

中药复方拆方研究

刘 晴, 施建蓉

(上海中医药大学教学实验中心, 上海 200032)

[摘要] 目的 介绍并分析目前国内关于中药复方拆方研究的现状及存在的问题。方法 对近 5 年来关于中药复方配伍理论及拆方研究的有关文献报道进行检索、整理分析。结果与结论 中药复方拆方研究由整体药效向器官、细胞、分子水平深入, 体外药理研究方法成为主要的研究途径; 药物化学研究中以定量的观点研究配伍前后各化学成分含量的变化规律, 对中药复方配伍理论的探索结合现代科技的思维和方法尤为重要。

[关键词] 方剂; 拆方; 实验设计

[中图分类号] R289-03 [文献标识码] A [文章编号] 1672-1977(2003)03-0173-04

Study on decomposed recipes of traditional Chinese medicine

LIU Qing, SHI Jian-Rong

(Experimental Education Center, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China)

[ABSTRACT] **Objective** To introduce and analyse the present status of research on decomposed recipes of traditional Chinese medicine (TCM). **Methods** The relevant literature on the study of the decomposed recipes of TCM in the past five years was collected and analysed. **Results and Conclusion** Studies on the decomposed recipes of TCM have been made from the whole body level to the organ, cell and molecular research level. The pharmacological research *in vitro* is the main way and quantitative changes of the chemical ingredients have been measured before and after composition. It is very important to combine the modern science and technology in exploring the composing mechanisms of TCM remedies.

[KEY WORDS] formula; decomposed recipes; experimental design

[J Chin Integr Med, 2003, 1(3): 173-176]

方剂是中医用药的特点。近来随着中医现代化的发展, 方剂学的研究更成为国内外中医药研究机构十分关注的课题。总结 1999 年以前的中药复方拆方研究, 对许多中药复方的配伍规律有了一定的认识, 也积累了一定的经验, 但存在一些不足, 主要表现在: (1) 拆方研究仍主要以某种药效为指标, 不能从宏观综合调节水平进行药效分析, 因此难以客观揭示其组方原理; (2) 单纯利用数学方法分析单味药的作用及其交互作用, 脱离了中医理论; (3) 对中药化学成分的研究相对滞后, 对方剂的物质基础变化与药效之间的内在关系认识不清, 难以从根本上阐明方剂配伍规律及其科学内涵^[1]。尽管中药复方研究领域仍存在困难, 但近年来许多学者在此研究领域进行了探索性的工作, 取得了一定的进展。

1 中药复方拆方研究的途径

由于研究中药药理的指导思想不同, 目前对中药复方拆方的研究也有两种不同途径。一是应用数学模式指导拆方研究。中医复方由多种药物组成, 而且各药剂量不一, 所以中药方剂存在多因素多水平性质。利用正交设计研究中药复方, 是一种多快

好省的重要设计方法。正交设计是利用一套规格化的正交表, 使每次试验的因素及水平得到合理的安排, 通过试验结果的分析获得较全面的信息, 从中找出各因素对试验观察指标的影响, 并能找出各因素的主次地位及交互作用, 能发现诸因素各水平的最佳组合, 是进行多因素多水平试验效率最高的设计方法^[2]。田峰等^[3]采用正交设计进行拆方研究, 确定因子与水平数, 取给药与不给药两个水平, 给药剂量为原方剂量, 按正交表 $L_{16}(2^{15})$ 的设计, 将大鼠分为 16 个组, 重复 3 次, 分别给予不同的方剂组合并观察大鼠用药后的血清睾酮值, 探讨多囊平煎剂治疗高睾酮血症的最佳药味组合, 说明该方中药物作用的主次与配伍规律。虽然正交试验法应用较多, 但其不足之处是与中医理论相脱节。

二是按中医理论指导下的不同治法或君臣佐使配合来进行拆方分析, 此方法成为目前最常用的手段, 并取得可喜进展。韩东等^[4]研究了补阳还五汤在影响纤溶系统方面的机制, 观察补阳还五汤总方、

[基金项目] 教育部优秀青年教师资助计划(1632)
[作者简介] 刘 晴(1978-), 女, 在读硕士研究生。
[通讯作者] 施建蓉, E-mail: jrs hi98@ citiz . net

