

基于药性组合模式的托吡酯新功能发现 及其作用机制研究

李光霁, 顾浩, 郭维嘉, 张燕玲, 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] 目的:根据药性组合模式,研究托吡酯的新功能,将中药药性理论用于老药新用途的发现。方法:根据《中药新家族——化学中药》找出托吡酯的药性,再根据糖尿病、高血压、癫痫、肺癌4种疾病的治则治法,依据功效与药性组合关系及总结其对应的药性组合模式将托吡酯的药性组合与各疾病所对应的药性组合进行比较,预测托吡酯的新功能。结果:经过比较,发现所对应的药性组合与托吡酯的药性组合相符,并有相应文献佐证,而其他几种则没有。结论:该文基于药性组合模式,通过中医临床经验,进行托吡酯新功能的筛选,发现托吡酯除对癫痫有治疗作用外,对糖尿病、高血压、肺癌亦有作用,根据药性组合模式探究药物新功能,可大大缩短新药研发的时间。

[关键词] 药性组合;托吡酯;新功能;气阴两虚型肺癌;阴虚阳亢型高血压;肺热津伤型糖尿病;气阴亏虚型糖尿病

药性又称为中药的性能,是作为指导临床使用中药和阐释中药作用机制的中药依据,其包括四气、五味、归经、升降浮沉、有毒无毒等内容,它们从不同角度规定了药物功用的某些性质或者特性^[1],而药性的这种多维性也决定其功效的多向性和其应用的复杂性。药性组合即是性、味、归经的组合,而药性组合模式则是相同或相近功效的多个药性组合间的配伍。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。本文即是基于药性组合模式,针对托吡酯的药性,总结出其对应的药性组合,与治疗各疾病所需功效相对应的药性组合进行对比,探索其新的功能。

1 资料与方法

1.1 资料的来源与整理 化学药品托吡酯其药性数据来自《中药新家族——化学中药》^[2]一书中数据的整理。肺癌、糖尿病、高血压、癫痫各疾病的证型分类及其治则治法来自于文献的总结。而各证型所对应的药性组合通过对功效-药性的关系进行筛选^[3-4]。

[收稿日期] 2013-11-27

[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

[作者简介] 李光霁,硕士研究生, Tel: 15010636200, E-mail: 760295401@qq.com

• 2396 •

1.2 整理方法 通过文献收集数据分析得出肺癌、糖尿病、高血压、癫痫几种常见的证型及其治则治法,并根据功效-药效关系得出其对应的药性组合。又以托吡酯具有可作用于多个靶点的特征为依据,对其进行其新适应症的研究。根据《中药新家族——化学中药》中所记载:托吡酯性平,味苦、酸、甘;有小毒;归心、肝、脾经。故其药性组合为:平苦心、平苦肝、平苦脾、平酸心、平酸肝、平酸脾、平甘心、平甘肝、平甘脾。

2 结果

2.1 高血压各证型的药性组合与托吡酯药性的比较 经过对比,阴虚阳亢证型中的药性平苦肝、平甘肝,痰湿壅盛证型中的药性平甘脾,阴阳两虚证型中的药性平甘脾、平甘心与托吡酯的药性吻合,见表1。

2.2 肺癌各证型的药性组合与托吡酯药性的比较 经过对比,气阴两虚证型中的药性平甘脾、平甘心,脾虚痰湿证型中的药性平甘脾,气滞血瘀证型中的药性平苦肝与托吡酯的药性吻合,见表2。

2.3 癫痫各证型的药性组合与托吡酯药性的比较 经过对比,瘀阻脑络证型中的药性平苦肝、平甘脾,心脾两虚证型中的药性平甘脾、平甘心、平酸心,肝肾阴虚证型中的药性平甘肝与托吡酯药性吻合,见表3。

2.4 糖尿病各证型的药性组合与托吡酯药性的比较 经过对比,肺热津伤证型中的药性平甘脾、平酸心,气阴亏虚证型中的药性平甘脾、平甘心与托吡酯的药性吻合,见表4。

综合结果分析,发现托吡酯的药性可对应阴虚阳亢型、痰湿壅盛型、阴阳两虚型高血压;气阴两虚型、阴虚阳亢型、脾虚痰湿型、气滞血瘀型肺癌;瘀阻脑络型、肝肾阴虚型、心脾两虚型癫痫;气阴亏虚型、肺热津伤型糖尿病。

