

刘德麟 著

分子网络紊乱与调节

——分子中医药学导论



清华大学出版社

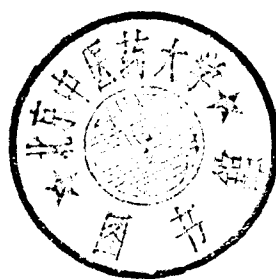
<http://www.tup.tsinghua.edu.cn>



分子网络紊乱与调节

——分子中医药学导论

刘德麟 著



0152167

清华大学出版社

0152167

(京)新登字 158 号

内 容 简 介

本书是分子中医药学的第一部专著。书中阐述了作者关于分子中医药学的理论——分子网络学说，提出了分析中药药效物质的方法——生物筛选法。这一理论与方法都是全新的，不仅适用于中医药学，并且可以推广到生物学和医药学的其他领域。中、西医药学和生物学专业的本科生和研究生、教师和研究人員、临床医师和药师，都可以从阅读本书中有所收获。

A Brief Introduction

This is the first book ever written on molecular Chinese traditional medicine. It treats of the author's own theory called the molecular network theory. It also discusses his method of analyzing the curative elements in Chinese traditional medicine, a biological, screening method. Both the theory and the method are new, and may apply not only in the study of Chinese traditional medicine and of biology, but also in other aspects of medical studies. The book may be found refreshing and informative to graduate and undergraduate students, teachers and researchers in the fields of biology and of both Chinese and western medicine, and physicians as well.

版权所有，翻印必究。

本书封面贴有清华大学出版社激光防伪标签，无标签者不得销售。

书 名：分子网络紊乱与调节——分子中医药学导论

作 者：刘德麟 著

出版者：清华大学出版社（北京清华大学校内，邮编 100084）

<http://www.tup.tsinghua.edu.cn>

印刷者：北京市清华园胶印厂

发行者：新华书店总店北京发行所

开 本：787×1092 1/16 印张：18.75 字数：439 千字

版 次：1999 年 1 月第 1 版 1999 年 1 月第 1 次印刷

书 号：ISBN 7-302-03325-0/R·8

印 数：0001~3000

定 价：29.80 元

前 言

—

作者心中的分子中医学是有着两层意思。一层意思是，古典中医学蕴含的分子原理；一层意思是，中国的分子医药学（分子医药学的中国学派）。从分析古典中医学的分子原理开始，融会现代分子生物学与分子医药学，进而形成中国的分子医药学。现在的分子生物学与分子医药学都是以西方为主导的，中国的分子医药学则要开辟出一块新的天地。

作者提出一个概念，作为分子中医学的基本概念，这个概念叫做生物分子网络。

建立中国的分子医药学，需要从分析古典中医学的分子原理开始；而分析古典中医学的分子原理，则要从分析中药药效物质入手。怎样分析中药药效物质？这一直是难题。作者提出一个方法，叫生物筛选法，用这个方法可以查出中药药效物质的分子构成。

中药药效物质的生物筛选法对于其他天然和传统药物也是适用的，甚至也可用于化学合成药物。中药与其他传统、天然药物药效物质的揭示，将为网络调节药的发明，网络药理学的创造，提供丰富的源泉。

