

丹参三七配伍的效应特点与基于效应的新药设计思路

Effective Characteristics of Radix Salviae Miltiorrhiae with Radix Notoginseng and New Drug Design Idea on Account of Effectiveness

商洪才/SHANG Hong-cai, 张伯礼/ZHANG Bo-li, 高秀梅/GAO Xiu-mei, 郭利平/GUO Li-ping, 潘桂湘/PAN Gui-xiang, 杜 嵘/DU Rong, 王 怡/WANG Yi

天津中医药大学, 天津 300193

Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

[摘要] 结合药效物质、体内体外药理实验研究的具体数据进行综合分析, 总结出丹参、三七配伍组合后的效应特点和表现形式, 进而提出基于组分效应关系、组分配伍优化设计、研制现代中药的新思路。

[关键词] 中药学; 配伍; 效应特点; 新药设计

[中图分类号] R289.1

[文献标识码] A

[文章编号] 1000-7857(2006)05-0025-03

Abstract: In this article, we give some aggregate analysis of datum about drug action matter and pharmacological empirical study in vivo or vitro, and then summarized effective characteristics and patterns of manifestation for Radix Salviae Miltiorrhiae matching with Radix Notoginseng. As a result, we put forward a new drug design idea on account of compositive-activity relationships.

Key Words: science of Chinese materia medica; compatibility; effective characteristic; new drug design

CLC Number: R289.1

Document Code: A

Article ID: 1000-7857(2006)05-0025-03

中药发挥效应的形式很多, 且因药而异, 或拮抗、或补充、抑或整合调节。国家重点基础研究发展计划项目——方剂关键科学问题的基础研究——的任务之一就在于阐明中药发挥效应的方式、途径和靶点。“复方丹参方药效物质及作用机理”是该项目的子课题之一^[1]。对丹参、三七的 7 种配伍比例进行了多效应指标的系统研究, 并得到二者配伍的优选比例。同时, 在实验中发现, 丹参、三七二者的起效时间、作用方式、相关靶点并不一致, 体现了中药发挥效应形式的多样性。

1 实验依据

前期关于药效化学物质、体内体外药理实验的研究工作为进一步探讨中药丹参、三七配伍的效应特点提供了实验依据。

1.1 药效化学物质研究

中药含有多种成分, 但只有被吸收入血的成分才能产生作用。传统中药多为口服。口服给药后药物成分或经过消化道直接吸收入血; 或经消化液、消化酶及肠内菌群的作用分解成次生代谢产物被吸收入血; 或经肝微粒体酶代谢成有活性的代谢产物。无论经过何种途径, 其有效物质必须以血液为介质输送到靶点, 从而产生作用。因此, 给药后的血清才是真正起作用的“粗的药物”, 血清中含有的成分才是中药在体内直接作用的物质基础。

本研究中丹参水溶性成分丹参素、三七中的人参皂苷 Rg1 均

可经胃肠道吸收入血, 说明是该方发挥作用的主要物质成分。丹参素在给药后 15 min 即达到高峰, 60 min 后逐渐衰减至平稳 (见图 1); 人参皂苷 Rg1 在给药后 120 min 体内才检测到 (见图 2)。提示丹参、三七发挥作用的时间不同。

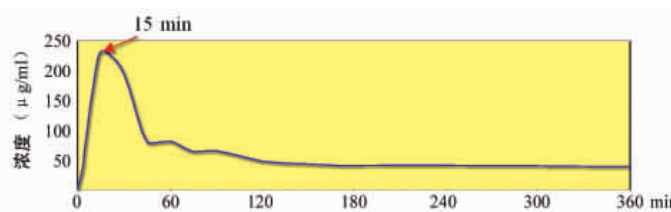


图 1 大鼠灌服复方丹参方后丹参素的经时血药浓度曲线

Fig. 1 Blood drug level curve of tanshinol in rat after drenched salvia miltiorrhiza prescription

