



中国中医科学院研究生特色教材

# 中药药理学 研究进展

主编 梁日欣 杨洪军



科学出版社



中国中医科学院研究生特色教材

# 中药药理学研究进展

主编 梁日欣 杨洪军

科学出版社

北京

## 内 容 简 介

本书由中国中医科学院研究生院药理教研室组织编写,致力于将经典的中药药理学与现代药理学的研究成果相结合,在继承的基础上有所创新,旨在使学生能够掌握中药药理学基础知识及动态前沿,并为从事中药研究打下基础。本书第一章为总论,第二章至第五章较为系统地介绍了中药药性、药效、药代和毒理学的研究内容和进展,第六章至第十三章编者结合多年的教学与科研实践,重点介绍了中药药理学的特色领域和发展方向,如抗疟药青蒿素药理学、生物力药理学、整合药理学、中药系统生物学、抗病毒中药药理等研究进展。

本书主要作为中国中医科学院研究生教学参考书,也可适用于其他医药院校、科研机构、制药企业等从事中药药理及相关学科研究的教师和学生参考阅读。

### 图书在版编目(CIP)数据

中药药理学研究进展 / 梁日欣, 杨洪军主编. —北京: 科学出版社, 2017.6

中国中医科学院研究生特色教材

ISBN 978-7-03-052932-9

I. ①中… II. ①梁… ②杨… III. ①中药学-药理学-研究生-教材 IV. R285

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2017) 第 118866 号

责任编辑: 鲍 燕 / 责任校对: 赵桂芬

责任印制: 张欣秀 / 封面设计: 北京图阅盛世文化传媒有限公司

科 学 出 版 社 出 版

北京东黄城根北街 16 号

邮政编码: 100717

<http://www.sciencep.com>

北京厚诚则铭印刷科技有限公司 印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

\*

2017 年 6 月第 一 版 开本: 787×1092 1/16

2017 年 8 月第二次印刷 印张: 13 1/2

字数: 346 000

定价: 58.00 元

(如有印刷质量问题, 我社负责调换)

# 中药药理学研究进展

## 编委会

主 编 梁日欣 杨洪军

副主编 许海玉 李玉洁

编 委 (按姓氏笔画排序)

卫军营 朱晓新 许海玉 李 琦

李玉洁 李鹰飞 杨 维 时宇静

吴宏伟 沈建英 张彦琼 翁小刚

郭姗姗 曹春雨 梁日欣 隋 峰

游 云 蔡维艳

# 前 言

为进一步完善中国中医科学院研究生教学内容，完成课程体系改革，切实加强研究生教材建设，中国中医科学院研究生院启动自编研究生教材项目计划，鼓励各教研室依托学科优势自编特色教材。旨在全面提升研究生教学质量，发挥重点学科的引领作用，充分挖掘优势特色专业资源，为培养创新型人才提供有力支撑。

中药药理学是中药学、药学专业的主干课程，中医学、中西医结合专业的基础课程，也是联系医学和药学、沟通中西医与中西药，衔接基础和临床的桥梁性学科。中国中医科学院中药研究所是国内最早从事中药药理研究的科研机构，60 多年来通过几代人的努力，学科研究方向明确、特色鲜明、技术力量雄厚。本教材依托中药研究所中药药理学传统优势学科，以原创的学术思路、先进的研究方法，以展示中医药特点的科学实践及研究展望为主要内容，充分体现了教学和科研紧密结合的特点，兼顾专业的基础教学内容和相关研究领域的发展前沿，旨在为相关研究生和研究人员提供集高水平创新思路引领、特色研究技术指导、完整专业知识体系为一体的实用性教材。本教材适用于研究生在校学习、专业课教师教学参考，同时也可作为中医药从业人员的参考书籍。

由于是首次为研究生中药药理学课程编写教材，在组织编写过程中难免存在不尽人意的地方，敬请诸位同道和读者批评指正。

中国中医科学院中药研究所

2017 年 3 月

# 目 录

## 前言

|                              |    |
|------------------------------|----|
| 第一章 总论                       | 1  |
| 第二章 中药药性研究                   | 4  |
| 第一节 中药四气                     | 4  |
| 第二节 中药五味属性的研究                | 6  |
| 第三节 中药归引经等其他研究               | 6  |
| 第四节 展望                       | 7  |
| 参考文献                         | 8  |
| 第三章 中药药效评价研究                 | 9  |
| 第一节 中药药效学研究概述                | 9  |
| 第二节 影响中药作用的因素                | 10 |
| 第三节 中药药效学研究内容及方法             | 15 |
| 参考文献                         | 18 |
| 第四章 中药药代动力学研究                | 19 |
| 第一节 概述                       | 19 |
| 第二节 药代动力学基本参数及其意义            | 20 |
| 第三节 中药药动力学研究方法               | 22 |
| 第四节 P450 酶在中药药代动力学研究中的意义     | 27 |
| 第五节 中药药代动力学与药效动力学结合模型        | 28 |
| 第六节 中药药代动力学研究实例              | 30 |
| 第七节 中药药动力学研究展望               | 42 |
| 参考文献                         | 43 |
| 第五章 中药毒理学研究                  | 44 |
| 第一节 中药毒理学基本理论                | 44 |
| 第二节 中药安全性评价                  | 46 |
| 第三节 中药新药的安全性评价               | 53 |
| 第四节 GLP 的概念与实践               | 58 |
| 参考文献                         | 60 |
| 第六章 生物力药理学在中药研究中的应用          | 61 |
| 第一节 生物力药理学的提出与发展             | 61 |
| 第二节 研究内容及方法                  | 63 |
| 第三节 研究实例                     | 64 |
| 第四节 展望                       | 71 |
| 参考文献                         | 72 |
| 第七章 蛋白质组学及代谢组学技术在中药药理学研究中的应用 | 74 |
| 第一节 蛋白质组学与中药蛋白质组学研究          | 74 |
| 第二节 蛋白质组学与中药药理学研究            | 82 |

