

· 思路与方法 ·

中医外治法研究思路

顾 文¹ 周春祥^{1,2*}

(1. 南京中医药大学伤寒金匱教研室, 江苏省南京市栖霞区仙林大道 138 号, 210046;

2. 南京中医药大学明基教学医院)

基金项目:“十一五”国家科技支撑计划资助项目(2008BAI53B068)

* 通讯作者: chunxiangzhou@hotmail.com, (025)85811772

[摘 要] 中医外治法虽历史悠久, 然其基础研究却滞后, 在分析现有文献资料的基础上, 围绕经络穴位与药物作用、药物体内代谢与量效关系、药物作用靶点及效应物质等多方面作了探讨, 还尝试就外治法实验研究提出了相关设想, 冀能为深入开展外治法研究拓宽思路。

[关键词] 外治法; 基础研究; 研究思路

药物外治法具有悠久的历史, 是中医学治疗体系中一种独具特色的治疗方法, 在中医文化的历史长河中经久不衰。它通过在人体体表、孔窍、穴位施以相应药物, 调节机体的功能来治疗五脏六腑的疾病。随着现代医疗模式的转变以及“以人为本”医疗理念的逐步深化, 外治法以其便捷、安全、有效的特性而受到重视, 并更多地应用于临床实践。

近年来, 我们在对外治法的文献资料进行搜集整理后发现, 有关外治法的现代研究主要集中于临床应用和疗效观察方面, 基础研究相对薄弱, 对外治法的给药部位、药物代谢过程以及效应靶点等机制研究不够深入, 外治法的基础研究亟待拓展。

本课题组前期曾就药浴外治法做过深入的探索^[1-3], 根据慢性肾脏病患者临床表现及病理生理特点, 创制开腠泄浊浴液, 通过临床和实验研究, 初步证实药浴疗法能明显降低慢性肾脏病患者肌酐水平, 有效调控与炎症相关的免疫活性物质, 较好地阐释了药浴疗法对慢性肾脏病的干预机制。随着研究的深入, 不少亟待解决的问题随之而来, 如扩大给药面积能否真正增强外治疗效、外治效应除药物外是否还有其他未知因素参与、外治法对机体的效应机制与内服药物是否相同。针对上述问题, 提出几点看法, 希望能为外治法的进一步研究提供参考。

1 明晰药物代谢过程, 合理化量效关系

外治法经外部给药, 药物进入机体后需要经过吸收、分布、代谢、排泄的生物转化过程, 但此过程与口服制剂不尽相同, 故而不能以已知的口服给药的

药代途径来推论外治疗法, 而需另辟蹊径, 通过特殊的实验技术和手段一窥外治药物的代谢过程及其与口服给药的差异。随着现代药代动力学研究方法与技术的不断发展和进步, 高效液相色谱—质谱联用(LC-MS)、飞行时间质谱(TOF-MS)、微透析、毛细管电泳等技术已被广泛应用^[4], 这在客观上使外治法现代药代学研究进一步深入成为可能。

目前研究者大多把精力集中在如何提高药物的吸收率上, 透皮吸收系统的研究进展较快, 尤其是对促渗透剂的开发与应用研究较为深入, 较为成熟的包括传统的化学促渗透剂如氮酮及其同系物^[5], 中药促渗透剂主要是含有挥发性成分的芳香性药物如高良姜、花椒、细辛等^[6], 而复合渗透剂的研发则是今后透皮吸收的一个重点议题, 即是将不同化学渗透促进剂或者化学渗透促进剂与中药成分渗透促进剂合用^[7-8], 这种二元及多元复合促渗透剂的效果较一元渗透剂更优越。

促进药物吸收的研究固然在一定程度上对提高临床疗效具有积极作用, 但毕竟只是药动学研究的一个开端, 有关药物进入机体后的生物转化则是更加值得开展研究的领域。根据现有的文献^[9-11], 很多临床医家对药物进入体内后的转化过程不甚明确, 对药物用量大多依凭个人经验, 而非在药动学的指导下用药, 对于有效量及中毒量概念模糊。基于此, 可以对以下问题加以关注。

第一, 突破皮肤屏障作用后被吸收的药物是否能够在病变组织达到有效的血药浓度; 如何使药物

在体内维持稳定的释放速率,保持长效浓度,使药效更持续。已有研究表明丹参素用于敷贴时,血药浓度在12小时前即达到峰值,且长时间稳定在一定的范围内^[12]。可以在此类研究的基础上,对外治药物的剂型、加工工艺加以改良,借鉴现代药剂学的控释技术,在安全范围内保持药物持续而稳定的药效的发挥。