1.2 体内药理实验研究

1.2.1 丹参、三七配伍对冠脉血流量的影响

采用冠脉左前降支结扎法制作急性心肌梗死犬模型, 分时间点 (给药前, 给药后 30 min、60 min、90 min、120 min、180 min) 动态观察了丹参/三七——10/0、10/1、10/3、10/6、10/10、1/10、0/10 7 种不同组合对模型犬冠脉血流量的影响, 如图 3 所示。

收稿日期: 2006-03-01

基金项目: 国家重点基础研究发展计划项目 (G1999054403)

作者简介: 商洪才, 男, 天津市南开区玉泉路 88 号天津中医药大学中医药研究中心, 主治医师, 主要从事中医药防治心脑血管疾病疗效评价及中医药现代化的研究; E-mail: shanghongcai@sohu.com

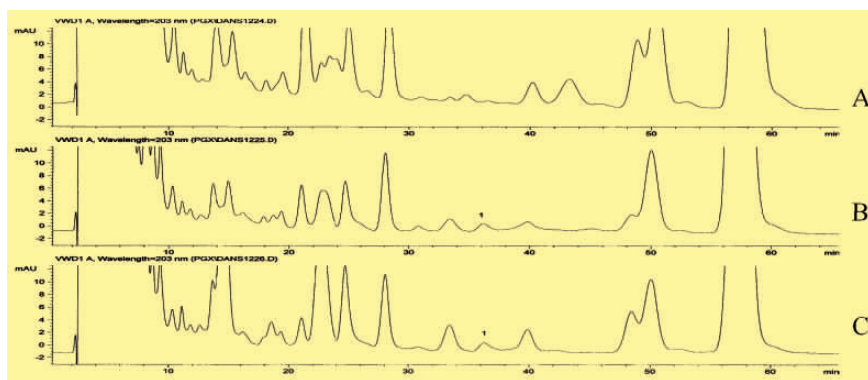


图2 大鼠灌服复方丹参方后血清中人参皂苷 Rg1 的色谱图
Fig. 2 Chromatogram of panaxsaponin Rg1 in rat serum after drenched salvia miltiorrhiza prescription
注: A. 1.0 h 血清样品; B. 2.0 h 血清样品; C. 3.0 h 血清样品

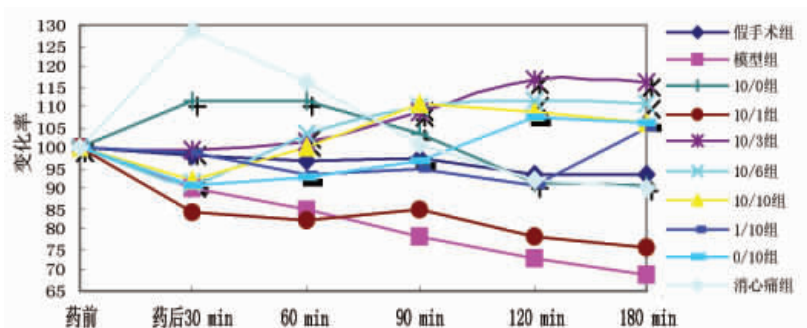


图3 各给药组对急性心肌缺血犬冠脉血流量的影响
Fig. 3 Effect on coronary flow of every drug group for acute myocardial ischemia dog

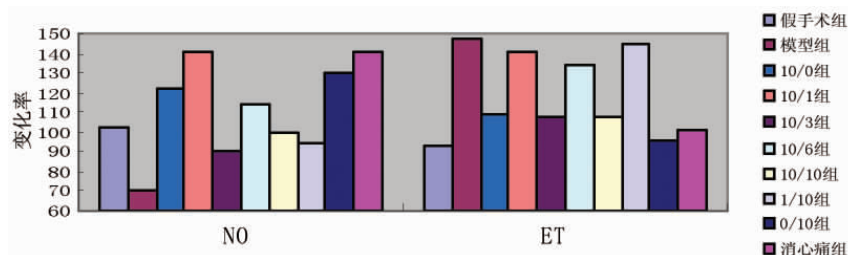


图4 各给药组对急性心肌缺血犬 NO、ET 的影响
Fig. 4 Effect on NO or ET of every drug group for acute myocardial ischemia dog