|                               |     |
|-------------------------------|-----|
| 第三节 蛋白质组学在中药毒效研究中的应用          | 88  |
| 第四节 代谢组学在中药研究中的应用             | 92  |
| 第五节 蛋白质组学及代谢组学在中药研究领域面临的挑战与展望 | 106 |
| 参考文献                          | 106 |
| <b>第八章 中药网络药理学研究现状与前沿</b>     | 110 |
| 第一节 网络药理学概述                   | 110 |
| 第二节 网络药理学与中药(含方剂)配伍理论研究       | 116 |
| 第三节 网络药理学与中药药效物质基础研究          | 121 |
| 第四节 网络药理学在中药研究领域面临的挑战         | 123 |
| 第五节 展望                        | 124 |
| 参考文献                          | 124 |
| <b>第九章 中药整合药理学研究进展及其应用</b>    | 128 |
| 第一节 中药整合药理学研究概述               | 128 |
| 第二节 整合药理学在中药复方研究中的应用          | 135 |
| 第三节 中药整合药理学研究展望               | 145 |
| 参考文献                          | 146 |
| <b>第十章 抗疟药青蒿素的发现及其药理学研究进展</b> | 147 |
| 第一节 抗疟药青蒿素的发现                 | 147 |
| 第二节 青蒿素类药物的药理学研究进展            | 149 |
| 第三节 青蒿素耐药性的出现与研究进展            | 152 |
| 参考文献                          | 154 |
| <b>第十一章 抗动脉粥样硬化药研究进展</b>      | 156 |
| 第一节 概述                        | 156 |
| 第二节 中药的抗动脉粥样硬化作用              | 160 |
| 第三节 抗动脉粥样硬化研究实例               | 166 |
| 第四节 展望                        | 172 |
| 参考文献                          | 176 |
| <b>第十二章 抗病毒中药药理研究进展</b>       | 178 |
| 第一节 概述                        | 178 |
| 第二节 研究内容及方法                   | 180 |
| 第三节 展望                        | 187 |
| 参考文献                          | 188 |
| <b>第十三章 抗肿瘤中药药理学进展</b>        | 190 |
| 第一节 概述                        | 190 |
| 第二节 抗肿瘤药理学及中药在现代肿瘤治疗中的应用      | 194 |
| 第三节 中药抗肿瘤研究实例分析               | 204 |
| 第四节 中药抗肿瘤研究展望                 | 207 |
| 参考文献                          | 207 |



# 第一章 总 论

现代中药药理学的建立和发展已有几十年的历史，其学科任务和研究内容明确，是一门与多学科密切联系的桥梁性学科。

## 一、中药药理学概述

### 1. 中药药理学概念

中药药理学（pharmacology of traditional chinese medicine, PTCM）是以中医药理论为指导，借鉴现代科学技术与手段，研究中药和机体相互作用及其作用规律的一门科学。

### 2. 中药药理学研究目的

（1）揭示中医药理论的科学内涵：中药药性理论是我国历代医家在长期的临床实践中总结出来的用药规律，是中医学理论体系中的一个重要组成部分；通过中药药理的研究对中药药性理论给予现代科学的表述，可以揭示中药药性理论的现代科学内涵。

（2）阐明中药复方配伍规律：中药配伍是中医用药的主要形式，也是中医药理论的精髓，揭示中药复方配伍规律是中医药领域的关键核心问题。通过中药药理学研究，可以证明中药复方中组成成分的配伍关系是协同作用（增强或相加），还是拮抗作用。并从药味组成的数目、量、比例等角度，阐明复方中单药味之间的相互关系，以及单味药对总体复方的贡献度和贡献形式，科学阐释中药复方的配伍规律。

（3）提高对中药复方理、法、方合理性的认识，指导临床合理用药。

（4）发现新用途：中药药理研究是挖掘老药新用、老方新用的重要手段，为中药新药的创制提供科学依据。

（5）挖掘中药药效的物质基础，发现中药的毒副作用：借鉴现代中药分析技术手段与方法，深入探讨中药（复方）的药效物质基础，是中药药理学研究的重要组成部分。近年来，随着中药在临床的广泛应用以及在国际上认可度的提高，中药毒副作用受到了高度关注。研究中药的毒副作用、毒效物质基础及发生机制，为临床安全合理用药提供理论依据，是中药药理研究必不可少的重要内容。

### 3. 中药药理学研究的特点

中药药理学属于中药学的范畴，是其重要组成部分，但也是现代药理学的一个分支，是与中药学、中医学及药理学密切关联的桥梁学科，是中西医结合的产物，既体现了多学科交叉融合的同时也凸显了本学科自身的特点。

（1）中药药理研究强调以中医药基本理论为指导，借鉴现代医学理论与方法，研究中药的药性、配伍、功效、毒副作用及体内过程，以揭示中医药理论的现代科学本质，促进中医药理论与实践的继承发展与提高。

（2）中药药理学研究与临床合理用药紧密关联，中药药理学为中医临床的合理用药提供了科学依据，是临床医生合理遣方、提高临床疗效及减少毒副作用的重要保障。

（3）中药药理学研究与中药学、中药化学、中药资源学、中药炮制学及制剂学等中药学科相互渗透。中药药理学研究的对象是中药复方，单味药，中药有效成分、组分，以及成分或组分的配伍，

