

中药复方药理研究方法进展

陈兰英 陈 奇 刘荣华(江西中医学院 南昌 330006)

中药复方是在中医药理论指导下,根据“君臣佐使”的组成原则,由数种单味药配伍构成的统一整体,目前已涌现出许多行之有效的中药复方药理研究方法,可分为全方研究与拆方研究法两大类,无论哪种方法都应注意量效关系,与化学成分研究也应相辅相成。下面就近年来中药复方的药理研究方法及有关问题作一介绍。

1 全方研究

由于药效是复方整体起作用,则研究复方首先要进行全方研究。如黄芩汤对乙酸引起的小鼠扭体反应有显著抑制作用,而组成药味黄芩、芍药、甘草、乌枣单用却无明显影响^[1]。桂枝茯苓丸 10~900mg/kg 可预防小鼠大肠杆菌引起的弥漫性血管内凝血,组成药桂枝、茯苓、桃仁、丹皮、芍药单用量达 900mg/kg 都无明显效应。全方研究有助于药效学的研究,并说明药效与临床治疗作用之间的相关性,但在揭示中药复方的组方规律存在不足。

2 拆方研究

可分为单味研究法、药对研究法、药组研究法、撤药研究法、聚类分析法、正交设计法、正交 t 值法、

均匀设计法。拆方研究可说明中药复方的配伍关系和组方理论,通过拆方分析得出的规律性认识,为研制新的中成药提供可靠的依据。

2.1 单味研究法 中药复方各组成药物分别与全方进行比较可发现起主要作用的药物。如十全大补汤能明显提高巨噬细胞消化免疫复合物的能力,将组成该方的单味药作相同试验,仅地黄有作用,若在全方中减去地黄,其作用消失,再加入地黄,则作用又恢复,可见地黄在此药效中占主导地位。单味研究法可采用药效交换假设表来进行拆方研究,设某方为 I、II、III 味药物组成,中药复方 IV 的作用是由相加起来的作用强度最大的药效来表示, $I + II + III = IV$ 。若各味药均有 A、B、C、D 4 种药理作用。以 1、2、3、4 表示其强度。实验结果为 $A_1 + A_2 + A_4 = A_6$, $B_3 + B_3 + B_3 = B_9$, $C_1 + C_1 + C_1 = C_6$, $D_4 + D_1 + D_1 = D_6$, 由此可推知中药复方 IV 的主要作用是 B_9 , 单味研究法虽然可阐明中药配伍合理性,但不能很好地反映出各药之间的协同拮抗等配伍关系。

2.2 药对研究法 药对可形成中药复方,是核心部分,研究中药复方有必要研究药对。研究药对配伍关

系可用 Bürgi 氏公式, 设 A、B 两药单独作用的效应分别为 E_A 、 E_B , 当 E_A 和 E_B 全等效应时, 两药产生相加效应, $E_{A/2} + E_{B/2}$ 的期望值相当于 E_A 。 $q = E_{(A/2+B/2)}/E_A$, 则 $q=1$ 为简单相加, $q>1$ 为增强, $q<1$ 为拮抗, 在实际应用此公式时。常略加改变为 $q = E_{(A/2+B/2)}/(E_A+E_B)/2$, 若 $q>1.15$ 为增强, $q<0.85$ 为拮抗, 介于 $0.85\sim1.15$ 之间为相加。如黄芪和当归能抑制正常小鼠血小板聚集, 当二药配伍成药对使用, 约 $q>1.15$, 表明两药配伍对血小板聚集的抑制具有明显协同作用^[2]。药对研究有利于探索复方的配伍规律。

2.3 药物组间关系研究法 是指中药复方中组成药按功效、性味关系分成不同组分, 可探讨药物组与组之间作用关系和组方理论。如六味地黄汤可分成“三补”和“三泻”两种组方, 全方能显著降低高龄小鼠血清过氧化脂质及肝脏脂褐质含量, 分组后对高龄鼠的过氧化脂质却无明显影响, 对肝脂褐质虽有一定作用, 但不如全方。这说明了组方的优势及方剂配伍的价值^[3]。又如四物汤为补血的代表方, 有明显的抗贫血作用, 而补气方四君子汤的抗贫血作用较弱, 但其与四物汤全方组成八珍汤后, 抗贫血作用显著增强。表明补气药可增强补血药的补血效能, 进一步证实了中医补气生血理论的科学性。

