

分子配伍理论科学内涵及在现代中药研发中的应用

王淑玲¹, 谢恬^{1*}, 李铖璐¹, 曾昭武¹, 孙云廷², 王秋岩¹, 王安明¹, 殷晓浦¹

(1. 杭州师范大学生物医药与健康研究中心, 杭州, 310012; 2. 杭州市中医院 针灸康复科, 杭州 310007)

[摘要] 提出分子配伍理论, 为现代中药研究提供理论指导。阐述分子配伍理论产生的背景、必然性和科学内涵, 及分子配伍理论的特征。论述分子配伍理论指导下的现代中药(成分中药)的特征。结果显示分子配伍理论具有 3 个特征: ①分子配伍理论体现了中西医的有机结合; ②分子配伍理论系统思维与分析还原法的有机结合; ③坚持中医药理论的整体观。现代中药具有 5 个特征: ①方中所有成分化学结构、分子式、分子量均清楚; ②分子配伍符合方剂学君臣佐使的原则; ③作用机制清楚、疗效确切、剂型先进、质量稳定可控; ④多通道、多途径、多层次、多靶点对患病机体产生网络药理作用; ⑤对复杂性、系统性疾病疗效明显, 副作用小。中药现代化的关键是中医药理论现代化。分子配伍理论的提出, 是时代发展的必然产物, 必将促进中医药事业的繁荣昌盛。

[关键词] 分子配伍; 现代中药(成分中药); 网络药理; 复杂性疾病

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)01-0338-04

Scientific Connotation of Molecule Compatibility and Role in Research and Development of Modern Chinese Medicine

WANG Shu-ling¹, XIE Tian^{1*}, LI Cheng-lu¹, ZENG Zhao-wu¹, SUN Yun-ting²,
WANG Qiu-yan¹, WANG An-ming¹, YIN Xiao-pu¹

(1. Biomedicine and Health Institute of Hangzhou Normal University, Hangzhou 310012, China;

(2. Hangzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Hangzhou 310007, China)

[收稿日期] 20120630(004)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(21076053); 浙江省教育厅科研项目(Y201121765); 杭州市市属高校重点实验室科技创新项目(20100331T09)

[第一作者] 王淑玲, 博士, 讲师, 从事中药新技术、新制剂、新剂型、中药复方研究, Tel: 0571-28868269, E-mail: wsling222@163.com

[通讯作者] * 谢恬, 博士, 教授从事中药新技术、新制剂、新剂型、绿色化学、中西医结合药物研究, Tel: 0571-28868269, E-mail: xbs@dljg.sina.net

[29] 周滢, 周萍. 邓中甲教授治疗肝癌经验分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(2): 260.

[30] 杜玉. 食管癌的中医治疗研究[J]. 中医临床研究, 2010, 2(12): 111.

[31] 贾玫, 李忠. 恶性淋巴瘤的中西医结合诊治[J]. 中国临床医生, 2007, 35(5): 24.

[32] 阮岩. 鼻咽癌放疗配合中医药治疗体会[J]. 新中医, 2008, 40(11): 98.

[33] 刘安, 魏静. 清消养正颗粒治疗消化道肿瘤 60 例[J]. 陕西中医, 2005, 26(9): 887.

[34] 徐伯平, 胡丕丽, 黄国贤, 等. 中药散结方对鼻咽癌放疗增敏的研究[J]. 中医研究, 2001, 14(3): 17.

[35] 王建平, 李毅华, 魏品康, 等. 消痰散结方对 MKN-45 人胃癌细胞黏附分子 CD(44) V6 表达的影响[J]. 山

东中医药大学学报, 2002, 26(1): 69.

[36] 沈克平, 王海永, 胡兵, 等. 胃肠安对人胃癌 SGC-7901 细胞 TGF- β 1 诱导上皮间质转化作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(23): 132.

[37] 莫梅英, 陈小斌, 梁豪, 等. 化痰散结丸对人肺腺癌细胞系 PC84045 抑瘤作用的研究[J]. 新中医, 1995, 10(11): 60.