因此,药材或饮片的质量和制剂的稳定性等因素与中药制剂的有效性和毒副作用密切相关,同时中药药理学研究又是中药制剂药效、毒性评价及制剂工艺筛选的重要参考依据;由此可见,中药药理学与其他中药学科的交叉渗透是中药药理学的独特之处。

(4) 基于“证”的动物模型的中药药理学研究是不同于西药药理学研究的独特之处。中医强调“辨证论治”,中药治病的药效是以“证”为对象,故建立“证”的动物模型进行中药药理学研究,揭示中医用药的本质,是中药药理学体现中医药特色的重要方面。

## 二、中药药理学发展简史

### 1. 药理学(本草学)阶段

中医药学具有悠久的历史,是中华民族在生产、生活以及同疾病作斗争过程中的经验总结,有其独特的理论体系和丰富的内容,是我国宝贵文化遗产的重要组成部分。中医药最早的药性理论学说可追溯到中医两部经典著作:《神农本草经》和《黄帝内经》。先秦至汉代奠定药性理论基础,唐和五代时期对法象进行探索,宋金元时期提出法象药理和归经理论,明清时期深入研究中药药理,为后世医药学的发展奠定了坚实的基础。

### 2. 现代中药药理学阶段

自1923年陈克恢学者对麻黄碱进行系统研究以来,中药药学历经了半个多世纪的发展,并得到了长足的进步。其中20世纪50~60年代主要围绕现代医学相关系统疾病进行有目的的中药疗效验证研究,在强心、降压、利尿、抗菌、消炎、解热、镇痛、驱虫等方面开展了大量有效中药的筛选。这一时期研究比较深入的中药有茵陈蒿、秦艽、大黄、防己、附子、柴胡、甘草等单味中药。

20世纪70~80年代中药药理研究开始重视以中医药理论为指导,运用现代中药药理研究手段揭示传统中医药理论的科学内涵。中药药性理论如四气、五味、归经,以及中医治法、法则结合的中药研究、中药配伍机制等研究开始起步。这一时期中药复方药理研究也有了显著进展,其中研究较为深入的有:生脉散、参附汤、桃红四物汤、四君子汤、补中益气汤、苏合香丸、桂枝汤和六味地黄丸等。此外,对常用单味药的研究仍占我国中药药理研究的主导地位。1982年第一本《中药药理学》教材出版,作为中药学专业的必修课。1985年成立了全国中药药理专业委员会并创办《中药药理与临床》杂志,颁布《新药审批办法》,激励了中药新药的研究及中药制剂、质量标准、药效、毒理、临床相结合的研究。

20世纪90年代以来,随着现代化科学技术的迅速发展,尤其是分子生物学及生物技术的发展,中药的研究领域不断拓展,研究思路也有较大突破,研究方法和手段日益先进,研究目标更加明确。复方药效物质基础及其作用机制与不良反应得到了深入发展。

## 三、中药药理学研究思路

### 1. 基于中医药自身发展过程中需要解决的核心问题

面对中医药自身发展过程中需要解决的核心问题,中药药理学中医药领域需要深刻认知当前问题产生的原因以及自身的独特性,中药药理学应从如何保持中医药自身特色优势入手,寻求解决问题的途径及思路,使中医药成为能够被世界范围内所接受的科学。

### 2. 跟踪生命科学研究前沿,关注最新发展动态

21世纪被公认为是生命科学的世纪,生命科学前沿不断取得创新成就,并对中医药的发展产生了巨大的影响。结合当前生命科学前沿领域的发展方向、技术手段以及与其他学科间的交叉,并关

注最新进展,比如系统生物学、网络药理学、整合药理学等新技术和新策略的出现,为中药药理学研究提供了新的探索途径。

中药药理学是中医药学与现代科学紧密结合和相互渗透的学科,是中西医结合的典范学科,多年来,在中医药发展的进程中,发挥了重要的作用。随着生命科学的飞速发展,我们有理由相信,中药药理学将会取得更具突破性的进展,理论体系将更加成熟完善。

## 第二章 中药药性研究

中药药性理论是中药理论的核心部分和中医药理论的基本内容之一，是研究中药的性质、性能，并揭示中药运用规律的一种理论体系，主要包括四气、五味、归经、升降沉浮、有毒无毒等。其中，中药四气五味是中药药性理论的核心内容。本章主要对中药药性理论现代研究状况进行总结和梳理，为进一步了解和深入解析中药药性本质提供参考和借鉴。

### 第一节 中药四气

四气又称四性，即寒、热、温、凉四种属性，它反映药物影响人体阴阳盛衰、寒热变化方面的作用倾向，是中药药性理论研究中的核心部分。中医学认为，寒为凉之甚，热为温之极，故寒与凉、温与热并无本质上的差异。寒凉属阴，温热属阳。相比于中药的其他属性，目前对中药寒热药性的研究较多，以下主要从生物效应及物质基础等方面进行阐述。

#### 一、中药四性的生物效应研究

传统中医学认为，“寒者热之，热者寒之”，即寒证用热药，热证用寒药。可见，中药药性的寒热温凉是从药物作用于机体所发生的反应概括出来的，是与所治疗疾病的寒热性质相对应的。一般而言，能减轻或消除热证的药物，即具有清热、凉血、泻火、清虚热、滋阴等功效的药物，其药性属于寒性或凉性。反之，能减轻或消除寒证的药物，即具有祛寒、温里、助阳功效的药物，其药性属于热性或温性。有关中药寒热药性的现代研究，主要包括中枢神经系统、自主神经系统、内分泌系统、机体能量代谢及机体免疫功能等方面。

