、环境下的整体功能状态^[7-8]。代谢组学所检测的对象是机体整个代谢网络的终端产物,不破坏机体的内环境,更能够反映机体真实状态,代表机体整体功能,具有与中医治疗疾病的整体观辨证观相一致的特点。

中药是个成分众多的黑色分析体系,多项研究结果表明,单纯用简单、直观、线性的方法难以阐明中药归经理论的复杂性。中药归经的具体作用必定与其成

分密切相关,中药成分虽然复杂,但进入体内的化学成分却是有限的,体内来源的药物化学成分,更能代表该药的整体药效。而基于系统生物学的代谢组学技术,通过研究机体在外界作用下体内来源的药物化学成分(生物标志物),并利用这种集合分析外界作用对机体整体功能的影响;在中药归经的分布上分析代谢谱的变化,从代谢物组成成分和含量的经时变化发现中药归经与疗效相关的生物标志物,其所提示的生物化学变化很容易与传统的测定结果相联系,更容易评价中药归经的物质基础和分子机制,从而诠释中药归经的科学内涵。因而代谢组学方法对于研究中药归经的整体调节机制及其多成分、多靶点等方面有着重大意义^[9-10]。

代谢组学就是研究机体在外界作用下体内来源的药物化学成分(生物代谢标志物分子集合),并利用这种集合分析外界作用对机体功能的影响。在药性的“经点”位置分析代谢谱的改变,从代谢物组成成分和含量的经时变化发现中药性味与疗效相关的生物标志物,其所揭示的生物化学变化很容易与传统手段的测定结果联系,更容易评价中药药物作用和发现药物作用的生物化学物质基础和作用机制,确定药性作用过程、机制、靶点以及生物标志物,从而诠释中药性味实质及其与功效的内在联系。因而代谢组学对于研究中药的整体调节机制及多成分、多靶点作用等方面具有重要意义^[11]。

4 结语

中药归经理论作为中药理论体系的核心,它的科学阐述不仅是中药学学科发展的要求,也是中药现代化及走向世界的必然选择。所以中药归经理论的现代研究,需要借鉴新的思路、方法和技术,才能得到不断的发展和完善。因此,我们认为,采用系统生物学尤其是代谢组学这种综合的、整体的和多学科交叉的研究方式,以中医归经理论为指导,在基于机体生物标志物和成分系统分析相结合的研究思路,系统研究中药归经的物质基础和相关作用机制,将有望促进中医药与系统生物学的共同发展,对提升中医药学的学术水平有着重要意义。

参考文献

- [1] 翟华强, 张冰, 艾明要, 等. 基于复杂系统的中药药性理论研究思考[J]. 北京中医药大学学报, 2008, 31(8): 522-525.
- [2] 赵宗江, 胡会欣, 张新雪. 中药归经理论的现代化研究[J]. 北京中医药大学学报, 2002, 24(1): 5-7.

疫性疾病、肿瘤、肾病等开辟了新的途径^[18]。针刺与中药的深入研究为今后临床探索中医或中西医结合治疗PD的优势及其作用机制铺垫了较好的理论基础。

4 总结与展望

开发免疫调节剂将会给PD治疗带来崭新的前景,也许能成为解决免疫炎症反应的突破口,这些都将是今后PD免疫治疗研究的重要方向。对PD的治疗和防治已积累了丰富的经验,有待深入进行理论探讨。中医所遵循的整体观念、辨证论治、君臣佐使的配伍原则本身已囊括了中医免疫治疗思想之精髓。目前中医理论与临床实践如何突破现有的思维模式,让疗效得到更多学者的认可,一直是长期困惑我们的难题所在。而这种免疫机制的相同性范畴则寻找到了有力的证据,足以从理论与实践上有力地证明中医药治疗PD疾病的优势与特色,为今后中医药治疗PD提供了方向。

参考文献

[1]王法祥,彭国光.帕金森病发病机制研究进展[J].老年医学与保健,2006,12(4):199-202.

[2]McGeer PL, McGeer EG. Glial reactions in Parkinson's disease [J]. Mov Disord, 2008, 23(4):474-483.

[3]Roodveldt C, Christodoulou J, Dobson CM. Immunological features of alpha-synuclein in Parkinson's disease [J]. J Cell Mol Med. 2008, 12(5B):1820-1829.

