

• 思路与方法 •

网络生物学在中药有效组分配伍 治疗脑病中的应用

王 筠¹ 李澎涛^{2*}

(1. 中国中医科学院中医基础理论研究所, 北京市东城区东直门内南小街 16 号, 100700;

2. 北京中医药大学东直门医院)

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81102679)

* 通讯作者: lptao@263.net, (010)84013206

[摘要] 中药有效组分配伍是中药配伍的新模式, 其所形成的治疗趋势是中医药走向现代化的重要标志之一。复杂网络是描述复杂系统的一个有力工具, 网络生物学的发展为中医药认识和治疗疾病的创新提供了有效的研究方法, 以网络生物学的视角阐释中药有效组分治疗该类疾病的配伍规律和药效机制, 成为该领域的重要科学命题。以网络生物学为研究方法和工具, 中药方剂有效部位经组分配伍, 在防治脑病方面发挥了重要作用, 有关临床与实验研究相继取得了重要进展。

[关键词] 组分配伍; 网络生物学; 脑病; 中风

中药配伍使用经过几千年的实践和验证, 形成了具有中国特色的中药理论体系, 并且在此理论指导下, 通过药物的七情和合、君、臣、佐、使的原则组方, 减少了中药使用和研发的盲目性和随机性。但是, 传统配伍方法多为饮片配伍, 其成分繁杂, 质量难以控制。因此, 解析中药作用机理是中药现代化和国际化十分重要的基础科学问题。张伯礼和王永炎院士提出, 中药有效组分配伍是中药配伍的新模式^[1]。脑为元神之府, 主神明, 人的精神、意识、思维、脏腑功能以及肢体活动均受脑神的协调与控制。中风、老年痴呆、多发性硬化、脑损伤后综合征等一类疾病, 其共同特点是由于脑损害而出现神志、精神异常以及肢体运动功能障碍等脑神失用的表现, 因此, 将这一类疾病统称为脑病。中医药治疗脑病的实践和相关的治疗理论一直在创新发展, 与时俱进, 中药有效组分配伍形成的靶向治疗趋势, 是中医药走现代化的重要标志之一, 以网络生物学的视角阐释中药有效组分治疗脑病的配伍规律和药效机制, 成为该领域的重要科学命题。

1 中药有效组分配伍概述

《黄帝内经》对方剂组成的君、臣、佐、使理论、药味配伍理论、方剂结构理论的阐述正是中医方剂配伍理论的渊源所在, 奠定了后世关于方剂配伍理论及应用发展的基础。在传统中药配伍理论的基础上, 张伯礼、王永炎院士提出, 在中医学理论的指导下, 分离各个标准组分, 通过建立组效关系寻找有效

组分, 利用中药有效部位(群)进行配伍, 形成组分处方^[1]。由于组分中药是经过临床反复验证后形成的有效方药, 其药效靶点与疾病病理环节有着明确的对应关系, 且发挥作用的物质基础相对明确, 是可重复制备的、标准化的有效成分群, 配伍使用往往起到减毒增效的作用, 最终实现质量可控、剂型的合理化。因此组分配伍可以说是方剂配伍理论在微观层次上的创新与发展, 是中药复方的微观模式, 亦将中医药理论的发展推进了一大步。

配伍理论指导下的复方应用是中医实现疗效的主要治疗形式, 复方具有多组分、多靶向、非线性的特点, 中药分离出来的组分可作为宏观复方的基本作用单元和要素, 作用于多系统、多维度、高度复杂的机体^[2]。组分配伍的实现途径包括成分明确的单味药标准组分配伍、从有效复方中寻找最佳配伍、构成复方的有效组分配伍、作用靶点和机理清楚的有效组分配伍等几种形式^[3]。方剂宏观模式与微观模式的整合效应是组分配伍的主要作用机制, 作用方式是多组分、多环节、多途径、多靶点及整体调节, 其特定的终末效应是其相应活性物质群作用于多个靶点的优势、放大、选择、嵌合、适应等作用的综合、聚类、协调、反馈、平衡, 应用组分配伍配比优化设计, 融整合调节、对抗补充于一体, 以求得方剂和谐自然的整合效应^[4-5]。通过配伍过程中组分物质变化与药理相互关系的研究, 阐明配伍的药效物质基础与作用机制, 系统诠释了传统配伍理论, 丰富和发展了

中医药理论。

2 网络生物学

生物信息技术的创新发展为人们逐渐深入认识生命活动的规律提供了强有力的工具,复杂网络的研究与生物学相交叉的生物网络是一个重要的研究方面,各种组学如基因组、蛋白组、代谢组的研究虽然有了长足的发展,然而其所产生的海量数据使得人们不得不重新审视现有的研究方法和模式,研究焦点也从单个分子向分子间相互关系及其所构成的复杂网络方面转换,如代谢网络、蛋白质-蛋白质相互作用网络、基因调控网络、信号及转录调节网络等。网络生物学的概念是在 2004 年由 Barabási 和 Oltvai^[6]提出的,认为通过建立网络模型,可以将复杂生物系统的相互作用抽象表达成网络,通过分析复杂网络的成分关系和特性来获得对生物体活动机制和功能更多的认识。王毅等^[7]提出,在科学假说的基础上,从大量文献、数据库和实验数据中抽提多种性质要素(基因、蛋白质、药理性质等),以性质要素为节点,通过计算节点间相互关系,构建性质相互关联网络模型,从而推演各个性质要素间未知的相互联系。网络生物学的研究过程中涉及了生命科学、数学、信息科学、药物化学等多重学科知识,形成多学科和多层次的生物信息平台网络生物学,为我们探索中药有效组分配伍的作用机制提供了一个新的研究工具。

