

文献研究

系统药理学:TCMSP 解析中医基础理论研究进展

解 晶^{1,4,5} 李 丰^{1,2} 石彬彬^{3,4} 李 燕^{5,6}

(1 河南工程学院土木工程学院,郑州,451191; 2 河南华安建设有限公司,林州,456550; 3 河南工程学院艺术设计学院,郑州,451191; 4 郑州元草珍中医药研究院有限公司,郑州,450000; 5 大连理工大学化学工程学院,大连,116024; 6 石河子大学药学院新疆地方植物药理资源重点实验室,石河子,832002)

摘要 中医基础理论源远流长,在中医学中尤其重要,作为一个整体的系统,对其进行全面、证据性的诠释显得尤其重要。系统药理学方法(TCMSP)用于分析中医基础理论,旨在了解中医基础理论的内涵和 TCMSP 的应用,是一个从整体和系统的角度研究中医分子机制的方法,可以解释复杂中医的现代医学基础理论。通过针对 TCMSP 与其在中医基础理论中的应用展开研究,分析具有代表性的研究案例,旨在为该方法在中医基础理论的诠释研究提供参考。

关键词 TCMSP;中医基础理论;系统水平;中药性能,归经理论;气血理论;病机理论;文章汇总

Systematic Pharmacology 1:TCMSP Analyzes the Research Progress of Basic Theories of Traditional Chinese Medicine

Xie Jing^{1,4,5}, Li Feng^{1,2}, Shi Binbin^{3,4}, Li Yan^{5,6}

(1 School of Civil Engineering, Henan Institute of Engineering, Zhengzhou 451191, China; 2 Henan Huaan Construction Co., Ltd., Zhengzhou 456550, China; 3 School of Arts and Design, Henan Institute of Engineering, Zhengzhou 451191, China; 4 Zhengzhou Yuancaozhen Research Institute of Traditional Chinese Medicine Co., Ltd., Henan 450000, China; 5 School of Chemical Engineering, Dalian University of Technology, Dalian 116024, China; 6 Key Laboratory of Xinjiang Endemic Phytomedicine Resources, Pharmacy School, Shihezi University, Shihezi 832002, China)

Abstract Objective: Systematic pharmacology (TCMSP) is used to analyze the basic theory of traditional Chinese medicine, aiming to understand the connotation of basic theory of Chinese medicine and the application of TCMSP. **Methods:** The research on TCMSP and its application in the basic theory of traditional Chinese medicine was carried out, and representative research cases were cited for analysis. **Results:** The basic theory of traditional Chinese medicine had a long history and was especially important in traditional Chinese medicine. It was especially important to carry out comprehensive and evidentiary interpretation. **Conclusion:** The theory of TCM and its system as a whole cannot be studied from a certain point or a certain aspect. TCMSP is a molecular mechanism for studying TCM from a holistic and systematic perspective, which can explain the basic theories of modern medicine in complex Chinese medicine.

Key Words TCMSP; Basic theory of Chinese medicine; System level; Chinese medicine performance; Channel tropism theory; Qi and blood theory; Pathogenesis theory; Summary of the articles

中图分类号:R22;R285.1 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2019.10.018

在医学领域中有着几千年历史的中药(Traditional Chinese Medicine, TCM)不断为人类的健康事业做出巨大的贡献,然而中药尚不明确的作用机制限制了中药在国内外更广泛地传播与发展,探讨系统药理学在中药作用机制解析上的研究进展,可以消除人们对中药使用的顾虑。同时,中医理论作为一个整体的系统,其研究不能简单地从某一点或某一方面入手。TCMSP 是一个从整体和系统的角度

研究中医的分子机制,可以解释复杂中医的现代医学基础理论。

1 系统药理学

1.1 系统药理学的概念 人体是一个复杂的生物网络系统,该系统包括代谢网络、信号网络、蛋白质相互作用网络和基因调控网络。如果认为疾病已经改变了身体的原始网络平衡,那么使用药物的目的就是使身体恢复到其原始平衡状态。特别是对于复

基金项目:国家自然科学基金重点项目(81530100)

作者简介:解晶(1995.03—),女,硕士研究生,研究方向:系统药理学研究,E-mail:xiejing0222@mail.dlut.edu.cn

通信作者:李燕(1969.04—),女,博士,副教授,硕士研究生导师,美国佛罗里达大学访问学者,石河子大学绿洲学者,研究方向:系统药理学、药物设计、生物信息学及医学信息处理,E-mail:yanli@dlut.edu.cn

杂的疾病,例如癌症和心血管疾病这些多由于生活习惯或遗传引起的一系列疾病,由于生物网络的复杂性和稳定性,通常同时调整网络系统中的多个节点以实现期望的治疗效果”。单药-单靶点-单疾病”的治疗方式往往出现局限性。药物倾向于与靶标相互作用以形成富集的网络而不是孤立的一对一对应。针对多靶标/器官相互作用寻找新型疗法来预防和治疗疾病成为人们治疗复杂疾病正在努力的方向^[1]。有趣的是,中药就是这样一个满足以上要求的多组分,多靶点的协同系统。

中医强调人体的完整性。中医认为,人体是一个有机整体,构成人体的各种成分在结构上是不可分割的。在功能方面,它们相互协调,相互补充,在病理学上也相互影响。自2000年以来,已有大量有效的中药复方用于治疗各种疾病,如丹逍遥散,柴胡疏肝散,复方丹参等;中医药现代化研究也已有20余年的时间。中医不仅是中华文明的重要载体,而且在人民健康事业中也发挥着独特的作用。党和国家已经逐渐开始将中医药事业发展摆在党和国家事业发展全局中的战略性地位。中国共产党十八大以来,以习近平同志为核心的党中央,坚持中西医学的重要性,不断推动中医药的振兴和发展。

