

思路和方法

补 益 药 研 究 方 法 的 讨 论

中医对补益药的认识

补益药,是中药中很重要的一类药物。补益药在临床应用也十分广泛,深受历代医家重视。当前,如何更好的开展对补益药的研究呢?我们认为十分重要的一点是,必须尊重中医对补益药的传统认识,而绝不能偏离了这个主线。

中医认为凡能补虚扶正,增强抗病能力,用以治疗各种虚证的药物,统称为补益药。补益药与中医药理论关系十分密切。如阴阳学说,指导着补益药的临床应用。由于人体内阴阳偏盛偏衰是疾病发生发展的根本原因,因此,调节阴阳,促使阴阳的相对平衡,是治疗的基本原则。而临床上用补益药的目的之一就是调节阴阳,使之恢复平衡状态。又如脏象学说广泛地指导着补益药的应用。例如《伤寒论》太阳病篇“伤寒脉结代,心动悸,炙甘草汤主之”,指出只有心脏真气虚的“脉结代,心动悸”主证,才可用以补气药炙甘草为主炙甘草汤治之;至于临床上可能出现的其他一些症状,如头昏、目眩、失眠、多梦等,均不作为应用补气药炙甘草的主证。再如四气(一般虚证多用平性补益药)、五味(味甘的药物,多数为补益药)、升降沉浮(对病势陷下者,应用补气药配合升阳药治之)、归经(同一补益药,有时可有补肺、补脾、补肾的不同)等中医药理论,都与补益药有密切关系。

我国最早的医学专著之一《黄帝内经》确立了补益药的理论基础。《内经》之“虚则补之”、“损者益之”,即为补益药临床应用的理论根据。而《灵枢·脉度》篇中“虚者饮药以补之”,也指出了有一类药(补益药)是用来治疗虚证的。《素问·阴阳应象大论》中“形不足者,温之以气;精不足者,补之以味”,则是补益药分类的理论基础。《灵枢·百病始生》篇之“当补则补,当泻则泻,毋逆天时,是谓至治”,就是补益药临床应用的基本原则。

历代文献有关补益药的记载,大致可分为两个阶段。明末以前,各家多致力于补益药的发掘、汇集、考证工作,即从《神农本草经》起,至《本草纲目》(及《本草纲目拾遗》)止,是为前一阶段。《神农本草经》

中所载补益药(有“轻身益气、不老延年”或“遏病补羸”作用的药物)约在 50 种左右,主要品种为植物药和动物药。到了《本草纲目》(及《本草纲目拾遗》),补益药已达 300 种左右,主要品种包括草、谷、菜、果、木、虫、鳞、畜、禽等,已使补益药的品种、数量基本定型。自明末至清代,即《本草纲目》以后,则较多注意补益药的效用及其理论上的发挥,是为后一阶段。《神农本草经疏》是真正对补益药从效用及其理论上作了发挥的。如“十剂”对治,反则为误、“同一咸也,泽泻则泻,苁蓉则补”等,即从不同角度对补益药作了论述。《医学源流论》用归经之说,对补益药的药效作了探索,也颇多发明。

历代医家善用补益药者颇多,如钱乙、张元素、李东垣、朱丹溪、薛己、张介宾……等,究其共同之处,都是不离中医对补益药认识之“本”,或作补充,或有发明。所以,我们认为开展对补益药的研究,必须重视中医对补益药的传统认识,只有抓住这个“本”,才有可能取得较大的成绩。

江苏省苏州市精神病院 周长发

中医研究院中药研究所 周超凡

补益药的临床研究思路

把中草药当植物药或天然药来分析研究是西方的研究道路,国外要发现一个有效植物药,往往要从几万个植物中筛选。中药是在中医理论指导下应用,又有大量临床实践为基础,以我国近年发现的靛玉红、青蒿素为例,可以看出按中医理论与临床提供的信息来筛选药物当是捷径。

补益是按照“虚者补之”这一治则针对治疗虚证而言。虚证从中医来说,有气、血、阴、阳与脏腑之虚;从西医来说,又有涉及神经内分泌、免疫、病理等多系统多环节这一特点,因此对补益药的临床研究按照辨病与辨证相结合这样的途径来进行,可以使得补益药的研究逐步深入。