##### 1. 对神经内分泌的影响

有学者研究发现附子、干姜、肉桂等温热药可以通过增加实验动物脑内多巴胺  $\beta$ -羟化酶活性，促进儿茶酚胺的合成，同时去甲肾上腺素、多巴胺含量也在逐渐增加，并维持在较高水平；而石膏、黄柏、知母等寒凉药则可通过降低多巴胺  $\beta$ -羟化酶活性，抑制去甲肾上腺素合成。由此认为温热药可兴奋中枢神经系统，相反寒凉药对中枢神经系统具有一定的抑制作用。亦有学者采用反映自主神经系统功能活动度的体温、心率、呼吸频率、唾液分泌量、收缩压和舒张压作为自主神经功能评价指标，研究结果显示热证患者平衡指数偏高，即交感神经-肾上腺系统功能偏高，而寒证患者则偏低，交感神经-肾上腺系统功能则偏低。也有学者针对几种虚证所伴随出现 cAMP/cGMP 水平失衡的情况，分别采用滋阴药及助阳药进行治疗，发现热性药可提高自主神经功能活动，增强交感神经- $\beta$ 受体-cAMP 系统活性，而寒性药可通过降低自主神经功能，增强副交感神经-M受体-cGMP 系统活性，两类药物均可通过影响自主神经的递质、受体及环核苷酸水平，调整自主神经功能，纠正机体寒热的不平衡，最终达到治疗的目的。也有研究认为，寒凉药可使模型动物血清 T<sub>3</sub>、T<sub>4</sub>、促甲状腺素（TSH）、促黄体生成素（LH）含量降低，肾上腺皮质激素合成代谢下降，动物动情周期延长，对亢进的垂体轴系统呈现出抑制作用；温热药可使模型动物血清 TSH、性激素含量增加，尿中肾上腺皮质激素代谢产物排出增多，对低下的垂体轴系统呈现出兴奋作用。

## 2. 对能量代谢方面的影响

临床研究表明,寒证患者基础代谢普遍偏低,而热证患者的基础代谢则偏高。寒凉药或温热药可通过影响垂体-甲状腺轴功能和细胞膜钠泵( $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATP}$ 酶)活性,而纠正热证(阴虚证)或寒证(阳虚证)异常的能量代谢。温热药可通过兴奋红细胞膜钠泵活性,提高细胞储能和供能物质ATP含量,纠正寒证(阳虚证)患者的能量不足。相反,寒凉药都具有抑制红细胞膜钠泵活性的作用,可抑制热证(阴虚证)患者的产热。有学者分别对6味热性中药及6味寒性中药的水体物进行大鼠骨骼肌及大鼠肝脏 $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATP}$ 酶、 $\text{Ca}^{2+}\text{-ATP}$ 酶、琥珀酸脱氢酶(SDH)活性的测定,研究发现,6味热性中药能显著升高三种酶活性,通过促进肌糖原的分解,增加SDH的活性,从而加快机体三羧酸(TCA)循环,使细胞内ATP生成增加;6种寒性中药则显著降低 $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATP}$ 酶、 $\text{Ca}^{2+}\text{-ATP}$ 酶及SDH酶的活性,减慢TCA循环,使ATP生成减少。以上的研究结论总体认为,温热药增加机体的能量代谢过程,它们虽然可能作用于代谢调节产热过程的不同环节,但最终的生物效应表征基本一致或相似;而寒凉药则通过影响相应的代谢相关环节减少机体的能量代谢过程。

## 3. 其他相关研究

近年,有学者从生物热力学角度,基于用药后动物的温度趋向性,探索中药寒热属性的客观真实性及科学内涵,发现了口饲寒凉性中药的大鼠对温热有一定的趋向性,而口饲温热性中药的大鼠对寒凉有一定的趋向性,进而评价中药的寒热客观属性。也有学者基于负荷寒热药性中药的大肠杆菌的生长状态的差异,寻找中药寒热药性的客观表征规律。有研究者采用基因芯片,将有显效患者治疗前后的基因表达谱进行比较,探索热药疗寒的分子机制和中药寒热药性的本质,发现了疗效与证候的基因表达谱存在明显差异,其原因可能与温热药通过基因网络间接作用于虚寒证的相关基因有关。也有研究认为,中药有效成分可通过对人体蛋白质组、激素等的调节,从而影响到基因组的调控性及整体性,温热药能够激发基因组的活性,增强基因组的演化功能,促进内分泌等,而寒凉药则起到相反作用。另外,近年有研究者尝试基于机体的寒热感受角度,引入瞬变感受器电位(TRP)离子通道蛋白,发现很多温热(如辛温药)或寒凉(如苦寒药)性中药通过其所含的活性成分激活或干预相应的TRP离子通道,进而影响机体相应的生物效应而表征中药的药性。

