

炮制中的归经理论与靶向制剂的关系

钱晨¹, 朱辰奇^{1,2}, 陈志鹏^{1*}

(1. 南京中医药大学药学院, 江苏 南京 210023; 2. 苏州市立医院本部药剂科, 江苏 苏州 215002)

摘要: 中药炮制学中的归经理论与药剂学中的靶向制剂具有异曲同工之处, 二者都是通过制剂学手段, 改变药物在体内的运转行为, 以期达到减少毒副作用, 增强治疗效果的作用。但是二者的靶向部位及采取的策略具有较大的区别: 中药炮制的靶向部位多是以中医理论为指导的经络, 是由一个或者数个组织构成, 具有一定的整体性; 而现代药剂学的靶向制剂靶向部位多以生理学组织、器官、细胞或者细胞器为主, 具有显著的精确性。此外, 炮制的归经理论多是对药材进行加工而取得, 侧重于通过加工过程改变物质基础达到目的; 而靶向制剂侧重于在不改变化学成分结构的基础上, 依据靶点的特性及药物体内转运行, 设计新型的辅料, 构建智能载体运输药物至特定部位。根据相关文献, 选取代表性的研究, 探讨二者的区别和联系, 为解释中药炮制的归经理论提供一定的参考, 为寻找靶向制剂的新策略提供有益的借鉴。

关键词: 中药炮制; 归经理论; 靶向制剂; 作用机制

中图分类号: R283

文献标志码: A

文章编号: 1672-0482(2018)01-0030-05

DOI: 10.14148/j.issn.1672-0482.2018.0030

Targeting Drug Delivery and Meridional Theory in the Processing of Chinese Materia Medica

QIAN Chen¹, ZHU Chen-qi^{1,2}, CHEN Zhi-peng^{1*}

(1. School of Pharmacy, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing, 210023, China; 2. Department of Pharmacy, Suzhou Municipal Hospital, Suzhou, 215002, China)

ABSTRACT: The principle of meridian theory in the processing of Chinese materia medica has the same features as the targeting drug delivery in pharmaceutics. Both of them are preparation methods which can change the distribution of drugs, reduce the toxic and side effects as much as possible and enhance the therapeutic effects. However, the target sites of them and the strategies are quite different. The targeting site of the traditional Chinese medicine in the processing of Chinese materia medica is guided by the theory of traditional Chinese medicine and consisted of one or several organizations with a certain degree of integrity. However, most of the target drug delivery are reach to physiologic tissues, organs, cells or organelles with significant accuracy. In addition, the meridian theory in the processing of Chinese materia medica is mainly based on the drug processing, focusing on the change of the material basis through the process to achieve the purpose. The targeting preparation focus on the design of new functional materials to build smart carrier transport drugs to the destination. This article refers to the relevant literature, selects the representative research, discusses the difference and connection between the two concepts, provides some reference to explain the meridian theory, and provides a useful reference for finding a new strategy of targeting drug delivery.

KEY WORDS: processing of Chinese materia medica; meridional theory; targeted preparations; mechanism of action

中药炮制是我国中药学特有的一种制药技术, 具有悠久的历史。中药炮制的方法是否准确对中药药效的发挥会造成不同程度的影响。合理的炮制方法能更加充分地发挥中药的药效, 并且可以最大限度地降低中药的毒副作用^[1]。中药炮制是中医临床用药的精髓, 清代《修事指南》记载:“炮制不明, 药性不确, 则汤方无准, 而病症不验也。”这说明中药质

量、临床疗效等各方面与中药炮制关系密切。2015版《中国药典》规定药材经过炮制后可直接用于中医临床或制剂生产, 是一种处方药品。炮制能改变中药四气、五味、归经、升降浮沉、毒性等性能, 进而改变药物的主治功能, 实现临床疗效的多样性^[2]。加强药效、减轻毒副作用、缓性以及改变临床疗效等作用研究者不断深入研究炮制技术的共同目标。

收稿日期: 2017-11-11

基金项目: 国家自然科学基金(81773662, 8177390); 南京中医药大学药学院杰出人才培养计划 I 类

作者简介: 钱晨(1994-), 女, 硕士研究生。* 通信作者: 陈志鹏, 男, 教授, 主要从事新型递释系统研究, E-mail: czpcpu2000@hotmail.com

