

· 综述 ·

中药组分配伍模式的研究进展

盛华刚*

(山东中医药大学, 济南 250355)

[摘要] 中药组分配伍模式包括方剂组分配伍、单味药组分配伍、标准物质组分配伍,但方剂组分配伍研究中仅局限于少数组分,组分配伍多采用单个药效指标评价法来确定最佳配伍比例,研究组分的层次不一致等问题急需解决。随着研究的深入,对组分配伍的研究已经不再单纯局限于对方剂中的组分进行研究,它逐步扩大到单味药中的组分配伍和标准物质的组分配伍,并且取得了不少积极的进展。中药组分配伍有可能成为中药新药研发的新方向和中医方剂配伍理论的继承与延伸,但还需要更多的研究基础来支撑。

[关键词] 药效指标; 组分配伍; 模式

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)16-0349-04

[doi] 10.11653/syfy2013160349

Progress on Model of Component Formula in Chinese Medicine

SHENG Hua-gang*

(Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Ji'nan 250355, China)

[Abstract] By consulting related papers published in recent years, the mode was analyzed and summarized. The model of component formula in Chinese medicine included the component formula of prescription, the component formula of single herb, the component formula of standard material. But the study of the component formula of prescription was only limited in a small number of components. Most of the studies of component formula used the single pharmacodynamic index as evaluation method to determine the optimal ratio of compatibility. The inconsistency of component levels and other problems needed to be resolved. The model of component formula in Chinese medicine has made positive progress, but it also need more basic research support.

[Key words] efficacy of indicators; component formula; mode

中药有效组分配伍是从复方中各层次(部位-组分-成分)药效物质出发的新研究模式,近年来成为研究的热点。传统的中药复方是饮片的最佳配伍,其传统模式的研究^[1]是在饮片层次从整体效果及拆方后药物的配伍组合对复方的作用机制进行剖析,但由于作用靶点和组成成分多而杂,难以实现定量分析。中药有效组分配伍是中药配伍的新模

式^[2],是中药研究发展到一定阶段的产物^[3],这种组合研究策略符合中医特色与复方整体作用特点,将更为深刻地揭示中药复方的药效物质基础。本文对中药组分配伍的模式进行了综述。

1 方剂组分配伍

方剂组分配伍是在中医理论指导下针对经典名方或临床有效方剂利用中药有效组分并根据药理作用进行的配伍,该模式是目前中药组分配伍研究的重要形式,按其研究对象不同又可以分为 3 类。

1.1 药对配伍 药对配伍是中药复方的核心,也是方剂配伍研究中最简单的形式。对经典方中出现的药对进行组分配伍研究,有助于阐明经典方中方剂配伍理论的科学性。丹参和红花是传统活血化瘀药

[收稿日期] 20121118(007)

[基金项目] 国家“重大新药创制”科技重大专项项目(2009ZX09301-013)

[通讯作者] *盛华刚,讲师,博士,从事中药新制剂的研究, Tel:0531-89628590

中应用最为广泛的药对之一,尤其在治疗心肌缺血疾病方面有显著治疗作用。刘剑刚等^[4]研究表明丹参、红花水溶性组分配伍后能够抑制血小板聚集,防治血栓形成,对大鼠心肌缺血后再灌注损伤的心肌有保护作用。

决明子和山楂是临床治疗高脂血症的常用药对,马路等^[5]研究表明决明子蒽醌苷与山楂总三萜酸最佳配比降低高脂血症血清低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)的作用明显强于单一组分及原药对配伍。

附子-干姜药对组分配伍对急性心衰心阳虚衰证大鼠血流动力学有明显的改善作用,提示附子-干姜组分配伍有明显的回阳救逆作用^[6]。此外,附子总碱与干姜组分配伍对急性心衰心阳虚衰证大鼠肾素-血管紧张素-醛固酮系统具有调控作用^[7]。

对丹参-三七药对的研究表明,丹酚酸 B 与三七总皂苷配伍对缺氧复氧内皮细胞间黏附分子(ICAM-1)表达具有抑制作用,可降低中性粒细胞与内皮细胞黏附率,对内皮细胞损伤具有一定的保护作用^[8];两者配伍可以有效改善心肌梗死大鼠的左室结构和功能^[9]。丹参总酚酸与三七总皂苷配伍可使麻醉犬心肌氧摄取率显著下降,两药间有协同作用,呈现一定的量效关系^[10]。

