

• 科研思路 •

编者按:配伍理论和规律是中药方剂理论的核心问题,也是近年来最受关注的一个中药理论问题,但有关的理论探讨不多,也欠深入、系统。本文的选题很合时宜,至于文中所涉及的思路、方法是否被普遍接受,还有待讨论。在跨入21世纪之时,刊发此文,希冀能就此引发有关的理论争鸣,从而推动学术界的理论研究。

中药复方配伍规律研究的思路与方法

陈建萍, 吴伟康, 张敏生, 唐铁军, 韩 峰

(广州中山医科大学 中西医结合研究所, 广州 510089)

中图分类号: R289.1 文献标识码: A 文章编号: 1005-9903(2000)01-0001-04

中药配伍规律及方剂学是历代医学于临床遣药组方中经过千锤百炼的经验凝结,并升华为中医理论,中药复方的配伍规律是中医药的脊梁与灵魂。中药复方配伍规律所研究的内容丰富多采,包括药与药之间有相须、相使、相乘、相恶等关系;药物之间的十八反,十九畏内涵,药物在配伍中的地位——君臣佐使等内容。但是中药复方的配伍规律不能仅停留于传统的经验及理论上,应该用科学实验方法进一步加以阐明,揭示其科学的内涵。

1 中药复方配伍规律研究是历史的必然

随着全球性的“回归自然”“从天然资源中找药”的呼声日益高涨,对中药的需求与日俱增,而中药复方配伍规律的研究现状,仅停留在传统研究的水平上,与需求形成强烈的反差。中药复方配伍规律的研究用传统的方法已不能适应时代发展的需要,不能从根本上揭示其科学的内涵,阻碍了中医药走向世界,客观上要求迅速改变这一现状,故国家非常重视中药复方配伍规律性的研究,近年国家自然科学基金的招标指南都有中药复方配伍规律性的研究,而且列在重点项目之中,这足以说明此项研究的重要性及对此的重视程度。但是如何进行这项研究工作是许多学者都在倾心思考、探索研究的问题,希望有所突破,能有效地总结出一套研究的思路与方法。

2 中药复方配伍规律现代研究的思考

方剂配伍规律的研究是中药学、方剂学发展的方向,研究中药复方配伍规律,一方面解决中药复方

配伍运用的科学内涵及相关的物质基础,同时也可作为药物(中药、西药)的合理运用指明方向。其研究的难度很大,意义也十分重大,研究的总的导向应为将传统医学理论与现代科技相结合,运用现代高新技术手段,探讨中药复方配伍规律的物质基础,以及物质基础变化与配伍、药效学之间的内在联系,从而阐明中药复方配伍规律的科学内涵。从本质上揭开中药复方配伍规律的奥秘。

2.1 研究的思维模式 研究的对象是中药复方,而复方的组成不是单味药药效简单相加,随意组合,而是有着严谨的配伍原则,达到增强疗效,减少毒副作用的效果。因此研究复方化学成分必须以中医药理论为指导,才能保持中药的特色。既往多强调其化学成分,而忽视了中医药理论的联系,用复方中药物分离提取的化学成分,来推论复方的药理作用,但是这种方法不能真实反映中药复方从提取制备,以及体内的代谢过程中许多化学变化,单味中药的药理作用往往与复方不同,其实验结果有时不能与复方的药理作用相关联,因此中药复方配伍规律的研究应注意密切结合中医药理论,把人视为整体,将中药复方也视为一个整体,在研究手段上,将中药化学、药物分析及药理研究相结合,共同组成新的学科群体,充分利用现代科学研究的最新成果,将之引入该研究领域,进行相关的研究。

近年来,由于相关科学的发展,中药复方研究已渗入了最新实验研究的手段,如超导二维核磁共振

作者简介:陈建萍(1957年),女,副教授(博士后)。96年毕业于成都中医药大学,获中药学博士学位,同年进入广州中山医科大学中西医结合博士后流动站,主要从事传统中药的现代化研究,特别是用药规律及中药新制剂的研究。

