

中药复方配伍科学内涵阐释研究的理论概述

郭诗韵¹, 邓志灏², 李艳³, 郭雨轩¹, 朱晓新¹, 李玉洁¹, 陈颖¹, 杨庆¹, 孙奕¹, 王娅杰¹,
李琦¹, 蔡维艳¹, 翁小刚^{1*}

(1. 中国中医科学院 中药研究所, 北京 100700; 2. 北京中医药大学东直门医院通州院区,
北京 101100; 3. 湖南千金协力药业有限公司, 湖南 株洲 412007)

[摘要] 中医药学在中国有悠久应用历史,并且历来和正在发挥着重要的治病救人作用,中药复方是临床中医主要的施治形式,由于中药复方药味组成和化学成分繁多显著区别于化学药,中药复方有着临床治疗效应差异大、复杂难以合理掌控等障碍,但是,中药复方潜在的多成分、多靶点、多途径作用特点也显现其区别于单一成分化学药的互补治疗优势,所以,随着现代科技的发展和中医药现代化、国际化的需求驱动,有关中药复方效应复杂性研究的现代化理论被不断提出:复方是中医整体观治疗作用的主要体现,区别于传统复方理论的抽象化语言,现代化的中药复方理论更倾向于从实验和科学的角度具体形象地阐明复方配伍内涵。该文梳理归纳近年来提出的复方复杂性研究新理论,以期对中药复方发挥更大作用和得到更好的科学认识提供研究参考和思路。

[关键词] 中药复方; 复方配伍; 药理研究; 药效研究

[中图分类号] R2-0;R33;G353.11 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2024)23-0338-07

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20241645

[网络出版地址] <https://link.cnki.net/urlid/11.3495.R.20241010.1454.003>

[网络出版日期] 2024-10-11 09:41:38

A Review of Theoretical Research on Interpretation of Scientific Connotation of Compatibility of Traditional Chinese Medicine Compounds

GUO Shiyun¹, DENG Zhihao², LI Yan³, GUO Yuxuan¹, ZHU Xiaoxin¹, LI Yujie¹, CHEN Ying¹,
YANG Qing¹, SUN Yi¹, WANG Yajie¹, LI Qi¹, CAI Weiyan¹, WENG Xiaogang^{1*}

(1. Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China; 2. Tongzhou Campus, Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 101100, China; 3. Hunan Qianjin Xieli Pharmaceutical Co. Ltd., Zhuzhou 412007, China)

[Abstract] Traditional Chinese medicine (TCM) has a long history of application in China and has consistently played a vital role in treating diseases and saving lives. TCM prescriptions (compounds) constitute the primary form of clinical TCM treatment and significantly differ from western medicine (chemicals) due to the diverse composition and chemical constituents of TCM (compounds). Nevertheless, the potential multi-component, multi-target, and multi-pathway action characteristics of TCM prescriptions also demonstrate their possible (complementary) therapeutic advantages when compared with single-component chemical drugs. Therefore, driven by the development of modern science and technology and the demands of the modernization and internationalization of TCM, modern theories regarding the complexity of TCM prescription effects have been continuously proposed: Different from the abstract language of traditional prescription theory, the modern

[收稿日期] 2024-07-15

[基金项目] 中国中医科学院科技创新工程项目(CI2021A04911);北京市自然科学基金项目(M23012);国家自然科学基金项目(82174275)

[第一作者] 郭诗韵,在读硕士,从事中药药理学及中药复方配伍科学性研究,E-mail:gshiyun000@163.com

[通信作者] *翁小刚,研究员,博士生导师,从事中药复方药代动力学与药效学研究,E-mail:xgweng@icmm.ac.cn

TCM prescription theory is more inclined to illustrate the connotation of prescription compatibility concretely and vividly from an experimental and scientific perspective. In this paper, new theories on the complexity of TCM prescriptions proposed in recent years are summarized to provide research references and ideas for the greater role of TCM prescriptions and a better scientific understanding.

