

· 论述 ·

近年中医方剂药理学研究进展 (上)

邓文龙 龚世蓉 周莉萍

(四川省中药研究所 重庆 630065)

自首届全国中医方剂学术会议(1990·桂林)至今,已有近五年的时间了,回顾这五年的中医学研究,我们高兴地看到在我国方剂的研究已进入一个新的时期,走上了一个新的台阶。这表现为方剂的基础研究已受到相当重视并广泛开展,所涉及的研究面、开展研究的学术思想、研究路线和采用的研究方法,以及由此得出的研究结果的广度和深度都取得了较大的进展,与国外进行的中医方剂研究相比,中国学者对中华传统文化的深刻体验和研究中的睿智雄才以无可比拟的优势昭著于世,本文拟主要以中医传统名方的药理学研究为例对近年的成果作一述评。

1 解表剂

解表剂研究仍是方剂研究的热点,并因其独特活性的深入阐明表现出中医方剂的卓越内涵及我国研究人员的深厚功底。富氏继对桂枝汤调和营卫、汗腺分泌、体温及肠蠕动双向调节以及分煎合煎、组方原理、服法和加减化裁及类方等全方位系统研究从而使这一《伤寒论》群方之冠的深刻内涵得以重新焕发绚丽光彩之后,进一步对桂枝汤解热和体温双向调节作用的机理进行了深入探讨,发现桂枝汤在对IL-1, IFN及TNF这三个独立的致热原以及PGE₂和cAMP所致发热均有明显解热作用的同时,还具有体温调节活性,如桂枝汤能使酵母致热大鼠体温下降,但又能使安痛定所致低体温大鼠体温升高,与此相应,桂枝汤可使发热动物血浆及下丘脑PGE₂和cAMP水平下降,cGMP水平上升,cAMP/cGMP比值下调,但又能使低体温大鼠PGE₂和cAMP上升,cGMP水平下降,cAMP/cGMP比值上调;桂枝汤既能抑制蛙皮素所致冷环境中大鼠的降体温效应,又能翻转蛙皮素拮抗剂D-苯丙-蛙皮素于发热大鼠的升体温作用,表明桂枝汤对体温的双向调节作用可能与其对PGE₂、环核苷酸代谢和对下丘脑体温调节

中枢中蛙皮素受体的调节作用有关。从而从分子水平揭示了桂枝汤独特的药理活性。另一方面,由于IL-1、TNF、PGE₂及环核苷酸等对机体许多基本生理病理过程有重要影响,上述结果还诱人地展示了桂枝汤作用值得拓展和更深入研究的广阔前景。此外,富氏还从发汗、解表和抗炎三个解表剂最基本的作用及抑制肠运动亢进和毒性探讨了麻黄汤、桂枝汤、银翘散及桑菊饮的药物动力学,在动物身上分别求得了这些解表代表方剂的最低起效剂量、相当于临床药效剂量的效应消退半衰期、效应维持时间和效应达峰时间。根据效应消除半衰期制定的给药方案的药效显著优于习惯性常规给药方案,这些结果不仅印证了传统经验关于解表剂功效、作用特点和不同方剂作用的差异,给临床应用提供了基于现代科学研究结果的重要参数,而且为用药理效应法对多成分以至不明成分的中医方剂或中药的药物动力学研究的方法学做出了很有价值的探索。另有一些研究者也对解表剂继续做了大量工作,如对桂枝汤毒性及药效的时间药理学研究、桂枝汤及其类方调补脾胃功效的研究和探讨,并有报告从肺炎球菌感染初期的体温下降和畏寒表现、寒冷所致红细胞免疫功能及白细胞吞噬活性降低等方面探讨了麻黄汤的“温”性。

成都中医学院继通过对大量解表方药的广泛研究从而总结出解表方药的一些共性之后,深入研究了作为辛凉解表的代表方银翘散解热作用的机理,发现其对内生致热原(EP)所致发热有显著解热作用,但不影响内毒素诱导的EP生成,还能激活热敏神经原,解除致热原对热敏神经原的抑制,阻断致热原对冷敏神经原的易化,表明银翘散的中枢解热机制与非甾体类解热镇痛药有所不同。而桑菊饮则能显著抑制EP的诱生。

