



# 中药复方 “君臣佐使”配伍 理念的分子例证

● 研发首席专家 黄丹民教授

## 中药复方“君臣佐使”配伍理念有了现代新解

### 中药复方雄黄—青黛—丹参治疗急性早幼粒性白血病分子机理的系统分析

中药复方由多种草药和矿物药等成份按照“君臣佐使”的原则配伍，可以达到增效减毒的目的。有记载的中药复方至少有10万多个。中国食品与药品监督管理局批准的中药绝大部分都是复方药物。但是，中药复方配伍的现代理论基础和分子作用机理尚待阐明。陈竺院士的团队用临床证明治疗急性早幼粒性白血病（APL）有特效的雄黄—青黛—丹参（RIF）复方作为研究对象，力图用现代生物医学手段阐明中药复方的合理性和作用机制。

在这个复方中，雄黄的主要成份是四硫化四砷（A），青黛的有效成份是靛玉红（I），丹参的有效成份是丹参酮 IIA（T）。在小鼠APL疾病模型中，ATI联用比任何一个成份单用都有明显增强的疗效。这种增效是协同效应而不是简单的相加效应。ATI 3个成份联用可以显著增加APL白血病细胞的分化；与单个或者2个成份组合相比，3者联用可以显著增加癌蛋白PML-RAR $\alpha$ 的降解，强

骨髓细胞再分化调节因子的活性，并促进细胞G0/G1阻滞。更有意思的是，T和I可以上调甘油通道蛋白9的基因表达活性，从而促进砷更多的进入恶性早幼粒细，这样就能显著增强砷引起的PML-RAR $\alpha$ 蛋白的降解，提高疗效。这些结果与中医药的传统理论是相吻合的，为理解RIF治疗APL的机理提供了一个理论框架，也为深入了解其他古老复方的治疗机制开辟了新的途径。

读完这篇论文后，感到很有必要把自己的认识和理解写出来，与大家共享。因本人学术水平所限，理解难免有偏差甚至错误，欢迎各位同行的批评、指正。

#### 1. 什么是“中药复方”？

“一个药物—一个靶点—一种疾病”是现代医学最常见的治疗模式。例如，控制血糖、血脂、血压的药物，成份单一，结构清楚，都具有各自明



确的靶点和作用机理。但是，这样的单一药物只能控制或者缓解某些症状，很难彻底解决复杂疾病，例如癌症的治疗问题。

西方的联合药物疗法，比如艾滋病的“鸡尾酒疗法”，就是考虑到疾病的复杂性，试图用多种作用机理不同的药物成份同时作用于多个靶点，达到增强疗效，减少副作用的目的。这种同时使用多种药物应对复杂疾病的做法，在现代医学中还有一种新的尝试，但是，中医使用复方药物治疗疾病已经有至少2500年的历史了。

中医主要使用草药和矿物药等治疗疾病。中医在长期实践中，对每一种药物的性质和作用都形成了自己的认识和看法，同时，对如何把不同药物配合在一起提高治疗效果，减少毒副作用也具有自己一套独特的原则和理论。

“君臣佐使”就是中医进行复方配伍时遵循的一个重要原则。组成复方的药物可按其所起的作用分为君药、臣药、佐药、使药，称之为“君”、“臣”、“佐”、“使”。中医认为，“君”是复方中针对主证起主要治疗作用的药物；“臣”指辅助君药治疗主证，或主要治疗兼证的药物；“佐”指配合君臣药治疗兼证，或抑制君臣药的毒性，或起反佐作用的药物；“使”指引导诸药直达病变部位，或调和诸药的药物。“君药”是复方中不可或缺的，而“臣”、“佐”、“使”三药则可酌情配置或删除。

尽管中药复方具有自己独特的理论，积累了超过10万个方剂，而且经过数千年的实践，证明其是有效和可靠的。但是，绝大多数复方的有效成份的化学结构是不清楚的，作用靶点和分子机理更谈不上。因此，中药复方很难被主流医学和西方社会接受，在很大程度上限制了中药复方的更加广泛的应用。

如何用现代分子语言阐明中药复方的作用机理和

配伍原理，向国际社会显示其科学合理的内涵，成为摆在科学家面前的一个非常重要而又艰巨的任务。

## 2. 什么是急性早幼粒性白血病？

急性早幼粒性白血病（APL）是急性髓系白血病（AML）中的M3型，被认为是最凶险的一种白血病，病人骨髓里积累大量的不成熟的早幼粒细胞，且具有严重的出血症状。该病的病因已经研究的比较清楚，主要是两条染色体易位，通俗点说，就是两条染色体的臂断裂，然后互相交换。在结合点就出现一个新的融合基因，PML-RAR $\alpha$ ，它编码一个融合蛋白，作为核受体可以诱导一系列基因表达，最终导致细胞癌变。