# 二、中药四性的物质基础研究

目前,对中药四性物质基础的研究主要包括对初生物质(糖类、脂肪、蛋白质、核酸等)、次生物质(生物碱、萜类及酚类等)以及无机元素等方面的研究。有学者采用Bradford法分别测定了10味热性中药与10味寒性中药的总蛋白含量,发现寒性中药总蛋白含量明显低于热性中药,由此可得出寒热药性与热性中药的药性特征与总蛋白含量的差异具有一定的关联性。有研究者基于寒凉药物如柴胡、薄荷等所含的挥发性成分具有发汗解表等作用,认为这些挥发性成分应该是中药寒凉药性的活性物质基础;而黄连和黄柏均含小檗碱,可以通过扩张末梢血管而达到降压目的,提出小檗碱与苦寒药性相关;大黄中所含的蒽醌类成分,可致泻并通过泻下作用来发散实热,认为蒽醌类成分与大黄的苦寒药性有关。也有学者采用原子吸收光谱法对寒热药性明显的56种中药所含的12种微量元素进行比较分析,发现在温热药中 $\text{Mn}^{2+}$ 的含量明显高于寒凉药,而寒凉药中 $\text{Ca}^{2+}$ 的含量相对较高,说明通过微量元素的含量差异能够判断中药的寒热属性,因此认为这些微量元素可能是中药寒热药性的物质基础之一。也有学者通过总结归纳,发现温热药中多含有挥发油、生物碱等成分,而寒凉药中含有蒽醌、皂苷等苷类成分。总的来看,只研究了部分中药中的主要活性单体成分或某一类成分的生物活性的药性归属,但这些有关药性成分的研究属于总体规律挖掘模式,尚不属于定性阶段,没有相对精密的定量模式研究,也未经过动物病理模型或临床人的应用验证。

## 第二节 中药五味属性的研究

中医药学善于凭直觉对事物外在变化的表象和过程的感悟,以把握其内在本质规律;中药的五味理论正是在中国传统文化传统精神的培植和影响下,逐渐形成的具有中医药学术基本特质的理论体系。五味理论是中药药性理论的重要组成部分和核心内容之一。所谓五味即酸、苦、甘、辛、咸五种不同的中药属性。五味的含义主要有二:一是具体的药物味道,是通过味觉器官获知的;二是抽象的药物功能味,是中药作用于机体后的药效反应。

研究发现酸味药大多含有鞣质、有机酸等成分。如乌梅含有苹果酸、柠檬酸、延胡索酸、酒石酸等多种有机酸类,其中以苹果酸、柠檬酸为主。也有研究认为乌梅所含苹果酸、枸橼酸能显著提高小鼠小肠碳末推进百分率,起到增强小鼠小肠蠕动的作用,并可降低正常小鼠血糖含量,同时还具有不同程度的抗菌作用,提示苹果酸、柠檬酸可能为乌梅降糖作用的主要活性成分。鞣质一般认为是酸涩味的主要活性成分。研究发现诃子果实提取物中的鞣质对花色苷类色素具有明显的抗氧化活性,可有效抑制色素的氧化降解;可使蛋白凝固或沉淀,降低黏膜表面润滑性,从而达到止泻作用;鞣质还有一定的抗肿瘤作用。苦味药主要活性成分为生物碱、苷类。例如,黄连所含生物碱具有明显的降糖作用,其中小檗碱降糖效果最佳,黄连碱其次,同时巴马汀亦有很强的抗氧化活性。黄芩的活性成分黄芩苷,具有光谱抗菌作用,对多种细菌、真菌均有一定程度的抑制效应,还可解热抗炎,清除自由基,尚可治疗银屑病、缺血再灌注损伤,对艾滋病和肿瘤等均有一定的治疗作用。甘味药多为补益药,有效成分以多糖、蛋白质、氨基酸等营养成分为主。例如,人参中的人参多糖可显著增强机体免疫能力,抑制肿瘤细胞迁移和增殖,达到抗肿瘤效果;枸杞子中含有的枸杞多糖、蛋白质等可滋补肝肾,临床可用于降糖降血压,抗肿瘤等。辛味药的主要成分为挥发油、生物碱及萜类。生姜、防风等发挥解表作用与其所含挥发油密切相关,而川芎、红花等含有苷类及生物碱,可抑制血小板聚集,具有抗血栓等功效。咸味药含有大量的无机盐等。例如,海藻、昆布都富含钾、碘等无机元素及多种氨基酸,具有降糖降压等功效,同时还可用于甲状腺肿大等的治疗。

由于中药五味理论起源于食物的“五味”,使得中药五味绝大部分为口尝药味或称自然药味,小部分为理论药味或称功能药味。在各版《中药学教材》以及《中国药典》中,对于中药味觉属性的记载和论述并不一致,互有出入,这些情况不仅使初学者感到茫然不解,也导致其科学性大打折扣。但总体看,五味理论体系尚存在药物滋味(自然属性)与作用(功能属性)之间缺乏本质联系和严密的对应关系、传统记载与实际味感和功能不符,有碍于中药药性理论体系的进一步完善,更不利于中医药的长远发展。鉴于口腔和消化道味觉受体担负着广泛和复杂的生理功能,也必然与生物机体多种病理的形成和病理机制密切相关。结合现代胃肠道味觉受体的研究进展,若能选择中医临床应用广泛、疗效确切、药性属性明确的苦味中药或苦寒中药及其活性成分为受试药,采用共聚焦显微成像钙流检测、膜片钳离子通道分析等技术和手段,从影响消化道功能的苦味受体的基因和蛋白表达,或者与苦味受体发生特异性激动/阻断等着手,在离体细胞、离体器官和整体动物实验层面,分析中药对苦味受体和苦味觉信号转导过程中的调节作用,基于中药“多组分、多靶点、多途径”的整合调节作用模式,诠释中药的“性-效”关联机制,应是一种诠释中药属性现代科学内涵的可行模式和研究渠道。