改变药物性能、引药归经是中药炮制的重要作用之一,它从一定程度上改变了药物作用的部位,使药物对机体的作用趋向发生改变,便于定向用药,也扩大了药物的应用范围,提高了临床疗效^[3]。多数中药可能会同时归几经,作用于多个经络、脏腑,而经炮制后,能增强某一种归经作用,改善中药的临床治疗效果,奠定了中药的合理用药的基础^[4]。

明代陈嘉谟在《本草蒙筌》中提出炮制归经论:“酒制升提,姜制发散,入盐走肾脏仍仗软坚,用醋注肝经且资住痛。”说明药物经炮制在归经和疗效上有所改变,起到定向作用。从字面来看“归”字包含趋向和归属两层涵义,即药物作用所及或药物作用的定向定位。“经”字很难定义,《灵枢·海论》谓:“夫十二经脉者,内属于腑脏,外络于肢节。”《灵枢·本脏》亦云:“经脉者,所以行气血而营阴阳,濡筋骨,利关节者也。”故归经的“经”既不同于中医学说中的经脉,也不同于现代解剖学、病理生理学所研究的具体器官,它是功能和物质的整体,即在中医理论的指导下以经络为基础而形成的经络系统学说。因此,中药归经的概念应定义为某种药物对机体不同部位的选择性或特殊性作用或相对较明显的作用^[5]。

现代药剂学中靶向制剂的概念来源于诺贝尔医学奖获得者德国科学家 Ehrlich 提出的“神奇子弹”的构想,这比中药炮制中归经理论晚了将近 500 年。随着现代科学的进步,人们开始针对特定疾病的相关靶点,设计和构建靶向制剂,使得靶向制剂的研究得到了迅速的发展。靶向制剂在许多文献中也被称为靶向给药系统(Targeting drug delivery system, TDDS),是通过载体选择性地将药物定位或者富集在靶组织、靶器官、靶细胞或细胞内结构的药物载体系统^[6]。由于靶向制剂可以增强药效、减缓毒副作用,提高药品的安全性、有效性、耐受性,增强病人用药的顺应性,逐渐受到国内外医药学界的广泛重视。

在中医药中,常用一种名叫经络导向药(MGD)的药物来达到定点的效果,炮制中归经理论的指导可为靶向给药提供新思路^[7],指导靶向药物的设计。随着现代化步伐的前进,中药药剂学的研究得到了广泛应用,中药炮制归经理论和靶向制剂研究有了高度的融合,通过阅读中药古文献、整合大量临床数据,现已构建了中药有效成分群与疾病靶标群、药物作用靶点、信号通路的网络,为药物归经理论和中药炮制成分多组分、多靶点、多通路结合靶向机制的研究研究提出新策略^[8]。

1 醋制入肝

肝脏是身体内以代谢功能为主的一个器官,拥有丰富的药酶系统,在参与代谢的同时也发挥着其他不可或缺的功能;多种因素如遗传、病毒感染、自身免疫、不良的生活习惯等,都可能引起肝细胞的损伤、炎症,导致肝脏疾病。目前,临床上大多数用于肝脏疾病治疗的药物疗效并不理想,其主要原因之一是药物不能有效的输送到病变部位而充分发挥疗效,缺乏良好的组织选择性,往往在发挥疗效的同时而引起非病变部位的毒副作用^[9]。因此,寻找靶向性好、毒副作用小的肝靶向药物已然是一个亟待解决的问题。与传统制剂相比,新型材料修饰的靶向制剂在体内外均显示出较强的肝细胞靶向性。这些新型材料可以显着提高药物在靶细胞内的分布、提高基因转染效率、减少副作用、降低细胞毒性^[10]。

