

· 综述 ·

中药复方研究现状与思路探析*

张 鏢

关键词: 中药复方; 研究现状; 研究思路

中图分类号: R 289.1

文献标识码: A

文章编号: 1673-9043(2007)01-0104-03

中药复方是适应现代药物学对多成分药物的认识范畴,是对多组分化学特征的中医方剂通称^[1];也是中医治法、治则在组方用药上的具体运用,显示了传统医药防病治病的特色,是中医药的精髓所在,其君臣佐使等配伍的独特规律及效用的优越性已为数千年临床实践所证明。用现代科学方法研究中药,发展中药,毫无疑问必须着眼于中药复方的研究。但是由于中药复方化学成分的复杂性,使得在揭示其配伍的科学内涵及作用机制上存在很多困难。因此,探讨中药复方药效特质基础及作用机制研究的方法学,成为当今学术界瞩目的焦点问题。笔者在分析研究进展资料的基础上,结合中药复方理论规律,分析了复方研究的一些思路与方法。

1 中药复方研究现状

中药复方药理、药效研究低水平重复问题严重,许多研究仍停留在临床疗效观察阶段,一些药效学指标的灵敏度偏低,中药复方的实验药理学研究绝大多数仅限于整体动物的观察,缺乏从分子、细胞水平上进行深入系统的研究,针对中药复方所治的病或证,缺乏从分子、细胞水平上进行深入系统的研究,针对中药复方所治的病或证,缺少良好的现代病理生理学基础,药理研究模式基本上沿用西药药理学的模型,不能客观地反映中药复方的主要药效,无法切实表达复方的临床疗效,这也是中药复方研究能否突破指标粗、低水平重复的关键^[1]。

中药复方研究工作缺少多学科交叉、协调和配合。中药复方研究涉及到中医学、生物学、化学等多门学科,没有这些学科间的配合,就很难阐明中药复方作用的物质基础,更不用说使之走向世界^[2]。

2 中药复方的研究思路与方法

2.1 中药复方必须开展标准化研究 中药材由于来源不稳定,产地、加工炮制不规范,制剂工艺不先进,质量控制不严格,疗效评估和作用机制不明确等,不能保证安全、有效、稳定、可控,影响了中医药防病治病的效果和中医药走向世界。借鉴日本在研究中药复方时,将质量控制摆在首位,他们认为质量控制应包括化学标准值(成分含量)和生物学标准(药理作用)^[3]。因此,中国的中药复方必须要在源头控制好中药材的质量,控制好中草药的品种、品系、产地、采收时间季节、加工

和收藏方法等影响中药质量的源头因素^[4]。只有这样,才能保证中药复方的制剂稳定,药理作用明确,临床疗效可靠。

2.2 建立病证结合的动物模型考察复方药物的药效作用,开展中药血清药理学研究

2.2.1 开展复方药效研究 制造病证结合的动物模型来考察复方药物的药理作用及其机制探讨。目前用于中药研究的动物大致可分为两种,一种为证的动物模型,如以羟基脲制作的小鼠阳虚模型,另一种为病的模型,如胃溃疡病模型,可采用醋酸法、消炎痛、利血平法和幽门结扎等方法造模。动物整体疾病模型对于各不相同给药途径的制剂药效研究都是适合的,而同一疾病模型上的多指标综合考虑会提高药效评价的效度,如口服制剂的离体模型作用观察选用血清药理学方法较易获得真实结果,而研究经药物处理的不同时间动物血清离体药效作用,对了解药物体内作用产生时间和靶组织或器官有很大帮助,也可作用整体药效动力学的一种辅助研究手段^[5-6]。

2.2.2 开展中药血清药理学研究 中药血清药理学是一种很有发展前景研究复方的新思路,但由于起步较晚,目前仍处于探索阶段,还存在一些问题,血清本身内源性成分的复杂性,给中药血清药理学和血清药化学带来了极大困难,中药复方经口服后,血清药物浓度较低,特别是中药复方中微量成分及蛋白结合率较高的成分,给药物检测和药理实验提出了难题。因此,开展中药血清药理学研究有待于进一步发展和完善^[7-10]。

2.3 通过分析复方中化学成分研究复方 目前,大多数中药化学研究仍停留在单味中药的成分分析,对于复方的有效成分的分析却很少有人问津。复方的大量化学研究仅仅局限在复方质量标准的定性或个别活性成分的定量上,很少有人从学术角度研究复方中各单味药成分的质和量在煎煮过程中发生怎样的变化,也很少研究复方中各单味药之间在诸多药量方面的相互影响。因此,药化工作者必须与药理工作者紧密配合,才能探讨中药复方药效与其作用物质基础之间的关系。目前,中药复方的研究思路众说纷纭,看法各异,总体说来有以下几种思路。