[4]张雪峰.中医“正气”与现代“免疫”关联之浅见[J].江苏卫生保健,2004,6(3):47.

[5]口锁堂,口维敏,吴焕淦.中医学免疫学思想探讨[J].中华中医药学刊,2009,27(8):1637-1639.

[6]Shults CW. Lewy bodies[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2006, 103(6):1661-1668.

[7]钟起诚.从中医药学与现代免疫学的联系探讨系统性红斑狼疮的发病机理及治疗[J].新中医,2004,36(2):3-6.

[8]Tanner CM, Chen B, Wang W, et al. Environmental factors and Parkinson's disease: a case-control study in China [J].

Neurology, 1989, 39(5):660-664.

[9]Liou HH, Tsai MC, Chen CJ, et al. Environmental risk factors and Parkinson's disease: a case-control study in Taiwan [J]. Neurology, 1997, 48(6):1583-1588.

[10]Stern M, Dulaney E, Gruber SB, et al. The epidemiology of Parkinson's disease. A case-control study of young-onset and old-onset patients [J]. Arch Neurol, 1991, 48(9):903-907.

[11]Gorell JM, Peterson EL, Rybicki BA, et al. Multiple risk factors for Parkinson's disease [J]. J Neurol Sci, 2004, 217(2):169-174.

[12]余传霖,叶天星,陆德源,等.现代医学免疫学[M].上海:上海医科大学出版社,1998:1247-1250,1293.

[13]Romagnani S. T-cell subsets (Th¹ versus Th²) [J]. Ann Allergy Asthma Immunol, 2000, 85(1):9-18.

[14]汪锡,陈生弟.帕金森病与免疫[J].中国神经免疫学和神经病学杂志,2005,12(1):34-36.

[15]王冬,王亚丽.帕金森病发病机制探讨[J].山西中医,2009,25(7):59-60.

[16]Kang JM, Park HJ, Choi YG, et al. Acupuncture inhibits microglial activation and inflammatory events in the MPTP-induced mouse model [J]. Brain Res, 2007, 1131(1):211-219.

[17]Park HJ, Lim S, Joo WS, et al. Acupuncture prevents 6-hydroxydopamine-induced neuronal death in the nigrostriatal dopaminergic system in the rat Parkinson's disease model [J]. Exp Neurol, 2003, 180(1):93-98.

[18]管晓舫,余永林,禹鲁民.中药对免疫细胞平滑肌细胞心肌细胞凋亡的影响[J].医药导报,2006,25(12):1299-1300.

[19]Bae H, Kim HJ, Shin M, et al. Inhibitory effect of Agrimoniae Herba on lipopolysaccharide-induced nitric oxide and proinflammatory cytokine production in BV² microglial cells [J]. Neurol Res, 2010, 32(Suppl 1):53-57.

(收稿日期:2010-05-06;修回日期:2010-06-23)

[编辑:黄健]

(上接第774页)

[3]赵宗江,魏晨.中药归经理论研究现状和展望[J].中国医药学报,2003,18(1):40-46.

[4]蔡立丰,杨得坡.中药归经现代实验研究的理论、方法与局限性[J].新中医,1999,31(11):55-58.

[5]胡志峰,肖诚,李平,等.系统生物学将会促进中医药学的发展[J].上海中医药杂志,2007,41(2):1-4.

[6]陈竺.系统生物学——21世纪医学和生物发展的核心驱动力[J].世界科学,2005,(3):2-6.

[7]吴巧凤,余曙光,唐勇.代谢组学及其在中医药领域的应用概况[J].基础医学与临床,2009,29(4):443-445.

[8]王广基,郝海平.代谢组学在中药方剂整体药效作用及机理

研究中的应用与展望[J].中国天然药物,2009,7(2):82-90.

[9]刘昌孝.代谢组学研究有助于中药复杂系统与整体效应的认识[J].中国天然药物,2009,7(2):81.

[10]刘昌孝,张伯礼,杨胜利.生物医药前沿论坛:代谢组学与中药研究[M].香港:香港医药出版社,2007:4-128.

[11]周明眉,范自全,贾伟,等.传统医药的整体性与现代医药的局部性的融合——代谢组学在中药复方研究中的应用[J].中国天然药物,2009,7(2):97-101.

(收稿日期:2010-08-25;修回日期:2010-09-23)

[编辑:黄健]