

# 中药复方药理研究的几点思考

刘成海

(上海中医药大学肝病研究所, 上海 200032)

[摘要] 中药复方应用广泛, 复方药理在中医药研究中举足轻重, 但涉及问题复杂, 重复性研究较多, 突破性进展较少。作者从中药复方药理与化学单体、中医理论与中药实践、经方与时方、中药复方药理与疾病病理等四个方面探讨了复方研究中的一些问题。作者认为应当选择疗效确切的方剂, 将复方与单味药、单体相结合以及药理与病理相结合进行研究, 注重中药复方研究的实践对中医理论的促进作用, 并建议大力开展中药复方对于调节疾病信号转导通路作用机制与关键物质的研究。

[关键词] 中药; 药理; 化学; 病理; 信号转导

[中图分类号] R289.11 [文献标识码] A [文章编号] 1672-1977(2003)02-0086-03

## Several viewpoints about the pharmacological research on Chinese herb recipe

LIU Cheng-Hai

(Institute of Liver Diseases, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai, 200032, China)

[ABSTRACT] Chinese herb recipe is widely applied and plays a key role in traditional Chinese medicine. However, it involves complicated aspects, and the mechanism researches of Chinese herb recipe had few breakthroughs. The author discussed the questions in the scopes as follows: drug mechanism and chemical components, old typical and current experimental recipes, drug action and its pathological mechanisms. The author believed that the recipe with solid clinical effect should be investigated combining the single herb with its chemical components, and combining the pharmacological mechanism of the recipe with the pathological mechanism of the diseases. More attention should be paid to effect of the research on the improvement of the traditional Chinese medical theory, and efforts should be made to investigate the recipe mechanism relating to molecular signal transduction and the key chemical components.

[KEY WORDS] Chinese herbs; pharmacology; chemistry; pathology; signal transduction

[J Chin Integr Med, 2003, 1(2):86-88, 157]

### 1 复方药理与化学单体

古有神农尝百草, 人类从应用单味药开始, 逐步过渡到应用复方, 复方的应用是中医药学的一大进步。即使在当今的临床工作中, 复方仍然较单味药或药物单体具有更明显的优势, 其应用也更为广泛。在研究这些有效复方的药理机制时, 我们要关心这些复方为什么起作用, 是什么东西在起作用或起主要作用, 以及这些复杂的物质之间有什么相互关系。因此, 复方的作用机制应当包括整方的作用、所含的有效物质及其配伍关系等。

复方的组成复杂, 按层次大致分为单味药、药用部位与药用成分, 而单体成分是其基本构成物质。尽管中药成分复杂, 且这些成分本身还受药物产地、采集季节、炮制加工以及提取方法等诸多因素的影响, 但鉴于确定有效物质与控制质量的重要性, 复方的药理研究不能脱离单体成分。有效单体效力宏大, 往往起着关键作用, 它们的发现与确定往往能促进高水平新药的产生, 如青蒿中的青蒿素、当归芦荟

丸中的靛玉红、五味子中的五仁醇与联苯双酯等。这些有效单体不仅作用明确, 而且结构清楚、质量易控, 使研究者能比较容易深入了解其作用位点与作用机制。但是一个复方或一味中药中真正有用的单体的发现相当困难, 存在着偶然性因素。如果将一个复方中所有的化学成分逐一去试、去比较, 显然尚不现实; 即使明确了单味药的有效单体, 复方中不同药物的单体间还存在“配伍”关系。如果将复方作为一个整体进行逐步分离以追踪其活性成分, 最终明确复方中所有有效单体, 这样虽然可以避免丢失复方中的有效单体, 但是此种方法操作困难。

实验中发现, 一些有效成分虽然与单味药或复方在药效方面有一定的平行效果, 但是在整体动物与临床试验中, 其效果往往较单味药或复方差。究其原因, 一方面可能由于我们尚未找到真正有效单体, 因为我们大多是根据已知的药物成分及文献