补气药(黄芪)、活血药(当归尾、赤芍、地龙、川芎、桃仁、红花)对大鼠脑梗塞面积、血管损伤半暗带面积及程度、局部脑组织血流、血浆组织纤溶酶原激活剂(t-PA)、纤溶酶原激活剂抑制剂(PAI)活性及血浆内皮素(ET)含量的影响。蔡德培等^[5]将补肾中药分为滋阴泻火药(生地黄、炙龟版、黄柏、知母)和益肾填精药(熟地黄、龟版胶、淫羊藿、鹿角胶)研究补肾中药对下丘脑促性腺激素释放激素(GnRH)、垂体促卵泡激素(FSH)和促黄体生成素(LH)及成骨细胞骨钙素(BGP)基因表达的调节作用。王庆国等^[6]针对半夏泻心汤的配伍意义进行了拆方研究,以十二指肠快波振幅与快波持续时间为观察指标,观察了全方组及各拆方组对正常大鼠十二指肠平滑肌电活动的影响。半夏泻心汤由辛开之半夏、干姜,苦降之黄芩、黄连,甘调之人参、炙甘草、大枣三组药物组成,具有“寒温并用,升降相伍,调畅气机”的配伍特点。实验按以上三组药物进行拆方研究,结果提示:(1)辛开药物、苦降药物分别单独使用会抑制十二指肠的运动;(2)甘调药物单独使用会增强十二指肠的运动;(3)辛开药物与苦降药物合用时,并不是两组抑制作用的叠加,反而会增强十二指肠的运动;而辛开、苦降、甘调三组药物合用时,会增强十二指肠的运动。可见药物不同的配伍对十二指肠运动的影响存在很大差异。上述实验结果对于半夏泻心汤在临床上的应用也有指导性作用。例如半夏泻心汤中的甘温调补类药物具有促进消化道平滑肌运动的作用,对胃动力减弱性疾病可适当增加此类药物的使用。苦降类药物具有抑制胃肠平滑肌运动的作用,主要用于调节胃肠运动亢进(胃中有热)所引起的胃肠功能紊乱,对胃动力减弱性疾病应慎用,否则“苦寒伤胃”,可能会导致胃肠运动抑制而加重病情。由此可见利用拆方研究不同配伍对于临床对证治疗有着指导意义,对于新药研制也有启发作用。但某些复方药味较多时,单用此法尚不能对每一味药所处的地位和作用都有所认识。

2 中药复方拆方研究的近况

2.1 从器官、细胞、分子水平探索和验证方剂的作用机制 随着药物化学、药理学、分子生物学、生物化学技术等向中药复方研究领域的渗透,中药复方拆方研究也逐渐由整体药效向器官、细胞甚至分子水平深入,以验证与探索方剂的作用机制^[7]。体外药理研究方法成为主要的研究途径,给药途径除了直接加入法以外,也有血清药理学方法。

随着细胞生物学与生化技术的不断发展,体外药理研究方法以其需时短,实验条件和因素易于控

制,便于进行相对复杂的实验设计,可以避免实验的伦理学问题等优点而得到迅速发展^[8]。体外实验的受试对象多为细胞,所以对于中药复方或其提取物直接加入就有很高的要求,一般要求水煎液或水提醇沉液,并经过过滤、浓缩、调节 pH、微孔滤膜或高温除菌。现在人们已经应用体外细胞培养方法从分子基因水平研究了多种复方对免疫细胞、肿瘤细胞作用的机制。杨燕萍等^[9]通过体外细胞培养,采用琼脂糖凝胶电泳、荧光显微镜检测手段,观察了不同浓度加味玉屏风汤对胸腺细胞凋亡的影响;夏洪生等^[10]研究了中药复方健脾益肾汤对地塞米松诱导的脾淋巴细胞凋亡的影响。

直接将中药复方制剂加入到体外细胞培养体系中,易于受到制剂中的杂质、pH 值、渗透压、电解质等因素影响。中药的某些成分需吸收并在体内转化后才产生活性,某些活性大分子不能经消化道吸收入血,且一经代谢后则失去活性,因而体外实验极易出现假阴性和假阳性的结果。而用含药血清进行体外实验与直接加药法相比较优点在于:(1)它克服了中药复方粗提物本身理化性质,如杂质、pH 值、渗透压等对实验的直接干扰,使体外培养体系与细胞所处的内环境基本相同;(2)它克服了复方的体内代谢物或机体反应物等有效成分引起的假阴性及机体非吸收物质体外作用造成的假阳性,体现了复方药物的体内生化转化效应^[8],其实验结果与在体实验有较好的一致性。