## 第三节 中药归引经等其他研究

归经是指中药作用的归属。归经学说是以脏腑经络理论为基础,以所治病证为依据,有关中药

趋向于某脏腑、经络,或特定部位的定位、定向理论。通过观察中药有效成分的分布来分析中药归经的靶器官是众多学者经常采用的方法,其中应用较多的是借助同位素示踪和放射性自显影。有学者用此方法在实验中观察到 $^3\text{H}$ -川芎嗪进入机体后可透过血脑屏障,分布于大脑皮质细胞中,验证了中药川芎的药性归经,同时表明大脑是 $^3\text{H}$ -川芎嗪重要的靶器官之一。有研究发现,地榆对肝癌和胃癌细胞的抑制效果明显比其他脏器癌细胞抑制效果好,与地榆归“肝、胃、大肠经”有一定的吻合度。鉴于中医学的“归经”是中药对机体某经的特殊的亲和和选择作用,而cAMP和cGMP在机体内各组织和细胞中普遍存在,且其比值与机体多种生物学功能和状态关系密切,故其在各脏器组织中的含量水平基本上可以反映其细胞功能的某一动态平衡状态,起到中间信使的作用,因此有研究者以cAMP和cGMP比值为指标,探讨了病理状态下的中药补肾复方归经,发现了补肾复方对信使变化的调节与中医学本草著作记载的归经有较大的相似性,从而也为中药复方的归经研究提供了思路与方法。提出微量元素归经假说的学者认为,中药的归经是以微量元素的迁移、富集和亲和运动为重要基础的,通过检测中药微量元素在体内的含量和分布可以发现中药归经特征和内涵。但鉴于大多数中药的有效成分并不是微量元素,仅仅依据不同归经中药之间的多种元素含量的明显差异,得出归经中药疗效的物质基础与这些微量元素有关,仍存在明显的局限性。也有学者开展了中药药代学与归经关系的研究,探索了中药化学成分在体内脏器内的分布和药动学行为,对中药归经与体内代谢过程的关系进行了分析和诠释,认为药物的作用与具体器官和组织的血药浓度不一定成正比,鉴于药物的转化和利用均必须以其分布为前提,该方法在中药归经研究中具有一定的学术和应用价值。受体学说则是从人体组织器官的角度说明中药对特定位点的选择作用,与现代药理学中提出的作用靶点亦有诸多相似之处,均强调药物在机体内的选择性。

引经理论是在中医方剂配伍理论的基础上对归经理论的进一步发展。传统中医学把特定中药能引导其他中药的药力到达病变部位或到达特定经脉的作用称之为“引经”。有研究者通过对心经引经药冰片的研究,发现了冰片促进其他药物进入脑内的机制在于其改变了细胞膜的通透性,并认为冰片促进血脑屏障的开放为生理性改变。也有学者在冰片促渗现象基础上应用电子自旋共振技术,发现冰片可使兔角膜上皮细胞的细胞膜的磷脂分子链排列有序性加大,可改善角膜上皮细胞的通透性。目前,有关引经药的研究报道相对较少,但对其展开全面深入研究有助于对传统中医理论体系的认识和传承,其研究结果对于指导中医临床合理使用中药也具有积极的意义。

## 第四节 展 望

中药药性理论植根于中医临床实践,是对中药性质和性能的高度概括和总结。中药药性具有多成分的化学特征和多部分、多靶点和多效应的生物属性。目前,关于中药药性的研究,大多是基于药效学及其分子生物学机制的角度展开的。应该说,这是一种可行的揭示药性功能属性的思路和模式。但中药药性是在药效基础上的更高层次的抽象性、复杂性和概括性,其具有多维性的特点,各维度之间既有关联又各不相同,即使是同一维度(如四性)中的同一属性(如热性)在作用机理方面也存在各向异性。性与味分别是不同角度的说明药物的特性,两者合参才能较全面地认识药物的作用和性能。在中药药性研究中,切勿以点代面、以偏概全,发现了与药性相关联的生物学特征,即认为找到药性功能表征的全部。总体看,目前的研究仍然过于凌乱分散,既缺乏从整体宏观层面上对药性的各维度之间的整合性研究和相关性分析,也未能围绕某一药性属性的关键核心要素展开深入全面阐释。尽管如此,近年来药性研究中所取得的科研成果仍然告知我们,中药药性理论体系虽然庞大复杂,但却是可知的,只是这个认知过程不是短时间内能够完成的。但只要我们遵从实践(实验)、认识、再实践(实验)、再认识的事物发展规律,多学科协同,相互补充,共同努力,不

断引入新思路、新技术和新手段,从生物、化学等多个层面对其加以解析、归纳、总结,最终一定能够揭示这一中医药研究领域中的巨大工程体系,使之成为具有时代特点、符合社会需求的一种新的可整合还原的现代医学理论体系。