1.2 单一方剂中组分配伍 清开灵注射液中的黄芩苷、栀子苷、胆酸、珍珠母组分配伍后对局灶脑缺血大鼠再灌注损伤具有脑保护作用,能够提高脑缺血大鼠神经行为^[11]。气血并治方水提取物组分配伍可以干预载脂蛋白 E 基因敲除小鼠早期动脉粥样硬化的形成,并能降低动物的血脂水平,在一定程度上有消减斑块、改变斑块构成和稳定斑块的作用^[12]。活血药有效组分配伍(银丹通络胶囊)对不稳定型心绞痛血瘀证患者炎症水平治疗后临床疗效明显改善,可有效治疗不稳定型心绞痛血瘀证,并能明显抑制其炎症水平^[13];该组分配伍也可有效降低不稳定型心绞痛患者血清 Fas 系统凋亡相关因子水平,从而治疗不稳定型心绞痛血瘀证^[14]。生脉散有效组分人参皂苷、麦冬皂苷、五味子木脂素配伍对小鼠脑缺血缺氧具有明显保护作用^[15],人参总皂苷、麦冬水提物和五味子水提物组分配伍 3 种药物剂量比例为 7.1:17.2:19.2 时可增强人参总皂苷上调热损伤大鼠 GR 水平的作用^[16]。泻心汤中结合蒽醌与总黄酮配伍可以抑制脂多糖(LPS)诱导的巨噬细胞一氧化氮(NO)合成、iNOS mRNA 表达与其抑制 TLR4 mRNA 的表达密切相关^[17]。黄芪汤中的黄芪总皂苷和甘草酸是黄芪汤发挥抗二甲氨基硝胺大鼠

肝纤维化作用的有效组分,两者组分配伍在降低肝组织胶原沉积及降低血清丙氨酸转氨酶 ALT 活性方面具有明显的协同效应^[18]。

1.3 功效相似方剂组分配伍 针对临床常用功效相似方剂,可从中选取药效作用明确的中药进行组分配伍。临床常用天麻、黄芩、川芎、葛根 4 种中药单方或组合配伍治疗头痛、头晕、耳鸣、心悸等高血压症候,疗效确切。许激扬等^[19]研究表明天麻素、黄芩苷、川芎嗪、葛根素 4 种有效单体及其组合对去甲肾上腺素(NE)预收缩的大鼠胸主动脉均具有舒张作用,组合配伍作用强于单组分。卢锟刚等^[20]从血脂散、复方丹参降浊丸等验方中选取决明子、丹参、苦丁茶、绞股蓝的活性成分组方,比较了复方 I(决明子、丹参、苦丁茶配伍),复方 II(决明子、丹参、绞股蓝配伍)对实验性高脂血症小鼠血脂及抗氧化能力的影响,结果与模型组相比,两个配伍组均有辅助降血脂功能,增强机体抗氧化能力及保肝作用,复方 I 作用更明显。

2 单味药组分配伍

单味中药是中医治病最为原始和简单的方式之一。许多中药中所含的成分比较复杂,单味中药也可以看成为一个复方。通常情况下,单味中药中各组分的比例是在一个相对固定的范围内,如果将其中的组分数量或比例进行调整,药物的作用即可能出现变化。

2.1 同类型组分配伍 近年来对三七中皂苷单体成分配伍的研究较多。三七皂苷中不同单体及单体间两两配伍对人单核-内皮细胞黏附的研究表明三七皂苷单体 R_{g_1} 、 R_{b_1} 为抑制黏附的有效单体,单体 R_{g_1} 、 R_{b_1} 、 R_1 之间存在某种协同作用,对氧化修饰低密度脂蛋白(ox-LDL)诱导的单核-内皮细胞黏附发挥更显著抑制作用;单体 R_{g_1} 、 R_{b_1} 及有效单体配伍组合具有保护血管内皮细胞的作用^[21]。贾乙等^[22]研究了三七总皂苷单体不同配伍对小鼠巨噬细胞源性泡沫细胞形成的影响,结果人参皂苷 R_1 、 R_{g_1} 、 R_{b_1} 效应都显著,并且 $R_1 \times R_{b_1}$ 和 $R_{g_1} \times R_{b_1}$ 的交互作用显著($P < 0.01$),最佳单体配伍组合其作用效果与三七总皂苷($80 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$)无显著差异。

