

# 基于方剂药性特征的保健品设计与 功能发现方法研究

李飞雁<sup>1,2</sup>, 袁斌<sup>2</sup>, 颜素容<sup>2</sup>, 邱佳<sup>1</sup>, 马莉<sup>2</sup>, 顾浩<sup>2</sup>, 陶欧<sup>2</sup>, 王耘<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>遵义医药高等专科学校天然药物研发中心, 遵义 563002; <sup>2</sup>北京中医药大学中药信息工程研究中心, 北京 100102)

**摘要:** 目的: 面向保健品配方剂量配比设计的应用需求, 建立一种基于方剂药性特征的保健品配比设计方法。方法: 以石斛、党参降糖作用为例, 以临床有效方剂药性特征为参考模板, 通过计算不同配比的石斛、党参方剂药性特征与经典方剂药性特征的欧氏距离, 确定保健品方剂中各药味的配比。结果: 建立了消渴方剂的药性特征数据库, 并根据消渴方剂的药性特征采用优化算法, 选择与经典方剂玉液汤欧氏距离最近的保健品配比方案, 从而确定保健品方剂中党参、石斛的相对配比。结论: 该方法所设计的保健品配方符合中医原理, 其作用与对应方剂的作用相近, 所设计的保健品功能明确, 能在一定程度上找到保健品配方设计中的剂量配比的近似值, 有利于提高保健品的开发效率。

**关键词:** 方剂药性特征; 保健品; 配比

**基金资助:** 国家自然科学基金项目(No.81373985, No.81173568), 教育部新世纪优秀人才支持项目(No.NECT-11-0605)

## Research on health care products design and function discovery based on the nature characteristics of prescriptions

LI Fei-yan<sup>1,2</sup>, YUAN Bin<sup>2</sup>, YAN Su-rong<sup>2</sup>, QIU Jia<sup>1</sup>, MA Li<sup>2</sup>, GU Hao<sup>2</sup>, TAO Ou<sup>2</sup>, WANG Yun<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>Natural Medicine Research Center, Zunyi Medical and Pharmaceutical College, Zunyi 563002, China; <sup>2</sup>Research Center of TCM-Information Engineering, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100102, China)

**Abstract:** Objective: To establish a design method of health care product proportion based on the nature characteristics of prescriptions in order to meet the requirements of dosage proportion design of health care product formulas. Method: Taking the hypoglycemic effect of dendrobium and tangshen as an example and taking medicinal characteristics of clinical effective prescriptions as a reference template, to confirm the proportion of each herb in health care product formulas by calculating the Euclidean distance between medicinal characteristics of prescriptions with different ratio of dendrobium and tangshen and medicinal characteristics of classical prescriptions. Results: The medicinal characteristics databases of prescriptions used in treatment of diabetes was established, and the proportion of dendrobium and tangshen in health care product formulas was also confirmed by using optimization algorithm according to the medicinal characteristics of prescriptions used in treatment of diabetes and selecting the ratio solution of health care products with the shortest Euclidean distance from Yuye decoction. Conclusion: The ratio solution of health care products designed by using this method is in line with the principle of traditional Chinese medicine, and its functions are explicit and similar to the corresponding prescriptions. The approximate value of components proportion in health care products could be find out to some extent, which is beneficial to improve the development efficiency of health care products.

**Key words:** Medicinal characteristics of prescriptions; Health care products; Components proportion

**Funding:** National Natural Science Foundation of China (No.81373985, No.81173568), Supported by Program for New Century Excellent Talents in University, NCET (No.NECT-11-0605)

随着社会进步和经济发展, 人类对自身的健康日益关注。保健品因其具有特定的保健功能, 且对人体不产生急性、亚急性或者慢性危害, 在维护人们的健康中发挥了重要作用, 尤其是在慢病辅助治疗和预防养生方面有着独特的优势。我国传统

医药理论历来重视对机体的调节, 注重养生保健之道, 认为养生保健的核心是要调整人体阴阳平衡, 最终达到“阴平阳秘”的和谐状态<sup>[1]</sup>。许多养生保健的理论和方药由此产生。自古以来, 中医就有药食同源之说。以中药为原材料的保健品开发具