[38] 孙长岗, 刘瑞娟, 庄静, 等. 化痰散结方对荷瘤鼠一般情况、免疫器官及局部肿瘤的影响[J]. 潍坊医学院学报, 2009, 31(6): 423.

[39] 许筱梅, 袁房均, 张有顺, 等. 攻癌夺命组方对肝癌细胞系 HepG2 的杀伤作用研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(13): 145.

[责任编辑 邹晓翠]

[Abstract] Molecular Compatibility theory was put forward to provide theoretical guidance for modern Chinese medicine (molecular Chinese medicine). They were expounded to the background, scientific connotation, necessity, features of Molecular Compatibility theory and characteristics of modern Chinese medicine. Molecular compatibility theory had three features. ①It reflected the concept of organic combination of Chinese and western medicine. ②Systematic thinking combined with analysis reduction method organically. ③The overall concept of TCM theory was adhered to; Characteristics of modern Chinese medicine by molecular compatibility theory was three. ①They were clear of the chemical structure, molecular formula, molecular weight of all ingredients in prescription. ②The principle of dunchenzuoshi was followed. ③It had clear mechanism, definite effect, advanced dosage forms, stable quality control. ④Multichannel, multi-level and multi-channel network pharmacological effects were produced in sick body. ⑤Efficacy was obvious and side effects were small for complexity, systemic diseases. The key to modernization of TCM was the modernization of TCM theory. Molecular compatibility theory, was the inevitable outcome of the development of The Times, which would promote the prosperity of Chinese medicine.

[Key words] molecular compatibility; modern Chinese medicine (molecular Chinese medicine); network pharmacological; complex diseases

随着全球人口老龄化,预防治疗老年性、慢性复杂性疾病,如癌症、糖尿病和心血管系统疾病的药物成为研究的重点。单一用药为特征的西药制剂日显局限性。借助基因组学、蛋白质组学、组合化学、计算机化学、生物信息学等新技术的发展,具有广泛适应性、系统性、多通道、多层次、多靶点发挥作用的中药制剂将成为 21 世纪的主流药物。但传统中药制剂属于中药饮片配伍制剂,具有粗、大、黑的特点,质量难以控制以及药效成分不清楚,作用机制无法用现代语言阐述清楚等缺点。这不仅导致中药渐渐失去国际竞争力,甚至部分国人开始怀疑中药的科学性和产生取缔中医药念头。因此,如何发展中医药,实现真正意义上的中医药现代化是摆在我们面前的课题。任何领域的创新和变革必须要有理论的指导。中药现代化首先是中医药理论现代化。谢恬等^[1]提出了中药分子配伍理论;张兆旺等^[2-4]提出了中药半仿生理论;中药化学组学、中药基因组学、组合中药学等学科也得到发展。其中,中药分子配伍理论是在传统的饮片配伍、组分配伍的基础上发展提出的,遵循中医药的君臣佐使、七情和合的配伍理论,并对接现代制剂技术、基因组学、蛋白质组学、网络药理学等理论技术,研制成成分明确、机制清楚、质量可控、疗效确切、副作用小的现代分子中药,对促进中医药现代化的进程具有重要的指导意义。

1 中药分子配伍理论研究的必然性

中医药预防治疗慢性、复杂性疾病具有较好的疗效,我国几千年来的人民健康得益于此。我国的传统中医药在 19 世纪以前曾闻名于世,甚至一度引领世界医药的发展方向。然而,进入 20 世纪,西方

医药工业迅猛崛起,现代医学技术空前发展,人们对疾病谱和药物治疗的有效性、安全性的认知能力逐步提高,导致我国中医药业面临巨大压力,甚至面临生存问题。造成这种窘迫局面的原因:一方面,中药治病的精髓是以复方治病,多味药按照君臣佐使、七情和合的原则组成有序的系统成方,即使是单味中药,也是由多组分、多成分组成的。中药制剂基本上物质基础不清,机制不明。另一方面,传统的中医药理论与现代中医药新观点缺乏有效地传承和契合,缺乏系统的、创新的中药研究理论的指导。该理论不仅要继承、发扬传统中医药理论精华,发挥其指导临床的作用,更要充分利用现代科学技术、方法和手段及现代医学、药品标准和规范,创制既符合中医药理论,又能在国际医药主流市场占一席之地的现代中药;并且能阐明中药作用的分子机制和物质基础,使深奥的中医药理论客观明了的展现在世人面前。因此,中药分子配伍理论的提出,既是当今中医药学发展的必然产物,又为中药现代化提供可靠的理论指导。