2.2 不同类型组分配伍 李陆等^[23]对酸枣仁中 3 种具有镇静催眠作用的有效组分(总皂苷、总黄酮、总生物碱)配伍表明最佳配伍组合可以达到与原药材相同的疗效。黄芪中黄芪皂苷和黄芪多糖配伍可显著地拮抗 Ang II 引起的心肌细胞线粒体琥珀酸脱氢酶活力下降,从而改善心肌细胞能量代谢^[24];黄

芪组分及组分配伍可在分子水平上抑制 Ang II 对心肌细胞 CK 同工酶 mRNA 表达的影响^[25]。郭俊和等^[26]发现石菖蒲两种活性成分 β -细辛醚、丁香酚在 3:1 和 5:1 比例配伍时具有拮抗东莨菪碱所致学习记忆获得障碍的作用。

3 标准物质组分配伍

标准物质组分配伍也称针对病理环节的组分配伍^[27],它以单味中药所含的标准物质(有效部位或有效成分)为基础,在已知标准物质药理作用的前提下,针对特定病症,将某些具有相同或相辅作用的标准物质进行配伍,观察配伍前后的药效差别,确定最佳配伍比例。如果这一组分配伍可以用方剂配伍理论加以解释,则可能形成新的中药复方新药。

淫羊藿苷和三七总皂苷配伍对小鼠免疫系统具有一定的选择性协同调节作用,主要增强 T 细胞功能^[28];两者配伍对 β -AP25-35 侧脑室注射所致大鼠空间学习和记忆障碍有显著的预防和治疗作用,并与降低脑组织中乙酰胆碱脂酶(AchE)活性呈相关性^[29];淫羊藿苷和三七总皂苷配伍比例为 20:50 $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 时与单剂量组相比可明显促进成骨细胞增殖并有明显的钙化作用。黄芪总皂苷和三七总皂苷配伍具有协同的抗脑梗死和抗脑水肿的作用^[31-32],两者配伍对实验性小鼠脑缺血再灌注后组织氧化应激损伤具有抑制作用,两者配伍具有协同或相加作用^[33]。人参总皂苷与三七总皂苷在一定比例配伍后能够对高糖刺激下的大鼠腹膜间皮细胞(PMCs)产生一定的保护作用^[34]。冰片、丹参和三七水溶性组分配伍后对大鼠大脑中动脉缺血再灌注损伤模型可通过促进血管内皮生长因子(VEGF)的表达发挥脑保护作用,对增强损伤严重阶段(再灌注 48 h)的抗损伤能力作用显著^[35]。蒋可等^[36]探讨了麦冬多糖和黄连生物碱组分配伍保护糖尿病大鼠心肌组织的机制,表明冬连组分通过抑制糖尿病大鼠的心肌组织血管紧张素转换酶(ACE)受体表达,降低心肌组织血管生成素 II(Ang II),内皮素(ET)含量,保护糖尿病大鼠心肌组织。丁涛等^[37]结合耐缺氧实验和心律失常两种药理学模型,对苦参总碱和西洋参总皂苷的剂量配比进行筛选,结果苦参总碱和西洋参皂苷最佳比例为 1.1:1.0。

4 结语

组分配伍研究源于对方剂深入研究的需要,它以中药复方为基础,以复方中有效成分配伍的药效学评价为导向,可以从复方中的有效部位、有效组分和有效成分 3 个层面优选最佳配伍组合及其最佳配

伍比例,形成发挥复方整体作用特点的中药药效物质最佳组合药物,而组合药物有望成为未来药物发展的新趋势^[38]。这种研究模式有助于更为深刻地揭示中药复方的药效物质基础及其配伍机制。但目前的研究中尚存在一些不足之处,如在方剂组分配伍研究中仅局限于小复方或药对所含有的少数组分,组分配伍研究时多采用单个药效指标评价法来确定最佳配伍比例,与多药效指标的最佳配伍比例必然存在明显差异,目前实现多目标优化还存在不少困难。

