

思路与方法

中药药理研究的思路与方法

中国中医研究院西苑医院基础研究室 李 连 达

随着中医事业的发展,对中药研究提出了更高的要求,有些中药药理研究的问题需进一步讨论,逐步加以解决。现提出我的一些想法和思路,以抛砖引玉。

一、中药药理研究的指导思想

为了更好地继承发扬祖国医药学遗产,发挥中药在防病治病中的作用,积极开展中药药理研究,十分重要。在中医理论指导下,密切结合临床,充分运用现代科学(特别是现代医学)的理论、方法、手段,开展多学科、多途径、多指标的综合研究,发挥传统医学及现代医学两个学术体系的优势,取长补短,走自己的道路。借鉴与创新结合,而以创新为主;临床与基础结合,而首重临床。以提高疗效为目标,积极开展中药药理研究,着重发展高效、长效、低毒的药物,更好的为伤病员服务。

二、中药药理研究与临床的关系

“医药不分家”是祖国医学发展史中的一个突出特点,通过几千年来的临床实践,对五千余种中药的药性、毒性、治疗作用、方剂配伍及用药注意事项等,都积累了大量宝贵经验,有了较深刻的认识。因此在进行中药研究时,应以临床为基础,继承古人经验,结合近临床研究成果,做为中药研究的指南,在提高疗效的基础上,阐明其作用原理。

中药研究与临床相结合,主要优点有三:

1. 临床是指导中药研究的基础:如上所述,千百年来的临床经验,为中药研究奠定了可靠基础,用以指导中药研究工作,可减少盲目性,提高成功率,促进中药研究的进展。例如冠心 II 号方治疗心血管病就是在大量临床实践中总结出的有效方剂,为中药复方研究提供了可靠线索。在中药药理研究中发现冠心 II 号方与其组成药物以及多种有效成分,具有多方面的药理作用。进一步研究又发现类似的活血化瘀方药,也具有相似的药理作用,进而发展到对几十种活血化瘀药物的研究,发现一些带有规律性的药理作用,促进了中药研究的发展。

2. 中药研究推动了中医临床的发展,中药是中医治病的重要武器。中药研究是提高临床疗效,发展中

医临床的重要因素。例如在研究中药治疗硬皮病时,发现有些活血化瘀药具有改善胶原代谢、促进微循环等作用,进而扩大了临床治疗范围,用于角膜瘢痕、灼烧瘢痕等,提高了临床疗效。又如在中药防治冠心病的研究中,发现有些活血化瘀药可降低血小板聚集性,改善血液流变性,预防血栓形成等,进而扩大临床治疗范围,用于闭塞性脑血管病及周围血管疾患,提高了疗效,促进了中医临床发展。

3. 中药研究与临床相结合是发展祖国医学理论,丰富现代医学内容的重要途径之一:在活血化瘀治则及方药研究中,医药结合,初步阐明了血瘀证及活血化瘀的某些中医传统理论,而且有了新的发展,认识到血瘀证不仅与血液循环有关,而且涉及免疫、代谢、组织异常增生等多方面的病理生理变化,活血化瘀治则及有关方药也不仅限于改善循环功能及血液的理化性状,而且具有调节代谢及免疫功能,抑制炎症反应及组织异常增生等多方面药理作用。临床上活血化瘀的应用也更加广泛,发展到血液、循环、神经、免疫等各个系统的 40 多种疾病,提高了疗效,发展了中医理论,也丰富了现代医学内容。因此,中药研究应该结合临床,来自临床,服务于临床。

三、中药复方、单味药及有效成分的研究

中药处方是中医防病治病的主要武器,充分体现了辨证施治的规律性与灵活性,整体性与个体性相结合,内环境与外环境相统一的特点,是中医理法方药在临床上的具体应用。中药复方具有重点突出、多方兼顾、提高治疗效果、降低毒副作用等优点,通过中药复方研究,进一步阐明中医基础理论与中医治病的规律。因此,积极开展中药复方的研究十分重要。

但中药复方成分复杂,制剂不纯,化学成分不稳定,质量难于控制,影响因素较多,药理作用复杂,特别是构方原理的阐明,各种药物或化学成分的相互影响等问题,使复方的研究既复杂又困难。此外,中药复方的生产工艺,质量控制,制剂的稳定性,药理作用的重复性等,也都是有待解决的问题。

中药研究既要体现中医特点,又要提高科学水平。

对中药复方、单味药及有效成分三者的关系, 尚有不同看法。有人主张应以有效成分的研究为主, 因素单纯, 结果明确, 重复性好, 科学性强; 但也有人主张以中药复方或单味药为主, 突出中医特色, 更好的继承发扬祖国医药学遗产; 更多的学者主张三者并重, 根据不同单位, 不同科研任务及要求, 而有所侧重。目前常用的研究途径有三: (1) 复方—单味药—有效成分, 研究的最终结果是以有效成分代表复方, 如靛玉红、丹参素、青蒿素、川芎嗪等。(2) 复方—简化药物—固定方剂—构成新方, 研究的最终目的仍以复方用于临床。(3) 单味药及单体的研究, 根据中医理论进行单味药研究, 或脱离中医理论, 作为天然药物研究, 最终目的是发现新的有效药物(单味药或有效成分), 用于临床。现代医药研究机构多采用(1)(3)两种途径, 中医药研究机构多采用(2)途径, 三种研究途径各有利弊, 都应肯定。中药复方、单味药及有效成分的研究, 应该有机的结合起来, 不可偏废, 但各单位可有所侧重, 不宜强求一致。

