

· 学术探讨 ·

符合中医药特点的中药药效评价创新方法：基于五脏关联规律的中药复方“同治/同调”药效优势表征体系构建思考

李玉洁^{1*}, 刘拓², 王璐琪¹, 陈利娜², 梁艳¹, 刘城城¹,
李玉¹, 朱晓新^{1*}

(1. 中国中医科学院 中药研究所, 道地药材与品质保障全国重点实验室, 北京 100700;
2. 中国中医科学院 青蒿素研究中心, 北京 100700)

[摘要] 中药复方临床疗效优势在实验研究中始终无法得以充分表征,成为制约中药药理学乃至中医药发展的瓶颈问题。五脏生克制化理论指导下的“同治/同调”思想,在历代中医临床中有重要指导意义,且仍广泛应用于当代临床。但这一独特而极具临床价值的辨治用药体系,在现代中药药理学研究中被完全忽视,可能是制约中药复方疗效优势药理学表征的关键因素之一。该文在系统总结中药复方药效评价阶段性研究进展和成就基础上,从“藏象”与五脏核心观、基于五脏“生克制化”的中医疾病认识观等方面,思考基于中医五脏关联规律的中药复方“同治/同调”药效优势挖掘路径,并以心肺关系为切入点,以“心肺同治”为范例,思考中药药效优势的药理学表征新方法,以期对中药复方药效评价方法学突破提供新的思路。

[关键词] 中药药效评价; 藏象学说; 五脏; 同治; 心肺关系

[中图分类号] R2-0; R2-031; R22; R24; R226; R856.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2024)23-0019-08

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20250393

[网络出版地址] <https://link.cnki.net/urlid/11.3495.R.20240930.1522.002>

[网络出版日期] 2024-10-08 09:17:05

Innovation of Methods for Efficacy Evaluation of Traditional Chinese Medicine Compound Prescriptions: Establishment of Characterization System for Simultaneous Treatment/Regulation Based on Correlation Patterns of Five Zang-organs

LI Yujie^{1*}, LIU Tuo², WANG Luqi¹, CHEN Lina², LIANG Yan¹, LIU Chengcheng¹,
LI Yu¹, ZHU Xiaoxin^{1*}

(1. State Key Laboratory for Quality Ensurance and Sustainable Use of Dao-di Herbs, Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China;

2. Artemisinin Research Center, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China)

[Abstract] The clinical efficacy advantages of traditional Chinese medicine (TCM) compound prescriptions have always been inadequately characterized in experimental research, which has become a bottleneck restricting the development of TCM pharmacology and even the progress of TCM. The concept of simultaneous treatment/regulation, guided by the theory of mutual generation and restriction of five zang-organs, has guiding significance in the clinical practice of TCM throughout history and is still widely used in the current

[收稿日期] 2024-08-01

[基金项目] 中国中医科学院科技创新工程项目(CI2023C023YL);中国中医科学院科技创新团队项目(CI2021B015);中央级公益性科研院所基本科研业务费专项(ZXKT20036);国家自然科学基金面上项目(82474114)

[通信作者] *李玉洁, 研究员, 博士生导师, 从事中药药理学研究, E-mail: yjli@icmm.ac.cn;

*朱晓新, 研究员, 博士生导师, 从事中药药理学研究, E-mail: xxzhu@icmm.ac.cn

clinical practice. However, this unique and clinically valuable diagnostic and therapeutic medication system based on the syndrome differentiation has been completely ignored in the modern research of TCM pharmacology, which might be one of the key factors restricting the pharmacological characterization of the therapeutic advantages of TCM compound prescriptions. On the basis of systematically summarizing the phased progress and achievements of the efficacy evaluation of TCM compound prescriptions, this article explores the path of exploring the pharmacological advantages of TCM compound prescriptions on simultaneous treatment/regulation on the basis of the correlation patterns of five zang-organs, from the theory of Zangxiang, the core concept of five zang-organs, and the TCM disease recognition based on the theory of mutual generation and restriction of five zang-organs. With the heart-lung correlation as a breakthrough point, this study explored a new characterization method for the pharmacological advantages of TCM, aiming to provide new ideas for evaluating the efficacy of TCM compound prescriptions.

