

本文引用:蒋冰,王妙华,谌爱华,王韧,李文姣,陈思阳,邓凯文,贺福元.针刺心经神门与少海对补阳还五汤谱动力学研究[J]. 湖南中医药大学学报,2020,40(6): 732-738.

针刺心经神门与少海对补阳还五汤谱动力学研究

蒋冰¹,王妙华¹,谌爱华¹,王韧^{1,2},李文姣^{1,2},陈思阳^{1,2},邓凯文^{1,3,4*},贺福元^{2,3,4*}

(1.湖南中医药大学第一附属医院,湖南长沙 410007;2.湖南中医药大学药学院,湖南长沙 410208;3.中药成药性与制剂制备湖南省重点实验室,湖南长沙 410208;4.湖南中医药大学 中医药超分子机理与数理特征化实验室,湖南长沙 410208)

[摘要] **目的** 通过针刺大鼠心经神门与少海两穴,观察其对补阳还五汤谱动力学的影响,验证针药并用可改变中药代谢的推断;**方法** 针刺大鼠心经的神门与少海;补阳还五汤血样指纹图谱采用高效液相色谱法测定,其条件为:(1)色谱柱:Ultimate AQ-C₁₈,4.6 mm×250 mm,5 μm;(2)检测波长:264 nm;(3)流动相:甲醇:水采用梯度洗脱,流速为 1 mL·min⁻¹;(4)温度:35 °C。谱动力学采用指纹图谱与药物动力学相结合的总量统计矩评价方法。**结果** 针刺组补阳还五汤谱动力学参数:总量半衰期为 7.726 h,经 0~24.51 h 总量的 95%成分被排出体外,其指纹图谱中 95%的成分的保留时间在 0~92.37 min 之内;而对照组补阳还五汤谱动力学参数:总量半衰期为 10.09 h,经 0.45~28.67 h 总量的 95%成分被排出体外,其指纹图谱 95%的成分在 0~95.59 min 之内。结果显示针刺大鼠心经神门与少海能减少补阳还五汤谱动力学的半衰期,增快药物代谢。**结论** 针刺经络腧穴能调整脏腑功能,反作用于中药代谢,其谱动力学会产生明显变化,对应药效也会产生变化,针药并用可改变中药量-时-效作用规律。

[关键词] 针药并用;针刺;神门;少海;补阳还五汤;经络脏象;代谢指纹图谱;谱动力学

[中图分类号]R284

[文献标志码]A

[文章编号]doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2020.06.018

Spectrokinetic Study on Buyang Huanwu Decoction by Acupuncture at Shenmen (TF4) and Shaohai (HT3) in Heart Channel

JIANG Bing¹, WANG Miaohua¹, CHEN Aihua¹, WANG Ren^{1,2}, LI Wenjiao^{1,2}, CHEN Siyang^{1,2},

DENG Kaiwen^{1,3,4*}, HE Fuyuan^{2,3,4*}

(1. The First Affinity Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410007, China; 2. College of Pharmacy, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China; 3. Hunan Provincial Key Laboratory of Drugability and Preparation Modification of TCM, Changsha, Hunan 410208, China; 4. Supramolecular Mechanism and Mathematic-Physics Characterization Laboratory for Chinese Materia Medica, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China)

[Abstract] **Objective** To observe the effects on the spectrokinetic of Buyang Huanwu Decoction by acupuncturing at Shenmen (TF4) and Shaohai (HT3) in heart channel of rats, to verify the inference of the combined use of acupuncture and medicine can change the metabolism of Chinese materia medica. **Methods** Shenmen (TF4) and Shaohai (HT3) in heart channel of rats were acupunctured. The metabolic chromatographic fingerprint of the Buyang Huanwu Decoction was determined by HPLC, under conditions of (1) Ultimate AQ-C₁₈ column: 4.6 mm×250 mm, 5 μm; (2) the detection of wavelengths: 264 nm.; (3) the mobile

[收稿日期]2019-09-16

[基金项目]国家自然科学基金项目(81573691,81874507);湖南省自然科学基金项目(2017JJ3236);湖南省教育厅基金项目(17B200);湖南省中医学双一流学科;中药成药性与制剂制备湖南省重点实验室。

[作者简介]蒋冰,女,在读硕士研究生,研究方向:针灸治疗的临床应用及机制研究。

[通讯作者]*邓凯文,女,副教授,硕士研究生导师,E-mail:dkaiwen03@163.com;贺福元,男,教授,博士研究生导师,E-mail:pharmsharking@tom.com。

phase: gradient elution by mixture of methyl cyanides and water; the mobile velocity was $1 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$; (4) the temperature: $35 \text{ }^\circ\text{C}$. Spectrokinetic used a method of total statistical moment evaluation that combines fingerprints and pharmacokinetics. **Results** Spectrokinetic parameters in the acupuncture group were: the half-life of the total amount was 7.726 h, and 95% of the total amount was excluded after 0~24.51 h. The retention time of 95% of the components in the fingerprint was 0~92.37 min. In the control group, the half-life of the total amount was 10.09 h, and 95% of the total amount was excluded after 0.45~28.67 h, and 95% of the fingerprint was within 0~95.59 min. The results showed that acupuncture at Shenmen (TF4) and Shaohai (HT3) in heart channel of rats could reduce the half-life of the spectrokinetic of Buyang Huanwu Decoction and increase the drug metabolism. **Conclusion** Acupuncture at acupoints in meridians can regulate the function of zang-fu organs, which can adversely affect the metabolism of Chinese materia medica. Its spectrokinetic changes significantly, and the corresponding drug effects also change. The combined use of acupuncture and medicine can change the amount-time-effect law of Chinese materia medica.