从分子网络调节与组合药学的概念去分析药物作用的分子原理，可以引出新的药学和新的药物——网络药理学与网络调节药。

从分子网络与网络紊乱的概念去分析疾病与证候的分子原理，从网络药理探测网络病理、网络生理，可以导向新的病理与生理学——网络病理学与网络生理学。

网络生理学、网络病理学和网络药理学，将汇合而成中国的分子医药学。

生物分子网络的概念则可以作为理解一切生命现象分子原理的思想工具。

二

生物分子网络及其紊乱与调节，中药药效物质及其组成与分析，构成本书的主题。本书分8章，每章说明一个基本概念。

第1章 细胞的化学组成 说明生物机体是一个分子体系。

第2章 生物分子网络 说明在生命过程中机体每一种生物分子都与其他许多生物分子直接或间接地相互影响。

第3章 分子网络紊乱 说明任何一种疾病、证候的发生都会涉及机体的许多生物分子。

第4章 分子作用 说明中药活性分子是通过对机体生物分子的作用而产生药效的。

第5章 分子网络调节 说明一种中药活性分子可以直接、间接地影响到机体的多

种生物分子。

第6章 中药药效物质 说明中药药效物质是中药活性分子的特别组合，中药活性分子组合来源于中药分子组合，而又不等于中药分子组合。

第7章 组合药学 说明古典中医学关于中药使用的一系列理论与方法，实质上是组合中药分子的经验方法。依据古典中医学的这些理论与方法可以得到理想的中药分子组合。

第8章 生物筛选法 说明以受药动物筛选中药药效物质的基本原理。

第1~3章的核心是讨论疾病与证候的分子病理——分子网络紊乱，所以归并为第I部分：分子中医学导论。第4~7章的核心是中药作用的分子药理——分子网络调节，所以归并为第II部分：分子中药学导论。这两个部分共同讨论了本书的第一主题：分子中医学的基本概念——分子网络紊乱与调节。第8章是阐述本书的第二主题：分析中药药效物质的新方法——生物筛选法，所以独立为第III部分，这一部分虽然篇幅很短，但是其内容必将迅速充实和丰富，因为这一方法有广阔的应用前景。

各章内容各自独立。各章之间，层层铺垫：前面的内容构成后面章节的基础。

同任何理论著作一样，为了说明结论的分析占据了本书绝大部分篇幅。希望读者通过阅读这些分析，可以在头脑里自然地、共鸣地激发产生出本书所要表述的思想。

这些分析的内容涉及到几个学科：生物化学，细胞分子生物学，分子生理学，分子病理学，分子药理学，现代临床医学，中医学和中药学等。它们共同反映了本书理论产生的科学背景。

本书表述的理论是新的，而用以说明新理论的实例（除川芎药效物质的分析以外）却是从原有理论来的。所以，这些例证其实并不都完全贴切。不过，如果没有例证，新理论就不具体。新理论本来就是作者从这类实例中“读”出来的。而将来，从新理论做出新事实，就可以提供新的更贴切的说明，使新理论的具体内容更加充实和丰富。在科学的进程中，事实与理论常常是这样交替迈进的。

三

认识的发展是十分艰难的。从作者公开提出分子中医学的研究计划算起，也已过去整整8年了，如果再追溯以往知识积累和思考探索的过程，则还要再加3倍以上的时间。现在，终于得到了一个结果，形成了这个分子中医学的基本概念和基本方法体系，并且将它完整地放到了稿纸之上。这些年来日夜在心的重压随之而去，我感到多年来未有的轻松，同时又感到淡淡的怅惘。

正是夏夜。夜风抚弄着树梢，树叶沙沙作响。我想起了1965年，也是在夏天，接到了南京中医学院的录取通知；但是，秋天，我却要求休学了。原因之一，就是在我头脑里，物理化学的概念，格拒着五行阴阳的进入，使我觉得读中医很困难。30多年过去了，科学背景发生了很大的变化。紧随分子生物学之后，分子药学和分子医学的时代迅速到来。古典中医学与现代生命科学在我头脑里渐渐交融。本书表述的这个概念和方法系统，就是这交融的一个结果。

分子中医药学现在还只是萌芽，但是，它必将蔚然成荫。相信它将赋予 21 世纪的世界医药和生物科学新的独特的亮色。

作 者

一九九八年六月三十日一稿

一九九八年十月三日二稿

一九九八年十一月十七日三稿

目 录

前言	I
----------	---

第一部分 分子网络紊乱 ——分子中医学导论

第 1 章 细胞的化学组成	3
细胞的元素	3
宏量元素	3
微量元素	4
细胞的无机分子	4
不含碳化合物	4
简单的含碳化合物	4
细胞的有机分子	5
糖	5
脂肪酸与脂类	5
氨基酸	6
肽	6
蛋白质	6
核苷酸	8
核酸	9
第 2 章 生物分子网络	10
皮质醇	10
多巴胺	15
去甲肾上腺素	17
肾上腺素	19
乙酰胆碱	20
α 肿瘤坏死因子	23
白细胞介素 1	26
一氧化氮	29
第 3 章 分子网络紊乱	37
应激	37