[Keywords] Chinese materia medica compound; compatibility of traditional Chinese medicine; pharmacological research; drug efficacy study

人类对疾病的斗争是一个漫长过程,全世界各国家和地区对于治疗疾病都有自己的认知。在中国,医学家们发现不同草药对人会产生不同作用,从而治疗不同疾病。随着用药经验的不断丰富,在中国传统的对天地人的哲学思想指导下,中医药作为一种特殊的医学诞生了。历经两千多年的实践证实,中医药通过特色的对症下药和临证治病将中药进行配伍组合从而治病救人,其治疗效果安全而有效。随着现代科学技术的发展,人们不再满足于依靠哲学来解释中药配伍治疗,而是渴望从目前能探索到的技术层面说明中药配伍的必要性及其原理。

对比传统中医药学采用的多种药材整体入药,现代医学更倾向于针对疾病制备单一成分药物进行高浓度治疗。然而随着单一药物的研究逐步深入到疾病的单一靶点,科学家们发现单靶点药物并不如想象中的能点对点的治疗疾病,而是具有一定的局限性,长期用药还会产生严重的不良反应。种种研究结果表明疾病并不是某一个靶点的单一病变,而是一个复杂体系,新药开始逐步走向针对多靶点多组分的药物研发方式。

中医药是历经两千多年实践证实的临床有效传统医学,其对症下药、临证治病是中医药学科特色之处,而中药发挥作用往往是通过复方配伍的形式。最早的配伍纲领从《神农本草经》开始,在中医基础理论的指导下,逐步完善了中药配伍的理论,从而遵循“理法方药”,以“四气五味”为原则,按照“七情”“君臣佐使”配伍规律进行组方治病。中药复方配伍作为中药复方组成的关键原则,是解析中药复方内在联系的核心所在。然而,面对走向国际化和现代化的挑战,如何用现代科学讲清中药复方内在规律,如何解释中药中药效物质的作用形式及其机制,仍然是一个尚未完全盖棺定论的难题。因此本文对现代复方配伍理论进行梳理,为之后厘清中药复方配伍的科学内涵提供更多的思路 and 参考。

与传统复方配伍理论相对抽象的阐述不同,现代复方配伍理论研究更多围绕的是复方的内在化

学物质基础、给药入血后的成分变化等数据化的科学证明,是可以通过实验研究证实的形象体现。

1 复方霰弹理论

赵立春等^[1]认为中药复方中富含多种有效成分,相对于西药的单一成分而言,他们发挥的作用小而弱,但是多种成分形成集体一起作用于疾病靶点,却可以产生一种大而强的作用从而达到治疗疾病的目的。其在研究方法上采用先复方全方研究药理,再利用复方各单味药的化学成分研究决定方中有效成分,同时按照单味药研究思路对中药复方进行拆方研究,最后结合体内外药物分析检测化学成分,揭示中药复方化学多种成分共同发挥作用的机制,并制定中药复方化学有效成分的质量标准。

基于霰弹靶点,蒙一纯认为中药复方的药效是N个微效作用的叠加,统计学检验时某一组分的显著性结果只能说明整个复方1/N的药效结果^[2]。因此,复方整体药效若为1,当微效作用A、B……N之间互不包容时, $1=P(A)+P(B)+\dots+P(N)$;当组分微效作用为独立事件时,整体药效 $1=P(A)\times P(B)\times\dots\times P(N)$ 。

补阳还五汤作为补气活血通络常用的复方,在临床上多用于治疗缺血性脑中风,其具有黄芩皂苷、阿魏酸、芍药苷、川芎嗪、苦杏仁苷等多种化学成分,在抗血栓、抗神经损伤、调节细胞凋亡和自噬、调控铁死亡、外泌体表达、肠道菌群等多种途径共同发挥抗缺血性脑卒中等药理作用。说明中药复方确实由于其多成分而发挥了多靶点的“霰弹”效果^[3]。戎志斌等^[4]利用高效液相色谱对NG108-15神经元细胞株施加了柴胡疏肝散复方的含药血清和水煎剂,并对细胞内和血清中的药物成分进行了分析研究,结果发现,在这些处理后的细胞中,存在多种柴胡疏肝散水煎剂的原始和代谢成分。这项研究结果表明柴胡疏肝散含有多种活性成分,与多靶点作用的理论相吻合。

2 中医方证代谢组学

中药方证代谢组学的前身是中药血清药物化学^[5]。王喜军等^[6]基于任何药物发挥作用必须吸收

的前提,在1997年提出了“中药血清药物化学”的概念,即认为中药有效成分只有进入血液之后才能发挥作用。中药血清药物化学研究深入分析了复方药物的血液渗透成分,确立了复方疗效的物质基础。通过对这些关键药效成分在体内的动态变化、相互作用及其规律的研究,合理地阐释了复方配伍的原理。尽管该方法为方剂配伍的研究提供了全面的技术体系,但他在理论层面上仅能证实特定方剂中药物成分的必要性和药物组合的合理性,却无法揭示随证候演变而变化的方剂配伍规律。

