

•论著•

中药复方拆方研究的现状与分析

王 双, 张永祥

(军事医学科学院毒物药物研究所, 北京 100850)

摘要: 目的: 介绍并分析目前国内关于中药复方拆方研究的目的、方法和现状。方法: 对近十年来国内关于中药复方配伍理论及拆方研究的有关文献报道进行检索, 整理分析和归纳总结。结果与结论: 中药复方配伍理论的拆方研究在以现代药理学为指导的前提下从中医组方原则、化学成份及数学模式角度进行拆方取得了一定的进展, 但目前仍存在一些问題, 有待于进一步的改进和完善。

关键词: 中药复方; 拆方; 现状与分析

中图分类号: R289.1 文献标识码: A 文章编号: 1005-9903(2002)03-0056-04

The Status and Analysis of the Study on the Decomposed Recipes of Traditional Chinese Medicine(TCM)

WANG Shuang, ZHANG Yong-xiang

(Institute of Pharmacology and Toxicology, Academy of Military Medical Science, Beijing 100850, China)

Abstract: Objective: To introduce and analyse the aims, method and present status of the research on TCMs and their decomposed recipes. Method: The relevant literatures on the study of decomposed recipe of TCMs in the past ten years were collected, analysed and reviewed. Result and conclusion: The studies are performed according to the rules of TCMs combination, chemical components or mathematics models, and progresses have been made in the studies under the guidance of modern pharmacology, but the status still should be improved.

Key words: traditional Chinese medicine; decomposed recipe; status and analysis

中药复方是在中医理论指导下,按“辨证施治”的原则由两味或两味以上的单味药所组成。中药复方是中医药的特色之一,也是其精华所在。大量临床实践证明,中药复方的疗效优于单味药,这一事实充分反映出中药配伍理论具有深刻的科学内涵。然而,无论从化学还是从药理学的角度来看,中药复方都是一个复杂体系,尚有许多问题有待阐明。迄今为止,从现代医学的角度对中药复方组方原理及配伍理论的认识还十分有限。尽管如此,近年来许多学者从多方面对中药复方的配伍理论进行了探索和研究,其中拆方是研究中药复方组方原理的重要手段之一。本文通过对已报道的桂枝汤、补中益气汤、补阳还五汤、六味地黄汤及防己黄芪汤等几个经典方剂拆方研究的分析,对中药复方拆方研究的几个问题做如下分析和探讨。

1 拆方研究的主要目的

1.1 寻找发挥增效减毒作用的最佳组合 “药有个性之特长,方有合群之妙用”。中药的特点之一是中药配伍理论,较经典的包括“君臣佐使”理论和“七情合和”理论^[1]。通过拆方研究,以药效学为指标,对传统方剂的组方原理、科学实质

与内涵进行探讨,并在此基础上加以灵活运用,指导临床用药。中药配伍的主要目的是发挥增效减毒作用,因此拆方研究也往往从药效和毒副作用入手而进行。在真武汤^[2]的研究中,针对其强心利尿作用进行了拆方研究,结果表明,附子虽是强心的主要药物,但毒副作用较强,与方中其他药物如生姜合用则可增强全方的强心利尿作用,降低毒副作用。

1.2 确定方中主要药物或活性物质 中药方剂通常是由多味药组成,但每味药在治疗过程中的地位是不同的。《素问·至真要大论》中认为:针对病因和主要症状的药物称为君药,协助君药加强疗效的称为臣药,而佐使药是协助君药或臣药发挥疗效的。从现代实验药理学研究的结果看,有些传统名方中君药的作用反映了该方主要药效,但有些方面的药效并非君药的主要药效,这与所观察的药效指标有关。因此,通过拆方研究可以寻找方中主要作用药物,为改进方剂疗效,寻找最佳组方提供依据。

另一方面,从中药化学研究的角度看,中药方剂的化学成分种类繁多,发挥主要作用的活性成分有哪些,多种化学成分相互作用关系如何以及对主成分药效的影响如何等许多问题尚未很好地解决。用化学方法分离中药有效部位、组分或成分,进行配伍组合及疗效比较,对于组成疗效更好、毒副作用更小或某种疗效更为突出的新方具有重要的指导意义。

收稿日期: 2001-11-05

基金项目: 国家重点基础研究发展规划项目资助项目 (G1999054401)