中药复方发挥作用的效应是其中众多有效组分配伍在一起对机体生物分子网络(DNA、RNA、蛋白质、小分子代谢物等)进行整体调节的综合作用结果,克服了中药同时对多个靶点发生调节作用,而对每个靶点的作用都不是很强的“低亲和,多靶点”的弱点。因此,研究在获得可能的蛋白质靶点的信息后,可以通过比较不同中药有效组分之间靶蛋白质及其生物功能形成的调节网络来阐述组分配伍在分子水平的协同作用机制。岳荣彩等^[8]提出,有效组分产生协同作用的可能性分为两种,一种是不同有效成分作用于同一蛋白质靶点,在与该蛋白质的结合中具有协同作用;另一种是不同有效成分作用于不同蛋白质靶点,而这些蛋白质靶点属于同一信号通路的不同组成成分,因此,这些不同有效成分在信号通路上具有协同作用。在此我们更关注第二种作用形式,在分子网络中,各个有效组分对各个网络中的节点或产生正反馈作用或产生负反馈作用,而配伍使用的有效组分则对这个网络中起到整合作用,所以,清晰全面地阐释组分配伍的疗效和机制就需

要引进网络生物学的研究方法。

3 网络生物学在中药有效组分配伍治疗脑病中的研究进展

中药方剂有效组分的提取及其依据组分配伍规律开发研制的新药,已逐渐应用于临床治疗中风、阿尔茨海默病等脑病,其中以清热解毒、化瘀通络类的组分药居多。一些中药有效组分配伍的机制研究形成了网络生物学与脑病结合的研究萌芽。

首先在病理机制方面,Lim 等^[9]使用酵母双杂交法,通过系统分析蛋白交互作用网络,为深入了解神经退行性病变机制提供了可能,确认了可能参与神经退行性病变导致共济失调的蛋白,为中药的组分配伍治疗该类疾病奠定了基础。Díez-Vives 等^[10]以快速老化小鼠(SAMP8)为研究对象,对比了其星形胶质细胞和神经元的蛋白质组学的差异,发现差异蛋白主要集中在能量代谢通路、信号转导通路、应激反应和细胞骨架维系几个方面,此外,神经元还表现出参与生物合成途径的蛋白表达增加,进一步的网络分析表明,神经元所表现出的更大及更为复杂的差异变化,对衰老引起的神经退行性病变的影响更大。高燕燕等^[11]建立 3 日龄大鼠脑缺血模型,采用基因芯片分析新生大鼠未成熟脑缺血损伤后脑室下区(SVZ)基因表达谱的变化。基于基因功能相似性构建了骨形成蛋白(BMP)、转化生长因子- β (TGF- β)、血管内皮生长因子(VEGF)和 Wnt 类基因间相互作用网络,在 BMP、TGF- β 、VEGF 和 Wnt 通路所有基因组成的功能相似性网络中,有 13 个基因处于核心调控地位,该群基因在信号转导通路中存在多个水平,包括配体、受体或胞膜蛋白、胞内信号蛋白及转录因子,提示 BMP、TGF- β 、VEGF 和 Wnt 通路串话发生于多个水平,在所有参与增殖、凋亡功能的差异基因中,TGF- β 在 3 日龄大鼠脑缺血损伤后 SVZ 微环境基因表达变化中起枢纽作用。

在中药有效组分配伍治疗方面,朱晓磊等^[12]比较了单独使用和配伍使用胆酸和栀子苷对大鼠脑缺血损伤的不同作用,发现二者配伍使用可显著调节脑缺血后的炎症因子网络。张占军等^[13]发现,使用黄芩苷与栀子苷配伍具有脑神经保护作用,其功效优于单一成分,其保护效应是通过组分配伍调节了 Akt/PKB 信号转导通路网络实现的。荆志伟等^[14]比较了脑缺血后清开灵主要组分栀子苷、胆酸及其配伍对小鼠脑组织基因表达谱的影响,发现虽然栀子苷组、胆酸组与栀子苷+胆酸组存在共同的调节

基因,但栀子苷组偏重于对炎症相关因子,特别是对NF κ B、Irf5等炎症介导因子的调控,而胆酸组对Pip92等凋亡前功能基因的调节较为突出。同时,该课题组还用主成分分析探索黄芩苷、栀子苷及其配伍干预脑缺血损伤的基因表达模式,发现二者配伍后对细胞黏附相关基因干预作用优于单一组分,起到加和效应的主要贡献基因主要集中在整合素家族基因^[15];在此工作的基础上,该课题组进一步用Bayesian网络做了分析,根据相关的基因表达网络的聚合特性发现二者配伍还对钙信号转导通路产生调节作用^[16]。