中医是具有独特整体特色的民族医药,取得了令人瞩目的成就。但是,由于中药成药过程缺少西药中的系统药物发现过程,针对中药的深入研究过程往往面临着许多问题,如中药基础理论的现代医学解释。对于中医药学整体性以及中药重要概念缺乏证据性诠释使得中医药的不断发展和走向世界受到了挑战。为了更加新进,合理且符合中医药的特点,中医药的基础理论和化合物的研究需要进一步研究。

随着计算机技术的发展,多学科整合分析成为了可能,将中医学与计算机技术结合起来的系统药理学(Systems Pharmacology)有望克服传统中药研究的弊端。作为一个新兴的交叉学科,系统药理学整合了系统生物学和药理学的方法来促进新药发现发展和对中药治疗机制的理解,从系统层面研究药物和身体功能的规律和机制,包括计算机科学、生物信息学、生物化学、药理学、结构生物学、基因组学和病理学等方面的知识和方法,同时也与实验相联系^[2]。系统药理学认为药物产生的药理学效应是通过诱导生物体中生物大分子相互作用网络发生改变所产生的,不仅仅是由于特定的药物—靶标相互作用。药物发挥药理学效应过程中所产生的相互作用网络包

括成分-靶点、靶点—代谢通路网络等,这些网络可以在细胞、组织、器官甚至整个生物体的水平上发生。系统药理学是使用生物信息学和统计学技术整合,并解释这些网络从而达到从系统水平上阐释药物产生药理学效应的过程。

1.2 系统药理学的发展 如前所述,中药是一个宏大的、整体的系统,人们对中草药的作用机制知之甚少,为了全面地分析中药的组成成分、作用靶点、作用机制,也为了促进现代医学与中医学的融合,加速中药药物的发现,迫切需要一个代表药物化学、ADME特性、药物相似性、药物靶点、相关疾病和相互作用网络的理想信息融合的高效的系统药理学平台。因此,为开展中药整体研究提供新工具、新思路,西北大学开发了中药系统药理学一体化分析平台(Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform, TCMSP)。该平台的独特之处在于:1) TCMSP 数据平台首次提供了《中华人民共和国药典》中药部记载的全部药材的活性成分。2) 它提供了每个化合物的12个关键ADME性质、类药性及其作用的靶点、参与的通路及相关的疾病。3) TCMSP 数据库可以建立化合物-靶点的网络图、靶点-疾病网络图,便于深入研究中医理论以及作用机制。

近年来,系统药理学相关研究论文已经开始出现在系统生物学等领域的学术期刊中,并呈逐年增长趋势。为了填补关于这一研究领域缺少系统而又全面的综合性著作的空白,系统药理学著作——《系统药理学原理、方法及应用》于2016年应运而生。该书侧重于如何整合药效学、药代动力学、网络和组学,以及系统分析,以形成统一的用于药效学预测和验证研究的完整系统模型。同时对中药基础理论、复方解析、注射液的研究以及如何利用系统药理学方法进行新药开发和老药优化的研究做出了解释,为推动国内外中药系统药理学在中药领域的应用和发展做出了重要贡献。

2 中医基础理论在诠释上所面临的困难

中医基础理论历史悠久,其形成源于古代医学家长期临床实践经验的积累、总结和升华。使得中医基础理论有着鲜明的古代东方色彩和十分浓郁的人文科学色彩和古代哲学的特征;再加上年代久远,描述多来自于古籍,使得中医基础理论中使用了一些难以用于今天的语言理解的词汇。这都使得不同文化修养的人对中医基础理论所阐述的人体生理功能、病理现象及诊疗疾病的规则与规律产生不同的

认知。精、气、阴阳与五行的概念直接从中国古代哲学中移植出来,引导中医理论的思想。其中一些重要且广泛使用的概念保留了强烈的哲学特征,缺乏自然科学对概念属性的准确性和证据性的要求。无法为中药研究提供直接的研究思想和策略,因而常常使中药研究陷入研究方法上的问题,所有这些都导致了中医基础理论的科学解释的困难。

3 系统药理学在中医基础理论中的应用

中药理论及其作为有机体系不可分割的一部分,不能简单地从某一点或某一方面进行研究。如果你只研究它的一面,那么研究结果不仅不完整,而且可能是错误的,而且很难解释其重要性的基本理论。

系统药理学是从整体和系统的角度研究中药和药物分子的作用机制,即以“系统的方法”研究“系统”。系统药理学方法将难以解释的中医学基础理论为核心的复方分解为中药药材库、组分库、候选组分数据库、靶点数据库和通路数据库等几个子系统,分别由前一个系统推演到后一个系统,将这些子系统的相互作用及药理学作用相整合,即为这个复方的整体作用机制,建立基于系统水平的中医基础理论,将这些机制与疾病和中医基础理论相结合,在现代医学下进行新的解释。

自系统药理学创立迄今,在古老中医药理论的诠释上,科学家们已经做出了许多努力,也有许多优秀的文章涌现出来。迄今,共有 52 篇文章已被报道,根据年份整理,可以看到近几年使用系统药理学方法诠释中医基础理论的文章发表的趋势呈现上升状态。见图 1。这些文章主要集中在药性和配伍理论、气血、归经和病机这 4 个方面上。

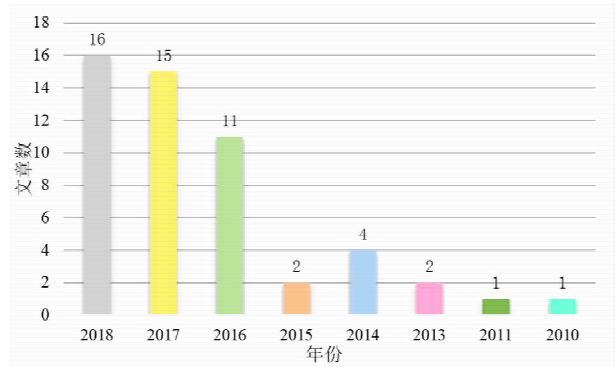


图 1 使用系统药理学对中医基础理论进行研究的文章统计(按发表年份)

