

基于药性组合模式的降压组分中药设计

缪素芬, 颜素容, 郭维嘉, 罗计, 孙婧, 董昉, 王耘*, 乔延江*
(北京中医药大学 中药信息工程研究中心, 北京 100102)

[摘要] 组分中药是一种继承并发扬中医药理论的创新中药研究模式。对于组分中药的研制目前也有很多设计方法, 但其共同特点是缺乏与中医药理论的有效衔接。该文通过基于药性组合模式探讨组分中药的设计方法, 为组分配伍提供了具有中医特点的配伍方法, 并以高血压为例验证了其可行性。

[关键词] 组分中药; 药性组合模式

组分配伍是以中医学理论为基础, 以复杂性科学思想为指导, 以临床有效的名优中药二次开发为切入点, 遵循传统方剂的配伍理论与原则, 在基本搞清方剂药效物质和作用机制的基础上, 以组效关系为基础, 优化设计, 针对临床适应病证, 筛选有效的中药处方^[1]。针对特定的病证, 安全有效、质量可控是组分配伍中药所追求的主要目标, 作为组分中药, 应具有按中医理论配伍组方、临床适应病证明确且有较强针对性、新方的物质基础及作用机制相对清楚等特征; 组分中药是一种继承并发扬中医药理论的创新中药研究模式。

组分中药的研制大致分成以下 3 个步骤: 发现具有潜力的配伍方案、对方案的优化和设计、对效应的评价。针对每一步骤, 目前已有许多设计方法。第一步骤常用的方法有: 聚类分析法^[2]、组别剔除法^[3]等; 第二步骤常用统计实验设计方法, 比如正交设计法^[4]、均匀设计法^[5]等; 第三步骤常用的方法包括: 整体动物实验、离体器官实验、离体细胞实验、分子药理学及当前研究比较多的分子生物学方法。其共同的特点是缺乏与中医药理论的有效衔接。组分中药是根据经典方的药、味组成和各药味对应的药性组合得到经典方的药性组合模式。以此经典方的药性组合模式为模版, 利用所对应的药性对组分中药进行配伍, 得到组分配伍方案。本文通过基于药性组合模式探讨组分中药的设计方法。

1 方法

1.1 方剂的选取 根据临床有效的高血压类方, 总结类方中的药性组合模式。以“阴虚阳亢”、“高血压”、“方剂”为关键词在 CNKI(中国知网)中搜索文献。共得 139 篇文献, 分

别发表于 1959 年 6 月至 2011 年 12 月。选择其中没有重复且均为有文献佐证在临床试验中确对阴虚阳亢型高血压有显著疗效的方剂, 并排除应用方剂同时使用西药进行治疗的情况, 得到符合要求的方剂共计 13 首, 以这 13 首方剂的药性组合模式为模板进行后期的中药有效成分配伍。

1.2 组分配伍设计方法 二分图是由 2 类节点和 2 类节点之间的边组成, 针对方剂而言, 一类节点对方剂中的各药味, 另一类节点对应个药性组合, 2 类节点之间的边说明相应的药物具有对应的药性组合, 从而构成一个方剂配伍的二分图。针对组分配伍而言, 一类节点对应用于配伍的各个组分, 另一类节点对应于各药性组合。2 类节点之间的边说明相应的组分具有对应的药性组合。基于这一对应关系, 可以将一个组分配伍方案表达为一个组分配伍二分图。设计的目标是组分配伍二分图中的药性组合节点与方剂配伍二分图中的药性组合节点尽量重合, 同时尽量少地引入其他药性组合。由此所设计的组分配伍能够在最大程度上与原方剂的药性配伍特征一致, 从而保证了在功效上与原方剂的一致性。为了快速得到最优方案, 采用贪婪算法对方案进行优选。

1.3 动物实验验证 选用能表现出典型的阴虚阳亢症状的雄性自发性高血压大鼠(SHR)24 只作为模型组, 8 周龄正常 SD 大鼠 8 只作为对照组。将 SHR 大鼠随机分为模型组、受试药组(黄豆苷元 $25 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 、二甲双胍 $100 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 、托吡酯 $50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)和阳性药组(依那普利 $7 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)。使用生理盐水溶解药物, 按照不同组别使用不同药物灌胃, 对照组灌胃等体积生理盐水。每天 1 次, 连续用药 8 周。每周固定时间, 使用大鼠尾动脉血压测量装置采用尾套脉搏描记法记录各组大鼠尾动脉舒张压、收缩压。

2 结果与讨论

2.1 组分配伍方案的设计与优化 初步组方原则为以最少的药物满足药性组合模式中的全部元素, 且能使非药性组合模式中的元素最少, 药物的药性数据来自对《中药新家族——化学中药》^[6]一书中数据的整理。在此基础上根据阴

