

对补气生血配伍理论研究概况的反思

赵益¹, 刘红宁¹, 朱卫丰¹, 孙有智^{2*}

(1. 江西中医学院, 南昌 330004; 2. 香港大学言语听力系, 香港)

[摘要] 系统回顾补气生血有关方剂的现代研究概况, 探寻研究补气生血配伍理论的正确方法。作者汇总了从1990年至2010年期间发表的以补气生血为关键词的相关研究文献23篇, 对其研究成果从有效组分、配伍比例、作用机制等方面进行了总结归纳, 并对现有研究中存在的问题进行了反思。认为目前以单个方剂而非配伍理论为研究对象的实验研究尚不足以探寻出补气生血配伍理论的科学内涵。

[关键词] 补气生血; 配伍; 实验研究

[中图分类号] R285 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2011)07-0272-03

Reflective Thinking to Conditions of Modern Researches of Compatible Theory of Invigorating Qi to Produce Blood

ZHAO Yi¹, LIU Hong-ning¹, ZHU Wei-feng¹, SUN You-zhi^{2*}

(1. Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330004, China;
2. Speech and Hearing Science, University of Hong Kong, Hong Kong)

[Abstract] To systematically review the modern researches of the prescriptions associated to compatible theory of invigorating Qi to produce blood and explore the proper methods to research the compatible theory of invigorating Qi to produce blood. Methods and contents: 23 literatures related to invigorating Qi to produce blood, published from 1990 to 2010, were selected and summarized in terms of effective components, compatible ratio, effectiveness and its mechanism. In addition, the problems existed in these researches were also analyzed. Conclusion: Indicating that the experimental research play emphasis on specific prescription rather than on compatible theory is not enough to explore the scientific connotation of compatible theory of invigorating Qi to produce blood.

[Key words] invigorating Qi to produce blood; compatible theory; experimental study.

中医认为, 气为血之帅, 血为气之母。二者在生理上相互依存, 在病理上也相互影响。气为血帅是指气具有生血、行血和摄血的功能。其中气能生血是指血液的生化有赖于正气的健旺和功能的正常。据此理论, 中医在治疗血虚病证时, 往往会在补血方中配伍一定数量的补气药, 以补气生血。在某些方剂中, 甚至重用补气药而轻用补血药, 通过补气间接的达到补血的目的。一段时间以来, 人们对这一配伍理论进行了一定数量的实验研究, 笔者兹对现已取得的成果做一

归纳梳理, 并对其中存在的问题进行考析, 见商于同道。

1 现代研究概况

1.1 补气生血基础方——当归补血汤的研究概况 当归补血汤出自李东垣的《内外伤辨惑论》, 全方由黄芪、当归组成, 二药用量之比为5:1, 自问世以来, 便一直作为中医补气生血的经典名方而用治血虚病证, 因其疗效确切, 故而被后世广为使用。近些年来对当归补血汤进行大量的实验研究。

1.1.1 有效组分 董方言从当归补血汤中微量元素的分布来探讨该方的补血机理, 指出单味药材, 复方药材及其水煎液4种被测元素铁、铜、锰、锌中, 铁元素的含量都明显高于其他3种元素的含量, 提示这与当归补血汤的补血作用相符^[1]。宁炼等^[2]采用整体实验法、MTT比色法、³H-TdR参入法、半固体造血细胞集落形成技术等, 测定血虚小鼠外周

[收稿日期] 20101127(004)

[基金项目] 江西省自然科学基金(2008GQY0117)

[通讯作者] * 孙有智, 硕士, 讲师, 研究方向: 方剂配伍规律的理论实验, Tel: 13576290914, E-mail: sunyzzhy@hku.hk