扶正解表方剂开始受到重视并进行了一些基本

药效的研究,如参苏饮的解热、镇痛、镇咳、祛痰及增强 RES 功能,人参败毒散的抗炎作用等。在临床扶正解表是一类很有用处的具有特殊功效的方剂,且其成方兼含扶正、祛邪二大基本治则,从某种角度看研究甚多的玉屏风散与这类方剂虽分属不同类别,有不同的功效和作用特点,但毕竟有着基本的共同点,可见有必要对这类方剂进行深层次的研究,这可能对于深刻揭示中医方剂及多治法合用的特色和优势将是颇为有益的。

2 清热剂

清热剂近年研究的一个重要特点是方证结合。基于病原微生物及其毒素是中医热毒之邪的主要物质基础并可用此而复制与人类温病颇为相似的实验性卫气营血过程,应用内毒素、病毒、细菌等复制温病模型并研究药物对气分大热、营分证或热入营血证的作用取得了较好的结果,如研究表明白虎汤可降低内毒素所致家兔气分证体温,但却不能拮抗其血小板降低及血小板聚集性的增强,但白虎汤加丹皮、丹参、赤芍则可显著拮抗上述血小板改变。白虎汤还能显著保护巴氏杆菌所致小鼠死亡,减少死亡率,延长生存时间。清营汤也可抑制内毒素性发热。宗清营汤之意的新方解毒凉营护阴液(生地、黄连、玄参)能阻断巴氏杆菌所致温病气营传变,抑制高热,改善症状,减轻重要脏器的病理损伤,提高生存率,延长存活时间,其机理可能与抑制脑内 PGE₂ 升高、促进免疫防御机能、减轻对脑细胞的损伤及改善血液粘度和抗 DIC 等作用有关。清瘟败毒饮对内毒素所致家兔温病气血两燔证可有效地控制传变,扭转病势,能顿挫高热,拮抗白细胞及血小板改变,拮抗高粘度综合征,减轻肺、心、肝、脾、肾等重要脏器损害,降低死亡率。而犀角地黄汤(加玄参)并用生脉注射液则可显著拮抗内毒素所致热入血分之热厥气脱证,改善出血,防止体温骤降,防治凝血功能及血液流变学障碍,减轻脏器病变,合用的效果优于单用,疗效机理可能与促进 RES 功能,促进内毒素廓清有一定关系。

另有实验还表明,由达原饮与升降散方而成之抗戾散可显著抑制兔出血热病毒所致家兔发热。以清气凉营为法之清瘟口服液能显著抑制兔出血热病毒所致家兔高热和脑脊液 PGE₂ 升高,改善血流变性及免疫功能异常,减轻脏器损伤,保护动物免于死亡,临床治疗 110 例病毒性高热患者在解热、改善症

状、减轻肾衰、改善微循环及免疫功能方面均有较好疗效。上述这些研究由于证模型复制中病因及证候表现与临床均颇一致,因而其研究结果无论在加深对中医温病病理的认识、揭示方剂治疗作用及作用特点方面均有较强的说服力,且因此而有助于高效新药的开发研制。

清热剂的研究还有其它许多工作,如黄氏在证明黄芩汤具有抗炎、解热、解痉、镇痛、镇静等作用的基础上进一步进行了拆方配伍研究,结果表明全方作用优于各单味药,其清热止痢功效主要来自黄芩,而缓急止痛功效主要来自芍药甘草配伍。有报告对黄芩滑石汤祛湿热畅中焦的机理从抗内毒素所致发热、白细胞和血小板变化、肺水肿等以及促进胃排空、抑制肠运动亢进等方面进行了探讨。此外,还有关于龙胆泻肝汤的抗炎、抗过敏和抗感染作用;黄连解毒汤的抑制肠运动亢进及抗腹泻、抗脑脂质过氧化作用;泻心汤的增强耐缺氧和抗疲劳作用等报告。

