

·理论探讨·

本文引用:邓凯文,贺琪琚,李海英,王敏存,周燕子,陈定芳,贺福元. 回眸中医药超分子化学研究十载,构筑中医药超分子“气析”理论[J]. 湖南中医药大学学报, 2022, 42(3): 477-485.

回眸中医药超分子化学研究十载,构筑中医药超分子“气析”理论

邓凯文^{1,2,3}, 贺琪琚^{1,3}, 李海英^{2,4,5}, 王敏存^{2,4,5}, 周燕子^{2,4,5}, 陈定芳^{2,4,5}, 贺福元^{2,3,4,5,6*}

(1.湖南中医药大学第一附属医院,湖南 长沙 410007;2.中药成药性与制剂制备湖南省重点实验室,湖南 长沙 410208;
3.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;4.湖南中医药大学药学院,
湖南 长沙 410208;5.湖南中医药大学中药炮制与制剂制备工程技术实验室,湖南 长沙 410208;
6.中药药性与药效国家中医药管理局重点实验室,湖南 长沙 410208)

〔摘要〕 回眸中医药超分子化学研究历程,梳理和阐明怎样由中医药理论现代化所面临的问题推论出中医药超分子化学的破解之策,由此建立中医药超分子“气析”理论,找准现代化研究方法学大门。置自然界生物演化的大背景中来考虑,中医药理论是古代医家对生命体微观物质运行规律的宏观总结,本质上是对人体与自然界“分子社会”信息交流管控规律的揭示,常采用人文社会科学语言来表述医学科学的运行规律,具人文自然交融特质,是最典型的交叉学科。若要破解,就必须从现代自然科学中去寻觅既具有人文社会自然交融属性,又能反映生命体本质演化规律的学科,这便是生物超分子化学。为此,本团队于2011年展开了中医药理论、经络、药性、药理、品种归属、炮制、药剂、质量等超分子化学研究,完整提出了中医药学科发展面临的3个重大科学前沿问题和3个重大工程技术难题的破解之策,继而总结形成了现代化的中医药超分子“气析”理论诠释体系。

〔关键词〕 中医药;基础理论;超分子化学;气析;科学前沿问题;工程技术难题;中医药现代化;方法学

〔中图分类号〕R285

〔文献标志码〕A

〔文章编号〕doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2022.03.024

Review of the TCM supramolecular chemistry research for 10 years and construct TCM supramolecular "Qi chromatography" theory

DENG Kaiwen^{1,2,3}, HE Qijun^{1,3}, LI Haiying^{2,4,5}, WANG Mincun^{2,4,5}, ZHOU Yanzi^{2,4,5}, CHEN Dingfang^{2,4,5}, HE Fuyuan^{2,3,4,5,6*}

(1. The First Affiliated Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410007, China;
2. Hunan Provincial Key Laboratory of Drugability and Preparation Modification of TCM, Changsha, Hunan 410208, China;
3. Supramolecular Mechanism and Mathematic-Physics Characterization for Chinese Materia Medica, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China; 4. College of Pharmacy, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China; 5. Piece Processing and Pharmaceutical Preparation Engineering Technological Laboratory of TCM, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China; 6. Property and Pharmacodynamic Key Laboratory of TCM, State Administration of Traditional Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China)

〔Abstract〕 This paper systematically reviews the course of traditional Chinese medicine (TCM) supramolecular chemistry research, to comb and clarify how to deduce the solution that is found TCM supramolecular chemistry from the problems faced by

〔收稿日期〕2021-02-04

〔基金项目〕国家自然科学基金项目(81573691,81874507,81903759);湖南省教育厅创新平台开放基金项目(18K071);长沙市科技计划项目(kq1907137,kq2004059);湖南省大学生创新创业训练计划项目(S202010541043)。

〔作者简介〕邓凯文,女,副主任医师,硕士研究生导师,研究方向:中药针灸临床、针药并用研究。

〔通讯作者〕* 贺福元,男,教授,博士研究生导师,E-mail:pharmsharking@163.com。

the modernization of TCM theory, so as to establish TCM supramolecular "Qi chromatography" theory, which will consequently found as the correct door opened to the research methodology for the systematical modernization of TCM. Being considered the background of biological evolution in nature, the theory of TCM is a macro summary of the micro material operation law of life for the ancient doctors. In essence, it is a revelation of the interaction law of "molecular society" between human body and nature, which often used to expressing the operation law of natural life science with the language of humanities and social sciences, with the characteristics of blending humanities and nature, and with the interdisciplinary. However, in order to solve the problem of modernization of TCM theory, it is necessary to find a discipline with the attribute of human, society and nature from modern natural science, and which can reflect the essential law of the evolution of life body, and that is biological supramolecular chemistry. Hence, our team started the exploratory research on the modern interpretation of TCM theoretical supramolecular chemistry, such as the basic theory of TCM, meridian, drug properties, pharmacology, variety attribution, processing, pharmaceuticals and quality control, etc. in 2011, gradually expounded the solutions to three major scientific frontier problems and three major engineering and technical problems in the development of TCM, and finally had established a modern interpretation system of TCM supramolecular "Qi chromatography" theory.