2.4 撤药分析法 是从复方中撤出一味或一组药物后进行实验, 用以判断撤出的药味对原方功效影响的研究方法。黄芩汤由黄芩、芍药、甘草、大枣组成, 逐一将全方中君药黄芩、臣药芍药, 佐药甘草和使药大枣减去, 同步与全方进行实验比较, 全方减去君药黄芩后, 对大鼠回肠平滑肌的收缩运动由抑制转为兴奋作用, 而分别减去芍药、甘草和大枣后作用变化不大, 可见君药黄芩在全方中起主导地位^[4]。正柴胡饮全方对小鼠流感病毒性肺炎有效, 单味药仅芍药有作用, 如在全方中轮流减去一味, 即使这一味单独使用并无作用, 也能明显削弱全方的效应^[5]。从而证实中医复方全方的意义。

2.5 聚类分析法 通过对同类功效的中药复方的数理统计分析、建立多元回归方程来揭示同类方的组方规律, 探讨其中同种药物的配伍关系和用量规律的研究方法。如对 14 首气血双补方剂中 9 种常用中药用量进行逐步回归分析, 计算出 9 种中药的相关系数可以反映出中药用量相互间的关系及其关系密切程度。计算出来的 9 种中药在 14 首方剂中的最适用量, 与实际用量基本吻合^[6]。李氏对古代重要医

著中的 76 个养肝中药方进行统计分析, 发现枸杞子、菊花、菟丝子、生地黄等药在处方中出现的次数较多, 根据平均用量, 建立枸杞子 (X_1)、生地黄 (X_2) 和菟丝子 (Y) 配伍用量规律的二元线性回归方程为 $Y = -100 - 4.11x_1 + 0.11x_2$, 对其回归系数 b_1 、 b_2 分别作 t 检验, 可判断枸杞子与菟丝子之间的配伍关系比较密切, 有显著意义, 而地黄与菟丝子之间的配伍关系不太密切, 从而揭示了养肝中药复方的配伍规律^[7]。

2.6 正交设计法 正交设计法, 以最小的实验次数得出尽可能最佳的配伍关系、最佳应用剂量, 并可分析主要药、次要药、药物之间交互作用。如采用正交设计法对茵陈胆通汤进行拆方分析, 按一定的排列组合法至少需要进行 256 次, 而采用正交设计法仅需进行 16 次, 不仅减少了实验次数, 而且有利于分析出复方的最佳配伍量^[7]。用 $L_9(3^4)$ 正交表研究麻杏石甘汤配伍不同中药治疗小儿久咳不愈, 从 3 个因素极差 R 大小的比较, 可推测因素的主次, 用 K 值的大小可衡量该因素的各水平对止咳效果的优劣, 实验得出的最佳组方应用于临床, 结果证明该方的疗效显著^[8]。但正交试验用方差分析及 F 值检验, 计算较繁, 特别是对因素多、水平多的中药复方更是感到困难。

2.7 正交 t 值法 按正交设计原理及 F 值与 t 值特点关系, 并改进正交表形式分析药物之间配伍关系的研究方法, 此法有利于中药较多的复方研究, 计算简便, 计算结果与传统的 2~3 水平正交设计 F 值完全一致, 实验分三步进行 (主药分析、辅药交互分析、剂量选择), 其改进了的正交表, 便于分析药物间的协同或拮抗作用, 适用于中药较大方剂的研究。如以正交 t 值法研究当归、川芎、桃仁、炙甘草、炮姜、益母草, 结果第一步表明主药为川芎、炙甘草、炮姜, 第二步表明辅药当归、益母草有协同作用, 桃仁、益母草有拮抗作用, 第三步选择最佳剂量为川芎 15g, 炙甘草 3g, 炮姜 9g, 当归 30g, 益母草 30g, 其结果与正规 F 值等值^[9]。

2.8 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安排, 均匀设计的试验次数与各因素所取水平数相等, 有利于进行量效实验, 用均匀设计法可适当增加试验的水平数而不必担心导致象正交设计那样其试验次数随水平数呈平方增长的现象, 并且通过对关联度的分析, 可判断影响中药复方作用的主要药物。如伤风滴丸含有五

种中药,黄芩提取物 X_1 、荆芥挥发油 X_2 、薄荷油 X_3 、白芷提取物 X_4 、川芎挥发油 X_5 ,根据其提取限量和处方药味常用范围确定各中药提取物的每日用量水平,根据因素与水平,选用 $U_{11}(11^{10})$ 表设计实验,结果用计算机处理得到回归方程,经检验回归方程有显著意义,从标准相关系数可看出药物抗炎作用大小,优选处方重复试验结果证明与预期目的相吻合^[10]。

