

• 专论 •

中药现代化研究的关键在于建立科学的现代中药理论体系——分子药性假说的提出

李石生¹ 邓京振¹ 赵守训¹ 谭宁华² 周 俊²

具有几千年用药历史的中药的兴衰对我国民族医药行业的昌盛与否起着举足轻重的作用。但长期以来,我国的中药主要以原料或“茶”的形式进入一些发达国家,并仅在以华人为主的范围内使用,这种现状严重影响着民族医药业的进一步壮大发展。造成这种现状的主要原因是中药现代化研究及表述的不足,西方人尚不能正确理解中药的治疗作用。

近来,在对肿瘤、心脑血管疾病、爱滋病、抗衰老等沉痾难症治疗药物的研究开发时,国外已经准备接受中药复方制剂来治疗那些西药难以治愈的疾病。无疑,这将极大地促进中药挺进国际市场。近期,美国 FDA 对“丹参滴丸”进行新药临床研究(IND)预审以及“植物药研究指南”的制订,更将引起世界范围内中药及植物药现代化研究的高潮。

我们认为,中药科研必须走开放化的道路,在继承传统理论和经验的基础上,利用现代科学技术,加以研究、提高和发展。因此,进行中药的现代化研究不仅是必要的,而且具有时代紧迫性。

建立科学的现代中药理论体系是中药现代化研究的关键

中药研究工作要赶超世界先进水平,必须依靠高科技来阐明前人所未能发现的新问题,关键在于提高和完善科学的新理论。建国以来,关于中药(植物药、天然药物)及复方(方剂)的化学、药理、制剂等的研究与开发已经达到知识的一定量的积累阶段。科学发展的规律告诉我们,目前在中药研究上要有新的突破和成就的话,必须依靠一个质的飞跃。因此,新思路和新理论的提出将是一种历史的必然。现代物理、化学及生物学的理论和技术的发展已经为现代中药理论体系的构建和完善创造了前所未有的高科技条件的保证。

现有中药理论体系的核心是中药药性理论,也是中药学的特色。中药药性理论包括四气五味(性味)、归经、升降浮沉、用药禁忌等,内容十分丰富。是临床

用药的结晶,是辨证识药的高度概括,也是药物对人体作用的集中体现和总结。

在中药药性理论中,中药的性味(四气五味)和归经是最基本内容,其中四气五味是药性理论之根本。一般的,一味中药可以是一性多味多归经,这种传统、朴素、自发、经验、抽象及宏观等特点,国外学者,尤其是西方人极难掌握和理解。因此,我们认为中药现代化研究的关键在于构建现代中药理论体系,并以此探求正确的研究思路,从而达到中药基本理论及有关内容的科学阐述和微观化表征,唯有如此,让世人了解中药,使中药走向世界方有可能。

现代中药理论体系的构建——分子药性假说的提出

1 现有中药理论体系现代化研究的主要成就集中体现在对药物性味(四气五味)及归经的物质基础研究上。主要成果表现在:(1)中药性味的物质基础研究成就:性味是中药性能的一种归类方法,有其一定的物质基础。大量研究表明,辛温药大多以挥发油为有效成分,苦寒药中主要成分往往是生物碱、甙类等,甘平药物中多糖类成分常体现其药理活性,酸味药物多以酚酸、鞣质等成分为主,咸类药物大多以无机盐或有机物的盐类等成分为其活性部位。中药单味药基本是以混合物的作用为一个功效单位。这些混合物中,有的为同类化合物,如基本母核(分子骨架)一致的同类化合物,或者是基本基团一致的同类化合物。研究表明,相同类型的化合物,往往具有某些相近的药理作用,只是作用程度有所不同。并且,有的还被证明,这种相同类型的化合物(有效部位),其临床效果良好,作用缓和持久。由此可见,中药的性味与其化学成分密切相关,且呈现一定规律性。特定骨架的分子具有一定的生理活性,即特定骨架的分子或分子群应具有一定的性味和归经。(2)中药归经的物质基础研究成就:归经主要是指药物作用所及或药物效应的定向、定位,是部位和功能的综合,即指药物作用的区域性和选择性。目前普遍认为,中药有效成分在体内的分布是归经的基础,归经的物质基础则是受体的存在。

