

论中药复方研究方法

许建阳¹, 梁立武¹, 邱德文², 韩笑²

(1. 武警总医院中西医结合科, 北京 100039; 2. 贵阳中医学院中药系, 贵州 贵阳 500002)

[摘要] 中药复方是中医临床治疗最主要的特点之一。研究中药复方作用的物质基础和作用机制是实现中药现代化的关键。研究中药复方应从多成分、多作用、多层次和多靶点的角度进行分析。采用多方法、多途径、多角度研究中药复方, 有利于发展中药复方理论, 指导临床用药及开发新产品。

[关键词] 复方(中药); 作用机制; 方法学

[中图分类号] R289-03 [文献标识码] A [文章编号] 1672-1977(2005)05-0347-04

Method for studying traditional Chinese compound prescription

XU Jian-Yang¹, LIANG Li-Wu¹, QIU De-Wen², HAN Xiao²

(1. Department of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, General Hospital of Chinese People's Armed Police Forces, Beijing 100039, China; 2. Department of Chinese Materia Medica, Guiyang College of Traditional Chinese Medicine, Guiyang, Guizhou Province 500002, China)

ABSTRACT Treatment with traditional Chinese medicinal composite is one of the most important characteristics of traditional Chinese medicine (TCM). Studying material base of TCM composite and its mechanism is a key to modernizing the industry of Chinese medicinal herbs. The research for TCM composite can be carried out from many different angles, including multiple components, multiple actions, multiple levels and multiple targets. Such a way to study TCM composite will be beneficial to improving the theory of TCM composite, guiding clinical administration and developing new products.

KEY WORDS composite (TCD); functional mechanisms; methodology

J Chin Integr Med, 2005, 3(5):347-350

中医治病用药经历了从简单到复杂、从低级到高级、从单方到复方的发展过程, 中药复方已经成为中医治病用药最主要的形式之一。中药药理研究已从单味中药转向以复方为主的研究。对于经方、古方的研究, 也已从单纯探讨其药效作用, 开始向研究其作用机制、方剂组成、方剂配伍等多个方面发展, 而研究中药复方作用的物质基础和作用机制正是实现中药现代化的关键^[1,2]。中药复方的特点是多成分、多作用和多靶点, 因此要求整体、离体、细胞和分子水平各层次的研究全面发展。任何一门学科在其形成和发展过程中, 都会通过实践总结出一套适用于自身研究的科学方法, 中药复方研究也不例外。著名科学家巴甫洛夫曾经说过:“科学是随着研究方法所取得的成就前进的。研究方法每前进一步, 随之我们面前也就开拓了一个充满种种新鲜事物的更

辽阔的远景。”本文就中药复方研究方法探析如下。

1 中药复方化学成分的研究

中药复方药效的物质基础是其化学成分的和。单味药经配伍组成复方, 可能产生化学成分的变化, 各化学成分在适宜的浓度范围及相互比例下发挥作用。对中药复方化学成分的研究, 能够从本质上阐明其药效的物质基础、探索复方制剂过程中化学成分的变化规律以及揭示中药方剂配伍的科学内涵, 起到优化处方、改革剂型、建立科学制剂工艺的作用, 从而有助于提高制剂质量、发现新的有效药物。因此, 化学成分的研究在中药复方的现代研究中占有重要的地位。

1.1 中药复方煎制过程中各化学成分的变化规律
以定量方法研究中药配伍前后各化学成分的变化

[作者简介] 许建阳(1962-), 男, 博士, 教授, 主任医师。

Correspondence to: XU Jian-Yang, MD, Professor. E-mail: xujianyang@sina.com

规律,探寻各成分之间的相互比例和各自的浓度范围,结合药理实验的方法研究复方化学成分的疗效以及配伍规律,然后进行有效成分的组合,进一步研究复方化学成分的配伍,从而科学地阐明中药复方的作用原理及配伍规律,明确是否由于各个成分的协同作用而产生了药效。例如由人参、麦冬、五味子组成的生脉饮,三药合煎可获所需药效,但若将三药分煎,再将煎汁合起来,则疗效不好,说明药物合煎过程中产生了新的有效成分,目前已测定出产生的新物质为 5-羟甲基糖醛(5-hydroxymethylfurfural, 5-HMF),为原药所没有。通过药理实验证实 5-HMF 具有明显的抗心肌缺血作用,是其有效成分之一,并且随着麦冬用量的增加,5-HMF 的含量也相应增加。