刘成海等^[11]将扶正化痰方分为扶正组、化痰组、虫草组、丹参组及丹参加虫草组,分离培养大鼠肝星状细胞,观察含药血清对培养肝星状细胞增殖活化、Ⅰ型胶原蛋白及其 mRNA 表达的影响。实验发现,化痰组抑制肝星状细胞增殖作用最强,而扶正药则主要作用于细胞个体的胶原基因表达与蛋白生成功能之环节。采用血清药理学方法集中阐述中药复方作用机制研究较为成功的还有江雪华等^[12]用血清药理学方法观察“李氏 5 号方”对原代培养皮层神经细胞谷氨酸损伤的保护作用;另有生血合剂及其拆方对免疫介导再生障碍性贫血小鼠作用的实验研究^[13]等。

但在实际运用药物血清学方法进行复方研究时依然存在着不足:如含药血清材料来自不同生理病理的个体,会出现含药血清差异;经过体内反应,药物含量进一步被稀释,成分更加复杂,增加了质控难度。血清中部分物质已是药物作用于机体细胞后的反应,如果细胞存在反馈机制,血清二次重复作用于细胞,将可能掩盖药物血清的实际作用。

2.2 探究复方物质基础变化与药效之间的关系

近几年来,随着药物化学的进展,探索方剂作用的物质基础成为一种研究的潮流。早期的复方研究多集中于寻找复方中的有效单味药的有效成分,提取、分离中药内有效化学成分,最终回归到单味药的有效成分研究。但方剂作用的实质是方中所含的各种有效成分及药物配伍后的功效变化,说到底还是其化学成分的不同变化,故研究方剂中化学成分的变化规律,是阐明方剂配伍规律、揭示方剂作用实质的重要途径。以定量的观点研究配伍前后各化学成分含量的变化规律,原则上应对复方中每种成分(从常量到微量)进行定量测定,就可获得配伍前后各成分的变化规律,并能找出各化学成分之间的相互比例和每种成分的浓度范围,为进一步研究化学成分之间的协同作用规律打下基础^[14]。

宁黎丽等^[15]通过对吴茱萸汤进行组方药量变化,在原方基础上按正交试验法拆方组成 9 个不同配比的处方,同时对其进行 HPLC 分析和镇痛、止呕的药理实验,对所得化学数据和药理数据进行逐步回归分析,确定吴茱萸汤的药效物质基础主要为产生 X₄、X₉、X₁₀ 和 X₁₂ 号色谱峰中的化学成分(已确认 X₉ 为吴茱萸次碱)。这一研究运用多学科技术研究中药复方,确定了中药复方吴茱萸汤的药效物质基础和质量评价指标,对中药复方拆方物质基础研究进行了有意义的尝试。实验结果显示本方法对于研究其他复方中药的药效物质基础确实有一定参考价值。小承气汤、厚朴大黄汤、厚朴三物汤在临床应用广泛,均有明显的泻下作用。寇俊萍等^[16]结合药理和化学方法对小承气汤、厚朴大黄汤及厚朴三物汤三方泻下作用物质基础进行了初步研究。结果显示,三方均明显增加小鼠大肠湿重,其泻下作用强度与所含大黄量成正比,小承气汤效价最高;其拆方研究表明,影响泻下作用的最显著因素为大黄,次显著因素为枳实;三方化学成分研究结果显示,承气汤中结合蒽醌含量最高,表明三方均具有明显泻下作用,其效价差异的物质基础与方中所含大黄及其煎出的结合蒽醌含量有关。

2.3 寻找最佳剂量配比关系,增强药效 中药复方中单味药用量的配伍有一定比例关系,方中药味的量发生变化时药效也往往随之改变。采用拆方研究原理,通过对治法或单味药的功能进行研究,比较药物不同用量配伍对某特定药效的影响,寻找最佳剂量配比关系,增强药效,组成新配方,这无疑对方剂组成原理的研究和新药的研制工作有极大的推动作用。

由于古今度量衡制度的差别,许多古代文籍记载的方剂配伍剂量不能直接应用于现代临床。例如《金匱要略》中记载酸枣仁汤处方为:酸枣仁二升

(炒)、甘草一两、茯苓二两、知母二两、川芎二两。经折算后此方中酸枣仁的用量远大于目前酸枣仁的临床用量。沈鸿等^[17]采用均匀设计的方法,以旷野法的自发活动次数为指标对酸枣仁汤进行拆方研究。固定酸枣仁剂量,其他四味药按临床配比量,以四因素七水平进行均匀设计,分析组方配比,得优化配方比为酸枣仁 甘草 知母 茯苓 川芎为 12 1 2 10 2。这一结果与《金匱要略》原方的配比较为接近,也为药理研究提供了剂量依据。中药复方配比关系复杂,且配方用量直接影响到药效,采用拆方研究解决复方的剂量配比问题显得尤为重要。

