

• 综述 •

复方配伍实验研究的问题与展望

赵 琰¹, 屈会化², 王庆国³

(1 军事医学科学院毒物药物研究所, 北京 100850; 2 山东省鲁圣生物技术有限公司, 山东 曲阜 273400;
3 北京中医药大学基础医学院, 北京 100029)

摘要: 以经方的配伍研究为切入点, 从实验设计方法、药理学研究、药物化学研究三个角度总结了经方配伍现代实验研究的现状, 对中药复方配伍研究的思路与方法进行探讨。提出在实验设计中应突出中医理论的指导; 必须选择多项评价指标, 谨慎解释实验结果; 实验条件必须标准化; 药理研究须与物质基础研究相结合; 动物研究须与临床研究相结合。

关键词: 中药复方; 配伍; 实验研究

中图分类号: R289.1 文献标识码: A 文章编号: 1005-9903(2003)01-0051-04

Problems and Prospects on the Compatibility of Complex Prescription in the Experimental Study

ZHAO Yan¹, QU Hui-hua², WANG Qing-guo³

(1. Beijing Institute of Pharmacology and Toxicology, Beijing 100850, China;

2. Lusheng Biological Technology Lt. Co, Shandong Qufu 273400, China;

3. Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China)

Abstract: Problems and prospects on the compatibility of complex prescription in the experimental study were discussed in the paper from following aspects: experimental design, study of pharmacology and pharmacology. It was suggested that TCM theories be emphasized in experimental design with observation of multiple indexes. The pharmacological study should be combined with the study of chemical components, and experimental study should be combined with clinical trial.

Key words: Complex prescription; Compatibility theory; Experimental

长期以来, 对复方中药味之间的作用关系一直是凭经验来理解的, 诚然传统的中药配伍理论包含着人们对物质世界的经验认识, 但现代科学要求我们不仅要观察和描述现象, 更要解释和说明本质。时代的进步, 技术的发展使通过实验研究来认识配伍理论, 并从实证意义上理解复方配伍的合理性提供了可能。因此复方配伍的实验研究在中医药现代研究中占有重要位置, 自本世纪 60 年代以来, 对中药复方配伍的实验研究越来越引起人们的重视。其中尤以对经方的研究最多。经方集中体现了中医药理论和实践的精华, 对经方配伍意义进行研究, 不仅在理论探讨与临床应用上具有研究必要性, 在实验方法上具有操作可行性, 而且在相同工作量的前提下, 对经方进行研究可以较研究其他方剂获取更多的信息, 取得事半功倍的效果。所以, 经方配伍研究是中药复方配伍研究的切入点^[1]。大量研究结果表明, 经方配伍不仅具有实用性和合理性, 而且具有严谨的科学性和周密性。本文通过总结经方配伍实验研究的现状, 对中药复方配伍的实

验研究思路与方法进行探讨。

1 经方配伍实验研究现状

1.1 实验设计方法 实验设计方法是进行配伍研究所必须首先解决的问题。

1.1.1 正交设计法 正交设计法是按一定的正交设计表, 将一个方剂中的药物(因素)和剂量(水平)按一定规律设置, 然后遵循这种规律性设计, 以最少的实验次数, 得出尽可能最佳的实验结果。目前对经方配伍研究的报道多数是先拆至单味药, 然后采用正交设计的方法。如李仪奎用正交设计法对小青龙汤的平喘作用进行研究^[2], 王均宁等用正交设计法研究真武汤及其拆方的强心利尿作用^[3], 陈多等用正交设计法拆方研究旋覆代赭汤对正常大鼠胃底条收缩的影响^[4]等。

1.1.2 均匀设计法 均匀设计法是将数论和多元统计相结合的一种实验设计方法, 适用于多因素、多水平的实验研究。因该方法舍弃了正交设计的“整齐可比”的特点, 而让试验点在试验范围内充分“均匀分布”, 所以需安排的试验次数仅与水平数相等(而正交设计试验次数是水平数平方的整数倍), 大大减少了试验次数, 节省了大量的时间和经费。同时, 均

匀设计试验的结果可通过计算机进行多元统计处理,经回归方程分析各因素对试验结果的影响,可定量预测优化条件。因此,均匀设计方法适用于中药复方的配伍实验研究。如余日跃等用均匀设计法分析了大承气汤的配伍规律^[5]。

