

· 名家论坛 ·

## 自然药理学观的相关性思考\*

石任兵 王永炎

(1 北京中医药大学中药学院 北京 100102; 2 中国中医科学院)

**摘要:**基于天人合一整体观,结合研究发现感悟,分析药物本质的必然性,提出自然药理学观,认为自然界必然存在着维系人类生命的自然药物界及其药物体系。其组成药物元素及其关联药物,为具有特定应答生命体系状态信息、维系生命的相应独特的物质,具有特定组成规律,而呈现相应的药物属性特性,其总集合药物体系为自然药物界。自然药物界的相关性主要表征为药物体系的网络关联性,网络单元为药物-性能-(生命)信息。以药物体系为网络单元,可逐一揭示单物质药物、多物质药物、所有药物的组成体系与相关性及其存在规律,从而以其特定的相关性将自然药物界中各药物体系相互连接,构建出自然药物界网络关联体系,以发现最适药物体系,创造最佳药物,实现从药物必然王国进入药物自由王国。

**关键词:**药物体系;网络药理学;药物本质;药物规律;自然药理学观

中图分类号:R28

## On relativity of concept of natural pharmacy\*

SHI Ren-bing<sup>1</sup>, WANG Yong-yan<sup>2</sup>

(1 School of Chinese Pharmacy, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100102; 2 China Academy of Chinese Medical Sciences)

**Abstract:** The paper put forward the concept of natural pharmacy based on the holistic concept of unity of heaven and man, combined gnosis from research found and analysis on necessity of essence of pharmacy, and thinks that in natural world there must be a natural pharmacy world with the medicinal system which saves the life of human being. The elements of the natural pharmacy world are medicinal objects, which can response the special information of life system, save corresponding material system of life, and have composing laws and features of splitting and composing. The medicinal objects present corresponding medicinal characteristics and the total collection system of them is natural pharmacy world. The relativity of natural pharmacy world is mainly expressed as network connection of medicinal system, and a network unit is medicinal system - property - (life) information. Taking medicinal system as a unit, the composing system, relativity and existence laws of single medicinal, multiple medicinal and all medicinal can be revealed one by one. Every medicinal system in natural medicinal world can be connected with its special relativity for constructing a network connective system. The purpose is to find out the most suitable medicinal system, create the best medicinal, and get into medicinal realm of freedom from medicinal realm of necessity.

**Key words:** medicinal system; network pharmacy; essence of pharmacy; laws of pharmacy; concept of natural pharmacy

石任兵,男,博士,教授,博士生导师,E-mail:shirb@126.com

\* 国家重大新药创制项目(No. 2009ZX09502-006),“十二五”国家科技支撑计划项目(No. 2012BAI29B06),北京中医药大学创新团队项目(No. 2011-CXTD-12),北京中医药大学基地建设项目(No. 2011-JDJS-13)

药物具有治疗疾病的作用,通过药学的研究发展,为人类的健康作出了重要的贡献。诚然,在不同的药理学理论指导下,存在着药物应用形式的区别,其相关药物的研发生产取得了长足的进步。

中药在中医药理论指导下的临床药物以中药单/复方、或制备物制剂为主,药物来源于临床实践,表征为药物整体调节机体阴阳平衡效应,体现整体观的认识思想。但在揭示药物科学本质,有指导性的发现具有显著效应的中药药物方面,亟待解决确定有关药物属性(功能主治)与特性(药物关联性、协同效应)科学本质的关键科学问题。

西药基原为自然药物物质或引导制备,具有一定的生物活性,表征为药物局部针对性治疗疾病效应,体现还原论检验思想,能阐明药物的属性。但由于药物体系为单一成分,其调节的受体或分子网络节点呈现一定的局限性,特别是针对复杂体系的疾病状态调节,尤为显得药物效应适应性不够,同样,亟待解决药物如何创新以适应复杂体系疾病治疗的有关科学问题。为了解决这些关键问题,笔者以自然、科学思想与药学有机融合,结合研究工作分析思考,提出自然药理学观,以提供药学研究指导思想,认识药物必然王国,进入药物自由王国。

## 1 自然药理学观的概念

### 1.1 基本思想

自然药理学观认为,自然界的天地万物平衡存在,万物同源,必然存在着具有维存人类生命的相应自然药物界及其药物体系,即具有独特的药物组成体系与药物属性特性及其存在规律。

