

中药方剂成分高度简化的可能与意义

The Significance and Possibility of High Simplification of the Composition of Chinese Traditional Medicine Prescription

刘德麟/LIU De-lin¹, 梁菊生/LIANG Ju-sheng², 康旭亮/KANG Xu-liang², 马帅武/MA Shuai-wu², 丁明玉/DING Ming-yu³

1. 中国中医科学院中医基础理论研究所, 北京 100700

2. 中国中医科学院, 北京 100700

3. 清华大学化学系, 北京 100084

1. Basic Theoretical Research Institute, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China

2. China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China

3. Department of Chemistry, Tsinghua University, Beijing 100084, China

[摘要] 通过归经分析发现, 中药方剂成分简化而药效反可更强。从这一发现提出构建分子方剂取代中药方剂。从中医运用中药的经验与理论, 提出构建分子方剂的方法与法则。从分子方剂基础上提出创造新的、先进的药理理论与药物——分子方剂学、网络药理学、网络调节药, 并阐述了其前景与路线。

[关键词] 方剂成分简化; 归经分析; 分子方剂; 分子方剂学; 药物受点网络; 网络药理学

[中图分类号] R289.1

[文献标识码] A

[文章编号] 1000-7857(2006)11-0061-07

Abstract: By making use of the meridian attribution analyses method, the author found that the medicine effectiveness can be enhanced when the composition of Chinese traditional medicine prescription is simplified. From this discovery, the author propounds that the molecule prescription can take the place of Chinese traditional medicine prescription, which method and rule can be drawn from the experience and theory of the usage of Chinese traditional medicine. And the author also proposes that the prospect and the route of the new and advanced pharmacology theory and medicine based on the molecule prescription, which are science of molecule prescription, network pharmacology, and network adjustment medicine.

Key Words: simplify the composition of Chinese traditional medicine prescription; meridian attribution analysis; molecule prescription; science of molecule prescription; network of medicine recipient point; network pharmacology

CLC Number: R289.1

Document Code: A

Article ID: 1000-7857(2006)11-0061-07

决定中药方剂发展前途的最基本的问题是中药方剂能否简化其成分并保持其药效。目前流行的一种认识是, 中药方剂成分越是纯化, 则会造成或是药效越弱, 乃至消失; 或是毒性越强。按照这一认识, 中药方剂只能做到提取组分, 作组分方剂。笔者的研究结果与上述认识恰恰相反, 认为中药方剂成分可以高度简化, 而药效反可更强, 毒性也不增强。依据这一发现, 中药方剂可以用分子方剂取代。本文将就研究内容及成果进行说明与讨论。

1 理论预测——中药药效分子组合的构成应当是简单的

笔者从 20 世纪 90 年代初就提出并开始了中医药学分子原理的理论研究。理论研究结果, 对于疾病证候的分子原理、中药方剂药效物质的分子构成、中药方剂作用的分子原理、分析方剂药效物质与分子药理的技术路线, 都已形成并提出了基本的概念; 进而提出了方剂现代化的方向——中药分子方剂。这些概念表述为一组论文与一部分专著^[1-9]。其中, 就中药方剂药效物质, 提出了药效分子群与药效分子组合

的概念。

1.1 药效分子群

中药方剂在器官、整体水平的药效是源自于其成分 (以其原形和/或其体内代谢产物) 对于药物受点的作用。产生中药方剂药效的成分是中药方剂药效成分。一首中药方剂药效成分的总和, 为其药效分子群。

1.2 药效分子组合

一首中药方剂的药效可以分解为若干内容。每个药效内容所产生的药效成分, 为其药效分子组合。药效分子组合与药效

收稿日期: 2006-09-22

基金项目: 国家中医药管理局科研基金重点课题(97Z062), 中国中医科学院科技创新工程预选项目, 科技部社会公益研究专项资金项目(2001DIB00150), 国家自然科学基金重大研究计划项目(90409006)

作者简介: 刘德麟, 男, 北京市东直门内南小街 16 号中国中医科学院中医基础理论研究所, 主任医师、研究员, 主要研究方向为中药分子方剂与网络药理学、现代疾病的中医病源病候与治疗学、生命的中医思想研究; E-mail: delinliu.wang@gmail.com

分子群的区别在于:一首中药方剂的药效分子群所对应的是这首中药方剂的全部药效,而一个药效分子组合所对应的只是全部药效的一个内容。所以,药效分子组合是药效分子群的组成部分,药效分子群则是药效分子组合的总和。

1.3 药效分子组合的构成

药效分子组合的构成应当是简单的,这一推测依据以下 2 个理由。因为中药方剂的成分虽然复杂,但是,其众多成分中能够进入体内产生药效的只是少数,大多数成分或由于其含量、或由于其活性、或由于其生物利用度太低,并不能在体内产生显著的药理作用。因此,药效分子群的构成应当是简单的。药效分子组合只是药效分子群的组成部分,所以,药效分子组合的构成应当是小于而不可能是大于所在药效分子群的构成。由此可认为药效分子组合的构成应当更简单。

笔者自 1997 年开始,在中国中医科学院创新工程项目、国家中医药管理局重点项目、科技部专项项目与国家自然科学基金重大研究计划项目资助下,进行了一系列的实验与临床研究,对上述理论推测进行检验。实验与临床研究的结果,证实了理论的推测,并且得到了新的发现。其中一个发现就是:中药方剂成分高度简化而药效反可更强,且毒性也不增加。

2 实验研究

笔者实验研究的目的是建立中药方剂药效分子群与药效分子组合的分析方法。结果却得到进一步的发现,即中药方剂成分高度简化而药效反可加强,且毒性并不增强。实验证明如下。

2.1 实验方法

2.1.1 药效目标

药效目标选择的是对脑缺血所致神经损害的保护作用。从缺血脑组织体积和神经行为学 2 个指标评价评分。此药理指标非常重要,因为脑缺血是对人类健康乃至生命的严重威胁。在世界范围内,脑卒中居于死亡原因的前三位。如在中国北京,脑卒中就是造成北京居民死亡的第一位原因,因脑卒中死亡者占全部死亡人数的 27.53%^[6]。所以,抗脑缺血的药物具有非常重要的临床价值。