从图3中可以看到,丹参、三七 10/0 组(丹参)在给药 90 min 前增加冠脉血流量的作用强于 0/10 组(三七),但给药 90 min 后,0/10 组(三七)效应明显增加,比 10/0 组(丹参)强;而 10/6、10/3 组在各个时间点均能使冠脉血流量增强。提示丹参、三七配伍应用在促进冠脉循环上有适宜的比例。

1.2.2 丹参、三七配伍对内皮活性物质的影响

对反映心血管内皮功能的指标一氧化氮(NO)、内皮素(ET)进行观察,丹参/三七的不同组合对其影响有所不同,如图4所示。

如图4所示,丹参、三七 0/10 组(三七)在既能使 NO 含量升高、又令 ET 含量降低上效应最明显。提示三七可能通过调节血管内皮功能而保护心肌。

1.3 体外实验研究

借助缺 O₂/复 O₂ 损伤的心脏微血管内皮细胞 (CMEC) 模型,考察了丹参、三七 7 种不同组合对内皮细胞的直接影响。

结果表明,在正常培养条件下,丹参、三七各配比组均可降低 CMEC 的 LDH 水平(均 $P < 0.01$);对于 CMEC 释放 NO 和分泌 ET 都有降低趋势,但无统计学意义。在提高细胞活力方面,丹参组(10/0 组)具有

强效应,较其它组为优;从趋势来看,三七组(0/10 组)无效,10/1~10/10 均有效,但随着丹参量的减少和三七量的加大,其效果逐渐减弱。

在缺 O₂ 损伤条件下,各配比组均可显著降低 CMEC 释放 LDH(均 $P < 0.01$);除 10/6 组外,各配比组均可显著降低 CMEC 对 NO 释放($P < 0.01$ 或 0.05),10/6 组也有降低趋势;对于 ET 的分泌,各配比组均有降低趋势,但以 10/1 组、10/6 组最明显;在提高细胞存活率方面,丹参组(10/0 组)效果最佳,三七组(0/10 组)有负向趋势,10/1~10/6 之间,随三七量的加大,效果逐渐加强;10/10~1/10 之间随着丹参量减少、三七量的加大,逐渐呈现负向趋势。提示丹参的作用靶点在血管内皮细胞,三七并不对内皮细胞活力产生积极影响,而只是调节内源物质释放。

2 综合分析

综合以上实验研究数据,丹参、三七的效应特点得到了充分体现。

2.1 丹参先于三七在体内发挥效应

药效物质研究和体内实验“对冠脉流量的影响”证实,丹参和三七的相关成分均可吸收入血,丹参在给药后 15 min 即达峰值,而三七则相对滞后。

2.2 丹参的作用靶点在血管,扩张冠脉的效应强于三七

在反映心肌缺血程度的心外膜心电图和反映心肌缺血范围的心肌组织染色 2 个指标上^[2],以丹参为主的 4 个药组,即 10/0、10/1、10/3、10/6,可明显改善犬心肌缺血,减轻心外膜心电图所标测的心肌缺血程度,减少心肌组织 TTC 染色所显示的缺血区;而以三七为主的比例组,即 0/10、1/10 2 组在这方面无明显作用。同时,丹参为主的各组可明显降低心肌梗生化标志物 cTnI,三七为主药的各组不能使之显著降低^[3]。说明丹参扩张冠脉,改善心肌缺血的效应明显,其主要靶点在血管。体外实验也表明,丹参作用的主要靶点可能在 CMEC。

2.3 三七的作用靶点在心肌,对心肌的保护作用强于丹参

三七为主的各组主要作用在于调整内源物质的释放、抗自由基的损伤,从而间接地保护缺氧心肌。0/10 组(三七)既促进 NO 的释放,又降低 ET 含量,同时表现出较强的生物效应。反观丹参为主的各组,均不能同时在上述指标上出现效应。说明三七的主要靶点在心肌,是通过调节内源活性物质的释放间接发挥效应的。

3 基于效应的中药新药设计思路

药物设计一般是指通过计算机专门软件研究能与作用靶标受体相结合的药物化学结构设计,反映的是“构效关系(quantita-

表 1 各配比组对正常培养 CMEC 影响 ($\bar{x}\pm s$)
Tbl. 1 Effect on normal CMEC of every matching group

