

· 综述 ·

中药复方化学成分研究近况

李占永 (中国中医药出版社 北京 100027)

岳雪莲 (北京市中医研究所 100010)

中药复方是中医临床用药的主要形式。它以中医基础理论为指导,针对具体病证,运用辨证论治及方剂配伍原则组成,体现了中医特色。近年来国内外对中药复方从不同角度进行了探索,研究多集中在药理、药效方面,复方化学成分的研究还较少。而复方化学成分的研究能够更本质地阐明复方作用的物质基础,发掘中医方剂配伍的科学内涵,探索复方制剂过程中化学成分的变化规律,从而优化处方,制定科学的制剂工艺,提高制剂质量。因此化学成分的研究在中药复方研究中占有重要地位。现就近年来此方面的内容加以综述。

1 复方化学成分的系统研究

中药复方疗效的物质基础为其中化学成分的总和。各单味药经配伍产生化学成分的变化,各成分保持适宜的浓度范围和相互比例而发挥作用。刘建利^[1]提出复方化学研究的内容应包括:①配伍中是否有新成分产生,是否由此而发挥疗效;②复方配伍中各成分含量的变化规律,是否由于成分的协同作用产生疗效。提出可以用系统分离法研究复方中各成分,比较各药分煎与合煎液的成分以确定是否有新化合物产生;以定量方法研究配伍前后各化学成分含量的变化规律,找出各成分间的相互比例和各自的浓度范围,结合药理试验研究复方化学成分与疗效及配伍规律的关系。经过这些研究后可以进而研究复方的化学分配伍(有效成分组合),更科学地阐述中药复方的作用原理和配伍规律。

余亚纲^[2]提出中药复方系统分析三元论

设计,将复方视为一个整体,同单味药一样进行化学成分的研究,按化合物极性大小将其分为大、中、小极性三个部位,每部位又分成碱性、中性、酸性三类物质,对每类物质都设计了常规提取、分离溶剂和薄层鉴别方法,有助于系统、快速地确定复方中所含成分的种类。在化学成分研究的基础上,结合药效学研究,将阐明复方作用的物质基础,有助于选择科学的制剂工艺,充分提取和利用方剂的活性成分或活性部位,保证和提高原方的疗效;并能从分子水平制订中药制剂的质量标准,控制产品质量。

复方化学成分的系统研究可见于脉络宁注射液和清胆注射液化学成分的研究。脉络宁注射液^[3]由石斛与金银花等组成,作者通过柱层析、薄层分离法从其中得两个化合物泽兰内酯、滨蒿内酯。经与注射液、石斛提取液、石斛空白制剂、化合物标准品对照进行薄层层析,确证二化合物为石斛中所含之成分。清胆注射液^[4]由枳实、北柴胡等10味中药组成,用于治疗急性胆系感染。作者将200%浓度的注射液浓缩成膏状,以乙酸乙酯提取,继而上聚酰胺柱,10%乙醇洗脱得到柚皮甙。

2 配伍前后及制剂过程中化学成分的比较研究

中药复方的特点在于通过药物配伍产生全方的整体综合疗效。研究配伍过程中化学成分的变化,可以揭示复方配伍规律,搞清各药味的作用,为精选方药、修方改进、创制新方提供科学依据,使方剂的理、法、方、药及君、臣、佐、使更加精当明了;制定合理的制剂

工艺,提高制剂质量。此方面的研究应包括配伍前后及制剂过程中化学成分的研究,多采用拆方及对比研究的方法。严永清等^[5]进行了六味地黄汤化学研究方法的探索。以薄层扫描法进行“三补”、“三泻”配伍和全方成分的比较,发现复方化学成分不同于单味药化学成分的加和,在薄层扫描图中出现一些新峰,可能是配伍后煎煮过程中生成的新化合物,或某些成分溶出度改变、水解、转化、挥发而产生。观察不同制备工艺对成分的影响,发现人参、五味子、麦冬三药共煎和分煎的两种汤液,人参总皂甙含量低于后者,而血流动力学、对心肌的作用和临床疗效,共煎优于分煎混合液。化学研究发现,共煎过程中人参皂甙发生水解转化,原来是微量成分的人参皂甙Rg、Rh₁、Rh₂等转化为主要成分,含量明显增加,反而使全方疗效提高。由此推测,人参皂甙Rg、Rh₁、Rh₂可能是本制剂的某些药理作用和临床疗效的活性成分。