第二,药物在体内的转输过程中与机体的各种生物因子发生作用所产生的有毒物质抑或是在辅助因子的作用下转化的生物活性物质各有哪些,分别考察各种新生物物质的效应。

第三,掌握药物的最终产物和排泄途径,考察其生物利用度、半衰期、清除率、血浆蛋白结合率等,以便了解药物与非靶标作用所致的毒副反应。

通过对上述问题的揭示,有助于进一步把握外治药物体内代谢过程,对临床治疗具有指导意义,在用药时可以建立严格的药物量效关系,在合理安全范围内用药,将毒副反应的发生几率降至最低。此外,在外治过程中,常常将中药与西药或化学物质联合使用,主要考虑到这些物质可提高中药的透皮吸收率,而对于进入体内后化学药物对中药成分的影响却鲜有关注。已有研究发现,某些中草药的成分或化学物质可以作为底物,在药物代谢酶或药物转运载体的作用下改变其他药物体内过程^[13]。有学者提出建立微粒体模型,模拟生理温度及生理环境条件进行生化反应,揭示药物的代谢机制,此模型便于操作,重现性好,不失为探索药代学的一种好方法^[14]。

2 关注穴位与药物的关系,探究经络本质

外治法之所以能够发挥疗效,药物是不可忽视的方面,而恰当的给药部位更值得重视。

首先,施于体表的药物需经过一定的途径进入机体,此为外治作用的一个重要方面,故选取适当的给药部位至关重要。外治疗法通常选取病变脏腑相关经络上的穴位作为给药部位,那么这是否为合理的给药部位,其作用机制及物质基础是否明确,穴位是否会对药物的吸收、转输及发挥效应产生影响,穴位与非穴位以及不同穴位之间对药物的吸收和效应的影响是否存在差异,对此类问题的研究尚乏人问津,而这却是我们探究经络本质,揭示外治奥秘的关键问题所在。

其次,穴位给药与单纯的针灸在疗效及机制方面存在的关联与差异仍需进一步论证。从现有资料来看^[15-20],目前研究普遍基于对经络、穴位的传统

认识,采用多种针刺手法,考察穴位对脉冲刺激的感知,穴位与神经兴奋传导、调节脏腑机能等,其模式为通过物理刺激产生化学及生物效应。而药物通过穴位的局部渗透,循经传导,可到达病所,发挥效应,已有研究显示药物对于经气的激发具有显著作用^[4],但对二者的关系包括疗效及机制方面尚无深入探讨。

鉴于此,我们试想通过相关动物模型的建立,对穴位与非穴位的用药疗效进行观察比较,进而在传统经络理论的基础上,从现代医学角度出发,探究穴位与非穴位间、穴位与脏腑间的关联,经络循行路径与药物转输的关系,如穴位给药能否促进某些神经递质的释放,增强或抑制某些激素的分泌,进入体内的药物能否依循经络转运到病变组织达到有效浓度。此外,可对针刺及药物两种穴位刺激方式进行对比,从穴位周围皮肤温度、电阻、离子浓度、体液变化等方面观察二者异同,考察穴位对药物吸收及传递过程的优越性,探索经络对特定脏腑机能调节及疾病治疗作用的机理,对进一步深化对经络理论的认识,揭示经络本质具有积极意义。

3 运用现代药理知识,探寻药物作用靶点

药物的作用靶点是外治疗法发挥效应的最终环节和最直观的体现,明确外治药物的作用靶点可以说是清晰了解外治疗法的最直接的途径。目前已经有学者开展了一些探索,有文献记载穴位敷贴能够影响丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)活性和6-酮-前列腺素 F1 α (6-keto-PGF1 α)含量,对脑缺血再灌注损伤亦有显著保护作用^[21];冠心病患者应用中药穴位贴敷治疗后,C-反应蛋白(CRP)及血管性血友病因子(vWF)均有所降低^[22];对于支气管哮喘,穴位敷贴可从上调支气管肺泡组织促凋亡基因 Fas 及其配体 FasL 表达、下调凋亡抑制基因 bcl-2 表达、促进哮喘主要炎性细胞 EOS 凋亡等多方面进行调节,改善症状^[23]。

现有的实验研究虽然对外治法的药效靶点和作用机制做出了一些揭示,但此类研究通常只就某一系统或某种因子的作用机理做单一的阐释,而外治法在使用时通常配伍用药,治病机理往往是多系统、多靶点调节,在不同层面上对机体的病理状态实行干预,因此,通过对不同药物药理作用的研究,从形态学、细胞学、分子生物学等多层面阐明其作用的物质基础,方能阐明外治法与内治法效应机制的差异,明确外治法的治疗优势,为临床用药提供有力的现

代医学理论依据。

4 发现未知效应物质,合成先导化合物

口服药物需要经过肠道吸收、介导转运才能发挥疗效,小肠上皮细胞和绒毛内丰富的毛细血管和毛细淋巴管有利于物质最大限度的透过和吸收。但同时肠道上皮细胞内含有多种代谢酶,如细胞色素酶、葡萄糖醛酸转移酶等,以及药物外排泵构成生化屏障,降低药物浓度,阻碍药物的吸收^[24]。