[**Keywords**] traditional Chinese medicine; basic theory of traditional Chinese medicine; supramolecular chemistry; Qi chromatography; scientific frontier issues; engineering and technical problems; modernization of traditional Chinese medicine; methodology

中医药理论是中华民族先哲们几千年同疾病斗争的结晶,其正确性不容置疑,但怎样进行科学化和现代化却存在极大争议。部分中医药理论研究者并不提倡和赞成当今的中医药现代化,认为这样做会丢掉中医药的精髓,削足适履^[1],但大家普遍认为绝大多数中医药理论应当与时俱进,守正创新^[2]。在与当今现代医学相互碰撞的年代,中医药理论若固步自封,不解决自身发展的客观问题,以适应时代要求,要想获得理论重大突破,且被世人所接受会极其困难。目前,中医药理论发展的局面是“继承不够,创新不足,融合乏力,突破无策”。为此,2018 年 12 月,中华中医药学会面向各分支机构征集中医药领域重大前沿科学问题和工程技术难题,共计 37 项,经分类、整理、凝练、论证,形成了 2019 年中医药领域 3 项重大前沿科学问题和 3 项工程技术难题共识^[3]。为此,广大中医药工作者“揭榜挂帅”,以求破解。本团队也积极响应国家战略之需,投身到中医药科学化和现代化的潮流之中,贡献应尽之责。本文通过梳理总结本团队近十年所从事中医药理论超分子化学研究工作,探求如何守中医药理论之“正”和创新发展之策。

1 中医药理论产生的历史源流、特点及“守正创新”的科学内涵

1.1 中医药理论体系的形成

在中华民族几千年的发展历史中,医疗实践是

极为重要的斗争历史,经过无数先哲医家实践,总结出了中医药理论是我国独特的卫生、经济、科技、文化和生态资源,是中华文明特质的重要标志。中医药理论发展呈现了 3 个高峰期,奠基于先秦两汉;发展于唐宋金元;成熟于明清。先秦时期人类生产力低下,研究探讨工具简陋,只能以简单、笼统、模糊的阴阳五行的自然哲学思想解析生命规律,形成朴素直观、辨证动态、抽象笼统的中医药理论解析体系架构,以《黄帝内经》《难经》《伤寒杂病论》《神农本草经》等 4 部医学经典著作作为标志,这为“顺天”而“理法自然”的初级阶段。魏晋隋唐时期的中医药学科分化日趋成熟,医学理论与技术不断提高,有《脉经》《针灸甲乙经》《诸病源候论》《备急千金要方》等众多名著问世。宋金元时期出现了刘完素(火热论)、张从正(攻邪派)、李杲(补土派)、朱震亨(滋阴派)等名医巨匠,学派纷呈,建树颇多,有力地推动了中医药理论的发展,这是“知天”而“法于自省”的中级阶段。明清时期中医药全书、丛书和类书大量涌现,极大地丰富了中医药理论,综合汇通,理论成熟,标志性的成果是命门学说的发展和温病学说的创新,最终形成了藏象、经络、精、血、气、神、津液、体质、病因、病机、防治等^[4]完备的中医药理论体系,这是“用天”而“法于自成”的高级阶段。

1.2 中医药理论体系的特征及其“守正创新”的科学内涵

中医药理论体系最明显的特征是:(1)整体观念:

人体与自然的大宇宙和人体本身的小宇宙整体观,即人本身是自然界自发形成的生物体,应遵循自然界的普通物质运行规律;(2)辨证施治:人体疾病偏倚了正常状态,以特定的证素集合表征出来,而治疗方法就是使证素集回归到正常状态,消除偏倚,由理、法、方、药组成遣方用药的理论体系;(3)不究微观运行物质基础,常采用人文社会科学语言表征生物自然学科的宏观作用规律;(4)从宏观层面把握药物对人的作用趋势,具生物学统计热力学规律。由此推论可知中医药理论的核心,亦“正”的科学内涵是包括自然、整体、动态、普遍、交流属性的生命体物质基础及其运行规律,亦能“通天”而“法于自生”^[9],需守正而创新性地用现代科学诠释。

2 中医药理论“守正创新”的现代化道路

为了破解中医药理论之“正”的科学内涵,历代医药家为之不懈奋斗,特别是近代,随着西方科学技术的传入,中医药理论与西医药理论发生了大碰撞,中医药理论“守正创新”的现代化道路异常坎坷,曾出现过废医存药激烈之争,虽经众多仁人志士的艰苦奋斗,形成了中医、西医、中西医结合的发展局面,并自1997年11月实施中医药现代化战略以来,在中医药理论和中药现代化方面均取得了一定的成绩^[6-8],但中医药理论的科学化 and 现代化问题没有得到根本解决,部分医药研究者认为中医药现代化是伪命题,过分强调中医药的独特性,虽守住了“正”,但因未建立可验性现代化方法而创新不足;部分现代医学研究者常对中医药理论的理解产生偏差,易断章取义,虽建立了可验性方法却丢失了中医药理论的“正”;中西医学者常常在两种争执中迷失方向,认为中西医两套理论可凑合而难结合。为此,2019年中华中医药学会对各分支机构征集的中医药领域重大前沿科学问题和工程技术难题进行归纳、总结、凝练、论证,逐渐形成3项重大前沿科学问题和3项重大工程技术难题^[3],本团队负责人采用的超分子化学“气析”理论详细阐明了破解之策。缘于篇幅的限制,不能将这一理论和对策的形成过程详细进行阐明,难能让中医、西医及中西医各位医药工作者了解其产生的历史、科学背景;难能更好地了解自然科学体系中,的确存在能与人文自然交融属性强的中医药学科的对等学科:生物超分子化学,可实现守中

医药理论之“正”,创中医药现代化之“新”,融会贯通中西医而创出新型的超分子医学体系。为此,本文将对这一理论的形成过程进行系统梳理和阐明,以便读者能全面快捷了解该理论的科学精髓。

3 中医药超分子化学研究历程

本团队长期致力于中医药理论现代化研究,于2013年首度发表了“中药分子印迹技术对中医药理论的特殊影响”^[9]论文;2014年再次系统发表了“超分子化学对中医药理论的特殊影响”^[10]论文,从而正式开启了中医药理论超分子化学诠释的现代化研究序幕。至今已有近十年的中医药超分子化学研究历史,现已全方位渗透了中医药理论、经络、中药药性、中药药(毒)理、中药方剂配伍、中药品种归属、中药炮制、中药药剂及中药质量控制等方面,发表了相关论文50余篇,现将相关工作总结如下,以启迪后继者怎样“守正创新”发展中医药理论。

