进展

中国知名大学及研究院所专栏 北京中医药大学专辑

“配伍法则·拼合原理”在中药新药研发中的应用

李碧^①, 褚福浩^①, 龚晏^①, 徐冰^①, 张晨泽^①, 闫文强^①, 张华铮^②, 张宇忠^②,
王鹏龙^{①*}, 雷海民^{①*}

① 北京中医药大学中药学院, 北京 100102;

② 北京中医药大学基础医学院, 北京 100029

* 联系人, E-mail: wpl581@126.com; hm_lei@126.com

收稿日期: 2016-03-17; 接受日期: 2016-05-10

国家自然科学基金(批准号: 81173519)和北京中医药大学创新团队项目基金资助

摘要 中药配伍法则为中药复方理论的精华, 复方配伍产生的中药多成分、多靶点、多途径的治疗作用为中药新药研发提供了理论指导和实践依据. 中药复方的配伍原则和化药设计中的结构拼合原理均是将不同的药物单元按照一定的法则有机组合, 以期达到增效、减毒的目的. 受此启发, 将配伍法则与拼合原理相结合, 从经典药对中选择有效成分进行拼合, 进而发现可开发为临床新药的先导化合物. 本文介绍了相关研究中“配伍法则·拼合原理”成功结合的典型实例, 本思路将在中药有效成分及新药先导化合物开发中得到更广泛的应用.

关键词 中药配伍, 拼合原理, 减毒增效, 先导化合物, 新药

中药药效物质基础是中药现代化研究的关键, 是揭示中药多成分、多靶点、多途径治疗疾病原理的主要依据. 现有的中药药效物质基础研究手段, 如血清药理学^[1]、血清药物化学^[2]、体内外药效物质组生物/化学集成表征^[3]、谱效整合指纹谱^[4]及中药代谢产物成分追踪^[5]等均已有了较成熟的应用, 部分中药复方及单味中药有效成分已有较明确的研究. 中药复方的配伍是中医药理论的精华之一, 单味中药经配伍后可以达到减毒、增效的效果. 因此, 中药配伍法则对中药复方的现代研究和开发具有重要的指导意义. 然而, 中药复方成分复杂、生物利用率低、水溶性差、毒副作用较大等问题是中药新药开发的难点. 传统的中药物质基础研究手段可初步阐明中药发挥疗效

的过程及原理, 却不足以充分挖掘中药配伍中的宝贵财富, 进一步研发出成分明确、质量可控、疗效显著、用药安全的创新药物.

结构拼合原理(combination principles)构想发源于 19 世纪, 随着药物化学和临床医学的发展, 已广泛应用于新药及中药先导化合物开发研究中^[6], 如葛兰素史克公司和罗氏公司等进行的新药开发研究中, 结构拼合原理已得到广泛应用, 如舒他西林(sultamicillin, STA)、雷尼替丁枸橼酸铋(ranitidine bismuth citrate, RBC)、泼尼莫司汀(prednimustine)、贝诺酯(benorilate)等, 均为运用此原理得到的上市类药物. “结构拼合原理”主要指选取两种及两种以上药效相同或相近的分子结构, 利用偶联、合成化学键等

引用格式: 李碧, 褚福浩, 龚晏, 等. “配伍法则·拼合原理”在中药新药研发中的应用. 中国科学: 生命科学, 2016, 46: 1001–1007

Li B, Chu F H, Gong Y, et al. Discovering leading compounds of new drugs in traditional Chinese medicine from classic formula via combination principle. Sci Sin Vitae, 2016, 46: 1001–1007, doi: 10.1360/N052016-00018

方式将所选结构拼合在一个分子内,或选取药物的药效基团组合为新的分子,以达到联合二者药效,改善生物利用度、降低毒副作用、改善水溶性、提高给药半衰期等目的,使拼合结构相互取长补短,以获得更好的治疗效果。

按照化学物质组学观点,中药复方作为一个整体化学物质组可以看作是若干个相关的子化学物质组,即中药有效成分的有机配伍^[7]。以配伍法则为指导选择中药有效成分,运用拼合原理将其进行组合形成新的药效单元,克服其原组分缺陷,以获得具有中药临床作用特点新药的研究思路已越来越被中药新药开发领域所接受。目前,中药药对有效成分的拼合研究结果证明,此思路具有确切的可行性和广泛的研究价值。因此,“配伍法则·拼合原理”是近年来中药先导化合物研究及中药新药开发的一种较为新颖的思路。