3.1 中医基础理论—中药的性能与配伍理论 中药的性能是指与中医疗效相关的性质和功能,是所有的药物共同具有的一些普遍特性^[3]。中医的性能理论也称为药物性质理论。各种中药因其性能不

同,所治疗的疾病亦不相同。中药性能实际上代表着其所含的化学物质所表现出来的性质和功能。该理论主要包含四气、五味、升降浮沉、补泻、归经、有毒无毒等方面。

中药具有寒、热、温、凉不同的性质即四性,古时也称为四气。一般来讲,寒凉药分别具有清热泻火、凉血解毒、滋阴除蒸、泻热通便、清热利水、清化热痰等作用;而温热药具有温里散寒、温阳利水、温经通络、引火归源等作用^[4]。五味是指药物具有辛、甘、酸、苦、咸 5 种不同的味道,古人发现不同味道的药对疾病产生不同的作用,其实质也是其所含物质的一种体现。归经是指药物对机体某些脏腑经络的病变起着选择性的治疗作用。毒性则是指药物对机体所造成的损害性。

为了更好地利用中药不同的性能,避免毒性的产生,中药复方运用的主要形式——配伍就出现了,其中运用较为广泛的有“君臣佐使”和“七情”。在中医临床遣药组方过程中,除了复杂药方常常使用“君臣佐使”原则外,常常两味中药一起配伍使用,二者在一起形成较好的协调关系或者较好的制约关系,二者长期固定组合从而形成“药物对”。

目前,采用系统/网络药理学方法研究中药性味与配伍的文章大量涌现。见表 1。将结果绘制成图后,发现使用系统/网络药理学方法对中药性能方面的研究大致分为药对、配伍禁忌、君臣佐使和性味理论研究这 4 方面,具体来说的例子有“三棱-莪术”药对作用机制分析,甘遂与甘草反药相互作用的网络药理学分析,芪参益气方的君臣佐使组成,关于中药寒热药性的研究等等。见图 2。这些研究一定程度上解释了中药药性与配伍原则,对中药基础理论中药性味理论的现代化研究有一定的意义。

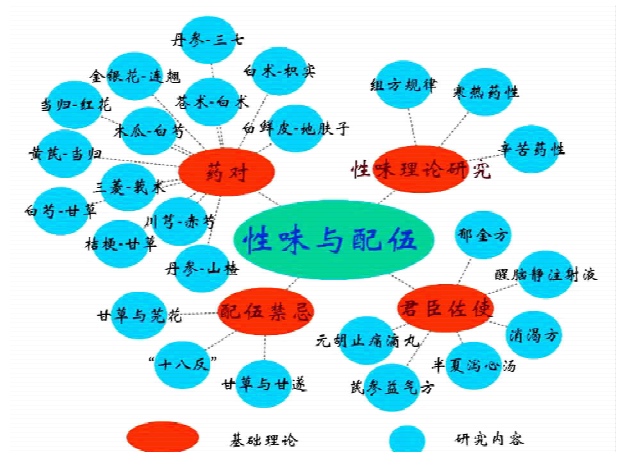


图 2 使用药理学手段对中医基础理论中草药性味与配伍进行研究的总结

表 1 使用药理学手段研究中医基础理论中草药性味与配伍的文章总结

序号	文章名	复方名称	草药组成	中医基础理论	发表年限
1	基于系统药理模式挖掘中药寒热药性的关键靶标和疾病网络 ^[14]	—	—	寒热药性	2018
2	基于网络药理学的祛膜止崩乳膏中“三棱-莪术”药对作用机制分析 ^[15]	“三棱-莪术”药对	三棱-莪术	“相须”	2018
3	基于网络药理学的醒脑静注射液治疗脑梗死配伍机制研究 ^[16] Chen Z, Cao Y, He S, Qiao Y. Development of models for classification of action between heat-clearing herbs and blood-activating stasis-resolving herbs based on theory of traditional Chinese medicine ^[17]	醒脑静注射液	麝香、栀子和冰片	“君臣佐使”	2018
4		—	—	寒热药性	2018
5	A Network Pharmacology Approach to Uncover the Molecular Mechanisms of Herbal Formula Ban-Xia-Xie-Xin-Tang. ^[18]	半夏泻心汤	半夏、黄连、黄芩、干姜、甘草、大枣、人参	“君臣佐使”	2018
6	A molecular docking study of Rhizoma Atractylodis and Rhizoma Atractylodis Macrocephalae herbal pair with respect to type 2 diabetes mellitus ^[19]	“苍术-白术”药对	苍术、白术	“相须”	2018
7	“丹参-三七”药对作用机制的网络药理学探讨 ^[20]	“丹参-三七”药对	丹参、三七	“相须”	2018
8	基于网络药理学的“白鲜皮-地肤子”药对治疗湿疹作用机制研究 ^[J] . 中国医院用药评价与分析 ^[21]	“白鲜皮-地肤子”药对	白鲜皮、地肤子	“相须”	2018
9	基于网络药理学探讨白术-枳实药对治疗慢性传输型便秘的作用机制 ^[22]	“白术-枳实”药对	白术、枳实	“相须”	2018
10	基于药性组合的活血化瘀中药的辛苦味性效关系研究 ^[23]	—	—	辛苦味性	2018
11	基于药性组合的姜黄、郁金、莪术的性效关系研究 ^[24]	—	—	药性	2018
12	A Methodology for Cancer Therapeutics by Systems Pharmacology-Based Analysis; A Case Study on Breast Cancer-Related Traditional Chinese Medicines. ^[25]	—	苍术、牡丹皮、丹参等	“君臣佐使”	2017
13	基于中药性味理论和网络药理学方法的治疗消渴方药作用机制研究 ^[26]	消渴方	知母-黄柏, 黄芪-葛根	药性	2017
14	基于数据挖掘和网络药理学的儿童胃肠积热证组方用药规律及作用机制分析 ^[27]	胃肠积热证组方	党参、茯苓; 砂仁、山药等	药性	2017
15	基于网络药理学的“桔梗-甘草”药对作用机制分析 ^[28]	“桔梗-甘草”药对	桔梗-甘草	“相须”	2017
16	木瓜白芍配伍的现代临床应用及药理研究 ^[29]	木瓜白芍配伍	木瓜、白芍	“相须”	2017
17	基于网络药理学方法的延胡索止痛滴丸治疗原发性痛经的配伍合理性分析 ^[30]	延胡索止痛滴丸	延胡索、白芷	“君臣佐使”	2017
18	基于网络药理学的“金银花-连翘”药对作用机制分析 ^[31]	“金银花-连翘”药对	金银花、连翘	“相须”	2017
19	Herb pair Danggui-Honghua; mechanisms underlying blood stasis syndrome by system pharmacology approach ^[32]	“当归-红花”药对	当归、红花	“相须”	2017
20	How impaired efficacy happened between Gancao and Yuanhua; Compounds, targets and pathways ^[33]	甘草、芫花	甘草、芫花	“相反”	2017
21	Synergistic effects of Chuanxiong-Chishao herb-pair on promoting angiogenesis at network pharmacological and pharmacodynamic levels ^[34]	“川芎-赤芍”药对	川芎、赤芍	“相须”	2017
22	“黄芪-当归”药对主要活性成分的网络药理学研究 ^[35]	“黄芪-当归”药对	黄芪、当归	“相须”	2017
23	基于网络药理学方法对 2 组对药作用机制的比较研究 ^[36]	“麻黄-桂枝”和“金银花-连翘”	麻黄、桂枝, 金银花、连翘	“相须”	2017
24	基于数据挖掘和网络药理学的清热类中成药组方规律研究 ^[37]	—	—	药性	2016
25	大小柴胡汤“加減味”和郁金方“君臣佐使”的系统药理学研究 ^[5]	郁金方	郁金、栀子、麝香、冰片	“君臣佐使”	2016
26	基于网络药理学分析丹参山楂组分配伍抗动脉粥样硬化的作用机制研究 ^[38]	丹参山楂组分配伍	丹参、山楂	“相须”	2016
27	甘遂与甘草反药相互作用的网络药理学分析 ^[39]	—	甘遂、甘草	“相反”	2016
28	白芍-甘草药对治疗骨关节炎的疗效机制预测 ^[40]	“白芍-甘草”药对	白芍、甘草	“相须”	2016
29	基于系统药理学的中药复方配伍及作用机制研究 ^[41]	—	—	“君臣佐使”	2014