2.1.2 药效模型

药效指标观察采用的动物模型是插线造成大鼠大脑中动脉阻塞模型。这种模型是抗脑缺血药物实验效果比较好的,又得到公认的动物模型。

研究表明,临床上缺血性脑卒中的易患部位是大脑中动脉(MCA),在缺血性脑卒中患者中,大脑中动脉主干分布区梗死占 82.2%,所以对 MCA 闭塞的研究在缺血性脑卒中的研究中占有极其重要的地位。因此,国内外学者对大脑中动脉闭塞(MCAO)所致的局灶性缺血性脑卒中动物模型进行了大量研究。经过几十年的不懈努力,大鼠 MCAO 模型的建立已经逐渐成熟,其中线栓法为公认的较好的一种模型。该模型是由 Kaizumi^[7]等在 1986 年首次报道,后经 Longa 等^[8]的改进,从而被广泛用于缺血性脑卒中的实验研究。该方法具有不需开颅、不需特殊设备且缺血部位恒定的优点,避免了开颅对颅内环境的影响。

2.1.3 动物

清洁级 SD 雄性大鼠,中国科学院遗传与发育生物学研究所动物中心提供,合格证号 SCXK(京)20020006,饲养于清洁级动物实验室中。

2.1.4 造模手术与假手术

用 3.5%水合氯醛 ip 麻醉,将大鼠仰卧固定,沿颈正中作约 2 cm 长切口,从两侧颌下腺之间剪开浅筋膜,暴露右侧胸锁乳突肌,钝性分离胸锁乳突肌与胸骨舌骨肌间的肌间隙,暴露颈总动脉和迷走神经,分离出右侧颈总动脉及右侧颈外动脉,用高温电灼器将颈外动脉的分支甲状腺上动脉、枕动脉烧断,游离颈外动脉约 3~4 mm,穿 2 根线,准备结扎。在颈外动脉下方小心分离出

颈内动脉及其旁边一根小分支(翼突腭动脉,pterygopalatine)。用 2 根线结扎颈外动脉,并从中间剪断,夹闭颈内动脉、颈总动脉及翼突腭动脉,在颈外动脉远心端用一线轻轻拉起,并于颈外动脉上剪一小口,将尼龙线棒(0.26 mm)插入小口,并放开颈内动脉的动脉夹,缓慢将尼龙线棒推入至前脑动脉(约 20 mm)再往回拉 2 mm,即至大脑中动脉口,长约 17 mm(自颈外动脉分叉处算起),用缝线结扎固定尼龙线棒。最后,取下颈总动脉、翼突腭动脉的动脉夹,缝合肌肉和皮肤。手术完毕后,回笼饲养。假手术组,插线插入约 10 mm,其余同前^[9-11]。

2.1.5 药效指标

1) 行为评分

手术后 4 h、8 h、24 h 观察大鼠活动情况进行评分^[9]。评分标准如下。提起大鼠尾巴观察前肢屈曲情况。双前肢对称伸向地面,计为 0 分;如手术的对侧前肢出现腕屈、肘屈曲、肩内旋,或既有腕肘屈曲又有肩内旋者,分别计为 1, 2, 3, 4 分。将大鼠置于平地面上,分别推双肩向对侧移动,检查阻力。如双侧阻力对等者计为 0 分;如向手术的对侧推动时阻力下降者,根据阻力下降程度不同分为轻、中、重,分别计为 1, 2, 3 分。将大鼠双前肢置一金属网上,观察双前肢的肌张力。双前肢肌张力对等者计为 0 分;同样根据手术对侧肌张力下降程度不同,分别计为 1, 2, 3 分。大鼠不停地向一侧转圈者计为 1 分。

根据评分,满分为 11 分。分数越高,大鼠行为障碍越严重。

2) TTC 染色

24 h 给大鼠行为评分后,将大鼠麻醉,断头处死,迅速取脑,生理盐水冲洗残血,去掉嗅球、小脑和低位脑干,放置 0℃生理盐水 15 min,再取出大鼠大脑,冠状切 4 刀分为 5 片,每 2 片之间间隔 2 mm。第一刀在脑前极与视交叉连线中点处,第二刀在视交叉部位,第三刀在漏斗柄部位,第四刀在漏斗柄部位与叶尾极之间。迅速放入 2%红四氮唑(TTC)溶液中,37℃恒温孵育 30 min,经染色后正常组织为玫瑰红色,缺血区为苍白色。

3) 脑相对缺血组织体积的计算

染色后置 4%甲醛中固定^[9],24 h 后用数码相机拍照,输入电脑采用 Adobe photoshop 7.0 图像处理软件分析红、白区域的面积,按照下面公式计算相对脑缺血组织体积。

$$\text{相对脑缺血组织体积} = \frac{\sum \text{脑缺血组织面积} \times \text{厚度}}{\sum \text{全脑片面积} \times \text{厚度}} \times 100$$

在缺血性脑卒中实验研究的众多指标中,本研究选择了最直接客观的指标,即用 TTC 染色来测定脑缺血组织体积,因 TTC 水溶液对正常组织染色后为红色,而对于缺血组织则为白色,故采用 TTC 染色来测定脑缺血组织体积具有快速、直观地确定梗死范围的优点,且境界清楚。而行为评分指标方法,简便直接,不需特殊仪器,可以作为辅助指标。

4) 数据统计

结果采用 $\bar{X} \pm s$ 表示,采用 t 检验进行组间比较分析。

2.1.6 模型验证

目前线栓法闭塞大脑中动脉(MCA)是公认较好的一种动物模型。为了验证线栓法闭塞 MCA 所致缺血性脑卒中动物模型的可行性,观察了线栓法所致缺血性脑卒中大鼠 4 h、8 h、24 h 的行为变化情况及 24 h 脑缺血组织体积。结果,模型组大鼠在手术后 4 h、8 h、24 h 的行为评分值及 24 h 的脑缺血组织体积明显高于假手术组对应时间点的行为评分值及脑缺血组织体积,且具有极显著性差异($P < 0.01$)。表明线栓法闭塞 MCA 是造成缺血性脑卒中模型的一种切实可行的方法。