聂伟等运用化学与药理学紧密结合的方法,以免疫活性为导向评价指标,对六味地黄汤中调节免疫功能的活性成分进行了追踪分离,获得了 CA4+3, LGN, STA 等多个活性部位及活性成分,对几种主要活性部位和成分的来源进行了研究,发现有几种活性成分分别来自于不同的单味药。进而研究发现,几种活性部位具有不同的免疫药理学特征^[3]。如 CA4 对衰老及化疗药环磷酰胺所致的免疫功能低下均有明显的改善作用,对衰老所致抗体生成能力及 ConA 诱导的淋巴细胞增殖能力的低下以及环磷酰胺所致 CTL 杀伤活性降低等均具有明显改善作用,表明 CA4 是六味地黄汤发挥免疫调节作用的主要活性部位之一。

1.3 寻找方中药物的最佳剂量配比关系 中药复方中单味药用量的配伍有一定比例关系,方中药味的量发生变化时药效也往往随之发生变化。拆方研究通过比较药物不同用量配伍对某特定药效的影响,寻找最佳剂量配比关系,使药效得以增强。如黄勇等^[4]研究了由不同剂量黄芪(6%, 18%, 54%)所组成的防己黄芪汤对正常小鼠腹腔巨噬细胞吞噬功能及 T 细胞功能的影响,结果表明,并非黄芪剂量越大其作用越强,只有黄芪原方(18%)的作用最强,同时也说明了原方组方剂量配比关系的合理性。

1.4 精简方剂 中药现代化的目的之一是减少中药复方制剂中的非药效因素,提高制剂水平。中药复方虽是依据中医理论配伍组成,但方中的药味并非都是必需的,尤其是针对某一适应症时。通过拆方研究可筛选出针对某一药效的主要药味或组分,使组方得到精简,药效更为明确,这是目前从中药复方创制新药的常用方法。

2 目前用于拆方研究的主要思路与方法

从方法学的角度来看拆方研究大致可以概括为以下三种^[5]:正交设计法、撤药分析法和简单拆方法。根据不同目的,所选择的拆方方法也不同。正交设计法主要是利用正交设计表“均匀分布,整齐可比”的特点将方中各药(因素)合理安排,较适用于药味多、相互作用不可忽略时复方中诸药作用的分析。撤药分析法则适用于研究某单味药对全方药效的影响,如刘小英等^[6]在探讨泽泻及茯苓在六味地黄汤中的配伍意义时对其进行了撤药拆方,撤除泽泻、茯苓后观察方剂对小鼠免疫系统的影响。结果表明,六味地黄汤能明显增加小鼠胸腺及脾脏的重量;增强小鼠腹腔巨噬细胞的吞噬能力;促进抗鸡红细胞抗体的生成,使免疫功能增强。原方若去泽泻、茯苓,上述作用则明显下降,提示泽泻、茯苓对方剂免疫增强作用的发挥具有重要作用。简单拆方是目前应用较多的一种方法,其主要拆方的依据是“君臣佐使”或“药对”等原则。目前拆方研究主要思路可归纳为以下几个方面。

2.1 以中医理论为指导,按中药组方原则 中医作为一个完整的科学体系有其独特的理论体系,配伍用药是中医药的特色和优势,不论是现代经方还是传统古方都是在中医理论的指导下遵循一定的配伍原则组成的。因此,根据中医配伍原则进行拆方研究是最常用的方法之一。

2.1.1 根据君臣佐使的组方原则 近年来,从“君臣佐使”

组方原则的角度出发进行拆方研究的报道很多。如补中益气汤具有调补脾胃、升阳举陷的功效,吴敏毓^[7]等根据方中黄芪益气为君,甘草补中为臣的原则进行拆方,着重研究了方中君和臣药对脾虚小鼠免疫功能的影响。结果表明,黄芪对脾虚小鼠红细胞免疫功能、NK 细胞活性及巨噬细胞分泌 TNF 活性均有改善作用,单味黄芪与去甘草组对三项免疫指标有一定的改善作用但不如全方,说明黄芪在方中发挥重要作用但不是唯一因素。单味甘草对三项免疫指标无明显影响,但入伍本方后却使全方的药效增强,表明方剂的药效是由方中多种药物相互协调与配合所产生的。