急性期反应	38
炎症	39
发热	44
微循环障碍	47
休克	49
播散性血管内凝血 (DIC)	52
多器官功能障碍综合征 (MODS)	54
创伤与手术反应	54
烧伤	59
缺血-再灌注损伤	63
血栓	67
肿瘤	70
心力衰竭	74
动脉高血压	77
反应性肺动脉高压	81
动脉粥样硬化	83
缺血性心脏病	86
心肌病	87
哮喘	89
肺纤维化	96
炎症性肠病	98
急性胰腺炎	100
肝纤维化	101
肝肾综合症	104
肝性脑病综合征	104
肾小球疾病	106
慢性肾功能衰竭	109
胰岛素抵抗	112
胰岛素抵抗综合征 (X 综合征)	114
糖尿病	115
糖尿病的慢性或晚期并发症	116
肥胖	120
绝经后骨质疏松	121
Alzheimer 氏病	122
精神分裂症	124
重型抑郁症	124
帕金森氏病	125

癫痫.....	126
脑缺血.....	126

第二部分 分子网络调节

——分子中药学导论

第4章 分子作用.....	141
激动肾上腺素受体.....	141
肾上腺素受体的分类、分布、生物学效应.....	141
麻黄碱.....	145
伪麻黄碱.....	147
甲基麻黄碱.....	148
对羟福林.....	149
阻断多巴胺受体.....	150
多巴胺受体.....	150
四氢巴马亭.....	150
阻断乙酰胆碱受体.....	152
乙酰胆碱受体.....	152
阿托品.....	152
东莨菪碱.....	157
阻断甘氨酸受体.....	161
甘氨酸与甘氨酸受体.....	161
土的宁.....	162
激动阿片受体.....	163
吗啡.....	163
阻断腺苷受体.....	167
腺苷受体.....	167
咖啡因.....	169
阻断钠通道.....	172
离子通道 钠通道.....	172
河豚毒素.....	173
阻断钙通道.....	174
钙通道.....	174
钙通道阻断药的作用与用途.....	176
粉防己碱.....	179
前胡丙素.....	180
抑制凝血酶.....	181
水蛭素.....	181

阻断血小板活化因子受体	182
血小板活化因子	182
血小板活化因子相关疾病	184
血小板活化因子受体	187
血小板活化因子受体阻断药	187
银杏内酯	188
第 5 章 分子网络调节	192
葛根素	192
粉防己碱	195
小檗碱	206
苦参碱	214
大黄素	215
四氢巴马亭	216
熊脱氧胆酸	219
第 6 章 中药药效物质	222
中药药效物质构成的实例分析	222
柴胡	222
大黄	225
人参	226
芍药甘草汤	228
中药药效物质构成的基本规律	228
第 7 章 组合药学	231
古典中医药学组合中药分子的实例分析	231
柴胡	231
大黄	232
人参	234
芍药甘草汤	237
古典中医药学组合中药分子的基本方法	237

第三部分 生物筛选法

第 8 章 生物筛选法	241
生物筛选法的基本原理	241
生物筛选法的提出背景	241
生物筛选法	241

生物筛选法的应用范围	242
中药有效成分与中药药效物质的区别.....	242
生物筛选法与有效成分分离法的区别.....	242
生物筛选法的检验	243
川芎	243
参考文献	245