有独到优势。在我国的保健品市场,中药保健品占了很大份额。目前多数中药保健品的研发多源于经典复方。这些经典复方在长期的实践中已被验证了其有效性和安全性。但如果按原方照用,由于存在药味众多,而不适合用于只以调节机能为目的,不以治疗为目的的保健品研发。故,多数经典方需精简药味后方能适合保健品的开发。然而在对经典方精简的过程中,由于减少了药物,原方的配伍关系会发生改变。如果精简后的处方,药味之间的配比不作相应调整,则会影响处方的功效。如何确定精简后处方中药与药的配比关系,使精简后的方剂与原方接近,是中药保健品设计的一个关键问题。精简后的方剂的功能是否与原方保持一致或者相近,主要在于二者药性的相似性。精简前后方剂的药性越接近,则这两个方剂的相似度越大,功效主治就越接近。故本文在方剂药性特征的基础上,以石斛、党参降糖作用为例,探讨基于方剂药性特征的保健品配比设计方法。

资料与方法

1. 方法原理

1.1 建立消渴方剂药性特征数据库 方剂药性特征是方剂呈现出来的整体药性特征,取决于方剂中各单味药的药性及用量。对各药性而言,目前并无定量衡量药性强弱的方法和标准,本文近似假定来自于不同药物的同一药性没有区别,其强弱只从方剂中具有该药性的药物用量来考虑。因此,方剂药性特征中的某个药性,用方剂中各味药的该药性乘以相应药味的用量百分比之和计算。本文以《中药方剂大辞典》中消渴方剂共292首为例,选取24个药性(寒、热、温、凉、平、辛、甘、酸、苦、咸、淡、涩、心、肝、脾、胃、肺、肾、大肠、小肠、膀胱、心包、胆、三焦)为基本指标,药性的表现形式为1或0。根据文献[2]所建立的方法计算24个药性指标,将以药味表达的方剂转换成用药性表达的方剂,建立消渴方剂药性特征数据库<sup>[2]</sup>。

1.2 建立保健品配方不同配比形式下方剂药性特征 以石斛、党参两种药物组成的配方为例,将药物按9:1、8:2、7:3、6:4、5:5、4:6、3:7、2:8、1:9 9种比例,分别计算其药性特征。

1.3 计算分析 计算不同配比下的保健品方药与消渴方的药性特征之间的欧几里得距离,选择与消渴方最为接近的配比作为设计方案。

2. 数据来源 消渴方剂来源于《中药方剂大辞典》。消渴方中每个药的药性来源于2010版《中华人民共和国药典》一部。

结果

1. 消渴方剂的药性特征数据库 见表1。

表1 部分消渴方剂药性特征

方剂	辛	甘	咸	…	寒	热	温	…	心	肝	脾	…
二丹汤	0.24	0.52	0.24		0.71	0.00	0.00		0.76	0.48	0.14	
人参汤	0.08	0.83	0.00		0.67	0.00	0.00		0.50	0.17	0.42	
滑石散	0.25	0.50	0.00		0.75	0.00	0.00		0.25	0.50	0.50	
滋渴汤	0.14	0.71	0.00		0.14	0.00	0.43		0.43	0.14	0.86	
滋阴降火丸	0.00	0.72	0.07		0.72	0.00	0.14		0.34	0.34	0.07	
犀角丸	0.23	0.69	0.46		0.24	0.08	0.00		0.54	0.39	0.23	
解沫散	0.15	0.85	0.00		0.54	0.00	0.31		0.46	0.54	0.00	
解渴饮子	0.18	0.64	0.00		0.29	0.00	0.32		0.36	0.18	0.71	
翠碧丸	0.68	0.32	0.42		0.58	0.00	0.26		0.47	0.16	0.42	
……												

中医消渴是以多饮、多食、多尿、身体消瘦,或尿浊、尿有甜味为特征的病症。糖尿病是由于胰岛素绝对或相对不足,或胰岛素抵抗,使体内糖、蛋白质及脂肪代谢发生紊乱而导致的代谢性内分泌疾病,属于中医学“消渴”病范畴。

本文以石斛、党参配方的降血糖作用为例,故用中医治疗消渴的方剂建立药效特征数据库。《中医方剂大辞典》中的292个治疗消渴方剂涵盖了治疗消渴的经典方,能较为全面的反映消渴方的方剂药性特征。例如二丹汤,根据计算,其方剂药性特征为:辛0.24,甘0.52,咸0.24,苦0.71,淡0.14,酸、涩均为0.00;寒0.71,平0.29,温和热均为0.00;归经中,心经0.76,肾经0.76,肝经0.48,胃0.24,脾0.14,大肠0.14,其余皆为0.00。通过计算数值可以看出,该方剂的药性特征寒性,不具有温热性;从味特征可以看出该方剂主要具有苦味,其次为甘味,再其次