2.1.2 根据中药的性味及功效 中药性味即四性五味,是决定其功效的重要因素和指导中药配伍应用的主要依据之一。四性指“温热寒凉”四性,五味指“辛甘酸苦咸”五味。中医讲究温热相配,祛寒力强,寒凉相伍,清热力胜,寒热并举互制为用。讲究“辛甘发散,辛开苦降”等。方肇勤^[8]等按温凉配伍的原则对二仙汤进行了拆方研究,设置了四温组(仙茅、淫羊藿、巴戟天、当归)及两凉组(知母、黄柏),观察了对下丘脑 GnRH 转录与表达的影响。结果表明,三仙汤及其拆方均能提高雌雄老年大鼠下丘脑 GnRH 基因转录水平,提高腺垂体 GnRH 的单位含量的作用,全方作用优于拆方。

此外,尚有从功效主治的角度进行拆方研究的报道。如补阳还五汤为治疗缺血性中风及其后遗症的名方,全方由两部分组成,即活血药和补气药,方中重用黄芪大补元气,配以活血通络药(归尾、川芎、赤芍等),辅助黄芪发挥疗效。周建英等^[9]据此对补阳还五汤进行了拆方研究,观察拆方对高脂血症动物模型血脂的影响。结果表明,单味黄芪及活血通络药均能降低血清胆固醇(TC)及甘油三酯(TG)的含量,增高高密度脂蛋白 C(HDL-C)的含量,但与模型组比较,除黄芪和全方对血清及主动脉壁 TC 含量具有明显降低作用外,其它药物组合均无明显作用,而全方的作用强于单味黄芪,提示补阳还五汤的降脂作用是方中各组成药物综合作用的结果。

2.1.3 根据七情配伍或药对的配伍规律 中医理论中七情指“单行、相须、相使、相反、相畏、相杀、相恶”。其中常用的配伍法则为相使、相须、相反相成配伍。所谓相使是指两功效性味相同的药物组成药对,以增强疗效;相须是指性味不同但相互间有密切关系的药物组成药对;相反相成是指功效性味相反的药物组成药对。以六味地黄汤为例,刘保林等^[10]观察了六味地黄汤及其拆方对血糖及肝糖元的影响,根据相反相成理论将全方拆为一补一泻(地黄+泽泻、山茱萸+丹皮、山药+茯苓)及三补三泻(地黄+山茱萸+山药、泽泻+丹皮+茯苓)五个药对。研究结果表明,三补、山茱萸+丹皮、山药+茯苓组血糖水平较正常对照组明显降低,尤以三补组最明显;而全方、三泻、熟地+泽泻作用不明显。全方、三补、三泻、地黄+泽泻、山茱萸+丹皮组对肝糖元含量均具有明显升高作用,提示六味地黄汤方中的药对从不同角度对糖代谢发挥调节作用。

2.2 从有效部位或成分角度进行研究 开展方剂的现代配伍研究,不仅要观察和描述现象,更要解释和说明本质^[11],但

目前关于中药复方配伍的科学涵义还所知不多。由于绝大多数中药复方的药效物质基础不清楚,因此对复方中药效物质之间的相互作用规律及其对药效的影响了解很少,以至于尚不能从现代医学的角度深层次上阐明中药复方的配伍规律及科学内涵。由此可见,阐明中药复方药效的物质基础是中药现代化研究中关键环节之一,在此基础上从活性物质的水平研究中药复方的配伍规律是一条十分重要的途径。有人提出了以化学成分为核心的方剂配伍规律——“化学成分合和”假说^[12],认为配伍用药“七情合和”的实质在于“化学成分合和”,即通过(1)作用于相同生理系统,性味功效相似的成分在数量上产生变化,在功能上产生协同;(2)产生新成分,增加新功效;(3)各成份在归经上相互诱导,使全方作用定位、定向趋向于一致,从而获得对主治证最佳的综合治疗效应。陈新等^[13]提出以中药配伍理论为指导,以方剂化学成分研究为核心的方剂分析原则,强调从化学入手,搞清配伍前后化学成分的变化,从微观上来挖掘中药化学成分与中药配伍的相关性,通过药物配伍前后化学成分的变化来阐明原有中药的配伍规律。对各单味药的有效部位或成分进行分离提取,并对其配伍组合,进而进行药效评价,将有助于阐明中药复方的作用原理、各有效物质之间的相互作用关系及其对药效的影响,从而揭示中药复方的配伍规律。邓常青^[14]等从补阳还五汤中分离提取了 7 类有效组分,即总生物碱、总多糖、总甙元、总甙、蛋白质、氨基酸和挥发油,然后进行配伍使用,研究各组分对小鼠脑缺血的影响及各有效组分间的相互作用。结果表明,总生物碱、总多糖、总甙、总甙元和挥发油单独应用均可使小鼠对结扎双侧颈总动脉及迷走神经所致脑缺血的耐受时间明显延长,而蛋白质和氨基酸单独应用则无明显作用。正交实验结果表明,蛋白质和氨基酸与其他有效组分之间及两者之间均无交互作用,从而得出补阳还五汤中具有抗脑缺血作用的有效组分主要为生物碱、总多糖、总甙、甙元和挥发油,它们按一定比例配伍可发挥较好作用。