续表 1 使用药理学手段研究中医基础理论中草药性味与配伍的文章总结

序号	文章名	复方名称	草药组成	中医基础理论	发表年限
30	Identifying roles of “Jun-Chen-Zuo-Shi” component herbs of QiShenYiQi formula in treating acute myocardial ischemia by network pharmacology. [42]	芪参益气方	黄芪、丹参、三七、降香	“君臣佐使”	2014
31	Liquorice, a unique “guide drug” of traditional Chinese medicine; a review of its role in drug interactions. [43]	—	甘草	药性	2013
32	Discovery of Association Rules between TCM Properties in Drug Pairs by Association Mining between Datasets and Probability Tests [44]	—	—	“七情”	2010

君臣佐使是方剂组方理论的方论之一,一个中药配方中的每一种药草在组合物中都有特定的功能,以产生不同的效果^[6]。李伯会^[5]等在中医基础理论的指导下,建立了一套系统药理学分析方法,综合了中药成分的 ADME 筛选、作用靶标预测、疾病分析和网络分析,用于揭示中药活性成分组以及研究其作用机制,分析了经典名方——郁金方复方构成及组成草药的不同功能。

文章通过分子靶标网络得出“君”药郁金在活性成分和作用靶点上所占比例最大,并通过作用于心脑血管疾病主要靶点来治疗疾病;“臣”药栀子所含活性成分和作用靶标都少于郁金,与“君”药郁金拥有最多的共同靶标(15 个),能够增强郁金的药理作用;“佐、使”药则通过减少君药的毒性,引导药物进入靶器官,达到辅助效果。此外姚瑶等人、Leihong Wu 等人也对该理论进行了类似的研究,这些文章中提出的系统药理学方法为理解中医药配伍机制以及中药基础理论提供了新的策略,揭示了君臣佐使理论的本质。

3.2 中医基础理论——“气血”理论 气既是维持人体生命活动的最基本物质也是构成人体的重要物质;而“血”是运行于脉道中富有营养的红色物质。气的生理功能主要有 5 个方面^[7]:1)可以激发人体的生理功能,如促进人体的生长发育和器官的生理活动。2)温暖身体的组织和器官,如器官和经络。3)保护人体,防止外邪的侵袭。4)能够防止血、津液等异常流失。5)通过气体运动产生各种变化。血的生理功能主要为:首先,它可以滋养和滋润器官,其次它与人的精神活动相关,心神活动的正常与否依赖于血液的濡养。

气血理论是中医基础理论的总纲。当血和气正常运行时,人体的各种生理活动就可以正常进行;如果血和气异常运行,人体的各种生理活动将无法正常运转,人们就会生病。因此,深入研究气血理论,科学阐释气血理论具有十分重要的意义。

从表 2 中整理的数据可以看到,关于气血这一古老的中医理论的研究主要集中在补气或者补血药方的药理学分析上。见表 2。

举例来说,裴梦婕^[8]等根据对 2 种滋补性中草药,即补气中药和补血中药的研究,发现了与气虚有关的主要有效成分,如人参,甘草,黄芩,西洋参,党参,山药,太子参和白术,主要活性成分是异甘草皂苷,党参,罂粟碱,麦角甾醇和白术内酯Ⅱ。同时分析了当归,白芍,熟地黄等有效成分的补血作用。建立了气血补血的分子模型,血和气的分子鉴定公式(QBMR)。基于 ADME 虚拟筛选开放,采用数学建模等方法,结合了网络药理学方法,从而揭示了气血的本质,也揭示了天然中草药人参当归等植物的分子基础和机制。此外,熊凌铤、吴佳妮、崔露、丁凡、周荣荣等人也就不同复方,对补气补血理论进行了相关的解释。这些研究使用药理学方法通过对不同复方的研究,为深入地理解中医气血理论提供了新的机遇,也为中药的研发提供了一种新的方法。