1.1.3 聚类分析法 聚类分析法是利用计算机对经方配伍进行解析的一项新尝试。该方法以方中药物的性味归经为特征,运用模型数学中的聚类分析方法,对复方中作用不同的药物进行分类,据此探讨复方的组方规律。聚类分析结果与该方组方的传统中医理论相一致。如周毅生等采用本法对半夏泻心汤、旋覆代赭汤等7味药以上的28个经方进行模糊聚类分析,苏薇薇采用该方法对小柴胡汤进行分析,结果表明,各方类别的划分与组方原则相符^[6-7]。

1.1.4 中医理论指导下的析因分析法 是以中医理论为指导,按不同治法或君臣佐使的配伍关系、药物性味的不同或按“药对”关系进行拆方。如王庆国等以中医药传统理论为指导,紧扣半夏泻心汤“寒温并用,升降相伍,祛邪扶正,调畅气机”的配伍特点,按照药味特点与中医病机结合分组的原则,将全方药物分为3组,即辛味药组(半夏、干姜)、苦味药组(黄芩、黄连)和甘味药组(人参、炙甘草、大枣),并作为3个不同的因素,每一因素各设用药和不用药两个水平,采用现代数理统计学方法²析因分析设计法进行实验设计^[8]。这是一条值得探索的新途径。

1.2 药理学研究 药效机理研究是进行经方研究的重要内容,从药理药效的角度探讨经方的配伍关系是一项有效的基础工作。

1.2.1 君药的主导地位 李世忠以胆囊造影和超声波检查监测提示乌梅丸的收缩胆囊作用主要是乌梅所致^[9]。贝伟剑报道瓜蒌薤白半夏汤在扩张冠状动脉、增加冠脉流量等方面,单味瓜蒌均有与全方相似的作用,体现了君药在全方中的主导地位^[10]。黄黎等研究指出黄芩汤中,君药黄芩除镇痛外,在抗炎、退热和镇静作用方面均呈现明显活性^[11]。叶宗仁等报道麻杏石甘汤中杏仁在全方配伍中具有重要意义^[12]。

1.2.2 协同配伍 芍药甘草汤中的配伍原则是“相使”为用。芍药的有效成分芍药苷与甘草的有效成分FM₂₀₀合并腹腔注射后,镇痛、抑制胃酸分泌和消炎作用均因协同而得到加强。芍药苷的作用通过一种皂苷与细胞膜结合来改变细胞膜的理化结构,起到快速调节的作用,对应激性溃疡有预防作用;而甘草的有效成分FM₂₀₀通过调节胃粘膜中cAMP含量,起到调节胃酸分泌和保护胃粘膜的作用。故芍药、甘草的配伍使药理作用相互增强,从而提高疗效^[13]。

1.2.3 拮抗配伍 仲景用柴胡常与甘草、芍药、黄芩相配伍,高木敬次郎药理实验发现柴胡的有效成分柴胡苷和甘草的有效成分FM₁₀₀或芍药的有效成分芍药苷合用时,能降低柴胡皂苷的毒性,缓和肠道道的刺激,并增强镇痛及镇咳作用^[14]。韩新民在实验性缺血或失血性休克家兔试验中发现附子与干姜、甘草相合的四逆汤,能避免附子引起的异位心律失常,降低毒性,使口服半数致死量同单用附子相差四倍以上,且其强心升压效应大于各个单味药^[15]。

1.2.4 协同拮抗并存配伍 鲍军实验观察到大黄黄连泻心汤全方有明显的抗凝和抗血小板聚集的作用;组成药味黄连的作用与全方相似,大黄只有抑制血小板聚集效应;黄芩并不呈现活性;在不同配伍组合中出现相加(黄芩黄连)、协同(黄芩大黄)、拮抗(黄连大黄)的作用。并随药物浓度变化而呈双相效应^[16]。

1.2.5 剂量配伍研究 配伍剂量的研究证明,不仅组成药味决定复方的功用,当组成相同但剂量有异时,也可能存在药效方面的差异。在一定范围内,药味剂量的变化可能不会导致全方功效的改变,而在更多情况下,不同剂量配伍可导致复方功效强弱、性质等方面发生变化。如桂枝汤、桂枝加桂汤、桂枝加芍药汤和桂枝去芍药汤,由于桂枝芍药的用量不同,主治也各不相同。富杭育用多指标多剂量平行比较试验发现,以上4方在镇静、镇痛、促进肠道推进功能、增强机体屏障等方面的作用有不同侧重^[17]。小承气汤、厚朴大黄汤和厚朴三物汤的药物组成一样而药量有所差异,寇俊萍等对3方进行研究表明,3方均明显增加小鼠大肠湿重,其泻下作用强度与所含大黄成正比,以小承气汤效价最高^[18]。