谱、软电离质谱、基质辅助激光解析飞行时间质谱、串联质谱、电子喷雾液质联用色谱等光谱技术、制备型 HPLC、HPCE、SFC 等分离分析技术联合运用的进展,为中药复方的化学和体内成分分析研究提供了简便、快速高效的技术手段,特别是 HPLC、CEMS、MS 的联用,可对其十几种至几十种化学成分进行指纹图谱分离鉴别,再以指纹中选择几种指标成分(特征成分或有效成分)进行定量,这样把化学成分、药效及药理作用机制研究相结合,从而有助于中药复方更高层次的研究,容易为国际医药界所接受^[1]。当代系统科学和非线性科学思想、模糊控制论、化学计量学、多维分析信息处理技术,为处理复杂系统的住处分析提供了多种方法,传统的中药方剂的研究有了新的内涵。在研究的思路除传统的整体、宏观的研究外,还引进了深刻分析的方法,十分微小的变化都能通过现有的仪器进行检测,对于一些未知的新物质也可通过质谱联用技术,揭示其化学成分。现在中药复方研究将宏观与微观、综合与分析的研究方法及研究手段并用,为中药复方研究开辟了丰富多采的研究道路及研究思路。

2.2 中药复方配伍化学成分的分析 中药常配伍使用,在配伍后,煎煮制备过程中的变化是复杂的,会产生物理、化学的变化,由于多种成分的共存,可能产生不溶性成分,可能 pH 的变化,使某些化学成分的含量发生变化,可能由于复合作用而产生新的化合物,可能由于某些尚未明确的化学成分或新的化合物的产生,降低了某种成分的毒性或副作用,可能由于某种无机物或微量成分量的变化而影响药物的疗效,可能由于煎煮的加热水解使某些成分破坏或分解,可能由于剂型的改变而某些成分改变、消失。将药物单味药的化学成分与中药配伍以后的化学成分的变化,对比分析中药配伍的规律,用实验的方法阐明中药复方的配伍不是药物数及量上的简单相加,也不是机械的毒、副作用的抵消、而是通过药物之间复杂的配伍作用使之发生质的改变。六味地黄汤是一方,通过化学测定汤剂中的化学成分发现,复方中的化学成分不等于单味药化学成分之和,且全方通过配伍在薄层扫描中有新峰出现,提示可能通过配伍有新的化合物生成^[2]。四逆汤的化学成分研究也非常有趣,笔者曾做过有关的研究,包括四逆汤中组成药物的化学成分的分析,以及配伍以后化学成分的变化规律,单味附子中的一些乌头类生物碱,在配伍甘草、干姜后都有所降低,而有的则有

升高的现象,而这些变化不是简单的相加、相减的关系,药理实验也随其配伍的化学成分变化而发生变化。中药复方作用物质基础的研究,化学成分的研究是中药复方配伍规律研究的重要环节,目前这类研究才刚刚开始,尚有非常广阔发展空间,值得深入探索。

2.3 中药复方配伍的药理学研究 中药药理研究近几年已有较大的发展,从单味药的研究到复方、拆方、药对及单体的研究呈迅速增长的态势。发展已较成熟,涉及的领域包括中药的药性理论、药物在方中的地位及药物体内、外药理比较,研究的水平从整体、器官水平到血清药理、细胞、分子水平。

2.3.1 中医药在用药上强调君、臣、佐、使的差异 药味在中药复方中有主次之分,相互作用有相须、相使、相乘、相恶等的关系,药有限,而方无穷,在理论及临床研究中传统研究注重药味在方中的地位,及与其它药物的相互关系。例如,芍药甘草汤是出自《伤寒论》,原方仅芍药、甘草两味药,具有益阴柔肝,缓急止痛的作用,但作单味药的止痛作用研究,效果不明显,合并给药后出现明显的药理作用,也就是说两药配伍使用才产生相应的药理作用,协同作用。再有笔者曾做过四逆汤配伍规律的研究^[3],结果表明:附子虽有一定的强心作用,其作用不强,但配以强心作用不明显的干姜后,能明显增强心肌收缩力,扩张冠脉,增加营养血流量的作用,这与传统中药里两药相须为用论述完全一致。不仅增强疗效,同时还降低毒副作用,附子与干姜配伍其附子的毒性大大的降低,说明四逆汤中的附子在方中是主药,它与干姜配伍既有君臣关系,干姜在方中能协助附子增强疗效,又有佐制的作用,包括辅佐作用及制约附子毒性的作用。笔者所在的课题组从分子水平做过四逆汤不同组配对在体鼠缺血心肌 NO 的影响,结果同样说明中药复方中的不同药味在组方中的地位不完全是平等的,有主次之分,同时药物之间有协同、制约等作用。

2.3.2 药味剂量不同的组配,其作用也相应发生变化 不同的配伍比例其作用有较大的差异,四逆汤就是一例,四逆汤是由附子、干姜、甘草组成,但组成的药味一样的还有通脉四逆汤,不同之处在于方中倍干姜、并增大附子的用量,方名更,作用也有别于四逆汤,其功在于迅速破除在体内的阴寒,解除阴阳格拒之势;再有芍药甘草汤具有缓急止痛的作用,实验发现芍药与甘草的最佳比例为 2:1,这些案例是