一般的细胞在分裂一定的代数后就会分化成熟，变成具有各种特定结构和功能的细胞。但癌变以后的细胞失去了分化能力，会不停的“疯长”下去。如果能够使用药物使细胞停止分裂，并诱导癌细胞重新分化，则可以使癌细胞“改邪归正，重新作人”。APL癌细胞对分化诱导剂全反式维甲酸（ATRA）是敏感的。这种药物可以通过修饰和代谢癌蛋白PML-RAR $\alpha$ 使癌细胞重新分化，改邪归正，停止“疯长”。有意思的是，砒霜（三氧化二砷ATO）作为东西方传统医学中一种古老的药物，被证明是治疗APL的有效药物，其作用靶点就是PML-RAR $\alpha$ 融合蛋白，它可以引起这种癌蛋白的降解，随后癌细胞就会凋亡，即自杀。最近有报道，ATRA/ATO的联合使用，可以使APL病人的4年无病生存率超过90%。按照无病生存超过5年可以认为是治愈的标准，APL有望成为可以被治愈的第一种白血病。

## 3. 治疗急性早幼粒性白血病的复方中药是怎么回事？

在中国、法国等国的血液学和癌症专家努力阐释砒霜治疗APL分子机理，并将其与维甲酸结合，

用于临床治疗该病的同时，由著名中医黄世林领导的研究队伍，在上个世纪80年代，完全根据中医理论，设计了一个治疗APL的中药方剂，其“君药”是一种矿物药—雄黄，另有青黛、丹参和太子参作为臣、佐、使药发挥辅助作用。令人鼓舞的是，多中心临床试验表明，这个复方(简称RIF)对APL病人的完全缓解率是96.7%到98%，5年无病生存率达到86.88%，病人除一定的肠胃不适和皮疹外，没有严重的毒副作用。已经有人报道雄黄和青黛配伍具有一定的抗APL活性。大量文献也表明丹参具有抗肿瘤活性。太子参被认为具有提高免疫力的作用，在RIF复方中可能不是必不可缺的成份。在这个复方中，雄黄的主要成份是四硫化四砷(A)，青黛的有效成份是靛玉红(I)，丹参的有效成份则是丹参酮 IIA(T)。

因此，这个治疗APL的复方(简称ATI)是根据中医理论设计的，其主要的有效成份的结构和活性也是基本清楚的，加之APL具有很好的动物模型和体外细胞模型，用它研究复方的配伍原理和分子作用机制是个比较理想的对象。

### 3, ATI在APL白血病小鼠模型中的治疗效果如何?

APL白血病小鼠动物试验表明，ATI复方比起空白对照以及任何一个成份单用或者两两合用来，可以显著延长小鼠的中位生存率。在单味药治疗组，A表现出最好的疗效。ATI复方处理组的小鼠骨髓和脾脏里分化成熟的粒细胞占大多数，这些细胞都在表达标志着细胞在分化的粒细胞分化抗原Gr-1 and Mac-1，这表明癌细胞多数已经“从良”，但在其他组成成熟的粒细胞却很少。ATI复方处理组减少了脾脏和肝脏的重量，但没有显著减少小鼠的体重。与空白对照相比，ATI复方显著减轻了疾病的扩散，防止了对组织结构的明显的破坏。这些结果表明，ATI复方比各味药单用的疗效明显好很多，而且没有严重的毒副作用。

### 4, ATI诱导细胞分化的作用是协同效应还是相加效应?

癌细胞被诱导分化为成熟细胞后，就没有危险了。研究发现，在单用时，A和T对体外培养的人APL细胞有一定的诱导分化作用，但I没有这个作用。ATI可以诱导人APL细胞在体外的分化，其诱导作用显著大于单味药的作用，而且这种效应的增强是协同效应，即，起到了1+1大于2的作用。值得注意的是，对维甲酸诱导分化有抗药性的细胞，ATI也可以诱导其分化。