3 泻下剂

与前些年相比,近年泻下剂研究主要特点是对代表方剂如大承气汤的研究受到重视并取得突出进展,以至对泻下剂作用轮廓及机理尤其是其独特作用的揭示和深入认识已可以主要来自于对方本身的研究而非来自于由其主药大黄作用的推导。攻下法对急腹症的卓越临床效果促进了对其代表方大承气汤疗效原理的研究,围绕其对急腹症基本病理过程的研究发现大承气汤及其主药大黄对此具有多方面的良好作用,如大承气汤能促进豚鼠结肠带平滑肌细胞的细胞膜去极化,加快慢波电位发放,增加峰电位的发放频率,还能促进胆囊切除术患者血浆胃动素水平的回升和实验性肠梗阻家兔十二指肠肠壁血管活性肠肽 VIP 水平下降;抑制肠梗阻大鼠⁴⁵Ca²⁺内流和肠粘膜组胺含量及血浆组胺酶活性的降低,防止小鼠离体小肠对葡萄糖和 Na⁺ 的吸收。应用生物微球技术的实验表明,大承气汤还能显著抑制实验性腹膜炎家兔肾、空肠、回肠、胃粘膜、胃浆肌层等血流量的大幅度降低,抑制肠梗阻动物门静脉、肠壁组织的 VIP 水平增高。此外,大承气汤还有一定抗菌抗内毒素作用,复方大承气汤能防止梗阻性黄疸患者内毒素血症的发生,对于腹内感染患者大承气汤可加速血中内毒素的清除,抑制 TNF 的诱生,降低 PGE₂ 水平,大承气汤还有抗脂质过氧化、抑制自由基损伤等作用,从而从梗阻、血运障碍及感染等多

方面揭示了大承气汤对急腹症疗效的主要机理。

基于肺与大肠相表里,用灌服次碳酸铋形成燥屎内结、肺气上逆模型,大承气汤可使肺泡巨噬细胞计数增多,死亡率降低,肠及肺病变减轻;而对于实验性呼吸窘迫综合征及严重创伤性RDS患者,大承气汤又均有良好防治效果,表明中医肺与大肠确存在着特殊的生理病理联系。

此外,还有研究报告了大承气汤的抗炎作用与微量元素的关系、小承气汤的保肝作用以及众多基于防治便秘需要对润下方本身及结合剂改新药研制的药效研究。

4 活血化瘀剂

近年我国对活血化瘀剂的研究有逐渐向深层次发展的趋向,其中对补阳还五汤的研究已较集中于对脑本身而更接近于其主治,如发现补阳还五汤能显著降低脑卒中家兔升高的全血粘度、红细胞压积和血小板聚集活性,并有显著降脂作用。该方还能改善脑循环及血液流变学,保护实验性脑水肿时脑细胞损伤及缺血再灌注所致鼠脑损伤,改善脑组织水和 Na^+ 代谢,抑制脑匀浆脂质过氧化和脑水肿时氧自由基对脑细胞与血脑屏障的损伤。临床对缺血性中风患者也可见服用补阳还五汤后,随着肢体功能的恢复和临床指征的改善,血浆脂酰氢过氧化物(AHP)水平显著下降。此外,发现补阳还五汤还能显著提高红细胞膜的流动性、抗血栓形成并促进血栓溶解及一定的增强耐缺氧、耐疲劳能力等也有助于对补阳还五汤临床疗效机理的认识。另有研究还发现补阳还五汤能促进腓总神经损伤大鼠神经传导速度和伤肢功能的恢复,改善临床肝炎后肝硬化患者血液流变学异常。

临床治疗疑难病证每有奇效的血府逐瘀汤等五逐瘀汤的研究仍少,一些研究表明血府逐瘀汤能改善红细胞变形能力,改善血液流变性,增强人体下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴调节机能。郑氏拆方发现该方中活血及行气两类中药配伍在改善血液流变性、微循环及抑制脂质过氧化方面均有协同效果。临床上该方能改善多种疾病的高血粘滞综合征。身痛逐瘀汤具有抗炎、镇痛、抗过敏等作用,提示可用于对类风湿性关节炎的治疗。另有研究对8种活血化瘀剂对花生四烯酸所致家兔血小板聚集性的影响进行比较,结果表明以膈下逐瘀汤、身痛逐瘀汤及少腹逐瘀汤作用最强,补阳还五汤及血府逐瘀汤次之,四物