杨奎等^[7]在1998年提出的中药胃肠药动学是中药血清药物化学的进一步协同发展。中药复方成分受到胃肠道环境酸碱性、肠道菌群等的影响,使得不同成分在胃肠道中溶出和吸收都不相同,而其动态变化是机体对药物最初的作用。该思想作为“中药血清药理学”的第一步进行补充,同时可以揭示各有效成分在胃肠中的药动学变化,阐明其有效成分药动学与药效之间的相互关系。

为了进一步完善中药血清化学理论,中药复方的研究在近年来取得了显著进展。王喜军团队在2015年提出了一种创新的中医研究方法,即“证候诊断-方剂效应评价-体内直接作用物质分析”模式,这一方法被命名为中医方证代谢组学。该研究方法的核心在于,将中医的诊疗理念与现代生物技术相结合,通过分析体内直接作用物质,揭示了中医方剂治疗疾病的生物学机制。具体的方法是首先通过证候诊断确定患者的病理状态,然后评价方剂的疗效,接着利用代谢组学技术分析体内直接作用的物质。这一过程不仅帮助识别了与特定证候相关的生物标志物,而且还为建立动物模型和生物评价体系提供了科学依据。在此基础上,研究团队进一步探索了中药在体内的动态变化,以及这些变化与疾病状态的关系,从而为中药药效物质基础的研究提供了新的视角和方法。通过这种综合研究,能够更深入地理解中药复方的作用机制,并为中药现代化和国际化奠定基础^[5]。

李秋菊等^[8]通过中医方证代谢组学技术以生物标记物分析、体内外成分血中移行成分研究六味地黄丸治疗脑瘫大鼠模型,发现给予模型大鼠六味地黄丸后,脑瘫模型大鼠尿液代谢谱发生明显变化;利用中药血清药物化学理论方法,分析体内直接作用成分,筛选入血成分,建立体内直接作用成分与生物标记物“谱效关系”,发现6-O-甲基梓醇、莫诺苷等5种成分为六味地黄丸干预脑瘫潜在药效物质基础。

卢盛文等^[9]利用血清药物化学技术分离生脉散的体内入血成分,与利用代谢组学技术评价筛选出的42个老年痴呆特征性生物标记物进行相关性分析,发现五味子木质素类成分和人参皂苷类成分有可能是生脉散干预老年痴呆的潜在药效物质基础。初航等^[10]利用超高压液相色谱质谱仪(UPLC-MS),结合中药血清药物化学和代谢组学方法,对开心散体内外成分进行表征,并与老年痴呆模型大鼠内源性表达异常的脂类标记物进行相关分析,发现入血成分中,高度相关的以自参的人参皂苷原型成分最多,血中药物代谢产物中的成分多来源于远志。

3 疾病缩减效应

吴水生^[11]提出,在中药复方的原理中,众多活性成分在特定的治疗浓度区间内,以低于单独用药剂量的水平进入人体,并精准地作用于与疾病相关的多个直接及间接靶标。从而通过疾病缩减效应达到治疗作用。该理论可以解释中医开方用药中的药味简药量宏或药味多而用量小的规律,解释中药配伍提高疗效的原理,并可对中药不良反应小、多成分多靶点多途径进行阐述。

吴水生等^[12]选择理中汤治疗大鼠胃溃疡进行拆方实验,拆方的各单味药组总用量与复方组总用量相等。设计疾病残留度为验证指标,以模型组溃疡指数平均值A为100%疾病指数,单味药组的溃疡指数平均值 B_{dn} 则表示治疗后的疾病残留比例。因此,单味药组的疾病残留率 R_{dn} 计算公式为 $R_{dn}=1-(A-B_{dn})/A$;对于复方组,其疾病残留率的计算方法在理论上为 $R_{dn}=(1-(A-B_{d1})/A) \times (1-(A-B_{d2})/A) \times (1-(A-B_{d3})/A) \times (1-(A-B_{d4})/A) \times n$ 。实验数据亦验证了这一计算公式的准确性,其中理中汤复方组的理论疾病残留率与实测疾病残留率吻合度极高。

4 组分中药学

张伯礼在2005年以总体假说“方剂在病证结合、方证对应、理法方药一致的条件下,通过多组分作用在多靶点、融拮抗、补充、整合、调节等多种功效而起到治疗作用^[13]”为中心,开展了中药组分配伍的新领域研究。这项研究,称为组分中药学,目的是通过“确定主要作用部位,增强主要疗效,减少副作用”的方法,达到全面的调节效果。基于组分配伍的原则,建立了新的复方中药理论。