2.3 应用数学模式指导拆方研究 应用统计学方法进行中药复方配伍规律的研究目前日益受到重视。较常见的有正交设计法以及由此发展而来的正交 t 值法和均匀设计法。早在 80 年代中期,这种方法就被应用于桂枝汤的拆方研究中^[15]。

2.3.1 正交设计法 利用正交设计表“均匀分布,整齐可比”的特点使每次实验的因素及水平得到合理安排,从而通过实验结果的分析获得较全面的信息,找出各因素的主次地位及交互作用,寻找诸因素的最佳组合^[16]。目前应用该方法进行拆方研究报道很多,郭忻等^[7]运用正交设计法对补中益气汤的免疫药理作用进行了分析,采用 $L_{16}(2^{15})$ 正交表分别以方中八味中药作为 8 个因子,研究结果表明,方中对小鼠溶血素抗体生成具有较大影响的药物是人参、黄芪,具有明显交互影响的是黄芪与当归、人参与当归,人参与白术。黄芪、当归剂量增加对溶血素抗体的生成具有明显影响,其中以当归增强溶血素抗体生成能力的作用最强。因而认为补

中益气汤促进小鼠溶血素抗体生成的最优组合为人参 9g、黄芪 9g、当归 9g、白术 12g,即为原方比例。这种方法有助于找到针对某种药效的最佳组合方式和客观认识方剂的配伍规律,其不足之处在于与中医理论脱节。

2.3.2 正交 t 值法 孙卫民等^[18]在改进正交设计方法的基础上创建了正交 t 值法,这种方法将中药拆方分析过程分为三步,即主药分析、辅药交互分析和剂量选择。同时对正交表中交互作用的表达方式也进行了改进,使之便于分析药物之间协同或拮抗的关系,该方法适用于较大方剂的研究。邓常青^[15]等对补阳还五汤有效组分的拆方研究采用了这种方法,在分析了各单味药药理作用的基础上,找出主要有效组分和次要有效组分,然后利用正交 t 值法对次要有效组分进行了交互作用的分析,结果表明,蛋白质和氨基酸与其他五类组分间无交互作用。进而利用 $L_9(3^4)$ 正交设计表进行了剂量选择,结果表明,五类有效组分抗小鼠脑缺血的最佳剂量组合:生物碱为 0.58g 生药/kg 体重,多糖为 11.44g 生药/kg 体重,甙元为 8.74g 生药/kg 体重,总甙为 14.4g 生药/kg 体重,挥发油为 2.5g 生药/kg 体重。

2.3.3 均匀设计法^[19] 我国学者方开泰和王元首先提出将均匀设计法应用于拆方研究。通过对正交设计“均匀分布、整齐可比”特点的分析,认为“均匀分布”是实验设计的本质,去除“整齐可比”可大量增加实验的水平数,而实验次数增加很少。这种方法适用于多因素多水平的方剂拆方研究。

3 结语

中药方剂的配伍理论是祖国医学智慧的结晶。多年来,人们一直试图运用现代科学技术方法,从现代医学的角度揭示其科学内涵,随着中药复发现代药理学和化学研究的不断深入,对中医方剂组方理论的研究也在逐步深入。拆方是目前应用于中药复方组方理论研究的最为常用的方法,通过拆方研究对许多中药复方的配伍规律有了一定的认识,也积累了一定的经验,但拆方研究方法尚存在一些不足。主要表现在:1) 目前拆方研究还主要以某种药效为指标,不能从宏观综合调节的水平进行药效分析,因此难以客观的揭示其组方原理;2) 单纯利用数学方法分析单味药的作用及其交互作用脱离了中医理论;3) 对中药化学成分的研究相对滞后,对方剂的物质基础变化与药效之间关系的内在认识不清,难以从根本上阐明方剂配伍规律及其科学内涵。因此,目前所进行的拆方研究对于针对方剂的某种特定药效,研究方中各味药物配伍组合对药效的影响具有一定的实际意义,许多研究结果也初步证明了一些中药方剂组方的科学性,但中药方剂组方原理的研究仍然是有待攻克的难关,制约其研究的关键问题之一是方剂的作用原理尚不清楚。目前虽有不少关于中药方剂药效研究的报道,但大多是一些局限性的药效观察,是方剂作用于机体后所产生的综合效应的外部表现之一,对于产生该药效的机理则所知甚少。另一问题是方剂的有效物质基础不明,大大限制了方剂作用机理的深入研究。中药方剂的组方原理需要在充分揭示其作用原理及物质基础的基础上方能从本质上予以阐明,因此,阐明中药方剂的作用