表 1 A+B(n: 1)对缺血性脑卒中大鼠行为的影响(n=10, $\bar{x} \pm s$)

Tbl. 1 The effect of the herbal prescriptions of A+B(n: 1) on the rat of behavior mark(n=10, $\bar{x} \pm s$)

组别	剂量(药材 g/kg)	4h 行为评分	8h 行为评分	24h 行为评分
假手术组	-	0±0	0±0	0±0
模型组	-	9.00±0.77	9.30±0.90	9.30±0.90
尼莫地平组	0.024	5.60±0.91 ³⁾	6.20±0.87 ³⁾	6.20±0.87 ³⁾
大剂量组	24	7.00±1.26 ³⁾⁵⁾	7.40±1.56 ³⁾	7.40±1.56 ³⁾
中剂量组	12	8.10±0.94 ²⁾⁴⁾	8.40±1.20 ⁴⁾	8.40±1.20 ⁴⁾
小剂量组	6	8.70±0.45 ⁴⁾	9.00±0.63 ⁴⁾	9.00±0.63 ⁴⁾

注: 与假手术相比: 1) P<0.01, 与模型组相比: 2) P<0.05; 3) P<0.01, 与阳性药比: 4) P<0.01, 5) P<0.05

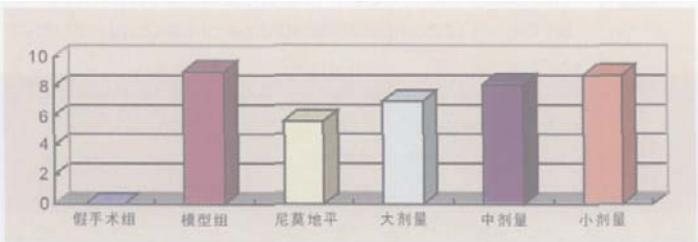


图 1 A+B(n:1)对缺血性脑卒中大鼠行为评分的影响(4 h)
Fig. 1 The effect of the herbal prescriptions of A+B(n:1) on the rat of behavior mark(4 h)

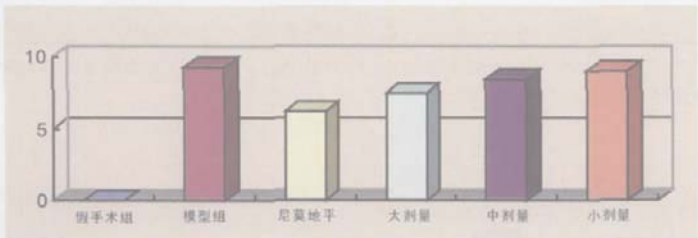


图 2 A+B(n:1)对缺血性脑卒中大鼠行为评分的影响(8h)
Fig. 2 The effect of the herbal prescriptions of A+B(n:1) on the rat of behavior mark(8 h)

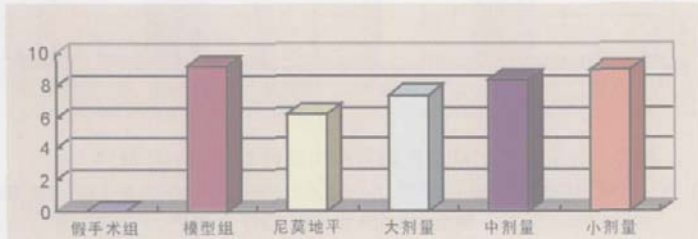


图 3 A+B(n: 1)对缺血性脑卒中大鼠行为评分的影响(24h)
Fig. 3 The effect of the herbal prescriptions of A+B(n: 1) on the rat of behavior mark(24 h)

表 2 A+B(n:1)对缺血性脑卒中大鼠脑缺血组织体积的影响(n=10 $\bar{x} \pm s$)

Tbl. 2 The effect of the herbal prescriptions of A+B(n: 1) on the rat of comparative volume of cerebral ischemia (n=10, $\bar{x} \pm s$)

组别	剂量(药材 g/kg)	脑相对缺血体积%
假手术组	-	0±0
模型组	-	30.53±2.68 ¹⁾
尼莫地平组	0.024	16.35±1.68 ³⁾
大剂量组	24	22.64±2.96 ³⁾⁴⁾
中剂量组	12	27.04±2.80 ²⁾⁴⁾
小剂量组	6	29.74±2.16 ⁴⁾

注: 与假手术相比: 1) P<0.01, 与模型组相比: 2) P<0.05; 3) P<0.01, 与阳性药比: 4) P<0.01, 5) P<0.05

2.2 药效实验

2.2.1 中药方剂的药效研究

通过理论分析和实验筛选, 得到抗脑缺血有效中药方剂, 由 2 味中药 A 与 B 构成, 药量比例 A: B 为 n: 1。以下是中药方剂 A+B(n: 1) 3 个剂量组的药效实验。

1) 药物制剂

药材先用 95%乙醇、再用水各回流提取 2 次, 提取液合并浓缩为浸膏。浸膏所含生药量为 4.36 g 药材/g 膏。

2) 药物剂量设计

中药方剂 A+B(n: 1) 方剂成人每日用量为 60 g, 成人平均体重按 60 kg 计算, 按照大鼠与人体重(kg)等效剂量折算, 大鼠用量为人体量的 12 倍。大鼠用 12 g 药材/kg 为中剂量, 相当于临床等效剂量, 高剂量为中剂量的 2 倍, 小剂量为中剂量的 1/2 倍。灌胃浸膏溶液为 10 ml/kg。

3) 手术及给药

取 300~320g 雄性 SD 大鼠 60 只, 随机分为假手术组、模型组、尼莫地平组(24 mg/kg)、中药方剂 A+B(n: 1) 方剂提取物大剂量组(24g 药材/kg)、中剂量组(12 g 药材/kg)、小剂量组(6g 药材/kg) 共 6 组。手术前 3 d, 假手术组、模型组按照 10ml/kg 容积给大鼠 ig 蒸馏水, 其余各药物组按照 10 ml/kg 容积给相应药物, 末次给药后 0.5 h 各组分别进行手术与假手术造模。尼莫地平为钙通道阻滞剂, 用于治疗脑血管病, 作为阳性对照药。

