

后证治药动学的医药创新

——整体导向还原论研究

黄 熙* 任 平

中南大学湘雅医院, 湖南省长沙市开福区湘雅路 87 号, 410000

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81173591, 81072967); 湖南省中西医结合

重点学科资助项目; 国家中医药管理局中西医结合临床重点学科资助项目

* 通讯作者: tcmhuangx59@163.com, (0731)89753213

[摘 要] 概述了 20 年来证治药动学的相关研究, 即整体导向还原论研究。证治药动学能对方剂的吸收生物活性成分(吸收生物活性成分)定性、定量, 生物方剂分析药理能阐明代表方剂疗效的主要吸收生物活性成分。随后研究工作的重心是以方剂吸收生物活性成分为枢纽的药学研究策略及其应用, 包括方剂药动学与活性导向分离的研究、疗效相关最佳吸收生物活性成分比例作为方剂质量控制标准的研究及肝气郁结相关抑郁共病机理的研究。方剂吸收生物活性成分及其作用机理的深入研究, 有利于开辟一条新药研发与发病机理研究的新途径, 还可融合到“组分配伍”的科学研究中。

[关键词] 证治药动学; 方剂; 生物活性成分; 整体导向还原论

Medical Innovation of Post Syndrom and Treatment Pharmacokinetics: A Study on Holism-Guided Reductionism

HUANG Xi, REN Ping

(Xiangya Hospital, Central South University, Hunan Province, 410000)

Abstract To review the theory and application of the “syndrome and treatment pharmacokinetics” pharmaceutical innovation in the past twenty years, which is a holism-guided reductionism research. “syndrome and treatment pharmacokinetics” can examine the absorbed bioactive compound (ABC) of TCM prescription in vivo through the qualitative and quantitative analysis. Bio-ethnopharmaceutical analytical pharmacology (BAP) is an idea for elucidating ABC in traditional Chinese medicine (TCM) formula or herbal remedy. ABC is focused on as a hub of pharmacy strategy in the subsequent research, including ethnopharmacokinetic and activity-guided isolation (EAGI), as well as researches on ABC to infer the mechanism of depression comorbidity related to liver-qi stagnation. The in-depth study of ABC and its mechanism is help for opening up a new approach to research drug R&D and pathogenesis. In addition, our work can melts the TCM “components and combinations” together and assist each other in scientific research.

keywords syndrome and treatment pharmacokinetics; formula; absorbed bioactive compound; holism-guided reductionism

1991 年至 2001 年, 证治药动学研究主要从实验方法上证实能够测定方剂口服后的吸收生物活性成分^[1-3]。随后的研究重心是以方剂吸收生物活性成分为枢纽的药学研究策略, 或肝藏血、主疏泄失调的共病抑郁机理: 一种整体导向还原性(holism-guided reductionism, HGR)的研究模式。已经积累的 HGR 的相关研究及其之后的研究既可为中医提供坚实的科学基础并造福人类, 也可孕育新中医并更新一些现有医药学理论, 还可结合到“组分配伍”^[4]的研究中。

1 HGR 诠释

HGR 中的“整体”既指一般意义上的整体, 更特指中医药经典理论的整体观精髓, 包括方剂理论、藏象理论、辨证论治、治法治则、理法方药、君臣佐使、七情配伍、药物性味和西方的植物药。其中的“还原”指组成方剂的草药及其化学成分和组成藏象

的器官。就植物化学成分、植物药、草药、药物性味、药对、七情配伍、君臣佐使与方剂系列而言, 后者是前者的整体, 前者是后者的还原。植物药与草药都是单一的植物, 但草药是整体, 因为草药蕴含中医药整体论思想, 例如七情配伍、君臣佐使或性味归经, 蕴含整体论哲学内涵。HGR 特别尊重中医数千年的临床经验, 尊重这种整体论理论的集体智慧。HGR 是在中医整体论指导下用当代先进方法所进行的还原论研究, 能继承现代还原论, 纠正现代还原论的错误并赋予新内涵, 将现代还原论拓宽、丰富、提高并演绎到崭新境界。迄今经 PubMed 检索, 这种具有 HGR 特征(即选择整体性方剂作为研究对象)的 SCI 期刊论文已累积达 4 000 余篇。