众所周知,人是自然界即天地万物的一部分,人与天地(自然界)成为一个和谐统一的有机整体,人与自然的关系应当是一种“生命维系”的关系。人是生命的存在体,自然生态也是作为“生命存在体”而存在的,一方面,自然生态具有自身不断进化的生命过程;另一方面,人作为客观现实世界的一员,其生命状态与自然生态具有不可分割的联系,自然生态的消亡必然导致人类生命的衰退。这就是说,人与自然既密不可分又利害攸关。人是自然之一物,存在于自然之中,因此,必须顺应自然,方得自然科学之道。

### 1.2 组成与药性

自然药物界组成及其药性(属性与特性)为所有药物体系的集合。药物为具有特定的应答生命体系状态信息、维存生命作用的物质。有关药物组成

体系分为单物质药物与多物质药物。单物质药物包括单味药,称为单实体,单有效部位,称为单类体,单有效成分,称为单分体。多物质药物包括多味药,称为合实体,多有效部位,称为合类体,多有效成分,称为合分体。其中单实体、合实体属于实体物质体系药物。单类体、合类体、单分体、合分体属于有效物质体系药物。

单物质药物为药物界组成的基本元素,具有独特的组成体系,其药物属性特性表征为应答相应特定生命信息,而具有治疗相应疾病的药物能力;其药物物质具有可拆分性,拆分药物应答其相应特定生命信息,而具有治疗相应疾病的药物能力;同时具有可组合性,形成关联多物质药物,存在药物相互作用关联性,而体现药物效应的互补性或协调性,使其针对人类不同的较为复杂的疾病状态体系,具有更适合的药物属性与特性。

### 1.3 自然药物界的相关性与药物体系

#### 1.3.1 自然万物共生相关性

依据自然界整体观,万物相互依存,自然界赋予了应答人类生命信息的自然药物界。依据本相关性,可预知理想完美的自然药物界存在。

#### 1.3.2 单物质药物-功能-信息相关性

由自然界赋予的自然药物界,应具有所组成的实体物质药物元素。每一实体药物元素均具有其应答特定人类生命信息的相应药物功能。依据本相关性,可预知自然药物界的组成实体物质药物元素及其药物体系。

由自然界赋予的自然药物界,应具有所组成的有效物质药物元素。每一有效物质药物元素均具有其应答特定人类生命信息的相应药物功能。依据本相关性,可预知自然药物界的组成有效物质元素。构建自然药物界所赋予的自然实体药物可拆分与可组合的有效物质的药物体系。

#### 1.3.3 多物质药物-功能-信息相关性

由自然界赋予的自然药物界实体物质药物元素具有特定的组合元素药物。每一实体药物元素组合药物均具有其应答特定人类生命信息的相应药物功能。依据本相关性,可预知与构建自然药物界的多自然实体药物的组合药物体系。

由自然界赋予的自然药物界有效物质药物元素具有特定的组合元素药物。每一有效物质药物元素组合体系均具有其应答特定人类生命信息的相应药物功能。依据本相关性,可预知与构建自然药物界

的多有效物质药物元素的组合药物体系。

除此以外,还存在着基于上述相关性与自然药物资源所制备产生的药物体系。

#### 1.4 药物体系表征

根据自然药物界的相关性,药物体系表征为网络关联体系。主要分为:①单物质药物的组成体系及其功能与生命信息的关联性,构成独立的网络体系,为单(元)网络。②多物质药物的组成体系及其功能与生命信息的关联性,为多个单(元)网络关联构成的网络体系,为子网络。③所有药物的组成体系及其功能与生命信息的关联性,为所有药物网络集合构成的网络体系,为总网络体系。

每一网络体系应答各自相应特定生命信息,具有相应的治疗人类疾病的药物能力,且存在具有针对相应疾病状态的最适性药物能力的最佳药物体系。总网络体系具有治疗人类所有疾病的能力。其核心为网络体系表征的药物相关性及其关联效应。药物关联效应特性表征分为:①增加组成成分药物效应面,从而,提升药物治疗干预面,增加药物对复杂疾病体系的适应性;②增加组成成分效应面,并出现量(作用强度)的增强,从而,增加药物对复杂疾病体系的适应性与药效力;③增加组成成分效应面,并出现新的药物效应,从质的根本上,增加药物对复杂疾病体系的适应性;④增加组成成分效应面,并出现量(作用强度)的增强,同时出现新的药物效应,从质与量的根本上,增加药物对复杂疾病体系的适应性与药效力。

## 2 自然药理学观的意义

### 2.1 科学意义

基于自然药理学观,可提高我们认识药物界的水平。我们既要基于迄今药理学科学研究成果,去认知已发现的药物界,我们更应注重药物的相关性,去无限构思整体自然药物界,与科学技术发展俱进,去探究、去发现、去丰富、去认识自然药物界,去珍惜药物资源,基于发现规律的积累,去构建理想的完整的药物自由王国。体现自然药物界的已认知与未发现的整体统一。