组别	丹参/三七	MTT(OD 值)	LDH(u/L)	NO(μ mol/L)	ET(pg/L)
1	0:0	0.108±0.008	139.67±1.86	111.81±7.65	2 212.90±227.75
2	10:0	0.130±0.009 [*]	124.83±3.71 [*]	95.83±18.07	2 075.30±112.36
3	10:1	0.110±0.009 [#]	123.83±3.25 [*]	107.64±10.01	1 825.81±156.53
4	10:3	0.118±0.007	124.33±6.02 [*]	96.11±24.16	2 000.00±154.14
5	10:6	0.117±0.005	132.50±4.93	102.22±7.13	1 959.01±97.85
6	10:10	0.116±0.006	125.50±6.25 [*]	109.17±16.67	1 849.46±334.24
7	1:10	0.104±0.005 [#]	127.00±4.52 [*]	91.67±10.46	1 902.58±163.08
8	0:10	0.107±0.003 [#]	123.33±3.67 [*]	94.45±4.30	1 998.72±265.08

注:与 0:0 组比较, * $P<0.01$;与 10:0 组比较, # $P<0.01$

表 2 各配比组对缺 O₂ 损伤 CMEC 影响 ($\bar{x}\pm s$)
Tbl. 2 Effect on hypoxia CMEC of every matching group

组别	丹参/三七	MTT(OD 值)	LDH(u/L)	NO(μ mol/L)	ET(pg/L)
1	0:0	0.111±0.008	138.50±4.32	331.95±12.27	2 572.38±133.27
2	10:0	0.132±0.010 [*]	118.33±2.25 [*]	295.84±11.49 [*]	2 381.38±114.15
3	10:1	0.114±0.007 [△]	113.67±2.58 [*]	295.84±10.20 [*]	2 117.19±165.28 [△]
4	10:3	0.115±0.008 [#]	119.00±5.10 [*]	280.56±11.38 [*]	2 232.73±272.16
5	10:6	0.122±0.006	119.17±2.23 [*]	308.34±16.67	2 145.24±179.00 [△]
6	10:10	0.112±0.008 [△]	112.30±5.96 [*]	295.84±16.46 [*]	2 339.00±210.68
7	1:10	0.108±0.010 [#]	118.67±6.53 [*]	294.45±8.61 [*]	2 190.31±20.15
8	0:10	0.104±0.009 [#]	116.00±4.43 [*]	297.22±14.59 [△]	2 399.66±104.78

注:与 0:0 组比较, * $P<0.01$, $\Delta P<0.05$;与 10:0 组比较, # $P<0.01$,
▲ $P<0.05$

tive structure-activity relationships, QSAR)”。

中药的配伍配比研究,尤其是组分配伍组合,应属于药物设计的范畴。在药物设计中,通过配伍使组分之间达到最高的亲和力。

本研究结果表明,丹参、三七的作用时间和方式、靶点不尽相同,这就为我们针对要达到的不同目标、基于效应机制来设计药物提供了理论基础和客观依据。例如,当急性期以对抗缺血为主要药效目标时,应设计成丹参相关组分为药物主体;当恢复期以保护心肌为主要药效指标时,可设计成三七有效组分为主要组成。这样更能体现中药辨证分期用药的优势。同时,组效关系(quantitative composition-activity relationships, QCAR)概念的适时提出,也为中药新药设计提供了理念和思路^[4-6]。

4 结论

综上所述,丹参、三七在方中发挥作用的时间、方式及靶点均有不同,二者配伍,直接对抗补充,间接整合调节,各有分工,相助为用,堪称良方之典范。从药物设计的角度看,可以针对不同效应,对丹参、三七两味药物的剂量进行不同的组合设计,以达到不同的治疗效果,丰富临床用药。

参考文献(References)