目前肝靶向的研究主要集中在受体介导的肝靶向、载体介导的肝靶向以及信号靶向这 3 个方面^[9]。Lü 等^[11]制备了甘草次酸(Glycyrrhetic acid, GA)功能化的二氧化硅纳米粒子(MSN-GA)用于肝癌细胞的靶向。大鼠肝细胞膜表面有甘草次酸的特异性结合位点,通过酰胺键在纳米粒子表面共价修饰甘草次酸来实现肝的靶向作用。体外细胞实验结果表明,MSN-GA 通过特异性 GA 受体介导的胞吞作用机制显著增强细胞毒性和对肝细胞癌(HepG2)细胞的摄取。Chen 等^[12]合成评价了一种基于壳聚糖衍生物的线粒体靶向多功能纳米粒(MNPs),其具有隐形、肝细胞靶向、多级 pH 响应、溶酶体逃逸等多种功能,能实现肝细胞内线粒体定位、抑制肿瘤的生长、降低抗癌药物毒性等作用。Shao 等^[13]设计了多功能 Janus 纳米复合材料(M-MSNs-DOX),其是一种具有阿霉素(DOX)和 Fe₃O₄ 磁头的 SiO₂ 纳米粒,实验证明 M-MSNs-DOX 具有显著的肝靶向性。Tabernero 等^[14]设计脂质纳米粒(LNP)已经证明能够有效的将 siRNAs 输送到肝脏中去,有望开发 VEGF 和 KSP 为靶点的肝靶向药物。

炮制中传统的“醋制入肝”理论,也为肝靶向药物提供了新思路。Zhao 等研究发现醋制柴胡(VBRB)能够增强大鼠或小鼠肝脏中大黄酸^[15],白藜芦醇^[16],氧化苦参碱^[17]的分布,具有增强肝脏靶向的作用,其表明影响药物转运蛋白是醋制柴胡增强其他药物向肝脏分布的作用方式之一,转运蛋白可作为靶向递送设计的新靶点^[18]。邓翀等^[19]给大

鼠分别灌服醋蒸和未醋蒸南五味子乙醇提取物, HPLC 法测定不同时间点大鼠肝脏组织中的五味子酯甲和五味子甲素, 考察醋蒸对南五味子木脂素类化学成分在大鼠肝脏代谢的影响。结果表明和未醋蒸南五味子生品组比较, 醋蒸南五味子的五味子酯甲和五味子甲素达峰时间较晚, 半衰期延长, 在肝脏的平均滞留时间明显延长, 醋蒸过程延长了南五味子中木脂素类成分在肝脏的滞留时间与南五味子“醋制入肝”的中药炮制理论相一致。

2 盐制入肾

肾脏疾病发病机制复杂, 并发症、合并症较多, 患者个体差异较大, 因此更加需要对肾脏疾病进行精准治疗^[20]。随着生物信息学、系统生物学、大数据等技术手段的不断发展进步, 表皮生长因子(EGF)^[21]、尿磷脂^[22]、二棕榈酰磷脂酰胆碱^[23]等新型生物标志物不断发现, 为肾脏疾病的精准靶向药物治疗提高新方法。Zhou 等^[24]证明克洛索通过靶向抑制 RAS(一种致病途径)来发挥肾保护作用, 在慢性肾病的进展中起关键作用。李敏等^[25]基于壳聚糖良好的肾脏特异性靶向性能, 通过制备水溶性好的 *N*-乙酰化壳聚糖(NC)、*N*-乙酰巯基化壳聚糖(NTC)和 *N*-乙酰化-*N*-乙酰巯基化壳聚糖(*N*-NTC), 并负载上药物分子, 最后实现对其肾脏纤维化的修复及靶向作用。

目前为止, 要实现肾脏疾病的有效治疗仍然困难重重。因此, 开发出特异性靶向肾脏的药物靶向系统是现阶段所要解决的关键问题, 而“盐制入肾”理论恰好能在一定程度上给予启发。