3 中药复方药理研究与量效关系

研究中药复方必须强调结合量效关系,如四君子汤及其拆方对小鼠腹腔巨噬细胞吞噬功能的影响,当全方中药党参、白术、茯苓、甘草以 1:1:1:0.5 的比例配方,可以提高吞噬功能,当炙甘草量增加 1/5 时,能显示其功能,而炙甘草量增加到 1/3,则明显减弱其功能,说明炙甘草为一拮抗剂,其拮抗作用与其在配伍中的用量有关^[11]。为了探讨黄芪在当归补血汤中的作用特点,从剂量因素来分析黄芪在当归补血汤中的免疫作用差别^[12],结果表明当归补血汤内黄芪与当归的剂量比为 5:1 的常规配伍时,免疫增强作用最明显,若固定当归剂量,增加黄芪剂量(如 2 倍、4 倍剂量)或减少黄芪剂量(1/2 剂量)均不能提高免疫功能,反映了中医自古得出当归补血汤中“五倍黄芪归一份”的组方规律的科学性。

4 中药复方药理研究与化学成分

中药复方应包括“原药配伍”和“有效成分配伍”两个方面^[13],有效成分是中药复方药理作用的物质基础,分离出复方单一有效成分并非易事,复方有效成分配伍的药理作用研究更是不多。

首先对中药复方化学成分进行定性定量分析,再根据中药复方中各化学成分及其含量范围进一步做药理实验,研究复方的化学分配伍效应。这种方法可以消除许多杂质的干扰,具有一定的可靠性。川芎嗪为川芎的主要有效成分,阿魏酸为当归、川芎的成分之一,发现两成分合用在血管平滑肌解痉,增加心脏灌流量和降低全血粘度等方面呈协同作用,而对小鼠急性毒性表现为拮抗。揭示了川芎、当归在中医处方中常配伍使用的药理学物质基础,同时表明川芎嗪和阿魏酸具有合并应用的价值^[14]。通过此方法已研究炙甘草汤三个主要药物甘草、人参、麦冬的有效成分配伍,对抗心律失常作用有明显协同效果,可揭示古方配伍用药的合理性及中药复方药理作用

的物质基础。

参考文献

- 1 黄黎,叶文华,蔡波文,等. 黄芩汤及其组成药物药理作用的初步研究. 中国中药杂志,1990,15(2):51~53
- 2 吴建新,蒋莹,严永清. 黄芪、当归及其配伍对大鼠血小板聚集和血小板中 cAMP、cGMP 的影响. 中药药理与临床,1992,8(1):16~17
- 3 蒋莹,赵陆华,严永清,等. 六味地黄汤及其配伍对过氧化脂质及脂褐质含量的影响. 中国中药杂志,1991,16(3):175~176
- 4 黄黎,刘菊福,李德凤等. 黄芩汤的组方配伍研究. 中国中药杂志. 1991,16(3):177
- 5 富杭育,田甲丽,谢念祥,等. 正柴胡饮的方剂学研究. 中医杂志. 1986(2):58~60
- 6 陈和利,谢小梅. 14 首气血双补方剂中 9 种中药用量关系的研究. 中医药研究,1994(6):9~10
- 7 李大庆,吴巧凤,严云良. 养肝中药方的数理统计分析. 浙江中医学院学报,1993,17(5):43~44
- 8 张尊祥,戴新民,杨然. 正交法研究麻杏石甘汤配伍不同中药治疗小儿咳久不愈. 中国中药杂志,1993,18(6):370~371
- 9 孙卫民,孙瑞元. 中药方剂研究的正交 t 值法. 中药药理与临床,1992,8(1):41~45
- 10 刘俊,沈映君,杨勇. 伤风滴丸的药理筛选——均匀设计法. 中药药理与临床,1995,11(增刊):83~84
- 11 岳凤先. 中药的现代研究. 中医古籍出版社,1988. 15
- 12 吴敏毓,董群,曲卫敏,等. 分析黄芪在当归补血汤内的免疫作用差别及量效关系,中药药理与临床,1993(6):7~10
- 13 李振彬. 中药复方研究的思路与方法探索. 甘肃中医学院学报,1989(3):27
- 14 徐军,李仪奎,梁子钧. 川芎嗪和阿魏酸单用和全用对血管平滑肌、血液粘度、急性毒性的影响和比较. 中国中药杂志,1992,17(11):680~682

(收稿:1998-04-08)