4) 结果

从表 1、图 1、图 2、图 3 结果可见, 与模型组相比, 尼莫地平组、中药方剂 A+B(n: 1) 大剂量在手术后 4 h、8 h、24 h 三个时间点行为评分值均小于模型组对应时间点的行为评分值, 且具有极显著性差异(P<0.01), 说明尼莫地平、A+B(n: 1) 大剂量均能不同程度地减轻缺血性脑卒中大鼠神经功能损害症状; 中药方剂 A+B(n: 1) 中剂量组在 4 h 时与模型组相比具有显著性差异, 而在 8 h、24 h 两个时间点与模型组相比则无统计学意义; 中药方剂 A+B(n: 1) 小剂量组在手术后 4 h、8 h、24 h 三个时间点行为评分值与模型组相比, 虽然小于模型组对应时间点的行为评分值, 但无统计学意义。与尼莫地平组比较, 中药方剂 A+B(n: 1) 大、中、小剂量组在手术后 4 h、8 h、24 h 三个时间点行为评分值均大于尼莫地平组, 且均有极显著性差异(P<0.01), 说明以上药物组减轻缺血性脑卒中大鼠神经功能损伤症状的作用弱于阳性药。

上述结果表明, 中药方剂 A+B(n: 1) 大剂量能减轻缺血性脑卒中大鼠神经功能损害症状, 中剂量在 4 h 亦能减轻缺血性脑卒中大鼠神经功能损害症状, 但作用均弱于尼莫地平。

从表 2、图 4 结果可见, 与模型组相比, 尼莫地平组, 中药方剂 A+B(n: 1) 大、中

剂量组脑相对缺血组织体积均小于模型组,其中尼莫地平组、A+B(n:1)大剂量组具有极显著性差异($P<0.01$),中药方剂 A+B(n:1)中剂量组具有显著性差异($P<0.05$),中药方剂 A+B(n:1)小剂量组脑缺血组织体积虽然小于模型组,但无统计学意义;与尼莫地平组比较,中药方剂 A+B(n:1)大、中、小剂量组均有极显著性差异($P<0.01$),说明其减小缺血性脑卒中大鼠脑相对缺血组织体积的作用均弱于尼莫地平。

上述结果证明,中药方剂 A+B(n:1)大、中剂量均能减小缺血性脑卒中大鼠脑相对缺血组织体积,且呈剂量依赖性,但减小缺血性脑卒中大鼠脑相对缺血组织体积的作用均弱于尼莫地平。

2.2.2 中药分子方剂药效实验

取中药 A 的成分 a 与中药 B 的成分 t 构成中药分子方剂 a+t。使中药分子方剂 a+t 中 a 与 t 的药量比例与中药方剂 A+B 中 a 与 t 药量比例相同。

1) 药物剂量设计

中药分子方剂 a+t 设大、中、小 3 个剂量, a, t 的用量分别等于中药方剂 A+B 大、中、小 3 个剂量药材中 a, t 的含量,即以 a+t 计算则中药分子方剂 a+t 大、中、小剂量与中药方剂 A+B 大、中、小剂量分别相等。

2) 手术及给药

取 300-320g 雄性 SD 大鼠 60 只,随机分为假手术组、模型组、尼莫地平组(24 mg/kg)、中药分子方剂大剂量组(相当于 24 g 药材/kg)、中剂量组(相当于 12 g 药材/kg)、小剂量组(相当于 6 g 药材/kg),共 6 组。手术前 3 d,假手术组、模型组按照 10 ml/kg 容积给大鼠 ig 蒸馏水,其余各药物组按照 10 ml/kg 容积给相应药物,末次给药后 0.5 h,各组分别进行手术和假手术造模。

3) 结果

从表 3、图 5、图 6、图 7 结果可见,与模型组相比,尼莫地平组,中药分子方剂大、中剂量组在手术后 4 h、8 h、24 h 三个时间点行为评分值均小于模型组,且具有极显著性差异($P<0.01$),说明尼莫地平、中药分子方剂大、中剂量均能不同程度地减轻缺血性脑卒中大鼠神经功能损害症状,中药分子方剂小剂量组在手术后 4 h、8 h、24 h 三个时间点行为评分值小于模型组,但无统计学意义;与尼莫地平组比较,中药分子方剂大、中剂量组均无显著性差异,小剂量组则有极显著性差异($P<0.01$),说明中药分子方剂大、中剂量与尼莫地平作用相当,小剂量作用则弱于尼莫地平。上述结果表明,中药分子方剂大、中剂量均能减轻缺血性脑卒中大鼠神经功能损害症状,且与尼莫地平作用相当。

从表 4、图 8 结果可见,与模型组相比,尼莫地平组、中药分子方剂大、中剂量组脑相对缺血组织体积均小于模型组,且具有极显著性差异($P<0.01$),中药分子方剂小剂

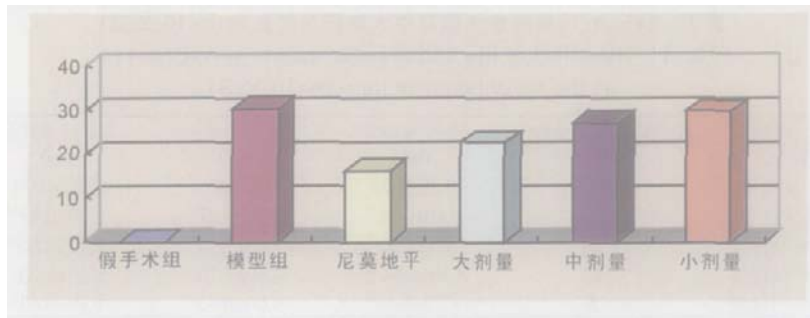


图 4 A+B(n:1)对缺血性脑卒中大鼠相对脑缺血组织体积的影响

Fig. 4 The effect of the herbal prescriptions of A+B(n:1) on the rat of comparative volume of cerebral ischemia