就以我们在探索采用补益中药来减轻糖类皮质激素(以下简称激素)的副作用为例,亦走过不少曲折的路。为了寻找一些中药能减少激素对肾上腺皮质轴的

反馈抑制(以致引起肾上腺皮质等的萎缩)的副作用而又保留其有效的治疗作用,最初从动物实验中发现温补肾阳药能保护肾上腺免受外源性激素的抑制,但将这一结果应用于肾病综合征患者,在激素与温补肾阳药同用时,却迅速出现皮质醇增多症之满月脸等症象。因为临床上大剂量激素应用后会出现热性症状,温补肾阳药又是热性药,这正如火上加油,有悖于辨证。因此,我们在肾病综合征的治疗中,选用生地、知母、甘草这三味滋阴清热泻火的中药与激素同用,既减少了激素的副作用,而激素的疗效亦未受中药影响,这是由于配合辨证而取得成功的第一步。

为了弄清楚这三味中药哪一种有效成分在起作用,最好能找到有效单体,我们在家兔上对三味药的五种粗提物,以地塞米松昼夜抑制试验作逐一的筛选。五种粗提物虽都可在一定程度上保护肾上腺皮质功能,其中以生地梓醇及知母总皂甙有较满意的效果,而当将这两种粗提物在正常人上筛选时却未见到显著的保护作用,这是将动物实验结果作临床验证没有成功的第二步。看来总有思路方法不对头的地方。按照研究西药方法来研究中药,最终是要找到有效单体,若以青蒿素这样提纯的单体针对疟原虫这样单一靶的是可行的;但若要对患者某些功能进行调节,其病因复杂且反馈环节较多,许多方药又有双向调节作用,单一成分是难以完成的。

为什么温补肾阳药与滋阴泻火药都可保护肾上腺皮质免于受到抑制,在这一对药性截然相反的药物上是很难解释的。这样我们就考虑到,相反的药性一定是作用在相反的“证”上,在应用激素的过程中由于激素所造成的假象往往掩盖了疾病的本质,于是在临床和动物实验上同时都改用了短程地塞米松抑制试验。实验结果显示,无论在临床上对正常人血皮质醇的保护情况,或是在动物模型上对肾上腺皮质超微结构及血皮质酮的保护情况,在激素应用过程中姑不论其外象如何(这是使辨证发生困难所在),其内在实质,早期属于阴虚内热,后期属于阴阳两虚,阳虚为主。亦即是说临床应用短程大剂量激素者以配合滋肾阴中药为好,而对长期应用中小剂量激素者以及当激素减至维持量时则以配合温肾阳中药为好。若以外源性激素造成的肾上腺皮质轴上负反馈内抑制,以致肾上腺皮质的萎缩为“病”,则温补肾阳药在应用激素的早期应用是对“病”(因温补肾阳药不论早晚期都能保护肾上腺皮质免受抑制)而不对“证”,这就是结合了辨病与辨证而区分激素应用过程中不同阶段效应以及了解阴阳转化的物质基础,是成功的第三步。当然这项工作还

有待深入。从以上过程可以看出在临床上如何将辨病与辨证相结合处理得好,对于补益药研究的不断深入提供了正确的思路。

上海第一医学院附属华山医院 沈自尹

补益药的调整作用

补益药是中医药宝库中一个重要组成部分,主要作用是调整机体平衡失调,临床疗效不是针对某一特定病种而是针对证的,因此需要辨证论治才能取得预期效果。研究补益药特有的调整作用,对阐明虚证理论以及发展现代药理学的理论和实践均有重要意义。