组分中药学的研究流程从方剂药效物质制备开始,项目组据此提出首先利用提取子系统提取药材或饮片中不同成分群的标准提取物,然后用分离制备子系统将标准提取物精细分离并建立标准组

分库,信息管理子系统全程数据管理维护和质量跟踪控制,并以化学计量学方法对标准组分进行生化信息的关联分析。建立了包括整体、器官、细胞和分子4个药理水平的综合评价体系、模型方法及指标检测的一系列操作规程、中药方剂生物活性评价技术平台、方剂配伍产生的多样化药效及其形成的化学环境对靶点生物性能调节模式的筛选与评价的全模式。最终运用计算机辅助的有效组分识别、基线等比增减、药效功能筛选和试验设计-非线性-多目标优化三联法(ED-NM-MO三联法)等多种技术手段对复方中药的组分配伍进行优化^[13]。

组分中药理论自问世以来,受到广大学者认同,由此衍生出一系列拆方、组分配伍、二次开发等研究。成旭东等^[14]将中药复方物质基础从大到小分为药材(饮片)、组分、成分3个层次,每个层次上物质及之间固定的量的关系为结构,提出“组分结构理论”。该理论强调,中药复方的整体疗效是由这3个层次多维结构协同作用决定的。他提出的“新药二次开发”流程包括4个阶段:首先,研究处方中3个层次物质组成及其比例结构;其次,通过有效评估手段对现有“结构”进行药效筛选;然后,运用适宜分析技术对筛选出的组分进行解析;最终,对确定的组分进行比例结构优化,并通过药效评价体系与原方对比,以确定最优中药新组分结构。

陈文星等^[15]结合中医基础理论、蛋白信号转导网络和网络药理学研究思路简化组分中药筛选。首先将根据中医理论的疾病证候分类的主证和兼证,与现代疾病网络中主疾病网络和旁疾病网络大致联结起来;其次根据“君臣佐使”组方原则,挑选出多个针对不同蛋白信号通路的单体成分进行组合,这包括选取对主信号通路起到关键作用的君药中主成分和臣药中的辅成分、对侧支信号途径发挥起效的佐药中的佐成分及使药中能调和诸药降低毒的成分,共同构建出具有活性的成分组合。

郝小燕课题组根据组分中药理论开发了参芪益智组分中药,该中药是由阿魏酸、天麻素、淫羊藿总黄酮、黄芪总皂苷、人参总皂苷这5种对老年痴呆治疗具有确切疗效的中药成分,通过统计学方法设计整合而成,初步药效学研究^[16]表明该组方可以明显改善痴呆大鼠学习记忆能力,能较好地保护胆碱能功能减退,显著降低老年痴呆大鼠海马和皮质中兴奋性谷氨酸含量,拮抗谷氨酸介导的神经损伤作用,延缓衰老防止老年痴呆。

张春晖等^[17]课题组根据临床经方黄金菊,通过

组分理论对其进行二次开发研制出药效组分中药“黄金菊”,在后续对呼吸道甲型流感病毒(PR8株)的病毒抑制研究中,黄金菊药效组分在狗肾传代细胞中对病毒具有直接抑制作用,且抑制浓度明显低于最大中毒剂量,优于双黄连针粉剂。

5 化学物质组

罗国安等^[18]基于此前提出的有效部分(组分)概念,认为中药复方整体的化学研究应该遵循“1个结合,2个基本讲清,3个化学层次,4个药理水平”体系来研究,即通过化学与药效学研究结合,基本讲清中药复方的药效物质和中药复方的作用机制,从君臣佐使、有效部位、有效成分3个层次阐述中药复方的药效物质,从整体动物、器官组织、细胞亚细胞和分子生物学4个药理水平进行研究。随后这2个概念被吸收入组分中药学的理论体系中。

化学物质组学理论的提出使得“整体-部分-有效部分-有效成分群”的研究结构成为学者们新的研究热点,韩霜等^[19]基于该结构对雷公藤片治疗类风湿性关节炎进行研究,首先对雷公藤片的化学物质组进行研究鉴定,一共鉴别出31个成分。随后进行化学成分靶点预测,得到66个潜在作用靶点,利用多种数据库反向筛选出27个可能的重要活性成分和5个可能干预和调节关键通路的核心靶点。此后,该课题组还对鬼箭羽治疗肾炎的潜在药效物质基础^[20]进行探索,最终建立了鬼箭羽化学成分库,得到22个重要化学成分和5个潜在关键靶点,并通过分子对接研究发现了可能是鬼箭羽治疗肾炎的潜在药效物质基础的11个成分。

