

• 方法探讨 •

试论治疗外感热症中药的药理学研究方法与评价

马仁强^{1*}, 刘俊田², 陈健文¹

(1. 中山大学药学院, 广东 广州 510062; 2. 西安交通大学医学院, 陕西 西安 710061)

[摘要] 从中西医对热症的认识、治法及中西药解热作用机制角度出发, 讨论西药解热药和治疗热症中药的药理学研究方法, 试论如何合理评价治疗热症中药。

[关键词] 外感热症; 药理学; 方法与评价

[中图分类号] R285.5 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9903(2006)08-0056-03

笔者有幸参加临床拟用于外感高热症大败热注射液新药审评答辩会, 并收到本品的补充资料通知, 感受到药理研究工作者对治疗外感热症中药的药理学研究方法的理解有较大的差异。本文拟以笔者在这方面研究经验及个人理解, 对治疗热症中药的药效学研究方法和结果评价提点个人的愚见, 以与同行们讨论。

1 中医、西医热症的理论基础与治法

1.1 中医、西医对“热”的认识 热症自《内经》、《伤寒论》到现在中医内科学中均有论述, 中医所称的“发热”也即“身热”, 含义有二, 其一, 是指体温超过正常 37℃; 其二, 为低热或体温正常, 但患者自觉身体局部(如手、足心)或全身发热。中医将发热分为外感发热和内伤发热两大类, 外感发热多为六淫邪气或疫毒所致正邪相争的表现; 内伤发热多由七情、饮食、劳倦等致机体阴气血阳逆乱而引发^[1]。本文所述之外感高热症多为机体感受风温热毒之邪气, 沿卫气营血或三焦等途径迅速传变入里, 通过三种病机而致病。其一外邪入侵, 正邪相争, 产热过多; 二是功能失常, 阳气郁阻, 郁而化热; 再者可为阴液亏损, 阳气偏亢而致虚热。

西医所述发热指体温高于正常体温 37℃者, 依据体温升高的幅度分为高、中、低热。发热不是一个独立的疾病, 而是发热性疾病的一种病理过程, 多为传染性疾病和炎症疾病的表现。

对致热物质和发热机理研究已过百余年, 1948年 Benent 等成功找到白细胞致热原 (leukocytic pyrogen, LP) 或内生致热原 (endogenous pyrogen, EP), 后研究表明 EP 为一组由产致热原细胞产生的不耐热的小分子蛋白, 主要有 IL-1、IL-6、TNF、IFN、MIP-1 等^[2]。EP 可间接或直接作用于体温调节中枢, 内生致热原 cAMP、PEG₂、Na⁺/Ca²⁺ 增加, 调节点上移而引起体温升高, 发热机理如下图 1 所示。

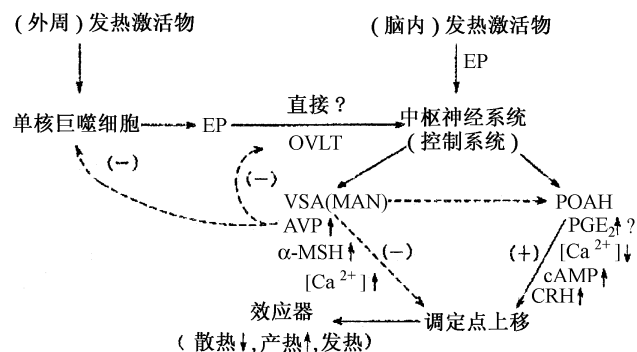


图1 发热体温上升的基本途径

可见中医外感发热与西医发热的病因有共性之处, 正如有学者指出中医现已认识到六淫、邪毒不仅包含气候变化的物理因素, 还应包括具有致热作用的病毒、细菌等生物学因素^[3]。

1.2 中医、西医对热症的治法 发热作为机体的适应性反应, 是机体的抗感染机制之一, 但同时会产生头痛, 厌食, 乏力, 以至休克等反应, 治疗用药存在权衡利弊的问题。由于两种医疗体系理论基础不同, 对“热”的概念存在差异, 治法也当有异。西医治法以体温升高为指针, 以降低体温为目的。药物作用机理明确、效果明显, 解热作用表现为血管扩张, 出