[Keywords] efficacy evaluation of traditional Chinese medicine; theory of Zangxiang; five Zang-organs; simultaneous treatment; heart-lung correlation

中医药临床疗效确切,奠定了其数千年延绵不息、革新发展根基。近30年来,随着中医药现代化战略不断推进,借助现代先进的科学技术和手段,中药药效及作用机制研究取得长足发展,但中药临床疗效优势在实验研究中始终无法得以充分表征,严重影响中药研究成果的显示度及其推广应用,成为制约中药药理学乃至中医药发展的瓶颈问题。同时,片面强调人用经验而弱化实验药理学对中医药研究和发展的意义,也无疑存在弊端。《中医药发展战略规划纲要(2016—2030年)》《“十四五”中医药发展规划》等均指出了建立符合中医药特点的疗效评价体系的重要性。

数十年的中医药现代化研究实践已证实,脱离中医疾病认识观和辨治思路的中药研究方法,无法充分体现中药药效自身的特点和优势,需要研究思路和方法的创新。

1 中药复方药效评价方法学研究阶段性进展

长期以来,针对中药复方成分复杂、与机体相互作用关系复杂、病证关系及方证联系性复杂等问题,中医药研究者开展大量工作,在阐释中医药基础理论、中药复方疗效评价、中药作用机制解析、创新中药研发、推动中药国际化等方面均获重要进展,取得一系列标志性成果。

刘建勋研究员团队提出了源于中医临床的中药药效学评价体系,将中医临床证候的诊断标准、疗效评价技术与方法应用于中药药效学研究,以气虚血瘀病证结合^[1]为切入点,制备了一系列接近临床、重复性强、稳定性好的动物模型^[2];建立了中医四诊、病理生理指标群与分子标志物群为表征的动物模型证候评价方法;构建了治疗心脑血管病、神

经退行性疾病、糖尿病及并发症、肿瘤等疾病的中药药效学评价体系,在国内外形成了广泛的学术影响,该成果2014年获得国家科学技术进步二等奖。张卫东研究员团队基于中医整体观,提出系统论、还原论相结合的中药方剂研究策略^[3],建立了系统生物学与网络生物学相结合的中药作用机制解析技术,基于该研究策略对麝香保心丸^[4]等40个中药复方进行系统研究,基于该模式研发的胆宁片,成为极少数按照《中华人民共和国药典》“功能主治”及适应证被认可进入北美市场的复方中药,相关成果荣获2018年度国家科技进步二等奖。王喜军教授团队创建中医方证代谢组学^[5],揭示了临床常见中医证候的生物标志物及其相关方剂的有效性,推动了证候的精准诊断及临床治疗经验的挖掘,为提升对中医理论及临床实践科学价值的认识提供了科学依据,已经应用于评价温心方治疗心气虚证、开心散防治老年痴呆^[6]等中医证候代谢生物标志物,获得国家技术发明二等奖、国家科技进步二等奖。李梢教授团队基于中医药网络药理学(TCM-NP)理论与中医药人工智能^[7],揭示了中医经典方、名医验方、中药大品种的网络调节机理,建立了中医药智能研发新模式,“基于网络靶标的中西医结合智能和定量分析技术与系统(UNIQ系统)”,可实现中西医表型-组织-细胞-分子-中西药物多层次网络关联的全景式解析,破解了中医药“复杂性”难以阐释的核心难题,揭示了脾气虚综合征^[8]和冷/热综合征^[9]等的生物基础和临床价值,2024年荣获第49届日内瓦国际发明展最高奖。杨洪军研究员、许海玉研究员率先提出整合药理学的研究策略,采用中药成分群-体内过程-药效活性的关联性策略,

“化学指纹-代谢指纹-分子生物网络-药理效应”多维研究模式^[10],支撑、完成了上市新药化湿败毒颗粒等药效成分辨识研究,明确了其“7种成分、5个靶点、2条途径”的作用机制^[11],证实了化湿败毒方治疗新冠病毒感染具有“多成分-多靶点-多通路”的整合调节特点,在新冠病毒防控过程中发挥了重要作用,该研究2023年在*PNAS*杂志上发表。肖小河教授团队应用整合证据链法(Eff-iEC)^[12]形成中药有效性“初证-辅证-验证”一体化评价与确证模式,突破了当今中药有效性评价以随机对照试验(RCT)为唯一“金标准”的局限,为藿香正气水、通心络胶囊和六味地黄丸等有效性评价举证,该方法可用于中医药经典方药的有效性评价、上市后中成药有效性再评价、中药新药有效性评价、医疗机构中药制剂评价等。

综上,近年来围绕中药复方多组分、多靶点、网络化调节作用综合分析和规律挖掘等均取得重要进展,实现了从单靶标、单成分作用及机制研究思路向整体性、系统性调节作用整合分析和深度挖掘的转变,在中药复杂性解析方面进展显著。但对中药药效相关的中医药原创理论的挖掘认识仍有待进一步提高。

2 基于中医五脏关联规律的中药复方“同治/同调”药效优势挖掘路径探讨

不断探索构建符合中医药特点的中药药效评价创新方法始终是中药药理研究者的重要目标。中医药理论有别现代医学体系,其认识独特、理论完整、实践丰富,承载了中华民族哲学、科学的智慧和思想方法,是具有原创优势的科技资源和不可替代的卫生资源,在我国人民健康事业中发挥重要作用。中医药理论体系中有独到的疾病认识观,有“不治已病治未病,不治已乱治未乱”治疗干预理念,这些原创思维的深入解析,有可能是打开中药药效“黑箱”问题的一把钥匙。

