

近年中医方剂药理学研究进展(下)

邓文龙 龚世蓉 周莉萍

(四川省中药研究所 重庆 630065)

参麦注射液源于《症因脉治》之参冬饮,为由人参、麦冬等量制备之注射液,它具有几乎与生脉注射液相同的作用,如抗休克、抗心律不齐、增强免疫、正性肌力、扩冠、抗心肌缺血等而毒性更低得多。近在慢性阻塞性肺病患者身上用电阻抗呼吸图仪监测发现该液对疲劳膈肌有正性肌力作用,在急性心肌梗塞患者身上用 Swan-Ganz 导管及多功能血流动力学监测仪发现该液有良好的血流动力学效果,能使右心房平均压、平均肺动脉压及肺毛压降低,而心排血量、心脏指数、每搏排出量及每搏指数增加,动脉血氧饱和度上升。在非小细胞性肺癌患者身上发现该液可显著提高化疗效果,改善化疗药消化系统及心脏毒副反应,拮抗化疗所致免疫功能及白细胞损伤。

四物汤为补血基本方,但研究发现其补血作用并不太强,作用机理可能与增高血清中集落刺激因子、促进铁的吸收有关。四物汤还有免疫促进、改善血流变、抗自由基损伤及 α 受体激动作用。与此相似,八珍汤也具有一定补血、免疫促进以及降低过劳致气虚动物全血粘度等作用。上述研究尚看不出这两个补血、气血双补的基本方作用有何特色。对另一补血要剂当归补血汤的研究则仍较活跃,发现其补血作用机理与刺激正常或环磷酸胺致血虚模型鼠

集落刺激因子(CSFs)活性有关,拆方发现仅当归能促进 CSFs 生成,而黄芪则抑制之,配伍为全方则又能刺激 CSFs。研究还发现加味当归补血汤(加枸杞子、甘草)能显著改善实验性 T_H 细胞缺陷小鼠之免疫功能,而给用其治疗免疫缺陷疾病带来曙光。当归补血汤还能提升癌患者的白细胞及 T 淋巴细胞比率。此外,还有一些关于本方的保护心肌、提升血压、耐缺氧、保肝、免疫促进及其加味方(加党参、女贞子)促进 NK 活性的研究。近对归脾汤的研究仍仅见于增进记忆和抗氧化。炙甘草汤的研究则仍局限于抗心律失常作用,研究表明本方的抗心律失常作用以对阴虚大鼠更佳,而对脾虚大鼠则差,抗心律失常机理可能与改善植物神经功能紊乱,及抑制 Na^+ 内流有关。炙甘草汤加味(加酸枣仁、柴胡、茯苓、白术)抗心律失常作用更佳。

近年对补阴剂的研究趋于活跃,尤其是六味地黄丸的研究,在广度和深度上都有发展。除继续探讨其抗肿瘤作用外,刘氏于该方中加入川芎、莪术、鸡血藤等而成六味地黄活血汤,发现此方对六株人类肿瘤细胞都有明显抑制作用,但并不影响 DNA 合成,流式细胞法表明能阻断细胞于 G_2 和 M 期,表明其可能为一种周期特异性药物。尤有意义的是此方尚能促进 PG 细胞恶性表型明显逆转,并增强免疫

功能。有报告系统观察了六味地黄汤对癌化疗药物毒副作用的拮抗效果,临床表明该方此作用以对呈阴虚证患者的效果为佳。老年多肾虚,近年六味地黄丸的研究围绕此而多有发现,如增强巨噬细胞活性,拮抗激素所致血浆皮质醇下降及胸腺萎缩,改善老年鼠免疫功能,改善老人肾小管重吸收功能,抗氧化等。更年期综合征患者不仅雌激素水平低落,且雌激素受体含量下降,服用六味地黄丸后在症状改善的同时,可见雌激素水平及受体均明显增高。另有研究该方却可使肾虚患者升高的血浆 cAMP 及 E_2 降低,而降低的 T 升高,使其达到或接近正常。还有研究表明该方可拮抗氢考小鼠雄性附性器官的萎缩,增强动物交配能力。由于六味地黄汤能增强垂体-肾上腺皮质功能,表明进一步探索该方对神经体液免疫调节网络的影响是颇有意义的。另有一些报告研究了本方对糖代谢、对心、肾缺血及冠心病患者血液流变学以及实验性药物中毒性耳聋的影响。作为代表经方之一,六味九组方甚为严谨,多个拆方的实验研究证明了这一点,如去泽泻、茯苓问题,三补三泻问题,单味与全方问题等。六味丸类方也多有研究,如杞菊地黄丸的免疫活性、对肾虚型高血压患者 β 肾上腺受体的下调作用和知柏地黄丸的降糖、耐缺氧、免疫促进等。