[作者简介] 刘成海 (1965-), 男, 博士, 研究员 .E-mail: chenghailiu@hotmail.com

资料有目的地进行有效成分的研究;另一方面也可能由于疾病的复杂性及复方作用具有多位点的特性。人体的疾病往往由多因素所致,即使单因素疾病也可能存在多方面的病理生理变化。如慢性病毒性肝炎,既有病毒直接的毒性作用,又有肝细胞的炎症损伤、肝脏细胞外基质增生的损伤修复及机体免疫功能紊乱等。并且每一种病理生理变化都存在多个纵深环节,即存在由多个环节组成的疾病信号的转导通路。现代医学治疗病人不只限于使用单一药物,如上述慢性肝炎的治疗就是采用抑制病毒、保肝抗炎与抗肝纤维化等综合疗法。而复方正可发挥其多途径、多位点与多环节的“霰弹作用”。因此,单体疗效欠佳也就不足为怪。作为植物的大多数中药经过长期的自然进化,往往形成以一种复杂的化学成分为主的物质体系,用这种物质体系去调整复杂的病理变化,自然较单体有一定的优势。

复方的物质基础是各种单体,单体作为要素,构成一种系统即为复方。要素与系统之间存在辩证统一的关系,单体与复方之间也是有机统一的。研究复方不仅要阐明整方的作用机制、组成药物的配伍规律(组方原理),也应注重研究有效单体成分的作用及各单体之间的配伍关系<sup>[1]</sup>。复方研究必须与单体分析有机结合,既不宜走单纯的植物分离提取药物的早期西药的发展道路,又不能忽视单体成分分析。但是究竟应当怎样结合,目前尚无成熟的模式。日本学者研究小柴胡汤治疗慢性肝病的药理作用已有多年,在国际重要刊物上发表了许多有影响的论文<sup>[2]</sup>,值得我们借鉴。

## 2 中医理论与中药实践

复方中药是在中医辨证论治的理论指导下,将几种药物根据“君臣佐使”的原则进行配伍所构成的组方,是中医理论体系“理法方药”中的重要一环,是中医理论用于临床实践的重要体现。认识论认为,理论源于实践并指导实践,实践检验理论并发展理论。中医理论对中药实践有着确实的指导作用,临床上遵循“审证求因,辨证论治”的原则,就是以“证”为核心进行遣方用药,并通过证的变化来判断药效、验证与发展中医理论。但在药理实验研究中,中医理论与中药实践常相脱离,表现在我们多以“病”而非“证”为研究对象;实验中所采用的模型,无论是整体动物水平、还是组织器官与细胞水平,多以生物或化学因素刺激诱导的“病”为基础<sup>[3]</sup>。在中药复方的药理研究中,由于我们无需辨证,同时也难以对药理模型进行辨证,因此中医理论在这些研究中的指导作用非常有限;且由于“病”、“证”的差异,使我们很

难利用这些药理模型来验证辨证用药是否正确,因而所得的结果是现代医学意义上对疾病病理生理过程的干预,难以形成一种关于如何调整“证”的病因病机的中医中药新理论。

前贤通过大量的临床实践创立和发展了中医中药理论,在生命科学高度发达的今天,我们是否仅需通过临床实践就能在中医理论的指导下研究复方药理,并进而发展中医理论?这显然不太可能。我们必须采用动物或细胞模型以及现代的先进技术进行复方药理研究,科学地予以诠释,从而发展现代的中药药理。临床药理研究固然重要,但往往由于病人的病情复杂,样本的获取不易,因而难以进行系统深入的药理机制研究。“证”的动物模型是一种理想的实验方法,但因为中医“证”本质的概念尚不清楚,所以目前还缺乏能被广泛认可的证候动物模型。那么,能否根据模型动物的病理变化将其归为不同的证型(即疾病模型证候化);或者“以方测证”进行“方”、“证”的病理学研究;以及利用这些以病为核心的模型进行辨证用药及复方的中医机制研究,这些问题均值得探讨与尝试。