2 分子药性假说的提出 中药的性味,归根结

1. 中国药科大学中药学院(南京 210038); 2. 中国科学院昆明植物研究所

底,是由中药所含有的化学物质所决定的。尽管中药常常是以混合物的作用作为功效单位,但这种分子群,在治疗具体疾病时,是以协同、增效或拮抗的方式进行的。现代构效关系的研究进一步表明,尽管一味中药含有众多的化合物分子,但并非所有分子均是有效成分,而往往是其中一些具有一定骨架的化合物或不同骨架分子组成的分子群表现出特定的生理活性或治疗作用。这种治疗作用,用中药理论概括,可以归纳为一定的性味的体现。也就是说,在分子水平上,我们可以确定中药所含有的分子群或主要成分与中药性味之间的关系。基于以上事实,结合现有中药理论体系现代化研究成果,我们提出以下三点推论,为便于交流,我们姑且称之为“分子药性假说”。(1) 分子具有药性,其药性是有规律的。其中分子指的是特定中药所含有的有效成分。往往是指一定骨架的同类化合物群体或不同类型成分组成的分子群。有时可以是中药的主要成分,甚至单一成分。对具有相近药理作用的分子或分子群的构效关系研究,将为分子的药性规律提供量的依据。(2) 中药化学成分具有分子多样性的特点。这里的分子多样性,指的是分子骨架的多样性和特定骨架分子个数的多样性。大多数中药为植物药,就植物次生代谢产物而言,其分子多样性从根本上讲,是基因多样性和物种多样性的体现。当然,生态系统多样性也在一定程度上影响着其分子的多样性。近期,我们对中药黄独进行了系统的化学成分研究,从中鉴定了二萜、酚酸、黄酮、蒽醌、甾体皂甙、植物甾醇类等成分。通过和以往研究的具体比较,我们初步认为,其中的二萜、甾醇类成分可以看成是物种、遗传多样性的体现。其中蒽醌、甾体皂甙及新成分黄药脂酸极有可能是生态系统多样性的体现。(3) 中药的药性多样性及其多靶点作用机制。中药化学成分的分子多样性决定了中药药性本质上的多样性。现有理论认为一味中药可以是一性多味多归经。我们推论,一味中药的性味、归经

均具有多样性,主要取决于起作用的化学成分的性味。由于组成中药的分子多样性及其药性的多样性,决定了中药对机体的作用往往是多靶点机制。我们从抗癌中药黄独中曾分得大黄素、琥珀酸、大量 Diosbulbins 和甾体皂甙类成分。其中大黄素是一种强烈的癌酶抑制剂,琥珀酸和其中所含部分甾体皂甙已经被证明具有一定的细胞毒活性,我们的研究又证明 Diosbulbins 很可能是一类新的免疫促进剂(Immunostimulant)。由此,我们初步推断黄独抗肿瘤作用是一种多分子多靶点机制。该中药性味苦寒,以上成分组成的分子群应该在一定程度上代表着黄独的苦寒性味。其中大黄素是著名苦寒中药大黄的主要有效成分之一,这也许不是一种偶然的巧合。

现代中药理论体系对中药现代化研究的指导意义

1 建立现代中药理论体系,为中药走向世界及让世界了解中药奠定基础。以中药的物质基础为出发点,对古老的中药术语赋予科学的、规范的、具体的、微观的且可量化的现代内容,这是一项艰巨的系统工程。也是当代中药科技工作者不可推卸的历史责任。

2 为从中药中寻找和开发新药打下理论基础。中药药性的多样性及多靶点作用原理,无疑为中药的现代化研究提供了一个大有作为的天地。任何一个点上的突破都有可能为创制新药开辟一个崭新的空间。

3 通过分子药性规律的总结,指出中药药性多样性,以利于指导中医临床用药。通过对多种分子群的一定性味进行对比、表征,最后得出特定药物中一定分子群的性味结论,以指导中医更加科学用药。

4 为中西药结合及复方(方剂)的研究提供新思路、新理论。根据分子药性假说,将一定性味的分子(分子群)进行合理的组合,有望提高药物的治疗效果。“鸡尾酒疗法”在治疗爱滋病方面的成功在客观上已经揭示了这种组合的可行性及科学性。

(收稿:1998-12-29 修回:1999-10-25)