汤及通窍活血汤再次。这种在同一模型对类方作用进行比较性研究无疑仍值得提倡,药效的比较不仅有助于对方剂作用特点的认识,也有益于总结治法原理并“以方探理”。

大黄蛰虫丸因其组方虽同属活血化瘀之剂而集通经活络、破血祛瘀、破结散瘀之品外,还有滋阴养血之地黄、芍药、甘草和清热润燥,宣通肺气之黄芩、大黄、杏仁,攻瘀而不伤正,并因其对肝病、心血管疾病、妇科疾病等的良好疗效而受重视,除已发现其具有保肝、降脂、抗凝作用外,近发现其还具有改善激素性血瘀证大鼠血小板聚集活性及血液流变学异常、抑制血栓形成等作用。张氏的研究表明该方能抑制血小板聚集和粘附,抑制血栓形成,提高动脉壁6-Keto-PGF_{1,2},降低血浆TXB₂/PGI₂比值,并能抑制白细胞聚集和粘附,改善微循环,抗心肌缺血,为该方拓展至冠心病的应用提供了药理基础。

桃核承气汤本身国内少见有研究,然其加味方(桃仁、桂枝、大黄、炙甘草、黄芪、生地)因临床对糖尿病有一定疗效而引发了系列研究,发现该方确有降糖作用,其机理与促进胰岛素分泌及胰岛内分泌细胞的修复、抑制胰腺及胰外组织分泌胰高血糖素,改善胰腺微循环等有关,而该方尚能减轻或延缓糖尿病鼠肾小球毛细血管基底膜增厚,揭示其对糖尿病并发微血管病变也可能有防治效果。

活血化瘀剂中还报告了云南白药对实验性髓室底穿孔及改善血流变性作用;生化汤的抗血栓、抗炎作用,乌鸡白凤丸的保肝及抗肝硬化作用以及下瘀血汤的抗凝、溶栓、抗炎、改善血流变及微循环作用等。

由上可见对活血化瘀剂的研究虽深度有所拓展,但显然势头相对减弱,鉴于临床活血化瘀几乎总是联用其它治法以获良效,而某些活血化瘀名方正好体现了多治法合用的优点,看来仍有必要加强对此的研究。

5 补益剂

近年补益剂的研究得到很大发展,这可能既原于其本身丰富而独特的内涵,又与当今社会的需求和研究者的兴趣有关。表现为既有不少严肃的高水平研究,又有大量一般性研究,本文不拟涉及那些“应酬之作”。