2 HGR 特点

2.1 始终展现中医整体观

HGR 在论文组成的题目、摘要、背景、目的、材

料与方法、结果、讨论与结论中均得到体现,特别强调中医药整体论指导。新近欧洲多名教授的论文“中医药系统综述:未来医药学灵感源泉”^[5]也体现了对中医整体论的尊重。

2.2 与还原基础上的整体论截然不同

神经—内分泌—免疫(NEI)网络这个三合一的整体论学说^[6],是在三个还原性的神经、内分泌和免疫的基础上提出的,生物—心理—社会模式同样如此^[7],均没有超脱当时的还原论范畴。HGR 中医数千年整体思想的产生远远领先于近代还原论医学思维。例如,肝藏象涉及脑、胃肠、生殖与血管 4 个系统或器官,具有跨系统、器官的整体观,还原论西医没有类似理论。

3 HGR 形成历程

3.1 还原论单体成分研究的挫折

1986—1990 年间,黄熙的硕士课题是研究补骨脂素(补骨脂的主要成分)的药动学^[8],一个典型的还原论研究。与此相关的多人、多年的研究成果在第四军医大学西京医院专家评审中遭到种种质疑:补骨脂素在美国药典中都有,怎么能算为中医药研究?这一打击促使黄熙将研究方向从植物化学单体(还原论产物)改为整体的方剂或证^[1-3]——HGR 研究的源头。

3.2 HGR 的早期研究

HGR 的早期研究包括证治药动学、脾主药动学、方剂治疗药物监测(TDM)、方剂血清成分谱与靶成分。这里的证型、方剂、脾藏象是整体性概念,而药动学与 TDM 属于还原论分析。

3.2.1 证治药动学 证治药动学是在整体的证与方剂指导下的药动学还原性研究。始于 1991 年的证治药动学,经过 10 年的研究解决了两个问题:一个是方剂吸收生物活性成分能够测定^[2-3],为阐明方剂体内药效物质奠定了基础;另一个是证的状态明显影响药动学参数^[1-3],促成了用药动学方法研究证及其相关的藏象理论。证治药动学假说指不同中医证状态或方剂的君臣佐使可明显影响方剂药动学参数,并与疗效与毒副作用密切相关。证治药动学具有两个肯定论观点:一个是突破了经典否定论分析观认为的整体性方剂不科学,因而不必要研究;另一个是突破了经典否定观认为的方剂吸收生物活性成分不能或难以测定的还原分析观^[1-3]。国家自然科学基金委员会的连续资助、系列方剂药动学研究论文在国内外期刊的涌现和国家奖的授予,使得

方剂药动学成为科学研究的前沿与热潮。在 PubMed 上检索相关论文,由 1991 年证治药动学提出时很罕见发展到如今有 800 余篇便是明证。

3.2.2 脾主药动学或脾虚证药动学特征^[9-10] 当将整体性藏象概念脾主运化与还原论药动学概念脾主运化进行比较时,发现两者之间惊人地相似:均指药(食)物在体内的吸收、分布、转运与排泄。前者概括性强,后者长于定量分析。两者有机融合,产生了脾主药动学假说:脾主导药物的吸收、分布、转运与排泄等,脾虚失健就出现药动学参数异常,其机理牵涉肠道菌群、胃肠动力异常等。健脾益气后则药动学参数趋于正常。目前正在进行脾虚—肝微粒体细胞色素 P450(CYP)相关的药物代谢机理研究。

3.2.3 方剂 TDM、方剂血清成分谱与靶成分^[11-12]

在临床上采用中医方剂进行治疗时,需要监测药效成分的浓度-疗效/毒副作用,实施个体化治疗方案,减轻毒副作用,提高疗效。但遇到了不明确吸收生物活性成分中与母方疗效相关的靶成分的难题,认为方剂的活性成分极其复杂、非常困难和令人恐怖^[13-15],因此,急需阐明代表方剂疗效的吸收生物活性成分。

3.3 HGR 中期相关的药学策略研究

阐明代表方剂疗效的吸收生物活性成分的观点来源于 2002 年提出的生物方剂分析中医药学研究思路^[16]。初期笼统地提出在方剂吸收进入体内成分的指导下,进行方剂在体与离体药效、药动学、植物化学、药剂与证本质研究,并没有明确提出阐明代表方剂疗效吸收生物活性成分的方法。而国际上认为即使准备最好的仪器和条件,本世纪内无法阐明草药或方剂吸收生物活性成分^[17]。