在研究认知药物本质上,既要注重通过科学研究药物组成体系的整体物质网络表征,去整体分析认识药物本质,也要注重药物的可拆分性,可组合性,去还原分析关联药物的属性特性,去认识关联药物的本质。体现药物本质的整体性与关联性的统一。

基于自然药理学观的中药网络药理学研究,可揭示中药本质,阐明中药科学内涵,提高认识中药必然王国,发现其存在规律。

#### 2.1.1 揭示单味中药药物属性特性的本质

基于自然药理学观,进行单味中药药物研究中,注重中药药物体系关联性,既确定药物组成及其有效部位/成分相互作用性(DI),并结合整体论与还原论阐明其与药物-性能-(生命)信息之间的关联性。

笔者团队在研究人参与三七中,分析其共性成分人参皂苷类,同时系统研究其他共存的成分,认为只有对其进行关联性研究分析,才能从药物整体性,阐明人参与三七具有不同的性能,发挥不同药效作用的中药属性特性本质<sup>[1-5]</sup>。同样,在研究中药大黄、虎杖、决明子、何首乌中,运用特征图谱表征其共性成分大黄素型蒽醌类成分<sup>[6]</sup>,同时研究其蒽醌类成分与其他共存成分的关联性,以及与功能的关联性,从药物整体性,阐明其独特的属性特性本质。因此,对于同类中药,应着力研究其是否具有与性能直接相关的共性成分,以及与性能相关的化学相互作用关联性等。对单味中药药物研究中,应研究其药物成分组成体系,及其相互作用性与功能的关联性。如在研究石菖蒲药物中,发现其药物成分苯丙素类与酚类相互作用性与其功能镇静、抗抑郁的关联性,体现还原分析与整体分析认识药物的统一<sup>[7-11]</sup>。

#### 2.1.2 揭示多味中药关联自然药物属性特性的本质

基于自然药理学观,注重中药自然协同关联研究,着力中药药物网络体系关联研究,既确定单味中药药物组成及其有效部位/成分相互作用性(DI),同时揭示与其他中药药物网络之间关联性,并注重阐明其与所关联的药物-性能-(生命)信息之间的关联性。

#### 2.1.3 揭示中药炮制应用药物属性特性的本质

基于自然药理学观,注重中药炮制药物网络体系关联研究,既与原中药进行比较分析,确定其化学组成及其部位/成分相互作用性(DI),并注重阐明其与所炮制药物-性能-(生命)信息之间的关联性。

笔者研究团队在地黄研究中,揭示了其药物物质与生地黄/熟地黄药物-性能的关联性<sup>[12-14]</sup>。

#### 2.1.4 揭示多味中药配伍应用复方药物属性特性的本质

基于自然药理学观,注重中药应用药物自然协同

关联研究,着力中药网络体系关联研究,既确定单味中药药物组成及其有效部位/成分相互作用性(DI),同时揭示中药配伍之间,君、臣、佐、使药之间的DI关联性,并注重阐明与复方药物-性能-(生命)信息之间的关联性。

笔者以“毒损脑络”病机核心为依据,结合临床经验,创建清脑宣窍方(栀子、三七和冰片),笔者研究团队在对其创新药物系统研究中,在阐明栀子、三七、冰片化学组成及其相互作用性与其功能的关联性基础上,发现清脑宣窍方药物药代动力学特性表征。即全方药物成分因相互作用性而呈现整体吸收速度加快、生物利用度增加、有效血药浓度时间延长等,且在病理模型下此特性表征更为凸显,此协同效应特性有利于药物疗效的发挥。研究结果充分体现了本复方药物协同效应及其DI特性<sup>[15-30]</sup>。

在对其协同效应机制探索中,揭示其机制主要有:三七皂苷药物组分中人参皂苷Rg<sub>1</sub>、Rb<sub>1</sub>、三七皂苷R<sub>1</sub>在大鼠小肠的吸收和转运均为线性吸收,在大鼠小肠吸收机制为被动转运机制,具有P-糖蛋白(P-gp)底物转运特性及抑制P-gp底物外排作用。在研究正常及缺血性脑中风模型(MCAO)大鼠血脑屏障上转运蛋白P-gp时征表达及清脑宣窍方药物对其表达的影响时,发现正常组与模型组大鼠脑皮质及海马缺血区均可见P-gp阳性染色,免疫组化半定量分析表明,与正常组比较,不同再灌注时间模型组P-gp表达量均有显著性差异( $P < 0.05$ ),皮质及海马缺血区P-gp表达量均降低。与模型组比较,清脑宣窍方药物各剂量组都具有显著性差异( $P < 0.05$ ),清脑宣窍方药物各剂量组及维拉帕米组对MCAO大鼠脑皮质及海马区P-gp表达量明显降低。清脑宣窍方药物对MCAO大鼠脑皮质及海马缺血区P-gp表达具有显著的抑制作用<sup>[30]</sup>。