[收稿日期] 2013-11-28

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81373985, 81173568); 教育部新世纪优秀人才支持项目(NECT-11-0605); 国家科技支撑计划项目(2008BAI51B01); 北京中医药大学科研创新团队支持项目(2011-CXTD-11)

[通信作者] * 王耘, 教授, 博士生导师, Tel: (010)84738620, E-mail: wangyun@bucm.edu.cn; * 乔延江, 教授, 博士生导师, Tel: (010)84738620, E-mail: yjqiao@263.net

虚阳亢型高血压的治疗原则和药物成分的功对药物成分进行筛选。这样候选药物的范畴大大缩小,其中能同时满足“平苦肝”和“平苦肾”的药物为贝那普利、卡托普利、培哚普利、他莫昔芬、天麻素、依那普利;同时满足“平甘肝”和“平甘肾”的药物为复方氨基酸、甘露醇、谷氨酸、葡萄糖酸钙、人血红蛋白、水解蛋白;同时满足“凉甘肝”的药物为厄贝沙坦、葛根素、普萘洛尔。而同时满足“平苦肝”和“平甘肝”的药物为苯乙双胍、二甲双胍,同时满足“平苦肾”和“平甘肾”的药物为托吡酯,同时兼备滋阴潜阳的作用。初步选择的药物组合为二甲双胍、托吡酯和葛根素。

二甲双胍在临床是一种常用的降糖药,作用机制为增加周围组织对胰岛素的敏感性,增加胰岛素介导的葡萄糖利用,抑制胆固醇的生物合成和贮存,降低血甘油三酯、总胆固醇水平等。与胰岛素作用不同的是,本品无促进脂肪合成作用、对正常人无明显降血糖作用,对 II 型糖尿病单独应用时一般不引起低血糖。而目前关于二甲双胍用于高血压的治疗的实验也频见报道^[7-9]。托吡酯在我国临床上是一种常用的抗癫痫药,作用机制主要有阻断神经元持续去极化导致的反复电位发放阻断钠通道,增强抑制性中枢神经递质的作用,降低兴奋性中枢神经递质的作用等。在美国它除了作为抗癫痫药外还是经 FDA 批准的,且临床最常用的偏头痛药物。目前关于托吡酯用于高血压的治疗亦见报道^[10]。葛根素在临床是一种常用的心血管类药物,关于其用于高血压的治疗,有效率高且耐受性好,降压作用平稳^[11-13]。根据这些

临床、药理实验可见 3 种药物在针对高血压的治疗上均有作用,可以尝试进行组合治疗。根据药性组合模式及初步组方原则为指导的药物组合初步确定的情况下,依据药物成药性、药物间相互作用及药物在临床中的实际应用对药物组合进行优化。

葛根素水溶性差,口服生物利用度仅为 3.779%,临床上通常使用的是注射液。但中药成分注射液近年来不良反应频发,且葛根素注射给药与 3 种成分同途径给药的设计想法不符,同时与在药物设计时期期待的便捷给药有所出入。因此,选择同样在葛根中含量丰富,结构功能类似,发挥相似作用,而且口服利用度好的黄豆苷元(别名:大豆甙元、大豆苷元)作为替代。经优化得到的药物组合为:二甲双胍、托吡酯和黄豆苷元。

2.2 配方的作用有效性验证 新的药物组合表现了一定的降压作用,虽然没有阳性药的降压作用强(表 1)。这和滋阴药需要长时间应用才能显现效果的认知是一致的,且多篇文献都指出药物组合中的成分较长期使用体现出包括对心肌肥厚的逆转作用等效果。而大鼠易激怒程度虽然受试组和阳性药组比存在显著性差异,但与模型组和正常组部分时间段差异不显著,这可能是由于此指标的相对主观或个体性差异引起的。预实验体现出药物组合的疗效后,需要对药物组成和配比进行优化,再进行进一步实验。可以考虑使用时与现常用降压药合用,在及时控制血压值的同时缓解其他的病理损害。

表 1 各组大鼠收缩压动态变化比较($\bar{x} \pm s$, $n = 8$)

组别	给药前	给药 8 d	给药 19 d	给药 29 d	给药 42 d
正常	121.25 ± 16.89	128.33 ± 18.25	123.43 ± 13.07	121.86 ± 8.84	119.34 ± 10.24
模型	184.7 ± 15.67 ¹⁾	195.38 ± 8.25	192.38 ± 11.43 ¹⁾	197.75 ± 7.8 ¹⁾	190.54 ± 12.5 ¹⁾
受试	189.64 ± 11.5 ¹⁾	163.38 ± 14.57 ^{1 2)}	177.25 ± 14.2 ^{1 2)}	176.25 ± 16.7 ^{1 2)}	173.63 ± 13.87 ^{1 2)}
阳性药	185.77 ± 13.43 ¹⁾	158.75 ± 12.98 ^{1 2)}	138.14 ± 9.3 ^{1 2 3)}	150.5 ± 12.5 ^{1 2 3)}	140.84 ± 7.03 ^{1 2 3)}

