

## • 科研思路 •

## 中药复方基础研究的思路与方法探讨

刘 良(广州中医药大学, 广州 510405)

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

应用中药复方进行整体性治疗,是中医学临床药物治疗的主要方法与手段,并经长期的实践检验证明其疗效是确切的。本文所涉及的中药复方,包括传统的经古方,也包括根据现代临床和实验研究经验所组成的新复方。就前者而言,是在中医药独特的医学理论指导下,依据一定的组方法则而形成的方剂,其组方的理论与现代医学的用药理论(包括复合用药)是不同的。在现代中药复方研究中,应当以传统的中医方剂研究为重点。但无论是传统方剂抑或现代中药新复方,其治疗疾病的原理,必然有别于现代医学的药物作用原理,多是通过多种途径和环节,作用于多个靶点产生整合调节而发挥治疗作用的。因此,开展中药复方的基础研究,不仅是阐明中药复方作用的科学原理、以及研究开发现代中药复方新药物的需要,而且有助于寻求和发现现代医药学新的学科生长点,尤其是在某些重大难治性疾病的防治方面,提出新的途径、方法和理论。当前,切实加强这一工作,促进其科技进步,具有深远的战略意义。为此,本文仅就中药复方基础研究,尤其是药理和化学研究方面的思路问题提出讨论,以就正于同道们。

### 1 指导思想和基本原则

**1.1 从临床中来,到临床中去** 中药复方尤其是传统中医方剂的一个最显著的特点,就是源于临床实践经验,即在临床应用的反复实践中总结出来的,这与现代医药学化学药物的研究方式、方法与途径大不相同,后者主要是从实验室中筛选而来的。因此,我们进行的中药复方基础研究,常常是在原有临床经验的基础上确立的课题,这是选题的主要立足点和出发点。无论是经古方的研究,还是现代中药复方经验方的研究,在开展中药化学和中药药理学基础研究之前,一方面我们必须认真地、严格地分析和考

察该方可靠的临床疗效,并作为其立题之本。另一方面在进行项目设计和实验设计时,必须充分考虑其研究内容、研究指标,以及预期研究结果与该方临床应用的密切关联性,真正使其研究成果能为阐明该方临床治病的科学原理和促进临床的推广应用服务,即能回到临床中去。为了实现这一目标,在中药复方的基础研究中,中医临床专家的参与和指导是很必要和有效的。这一问题的提出,旨在期望从事中药化学和药理学研究的工作者,强化临床意识,使自己的研究思路与设计尽可能切合临床实际,而不是要求进行中药复方的临床研究。

**1.2 不可忽视中医药理论** 中医药学之所以能成为一门有别于现代医学的医学学科,就在于其有着独特的医学理论体系以及在这一理论指导下的临床实践,没有中医药理论,就没有中医药学科,也就没有中药复方。因此中药复方的现代基础研究,尤其是复方疗效原理(或作用机理)的研究,完全脱离中医药理论,就难以说是一种真正意义上的中药复方基础研究,也将失去中药复方基础研究的某些科学意义和优势。当然,中药及其复方的研究需要采取多种思路、方法与途径,没有哪种单一的研究模式可循。我们只是希望,在进行中药复方研究时,尤其是对药效物质基础和作用机理的研究,要尽量考虑中药复方的基本理论,如配伍理论、临床用药的辨证论治理论等等,要努力使之真正体现到实验设计中去。比如四君子汤的研究,首先应当抓住该方益气健脾的主要功效,并且根据脾主运化、主统血、主肌肉,以及脾之为卫的理论,选择多方面的研究指标,进行多方面的实验指标设计和药物配伍设计,藉以阐明该方益气健脾作用的药效物质基础和作用机理。在实践中,若要把中医药的理论完美的体现在具体实验设计中,并非易事,需要努力探索,但不可求全责备。

还须指出,注重中药复方基础研究的临床经验

和理论,是中药复方研究的重要继承性工作。笔者认为,在中药复方研究中,关键是要有继承性的思想,继承中药复方临床实践及其治则与配伍等理论的主要精神,进而考虑研究设计。

**1.3 积极采用现代高新技术与方法** 中药复方是一个复杂的科学体系,其研究难度很大。研究思路要充分体现中医药的理论和临床特色,研究手段要积极引进和合理利用现代的高新技术与方法,充分提高实验设计的可实现性和研究工作效率。在工作中常常会感到,我们“应当做什么”,但不知道“怎么做”,即无法采用恰当的技术路线实现自己的研究目标和工作假说,尤其是在结合中医理论研究和中药复方化学研究方面,颇感困惑。因此,我们必须努力从应用现代高新技术方法与设备上上下功夫,以寻求解决问题的突破口。如分子光谱学、色谱学、波谱学、软电离技术、化学计量学,以及模糊控制理论等新方法和新技术,为中药复方化学的研究提供了新的途径,并使化学分离和结构鉴定等工作效率明显提高。