对中药复方配伍通过剂量改变其作用功效的最好说明。故临床上即使选方正确,配伍合理,由于药味的剂量不当,而难以奏效,表现为病重药轻,痼疾难去,这样量度的掌握是非常困难的,因为药有量,而病难以量化,应予以关注和研究。

2.3.3 药味不同的组配,其治疗作用变迁 以附子为例,该药是一味大辛大热之品,具有补火助阳之功,与不同的药物配伍可治疗多系统的疾病。附子与解表药合用,如麻黄附子细辛汤,附子汤、桂枝加附子汤,用于卫阳虚损的表证或它经证候兼有表证者,机理在于扶阳中发汗解表,而解表中又不伤阳气;附子与除湿药合用,如桂枝附子汤,甘草附子汤、附子汤等,治疗风寒湿邪留着肌肉、关节、筋脉,经脉痹阻不通、气血运行不畅之“身体疼烦、不能转侧”、“身体痛、手足寒、骨节痛”等各种风寒湿痹证,用附子辛燥以祛风湿,温经复阳,散寒止痛;附子与温中散寒药合用,其方药有干姜附子汤、茯苓四逆汤、四逆汤、通脉四逆汤、四逆加人参汤、白通汤、通脉四逆加猪胆汁汤,当归四逆汤等,虽然所治病证不全相同,但都是治疗里寒之证,故在这组方中均以附子与干姜相须为用,附子上助心阳以通脉,下补肾阳以助火,回阳救逆,且配干姜温中回阳,以增强回阳救逆之效;附子与化气行水之药合用,方如真武汤,治疗太阳病过汗而致阳虚水泛或少阴阳虚水停之证;附子与泄热药合用,方中寒热于一体,治疗寒热错杂之证。总之,药味通过不同的组配可以治疗多种不同的病证。这些内容很多,目前相关的实验研究还相对较少,值得重视并进一步进行系统研究。

2.3.4 中药药性理论对配伍规律的指导作用 中药药性理论是从临床实践中归纳出来的理性认识,其中的四气、五味、升降沉浮、归经理论,都是中药复方配伍的研究内容。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^[3]。引经药的研究,中药引经药是指中药复方中能够把其他药物引导到病变部位,更好地发挥其治疗作用的药物,即引导诸药达病所。已有实验报道,华佗再造丸中的冰片能促进当归、川芎所含的阿魏酸、川芎嗪等成分通过血脑屏障,使脑内该成分的含量增加。由此可见中药的归经理论确有其科学的内涵。

另外,中药血清药理学的方法来研究中药配伍规律,血清药理学有呈良好发展的态势,从单味药的血清药理学研究到复方药理学研究,包括中药复

方配伍规律的研究。本课题组曾就四逆汤用血清药理学的方法进行体外培养心肌细胞,观察不同组配心肌细胞的强心及相关生化指标,结果表明,四逆汤全方优于拆方组。用此方法研究配伍规律仍有必要深入开展。

2.3.5 中药药动力学研究的突起 中药药代动力学的研究是近几年的事,但发展较快,从药物体内外中药复方化学动力学的研究,如化学成分的配位络合、分子络合物形成规律的研究^[4]。中药复方的药理学研究也在前进,陈氏从附子到四逆汤进行了表观药理学参数的测定,得出中药复方配伍以后确能减少其毒副作用,中药复方药理学研究表明,复方中的君臣佐使和剂量加减将会严重影响其药理学参数的变化^[5]。中药胃肠动力学的研究,中药复方多经口给药,药物经过消化道,在消化液、消化酶及肠胃道菌群的作用下,会发生相应的成分变化,改变了原有的作用,或增加新的作用。这一研究更能真实反映中药复方在体内的作用过程^[6],受到人们的重视。笔者认为解决中药的物质基础,不仅是在体外研究药物的成分,其根本在于中药复方进入体内后在体内的成分变化、成分谱及以药物配伍在体内成分谱的改变。这类研究以中药血清药化学、体液化学为基础,药物在血中可能含量甚微,但作用很强,这些微量成分的分析应用相对精密度高,灵敏度强的分析仪器,进行相关的测定,如田代真一等对给予三黄泻心汤前后采集血清,并进行气相色谱分析,发现与服药前采集的血清相比,服药后的血清出现了一些新峰,而这些峰是该方药在体外所不具有的^[7]。表明体内过程是一个非常复杂的问题,同时也是解决关键问题的突破点。