3.3 中医基础理论——归经理论 经络理论研究人体经络系统的组成、循环、生理功能和病理变化以用于指导临床治疗。经络是人体运行气血的通道,纵横交贯,遍布全身,在观察长期临床辨证分型的疗效中,中医是在总结阴阳,五味,冷热等药物特点的基础上,分析药物和辨证的作用。结果发现,药物的作用部位总是存在一定范围,并且它们通常作用于某些经络^[9]。“归经”是中医在人体中作用的定位。“归”是指药物的归属,“经”是人体的经络,归经就是指该药的应用范围,即药物产生效果的位置^[15-16]。随着脏腑辨证理论与中医归经学理论逐渐形成,归经成为中医指导的关键理论。

经络理论作为中医学中指导用药的重要理论,已经有一些科学家对此进行了研究,这些研究主要集中在使用系统/网络药理学方法解释复方或者单药的归经特征。见表 3。

表2 使用药理学手段研究中医基础理论中“气血”理论的文章总结

序号	文章名	复方名称		草药组成	中医基础理论	发表年限
1	补气药人参、黄芪防治心脑血管疾病的网络药理学研究 ^[54]	—	人参、黄芪		补气	2018
2	补虚药的药理学研究思路与方法 ^[46]	—	—		补气补血	2018
3	基于“血脉双治”理论的中药复方 XXT 分子药理学和代谢组学研究 ^[47]	血栓心脉宁	川芎、丹参、水蛭、毛冬青、牛黄、麝香、槐花、人参茎叶皂苷、冰片、蟾酥		补血	2017
4	益气活血方分子作用于心肌缺血疾病靶点的网络药理学研究 ^[48]	益气活血方	黄芪、当归、人参、三七、川芎		补气补血	2016
5	基于数据挖掘发现加味补中益气汤中 AChE 抑制剂的研究 ^[49]	补中益气汤	黄芩、五爪龙、党参、当归、白术、柴胡、升麻、甘草、陈皮		补气补血	2016
6	基于网络分析的补阳还五汤防治气虚血瘀型疾病机制研究 ^[50]	—	—		补气	2014
7	A systems-pharmacology analysis of herbal medicines used in health improvement treatment;predicting potential new drugs and targets. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine ^[51]	—	人参、甘草、黄芪、西洋参、党参、山药中、太子参、白术、当归、白芍、陈皮、地黄		补气补血	2013

表3 使用药理学手段研究中医基础理论中归经理论的文章总结

序号	文章名	复方名称	草药组成	中医基础理论	发表年限
1	基于分子连接性指数探归肝经中药成分“印迹模板”的特征 ^[52]	—	—	归经	2017
2	Systems Pharmacology Dissection of the Integrated Treatment for Cardiovascular and Gastrointestinal Disorders by Traditional Chinese Medicine ^[53]	三合汤	丹参、百合、高良姜、香附、砂仁、檀香、乌药	归经	2016
3	药物口服生物利用度预测及在中药归经研究上的应用 ^[54]	—	—	归经	2015
4	超分子“印迹模板”(药素)特征的中药药理学研究方法探索 ^[55]	—	—	归经	2015
5	决明子性味归经与现代药理学研究进展 ^[56]	—	决明子	归经	2011

张文娟^[10]等人通过对中医药治疗胃病和心血管疾病的应用研究,发现治疗心血管疾病的草药,往往也可以用来治疗胃病,同时,治疗心血管疾病的复方,也可以用来治疗胃病。而用来治疗胃病的草药和复方往往也可以用来治疗心血管疾病。二者虽然是2种不同的疾病,但它们在临床上往往同时发生,具有很高的共发性,可用归经理论进行解释。通过选取治疗慢性胃炎的经典方一三合汤,开展了系统药理学研究,探讨了心经草药与胃经草药之间的关系,并评估了它们在中成药中的组合应用。在三合汤含有的七种草药中,丹参和百合属于心脏经络;高良姜和砂仁属于胃经;檀香属于心经和胃经;香附和乌药被分配到其他经络。此外,陈晓琳等人也对归经理论进行了类似的诠释,对单味草药决明子的归经进行了研究。黄超等人则研究了药物口服生物利用度预测及在中药归经研究上的应用,一定程度上揭示了归经理论,为中医基础理论的现代化研究做出了贡献。

3.4 中医基础理论——病机制论 病机是指疾病发生发展及其变化的本质,也称病理,包括病因、病理、气血两虚的变化及其机制。它揭示了疾病发生,

发展和变化的基本特征和基本规律。

中医病机是基于以五脏为中心的脏象学说,将局部病变与身体的一般状况联系起来,从内脏和经络之间的相互关系和约束来探索疾病的发展和转化,从而形成了注重整体联系的病理观。中医的病机制论认为,人体与内脏之间存在着一种关系,不仅在生理上,而且在病理上也是如此。五脏相通,移皆有次^[11]。疾病发生时,内脏病变根据某些规则相互影响。中医治病的法则,不只看病的相同与否,而要看病机的差异。

中医以辨证的方式对待疾病与证之间的关系,重视同一种疾病包括几种不同的症候,同时也重视同一疾病的不同发展阶段。所以在临床治疗中,在辨证论治原则指导下,采取同病异治,或异病同治的方法来处理不同的情况。

同病异治,是指由于病情发生的时间、地点,以及患者身体的反应情况不同,或是人体处于的不同发展阶段时,同一种疾病所表现的证候不同,因此对其治疗方法也不尽相同。而异病同治,是说在疾病的发展中,出现了相同的证候,因此即使不同的疾病,也可以采用相同的方法治疗^[12]。