与此相似对其它补阴方剂近年也有所注意并加以研究,如一贯煎的抗溃疡、抗肝损伤及抗炎免疫活性;二至丸对血脂、血小板聚集及血栓形成、肾上腺皮质激素代谢的影响及免疫活性;左归丸的雌激素样活性等。

肾气丸的研究仍着眼于对加龄特别是性腺的影响,如改善老年鼠淋巴细胞 DNA 损伤、改善中老年人微循环、促进老龄大鼠学习记忆能力、恢复受损睾丸功能等。研究发现该方可提高老年雌鼠或雄鼠血清雌二醇或睾丸酮,增加睾丸重量,临床在改善阳虚症状同时可见血浆皮质醇略有升高但白细胞糖皮质激素受体则显著升高并恢复至正常。结合前述六味地黄丸能升高雌激素受体水平,这种涉及受体的研究有可能从高层次反映出中医某些方剂作用的特点。此外还有一些报告对该方的抗衰老、抗羟基胺性及氢考性阳虚证、抗肾毒血清性肾炎、免疫促进、骨痲生长及一般作用如耐缺氧、抗心肌缺血、抗心律失常、抑制血小板聚集等进行了研究。

右归丸和右归饮都重于温补肾阳,实验表明右归丸能使地塞米松所致钠泵活性低下明显升高,加

入川牛膝则几使其恢复至正常。能明显改善氢考阳虚大鼠中脑中央灰质单位放电频率的升高和对刺激的反应性降低,还能改善可的松致豚鼠阳虚表现,减轻速尿所致耳蜗电位受抑程度。而右归饮则可从重量、形态和功能方面均能拮抗皮质酮所致大鼠下丘脑-垂体-肾上腺-胸腺轴的抑制。升高氢考所致小鼠血浆皮质醇及 cAMP 低落,并显著拮抗其所致免疫抑制。

五子衍宗丸是补肾益精良方,此前少有研究而晚近却受青睐,先后对其促进性腺功能、抗衰老、降糖及抗脂肪肝作用进行了研究。发现该方能促进雄性器官发育,提高青年及老年鼠血清睾酮含量,降低 E_2/T 比值,增加精子数及精子活力,提高雄鼠生育力,并能升高老龄鼠下丘脑 NE 含量、降低 5-HT 及 5-HT/DA 比值。临床上该方在改善老年肾虚衰老症状的同时也可见血浆睾酮上升, E_2/T 比值下降,还见红细胞 SOD 活力升高,血浆 LPO 下降,并能延缓老人智力减退。五子衍宗丸加淫羊藿也具有显著的升白、抗氧化及雌激素样作用。临床用五子衍宗丸治糖尿病有一定疗效,实验表明其不影响正常动物血糖,但对四氧嘧啶或链脲佐菌素所致高血糖鼠有显著降糖作用,并使伴高血脂血症大鼠血脂显著下降。对于乙醇性肝损伤大鼠,该方也能纠正肝脂质代谢异常,并有抗脂肪肝及肝坏死作用。

“虚则补之”是中医应用补法的最基本原则,应当看到许多关于补益剂作用的研究是在正常动物中进行,一些在“虚证”动物身上进行的研究其所用模型本身就非尽妥贴,而机体从各系统器官以至内源性活性分子间相互影响至为密切,且尚有太多未明晰之处,因而在应用这些仅从研究者本身意图出发所选用的某些方面的一些结果以阐释临床效用甚或指导临床用药(如作为新药的药效指标)时务宜审慎;一个作用从另一角度看可能是副作用,检测到的对某个指标的有益作用可能因此诱导或忽略另一些未被检测的指标却是负性影响;再者补益剂常需长期服用而其长期应用是否合宜会否从利到弊也少有探讨。显然这些都等待着进一步的严肃、深入的研究。