血象、骨髓有核细胞数和造血干/祖细胞集落水平。结果发现在等剂量情况下,多糖部分的补血活性强于非多糖部分。多糖部分中的当归多糖能加快血虚动物骨髓有核细胞 DNA 的合成,增加骨髓有核细胞数量,提高骨髓造血细胞的总量,并刺激造血干/祖细胞集落形成,加快血细胞的分化与成熟,促进血虚动物外周血细胞数量恢复正常;黄芪多糖虽能够增加血虚动物的骨髓有核细胞数量。在非多糖部分中,阿魏酸、黄芪异黄酮、黄芪异黄酮、黄芪甲苷、黄芪皂苷等成分在不同浓度时均有促进造血功能的作用。其中以阿魏酸的作用最为显著,它能通过促进血虚动物骨髓有核细胞 DNA 合成而增加骨髓有核细胞的数量,其作用强于其他非多糖成分。进一步研究显示,在当归多糖、黄芪多糖、阿魏酸 3 种作用较强的成分中,以当归多糖作用为最强。苗明三等通过观察当归补血汤提取物——当归补血汤粗多糖对环磷酰胺和乙酰苯肼联用所致的血虚小鼠血液系统的影响发现,粗多糖能显著升高血虚小鼠的血红细胞(RBC),白细胞(WBC),血红蛋白(HB)水平,而多糖与原方水煎液作用相似,提示多糖可能是该方的有效活性部位^[3]。方晓艳等以失血与环磷酰胺并用所致气虚血虚模型大鼠为研究对象,进一步探讨当归补血汤粗多糖的补气生血作用和组方的合理性,结果显示当归补血汤粗多糖及单味药多糖可显著提高失血与环磷酰胺并用所致气虚血虚模型大鼠外周 RBC, WBC, HB 及血小板(PLT)的水平,以当归补血汤粗多糖的作用最好,从物质基础层面验证了本方配伍的合理性^[4]。

1.1.2 配伍比例 李仪奎等研究表明,单用当归、黄芪和配伍应用均能增加失血性贫血和乙酰苯肼所致溶血性贫血小鼠的红细胞和血红蛋白;对环磷酰胺所致白细胞和血小板减少也有促进恢复效应。而且也能增加网织红细胞和骨髓有核细胞数。其中,芪归 5:1 比例配伍作用明显优于两药等量配伍和单味药^[5]。张英华等研究发现,该方水煎液能抑制小鼠粒系-巨造血祖细胞(CFI-GM)生长,且和剂量呈正相关性,但不刺激红系造血祖细胞(CFM-E)增殖。其拆方与合方的小鼠含药血清,促进 CFU-E, BFU-E 克隆增殖,平均数值顺序为黄芪组 > 归芪 1:5 组 > 归芪 1:1 组 > 当归组 > 空白组^[6-7]。雷燕等^[8]探讨了黄芪、当归不同配伍对鸡胚绒毛尿囊膜新生血管生成的影响,结果发现黄芪与当归按 5:1 的比例配伍,在血管生成表现以及血管计数方面的作用,均明显优于其他配伍组,表明当归补血汤原方配比为最佳组合。

1.1.3 作用机制 金若敏等采用乙酰苯肼和环磷酰胺联合造成小鼠血虚状态,电镜观察到骨髓超微结构发生变化,造血微环境遭到破坏,骨髓造血重建活性下降,骨髓有核细胞数量及其增殖速度下降^[9]。进一步的研究发现,当归补血汤能显著增加血虚模型小鼠外周血红细胞、白细胞与骨髓有核细胞数,也能够提高造模小鼠外周血网织红细胞数,并可改善模型小鼠骨髓超微结构^[10]。吴岩等研究证实,当归补血汤是通过促进内皮细胞分裂增殖、促进 CD54(ICAM-1)的表达而参与造血调控但未发现促进骨髓造血干细胞增殖与分

化的作用^[11-12]。方晓艳^[13-14]等研究了补血汤粗多糖补气生血的作用机理,结果显示当归补血汤粗多糖可提高机体的免疫功能和造血功能,当归补血汤粗多糖及单味药多糖可不同程度提高放血与环磷酰胺并用致气虚血虚模型大鼠血清白细胞介素(IL)-2, IL-6, 红细胞生成素(EPO)的水平,以当归补血汤粗多糖的作用最好。陈云华^[15-16]等研究表明急性缺氧和慢性缺氧都会降低小鼠红细胞膜流动性、和变形性,当归补血汤 5, 10 g·kg⁻¹ 剂量,连续灌胃 8~10 d,可阻止急性缺氧引起红细胞膜流动性、变形性改变。提示当归补血汤有改善红细胞功能效应,可能是该方能补气生血作用的机制之一。