2.3.1 药理活性指导下的植化分离,研究中药复方 将中药复方作为一个整体,根据中药复方的主要治疗作用,选择与实验药理学及活性评价指标大体平行的多活性指标,在物质分离与活性分离同步进行的基础上,追踪分离目标活性成分,在目标活性成分为等剂量的条件下进行目标活性成分、单一药材及中药复方的药效学比较,进一步探讨中药复方的组方依

* 基金项目: 广东省中医基金资助项目(K2040007)。

作者单位: 510005 广州中医药大学

作者简介: 张 鏢(1979-),男,硕士研究生,主要从事中药学的科研工作。

据及作用原理。中药复方虽然成分十分复杂,但通过现代制药分析新技术、新手段一定能提取分离出有效成分。

然而,冷静对其研究思路和方法思考后,笔者认为,一味地利用现代药理、生物化学、分子生物学等学科的发展,从中药及其复方中寻找有效成分,有效单体,即按西医西药理论指导下的研究。这样必然也失去了其基本的方向,背离中医学,弃医存药,走上中药西药化的倾向。这种研究思路还是离开,中药的基本性能四气、五味、升降浮沉、归经和复方的君臣佐使、七情和规律,完全按西医西药药理学来寻找和解释中药及复方的抗菌、消炎的有效成分、单体。这样最终提取分离的“有效成分”,虽可能有原有中药复方的部分功效,但它决不可能重现原有中药复方的功效。这样研制的中药“新药”必然会出现许多原有复方所不具有的不良反应和毒性。国情和现实说明中国不可能走西方发达国家创新药物的道路,花上数亿美元对数以万计的天然产物和合成化合物进行大规模的筛选,中国只能走适合于自己国情的创新道路^[1]。

2.3.2 通过拆方研究中药复方 拆方研究是在中医药理论指导下,按照中药复方的不同治法或君臣佐使配伍进行分拆,逐步减去复方中单味中药或几味中药以观察疗效变化,逐渐缩小研究范围,最终搞清楚哪味药是必须保留的,从中再去寻找有效成分。通过拆方研究,可以明确方中某种治法或某味药所处的地位和作用,将分析和综合研究有机结合起来,可全面、深刻、精确地认识复方本质。

中药复方的拆方研究,为复方配伍中各药味对全方的贡献度分析展开了一个崭新的领域,对于确认发挥作用的药效物质研究来说,是一项关键性的基础性研究工作。然而,由于拆方实验需要大量的、反复的工作,限于实验条件及人力物力,所研究的复方多为组成少的单方,不仅缺乏临床代表性,而且难以深入揭示复方君、臣、佐、使配伍的普遍规律。特别是对药味之间的复杂作用关系,不能够获得有说服力的阐释。另外,现行的拆方分析方法大多脱离了中医理论,特别是病机、证候理论,因此,研究的结果难以形成普遍规律^[12]。

2.3.3 通过不同配伍分析复方中化学变化来研究复方 中药复方的药味配伍是在中医药性理论和病机理论指导下进行的数味中药的有机配合。配伍的本质规律反映在临床用药“随证加减”变化导致功效与治疗目标的改变上。从药物治疗的基本原理来看,复方配伍应该是药效物质的构成变化导致生物效应差异,体现着化学成分的有机组合、复方作用环节(或靶点)的协同作用特征,这两个相互关联的方面。药味配伍不是简单的化学组合,有所谓药性的相须相使(协同、增效等)配合,在化学上可能表现为药味配伍使得某种成分影响另一种或几种成分的化学特征和生物作用,在生物效应上呈现多环节、多靶点的协同作用;复方配伍的药效物质对机体影响,可以是对受体的直接作用(药理学理论),但更多的效应发挥可能是通过“化学环境”的变化,影响受体或其他生物反应环节而实现的^[3]。

研究中药复方中质变和量变的文献报道较多,如朱丹妮、严永清等^[13-15]在对生脉散的研究中,较详细讨论了新物质生成

及人参皂苷含量的变化。将生脉散合煎剂作为一个整体进行复方化学研究,从生脉散合煎剂中分离得到一个复方产生的新成分,经鉴定为5-羟甲基-2-糠醛,且这种新成分与该方药效直接相关。从而就推断出复方独特疗效有其独特的物质基础,即复方在煎煮、制剂过程中发生了化学变化,从而与单味药化学成分及其简单加和有了很大的区别,甚至是本质的区别。另通过复方中不同药物的配伍,研究人参皂苷的变化机制,发现随着方中各组分用量的不同,人参皂苷含量均发生明显的改变。从而表明,中药复方的配伍比例与发挥药效的物质基础有直接联系。