6 其它各类方剂

和解剂的研究有所复苏,与日本对小柴胡汤的研究相比,国内研究为数虽少但也有发现,有应用高效液相色谱电化学检测的研究表明该方(用党参)可升高下丘脑 DOPAC 与 HIAA 含量,降低下丘脑、大

脑皮质中 5HT/5HIAA 比值及纹状体 DA/DOPAC 比值。由于上述脑区在神经内分泌、高级神经活动诸如情感、学习记忆中的重要作用,该方对 5HT 能及多巴胺能神经元的激活提供了解开该方“和解”功效的一个线索。另有一组根据临床用治胆汁返流性胃炎有效而进行的研究发现该方(用党参)对多种实验性慢性返流性胃炎模型均有显著保护效果,其机理与增加胃粘液分泌有关。另有以剂改为目的的比较研究复证了该方的抗炎、保肝、免疫促进效果。还有一些研究对其它和解剂的某些药效作了探索,如四逆散的改善微循环、抗病毒及抗炎镇痛;消遥散的抗肝硬化;芍药甘草汤的抗炎、镇痛作用;半夏泻心汤的抗缺氧作用等。与小柴胡汤对脑单胺类递质的影响不同,消遥散可显著升高下丘脑 NA 及纹状体 DA 含量,降低纹状体 DOPAC 含量,但不影响 5HT 及 5HIAA,表明消遥散选择性地作用于儿茶酚胺能神经而可能与其治疗精神性及内分泌疾病疗效机理有关。

温里剂的研究也有一些进展,研究了参附汤的抗氧化、促进 IL-2 生成作用,用急性死亡法测定了其药动力学表观参数;研究了四逆汤的抗烫伤性休克、保护冷冻过劳应激老年小鼠心肌、抗缺血心肌脂质过氧化、抗心率减慢及抗炎镇痛等作用,也测定了其表观药动力学参数;还发现吴茱萸汤能改善脾虚症状、增强免疫功能,而注射给药则有显著强心、升压、改善微循环及抗晚期失血性休克作用。此外还有一些报告对理中汤、附子理中丸等进行了研究。

近年对祛湿剂的研究趋于活跃。其中藿香正气散因其治广泛,乐于为社会接受而引发了多种剂改,如冲剂、水剂、胶囊、袋泡剂、丸剂等,并由此而导致了对于这些产品的药效研究,发现该方具有调节胃肠运动、镇吐、解热、镇痛、抗菌等作用。有研究发现该方能显著阻断肥大细胞脱颗粒而可能在 I 型变态反应疾患有效,另有研究发现藿香正气水有较强的抗皮肤真菌作用,外搽治皮肤癣菌病也取得疗效。对其它祛湿剂也有一些研究,如茵陈蒿汤的降脂、防治胆石症、胃炎炎作用,甘露消毒丹的保肝作用,苓桂术甘汤的抗心律失常、抗心肌缺血及正性肌力作用,真武汤的抗慢性肾炎和强心、抗心肌缺血作用,附子汤的抗心肌缺血、增加红细胞膜流动性及抗血小板聚集作用等以及独活寄生汤的抗炎镇痛作用。在对附子汤的拆方试验中发现附子汤全方可显著抑制 TXB₂ 而增高 PGF_{1α}/TXB₂ 比值,而参、附配伍则虽

可大为增高 6-Keto-PGF_{1α} 生成,但却更大幅度地增加 TXB₂ 生成而使 PGF_{1α}/TXB₂ 比值反而降低,但加入一味白芍后使 TXB₂ 生成大幅度下降,而使 PGF_{1α}/TXB₂ 比值显著升高,从一个侧面反映了方剂组成药间的复杂的相互影响。