3.3.1 生物方剂分析药理(BAP)研究策略^[18] 以方剂吸收生物活性成分为枢纽的作用机理研究。历经 7 年,我们用 BAP 策略阐明冠心 II 号(组成:丹参、赤芍、川芎、红花、降香)中起心脏保护作用的吸收生物活性成分是阿魏酸、丹参素和羟基红花黄色素 A(FTA)^[19]。这是一个应用 HGR 的成功例子。

BAP 策略包括:方剂吸收生物活性成分测定、吸收生物活性成分与母方疗效的比较及在进行药效比较时吸收生物活性成分剂量等于母方中含量。使用这一策略,可阐明很多方剂的药效物质基础及其作用机理,而且可使吸收生物活性成分成为复方新药先导,也指导我们下一步以方剂吸收生物活性成分为枢纽的医药学研究。

3.3.2 疗效相关最佳比例吸收生物活性成分可作为方剂质量控制标准^[20] 草药、方剂的三大难题之一一是质量控制^[15]。目前的指标成分与指纹图谱都不能说明测定成分与母方疗效的关系^[20]。我们认为,选择不同产地的草药组成方剂,用不同的煎煮时间、不同加水量煎煮时,方剂的吸收生物活性成分比例呈现波动,疗效最好时吸收生物活性成分比例最佳。我们已经在冠心Ⅱ号最好疗效(抗心肌梗死、抗凋亡)与最佳比例之间建立起了联系^[20],使得方剂质量控制机制、方法、内容与结果都精细化。因此可以把疗效相关最佳比例吸收生物活性成分作为方剂质量控制的标准。

3.3.3 方剂药动力学与活性导向分离(EAGI)策略 EAGI 策略即靶向方剂来源的未知吸收生物活性成分并进行植物化学分离,以母方疗效为线索发现新机制新靶点的先导化合物^[21]。我们采用 EAGI 策略,以黄熙临床经验方加味逍遥散与经典方柴胡疏肝散抗抑郁促胃肠动力为线索和工具,发现了该方吸收进入抑郁症患者血中的未知成分并进行植物化学分离,最后确定为水合橙皮内酯(MH)。该策略可避免主流活性导向分离(AGI)方法分离出已知成分和差的吸收成分^[22-23]的弊端,有利于避免 AGI 导致的新药研发中高失败、高风险、高费用与长周期^[21]。这是又一例 HGR 模式指导下的研究:整体方剂与疗效导向下的植物化学成分分离,寻找到具有新靶点的先导化合物。

3.4 HGR 进展

聚焦方剂吸收生物活性成分为枢纽的藏象机理研究。还原论的单靶点是单纯的抗抑郁或促动力,而两者多靶点作用则是疏肝解郁的整体特性,依此提出并证明抗抑郁促胃肠动力假说^[24]。反过来,依照理气作用发现促动力抗抑郁双靶点作用^[25-27]。我们发现,口服后吸收入脑与肠的阿魏酸,通过调节下丘脑—垂体—肾上腺(HPA)轴、5-羟色胺(5-HT)、胃促生长素(ghrelin)和直接收缩肠平滑肌机制,发挥了类似柴胡疏肝散的抗抑郁促动力作用^[24]。枳壳及 MH 除了促胃肠动力作用外,还能通过 HPA 轴和类似氯胺酮激活 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异噻唑基丙酸(AMPA)受体与激活 ghrelin 发挥快速的抗抑郁作用^[25-27]。其共性机制是调节脑与肠的 α_2 -肾上腺受体,而寻找抑郁共病统一理论即共性机制一直是人类揭示抑郁症发病学本质的努力方向^[25]。

目前我们的努力方向是验证脑—平滑肌(B-

SM)轴假说^[28]。B-SM 轴假说指脑、内脏、血管平滑肌之间存在一种双向性相互调节,以应对应激性疾病。上述脑、内脏、血管平滑肌三个靶点紊乱及其调节是解释与研究抑郁共病与肝藏象共性机制的强有力证据。值得一提的是柴胡疏肝散及其吸收的阿魏酸分别能同时作用于三个靶点,即脑、内脏(胃肠/子宫)与血管平滑肌^[24-26,28-30],这是任何现有抗抑郁西药不具备的。