1.2 复方系统研究的三元设计 余亚纲^[3]提出复方系统研究的三元设计,即将复方视为一个整体进行化学成分的研究,按照化合物的极性大小将其分成大、中、小三部分,每一部分又分成碱性、中性、酸性三类物质,对每一类物质都设计了常规提取、分离溶剂和薄层鉴别的方法,有助于系统快速地确定复方中所含成分的种类。

1.3 结合体内过程研究中药复方的化学成分 药物只有进入体内,才能发挥疗效。因此,机体对体内药物的处置过程,即机体对药物的影响因素不可忽略。例如:钙离子为石膏中所含的主要化学成分,石膏对动物发热具有一定的解热作用,口服石膏煎剂,经胃酸作用后,一部分可变为可溶性钙,经肠吸收入血,增加血中钙离子浓度,通过调节体温中枢而解热^[4]。

总之,在化学成分研究的基础上,结合药效学的研究方法,阐明中药复方作用的物质基础,将有助于建立科学的制剂工艺、充分提取和利用方剂的活性成分或活性部位、确保和提高原方的疗效,并能从分子水平制定中药制剂的质量标准、控制产品的质量。

2 中药复方的药理学研究

近年来,中药复方的药理学研究涌现出许多行之有效的方法,如全方研究、拆方研究、中药复方研究与药效关系和中药复方研究与化学成分关系等。

2.1 全方研究 由于中药复方的药效是整体的作用,因此首先要进行全方研究。全方研究有助于说明药效与临床治疗作用之间的相关性。例如黄芩汤对乙酸引起的小鼠扭体反应有明显的抑制作用,而组成该复方的黄芩、芍药、甘草、大枣单用则无此明显作用^[5]。中药药理的研究结果应该有助于发展理论、指导临床用药及开发新的产品。研究中药药理

学必须重视中药中的中医理论依据,切勿抛弃传统中医药的精华。

2.2 拆方研究 拆方研究用来说明中药复方的配伍关系及组方理论,通过拆方分析得出的规律性结果,为研制开发新的中成药提供了可靠的依据。具体方法如下:(1)单味研究法:此法是将中药复方各组成药物分别与全方进行比较,从中发现起主要作用的药物,并揭示各药物之间的协同、拮抗等配伍关系。(2)药对研究法:药对在药效方面起着相互促进、相互制约、相互依赖和相互转化的作用。作为中药复方的核心部分,研究中药复方有必要重视药对的研究,药对研究有利于探索复方的配伍规律。(3)药物组间关系研究法:将组成复方的中药按其功效、性味关系分成不同的组分,以此来探讨药物组之间的作用关系和组方理论。(4)拆药分析法:从复方中拆出一味或一组药物后进行实验,用以判断拆出的药味对原方功效影响的研究方法。(5)聚类分析法:通过对具有同类功效的中药复方进行数理统计分析,建立多元回归方程来揭示同类功效中药复方的组方规律,探索其中同种药物的配伍关系和用量规律。(6)正交设计法:该法以最小的实验次数得出尽可能最佳的配伍关系和最佳应用剂量,并可分析主要药物、次要药物以及药物之间的交互作用。(7)正交 t 值法:按正交设计原理及 F 值与 t 值的特点关系,改进正交表形式,分析药物之间的配伍关系。改进正交表有利于分析药物之间的协同或拮抗作用,适用于研究较为复杂的中药复方。(8)均匀设计法:将中药复方的药物(因素)和剂量(水平)按一定的均匀设计表进行安排。均匀设计的实验次数与各因素所取水平数相等,有利于进行量效实验,而无由于增加试验的水平数导致正交设计中试验次数随水平数呈平方增长的现象。