对于开窍剂的研究发现安宫牛黄丸对于实验性家兔脑水肿从水肿、炎症及酶活性方面均见有显著保护效果,并能防治脑水肿动物肝脏损伤,本方剂改剂清开灵能明显抑制内毒素发热及发热时脑脊液中 cAMP 的显著上升,上述结果可能对该方醒脑开窍功效是一个方面的说明。对于安神剂的研究则发现了甘麦大枣汤的镇静、抗惊及升白作用,交泰丸的镇静、安定作用及心血管活性,柏子养心丸的镇静、抗惊作用及朱砂安神丸的抗心律失常作用。显然,中医的安神较一般之镇静、安定作用有更为丰富的内涵,如滋养安神其治以补虚为主,而重镇安神也常配滋阴养血或泻火之品,可见要反映中医安神剂作用的特色,还需要拓宽研究思路。

对于其它各类方剂也有零星多系初步的药效研究,如苏子降气汤、麻杏甘石汤、小青龙汤、定喘汤;保和丸、香砂枳术丸及香砂养胃丸;川芎茶调散、地黄饮子、大小活络丸以及锡类散、犀黄丸、紫金锭等。值得一提的是研究发现麻杏甘石汤有免疫增强作用,并能提高患儿细胞免疫功能;定喘汤有显著免疫抑制作用;川芎茶调散在改善偏头痛的同时可使血浆 VIP 及 SP 水平回升;地黄饮子可促进实验性脑梗塞大鼠下丘脑正中隆突与垂体门脉直接有关的血循环并增强下丘脑-垂体-肾上腺轴功能;锡类散抗溃疡的机理与促进胃肠粘膜组织合成 PGE₂ 和抑制幽门螺旋杆菌有关;外用方犀黄丸、紫金锭及六神丸具有抗白血病效果,其主要作用于细胞周期的 S 期等。这些结果对于上述方剂的进一步研究提供了某些线索,并似有助于对某些临床疗效及作用特点的阐释。

7 当我们浏览上述方剂药理研究结果的时候,不难看出近年中医方剂研究的某些主要特点和趋向:

7.1 中医代表传统名方研究论文数及其在中药药理研究论文中的比例均有较大幅度上升,涉及各类方剂百余个。更为可喜的是已初步形成了方剂药理学研究的基本队伍,在北京、广州、上海、四川、山西、江西……都有一批进行方剂的严肃研究的中医药学及中西医结合的专家,他们务实、缜密、求精的研究作风及持之以恒的工作为中医方剂药理学的发展做

出了不可磨灭的贡献。可以相信,如果有足够的投入,凭籍他们的学识、才干、科研品德和牺牲精神,定能在不长的时间内使中医方剂学的面貌焕然一新。

7.2 更加重视从中医理法方药体系中方剂的位置来研究方剂的药理活性,研究中既注意联系相关基本理论、联系病因病机证治及治法,又注意对方剂药效与组成各药药效及其相互影响的探讨,以利在阐明方剂疗效原理的同时能对中医成方理论(如君臣佐使)、配伍、化裁等的规律性、科学性及理论性进行现代科学语言的阐释,并加以发展和创新。

7.3 更加注意到了方剂药理研究与中医学各相关基本学科的紧密联系。研究样品质量的代表性和可控性已为多数研究者所接受并实行,如组成药物的基源、产地、炮制、质量、制剂方法及研究样品的化学质量控制等,致使方剂药理研究已逐渐形成初步规范,结果的可重复性有所提高。另一方面,也相应开展了诸如炮制对药效的影响、样品制备过程中化学成分的动态变化或可能的新成分生成、生物利用度与药效以及药效动力学改变的研究,既拓展了方剂药理研究的广度和深度,又进一步表明规范化样品对方剂药理研究的重要性。

7.4 尽可能地吸取现代医药学理论成果,采用先进的研究手段,并力求将方剂研究推进入世界医学研究的前沿领域,使研究的目标、内容和结果具有足够的先进性、新颖性和创造性,从而使中医方剂学的发展能逐渐接近或达到世界生物医学和药学的前沿水平。如研究选题注意到中医方剂在世界医药学难题(艾滋病、心脑血管疾病、癌症、内毒素性疾病、遗传性疾病等)中可能发挥的独特作用;研究中大量先进科技手段的采用如 HPLC、核磁、电镜、细胞培养等已成常规,细胞分光光度、脑心肾灌流、电化学分析等开始采用;始终注意方剂的整体最终效果,是中药药理学也是中医方剂药理研究的一个特色,在研究模式中对方剂对整体效应、器官细胞功能影响及其分子生物学作用及超微结构观察的同步研究,功能、生化药理学与形态药理学相结合的研究;实验药理与临床药理相结合的研究等都正使中医方剂研究的水平达到一个新的高度。

