

中药复方现代化研究的复杂性思考

史大卓¹ 马 迁² 徐 浩¹ 董国菊¹

主题词 复方 中药现代化

我国有丰富的中药及中药复方资源,1995 年普查结果确认,我国有中药资源 12807 种,其中药用植物 11146 种,药用动物 581 种,药用矿物 80 种。中药复方的临床应用已有 2000 余年的历史,仅《中药方剂大辞典》记载的中药复方即超过 10 万余首,可以说囊括了临床各科的治疗方药。据有关统计,中药复方研究涉及的方剂 1999 年已超过 700 个,发表学术论文达 1500 多篇^[1]。如何使传统中医几千年的经验积累在人类健康事业中创造辉煌,这是一个艰巨浩繁的工程,需要多学科切入和多种研究方法的交叉碰撞。切忌摸其一处即下结论,否定其他,应当有一个不断探索的过程。

1 整体疗效作用机理研究尚需深入

复方整体多靶点、多途径整合作用的疗效优势,在大量临床和药理研究中得到了充分证实。随着现代科学技术方法的应用,其整体疗效的作用机理亦得到了深层次的阐释。复方整体的疗效优势归纳起来主要表现为:(1)产生复方中各药所不具备的作用,如小柴胡汤的保肝作用,桂枝汤的解热作用,交泰丸的交通心肾、调节大脑皮层和中枢神经兴奋性的作用,多存在于复方整体水平,拆方进行药效观察则整体作用难以显现^[2];(2)整体药物效应明显大于方中任何一药或一组药物,如生脉散全方的强心作用大于方中的人参,单纯麦冬或五味子则没有强心作用^[3],四逆汤全方的升压作用明显优于方中的附子、干姜^[4]。我们根据中医气血理论,采用拆方方法比较研究活血化瘀复方精制血府胶囊(川芎、赤芍、桃仁、红花、柴胡、枳壳)全方,方中活血药、理气药的活血化瘀作用,证明理气药和活血化瘀药组成的精制血府胶囊全方,无论是活血化瘀作用强度,还是活血化瘀作用有效相关指标数次,皆明显优于单纯活血药和理气药;(3)通过药物的有机配伍,可减少方中药物的偏性和毒性。如四逆汤中附子和甘草的配伍,真武汤中附子和白芍的配伍,麻杏石甘汤中麻黄、石膏的配伍,皆可减少方中辛烈药物的偏性和毒性。中药复方为何能在临床应用中具有只表现于整体

的疗效优势?笔者认为,除复方中复杂的药物成分间存在纵横交叉、多层面的相互作用、相互影响外,还有机体的反应性这一内在因素。譬如桂枝汤的解热作用,只显现于气虚外感这一特定的疾病状态,阴虚内热或热毒内侵之高热,则会有“入咽即毙”的反面效应;小柴胡汤的保肝作用,也只显现于默默不欲饮食、胸胁胀闷、口苦、脉弦这一疾病状态,阴虚或气虚状态的肝病患者,服之因其耗伤正气,反可加重病情。由此可见,复方中药物成分间的相互影响、药物成分和机体内环境的相互作用及机体自身的反应状态,构成了产生复方整体疗效优势的非线性复杂体系。如何规范方证的关联、对应(药物复杂成分和机体的反应性)的内涵,并使其能够普及、验证?如何阐释复方成分间及成分和机体间的相互作用?其中哪些成分起主导作用,哪些成分起辅助作用,一些微量成分或次要成分是否有促进其他成分溶解、吸收和催化主要成分相互影响的作用?皆有待充分利用现代科学技术方法去深入探索。近年来,复方整体疗效机理的研究,多集中于复方有效物质分离、提取方面,对有效物质间的相互作用及作用靶点间的相互影响重视不足,有效物质基础分离和机体反映状态的研究存在脱节现象,这方面需要加强研究力度。