表2 石斛党参不同配比药性特征

配比	中药	辛	甘	咸	苦	涩	酸	淡	寒	热	温	凉	平	心	肝	脾	胃	肺	肾	大肠	小肠	膀胱	心包	胆	三焦
	石斛	1							1							1		1							
	党参	1										1			1		1								
石斛9党参1	0	1	0	0	0	0	0	0	0.9	0	0	0	0.1	0	0	0.1	0.9	0.1	0.9	0	0	0	0	0	
石斛8党参2	0	1	0	0	0	0	0	0	0.8	0	0	0	0.2	0	0	0.2	0.8	0.2	0.8	0	0	0	0	0	
石斛7党参3	0	1	0	0	0	0	0	0	0.7	0	0	0	0.3	0	0	0.3	0.7	0.3	0.7	0	0	0	0	0	
石斛6党参4	0	1	0	0	0	0	0	0	0.6	0	0	0	0.4	0	0	0.4	0.6	0.4	0.6	0	0	0	0	0	
石斛5党参5	0	1	0	0	0	0	0	0	0.5	0	0	0	0.5	0	0	0.5	0.5	0.5	0.5	0	0	0	0	0	
石斛4党参6	0	1	0	0	0	0	0	0	0.4	0	0	0	0.6	0	0	0.6	0.4	0.6	0.4	0	0	0	0	0	
石斛3党参7	0	1	0	0	0	0	0	0	0.3	0	0	0	0.7	0	0	0.7	0.3	0.7	0.3	0	0	0	0	0	
石斛2党参8	0	1	0	0	0	0	0	0	0.2	0	0	0	0.8	0	0	0.8	0.2	0.8	0.2	0	0	0	0	0	
石斛1党参9	0	1	0	0	0	0	0	0	0.1	0	0	0	0.9	0	0	0.9	0.1	0.9	0.1	0	0	0	0	0	

为辛、咸、淡味,不具有酸涩味;归经特征中可看出该方剂主要对心和肾经的作用强,其次是肝经,再其次是胃、脾和大肠,而对肺及其余经则不产生作用。由此可见,方剂药性特征在一定程度上体现了方剂的作用特征和功能。

2. 九个配比下的石斛与党参药性特征 见表2。由表2可以看出,当石斛与党参在不同比例剂量下,其方剂药性特征不同。如石斛与党参按9:1组方时,表现为较强的寒性,归经以入胃、肾经为主,而对脾和肺经较弱,说明其以清热滋阴为主,主要以清胃热和滋养胃、肾之阴为主。随着党参剂量的加大,该方的寒性减弱,对肺和脾经的作用增强,当石斛:党参在5:5时,其入肺和脾经的比例已和入胃和肾经的比例相同,说明已表现出补脾气和肺气的功能。随着党参比例的增加和石斛比例的减少,寒性进一步减弱,对胃和肾经的作用也减弱,而对肺和脾经的作用明显增强,体现明显的补气健脾作用。说明方剂剂量的不同配比会改变方剂的药性,进而引起方剂功效的变化。

3. 计算分析 计算石斛党参不同配比的方剂药性特征与各消渴方剂药性特征的欧几里得距离,分析发现,石斛党参(4:6)的配方结果与消渴方剂中的玉液汤最为相近。本节将石斛党参不同配比的配方结果与消渴方剂的距离按照平方的欧几里得距离由小到大排序如表3所示。

通过以上结果可以看出与石斛-党参这种组合设计的药性配比最接近的是玉液汤。玉液汤出自《医学衷中参西录》上册。其药物组成为:生山药1两,生黄芪5钱,知母6钱,生鸡内金2钱(捣细),葛根1钱半,五味子3钱,天花粉3钱。玉液汤为治疗阴虚消渴的传统方剂,但在配伍组方时,却以甘温补气升阳的黄芪为君药,配以滋阴清热的葛根、山药、知母、天花粉,充分体现了中医“气能生津、阳升而阴应”的学术思想和整体观。