**1.4 努力促进中药科技产业的发展** 中药复方的基础研究,是为发扬中医药学术和提高现代中药科技水平服务的,而中药科技工作的效益,最终主要体现在产业和临床应用上。目前中药产业的主体,仍然是中药复方成药产品,而中药复方成药产品科技含量的提高,是与中药复方的基础研究密不可分的。反过来,中药产业的发展,又将大力促进中药科技,尤其是中药复方基础研究的发展。因此,在工作中,一方面要努力使其研究内容和研究设计能为提高复方中成药的内在质量服务,既有利于复方中成药更为安全、有效、质量可控、使用方便;另一方面又不能囿于现行的中药新药研究开发的要求和标准之中,要力求有所创新和发展。对于企业来说,一方面要充分讲求效益,快出效益,另一方面又要克服“短视行为”,要把目光放在“长线”上,逐步转变观念,使企业成为中成药复方基础研究的主体。

## 2 研究重点和主攻方向

**2.1 建立中药复方化学和药理研究的共同技术基础与方法学**

**2.1.1 建立中药复方化学分析方法和药效物质检测技术。**

当前,制约中药复方基础研究的瓶颈是中药复方化学研究的技术与方法。中药复方是一个由许许多多化学成分或成分群组成的十分复杂的“复合体”,仅仅采用传统的植物化学和分析化学的技术、

方法与手段进行化学研究颇受局限,且效率低下。因此,探索建立中药化学特别是复方化学研究的简便快速、高效规范、微量鉴定的新方法,尤其是可推广应用的基础性通用技术和方法,是非常迫切的。在工作中,要努力采用分子光谱学、X-射线衍射、色谱学、质谱学、计算机化学技术、超导二维核磁共振、软电离质谱技术等高新技术设备和方法,尤其要采用多种仪器联用技术,研究广泛的化学信息,综合利用现代巨系统概念、模糊控制理论、化学计量学及多维信息处理等新理论和新技术,并与药效学进行同步相关性研究,建立中药化学与药理学研究的配套联用技术与方法。

**2.1.2 建立适应中药复方研究,尤其是药效物质筛选与评价的药理模型和指标体系** 辨证论治理论是中医学理论体系的精华,其核心本质即是高度的个体化、瞬时化的疾病认识观和治疗观。在辨证论治理论中,“证”是核心和枢纽,其理法方药都是针对“证”而设立的。因此,在中药复方药理研究中,尤其是复方药效物质的筛选中,最好是能采用符合中医临床辨证论治实际的模型。当然,在现阶段,要求建立完备的中医“证”动物模型进行中药复方药理研究是不现实的,只能作为一个努力方向。在工作中,一方面可以从疾病病理机制以及中医某些常见证候的病理生理基础出发,采用多因素进行生物学模拟,努力建立适应于中药复方研究特点的整体性动物疾病模型、病证结合模型、证候模型;另一方面也要利用多种生物学和药理学等技术与方法,建立适应于中药复方药效有效成分筛选的细胞药理模型。

**2.1.3 努力突破某些共同技术难点** 中药及其复方产生药效的一个显著特点,即多糖、多肽、蛋白质等大分子物质的药理作用及其与小分子物质的相互作用,这一点在以前常被人们所忽视,近年来日益受到注目,但其研究的难度甚大。若能在中药大分子物质的分离、检测、结构鉴定上产生突破,对于推动整个中药化学和药理研究,尤其是中药复方研究,将产生巨大的推动作用。此外,应用矿物药也是中药复方用药的一大特点,但常被西方医学界所否定,其关键问题就在于矿物药中的重金属问题。若能对重金属物质在体内外的形态检测、结构鉴定,以及其与中药活性成分的相互作用(包括药效/毒效关系)等方面取得方法学上的突破,将为上述问题的解决提供新的途径,同时大大促进中药复方成药走向国际。其三,中药分子药理学研究也是目前的技术难点之

一,尤其是中药复方粗制剂不适宜直接用于细胞和分子水平的药物作用机理研究的矛盾仍未解决。尽管如此,仍要积极采用原位、微区、瞬时、单细胞及活体的在线监测、时间分辨、分子分辨等时空实时监测技术及其微透析、超微电极、分子雷达等最新技术,在细胞和分子水平上建立中药药效活性成分筛选的新方法与新技术,提高中药活性物质筛选的效率。