表 1 高血压各证型及其治则治法与对应药性组合

Table 1 The syndrome and its treatment of hypertension and its Chinese herbal nature combination

分型	治则治法	药性组合
肝火亢盛	清肝、泻火	寒苦肝、寒甘肝、寒咸肺
阴虚阳亢	育阴、潜阳	凉甘肝、平苦肾、平苦肝、凉甘心包、寒苦肝、平甘肝、寒咸肝、平甘肾
痰湿壅盛	燥湿、祛痰、健脾、和胃	温辛脾、温辛胃、温苦脾、温辛肺、寒甘小肠、平苦肺、温甘胃、温甘脾、平甘肺、平甘脾、温苦脾、温辛肝、温苦脾、温苦肝、温酸脾、温酸肝
阴阳两虚	滋补、肝肾、益气、养血	寒甘肾、寒甘肝、温辛肾、温辛脾、温辛肺、温甘肾、温甘大、平甘脾、平甘肺、平甘心、平甘肾、温酸肺、温酸心、温酸肾、温甘肺、温甘脾、温甘心、温咸肾

表 2 肺癌各证型及其治则治法与对应药性组合

Table 2 The syndrome and its treatment of lung cancer and its Chinese herbal nature combination

分型	治则治法	药性组合
气阴两虚	益气、养阴	平甘脾、平甘肺、平甘心、平甘肾、温酸肺、温酸心、温酸肾、温甘肺、温甘脾、温甘心、寒甘心、寒甘肺、寒苦肺、寒甘胃、寒苦胃
阴虚内热	养阴、清热	寒甘心、寒甘肺、寒苦肺、寒甘胃、寒苦胃、寒苦肝
脾虚痰湿	健脾、化痰	温甘胃、温甘脾、平甘肺、平甘脾、温苦脾、温辛脾、温辛肺
气滞血瘀	活血、化瘀	温辛肝、平甘肺、平苦胃、平苦肝、寒甘肝、寒辛肝
热毒壅肺	解毒、散结	寒酸大肠、寒酸肝、寒苦肺、寒苦胃、寒苦脾、寒苦心、寒苦膀胱、寒苦肾、寒苦肝、寒甘胃、寒甘脾、寒甘小肠、寒辛肺、寒辛胃、寒辛脾、寒辛膀胱、寒辛肾、寒辛肝、寒涩大肠、寒涩肝、凉甘肝、平酸肺、平酸胃、平苦大肠、平甘胃、平涩肝、寒咸肾、寒咸肝、凉咸肝、平咸肺、平咸胃、平咸肝

表 3 癫痫各证型及其治则治法与对应药性组合

Table 3 The syndrome and its treatment of epilepsy and its Chinese herbal nature combination

分型	治则治法	药性组合
风痰闭窍	涤痰、熄风、开窍、定痫	凉甘肝、寒辛心、温辛心、温苦心、温辛心包
痰火扰神	清热、泻火、化痰、开窍	寒咸肺、寒甘肺、寒苦肺、寒苦肝、温辛脾、温辛肺、寒辛心、温苦心、温辛心、温辛心包
瘀阻脑络	活血、化瘀、熄风、通络	温辛肝、平甘肺、平苦胃、平苦肝、寒甘肝、寒辛肝、温甘胃、温甘脾、平甘脾、温苦脾、凉甘肝、平辛甘、温苦肝、平心脾
心脾两虚	补益、气血、健脾、宁心	温甘肾、温甘肝、温甘脾、平甘肺、平甘肾、平甘脾、平甘心、温酸肺、温酸心、温酸肾、温甘心、温甘肝、平甘三焦、温甘胃、温苦脾、温咸心、温涩心、平酸心、平淡心
肝肾阴虚	滋补、肝肾、潜阳、安神	寒甘肾、寒甘肝、温辛肾、温辛脾、温甘肾、温甘大肠、温辛肝、温苦肝、温苦肾、温甘肝、温涩肾、温涩肝、凉甘肾、凉咸肾、平酸肝、温酸肺、温酸心、温酸肾、平甘肾、平甘肝、凉苦肾、凉甘胆、寒咸心、寒咸肾、寒咸肝

表 4 糖尿病各证型及其治则治法与对应药性组合

Table 4 The syndrome and its treatment of diabetes mellitus and its Chinese herbal nature combination