[**Keywords**] acupuncture combined with medicine; acupuncture; Shenmen (TF4); Shaohai (HT3); Buyang Huanwu Decoction; meridian and visceral manifestations; metabolic fingerprint; spectrokinetic

众所周知,针刺经络腧穴可调整脏腑的功能,而这种调整程度可以通过机体对药物的反作用体现出来^[1-2]。目前,大家都非常关注中医经络实质脏象的研究进展,前期作者团队提出了经络的超分子“印迹模板”印迹属性学说,能全面解释目前经络研究所遇到的各种现象和所提出诸种假说^[3]。然缘于目前多将经络实质、中医证候实质及中药复方作用机制分开单列研究,这种研究方法虽能各有所专,取得了一定的成果,但要完整阐明中医脏象理论的科学内涵还需艰苦努力,不断创新。若能将脏腑经络实质与中药作用整体融为一炉进行研究可能会取得事半功倍的作用。依前期论文建立的经络超分子“印迹模板”通道结构假说,可知经络脏腑的功能和中药成分群二者实为“钥-锁”的“印迹模板”对应关系^[4-5],而针刺特定的腧穴对其印迹作用明显。因此,中药成分既可表现为治病用的药物,还可作为经络脏象规律研究的探针物质,两者统一到超分子“印迹模板”自主作用规律,并能被针刺相应的腧穴得以明显改变,特别是对中药的吸收、分布、代谢、排泄等药物动力学过程产生明显的影响。因此,本文将经络的腧穴与中药的体内药物代谢动力学(采用指纹图谱整体表征进行药物动力学测定,为谱动力学)关联起来,通过针刺心经的神门与少海,观察对补阳还五汤药物代谢动力学的差异,旨在探寻针药并用改变药物代谢动力学规律,为后续的经络脏腑的超分子“印迹模板”运行规律研究奠定基础。

补阳还五汤系清代王清任《医林改错》首载,由黄芪、当归、芍药、川芎、桃仁、红花、地龙组成,具有补气、通络的功能,为治疗脑中风的著名方剂,在抗血栓、抗脑血栓、抗衰老、抗血脂及免疫功能方面都

有广泛的作用^[6]。本研究团队将其与针灸联用临床治疗脑中风的偏瘫的疗效变化显著,前期展开了该方有效成分部位群抗脑血栓作用机制研究,获得了系列成果,2017年又作为重大新药创制药物进行开发。鉴于本方针药并用与药物单用的疗效改变明显,其功能主治和大部分中药归心经,故拟作为归心经的探针药物进行研究,一则为揭示针药并用的作用机制,二则为经络的超分子体“印迹模板”作用属性研究提供实验依据。

1 材料与方法

1.1 仪器与试剂

Water公司的高效液相色谱仪,Breeze工作站,Waters 2487 Dual Absorbance Detector。瑞士Precisa公司的20 A型电子天平;德国Heraeus公司的高速冷冻离心机及SZ-1型快速混匀器。苦杏仁苷(批号:110820-200403)、芍药苷(批号:110736-200629)、川芎嗪(批号:110817-200305)、阿魏酸(批号:0773-9910)均购于国家药品生物制品检定所,甲醇、乙腈为色谱纯,蒸馏水为二次重蒸馏水,其它试剂均为分析纯。其复方药材来源为:黄芪为豆科植物蒙古黄芪*Astragalus membranaceus* Bge. Var. *mongholicus* (Bge) Hsiao 干燥根;当归为伞形科植物当归*Angelica sinensis* (Oliv) Diels 的干燥根;川芎为伞形科植物川芎*Ligusticum chuanxiong* Hort 的干燥根;赤芍为毛茛科植物芍药*Paeonia lactiflora* Pall 的干燥根茎;桃仁为蔷薇科植物桃*Prunus persica* (Linn) Batsch 的干燥成熟种子;红花为菊科植物红花*Carthamus tinctorius* L. 的干燥花;地龙为环节动物门钜蚓科动物参环毛蚓*Pheretima aspergillum* (perrier)

的干燥主体。处方:黄芪 60 g,当归 9 g,川芎 6 g,赤芍 9 g,桃仁 9 g,红花 9 g,地龙 9 g。补阳还五汤由湖南中医药大学药学院中药制剂教研室制备。Wistar 大白鼠,雌雄各半,体质量 220~300 g,由湖南中医学院实验动物中心提供,许可证号:SCXK(湘)2001-2004。

1.2 干预方法

1.2.1 针刺组 针刺穴位:取心经神门、少海。针刺方法:先将大鼠固定,穴位常规消毒,选用 0.25 mm×7 mm 一次性针灸针,神门、少海穴直刺 0.1~0.2 寸,经捻转提插得气(观察大鼠的反应),得气后行平补平泻中强刺激,留针 15 min,每 5 min 行针 1 次。每日大鼠称重后,先按 0.6 mL/100 g 灌胃,再进行针刺 1 次,7 d 为 1 个疗程。