## 参考文献

- 崔鹏,高天舒.2007.常用软坚散结中药及复方碘含量的测定.中华中医药学刊,25(7):1396-1398.
- 代春美,肖小河,胡艳军,等.2008.微量热法对不同产地黄连品质的评价.中成药,30(8):1179-1181.
- 樊冬丽,廖庆文,鄢丹,等.2007.基于生物热力学表达的麻黄汤和麻杏石甘汤的寒热药性比较.中国中药杂志,32(5):421-424.
- 樊岚岚,唐由之,卢果雪,等.1998.冰片对角膜上皮细胞膜渗透作用的实验研究.中国中医眼科杂志,8(2):67-69.
- 方萍.2000.浅谈中药四气现代药理学研究.浙江中医学院学报,24(4):73.
- 付先军,刘红兵,李国强,等.2009.电感耦合等离子体质谱法分析14种归肺经中药无机元素.时珍国医国药,20(6):1488-1490.
- 郭顺根,贾长恩,牛建昭,等.1989. $^3\text{H}$ -川芎嗪在动物体内分布与排泄的定量研究.中国医药学报,4(4):22-26.
- 黄丽萍,彭淑红,胡强,等.2010.6味热性中药对大鼠骨骼肌能量代谢相关因子的影响.中华中医药杂志,25(2):228-230.
- 黄丽萍,彭淑红,蒙晓芳,等.2009.6种寒性中药对大鼠肝脏能量代谢的影响.中国中药杂志,2009,34(24):3255-3258.
- 黄品佳.2012.浅谈中药的药性理论.中国实用医药,7(34):229-230.
- 李健,李峰,王厚伟.2009.中药药性与蛋白质含量相关性研究.山东中医药大学学报,2009,33(3):181-183.
- 李良,刘国贞,梁月华.1999.寒凉和温热药对大鼠脑、垂体和肾上腺内5-羟色胺及去甲肾上腺素神经元和纤维的影响.中国中药杂志,24(6):360-362.
- 梁月华,钮淑兰,刘庚信,等.1987.寒凉与温热对中枢递质的影响.北京医科大学学报,1(2):82.
- 刘萍,王菊英,李倩,等.2007.黄芩苷对脑缺血再灌注损伤大鼠神经细胞凋亡及相关基因表达的影响.中国新药与临床杂志,26(2):109-114.
- 刘云海,陈永顺,谢委,等.2003.柴胡皂苷抗内毒素活性研究.中药材,2003,26(6):423-425.
- 欧阳昌汉,吴基良,陈金和.2005.黄芩苷对心肌缺血再灌注损伤大鼠心功能的影响.中药药理与临床,21(5):15-16.
- 任明,郝筱诗,叶伶俐,等.2014.人参多糖的提取分离及其体外抗肿瘤作用.吉林大学学报,40(4):812-815.
- 阮毅铭.2008.乌梅的化学成份及药理作用概述.中国医药导刊,10(5):793-794.
- 施怀生,冯俊婵,赵怡蕊,等.1996.试论中药归经理论及其与体内代谢过程的关系——对32种中药实验研究资料的分析报告.山西中医,12(6):32-34.
- 隋峰,戴丽,李倩,等.2015.TRPV1通道介导的热生成是辛热(温)中药药性表征的重要模式.药学报,50(7):836-841.
- 隋峰,杨娜,张畅斌,等.2010.寒热性中药的成分对TRPV1和TRPM8通道蛋白基因表达的影响.中国中药杂志,35(12):1594-1598.
- 谭廷华,刘爱芳,王新英,等.1997.黄芩甙和芸香甙对OH $^{\cdot}$ 的清除作用.西安医科大学学报,18(1):41-43.
- 王静.2014.枸杞子的药理作用和临床应用价值分析.亚太传统医药,10(7):50-51.
- 王璐,张红宇,王莉.2010.乌梅及其不同炮制品的药理作用比较.中药材,33(3):353-356.
- 王宁生,梁美容,刘启德,等.1994.冰片“佐使则有功”之实验研究.中医杂志,35(1):46-47.
- 王晓燕.2013.中药药性物质基础研究中数学建模思路探讨.中国实验方剂学杂志,19(15):337-339.
- 王振飞,李煜,戴宝贞,等.2007.从地榆对不同癌细胞的抑制效果看中药归经理论的科学性.中医药通报,6(5):58-60.
- 吴斌,杨丽萍,张天娥,等.2006.热药疗寒的基因表达谱研究.中国中药杂志,31(11):914-917.
- 武密山,李恩,赵素芝.2000.补肾复方对骨质疏松大鼠细胞内信息调节的影响及其与药物归经相关性的实验研究.上海中医药杂志,20(2):44-46.
- 夏宗勤,胡镇球,胡雅儿,等.1984.四种“虚证”模型的建立及其与环核苷酸系统的关系.中西医结合杂志,4(9):543-545.
- 徐伟超,贾蕊,李渡斌,等.2012.中药归经现代实验研究的原理、方法及存在的问题.中医杂志,2012,53(19):1629-1631.
- 杨怀霞,马庆一,杨林莎.2003.茶叶及诃子等植物提取物的抗氧化作用.郑州大学学报(医学版),38(3):413-415.
- 易宁育,夏宗勤,胡雅儿,等.1994.一些滋阴助阳药调整 $\beta$ 肾上腺素受体cAMP系统及M胆碱受体cGMP系统间失平衡的分子机理.中药药理与临床,6:10-12.
- 郑茂荣,谢勇,张瑞珍,等.1990.黄芩甙治疗寻常银屑病近期疗效初报.中国皮肤性病杂志,4(4):217-218.
- 朱家颖,岑晓风,陈星,等.2010.黄连生物碱降糖活性协同作用研究.时珍国医国药,21(9):2282-2284.
- 朱荣林,杨秋秀.1995.寒热中药微量元素的比较与分析.广东微量元素科学,2(8):17-21.
- Sui F, Huo H R, Zhang C B, et al. 2010. Emodin down-regulates expression of TRPV1 mRNA and its function in DRG neurons in vitro. The American Journal of Chinese Medicine, 38(4):789.