2006年罗国安在此基础上,结合系统生物学的成果,提出了化学物质组学^[21]的新方法体系。指的是在特定环境下,进入生物体内的所有化学成分的复杂体系,涵盖了所有从外界环境摄入的物质,比如药物和食物等。该理论首先要求整体有效(即整体化学物质能在机体内产生预期的生物学响应),然后从整体推断到部分,弄清楚各部分之间的相互关系,在确认有效部分后,进一步发现确定有效成分群。化学物质组学强调的是从上至下、从整体到局部的深入研究过程,方剂中能体现特定功能主治的化学物质基础可能在整体化学物质组、有效化学物质组、有效化学成分群中都有多种表达形式且有相当的治疗效果,但是研究层次是从整体入手,这将有助于保证方剂的原质原味。

6 中药显效理论

中药成分通过口服等方式进入体内后,药效物

质不仅有药物的原型成分还有其代谢产物的成分,单味药的药效及化学成分已有很多研究,其中的大多数成分都得以阐明。但是对于复方中药,由于其成分的复杂性使得大多数药效物质发挥药效的形式尚不明确,2014年蔡少青提出了“显效形式”的新概念及其“叠加作用”的新假说,这一假设的第一部分阐述了中药药效物质的显效形式,即中药产生疗效的实际物质是那些能够直接与药效靶点结合的成分^[22]。第二部分解释了中药药效物质显效形式的“叠加作用”,描述了多种化学成分或代谢产物在单一靶点上效果的累加,这是由各成分浓度叠加所引起的药理作用和疗效,体现了多个成分在单靶点上的综合作用。两个定义旨在明确药物在靶点上的作用形式,是原型成分、代谢产物亦或者是多种成分的混合物;并且认为中药的药效机制是由多成分的单靶点叠加效应和多成分在多靶点上的协同作用共同作用的结果。

该假说^[23]打破了血药浓度低的中药成分就不是药效物质的固有印象,而是认为当许多血药浓度低的化学成分或代谢产物具有相同药效且可以作用于同一靶点时,这些成分可以通过叠加达到一定的血药浓度并发挥药效;而针对中药中的某一成分提取分离后,该单体成分浓度降低也失去了协同发挥作用的其他化合物,导致药理作用降低;同样,对于无毒或毒性很小的中药,由于发挥相同药效的不同化合物即使拥有相同的药效基团,其毒性基团也可能不完全一致,对于毒性靶点而言,其血药浓度并没有得到叠加,而是不同的化合物对应不同的毒性靶点,其毒性的得到了分散即不良反应小了。因此,该假说为“中药各个成分及其代谢产物在体内的血药浓度一般都很低,但中药仍有效”和“中药越提取分离药理作用越弱”提供新解释,也能解释“中药毒副作用小”的疑问。

YANG等^[24]以土茯苓为研究对象,检测并初步鉴定出大鼠体内的花旗松素代谢物191种,其中17种代谢产物被发现具有和花旗松素相同的生物活性,对花旗松素和63种代谢产物进行靶点预测,发现他们具有相同的5个靶点,其中41种代谢产物被预测作用于同一个肿瘤靶点Glycogen synthase kinase-3 beta,证明这些代谢物由于结构相似而作用于同一靶点,且可能通过相同药物靶点的加和作用而发挥和花旗松素相同的药理作用,为中药“单靶点叠加作用”提供参考依据。

7 超分子“印迹”模板

超分子“印迹模板”是化学领域中的一个分子结构概念,描述了一种在空间结构和结合位点上能完全匹配的模板。从超分子化学的角度看,分子通过“印迹模板”进行非共价键组装,这一过程从生物单分子如氨基酸、嘌呤等,延伸到生物高分子、细胞、组织、器官,最终形成生物体^[25]。2019年李海英等^[26]针对中药和人体这两个复杂的超分子体系,提出了运用超分子“印迹模板”来阐释中药复方配伍的理论。中药和人体均含有客体分子(印迹模板)和主体分子(空穴通道),他们依据“印迹模板”进行自我识别、自我组织、自我组装和自我复制^[27]。中药有效成分群和机体内的小分子群为客体分子,不溶于水的成分和人体经络脏腑空穴为主体分子,当主客体之间发生化学信息联系时,即人体摄入药物后,在心脏泵血作用下,溶于血液的各类客体“印迹模板”与组织器官主体空穴通道相互作用,表现为具有共同“印迹模板”各向异性的“气析”作用,这在宏观上展现了中药的药性和药效。而中药通过配伍可以显著改变“气析”作用规律,即为中药复方配伍的微观物质基础运行规律^[28-30]。