1.2.2 对照组 与观察组操作同步,只将大鼠固定 15 min,不取穴针刺。同样处理 7 d 为 1 个疗程。

1.2.3 空白组 空白组不取穴针刺,也不固定、不给药,正常喂养 7 d 后直接取血样进行分析。

1.3 药物代谢实验、代谢指纹图谱与谱动学的测算

1.3.1 药物代谢实验 取按上述方法处理的大鼠,每组 24 只,每组又分 4 个亚组,每个亚组 6 只。实验前夜禁食 12 h,将补阳还五汤水提醇制得的口服液按每只 0.6 mL/100 g 口服给药,分别于给药后 0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、12、16、24 h 取血,前 5 个亚组取 3 个时间点,第 6 个亚组取 2 个时间点,由眼眶或腹主动脉定时取血浆约 3 mL,并在 1 h 内按样品预处理方法制备供分析用样品液。

1.3.2 样品预处理 将待测血浆 400 μL 置于尖底塑料刻度离心管中,加入三氯醋酸液 1 mL,涡旋混合 5 min,5 000 r/min 离心 10 min,取三氯醋酸层,常温下氮气流吹干,残渣用甲醇 50 μL 溶解,取 20 μL 进样。

1.3.3 空白血浆处理 取空白大鼠血样按“样品预处理”项下同法制得空白血浆样。

1.3.4 标准品对照品液 苦杏仁苷:精密称取苦杏仁苷对照品 5.0 mg,用甲醇定容至 5.0 mL,制得 1.0 mg/mL 的苦杏仁苷对照品液;芍药苷:精密称取芍药苷对照品 8.0 mg,用甲醇定容至 10.0 mL,制得 0.8 mg/mL 的芍药苷对照品液;川芎嗪对照品液:精密称取川芎嗪对照品 5.0 mg,用甲醇定容至 100.0 mL,制得 0.05 mg/mL 的川芎嗪对照品液;阿魏酸对照品

液:精密称取阿魏酸对照品 5.0 mg,用甲醇定容至 1 000.0 mL,制得 5.0 μg/mL 的阿魏酸对照品液。

1.3.5 HPLC 色谱条件 色谱柱:Ultimate AQ-C₁₈ 柱,4.6 mm×250 mm,5 μm,检测波长:264 nm,流动相:乙腈:水,梯度洗脱,0 min(100:0)→10 min(100:0)→25 min(93:7)→35 min(87.5:12.5)→45 min(82:18)→55 min(75:25)→65 min(70:30)→70 min(67.5:32.5)→71 min(63:37)→80 min(60:40)→100 min(20:80)→115 min(0:100)→120 min(100:0)→123 min(100:0);流速 1.0 mL/min,UV 检测器,波长 264 nm^[5];温度:35 ℃。