按照上述观点,如果所有的复方在煎煮、制剂中其化学成分均能产生与复方药效直接相关的动态变化,那么临床进行复方物质基础研究就显得相对简单一些了。只要通过现代科学方法分离复方制剂以后产生的新的化学成分,再通过药效学的比较,就可以判断化学成分是否为复方药效物质基础。但是生脉散的这项研究,目前只能证明生脉散合煎过程中产生的新物质,而不能证明新物质对复方药效起决定作用。至于方中单味药原有的化学成分对复方药效起不起作用、起多大作用等问题,该研究尚无法回答。所以要从这项研究得出“复方独特疗效有其独特的物质基础”这个结论,还显得证据不够充分,不能推而广之。尽管如此,作为复方药效物质基础研究的一个方面,这种寻求复方制剂中化学动态变化与药理效应关系的研究应该继续下去,研究关键是建立一个相对准确的评价体系。

目前,人们还通过各种仪器建立指纹图谱,比较不同配伍及配伍前后的指纹图谱变化,判断复方中各成分量的动态变化及有无新物质的生成,并与药效学研究相结合,探讨中药复方作用机制及物质基础。如泻心汤类在煎时有沉淀生成,小檗碱的苦味完全消失,并且含量显著降低,当黄柏与黄芩配伍时,色谱图上发现一个新峰,黄柏与大黄配伍时,图上出现两个新色谱峰。四逆汤为回阳救逆代表方。附子含生物碱,单用强心作用不强,且可导致异位心律失常;甘草、干姜无强心作用,但与附子配伍后复方强心升压作用显著,并能减慢窦性心律,避免单用附子产生的异位心律失常^[6];黄连与吴茱萸配伍的水煎液,化学成分呈现加和性,无新成分生成^[7]。佛手散由当归和川芎组成,该方中的当归、川芎进行分煎与合煎,其煎液的高效液相色谱和薄层层析分析结果表明,两种煎剂的化学组成基本一致^[8]。

2.3.4 现代智能色谱、波谱技术相结合研究中药复方 鉴于中药复方化学成分的复杂性,加之许多成分为微量成分,用常规的植化方法制备分离某些成分,不仅工作量巨大,而且其中不少还无法进行。随着现代色谱、光谱及计算机技术的发展,许多学者试图借助各种仪器对中药复方作用机制和物质基础进行研究。分子生物色谱是将色谱分离与生物医学两者新成果紧密结合起来的一种新技术、新方法。近年来有人开始将此技术用于中药复方的研究。分子生物色谱是将生物体内活性物质如酶、受体、传输蛋白等固定于色谱填料中,利用中药中活性成分与它们的相互作用,发现新生理活性物质,了解中药

作用的机制,并认识复方作用的物质基础。如果将肝微粒体固载于色谱单体上,可以研究中药中各成分在生物体内可能发生的生物转化。基于这一认识,提出了利用分子生物色谱研究中药复方活性成分和质量控制新方法。分子生物色谱具有重现性好、色谱系统测量精度高、数据的变异系数小、快速简单等优点,特别是药物在柱上的保留行为直接与活性有关,很适合于成分复杂的中药复方研究。

2.4 多学科参与研究中药复方 现代科技的发展,一个重要特点就是多学科交叉和渗透,甚至产生新的学科。在中药复方配伍规律研究中,采用动物模型观察有关指标,是常用的方法,因而中药复方研究离不开现代实验动物科学的参与,这也是中医药现代化和国际化的需要。由于中药复方研究中存在大量的模糊性概念、理论和经验,如探究性味归经、君臣佐使、组方加减等,都需要采用恰当而准确的数学方法来处理,以突破传统定性研究方面的局限性,所以采用模糊数学和计算机技术进行量化研究,是非常重要的。在方剂疗效的物质基础研究,药物化学、分析化学、现代制剂学、分子光谱学、质谱学、色谱学、X 射线衍射、软电离质谱技术等,都是不可缺少的。讨论基因组学研究成果与中医相关病证的关系,采用中药复方对其进行调整,其机制目前还是知之甚少的领域,值得予以关注。采用原位、微区、瞬时、单细胞及活体的在线监测、时间分辨、分子分辨等时空实时监测技术及其微透析、超微电极、分子雷达等最新技术,在细胞和分子水平上建立中药药效活性成分筛选的新方法与新技术,可提高中药活性物质筛选率^[9]。在中药复方和制剂的工程研究方面,应尽快采用高效提取、分离、制备的新方法、新技术、新工艺,如制备色谱、膜分离、固相萃取、二氧化碳超临界萃取等,同时利用现代化学工程原理和技术,解决分离、浓缩、成型等过程中关键理论和技术问题。中药复方研究,还应与“证”实质的研究相结合,甚至哲学和人文科学,都不能与中药复方研究割裂开来。没有多学科共同参与和对多环节的重视,中药复方研究要取得真正意义上的突破是很困难的。