表 4 使用系统药理学手段研究中医基础理论中病机的文章总结

序号	文章名	复方名称	草药组成	中医基础理论	发表年限
1	逍遥散和开心散“同病异治”抑郁症的网络药理学作用机制研究 ^[57]	逍遥散和开心散	柴胡、当归、白芍、炒白术、茯苓、薄荷、生姜、炙甘草、人参、远志、茯苓、石菖蒲	同病异治	2018
2	交泰丸对糖尿病、抑郁和失眠症“异病同治”的网络药理学机制分析 ^[58]	交泰丸	黄连、肉桂	异病同治	2018
3	一贯煎“异病同治”的网络药理学分析 ^[59]	一贯煎	北沙参、麦冬、当归、生地黄、川楝子、枸杞子	异病同治	2017
4	基于网络药理学的茵陈蒿汤“异病同治”研究 ^[60]	茵陈蒿汤	大黄、栀子、茵陈	异病同治	2016
5	Systems Pharmacology Dissection of the Integrated Treatment for Cardiovascular and Gastrointestinal Disorders by Traditional Chinese Medicine ^[61]	三合汤	丹参、百合、高良姜、香附、砂仁、檀香、乌药	异病同治	2016
6	基于系统药理学研究柴胡治疗情志疾病异病同治的机制 ^[62]	—	柴胡	异病同治	2016 *
7	基于系统药理学的中药心脑同治机制研究 ^[13]	心脑欣丸	红景天、枸杞子、沙棘	异病同治	2014

自系统药理学创立至今,在病机制论的诠释上,已经有科学家对此做过相关的研究。如表 4,这些研究主要集中在异病同治与同病异治理论上。将研究成果绘制成图,从图中可以看到,关于对异病同治方面的研究,有茵陈蒿汤、交泰丸、一贯煎、心脑欣丸、三合汤这几个复方,单药则有柴胡。见图 3。关于同病异治方面的研究则有关于逍遥散和开心散治疗抑郁症的同病异治研究。

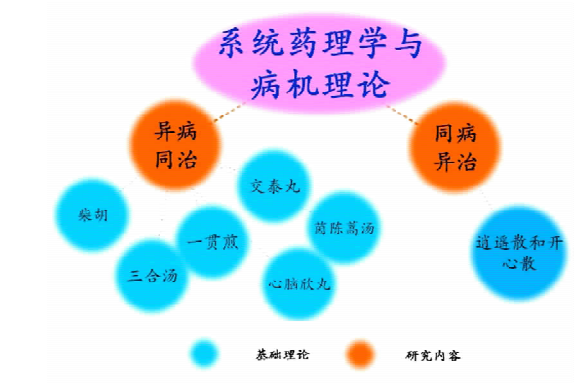


图 3 使用系统/网络药理学手段对中医基础理论病机进行研究的总结

汪纪楠^[13]等人发现心血管疾病和胃病是 2 种不同的疾病,但它们在临床上往往同时发生,具有很高的共发性,因此以心脑欣丸作为例子,借助系统药理学方法,揭示了心血管疾病和胃病相关联的潜在分子生物学机制;此外,赵振宇、张文娟、蔡菲菲、杨梦蝶、朱虹宇等人分别就不同复方或中药也同病异治理论进行了相关研究。与之对应的是高耀等人就逍遥散和开心散对抑郁症的疗效,解释了中药基础理论中的同病异治。通过对中药复方的研究,一定程度上解释了基础理论中的病机制论,阐明了中药异病同治理论的潜在科学内涵,为探索人类复杂疾

病的治疗提供了一种新的研究思路,对中医基础理论进行了解释。

4 系统药理学在其他领域的发展

除了能够解释复杂难以用现代医学知识说明的中医基础理论外,系统药理学作为一个新兴的,整合了系统生物学和药理学的方法,在其他许多领域应用也很广泛。比如在新药的发现和开发方面,系统药理学是以“人类的健康和疾病”作为思考的立足点和观察的着眼点,把研究重点放在系统的整体水平上,有助于发现药效分子和分子组合,也有助于新复方的开发。系统药理学方法克服了“单一药物、单一靶点”下药物开发的困难,促进药物发现的过程。另外系统药理学方法可作为中药在现代研究中科学的技术方法,寻找中药复杂体系中的药效物质,阐明药效物质基础及其作用本质,成为了中药研究中重要的新方法,推动了中药作用机制的研究。

作为中华民族的瑰宝,中医是广大中国劳动人民智慧的结晶。2018 年中国世界卫生组织首次将中医纳入其具有全球影响力的医学纲要,这意味着中医的影响力与接受度正在不断提高。但是,制约中医药发展的巨大瓶颈仍然体现在物质基础不明确,作用机制不明确等核心问题上。这严重阻碍了中医药在更大的国际舞台上的推广。系统药理学方法的引入将为中医药的现代化发展提供巨大的契机,将极大地促进中医药的发展。

参考文献

[1] Ventegodt S, Andersen NJ, Merrick J. Holistic medicine III: the holistic process theory of healing [J]. ScientificWorldJournal, 2003, 3: 1138-1146.
[2] 王永华, 杨凌. 基于系统药理学的现代中药研究体系 [J]. 世界中医药, 2013, 8(7): 801-808.