2.1 “藏象”与五脏核心观 “藏象”一词首见于《黄帝内经·素问·六节藏象论》,《类经·藏象类》注云:“象,形象也。藏居于内,形见于外,故曰藏象”。中医藏象学说是研究人体脏腑组织器官生理功能、病理变化及相互关系的学说,认为人体是以五脏为中心,以六腑相配合,以气血精津液为物质基础,通过经络将五脏六腑、形体官窍相联系形成五个功能系统,5个系统受天地四时阴阳的影响,同时整体与局部、局部与局部,以及人体与外界环境之间构成复杂网络调节关系。“藏象”囊括了中医学的生理学和

病理学认识,同时,重功能而轻形质是“藏象”认识生命本质的重要特点。

以五脏为核心的理论认识始于《黄帝内经》,《黄帝内经·素问·脉要精微论》载:“五脏者,中之守也……夫五脏者,身之强也”,《黄帝内经·灵枢·本神》“五脏主藏精者也,不可伤”,皆言五脏为身中神守之所,是生命健康的基本保障。《黄帝内经·素问·玉机真脏论》有言:“五脏相通,移皆有次,五脏有病,则各传其所胜”,汉代景岳“五脏之气,互为相使”,清代《侣山堂类辨》“五脏之气,皆相贯通”,均强调五脏间存在密切的内在联系。《黄帝内经·灵枢·本脏》言:“五脏者,所以参天地,副阴阳,连四时,化五节者也”,《黄帝内经·灵枢·第五十二 卫气》言:“五脏者,所以藏精神魂魄者也;六腑者,所以受水谷而行化物者也”,说明中医理论对五脏六腑在人体的生理功能扮演不同角色的共性认识。《黄帝内经》言:“心为五脏六腑之大主”“主不明则十二官危”,《黄帝内经·素问·阴阳类论》“中主肝……臣以其脏最贵”,提出了“五脏以肝为贵”的观点,清代张璐之《张氏医通》进一步指出“肝藏升发之气,生气旺则五脏环周,生气阻则五脏留著”,故又有“五脏以肝为贼”之说,如上都阐述五脏间功能的主宰和依从关系。《黄帝内经·素问·玉机真脏论》“五脏者,皆禀气于胃,胃者五脏之本也”、李东垣《脾胃胜衰论》“调脾胃以安五脏”等,则强调脾胃对五脏功能正常的重要支撑作用。

此外,《黄帝内经·素问·五脏别论》“五脏者,藏精气而不泻也,故满而不能实;六腑者,传化物而不藏,故实而不能满也”,《黄帝内经·灵枢·脉度》第十七“五脏不和,则七窍不通;六腑不和,则留为痈”,《黄帝内经·素问·咳论》“五脏六腑皆令人咳,非独肺也”,张仲景“五脏病各有得者愈,五脏病各有所恶,各随其所不喜者为病”等理论,都充分体现了五脏核心理论指导下中医认识和干预疾病的基本思路,反映了历代医家对五脏功能及其相互关系的深刻理解和重视。

2.2 基于五脏“生克制化”的中医疾病认识观 五行学说属于我国古代哲学范畴,同时也是中医学主要的认识论,是以五行的特性来分析归纳人体组织器官和各种功能活动,以五行的生克制化规律来分析五脏之间的生理联系,以五行乘侮和母子相及规律来阐释五脏病变的相互影响。张元素《医学启源》曰:“五运主病,木、火、土、金、水,顺则皆静,逆则变乱,四时失常,阴阳偏胜,病之源也”,言及五运

五脏逆乱是疾病发生的根本。《黄帝内经·素问·六微旨大论》言“亢则害，承乃制，制则生化”，元代王履《医经溯洄集》提出“亢而自制”是人体生理活动协调统一的内在机制，“亢而不能自制”则发而为病，故用汤液、针石、导引之法以助之。明代虞抟《医学正传》“制者，制其气之太过也。害者，害承者之元气也”，均指出以亢害制化来理解五脏生克，明确维持和恢复五脏相互间制约平衡是机体正常生理活动的基本条件。刘完素强调五运六气思想，其“诸风掉眩，皆属肝木……诸痛痒疮疡皆属心火……诸湿肿满，皆属脾土……诸湿臌郁，病痿，皆属肺金……诸气收引，皆属肾水”，是将《黄帝内经·素问·至真要大论》病机主旨，结合临床所见演绎已说，唤起人们对五运致病特点及五脏间平衡互制关系的重视，对后世医家病机认识有深远影响。