中药组分配伍的研究使中药配伍从饮片层次上升到组分层次,但目前研究中组分的层次也不一致,对于药效成分不明确的药材有的研究采用单味药的水提取物作为组分进行配伍研究,造成有效组分配伍研究的水平参差不齐,难以说明问题。随着研究的深入,对组分配伍的研究已经不再单纯局限于对方剂中的组分进行研究,它逐步扩大到单味药中的组分配伍和标准物质的组分配伍,并且取得了不少积极的进展。中药组分配伍有可能成为中药新药研发的新方向和中医方剂配伍理论的继承与延伸,但还需要更多的研究基础来支撑。

[参考文献]

- [1] 刘新军,苏武兵.中药及其成分配伍组方的研究方法探析[J].中西医结合学报,2009,7(7):601.
- [2] 张伯礼,王永炎.方剂关键科学问题的基础研究-以组分配伍研制现代中药[J].中国天然药物,2005,3(5):258.
- [3] 王阶,郭丽丽,王永炎.中药方剂有效成(组)分配伍研究[J].中国中药杂志,2006,31(1):2.
- [4] 刘剑刚,张大武,李婕,等.丹参、红花水溶性组分及配伍对大鼠心肌缺血/再灌注损伤作用的实验研究[J].中国中药杂志,2011,36(2):189.
- [5] 马路,江梦溪,刘剑刚,等.决明子和山楂组分配伍对兔肝细胞膜高密度脂蛋白受体活性的影响[J].中国实验方剂学杂志,2009,15(1):24.
- [6] 曾代文,彭成,余成浩,等.附子干姜组分配伍对急性心衰心阳虚证大鼠血流动力学的影响[J].中药药理与临床,2011,27(5):93.
- [7] 曾代文,彭成,余成浩,等.附子与干姜组分配伍对急性心衰心阳虚证大鼠血浆肾素-血管紧张素-醛固酮系统的影响[J].中药药理与临床,2011,27(4):5.
- [8] 黎创幸.丹酚酸 B 与三七总皂苷配伍对缺氧复氧内皮细胞粘附分子-1 表达及对中性粒细胞与内皮细胞粘附率的影响研究[J].中国药房,2006,17(14):1061.