- [3] 刘杰书. 中药传统性能与现代药效的关系[J]. 湖北民族学院学报:医学版, 2007, 24(3): 43-46.
- [4] 戴逸飞, 霍海如, 王朋倩, 等. 基于系统药理模式挖掘中药寒热药性的关键靶标和疾病网络[J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(2): 521-526.
- [5] 李伯会. 大小柴胡汤“加減味”和郁金方“君臣佐使”的系统药理学研究[D]. 杨凌: 西北农林科技大学, 2016.
- [6] 宫健伟, 叶蕾. 试论方剂组成原则中的“君药”[J]. 中医研究, 2004, 17(1): 11-12.
- [7] 郝丽莉, 傅南琳. 中医学概论[M]. 北京: 科学出版社, 2009: 20-25.
- [8] Liu J, Pei M, Zheng C, et al. A systems-pharmacology analysis of herbal medicines used in health improvement treatment: predicting potential new drugs and targets[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2013, 2013: 938764.
- [9] 贾长恩, 郭顺根. 中药归经理论研究述评[J]. 北京中医药大学学报, 1999, 22(2): 2-7.
- [10] Zhang W, Tao Q, Guo Z, et al. Systems Pharmacology Dissection of the Integrated Treatment for Cardiovascular and Gastrointestinal Disorders by Traditional Chinese Medicine[J]. Sci Rep, 2016, 6: 32400.
- [11] 梁茂新, 郑曙琴. 《中医基础理论》基本概念内涵的嬗变[J]. 中华中医药杂志, 2010, 25(2): 170-173.
- [12] 王新陆, 周永红. 同病异治、异病同治及其运用[J]. 光明中医, 2004, 19(1): 6-7.
- [13] 汪纪楠. 基于系统药理学的中药心脑同治机制研究[D]. 杨凌: 西北农林科技大学, 2014.
- [14] 戴逸飞, 霍海如, 王朋倩, 等. 基于系统药理模式挖掘中药寒热药性的关键靶标和疾病网络[J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(2): 521-526.
- [15] 严谨, 王芙蓉, 贺丰杰, 等. 基于网络药理学的祛膜止崩乳膏中“三棱-莪术”药对作用机制分析[J]. 时珍国医国药, 2018, 29(2): 489-491.
- [16] 宋福江, 范斌, 孙健. 基于网络药理学的醒脑静注射液治疗脑梗死配伍机制研究[J]. 中国中药杂志, 2018, 43(7): 1366-1372.
- [17] Chen Z, Cao Y, He S, et al. Development of models for classification of action between heat-clearing herbs and blood-activating stasis-resolving herbs based on theory of traditional Chinese medicine[J]. Chin Med, 2018, 13: 12.
- [18] Yang M, Chen J, Xu L, et al. A Network Pharmacology Approach to Uncover the Molecular Mechanisms of Herbal Formula Ban-Xia-Xie-Xin-Tang[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2018, 2018: 4050714.
- [19] Chen C, Zhou S, Meng Q. A molecular docking study of Rhizoma Atractylodis and Rhizoma Atractylodis Macrocephalae herbal pair with respect to type 2 diabetes mellitus[J]. Journal of Traditional Chinese Medical Sciences, 2018, 5(2): 185-188.
- [20] 师帅, 胡元会, 吴华芹, 等. “丹参-三七”药对作用机制的网络药理学探讨[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(18): 192-197.
- [21] 孟子琦, 吴嘉瑞, 杨艳平, 等. 基于网络药理学的“白鲜皮-地肤子”药对治疗湿疹作用机制研究[J]. 中国医院用药评价与分析, 2018, 18(6): 725-728.
- [22] 宗阳, 孙明明, 乐音子, 等. 基于网络药理学探讨白术-枳实药对治疗慢性传输型便秘的作用机制[J]. 中国药房, 2018, 29(13): 1798-1802.
- [23] 刘敏, 吴东雪, 李晶, 等. 基于药性组合的活血化瘀中药的苦味性效关系研究[J]. 中国中药杂志, 2019, 44(2): 218-223.
- [24] 吴东雪, 候宁, 李晶, 等. 基于药性组合的姜黄、郁金、莪术的性效关系研究[J]. 中国中药杂志, 2019, 44(2): 229-234.
- [25] Li Y, Wang J, Lin F, et al. A Methodology for Cancer Therapeutics by Systems Pharmacology-Based Analysis: A Case Study on Breast Cancer-Related Traditional Chinese Medicines[J]. PLoS One, 2017, 12(1): e0169363.
- [26] 张建永, 王岚, 梁日欣, 等. 基于网络药理学分析丹参山楂组分配伍抗动脉粥样硬化的作用机制研究[J]. 中国中药杂志, 2016, 41(23): 4408-4415.
- [27] 白辰, 刘铁钢, 郑子安, 等. 基于数据挖掘和网络药理学的儿童食积胃肠积热证组方用药规律及作用机制分析[J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(5): 1966-1973.
- [28] 吴嘉瑞, 金燕萍, 段笑娇, 等. 基于网络药理学的“桔梗-甘草”药对作用机制分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(5): 184-188.
- [29] 李冀, 李庆伟, 郝峰. 木瓜白芍配伍的现代临床应用及药理研究[J]. 中医药学报, 2017, 45(1): 93-95.
- [30] 徐文. 基于网络药理学方法的延胡索止痛滴丸治疗原发性痛经的配伍合理性分析[J]. 临床药物治疗杂志, 2017, 15(7): 18-21.
- [31] 吴嘉瑞, 蔺梦娟, 刘鑫旭. 基于网络药理学的“金银花-板蓝根”药对作用机制研究[J]. 中国医院用药评价与分析, 2018, 18(1): 12-17.
- [32] Yue SJ, Xin LT, Fan YC, et al. Herb pair Danggui-Honghua: mechanisms underlying blood stasis syndrome by system pharmacology approach[J]. Sci Rep, 2017, 7: 40318.
- [33] Yu JG, Guo J, Zhu KY, et al. How impaired efficacy happened between Gancao and Yuanhua: Compounds, targets and pathways[J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 3828.
- [34] Wang Y, Guo G, Yang B, et al. Synergistic effects of Chuanxiong-Chishao herb-pair on promoting angiogenesis at network pharmacological and pharmacodynamic levels[J]. Chinese Circulation Journal, 2017, 32(z1): 319.
- [35] 徐婷, 麦霞沂, 向俊, 等. “黄芪-当归”药对主要活性成分的网络药理学研究[J]. 中药材, 2017, 40(9): 2195-2201.
- [36] 郑子安, 刘铁钢, 万宇翔, 等. 基于网络药理学方法对2组药对作用机制的比较研究[J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(10): 4386-4389.
- [37] 金燕萍. 基于数据挖掘和网络药理学的清热类中成药组方规律研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2016.
- [38] 张建永, 王岚, 梁日欣, 等. 基于网络药理学分析丹参山楂组分配伍抗动脉粥样硬化的作用机制研究[J]. 中国中药杂志, 2016, 41(23): 4408-4415.
- [39] 刘洪, 范欣生. 甘遂与甘草反药相互作用的网络药理学分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(9): 186-192.
- [40] 程仕萍, 周平生, 赵宁, 等. 白芍-甘草药对治疗骨关节炎的疗效机制预测[J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(22): 180-185.
- [41] 姚瑶. 基于系统药理学的中药复方配伍及作用机制研究[D].