7.5 中医临床药理学的研究进一步开展。中医方剂的实验研究难以完善地代替临床研究,近年方剂临床药理研究趋于活跃,在观察方剂对病、证、症整体效果的同时,检测特异或非特异的形态、功能和生化

指标改变并进行相关分析,以作为疗效指标的重要证据并探讨疗效机理。显然,这方面的研究还应当大力加强,在这里规范化的证、病疗效标准、关键性的检测项目指标、合理的检测时机以及对同步测试所得中、西相关指标的相关和析因分析仍值得在研究设计中给予进一步的重视。

7.6 紧密联系新药研制、老药改剂或老药新用。人们生活保健及疾病防治要求的不断提高及社会发展中经济浪潮的冲击,使近年中药新药的研制如雨后春笋,天女散花。除了大量的秘验新方外,根据传统名方或其化裁研制的中药新药、新剂型或老药新用为数也不少,这些研究因必须遵循有关规定而较规范,但因新药审评要求而使药理研究具有引人注目的特色或水平者为数不太多,而药效雷同者不少,特别是一些常用指标。尽管如此,这些研究为中医方剂学发展提供的较为牢实的基础资料的价值不容忽视。如能按照世界药学对新药的定义和标准,要求中药新药药效研究必须做出某些特色,以及主要药效学指标须经至少1个非研制单位的具有一定权威性药理研究机构重复验证则可望将更有力地促进中医方剂学的发展。

8 我们在看到这些趋向的同时,感到有些问题有必要作进一步的讨论。

8.1 证的模型 在中药药理学研究中,证的模型显然尤宜于对方剂的研究。近年,新的证的模型的研制仍不断开展,证的模型仍沿用不衰,且籍以阐释方剂的药效。值得注意的是作为一个证的“病理模型”应有一个严格的标准,必须包涵形成该证诸要素中的主要因素。本来在证模型的研制经过一个蓬勃时期后理当坐下来进行冷静的思索和深一步的研究、改进,以臻更为合理,或界定其所属和限定其使用价值,并敢于否定不合理的东西。需知某些证模型从其出世命名就较为粗糙乃至草率,然而却因戴上了证模型的花环而受国人青睐,为一些研究盲目引用且无保留地认定甚至引伸结果。由于许多证的临床本质、病理、生化变化尚未明晰,相应方药的临床效果也尚未见有严格合理的验证结果并制定出标准,因而对应用这些模型获得结果的解释应加审慎,显然,结合临床对证模型进行多方面的深入研究和考核,以对证的经典名方的作用相印证,以不对证甚至恰好相反的方药的作用作反证,对中医病理学中证模型的发展及中药药理学中方剂药理活性的研究均是有益的。由于某些证模型的实质为药物毒性或作用、

机体特殊状态或特殊环境处置的结果,而在世界医学文献库中对这些造模药物如可的松、利血平……的药理毒理研究又颇为广泛深入,某些特殊状态或处置(饥饿、过劳、感染、失血……)的病理生化改变也进行了颇为详尽的研究并积累了浩繁的文献,如能充分应用这些知识财富以丰富证模型的内涵无疑将大有裨益。这里,西药中医属性的研究在证模型方面从另一个侧面提供了很有价值的参考;我们更乐于慎重推荐《中医病理学研究》一书给中药药理学特别是方剂与证模型研究的同道。

8.2 血清药理学 利用给药后血清的特殊药理活性检测以观察药物(包括中药)作用已有长久历史,但作为观察中药特别是方剂作用的常规则方起步,历时颇短,日本和我国的几个研究都取得较好结果,表明其不失为值得一用的方法,但在剂量、取样时间、反应系统、可能进入血清有效成分的生物膜转运,可能诱导的体内活性物质的生成等方面都需要积累数据,倘能在药理活性检测的同时伴以敏感的血清化学成分谱改变检测的同步比较分析则可望得到更好的结果。