五脏生克制化规律可指导中医对疾病传变规律的认识，是“未病先防、既病防变、瘥后防复”三防理念中“既病防变”的重要依据之一，如汉代张仲景《金匮要略·脏腑经络先后病脉证》提出的“见肝之病，知肝传脾，当先实脾”，是临床肝病众多医者的重要遵循，并屡获奇效。中医学认为脏病按相克顺序传变，腑病按相生顺序传变，如《黄帝内经·素问·玉机真脏论》言：“五脏有病，则各传其所胜”，《难经·五十四难》言：“藏病所以难治者，传其所胜也，腑病易治者，传其子也”，丁氏注解进一步指出“藏者，阴也。病难治者，谓言传其胜也。胜者，谓肝胜脾，脾胜肾，肾胜心，心胜肺，肺胜肝，故难治也。府者，阳也。言阳病传其子者，即是木病传火，火病传土，土病传金，金病传水，水木递相生，即府病易治也”，指明脏与腑五行属性虽相同，但疾病传变存在的差异，且有明确规律可循。

2.3 基于五脏关联规律的中医治则及同调/同治思想 数千年中医实践总结，基于五脏“相生”疾病传变规律而确定的基本治则主要是“补母泻子”，如《难经·六十九难》言：“虚者补其母，实者泻其子”，“补母”主要适用于母子关系失调的虚证，“泻子”则指五脏实证可泻其子脏。在具体应用中又须分清主次，或治母为主，兼顾其子，或治子为主，兼顾其母。基于对五脏“相克”疾病传变规律而确定的基本治则为“抑强扶弱”，抑强用于相克太过，扶弱用于相克不及，应用过程也要从矛盾双方来考虑，或是抑强为主扶弱为辅，或扶弱为主抑强为辅，避免顾此失彼，其核心理念即恢复五脏制化平衡。

基于上述五脏生克规律的基本治则，派生“滋

水涵木”“益火补土”“培土生金”“金水相生”及“脾肾双补”“心肺同治”等同调、同治之法，在历代中医临证治疗和遣方用药中均具有独特而重要的指导意义，一贯煎、黄芪建中汤、百合固金汤、肾气丸、参苓白术散、生脉饮等千古名方至今仍广泛应用临床，而肝病良方小柴胡汤、四逆散、平胃散、二陈汤等，其共同特点均是“肝脾同调”而应手起效，无一不被奉为经典，其思想方法的精髓值得深入挖掘。

当代，国医大师邓铁涛教授在20世纪80年代明确提出“五脏相关”学术思想，从五脏功能系统观、五脏之间多元联系观、天人合一整体生成观3个层次表述五脏相关理论科学内涵，并通过临床与实验研究为“五脏相关”理论提供充分佐证。邓老强调在临床实践中要有全面、系统、联系、变化的观点去认识五脏关系，从而正确指导辨证而施治，凸显了该诊疗思想在当代临床的重要价值和指导意义^[13-15]。

综上所述，基于五脏关联规律的辨治体系理、法、方、药完整，至今仍广泛指导临床，但这一基于五脏间制化平衡纠偏思辨方法、独特而极具临床价值的中医辨治体系，在现代中药药效评价及中药药理学研究中被完全忽略，现今关注和体现五脏间制化规律和功能联系性的研究思路、药效评价方法完全缺失，这可能是制约中药临床疗效优势药理学表征的重要原因之一。构建基于五脏关联规律、可凸显中药复方药效优势的评价体系，可能成为解决中药药效评价及药效特点/优势挖掘的新的路径。

3 以心肺关系为切入点，以“心肺同治”为例，探索中药药效优势的药理学表征方法有示范意义

以五脏相生或相克规律指导下的治则治法为示范，构建能充分体现五脏关联规律的多维度中药药效评价体系，可能支撑中药药效评价方法学的创新和突破。

3.1 中西医对心肺功能相关性有着共同认识，从心肺关系切入便于中西医理解互通 “心肺独居膈上”，解剖位置毗邻，是心肺相关的结构基础。现代医学中的器官虽在与中医脏腑功能归属的对应性上存在一定差异，但对心肺关系的认识有较高的一致性。现代医学中的心肺相关性更多体现在呼吸系统和循环系统功能上的紧密联系，心脏泵血通过体循环将动脉血输布滋养全身组织，并将代谢产物和二氧化碳运回心脏。肺脏通过肺循环完成与外界环境之间的气体交换。肺血管系统是心血管系统的组成部分，是心肺交融之地，对心血管系统的