**2.2 中药复方药效物质基础和作用机理研究** 中药复方药效物质基础是中药复方现代化研究的核心,中药材的质量研究与质量控制、中药疗效原理研究、中药新药创制等各个中药研究领域,都离不开药效物质基础,故它是“原药材—中医临床方剂—中药产品”内在质量控制的关键环节,也是中药复方基础研究的难点。在中药复方的研究中,要以临床疗效为依据,以复方的主要功效和复方配伍理论为引导,采用恰当的药理模型和研究设计方案,评价药效,筛选、分离、提取复方主要药效的化学成分或成分群,以及阐明成分群的结构组成、成分配比与药理活性的关系,同时采用现代科技的最新技术,建立细胞分子药理学和中药药代动力学的研究新途径与新方法,并从细胞和分子水平阐明中药及其复方药效物质的作用机理。但是,在中药复方有效化学成分的分离中,有时越纯化药理效应越减弱,并且一种甚或多种单体成分或成分群并不能等同于复方的药效,在多种化学成分或成分群之间,也存在着相互作用的可能性。故在工作中,要尽可能避免化学纯化与药理效应的脱节现象,努力建立“药效导向指标”引导下的化学分离实验设计与方法。如果采用中药复方粗制剂或部位提取物,直接进行细胞与分子水平的药理作用机理研究,也存在着模糊性、不确定性等严重的缺陷,难以从真正意义上阐明药效物质的作用机理,包括作用途径、环节和靶点。这些问题都不是能够简单化地加以解决的,需要工作积累。在当前,允许和鼓励采用各种思路、方法、手段进行“多元化”的中药复方药效物质基础和作用机理研究是切合实际的和非常必要的。

**2.3 中药复方配伍理论研究** 中药复方的最大特点是多种药物的相互配伍,即达到一种优化组合的药物整体,从而发挥复方治疗的整合调节作用,因此,复方配伍理论是中药组方法则的核心。配伍理论的内涵丰富,主要有药物的君、臣、佐、使、相反、相畏、相杀、七情和合、以及“药对”配伍等等,在研究中需要根据所研究的具体方剂设计配伍规律研究的具体

内容。此外,中药复方配伍是以治则治法理论为前提的,故中药复方的研究常常离不开治则治法的研究。

**2.4 中药复方药物作用模式理论研究** 西医学常以单一化学结构的药物进行治疗,多为“单成分、单靶点”的药物作用模式。中医学是在辨证论治理论指导下复方用药的整体性治疗,多为“多成分、多靶点”的药物作用模式,这是中医学临床治疗的重要特色,也具有明显的优越性。通过系统的研究工作,以大量的现代科学研究数据为基础,从组织器官、细胞、分子水平阐明中药复方多成分、多途径、多环节、多靶点的药理作用特点与机理,以及其作用特点与传统中医治则理论和复方配伍理论的科学联系,进而建立“中药复方多维整合药物治疗作用模式”新理论,这对于发现和解析新的生命现象、寻找重大疾病防治的新途径,以及促进现代中医方剂学的发展和现代医药学新的学科生长点产生都具有重要的理论和实践意义。

**2.5 中药复方新成药创制体系规范化和现代中药产业工程技术研究** 中药复方成药是我国药物出口创汇的主要来源之一,进一步研究和开发中药复方新成药,具有显著的经济和社会效益。然而,目前我国的中成药产品缺乏国际市场竞争力,使我国中药产品在国际中成药市场的占有份额仅为3~4%左右,这与我国传统中药生产和出口大国的地位是极不相称的。此外,“洋中药”对我国国内中药市场也带来了严重的冲击,据悉1998年我国“洋中药”的进口额首次超过了中成药的出口额,这不能不使我们感到痛心和忧虑。为了抢占复方中成药的国际市场,许多国家特别是亚洲一些国家加大了对中成药研制和生产的力度与规模,其科技含量也不断提高,给我国中成药生产和出口带来了更大的压力。据不完全统计,日本现有汉方药厂700余家。到1995年秋,日本建成的多座装备现代化的中药制药厂,生产2000多个制剂品种,中药年产值已超过1000亿日元,仅津村“顺天堂”一年的产值就相当于我国中成药产品的出口总额,在国际中成药市场上占有大部分份额,该厂生产的“柴苓汤”1992年12月已获FDA批准临床试验许可证。韩国现有中药厂80家,1985~1998年间已对我国80余个经古方和现代方剂进行了研究,旨在进一步提高上述中成药生产的水平和内在质量。该国1990年的中成药产值为5亿美元,而仅人参制品年出口收入就超过2亿美元,占领了90%以上的欧洲人参市场。此外,我国一旦加入世贸,中成药产业的发展既是机遇,也是挑战,其压力将会更