1 配伍法则·拼合原理:蛇胆川贝散

“药对”专指临床上常用的、相对固定的两味中药,两者相辅相成、协同起效。蛇胆川贝散为历史悠久、组分相对简单的经典方药,在中医和西医临床上均有广泛应用。“蛇胆”、“川贝”为主要药对,共奏清肺、止咳、祛痰之功效。经临床用药发现,配伍后不但提高单味中药蛇胆、川贝的治疗效果,且大大降低其毒副作用^[8]。围绕本方中蛇胆和川贝的主要药效成分异甾类生物碱和胆汁酸,将其进行结构拼合,已引起广泛关注^[9-11]。此类研究实例的成果均获得了国家授权发明专利^[12-15]。

1.1 在配伍法则基础之上,拼合产物具备更高活性

吴继洲课题组^[16]通过将浙贝乙素和不同的胆酸类化合物拼合得到 5 种目标产物,经核磁共振(nuclear magnetic resonance, NMR)和理化分析确证结构为浙贝乙素-胆汁酸盐(图 1)。通过动物止咳、祛痰和平喘的生物学评价发现,浙贝乙素-胆汁酸盐以及衍生合成出的浙贝乙素-鹅去氧胆酸盐镇咳活性均明显高于阳性药磷酸可待因(methylmorphine phosphate)。利用小鼠(*Mus musculus*)辣椒素引咳模型研究显示,阿片受体阻断剂纳洛酮(naloxone)能阻断浙贝乙素-胆酸酯的镇咳活性,表明浙贝乙素-胆酸酯的镇咳的作用与中枢阿片受体有关^[17]。与原方相比,拼合产物活性的提高充分体现了配伍法则与拼合原理相结合

图 1 浙贝乙素-胆汁酸盐的结构

的研究价值。

1.2 在配伍法则基础之上,拼合产物具备更低毒副作用

Zhang 等人^[18]、周庆等人^[19]和张久亮^[20]在浙贝乙素-胆汁酸盐的基础上,以 5 种胆汁酸和浙贝乙素为母体,通过二环己基碳二亚胺(dicyclohexylcarbodiimide, DCC)/4-二甲氨基吡啶(4-dimethylaminopyridine, DMAP)催化的酯缩合反应,得到 5 个新的浙贝乙素-胆汁酸酯类化合物(图 2)。结合小鼠氨水引咳模型和小鼠气管酚红分泌模型对该类衍生物的止咳、祛痰活性进行系统评价。结果表明,浙贝乙素-胆酸酯的活性最好,镇咳活性要强于可待因;急性毒性试验研究发现,该类衍生物在小鼠口服半数致死量(LD₅₀)大于 6 g/kg,其腹腔注射 LD₅₀ 大于 3.5 g/kg,说明其毒性较低。此外,陈昶^[8]研究发现,与激动中枢 μ₂ 阿片受体类平喘药物磷酸可待因相比,浙贝乙素-胆汁酸盐没有成瘾性。同时,该类衍生物克服了浙贝乙素单体体内蓄积较大的缺点,毒性明显降低。因此,与前体原料相比,拼合后的产物具有明显的增效减毒效果。

图 2 浙贝乙素-胆汁酸酯 5 种化合物的结构

1.3 在配伍法则基础之上, 拼合产物具备新的药效活性

周庆等人^[19]研究发现, 除镇咳作用外, 浙贝乙素-胆汁酸盐还具有平喘作用. 研究发现, 浙贝乙素-胆汁酸盐和浙贝乙素-胆汁酸酯类化合物能拮抗乙酰胆碱和 5-羟色胺诱发的豚鼠(*Cavia porcellus*)离体气管收缩, 通过扩管和抗炎两条途径发挥平喘作用^[12,15]. Liang 等人^[21]研究发现, 浙贝乙素-鹅去氧胆酸酯具有较强的抗癌活性, 可以显著地抑制人肝癌细胞(HepG2)的增殖, 且呈现量效关系, 表现在诱导癌细胞的凋亡, 使癌细胞分裂停滞在 G0/G1 期等. 此类研究结果表明, 拼合产物具备了产生拼合组分不具备的新活性.

2 配伍法则·拼合原理: 川芎经典药对

与蛇胆-川贝等复方中药对拼合研究相似, 中药川芎经典药对有效成分拼合开发已有较广泛且深入的研究, 如雷海民课题组^[22]以川芎嗪和丹参中的活性成分酚酸类物质为前体原料进行拼合的先导化合物开发研究. 相关研究发现, 部分川芎嗪拼合产物具有增效、低毒和产生多重药理活性的特点, 以川芎嗪-齐墩果酸酯(T-OA)为代表的拼合产物还具有一定的肝癌选择性^[23].