稳定和功能的发挥起着极其重要的作用^[16]。有研究者将心肺相互作用概括为血容量再分布、左右心室直接相互作用、左心室后负荷、心脏外部压力等方面^[17]。

中医理论中心肺关系可体现在:①气血相关:宋代王怀隐在《太平圣惠方》中云:“夫肺居膈上,与心相近,心主于血,肺主于气,气血相随,循行表里”。“心主血脉”,能够推动血液在经脉中运行不息,但其功能也要靠肺气的资助。“肺主呼吸”,完成体内外气体的交换,而其吸入的清气须依附于血液,靠心血的运载才能布达周身。中医学认为,联结“心主血脉”与“肺主呼吸”之间的中心环节是积于胸中的“宗气”,肺吸入的清气与水谷精微结合而生成宗气,宗气“走息道以行呼吸,贯心脉以行气血”,维持血液循环与呼吸运动之间的协调平衡。②生克制化:根据五行生克理论,心属火,肺属金,心肺可相互制约,心可制约肺清肃太过,即所谓“克”;但心克制太过,也会影响肺的正常功能,即所谓“乘”;反之,肺的功能偏亢又可影响心脏功能,即所谓“侮”。临床可见“火旺乘金”,如《全生指迷方》言“肺母火也,性惯受温而恶寒,心火更炎,上蒸其肺,肺金被火伤,则叶萎”,心火过旺,或肺金虚弱,心火上炎灼肺,消烁肺津,肺因遭心火熏灼而生痰,壅于肺中,则见咳痰、咯血、鼻燥、咽干等证;“金旺侮火”,肺金过旺,抑或是心阳不足,心火难克肺金反被其所侮,肺失宣肃,痰气交阻,则会出现胸闷、气促等证候。③心肺相扰:咳喘日久,或悲忧过度,肺气不足,则无力助心行血,心血瘀滞为病,致心气虚心悸气短,甚至心区疼痛。《黄帝内经·灵枢·经脉》曰:“肺所生病者,咳,上气喘渴,烦心胸闷”。《黄帝内经·灵枢·本脏》曰:“肺大则多饮,善病胸痹”。《医学集成》言“心系于肺,肺为华盖,统摄大内,肺气清则心安,肺气扰则心跳”。此外,“心移热于肺”也可耗伤气阴,表现为“胸满心烦,精神短少”。④外邪入里,肺病及心:肺主皮毛,若肺气充足,肺宣散卫气,可助心抵御外邪。伤寒之邪,留恋在表,然后化热入里,心肺相通,故肺热最易入心,如邪不外解,必致里结。温邪上受,则如叶氏所言“首先犯肺,逆传心包”,指外邪由卫分而入肺经,卫气通肺,营气通心,而邪自卫入营,肺邪反传于心。另有邪毒外犯,可伤肺传心,致肺心同病。可见,心肺在结构、生理功能、病理演变等方面的密切关联及复杂的自稳态协调机制,是中医“心肺同治”干预相关疾病的基础。

3.2 “心肺同治”方始仲景,临床疗效确切、应用广泛,具有扎实的理论 and 实践基础 中医学对邪犯肺卫,表证及里、心肺受损有着深刻的理解和认识,张仲景《伤寒论》太阳病篇共载与心肺相关方剂48首,其中太阳坏病心阳虚、虚烦、结胸痞气、痰饮停胸等方证29首均论及外邪入里、心系受损,太阳经虽为六经之藩篱,统司营卫,然而营卫之主,在于心肺。张仲景在《金匮要略·痰饮咳嗽病脉证》以木防己汤治疗“膈间支饮,其人喘满,心下痞坚,面色黧黑,其脉沉紧”之证。《难经·十四难》提出心肺虚损性疾病的治疗原则为“损其肺者,益其气;损其心者,调其荣卫”。明代新安医家程玠在“肝肾同归于一治”的理论基础上首次提出“心肺亦当同归于一治”的学术观点,临证重视通治方,着眼脏腑相关,尤其是在上焦心肺实热证时倡导“心肺同治”,对后世影响深远。后历代医家在此基础上不断探索、发展及革新。现“心肺同治”理论已广泛运用于临床^[18],在慢性阻塞性肺疾病^[19]、肺源性心脏病、慢性心力衰竭^[20-21]、冠心病^[22]、鼻病、痤疮、放射性肺损伤、抑郁症等疾病的治疗中疗效确切,独具优势。通过构建科学的评价体系,充分挖掘、提炼“心肺同治”法/方的药效作用及规律,对中医临床疗效优势的药理学表征、中医治则科学内涵的阐释、确有疗效中医方药新药研发均有重要的意义。