- [9] 张萌,高秀梅,王怡,等. 丹酚 B/三七总皂苷配伍对心肌梗死大鼠左室结构和功能的影响[J]. 天津中医药大学学报,2007,26(3):140.
- [10] 程晓莉,邱彦,张黎,等. 丹参总酚酸与三七总皂苷配伍对犬心肌氧摄取率的影响及组方分析[J]. 中国药物应用与监测,2004,1(3):43.
- [11] 张占军,王忠,李澎涛,等. 清开灵组分配伍干预局灶性脑缺血大鼠再灌注损伤的实验研究[J]. 中国药理学通报,2006,22(8):963.
- [12] 董国菊,刘剑刚,史大卓,等. 气血并治方组分配伍防治载脂蛋白 E 基因敲除小鼠早期动脉粥样硬化的实验研究[J]. 中西医结合学报,2007,5(1):45.
- [13] 刘晔,李霁,杨戈,等. 活血药有效组分配伍对不稳定型心绞痛血瘀证患者炎症水平的影响[J]. 中国中药杂志,2008,33(24):2950.
- [14] 李霁,王阶,赵艳,等. 活血化瘀药组分配伍对不稳定型心绞痛患者 Fas 系统的影响[J]. 辽宁中医杂志,2009,36(7):1128.
- [15] 张建宏,寇俊萍,朱丹妮,等. 生脉散抗小鼠脑缺血缺氧有效组分的配伍研究[J]. 中药新药与临床药理,2007,18(4):253.
- [16] 吕祥,程彬彬,凌昌全,等. 生脉散组分配伍对热损伤大鼠糖皮质激素受体的影响[J]. 中西医结合学报,2009,7(2):121.
- [17] 孟宪丽,熊玉霞,杨娜,等. 泻心汤有效组分配伍对脂多糖诱导的大鼠腹腔巨噬细胞活化的影响[J]. 中药药理与临床,2007,23(5):27.
- [18] 全欣,陈高峰,陆雁,等. 基于均匀设计分析黄芪汤活性组分抗二甲基亚硝胺大鼠肝纤维化的配伍作用[J]. 中国中西医结合杂志,2011,31(10):1389.
- [19] 许激扬,张映桥,卞筱泓,等. 降压中药有效组分配伍对离体大鼠胸主动脉环的舒张作用[J]. 中国实验方剂学杂志,2012,18(14):147.
- [20] 卢锟刚,乐智勇,陈桂林,等. 决明子、丹参、苦丁茶、绞股蓝不同组分配伍的降血脂作用[J]. 中国实验方剂学杂志,2012,18(9):191.
- [21] 何翠瑶,李晓辉,何雪峰. 三七皂苷单体不同配伍对单核-内皮细胞黏附作用的影响[J]. 中医杂志,2007,48(4):354.
- [22] 贾乙,李晓辉,邢茂,等. 三七总皂苷中 3 种单体不同配伍对小鼠巨噬细胞源性泡沫细胞形成的影响研究[J]. 中国药房,2008,19(12):881.
- [23] 李陆,刘桂友,刘婧姝,等. 基于均匀设计法对酸枣仁镇静催眠有效组分的配伍研究[J]. 中草药,2011,42(7):1373.
- [24] 苏敬泽,林谦,农一兵. 黄芪组分配伍对血管紧张素 II 致肥大心肌细胞模型线粒体活力的影响[J]. 北京中医,2007,26(11):742.
- [25] 苏敬泽,农一兵,温志浩,等. 黄芪组分配伍对乳鼠肥大心肌细胞肌酸激酶同工酶 mRNA 表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2008,14(5):40.
- [26] 郭俊和,陈云波,魏刚,等. 石菖蒲活性成分及其不同比例配伍对痴呆小鼠学习记忆功能的影响[J]. 中药新药与临床药理,2012,23(2):144.
- [27] 王阶,王永炎,杨戈. 中药方剂配伍理论研究和模式[J]. 中医中药杂志,2005,30(1):6.
- [28] 肖幸丰,王志强,楼宜嘉. 淫羊藿苷伍用三七总皂苷对小鼠免疫功能的调节作用[J]. 中草药,2006,37(6):888.
- [29] 肖幸丰,郑明,瞿林海,等. 淫羊藿苷伍用三七总皂苷对 α -淀粉酶 25-35 侧脑室注射所致大鼠行为异常及脑组织 AchE 活性的影响[J]. 中国现代应用药学杂志,2005,22(3):178.
- [30] 盛华刚,李娜,朱立娟,等. 三七总皂苷和淫羊藿苷组分配伍对成骨细胞的增殖和钙化作用研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2012,18(19):183.
- [31] 任周新,李丽,李君,等. 黄芪总皂苷和三七总皂苷配伍对大鼠局灶性脑缺血的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2006,12(12):56.
- [32] 任周新,李丽,李君,等. 黄芪总皂苷和三七总皂苷配伍对小鼠实验性脑水肿的影响[J]. 中医研究,2008,21(1):26.
- [33] 谭华,黄小平,邓常清. 黄芪总皂苷和三七总皂苷配伍对小鼠缺血再灌注脑组织氧化应激的影响[J]. 中西医结合学报,2010,8(5):448.
- [34] 赵代鑫,黎创,韩凌. 人参总皂苷与三七总皂苷不同比例配伍对高糖刺激下腹膜间皮细胞增殖的影响[J]. 广州中医药大学学报,2010,27(4):350.
- [35] 胡利民,张艳军,王威,等. 冰片与丹酚酸 B 和三七总皂苷配伍对局灶性脑缺血再灌注大鼠脑 VEGF mRNA 表达的影响[J]. 中国中西医结合急救杂志,2005,12(5):263.
- [36] 蒋可,高普,刘剑刚,等. 麦冬和黄连组分配伍对糖尿病大鼠心肌组织的保护作用[J]. 中医杂志,2011,52(2):144.
- [37] 丁涛,温富春,纪凤兰,等. 中药有效部位群组方配伍比例的筛选[J]. 中国医药导报,2012,9(18):18.
- [38] 陈畅,马兴,满国峰,等. 组合药物——现代药物研发的新趋势[J]. 中国实验方剂学杂志,2012,18(14):31.

[责任编辑 邹晓翠]