历代用盐炮制的药物有一百多种, 明确记述盐制的有三十余种, 其方法可分为“盐水浸润法”“盐水煮法”“盐炙法”及“和盐共炒法”等^[26]。中药盐制的主要作用有: ①引药入肾治下, 咸寒入肾, 主沉降; ②增强疗疝止痛、缩尿之效; ③增强补肾作用; ④增强滋阴、清火、润燥作用, 以上 4 个方面均和中医肾的功能密切相关^[27]。吴珊珊等^[28]观察益智仁盐制前后组成缩泉丸对下丘脑-垂体-肾上腺皮质系统(HPA)的调节与膀胱 β 肾上腺素能受体(β -AR)与胆碱能神经受体(M3R)mRNA 和蛋白表达的影响, 拟阐明盐制入肾的机制。其采用 ELISA 法测定血浆中促肾上腺皮质激素释放激素(CRH)、促肾上腺皮质激素(ATCH)和 cAMP 的浓度, RT-PCR 测定 β 3-AR 与 M3R mRNA 的表达, Western blot 测定 β 3-AR 与 M3R 的蛋白表达。结果表明与模型组比

较, 缩泉丸中益智仁盐制后能提高肾阳虚多尿大鼠血浆中 CRH、ATCH 和 cAMP 的浓度($P < 0.05$), 增加 β 3-AR mRNA、蛋白表达($P < 0.05$), 降低 M3R mRNA、蛋白表达($P < 0.05$), 且比生品组作用增强($P < 0.05$)。发现缩泉丸中益智仁盐制后对腺嘌呤所致肾阳虚多尿模型大鼠 HPA 轴有上调作用而调节体液平衡, 同时也通过调节膀胱逼尿肌 β 3-AR、M3R mRNA 和蛋白表达增强缩尿作用, 证实了缩泉丸中益智仁的“盐制入肾”学说。Zhai 等^[29]研究盐巴戟补肾壮阳作用的药效机制发现, 盐巴戟补肾壮阳的增强可能与改善阳虚内寒证大鼠的 HPT 轴功能抑制状态有关, 辅料盐水起到了引经的作用, 符合“盐制入肾”的中医药传统理论。

3 酒制升提

药材酒制后能引药上行, 增强祛风通络、矫味矫臭, 在临床用药中有重要意义。“升提”应当是药物“升浮”之意, 即药物酒制后, 增加或增强其上行、行散的作用, 药物借酒力之走窜, 向上、向外而达头目巅顶与肌肤四肢, 以宣药势, 活血通络, “酒制升提”集中了大多数酒制药物的炮制作用^[30]。

大黄经过炮制成为饮片酒大黄治疗上焦病症, 如目赤肿痛, 口舌生疮等疾病, 炮制前后大黄药性的改变使得其临床应用侧重点不同。吴育等^[31]建立测定大鼠组织中芦荟大黄素、大黄酸和大黄素的液质联用方法, 通过分别灌胃给予 SD 大鼠大黄生品和酒制品水煎液, 采用 LC-MS 测定组织(心、肺、脑、肝、肾)中芦荟大黄素、大黄酸和大黄素的含量, 探讨酒制对大黄中游离蒽醌成分在大鼠体内组织分布的影响。试验结果显示大黄酒制能明显改变芦荟大黄素、大黄酸和大黄素在大鼠体内的分布, 其中各成分在心、肺组织中的分布增加, 在肝、肾中的分布与生品组相比变化不大。酒制对大黄中游离蒽醌成分在大鼠体内的药物组织分布有较大影响, 这也验证了传统中医理论, 酒大黄多用于治疗上焦病症, 为探讨大黄炮制机制提供了实验依据。Tao 等^[32]将 SD 大鼠分为生品组和酒制断续组, 建立 UHPLC-MS/MS 方法来确定组织样品中包括马钱素蛋氨酸、对硝基苯甲酸、绿原酸、3,5-二咖啡酰奎尼酸、4-咖啡酰奎宁酸和芦荟皂苷 VI 这 6 种生物活性成分。结果表明酒制组 6 个分析物的 C_{max} 和 AUC_{0-t} 参数与生品组相比明显升高($P < 0.05$)。酒制断续能增强其通血脉, 续筋骨的作用。川芎古有多种炮制品, 但现代应用主要有生品与酒制品之分^[33]。刘忠

全^[34]运用现代化学分析方法,对传统酒制法对川芎炮制增强疗效的原理进行研究和分析,发现川芎酒制后主要药效成分川芎嗪含量明显升高,川芎经酒制后上达头目,在一定程度上能达到酒制引药上行、升提药势的炮制目的,使其临床使用范围得以扩大。