4 HGR 研究意义

基于方剂吸收生物活性成分的 HGR 医药创新,有助于阐明方剂体内药效物质基础及其作用机理,发现新药研发的命中—先导、进行方剂质量控制及发现复杂疾病的生物学机制,同时有助于孕育新中医。与“以组分配伍研制现代中药的新模式”^[4]的有机结合研究将会相得益彰。组分配伍新模式主要研究对象是中药组分,目标是创制成分明确、作用靶点清楚、疗效最佳的“组分现代中药”,能够实现中药从传统向现代的跨越性发展。HGR 研究的方剂吸收生物活性成分与组分中药可相互印证、支撑和完善,从而对医药学创新与发展做出重要贡献。

致谢:感谢张伯礼院士对上述撰写内容的提议;感谢王杨博士对“后证治药理学”表述的建议,感谢骆敏博士在文献、中英文摘要方面的帮助。

参考文献

- [1]黄熙,马援,蒋永培,等.“证治药理学”假说的科学依据和前景[C]//陈可冀.中国中西医结合学会成立十周年学术发展研讨会文集.北京:中国医药科技出版社,1991:207-216.
- [2]黄熙,陈可冀,任平.“复方效应成分动力学”新假说的科学证据、要素、意义及前景[J].中国中药杂志,1997,22(4):250-252.
- [3]黄熙,陈可冀.“证治药理学”新假说的理论与实践[J].中医杂志,1997,38(12):745-747.
- [4]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.
- [5]Verpoorte R, Crommelin D, Danhof M, et al. Commentary: “A systems view on the future of medicine: inspiration from Chinese medicine?” [J]. J Ethnopharmacol, 2009, 121(3):479-481.
- [6]Besedovsky H, Sorkin E. Network of immune-neuroendocrine interactions[J]. Clin Exp Immunol, 1977, 27(1):1-12.
- [7]Engel GL. The need for a new medical model: a challenge for biomedicine[J]. Science, 1977, 196(4286):129-136.
- [8]黄熙,蒋永培,汪逸平,等.补骨脂素房室模型拟合及生物利用度[J].第四军医大学学报,1991,12(5):349-351.
- [9]黄熙,任平.论“脾”主药物动力学[J].成都中医药大学学报,2000,23(1):5-6.