可见,系统研究已发现的中药,着力分析药物网络体系,归纳关联规律,揭示药物本质。可指导性地勾勒整体药物界,有线索地预测未发现的新的药物体系及其关联规律,不断有线索地去发现药学界新的药物元素及其关联药物,不断获得新的更适性药物体系及其药物。

基于自然药理学发展的思路门径研究,注重发现药物体系相关性。着力药物组成体系的可拆分性,可组合性进行药物相关性研究,对于单一成分组成的药物,我们可通过其网络体系相关性分析,还原分析得出药物成分药效团及其关联的活性,体

内代谢物及其DI药物效应分析,可获得颇有价值的单分体药物信息及其预测新的药物体系,通过整体效应分析,可揭示出药物的本质。同时,通过其与其他药物进行子网络体系研究分析,亦可获得相当有价值的关联药物信息及其预测新的可有机组合的药物体系,不断地有线索地预测、探究与发现药物界的奥妙。

基于自然药理学观,抓住药物相关性核心点,我们可揭示各种药物元素组成的药物体的本质及其规律性,可系统阐明中药、药理学科学内涵。从而,可从源头进行理论与药物的创新,极大地推进学科的发展。

## 2.2 应用意义

基于自然药理学观的自然药物界及其药物体系,如同自然界的化学元素存在及其性质规律等一样属于自然科学规律。认识化学元素的存在,发现其存在规律,可指导寻找有关化学元素及其可组合的相关物质,丰富化学物质界,使得能充分科学利用化学资源,制备与应用化学物质。同样,认识自然药物界及其药物体系的存在,可指导顶层设计,构建药物研究体系,有指导性的寻找有关药物元素及其关联的药物,充分科学利用药物资源,构建应用药物自由王国,发现其药物规律及其最适性药物体系与最佳药物效应,指导创造最佳药物,显著提升药物应用水平与药物创新水平。

### 2.2.1 指导中药科学发现与应用

基于自然药理学观,结合中医药理论与中药临床用药经验,运用药代-药效动力学与相互作用性关联研究方法学体系(PK-PD-DI),以及网络药理学方法学体系,系统研究单味中药、对药、方药的网络体系及其扩展的网络体系,关联分析发现药物最佳网络体系,以指导调控应用。如针对治疗疾病,基于DI机制分析发现药物最佳网络体系,采用炮制、配伍、药物制备等手段进行调控,提升药物成分药代-药效动力学协同效应表征,使药物效应显著加强,且能明确药物的属性与特性及其机制。

