

• 综述 •

中药复方配伍规律研究概况

高会丽, 于成瑶, 李连达*

(中国中医科学院西苑医院基础药理室, 北京 100091)

[摘要] 中药复方配伍规律是中医复方的关键, 目前研究中药复方配伍规律多围绕“综合分析配伍-化学成分变化-药理效应”三者之间的关系来展开。研究者从不同角度阐述了对中药复方物质基础的认识, 并在中药复方药理学、中药复方药代动力学、中药含药血清方面进行了大量研究, 取得一定进展。随中医药现代化进程加快, 中药复方配伍规律研究也进行了新的探索, 利用有效组分进行组方配伍成为新近研究的特点。并以基因表达和蛋白质表达为指标, 试图从分子生物学水平上揭示中药复方配伍规律, 实现中药现代化。

[关键词] 中药复方; 配伍规律

[中图分类号] R289.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2006)09-0060-04

The Advance in Complex Prescription Compatibility Law of Traditional Chinese Medicine

GAO Hui-li, YU Cheng-yao, LI Lian-da*

(XiYuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Science, Beijing 100091, China)

[Abstract] The law of compatibility is the key element of complex prescription in TCM. Nowadays, research on compatibility law always base on the relationships among the compatibility, the chemical composition and the pharmacological effects. Researchers explained the material basis of complex prescription in different point of view. They studied the pharmacology, pharmacokinetics, blood-serium pharmacology of complex prescription in TCM and had made great progress. With the development of modernization of TCM, new exploration about the study on complex prescription is attempted. The active composition compatibility has become the characteristic of recent study. Gene and protein expression can be taken as the indexes, so we try to reveal the compatibility rule of complex prescription on molecular biology level and try to accelerate the TCM modernization.

[Key words] Complex Prescription; Compatibility Law

中药复方是中医用药的主要形式, 药物间的配伍是中药复方的核心。近来, 随着中药和中药复方研究的深入, 对中药复方配伍规律的研究也成为中医基础理论研究的一个重点。抓住中药复方配伍规律这一环节进行深入研究, 对中医药现代化会有重

要的作用。

1 中药复方配伍规律研究的指导思想

1.1 与中医理论相联系 中药复方是中医辨证论治理论的具体体现, 中药复方配伍规律研究如果脱离中医理论, 可以说是无本之木, 无源之水。在对中药复方配伍规律研究探索中可“以法类方, 探索规律”; “以病类方, 探索规律”; “以药类方, 探索规律”^[1]。

1.2 从整体出发研究中药复方 “整体综合调节”是中药复方作用的主要方式。整体性体现在中药复

[收稿日期] 2006-01-26

[基金项目] 国家 973 课题资助(No: 2005CB523405)

[通讯作者] * 李连达, Tel & Fax: (010) 62874069; E-mail: lilianda1934@163.com

方通过配伍整合为一整体,中药复方干预的对象也为一整体^[2]。因此需将中药复方作为一个有机整体进行研究,不能仅局限于其中某一个单味中药。复杂的中药复方,理论上可以从不同层次分解为每一清楚的组成部分,即单味药及其化学成分,但复方不是这些组成部分的机械组合,而是一复杂的有机体系。研究发现,全方在成分与药效上都不等于单味药的机械总和。

2 中药复方物质基础研究的不同认识

目前研究中药复方配伍规律多围绕“综合分析配伍-化学成分变化-药理效应”三者之间的关系来展开。中药复方治疗疾病的物质基础是其有效成分,药物配伍后功效发生变化的本质是其化学成分的改变。不同的研究者从不同的角度阐述了对中药复方物质基础的认识。