1.3 药物化学研究 不同的配伍效应必然存在不同的物质基础,化学成分的研究在经方配伍研究中也占有重要地位。经方配伍药物化学的研究不仅能阐明经方作用的物质基础,发掘其配伍的科学内涵,而且可探索经方配伍制剂过程中及体内吸收、分布、代谢过程中化学成分的变化规律,从而优化处方,制定科学的制剂工艺和用药方案。

《伤寒论》、《金匱要略》中记载了黄连甘草参与配伍的方剂6首,如黄连汤、半夏泻心汤等。日本野口卫等报道二分子黄连素与一分子甘草皂甙的葡萄糖醛酸的两个羧基可呈离子结合态,组成新成分而产生沉淀^[19]。李祥等研究表明甘草皂甙与黄连素以1:2~5的比例混合时均可产生黄连素单甘草酸盐的沉淀,且沉淀量随甘草皂甙量的增多而增多,苦味亦随之消失^[20]。梅全喜等研究发现,复方中同时含有大黄或甘草时,煎液中小檗碱的强烈苦味消失,不含大黄或甘草的煎液仍有强烈苦味,原因是小檗碱与大黄鞣质、甘草酸结合产生了难溶性沉淀物。甘草酸与小檗碱产生沉淀会导致黄连抑菌活性的降低以至消失^[21]。

杨卫贤等以小檗碱和秦皮乙素的含量为指标,探讨药物配伍对白头翁汤中化学成分的影响。结果表明,当黄连、黄柏与秦皮、白头翁配伍后,煎液中小檗碱含量有所下降,尤以白头翁配伍后下降最为明显。而白头翁、黄连、黄柏与秦皮配伍后,煎液中秦皮乙素的含量均有所下降,影响大小顺序为白头翁>黄连>黄柏;当4药合煎时,煎液中小檗碱和秦皮乙素含量下降并不符合单味药影响的加和^[22]。吴炳福等研究认为麻杏石甘汤清热作用的物质基础可能与其中的微量元素同有机成分的协同作用有关,即麻杏石甘汤中石膏的主要无机元素钙、铁、锰、锌等微量元素可与有机成分(如麻黄碱、甘草酸、杏仁甙)形成1比1的络合物,偏废有机与无机任何一类,此种络合态即行消失,其活性也受到影^[23]。

裴妙荣等对附子与姜、草不同配伍的回阳救逆代表方四

逆汤的3种乌头碱毒性成分进行测定,发现附子配伍甘草可降低煎液中3种乌头碱的含量,有显著的解毒作用;配伍干姜有类似甘草的佐制作用,但效果次之^[24]。马天华等以桉叶素为指标性成分,考察了不同配伍组合对药液中干姜挥发性成分含量的影响,结果显示,半夏与干姜共煎使桉叶素煎出量增加,半夏、干姜和人参、甘草、大枣共煎及半夏、干姜和黄芩、黄连共煎时桉叶素煎出量进一步增加^[25]。

目前药物化学研究所取得的成就令人注目,但其间不少研究与中医药的基本特点结合不够,存在只重视药物的成分,而忽视了中药复方配伍特点的弊端。

2 复方配伍研究的问题与展望

近年以经方为代表的复方配伍理论和组成原则的实验研究有助于中药复方配伍理论的科学阐明,揭示了复方配伍的内在物质基础,论证了复方配伍的科学性和严谨性,为指导临床遣方用药、创制新方提供了实验资料。但配伍研究在整个中药复方研究中仍属于薄弱环节,在实际的研究工作中还存在很多应该注意的问题。笔者认为,在中药复方的配伍实验研究中应注意如下问题:

2.1 实验设计突出中医药理论的指导 目前配伍研究的实验设计较多采用的是将复方拆至单味药,然后采用正交设计的方法。这种研究方法虽然对分析复方的内在构成和整体性是十分必要的,但与中医理论相去较远,尚存在很大的局限性。一方面由于正交实验设计需要大量的反复的工作,限于实验条件及人力物力的限制,所研究的方剂多为组成较为简单的处方,而对药味组成较多的处方研究较少,缺乏临床代表性。另一方面,这种拆至单味药的拆方分析方法,未能与方剂所治疾病的病机紧密结合,难以深入揭示复方配伍的普遍规律。