2.4 精简方药 中国古代方剂都源于长期的医疗实践,其中大多数方剂都经历了几百年甚至一千多年的检验,证实了其疗效。但对于一些药味多的复方,采用现代科技的方法去分析、优化筛选,使其药味精简、药效增强同样具有深远意义。如对定喘汤的拆方研究报道^[18],原定喘汤全方由白果、麻黄、苏子、甘草、款冬花、杏仁、桑白皮、黄芩、法半夏组成。拆方 1 号为:苏子 15 g、杏仁 15 g、白果 27 g;拆方 2 号为:白果 27 g、苏子 15 g、杏仁 15 g、麻黄 10 g。采用平喘、解痉、镇咳、急性毒性等动物实验,观察到从中筛选出的拆方 1 号、拆方 2 号的平喘、止咳作用与定喘汤皆相似,且其药物组成比原方少,不良反应也很小,完全可以取代原方,从而可以节约资源,降低价格。

3 中药复方拆方研究的展望

1996 年即有学者^[19]指出,如果能够把数学模式指导拆方和根据中药配伍关系来进行拆方的方法有机地结合起来,可能更为合理。如一复方有两种以上治法,每一治法又有几味药物组成,可考虑先按不同治法进行拆方分析;如某一治法对某些指标作用明显,可再进行药物及不同剂量的正交试验,但具体的实验研究未见报道。

无论是应用数学模式,还是按照中医理论为指导根据不同治法和君臣佐使来拆方研究,都有其一定的缺陷,探索一种更为合理的拆方研究途径将推动中药复方的深入研究。模糊数学方法已经在中医辨证论治等方面有过某些成功应用,如将中医的症状和证的判断作为模糊变量,建立考虑人体内外环境的多层次、多因素、多变量的模糊数学模型,或针对某类病症辨证施治的计算机专家系统等。这些应用成果和思路给人以启发,是否可以把模糊数学的概念也引入复方拆方的研究?近来有学者认为方剂研究中缺乏的是一种以方剂传统理论为基础和指导的、从药性及功能和方证相关的本质上进行深入量

化描述和研究的基本方法与工具^[20]。正确地引入模糊数学方法并以计算机技术为工具,将有助于从复方配伍的动态性、模糊性本质上去深入而确切地开展方剂配伍规律的量化研究,从而改变中医与中药之间、中药性味与功能之间的分离状态,探索出复方配伍研究新的思路和技术途径。

此外,如前文所述,对于中药复方体外药理研究来说,复方提取物直接添加和制成含药血清间接添加各有优缺点。把二者紧密结合起来运用到复方拆方研究中,将有利于深入研组方、剂量和辨证论治的机制,也有利于复方拆方研究向器官、细胞甚至分子水平深入。

中药复方拆方研究是一项十分困难而繁重的任务,在科研中切忌带入模糊概念,一定要在化学成分、生理作用、体外试验、整体试验等方面(至少在某些方面)研究清楚,且具有使其他研究者重复的可能性。随着现代科技的发展和多学科的相互渗透性研究的深入,从现代科学的角度对中药复方的配伍理论进行探索和研究显得尤为重要,多思维多手段的现代科研必将推动中药复方的研究。

[参考文献]

- 1 王 双,张永祥.中药复方拆方研究的现状与分析[J].中国实验方剂学杂志,2002,8(3):56-59.
- 2 吴翠珍.正交设计在中药方剂研究中的重要意义[J].山东中医杂志,1999,18(9):426.
- 3 田 峰,王新瑞,朴晋华,等.多囊平煎剂组方对大鼠高睾酮血症影响的正交设计[J].中国药物与临床,2002,2(5):289-292.
- 4 韩 东,廖福龙,李文,等.补阳还五汤及拆方对血栓形成大鼠梗塞灶、血管损伤半暗区、血浆 t-PA、PAI 活性及 ET 含量的影响[J].中国实验方剂学杂志,2001,7(2):21-24.
- 5 蔡德培,张 炜.补肾中药对下丘脑 GnRH、垂体 FSH、LH 及成骨细胞 BGP 基因表达的调节作用[J].中医杂志,2002,43(3):221-223.