在进行复方的药理研究时,有的药理结果难以用中医中药的传统理论加以解释,甚至在临床上行之有效的中药与中医理论相违背<sup>[4]</sup>。例如,应如何阐释中药有效单体的性味归经与功效主治。二甲基亚硝胺化学中毒所致的肝纤维化或肝硬化的经典模型表现为门脉高压与腹水,有明显的肝血窦纤维增生与出血等病理改变,根据瘀阻络脉以及“离经之血即为瘀血”的理论,辨证应为血瘀证,这符合中医理论中对于一些伴有肝纤维化病理改变的“胁痛”等疾病的病机认识——即瘀阻肝络。但是我们的研究发现,应用活血药(膈下逐瘀汤)反而会加重病情与出血,而补虚药(如冬虫夏草)则可明显改善其病理<sup>[5]</sup>。四氯化碳化学中毒的大鼠模型,虽然具有相同的肝纤维化病理,但肝脏出血并不明显,对同一方药的应答也不一样。以上所述,一方面说明了不同因素诱导的动物模型存在证的差异,即同病异证;另一方面也提示了部分肝纤维化病人的病机重点不是血瘀,而是正虚。明清以来,中医理论在三焦辨证之后并无大的发展,而中药的应用与研究则欣欣向荣、蓬勃向前,中医理论的发展已落后于中药实践,新的实践呼唤新的理论,而不是用旧的理论束缚新的实践。

## 3 经方与时方

对于经方的理解往往有两种:一是指前人在实践中所总结的经验方;一是指张仲景及以前医家之方。无论是哪一种理解,经方均是前辈医家经过长

期临床实践总结出来的有效方剂,千百年来历经后人的反复验证,证明其确实行之有效,才被广泛地认可与流传下来,从而成为“经典方”。相对而言,现今临床实践中所使用的方剂则称为“时方”。经方的中医理论特色一般较为鲜明,严格遵循中药的配伍理论,且流传下来的经方大都经历了长期的临床检验,疗效可靠。时方往往是临床医师个人或一个集体较固定的经验处方,数量远较经方为多,大多针对现实的疾病,结合现代医学对于疾病病机的认识以及中药药理的研究进展,比较符合现代的用药习惯。但是时方的中医理论特色较弱,有的甚至与传统理论不相吻合,即使开展了一定范围与规模的临床新药试验,也往往只是一家之方,缺乏广泛而长期的临床验证。至于临床实际诊治用药中,医师根据患者的情况“因人制宜”所处的方药,多是根据经方或时方化裁而来,其随意性非常大,药味与剂量均各不相同,更是数不胜数。

显然,研究医家的个人处方是不现实的。在经方与时方之间,我们选择什么作为研究对象是一个值得探讨的问题。以理论研究为主的学者,多选择经方,因为其具有药物少、中医理论特色鲜明、疗效确切的特点。以应用研究为主的学者则多选择时方,因为其往往与新药开发相关、经费上有保障、且具有较好的经济效益。国内与国外的选择侧重也有所不同。在临床应用基础领域,国外学者多选用经方,如治疗慢性肝病的小柴胡汤、肿瘤辅助用药之四君子汤等,他们更注重传统中医的经典内容;但在国内则多选用时方,更注重新药的研制,对于相同的疾病或病理环节,往往每一个单位都有自己的方子或新药,这些方子的药物组成虽不完全一致,但立方之法基本相似。历史上一直存在着经方与时方之争,但是否“古方今病不相能也”,我们仍缺乏在这方面对于古方(经方)与今方(时方)的立法、药物、药效与机制等方面较系统深入的比较研究,也缺乏时方(新药)之间的比较研究。例如,肝病患者众多,市场上治疗肝病的中药也特别多,但是针对某种特定的疾病或疾病的某一特定阶段,究竟哪一个方剂功效最佳?我们并不十分清楚。

方随法立,既然药物千变万化,那么在研究复方时是否可以侧重治则治法,而忽略具体的药物?这种方法虽然可以避开具体药物而起到提纲挈领的作用,但是药物是治法的最终体现,同一治法可选用许多种药物,它们的作用不完全相同,究竟应选哪种药物作为代表呢?即使有理想的代表药物,但鉴于药物之间配伍关系的复杂性,代表药物的配伍能否体现治法,也是一个值得商榷的问题。

