

医理求真

中药方剂作用途径与疗效机理研究的一些基本思路

Some Basic Thoughts on the Action Approach and Mechanism of Herbal Formulae

上海中医药大学

方肇勤

Shanghai University of Traditional Chinese Medicine FANG Zhao-qin

(上海 200032)

摘要: 本文就如何提高方剂研究效率和不断深入提出了一些基本的思路: 方剂的组方分为针对疾病、针对证或针对症状三类,因而对方剂作用和疗效的判断必须有所侧重; 要引用和创建不同层次的标准,重点应该放在建立和完善辨证标准,以及划分症状轻重程度的标准。揭示疾病、证、症状三者之间关系是方剂研究的重点; 研究要循序渐进和讲究层次递进。最后提出了目前存在的主要问题。

关键词: 方剂;疗效;证;辨证论治

中图分类号: R 2 - 03;R 289.9 文献标识码: A 文章编号: 1007 - 1334(2003)03 - 0003 - 03

方剂作用途径与疗效机理的研究是一项十分艰巨而又意义重大的工作。已有的研究表明:即使是分子结构明确的单一药物,进入人体后,作用往往会涉及多个系统、器官、组织,对靶细胞产生一系列微妙的分子调控。中药方剂往往由多味天然中药组成,每一味中药又含有多种不同的化学成分;在中药的共煎煮过程中,一些成分会减少,一些新的成分还会形成;在消化、吸收和体内代谢过程中,还会发生许多变化、增减;方剂的化学成分如此复杂,可想研究之艰巨。然而,借助有效复方这一中医学优势的研究,可以提高研究效率,丰富对方剂学的认识,开发出具有我国独立知识产权的新药,从而发挥中医复方治疗的优势,并深入揭示生命及其复杂的调控现象,发展中医理论,因此意义重大。

如何提高方剂研究的效率,并将研究不断推向深入,笔者拟围绕该命题谈一些基本思路。

一、依据方剂的组方目的选择恰当的观察范围

方剂的组方目的,大体可以分作三类:

针对疾病。目前已开展临床与实验研究的经验方,大部分是针对某些特定疾病的,如治疗更年

期综合征的二仙汤、更年汤、更年舒、更乐汤、更年春、更年安、更年欢、更综康复汤等;古方如败毒散(《小儿药证直诀》)治伤风、瘟疫,普济消毒饮(《东垣试效方》)治大头天行,也明显是针对疾病的。因此,这类方剂的研究重点首先应该放在疾病防治机理上。

针对证。针对证的方剂具体可以分为方证方剂、复合证方剂和单证方剂三类。方证方剂指那些比较经典的方剂,历代用得普遍,适应证明确,一旦对证,无须加减,原方使用,疗效往往比较肯定,如小柴胡汤、补中益气汤之类。方证方剂的方、证、效之间已经建立了比较稳定的关系,临床医生耳熟能详。复合证方剂如八珍汤,适应于气虚和血虚的复合证。复合证方剂与方证方剂的区别在于更强调基本病机,因而适应面广。当然,不少方证方剂也是数法合用,针对比较复杂的病机和复合证的。相比而言,构成八珍汤的四君子汤、四物汤,分别主要针对气虚、血虚单证,而且大多用作构成大复方的基础方,属单证方剂。对上述方剂,应着重研究证与证治机理。由于大多数证体现在疾病发展过程之中,因而研究证、证治与疾病,与疗效的关系是必须的。

针对主要症状。例如,失笑散(《太平惠民和剂局方》)治产后心腹痛欲死,百药不效;手拈散(《奇效良方》)治腕腹疼痛等。对于这类方剂,应将症状

[作者简介]方肇勤(1955 -),男,上海市人,教授,博士生导师,博士学位,主要从事中医辨证论治机理研究以及复方分子药理研究。

的缓解程度作为疗效观察和机理研究的重点。

疾病、证、症状三者之间尽管存在密切的联系,但毕竟是不同层次的概念,因此,对方剂作用和疗效的观察必须建立在对它们的作用层次的正确判断之上。

二、引用和创建不同层次的标准

观察疾病,必须有疾病的诊断标准、疗效标准以及针对某项具体研究所确立的观察对象的纳入标准和排除标准。目前中医临床已经普遍接受了现代西医学疾病的概念,而中医学古代疾病概念基本不用。考虑到研究标准的可行性和国际化,已有不少学者建议放弃古病名,并提倡在研究过程中采用临床医学研究的设计、测量与评价(design、measurement and evaluation, DME)等规范与标准。