2 整体药物效应是复方成分分析的导向

在现代科学背景下,许多复杂现象仍难以用现代科技手段阐释清楚,人们多还习惯于分析还原模式推测现象的因果关系,习惯于将复杂问题线性化、二维现,难以在线性和非线性的事物现象之间自由驰骋思维的取向,尤其是长期从事自然科学的研究人员,总希冀在现象的背后找到直接的原因,忽视产生原因各元素之间的协同性和非线性的影响。现代西医学近年来的迅速发展和巨大成功,如冠心病冠状动脉的血运重建、肿瘤的局部血管栓塞疗法、脑出血的颅内取血、高血压病的扩血管、减慢心率和减少血容量的治疗等,患者短期临床症状改善快、效果明显,使人们更倾向于单一病理环节——针对性纠正逆转的线性思维模式。近年来中药有效物质基础的分离、提取成为中药复方研究中的热点,研究的重点多集中于寻找治疗疾病的有效成分和组分上面,显然这种研究方法还没有脱离分析还原线形思维模式的影响。

中药复方的分离提取研究基本可概括为如下 3 个

1 中国中医研究院西苑医院,北京市海淀区西苑(100091)

2 中国中医研究院博士后

收稿日期:2001-07-23

方面:(1)拆方分离:主要是以复方的功能主治为导向,对方中的主要药物进行筛选分离,近年来获得了大量的中药有效单体,有些可以人工合成,成为治疗相应疾病的有效药物。如活血化瘀中药川芎中的川芎嗪、赤芍中的芍药甙治疗心脑血管疾病,当归龙荟丸中的靛玉红治疗慢性粒细胞白血病等。但这方面研究工作耗资大,命中率低,且并非所有中药复方皆可分离到针对性治疗疾病的有效单体;(2)全方分离:把全方作为一个整体,采用不同方法提取分离,结合药效寻找有效成分。有报道对排脓散进行提取分离和活性追踪实验,结果显示排脓散对角叉菜胶所致水肿形成的抑制作用,系枳实中的柑桔苷、陈皮中的陈皮苷和芍药中的芍药苷等有效成分协同作用的结果^[5];(3)拆方分离再组合:拆方分离提取出有效成分或组分,然后根据原方的配伍关系,进行新的配伍,并结合药效进行验证。古方“佛手散”由当归、川芎两药组成,其中川芎的有效成分为川芎嗪,阿魏酸为当归、川芎的成分之一,两成分合用在血管平滑肌解痉、增加心脏灌流量和降低全血粘度等方面呈协同作用,即将两有效成分配伍,有一定的类似全方配伍的作用^[6]。将炙甘草汤方中3个主要药物甘草、人参、麦冬的有效成分配伍,亦发现有一定类似全方的抗心律失常作用^[7]。在上述3种分离提取研究的过程中,皆存在随着药效成分的追踪分离,药物生物效应逐渐减少甚或消失的现象。于是,许多有识之士包括长期从事西药研究人员悟识这种线性分析研究的弊病,指出中药复方的研究不应生搬硬套西药单体化合物的研究模式,应尽可能保持中药复方的整体性、系统性,不可分之太细,分到有效部位或有效组方即可。无庸置言,随着分离提取措施对原复方整体系统的干预减少,其整体生物效应完整性的保留程度可以得到逐渐增加。国家新药审批鉴于国内中药的特殊状况,特殊制定了Ⅱ类新药——即有效部位组合的药物,在一定程度上促进了中药复方新型药物的发展。但这种分离的度如何把握,如何在保留原方生物效应(包括原复方中医认识的特性)完整性的情况下,阐释原方的药效物质基础?这不仅需要多种现代分离技术的交互应用,更需要药物效应评价体系的建立和规范。现代分离技术不要说彻底清楚了解复方中成分相互作用后的变化,即使研究清楚一个复方中固有的药效成分,亦是一个十分艰巨的难题。

由于传统中医复方功效主治概念的内涵、外延和现代医学存在较大的差距,许多名词如益气 and 温阳、活血和祛瘀、行气和破气、祛湿和化痰等不仅概念自身较为模糊,且相互之间存在边缘交叉。按照哲学术语说是