#### 4 复方药理与疾病病理

病理即疾病发生发展的机理,药理即药物对生物体的作用机理。在复方的现代药理研究中,我们往往以一种静止的、孤立的方式观察药物对某些病理变化指标的影响。但疾病病理常呈阶段式的动态变化,其所涉及的各个方面也是相互联系的。因此,尽管我们选用了最新的观察指标,但它们并不一定能反映疾病的病理实质。在疾病的不同阶段、不同的组织细胞中,随着时间与空间的变化,其病理变化也是不一样的,而复方对于这种因时间与空间的变化而产生的不同病理的影响也应当是不一致的。例如,在疾病早期有效的复方在疾病晚期是否有效?对肝脏病变有效的复方是否对肾脏有影响?这种多系统、多方位、动态的复方研究报道尚属少见。肝纤维化是肝脏的损伤修复反应,其发生、发展与消退的不同病理过程所涉及的病变环节,与肾脏、肺等脏器纤维化的分子病理基本相似。治疗方法包括去除病因、抑制炎症、抑制细胞外基质生成细胞的活化以及促进沉积胶原降解等 4 个方面。但目前疗效较好的抗肝纤维化药物,其作用多集中在抑制炎症方面,对已成型肝纤维化的逆转作用则较差。探讨其中的一个重要原因就在于我们对器官纤维化逆转的病理生理机制尚不十分清楚。中药复方具有多组分多途径的特点,可能对这种复杂的病变起作用。因此,若能明确关键的病理环节,进而发现可针对各个环节具有不同作用特点的中药或中药成分,则可望实现肝纤维化逆转治疗的突破,同时促进其他脏器纤维化的治疗。

疾病病理基础与药理研究之间的关系十分密切,病理机制研究的新进展,往往给治疗药物的研究提供新的思路与方向,有望产生具有重大意义的新药物,同时也促进了对药物作用机制的全新认识;而随着药理机制的逐步探明,也会促进对于疾病病理的认识。在国际上一些著名的实验室中,疾病的病理基础与药物治疗的药理研究都是齐头并进的,很难将两者截然分开。如果我们仅仅满足于等待他人的病理基础研究成果,然后简单地“拿来”与“移植”,对疾病病理进展缺乏系统而深刻的认识,对其中涉及的系统研究方法不甚了了,那么即使我们采用最新的指标,也很难在复方药物的作用机制研究中有重大突破。疾病信号转导的分子病理是目前病理机制研究的热点与难点,生物小分子可与生物大分子在活性部位可逆性地结合,以识别与传递信息。新近的研究发现,在信号转导中起关键作用的酶的抑

(下转第 157 页)

传统中医理论认为具有清泄肺热作用,现代药理研究证实具有抗病毒作用的药物作为辨病治疗的主要药物,如贯众、虎杖、金银花、黄芩、连翘、穿心莲、鱼腥草、紫草等。

3.2 使用中药减少西药的毒副反应 这主要包括两个方面。一是减少激素用量,对抗激素副反应。糖皮质激素大剂量或长期应用时,可引起水钠潴留、肥胖、痤疮、高血压、高血糖、眼内压升高、水肿、血钾降低、精神兴奋、胃及十二指肠溃疡甚至出血穿孔、骨质疏松、脱钙、病理性骨折等副反应。中医药的应用,不仅可以对抗激素副反应,而且可以减少激素用量,缩短激素使用时间。二是对抗抗生素的副反应。抗生素治疗无效是 SARS 的诊断标准之一,再加之激素的使用,以及合并其它微生物感染等原因,在 SARS 治疗中,抗生素的使用几乎成为常规,而且多选用喹诺酮类或大环内酯类抗生素,如左氧氟沙星、阿奇霉素等,这些药物多常见胃肠道反应,可导致患者舌苔厚腻、不思饮食、甚或腹胀腹泻等,选用健脾化湿中药,如香砂六君子汤、三仁汤等,对其副反应