注:与正常组比较¹⁾ $P < 0.05$;与模型组比较²⁾ $P < 0.05$;与受试组比较³⁾ $P < 0.05$ 。

3 结论

本文建立了依据药性预测和药性组合模式的组分中药设计方法,为组分配伍提供了具有中医特点的配伍方法,并以高血压为例验证了其可行性。该方法不拘泥于用药形式,在设计时可以得到大量的备选方案,所设计的组分配伍保持了与原方剂药性和功效上的一致性,此方法主要是针对药性进行的定性配伍方案设计,并未考虑各组分之间的用量关系,有待结合组分的药理、药效、毒性等定量数据进行优选与优化。随着方法的进一步完善,以这一方法为基础的组分配伍设计将会在新药研发中发挥重要作用。

【参考文献】

[1] 张伯礼,王永炎,商洪才. 组分配伍研制现代中药的理论和方

法[J]. 继续医学教育, 2006, 20(19):89.

[2] 丁维,蒋永光,宋姚屏,等. 基于中药药性和功效对清热解毒类药的聚类分析[J]. 广州中医药大学学报, 2007, 24(1):3.

[3] 俞凌燕,王毅,范晓辉. 用组别剔除法研究中药的有效组分[J]. 中国中药杂志, 2009, 34(3):337.

[4] 时乐,徐立,谭秋薇. 正交设计法对芍药甘草汤主要部位群不同比例组合的药效学比较[J]. 实用中医内科杂志, 2007, 21(5):21.

[5] 李雪梅,胡义扬,段小华,等. 基于均匀设计的抗肝纤维化中药有效组分配伍研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2001, 30(1):58.

[6] 邓家刚,林寿宁,秦华珍. 中药新家族——化学中药[M]. 北京:中国中医药出版社, 2008.

- [7] 王晶, 黄璟, 屈玉春, 等. 福辛普利联合二甲双胍治疗高血压伴胰岛素抵抗的临床疗效观察——附 43 例报告[J]. 新医学, 2007, 38(1): 26.
- [8] 张成喜, 蒙荣森, 熊肇军, 等. 二甲双胍对原发性高血压患者左心室肥厚的影响[J]. 中山大学学报: 医学科学版, 2009, 30(4S): 137.
- [9] 龚艳春, 郭冀珍, 陆俊茜, 等. 二甲双胍对 155 例肥胖高血压病人血压及代谢的干预作用[J]. 中国新药与临床杂志, 2005, 24(4): 280.
- [10] Tonstad S, Tykarski A, Weissgarten J, et al. Efficacy and safety of topiramate in the treatment of obese subjects with essential hypertension[J]. Am J Cardiol, 2005, 96: 243.
- [11] 杨升伟, 陈云. 非洛地平合葛根素治疗老年高血压病疗效观察[J]. 浙江中西医结合杂志, 2003, 13(10): 614.
- [12] 黄成晋, 张龙生. 葛根素联用氯沙坦对原发性高血压疗效研究[J]. 国际医药卫生导报, 2005, 11(16): 82.
- [13] 黄帧桢, 柏松, 陈莉, 等. 葛根素联用非洛地平对肾性高血压大鼠肾脏 Apelin 和 APJ mRNA 及蛋白表达的影响[J]. 中国中药杂志, 2013, 38(3): 381.

Design of traditional Chinese medicines with antihypertensive components based on medicinal property combination modes

LIAO Su-fen, YAN Su-rong, GUO Wei-jia, LUO Ji, SUN Jing, DONG Fang, WANG Yun*, QIAO Yan-jiang*
(Information Engineering Research Center for Traditional Chinese Medicines, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100102, China)

[Abstract] Multi-component traditional Chinese medicines are an innovative research mode for traditional Chinese medicines. Currently, there are many design methods for developing multi-component traditional Chinese medicines, but their common feature is the lack of effective connection of the traditional Chinese medicine theory. In this paper, the authors discussed the multi-component traditional Chinese medicine design methods based on medicinal property combination modes, provided the combination methods with the characteristics of traditional Chinese medicine for the prescription combinations, and proved its feasibility with hypertension cases.

[Key words] multi-component Chinese medicine; medicinal property combination

doi:10.4268/cjmm20141306

[责任编辑 张宁宁]