2.3 结合药效关系研究中药复方药理 在中药复方药理研究中,必须结合量效关系研究。例如从剂量因素探讨黄芪在当归补血汤中的免疫作用差别,结果表明当黄芪与当归剂量比为 5:1 的常规配伍时,对免疫增强的作用最为明显;若固定当归剂量,增加黄芪剂量(原剂量的 2 倍、4 倍)或降低黄芪剂量(原剂量的 1/2),均不能增强免疫功能,由此证实当归补血汤中“五倍黄芪归一份”组方规律的科学性^[6]。

2.4 结合化学成分研究中药复方药理 中药复方研究应包括“原药配伍”和“有效成分配伍”两个方面^[6]。由于复方化学成分的复杂性,因此研究复方有效成分配伍的药理作用更为困难。首先对中药复方化学成分进行定性定量分析,然后根据中药复方

中各化学成分及其含量范围做进一步的药理实验以研究复方的化学分配伍效应。此方法可以消除许多杂质的干扰,具有一定的可靠性。

3 中药复方的药物动力学研究

药物动力学研究药物进入体内的吸收、分布、代谢及排泄过程,是用数字的方法来描述药物在体内的存在方式及量变规律的一门学科。目前中药复方药物动力学研究的实验方法大致如下。

3.1 以某一成分为代表研究中药复方的药物动力学 以中药材的提取成分(有效单体)为研究对象(如以四氧巴马汀、岩白菜素等为主成分的中药制品),一般采用血药浓度法计算其药物动力学参数^[7]。有效单体是植物药发挥药效的主要成分,药学研究大量的任务就是找到这些单体,并阐明其药物动力学规律。但如果认为有效成分的作用可反映中药制剂的药效,显然过于简单化。首先,中药有效成分难以确定;其次,一种中药的效应具多重性,内含不同成分往往具有不同的药效活性,很难确定哪种成分的作用能反映主方的药效;再者,中药主要以复方形式出现,其作用决不是某一成分所能取代的;此外,药物配伍也对化学成分在体内的药效发挥和其药物动力学参数造成影响。

3.2 以效应为指标的中药药物动力学 基于对中药单体研究方面的认识不足,20 世纪 80 年代初,产生了以药效为指标进行药物动力学研究的理论。其思路是利用生物效应法直接计算复方的药物动力学参数,从而更真实地反映复方的综合效应最终所产生的“整体”效果^[8~10]。目前常用的方法有药理效应法、药物积累法和微生物法。(1)药理效应法:在一定条件下,体现人体药量与药理效应之间存在的对应关系,药理指标常能定量地反映体内药物的动态变化。选择合适的药理效应指标可以间接地计算半衰期、达峰时间等药效参数。(2)药物积累法:适用于研究同一组分产生的复方中药制剂的药理效应和毒理效应。此法将药物动力学中的血药浓度多点测定原理与动物急性死亡率测定中的药物蓄积性方法结合起来,即利用多组动物、按不同时间间隔给药的方法,求出不同时间动物体内药物存留百分率的动态变化。(3)微生物法:此法是针对具有抗菌活性的药物,选择适宜的试验菌株,利用微生物法测定生物样品的浓度,然后拟和模型并计算药物动力学参数。