2.3.6 相关学科的交叉 中药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,包括中药化学与中药药理学,中药化学与药代动力学的交叉、中药学与现代科技的交叉,包括物理、化学、生物、数理统计、计算机等大系统及其子系统的交叉,如中药血清药理学与中药血清化学的交叉研究^[8]。现代数理统计与计算机原理结合进行相关分析,笔者将四逆汤方药的化学成分与药效毒理相关联,结果表明四逆汤中三味药物合用,确能起到增强效果,减少毒副作用。丁氏将45例四逆汤病案药物剂量进行相关与回归分析,得出四逆汤中是以附子为核心药物(君药),干姜与之呈直线相关,对附子有直接辅助作用,而甘草与之的作用是间接^[9]。随着

科学技术的发展,这样的交叉融洽会更多,产生出相关的边缘学科,逐步揭开中药复方配伍规律的奥秘。

3 中药复方配伍规律的研究应注意的方面

3.1 不要抛弃中医理论 中医药理论有着悠久的历史,是长期临床实践总结出来的,故在现代研究中充分运用现代研究工具的同时不能离开基本理论,否则不能全面的反映中药复方的配伍规律,而成为植物或化学成分的研究。

3.2 哲学思想的引入 中医药学充满了辩证法,在中药复方研究中也不例外,“道生一,一生二,二生三,三生万物”中药的配伍也体现了这一观点,药味配伍后相互之间发生变化可产生成分的变化,或产生新的化学成分。所以在化学成分的分析时不可用简单的相等与否,应引入二律背反的观点来研究。两味药配伍运用其作用可为 $1+1>2$,也可 $1+1<2$,利用这一特性以达增效减毒的作用。

3.3 坚持化学成分研究与药理研究相结合 没有药效学指导的化学成分研究,将使中药研究成为成分而成分的纯化学研究,而缺少化学成分研究的药理研究也只能是不知其因的低水平研究。只有实现了两者的结合才能基本上阐明中药复方的化学成分、药效及作用机制^[1]。

3.4 不要简单的划分药物的有效、无效成分 中药复方是许多成分共存,这些成分可能相互影响,或一种成分可能影响另一种成分的含量或疗效,或产生新的复合产物,中药复方在水溶解过程中“有效成分”和“无效成分”都有能溶出在汤液中,往往“无效成分”对“有效成分”的活性有重要的意义。加之药物进入体内以后还可以将“无效成分”转化成“有效成分”故常有这样的感慨,药物的分离越纯,疗效越差,其机理可能就是忽视了这些“无效成分”所致。

3.5 中药复方研究时应注意相关条件的选择 如中药材都应有标准化,炮制的标准化,制备条件的合理化,许多药物改变制备条件,其提取物的成分会发生变化,或有新的化合物产生,近年对中药单味药及中药复方进行超临界流体萃取,改变了传统中药的

提取方法,对药物的提取成分产生很大的变化,配伍的情况也有变化,这些都值得在研究时予以关注。

4 展望

随着科学技术的发展,许多新的研究手段的不断引入,研究方法会越来越先进,届时研究的至关重要的问题是研究的思路,笔者认为中药复方的研究思路至关重要,有了良好的思路与方法,研究工作就可事半功倍。所以今天人们应该关注的是中药复方研究的思路,用合理的研究方法来揭示中药复方的奥秘,让中药以崭新的面貌让世人接受。

参考文献:

- [1] 罗国安,王义明. 中药复方物质基础之现代研究[M]. 中医药新里程(Advances in Chinese Medicine) 1998. 15
- [2] 吴建新,严永清,蒋莹. 六味地黄汤的化学研究[J]. 现代应用药学, 1990, 7(1): 16
- [3] 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
- [4] 梁国刚. 中药复方化学研究方法的探讨[J]. 中国中药杂志, 1999, 24(2): 67
- [5] 陈长勋,金若敏,李仪奎,等. 附子和四逆汤表观药动学参数的测定[J]. 中药药理与临床, 1989, 5(2): 8
- [6] 杨奎,蒲旭峰. 论“中药胃肠药动学研究”的意义与对策[J]. 中国实验方剂学杂志, 1998, 4(1): 36~ 39
- [7] 田代真一. Prog Med, 1995, 15(9): 310
- [8] 杨奎,郭力,周明眉. 中药血清药化学与中药血清药理学协同研究方法初探[J]. 中药药理与临床, 1998, 14(4): 41
- [9] 丁素珍,曹毅. 45例四逆汤病案药物剂量的相关与回归分析[J]. 河南中医, 1997, 17(4): 245
- [10] 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