1.3.6 谱动学参数计算 谱动学按本团队发表的药物动力学、谱动学数学模型及参数计算方法计算^[6-8]。

2 结果

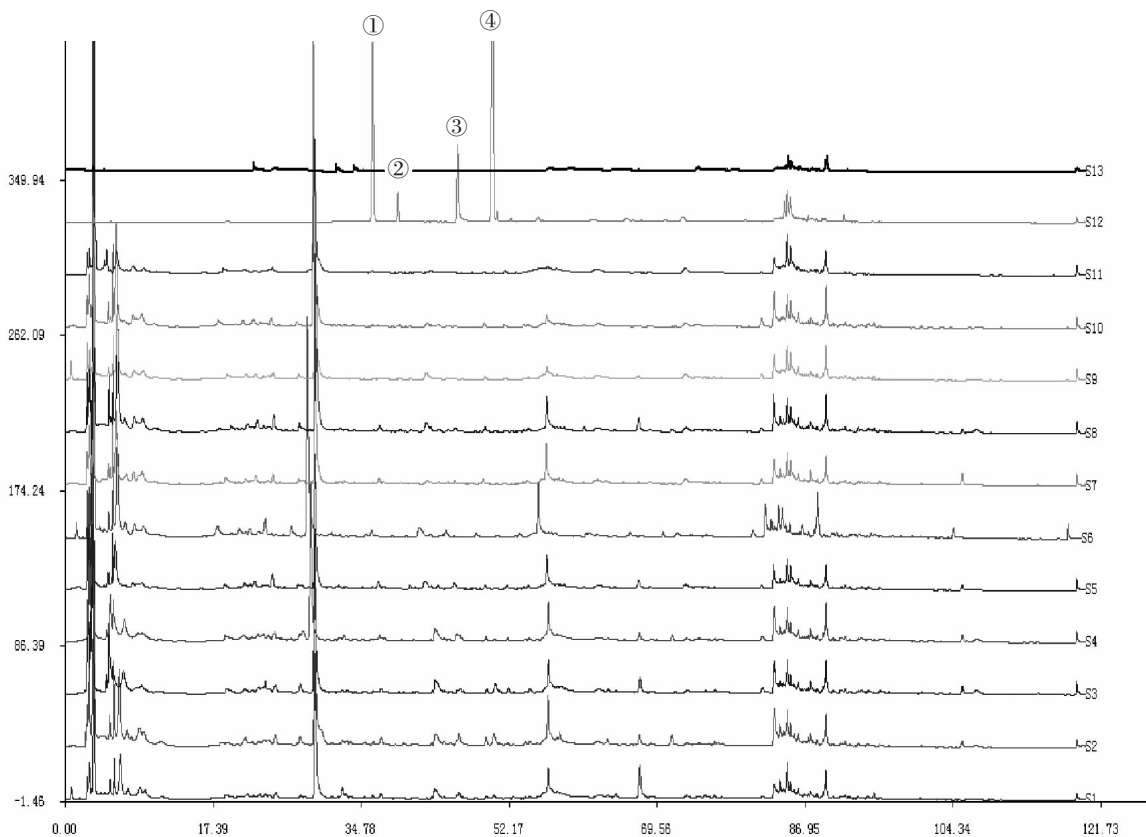
2.1 针刺组、对照组与空白组的补阳还五汤代谢指纹图谱

取定时获得的各血样,经预处理后,在上述色谱条件下进样测定,得针刺组、对照组与空白组的补阳还五汤代谢指纹图谱,如图 1-3。

2.2 针刺组、对照组的补阳还五汤谱动学与空白组谱动学分析

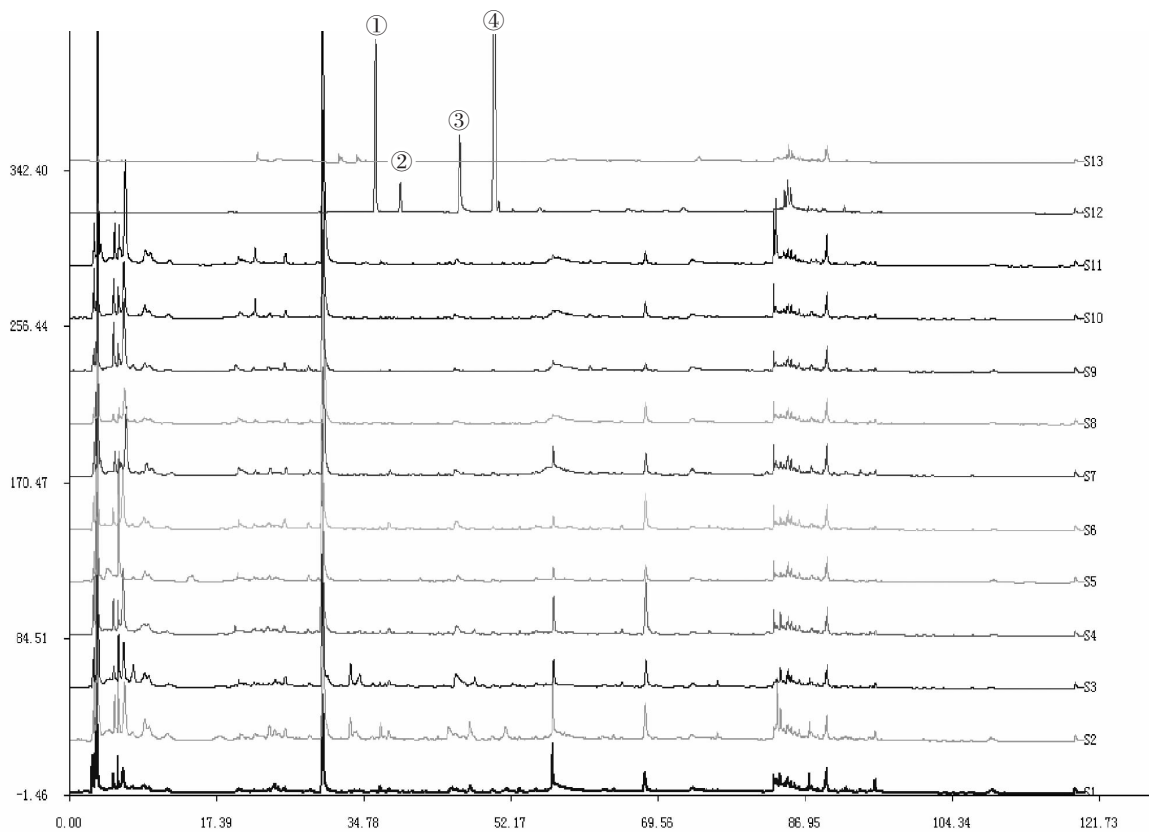
对上述获得的不同时间的指纹图谱进行总量统计矩分析。针刺组不同时间点代谢指纹图谱的总量统计矩数值^[9]见表 1;对照组不同时间点代谢指纹图谱的总量统计矩数值见表 2;空白组不同时间点的代谢指纹图谱的总量统计矩数值见表 3。