表 3 分子方剂对缺血性脑卒中大鼠行为评分的影响(n=10, $\bar{x} \pm S$)

Tab. 3 The effect of the herbal molecule prescription of a+t on the rat of behavior mark(n=10, $\bar{x} \pm S$)

组别	剂量(g 药材/kg)	4h 行为评分	8h 行为评分	24h 行为评分
假手术组	-	0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0
模型组	-	8.70 $\pm$ 0.90	9.10 $\pm$ 0.70	9.40 $\pm$ 0.48
尼莫地平组	0.024	6.00 $\pm$ 1.18 ³	6.30 $\pm$ 1.34 ³	6.30 $\pm$ 1.34 ³
中药分子方剂大剂量组	24	7.00 $\pm$ 1.26 ³	7.20 $\pm$ 1.16 ³	7.20 $\pm$ 1.16 ³
中药分子方剂中剂量组	12	7.00 $\pm$ 1.00 ³	7.3 $\pm$ 0.64 ³	7.3 $\pm$ 0.64 ³
中药分子方剂小剂量组	6	8.20 $\pm$ 0.60 ⁴	8.70 $\pm$ 0.64 ⁴	8.80 $\pm$ 0.74 ⁴

注:与假手术相比:1) $P<0.01$,与模型组相比:2) $P<0.05$;3) $P<0.01$,与阳性药比:4) $P<0.01$,5) $P<0.05$

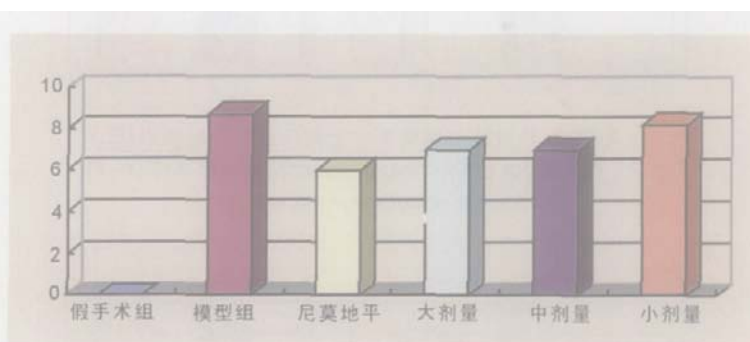


图 5 分子方剂对缺血性脑卒中大鼠行为评分的影响(4 h)

Fig. 5 The effect of the herbal molecule prescription of a+t on the rat of behavior mark(4 h)

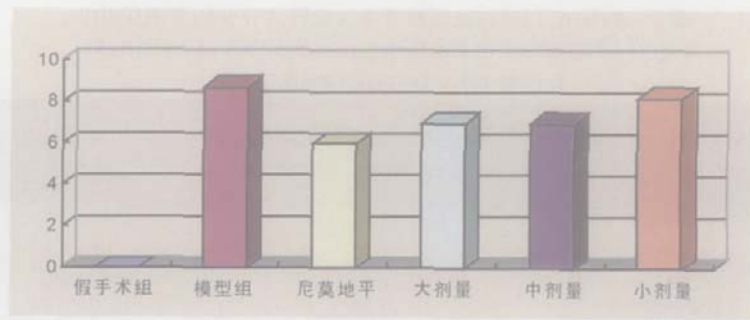


图 6 分子方剂对缺血性脑卒中大鼠行为评分的影响(8 h)

Fig. 6 The effect of the herbal molecule prescription of a+t on the rat of behavior mark(8 h)

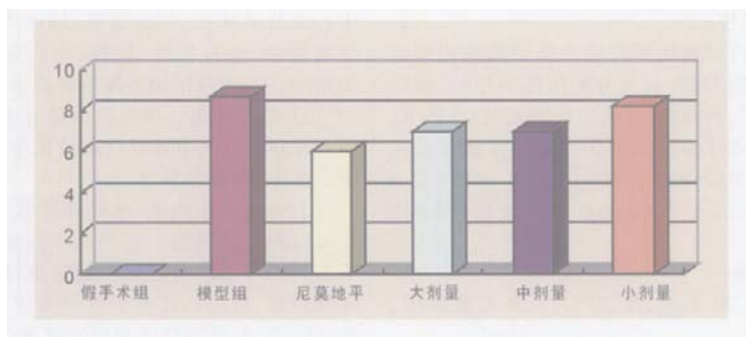


图 7 分子方剂对缺血性脑卒中大鼠行为评分的影响(24 h)

Fig. 7 The effect of the herbal molecule prescription of a+t on the rat of behavior mark(24 h)

表 4 分子方剂对缺血性脑卒中大鼠脑缺血组织体积的影响 (n=10, $\bar{x} \pm S$)
 Tbl. 4 The effect of the herbal molecule prescription of a+t on the rat of comparative volume of cerebral ischemia (n=10, $\bar{x} \pm S$)

组别	剂量(药材 g/kg)	脑相对缺血体积%
假手术组	-	0.40
模型组	-	29.58 ± 0.79 ¹⁾
尼莫地平组	0.024	17.81 ± 3.97 ²⁾
中药分子方剂大剂量组	24	20.89 ± 2.25 ³⁾
中药分子方剂中剂量组	12	20.92 ± 1.61 ³⁾
中药分子方剂小剂量组	6	28.60 ± 2.09 ⁴⁾

注: 与假手术相比: 1) $P < 0.01$, 与模型组相比: 2) $P < 0.05$; 3) 有力 $P < 0.01$, 与阳性药比: 4) $P < 0.01$, 5) $P < 0.05$