值得注意的是,通过药物积累法和药理效应法计算的药物动力学参数只能部分反映中药复方的总体作用,而且在某些情况下只能测出其中部分的药

物动力学参数,这主要是因为中药原料来源广泛且化学成分的含量存在着较大的差异,因而不同批次的产品其实验结果可能千差万别。

3.3 几种新的假说 目前,医药研究工作者大胆提出了几种新的假说,在中药药物动力学研究中值得借鉴。

3.3.1 复方效应成分的药物动力学 20 世纪 90 年代,黄熙等^[11]提出新假说:复方中的君臣佐使可明显影响彼此在体内(血清)化学成分的物动力学参数,并与疗效和毒、副作用紧密相关。这一假说实际上进一步发展了以药效为指标的药物动力学理论,重新提出了依据体内(血内)化合物含量的变化进行药物动力学研究的概念。这并不是在原有单体研究基础上的简单重复,而是探索体内多种有效成分相互作用时药物动力学-药效之间的关系,力图揭示中药复方的药效机制。

3.3.2 血清药理学 血清药理学是应用含药物成分的血清,进行药理研究的体外实验方法。其优点在于:使用给药动物的血清以代替中药粗提物进行体外实验,使发挥作用的物质确实是进入体内的中药有效成分或其代谢产物,也包括在药物作用下机体所产生的内生性活性成分。由于血清的理化性质与细胞所处的内环境基本相同,因此克服了中药制剂本身的理化性质对实验结果的干扰^[11,12]。

血清药理学作为一种体外实验方法,亦具有很大的局限性^[13]。血清中的多种成分都可能与中药成分或实验中的外加酶系、培养细胞等产生作用,其相互影响是用单一的空白对照无法解释的。

血清药理学研究偏重于体外实验,而且主要集中在药效研究上,没有对血清中复方成分做更深层次的分析,若能与药物动力学-药效模型相结合,同时监测多种成分的血药浓度变化及其药效变化,建立药效-药物动力学-时间的三维模型来研究其相关性,则血清药理学将会在中药复方药物动力学研究方面做出巨大的贡献^[14]。

3.3.3 影像药理学 许建阳等^[15]提出影像药理学,就是将影像学药理学相结合,用影像学的理论、方法、技术来解决药理学研究中的诸多问题,是一种行之有效的实验研究方法,也是一门随着医学影像学的发展应运而生并且不断发展的新的边缘学科。影像药理学利用影像学的手段,同时结合解剖学、病理学、生物化学等学科的相关知识来研究药物对机体器官生理病理功能及细胞代谢活动的影响。它是在严格控制的条件下,在整体、器官、组织、细胞及分子水平上,观察药物的作用。

在中药归经方面,利用影像药理学方法来研究

中药归经的现代科学依据,检测中药有效成分在体内的分布。该研究方法多采用同位素示踪、放射性自显影技术等方法,通过观察中药中某种活性成分在体内脏器的分布特点来说明中药活性成分的体内分布与中药归经的关系。运用放射自显影技术研究中药有效成分的药物代谢动力学,已成为当代阐明药物归经理论重要的现代化科学手段之一,为中药归经理论提供了新的实验科学依据。用影像药理学手段亦可揭示中药方剂理论的现代药理作用本质,应用于中药配伍中“引经药”的研究及中药现代剂型的药理研究。

中药复方是中医用药的特点之一,它往往在某个经典方剂的研究基础上加减衍化而来^[16]。因此对复方的研究,实际就是对方剂的研究,在中医药现代化呼声日高的今天,更被视为中药现代化的核心。研究复方,除了阐明其药效作用的科学性外,还主要提示了药物间的配伍关系、组成规律、临床适用及复方药理,从而发掘、整理、提高了中药学的理论,反过来又可指导临床用药以提高疗效。目前,中药复方研究在广度上已由观察单一指标、多个相关指标发展到观察多个系统、多个指标;深度上也由观察初始的整体药效,进而深入到对器官、细胞、亚细胞,甚至分子、基因水平的机制探讨,并出现一些可喜的初步成果。中药复方的研究经历了一个螺旋式辩证发展的过程。随着人们对中药作用机制认识的深入及新理论、新技术的出现,相信未来中药复方的研究将会有重大的突破和飞跃。