配伍研究的实验设计应以中医药理论为指导,脱离了中医药理论,配伍研究就失去了意义和价值,而成为植物或化学成分的研究。这一点逐渐成为众多研究者的共识,有人指出,对于中药复方的研究,尤其是对于药味组成较为复杂的复方的研究,应紧扣病机,综合历代医家对方剂配伍较统一的认识,按君、臣、佐、使的不同功用,或按立法处方的原则,将全方药味以一味或数味为一组,而拆至数组,以一组药物为一个变量,用正交设计的方法,进行多水平、多指标的综合研究,以便按中医的理论,用现代实验研究的手段揭示中药复方配伍的内在规律^[1]。这是一条值得尝试的新途径。

2.2 选择多样评价指标,谨慎解释实验结果 目前仅以某一指标作为判断全方配伍优劣的研究很多,未能有意识地进行多水平、多指标的研究与分析,单纯的某一指标难以反映复方配伍作用的全部。如金匱肾气丸具有温补肾阳的作用,治疗慢性肾炎由于肾阳不足所引起的水肿效果很好。如果只拿利尿消肿作为指标,就有可能否定其疗效。据临床应用体会,慢性肾炎水肿病人服此方后,有的尿量未见明显增加,而水肿则逐渐消退了。同时形寒肢冷、神疲乏力等症状减轻,感冒次数减少。从这些情况看,仅用17-羟或17-酮皮质类固醇的改善来解释是不全面的。

复方常是一方多效、一方多用,这就决定复方配伍实验研究选用的药理学指标应具多样性,应多角度多水平地选择多种指标来综合评价复方配伍优劣或最佳配伍,并谨慎解释实验结果。仅就某一指标说某种复方的最佳配伍是什么显然是欠周全的;由某一指标所得出的最佳配伍方案也不可任意引申。

2.3 实验条件标准化 实验条件的标准化是保证实验结果客观准确的前提。如实验用药的标准化,实验模型的标准化等。其中实验用药的统一性是我们当前亟待解决的重要问题之一。药物质量的稳定是药效稳定的前提与基础。如果对实验用药限定不严格,则难以准确反映药理机制,也无法阐明其物质基础,而且致使他人无法重复研究结果,降低了实验结果的可信度。药物质量的控制包括药材与制备工艺两个方面。在配伍实验研究中,对实验用药的种属、产地、药用部位、采收加工等与药物质量相关的因素都应进行鉴定,确定为正品;药材炮制和煎煮制备工艺也应遵循有关标准。日本对复方实验用药的统一性问题解决的比较好,他们大多数的药理研究用药均为津村顺天堂株式会社生产的产品,这样才有可能保证研究的可靠性和可重复性。

2.4 药理研究与物质基础研究相结合 任何药物的药理活性都有其物质基础,不同配伍效果必然存在不同物质基础,复方配伍中所包含的化学成分及所发生的化学变化非常复杂,二者需结合起来进行研究。没有药效学指导的化学成分研究,将使中药复方研究成为唯成分论的纯化学研究;而缺少化学成分研究的药理研究终将是不知其因的低水平研究。只有将药理研究与物质基础研究相结合,才能基本阐明经方的化学成分和药理药效,才能更进一步地揭示经方的配伍意义。

2.5 动物研究与临床研究相结合 选择合适的动物药理模型对于进行复方配伍研究至关重要。复方是在中医病机和药性理论指导下的有机配伍,复方在临床运用中必须抓住病机,辨证使用。对中医药进行研究,最理想的模型当然是证的模型。但由于中医的证是疾病的病因、病位及病邪性质的概括,且临床表现多以病人的主观感觉为主,确切的客观指标尚在探索之中。即使客观表现出的脉象、舌象及神态等,也不易在动物身上模拟出来。众所周知,建立一个公认的、稳定的、简便易得的动物证候模型是非常困难的。利用证候模型进行复方配伍研究的时机尚未成熟,目前所应用的绝大多数模型仍然是西医的药理模型。在这种前提下,应将动物研究与临床研究相结合,以弥补单纯动物实验研究的不足。如日本的北里医学研究所注重实验研究与临床研究的结合,建立了一些临床研究评价体系。我们在复方配伍的研究中可以引以为鉴。

2.6 展望 复方配伍规律的研究是一个非常庞大的工程,它所涉及的学科很多,不仅包括药理学和药物化学的交叉,而且包括中医学与物理学、化学、生物学、数理统计学、计算机学等现代科学技术的交叉。复方配伍研究应该以化学分离和制剂分析技术为手段,以药理药效指标为尺度,以临床