3.3 构建可体现心肺功能联系性的“心肺同病”模型体系,是“心肺同治”方药疗效优势表征的关键

(1)“肺脏受病、肺病及心”所致心脏损伤近年引起广泛关注:由肺源性感染等诱发并逐渐累及心脏,导致心脏功能异常乃至发生器质性改变在临床并不少见,肺源性心脏病、慢性心力衰竭、及大气污染致心脏损伤、病毒性心肌炎等,造成沉重的临床负担。近年来这类“肺脏受病,肺病及心”的临床现象引起广泛关注,特别是近两年爆发的新型冠状病毒感染(COVID-19)发病过程中出现的严重心脏并发症,使公众对这一类临床明确的规律性传变现象的认知上升到新的高度^[23-26],2021年有研究者发表的“COVID-19 Severity: Lung-Heart Interplay”一文中进一步强调心肺相互作用与新冠肺炎严重程度的相关性,及这种独特传变现象的临床价值^[27]。这类不同的致病因素,经“由肺及心”这一共同的传变路径最终导致心脏损伤临床现象,也许存在深层潜在共性机制。

构建针对“肺病及心,心肺同病”这类特定传变过程的心脏损伤模型,可较好地模拟心肺两脏在生

理、病理过程中的内在协调机制,为阐释中医心肺两脏制化平衡关系及其指导下的遣方用药规律奠定方法学基础。

(2)可吸入颗粒物暴露所致心脏损伤已被列为影响我国人民心血管健康的七大影响因素之一,其“肺脏受病,肺病及心”的传变特点具有代表性:空气污染是肺源性损伤诱发心脏受损较公认的重要诱因之一。 $\text{PM}_{2.5}$ 可显著增加全因死亡和心血管病死亡风险,2000—2016年间中国归因于 $\text{PM}_{2.5}$ 长期暴露的超额死亡人数逾3 000万,年超额死亡人数在150万~220万^[28]。“空气污染与心血管疾病专家共识”^[29]指出,空气污染与各类心血管疾病发病风险增加相关,主要包括冠心病、心力衰竭、脑卒中、心律失常,其中研究最充分、证据最为确凿的是冠心病。一项基于我国12万成年人平均随访8年的前瞻性研究显示, $\text{PM}_{2.5}$ 年均暴露浓度每增加 $10\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$,冠心病风险增加43%^[30]。中国疾控中心2021年8月发表一项研究再次证实,极重度 $\text{PM}_{2.5}$ 污染($\geq 150\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$)持续 $\geq 3\text{ d}$ 时,心绞痛、心梗风险分别增加11.2%、6.8%^[31]。目前 $\text{PM}_{2.5}$ 暴露促发和加重心肌梗死机制尚不十分明确,当前认为主要与氧化应激、炎症反应、自主神经紊乱和心脏电生理改变等有关^[32]。新近研究显示,缺氧诱导因子-1(HIF-1)信号通路在 $\text{PM}_{2.5}$ 诱导代谢性损伤中可能发挥重要作用。有研究者系统总结了 $\text{PM}_{2.5}$ 暴露对血管组织结构和功能的影响,认为 $\text{PM}_{2.5}$ 影响脉管系统的机制包括炎症、氧化应激、影响血管张力和血管舒缩反应性,及影响动脉粥样硬化斑块形成^[33]。 $\text{PM}_{2.5}$ 暴露可显著增加尿中氧化应激标志物丙烯醛代谢物(3HPMA)含量、血管周围脂肪组织(PVAT)和主动脉中蛋白质-丙烯醛加合物的丰度,并上调PVAT瘦素mRNA表达,并诱导PVAT胰岛素抵抗,从而加剧动脉粥样硬化相关疾病血管炎症和血管功能障碍^[34]。 $\text{PM}_{2.5}$ 暴露可降低小鼠循环内皮祖细胞水平,并影响其增殖和血管生成,可能与空气污染暴露的不良心血管反应密切相关^[35]。以 $\text{PM}_{2.5}$ 经肺暴露致心肺损伤为例,构建“肺病及心,心肺同病”动物模型,可为相关疾病的心肺间传变共性机制研究创造条件。

3.4 心肺关联评价方法学的建立,是“心肺同治”方药疗效优势表征的必要条件 以心肺关系为切入点,从心肺“关联”角度,充分利用活体成像、Micro-CT心肺同步检测、心肺运动呼吸监测、心肺质谱成像等同步检测技术,以捕捉心肺关联变化为

核心视角,紧紧围绕疾病过程中心肺间跨器官信息传递、心肺功能互作互动、心肺原位物质代谢变化等方面,通过整体与局部相结合、微观可视解析与宏观综合评价相结合,多层面构建心肺关联药效评价体系,有望系统挖掘“心肺同治”代表方“同治”的药效优势。