1.2 其他补气生血类方剂 周一平等^[17]将小鼠用⁶⁰Co-射线全身照射形成生血不足血虚模型,观察参归养血口服液防治作用,结果其能使血虚小鼠骨髓细胞有丝分裂指数和脾脏多能造血干细胞明显增加。陈玉春等^[18]通过灌胃环磷酰胺造成大鼠血虚模型,而后观察八珍汤对血虚大鼠脾条件培养液(SCM)中 EPO 样生长因子生成的影响,结果发现血虚大鼠 SCM 中 EPO 样生长因子水平明显低于正常大鼠,提示 CY 对 T 淋巴细胞分泌 EPO 样生长因子有抑制作用。高依卿等^[19]通过灌胃环磷酰胺造成大鼠血虚模型,而后制备 SCM,观察到八珍汤能显著提升血虚大鼠脾淋巴细胞产生集落刺激因子(CSFs)的作用。周爱香^[20]研究了生血康口服液对正常动物接受环磷酰胺、丝裂霉素化疗治疗以及⁶⁰Co-射线所致引起的外周血白细胞和血红蛋白降低的治疗作用,结果发现其通过补气生血、健脾益肾、化瘀解毒的作用达到扶正驱邪、标本兼治之功效,对正常动物化疗引起的骨髓有核细胞及脾脏重量降低有显著的对抗作用($P < 0.01$);王均宁^[21]等采用⁶⁰Co-射线照射诱发的放射损伤性血虚小鼠模型,观察比较圣愈汤及其拆方对造血功能损伤的修复作用,圣愈汤调控血虚小鼠血液中 EPO 水平,是其有效改善血虚小鼠贫血状况,促进造血功能修复的重要环节,其补气益精生血组合,体现了既相互协同又相制为用的整体效应特点。苏萍^[22]研究了自拟方补气生血口服液,此方经临床验证,其具有明显的提高机体免疫力、促进血细胞再生的功效,能较好地降低化疗毒副作用,对癌症的治疗具有明显的增效作用。张世霞^[23]研究了补气生血精胶囊对⁶⁰Co 辐照以及环磷酰胺致小鼠骨髓抑制模型中骨髓有核细胞、外周血细胞的影响,结果显示其对骨髓有核细胞及白细胞数显著升高作用,高于模型组($P < 0.05$)。

2 研究现状分析

2.1 动物模型的制备没有体现“方证对应”的思想 截止目前,补气生血方的实验研究多以化学药物、射线照射、营养性饥饿、劳累、免疫介导等方法制备的模型为病理模型。而这些模型大多是采用单因素制作而出,类似现代医学的贫血,虽然具有成模时间短的优势,但与临床实际不甚相符,难以概括血虚证的全部内涵,也不能反映中医血虚证的病机演变规律。笔者认为,由于辨证论治是中医方法论的精髓,方证对应是中医方剂有效性的前提,故对补气生血方进行药理研

究时,血虚证动物模型的建立方法应最大可能的符合疾病实际的发展演变过程,同时也要体现方证对应观念,使造模因素符合传统病因,达到病因是证候的主要病因,证候是病因的主要证候,只有这样,才能最终阐明血虚证的发生、发展机制以及补气生血方药的作用机制。

2.2 对补气生血配伍理论的研究不够系统和深入 目前对补气生血配伍理论的研究也仅限于表象的验证,对配伍理论实质的研究尚不深入,从而未能实现在更高层次上对其内涵的科学阐释。如人们常以当归补血汤配伍的合理性来解释中医补气生血理论的科学性,但笔者认为这并不意味着这一理论就具有普遍指导性,还应该以一定数量的其他补气生血方来验证这一理论的科学性和普遍性。此外,虽然对于当归补血汤做了大量的实验研究,但对于本方究竟是如何通过补气而达到补血作用的,也少有研究,鲜有报道。再次,对该理论的验证有余,创新不足。目前绝大多数的研究仅停留在对此传统配伍理论实验求证的层次,只是着眼于验证这一类方剂组成的合理性和配伍的科学性,而对此配伍理论以现代科学实验手段进行创新研究尚无人问津。因此其研究成果对中医临床来说并无太大指导价值。

有鉴于此,笔者认为对补气生血配伍理论进行实验研究时,应该注意 2 个基本问题:首先,动物模型的制备要尽可能的符合中医补气生血方的适应证,由于补气生血的基础方当归补血汤在其原著《内外伤辨或论》中用于治疗饥饿劳累所致之血虚证,因此笔者认为应首选诸如营养型饥饿等造模方法。这样既可体现方证对应理念,也使造模因素更符合传统病因,从而可以更好地阐明补气生血方药的作用机理。其次,要研究补气生血配伍的内涵,以某一散在的小复方或经方为研究对象是不具有说服力的,必须要对一系列的类方进行研究,只有这样,既可充分验证这一理论的科学性和普遍性,也可探究其潜在的普遍规律及其内涵。另外,还在中医传统理论的指导下组合出疗效等同甚至优于当归补血汤的新补气生血方,为中药复方的开发另辟蹊径。

【参考文献】

[1] 董方言,李海日,胡芬. 当归补血汤有机成分中微量元素中有机成分分布[J]. 长白山中医药研究与开发, 1992,1(1):21.