复方枳术丸组方简单,功效显著,药物配伍自成一法。罗尚凤^[6]等以白术中主要有效成分苍术酮的氧化产物羟基苍术内酯为指标,用单扫描伏安法对生、炒白术及炒白术和炒枳实按不同比例的组合进行定量分析,从分子转化和化学平衡角度研究组方、剂量、工艺等因素对有效成分含量的影响。研究发现:(1)炒白术中羟基苍术内酯含量大于生白术和枳术丸,GC-MS法测得炒白术中苍术酮含量小于生白术和枳术丸,表明白术经炒制,其中的苍术酮被氧化,与枳实配伍后,羟基苍术内酯被还原。(2)放置过程中羟基苍术内酯和苍术酮相互转化动力学研究发现,枳术丸的羟基苍术内酯转化曲线峰高极大值明显低于生、炒白术,说明组方中加入枳实可以抑制苍术酮氧化。(3)不同剂量比例组成的枳术丸(1:2)和枳术汤(2:1)比较,羟基苍术内酯的含量随枳实在复方中所占比例的增大而减小,枳术丸加热后,其中羟基苍术内酯含量增加到原来的137%。以上研究说明组方和制

备工艺可以对复方中的有效成分产生质和量的双重影响,使之成为不同于单味药的新体系,产生特定的治疗作用。枳术丸主治脾胃虚弱,饮食停滞,补重于消,采用丸剂;枳术汤主治气滞水停,行气消痞,以消为主,采用汤剂。方中二药配比及制剂方法的差异,不仅导致有效成分量的改变,而且使疗效发生质的变化。

丁林生、杨卫贤等观察了白头翁汤配伍后各成分的变化,发现汤剂中小檗碱、七叶树甙、七叶树内酯含量较相应的单味药中的含量降低^[7]。黄连配伍白头翁后小檗碱含量下降最为明显;白头翁、黄连、黄柏分别与秦皮配伍后,汤剂中七叶树内酯含量下降,影响大小顺序为白头翁>黄连>黄柏。白头翁汤合煎液中七叶树内酯含量下降26.37%,小檗碱下降46.45%,二者含量之降低,并不符合各单味药影响的加和。研究发现黄连与方中各药味均产生含小檗碱的沉淀,经实验推测可能是药材中某些化学成分存在使小檗碱溶解度降低而析出^[8]。

左金丸、吴茱萸方均由黄连和吴茱萸组成,左金丸中黄连与吴茱萸6:1,功效泻火疏肝,和胃止痛;吴茱萸方二者比例为1:1,主治虚寒性下痢水泻。陈蔚文^[9]等采用薄层扫描和紫外吸收光谱比较了两种不同配伍比例对主要有效成分的影响,结果表明两方并无化学成分种类的差异,左金丸方中黄连主要成分小檗碱浓度明显高于吴茱萸方。王浴铭^[10]进一步研究发现黄连与吴茱萸配伍后煎液中小檗碱含量较黄连单煎液下降,原因是盐酸小檗碱与吴茱萸中的黄酮类成分产生沉淀。随两者配伍中吴茱萸比例增加,小檗碱含量愈低,说明了治疗虚寒性水泻下痢时,加大吴茱萸用量佐制黄连苦寒之性的科学道理。

对含黄连的泻心汤类方剂研究发现^[11]复方中同时含有大黄或甘草时,煎液中小檗碱的强烈苦味消失,不含大黄或甘草的煎液仍有强烈苦味,原因是小檗碱与大黄鞣质、甘

草酸结合生成了难溶性沉淀物。甘草酸与小檗碱产生沉淀会导致黄连抑菌活性的降低以至丧失。在复方银黄汤基础上研制的注射液、浓煎剂,有抗病毒、抑菌、消炎、解热等作用。经化学分析发现,注射液中黄柏、黄芩、大黄等成分的检出反应不明显,这是由于黄柏(小檗碱)与黄芩(黄芩甙)、黄柏与大黄(鞣质)的成分产生沉淀,被过滤除去所致。经研究,金银花提取物和黄芩甙均有抗菌作用,简化方剂,由二者配伍组成的银黄注射液具有较好的疗效^[12]。