3.1 初识超分子化学对中医药理论现代化诠释的特殊作用

首先,总结了生物、药学与医学的超分子化学研究,认为中医药自然观、整体观理论是多种弱分子间相互作用非共价键形成的超分子作用规律的概括,而不是现代药理研究所述的经典化学键构成的单成分药物作用的结果。因此,超分子化学是诠释中医药理论的微观物质基础的最宜工具,正式找到了中医药现代化的对接学科大门^[9]:人体及中药成分可以自身或相互络合、复合、螯合、包合、中和,以自组装、自组织、自识别及自复制的形式形成超分子物质;中医的经络脏腑结构可能是基于细胞内外的超分子“印迹模板”特有的分子空间的孔穴通道结构;机体内,中药成分与中医经络脏腑通过超分子孔穴通道的“印迹模板”而产生相互作用。当小分子与经络脏腑产生印迹作用时,相当于在人体心脏搏血的推动下,客体小分子物质在经络脏腑主体大分子的“印迹模板”通道按“气析”进行迁移,宏观表现出中医所述经络脏腑对小分子作用的各向异性,亦脏象;当中药成分与经络脏腑“印迹模板”通道产生作用时,宏观上表现出中药药性与药效规律。因此,中医药理论特殊的表达形式正是基于机体内各种分子群与经络脏腑孔穴的“印迹模板”能否匹配性地产生“气析”作用的规律宏观表达,宜用超

分子化学进行诠释。

3.2 更识中医经络的超分子体属性

在了解生物超分子化学对中医药理论诠释的特殊作用后,若将人体置身于整个自然界生物演化背景下考虑,循生物演化轨迹,明辨人体经络脏腑的超分子“印迹模板”通道结构属性及其产生的生物学必然性^[1]。在漫长的生物演化史上,由单分子形成超分子、巨复超分子、超分子机器、生物细胞、组织、器官及各种生物体,其“分子社会”中各级分子按超分子“印迹模板”的自识别、自组装、自组织、自复制作用,逐级形成各种形式的高度有序性超分子体,大分子母体(主体)必然保留小分子子体(客体)的“印迹模板”通道结构,并按特定方式连接起来与客体外部沟通,进行物质、能量、信息交换,否则生命将不能为续。因此,人体产生经络是生物界中“社会分子”按“印迹模板”组成超分子生物超分子体属性所决定。在外力推动下,客体与经络主体按“印迹模板”的匹配性产生亲合印迹“气析”作用,亦客体分子对经络作用具各向异性;各种形状的主体“印迹模板”通道的连接便形成了经络,汇聚便形成了穴位;积聚便形成了脏腑。因此,超分子“印迹模板”的自主作用规律是形成中医经络的物质运行基础,目前已有筋膜组织水通道、外泌体亲母作用现象的研究;也有长期的经络光、电、磁、声等物理特征、各经络腧穴脏腑功能的研究报道,综合起来可知,经络是载有亲母细胞外泌体“印迹模板”信息载体的水通道结构。据此,形成了“中药成分群-经络脏腑-功能状态”的“物-象-候”印迹关系的中药归经和经络本质的“穴药”研究新方法^[12]。

3.3 明确中药复方配伍的超分子化学研究

循中医药理论的超分子化学属性,阐明了中药复方与人体“印迹模板”定性定量作用规律,中药有效成分群“印迹模板”(药素)和人体疾病诸证“印迹模板”(证素)按印迹规律产生“气析”作用,而中药配伍可以显著性地改变这一作用^[13]。据此,作者梳理中药配伍文献学及现代研究现状,提出亟待解决的 7 个关键问题,并结合超分子化学提出破解之策,其中中药“印迹模板”印迹作用及配伍规律是研究中药复方配伍的基本工具,包括中药复方成分群“印迹模板”测定的定性和印迹作用的网络拓扑学、动力学、热力学(化学势)、谱动力学、谱效学、谱效动力学的定

量作用规律^[14-16],目前已对补阳还五汤抗脑缺血作用机制进行了详细的研究,建立起了中药复方“印-效”研究模式,阐明了其“印迹模板”作用特征及量-时-效作用规律^[17-22]。

3.4 建立中药药理学的超分子印迹研究方法

中药药效是中药与人体按超分子“印迹模板”自主作用的结果。当中药进入人体,经吸收、分布、代谢与排泄四大转运,中药成分“印迹模板”(药素)与人体疾病对应的经络脏腑“印迹模板”(证素)产生匹配性的超分子化学作用。因此,中药药理学本质是中药成分与人体经络脏腑疾病间超分子“印迹模板”作用的印迹药理学^[23]。“基于经典的原子间的化学键形成的单分子化学结构构-效关系奠定西药药理学,基于‘分子社会’弱键的超分子“印迹模板”(药素)印-效关系则构筑中药药理学大厦”是对中药药理学区别西药药理学本质的最好诠释^[23]。中药药理学宜采用反映生物体“分子社会”间属性的超分子化学进行研究,包括“印迹模板”作用的微观定性和宏观趋势定量的双重研究。用该方法成功地进行了中药注射剂的免疫药理学研究^[24-27];中药注射剂可自主产生超分子结构,呈现整体表现(类)致敏性,强度决定其结构特征,存在(类)致敏临界超分子结构。“注射”给药其结构难被破坏,易呈表现免疫原性;而“口服”给药,其结构将被胃肠道破坏,表现免疫原性弱或消失”,因此,中药呈现“注射”与“口服”给药(类)致敏性的差异。中药注射剂“分子社会”间按“印迹模板”特征自主作用产生超分子,呈表现免疫应答,贯通识别、拷贝、贮存的免疫过程,单成分产生(类)致敏反应为其特例。针对中药注射剂超分子结构产生(类)致敏原性特征,本团队建立了基于经典免疫学的底、盖芯片和免疫指纹图谱综合筛查(类)致敏原方法;建立了超分子化学、网络动力学、谱毒学、谱毒效动力学的(类)致敏原方法,已对鱼腥草、双黄连注射剂进行了研究,筛查出鱼腥草注射剂的致敏性成分 22 个;类致敏性成分 27 个;双黄注射剂的致敏性成分 2 个;类致敏性成分 14 个^[28-31]。

