

• 基层园地 •

中药复方化学研究概况

刘华栋, 任启生, 宋新荣

(北京江中泽生科技有限责任公司, 北京 100050)

中药复方是中医临床用药的主要形式, 它以中医基础理论为指导, 按照君臣佐使的组方原则, 选用恰当的药物定量配伍而成, 是中医辩证论治理论的具体体现, 近年来, 复方药效和临床研究发展迅速, 复方化学研究已开始起步, 中药复方已成为人们研究和开发的热点^[1]。但迄今为止, 中药复方的研究多集中在药理、药效方面, 有效部位及活性成分的研究较少, 尚未看到真正意义上的复方研究实例。

1 难题

要求药物成份具体、用量准确、机理清楚的西医药概念已深入人心, 与强势的西药共存, 人们很自然就会在用药前将两者进行比较进而选择, 而中药特别是复方恰恰在这些方面与人们的要求相差甚远。中药复方需要改进的方面很多, 但最亟待解决的是如下两个核心难题:

1.1 药理基础研究 中药复方的实验药理学研究虽然在逐步提高和改进, 但绝大多数仅限于对整体动物的观察。中医药最基本的特征是现象的描述, 经验的总结和猜测性的思辨, 最最缺乏的是微观的实验依据。对“证”、“脏腑理论”等的内涵还不完全破译的情况下, 如何建立与临床相吻合的药理模型, 开发可量化的简捷、微量的细胞、亚细胞和分子水平的中药药理实验新技术, 是摆在我们每一位中医药人士前的共同难题。

1.2 化学基础研究 中药复方是一个复杂的巨系统, 尤其在说明其药效的物质基础时, 离社会的要求还有较大差距, 究其原因如下:

1.2.1 成分复杂 中药复方常由数种至数十种单味药配伍而成, 各单味药姑且以含 150 种化学成分计算, 那么方剂成分当在数百至数千种。由如此复杂体系中确定有效成分, 将之分离提纯出来, 测其分子结构, 进行药理试验, 其难度可想而知。

1.2.2 成分浓度低 复方水煎剂的水溶液中有效成分含量低至万分之几或十万分之几, 要从如此低浓度溶液中确定某一成分有效, 并将之分离提纯, 确实困难^[2]。

1.2.3 成分间的协同作用 中药复方多种功效的物质基础不仅限于某一种成分, 而是多成分、多系统、多靶点的综合效应。如何界定多种有效成分, 成分间的比例及各自在复方中的作用也是一个不小的难题。

1.2.4 炮制、煎煮过程中发生化学反应 从原药材到合乎要求的制剂, 其中要经过多个环节, 药味之间会发生复杂的化学反应, 此类反应或者产生新物质或是各有效成分发生量的变化, 这又为复方研究增加了难度。

2 现有方法

面对“洋中药”占领了国际市场而又有“入侵”我国市场的趋势, 为使中药复方早日走出国门, 能被国际市场所接受, 医药工作者从多角度、多环节尝试了大量的工作, 使人们对中药复方有更进一步的认识, 下面就现有的复方化学基础研究的各种方法作一归纳。

2.1 传统法 此法把复方中的药味看成普通的植物材料, 研究其中单味中药的化学成分或活性成分, 从中寻找先导化合物, 一最后通过化学合成得到合成药物。

2.2 部分代整体法 以单味中药中的一种或几种有效成份作为复方定性定量指标进行研究^[3], 这也是现用较多的一种方法。

2.3 药效追踪法 以药效为标准追踪复方活性部位与有效成分^[4]。按此思路对经典名方六味地黄汤的免疫活性成分进行了追踪分离, 发现了免疫调节的主要活性部位, 并从中分离得到 4 个活性多糖^[5]。用了两个五年计划组织全国攻关的课题“生脉散”的研究, 就曾用了此种方法。

2.4 系统研究法: 余亚纲^[6]提出中药复方系统分析三元论设计, 将复方视为一整体, 同单味药一样进行化学成分的研究, 按化合物极性大小将其分为大、中、小极性三个部位, 每个部位又分成酸、中、碱性三类物质, 对每类物质都进行鉴别, 有助于系统、快速地确定复方中所含成分的种类。肖红斌^[7]等的中药复方黑箱分析法利用现代高效色谱手段进行全成分范围的系统分离和分析, 获取其大量组成信息并利用计算机合并分析相关药理实验数据, 阐明中药复方作用的化学物质基础, 他们以当归补血汤为例, 分离、测定了黄芪 66 个化学成分, 当归 78 个化学成分和当归补血汤 71 个化学成分。

2.5 比较研究法 刘建利^[8]提出复方化学研究的内容应包括: (1) 配伍和制剂中成分有何变化、是否有新成分产生, 是否因此而发挥疗效; (2) 配伍和制剂后各成分含量的变化规律, 是否由于成分的协同作用而产生疗效。王浴铭^[9]在研究左金丸时发现黄连与吴茱萸配伍后煎液中中小檗碱含量较黄连单煎液下降, 原因是盐酸小檗碱与吴茱萸中的黄酮类成分