[收稿日期] 2005-04-12

[通讯作者] 马仁强, Tel: 13570315969, E-mail: pony213@163.com

汗增多和散热增加从而使体温下降。解热药可缓解因发热而引起的烦躁不安、头痛、食欲不振等症状,但不能消除病因治愈疾病,若病因未明或低热均应慎用。

中医对热症的治疗有悠久的历史和丰富的经验,辨证论治是中医学的基本理论核心,也是提高外感高热急症临床疗效的基础。中医治疗外感热病经历了数千年,特别是明清以来,吴又可、叶天士、吴鞠通等医家创立和完善了温病学说,形成了包括病因、病机、证候、治则、方药、调护等方面的完整的外感热病辨治体系。外感高热,病情急,变化快,病因多样,病机复杂,临床处理时,尤当辨证论治。根据六淫、邪毒等不同病因,三焦、卫气营血各阶段依法遣方。症从主次,综合考虑,标本同治,较之西医单纯解热自是不同,消除症状同时,可治疗根本。

2 中医、西医解热药物作用机理

西医目前临床应用的解热药包括中枢解热药和类固醇解热药。类固醇解热药全身作用广泛,不作为临床常规解热药。临床常用的中枢解热药有水杨酸类(阿斯匹林)、丙酸类(布洛芬)、乙酸类(吲哚美辛)、灭酸类(氯灭酸)、喜康类(炎痛喜康)、苯胺类(对乙酰氨基酚)、吡唑酮类(保泰松)等,其解热机理较为明确,多为抑制前列腺素合成酶,减少PG的生物合成与释放,从而抑制发热、痛疼和炎症反应。

中医“解热”药物中的热的概念较西医的体温升高所致发热要广,既是病症也可为病因。温热毒邪可引起内生致热原释放而致热,体温的变化是临床观察药效和病情发展的重要特征。清热药中大部分药物和方剂均有明显的解热作用,如石膏、黄芩、板蓝根、青蒿、白虎汤、清瘟败毒饮、双黄连注射剂、清开灵注射液等在动物试验或临床用药中均表现出较好的解热作用。临床观察到,清热药的退热作用与解表药(如麻黄)和西药(如阿斯匹林)有所不同,前者退热时一般不伴有明显发汗,提示解热机理与其有所不同^[4]。实验研究表明,中药可通过直接抑制中枢发热介质 PEG₂、cAMP 生成,降低内生致热原 IL-1、TNF 等而起到解热作用;同时还具有较强的抗病原微生物的作用,抑制外生致热原的产生而解除发热的病因,可起到“釜底抽薪”作用。正是这种多种成分通过多种途径,作用于机体多个靶点的中药,如清开灵注射液、双黄连注射剂、穿琥宁注射剂等对于临床上持续性高热经抗生素及退热药治疗疗效不

佳者,采用中药复方制剂却有明显的退热作用^[5]。

3 治疗热症药物中、西药理学研究方法与结果评价

3.1 中、西药理学解热药物研究方法

新药研究方法指导原则对西药侧重于观察对体温的影响,主要采用给动物注射感染性(如内毒素、酵母菌等)或非感染性(松节油、脱脂牛乳等)各种致热原致动物发热,通过观察体温的变化判断药物的解热作用。中医的治则中热可为一个病因也可是一个病症,降体温为治法中的一个方面,还应考虑祛邪扶正。1993年国家卫生部药政局发布的《中药新药研究指南》对外感热症和风温肺热的药效学研究规定应进行祛邪、扶正、抗炎、镇痛、解热、镇咳等方面试验。

新药研究指南对新药药理学研究方案设计起到了指导性作用,但当时的规定对于十几年后的当今创新药物的研究有一定的局限性。对于成份明确的西药在明确整体动物的解热作用的基础上,应尽可能从分子、细胞水平进行一些作用机理方面研究,从而了解药物的作用机制,指导临床合理用药。而对于中药,由于成份的复杂性,使其作用特点多样化和作用机制多途径,研究工作较西药难度大。药效学研究在侧重于多方面的作用时,根据拟定的临床适应症适当增加一些机制性探讨研究。如拟用于外感高热症者,可以解热作用为主,观察药物对动物体温的影响外,增加解热机制方面指标的测定以合理指导临床用药。

总之,中、西药的药理学研究宜根据各自的理论基础和物质基础的不同各有侧重点,西药重于深度,中药重于广度。

3.2 解热药物研究结果评价

解热试验是解热药物的一种直接评价方法,通过动物试验可以评价药物的有效性和活性强度。解热药物药效学试验设计时常考虑与已上市药物进行比较,如通过比较同等作用强度的剂量大小或同等剂量体温下降的幅度或速度。这种方法对于成份单一的西药较为可行,但直接用于成份复杂、动物病理模型尚不成熟的中药有些不妥。笔者对大败热注射液先后进行了两次解热试验。第一次结果表明大败热注射液仅大剂量组同柴胡注射液组有明显解热作用;接到国家药审中心补充资料通知后重新设计实验方案,试验采用了复方氨基比林注射液和双黄连注射液做阳性对照,结果表明本品大剂量组解热作用与复方氨基比林注射液均有明显解热作用,但临床上解热效果不错的