马春涛^[3]认为中药复方的效应物质基础是服用中药复方后在体内检测到的,对某一病证有效的成分。任均国^[4]认为凡是能治疗中医证或病的化学成分就是中药复方作用的物质基础。薛燕等^[5]提出中药复方霰弹理论,中药复方经多成分、多途径协同作用而产生疗效。黄熙等^[5]在证治假说的基础上,提出了方剂血清成分谱与靶成分概念。王本祥^[6]认为中药复方的药效为其主要有效成分和次要有效成分的综合效应。罗国安^[7]认为中药复方是一复杂体系,起疗效作用的物质基础,应是广义的化学成分,包括无机物、小分子有机化合物及生物大分子三大类。罗国安^[8]提出在中药复方各药味和化学成分之间,再增加有效部分这一概念。有效部分,是指中药复方中具有相近化学性质的一大类化合物即药效成分群(如挥发油、生物碱类、黄酮类、香豆精类、萜醌类、强心苷类、皂苷类、蒽类)。有效部分的概念不同于一味中药材中的有效部位,而是某个复方中所有药味含某类化合物的总和。张礼和^[9]提出①中药复方的有效成分是复方中每味中药的有效成分的总和。②中药复方的物质基础不仅是每味中药有效成分的总和,而且包括中药复方制剂过程中各种成分的相互作用。③研究中药复方血清中成分有无和浓度高低与有关药理作用强度之间的关系,也是认识中药复方药效物质基础的重要方法。

3 中药复方配伍的药理学研究

3.1 中药复方药理学研究思路

3.1.1 以中医理论为基础 中药复方药理学研究

应在中医理论指导下进行。陈建萍^[10]认为中医在用药上强调君、臣、佐、使的差异,同时药物之间有协同制约等作用;药味剂量不同的配伍,其作用也相应发生变化;药味不同的配伍,其治疗作用变迁;中药药性理论对配伍规律具有指导作用,其中四气、五味、升降沉浮、归经理论,都是中药复方配伍的研究内容。如有人用微量元素的研究方法测定归心经的诸多方药,结果显示均有相同的微量元素的变化规律^[11]。

3.1.2 要与临床研究相结合 当前中药复方的药理学研究,多根据其功效,按照不同研究目的来控制实验条件,在正常或“病”“证”的病理模型动物上进行研究。这种“病”“证”的模型并不能完全代表人体疾病所出现的“证”,因此中药复方药理研究应密切结合临床实践,临床主要治疗作用应该和所选的药理学指标或生物学活性指标大体平行^[12]。如四神丸具有阻滞M受体和直接抑制肠管平滑肌作用,为该药用于固肠止泻提供了药理学依据^[13]。

3.2 中药复方药理学研究方法 在中药复方药理学方法探索过程中,应注意以下几个方面^[14] ①由普通筛选过渡到特殊药理作用研究;②选择关键指标,重点突破;③以中医理论为基础;④开展多学科综合研究,充分利用生理、生化、病理、免疫等现代科学理论方法和手段。目前涌现出许多行之有效的中药复方药理学研究方法,总体可分为全方研究和拆方研究^[15,16]。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、均匀设计法等。金氏^[17]提出了Q值的概念以研究中药复方的作用,Q值为实验结果的实测值与理论值之比。正交设计法在中药复方研究中具有一定的意义和优越性,李云霞^[18]采用此法对茵陈胆道汤分析出最佳配方。马强^[19]运用模糊数学方法,对中药复方提出一种系统聚类分析法。

3.3 中药含药血清研究 诸多研究表明中药含药血清这种研究方法具有以下特点和优势^[20] ①可靠的物质基础;②真实的有效成分;③深入的研究领域;④物质基础的可知性;⑤含药血清的研究同时为中药复方药代动力学的研究奠定了基础。

含药血清研究方法的出现,使中药复方药理研究不再局限于整体的功能性研究,而可以从细胞、分子、基因水平上对中药复方的作用机制加以研究。含药血清能通过有效成分在血中的动态变化、相互

作用及与药效的相互关系,更好地反映中药复方的配伍原理和药物的量效关系,在一定程度上揭示中药及复方在胃肠内处置过程中活性成分的转化与改变,并为中药复方药物的动力学研究奠定了基础。