# 第三章 中药药效评价研究

## 第一节 中药药效学研究概述

中药药效学是以中医药理论为指导，应用现代科学技术研究中药对机体的药理作用及作用机制，阐明中药防治疾病原理的科学。

### 一、中药药效学研究的意义

#### 1. 指导临床合理用药

中药药效研究可直接指导临床合理用药。例如，麻黄为传统的辛温解表药，具有发汗、平喘、利水之功效，是治疗风寒感冒的常用中药。现代药理研究表明麻黄同时具有强心、升高血压的药理作用，因此，对于伴高血压的风寒感冒患者应禁用或慎用麻黄。

#### 2. 补充临床研究不足

临床研究受到伦理学、患者年龄、指标检测的损伤性、患者依从性等多种因素限制。中药药效研究则可以采用整体动物模型或离体组织、器官模型进行药理实验，进行组织、器官标本的观察、多个指标的动态检测和综合分析，深入了解中药的多种作用，以弥补人体实验无法开展的限制性研究。

#### 3. 促进中药新药开发

通过中药药效研究可以筛选最优处方、确定最佳工艺、筛选最佳部位或组分，为新药研发的进一步研究奠定基础；开展系统的药效学实验可以确定新药适应证，确定给药剂量、给药途径、用药次数、应用注意事项，为临床试验提供参考；开展深入的作用机制研究，可以为临床适应证的选择提供清晰的作用途径与原理，为新药研发提供更为有力的实验依据。

#### 4. 阐明中医药理论

应用中药药效研究的技术和方法，可以阐明中药药性理论、配伍、治则、理法方药等相关中医药理论。如中药的基本作用为“扶正祛邪，调节平衡”，为达到扶正目的临床用药多采用补益方药。中药药效研究表明，补益药主要是通过增强机体的免疫功能，增强神经内分泌系统功能，尤其是下丘脑-垂体-性腺轴、下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴、下丘脑-垂体-甲状腺轴功能而产生扶正之功效。

#### 5. 建立中药药效学研究新思路、新方法

中医药学中众多药物、治疗方法的发现、复方的产生及其疗效的证实都来源于人体试验和反复应用的直接观察和经验总结。现代科学技术在中药药效研究中的应用，为中药临床应用和新药开发提供了大量的药效学研究基础，目前的中药药效研究方法的进步也为中医药理论的发展起到了较好的促进作用。例如，对中药归经理论的现代研究，学者们利用现代药物动力学的研究方法、环核苷酸检测法、现代受体学说以及中药微量元素观测等研究思路和方法为中药归经理论提供了新的科学依据。

## 二、中药药效学的基本特点

### 1. 中药作用的多样性

中药具有广泛的药理作用，中药成分的复杂性决定了其作用的多样性。例如，人参主要成分有人参皂苷、糖类化合物、多肽类化合物、氨基酸、蛋白质、有机酸、脂类化合物、挥发油、微量元素等，功效为大补元气、复脉固脱、安神益智、补脾益肺等，大量的中药药效研究表明，其药理作用有强心、抗休克、降低外周血管阻力和降压、抗缺血和保护心肌、促进学习记忆、增强造血功能、提高免疫功能、抗应激作用、改善血流变和抗血栓形成作用、延缓衰老、抗氧化作用、抗肿瘤作用、降血糖作用、促进内分泌功能、促进核酸和蛋白质合成、降血脂作用、抗溃疡作用、抗辐射作用、抗炎作用、保肝等。

### 2. 中药作用的双向性

中药的双向性调节作用，是临床应用中的一大特点。双向性是指同一种药物随机体状态不同而产生两种截然相反的功效，或者同一种中药不同的成分、不同的炮制、不同的剂量或不同的配伍也产生相反的药理作用。例如，桂枝对体温有双向调节作用，即发热时能降低体温，体温低下时可以升高体温，促使其恢复正常；山楂对痉挛状态的胃肠平滑肌有松弛作用，对松弛状态的胃肠平滑肌又有抑制作用；人参具有兴奋和抑制中枢的作用，其所含的皂苷有 20 多种，成分不同其药理作用相反，Rg 类有中枢兴奋作用，而 Rb 类则有中枢抑制作用；黄芪对血压的影响，15g 以内可升高血压，35g 以上反而降压；生半夏有催吐作用，而炮制后的半夏却能抑制呕吐中枢而起到止呕作用。

### 3. 中药作用的复杂性

(1) 量效关系复杂性。一般来讲，在一定剂量范围内，药理效应随着药物剂量增大而作用加强。但在进行中药药效研究时，常常出现量效不一致性。研究者发现中药剂量变化对疗效产生影响的规律，大致可以分为以下四个方面：一是量变致平，即超过一定的效应量，即使再增加用量，疗效也不会发生变化，而是一个相对的平台期；二是量变致新，即在某一剂量范围内，中药主要用于治疗某种疾病，然而随着剂量的改变，该中药治疗另一种疾病的疗效可能会更好；三是量变致反，即随着剂量改变药物产生双向调节作用；四是量变致毒，即药物剂量超过一定范围后，产生毒副作用的现象。

(2) 作用与传统功效不相关性。由于中药作用具有多样性，对中药药效研究范围也日趋广泛。有的作用与中药传统功效密切相关，而有些作用则与传统功效基本无关。例如，山楂的功效是健脾、消食，主要药理作用是通过刺激胃黏膜促进胃液分泌，提高胃液酸度和胃蛋白酶活性，增加脂肪酶，从而促进消化；而研究者发现山楂还具有降血脂、抗动脉粥样硬化、抗心肌缺血、抗心律失常、强心和降血压等药理作用，可用于防治心血管疾病和动脉硬化等疾病，这些作用与健脾、消食功效基本无关。

## 第二节 影响中药作用的因素

影响中药作用的因素有诸多方面，主要包括药物因素、机体因素和环境因素。药物因素包括品种、产地、采收季节、贮藏、炮制、剂型和制剂工艺、剂量、配伍等。机体因素包括生理因素、病理因素和心理因素。环境因素包括地理条件、气候寒暖、居住环境等。这些因素对中药药理作用都会产生明显的影响。