- [10]任平,黄熙,蒋永培,等. 四君子汤对脾虚大鼠胃动素及川芎嗪药物动力学特征的影响[J]. 中国中西医结合杂志,1997,17(1):45-47.
- [11]黄熙,任平. 防治高血压病及冠心病的难点与突破口——方剂的治疗药物监测[J]. 中国中西医结合杂志,1997,17(9):515-518.
- [12]黄熙. 方剂体内/血清成分谱与靶成分概念的提出及意义[J]. 第四军医大学学报,1999,20(4):277-279.
- [13] Drasar P, Moravcova J. Recent advances in analysis of Chinese medical plants and traditional medicines[J]. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci, 2004, 812(1-2):3-21.
- [14]Xue T, Roy R. Studying traditional Chinese medicine [J]. Science, 2003, 300(5620):740-741.
- [15]De Smet PA. Herbal remedies[J]. N Engl J Med, 2002, 347(25):2046-2056.
- [16]黄熙. 生物方剂分析中医药学研究的设想、背景与意义[J]. 中国中西医结合杂志, 2002, 22(4):251-252.
- [17]Xie PS, Leung AY. Understanding the traditional aspect of Chinese medicine in order to achieve meaningful quality control of Chinese materia medica[J]. J Chromatogr A, 2009, 1216(11):1933-1940.
- [18]黄熙,范荣,张海男,等. 生物方剂分析药理: 阐明方剂吸收生物活性成分的研究策略[J]. 中草药, 2010, 41(3):337-339.
- [19]Huang X, Qin F, Zhang HM, et al. Cardioprotection by Guanxin II in rats with acute myocardial infarction is related to its three compounds[J]. J Ethnopharmacol, 2009, 121(2):268-273.
- [20]Wang Y, Huang X, Qin F, et al. A strategy for detecting optimal ratio of cardioprotection-dependent three compounds as quality control of guan-xin-er-hao formula [J]. J Ethnopharmacol, 2011, 133(2):735-742.
- [21]Fan R, Huang X, Wang Y, et al. Ethnopharmacokinetic- and activity-guided isolation of a new antidepressive compound from fructus aurantii found in the traditional Chinese medicine Chaihu-Shugan-San: a new approach and its application[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2012;2012:607584. doi: 10.1155/2012/607584.
- [22]Queiroz EF, Wolfender JL, Hostettmann K. Modern approaches in the search for new lead antiparasitic compounds from higher plants[J]. Curr Drug Targets, 2009, 10(3):202-211.
- [23]Alavijeh MS, Palmer AM. The pivotal role of drug metabolism and pharmacokinetics in the discovery and development of new medicines[J]. IDrugs, 2004, 7(8):755-763.
- [24]Zhang YJ, Huang X, Wang Y, et al. Ferulic acid-induced anti-depression and prokinetics similar to Chaihu-Shugan-San via polypharmacology [J]. Brain Res Bull, 2011, 86(3-4):222-228.
- [25]Xie Y, Huang X, Hu SY, et al. Meranzin hydrate exhibits anti-depressive and prokinetic-like effects through regulation of the shared alpha 2-adrenoceptor in the brain-gut axis of rats in the forced swimming test[J]. Neuropharmacology, 2012, 67C:318-325. doi: 10.1016/j.neuropharm.2012.10.003.
- [26]Xie Y, Huang X, Hu SY, et al. The involvement of AMPA-ERK1/2-BDNF pathway in the mechanism of new antidepressant action of prokinetic meranzin hydrate[J]. Amino Acids, 2012;doi:10.1007/s00726-012-1347-2.
- [27]Zhang YJ, Huang W, Huang X, et al. Fructus aurantii induced antidepressant effect via its monoaminergic mechanism and prokinetic action in rat[J]. Phytomedicine, 2012, 19(12):1101-1107.
- [28]黄熙,王杨,张英进,等. 脑—平滑肌轴:假说及其与肝藏象/抑郁症共病的关系[J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2011, 13(2):221-225.
- [29]Suzuki A, Yamamoto M, Jokura H, et al. Ferulic acid restores endothelium-dependent vasodilation in aortas of spontaneously hypertensive rats[J]. Am J Hypertens, 2007, 20(5):508-513.
- [30]Su S, Hua Y, Duan JA, et al. Inhibitory effects of active fraction and its main components of Shaofu Zhuyao decoction on uterus contraction[J]. Am J Chin Med, 2010, 38(4):777-787.

(收稿日期:2013-01-10;修回日期:2013-01-15)

[编辑:王利芬]

欢迎邮购《甬一选方治验实录》

在浩瀚的中医典籍中,有方名的古方数以十万计。为了汰芜存菁,借鉴古今医家的经验,为现代临床服务,作者在长期从事中医方药文献研究和临床诊疗工作的基础上,在完成“中医古方筛选方案和利用研究”课题研究的基础上,经过深入发掘,编纂完成《甬一选方治验实录》(上下册)。本书以有验案资证作为筛选古方的重要条件,结合古方其他价值特征,从近10万首方剂中,筛选出583首古方及其相关验案5500余则。这些优选出的古方,既不乏传世名方,也有相当一部分以往未被方剂学教材或方剂选本收录过的“新面孔”。从10万首方中最终优选出500余首方,其比例约为200选1;又鉴于治验记录是本书的主要内容,故名为《甬一选方治验实录》。全书分上、下两册,上册收录汉唐方(张仲景方、晋唐方),下册收录宋元明清方(宋元方、明清方),编次以方为纲,医案为目,每一方剂又分方源记载和治验实录(分为中医病证医案、西医病症医案)两部分。书末附有方名索引、中医病证索引、西医病症索引和引用书目,方便读者检索。本书汇集古今文献,资料丰富,拥有本书,就如同跟随古今名医诊疗,通过品读古方所附的具体病例,领悟出该方的适应证和用法秘诀,可大大提高中医治疗的疗效。本书是中医各科临床医生提高临床疗效必备的案头书,又可为各中药生产厂家研发新药提供借鉴。

《甬一选方治验实录》(上下册),为16开精装本,1584页,已由人民卫生出版社于2011年1月出版。上册定价99元,下册定价108元,全套207元。邮购汇款地址:北京市东直门内小街16号中医杂志社海林音像书店;邮政编码:100003;联系电话:(010)64013162(010)64014411 转 3053。请在汇款附言中注明所购书名、上下册或全套及数量,邮购单册需加邮费10元,全套及2册以上免邮费。欢迎邮购。