但是,在现代药剂学中,还未有相应的靶向制剂出现,如果能够解释酒制升提的科学内涵,可以为TDDS设计提供新的策略。

4 总结

炮制中归经理论在很多方面都与TDDS相类似,它们都重点关注了药物的选择性作用。只是归经主要以中医脏腑、经络理论为基础,以所治病证的临床疗效为依据,总结药物的选择性作用;而靶向制剂学说则是从人体组织、器官、细胞、细胞器等角度出发,以具体数据为支撑,探讨药物的定位及富集。本质上,两种提法所解决的是同一问题。所以不少研究者提出炮制品的有效成分及其受体靶向学说是归经的物质基础。

作为一种理论,“醋制入肝,盐制入肾,酒制升提”之说并不是很完善且其具有一定局限性。主要表现在:①该理论还不能概括全部醋制、盐制、酒制炮制品;②一些药物炮制后作用发生变化,而归经却没有相应改变;③归经理论仍停留在一级靶向制剂层面,对于二级和三级靶向的研究较少;④某些药物的作用如抗肿瘤、免疫等很难用归经理论解释。相信随着中药炮制品靶向机制的不断深入研究,传统中药归经理论与现代靶向技术进一步融合,中药炮制品靶向制剂在临床上会有更大的应用空间。

参考文献:

- [1] 李琼. 中药炮制机制研究进展及研究思路探讨[J]. 内蒙古中医药, 2017, 36(18): 127-128.
- [2] 马彦江, 陈天朝. 中药炮制之于中医精准用药[J]. 中医临床研究, 2017, 9(19): 131-133.
- [3] 徐宇琨. 浅探药物归经理论及其应用[J]. 中医临床研究, 2014, 6(10): 3-5.
- [4] 陈慕华. 浅析炮制方法对中药药效的影响[J]. 求医问药, 2013, 11(11): 156-157.
- [5] 梁建庆, 尉伟卫, 高丽丽, 等. 中药归经理论浅探[J]. 中医药信息, 2013, 30(1): 1-3.
- [6] 邢志华. 叶酸-壳聚糖纳米载体的制备及其靶向作用研究[D]. 哈尔滨: 东北林业大学, 2014.
- [7] ZHAO RZ, YUAN D, LIU SJ, et al. Liver targeting effect of vinegar-baked Radix Bupleuri on rhein in rats[J]. J Ethnopharmacol, 2010, 132(2): 421-428.
- [8] WANG L, LI Z, ZHAO X, et al. A network study of chinese