- 6 王庆国,李宇航,赵 琰,等.半夏泻心汤及其拆方对正常大鼠胃肠运动功能的影响[J].北京中医药大学学报,2001,24(6):19-21.
- 7 贺又舜.方剂研究的一些思考[J].湖南中医药导报,2003,9(2):42-44.
- 8 路晓钦,高 月.中药复方现代化药理研究方法进展[J].中药新药与临床药理,2002,13(1):59-61.
- 9 杨燕萍,段登志,胡冬根,等.加味玉屏风汤对小鼠胸腺细胞凋亡的抑制作用[J].中国中西医结合杂志,2002,22(9):698-700.
- 10 夏洪生,张玲梅,张永锋,等.健脾益肾汤对地塞米松诱导的脾淋巴细胞凋亡的影响[J].深圳中西医结合杂志.2001,11(3):131-135,141.
- 11 刘成海,王晓玲,王臻楠,等.扶正化瘀方影响肝脏胶原生成的拆方配伍研究[J].中医杂志,2000,41(10):620-622.
- 12 江雪华,李 锐,周莉玲.用血清药理学方法观察“李氏 5 号方”对原代培养皮层神经细胞谷氨酸损伤的保护作用[J].中药药理与临床,1999,15(5):38-40.
- 13 周永明,程 军,薛志忠,等.生血合剂及其拆方对免疫介导再生障碍性贫血小鼠作用的实验研究[J].上海中医药大学学报,2002,16(1):56-59.
- 14 何祥久,邱 峰,姚新生.中药复方研究现状和思路[J].化学进展,2001,13(6):481-485.
- 15 宁黎丽,毕开生,王 瑞,等.吴茱萸汤药效物质基础的方法学研究[J].药学学报,2000,35(2):131-134.
- 16 寇俊萍,刘 颖,朱丹妮,等.小承气汤等三方泻下作用差异物质基础研究[J].时珍国医国药,1999,10(6):401-403.
- 17 沈 鸿,黄 芳,窦昌贵.酸枣仁汤处方的配比研究[J].中国药科大学学报,2002,33(1):21-23.
- 18 徐长化,孙江桥,李 波,等.定喘汤及其拆方的药理作用[J].中国医院药学杂志,2002,22(4):202-204.
- 19 王钦茂,周光友.中药复方拆方研究概况[J].安徽中医学院学报,1996,15(2):59-61.
- 20 马 红,刘苏中,王咏梅.模糊数学方法在中药方剂研究中的应用[J].中国实验方剂学杂志,2000,6(2):56-58.

[收稿日期] 2003-04-23 [本文编辑] 周庆辉

(上接第 170 页)

脉沉弦细。经输卵管通液试验证实双侧输卵管完全阻塞。审其脉证,肝气郁结,气滞血瘀,治以疏肝理气,活血破结。拟方如下:柴胡、川芎、皂角刺、路路通各 10 g,枳实、赤芍、当归、香附、鸡血藤各 12 g,丹参 30 g,穿山甲、麦冬各 20 g,三七粉、甘草各 3 g。于月经净后 3 d,1 剂/d,15 剂为 1 个疗程。1998 年 11 月 20 日检查输卵管已畅通,继服延宗汤 10 剂,1999 年 1 月 19 日因月经过期 10 d 未至而复诊,早孕试验提示怀孕,于 1999 年 9 月足月顺产一健康女婴。

按:输卵管炎性阻塞关键在郁和滞,故以疏肝解郁,活血化滞为法。方中柴胡升阳透邪以解郁;枳实破气散结,泻痰消积;赤芍行瘀止痛,凉血消肿;甘草和中缓急,润肺解毒,调

和诸药;穿山甲消肿溃痛,搜风通络;丹参活血祛瘀,凉血消肿;三七粉止血散结,消肿定痛;路路通祛风通络,可通行十二经穴;皂角刺能清热消积解毒;麦冬养阴清热,能润能通。诸药合用,共奏疏肝解郁、活血化瘀、通经利窍之功,使邪去郁解,气血调畅,结散瘀化。研究表明,具有活血化瘀作用的中药能改善输卵管和盆腔组织的合成代谢,吸收炎症病灶,分解粘连,修复增生的结缔组织,使输卵管恢复正常的生理功能。故在疏肝解郁的基础上,加活血化瘀药治疗输卵管炎性阻塞临床疗效显著。

[收稿日期] 2003-03-29 [本文编辑] 黄锦堂