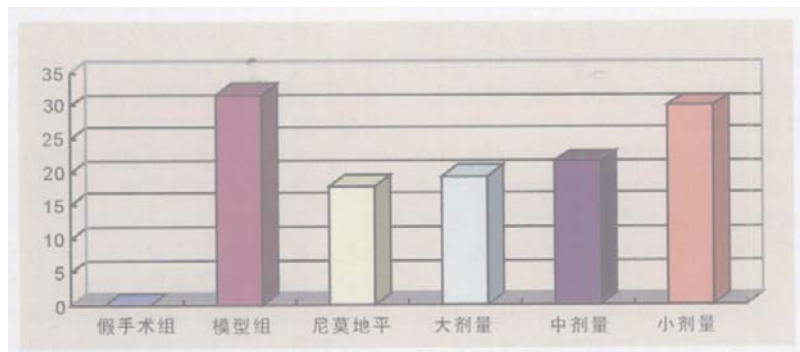


图 8 分子方剂对缺血性脑卒中大鼠相对脑缺血组织体积的影响

Fig. 8 The effect of the herbal molecule prescription of a+t on the rat of comparative volume of cerebral ischemia

量组脑相对缺血组织体积虽然小于模型组,但无统计学意义。与尼莫地平组比较,中药分子方剂大、中剂量组均无显著性差异,而小剂量组则有极显著性差异 ($P < 0.01$),说明中药分子方剂大、中剂量与尼莫地平作用相当,而小剂量作用则弱于尼莫地平。上述结果表明,中药分子方剂大、中剂量均能减小缺血性脑卒中大鼠脑相对缺血组织体积,且与尼莫地平作用相当。

从以上结果可以看出,中药分子方剂 a+t 能防治缺血性脑卒中。并且中药分子方剂 a+t 大、中剂量的作用与尼莫地平作用相当。

2.2.3 中药分子方剂与中药方剂药效比较

在以上 2 个实验中,中药方剂 A+B 与

中药分子方剂 a+t 中成分 a、t 含量分别相等,在这一前提下,比较两种方剂的功效。结果,中药方剂 A+B (n: 1) 在大剂量时有防治缺血性脑卒中的作用,但其作用比阳性对照西药钙通道拮抗剂尼莫地平弱。中药分子方剂在大剂量、中剂量时,都有显著的防治缺血性脑卒中的作用,并且作用与尼莫地平相当。实验结果提示,以 a+t 计算剂量相等的情况下,中药分子方剂疗效比中药方剂 A+B (n: 1) 不仅没有减弱,反而更强。

2.2.4 实验结果分析

由于药效比较的分子方剂 a+t 与中药方剂 A+B 中的 a、t 成分含量分别相等,故可以设想,将中药方剂 A+B 除 a、t 以外的

成分逐一除去,最后得到的就是分子方剂 a+t。这就是说,分子方剂 a+t 其实是中药方剂 A+B 化学成分最简化的形式。因此,分子方剂 a+t 药效强于中药方剂 A+B,就意味着,中药方剂成分高度简化,药效反可更强,其道理在于减少了其成分之间的相互抑制。

早在金元时代,著名中医药学家刘完素、张从正就已先后指出,方剂药味众多,则作用迟缓,“盖药味众”,则“递相拘制”,则“各不得骋其性也”^[12-13]。

从分子水平来看,方剂药味众,即成分众;药味少,即成分少。所以,刘完素、张从正的“递相拘制”的理论,就可以表述为:中药方剂成分众多,则作用迟缓,因为成分众多,则相互间具有拮制拮抗作用,而使每味药不能充分地发挥其作用;反之,中药方剂成分简化,则相互间没有牵制拮抗,各药充分发挥作用,所以药效反可更强。

所谓“递相拘制”,从现代药理学角度来看,其内容应包括生物利用度与药理作用 2 个方面。笔者在实验中发现,2 种方剂给药后 7 个时点 (0.5 h, 1 h, 2 h, 4 h, 6 h, 8 h, 24 h), a 成分的血药浓度都是分子方剂 a+t 组高于中药方剂 A+B 组, t 成分的血药浓度在前 6 个时点也都是分子方剂组为高。这就启示,中药方剂成分简化使活性成分的生物利用度提高,这应是使药效更强的因素之一。

3 归经分析——中药方剂成分简化的方法

怎样才能使中药方剂成分高度简化而又不丧失其药效特色甚至反而更强呢?关键在于如何从中药方剂众多成分中选择出需要保留的成分。

以往最经典的方法是用药理指标筛选其活性成分;现在又有一种方法,是从给药动物血清中分析药物成分,即所谓血清药化学。笔者实验所用的方法则不同,是从中药方剂作用之所在组织器官中寻找产生药效的有效成分,作用在心则从心分析,作用在肺则从肺分析,作用在肝则从肝分析,作用在肾则从肾分析,作用在脑则从脑分析。在给药动物中,从药物作用所在组织器官分析药效之所以产生的药效成分,可以称为归经分析。归经即药物作用所在之部位,这个概念来自于中医药学的理论。当然,其所指器官与中医脏腑经络已经不同。

笔者实验所研究的药效指标是对脑缺血所致神经损害的保护作用。药物作用部位在脑,所以从给药动物脑中分析所用中药方剂的药效成分。构建分子方剂的 2 个成分 a、t,就是从脑内分析得到的,分别来自中药 A、B 的成分。

对于中药成分简化,归经分析比较药效筛选与血清药化学的方法都更为合理。

药效筛选得到的活性成分,并不等同

于中药方剂的药效成分。有些活性成分或由于其活性、或由于其在中药方剂中的含量、或由于其生物利用度太低,并不能对中药方剂的药效贡献作用。川芎嗪就是一个典型的例证。这种成分以中药川芎命名,其实在中药川芎中含量极少。笔者课题组所测川芎中川芎嗪含量低于 1.2×10^{-7} g/g 药材。若川芎临床用量以 1 日 10 g 药材计算,其川芎嗪含量仅为 1.2×10^{-6} g。如此微量的川芎嗪对于川芎的药效不会产生什么值得考虑的影响。川芎嗪临床口服一日量为 0.15~0.3 g,比 10 g 川芎药材中川芎嗪含量要大上千倍。所以,川芎嗪虽然是活性成分,又存在于川芎之内,却并不能仅把它看做川芎药效之所以产生的药效成分。至于血清药化学,则是从给药动物血清内分析来自药物的成分。但是,中药方剂进入血清的成分,与进入其他器官的成分相比,不仅在浓度上差别很大,甚至种类也不完全相同。笔者课题组测得中药 B 进入动物血内的成分,就有一半在给药动物脑内未能测到。