疗效为核心,有重点、有顺序地从多学科、多角度、多环节进行。我们必须认识到这一过程需要很长的时间,需要很多人的共同努力和不断尝试,同时我们也有理由相信,随着科学技术的发展,更多相关边缘学科的产生将逐步揭开复方配伍的奥秘所在。

参考文献:

[1] 赵琰,王庆国. 经方配伍研究在中药复方配伍研究中的地位[J]. 北京中医药大学学报, 2001, 24(6): 10-12.
[2] 李仪奎. 采用正交设计法对小青龙汤平喘作用的研究[J]. 中成药研究, 1986, (4): 23-25.
[3] 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]. 中成药, 1997, 19(3): 27-28.
[4] 陈多, 吴春福, 王长洪. 旋覆代赭汤促胃肠动力作用研究 II. 用正交设计法研究对正常大鼠胃底条收缩的影响[J]. 中药药理与临床, 1997, 13(2): 4-6.
[5] 余日跃, 朱家谷, 谢文光, 等. 均匀设计法对大承气汤泻下作用的实验研究[J]. 中药药理与临床, 1999, 15(5): 7-9.
[6] 周毅生, 刘延福, 丁铁岭. 微机用于《伤寒论》方中药物的模糊聚类分析[J]. 中成药, 1990, 12(5): 42-44.
[7] 苏薇薇. 中药方剂的计算机辅助分析[J]. 中国中药杂志, 1997, 22(3): 186-188.
[8] 王庆国, 李宇航, 赵琰, 等. 半夏泻心汤配伍规律的拆方研究(III)——对正常大鼠十二指肠肌电的影响[J]. 北京中医药大学学报, 2001, 24(6): 19-21.
[9] 李世忠. 乌梅丸对人体胆囊的作用[J]. 中成药研究, 1983, (9): 19-20.
[10] 贝伟剑. 瓜蒌薤白汤的药理作用[J]. 中国医药学报, 1989, (5): 21-23.
[11] 黄黎, 叶文华, 蔡博文, 等. 黄芩汤及其各组成药物药理作用的初步研究[J]. 中国中药杂志, 1990, 15(2): 51-53.

[12] 叶宗仁, 高尚德, 叶丰次, 等. 麻杏石甘汤拆方对过敏性气喘的研究[J]. 新中医, 1998, 30(4): 40-41.
[13] 朱天忠. 芍药甘草汤的临床应用及药理研究[J]. 北京中医杂志, 1985, (4): 36.
[14] 高木敬次郎. 东洋药物の药理学的研究[J]. 汉方医药, 1973, (7): 259-263.
[15] 韩新民. 四逆汤对麻醉家兔低血压状态升压效应的初步研究[J]. 中成药研究, 1983, (2): 26-28.
[16] 鲍军. 泻心汤体外抗凝及抗血小板聚集作用的研究[J]. 中成药研究, 1988, (10): 28-30.
[17] 富杭育. 桂枝汤的药理学研究五. 加味、减味桂枝汤的药理作用比较[J]. 中药药理与临床, 1989, 5(6): 1-4.
[18] 寇俊萍, 刘颖, 朱丹妮, 等. 小承气汤等三方泻下作用差异物质基础研究[J]. 时珍国医国药, 1999, 10(6): 401-403.
[19] 野口卫, 久保道德, 林辉明, 等. 黄连のアルカロイドと甘草および大黄的成分との汉方汤液中での沉淀反応について[J]. 生药学杂志, 1978, 32(2): 104.
[20] 李祥, 树长春. 黄连、甘草配伍制剂与其成分的关系[J]. 中成药研究, 1988, (2): 8-10.
[21] 梅全喜, 朱学君. 甘草的配伍研究[J]. 中成药研究, 1988, (2): 35-36.
[22] 杨卫贤, 杭玉秋, 毛学文. 白头翁汤中药物配伍对化学成分的影响[J]. 中国中药杂志, 1991, 16(10): 604-605.
[23] 吴炳福, 陈求浩, 王小燕. 石膏、麻杏石甘汤、模拟麻杏石甘汤之退热作用研究[J]. 中成药, 1992, 14(5): 26-28.
[24] 裴妙荣, 王世民, 廖晖, 等. 薄层扫描法对四逆汤配伍作用的化学分析[J]. 中成药, 1993, 15(6): 33.
[25] 马长华, 段天旋. 半夏泻心汤不同配伍情况下桉叶素煎出量的测定[J]. 中国中药杂志, 2000, 25(12): 726-727.