作为补气基础方四君子汤的研究除仍着眼于调节胃肠功能、增强免疫、抗突变等活性外,注意到它

的抗氧化和抗缺氧活性。许氏对饮食失节型脾虚小鼠进行了全身各系统的形态病理学比较,表明脾虚小鼠是一种以消化系统为特定病变,涉及呼吸、生殖、免疫、内分泌等各系统的全身性疾病状态,而四君子汤对此均有复健效果,这对于拓宽研究思路甚为有益。还有研究从小肠电活动(MMC)印证了四君子汤及加味方能调节脾虚动物肠运动紊乱。值得注意的是一组对四君子汤、四物汤和八珍汤对免疫功能 and 抗贫血效果的比较研究,其结果表明无论是对氢考所致淋巴细胞增殖的抑制、环磷酸胺所致IV型变态反应或溶血素生成以及RES功能的抑制,或是对溶血性贫血的防治三方中均以四君子汤为优。有报告四君子汤能明显抑制内毒素激活白细胞诱发肝匀浆脂质过氧化物的生成,四君子合六味地黄丸可显著降低肝、脑、肺的过氧化脂质含量,提高SOD活力,四君子汤还对多种原因所致缺氧死亡有显著的保护作用,这些结果对深入了解四君子汤补气功效、拓展其临床应用均有裨益。香砂六君子汤临床对胃炎胃溃疡有良好疗效,研究发现其能调节脾胃功能并对多种原因所致胃粘膜损伤有明显保护作用,能提高已减少的胃窦G细胞,改善胃肠内分泌机能。芪陈四君子汤也有显著抗溃疡作用。与日本对十全大补汤的大量研究相比,近年国内对此方药理研究的主要出发点乃在剂改新药研制。但对补中益气汤的研究则有所发展,进一步从胃粘膜细胞能量代谢(ATP- Na^+ , K^+ , Mg^{++} -ATPase-ADP系统)及环磷酸腺苷系统(ADP-AC-cAMP系统)探讨了该方抗胃粘膜损伤的机理,从肝、胃、血清核酸蛋白质代谢探讨其益气健脾及治疗慢性乙肝疗效的机理,研究还发现补中益气汤有免疫促进作用,当与促甲状腺激素释放激素合用时抗应激所致红细胞免疫功能损伤的协同拮抗效果更强。另外,在发现该方抗肿瘤抗突变作用的基础上进一步研究了其抗肿瘤作用的机理与抑制癌细胞LPO生成的关系。还有研究发现补中益气汤有温和而剂量依赖的升高收缩压、舒张压和平均压作用,减慢心率但不增加心肌耗氧,并增强耐缺氧能力,这对该方治疗气虚下陷提供了另一方面解释。保元汤补气而兼温阳,除已证明其具有增强心泵功能、抗休克、免疫促进等作用外,近还研究了其对心肌缺血、自身免疫性肝病及提高红系造血祖细胞的增殖、分化能力从而改善慢性肾衰患者贫血状态等作用。

这里值得一提的是在四君子类方中以四君子为基础,加陈皮为异功散,兼能理气醒胃;加陈皮、半夏而为六君子汤,则兼化痰湿;再加木香、砂仁为香砂六君子汤兼理气散寒而止痛;而保元汤则重在补气而温阳。上述诸方证治虽有不同然总不离四君子之本,倘能对这组方剂进行药理学的比较研究,则不惟有助于发现诸方作用的各自特点和从深层次了解化痰药物的药理活性,也显然对于中医成方、配伍及化痰理论经验的阐释有所助益。

玉屏风散按其分类当属固涩剂,但为利于比较仍在此讨论。免疫增强和免疫调节是该方的主要药理活性,近年研究进一步发现玉屏风散能增强被抑制的免疫功能,如增强人工风寒气象环境所致免疫功能低下。用流式细胞术研究还表明加味玉屏风散(加麦冬)能促进青年及老年鼠淋巴细胞DNA的合成,加快其分裂增殖。另一加味玉屏风散(加当归)可显著降低绿脓杆菌对慢支大鼠呼吸道粘膜的粘附,从而阻止或减轻感染过程,从一个侧面说明了该方“屏风”功效。另有研究表明加味玉屏风散还可减缓肺、肝、脾及睾丸、卵巢老化性病变,对于老龄鼠该方能降低自发性肿瘤的发生率,改善微循环,提高SOD活力,并增高RBC及Hb,提示该方可望在抗老防衰上找到用处。还有报告对古今剂量比例的玉屏风散进行了有益的药理比较。

基于同一原因,将生脉散纳入补气方叙述也似更为妥贴。近年对其研究的热度有所下降,但仍有一些重要结果值得一叙,一是在其救治心脑血管疾病方面,发现生脉注射液对在体心肌缺血再灌注损伤有良好的保护作用,能抑制再灌注所致脂质过氧化,改善心肌功能,防治梗死。对于全脑缺血再灌注损伤的保护机理也与抑制脂质过氧化有关。对阿霉素所致心肌细胞损伤的保护机理也均与抗氧化有关。另有在慢性充血性心衰患者用超声波心动图的研究表明生脉液能改善左室收缩及舒张功能,而不引起心肌耗氧量增加。有研究口服生脉饮在缓解气阴两虚型冠心病心绞痛时也见血流变学及微循环改善。还有研究发现服用生脉饮能明显预防高原低氧所致人体心钠水平的降低,由于心肺气虚患者也可见血浆心钠素下降,此一结果不仅有可能扩展该方于防治高原疾病,对气虚本质及生脉散补气作用也是一个说明。(待续)