[2] 宁炼,陈长勋,金若敏,等. 当归补血汤促进造血功能的成分及其作用的研究[J]. 中国中药杂志,2002,27(1):50.

[3] 苗明三,张丽萍,方晓艳,等. 当归补血汤多糖对环磷酰胺和乙酰苯胺联用致小鼠血虚模型的影响[J]. 中国中医基础医学杂志,2002,8(12):926.

[4] 方晓艳,李海霞,苗明三,等. 当归补血汤粗多糖对气血双虚大鼠血象的影响及组方合理性探讨[J]. 中国医药导报,2008,36(5):26.

[5] 李仪奎,徐军,张晓晨,等. 黄芪当归对药配伍的药理作用研究[J]. 中药药理与临床,1997,8(2):1.

[6] 张英华,武桂兰,姜廷良,等. 当归补血汤及其服药后

血清对小鼠造血祖细胞的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,1999,5(6):30.

[7] 张英华,武桂兰,姜廷良. 当归补血汤及其含药血清对小鼠红系造血祖细胞克隆的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,1999,5(4):33.

[8] 雷燕,王军辉,陈可冀,等. 黄芪、当归配伍后促鸡胚绒毛膜血管生成的药效比较研究[J]. 中国中药杂志 2003,28(9):876.

[9] 金若敏,宁炼. 血虚模型动物制备及当归补血汤的作用研究[J]. 中成药,2001,23(4):268.

[10] 金若敏,宁炼,陈长勋,等. 血虚模型动物制备及当归补血汤的作用研究[J]. 中成药,2003,23(4):268.

[11] 吴岩,毕立夫,龚莉. 当归补血汤对内皮细胞增殖和粘附分子表达的影响[J]. 华西医科大学学报,2000,32(3):593.

[12] 吴岩,毕立夫,龚莉. 当归补血汤对内皮细胞和骨髓造血细胞的增殖和分化作用[J]. 内蒙古医学院学报, 2005,27(3):169.

[13] 方晓艳,苗明三. 当归补血汤粗多糖补气生血作用研究和组方合理性探讨[J]. 时珍国医国药,2010,21(1):93.

[14] 苗明三,方晓艳. 当归补血汤多糖对大鼠血虚模型血清 IL-2, IL-6, EPO 水平的影响[J]. 中国现代应用药学杂志,2004,21(6):179.

[15] 陈云华,孙建宁,陈文为,等. 当归补血汤对缺氧小鼠红细胞膜流动性和变形性的影响[J]. 中药药理与临床,1999,15(3):8.

[16] 陈云华,孙建宁. 当归补血汤对急性缺氧小鼠红细胞功能的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2006,12(10):41.

[17] 周一平,李十月,陈四艳,等. 参归养血口服液健脾补血作用的药理研究[J]. 中国中药杂志,1999,24(2):110.

[18] 陈玉春,王碧英,高依卿,等. 八珍汤对红细胞生成素影响的动物实验研究[J]. 上海中医药杂志,2000,(4):45.

[19] 高依卿,陈玉春,王碧英,等. 八珍汤对粒系、单核系细胞养血补血作用机理的研究[J]. 中医研究,2000,13(2):22.

[20] 周爱香,郭淑英,田甲丽,等. 生血康口服液升血作用的实验研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2001,7(1):44.

[21] 王均宁,刘粉叶. 圣愈汤及其拆方对血虚小鼠红细胞生成素影响的实验研究[J]. 浙江中医药大学学报, 2010,34(1):39.

[22] 苏萍. 补气生血口服液的药效学研究[J]. 现代中西医结合杂志,2009,30(18):3675.

[23] 张世霞,李俊莲,李聚林. 补气生血精胶囊对环磷酰胺致小鼠骨髓抑制干预效应的实验研究[J]. 中国民族民间医药,2009,18(24):23.

[责任编辑 邹晓翠]