中药的“证-方”对应“锁-匙”关系,即经络脏腑通道结构为锁,中药有效成分群为匙,同一药物结构对于不同病症可体现不同的印迹模板作用特性,选择性地与具有相同印迹模板的空穴通道产生作用从而治疗病证。其研究思路是将组分配伍药物用印迹模板进行表征,即首先把中药多成分群抽象为“分子社会”,在宏观上分析超分子结构特征,然后在微观上剖析微观物质基础及作用机制,最后结合中药定量谱学、计算信息学和数学优化算法等多学科对复方成分进行吸收、分布、代谢、排泄的定量研究^[27]。随后,贺福元课题组提出可以利用外泌体的精确信使靶向性结合的特点,可能以“印迹模版”展示经络脏象,从而将外泌体和超分子化学相结合研究中医药理论^[31]。因此,超分子印迹模板理论可以宏观状态函数和微观物质基础相对应,动静态结合共同揭示方证关联的中药复方配伍本质。

杨岩涛等^[32]考察了补阳还五缓释片的体外释放过程,根据样品指纹图谱按出峰时间进行分段,采用总量统计矩原理计算其段带相似度,发现出峰时间相近的药物具有接近的释药行为,说明结构相近可以具有相同印迹模板;出峰时间不同的成分也具有相近释药行为,说明成分结构不同但具有相同印迹模板药物,其理化性质和药理作用相同或相

近。周燕子等^[33]利用超分子“印迹模板”和非线性回归分析法研究鱼腥草注射剂的过敏原,通过对小鼠尾静脉注射鱼腥草注射剂后不同时间点的样本进行气相色谱-质谱联用分析和免疫球蛋白E含量检测,筛选共有成分,并归类非共有成分群,对各成分群进行相似度计算及与免疫球蛋白E相关性分析,发现成分群3可能是造成致敏的关键成分群。

8 整体导向还原论研究

整体还原论^[34](HGR)中的“整体”不仅包含中医理论中的整体观中的各种理论和规律,还指药物性味和植物药。“还原”指组成复方的草药及其化学成分、组成藏象的器官。HGR始终展现中医的整体观,是具有跨系统跨器官特征的有别于西医还原论的中医整体还原论。

HGR由最初的证治药动力学发展而来,1991年提出的“证治药动力学”假说^[35]分为“辨证药动力学”和“复方效应成分动力学”两部分,辨证药动力学着重指出,药物在机体内的药代动力学参数会因不同的病理状态而出现明显差异,这些差异直接关联到药物的疗效与不良反应,并且通过辨证治疗可以有效地缓解或治愈疾病。复方效应成分动力学则探讨方剂中药物组合对体内化学成分药动力学参数的影响,这与疗效和不良反应紧密相连,并可用于验证中医“七情”理论的准确性。

HGR研究历程从早期的证治药动力学、脾主药动力学、方剂治疗药物监测、方剂血清成分谱和靶成分,逐步转变为生物方剂分析药理研究策略、疗效相关最佳比例吸收、方剂药动力学与活性导向分离策略,到最终聚焦方剂吸收生物活性成分为枢纽的藏象机理研究以及验证脑-平滑肌(B-SM)轴假说^[36]。

朱黎霞等^[37]利用痰瘀互结型冠心病大鼠模型,灌胃给药丹参素后,通过血液微透析法活体、动态采样、高效液相色谱法检测微透析样品丹参素浓度,探索冠心病大鼠的证治药动力学特征,获得了痰瘀互结型冠心病大鼠的丹参素浓度-时间曲线,结果表明在模型中,丹参素生物利用度大于正常大鼠。

9 展望

东方古国的传统中医有着一层神秘面纱,从某种意义上现代医学并不能完全解释传统中医的原理,所以才显得神奇和神秘。中医代代相传,从实践中摸索总结出的诊治病证的理论和方法体系,能够治病并取得效果,但证候的内涵、辨证论治模式本质及原理等尚不明了,源于对经验科学的微观世界还知之甚少。中医药要创新发展就需要对中医

药浩瀚的经验事实进行科学研究,以求得客观事实和创造新的客观事实,何其难也!