2.1 川芎嗪-原儿茶酸络合拼合产物

郝颖智等人^[24]利用川芎-丹参经典对药中的活性成分川芎嗪、原儿茶酸为原料, 合成川芎嗪-原儿茶酸络合物, 经单晶衍射确定了该物质的结构(图 3). 通过系列体内外药效学实验表明, 该结构作用效果优于原料川芎嗪和原儿茶酸, 能够促进新生血管的生长、对原代培养神经细胞有保护活性, 并可以显著延

图 3 川芎嗪-原儿茶酸络合物单晶衍生物

长小鼠断头后张口呼吸时间. 此外, 川芎嗪-原儿茶酸络合物对缺血性脑损伤具有明显的神经保护作用. 相关研究均获得国家专利保护^[24].

2.2 川芎嗪-酚酸类拼合产物

郝颖智等人^[25]和 Wang 等人^[26]利用川芎嗪和丹参中活性酚酸类成分, 如香草酸、水杨酸、对羟基苯甲酸等, 合成川芎嗪-酚酸酯/酯类化合物 61 个(图 4). 经过损伤神经细胞模型筛选研究发现, 此类结构均

图 4 部分川芎嗪-酚酸酯/酯类化合物

具有较好的抗神经细胞损伤活性。

陈春晓^[27]和郝颖智^[28]结合鸡胚尿囊膜(chick embryo chorioallantoic membrane, CAM)模型研究发现,川芎嗪-香草酸化合物对损伤的神经生长因子(nerve growth factor, NGF)诱导的PC12细胞具有保护作用(图5),该先导化合物体外对CAM模型的新生血管具有较好的促进活性;对损伤的原代神经细胞具有良好的保护活性;能够显著延长小鼠冰浴游泳后断头呼吸时间。通过大鼠大脑中动脉栓塞(MCAO)模型研究发现,该化合物可以显著改善脑缺血损伤大鼠的行为学和延长模型大鼠的生命周期,部分实验效果优于阳性药尼莫地平;HE染色和Nissl染色直观证明,给药组对脑部损伤具有较好的保护效果。作用机制研究表明,该化合物可以提高脑缺血后SOD和 Ca^{2+} - Mg^{2+} ATP酶的活性,并增加损伤脑部VEGF的表达。急性毒性实验研究表明,该化合物小鼠口服 LD_{50} 大于5.4 g/kg。相关研究均获得国家专利保护^[29]。

2.3 川芎嗪-姜黄素及川芎嗪-去氧胆酸拼合产物

王鹏龙等人^[30]利用《中国药典》收载的“十全大补丸”中的抗癌活性成分姜黄素、茯苓酸、齐墩果酸、川芎嗪等合成川芎嗪系列类化合物,并通过5种癌细胞和CAM模型筛选其活性。研究发现,川芎嗪-姜黄素化合物和川芎嗪-去氧胆酸化合物(图6)不仅可以显著抑制多种癌细胞增殖($\text{IC}_{50} < 10 \mu\text{g/mL}$),且显著抑制新生血管的增生(图7)。针对肿瘤疾病的发病特点,拼合后的新化合物能产生多途径药效活性。此外,小

图5 川芎嗪-香草酸化合物结构及其对 CoCl_2 损伤神经细胞的保护活性

图6 川芎嗪-姜黄素化合物(A)和川芎嗪-去氧胆酸化合物结构图(B)

鼠口服急性毒性试验发现,该类结构的 $\text{LD}_{50} > 3.0 \text{ g/kg}$,与当前化疗药物相比,具有显著的低毒优势。

2.4 川芎嗪-大黄酸酯拼合产物

Wang等人^[31]利用《中国药典》收载的“化癥回

图7 化合物A和化合物B的CAM新生血管增生情况($\times 50$)

a: 化合物A对照组; b: 化合物A 10 μg /蛋剂量组; c: 化合物A 40 μg /蛋剂量组; d: 化合物B对照组; e: 化合物B 10 μg /蛋剂量组; f: 化合物B 40 μg /蛋剂量组

生片”中的对药抗癌活性成分大黄酸和川芎嗪合成了川芎嗪-大黄酸酯(图 8), 并通过人肝癌 Bel7402 细胞和 CAM 模型研究发现, 该化合物也具有多途径的药效活性, 且在人工肠液和胃液中表现出较好的稳定性, 可能会以原型形式吸收入血.