[参考文献]

- 1 王明艳,宋为民.分子生物学在中医药研究中的应用与展望[J].南京中医药大学学报,1998,14(3):129-131.
- 2 乔延江,李澎涛,王永炎.有效中药复方研究的方法学探讨[J].北京中医药大学学报,1998,21(5):17-19.
- 3 余亚纲.中成药系统分析三元论设计[J].中成药,

- 1993,15(10):39-41.
 - 4 丁选胜,戴德哉,汤晓赞.人参白虎汤配伍规律研究——不同配伍条件下钙离子含量变化[J].中草药,2004,35(2):156-158.
 - 5 黄黎,叶文华,蔡波之,等.黄芩汤及其组成药物药理作用的初步研究[J].中国中药杂志,1990,15(2):51-53.
 - 6 窦骏,曲卫敏,董群,等.不同剂量黄芪配伍的当归补血汤对小鼠免疫功能的影响[J].实用中西医结合杂志,1996,9(5):293-294.
 - 7 李振彬.中药复方研究的思路与方法探索[J].甘肃中医学院学报,1989,6(3):27-30.
 - 8 张明,侯世祥,廖工铁,等.复方中药制剂的药物代谢动力学研究进展()——基本方法及其应用现状[J].华西药学杂志,1992,7(4):222-225.
 - 9 郭立玮.中药药代动力学研究进展[J].南京中医学院学报,1992,8(2):126-129.
 - 10 周莉玲,李锐,周华,等.青藤碱制剂药动学试验中药物累积法与血药浓度法的相关性研究[J].中成药,1996,18(9):1-5.
 - 11 黄熙,陈可冀,任平.“复方效应成分动力学”新假说的科学证据、要素、意义及前景[J].中国中药杂志,1997,22(4):250-252.
 - 12 刘晴,施建蓉.中药复方拆方研究[J].中西医结合学报,2003,1(3):173-176.
 - 13 Umeda M, Amagaya S, Ogihara Y. Effects of certain herbal medicines on the biotransformation of arachidonic acid: a new pharmacological testing method using serum [J]. J Ethnopharmacol, 1988, 23(1): 91-98.
 - 14 潘国宇.中药复方药物动力学研究的方法及展望[J].中草药,1998,29(9):642-644.
 - 15 许建阳,王学勇,张元,等.影像药理学——中药及其复方药理研究的新学科[J].武警医学,2004,15(4):306-307.
 - 16 刘成海.中药复方药理研究的几点思考[J].中西医结合学报,2003,1(2):86-88.
- [收稿日期] 2005-02-03 [本文编辑] 黄文华 周庆辉

《中国药理学通报》2006 年征订启事

《中国药理学通报》是国家级核心期刊和权威的文献源期刊,主要刊登药理学研究论文。多次荣获国家及华东地区优秀科技期刊奖,2003、2005 年两获国家期刊奖百种重点期刊奖;被国家权威机构认定为医学类、药学类核心期刊,并被几乎所有国内相关检索性期刊及数十种国外著名检索期刊收录、利用。连续 9 年名列美国《CA 千种表》,1997 年摘引量曾名列美国《CA 千种表》收录的中国医药期刊第 1 名。本刊 1999、2002、2004 年分别获国家自然科学基金和中国科协基础性和高科技期刊专项资金资助。

《中国药理学通报》为月刊,大 16 开 128 页,彩色铜版纸印刷,每期定价 15.00 元(零售:20 元/期),全年 180.00 元。邮发代号:26-52。请及时向当地邮局订阅,漏订读者请直接汇款至编辑部(零售价:每期 20 元),免收邮寄费。地址:安徽省合肥市安徽医科大学校内《中国药理学通报》编辑部。邮编:230032。联系人:吴慧、程西望、武明静。电话:0551-5161221、5161222。电子信箱:cpb@ahmu.edu.cn。