2 中药分子配伍的科学内涵

分子配伍理论是在君臣佐使、七情和合的方剂组方理论基础上,以中医药理论为指导,在饮片配伍、组分配伍的基础上,进一步明确有效成分、作用机制,将结构、药效、作用靶点清楚的多个有效分子,优化配伍成分子中药复方,制成具有先进剂型的现代中药(成分中药),并建立国际接轨的质量标准指导现代中药研究的新理论。分子配伍是组分配伍的发展和完善,也是组分配伍发展的更高阶段。但是中药分子配伍与中药

组分配伍又有质的区别,中药制剂处方是否能简化成君臣佐使配伍的分子方剂而保持其药效,这是决定中药配伍发展方向的最根本的问题。有人认为,中药处方越是精致纯化,则药效越弱,乃至消失,或是毒性越强。故中药方剂只能做到组分配伍方剂。有学者^[5]研究结果显示:中药处方高度简化而药效可更强,毒性也不增强。中药方剂可以发展为中药分子配伍方剂,分子配伍中药才是真正新型的现代中药。成分完全清楚才能做到质量可控,只有具备这个条件,才能进行深入的网路药理研究和中药基因组学研究,全面深入研究作用机制。尤其对于中药注射剂及其他先进剂型,只有化学成分完全清楚的分子配伍中药才能真正实现制剂质量稳定可控、疗效确切、副作用小。现有的中药注射剂大量不良反应,甚至严重不良反应报告,大多为成分不明的中药注射液或组分中药注射液。

3 中药分子配伍理论的特征

3.1 坚持中医药理论的整体观 分子配伍坚持中医药理论为指导,按照中医的“理、法、方、药”进行辨证选药,按照中药配伍原则进行组方,而不是单成分入药。坚持中医药整体观,即充分发挥中药多成分、多层次、多环节、多通道的综合优势,并克服了中药成分不清、机制不明的缺点。

3.2 系统思维与分析还原法的有机结合 真正的系统思维不排斥分析思维,反而需要还原方法提供的数据信息积累,以及对于初始条件计算参数的有益提示。中药及其复方的研究应该:明确概念、逻辑推理,建立体现自身特色的研究方法体系,在系统论指导下还原分析^[6-8]。分子配伍法充分吸纳现代先进的科学技术的优势,利用分析还原法,如借助网络药理学、基因组学、蛋白质组学等将药效分子在细胞、分子、基因水平上的作用机制和作用靶点阐述出来。这种在分子水平把分子复方的作用机制和组方合理性清楚地展现出来,更加直观,更有说服力。

3.3 分子配伍体现了中西医的有机结合 分子配伍法兼顾了中药与西药治病的长处。指导思想是系统思维指导下的分析还原,分子配伍将有效成分按照君臣佐使进行配伍制成现代中药,克服了中药物质基础不明和西药作用单一的缺点,兼取了中药综合作用的优势和西药针对性强的优点。人类疾病谱的改变,给药物发挥相应的疗效但不产生耐药性带来极大困难,而分子配伍中药的临床疗效优势以及不易产生耐药恰恰可以解决这一世界性难题。

4 分子配伍理论在指导创制现代中药(成分中药)中的应用

按照分子配伍理论研发创制现代中药(成分中药),已有不少成功例证,例如谢恬博士课题组经过多年潜心研究,在分子配伍理论指导下,研发了榄香烯脂质体系列靶向抗癌新药(成分中药),充分显示了现代中药在治疗恶性肿瘤方面高效低毒的优势。项目分别获得教育部和国家科技进步奖,关于分子配伍研究的课题得到杭州市和浙江省政府以及国家自然科学基金的大力资助。再如陈竺院士课题组研发的成分中药复方黄黛片(四硫化四砷、丹参酮、靛玉红)对急性早幼粒细胞性白血病(APL)病人5年无病生存率达到86.88%,疗效极佳^[9-10]。王振义、陈竺因此获得影响世界华人大奖。成分中药具有以下几个特征:

4.1 组方中的所有成分化学结构、分子式、相对分子质量均清楚 榄香烯脂质体组方由7种化学结构、分子式、相对分子质量均明确的分子组成(从中药莪术或郁金提取分离的 β -榄香烯、 γ -榄香烯、 δ -榄香烯以及大豆磷脂、胆固醇、磷酸氢二钠、磷酸二氢钠)。复方黄黛片组成为雄黄中主要成分四硫化四砷,青黛的有效成分靛玉红,丹参的有效成分丹参酮II_A。组成成分结构、分子式、相对分子质量都清楚。

4.2 配伍遵循方剂学君臣佐使的规律 榄香烯脂质体由7种成分优化配伍组成的,按照君臣佐使理论, β -榄香烯为君药,具有显著的抑杀肿瘤细胞的作用,含量达到95%; γ -榄香烯、 δ -榄香烯作用仅次于 β -榄香烯,但能增强 β -榄香烯的抗癌作用,在方剂中为臣药;大豆磷脂和胆固醇为佐制药:榄香烯为脂溶性成分不溶于水,大豆磷脂和胆固醇形成具有类细胞膜的双分子层结构,将抗癌活性成分榄香烯包裹在类细胞膜双分子层结构中,消除了榄香烯的刺激性,同时对肿瘤细胞的高度亲和性而富集在癌细胞周围杀死癌细胞;磷酸氢二钠、磷酸二氢钠为pH调节剂,同时磷酸氢二钠、磷酸二氢钠为水相溶媒。油相和水相溶媒在佐制药大豆磷脂乳化剂的作用下承担药物的载体角色,因良好的亲水性迅速随血液循环分散到机体组织,并因对癌细胞的亲和性而富集在癌组织周围杀灭癌细胞,即载药达癌组织细胞,共为使药。

复方黄黛片中四硫化四砷是“君药”,直接作用于癌蛋白,通过诱导其降解,逆转癌细胞的疯长,使其分化成熟。丹参酮和靛玉红为辅助药物,主要通过促进癌蛋白泛素化并加快其降解,进一步促进白血病细胞的分化成熟,并抑制癌细胞的细胞周期及

分裂增殖。动物试验结果还表明,使用了青黛以后雄黄的毒副作用大幅度降低。这些体现了典型的“臣药”和“佐药”的相杀和相畏的关系;并且丹参酮和靛玉红通过增加运送四硫化四砷的通道蛋白的数量,明显提高了进入白血病细胞的四硫化四砷浓度,从而增强了疗效,起到了“使药”的作用。复方黄黛片通过各组分的联合作用,产生了大于3个组分加和的协同效应。

4.3 作用机制清楚、疗效确切、剂型先进、质量稳定可控 大量动物实验和10多年临床研究证明,榄香烯成分中药中占95%以上的 β -榄香烯抗癌作用最强,既能抑制癌细胞DNA,RNA及蛋白质合成,作用于细胞G₂期^[1],诱导肿瘤细胞分化和凋亡;又能改变和增强肿瘤细胞的免疫原性,诱发和促进机体对肿瘤细胞的免疫反应;还能逆转肿瘤细胞耐药性(MDR)。全方7种成分共同起到既可祛邪亦可扶正的双重作用,还可调节机体,恢复机体对药物的敏感性。与化疗或放疗联合应用具有减毒增效的作用,尤其在延长癌症患者生存期、提高生活质量、提高病人受益率以及抗转移复发等方面有显著优势。