同一补益药物可因剂量、炮制、配伍以及服药机体机能状态的不同,而调节方向也随之有所不同,此即所谓双向调节作用。例如白术中量健脾止泻,大量益气,治老人便秘;黄芪补气,生用偏于走表,炙用偏于走里,乃表里双调;附子配大量生地加强滋阴,配干姜加强助阳。但特别引人注意的是,机体机能状态不同,调节方向就不同,如人参、刺五加等药理活性常因机能状态不同而呈现多种双向调节作用。又如临床常用方剂补中益气汤,对血压偏高或偏低的中气虚患者均可能生效;补阳方金匱肾气丸既可治尿少浮肿,也可治多尿夜尿;冠心Ⅱ号在腹腔渗出细胞非活化时促进RNA合成,活化时则抑制之。观察此种类型双向调节作用,我们体会有二种方法可以选用。一是人为造成功能升高和降低的两个实验组,分别观察药物作用,但此法有时不易找到相反的模式。我们在研究玉屏风散药理过程中,发现此药对免疫反应有双向调节作用,即免疫反应偏低时使之提高,偏高时不仅不增强反使之降低。这种模型以中位数为界,分高、低水平功能组来观察药物作用,初步看来是一种行之有效的研究方法。二是不同药物有不同的调节方向。例如附子、肉桂助阳,生地、龟板滋阴;右归丸扶阳抑阴,左归丸扶阴抑阳。对这些方药的研究,显然需要模拟临床制造不同证候模型才能得到实验疗效,并研究作用原理。我们在研究助阳及滋阴药药理时,考虑到cAMP和cGMP这一对环核苷酸对细胞功能有重要调节作用。参考临床辨证制造了四种模型,即甲亢和体内皮质激素过多(临床多属阴虚),甲减和体内皮质激素过少(临床多属阳虚),分别用助阳药附、桂及滋阴药生地、龟板进行实验治疗,观察其环核苷酸系统反应性变化。结果表明,二类药物对环核苷酸系统反应呈明显反方向调整作用,“阳虚”模型cGMP系统占优势(甲减时cGMP系统反应性升高,皮质激素过少时cAMP系统反应性降低),助阳药附子、肉桂

有纠正作用,“阴虚”模型 cAMP 系统占优势(甲亢及皮质激素过多时 cAMP 系统反应性升高),滋阴药生地、龟板有纠正作用。进一步实验还证明,上述模型交叉用药,指标可以恶化,这些均与辨证论治的精神相吻合。由此体会到用不同类型的模型,用同一种药物进行实验治疗,并选择适当指标进行观察,对于研究补益药的调整作用,似乎也是一种可行的方法。关于指标的选择,综观多方面的报道,似乎可以认为补益药调整作用可以有三个水平(或称环节),即神经系统,内分泌及细胞水平的调节机制,不同药物作用环节可能不同,选择什么观察指标,应作具体分析。

上海第二医学院药理教研组 易宁育

补益药药理学研究几个问题

补益药具有中医药特色,是西医所缺乏的。中医运用补益药有丰富的临床经验,如果密切结合临床所提供的信息来进行补益药的药理学研究,就不会象欧美、日本各国那样盲目地从几万个植物中筛选出一个有效药物。多数补益药作用温和、缓慢,常用于久病所致的虚证。因此,我们认为补益药研究所用的动物模型应考虑慢性模型,观察方法应是连续动态的。

补益药是用以治疗虚证的药物,临床研究表明,垂体—肾上腺皮质、垂体—甲状腺和垂体—性腺与中医虚证密切相关。因此,补益药的药理学研究应考虑补益药可能影响垂体—肾上腺皮质、甲状腺及性腺的功能,并可利用实验药理学的有利条件,分析补益药的作用点究竟在垂体、靶器官,还是在下丘脑?是影响内分泌腺分泌激素,或是增强垂体或靶器官对激素的灵敏度,还是影响激素受体?

我们查阅文献发现,补益药常用于免疫功能失调性疾病、内分泌功能失调性疾病或神经系统失控性疾病。因此研究补益药的药理指标,应首先考虑免疫指标、内分泌指标或神经指标。目前补益药的药理研究结果,说明不少补益药确有这几方面的药理作用。临床运用补益药治疗虚证时,往往与有效药(中药或西药)合用,疗效常超过单用有效药。因此,药理学研究中应考虑补益药与有效药的协同作用。