第一部分

分子网络紊乱 ——分子中医学导论

第 1 章 细胞的化学组成

第 2 章 生物分子网络

第 3 章 分子网络紊乱

第 1 章 细胞的化学组成

所有生物都由细胞构成。细胞是以膜为界的小室，充满着浓的化学溶液。

细胞是生命现象的基本单位。弄清楚细胞的化学组成，是在分子水平上分析生理、病理、药理过程的基础。

细胞是由一组局限性的元素所组成。由这些元素合成小分子，再由小分子合成大分子。由这些元素、小分子和大分子组成细胞（表 1-1），再由细胞组成包括人在内的多细胞生物。因此，生命的过程都可以归原于分子变化的过程。生理、病理、药理的过程，都可以从分子变化的过程去解析、调控。

表 1-1 细胞的化学组成

元 素	宏量元素： 如碳、氢、氧、氮、磷等 微量元素： 如铁、铜、锌、氟、碘等
无机分子	不含碳的化合物： 如水、氧等 一些简单的含碳化合物： 如碳酸盐等
有机分子	含碳化合物： 糖类，脂肪酸和脂类，氨基酸，肽和蛋白质，核苷酸和核酸

细 胞 的 元 素

活细胞是由一组局限性的元素所组成，按其含量可分为宏量元素与微量元素。微量元素在生理体液中浓度低于 1 mg /g 湿重。

宏量元素

大多数生命物质由 11 种元素构成，这些元素都位于元素周期表中原子序数较低的部分，它们是：氢（H），碳（C），氮（N），氧（O），钠（Na），镁（Mg），磷（P），氯（Cl），硫（S），钾（K），钙（Ca）。其中，6 种非金属元素（O、C、H、N、P 和 S）构成原生质的结构元素，这 6 种元素几乎占细胞重量的 98%。细胞的功能成分（壁、膜、基因、酶等）就是由这 6 种元素形成的。其中 C、H、O、N 又是细胞中最主要最普遍存在的元素，几乎占细胞干重的 90% 以上。

碳是各种有机分子的结构中心——碳干。碳原子因其体积小且外壳上有 4 个电子，而能与其他原子形成 4 个强共价键。最重要的是，它能与其他碳原子连接成链和环，因而产生大而复杂的分子，其大小无明显的上限。

钠、钾通过细胞膜无大的障碍，被生物系统用于充当电荷载体沿神经等传导电冲动。钠、钾的渗透作用引导水的移动，控制水的分布。镁、钙与酶、核酸和其他配体

形成中等度稳定而非牢固的复合物，它们起到生化“板机”的作用，改变和（或）控制这些分子的功能，如钙可影响肌肉的收缩和舒张。磷形成细胞浆的缓冲液，构成核酸的骨架，作为能量载体捕获与贮存代谢的能量（ $\sim P$ ），通过磷酸化和去磷酸化作为分子开关，作为第二信使（cAMP, cGMP）。

微量元素

细胞中还存在一些微量的必需元素，它们是：氟（F）、硅（Si）、钒（V）、铬（Cr）、锰（Mn）、铁（Fe）、钴（Co）、镍（Ni）、铜（Cu）、锌（Zn）、硒（Se）、钼（Mo）、锡（Sn）、碘（I）。微量元素既可以作为酶的必需辅因子，又是细胞分子结构（如线粒体）和细胞膜组织者。例如，铁是过氧化物酶、过氧化氢酶和细胞色素 C 的主要成分，又是形成血红蛋白分子吡咯环的主要部分。铜和锌可与各种酶联结成为其整体的一部分。锌是至少 110 种金属酶和其他细胞组成的固有成分，并为合成蛋白质、DNA 和 RNA 所必需。锌是大分子物质和生物膜的重要稳定成分。含铜的酶包括亚铁氧化酶、含铜单胺氧化酶、含铜赖氨酸氧化酶、细胞色素 C 氧化酶和过氧化物歧化酶。硒半胱氨酸是谷胱甘肽过氧化物酶的成分。锰是许多酶的催化剂，丙酮酸羧化酶是含锰的金属酶。铬是维持正常血糖水平所必需的微量营养素，铬葡萄糖耐受因子被认为可增加胰岛素受体活性。

