

•论坛•

构建和加强方剂创新研究的技术平台

姜廷良

(本刊编辑部)

今年是我国国民经济和社会发展第十一个五年规划的第一个年头。

中共中央在《十一五规划的建议》关于“深入实施科教兴国战略和人才强国战略”中强调,要“加快科学技术创新和跨越”,要“大力提高原始创新能力、集成创新能力和引进消化吸收再创新能力”。国家科技部在推进“中医药现代化国家科技发展战略”中也提出了“以中医药理论传承和发展为基础,通过技术创新和多学科融合,丰富和发展中医药理论,构建适合中医药特点的研究方法体系,提高临床疗效,促进中医药产业可持续发展”的总体思路;以及“构建融合传统与现代知识、技术的新型创新平台,鼓励发展新的技术方法,探索建立系统的综合的方法学体系,对个体生命的健康、亚健康 and 疾病发生、发展、演变、转变过程进行认知和干预,并形成统一的理论体系和标准规范以指导临床实践”。

众所周知,中医药的强大生命力在于其疗效。方剂是祖国医学防病治病的主要手段,是联系临床和药物、基础和应用的纽带,体现了中医药的特色和优势;提高和发展方剂药效,揭示方剂的作用机理和物质基础,对提高中医药疗效和学术水平具有重要影响。面对国家、人民和中医药事业发展的需求,方剂的科技工作者该如何应对,既是学术问题也是社会责任问题。

根据当前方剂实验研究和发展现状,国家提出“构建融合传统与现代知识、技术的新型创新平台,鼓励发展新的技术方法,探索建立系统的综合的方法学体系”,正是促进方剂研究深入发展的重要关键。个人认为,构建方剂实验研究新型创新平台,应

以五个方面为重点:一是方剂整体效应的研究平台,二是方剂活性成分群的研究平台,三是多组分整合作用的研究平台,四是方剂药物动力学的研究平台,五是方剂因证论效的研究平台。

祖国医学把疾病发生发展看作是机体和致病因子、机体和环境、机体内部之间不平衡的结果,治疗和预防应从三者整体着手。整体观念是中医的特色,方剂的多效性也是中药对机体整体作用的一种体现。过去我们在探讨方剂药效时,常以某个特定靶点、特定功效为目标,对方剂功能的认识会有失偏颇。完整、准确地认识方剂的功能,不仅深化对其已知功效的认识,也可发现新的作用。现代生物学发展起来的“组学”,如基因组学、转录组学、蛋白质组学、代谢组学等,企图在生命活动的各个层次、从“全部”、“整体”的要求出发,探讨生物的结构、功能和运动。他们的理念与中医的观念有着一定程度的相似性,他们所积累的知识和研究方法,可供我们借鉴和融合。但也应看到,“组学”本身还处在发展和不断完善过程中,他们的知识和方法仍有其局限,在借鉴和融合时,应有足够的认识。

方剂的化学实体是复杂多样的活性物质群。方剂的活性物质群既可以原形、以其代谢产物直接作用于相应靶点、靶组织,也可以影响其他靶点和组织,改变生理生化过程而间接起作用。经典的植物化学研究,常从极性等物理性状区别部位,进而用理化等手段获得化学单体;习用的活性物质研究也以某一特定的药效为导向,分离获得一个或几个化学物质。它们所得到的往往是少数几个主要成分或只对某种药效有活性的几个成分,且工作效率相对较

低。近年来,随着化学分析、分离技术的快速发展,气相、液相、固相分离设备以及光谱、色谱、质谱分析装置的不断改进,联用技术的较广泛应用,对方剂复杂多样活性物质群的研究提供了帮助。人们已利用这些技术和方法,在中药复方化学物质群的研究上做了有益的探索,提出了若干“指纹谱图”,指认了一些化学组分。但是,各种“谱图”是在一定条件下获得的,能否反映方剂化学物质群的全部,同时,指认也还不是确认,如何认定它们是“活性”物质群,尚有待探讨。

方剂是根据组方理论和实践经验有序组合而成。以往的实验研究,从组成药物水平已论证了“君臣佐使”、“七情合和”等组方配伍的科学性,从化学活性部位水平研究也有开展,从化学成分水平研究则尚待发展。可以认为,方剂的某一特定作用,是方中不同化学成分作用于不同靶点的优势效应、不同化学成分序贯作用于不同靶点的放大效应、特定成分群作用于特定靶点群的选择效应、某种系列化合物作用于某个靶点族的嵌合效应、以及同一成分群作用于不同机能状态时的适应效应等的综合、聚类、协调、反馈、平衡,亦即“整合”的结果。以科学数据揭示这种整合,既能较深入的说明其作用机理和物质基础,更能从分子水平阐述祖国医学组方原理和配伍规律的精髓。为此需要化学、药理学、分子生物学和数学家的共同参予。

药物代谢动力学是研究机体对药物处置的一门科学,对设计和优化给药方案、提高药物有效性和安全性具有重要作用。中医强调个体化治疗。同一疾病的不同个体,具有不完全相同的内外部环境 and 机能代谢状态(形之于外的是不同的证候),他们对同一药物的处置,在一些作用途径和作用强度上就会有所差异,这给药物动力学研究提供了广阔的空间和需求。虽然,现代药理学已经积累了较为丰富和相对成熟的药代动力学知识和方法,但是它们主要基

于单一化学实体和血药浓度的时相过程为依据而发展起来的,这与方剂(包括单味中药)的活性成分群有着明显的不同。已有的数据表明,某一化合物单用时的药代参数,与它同其他化合物合用、甚则与多个化合物同用时的药代参数是有差别的。也有的学者检测了某个药物所含多个成分的药代参数,但又如何以之来估测这个药物的药代参数、以设计合理的给药方案?这是摆在方剂药物动力学研究者面前的任务。

中医的辨证施治,反映在方剂的作用上是因证论效。同一种疾病可以有不同的证,不同疾病可以有相似的证,一种疾病在发生发展的不同阶段可以出现不同的证。方剂的功效与所欲防治的病证密切相关,此即人们常说的“方证对应”。为了探讨方剂的因证论效,从上世纪六十年代起,国内外学者尝试建立证的动物模型,也常以相应方剂对之的功效作佐证。应该说,证是中医临床通过“望问闻切”获得病人形之于外的特征,经归纳升华而成。动物如何“望问闻切”,如何认定临床上的证和模型动物上的证具有相似的病因学和发病学基础以及共同的病理生理过程,迄今所建立的“证”的动物模型,是否准确地表达了证的内涵,一直是学术界争论、探讨的热点。看来,如何从临床、特别是从证的演变过程入手,揭示证的病理生理基本特征,并在此基础上研究方剂的因证论效,可能是一种值得探讨的途径。

今年,也是《中国实验方剂学杂志》创刊十年后进入第十一个年头。为了加快我国中医药科学技术创新和跨越,更好发挥专业科技杂志作为信息交流平台的作用,服务于中医药事业和方剂学术的发展,服务于方剂科技工作者,服务予关心支持方剂发展的广大读者,从今年起,本刊将成为月刊,在栏目设置上也作了扩展。我们将努力办好这一信息交流平台,也衷心希望关爱她的广大作者和读者继续扶植她不断成长和成熟。