- [1] 张伯礼,高秀梅,商洪才,等.复方丹参方的药效物质及作用机理研究[J].世界科学技术-中医药现代化,2003,5(5):14.
- [2] 商洪才,张伯礼,高秀梅,等.丹参三七药对不同配比药效学比较研究[J].辽宁中医杂志,2002,29(5):297.
- [3] 商洪才,张伯礼,高秀梅,等.丹参三七不同配比对急性心肌缺血犬心肌生化标志物的影响[J].天津中医,2002,19(2):43.
- [4] 王毅,程翼宇.中药组效关系辨识方法学与计算理论研究思路与策略[J].中国天然药物,2003,1(3):178.
- [5] 范晓辉,程翼宇.中药复杂组效关系的变结构神经网络辨识方法[J].高等学校化学学报,2004,25(11):2 004.
- [6] 赵筱萍,范晓辉,余杰,等.一类基于组效关系神经网络模型的中草药效预测方法[J].中国中药杂志,2004,29(11):1 082.

(责任编辑 李慧政)

· 举报信箱 ·



E-mail: hjy@cast.org.cn

举报一:

中国科学院东北地理与农业生态研究所宋春雨、韩晓增、于莉、王守宇和金彩霞 5 人发表在 2003 年第 3 期《农业系统科学与综合研究》第 214 至 217 页上的论文“CROPWAT 模型在调亏灌溉研究中的应用”,主要内容均翻译自联合国粮农组织(FAO)关于调亏灌溉实践论文集由 M Smith, D Kivumbi 和 L K Heng 撰写的论文“Use of the FAO CROPWAT model in deficit irrigation studies”。作者既未注明是译文,也未将原稿列为参考文献。

举报二:

李明俊(南昌航空工业学院环境与化学工程系)、苏媛(北京航空航天大学飞行器设计与应用力学系)、孙向春(单位同苏媛)、万诗贵(单位同李明俊)曹义华(单位同苏媛)发表在《复合材料

学 术 不 端 行 为 举 报

学报》2002 年第 3 期上的论文“层合阻尼结构各向异性设计之阻尼特性分析”,与李明俊、徐文、万诗贵(三人单位均为南昌航空工业学院)、陈健(江西省化工设计院)发表在《南昌航空工业学院学报》2001 年第 3 期上的论文“各向异性层合阻尼结构理论及其阻尼特性分析”,除文中个别图有增减、参考文献略有变化和部分文字不同外,主要内容完全相同。

南昌航空工业学院陈立丰、李明俊、万诗贵、邢瑶、蒋国柱撰写的论文“亚铁盐、PAM 复合絮凝剂处理电镀废水中 Cr⁶⁺的研究”,先后分别在《南昌航空工业学院学报》1997 年第 1 期和《水处理技术》1997 年第 5 期上发表。

南昌航空工业学院环境与化学工程系吴少林、谢四才、罗教生、陶小龙发表在《南昌大学学报(理科版)》2005 年第 1 期上的论文“光助/H₂O₂/草酸铁处理垃圾渗滤液”,与该系吴少林、李明俊、万诗贵、吴跃辉发表在《环境科学研究》2003 年第 3 期上的论文“UV/H₂O₂/草酸铁处理垃圾渗滤液的研究”的内容相同。

南昌航空工业学院环境与化学工程系张秋

根和南昌市林业局的万承永、熊冬平撰写的论文“城市林业生态环境功能评价指标体系的探讨”,先后分别在《林业资源管理》2001 年第 6 期和《中南林业调查规划》2001 年第 4 期上发表。

南昌航空工业学院环境与化学工程系张秋根、江西省野生动植物保护管理局郭荣荣发表在《中南林业调查规划》2002 年第 3 期上的论文“江西省湿地资源特点及其可持续利用模式”,与两人发表在《林业资源管理》2002 年第 4 期上的论文“江西省湿地资源特点及其可持续利用模式的分析”内容相同。

南昌航空工业学院环境与化学工程系的邱贤华、卢春和九江市环保科研所的王伟发表在《江西科学》2003 年第 1 期的论文“混凝沉淀-生物接触氧化法处理染整废水”,与南昌航空工业学院环境与化学工程系的邱贤华、魏立安、张秋根和九江市环保科研所的王伟发表在《工业水处理》2003 年第 10 期上的论文“混凝沉淀-生物接触氧化法处理染整废水”内容相同。

(本刊编辑部)