在本文的保健品配伍设计中,用补气的党参与滋阴清热的石斛进行配比,其组方的整体结构与经典方剂玉液汤基本一致,且两药剂量的合适配比为6:4,表现其功效以补气健脾为主,兼能滋阴生津,也体现了中医“气能生津”的思想。中医认为消渴的病因病机主要与饮食不节,长期过食肥甘厚味使脾胃运化失职,积热内蕴,化燥耗津或为情志失调致气机郁结化火,消烁肺胃阴津有关。而糖尿病患者发病前也多有饮食不节,过食肥甘厚味,有不同程度的精神创伤或思虑过度等因素有关,这与中医对消渴病因病机的认识一致。中医认为饮食不节、思虑过度均会伤及脾脏,从而导致脏腑机能失调而致。本方剂以补气健脾的党参剂量比例为6,能针对伤脾的病因病机,调理脾胃,增强脾的运化功能,发挥调节脏腑机能的作用。石斛甘寒,入肺肾经,在方中的剂量比例为4,能针对积热化燥伤津,发挥滋阴清热、生津的作用。以补气健脾的党参与甘寒滋阴清热的石斛按6:4的配比,能标本兼顾,以本为主,重在调节脾的机能,符合中医治疗糖尿病的基本原则。

现代医学认为胰岛素抵抗和胰岛β细胞分泌功能下降是糖尿病的病理基础,胰岛素抵抗对血糖等物质代谢所引起的代谢

表3 不同配比石斛党参与消渴方的欧几里得距离

石斛党参组成配比	方剂	平方欧几里得距离
石斛党参4:6	玉液汤	0.374
石斛党参5:5	玉液汤	0.425
石斛党参3:7	玉液汤	0.442
石斛党参6:4	千金散	0.458
石斛党参6:4	祛烦养胃汤	0.481
石斛党参5:5	千金散	0.498
石斛党参5:5	茺萸丸	0.516
石斛党参6:4	茺萸丸	0.526
石斛党参7:3	千金散	0.538
石斛党参7:3	祛烦养胃汤	0.553
石斛党参3:7	玉壶饮	0.590
石斛党参4:6	铅丹散	0.602
石斛党参4:6	茺萸散	0.620
石斛党参2:8	玉液汤	0.631
石斛党参7:3	枸杞根饮	0.641
石斛党参3:7	子童桑白皮汤	0.642
石斛党参2:8	玉壶饮	0.690
石斛党参2:8	人参汤	0.718
石斛党参8:2	千金散	0.739
石斛党参8:2	祛烦养胃汤	0.745
石斛党参8:2	枸杞根饮	0.803
石斛党参1:9	干葛散	0.821
石斛党参1:9	人参汤	0.867
石斛党参1:9	玉壶饮	0.910
石斛党参9:1	祛烦养胃汤	1.057
石斛党参9:1	千金散	1.059
石斛党参9:1	止消汤	1.084

综合征是糖尿病并发症发病的重要原因。研究发现多糖类物质在防治糖尿病及其并发症方面有较好的生物活性<sup>[3-6]</sup>,其主要通过对糖代谢酶的调节和对激素水平的调节产生作用,可抑制糖异生,促进胰岛素分泌,提高胰岛素受体对胰岛素的敏感性,从而降低血糖,达到改善糖代谢紊乱和胰岛素抵抗的目的<sup>[7]</sup>。本研究的方剂中党参和石斛均含有多糖,尤其是党参药材中多糖含量较高,可达到42.27%<sup>[8]</sup>,是党参的有效成分之一。此外,生物医学的研究成果表明自由基与糖尿病关系密切,它能直接破坏胰岛β细胞的膜结构,损伤细胞的脱氧核糖核酸(DNA),导致胰岛素原合成障碍而引起糖尿病<sup>[9]</sup>。而党参多糖在体内均具有良好的清除自由基作用<sup>[10-11]</sup>,能提高超氧化物歧化酶(SOD)的表达量,抑制活性氧自由基(ROS)的产生,从而抑制氧自由基对胰岛β细胞的损伤。这也是重用党参能发挥降糖作用,并调节机体功能的生物学基础。

上述分析表明,本方法筛选的降糖配方石斛:党参4:6的配比,符合中医治疗消渴的原理,与对应方剂主治的病症一致,且与现代生物医学研究结果相吻合。这一方法尤其适合于在药物既定的前提下,筛选药物不同配比所可能存在的特定功能。例如,一些药材种植基地可以借用此方法针对基地药材设计合适的保健产品,并较快发现这些产品的功能方向。由于这一方法中所用的药性不具备精确的定量意义,这也是目前药性理论研究尚未有效解决的问题之一,因此这一方法不适合用于药物之间的精确定量和配比,更不可能替代基于药效学实验的配比优化。