细胞的无机分子

细胞的无机分子包括不含碳化合物和一些简单的含碳化合物。

不含碳化合物

无机化合物（无机物）一般指碳元素以外各元素的化合物。例如：水（ H_2O ）、食盐（NaCl）、一氧化氮（NO）等，都是无机物。

水是活细胞中最丰富的化合物，其含量一般占重量的 65%~90%。水分在细胞内以游离水与结合水两种方式存在，结合水仅占全部水分的 4.5%，而且是依靠氢键与蛋白质结合，实质上是原生质结构的组成部分；而绝大部分水分子则在细胞内呈游离状态，是细胞中参与物质代谢过程相互反应的溶剂。水在许多离子化合物和中性分子的有效溶剂。水对细胞中的大分子（蛋白质和多核苷酸）的解离有很大影响。大多数细胞的反应发生在水溶液中。水分子决定着一切生命过程。

氧是生物氧化过程所必需的，而活性氧则可损伤机体。活性氧包括：超氧阴离子（ O_2^- ），过氧化氢（ H_2O_2 ），羟自由基（ $\cdot OH$ ），单线态氧（ 1O_2 ）与脂类过氧化物。活性氧都是直接或间接由氧转化而成的，由于它们都含有氧，而且具有较氧活泼的化学反应性，故统称为活性氧，也是无机分子。

简单的含碳化合物

含碳化合物或碳氢化合物及其衍生物被总称为有机化合物（有机物）。但是，一些

简单的含碳化合物则归属于无机物，如一氧化碳、二氧化碳、碳酸盐、氰化物、硫氰化物、金属碳化物及光气等。早已知道二氧化碳、碳酸盐决定着机体的酸碱平衡，现在又发现一氧化碳在体内担负着神经递质与第二信使的角色。

细胞的有机分子

如果不考虑水，则一个细胞的绝大多数分子都是碳化合物。

大致说来，细胞含有四类小有机分子：单糖、脂肪酸、氨基酸和核苷酸。每一类含有许多具有共同的化学性质的不同成员。细胞的主要大分子——蛋白质、核酸和多糖，是从小分子如氨基酸、核苷酸和糖的多聚体等合成的。这四类小分子以及由这些小分子构成的大分子，合在一起占细胞质量的极大部分。

糖

糖主要是由碳、氢和氧所组成，是自然界存在的一大类具有广谱化学结构和生物功能的有机化合物。

糖类物质以它们的水解情况分为单糖与多糖：凡不能水解成更小分子的糖为单糖，如葡萄糖；凡能水解为多个单糖分子的糖为多糖，如糖原、透明质酸、肝素。

糖在生物界中分布极广，含量也较多，几乎所有的动物、植物、微生物体内都含有它。其中以植物界最多，约占其干重的 80%。微生物体含糖量约占菌体干重的 10%~30%，人和动物的器官组织中含糖量不超过组织干重的 2%。

糖是细胞的营养分子。葡萄糖是许多细胞的主要营养化合物。在葡萄糖分解过程中，产生生物合成反应过程中必不可少的能量和“还原力”，主要以 ATP 和 NADH（还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸）两种关键性的分子的形式被利用和贮存。由葡萄糖组成重复结构的简单多糖（均一多糖），在植物细胞内主要是淀粉，在动物和细菌细胞内主要是糖原（动物淀粉），它们被用于贮存能量，以备不时之需。淀粉、糖原既是重要生物能源，它们也能转化为生命必需的其他物质，如蛋白质和脂类物质。

糖是细胞的结构分子。哺乳类动物细胞膜的分析表明，约 5% 是糖，以糖蛋白和糖脂的形式存在。

糖是细胞的识别分子。小而复杂的无重复糖分子序列常共价地与糖蛋白中的蛋白质以及糖脂中的脂相连接。这些糖蛋白和糖脂的短低聚糖链中可能存在的巨大变化，被认为可在细胞内和细胞间奇妙的识别过程中起作用。