对表 1-3 的血浆中成分的指数图谱总量统计矩参数进行谱动学参数分析,其原理和方法与中药复方成分指纹图谱处理总量统计矩计算处理相似,将血浆指纹图谱与药物动力学关联后再采用总量统计矩法进行加合计算处理,其参数多了与药物动力学相关的时间 t 和与之相应的一系列参数。可先用针刺药物组最后时间点的总吸收值减去空白血样平均总吸收值,再除以针刺药物组总吸收值之和的 5% 作初次的消除常数 k_n 、 T ,采用梯形法计算出针刺药物组、药物组、与空白组的谱动学五个总量统计矩参数,再用针刺药物组、药物组的谱动学总量统计矩参数减去空白组的谱动学总量统计矩参数值得针刺药物组、药物组纯药物的谱动学参数,具体计算公式和过程较为复杂,可参见文献[8]。计算结果列于表 4。



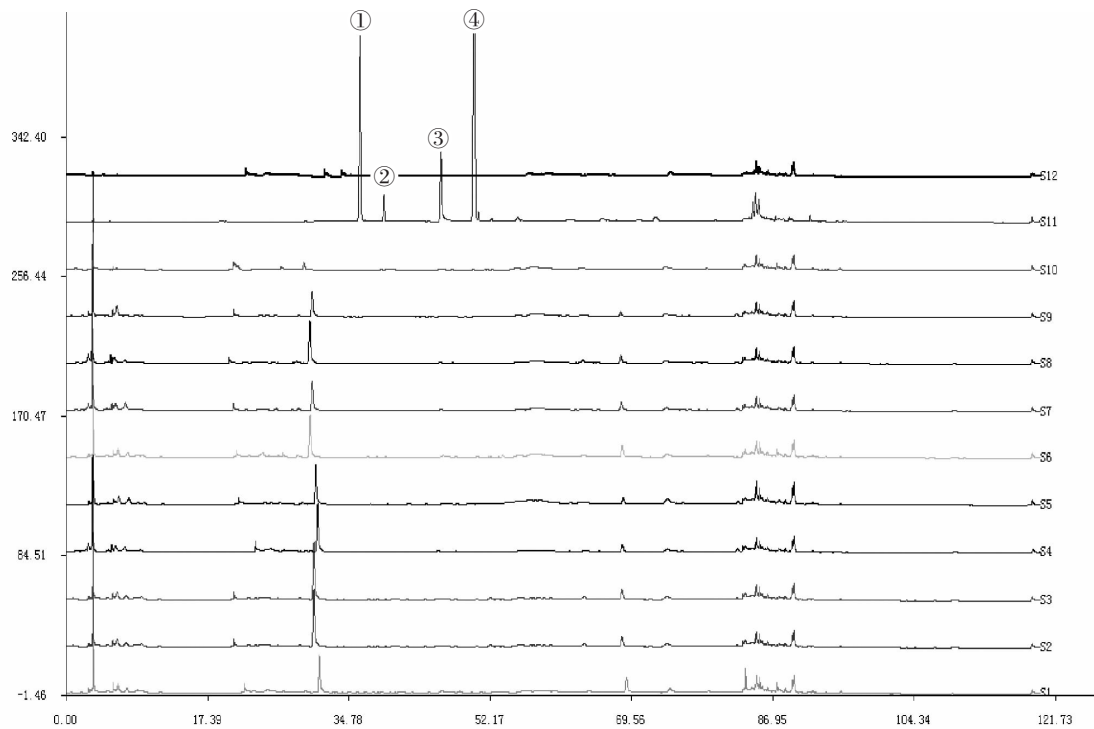
注: S₁(0.5 h)、S₂(1 h)、S₃(1.5 h)、S₄(2 h)、S₅(3 h)、S₆(4 h)、S₇(6 h)、S₈(8 h)、S₉(12 h)、S₁₀(16 h)、S₁₁(24 h)、S₁₂(混合标准品)、S₁₃(甲醇溶剂); ①苦杏仁苷, ②芍药苷, ③川芎嗪, ④阿魏酸

图 1 针刺组的补阳还五汤代谢指纹图谱



注: S₁(0.5 h)、S₂(1 h)、S₃(1.5 h)、S₄(2 h)、S₅(3 h)、S₆(4 h)、S₇(6 h)、S₈(8 h)、S₉(12 h)、S₁₀(16 h)、S₁₁(24 h)、S₁₂(混合标准品)、S₁₃(甲醇溶剂); ①苦杏仁苷, ②芍药苷, ③川芎嗪, ④阿魏酸

图 2 对照组的补阳还五汤代谢指纹图谱



注: S₁(0.5 h), S₂(1 h), S₃(1.5 h), S₄(2 h), S₅(3 h), S₆(4 h), S₇(6 h), S₈(8 h), S₉(12 h), S₁₀(16 h), S₁₁(混合标准品)、S₁₂(甲醇溶剂); ①苦杏仁苷, ②芍药苷, ③川芎嗪, ④阿魏酸

图3 空白组的补阳还五汤代谢指纹图谱

表1 针刺组不同时间点补阳还五汤代谢指纹图谱的总量统计矩参数(n=6)