外治药物无需经过肠道黏膜,仅经皮肤透入便可达到与口服药物相同甚至更好的疗效,究其原因,可能与其给药途径及吸收利用的方式异于口服给药相关,外治药物透皮吸收后各组分之间以及药物与体内药酶之间相互作用皆有其特殊的方式,导致内在结构改变,衍生新的有效活性物质,这些都是外治疗效发挥的基础。基于这一思路,可以对参与代谢的药酶、活性代谢产物的特性进行高通量筛选,发现其中有价值的成分,利用色谱、光谱联合技术分离、提取,合成先导化合物,为新型药剂的研发提供参考。

5 结语

药物外治法已被广泛应用于临床,但基础实验研究尚需进一步完善,尤其是经络、穴位与药物之间相互关系,药物体内代谢过程,药物作用机制及未知效应物质等问题都有待进一步阐明。并借此创立适用于中药复方复杂成分的外治法研究技术平台,这不仅对于临床治疗具有积极地指导性,并且可以深化和延伸外治法领域的理论基础,对中西医结合的创新及中医药学的现代化具有重要意义。

参考文献

- [1] 赵松梅,戴强发.药浴疗法治疗慢性肾功能衰竭 22 例[J].江苏中医,1999,20(1):25—27.
- [2] 谢长和,戴瑞,周春祥.开腹泄浊液治疗慢性肾功能不全 41 例临床观察[J].江苏药学与临床研究,1998,6(2):27—29.
- [3] 马俊杰,周春祥.基于对 80 例慢性肾脏病患者炎症干预的研究探讨药浴疗法“洁净府”机制[J].中华中医药杂志,2012,27(3):591—593.
- [4] 陈西敬.药物代谢动力学研究进展[M].北京:化学工业出版社,2008:1—10.
- [5] 苑振亭,陈大为,丁平田,等.氮酮对蛇床子素体外经皮渗透的研究[J].解放军药科学学报,2004,20(1):38.
- [6] 沈琦,李文姬,徐莲英.高良姜等中药材对 5-氟尿嘧啶的促渗作用[J].中药材,2000,23(11):697.
- [7] 李华,林建阳,李嘉煜,等.薄荷脑和冰片对长春西汀的促

渗作用[J].中国新药杂志,2003,12(1):34—36.

- [8] 王英姿,任天池,肖永庆.不同透皮促进剂对高乌甲素凝胶体外透皮吸收的影响[J].中国中药杂志,2005,30(9):665—668.
- [9] 陈志农.敷贴法治内病的研究进展[J].江西中医药,2007,38(2):69—72.
- [10] 吴震西.内病外治的临床实践[J].中医外治杂志,2002,11(1):3—4.
- [11] 畅达.中药外治法发展存在的问题与对策[J].山西中医,2004,20(4):44—45.
- [12] 孙考祥,徐凯建,张亚萍.中药透皮吸收研究概况[J].中国药理学杂志,1996,1(31):14—16.
- [13] 冯年平,狄斌,刘文英.药物代谢研究与中药现代化[J].世界科学技术—中医药现代化,2003,5(2):5—7.
- [14] Wang SW, Chen Y, Joseph T, et al. Variable isoflavone contents of red clover products affects intestinal disposition of biochanin A, formononetin, genistein, and daidzein[J]. J Altern Complement Med, 2008, 14(3): 287—297.
- [15] 张露芬.实验针灸学[M].北京:化学工业出版社,2010:32—34.
- [16] 刘建华,马文涛,崔仁发,等.针灸作用机理和经络研究的现状及其展望[J].中国基础科学研究进展,2004,6(4):29—35.
- [17] 钟敏莹,吴思平.针刺结合超激光穴位照射治疗神经根型颈椎病 30 例疗效观察[J].新中医,2010,42(6):93—94.
- [18] 陈秀慧,黄德弘,刘艳荣.百会穴针刺加穴位注射治疗脑梗死后抑郁症对神经递质的影响[J].中华中医药杂志,2010,25(7):1150—1152.
- [19] 王秀云,郭义,徐汤萍.针刺镇痛的外周经穴离子机理研究[J].针刺研究,1998,23(4):263—265.
- [20] 黄红,詹睿,余晓佳,等.穴位神经阻滞对肥大细胞功能和手针及电针镇痛的不同影响与机制研究[J].针刺研究,2009,34(1):31—34.
- [21] 杨洁红,白海波,万海同,等.川芎提取物穴位敷贴对大鼠脑缺血再灌注损伤的保护作用[J].中国中医药信息杂志,2004,11(9):778—779.
- [22] 王绛辉,吴瑞增,王耀民,等.芳香凉润通透中药穴位贴敷对冠心病患者血清 C 反应蛋白及血浆血管性假血友病因子的影响[J].河北中医,2011,33(4):505—506.
- [23] 张毅.穴位敷贴对哮喘豚鼠嗜酸性粒细胞凋亡及其调控基因的影响[J].北京中医药大学学报,2006,29(6):393—394.
- [24] 谭晓斌,贾晓斌,陈彦,等.从肠吸收屏障网络进行中药基础研究的思路及探索[J].中草药,2009,40(10):1520—1524.

(收稿日期:2012-01-20;修回日期:2012-04-15)

[编辑:侯建春]