我们知道,中医临床主要用复方,在补益方药中,配伍应用非常重要,这样可使补益药的治疗作用提高而副作用减少,如人参配黄芪、人参配地黄、附子配干姜、当归配黄芪等。有些药对是几个复方的主要组成药物,从不同的角度反映了中医理论和组方原则。如黄芪配当归,本身是当归补血汤,又是归脾汤和十全大补汤的主要药对。因此,我们认为补益药的药理

学研究,必须研究复方及补益药的配伍关系,为中医临床用药经验提供实验基础。

我们就最新出版的王浴生主编的《中药药理与应用》一书所记载的25味补益药的药理作用来看,补益药可作用于神经系统、心血管系统、造血系统、内分泌系统、消化系统、免疫及代谢等。补益药的药理作用既然这样广泛,研究补益药应多指标、多学科来进行。最好进一步研究为什么一味补益药(例如人参)就有广泛的药理作用,是否补益药之间有某种共同的药理作用(例如共同的作用点、化学成分等等)。

补益药的药理研究说明,补益药的药理作用机理是较复杂的,运用简单的药理学方法往往不能获得阳性结果。例如不少助阳药在临床上具有明显的恢复或增强性功能的效能,可是用去性腺动物研究助阳药的性激素样作用,往往为阴性结果。又例如不少单位运用一般方法,测定刺五加多糖对小鼠血清IgG含量,未见有明显变化。我们运用免疫酶技术,测定血清特异性IgG含量,可看到刺五加多糖能明显升高特异性IgG含量。因此,我们认为研究补益药的药理作用,需要运用先进而灵敏的实验方法。

中医研究院中药研究所 屠国瑞 何伟

补益药活性成分的研究途径

为阐明补益药的药理作用和疗效原理,必须首先进行活性成分研究。补益药既具有中草药的一般药理作用,又具有与“补益”有关的多样化特殊药理作用,说明补益药的活性成分较一般中草药要复杂得多。事实上,补益药的化学成分类型(大多也是活性部位)就包括了中草药的生物碱、黄酮、醌、香豆精、有机酸、挥发油和萜、木脂体、蛋白质和肽、激素及胶质等。补益药的水煎剂或酒提物是临床和药理试验的常规剂型,其水提物得量相当高,提示要重视水溶性活性成分(包括助溶和共溶)。近年来人们从中分出了黄芪、黄精、当归、刺五加、银耳和猪苓等多糖,还有蛋白质和肽类等生理作用显著的活性成分。此外,人体必需氨基酸和无机微量元素等对人体有特殊生理和营养成分,也在补益药中普遍存在。总之,补益药活性成分包括了有机与无机成分、脂溶与水溶成分及它们之间的相互协同或拮抗等相当复杂状况。因此,应针对其特殊性,强调采取化学成分系统分析与活性成分提取分离同步进行和有机结合的系统化学研究途径。日本学者对许多中药是这样做的,人参的活性成分正是在近30年来通过系统研究才取得了巨大进展。

1979年召开全国常用中药系统研究座谈会以来,

我们对经典补益药党参化学成分进行系统研究探索。按化学成分极性由小到大, 将党参划分为五个系统提取部位, 均显示明确的生理活性。分别对各部位提取物进行化学成分分析, 结果从党参脂溶性成分中分离鉴定了14个成分; 从水溶部位中分离鉴定了菊糖(含量占生药的6%以上)和果糖; 测出了党参所含七种人体必需氨基酸, 含量为0.21~1.88毫克/10克生药; 还有七种人体必需微量元素, 含量为0.34~86.7 ppm。以上化学成分除菊糖外, 在药党参属首次报道。我们设想, 在上述党参单体成分提供药理试验的同时, 继续研究其他化学成分, 然后再结合药理, 以期发现已知成分的新活性, 也注意发现有生理活性的新成分。如此逐步深入下去, 终能搞清党参活性成分, 同时也为党参中药材品质规格检查、制剂生产和应用的质量控制打好基础, 也可为研究党参活性成分的协同或拮抗和复方活性成分提供依据。