2.5 川芎嗪代表性拼合产物 T-OA

基于该研究思路, 本课题组已开发出具有代表性的中药先导化合物 T-OA(图 9), 并已获国家专利保护^[32]. Wang 等人^[23]以川芎对药中的抗肿瘤活性成分川芎嗪、齐墩果酸为原料, 拼合得到化学新实体 T-OA. 庞丹丹^[33]和 Wang 等人^[34]通过 S180 荷瘤小鼠模型研究发现, T-OA 可以显著抑制 S180 肉瘤的生长; 初步作用机制研究表明, 该结构具有抑制 NF- κ B/p65 和 COX-2 蛋白的表达的作用. 绪扩等人^[35-37]优化其制备工艺, 并对其体内药代学进行研究. Hou 等人^[38-40]从制剂学角度并对其成药性进行评价, 探讨该结构的给药剂型, 提高其口服生物利用度, 并建立了高效液相色谱-紫外 (high performance liquid chromatography-ultraviolet, HPLC-UV) 法检测大鼠血浆中原型药物. 多项研究表明, 该化合物作为抗肿瘤先导化合物具有高效、低毒的特点, 并具有一定的肝癌选择性, 可进一步开发研究, 为其临床 I 期研究提供参考.

Chu 等人^[41]通过化学方法将不同性质的氨基酸小分子引入到 T-OA 的结构中, 合成一系列 T-OA-氨基酸衍生物, 以改善其亲水性、增强药效活性. 经体外药效学、初步机制研究、初步药代学等研究发现, T-OA 甘氨酸衍生物 GT-OA(图 10), 具有高效、低毒、

图 8 川芎嗪-大黄酸酯结构图

图 9 T-OA 结构图

图 10 GT-OA 结构图

亲水性好、作用机制明确及肝癌选择性好的作用特点.

3 讨论

基于中药复方配伍理论, 中药复方多成分、多靶点、多途径的作用特点为中药新药开发提供广泛的研究思路. 中药复方的配伍法则和药物设计原理, 均是将不同的药物单元按照一定的法则有机组合, 以期达到增效、减毒的目的. 受此启发, 以中药配伍理论为指导, 选择中药复方中有效活性成分, 将其进行拼合, 获得高效、低毒、多靶点的中药先导化合物, 为中药特色新药的进一步开发打下基础. 目前, 创新药物“川阿格雷”^[42]在研发过程中从诸多川芎嗪衍生物中脱颖而出, 其结构为川芎经典对药有效成分川芎嗪和阿魏酸的拼合产物. 诸多研究表明, 将“配伍法则·拼合原理”运用至中药先导化合物发现与开发为一条兼具可行性和创新性的中药新药研发思路.

总的来说, 以中医药理论为指导, 以临床经典药对有效成分为前体, 运用药物设计拼合原理, 设计、合成系列衍生物, 结合多种药效学评价, 获得具有高效、低毒、选择性好的中药先导化合物具有较大的研究价值, 有助于加快中药新药的开发进程. 随着多学科交叉发展和现代技术手段在中药新药研究中的不断推广, 中药复方现代化及中药新药研究面临着前所未有的发展机遇. 除了常规化学合成技术及核磁共振、质谱、液质连用、单晶衍射、等温量热滴定等结构分析手段, 药效学、毒理学筛选模型、计算机模拟等新兴技术在先导化合物活性模拟研究中的广泛应用势必也会大大推进中药新药研发的效率和准确性. 结合先进的研究理念和研究技术, 实现中药源头创新, 走自主知识产权的创新研究之路, 获得中药临床特征的先导化合物, 进而研发具有中医药特点并能打入国际主流市场的创新药物并推动中药现代化的发展.