目前最大的困难是如何确立辨证标准和证的疗效标准。尤其是如何实现辨证的客观化、定量化。虽然辨证的国家标准业已公布,但学术界尚未能普遍接受,认为还需要调整、完善和修正;甚至有人怀疑辨证标准是否存在,可不可以建立。笔者认为,千百年来,中医临床一直在辨证,不同地域、资历的中医对常见证的辨别结果是类似的,是有集中趋势的。我们^[1]以往开展的计算机模拟中医内科杂病辨证的研究也表明,辨证标准是可以建立的,是有规律可循的。鉴于同一证在不同疾病中的表现有所差异,辨证标准必须经过对大样本的不同疾病的同一证及类似证的相关临床资料的调查、分析、对比与综合,才能逐步建立。而计算机模拟辨证,再经中医专家验证、完善,往往可以贴近临床实际,事半功倍。

症状,多来自患者主诉,往往难以客观化和量化,症状客观化和量化的困难也成为辨证客观化的最大障碍。但是,采用量表、文字描述与刻画,可以在一定程度上将症状细化,分出层次来。例如中医学有关疼痛的描述就十分丰富,西医类似的有卡氏评分,心理学、精神病学也有不同评分量表。我们可以参考借鉴这些已有的方法,逐步完善常见症状的量化性文字描述或量表,实现其程度的划分,创建标准。这项工作应该予以充分的重视。

三、揭示疾病、证、症状三者之间关系是方剂研究的重点

证与疾病的关系,目前已进行了大量的研究。

例如,沈自尹院士曾观察到^[2-4]:西医学全然不同的疾病,如功能性子宫出血、支气管哮喘、红斑狼疮、冠心病等,在某个阶段都有相同的肾虚症状,都可以用补肾调整阴阳的方法提高疗效,实现异病同治。此后沈氏领导的研究小组,发现肾阳虚病人存在下丘脑-垂体-肾上腺皮质/甲状腺/性腺轴等不同环节(层次)、不同程度的功能紊乱,并发现哮喘患者即使无肾虚的证候,其肾上腺皮质功能也有类似肾阳虚的潜在性变化,具有隐性的肾阳虚证,而采用温补肾阳药可预防或减少哮喘的季节性发作。又如,已经发现一些肿瘤细胞表面有不同激素受体,像前列腺癌、子宫内膜癌等还依赖于性激素;而目前比较公认的激素水平的改变和调节,与脏腑虚实证,主要是肾虚证或相火有关。

症状与疾病的关系,早在古代就有大量记载。症状严重会引起人体的应激反应,程度强烈和持续时间过长的应激会导致神经-内分泌-免疫网络的紊乱,诱发和加重疾病。这些应激反应涉及到不同的层次,有系统与系统间的、组织与组织间的、细胞与细胞间的、细胞内不同分子间的,涉及到信号的传导、基因表达的复杂调控,等等。尤其是细胞、分子水平的细微调控和变化,已经成为当代医学研究的热点^[5-7]。

但是,证与疾病之间究竟存在什么关系,神经-内分泌-免疫网络与具体病灶的关系,落实到具体系统、组织、细胞内调节的分子机制是什么,目前人类的认识还很有限;通过方剂作用机理的研究,去揭示证与疾病关系的课题,国际上还很少涉及,应该作为方剂作用机理研究的重点。

四、方剂研究要求循序渐进和讲究层次递进

中药方剂作用途径与疗效机理的研究要求循序渐进。首先要明确方剂作用的大体系统、器官和组织,这些通过普通药理可以明确。其次,进一步针对有变化的系统、组织,参考国内外研究已经明确的与某些疾病有关的基因及其产物,观察方剂对其转录与表达是否存在调控。一旦发现变化,则要求进一步观察这些调控作用是如何实现的,还有多少具有明显调控作用的基因没有被发现,其中哪些基因的改变是起到关键作用的,基因之间有没有互相依赖