3 结语

中医药作为中华民族的传统瑰宝,数千年来为中华民族的繁衍昌盛作出了不可磨灭的贡献。中医药医治严重性呼吸窘迫综合征(SARS)、禽流感等新疾病的成功,可以预测 21 世纪将是中药复方治病时代,中药复方研究如同中医药事业一样面临着良好的机遇和严峻的挑战,当今时代技术高速发展和理论相对滞后的矛盾日益突出,应重视中药复方的研究,揭示其作用规律,使中医药治疗疾病的科学原理逐步为人们所认识,进而推动整个中医药界的进步。

参考文献:

- [1] 王永炎,赵宜军. 从大黄复方的运用浅谈中药复方研究的方法与思路[J]. 中国中药杂志, 2000, 25(3):131-132.
- [2] 李澎涛,乔延江,王永炎,等. 对中药复方研究的思考[J]. 北京中医药大学学报, 1999, 22(5):15-18.
- [3] 林国宇. 谈谈中药复方研究的几点思路[J]. 海峡药学, 2002, 14(4):198-199.
- [4] 李楚源,贝伟剑,彭文烈,等. 新世纪中药现代化发展前景[J]. 世界科学技术—中药现代化, 2002, 4(3):27-33.
- [5] 刘成海. 中药复方药理研究的几点思考[J]. 中西医结合学报, 2003, 17(2):153-157.
- [6] 王阶,荆鲁. 用中医理论指导中药及复方研究[J]. 中国中药杂志, 2003, 28(9):795-798.
- [7] 何佩珊. 血清药理学在中药及复方研究中的应用的进展[J]. 上海中医药杂志, 1998, 8(5):81-85.
- [8] 杨彦芳,王玉芹. 中药复方血清药理学方法规范化探讨[J]. 中国中西医结合杂志, 2000, 20(5):380-382.
- [9] 包金凤,刘国卿. 中药血清药理学的方法学研究概述[J]. 药学进展, 2000, 24(2):89-91.
- [10] 袁季荣. 中药血清药理学研究简要回顾[J]. 中医研究, 2000, 13(2):61-65.
- [11] 陈业高,张燕. 略论天然药物活性成分的研究热点[J]. 云南中医中药杂志, 2000, 21(5):40-41.
- [12] 陈耀祖. 对 21 世纪发展中药的几点思考[J]. 浙江中医学院学报, 2000, 24(1):9-11.
- [13] 夏云,李志明,朱丹妮,等. 生脉散复方化学动态变化与药效关系的研究——生脉散复方化学的研究[J]. 中国中药杂志, 1998, 23(4):230-232.
- [14] 朱丹妮,李志明,严永清,等. 生脉散复方化学动态变化与药效关系的研究——生脉散复方化学的研究(续)[J]. 中国中药杂志, 1998, 23(5):291-293.
- [15] 朱丹妮,严永清,李志明,等. 生脉散复方化学动态变化与药效关系的研究——生脉散复方化学的研究(续)[J]. 中国中药杂志, 1998, 23(8):483-485.
- [16] 陈建萍,谭炳炎,张敏生,等. 四逆汤中附子甘草配伍规律研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2001, 7(3):16-18.
- [17] 宁黎丽,毕开顺,王瑞,等. 吴茱萸汤药效物质基础的复方学研究[J]. 药学学报, 2000, 35(2):131-133.
- [18] 王新宏,李义奎. 佛手散方煎与合煎的化学成分比较[J]. 中成药, 1996, 18(12):34-35.
- [19] 周洪雷,张义虎,唐爱卿. 中药复方的研究方法及其进展[J]. 中医药研究, 2001, 17(5):58-59.

(收稿日期 2006-09-30)