3.5 建立中药药性的超分子化学诠释方法

运用中医药超分子化学理论对中药四性、五味、升降浮沉、归经及中药毒性的产生进行了深入分析。人体与中药为具有相同“印迹模板”的巨复超分子体系,中药作为天然超分子“印迹模板”聚集体,经口服

或注射后必然寻找到与自身“印迹模板”相吻合的人体脏器的超分子主体,发生自识别、自组织、自组装与自复制作用,从而产生特异性的药性效应,不同类型(热、寒性)中药有效成分群(客体分子)与不同状态下人体(主体分子)以非共价键发生结合,通过释放(或吸收)能量,能够纠正人体由于受到外界寒邪(热邪)侵袭而造成机体超分子自识别、自组织、自组装、自复制过程发生偏移的情况,使机体气机“升降出入”回归正常状态,宏观上表现为四性、五味、升降浮沉、归经、毒性、配伍禁忌等中药药性。因此,四性是其热力学;五味是用舌头味蕾表征与经络脏腑作用的“印迹模板”分类规律;归经和升降浮沉是这种作用在机体选择性趋势的宏观表现;毒性是这种作用的不可逆性,配伍禁忌是这种作用配伍后“印迹模板”选择性的作用变化规律。因此,中药超分子化学是研究中药药性最为方便简洁的工具,已有多篇封面文章进行详细的理论和实验报道^[32-39]。

3.6 建立中药品种归属研究方法

中药品种归属的理论与方法学研究自古就是科学难题,是产生中药安全、有效和质量控制问题的“导火索”。2005年《中华人民共和国药典》粗暴地将金(山)银花分列而产生的纷争便是最好的实例:尽管《中华人民共和国药典》将“双花”分列,却没有给出两者在中药药性、功效主治、用法用量的差异;也没有给出解决的方法;更没有建立具体的研究办法,难以使中药行业人员信服。中药入药品种归属时会出现的“同原同效”“异原异效”“异原同效”“同原异效”等4种情况,前两种情况易于理解,但后两种情况实难把握,到底怎样进行中药品种归属,目前仍靠长期临床疗效和人为习性约定,没有明确公认的科学研究方法。对于“异原同效”,可对2015年《中华人民共和国药典》中所载单味中药进行分析,具有两种或两种以上来源而作同一药用的占24.09%。按入药部位分类,同一种中药有两种或两种以上来源的占同类中药比例依次是根及根茎类27.95%、茎木类25%、皮类29.41%、叶类13.16%、花类14.14%、果实及种子类18.22%、全草类17.86%、树脂类37.50%、动物类50%。对于“同原异效”,可对《中华人民共和国药典》《全国中草药汇编》《中药大辞典》《中华本草》等工具书进行统计,共计有800余种“同原异效”中药材。因此,一药多种、一种多药的现象俯首可拾,

若不建立一种科学的研究方法,金(山)银花纷争的现象便可随时出现。针对上述情况,本团队进行了金银花与山银花的“异原等效”与桑原药材的“同原异效”的超分子“印迹模板”作用机制研究,首次建立了中药品种归属的实验研究方法:超分子“印迹模板”品种归属分类法^[40-41],具有相同(似)的体外和体内代谢的“印迹模板”作用中药,也就是成分间的印迹环境保持一样的中药成分群具有相同(似)药性和药效,可划归同一中药品种。

3.7 建立中药炮制学的超分子机制研究方法

根据中医药超分子理论,很容易认识到中药炮制就是对生物巨复超分子体的炮制,其本质是在外界高温、高湿条件下,加辅料与不加辅料对生物超分子主客体进行化学变化的中药制药技术^[42-45]。中药饮片是经过超分子化学反应后主客体分子产生变化的产物,其内部发生了主客分子的理化性质变化,如结合水的逸出、化学键的断裂、脱水、炭化、及其与辅料作用等;如中药“炒炭存性”就是炒主体分子的炭,存客体分子的性。炮制后的饮片药性与药效变化程度决定于主客体“印迹模板”变化程度,可采用对人体超分子“印迹模板”的“气析”作用测出,集单用确定与合用可调配的整体相统一的给药体系,因此,超分子化学贯穿中药炮制始终,是研究中药炮制机制最宜的方法。

3.8 建立中药药剂学的超分子化学研究方法

首先,对中药成药性及制剂修饰的超分子“印迹模板”作用机制进行了阐明^[46]。中药成药性的核心问题是怎样整合单成分成药性规律,构建适宜中药多成分的成药性研究体系,最关键的问题是确定中药成分群对疗效的归属和阐明成分间相互作用超分子“印迹模板”作用规律,研究中药“分子社会”经配伍后其成药性变化规律,提高中药新药创制的成功率。其二,阐明了中药制剂单用可确定性和合用的可调配性^[47]。中药制剂是基于中药超分子“印迹模板”聚集体,单用以确定的“印迹模板”而发挥作用,合用时以动态“印迹模板”修饰规律而发挥调配作用。其三,阐明了中药提取、分离、干燥、增溶、控缓释、靶向制剂制备工艺的超分子“印迹模板”作用规律^[48-51];中药成分提取如何高效离解药材中的客体成分,亦获得“印迹模板”群;中药成分的分离如何将“印迹模板”作用群分离分类,便于质量控制;中药干