四逆汤为回阳救逆代表方。其中附子含生物碱,单用强心作用不强,且可导致异位心率失常;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。裴妙荣等^[13]应用薄层扫描法对不同量干姜、甘草配伍的四逆汤中三种乌头碱进行测定,发现甘草可以降低汤剂中三种乌头碱的含量,对附子有显著的解毒作用,干姜有类似甘草的佐制作用,但效力次之。

王浴铭等^[14]采用薄层扫描法对乌头和乌头配伍甘草的水煎液进行分析,表明甘草使乌头碱溶出率下降22%,乌头中其它生物碱含量亦有所下降,同样证明甘草对乌头有减毒作用。

许益民^[15]研究了当归承气汤中当归磷脂对大黄蒽醌溶出率的影响,表明加大当归用量,汤液中磷脂含量随之升高,大黄总蒽醌的溶出亦随之增大;以麻黄、银花、当归组方^[16],当归磷脂亦可增加麻黄碱、绿原酸煎出率。磷脂的增溶作用可能在于其结构中具有极性磷酸基和非极性磷酸基,是天然表面活性剂。

溶液中无机元素的存在可以影响其中有机成分的溶出,或与之生成络合物,从而影响复方疗效。随着中药微量元素研究的深入,复方中络合物的研究逐渐开展起来。这方面的研究可以部分解释从中药中提取的单体成分

为什么反而失去了在复方或单味药中所具备的作用。

生石膏多与甘草配伍组成清热泻火方剂,将二者分别制成水煎液进行配伍试验,有沉淀生成。魏其才^[17]采用络合滴定法考察了二者配伍对钙盐煎出率的影响,发现生石膏与甘草配伍使硫酸钙煎出率降低,可能由于甘草酸类成分与钙离子结合生成不溶性钙盐,但煎液中总钙盐含量高于生石膏,在甘草单煎液中可测出部分可溶性钙盐。

研究认为石膏清热之功在于钙离子,麻杏石甘汤清热的物质基础可能与其中的微量元素同有机成分的协同作用有关,即石膏的主要无机元素钙、铁、锰、锌等与麻黄碱、甘草酸、杏仁甙形成络合物。吴炳辅^[18]等发现生石膏、麻杏石甘汤、模拟麻杏石甘汤(麻黄碱、甘草酸、铜、铁、锰、锌的组合)对家兔均有降温作用,而盐酸麻黄碱加甘草酸单钾盐组反而升温,说明清热作用是方中有机、无机两类成分络合而起协同作用的结果。由此可以理解一些清热方剂重用石膏,不仅提高钙离子的溶出度,同时提高了其它微量元素的含量,也就加强了全方的清热作用。

中医常将石决明与决明子配伍治疗肝火上炎,目赤肿痛,一般用煅石决明。李川^[19]报导了四种煅石决明及生品与决明子共煎液中蒽醌煎出率及煎液的紫外吸收曲线特征。发现决明子与石决明配伍后,蒽醌煎出率显著提高,煅石决明的助溶作用优于生品。不同条件煅制的石决明与决明子共煎液的紫外吸收曲线特征不同,说明不同的煅制品不但自身性质产生差异,在与决明子配伍后,对煎液的质量也有不同影响。碳酸钙为石决明的主要成分,高温煅制后分解成氧化钙,在煎液中表现出碱性,促进蒽醌类成分溶出。本研究表明中药炮制的作用不仅直接表现在对炮制品自身成分及生物活性的影响,还可能通过影响中药间的配伍关系表达出来。

含柴胡的复方中若加入牡蛎、柴胡皂甙

d 的含量明显提高,而柴胡皂甙 b 的含量降低,主要是因为牡蛎使汤液 pH 升高,阻止了柴胡皂甙 d 的分解,使药效增强^[20,21]。

3 结合体内过程研究复方化学成分

中药作用于人体而发挥疗效,因此体内的影响因素不可忽视。如:石膏的主要成分为硫酸钙,内服后经胃酸作用,一部分变为可溶性钙离子吸收入血,增加血清钙离子浓度,抑制神经应激能力,减轻血管渗透性,发挥清热作用。