分型	治则治法	药性组合
上消 肺热津伤	清热、润肺、生津、止渴	寒甘肺、寒苦肺、寒苦肝、寒甘心、寒甘肺、寒苦心、平甘肺、平甘脾、寒酸肾、寒酸脾、寒甘胃、凉酸肺、凉甘肺、寒甘肾、凉甘胃、凉甘脾、凉辛胃、平酸肺、平甘胃、平酸心、平酸胆、温酸肺、温酸心、温酸肾、寒苦胃
中消 胃热炽盛	清胃、泻火、养阴、增液	寒咸肺、寒甘心、寒甘肺、寒苦肺、寒甘胃、寒苦胃
气阴两虚	益气、健脾、生津、止渴	平甘脾、平甘肺、平甘心、平甘肾、温酸肺、温酸心、温酸肾、温甘肺、温甘脾、温甘心、寒甘心、温甘胃、温苦脾
下消 肾阴两虚	滋阴、固肾	寒咸肾、寒咸肝、寒甘肾、寒甘胃、寒甘心、寒甘肝、凉甘肾、凉咸心、凉咸肝
阴阳两虚	滋阴、温阳、补肾、固涩	寒咸肾、寒咸肝、寒甘肾、寒甘胃、寒甘心、寒甘肝、凉甘肾、凉咸心、凉咸肝、温辛肾、温辛脾、温甘肺、温甘肾、温甘大肠、温涩肾、温涩肝、温酸肺、温酸心、温酸肾、温苦肾、温甘肾、温甘肝、温辛肾

3 讨论

托吡酯临床上作为广谱抗癫痫新药,对各类癫痫发作均有效,故其对癫痫治疗相关药性的吻合不言而喻。

目前北京大学基础医学院药理学系马兵等^[5]建立 Lewis 肺癌自发性转移模型,用以研究碳酸酐酶抑制剂托吡酯对肿

瘤转移的作用。用终点比色法来测定托吡酯对肺和皮下瘤组织中碳酸酐酶活性的影响。结果发现托吡酯可以明显减少荷瘤小鼠肺中转移灶的数量,最高转移抑制率达到 81.25%,可有效抑制 Lewis 肺癌的自发性转移,其作用机制可能与碳酸酐酶活性及水通道蛋白 1 (aquaporin1, AQP1) 表

达和功能的抑制及血清蛋白谱的变化有关。且肺癌脑转移以癫痫为首发症状,肺癌患者常易引发癫痫^[6]。而 3/4 的癫痫患者伴有肺癌的发生,肺癌与癫痫 2 种疾病间存在着相关性,由此可解释对癫痫有治疗作用的药物托吡酯亦可对癌症有作用。

也有研究发现,托吡酯可作为糖尿病周围神经病变治疗药物,特别是对痛性周围神经病临床疗效更加明显,使用方便,副作用少^[7]。

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。在一项对 531 例有高血压的肥胖受试者应用托吡酯治疗的实验中, Tonstad S 等^[8]观察到与给予安慰剂组相比受试者的体重和血压均有明显降低。

关于托吡酯对以上 4 种疾病的作用机制,以托吡酯对肺癌的作用为例, Endo 等^[9]发现肿瘤新生血管中表达有 AQP1。Saadoun 等^[10]发现 AQP1 可以促进肿瘤新生血管的生成。Hu 等^[11]发现,转染 AQP1 到肿瘤细胞株 4T1 和 B16F10 后,肿瘤细胞的生长、外形、体积和酶作用底物的黏附能力都不受影响,但是肿瘤细胞的膜渗透压增加了 5~10 倍。水通道蛋白(AQPs)的高表达可以改变肿瘤上皮内的渗透压,导致肿瘤细胞外形及体积的改变,并促进肿瘤细胞向周围基质浸润,促进肿瘤的生长和转移。Saadoun 等^[12]发现移植肿瘤细胞到 AQP1 敲除的小鼠皮下或颅内,结果发现肿瘤细胞的供血减少并出现大量肿瘤细胞坏死。以上结果都提示 AQPs 在肿瘤生长、浸润中发挥重要作用。

由于 AQP1 可以快速特异的转运水分子,故会对肿瘤血管生成及细胞迁移产生重要影响。新生血管可以为肿瘤生长提供营养、氧气和多种多肽生长因子,托吡酯通过抑制组织内的 AQP1 的表达,抑制肿瘤新生血管的生成,从而显著降低肿瘤的转移,从而达到治疗作用。