原理和物质基础也是揭示中药方剂配伍原理的关键环节,阐明中药方剂的物质基础和作用原理,融汇中医与现代医学的理论并将其用于指导中药方剂的拆方研究,是从根本上揭示中药方剂组方原理的重要基础。

参考文献:

- [1] 高晓山. 中药药性论[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1992. 256.
- [2] 王均宁, 龙子江, 王钦茂. 真武汤及其拆方强心利尿作用的实验研究[J]. 中药药理与临床, 1997, 13(2): 4.
- [3] 聂伟, 张永祥, 茹祥斌, 等. 六味地黄汤活性部位 CA4 的免疫调节作用研究[J]. 中药药理与临床, 1998, 14(2): 1-3.
- [4] 黄勇, 吴敏毓. 不同剂量黄芪组方的防己黄芪汤对正常小鼠免疫功能的影响[J]. 中药药理与临床, 1997, 13(2): 8-11.
- [5] 吴春福. 国外复方天然药物药理研究方法思路[J]. 中药药理与临床, 1995, (4): 39-41.
- [6] 刘小英. 六味地黄汤及其去泽泻茯苓的免疫实验研究[J]. 泸州医学院学报, 1990, 13(3): 207-209.
- [7] 吴敏毓, 米娜, 孙卫民. 补中益气汤拆方组份对脾虚小鼠免疫调节作用[J]. 中国临床药理学与治疗学杂志, 1997, 2(2): 144-145.
- [8] 方肇勤, 司富泰, 张伯讷, 等. 二仙汤及其拆方对老龄大鼠下丘脑 GnRH 基因转录与表达的调节作用[J]. 中国中医基础医学杂志, 4(1): 23-25.
- [9] 周建英, 卞慧敏. 补阳还五汤对大鼠高脂血症动物模型降脂作用的拆方研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 1997, 3(6): 25-27.
- [10] 刘保林, 温文清, 朱丹尼, 等. 六味地黄汤及其组方对小鼠血糖和肝糖元的影响[J]. 中国中药杂志, 1991, 16(7): 437-438.
- [11] 余林中, 罗佳波, 谭晓梅. 方剂配伍规律研究应以物质基础为核心[J]. 中国中医基础医学杂志, 1999, 5(10): 18-20.
- [12] 罗佳波, 余林中, 谭晓梅. 方剂配伍规律研究思路[J]. 中药药理与临床, 1999, 15(3): 48-49.
- [13] 陈新, 崔健, 张英华. 从中药化学成分的变化来探讨中药配伍理论[J]. 中国中医药信息杂志, 1998, 5(3): 14-15.
- [14] 邓常青, 唐映红, 贺福元. 补阳还五汤各有效成分部位及其组方对小鼠脑缺血的影响[J]. 湖南中医学院学报, 1999, 19(4): 1-3.
- [15] 富杭育. 桂枝汤的药理研究[四]——正交设计法的组分分析[J]. 中药药理与临床, 1989, 5(1): 9-12.
- [16] 吴翠珍. 正交设计在中药方剂研究中的重要意义[J]. 山东中医杂志, 1999, 18(9): 426-27.
- [17] 郭忻, 毛平, 符胜光, 等. 补中益气汤免疫药理作用的配伍探讨[J]. 中国实验方剂学杂志, 1999, 5(1): 30-31.
- [18] 孙为民, 孙瑞元. 中药方剂研究的正交 t 值法[J]. 中药药理与临床, 1992, 8(1): 41-45.
- [19] 郑青山, 孙卫民. 均匀设计法分析多药物联用的效果[J]. 中国临床药理学与治疗学杂志, 1997, 2(3): 201-205.