产生沉淀,致使产生相应疗效。

2.6 体内过程研究法 复方的多种功效主要不是配伍后“形成新化合物”产生,而是多成分、多系统、多靶点相互作用的结果。因为即使配伍后有新化合物,数量也不会很多,而且单就某个化合物而言,其药理作用也不可能像方剂那样多方面。因此,复方化学的研究重点应根据药理的多指标结果,分析口服给药后能进入血液的成分(对绝大部分方剂和疾病而言,只有吸收入血才能起作用),寻找成分间的相互作用规律^[10]。同时也可从复方胃肠动力学角度进行研究。口服制剂进入胃肠道后,受到胃肠道生理环境(酸、碱)以及肠道菌群(酶)的作用,化学成分产生变化而影响制剂生物利用度、疗效和安全性,所以中药胃肠动力学的中心问题是有效成分在胃肠内的动态变化及与药效的关系。如:石膏的主要成分为硫酸钙,内服后经胃酸作用,一部分变为可溶性钙离子吸收入血,增加血清钙离子浓度,抑制神经应激能力,减轻血管渗透性,发挥清热作用^[11]。

2.7 拆方研究法 即是把复方组成中逐步减去一味或几味中药以观察疗效的变化,逐渐缩小研究范围,最终搞清楚哪几位是必须保留的,从中再去寻找有效成分及最佳配比^[12]。拆方是研究中药复方的重要手段之一,桂枝汤、补中益气汤、补阳还五汤、六味地黄汤等众多经典方剂都经过拆方研究,其目的有四:(1)寻找发挥增效减毒作用的最佳组合;(2)确定方中主要药物或活性物质(3)寻找方中药物最佳剂量配比关系;(4)精简方剂。从方法学的角度来看可概括为三种:(1)正交设计法(含正交 t 值法、均匀设计法);(2)撤药分析法;(3)简单拆方法^[13]。成功的例子有中药“当归芦荟丸”治疗慢性粒细胞白血病的研究。通过拆方发现,主要有效药只是青黛一味中药,从青黛中又发现有效成分是靛玉红,又从该化合物结构修饰发展成异靛甲^[14]。

2.8 高通量药物筛选法 伴随着组合化学成长起来的高通量药物筛选技术在复方化学的研究中也应加以运用。高通量药物筛选(high throughput screening)是通过使用高度自动化的操作系统,在采用分子、细胞水平的药物筛选模型的基础上,从大量候选样品中鉴别出对确定的分子靶点有相互作用的微量活性化合物的药物筛选新方法,其特点具有“一药多筛”、快速、微量和灵敏的优点。由于中药(尤其是中药复方)的有效成分和作用机理十分复杂,利用传统的动物实验筛选中药新药,既耗资又费时,且命中率低,开发周期长,而作为药物创新的“加速器”,高通量药理筛选技术正迎合了中药复方有效成分和作用机理的复杂性这一特点,利用高通量筛选技术进行新药开发,无疑将加快中药现代化研究的进程。

3 建议

不强求思路和方法上的统一,植物化学研究者和传统中医药学研究者各自在自己的领域耕耘,坚持自己的思路、方

法,缺乏学科交叉。能否兼容不同的思路、方法,关键在于有没有框框。框框与传统有关,复方研究之所以长期没有重大的突破性发展,就是因为缺乏创新思路。而另一些研究则又被从天然产物到先导化合物,到合成药物这一西药的研制思路所限制。在兼容各种思路、方法的同时,必须努力突破传统的框框。显然,象德国研究植物药复方,既没有遵循中药理论,也没有执意去找先导化合物,最后上临床的仍是个复方提取物。按理,他们的基础不如我们,我们有几千年的临床经验,我们积累了近百年对每一种中药的成分化学和药理学,研究的资料,但在如何利用复方的问题上,他们又给我们上了一课^[15]。

参考文献:

- [1] 陈耀祖. 试论中药复方研究与发展的策略[J]. 世界科技研究与发展, 1995, (6): 17-19.
- [2] 陈耀祖. 中药复方化学研究策略建议[J]. 化学进展, 1999, 11(2): 188-192.
- [3] 罗国安, 王义明, 饶毅. 中药中成药现代化进程[J]. 中成药, 2000, 22(1): 71.
- [4] 文志明, 徐礼焱. 中药复方化学成分的研究进展[J]. 中草药, 1999, 30(6): 468-470.
- [5] 姚新生, 胡柯. 中药复方的现代化研究[J]. 化学进展, 1999, 11(2): 196.
- [6] 余亚纲. 中成药系统分析三元论设计[J]. 中成药, 1993, 15(10): 39.
- [7] 肖红斌, 梁鑫淼, 卢佩章, 等. 中药复方分析新方法及其应用[J]. 科学通报, 1999, 454(6): 588-596.
- [8] 刘建利. 中药复方疗效的物质基础及其化学成分研究方法[J]. 中成药, 1992, 14(10): 49.
- [9] 王浴铭, 张君增, 朱风云, 等. 黄连配伍吴茱萸对黄连中主要化学成分的影响[J]. 中成药, 1994, 19(2): 115.
- [10] 黄成钢. 中药研究的必然趋热-中药复方系统研究[J]. 中国药学杂志, 2000, 35(7): 433-434.
- [11] 李占永, 岳雪莲. 中药复方化学成分研究近况[J]. 中国实验方剂学杂志, 1996, 2(1): 44.
- [12] 王双, 张永祥. 中药复方拆方研究的现状与分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2002, 8(3): 56-59.
- [13] 吴春福. 国外复方天然物研究方法思路[J]. 中药药理与临床, 1995, 11(4): 39-41.
- [14] 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.
- [15] 王夔. 化学家怎样看中药复方研究[J]. 科学进展, 1999, 11(2): 184-185.