4 中药复方药代动力学研究

研究中药复方药代动力学规律可以阐明中药复方组方原理及作用机制,指导剂型改革,优选用药方案,提示量效关系,为其深入研究提供理论实践依据。目前用于中药复方药代动力学研究方法主要有两大类,即生物效应法和血药浓度法^[21]。生物效应法主要有药理效应法、药物累积法和微生物法。富杭育^[22]等分别以解热和发汗的药理效应法探讨了麻黄汤、桂枝汤、银翘散、桑菊饮等药物动力学,比较解热、发汗等有关参数,发现两者在体内的配置模型、作用期、效应期等有所不同。有人用药物累积法研究参附注射液在小鼠体内的动态变化^[23],应用微生物法研究鹿蹄草素在家兔体内的药动学^[24]。

5 中药复方配伍规律研究的新探索

5.1 开展中药复方组分配伍研究 随着科学进步及中医药现代化进程的加快,中药复方配伍规律研究也在进行新的探索。利用有效成分及有效组分进行组方配伍成为新近研究及临床的特点。中药复方组分配伍研究基本方法有^[25]:①单味药有效组分:每一味中药的组分比例是相对固定的,将其中的组分合理调整,可获最佳作用;②不同药物的有效组分配伍;③针对病理环节的组分配伍;④辨病与辨证结合配伍;⑤中药有效组分配伍规律研究。在中药复方组分配伍研究中,应该注意^[26]:①应以中医理论为指导;②将中药复方作为一个整体进行研究;③中药复方化学研究须与药理研究、临床疗效紧密结合,运用现代科学技术多学科大协作;④注意研究条件的一致性,包括中药的来源、品质和加工制备等各种内在和外部条件的一致性,以保证中药复方研究的重现性和可靠性。

5.2 后基因时代中药复方配伍规律研究 基因组学为从微观水平阐明中药作用机理提供了新的技术手段。“中药基因组计划”是中药现代化的重要组成部分,以中药复方研究为重点,研究中药复方及其活性成分对药物靶标基因的影响和调节作用,确定显示特异性表达方式的基因,是阐明中药复方作用机制的一个新的有效途径。蛋白质组学是指通过生化方法对蛋白质进行大规模研究的科学。中药复方有

效部位进入人体,发挥作用,必然会引起分子、细胞、器官、整体多个层面的结构与功能状态的改变,调节这些层面的结构与功能的本质是基因,而直接的作用者主要是蛋白质^[27]。因此,以蛋白质表达为指标,以蛋白质调控改变和功能修饰为研究方向,通过蛋白质表达谱和表达产物的差比性分析,揭示证候发生和发展的分子水平调控规律,实现由中成药天然药物组方向有效组分的深化,从分子水平阐述中药复方的作用机制^[28]。

6 展望

中药复方化学成分研究、药理学研究、药代动力学研究都取得了非常有意义的进展。但分析起来,目前国内外对中药复方化学成分的研究,主要是对复方进行药味的拆分,或采取总提取物,或测定复方中几个化学成分,而与中医理论及中药复方药理学的关联性研究尚不足。故在以后研究中,应坚持中药复方化学成分研究在中医理论指导下进行,与药理学研究相结合。没有药效学指导的化学成分研究,将使中药研究成为纯化学研究。此外,在中药复方配伍规律研究中,应尽量选择临床疗效确切、主治病种明确、能够体现君、臣、佐、使配伍,构成药味化学基础研究相对清楚的中药复方作为研究对象。高度发展的科学技术和社会需要为中医药振兴提供了契机,科学的进步依赖于其概念和理论的发展,中药要走入国际市场,要做到临床疗效确切、药理机制明确、有效成分含量准确和剂型先进。复方是中医与中药的桥梁,探索中药复方现代配伍理论不但是中药复方理论自身的发展,而且能带动整个中医药的现代化发展。我们应在坚持中医理论指导的基础上,充分吸收现代科学技术理论和方法,建立起现代中药复方药效和物质基础的研究方法。选取科学的指标,如有关酶学、免疫学、分子生物学变化、及机体的神经、内分泌、激素和细胞因子变化等相关指标,进行多学科协作来完成,进一步从分子生物学水平上揭示中药复方作用机理及组方配伍理论,实现中药现代化。

[参考文献]