研究中,针对心肺间联系及中药药效直观证据不足问题,可通过构建外源性致病因子($\text{PM}_{2.5}$ 、病毒等)、内源致病因子(肺源性微粒、病理性微血栓、免疫复合物等)标记示踪方法,以外源、内源致病因子作为肺心传递的关键介质,借助大型仪器实现心肺间内在联系的动态、可视监测,直观展现机体在外源性致病因素作用下,或直接介导疾病,或通过内源性致病因子的释放介导疾病的发生发展,为心肺同治中药作用评价的时效关系把握、干预病理环节定位等提供更多的线索和依据,同时也为中医对疾病的病理演变认识提供新的有力支持。针对现有大型同步检测仪器获取大量数据的综合分析评价问题,可充分利用人工智能(AI)数据处理技术等,从心肺机能联动检测、同步检测获取的数据中挖掘、优化若干可反映中药对心肺间制化失衡纠偏作用的心肺关联药效评价指标群,借以充分表征代表方“同治”作用特点和优势。此外,针对中药复方对机体整体状态调节的作用在常规药效评价指标中无法充分体现问题,可充分借鉴中医四诊信息采集相关基本方法,着眼优化易于观察、易于量化、易于采集的“望诊”指标并建立标准化的复合评分方法,籍此全面挖掘中药长于机体整体状态调节的药效优势。

4 展望

中药复方药效评价方法学研究是中医药现代化重要内容,也是中药新药研发的前提和基础。中药复方由于配伍应用的特点决定了其成分、药理作用及机制复杂性。但目前中药复方药效评价方法,包括中药新药临床前药效学评价体系仍不够完善,已成为中药药理学学科发展和中药新药研发的制约因素。深度挖掘中医药理论中原创思维精髓,创新符合中药作用特点、能充分表征中药复方疗效优势的中药药效评价体系,有助于实现方法学的创新突破。

中医对五脏“生克制化”关系的认识根植于哲学五行学说的理论框架,《黄帝内经》始将其应用于阐释人与自然关系、人体生理病理学认识,及推导疾病传变及预后等。在五脏“生克制化”关联规律

指导下,诸多“同治/同调”治则方药经受了千年中医临床实证,有着卓越的疗效,其独特辨治思路的科学价值亟待深入研究。整理挖掘五脏“生克制化”理论,存其精华、去其糟粕,并充分阐释其科学内涵,根据五脏同治/同调、脏腑并治等理论指导下遣方用药规律挖掘,构建能体现五脏功能联系性的中医“同治/同调”优势的药效学评价方法和体系,不仅有助于中药药理学的创新发展,也可为该理论指导下的代表性理法方药的新药研发奠定方法学基础。同时,进一步规范基于该理论的临床辨治方案,推动这一独具特色的辨治纠偏方法在中西医临床挖掘应用,对现代中西医临床也有重要借鉴意义,并可为现代医学疾病跨器官调控研究提供理论支撑和治疗方案指引。