8.3 拆方及配伍研究 方剂拆方研究中的拉丁方设计为方剂配伍研究积累了丰富资料,近年更为简洁有效的均匀设计已受方剂研究的欢迎并求一试,迄今已见到的几个研究报告已展示此法在拆方配伍中研究的特点,可以预料均匀设计将为拆方研究提供颇为方便的手段,但需注意的是倘仅以某一药效为指标就欲对方剂组成优劣作出结论甚或以求得“最佳配方”显然不尽妥当,一则方剂常有一方多效和一方多用,再者实验研究结果与临床效果因人兽差异而非尽完全一致。

8.4 方剂的作用特点和方剂的一方多效和一方多用 方剂常由多个中药组成,一味中药常有不只一种有效成分,而一种成分就往往具有多方面的作用,可以想象一个方剂可能具有多么广泛的药理活性,尤其是在药理研究中为得出药效结果而可能将剂量加到足够大的情况下。因而,一个方剂能在许多方面的药理研究中得出结果实属天然,且也因此而与方剂一方多效相符,如果浏览一下若干名方的药理作用谱就不难发现某些药理指标的出现频度甚高。显然应予留心的是一个药物应有自己特有的面孔,因此在研究中应尽可能去发现一个方剂的特有作用或作用特点,尤其是在相当于治疗剂量下的作用特点,于最低或较低剂量下首先表现出来的作用。另一方

面,体内生物活性物质及其广泛生物学活性和病理意义的发现不仅从深层次上为“牵一发而动全身”的机体各系统、器官、细胞间及分子间的相互影响进行了阐明,而且也为长期以来未能破译的中医方药一方(药)多效、平和不亢和双向调控等作用之谜提供了丰富的线索,并可能由此导致中医方药作用的研究日益与现代医学接轨并在某些方面走在前头。

8.5 汰劣存优 真理无止境,学科学术发展无止境,没有发现的肯定无进步,没有否定也将步履维艰,优劣永远是相比较而存在。中医方剂既是中医理论的不可分割的一部分,但又是中医实践性和科学价值的具体体现。方剂是中医治疗的武器,一张方剂是一种治疗特定疾病、证候或症状的药物,因而,从中医方剂的实践价值而言,无论其成方之远近新近,抑或为经方、效方、验方,甚或为新药老药,若无特色便无大意义。现代药学对一个新药有较为严格、明确的标准,当我们在努力发掘这部分宝贵遗产并加以完善、发展的时候,也必须清醒地正视和正确对待经证明并非科学或于当今已无大应用价值的东西,敢于抛弃闪光的谬误,勇于淘汰已证明效属差劣之品。不可能设想,具有博大精深理论、维护十余亿人口健康繁衍、并正处在腾飞发展和完善中的中医药学在20世纪末叶仍能够容忍那些无确切疗效、没有特色甚或靠诱导医学知识贫乏人群进入疾病防治误区的庸劣之作长期偃居高位。药理学工作者应和其它医学工作者一道勇于汰劣存优,求得发展,同时向伪科学进行坚决斗争,以确保中医药学的科学光泽。

8.6 毒性 中药的毒性近时受到重视,但对方剂的毒理学研究则仍少非“被迫”而为者,从某种意义上看,应用先进、敏感的现代科技对某些方剂毒性进行再研究,其意义并不亚于对其药效研究的本身。另一方面,某些药理作用从另一非治疗需用角度看可能是临床副作用的原因,冷静而实事求是地分析这些毒性及药效研究结果,预测其可能在临床的表现显然是有益的,有鉴于这方面研究论文的多方面难度和匮乏,与通过严格研究得到“阴性”结果甚至否定前有结果的药理研究论文相似,本刊与《中药药理与临床》愿为此贡献版面。

通过我们上述的简要回顾和讨论,结合对世界各国对中医药学的研究现状的比较,使我们有充分的理由可以认为鉴于只有中国学者才可能对中医药学从中华传统文化角度具有特殊的天然感应和深刻理解,一旦能把握世界生物医学发展趋势,采用现代

医学先进研究技术,按照中医药学理论经验精髓对方剂进行创造性研究,将使其水平和结果都达到一个新的高度,从而使我国中医药学研究以无以伦比

的优势雄踞世界传统医学研究的霸主地位,让古老的中医药学再创辉煌。

(参考文献从略)