陆光伟等^[22]比较了麻醉大鼠小肠对四物汤、四君子汤、六味地黄汤中铁、锌、铜的吸收程度,发现复方中三元素的含量及吸收量均以四物汤为最高,四物汤组铁、铜的吸收量显著高于其它两组,锌的吸收量明显高于四君子汤组;六味地黄汤中锌的含量及吸收量均高于四君子汤组。现代医学证实铁、铜在造血过程中有重要作用,锌是中医肾的物质基础之一,实验结果表明微量元素的吸收情况与四物汤、六味地黄汤的功效相吻合。

孙静芸等^[23]进行了麻杏石甘汤剂、散剂体外模拟实验研究的方法学探讨。以麻杏石甘汤剂、散剂及同剂型的单味药在人工胃液、胃一肠液中进行体外模拟实验,并给兔灌胃进行对照实验,分别以石油醚、氯仿、乙酸乙酯对胃、胃一肠容物进行提取分离,对主成分溶出度、含量变化规律及四种溶剂分步提取物的化学成分、pH 变化进行分析,结果表明,各部位提取物的总体化学成分及主成分含量的变化规律与对照组兔灌胃法一致。证明了体外模拟法取代兔灌胃法的可行性,为体外模拟法在中药复方化学成分研究中的应用提供了依据。本法在复方化学成分的研究中引入体内过程这个因素,能更准确地反映复方作用机理,比动物实验法简便易行,条件易于控制。

4 讨论

复方是一个有层次和结构的有机整体,其化学成分不是单味药化学成分的简单相

加。中药的疗效是复方中各成分的综合效果,其中的单体成分可以是强效的,也可以是弱效的,不能简单地认为主要药味的主要成分即为复方的有效成分,也不能机械地应用西药的尺度来衡量中药单体成分的活性,那样将大大地限制中药的开发和利用。可以考虑将复方的各药味或各部位提取物进行不同水平的正交配伍,观察药效学作用,以阐明各药味的作用及相互关系,发现各类物质在复方中形成的有效成分组合。

应结合药效学进行复方有效成分的研究,其关键是建立符合中医理论的实验动物模型。目前已建立了肾虚模型、脾虚模型、血虚模型等,今后应结合中医证的研究,使动物模型能更好地反映中医病因、病机变化,更符合临床实际。

参 考 文 献

- [1]刘建立. 中成药 1992;14(10): 49
- [2]余亚纲. 中成药 1993;15(10): 39
- [3]朱蓉珍等. 中成药 1992;14(5): 35
- [4]周永慧等. 中国中药杂志 1994;19(12): 737
- [5]严永清等. 中国中药杂志 1991;16(5): 310
- [6]罗尚凤等. 中国中药杂志 1994;19(1): 23
- [7]丁林生等. 中成药 1993;15(1): 18
- [8]杨卫贤等. 中国中药杂志 1991;16(10): 604
- [9]陈蔚文. 中成药 1993;15(8): 2
- [10]王浴铭. 中国中药杂志 1994;19(2): 115
- [11]梅全喜. 中成药研究 1988;(2): 35
- [12]张家铨. 新医学 1975;(3): 155
- [13]裴妙荣. 中成药 1993;15(6): 33
- [14]王浴铭. 中成药 1993;15(3): 17
- [15]许益民. 中国医院药学杂志 1991;11(9): 391
- [16]许益民. 中成药 1992;14(5): 4
- [17]魏其才. 中成药 1993;15(2): 42
- [18]吴炳辅. 中成药 1992;14(5): 26
- [19]李川. 中国中药杂志 1995;20(1): 22
- [20]赤堀昭. 日本东洋医学会志 1976;27(2): 41
- [21]赤堀昭. 生药杂志 1975;29(2): 99
- [22]陆光伟等. 中国中药杂志 1991;16(5): 297
- [23]孙静芸等. 中国中药杂志 1994;19(8): 8