燥如何将“印迹模板”作用群与溶剂分离;中药增溶如何根据“印迹模板”自主作用改变溶解性能生成新型超分子胶束;中药控缓释制剂制备如何对所获得的“印迹模板”群的整体受控;中药靶向制剂制备如何使入血“印迹模板”群对人体经络脏腑产生选择靶向性;中药注射剂的制备如何根据控制其中的“印迹模板”自主组合而产生超分子来建立(类)致敏原的筛查和制备工艺等。因此,只要引进中医药超分子化学,中药药剂学便能全盘皆活,建立起以“印迹模板”为中心的中药制剂制备工艺和剂型体系及其研究的方法学体系。

3.9 建立中药质量控制与评价的超分子化学方法

由于中医药超分子“印迹模板”自主作用贯穿理、法、方、药全过程,因此对于中药材、中药饮片、中药制剂的质量控制和评价体系就必须建立起以中药超分子“印迹模板”的印迹作用为核心的质量控制与评价体系。首先,应建立中药“印迹模板”的表征方法,可采用以分子连接性指数为主要表征的拓扑指数表征体系^[52],尽可能获得中药成分的分子连接性指数。其二,建立中药“印迹模板”的测定方法^[53],由于“印迹模板”结构特征可以通过印迹性进行测定,最宜的办法是合成“印迹模板”聚合物来建立以印迹聚合物作固定相的层析分析体系,这一体系可实现对目标分子最好的质量控制可评价,但在中药成分“印迹模板”较多,不能一一建立以印迹聚合物为吸附固定相时,测定指纹图谱的“印迹模板”印迹性不失为良策,由于相同的“印迹模板”成分具有相同相似的印迹性,在一定色谱条件下,其印迹行为相同(似),其保留时间相同(近),因此根据色谱峰的簇群印迹特征就能划分不同的“印迹模板”群。其三,建立“印迹模板”群的划分方法^[53],由于各“印迹模板”在色谱柱上呈簇状分布,不同“印迹模板”簇状之间可通过特征峰出现的频数进行划分,也就是越靠近“印迹模板”中心的成分出现的概率越大,越靠近边界的成分群出现的概率越少,两“印迹模板”的色谱峰频数会出现“凹”形图,取最低点可很好地划分两“印迹模板”群。其四,建立“印迹模板”的评价方法^[54-56]:由于“印迹模板”体现印迹性,应采用能反应印迹性的评价方法,需要表征色谱的时序性,同时还要对各成分含量进行测定,因此,中药质量的评价方法是对“印迹模板”印迹时序性和量效性的统一,然而目前的评

价方法多关注色谱峰的量效性而忽略其时序性评价,为此,本团队创立了适宜中药指纹图谱时序性和量效性结合的印迹性评价方法:总量统计矩(相似度)法,并对黄芪、当归、赤芍、川芎、桃仁、红花、鱼腥草、金银花、山银花、大黄、生姜、桑叶、桑枝、桑白皮、桑椹等 20 味中药^[57-64]及补阳还五汤^[57]、双黄连注射剂^[65-66]、鱼腥草注射剂^[67]、左金方^[68]等复方的大样本指纹图谱进行了总量统计矩分析,发现了总量一阶矩、总信息熵、总物性指数的三稳态,而总峰数目、峰面积、总信息量的三不稳定,这为创立适宜中药质量印迹属性的评价方法奠定了基础。其五,建立中药质量溯源的研究方法^[69-71],对于成分间的传递规律可采用总量统计矩(相似度)法的加合、统计、抗干扰、偶联、段带属性进行分析;对于“中药材—饮片—中药制剂制备”的质量属性可采用区块链进行溯源;两者结合可对中药质量属性进行宏观与微观相结合的溯源。特别值得一提的是鱼腥草挥发性成分动态性和稳定性的质量研究^[61],经过对 11 批鱼腥草的挥发性成分 GC-MS 指纹图谱的研究,共测得成分 448 个,其中共有成分仅 15 个,占成分总数的 3.35%,总相对质量分数平均值 73.94%;而非共有成分却有 433 个,占总数的 96.65%,而总量一阶矩、二阶矩(标准差)、信息熵、物芯指数的 RSD 分别为 6.8%、14.8%(7.4%)、4.654%、3.143%;其整体总量统计矩相似度的 RSD 为 3.9%;然而峰数目、峰面积、信息量的 RSD 分别为 32.21%、21.88%、24.66%;因此,鱼腥草挥发性成分是基于“印迹模板”稳定而成分随域随地随法修饰的特征,宜采用总量统计矩印迹性的分析方法。

3.10 建立中医药超分子“印迹模板”作用规律的研究方法

对鱼腥草挥发油体外代谢通用客体“印迹模板”代谢规律进行了研究^[53],以自制鱼腥草注射液为模型,对其进行大鼠肝微粒孵育,不同时间点采集样本,进行 GC-MS 测定和计算所有代谢产物的分子连接性指数,并从中筛选出代谢产物的共有成分和非共有成分,运用夹角余弦法计算分子连接性指数信息集相似度。取 8 批代谢成 16 样品,共得到鱼腥草挥发油代谢产物 62 个,其中共有成分 6 个,分别是十四烷、植烷、正癸酸、己酸、乙酸异龙脑酯和正己醇,除乙酸异龙脑酯外,MC1 与总体代谢产物相似度较高

(0.914~0.964)。将非共有成分归类得到6个成分群,其平均MCI与总代谢产物MCI的相似度均较高(0.939~0.999),然而各个成分群之间的平均MCI相似度差异显著^[53]。因此,中药成分是以超分子“印迹模板”为核心进行代谢,可采用簇群频率进行“印迹模板”划分,从而为建立以“印迹模板”为药理、药效、炮制制剂工艺的质量研究单位奠定了基础^[72-73],实现了中医药理论由抽象表征向具体可验性研究转变。