中药方剂成分简化的成败,决定于能否保留其药效之所以产生的药效成分,而归经分析就是发现中药方剂药效成分的合理方法。

中药方剂成分高度简化,其思想方法并非来自现代科学,而是源自中国古训:“阴阳者,天地之道也,万物之纲纪^[14]。阴阳纲纪,是中国古代贤哲思想方法的精髓,现代自然科学方法的特征则是还原。中药方剂成分那样复杂,竟然简化至此,这从还原的思路是难以想象的。然而,无论怎样复杂的问题,都可以简化,这正是阴阳纲纪思想的力量。

4 中药方剂成分简化的意义——构建分子方剂

中药方剂成分高度简化药效反可增强,这一发现的意义在于它有力地证明了只需几种中药成分配伍的分子方剂就可取代化学成分极为复杂的中药方剂。问题是分子方剂如何构建?中药成分如何选择?又如何配伍?

笔者体会,构建分子方剂的途径与方法则是:从中医运用中药的经验中寻求启示,从中医运用中药的理论中寻求指导。

4.1 经验的启示

中医运用中药的经验,从药材的选择,到炮制、制剂,到中药的合用,非常丰富,而其内涵其实就是中药成分的选择与配伍。

4.1.1 药材的选择

包括药材的基原、产地、采收季节与方法。同一名称的中药,其基原不同,或同一基原的中药,其产地、采收季节与方法不同,其成分都不相同。笔者课题组测得中药 A 野生品中成分 a 含量比栽培品中含量就高达 2 倍以上。

4.1.2 配伍

中药可独用或合用。合用药味相同而药量比例不同,其成分配伍都不相同,因而药效随之不同。笔者在实验中发现,中药 A、B 必须同时满足以下 3 个条件才能显示出显著的神经保护效果: A、B 合用; A:B 为 1:n; A+B 用量为 24 g 药材/kg 体重。

如果:

、不变,改变, A、B 单独使用,则无效;

、不变,改变, A:B 为 1:1 时,药效减弱, A:B 为 n:1 时药效消失;

、不变,改变, A+B 减少 1/2 (12 g 药材/kg 体重),亦无效。

条件 即药味合用,其实是确定中药成分的种类;条件 即药量配比,其实是确定中药成分的配比;条件 即方剂用量,其实是确定中药成分的用量。因此,改变其中任何一个条件,都会改变中药方剂内涵的分子配伍,所以都会使药效改变。

4.1.3 炮制、制剂

其内涵也是对中药成分的取舍。笔者课题组比较中药 B 不同制剂中的成分,测得中药 B 醇提液中成分 t 的含量比水提液中高 4 倍还多。如何通过适当的药材选择、配伍、炮制、制剂取得独特的疗效,历代中医积累了丰富的经验。深入挖掘这些经验的分子内涵,对于中药成分如何选择与配伍,对于分子方剂如何构建,应当可以得到丰富而宝贵的启示,找到走向成功的途径。

4.2 理论的指导

古代中医运用中药的理论,有单行合用、君臣佐使、七方十剂,其内容重点则是中药的合用。作者依据中药合用的理论,提出以下 6 条作为分子方剂配伍的指导法则。

1) 多少法则。中药分子方剂使用中药成分种类多少,决定于病情复杂的程度,若病情复杂,则需多种成分兼顾;若病情单纯,则只需少数成分专治。

2) 轻重法则。中药分子方剂用量大小,决定于病变之所在。从中医五脏分,病在心、肺用量可轻;病在肝、肾用量须重。

3) 缓急法则。中药分子方剂作用缓急迟速的选择决定于病情缓急,病情缓则用缓方,病情急则用急方。而决定中药分子方剂作用缓急的因素则在于所用中药成分作用的缓急与品类的多少。所用中药成分作用缓、品味多,则中药分子方剂作用缓;所用中药成分作用急、品味少,则中药分子方剂作用急。

4) 合用法则。两种中药成分合用,应当相互协同,有毒性时要相互制约,避免产生不良作用。

5) 中心法则。中药分子方剂应当有中心成分主持全方的中心作用,又有辅助成分使中心成分的作用得以充分布散发扬。

中心成分品味少,而分量重;辅助成分品味可以较多,而分量轻,这样,中药分子方剂的作用在主成分作用控制下梯次展开。

6) 复方法则。指几首中药分子方剂合用。若分子方剂中各成分用量相等,不符合中心法则,则视为复方。

上述这 6 条法则,不是彼此孤立,也不是可以相互取代的,而是从不同角度对分子方剂的作用进行控制。通过这样多角度综合控制,就可以使分子方剂的作用准确,契合病情,更可能获得理想的效果。上述分子方剂 A+B 的配伍就是这些法则的综合运用。

5 从中药分子方剂的研究创造新理论、新药物

从分子方剂的研究,可以创造出新的药理论,创造出先进的新型药物。

5.1 中药分子方剂学

中药分子方剂-药效变化相应,揭示其规律,就会形成新的方剂学理论——中药分子方剂学。而从中药分子方剂学的理论出发又可以进一步探索新的药理——网络药理,创造新型药物——网络调节药。

5.2 网络药理学

中药分子方剂所作用的不是一种药物受点,而是一个药物受点网络;分子方剂的药效不是基于一种受点的变化,而是基于一个药物受点网络的变化(兴奋/抑制)。利用中药分子方剂的作用,分析药物受点网络-药效变化相应的规律,可以创造出新的药理学理论——网络药理学。

网络药理学揭示的是比现代分子药理学更复杂的药理学规律。现代分子药理学所表述的只是单个药物受点-药效变化的关系,而网络药理学与中药分子方剂学相互联系但并不相同。中药分子方剂学的内容是分子方剂-药效关系,是以中药分子方剂为中心;网络药理学的内容则是药物受点网络-药效关系,是以药物受点网络为中心。从药物受点网络-药效变化相应的规律深入探寻,还有可能得到生理学的新的发现。