### 5, ATI诱导癌蛋白PML-RAR $\alpha$ 降解的能力如何?

由于PML-RAR $\alpha$ 融和蛋白是APL发病的最关键的因素，除掉这个蛋白是让癌细胞“从良”或者“自杀”的必经步骤。ATI如何诱导其降解成为阐明该复方作用机理的最重要的突破口。

与三氧化二砷(ATO)一样，四硫化四砷(A)也可以诱发癌蛋白PML-RAR $\alpha$ 降解。有意思的是，T或者I可以促进A引起的癌蛋白PML-RAR $\alpha$ 的代谢，而ATI复方引起的癌蛋白降解是最显著的。

在细胞里，凡是过期、没用的蛋白质都需要降解清除掉。蛋白质降解的第一步是与一种叫“泛素”的物质结合，这个过程叫“泛素化”。对细胞来说，泛素化以后的蛋白就会被看作是需清除的垃圾，会被运送到核质网上，由一种叫“溶蛋白体”的“细胞机器”将其彻底降解。因此，蛋白质泛素化的过程，就好比是给一袋子东西贴上一个“这是垃圾，请予清除”的标签，清洁工人会根据标签的指令，把它运走，清理掉。陈竺院士的课题组经过大量实验，证明A可以诱导PML-RAR $\alpha$ 融和蛋白的泛素化和向核质网的转运，以及被溶蛋白体降解。T和I单独都没有这个作用，但是，在与A一起作用时，T和I可以通过促进癌蛋白的泛素化加快其降解。也就是说，T和I能够



帮助A给更多的癌蛋白贴上“这是垃圾，请予清除”的标签，从而加快细胞对癌蛋白的降解清除作用。

## 6. ATI复方为什么能促进细胞的分化成熟？

“转录因子”是可以促进基因表达的一类蛋白质，每一个转录因子好比是一个“班长”或者“排长”，可以控制多个相关基因的表达。细胞要正常的分化成熟，就需要很多转录因子启动各种相关基因的表达才行。癌蛋白PML-RAR $\alpha$ 可以抑制多种与分化有关的转录因子的表达合成，因此，白血病细胞只能一直停留在“幼年”状态，不停地分裂，但不能分化成熟。本研究通过大量精细的分子生物学试验证明，ATI复方可以使受到癌蛋白抑制的细胞分化所需的转录因子重新开始表达并发挥作用，而且，复方的作用显著大于单味药，也是一种协同效应。因此，重新启动细胞分化所需的多种转录因子的功能是ATI复方能够促进细胞分化成熟的分子基础。

## 7. ATI如何抑制癌细胞的不断分裂和“疯长”？

癌细胞是不停的在分裂的“疯长”的细胞。让癌细胞停止分裂是治疗癌症的关键。

一般的细胞分裂要经历一个所谓的细胞周期，是指细胞完成一次分裂到下一次分裂之间的时间。细胞周期分成G1-S-G2-M四个阶段。M是细胞实际进行分裂的阶段，G1-S-G2是两次分裂之间的间隔期，是细胞为下一次分裂做准备的时间。在这个间隔期细胞要做很多事情，其中最重要的是要为新一代细胞复制好一整套的遗传信息，也就是要进行DNA的合成。DNA的合成是在S期进行的，细胞能否进行下一次分裂，在很大程度上要看DNA合成能否启动，也就是细胞能否从G1期进入S期。

细胞从G1期进入S期需要一种叫做CDK的蛋白质的催化作用。本研究发现，I是一个非常有效的CDK的抑制剂。凡是含有I的配方，都能显著抑制CDK蛋白，从而让细胞停留在G1期。而ATI复方的这种让细胞停留在间隔期的作用是最强的。P27是细胞自己产生的可以抑制CDK的一种蛋白质。本研究也发现，ATI复方可以显著增加这种蛋白质的数量，更进一步的把癌细胞“挽留”在间隔期，使其不再继续分裂。

## 8. T和I的“使药”的作用是如何发挥的？

在ATI复方中，A是以癌蛋白为作用靶点的“君药”。A的作用部位在细胞核里。要与癌蛋白结合，并清除癌蛋白，A就必须从细胞外跨过细胞膜，进入细胞核内。因此，A药经过细胞膜被运送到细胞核是其发挥作用的一个必须经过的步骤。