时间	n/峰数目	$\sum A_j$ /(mAu·s)	$\sum \lambda_j \cdot A_j$ /(mAu·s·min)	$\sum \lambda_j^2 \cdot A_j$ /(mAu·s·min ²)	$\overline{\lambda_{T, i=1}}$ /min	$\overline{\sigma_{T, i=1}^2}$ /min ²
0.5 h	33	1.511×10 ⁶	6.853×10 ⁷	5.080×10 ⁹	45.36	1.303×10 ³
1.0 h	83	1.091×10 ⁷	3.240×10 ⁸	1.970×10 ¹⁰	29.69	9.248×10 ²
1.5 h	87	1.290×10 ⁷	3.910×10 ⁸	2.200×10 ¹⁰	30.30	7.888×10 ²
2.0 h	80	1.131×10 ⁷	3.410×10 ⁸	2.200×10 ¹⁰	30.20	1.030×10 ³
3.0 h	59	6.122×10 ⁶	1.840×10 ⁸	1.140×10 ¹⁰	30.08	9.513×10 ²
4.0 h	74	9.861×10 ⁶	3.160×10 ⁸	2.020×10 ¹⁰	32.00	1.025×10 ³
6.0 h	57	6.742×10 ⁶	2.030×10 ⁸	1.290×10 ¹⁰	30.07	1.006×10 ³
8.0 h	76	1.057×10 ⁷	3.340×10 ⁸	2.210×10 ¹⁰	31.64	1.091×10 ³
12.0 h	59	6.494×10 ⁶	2.050×10 ⁸	1.310×10 ¹⁰	31.54	1.018×10 ³
16.0 h	67	8.009×10 ⁶	2.450×10 ⁸	1.470×10 ¹⁰	30.63	8.936×10 ²
24.0 h	41	5.358×10 ⁶	1.620×10 ⁸	1.000×10 ¹⁰	30.22	9.549×10 ²

表2 对照组不同时间点补阳还五汤代谢指纹图谱的总量统计矩参数(n=6)

时间	n/峰数目	$\sum A_j$ /(mAu·s)	$\sum \lambda_j \cdot A_j$ /(mAu·s·min)	$\sum \lambda_j^2 \cdot A_j$ /(mAu·s·min ²)	$\overline{\lambda_{T, i=1}}$ /min	$\overline{\sigma_{T, i=1}^2}$ /min ²
0.5 h	36	1.575×10 ⁶	1.010×10 ⁸	7.380×10 ⁹	64.00	5.890×10 ²
1.0 h	65	1.582×10 ⁶	1.260×10 ⁸	1.060×10 ¹⁰	79.37	4.054×10 ²
1.5 h	64	1.479×10 ⁶	1.100×10 ⁸	8.600×10 ⁹	74.61	2.509×10 ²
2.0 h	68	1.918×10 ⁶	1.570×10 ⁸	1.310×10 ¹⁰	81.93	9.926×10 ¹
3.0 h	54	1.074×10 ⁶	8.245×10 ⁷	6.630×10 ⁹	76.76	2.827×10 ²
4.0 h	59	5.628×10 ⁶	1.900×10 ⁸	1.210×10 ¹⁰	33.74	1.010×10 ³
6.0 h	65	5.748×10 ⁶	2.030×10 ⁸	1.370×10 ¹⁰	35.28	1.137×10 ³
8.0 h	44	3.112×10 ⁶	1.050×10 ⁸	6.908×10 ⁹	33.86	1.073×10 ³
12.0 h	54	4.832×10 ⁶	1.400×10 ⁸	8.470×10 ⁹	28.87	9.197×10 ²
16.0 h	55	5.302×10 ⁶	1.620×10 ⁸	9.450×10 ⁹	30.54	8.492×10 ²
24.0 h	67	8.332×10 ⁶	2.730×10 ⁸	1.660×10 ¹⁰	32.80	9.107×10 ²

表3 空白组不同时间点血液代谢指纹图谱的总量统计矩参数($n=6$)

时间	n /峰数目	$\sum A_j$ /(mAu·s)	$\sum \lambda_j \cdot A_j$ /(mAu·s·min)	$\sum \lambda_j^2 \cdot A_j$ /(mAu·s·min ²)	$\overline{\lambda}_{T,i=1}$ /min	$\overline{\sigma}_{T,i=1}^2$ /min ²
0.5 h	34	1.791×10 ⁶	8.823×10 ⁷	6.360×10 ⁹	49.27	1.126×10 ³
1.0 h	33	1.721×10 ⁶	7.812×10 ⁷	5.330×10 ⁹	45.38	1.035×10 ³
1.5 h	33	1.721×10 ⁶	7.812×10 ⁷	5.330×10 ⁹	45.38	1.035×10 ³
2.0 h	32	1.513×10 ⁶	6.488×10 ⁷	4.660×10 ⁹	42.88	1.242×10 ³
3.0 h	33	7.696×10 ⁷	7.696×10 ⁷	5.910×10 ⁹	50.37	1.332×10 ³
4.0 h	34	1.690×10 ⁶	7.921×10 ⁷	5.700×10 ⁹	46.86	1.175×10 ³
6.0 h	32	1.615×10 ⁶	7.188×10 ⁷	5.240×10 ⁹	44.50	1.267×10 ³
8.0 h	36	1.865×10 ⁶	8.675×10 ⁷	6.120×10 ⁹	46.52	1.118×10 ³
12.0 h	28	1.362×10 ⁶	5.981×10 ⁷	4.560×10 ⁹	43.93	1.421×10 ³
16.0 h	25	8.368×10 ⁵	5.443×10 ⁷	4.488×10 ⁹	65.05	1.132×10 ³
24.0 h	29	1.564×10 ⁶	7.384×10 ⁷	5.370×10 ⁹	47.20	1.205×10 ³