3.11 对中医临床诸学科超分子理论现代化诠释的科学认识

经过上述中医药理论诠释和实验研究,从而可构建起中医临床诸科的超分子化学现代化研究框架:以中医药学科超分子理论研究方法为基础,紧紧围绕以经络脏腑与中药的“印迹模板”结构特征及其物质运行规律为核心的基础研究,展开中医临床诸科病因与病机、治则与治法、遣方用药规律研究,结合现代循证医学、统计学、群体医学、现代诊疗设备的科学原理,就可以实现诸学科治疗、评价与管理的现代化,构建起中医药超分子的现代科学理论体系:超分子“印迹模板”“气析”理论和实验体系,从而实现中医与西医在生物超分子化学医学层面上彻底融合。

4 生物体超分子化学是探讨生命体内部物质作用规律的普遍工具

通过上述比较全面的中医药超分子化学研究,深刻地认识到生物超分子化学对生命科学的普遍研究作用^[9-10]:在漫长的星际演化中,生物单分子,如氨基酸、嘌呤、嘧啶等,在一定条件下产生了像多肽、多聚核苷酸等生物高分子。这些高分子通过生物演化的过渡形式最终在地球上形成了最原始的生物系统,即具有原始细胞结构的生命。而原始生物系统又经历了从水生到陆生、从简单到复杂、从低等到高等的漫长进程的演化,最终形成地球上完整的生物体系统。其特点是:(1)逐步进化,自然发生,不同层次的分子结合形式对应生物形态结构,产生各种生理功能。(2)轨迹有序,微观与宏观统一。生物的演化过程是生物的一些小分子物质,如氨基酸、核苷酸等,在“分子社会”中有序地组织、组装、再识别、复制,逐步形成结构更加复杂,功能更加强大的分子聚合体,

如细胞器、细胞、器官等,最终由单细胞到器官、组织,最后形成各种各样的分子体,人体便由系统的巨复分子体组成,处于最高进化状态。(3)“分子社会”管理有序,超分子化学作用贯穿始终。由各级的分子结构组成的生物体,其体内物质流的运行规律可用生物超分子化学的“印迹模板”,亦分子间有效作用原子基团点阵的空域,自主作用规律诠释。因此,以揭示中药与人体生命科学宏观规律的中医药理论最宜用生物超分子化学方法进行研究。

总之,人体与中药均为巨复超分子体系,按“印迹模板”自主产生“气析”作用,可诠释中医药理、法、方、药理论,可建立起现代化的研究理论和方法,能推动抽象难测的中医药理论向实体可验的方向转变。

5 中医药超分子“气析”理论、方法与技术体系的形成

经过上述较系统的研究和分析,形成了中医药超分子“气析”理论^[74-76],包括:(1)人与中药为自然界的超分子体,其生理、病理、药理与毒性作用均遵循超分子“印迹模板”作用的自然普遍规律。(2)人与中药为生物超分子体,包括主体分子,亦经络脏腑大分子;客体分子,亦运行于经络脏腑之中的小分子。(3)主客体分子按“印迹模板”“气析”进行作用,有序管控“分子社会”运行秩序。经络是由逐级小分子按“印迹模板”组成的大分子的水通道结构,是管控“分子社会”的工具,生物界普遍存在。(4)在心脏搏血功能的推动下,外源性物质经吸收、分布、代谢与排泄功能,进入人体血液或组织液,经“印迹模板”通道与主体分子产生作用,如同层析色谱一样表现出机体结构对小分子各向异性作用,亦“气析”作用,体现出共“印迹模板”特征的“气析”流和分子信息流交换受控现象,便是产生经络脏腑现象的物质本原,由此便能从“分子社会”管控的普遍规律层面解释和统构现代化的中医药理论,实现“通天”而“法于自生”的现代化目标。