双黄连注射液在本次试验中却未能做出阳性结果。可见由单一的解热试验结果推断其临床解热作用有些不妥。

目前中药药理学解热试验动物模型多参考现代药理学。自 1983 年曾祥国等人采用大肠杆菌液复制温病的气血营血分症动物实验模型后,出现了采用肺炎双球菌、绿脓杆菌、仙台病毒、内毒素等邪毒复制温热病相关病证模型,但还是不成熟,差异较大,有时候在临床取得良好疗效的品种在动物身上却没有做出效果^[6]。对于外感热症的药物不是对所有的温热证的动物模型都有显著疗效,再者目前与临床证候一致的实验动物模型尚未确立,解热试验可作为治疗热证药物有效性的一个直接判断指标,但不是唯一的指标。因中药除对发热动物模型有直接解热作用外,还可能具有抗病原微生物、免疫调节、抗炎等作用,从发热的源头开始起作用,对发热的多环节都有作用。单从解热试验结果看作用可能不是很强,但综合起来其解热作用较西药的单一环节解热作用并不逊色,这可能就是清热药在外感高热中广泛应用的药理作用基础。

故而治疗热症中药不宜以一个解热试验的结果来判临床是否能有效,最终评价一个新药的作用,应结合各项试验结果进行综合评价。

4 问题分析与对策

新药研究是由药学、药理、临床三大块组成的系统工程,药理研究处于中间环节,新药最终效果由临床应用得以确定。药理学研究方案是围绕药物临床方案的功能主治展开,药理学研究结果对临床用药又有指导作用。但在新药研究过程中两者会有矛盾的时候,原因同临床方案主要在中医基础理论指导下,根据处方特点而拟定,但传统药物经现代工艺制备后,预期作用发生了改变。设计药理学研究方案时除考虑功能主治与处方,最好还能结合药学的内容。在完成前两步,拟定临床适应症时,除考虑处方、方中各单味药作用特点、中医基础理论,同时应考虑传统的水煮、酒制或生药打粉入药的汤、膏、丸、

散的物质基础与经现代提取技术制得现代制剂的物质基础组分、比例、含量均有较大的差异,其作用也应有所偏性。应根据药理学研究结果适当调整适应症与临床研究病例入选标准。众人熟习的丹参,主要有效成份有脂溶性丹参酮类和水溶性丹酚酸类两类,两者的功效各有侧重,赤芍中的儿茶素类成份同芍药苷类作用差异也不小。故在评价一个成方的药理作用应从多方面考虑。大败热注射液原临床方案拟用于外感风热之发热、微恶风、鼻塞、流涕、头身痛、咳嗽、舌边尖红、脉浮数等症。从症状的描述可见本品以一注射液用于一般感冒,先不论安全性如何,自是不太合适。后将发热改为高热不退,立题有据,但第一次解热试验结果不大支持。如根据该品有较强的抗病毒、抗菌、抗炎等作用,即便第一次的解热作用结果未见本品的解热作用优势,将适应证定为风温肺热之身热、恶寒、头身痛、咳嗽、口渴、舌边尖红、脉浮等较注射液用于感冒立意会更为合适。

为此我们从事新药研究、药理学研究工作者应当自研究方案确定时就应充分考虑药物处方,单味药作用和临床适应症,设计合理研究方案,建立合适的动物模型,准确评价试验结果,减少投入风险,研究出真正有效的新药应用于临床。

[参考文献]

- [1] 黄存垣,李金华. 中医高热症的认识与辨证要点[J]. 江西中医学院学报, 1996, 8(1): 19-20.
- [2] 李楚杰. 发热时体温的正调节与负调节[J]. 中国病理生理杂志, 1994, 10(5): 553-554.
- [3] 周永学. 温病病因与发病阐释[J]. 陕西中医函授, 1995, 6: 3-4.
- [4] 杨曼. 清热解毒药抗感染的药理作用[J]. 北京中医, 2001, 1: 44-48.
- [5] 王林,焦红军. 发热机制的研究进展[J]. 中医研究, 13(2): 57-60.
- [6] 林培政,葛文华. 温病实验研究概况[J]. 新中医, 2003, 35(5): 74-76.