表4 针刺组、对照组与空白组谱动学总量统计矩参数($n=6$)

参数	AUC_T /(mAu·s)	$\sum \lambda_j A_j$ /(mAu·s·min)	$\sum \lambda_j^2 \cdot A_j$ /(mAu·s·min ²)	S_j (mAu·s·h)	S_j (mAu·s·h ²)	MCRT _T /min	VCRT _T /(min ²)	MRT _T /h	VRT _T /(h ²)	$t_{1/2}$ /h
针刺组	1.827×10 ⁸	5.652×10 ⁹	3.543×10 ¹¹	2.039×10 ⁹	3.125×10 ¹⁰	30.93	9.823×10 ²	11.16	46.42	7.726
对照组	1.186×10 ⁸	3.999×10 ⁹	2.530×10 ¹¹	1.727×10 ⁹	3.129×10 ¹⁰	33.72	9.964×10 ²	14.56	51.83	10.09
空白组	3.336×10 ⁷	1.632×10 ⁹	1.220×10 ¹¹	3.796×10 ⁸	6.210×10 ⁹	48.91	1.263×10 ³	11.38	56.68	7.885

由表4可知,补阳还五汤在SD大鼠体内整方谱动学的总量统计零阶矩(AUC_T)为 1.186×10^8 mAu·s,一阶矩坐标包括指纹图谱出峰时间一阶矩(MCRT_T)为33.72 min;药动学一阶矩(MRT_T)为14.56 h,即(半衰期)为10.09 h;二阶矩坐标包括指纹图谱出峰时间二阶矩(VCRT_T)为 9.964×10^2 min²,即总标准差为31.57 min,药动学二阶矩(VRT_T)为51.83 h²,即总标准差为7.199 h,也就是说补阳还五汤灌胃大鼠后,经10.09 h代谢50%,经0.45~28.67 h后95%的成分被排除出体外,其指纹图谱中95%的成分保留时间在0~95.59 min之内。经针刺后,补阳还五汤在SD大鼠体内整方谱动学的总量统计零阶矩(AUC_T)为 1.827×10^8 mAu·s,一阶矩坐标包括指纹图谱出峰时间一阶矩(MCRT_T)为30.93 min;药动学一阶矩(MRT_T)为11.16 h,即 $t_{0.5}$ (半衰期)为7.726 h;二阶矩坐标包括指纹图谱出峰时间二阶矩(VCRT_T)为 9.823×10^2 min²,即总标准差为31.34 min,药动学二阶矩(VRT_T)为46.42 h²,即总标准差为6.813 h,也就是说针刺并用补阳还五汤灌胃大鼠后,经7.726 h代谢50%,经0~24.51 h后95%的成分被排出体外,其指纹图谱中95%的成分保留时间在0~92.37 min之内,因此针刺对补阳还五汤的谱动学行为有较大的影响。

3 分析与讨论

中医经过几千年形成独特的理论体系,包含在理、法、方、药各环节之中。针灸与中药同为中医的治疗手段,针药并用一直都是各位医家推崇的重要治疗方法。战国时期的著名医家扁鹊就留有“针、灸、药三者得兼,而后可与言医”之言,并用针刺百会穴、继用药熨、最后服汤药的治疗方法使虢国太子起死回生。著名医家华佗也是运用针药合治医好了李将军妻子的死胎。唐代孙思邈提出“若针而不灸,灸而不针,皆非良医也。针灸而不药,药不针灸,尤非良医也。……知针知药,固是良医。”尽管针灸作为中医的重要治疗手段之一,在与中药相结合治疗疾病时联合应用疗效强于单独的药物治疗,以前多从病理、药理的角度,以效应指标(靶点)变化的强度变化来说明针药并用的机制,但这没有考虑到药物对机体及机体对药物的反作用,难以进一步深入研究针刺的作用机理,建立起客观、易测、易表征的方法。若将针药并用的药物在体内的代谢变化一起进行研究,由于药物的浓度、结构可以测定,其体内的吸收、分布、代谢与排泄也可以示踪,再结合中医药超分子“印迹模板”“气析”理论,就能建立起针刺腧穴与经络系统、药物作用与机体反作用药物系统的关联性,由

药物变化推药效变化,由药效推经络效应的物质运行推理变化系统,为中药经络及脏象理论的研究寻找到药物探针。在针刺腧穴、经络、脏腑与药物的关系中,中医药超分子体属性和化学理论的“印迹模板”自主作用规律能将它们紧密联系在一起。通过针刺腧穴,调节整合经络系统,释放内源性的物质,到达与其“印迹模板”相似的靶位而起到治疗疾病的目的,或影响药物代谢动力学行为;而中药是外源性的物质,通过吸收进入人体,到达与其“印迹模板”相似的靶位达到治疗疾病的目的,同时机体对药物有代谢的反作用,通过激活与其“印迹模板”相同的酶,改变药物在吸收、分布、代谢与排泄过程转移程度和速度,从而改变药物对靶点作用的量-时-效强度与程度,若针刺腧穴释放的内源性物质的“印迹模板”与药物的“印迹模板”相同或相似,这种作用更为明显,因此,通过分析药物变化的程度就有可能推断出针刺腧穴的结构特征,进而分析所属经络的结构特征,这样既可建立针药并用的研究方法,就可以药物为探针建立经络及脏象的研究方法,亦“以穴定经”与“针药并用”的超分子“印迹模板”的经络、脏腑、中药归经等中医药基础理论研究方法^[5],本文为其尝试性的方法。