由以上结果显示及相应文献佐证,依靠药性组合模式,可推测托吡酯具有治疗气阴两虚型肺癌、阴虚阳亢型高血压以及肺热津伤型糖尿病、气阴两虚型糖尿病的作用。

4 结论

本文以中医理论为指导,借鉴中医临床经验和优势,以

药性组合模式为指导,探索托吡酯的新功能,发现了托吡酯的降压、抗癌等的功能,同时也为老药新用及药物研发提供新的思路和方法,可以提高药物研发效率,减少药物研发成本及缩短研发周期,也对未来复方药物的设计具有启发作用,后续工作可以不断改良基于药性组合模式进行药物开发的方法,使这种方法日趋成熟。

[参考文献]

- [1] 张德芹,高学敏,钟赣生,等. 中药药性理论研究的现状问题和对策[J]. 中国中药杂志, 2009, 34(18):2400.
- [2] 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, 2008:257.
- [3] 顾浩,王耘,肖斌,等. 中药功效-药性组合关联关系研究[J]. 时珍国医国药, 2011(7):1568.
- [4] 肖斌,王耘,郭维嘉. 中药药性组合及其与功效的关系研究[J]. 世界科学技术——中医药现代化, 2010, 12(6):902.
- [5] MA Bing, XIANG Yang, LI Tao, et al. Inhibitory effect of topiramate on Lewis lung carcinoma metastasis and its relation with AQP1 water channel[J]. Acta Pharmacol Sin, 2004, 25(1):54.
- [6] 胡英春,孙作斌. 以癫痫为首发症状的肺癌脑转移 21 例临床分析[J]. 癌症进展, 2009(5):574.
- [7] 肖天梅,王本国,杨楠. 托吡酯治疗糖尿病周围神经病疗效观察[J]. 中国康复理论与实践, 2007, 13(6):570.
- [8] 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.
- [9] Endo M, Jain R K, Witwer B, et al. Water channel (aquaporin 1) expression and distribution in mammary carcinomas and glioblastomas[J]. Microvasc Res, 1999, 58:8.
- [10] Saadoun S, Papadopoulos M C, Davies D C, et al. Increased aquaporin-1 water channel expression in human brain tumor[J]. Br J Cancer, 2002, 87:621.
- [11] Hu J, Verkman A S. Increased migration and metastatic potential of tumor cells expressing aquaporin in water channels[J]. Faseb J, 2006, 20:1892.
- [12] Saadoun S, Papadopoulos M C, Hara Chikuma M, et al. Impairment of angiogenesis and cell migration by targeted aquaporin-1 gene disruption[J]. Nature, 2005, 434(7034):786.

Discovery of topiramate's new functions based on medicinal property combinations and study on its mechanism

LI Guang-ji , GU Hao , GUO Wei-jia , ZHANG Yan-ling , WANG Yun* , QIAO Yan-jiang*
(Information Engineering Research Center for Traditional Chinese Medicines , Beijing University of Chinese Medicine , Beijing 100102 , China)

[Abstract] **Objective:** To study topiramate's new functions according to the medicinal property combinations , in order to apply the traditional Chinese medicinal theory in discovering new purposes of old drugs. **Method:** According to *New Traditional Chinese Medicinal Families—Chemical Traditional Chinese Medicines* , the authors found out topiramate's property. Then based on the therapeutic principle of diabetes , hypertension , epilepsy and lung cancer , as well as the relations of efficacies and medicinal property combinations , they summarized the corresponding medicinal property combination modes , compared topiramate's medicinal property combination mode with corresponding medicinal property combination modes of these diseases , and predict topiramate's new functions. **Result:** According to the comparison , the corresponding medicinal property combinations were consistent with topiramate's medicinal property combinations as evidenced by corresponding literatures , whereas other medicinal property combinations were not. **Conclusion:** Based on medicinal property combination modes , the authors screened topiramate's new functions according to e of TCM clinical experience , discovered topiramate's therapeutic effects on diabetes , hypertension and lung cancer in addition to epilepsy , and explore new drug function according to medicinal property combination modes , which could help greatly shorten the new drug R&D period.

[Key words] medicinal property combination; topiramate; new function; Qi and Yin deficiency lung cancer; Yin deficiency and Yang hyperactivity hypertension; Lung heat and Jin injury diabetes; Qi and Yin deficiency diabetes

doi:10.4268/cjmm20141308

[责任编辑 张宁宁]