必须说明, 强调系统研究并非反对针对某方面药理, 采用寻找中草药“特效”成分的常规途径。尽管它对补益药活性成分研究有一定片面性, 但因其目标具体明确, 周期较短, 仍可能搞清其中某些活性成分。我们认为, 对补益药和其它常用中药, 采取上述二种研究途径的相互补充与结合, 必将促进中药规格化和标准化等的早日完成。

中国人民解放军军事医学科学院 蔡定国

研究补益药的几点想法

扶正固本治则是中医药理论的重要组成部分, 因此研究补益药方面应有光辉前景。应该怎样进行补益药研究? 这是一个非常重要的问题, 亟待大家研讨, 集思广益。个人认为应考虑以下几点:

第一, 要有明确的指导思想。现代科学包括现代医学发展迅速, 技术方法先进, 对生命现象和某些疾病的本质有较深入的探索。无疑应该利用这些先进知识和技术来研究补益药。但也应承认, 现代医学知识仍多属于“相对真理”, 还有许多未知领域有待探索。另一方面, 也应强调, 中医药理论和经验中很可能包含着现代医学尚无所知的真理。例如, 针灸治病久著良效, 经络理论自成体系, 现代医学均尚难说明。已知针刺镇痛机制中有内啡肽的参与, 而内啡肽的发现只是十余年前的事。这类事例肯定还有。因此, 所以说用现代科学方法研究中医药, 不能理解为用已有的现代医学知识简单地“解释”中医药理论, 而是要用科学语言去把中医药理论阐述得更加确切。在研究过程中, 特别在涉及实践中确有疗效而现在感到难以解释的那

些问题的研究中, 很可能有新的发现, 开拓出新的研究领域, 且有可能藉助于中医药理论经验提示的思路, 在新领域内取得成功。要做到这点决非易事, 但应该有这样的设想和抱负。

第二, 要有严谨的科学作风。扶正固本治则和补益药作用的本质如何? 怎样理解中医补阴、补阳、补气、补血的区别和联系? 这些问题必须在广泛深入研究, 充分积累资料之后才能回答。过早地下结论是不科学的。由于认识和条件限制, 研究设计的盲目性和技术方法的缺点在所难免。因此对于中医或其他临床实践确证了的事实, 决不可因为少数科学实验的阴性结果而轻易否定, 而应该注意研究中医理论的提示, 另辟研究途径继续探索。另一方面, 研究中的任何进展都是可喜的, 应当给以恰如其分的评价, 并随时总结已有成果, 建立一定的工作假说, 用以指导进一步的研究, 并在研究进展中随时加以修改补充。但是不能超过实验范围作出超过实际的广泛结论, 不能以偏概全, 更不能浅尝辄止, 固步自封。

第三, 要有深入的机制研究。中医讲求“辨证论治”, 认为补益药也应对证, 药不对证时不仅无益, 而且有害。中医治病有时药物实际起着双向调节作用。我们的实验研究确也发现补益药在机体不同功能状态下作用不同, 对类型不同细胞作用不同的现象。这些现象的内在机制, 正是中医理论的精华, 必须弄清。有些研究材料提出“××药有适应原样作用”的结果。这种材料提供了事实和实验数据, 积累了资料, 都是值得欢迎的成果。但不足的是并未说明理论本质。应当弄清在不同生理条件下补益药的调节作用为什么会有不同? 机制分析可在不同水平上进行。最好进一步分析研究: (1) 机体不同机能状态时药物代谢有无不同? 是否活性产物的质和量发生了改变? (2) 不同机能状态的机体对药物的反应性是否发生了改变? 上述两点中的各种变化都涉及体内活性物质的含量和代谢的改变, 受体数目和功能状态的改变, 活性物质之间及酶促反应调控上的各种反馈调节的异常等分子生物学范围的问题。因此, 必须进行这种深入分析, 才能把中医“辨证论治”的理论阐述确切。

第四, 要有密切的学科协作。由于补益药的研究问题难度大, 涉及面广, 要取得大的成就, 学科之间是相互依赖, 相互促进, 缺一不可的, 在研究工作中出现不同的思路和方法是必然的, 也是值得欢迎的。要提倡各种思路方法之间相互借鉴, 取长补短, 求同存异, 共同提高的学术气氛。

北京医学院 丛丛 仲