本文所采用的谱动学总量统计矩法可表示宏观统计学趋势和预测其宏观发展方向,通过比较测算针药并用与单独服用补阳还五汤的谱动学参数变化,可以探知针刺经络腧穴能调整脏腑功能,改变药物对其作用与代谢规律,本文证明了针刺神门与少海能改变补阳还五汤的药物代谢动力学参数。心脑共为神明之府,又有血脉相通,心神会对脑神产生重要影响^[9-10],且有研究表明针刺心经的相关穴位可较好地抑制脑心细胞凋亡^[11],古医集《针灸大成》中亦记载有“神门去心性之呆痴”之说,可见脑相关疾病取手少阴心经治疗,其疗效是相当确切的^[12]。临床对脑病的治疗,心经常取极泉、少海、通里、阴郄、神门等穴^[10],本实验则选穴神门与少海,少海为心经合穴,神门为心经之输穴、原穴,合穴主治腑病,原穴又与原气有关,原气借三焦之道,输布到五脏六腑、头身四肢,故选择心经的神门、少海二穴即可调节气血,又可疏通脏腑四肢之原气,从而达到治疗脑中风的作用。而补阳还五汤中多药归心经,且为治疗脑中风的有效方剂,因此从中医药理论的角度来说应归心经,故而通过针刺心经的神门与少海,就能观察到对补阳还五汤谱动学影响,两者在经络和补阳还

五汤作用的“印迹模板”运行规律上实现统一,因此初步推断神门与少海的针刺效应器上存在与补阳还五汤成分平均超分子“印迹模板”的结构特征,针刺神门与少海释放与补阳还五汤成分相似“印迹模板”内源性物质,激活一系列因子和酶系统,从而与补阳还五汤竞争性作用于吸收、分布、代谢与排泄等转运过程,从而使补阳还五汤的半衰期发生明显的变化,这验证了“以穴定经”(用经络的穴位确定中药归经)研究中中药归经、经络与脏腑等中医药基础理论的可行性。

本文采用了谱动学总量统计矩法表征补阳还五汤的药物代谢整体变化,而药物代谢的主要脏器有心、肝、肺、脾、肾,针刺心经神门与少海是怎样传递到各脏器(经络)进而影响到药物代谢动力学行为的机制、补阳还五汤哪种成分起作用等问题还需进一步研究。

参考文献

- [1] 郭海,杨进,龚婕宁.藏象研究存在的问题与解决方法[J].河南中医,2005,25(10):10-12.
- [2] 赵子剑,刘敏,张恩户.中药证治药动学研究进展[J].陕西中医药大学学报,2005,28(1):63-64.
- [3] 邓凯文,陶叶琴,唐闻汉,等.循生物演化轨迹,析经络超分子体属性[J].中国针灸,2017,37(3):325-330.
- [4] 廖琼,杨岩涛,刘志刚,等.从茜草素的超分子印迹作用探讨中药归经体外研究方法[J].中草药,2015,46(22):3364-3369.
- [5] 邓凯文,邓俊林,孙青辉,等.针刺大鼠心经神门与少海对补阳还五汤抗脑缺血作用及成分代谢的影响[J].中华中医药杂志,2014,29(12):3957-3961.
- [6] 贺福元,邓凯文,刘文龙,等.中药复方药物动力学总量统计矩法的实验验证研究[J].中国中药杂志,2013,38(2):253-262.
- [7] 邓俊林,邓凯文,刘文龙,等.中药多成分体系谱动学数学模型的研究[J].中华中医药杂志,2013,28(10):3058-3062.
- [8] 肖美凤,段晓鹏,邓凯文,等.动态中药成分群的谱动学数学模型创立及对补阳还五汤验证研究[J/OL].中国中药杂志:1-11[2018-12-23].<https://doi.org/10.19540/j.cnki.cjmm.20180925.005>.
- [9] 石文英,章薇,曾琼姿.心经、心包经与心、脑(神明)相关规律的研究分析[J].中华中医药学刊,2015,33(4):859-861.
- [10] 李里,潘江,姜必丹,等.从心论治脑病五经配穴法浅析[J].中国中医药信息杂志,2016,23(8):110-111.
- [11] 石文英,严洁,常小荣,等.基于心脑相关理论探讨电针与心相关经穴对MCAO大鼠心脑细胞凋亡的影响[C]//第十九届中国科协年会——分11针灸脑科学研究高层论坛论文集.长春:第十九届中国科协年会,2017:50-54.
- [12] 潘纯,章薇.针刺手少阴心经穴治疗与脑相关疾病的研究进展[J].湖南中医杂志,2012,28(2):117-119.