- 杨凌:西北农林科技大学,2014.
- [42] Wu L, Wang Y, Li Z, et al. Identifying roles of “Jun-Chen-Zuo-Shi” component herbs of QiShenYiQi formula in treating acute myocardial ischemia by network pharmacology[J]. Chin Med, 2014, 9(24).
- [43] Wang X, Zhang H, Chen L, et al. Liquorice, a unique “guide drug” of traditional Chinese medicine: a review of its role in drug interactions[J]. J Ethnopharmacol, 2013, 150(3):781-90.
- [44] Shang E, Ye L, Fan X, et al. Discovery of Association Rules between TCM Properties in Drug Pairs by Association Mining between Datasets and Probability Tests[J]. World Science & Technology, 2010, 12(3):377-382.
- [45] 周荣荣, 李志勇, 郭非非, 等. 补气药人参、黄芪防治心脑血管疾病的网络药理学研究[J]. 复杂系统与复杂性科学, 2018, 15(1):18-23.
- [46] Jadoon SS, 丁莉, 张舜波, 等. 补虚药的药理学研究思路与方法[J]. 中国医药导报, 2018, 15(10):114-117.
- [47] 熊凌铨. 基于“血脉双治”理论的中药复方 XXT 分子药理学和代谢组学研究[D]. 长春: 吉林大学, 2017.
- [48] 吴佳妮, 郭书文, 陈曦, 等. 益气活血方分子作用于心肌缺血疾病靶点的网络药理学研究[J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(2):467-471.
- [49] 崔露. 基于数据挖掘发现加味补中益气汤中 AChE 抑制剂的研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2016.
- [50] 丁凡, 张倩茹, 胡元佳, 等. 基于网络分析的补阳还五汤防治气虚血瘀型疾病机制研究[J]. 中国中药杂志, 2014, 39(22):4418-4425.
- [51] Liu J, Pei M, Zheng C, et al. A systems-pharmacology analysis of herbal medicines used in health improvement treatment: predicting potential new drugs and targets[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2013, 2013:938764.
- [52] 范诗琪, 李森, 刘金玲, 等. 基于分子连接性指数探归肝经中药成分“印迹模板”的特征[J]. 中国中药杂志, 2017, 42(2):390-395.
- [53] 张文娟. 基于系统药理学方法的心胃同治分子机制研究[D]. 杨凌: 西北农林科技大学, 2016.
- [54] 黄超. 药物口服生物利用度预测及在中药归经研究上的应用[D]. 杨凌: 西北农林科技大学, 2015.
- [55] 贺福元, 贺红, 邓凯文, 等. 超分子“印迹模板”(药素)特征的中草药药理学研究方法探索[J]. 中国中药杂志, 2015, 40(21):4313-4318.
- [56] 陈晓琳. 决明子性味归经与现代药理学研究进展[J]. 亚太传统医药, 2011, 7(4):147-148.
- [57] 高耀, 吴丹, 田俊生, 等. 逍遥散和开心散“同病异治”抑郁症的网络药理学作用机制研究[J]. 中草药, 2018, 49(15):3483-3492.
- [58] 朱虹宇, 李红品, 高兴, 等. 交泰丸对糖尿病、抑郁和失眠症“异病同治”的网络药理学机制分析[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2018, 20(3):460-467.
- [59] 杨梦蝶, 蔡菲菲, 武容, 等. 一贯煎“异病同治”的网络药理学分析[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2017, 19(12):1912-1919.
- [60] 蔡菲菲, 李晓燕, 董姝, 等. 基于网络药理学的茵陈蒿汤“异病同治”研究[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2016, 18(9):1507-1514.
- [61] Zhang W, Tao Q, Guo Z, et al. Systems Pharmacology Dissection of the Integrated Treatment for Cardiovascular and Gastrointestinal Disorders by Traditional Chinese Medicine[J]. Sci Rep, 2016, 6:32400.
- [62] 赵振宇, 沈霞, 胡本祥, 等. 基于系统药理学研究柴胡治疗情志疾病异病同治的机制[J]. 中国药理学杂志, 2016, 51(13):1131-1136.

(2018-11-27 收稿 责任编辑:王明)

2019 年全国药物质量分析与过程控制学术产业大会 第一轮通知

尊敬的同仁、医药界翘楚:

你们好!“全国药物质量分析与过程控制学术产业大会”将于 2019 年 11 月 29 日至 12 月 1 日在陕西咸阳召开。期间召开药物质量分析与过程控制专业委员会理事会, 增补理事和理事单位若干。此次会议设:

- 1、中国仪器仪表学会“GSA 杯”研究生优秀论文;
- 2、全国药物质量分析与过程控制学术产业大会;
- 3、全国医药测量控制与智能制造联盟筹建讨论会;
- 4、药品近红外过程控制研讨会与团体标准评审会。

此次会议学术产业大家云集, 黄璐琦院士, 刘昌孝院士, 刘文清院士, 江桂斌院士, 谭久彬院士, 中国工程院董景辰首席专家, 世界智能制造联盟副秘书长吴幼华研究员, 中国仪器仪表学会张彤副理事长, 于美梅工信部智能制造专家等重量级专家出席(持续更新)。敬请组织广大人员参会。感谢支持!

药控分会组委会
2019 年 10 月 16 日