因此,中医药超分子“气析”理论可破解中医药发展所面临的3个重大科学前沿问题和3个重大工程技术难题,守正创新,奠定中医药现代化研究的方法学基础。

参考文献

- [1] 何俊余. 中医药现代化危机的根源及发展策略探讨[J]. 医学争鸣, 2020, 11(3): 72-75.
- [2] 吴楠. 促进中医药现代化和国际化[N]. 中国社会科学报, 2020-07-10(002).
- [3] 郑文科, 鄢丹, 张晓滕, 等. 中医药重大科学问题和工程技术难题[J]. 中医杂志, 2019, 60(12): 991-1000.
- [4] 郑洪新. 中医基础理论[M]. 4 版. 北京: 中国中医药出版社, 2016: 6-19.
- [5] 张伯礼, 李振吉. 中国中医药重大理论传承创新典藏[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2018: 1-20.
- [6] 张伯礼, 张俊华. 中医药现代化研究 20 年回顾与展望[J]. 中国中药杂志, 2015, 40(17): 3331-3334.
- [7] 黄璐琦. 关于中医药理论研究的思考: 在中国中医科学院中医基础理论研究所第四届学术周上的讲话[J]. 中国中医基础医学杂志, 2020, 26(1): 2-4.
- [8] 张伯礼, 周曼仪. 不断推进中医药现代化[N]. 中国中医药报, 2015-07-30(3).
- [9] 夏赞韶, 贺福元, 邓凯文, 等. 中药分子印迹技术对中医药理论的特殊影响[J]. 中国中药杂志, 2013, 38(8): 1266-1270.
- [10] 贺福元, 周逸群, 邓凯文, 等. 超分子化学对中医药理论的特殊影响[J]. 中国中药杂志, 2014, 39(8): 1534-1543.
- [11] 邓凯文, 陶叶琴, 唐闻汉, 等. 循生物演化轨迹, 析经络超分子属性[J]. 中国针灸, 2017, 37(3): 325-330.
- [12] 邓凯文, 贺福元. 中药归经研究的现状及“穴药”法的提出[J]. 中国中药杂志, 2013, 38(10): 1643-1648.
- [13] 李海英, 贺鹏, 贺玉婷, 等. 中药复方配伍研究的关键问题及超分子化学解决对策[J]. 中草药, 2019, 50(12): 2757-2762.
- [14] 樊启猛, 杨岩涛, 肖美凤, 等. 基于分子对接技术的补阳还五汤成分与缺血性脑卒中靶点的相互作用研究[J]. 中草药, 2019, 50(17): 4200-4208.
- [15] 肖美凤, 段晓鹏, 邓凯文, 等. 动态中药成分群的谱动力学数学模型创立及对补阳还五汤验证研究[J]. 中国中药杂志, 2019, 44(3): 574-581.
- [16] 肖美凤, 刘金玲, 杨岩涛, 等. 补阳还五汤的研究现状及其新药创制关键技术[J]. 中草药, 2018, 49(7): 1688-1694.
- [17] 贺福元. 中药复方药物动力学数学模型的建立及对补阳还五汤的研究[D]. 成都: 成都中医药大学, 2006.
- [18] 刘志刚. 补阳还五汤有效部位配伍的网络谱效学研究[D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2014.
- [19] 孙青辉. 补阳还五汤抗早孕、细胞呼吸抑制及溶血谱毒学研究[D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2013.
- [20] 邓俊林. 补阳还五汤抗脑缺血神经细胞损伤谱效学体内外关联性研究[D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2013.
- [21] 段晓鹏. 补阳还五汤抗脑缺血神经细胞损伤的谱效学研究[D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2012.
- [22] 邹欢. 补阳还五汤总苷类成分提取分离过程中溶解迁移规律的研究[D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2010.
- [23] 贺福元, 贺红, 邓凯文, 等. 超分子“印迹模板”(药素)特征的中药药理学研究方法探索[J]. 中国中药杂志, 2015, 40(21): 4313-4318.
- [24] 文雯, 贺福元, 刘文龙, 等. 基于免疫指纹图谱法筛查双黄连注射剂的致敏成分[J]. 中国中药杂志, 2019, 44(8): 1588-1595.
- [25] 贺福元, 贺红, 周逸群, 等. 中药注射剂超分子“印迹模板”特征对其(类)致敏性影响的探讨[J]. 中国中药杂志, 2016, 41(2): 345-349.
- [26] 贺福元, 邓凯文, 曾姣丽, 等. 中药注射剂致敏成分群筛查方法研究的现状与免疫综合法[J]. 中国中药杂志, 2012, 37(19): 2836-2841.
- [27] 贺福元, 邓凯文, 唐昱, 等. 鱼腥草及其制剂的药理与免疫毒理作用研究进展[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2009, 23(4): 325-329.
- [28] 曾姣丽, 贺福元, 唐昱, 等. 双黄连注射剂中黄芩苷致敏原性的研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(1): 102-106.
- [29] 陈锋, 贺福元, 邱云, 等. 鱼腥草注射剂对小鼠的免疫毒性研究[J]. 西安交通大学学报(医学版), 2011, 32(3): 391-392, 395.
- [30] 邱云, 贺福元, 龚力民, 等. 鱼腥草及新鱼腥草素钠注射剂在大鼠体内的“网通性”代谢规律研究[J]. 中药材, 2010, 33(9): 1428-1433.
- [31] 周逸群. 鱼腥草注射液、双黄连注射液中超分子物质与类过敏反应的关联性研究[D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2014.
- [32] 樊启猛, 贺鹏, 李海英, 等. 基于超分子“印迹模板”整合分析中药“十八反”配伍禁忌[J]. 中草药, 2019, 50(12): 2777-2784.
- [33] 刘润南, 贺福元, 刘文龙, 等. 基于超分子“印迹模板”理论探讨中药升降浮沉[J]. 中草药, 2019, 50(12): 2771-2776.
- [34] 贺鹏, 李海英, 樊启猛, 等. 超分子“印迹模板”理论解析中药五味[J]. 中草药, 2019, 50(12): 2763-2770.
- [35] 周晋, 刘惠, 刘文龙, 等. 基于超分子“印迹模板”分析的中药毒与效整合模式探讨[J]. 药学报, 2018, 53(11): 1808-1816.
- [36] 刘惠, 刘文龙, 唐闻汉, 等. 基于超分子“印迹模板”理论探讨中药四性[J]. 中草药, 2018, 49(19): 4473-4479.
- [37] 范诗琪, 李森, 刘金玲, 等. 基于分子连接性指数探讨肝经中药成分“印迹模板”的特征[J]. 中国中药杂志, 2017, 42(2): 390-395.
- [38] 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.
- [39] 贺福元, 邓凯文, 杨岩涛, 等. 基于超分子化学的中药药性理论研究方法探讨(1)中药归经[J]. 中国中药杂志, 2015, 40(8): 1624-1629.
- [40] 李海英, 樊启猛, 贺玉婷, 等. 金银花、山银花动态挥发性成分的质量控制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(22): 148-155.
- [41] 贺福元, 贺红, 邓凯文, 等. 借超分子“印迹模板”的自主作用解开金(山)银花纷争[J]. 中国中药杂志, 2016, 41(6): 1152-1160.
- [42] 贺玉婷, 樊启猛, 石继连, 等. 中药炭药的临床应用及止血作用机制研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(7): 201-208.
- [43] 周逸群, 李瑞, 贺玉婷, 等. 中药“炒炭存性”炮制共性技术的研究现状及超分子“印迹模板”表征技术的提出[J]. 中国中药杂志, 2019, 44(19): 4293-4299.
- [44] 周逸群, 陶叶琴, 邱云, 等. 中药炮制的超分子化学机制探讨[J]. 中国中药杂志, 2016, 41(18): 3496-3500.
- [45] 周逸群, 贺福元, 杨岩涛, 等. 美拉德反应研究现状及对中药炮制