四、中药药理研究应注意的一些问题

近年发现, 一个相当普遍的现象是中药(特别是复方)的药理作用不稳定, 重复性差, 为了更好地开展中药药理研究, 有些问题值得注意。

1. 生药质量: 生药的品种、产地、采收季节, 贮存条件、加工处理等, 对药材质量及药理作用影响极大, 例如丹参属有十几个品种, 药效不全相同, 选用不同品种、不同产地的丹参, 可以得到完全不同的药理作用。目前我国药材供应系统不能保证品质要求, 往往是造成中药(特别是复方)研究结果不稳定, 重复性差, 甚至相互矛盾的重要原因。应重视并加以解决。

2. 植化研究: 有效成分是中药药理作用的物质基础, 只有研究清楚中药的主要有效成分, 才能更准确地了解其药理作用, 控制中药质量, 保证药物的安全性与稳定性, 才能更好地指导临床用药, 提高疗效。过去由于植化与药理研究脱节, 特别是复方的化学研究十分困难, 成为中药药理研究中急待解决的问题。

3. 制剂研究: 中药丸散膏丹等传统剂型已不能满足当前的临床要求, 需要改进剂型及提取工艺, 而不同的提取工艺、剂型及给药途径, 对中药的药理作用有很大影响。例如冠心 II 号, 不仅各种生药的品种产地不同, 药效不同, 甚至同一批生药, 同样的提取工艺, 只要控制条件稍有出入, 也会影响药效, 甚至出现相反的结果。日本曾报告桃仁承气汤的水煎剂与提取剂的比较, 发现中药含量后者是前者的 $1/2 \sim 1/5$, 甘草酸为 $1/3 \sim 3/4$, 桂皮醛为 $1/170 \sim 1/13$, 而生物

活性则为 $1/2 \sim 1/5$ 。因此, 在进行中药药理研究时, 首先应该确定合理的提取工艺、剂型、药量及给药方式, 并应确定中药材的质量标准, 中间产物的质量控制, 成品的稳定性与安全性等, 以保证药理研究的科学性、稳定性及重复性。

4. 药理研究: 研究方法的科学性与先进性, 动物模型的合理性与重复性, 观测指标的敏感性与特异性, 都很重要, 而中药药理研究的给药途径问题, 尚未引起足够的重视。几千年来中药以口服为主, 且中药粗制剂成分复杂, 含有大量未知成分及杂质, 注射给药(特别是静脉注射)或试管内给药, 往往会出现一些非特异性反应, 甚至因假象而得出错误的结论。因此, 在用中药粗制剂进行药理实验时, 以消化道给药为宜, 与临床一致, 结果亦更可靠。但因中药在胃肠道里吸收缓慢, 吸收不完全, 较难达到血药高峰浓度, 起效慢, 作用弱, 对于一些急性实验, 如犬冠状动脉结扎的抗心肌缺血急性保护实验, 很难获得阳性结果, 需要进一步研究, 建立合理的药理研究方法, 符合中医特点的动物模型、观测指标及给药途径, 使研究结果更可靠。体外实验(包括离体及试管内试验)的中药制剂及实验方法, 亦应逐步加以解决。

5. 毒理研究: 多数中药安全无毒, 但在提取有效成分或改进剂型后, 可能出现毒副作用, 日本政府规定中药剧毒药限量使用, 甚至禁用内服。我国尚无明文规定, 中药毒理学研究应引起重视。

6. 药代动力学研究: 中药(特别是复方)的吸收、分布、代谢及排泄的研究, 在方法学上困难较大, 几乎无法进行。目前可以中药或复方中的主要有效成分或数种代表性成分, 代表全方进行药代动力学研究, 有关方法学及理论问题, 还有待深入研究。

7. 其它: 如何根据中医中药特点, 开展中药的临床药理学研究, 适应药政部门的审批条件等问题, 也须进一步研究。

总之, 中药药理研究是一项既有重大意义又十分困难的工作, 应该“百花齐放, 百家争鸣”, 鼓励广开思路, 开辟新途径, 建立新方法, 允许探索, 允许失败。中药研究应以临床为基础, 以生药、植化、药化及制剂为前导, 深入系统地进行药理研究。重视生药的品种鉴定, 制剂的质量控制, 剂型的改良, 合理给药途径及治疗方案的确定等。在研究中应注意排除干扰因素, 特别是非特异性反应所造成的假象。在中药复方中多种药物及化学成分的多因素影响下, 可试用正交设计、多元回归等方法, 研究全方及每一味药、每一种成分的作用及相互影响, 全面阐明其作用原理。