4 展望

组分配伍规律是传统中医药理论与现代生物科学技术融会贯通发展的结果,是中医药整合调节与靶向效应相结合而发展的趋势。近10年来,网络生物学的发展为基础医学和药物治疗学的创新提供了有利的研究工具和方法,推动了研究模式从传统的“单一靶点导向”向“信号通路导向”、“网络调控导向”等方向转变。网络的复杂性特征与中药复方的多途径、多靶点、整合调节机制对生命规律的阐述不谋而合。中药有效组分配伍在脑病特别是缺血性中风的防治方面发挥了重要作用,有关研究也取得了重要进展,发展前景广阔。但是目前以网络生物学的角度探索组分配伍治疗脑病的研究刚刚开始,无论在思路还是在技术与方法上都处于探索阶段,诠释组分配伍治疗脑病的机制和方法更是一个持续的系统工程,需要不断整合生命科学与中医药学知识,融汇来自多个学科的现代科学技术。将现有的脑病及脑病治疗药物的信息与人类基因组学、蛋白质组学等数据库有机整合起来,结合网络生物学方面的研究方法和成果,同时克服其研究方法的局限性,可望从网络生物学和系统生物学的角度、在分子网络调控的层面认识组分配伍的作用机制,找到网络生物学与中药有效组分配伍治疗脑病的有效对接点。再者,如何在复杂的生物网络中寻找与缺血性中风发病机制相适应的研究切入点是首要前提,选择合适的切入点在复杂网络中架构一种清晰的研究层次亦尤为重要。最后中药有效组分多成分、多靶点的研究不能脱离脑病相关病证开展研究,避免片面地单纯追求成分和靶点的研究误区,在研究过程中始终秉承病证相关、方效相辅的理念,体现中药组分配伍的整体效应。

参考文献

[1]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[J].中国天然药物,2005,3(5):258-261.

[2]张良登,王阶,何庆勇.中药组分配伍治疗冠心病心绞痛研究概述[J].中华中医药杂志,2010,25(6):922-926.

[3]王阶,郭丽丽,王永炎.中药方剂有效成分(组)分配伍研究[J].中国中药杂志,2006,31(1):5-9.

[4]姜廷良,霍海如.重视中药多组分整合作用的研究[J].世界科学技术—中医药现代化,2003,5(2):1-4.

[5]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[J].继续医学教育,2006,20(9):89-91.

[6]Barabási AL, Oltvai ZN. Network biology: understanding the cell's functional organization [J]. Nat Rev Genet, 2004,5(2):101-113.

[7]王毅,高秀梅,张伯礼,等.论建立基于网络生物学的现代中药创制方法学[J].中国中药杂志,2011,36(2):228-231.

[8]岳荣彩,单磊,严诗楷,等.化学蛋白质组学在中药现代化研究中的应用[J].世界科学技术—中医药现代化,2010,12(4):502-510.

[9]Lim J, Hao T, Shaw C, et al. A protein-protein interaction network for human inherited ataxias and disorders of Purkinje cell degeneration [J]. Cell, 2006,125(4):801-814.

[10]Díez-Vives C, Gay M, García-Matas S, et al. Proteomic study of neuron and astrocyte cultures from senescence-accelerated mouse SAMP8 reveals degenerative changes [J]. J Neurochem, 2009,111(4):945-955.

[11]高燕燕,孙金娇,沙彬,等.新生大鼠脑缺血后脑室下区基因表达谱的生物信息学分析[J].中国儿科循证杂志,2008,3(5):374-380.

[12]朱晓磊,张娜,李澎湃,等.胆酸、栀子苷配伍对脑缺血时脑组织TNF- α 、IL-1 β 和ICAM-1含量的影响[J].北京中医药大学学报,2004,27(6):26-29.

[13]张占军,汪丽娅,王忠,等.黄芩苷、栀子苷及其配伍治疗局灶脑缺血大鼠药效评价及作用机制研究[J].中国中药杂志,2006,31(11):907-910.

[14]荆志伟,张亮,王忠,等.栀子苷、胆酸及其配伍干预脑缺血全基因表达谱的比较研究[J].北京中医药大学学报,2007,30(7):462-467.

[15]荆志伟,周才秀,王忠,等.用主成分分析探索不同中药组分配伍干预脑缺血的基因表达模式[J].中医杂志,2010,51(2):164-167.

[16]Jing ZW, Yan ZL, Zhou CX, et al. Comparison of the network structural characteristics of calcium signaling pathway in cerebral ischemia after intervention by different components of Chinese medicine [J]. J Tradit Chin Med, 2011,31(3):251-255.

(收稿日期:2012-01-09;修回日期:2012-03-26)

©1994-2021 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net [编辑:崔京艳]