参考文献

- 1 安莉萍, 窦志华, 候金燕. 中药血清药理学, 血清药物化学研究进展. 中南药学, 2013, 7: 521-524
- 2 谭玉柱, 黄君梅, 杨国政. 血清药物化学应用于中药复方的研究现状. 中药与临床, 2011, 2: 53-56
- 3 齐炼文, 周建良, 郝海平, 等. 基于中医药特点的中药体内药效物质组生物/化学集成表征新方法. 中国药科大学学报, 2010, 3: 195-202
- 4 戚进, 余伯阳. 中药质量评价新模式——“谱效整合指纹谱”研究进展. 中国天然药物, 2010, 3: 171-176
- 5 李文兰, 陈奇, 白晶, 等. 基于 HPLC-DAD-ESI/MS 技术分析八珍汤在大鼠体内的代谢化学成分. 中国药理学杂志, 2011, 6: 422-425
- 6 谢宁, 李艳阳, 赵砚瑾, 等. 抗肿瘤药 ponatinib 的合成. 中国新药杂志, 2013, 22: 2688-2691
- 7 罗国安, 梁琼麟, 刘清飞, 等. 整合化学物质组学的整体系统生物学——中药复方配伍和作用机理研究的整体方法论. 世界科学技术——中医药现代化, 2007, 1: 10-15
- 8 陈昶. 浙贝乙素胆酸盐呼吸系统作用机制研究. 硕士学位论文. 武汉: 华中科技大学, 2008
- 9 Yeh Y H, Wang D Y, Liao M Y, et al. Bile acid composition in snake bile juice and toxicity of snake bile acids to rats. Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol, 2003, 136: 277-284
- 10 Li P F, Guan H, Zhao H X, et al. Studies on mechanism of antiasthmatic and anti-inflammatory actions of CDCA. Zhongguo Zhong Yao Za Zhi, 2004, 29: 349-352
- 11 Lin G, Li P, Li SL, et al. Chromatographic analysis of *Fritillaria* isosteroidal alkaloids, the active ingredients of Beimu, the antitussive traditional Chinese medicinal herb. J chromatogr A, 2001, 935: 321-338
- 12 吴继洲. 浙贝乙素胆酸酯及其制备方法和应用. 中华人民共和国专利, 200810048722.9, 2008-08-07
- 13 吴继洲. 胆酸浙贝乙素酯及其衍生物在制备抗肿瘤药物中的应用. 中华人民共和国专利, 201110203852.7, 2011-07-20
- 14 吴继洲. 浙贝乙素和胆汁酸的衍生物及药物组合物. 中华人民共和国专利, 200610019027.0, 2006-05-10
- 15 吴继洲. 浙贝乙素及其衍生物在制备镇咳祛痰平喘药物中的应用. 中华人民共和国专利, 200410060754.2, 2004-08-23
- 16 徐仿周, 张勇慧, 阮汉利, 等. 浙贝乙素胆酸酯盐的制备及其镇咳、祛痰和平喘活性的筛选. 药学报, 2007, 3: 274-278
- 17 Zhang J L, Wang H, Chen C, et al. Addictive evaluation of cholic acid-verticinone ester, a potential cough therapeutic agent with agonist action of opioid receptor. Acta Pharmacol Sin, 2009, 30: 559-566
- 18 Zhang J L, Wang H, Pi H F, et al. Structural analysis and antitussive evaluation of five novel esters of verticinone and bile acids. Steroids, 2009, 74: 424-434
- 19 周庆, 皮慧芳, 张鹏, 等. 胆酸浙贝乙素酯的镇咳和祛痰药效学观察. 中国医院药学杂志, 2011, 5: 388-391
- 20 张久亮. 胆酸浙贝乙素酯的合成、药理作用及镇咳机制的研究. 博士学位论文. 武汉: 华中科技大学, 2009
- 21 Liang D, Zhou Q, Zhang J, et al. A novel chenodeoxycholic acid-verticinone ester induces apoptosis and cell cycle arrest in HepG2 cells. Steroids, 2012, 77: 1381-1390
- 22 Wang P, Zhang H, Chu F, et al. Synthesis and protective effect of new ligustrazine-benzoic acid derivatives against CoCl₂-induced neurotoxicity in differentiated PC12 cells. Molecules, 2013, 18: 13027-13042
- 23 Wang P, She G, Yang Y, et al. Synthesis and biological evaluation of new ligustrazine derivatives as anti-tumor agents. Molecules, 2012, 17: 4972-4985
- 24 雷海民. 一种治疗缺血性脑损伤中风及其后遗症的药物与制备方法. 中华人民共和国专利, 201110062869.5, 2012-09-19
- 25 郝颖智, 王鹏龙, 洪纓. 川芎嗪-原儿茶酸络合物的合成和其抗缺血性脑损伤作用初步研究. 中药药理与临床, 2010, 5: 41-45
- 26 Wang P, She G, Yang Y, et al. Ligustrazinyl amides: a novel class of ligustrazine-phenolic acid derivatives with neuroprotective effects. Chem Cent J, 2015, 9: 9
- 27 陈春晓. 先导化合物 TMP-VA 抗缺血性脑中风的药理活性及作用机理的研究. 硕士学位论文. 北京: 北京中医药大学, 2013
- 28 郝颖智. 川芎嗪——香草酸对实验性脑缺血的保护作用研究及机制初探. 硕士学位论文. 北京: 北京中医药大学, 2011
- 29 雷海民. 一种川芎嗪衍生物神经保护的新用途. 中华人民共和国专利, 201410587694.3, 2016-05-25
- 30 王鹏龙, 徐昕, 李国梁, 等. 新型川芎嗪化合物的合成及其抗癌活性研究. 西北药学杂志, 2014, 1: 58-64
- 31 Wang P L, Cheng Y T, Xu K, et al. Synthesis and antitumor evaluation of one novel tetramethylpyrazine-rhein derivative. Asian J Chem, 2013, 9: 4885-4888
- 32 雷海民. 抗肿瘤药物 LQC-Y 的制备及其应用. 中华人民共和国专利, 201110055101.5, 2014-08-13
- 33 庞丹丹. 35PH 治疗肿瘤的实验研究. 硕士学位论文. 北京: 北京中医药大学, 2012
- 34 Wang P, Zhang Y, Xu K, et al. A new ligustrazine derivative—pharmacokinetic evaluation and antitumor activity by suppression of NF- κ B/p65 and COX-2 expression in S180 mice. Die Pharmazie, 2013, 9: 782-789
- 35 绪扩, 王鹏龙, 徐昕, 等. 抗癌先导物 T-OA 在不同介质中的平衡溶解度及表观油水分配系数. 北京中医药大学学报, 2013, 8:

554–557

- 36 绪扩, 王鹏龙, 程亚涛, 等. 抗癌先导物 T-OA 平衡溶解度及表观油水分配系数的测定. 中华中医药学会中药化学分会第八届学术年会论文集, 2013
- 37 绪扩, 龚晏, 徐冰, 等. HPLC-HRMS 鉴定抗癌先导物 T-OA 在鼠尿中的代谢产物. 中国中药杂志, 2014, 5: 911–915
- 38 Hou P, Ni J, Cao S, et al. Preparation and evaluation of solid dispersions of a new antitumor compound based on early-stage preparation discovery concept. *AAPS Pharm Sci Tech*, 2013, 2: 629–638
- 39 Hou P, Cao S, Ni J, et al. *In-vitro* and *in-vivo* comparison of T-OA microemulsions and solid dispersions based on EPDC. *Drug Dev Ind Pharm*, 2015, 41: 263–271
- 40 李刚, 侯鹏. 难溶性药物 T-OA 微乳的制备和体内外性质. 中国药剂学杂志, 2015, 3: 77–86
- 41 Chu F, Xu X, Li G, et al. Amino acid derivatives of ligustrazine-oleanolic acid as new cytotoxic agents. *Molecules*, 2014, 19: 18215–18231
- 42 吴吉洋, 高方圆, 叶晓岚, 等. 创新药物川阿格雷及其拼合分子阿魏酸和川芎嗪的质谱裂解规律. 第二军医大学学报, 2012, 7: 755–758

Discovering leading compounds of new drugs in traditional Chinese medicine from classic formula via combination principle

LI Bi¹, CHU FuHao¹, GONG Yan¹, XU Bing¹, ZHANG ChenZe¹, YAN WenQiang¹,
ZHANG HuaZheng², ZHANG YuZhong², WANG PengLong¹ & LEI HaiMin¹

¹ School of Chinese Pharmacy, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100102, China;

² School of Basic Medicine, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China

Compatibility theory is the essence of Traditional Chinese Medicine (TCM) formulations. It provides efficacy in clinic with multi-components, multi-targets, multi-approaches and inspires TCM research as a theoretical guidance and practical basis. While compatibility of TCM consists of various single Chinese herbal medicine, the structure combination principle unites different components via certain rules of chemical synthesis in order to achieve effect improvement and poison reduction as well. By combining the “compatibility theory” and “combination principles”, active ingredients of TCM were chosen as chemical components and a series of synthetic products were obtained as leading compounds. In this paper, typical cases were mainly introduced, furthermore, results of relevant research showed that this method has further practical meaning and it will be widely used in new-drug discovering study of TCM.

Compatibility of TCM, combination principle, effect improvement and poison reduction, leading compounds, new drugs

doi: 10.1360/N052016-00018