- [1] 霍丹群,张伟,刘佳,等.中药方剂配伍研究近况[J].浙江中医杂志,2003,5:214-217.
- [2] 于友华,王永炎.论方剂“整体综合调节”的作用方式[J].中国中药杂志,2003,4(28):289-291.
- [3] 马春涛,雷燕.中药复方效应物质基础的研究进展及

- 展望[J]. 中国实验方剂学杂志, 2003, 9(3): 14-15.
- [4] 刘建勋, 任钧国. 中药复方作用物质基础研究探讨[J]. 中药研究与信息, 2004, 6(12): 8-11.
- [5] 黄熙. 方剂体内/血清成分谱与靶成分概念的提出及意义[J]. 第四军医大学学报, 1999, 10(4): 277-279.
- [6] 王本祥, 周丽秋. 关于中药活性成分的认识及其研究方法[J]. 中国中药杂志, 2001, 26(1): 10-13.
- [7] 罗国安, 王义明. 中药复方的化学研究体系[J]. 世界科学技术—中药现代化, 1999, 1(1): 11-15.
- [8] 罗国安, 王义明. 中药复方有效部分研究方法及其理论初探[J]. 中成药, 1997, 19(8): 44-46.
- [9] 张礼和. 我对中药复方有效成分研究的一些看法[J]. 化学进展, 1999, 11(2): 186-187.
- [10] 陈律萍, 吴伟康, 张敏生, 等. 中药复方配伍规律研究的思路与方法[J]. 中国实验方剂学杂志, 2000, 6(1): 1-4.
- [11] 梁永红. 微量元素锌铜铁与心血管疾病研究[J]. 广东微量元素科学, 1997, 4(11): 5-7.
- [12] 姚新生, 胡柯. 中药复方的现代化研究[J]. 化学进展, 1999, 11(2): 192.
- [13] 黄正良, 李仪奎. 中成药药理与应用[M]. 北京: 科学出版社, 1997. 20-22.
- [14] 季宇彬. 中药复方化学与药理[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2003. 31-33.
- [15] 陈兰英, 陈奇, 刘荣华, 等. 中药复方药理研究方法进展[J]. 中国实验方剂学, 1999, 5(2): 62-63.
- [16] 丁伟璜, 阮小燕, 莫尚武. 试谈中药复方药理研究的三个方法学问题[J]. 中国中医药信息杂志, 1999, 6(6): 8-10.
- [17] 中华人民共和国卫生部. 新药审批办法(有关中药问题的补充规定和说明). 1987.
- [18] 中华人民共和国卫生部. 新药审批办法. 1985.
- [19] 余木. 中药临床研究的指导原则. 中成药研究, 1988, (1): 39.
- [20] 李军昌, 夏天, 黄熙, 等. 中药复方药理的研究工具—血清药理学[J]. 中药药理与临床, 1998, 14(6): 44-46.
- [21] 孙晓波. 现代方剂药理与临床[M]. 天津: 天津科技翻译出版公司, 2005. 1: 21.
- [22] 赫梅生, 詹丽芬, 郭景阳, 等. 用动物急性死亡率估计药物体存率与表观半衰期[J]. 中国药理学报, 1985, 6(3): 213-216.
- [23] 龚文贤, 张志荣, 侯世祥, 等. 小鼠急性死亡率法测定参附注射液药物动力学表现参数[J]. 四川大学学报, 1993, 24(4): 385-387.
- [24] 王西发, 秦骏, 杨彩民. 微生物法测定家兔体内鹿蹄草素药动学参数[J]. 西北药学杂志, 1997, 12(5): 70-71.
- [25] 王阶, 王永炎, 杨戈. 中药方剂配伍理论研究方法和模式[J]. 中国中药杂志, 2005, 30(1): 6-8.
- [26] 季宇彬. 中药复方化学与药理[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2003. 47-48.
- [27] 张昱, 谢雁鸣. 后基因时代中医药研究思路方法新探[J]. 中医药学刊, 2001, 19(5): 426-427.
- [28] 王志平, 乔建军, 元英进. 蛋白质组学在中药现代化研究中的应用[J]. 中草药, 2004, 35(1): 1-3.