大,关键在于要有高质量的精品。

我国与其他国家相比,在中成药的研制和生产的规范化以及工程技术方面相对落后,从现代复方中成药的基本要求来讲,主要是优质、高效、安全、稳定、质量可控,并且具有“三效”(高效、速效、长效)、“三小”(剂量小、毒性小、副作用小)等特点。要达到上述要求,首先要抓好“规范”,即建立既符合新药研制与生产国际惯例的基本要求,又能体现我国中药新药创制特点,特别是中药复方新药特点的系列性规范,尤其是中药新药研究、生产、临床应用的有效性和安全性评价规范。近年来,我国在建立规范上开展了一些工作,但必须加大力度,尽快予以完善并推广应用。还须指出的是,中药新药创制必须从中医临床历代的和现代的丰富经验和实际情况出发,体现自己的特点,而不能单纯照搬西方的东西。一方面我们要努力向国际性规范和惯例接轨,另一方面也要通过中药复方的基础研究和中成药开发研究,努力搞出自己的规范来,让别人向我们接轨。

在抓好“规范”工作的同时,必须努力提高中药产业的工程技术水平,主要是尽快提高中药制备工艺和剂型的现代化水平,进而全面提高中药产业的现代化水平。近年来,药物制剂技术在国际上发展很快,已进入释药系统时代,第四代靶向给药制剂已进入市场,而目前我国中药制剂基本上尚处于一、二代制剂水平。日本汉方药由于重视工程技术研究,使之进入了国际先进行列。因此,我们要尽快研究和采用高效提取、分离、制备的新方法、新工艺、新技术,如制备色谱、膜分离、固相萃取、二氧化碳超临界萃取等,同时利用现代化学工程原理和技术,解决中药产业中的分离、浓缩、成型等过程相关的关键理论和技术问题。在中药剂型方面,要积极借鉴和引进现代药剂学的新理论、新辅料、新技术,优化和改进传统的中药制剂,研制新的第三、四代中药新制剂,这是提高我国中药产业科技水平和提高中成药产品国际竞争力的关键所在。

**2.6 中药有效部位(或化学组分)新复方的组方理论与实践** 中药新复方的产生常常是源于临床实践,以中药药材组方,故其临床实践经验是中药新复方产生的唯一基础。在国家卫生行政部门中药复方新药的审批办法中,也严格要求并制定了一系列的适应上述特点的审批规定。然而,随着现代中药复方基础研究的发展和现代中药复方新药的研制与开发,特别是现代高新技术与方法在中药复方研究(包

括中药复方新药)中的应用,在中药复方组成及其提取工艺等工程技术诸多方面,都产生了很大的观念转变和技术革命,使得中药新复方的产生途径与方式出现了新的端倪,即以已知有效的或研究被认为有效的某些单味中药的有效部位提取物或有效化学成分群组成新的中药复方并开发成新的中成药产品。这种新复方即不同于传统中药复方,也不同于单味药的部位提取物新药或中药单体化合物新药,而是多种中药材的有效部位或有效化学成分群组成的“新复方”。很显然,这种“新复方”可能在药效以及在质量控制等很多方面,都具有新的特点和优点。这一“组方”设想的提出,可能是传统的中药方剂学理论发展和学科发展的新的生长点,应当予以高度重视。目前,我们和国内少数学者正在进行这一方面的努力探索,并取得了可喜的苗头,值得在理论上和实践上加强研究,逐步总结经验和规律,力求在不太长的时期内形成中药复方基础研究和中药复方新药创制的新的研究领域。但这一组方思路及其实践,也必须基于临床和实验的有效性与安全性,这是新复方产生的根本基础。

### 3 结语

运用中药复方进行整体性治疗,是中医学临床药物治疗的主要方法与手段,也是其特色和优势之所在,故对中药复方进行基础研究,是中医学基础研究的重要内容之一,对于发扬中医药学术、创制中药新药和推动中药产业科技进步、促进学科发展等均具有重要的意义,必须予以高度重视。

在中药复方基础研究的思路与方法方面,其指导思想 and 基本原则,必须坚持以临床中来、到临床中去,结合中医药理论和临床实际进行科研选题和设计,同时积极采用现代科学技术的方法与手段,努力提高其科技含量和研究水平。在研究内容上,要着重研究与建立适应于中药复方基础研究尤其是复方化学和药理研究的方法学,并努力在药效物质基础和作用机理研究、复方配伍理论研究,复方药物作用模式研究、以及在中药复方新药创制规范化和中药制药工程技术研究等方面有较大进展或取得某些突破。中药复方基础研究是一个复杂的巨系统工程,难度很大,但意义也很大,应当组织力量,联合攻关,不能搞“小而全”和低水平重复。在研究思路与方法上,没有现存的模式可循,应当支持和鼓励开展“多元化”的研究工作,然后积累经验,提高水平。但不管怎样,这一工作必须始终坚持下去,并使之不断发展。