- medicine xuesaitong injection to elucidate a complex mode of action with multicomponent, multitarget, and multipathway[J]. Evid-Based Compl Alter Med, 2013(3): 652373.
- [9] 徐广汕. 肝靶向药物研究概况[J]. 贵阳中医学院学报, 2015, 37(1): 97-100.
- [10] CHEN Z, XIAO L, LIU W, et al. Novel materials which possess the ability to target liver cells[J]. Exp Opin Drug Del, 2012, 9(6): 649-656.
- [11] LYU Y, LI J, CHEN H, et al. Glycyrrhetic acid-functionalized mesoporous silica nanoparticles as hepatocellular carcinoma-targeted drug carrier[J]. Int J Nanomedicine, 2017, 12: 4361-4370.
- [12] CHEN Z, ZHANG L, SONG Y, et al. Hierarchical targeted hepatocyte mitochondrial multifunctional chitosan nanoparticles for anticancer drug delivery[J]. Biomaterials, 2015, 52(1): 240-250.
- [13] SHAO D, LI J, ZHENG X, et al. Janus "nano-bullets" for magnetic targeting liver cancer chemotherapy[J]. Biomaterials, 2016, 100: 118.
- [14] TABERNERO J, SHAPIRO G I, LORUSSO P M, et al. First-in-humans trial of an RNA interference therapeutic targeting VEGF and KSP in cancer patients with liver involvement[J]. Cancer Discov, 2013, 3(4): 406-417.
- [15] ZHAO RZ, YUAN D, LIU SJ, et al. Liver targeting effect of vinegar-baked Radix Bupleuri on rhein in rats[J]. J Ethnopharmacol, 2010, 132(2): 421-428.
- [16] ZHAO RZ, LIU S J, MAO SR, et al. Study on liver targeting effect of vinegar-baked Radix Bupleuri on resveratrol in mice[J]. J Ethnopharmacol, 2009, 126(3): 415-420.
- [17] ZHAO RZ, CHEN YJ, CAI J. Liver targeting effect of vinegar-baked Radix Bupleuri on oxymatrine in mice[C]. IEEE International Conference on Bioinformatics and Biomedicine Workshops, 2011: 740-745.
- [18] ZHAO RZ, FENG L, LIU L. Vinegar-baked radix bupleuri achieved liver targeting enhancing effect by affecting drug transporters[J]. Drug Metab Pharmacok, 2017, 32(1): S68.
- [19] 邓翀, 郑洁, 姜祎, 等. 醋蒸对南五味子木脂素类成分在大鼠肝脏分布的影响[J]. 中成药, 2015, 37(1): 145-149.
- [20] 安雅晶, 赵荣生. 肾脏疾病的精准药物治疗[J]. 临床药物治疗杂志, 2017, 15(9): 1-5.
- [21] JU W, NAIR V, SMITH S, et al. Tissue transcriptome-driven identification of epidermal growth factor as a chronic kidney disease biomarker [J]. Sci Transl Med, 2015, 7(316): 316ra193.
- [22] YANG WL, BAI Q, LI DD, et al. Changes of urinary phospholipids in the chronic kidney disease patients[J]. Biomarkers, 2013, 18(7): 601-606.
- [23] 李丹丹, 熊敬, 白琼, 等. LC-MS/MS法测定尿二棕榈酰磷脂酰胆碱含量的方法学建立及其作为肾损伤标志物的研究[J]. 中国药学(英文版), 2015, 24(2): 73-79.
- [24] ZHOU L, MO H, MIAO J, et al. Klotho ameliorates kidney

- injury and fibrosis and normalizes blood pressure by targeting the renin-angiotensin system[J]. *Am J Pathol*, 2015, 185(12): 3211-3223.
- [25] 李敏. 基于肾脏纤维化靶向和修复的水溶性壳聚糖研究[D]. 广州: 华南理工大学, 2016.
- [26] 王晓清, 别甜甜, 孙飞, 等. 砂仁的炮制历史沿革及现代研究[J]. *广东药学院学报*, 2014, 30(5): 659-662.
- [27] 胡昌江, 谢秀琼, 黄庆挽, 等. “盐炙入肾”的研究思路[C]. 淄博: 中华中医药学会中药炮制学术会议, 2006.
- [28] 吴珊珊, 李梦琪, 龚晓猛, 等. 益智仁盐制前后组成缩泉丸对下丘脑-垂体-肾上腺皮质系统与 $\beta 3$ -AR、M3R 表达的比较[J]. *中国医院药学杂志*, 2017, 37(13): 1221-1223.
- [29] 翟旭峰, 黄玉秋, 史辑, 等. 盐巴戟对肾阳虚大鼠下丘脑-垂体-甲状腺轴的调节作用[J]. *中成药*, 2017, 39(2): 233-237.
- [30] 杨欣文, 吴德康, 李俊松, 等. 中药酒制法的研究进展[J]. *西北药学杂志*, 2012, 27(3): 274-277.
- [31] 吴育, 彭晓清, 姜晓燕, 等. 酒制对大黄中游离蒽醌在大鼠体内组织分布的影响[J]. *中国中药杂志*, 2017, 42(8): 1603-1608.
- [32] TAO Y, DU Y, LI W, et al. Integrating UHPLC-MS/MS quantification and DAS analysis to investigate the effects of wine-processing on the tissue distributions of bioactive constituents of herbs in rats; Exemplarily shown for *Dipsacus asper* [J]. *J Chromatogr B*, 2017, 1055/1056: 135.
- [33] 谢仲德, 易东阳, 方应权, 等. 川芎炮制历史沿革及现代研究[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2012, 18(9): 290-293.
- [34] 刘忠全. 酒炙法炮制川芎增强疗效的研究[J]. *甘肃医药*, 2015, 34(9): 707-709.

(编辑: 董宇)