所幸的是,近年来不断涌现的中医药现代研究新理论、新方法,为揭示中医药学微观世界内核提供了不同路径和思路启发。以中药复方配伍的科学性阐释来说,这既是中医药现代化研究的重点也是难点所在,因为中医施药主要依托复方实现临床救治,而复方是在中医理论指导下的多种中药的组合,复方之间的配伍规律不仅是药味之间的组合,还有量效之间的应用,用现代科学语言对复方配伍规律进行阐释,决定了中药现代化道路能否与国际接轨、焕发出中医药在现代的新生机。

复方配伍规律的研究难点在于中药的成分复杂,机制不明等,本文综述的复方配伍研究新理论从开始的单一药物单一成分的具体机制及效应研究逐渐到结合中医整体观思维从宏观层面考虑到入血成分及药物人体之间相互作用等,搭建起细胞分子、血清、组织器官多层次水平的整体系统研究,体现了中药研究随时代发展的进步,实现了中药内在质量和总体规律研究的深入。但是当前的研究结论仍然停留在假说理论阶段,彼此之间缺乏统一的衡量标准难以在学界达成共识。中药研究通过网络药理学、数据挖掘及大语言模型等现代统计手段对中药复方用药的规律进行了进一步的归纳整理,并且多集中于中药材本身的化学成分及被摄入动物体内后的药物代谢变化,但是目前尚无一种能全面展现复方配伍数字化规律的统一科学手段;应结合中药配伍后在机体内的动态变化,参考现代医学的技术方法,注重总体性和临床的实际应用,研究从原理逻辑到临床疗效和应用优化的挖掘,从而才能促进中医药国际化和规范化。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

[参考文献]

- [1] 赵立春,薛燕. 中药复方化学研究之霰弹靶点理论[C]//中华中医药学会中药基础理论分会. 第二届临床中药学学术研讨会论文集. 广西中医学院附属瑞康医院,中国医学科学院/中国协和医科大学,2009:4.
- [2] 贾长恩,蒙一纯,丁霞,等. 由复方中单一组分微小效应引发的对中西医结合理论的思考[J]. 北京中医药大学学报,2000,23(2):6-7.
- [3] 李海英,贺鹏,李文姣,等. 补阳还五汤化学成分、药理作用研究进展及质量标志物(Q-Marker)预测[J]. 中草药,2024,55(13):4575-4587.
- [4] 戎志斌,李映红,许蕴,等. 柴胡疏肝散含药血清对