一种边缘、混沌的状态。采用现代医学病理、生理学指标,多层次、多方面对中药复方生物效应体系加以规范,目前还缺乏统一标准或金指标,这方面需要流行病学、统计学等多学科的参与研究。目前关于中风病、冠心病的中医疗效评价,从中医临床症状和现代理化检查指标结合方面进行了相应的规范,但此方面的研究还不够普及,未能广泛应用到复方研究中去。在建立复方生物效应评价体系的同时,运用现代分离、提取技术多层次研究复方的有效物质基础;在寻找复方有效物质基础的同时,逐步建立适合于中药复方生物效应评价的体系。两者相互参照,结合现代计算机统计、分析及模拟技术,多参数、多层次综合分析。或许对复方研究可提供一条有应用价值的途径。

3 复方成分尚待进一步探讨

药物研究的目的在于保证药物的质量,在于有效地防治疾病,进而推广临床应用。传统中药复方由于成分多,有效成分的药代及生物利用度绝大多数还不十分清楚。具体一个中药复方应如何服药,多是根据传统中医对复方寒热温凉补泻的特性和四时阴阳交替变化的规律去臆断,缺少实验室的客观依据。因此,复方有效成分的监测成为现代复方研究中的一个重要方面。

复方整体质量的控制,如目前国家Ⅲ类中药新药对方中的主要药物进行的成分定性和定量控制,所监测成分是不是主要效应成分虽无可靠药效依据确定,但其却可作为衡量方中药材是不是合乎要求的参照。为了更有效地控制复方药材质量,保证药物效应,中药复方的成分监测逐渐由一二个指标成分向多个指标成分过度,指标成分向效应成分发展。随着现代气相、液相、质谱等技术的应用,结合相应药效研究,中药复方成分的监测研究得到了迅速发展。另一方面,在监测复方有效成分的研究过程中,还每有新的发现,证明在复方煎煮提取及服药过程中可发生成分含量的变化及产生新的成分,这对阐明中药复方整体疗效优于方中各药药效的简单相加的科学内涵提供了药化依据。如生脉散在合煎过程中产生了新成分5-甲基-2-糠醛(5-HMF),进一步分析发现,此成分为麦冬和五味子共同煎煮过程中生成,且和量的配伍有关系^[8~10]。在服药过程中,药物成分和胃肠道细菌、消化酶等相互作用,药物进入血液、器官组织后和机体内环境的相互影响,亦应有药物成分含量和分布的变化及新的成分产生,只是我们目前对这些了解较少,还没有规律性的发现以指导复方研究。

复方体内药物成分的监测,目前还处于探索阶段。按照现代药理学的观念,一种药物进入体内必须达到

一定的血药浓度才能产生生物效应;在一定的药物浓度范围内,药物效应可随剂量增加而增加,超过这一剂量范围,则生物效应不再增加或呈下降趋势。少数几个中药复方的药物成分血液浓度检测研究发现,服药一定时间后,利用现代的科技手段在血液中能检测到的有效成分是有限的。因为药物只有进入血液达到一定浓度后才能发挥作用,所以复方中发挥生物效应的药物成分亦应是有限的,由此认为,复方作用于人体后的有效成分药代、生物利用度的监测并不是复方所有成分的检测,血液中检测到的主要成分的检测基本上可起到标识作用。中药复方血药浓度的监测无论是对发现复方效应成分还是药代动力学研究,皆有重要的价值。问题在于药物不同成分的起效剂量、代谢过程及与机体内环境的相互作用方式皆存在很大差异,如何在清楚中药复方各有效成分的理化特征的基础上,科学监测体内复方药物复杂成分的变化,还需要做大量的研究工作去探索。

中药复方是中医理论和临床治病的枢纽,是中医临床用药的主要形式。传统中医跌宕起伏发展至今,仍在人类的医疗健康事业中显示有独特的优势和旺盛的生命力,关键在于临床疗效。但中医临床疗效所依附的载体,可以说主要是中药复方——天然药物(中药)阴阳属性有序组合,而不是几个简单有效成分的堆砌。因此,传统中药复方中各药味的酸、苦、甘、咸、升、降、浮、