本研究发现，A药是通过一种叫做“水甘油通道蛋白9”的蛋白质被转运到细胞内的。这种通道蛋白是细胞从外部环境吸收水分以及甘油这样的小分子物质所需要的“运载车”。它也可以运输A药。本研究的科学家用一种叫做RNA干扰的技术把水甘油通道蛋白9的基因表达抑制，使细胞膜上的这种通道蛋白的数量减少以后，细胞内的A药的浓度就显著减少，由ATI复方引起的细胞分化也显著减弱。这说明，水甘油通道蛋白9的确是运送A药的通道，这个通道的数目的减少，会减少到达作用靶点的A药的量，从而严重影响疗效。

本研究的科学家用一种叫做原子吸收光谱的技术测定了细胞内的A药的浓度，结果很有趣。用AT和AI处理过的细胞其A药的浓度比单用A药的细胞高。用ATI处理过的细胞里，A药的浓度则是最高的。进一步的研究发现，T和I主要是与A药一起显著提高了水甘油通道蛋白9的基因表达活性，增加了细胞膜上这种通道蛋白的数量，从而提高了细胞内A药的浓度的。

综上所述，本研究从分子生物学和生物化学的角度，详细的剖析了ATI复方的组方原理和分子作用的机理。结果显示，A药是本方的“君药”。它直接作用于癌蛋白，通过诱导其降解，从根本上逆转癌细胞的“疯长”，使其分化成熟。T和I对癌蛋白没有或者只有微弱的破坏作用。它们作为本方的辅助药物主要是通过促进癌蛋白的泛素化，加快其降解，以及抑制癌细胞的进一步分裂来发挥作用，动物试验的结果还表明，使用了I药以后，复方的毒副作用大幅度降低，这些都是典型的“臣药”和“佐药”的功效。尤为令人感到神奇的是，中医认为“使药”可以帮助“君药”更好的到达病变部位，提高“君药”的作用效果。在本方中，T和I共同扮演了“使药”的角色。它们通过提高运送A药的通道蛋白的数量，显著增加进入细胞核的A药的浓度，从而提高A药的疗效。

这个从分子生物学和生物化学的角度看来几乎近于无懈可击的、每个分子细节都有试验证据支持的研究工作，非常经典的解析和阐明了一个完全依据中医理论研发出来的中药复方在细胞和分子水平的明确的作用靶点和分子机制。而且，每种药物在分子水平的作用与中医对每味药物在复方中的地位和作用的认识竟然是如此的一致，呼应的是如此之好，简直令人惊叹！

这个工作应该引起我们的深思。中医在几千年的实践中，积累了超过10万个方剂。每个方剂几乎都经过了数以万计的人（如果不是百万计的话）的使用。从中医的角度看，只要辨证准确，找到对证的方剂，其疗效是可靠的。我们可以想象，在这超过10万个的方剂中，该蕴藏着多少可以象ATI这样能够让某种疾病被彻底治愈的“宝藏”啊！

不是中医没有用，只是我们使用的那些现代生物医学的技术和方法太过“笨拙”，无法把中医药中蕴藏的“宝物”系统的发掘出来。陈竺院士的

团队对ATI的研究可以说用一个经典的例子，又一次撩开了蒙在中医药上的那层厚厚的灰蒙蒙的一角面纱，让大家进一步窥探到其潜在的巨大的价值。

因此，中药复方的可靠和有效是毋庸置疑的。接下来的问题就是如何建立一些新的技术和方法，系统的、高效的去挖掘、整理中药复方中的合理成份，把中药从“成份不确定、机理不清楚的混合物”的传统形态转变成“成份确定、机理清楚的混合物”的现代形态，与现代化的“辨证”手段一道，让每一个病人都能找到最适合他的药物，为人类的健康造福！

**我们任重道远，但前途光明！**

## 研究权威专家-简介

**黄丹民教授**

研发首席专家  
北京中医药大学博士生

中国国际华夏医学会副会长  
百年草本世界董事长  
百年东南亚中医门诊网络，主治医师  
百年研发(美国费城)有限公司，研发顾问  
百年生命科技、药用植物研究中心，执行董事

黄丹民教授从事临床、教学工作23年，积累了丰富的临床、教学经验。对生化制药及传统医疗保健、治疗有很深的造诣。教授在其繁忙的临床、教学工作之余，20多年来不断的研究开发了一系列对人类医疗健康有极高价值的（天然草本植物）医药保健产品。

2002年百年企业在美国宾州设立自己的产品研究与开发（R&D）机构，并与该区域的大学及专业机构合作，以求在草本植物的研制方面取得最佳的成果。在中药的研究方面，研究人员更得到北京中医药大学、北京中国中医研究院，北京药用植物研究院的协助，以开发及研究更高品质的中药产品。