(上接第 88 页)

制剂多属生物小分子。疾病的信号转导通路与中医表里相关的整体发病理论十分相似,而中药单体成分属于生物小分子的范畴,因而紧密联系疾病的信号转导机理,探讨复方中单体与关键蛋白质之间的作用关系,对于我们探讨复方的多途径作用机制与其关键的物质基础,不仅具有重大的意义,而且也切实可行,对于青黛中靛玉红等的研究就是先例<sup>[6]</sup>。因此,我们应当尽早开始并大力加强这方面的复方药理研究。

就复方的中医药理而言,我们缺乏同步的中医病理或病机研究。目前广泛采用的疾病特征明确的动物模型,其中医病理究竟如何?疾病发展演变过程中的中医病理又是什么?例如,肝炎-肝硬化-肝癌的疾病发展过程中,关键的中医病理因素是什么?当复方的药效难以用传统中医理论解释时,是否存在其它我们尚未认知的中医病理?中医病理无法回避“证”的研究,这是中医理论的灵魂与核心,又是长期以来难以逾越的障碍。复方药理与病理之间的互动研究,或许对解决上述问题有所帮助。

国际上已有将复方作为一个药物整体进行现代医学药理研究的成功典范,并有努力将其进一步引入科学主流的举措<sup>[7]</sup>。虽然现在我们仍难以解决复方研究中的所有问题,但是我们可以先易后难,着重

有较好纠正作用。

3.3 积极应用中药退热 SARS 病人往往高热不退,对解热镇痛剂不敏感,持续高热会给脑、心、肾等重要脏器带来严重危害,中医药在治疗病毒感染性疾病时退热作用显著,应该充分发挥其优势。

总之,中西医结合治疗 SARS 已经取得了举世瞩目的成就,引起了 WHO 和我国政府的高度重视。收治病人最多的北京地区有半数患者接受了中医药治疗。佑安医院利用中西医结合方法治疗 SARS 被纳入国家 863 科技攻关项目。但同时也应该看到,中西医结合治疗 SARS 亟待规范。从目前研究的现状来看,需要按照循证医学的理念,进行大样本、多中心的合作研究,运用多元统计学方法科学地分析、整理临床资料,从中西医结合角度进行深入探讨,寻找更有效的预防、治疗手段。毋庸置疑,中西医结合对 SARS 的干预必将为其有效预防和治疗带来更大希望。

[收稿日期] 2003-06-19 [本文编辑] 黄锦堂

在复方的作用机制研究中有所作为,并希冀在复方调节疾病信号转导通路的主要作用机理与关键物质基础的研究上有所突破。

[参考文献]

- 1 刘成海. 中药复方体外药理研究思考[J]. 中药新药与临床药理, 2000, 11(1): 53-56.
- 2 Shimizu I. Sho-saiko-to: Japanese herbal medicine for protection against hepatic fibrosis and carcinoma[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2000, 15(Suppl): D84-90.
- 3 吕爱中, 陈小野. 论疾病模型证候化[J]. 医学与哲学, 1989, (3): 25-29.
- 4 李连达, 靖雨珍. 中药处方评价标准的探讨[J]. 中药新药与临床药理, 2000, 11(4): 195-196.
- 5 刘平, 吴定中, 刘成海, 等. 扶正化痰中药复方促进 CCl<sub>4</sub> 大鼠肝纤维化逆转的配伍机理研究[J]. 上海中医药大学学报, 2002, 16(1): 37-41.
- 6 Hoessel R, Leclerc S, Endicott JA, et al. Indirubin, the active constituent of a Chinese antileukaemia medicine, inhibits cyclin-dependent kinases[J]. Nat Cell Biol, 1999, 1(1): 60-67.
- 7 Normile D. The new face of traditional Chinese medicine [J]. Science, 2003, 299(5604): 188-190.

[收稿日期] 2003-06-09 [本文编辑] 凌昌全