### 2.2.2 指导药理学科学发现与应用

基于单有效物质药物(单一成分)的单元网络体系及其与其他药物单元网络体系关联研究,发现最佳子网络体系,可指导创新药物的发现,及其临床药物调控应用。

总之,在自然药理学观的指导下,系统研究药物网络体系,构建药物网络体系表征库,分析发现最佳药物网络体系,不断认识与发现自然药物界,揭示药物

本质及其规律,构建新的药理学理论,发现最适药物体系,创造最佳药物,从而实现从药物必然王国进入药物自由王国,更好的为人类健康服务,更好的构建和谐的自然界。

#### 参考文献:

- [1] 王艳艳. 三七活血止血有效物质基础表征研究[D]. 北京:北京中医药大学,2006.
- [2] 李峥. 颐神达络方药效物质基础研究[D]. 北京:北京中医药大学,2003.
- [3] 王彦志. 参芍怡脑方抗血管性痴呆有效物质基础研究[D]. 北京:北京中医药大学,2006.
- [4] 李铮,石任兵,刘斌. 高效液相色谱法测定参芍心欣方有效部位中葛根素含量[J]. 北京中医药大学学报,2003,26(1):56-57.
- [5] 李铮,石任兵,刘斌. HPLC法测定参芍心欣方有效部位中芍药苷含量[J]. 北京中医药大学学报,2003,26(2):47-49.
- [6] 刘芬娣. 大黄蒽醌类部位与相关中药蒽醌类表征研究[D]. 北京:北京中医药大学,2008.
- [7] 董玉. 石菖蒲有效物质基础研究[D]. 北京:北京中医药大学,2007.
- [8] 岳贵娟. 降香化学表征与石菖蒲有效部位配伍药效研究[D]. 北京:北京中医药大学,2011.
- [9] 董玉,石任兵,刘斌. 石菖蒲化学成分的研究(I)[J]. 北京中医药大学学报,2007,30(1):61-63.
- [10] 董玉,石任兵,刘斌. 石菖蒲有效部位中一对苯丙素异构体 galgravin 和 veraguensin 的含量测定[J]. 北京中医药大学学报,2008,31(3):196-198.
- [11] 董玉,石任兵,刘斌. 石菖蒲有效部位中 $\alpha$ -细辛醚、 $\beta$ -细辛醚的含量测定[J]. 北京中医药大学学报,2007,30(5):340-342.
- [12] 李更生. 地黄有效成分表征及其相关研究[D]. 北京:北京中医药大学,2008.
- [13] 李更生,刘明,王慧森,等. 地黄药材炮制过程中环烯醚萜苷类成分动态变化的研究[J]. 中国中医药科技,2008,30(5):340-342.
- [14] 李更生,刘明,王慧森,等. 生地黄与熟地黄中地黄苷A、D的比较分析[J]. 中成药,2008,15(6):440-442.
- [15] 陈玉平. 清脑宣窍方有效部位制备及其质量分析方法研究[D]. 北京:北京中医药大学,2004.
- [16] 陈玉平. 清脑宣窍方有效部位药代动力学及其体内化学成分研究[D]. 北京:北京中医药大学,2007.
- [17] 李霄. 清脑宣窍方抗缺血性脑中风有效物质基础研究[D]. 北京:北京中医药大学,2005.
- [18] 周威. 清脑宣窍方有效组分在不同模型下药代动力学及体内化学成分研究[D]. 北京:北京中医药大学,2008.
- [19] 王斌. 清脑宣窍滴丸调控大鼠急性脑缺血损伤炎症性代谢网络紊乱的研究[D]. 北京:北京中医药大学,2009.
- [20] 陈玉平,石任兵,刘斌,等. RP-HPLC法测定清脑宣窍方有效部位中藏红花酸含量[J]. 北京中医药大学学报,2004,27(3):63-65.
- [21] 李霄,石任兵,刘斌,等. RP-HPLC法测定清脑宣窍方有效部位中人参皂苷 $R_{g_1}$ 及 $R_{b_1}$ 含量[J]. 北京中医药大学学报,2005,28(1):59-62.
- [22] 李霄,石任兵,刘斌,等. 清脑宣窍方有效部位的化学成分研究(I)[J]. 北京中医药大学学报,2005,28(2):70-72.
- [23] 李霄,石任兵,刘斌,等. 清脑宣窍方有效部位的化学成分研究(II)[J]. 北京中医药大学学报,2006,29(8):545-547.
- [24] 阳长明,陈玉平,石任兵,等. 醒脑滴丸血清药物化学研究(I)[J]. 北京中医药大学学报,2006,29(9):621-622.
- [25] 陈玉平,石任兵,刘斌,等. HPLC法测定清脑宣窍方有效部位中人参皂苷 $R_{g_1}$ 、 $R_{b_1}$ 及三七皂苷 $R_1$ 的含量[J]. 北京中医药大学学报,2007,30(1):54-57.
- [26] 陈玉平,石任兵,刘斌,等. RP-HPLC法测定Beagle犬血浆中清脑宣窍方有效部位4种主要成分的血药浓度[J]. 北京中医药大学学报,2007,30(3):191-195.
- [27] 李霄,石任兵,刘斌,等. 清脑宣窍方有效部位的两个新化合物研究[J]. 中草药,2007,38(9):1287-1289.
- [28] 周威,石任兵,孙建宁. HPLC法同时测定大鼠心脏中清脑宣窍方三种成分栀子苷、人参皂苷 $R_{g_1}$ 、人参皂苷 $R_{b_1}$ 的含量[J]. 北京中医药大学学报,2008,31(2):112-115.
- [29] 周威,石任兵,孙建宁,等. 不同模型下清脑宣窍方有效组分药代动力学研究[J]. 北京中医药大学学报,2008,31(4):265-268.
- [30] 萨础拉,吕航,姜艳艳,等. 三七皂苷在大鼠肠外翻囊实验中的吸收及与P-gp相互作用研究[J]. 北京中医药大学学报,2011,34(12):836-842.

(收稿日期:2012-02-28)