与联系。同时,方剂中又是哪些成分或成分集在起作用,这样又必须依次拆方,拆成单味中药,提取中药有效部位、有效成分,以及提取不同部位、成分的组合,等等。后续的工作可以是反过来进一步研究这些基因、蛋白表达的变化与证、病的关系,为此需要采用转基因技术、报道基因技术,甚至需要建立特定的细胞、动物筛选模型,等等。以上工作的展开要求新技术的广泛应用,比如基因芯片、蛋白芯片,以及其他后基因组研究技术。我们在观察不同中医治法对大鼠肝癌的作用时发现^[8,9],这些方剂所调节的一些基因,其功能目前尚不明确,同时我们还发现了一些新的基因。方剂作用原理研究到这样的层次,必然涉及到发现新的分子机理、新的功能基因,这将使我们的研究跻身国际先进行列。

五、目前存在的问题

1. 一味强调研究小复方、小经方。这一研究思路的出发点是便于研究,但这些小复方、小经方疗效往往不确切,且不常被单独使用。疗效不确切,这就把中医起码的优势给抛弃了。相反,借助临床有效和中医学的优势,则最有利于提高研究效率,发现新的生命现象,有利于参与国际医学研究的竞争,有利于形成中医理论的新增长点。

2. 如何建立辨证标准。同样的证,在不同疾病、地域、年龄、职业的人群中,其症状和体征表现会有一些差异,甚至差异很大,因而辨证标准的确立应该建立在严格的大样本的流行病学调查的基础上,建立在详尽的中医四诊基础之上,统计整理出症状体征的分布特征。

3. 思想禁锢,难以深入。当研究深入到细胞、分子的层次,就会面临许多阻力,包括技术上的、人才和资金上的,但最主要的是观念上的,即这样的研究还算不算中医,是不是中医。甚至有人将三氧化二砷治疗白血病、青蒿素治疗疟疾的研究也认为是非中医。那么,是不是当代的中医只有继承一途?中医药要不要发展,有没有发展的权利与责任?学术界的思想禁锢已经成为中医药事业发展的最大阻力与障碍。因此中药方剂作用途径与疗效机理是否能够取得突破,在很大程度上取决于中医学术界思想的解放。

4. 尚未建立常用实验动物的非创伤性辨证的方法和手段,并由此实现在疾病动物模型上的辨证论治及机理研究。方剂的研究不能仅仅依靠证的动物模型,个体差异大的实验动物,比如昆明小鼠、Wistar 大鼠,在某种程度上更能够反映同病异证、异病同证,是研究方剂与辨证论治的优势动物,有利于观察同病异证、异病同证和辨证论治的机理。

参考文献:

- [1] 方肇勤. 内科杂病辨证规律的研究及其教学程序的研制[A]. 上海中医药大学研究生论文[C]. 1986.
- [2] 沈自尹. 道路漫长 矢志不移(一)[J]. 中国中西医结合杂志, 1999, 19(7): 387 - 388.
- [3] 沈自尹. 道路漫长 矢志不移(二)[J]. 中国中西医结合杂志, 1999, 19(8): 451 - 452.
- [4] 沈自尹. 对中医基础理论研究的思路[J]. 中国中西医结合杂志, 1997, 17(11): 643 - 644.
- [5] 方肇勤. 中医基础证的一原三维研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2002, 22(4): 250 - 251.
- [6] 方肇勤. 开拓证研究新途径的思考[J]. 上海中医药杂志, 2001, (4): 4 - 5.
- [7] 方肇勤. 基因芯片技术现状及其在中医基础实验研究中的应用[J]. 上海中医药大学学报, 2001, 15: 17 - 19.
- [8] 管冬元, 方肇勤, 梁尚华, 等. 不同治法对大鼠肝癌相关基因转录作用的研究[J]. 上海中医药大学学报, 2001, (3): 41 - 45.
- [9] 鲁恒心, 管冬元, 方肇勤. 不同中医治法对肝癌大鼠癌基因 ras 转录调节的作用[J]. 中医杂志, 2001, 增刊: 194 - 195.

编辑: 何其灵

收稿日期: 2002-05-24

Abstract :

This paper presents some basic thoughts on how to increase the research efficiency and continue the research of herbal formulae. First, herbal prescriptions work on different diseases, syndromes or symptoms, therefore, the therapeutic effects and actions of the prescriptions should be assessed accordingly; secondly, standards in varying levels should be established and improved, especially the standards for syndrome differentiation and symptom; thirdly, the essential aspect of herbal formula research is to clarify the relationship of disease, syndrome and symptom; fourthly, herbal formula research should be conducted step by step; fifthly, some problems in current researches are raised.

Key Words :

Herbal formula ; syndrome ; syndrome differentiation and treatment administration