【利益冲突】 本文不存在任何利益冲突。

【参考文献】

- [1] 刘建勋,孙明谦,任钧国,等. 中药复方功效物质基础的研究思路与方法[J]. 世界科学技术—中医药现代化,2018,20(4):473-478.
- [2] 刘建勋,任建勋,林成仁. 中药复方功效的研究与发展[J]. 中国中药杂志,2016,41(6):971-975.
- [3] 田赛赛,杨健,赵静,等. 网络生物学在中医药研究中的应用[J]. 中国中药杂志,2018,43(2):274-280.
- [4] YUAN X, HAN L, FU P, et al. Cinnamaldehyde accelerates wound healing by promoting angiogenesis via up-regulation of PI3K and MAPK signaling pathways[J]. Lab Invest,2018,98(6):783-798.
- [5] WANG X, ZHANG A, SUN H. Future perspectives of Chinese medical formulae: Chinmedomics as an effector[J]. OMICS,2012,16(7-8):414-421.
- [6] 张爱华,孙晖,闫广利,等. 中药有效性评价与药效物质基础发现[J]. 世界科学技术—中医药现代化,2016,18(5):719-723.
- [7] 湛攀,吴博文,张鹏,等. 基于生物网络的中医药学原理探索[J]. 科学通报,2024,69(1):17-29.
- [8] WANG X, WU M, LAI X, et al. Network pharmacology to uncover the biological basis of spleen Qi deficiency syndrome and herbal treatment[J]. Oxid Med Cell Longev,2020,2020:2974268.
- [9] ZHANG P, ZHANG D, ZHOU W, et al. Network pharmacology: Towards the artificial intelligence-based precision traditional Chinese medicine[J]. Brief Bioinform,2023,25(1):bbad518.
- [10] 许海玉,杨洪军. 整合药理学:中药现代研究新模式[J]. 中国中药杂志,2014,39(3):357-362.
- [11] XU H, LI S, LIU J, et al. Bioactive compounds from Huashi Baidu decoction possess both antiviral and anti-inflammatory effects against COVID-19[J]. Proc Natl Acad Sci U S A,2023,120(18):e2301775120.
- [12] 肖小河,罗烨,赵旭,等. 中药有效性评价新策略新方法:整合证据链法[J/OL]. 中国中药杂志,1-12. (2024-07-11)[2024-07-31]. <https://doi.org/10.19540/j.cnki.cjcmm.20240709.601>.
- [13] 徐志伟,刘小斌,邱仕君,等. 中医“五脏相关”理论继承与创新的初步研究[J]. 广州中医药大学学报,2008,25(6):475-479.
- [14] 刘小斌. 邓铁涛教授“五脏相关”学术源流探讨[J]. 广州中医药大学学报,2006,23(5):424-427.
- [15] 郑洪. 五脏相关学说理论研究与临床分析[D]. 广州:广州中医药大学,2002.
- [16] 颜彦. 心肺脏理论源流考[D]. 上海:上海中医药大学,2019.
- [17] VERHOEFF K, MITCHELL J R. Cardiopulmonary physiology: Why the heart and lungs are inextricably linked[J]. Adv Physiol Educ,2017,41(3):348-353.
- [18] 杨晓,李小娟. 心肺同治理论在临床中应用进展[J]. 中医研究,2021,34(1):50-53.
- [19] 徐梦娇,晏军,张迪,等. 中医药多靶点治疗慢性阻塞性肺疾病机制的研究概论[J]. 世界中医药,2023,18(16):2396-2401.
- [20] 吴华芹,王新建,胡元会. “从肺论治”心力衰竭经验探析[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2018,16(18):2736-2738.
- [21] 杨娟,曹敏,苑素云. 基于心肺同治法应用参蛤散治疗慢性心力衰竭[J]. 天津中医药,2019,36(1):27-30.
- [22] 胡晓玲,安静,吴海斌,等. 基于心肺同治理论应用益气化痰活血方治疗慢性肺源性心脏病合并冠心病气虚痰瘀互结证的临床观察[J]. 中华中医药杂志,2019,34(7):3323-3326.
- [23] WANG D, HU B, HU C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China[J]. JAMA,2020,323(11):1061-1069.
- [24] GU Z C, ZHANG C, KONG L C, et al. Incidence of myocardial injury in coronavirus disease 2019 (COVID-19): A pooled analysis of 7, 679 patients from 53 studies[J]. Cardiovasc Diagn Ther,2020,10(4):667-677.
- [25] 戚楠星,张哲,李宁,等. 基于新型冠状病毒肺炎病因与病机传变规律探讨重症患者从心论治[J]. 中华中医药学刊,2020,38(4):20-24.
- [26] 孙恽泽,王哲义,侯季秋,等. 从“逆传心包”角度认识新型冠状病毒肺炎相关心脏并发症[J]. 世界中医

- 药,2020,15(4):529-532.
- [27] PURI G, SINGH V P, NAURA A S. COVID-19 severity: Lung-heart interplay [J]. *Curr Cardiol Rev*, 2021,17(4):e230421189016.
- [28] 《中国心血管健康与疾病报告》编写组.《中国心血管健康与疾病报告2020》要点解读[J]. *中国心血管杂志*,2021,26(3):209-218.
- [29] 国家心血管病中心空气污染与心血管疾病专家共识组. 空气污染与心血管疾病专家共识[J]. *中国循环杂志*,2021,36(1):14-21.
- [30] LI J, LIU F, LIANG F, et al. Long-term effects of high exposure to ambient fine particulate matter on coronary heart disease incidence: A population-based chinese cohort study [J]. *Environ Sci Technol*, 2020, 54(11): 6812-6821.
- [31] ZHANG Y, MA R, BAN J, et al. Risk of cardiovascular hospital admission after exposure to fine particulate pollution [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2021, 78(10):1015-1024.
- [32] AL-KINDI S G, BROOK R D, BISWAL S, et al. Environmental determinants of cardiovascular disease: lessons learned from air pollution [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2020,17(10):656-672.
- [33] WU S, CHEN Z, YANG L, et al. Particle-bound PAHs induced glucose metabolism disorders through HIF-1 pathway [J]. *Sci Total Environ*, 2021, 797: 149132.
- [34] HABERZETTL P, JIN L, RIGGS D W, et al. Fine particulate matter air pollution and aortic perivascular adipose tissue: Oxidative stress, leptin, and vascular dysfunction [J]. *Physiol Rep*, 2021, 9(15):e14980.
- [35] CHEN Y, HU K, BU H, et al. Probucol protects circulating endothelial progenitor cells from ambient PM_{2.5} damage via inhibition of reactive oxygen species and inflammatory cytokine production *in vivo* [J]. *Exp Ther Med*, 2018, 16(6):4322-4328.
- [责任编辑 王鑫]