**结论**

本文面向保健品配比设计和功能发现的应用需求,建立了一种基于方剂药性特征的保健品配比设计和功能发现方法。以石斛、党参道地药材保健品开发为例,利用方剂药性特征欧几里得距离计算方法,以治疗糖尿病经典方剂玉液汤为模板,发现了石斛党参的合适配比及其在功能上与玉液汤的方向一致性。该方法以临床有效方剂药性特征为参考模板,所设计的保健品配方符合中医原理,与对应方剂主治的病症一致,使所设计保健品的功能更具有针对性,有利于提高保健品的开发效率。该方法可用于新方剂的筛选和功能发现,并明确自拟配方的应用范围;同时,还可探索已开发配方的新主治功能。因此,该方法具有广阔的应用前景。

**参 考 文 献**

[1] 党毅,肖颖.中药保健食品研制与开发.北京:人民卫生出版社,2002:95

[2] 颜素容,王耘,乔延江.方剂药性特征的表述方法及其应用.北京中医药大学学报,2010,33(5):297-299

[3] 熊学敏,曹压,赵银鹰,等.南瓜多糖降血糖有效部位的提取分离及检测.中国新药杂志,2001,10(11):826

[4] 刘成梅,付桂明,涂宗财,等.百合多糖降血糖功能研究.食品科学,2002,23(6):113

[5] 黄琦,许家莺.麦冬多糖对2型糖尿病血糖及胰岛素抵抗的影响.浙江中西医结合杂志,2000,12(2):81

[6] 陈云龙,何国庆,张铭,等.细茎石斛多糖的降血糖活性作用.浙江大学学报(理学版),2003,30(6):693

[7] 傅盼盼,洪铁,杨振,等.党参多糖对糖尿病小鼠胰岛素抵抗的改善作用.时珍国医国药,2008,19(10):2415

[8] 南焕杰,秦雪梅,武滨,等.潞党参多糖的超声提取和含量测定.山西医科大学学报,2008,39(7):641-643

[9] 方允中.自由基与酶.北京:科学出版社,1989:228

[10] 许爱霞,张振明,葛斌,等.党参多糖抗衰老作用机制的实验研究.中国现代应用药学杂志,2006,23(8):729

[11] 李贵荣,杨胜圆.党参多糖的提取及其对活性氧自由基的清除作用.化学世界,2001,7(8):421

(收稿日期:2014年6月6日)

· 研究报告 ·

# 鳖甲煎丸对肝癌细胞周期及Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路中 $\beta$ -catenin、COX-2蛋白表达水平的影响

贾文燕<sup>1</sup>,贺松其<sup>1</sup>,文彬<sup>2</sup>,孙海涛<sup>1</sup>,樊尔艳<sup>1</sup>,郑艳<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>南方医科大学,广州 510515; <sup>2</sup>中国人民解放军四五八医院,广州 510602)

**摘要:** 目的:研究鳖甲煎丸对肝癌细胞HepG2细胞周期、Wnt信号通路中 $\beta$ -catenin蛋白及其磷酸化水平、靶基因COX-2蛋白表达水平的影响,探讨鳖甲煎丸抗HepG2细胞增殖、黏附与侵袭的作用机制。方法:运用血清药理学方法,以鳖甲煎丸含药血清、空白血清及索拉菲尼含药血清分别培养HepG2细胞,采用流式细胞术、Western Blot检测药物对细胞周期、Wnt信号通路中 $\beta$ -catenin、phospho- $\beta$ -catenin (Ser675)、COX-2蛋白表达水平的影响。结果:鳖甲煎丸高中剂量组、索拉菲尼可使HepG2细胞发生G<sub>1</sub>期阻滞,下调HepG2细胞中 $\beta$ -catenin、COX-2、phospho- $\beta$ -catenin (Ser675)蛋白表达水平。结论:鳖甲煎丸可抑制HepG2细胞增殖、黏附与侵袭,其机制可能与其使细胞发生G<sub>1</sub>期阻滞、减少 $\beta$ -catenin在细胞中的积聚、干预phospho- $\beta$ -catenin (Ser675)的促转录作用、抑制靶基因COX-2表达具有相关。

**关键词:** 鳖甲煎丸; Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路; 细胞周期;  $\beta$ -catenin; COX-2

**基金资助:** 国家自然科学基金项目 (No.81072934)

通讯作者:贺松其,广东省广州市广州大道北1838号南方医科大学中医药学院,邮编:510515,电话:020-61648247  
E-mail: hesongqijz@126.com