4.4 多通道、多途径、多层次、多靶点对疾病机体产生作用 用分子配伍理论指导研发的现代中药(成分中药),即具有网络药理作用的网络药物,其化学成分清楚而又具有中药方剂配伍的特色。成分中药对机体的作用不是单一途径和单一靶点,而是通过多通道、多途径、多层次、多靶点的作用方式;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)。通过分析药物受点网络-药效变化的规律,及成分中药-药效变化关系,探索成分中药的作用分子机制,也是筛选分子处方的途径之一。网络药理揭示的药理学规律比传统药理学更接近复杂的人体系统。

另外,分子配伍理论借助基因组学、蛋白质组学探索成分中药的作用机制,最大程度利用生物科学研究的前沿技术,真正从微观探索分子配伍原理,研究和确定成分中药在基因组上作用的靶点以及蛋白质组学的变化与中药整体作用的规律。中药基因组学的关键点就在于从基因组的角度,从基因水平上解释“药证”“方证”的基因组原理,可以发现和研究成分中药在人类基因组上的整体作用原理,从而在分子水平上进一步把方剂成分组方进行优化。

4.5 对复杂性、系统性疾病疗效明显,副作用小 分子配伍理论指导研发的成分中药对复杂性、系统性疾病疗效明显,副作用小,如对恶性肿瘤、糖尿病、心脑血管疾病等,循证医学评价证实从中药中提取

分离的榄香烯脂质体对肺癌、肝癌、脑胶质瘤(脑转移瘤)、胃癌、食道癌、鼻咽癌、癌性胸腹水等多种恶性肿瘤疗效显著。

通过中国医学科学院天津血液病医院、上海交通大学附属瑞金医院、山东省立医院、南京医科大学附一院等,采用国内外公认的标准对复方黄黛片进行了多中心临床研究,证实了复方黄黛片对急性早幼粒细胞性白血病(APL)病人的完全缓解率为98%,5年无病生存率达到86.88%,疗效极佳。

综上所述,中医学几千年的发展史就是一个吸收多学科的知识、技术,不断融合发展的过程。中药走向世界的基础是中药现代化,而中药现代化的关键是中医药理论现代化。中医学既要继承传统中医药理论精华,又要吸收现代多学科理论技术,建立现代中药学全新理论体系,才有可能研制出真正创新和源头创新的中药新药。因此,分子配伍理论的提出,是时代发展的必然产物,伴随着分子配伍理论的不断研究完善,成分中药不断出现及临床广泛应用,必将促进中医药事业的繁荣昌盛。

[参考文献]

- [1] 王淑玲,谢恬,孙敏,等.分子配伍的理论与实践[J].中国实验方剂学杂志,2010,16(15):222.
- [2] 孙秀梅,张兆旺.建立中药用“半仿生提取”研究的技术平台[J].中成药,2006,28(4):614.
- [3] 王淑玲,孙秀梅,张兆旺,等.半夏白术天麻汤4种方法提取液指纹图谱比较[J].杭州师范大学学报:自然科学版,2010,9(2):127.
- [4] 杨光义,叶方,雷震,等.正交试验设计优选丹参半仿生集成提取工艺[J].中国实验方剂学杂志,2010,16(17):40.
- [5] 刘德麟,梁菊生,康旭亮,等.中药分子方剂——医药科学的新生长点[J].自然杂志科学进展,2012,28(6):337.
- [6] 李梢,王永炎.医学研究中系统论与还原论的关联关系[J].北京中医药大学学报,2005,28(5):1.
- [7] 王永炎.中医药研究中系统论与还原论的关联关系[J].世界科学技术——中医药现代化科技论坛,2007,9(1):70.
- [8] 王永炎,张启明.中医研究应进行系统论指导下的还原分析[J].北京中医药大学学报,2007,30(7):371.
- [9] 向阳,常晓慧,成玉斌,等.复方黄黛片为主的缓解后治疗方案对急性早幼粒细胞白血病长期生存的影响[J].中国中西医结合杂志,2010,30(12):1253.
- [10] 向阳,黄世林,郭爱霞,等.复方黄黛片治疗急性早幼粒细胞白血病疗效分析[J].临床血液学杂志,2000,13(1):11.

[责任编辑 邹晓翠]