5.3 网络调节药

用分子方剂做出的药物,其化学成分清楚而又具有中药方剂的药效特色,通过对药物受点网络的调节产生理想的药效,是现代药物发展的新的先进的方向。

6 中药分子方剂与中药组方剂有质的区别

从化学、药理、制剂三方面比较,中药组方剂与中药方剂并无本质区别,只有中药分子方剂才是与中药方剂、中药组方剂有质的区别的真正新型的药物。

就化学与药理而言,中药分子方剂是用中药成分配伍而成,成分完全清楚而且构成比较简单,所以,才能进行深入的网络

中国荒漠化发展趋势及治理对策

Trends of Desertification in China and the Countermeasures

郑元润/ZHENG Yuan-run

中国科学院植物研究所植被数量生态学重点实验室, 北京 100093

Laboratory of Quantitative Vegetation Ecology, Institute of Botany, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100093, China

[摘要] 对目前我国土地荒漠化的发展趋势进行了简要分析, 针对目前荒漠化防治工作中存在的一些问题及荒漠化发生发展的主要原因, 提出了我国北方土地荒漠化防治的总体思路及优化模式。指出目前荒漠化防治工程中应充分尊重基本的生态学规律, 实现荒漠化工程的可持续发展; 同时应加强组织与管理, 充分调动各方面的积极性, 按照自上而下与自下而上相结合的模式开展荒漠化防治工作。

[关键词] 荒漠化; 防治模式; 可持续发展

[中图分类号] X43

[文献标识码] A

[文章编号] 1000- 7857(2006)11- 0067- 04

Abstract: The trends of desertification in China were briefly analyzed. Regarding the main challenges in combating desertification and driving causes of desertification development, the optimized regimes and general considerations for combating desertification in north China were proposed. The basic ecological rules should be considered sufficiently in the program for combating desertification to maintain sustainable development of ecological project. The organizations and management should be emphasized and enthusiasm of different parts should be encouraged for more efficient works. Up to down and down to up managing regimes should be efficiently combined for combating desertification in future.

Key Words: desertification; regimes; sustainable development

CLC Number: X43

Document Code: A

Article ID: 1000- 7857(2006)11- 0067- 04

收稿日期: 2006- 09- 20

基金项目: 国家自然科学基金项目(30570327, 30671724), 中国科学院资源环境领域野外台站基金, 教育部留学回国人员科研启动基金

作者简介: 郑元润, 男, 北京香山南辛村 20 号中国科学院植物研究所, 研究员, 主要从事土地荒漠化及其防治、半干旱区植被生态学及生态学模型研究; E-mail: zhengyr@bcas.ac.cn

药理研究。中药组分方剂则成分不完全清楚, 而且构成比较复杂, 所以, 不可能进行深入的分子药理研究。

就制剂而言, 对于中药注射剂, 只有化学成分完全清楚, 而且构成简单的中药分子方剂才能实现制剂质量的完全可控; 而化学成分既不完全清楚, 构成又复杂的中药组分方剂则不可能实现制剂质量的完全可控。现有的中药注射剂已有不少不良反应的报告, 这些注射剂的内容就是中药组分。

7 结论

1) 中药方剂的药效可以用中药分子方剂表示, 甚至加强。因此, 中药方剂可以用中药分子方剂取代。

2) 中药分子方剂兼具中药配伍作用与西药成分清楚的优点, 是未来药物发展的先进方向, 为中药注射剂发展开辟了道路。

3) 中药分子方剂是医药学科新生长点, 由此, 可以生长出医药科学的先进理论——中药分子方剂学与网络药理学。

4) 中药分子方剂研究虽然现在还仅仅处于萌芽阶段, 但是在我国中医药研究所有领域中, 是最有可能取得真正的科学突破并获得国际公认的成果的方向, 值得国家高度关注与重点支持。

参考文献(References)

- [1] 刘德麟. 分子网络紊乱与调节——分子中医药学导论[M]. 北京: 清华大学出版社, 1999.
- [2] 刘德麟, 杨威. 理论——不断进化的思想逻辑体系[J]. 自然杂志, 1993, 17(11- 12): 61- 67.
- [3] 刘德麟, 金香兰, 杨威. 从分子作用把握整体效应——中药分子药理的理论研究[J]. 自然杂志, 1997, 19(6): 316- 323.
- [4] 刘德麟. 分子配伍与网络分析——中医药学的分子原理与研究战略[J]. 自然杂志, 2000, 22(3): 141- 145.
- [5] 刘德麟, 梁菊生. 广义证候与中药分子方剂[C]. 中国中西医结合学会成立 20 周年纪念大会论文集. 西安. 2001: 145- 146.
- [6] 北京市中医科技发展“十五”计划和 2010 年规划[R].
- [7] KOIZUMI J, YOSHIDA Y, NAKAZAWA T,

et al. Experimental studies of ischemic brain edema: A new experimental model of cerebral embolism in rats in which recirculation can be introduced in the ischemic area [J]. Jpn J Stroke, 1986(8): 1- 8.

- [8] LONGA Z E, WEISTEIN P R, CARLSON S. Reversible middle cerebral artery occlusion without craniectomy in rats[J]. Stroke, 1989, 20(1): 84- 89.
- [9] 徐叔云, 卞如瀛, 陈修. 药理实验方法学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2003: 1066- 1067.
- [10] 陈国俊, 秦震. 大鼠插线法大脑中动脉缺血- 再灌注模型的方法学与改进[J]. 临床神经科学, 1996, 4(3): 150- 152.
- [11] 张均田. 现代药理实验方法 (下册)[M]. 北京: 北京医科大学出版社、中国协和医科大学出版社, 1998: 1241.
- [12] 金元四大家医学全书. 刘完素医学文集[M]. 天津科学技术出版社, 1994.
- [13] 金元四大家医学全书. 张从正医学文集[M]. 天津科学技术出版社, 1994.
- [14] 黄帝内经. 素问[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1963: 31.

(责任编辑 李慧政)