沉之间的联系及其中物质基础的交互作用和相互影响以及中药复方的药效物质基础和疗效机理,是现代医药研究具有迷人魅力的方向。

参考文献

- 1 马英丽,季宇彬,段富津. 中药复方(方剂)现代研究的必由之路——对复方的物质性研究. 中医学报,1997,25(5):34.
- 2 苗明三,李新华,许风云. 交泰丸对中枢神经系统的影响. 中药药理与临床,1991,7(1):26.
- 3 赵子明. 人参制剂——生脉散的历史研革及现代化研究. 长春中医学院学报,1994,10(2):107—109.
- 4 梁永红. 微量元素锌铜铁与心血管疾病研究. 广东微量元素科学,1997,4(11):5.
- 5 蔡亲福. 汉方制剂“排脓散”中枳实和芍药成分的定量. 中成药研究,1987,(3):44.
- 6 徐军,李仪奎,梁子钧. 川芎嗪和阿魏酸单用和合用对血管平滑肌、血液粘度、急性毒性的影响和比较. 中国中药杂志,1992,17(11):680—682.
- 7 陈兰英,陈奇,刘荣华. 中药复方药理研究方法进展. 中国实验方剂学杂志,1999,6(3):62—64.
- 8 夏云,李志明,朱丹妮,等. 生脉散复方化学的动态变化与药效关系的研究——生脉散复方化学的研究(I). 中国中药杂志,1998,23(4):230—231.
- 9 朱丹妮,李志明,严永清,等. 生脉散复方化学的动态变化与药效关系的研究——生脉散复方化学的研究(II). 中国中药杂志,1998,23(5):291—292.
- 10 朱丹妮,严永清,李志明. 生脉散复方化学的动态变化与药效关系的研究——生脉散复方化学的研究(III). 中国中药杂志,1998,23(8):483—485.

五苓散治疗移植肾急性肾功能衰竭 1 例

庄 诚* 廖慧玲*

1 病历摘要

杨某某,女,51岁。患慢性肾炎4年多,因血肌酐 $1200\mu\text{mol/L}$,血尿素氮 28mmol/L ,于1996年1月在某医院进行肾移植,经抗排斥治疗2月,症状稳定而出院。回家后坚持抗排斥治疗,定期监测肾功能,病情稳定1年半。其后因出现呕吐和头昏,经查血肌酐 $243\mu\text{mol/L}$,血尿素氮 13mmol/L ,于1997年9月初再返原手术医院求治。经常规大剂量甲基强的松龙冲击治疗,加用了“骁悉”(瑞士产)抗排斥及血液透析等处理,治疗1个月后病情未见好转,病人出现进行性贫血、神昏、嗜睡、呕吐频繁、尿量日减,几次出现休克,靠血透(每周2次)维持生命,血肌酐 $500\mu\text{mol/L}$ 以上,血尿素氮 21mmol/L 以上。B超提示:移植肾稍增大,叶间动脉、弓状动脉阻力增大,集合部中度积水。诊断:慢性排斥反应合并急性肾功能衰竭。

2 治疗经过

患者返家当晚卧床不起,神疲言微,面色苍白,周身浮肿,

四肢清冷,呕不欲食,无尿,舌胖嫩、苔灰滞,脉沉细。遂急投五苓散:茯苓20g,猪苓15g,泽泻15g,白术15g,肉桂5g,捣为粗末,分两次煮取300ml,当晚缓缓温服。次日晨得小便170ml,再连投五苓散,每日1剂,结合血透和抗排斥治疗,患者尿量逐日增多,呕渐停,食渐增,血肌酐 $380\mu\text{mol/L}$,血尿素氮 14mmol/L ,遂改血透为每周1次,后五苓散剂量稍加改动,坚持服2月余,尿量稳定在 $1500\sim 2000\text{ml/d}$,血肌酐 $104\sim 200\mu\text{mol/L}$,血尿素氮 $10\sim 12\text{mmol/L}$ 。

停用五苓散1月后,患者饮食复常,生活渐能自理,病情稳定。以后血透由7日1次、20日1次、30日1次、60日1次,目前血透1年内3~4次。

3 讨论

移植肾功能衰竭应用中药治疗国内少见报道。移植肾功能衰竭属命门火衰,气化无权,阴寒湿毒凝滞下焦,法当益火之源以消阴翳。经方五苓散不温不燥,从容平和,功专化气行水,实为利尿渗湿之良剂。笔者用五苓散治疗移植肾功能衰竭1例,可供同道参考。

* 泸州医学院中医系,四川省泸州市忠山(646000)

收稿日期:2001-03-05