- 和制剂工艺研究方法的影响[J].中草药,2014,45(1):125-130.
- [46] 周晋,刘惠,肖美凤,等.基于超分子“印迹模板”的中药成药性及制剂修饰研究策略[J].中草药,2018,49(18):4205-4211.
- [47] 贺福元,邓凯文,刘文龙,等.中药制剂单用确定性与合用调配性的关键理论技术问题研究[J].世界科学技术(中医药现代化),2013,15(4):790-798.
- [48] 陈思阳,李文姣,樊启猛,等.中药提取工艺的超分子“印迹模板”作用规律探讨[J].中草药,2019,50(12):2785-2790.
- [49] 杨岩涛,陶叶琴,唐闻汉,等.中药控释制剂多成分整体受控的超分子机制探讨[J].中国中药杂志,2016,41(24):4675-4679.
- [50] 陶叶琴,唐闻汉,刘金玲,等.基于超分子“印迹模板”理论的甘草增助溶特征研究[J].中国中药杂志,2016,41(10):1849-1854.
- [51] 杨岩涛,吴春英,刘文龙,等.从补阳还五缓释片体外释放特征窥中药制剂超分子印迹模板[J].中国中药杂志,2016,41(6):1040-1045.
- [52] LIU W L, ZHANG X L, FAN S Q, et al. A novel concept of Q-markers: Molecular connectivity index[J]. Phytomedicine, 2018, 45: 36-40.
- [53] 周燕子,王敏存,贺玉婷,等.鱼腥草挥发油体外代谢通用客体“印迹模板”研究[J].中草药,2021,52(1):75-81.
- [54] 贺福元,周宏灏,邓凯文,等.指纹图谱的一种定性定量研究新方法:总量统计矩分析法[J].药科学报,2008,43(2):195-201.
- [55] 黄胜,贺福元,刘文龙,等.总量统计矩相似度法对左金缓释片多成分释放相似度的评价研究[J].中成药,2009,31(1):35-39.
- [56] 贺福元,邓凯文,黄胜,等.总量统计矩标准相似度数学模型的建立及应用研究[J].药科学报,2013,48(9):1453-1458.
- [57] 雷虹.补阳还五汤复方稳态投料量的研究[D].长沙:湖南中医药大学,2013.
- [58] 贺福元,邓凯文,黄胜,等.中药群体指纹图谱信息量和一次投料量数学模型的建立及对大黄和鱼腥草实验研究[J].中成药,2011,33(8):1292-1298.
- [59] 刘文龙,张喜利,贺福元,等.稳态提取工艺中平衡群体的研究及对鱼腥草的实验验证[J].中国中药杂志,2011,36(21):2950-2955.
- [60] 王海琴,刘文龙,贺福元,等.基于鱼腥草 ISSR 扩增条带信息熵的一次投料量研究[J].中国中药杂志,2012,37(3):288-292.
- [61] 肖美凤,张雨恬,杨岩涛,等.基于鱼腥草挥发性成分动态性的中药制剂“印迹模板”一致性分析[J].中国实验方剂学杂志,2019,25(14):150-155.
- [62] 刘惠,杨姣,朱志飞,等.基于总量统计矩分析法的金银花、山银花 HPLC 指纹图谱评价[J].中国实验方剂学杂志,2019,25(21):132-139.
- [63] 朱志飞,刘金玲,樊启猛,等.基于指纹图谱段带总量统计矩法和信息熵的桑源药材成分比较分析研究[J].中国中药杂志,2021,46(10):2547-2555.
- [64] 贺鹏,樊启猛,李海英,等.古代经典名方芍药甘草汤质量稳定性与传递性研究[J].时珍国医国药,2020,31(5):1123-1126.
- [65] 文雯,贺福元,刘文龙,等.基于免疫指纹图谱法筛查双黄连注射剂的致敏成分[J].中国中药杂志,2019,44(8):1588-1595.
- [66] 刘润南,包小燕,曾皎丽,等.免疫指纹图谱法研究双黄连注射剂中绿原酸的致敏性[J].中南药学,2019,17(3):352-355.
- [67] 黄胜.总量统计矩相似度法对鱼腥草注射剂质量控制的研究[D].长沙:湖南中医药大学,2009.
- [68] 贺福元,邓凯文,吴德智,等.左金方与黄连中小檗碱型生物碱提取动力学差异性的研究[J].中成药,2009,31(9):1354-1359.
- [69] 贺鹏,樊启猛,李海英,等.古代经典名方芍药甘草汤质量稳定性与传递性研究[J].时珍国医国药,2020,31(5):1123-1126.
- [70] 樊启猛,刘润南,贺鹏,等.经典单方单味药材群体指纹图谱信息熵及一次投料量研究[J].时珍国医国药,2020,31(4):975-979.
- [71] 朱志飞,樊启猛,刘有志,等.基于信息熵最大化原则优化经典名方身痛逐瘀汤 UPLC 指纹图谱[J].中草药,2020,51(12):3173-3179.
- [72] 潘雪,樊启猛,余格,等.基于超分子“印迹模板”特性的中药质量标志物研究模式的思考[J].中草药,2019,50(19):4569-4575.
- [73] 樊启猛,贺鹏,李海英,等.经典名方物质基准研制的关键技术分析[J].中国实验方剂学杂志,2019,25(15):202-209.
- [74] 贺福元,邓凯文,樊启猛,等.基于中医药超分子“气析”理论破解中医药重大科学问题和工程技术难题[J].中草药,2020,51(20):5381-5388.
- [75] 邓凯文,刘文龙,樊启猛,等.基于中医药超分子“气析”理论探讨新型冠状病毒致疫病的中医理论现代化研究策略[J].中国实验方剂学杂志,2020,26(11):28-34.
- [76] 贺福元,邓凯文,潘雪,等.基于中医药超分子“气析”理论探讨抗新型冠状病毒药物的研究策略[J].中草药,2020,51(3):557-562.

(本文编辑 周旦)