脂肪酸与脂类

脂类是与脂肪酸直接或潜在有关的不均一化合物。这一大类化合物的共同性质是：

- (1) 相对不溶于水。
- (2) 溶于非极性溶剂如乙醚、氯仿和苯等。

脂肪酸是一类含有长的烃链（碳氢结构）和一个末端羧基（碳氢氧结构）的化合物。细胞内几乎所有的脂肪酸分子都通过它们的羧酸基团与其他分子共价相连。从动、

植物和微生物中分离的脂肪酸已有百种以上。不同脂肪酸之间的区别主要在于碳氢链的长度, 饱和与否, 以及双键的位置与数目。例如亚油酸具有 18 个碳原子, 在第 9~10、12~13 碳原子之间各有一个不饱和键, 而花生四烯酸具有 20 个碳原子, 在第 5~6、8~9、11~12 和 14~15 碳原子之间各有一个不饱和键。

依据脂肪酸存在与否, 脂类被分为简单脂类和复合脂类。简单脂类即不含结合脂肪酸的脂类, 如维生素 A、D、E、K, 固醇类激素和前列腺素, 都属于此类。复合脂类即与脂肪酸相结合的脂类, 如甘油三酯、磷脂、糖脂、脂蛋白。

脂肪酸是燃料分子。它们能分解产生 ATP, 根据重量比计算, 其 ATP 能量相当于葡萄糖能量的两倍。它们以甘油三酯分子小滴的形式贮存在许多细胞的细胞质内。甘油三酯是脂类中含量最丰富的一大类。每个甘油三酯分子由 3 条脂肪酸链组成, 3 条链接一个甘油分子。有需要时, 脂肪酸能从甘油三酯中释放出来, 降解产能。

脂肪酸的最重要的功能是构成生物膜。它们是磷脂和糖脂的构造单元, 而磷脂和糖脂分子是生物膜的主要成分。包裹着所有的细胞和围住它们内部细胞器的那些薄而不可透的片层主要由磷脂组成。

氨基酸

常见的氨基酸在化学上是各不相同的, 但是它们都含一个羧酸基团和一个氨基, 两者都与一个碳原子相连。氨基酸是多种生物分子的前体, 首先是蛋白质和肽的构造单元, 也充当多种小分子的前体。这些从氨基酸演变而来的小分子都有重要的生物学作用, 例如: 嘧啶和嘌呤, 鞘氨醇, 组胺, 甲状腺素和肾上腺素, 5-羟色胺 (血清素), 卟啉, 有些维生素 (如尼克酰胺) 等。超过蛋白质和其他生物分子合成所需要的氨基酸不能被贮藏起来, 也不能被排泄出去, 过量的氨基酸被用作代谢燃料。由氨基酸可以形成脂肪酸、酮体和葡萄糖。游离氨基酸也可担负神经递质的作用, 如谷氨酸、 γ -氨基丁酸等。

肽

肽是由 2 个或 2 个以上氨基酸残基通过肽链联结形成的。由许多氨基酸残基 (比方说 10 以上) 组成的肽称多肽。肽具有各种特殊的生物学功能。很多激素都属于肽类, 如催产素、加压素和舒缓激肽等。神经递质脑啡肽和巯基缓冲剂还原型谷胱甘肽也都是肽类。

蛋白质

蛋白质是长的线性的氨基酸多聚体, 是高分子量的多肽。很多蛋白质, 是由一个单一的多肽链组成的, 如肌红蛋白。其他蛋白分子可以含有两个或更多相同或不不同的链, 如血红蛋白分子是由四个链组成的。

蛋白质的元素组成与糖和脂质不同, 除含有碳、氢、氧外, 还有氮和少量的硫。有些蛋白质还含有其他一些元素, 主要是磷、铁、铜、碘、锌和钼等。蛋白质的含氮量平均为 16%。