- NG108-15神经元多靶点干预的药物化学研究[J]. 中国中医药科技,2013,20(1):51-53.
- [5] 王喜军. 中药药效物质基础研究的系统方法学——中医方证代谢组学[J]. 中国中药杂志,2015,40(1):13-17.
- [6] 王喜军,张宁,常存库,等. 方剂配伍规律的研究现状和未来发展[J]. 世界科学技术,2006,4:13-16.
- [7] 杨奎,蒲旭峰. 论“中药胃肠药动力学研究”的意义及对策[J]. 中国实验方剂学杂志,1998,4(1):37-40.
- [8] 李秋菊,王萍,王美佳,等. 基于中医方证代谢组学技术的六味地黄丸干预脑瘫大鼠模型研究[J]. 世界科学技术—中医药现代化,2016,18(10):1684-1696.
- [9] 卢盛文,孔玲,初航,等. 基于中医方证代谢组学的生脉散干预老年痴呆症大鼠的药效物质基础研究[J]. 世界科学技术—中医药现代化,2016,18(10):1720-1729.
- [10] 初航,卢盛文,孔玲,等. 基于中医方证代谢组学的开心散干预老年痴呆症大鼠的效应物质动态分析[J]. 世界科学技术—中医药现代化,2016,18(10):1652-1669.
- [11] 吴水生. 疾病缩减效应假说在中药复方作用机制阐述上的应用[J]. 中国中医药科技,2006,13(1):44-45.
- [12] 吴水生,郭改革,李长伟,等. 中药“疾病缩减效应”假说与理中丸抗消化性溃疡多成分多靶点整合协同作用的实验验证[J]. 世界科学技术—中医药现代化,2010,12(4):580-584.
- [13] 张伯礼,王永炎. 方剂关键科学问题的基础研究——以组分配伍研制现代中药[J]. 中国天然药物,2005,3(5):258-261.
- [14] 成旭东,封亮,顾俊菲,等. 基于组分结构的中成药二次开发组方研究技术体系构建[J]. 中国中药杂志,2014,39(21):4272-4276.
- [15] 陈文星,王旭,王爱云,等. 基于蛋白信号转导网络的组分中药研究方法学[J]. 世界科学技术—中医药现代化,2017,19(5):725-729.
- [16] 贵阳医学院. 一种治疗老年痴呆的药物及其制备方法:CN201110321418.9[P]. 2012-02-01.
- [17] 张春晖,张贵君,王晶娟,等. 药效组分中药“黄金菊”对甲型流感病毒的抑制作用[J]. 世界科学技术—中医药现代化,2009,11(6):856-859.
- [18] 罗国安,王义明. 中药复方的化学研究体系[J]. 世界科学技术,1999(1):16-19.
- [19] 韩霜,王文鑫,周佳丽,等. 整合化学物质组学和网络药理学的雷公藤片治疗类风湿性关节炎作用机制研究[J]. 国际药学研究杂志,2019,46(10):769-784.
- [20] 韩霜,常鑫鑫,汤爽,等. 整合化学物质组学和网络生物学分析鬼箭羽治疗肾炎的潜在药效物质基础[J]. 中国中药杂志,2020,45(18):4429-4439.
- [21] 罗国安,梁琼麟,张荣利,等. 化学物质组学与中药方剂研究——兼析清开灵复方物质基础研究[J]. 世界科学技术—中医药现代化,2006,8(1):6-15.
- [22] 徐凤,杨东辉,尚明英,等. 中药药效物质的“显效形式”、“叠加作用”和“毒性分散效应”——由中药体内代谢研究引发的思考[J]. 世界科学技术—中医药现代化,2014,16(4):688-703.
- [23] 蔡少青,王璇,尚明英,等. 中药“显效理论”或有助于阐释并弘扬中药特色优势[J]. 中国中药杂志,2015,40(17):3435-3443.
- [24] YANG P, XU F, LI H F, et al. Detection of 191 taxifolin metabolites and their distribution in rats using HPLC-ESI-IT-TOF-MSⁿ [J]. Molecules, 2016, 21(9):1209.
- [25] 邓凯文,陶叶琴,唐闻汉,等. 循生物演化轨迹,析经络超分子体属性[J]. 中国针灸,2017,37(3):325-330.
- [26] 李海英,贺鹏,贺玉婷,等. 中药复方配伍研究的关键问题及超分子化学解决对策[J]. 中草药,2019,50(12):2757-2762.
- [27] 刘惠,刘文龙,唐闻汉,等. 基于超分子“印迹模板”理论探讨中药四性[J]. 中草药,2018,49(19):4473-4479.
- [28] 周逸群,陶叶琴,邱云,等. 中药炮制的超分子化学机制探讨[J]. 中国中药杂志,2016,41(18):3496-3500.
- [29] RYCKMAN K, WILLIAMS S M. Calculation and use of the hardy-weinberg model in association studies [J]. Curr Protoc Hum Genet, 2008, doi: 10.1002/0471142905.hg0118s57.
- [30] IDEKER T, GALITSKI T, HOOD L. A new approach to decoding life: Systems biology [J]. Annu Rev Genomics Hum Genet,2001,2:343-372.
- [31] 陈定芳,吴月峰,李海英,等. 基于外泌体的精准信使靶向性和中医药超分子“气析”理论的中医药现代化实验研究思路与策略探索[J]. 中国实验方剂学杂志,2022,28(7):198-206.
- [32] 杨岩涛,吴春英,刘文龙,等. 从补阳还五缓释片体外释放特征窥中药制剂超分子印迹模板[J]. 中国中药杂志,2016,41(6):1040-1045.
- [33] 周燕子,陈锋,王敏存,等. 基于超分子“印迹模板”的鱼腥草注射剂致敏原研究[J]. 中草药,2022,53(1):154-161.
- [34] 任平,黄熙. 我们提出的方剂药动学假说(Ⅰ):内涵及其创新点[J]. 浙江中医学院学报,2000,doi:10.16466/j.issn1005-5509.2000.04.003.
- [35] 张坚,邢磊,王红君,等. 系统生物学技术在方剂学中的研究进展[J]. 中国现代医生,2018,56(19):165-168.
- [36] 黄熙,任平. 后证治药动学的医药创新——整体导向还原论研究[J]. 中医杂志,2013,54(5):365-368.
- [37] 朱黎霞,梁东辉. 微透析技术进行痰瘀互结型冠心病大鼠的证治药动学研究探索[J]. 中国实验方剂学杂志,2014,20(16):119-123.

[责任编辑 孙丛丛]