

综述

方剂配伍规律研究概况

魏国丽¹ 郑学宝²

主题词 中药配伍 复方

方剂是中医临床用药的主要形式,也是辨证施治的重要环节。研究方剂的关键问题是配伍,揭示方剂配伍规律是中医现代化研究的重要组成部分。现将其研究概述如下。

1 文献理论研究

配伍是中医用药的特点,配伍理论既包含方剂组成之“君臣佐使”,又涉及药物配伍之“七情和合”。方中各药既有相须相使等七情关系,产生协同或拮抗作用,同时又处于君臣佐使不同地位,发挥不同治疗作用。其中相须相使配伍可增强药效,相畏相杀可制约毒性,相恶相反可增毒减效,目前方剂配伍规律的研究以相须相使最为多见^[1]。蒋永光等^[2]综合单味药随证组方和成品药专病专方,在辨证理论指导下,以方为药、注重组配,提出“成方配伍”,即模拟汤剂的配方模式,以成方为配伍单元,进行 2 种以上成药的配伍应用,实现以成药为载体的辨证用药。宋咏梅^[3]从系统科学的角度研究复方配伍,认为方剂是由若干药物组成的典型系统,其功能不是药物的简单集合,而是诸药相互作用的结果,故组方配伍必须突出复方整体性,体现方证一体化,即法随证立、方从法出、以证为本、以方应证。

2 化学成分研究

方剂的化学成分非常复杂,单味药组成方剂后功效发生变化,其本质是化学成分的改变,即有新物质生成^[4],这是疗效的物质基础,定性或定量研究配伍前后化学成分的改变,对探明其药效物质基础尤为重要。陈新等^[5]应用酶标免疫法测定甘草次酸的浓度,发现配伍白芍比单用甘草时明显升高,再用高效液相色谱结合质谱定性定量分析甘草附子汤灌胃后大鼠的血液成分变化,测出 2 个新化合物,推测可能是该方活性成分,进而阐明复方配伍后真正发挥药效的实质部分。谢跃生等^[6]研究六味地黄汤发现,不同配伍对马钱素煎出率有影响,牡丹皮、山茱萸合煎时煎出量增加,全方合煎则下降,三补组(山茱萸、山药、熟地黄)与单味药(山茱萸)相近。

对方剂药效成分进行分离、提取、纯化、鉴定,分析活性部位,是全面评价其疗效和作用机理、避免未知成分药效作用丢失的重要一环。梁乾德^[7]用色谱和质谱仪对四物汤 C₁, C₂, C₃ 部位及 4 味单药相应部位分析比较,发现 C₁ 含有阿魏酸、芍药苷、藁本内酯,而糖类物质极少;C₂ 的成分以芍药苷、单糖、二糖为主;C₃ 的成分以单糖和二糖为主,从而获取四物汤提取部位的丰富信息。宁黎丽等^[8]将吴茱萸汤拆方组成 9 个不同配比的处方,进行 HPLC 分析和镇痛、止呕的药理实验,对所得化学和

药理数据进行回归分析,确定该方药效物质基础主要为产生 X₄、X₉、X₁₀ 和 X₁₂ 号色谱峰中的化学成分(已确认 X₉ 为吴茱萸次碱)。

3 药理研究

主要是观察方剂配伍的药效变化及作用机理,方法可分为整方研究与拆方研究两大类,在探讨方剂配伍规律时,重点讨论拆方的规律性。拆方研究包括撤药研究、析因分析、正交研究、聚类分析等方法^[9],皆是根据中药配伍关系或运用数学模式指导拆方。

3.1 撤药研究:撤药研究就是将方剂中各味药物撤除后的药效与整方及各单味药药效进行比较,观察各味药对整方药效的影响。如将四逆汤中附子、干姜、甘草逐一减去,发现君药附子能显著增加心输出量,在方中起主导作用,而干姜、甘草的效果却不明显,全方抗心衰效应明显优于单药,从而证明了方剂的优势,且药效并非是简单的加减关系,反映了组方的科学性^[10]。

3.2 析因分析:析因分析法是在中医理论指导下,按“药对”关系、不同功效、药物性味,或君臣佐使的配伍关系,进行拆方。

(1) 药对研究:药对是药物间最基本的配伍形式,有时也是最简单的方剂,如左金丸、良附丸等。虽然组合简单,但决不是两药的简单累加,而是针对病机关键环节、根据药性及配伍规律组合而成的。川乌与白芍对小鼠热板、扭体和家兔 K⁺ 致痛、延髓致痛等疼痛模型的镇痛作用均较单味药更强,镇痛持续时间也显著延长^[11,12]。人参合附子可使戊巴比妥所致急性心衰豚鼠平均 MAP 升高 90%,LVP 升高 11.7%;对缺氧性心衰大鼠心肌收缩幅度可增加 44.4%,但人参或附子单独作用效果较弱^[13]。药对研究从一个侧面反映了复方药效是由药对药效相加、相乘、拮抗所产生的。(2) 药组研究:复方是诸药经“君臣佐使”配伍形成的“有制之师”的治疗系统,按其功效可分成不同的药组。韩东等^[14]研究了补阳还五汤总方、补气药(黄芪)、活血药(当归尾、赤芍、地龙、川芎、桃仁、红花)对纤溶系统的影响。周建英等^[15]观察了补阳还五汤及其拆方对高脂血症大鼠体重、血清脂质及主动脉 TC、TG 的影响,发现单味黄芪及活血通络药均有增加体重、降低 TC、TG 含量、提高 HDL-C 含量的趋势,但其降脂作用明显弱于总方。(3) 药性研究:中药性味是决定其功效的重要因素,也是指导方剂配伍和拆方的重要依据。方肇勤等^[16]应用二仙汤及其温(仙茅、淫羊藿、巴戟天、当归)、寒(知母、黄柏)2 个拆方对大鼠进行垂体 GnRH、GTH,血清 GTH、SH(T、E₂) 的调节作用研究,表明二仙汤及其拆方可不同程度增加腺垂体 GnRH、GTH 含量,降低血清 GTH 含量,提高雌鼠血清 E₂ 和雄鼠血清 T 的含量,但全方的作用最为突出。代二庆等^[17]发现,旋覆代赭汤辛开组对食管肌条收缩活动呈抑制倾向,能明显减慢其收缩频率;甘补组、降逆甘补组能明显减小其收缩幅度;辛开降逆组、辛开甘补组、全方组能明显加快其收缩频率;降逆组、辛开降逆组、全方组能明显增大其收缩幅度。显

1 广东医学院 2003 级硕士研究生,广东省湛江市霞山区文明东路 2 号(524023)

2 广东医学院附属医院中医科

收稿日期:2005-07-18

示药组之间或呈协同作用或呈制约趋势,只有辛开降逆组、全方组能明显增大食管肌条的收缩幅度和加快其收缩频率。

3.3 正交研究:方剂由多药组成且各药剂量不一,故存在多因素多水平性质,可利用正交表“整齐可比”的特点合理安排各药,通过结果分析获得全面信息,找出各因素对指标的影响及其主次地位与交互作用,以发现诸因素各水平的最佳组合^[18]。孟杰等^[19]按 $L_9(3^4)$ 正交实验表,以心率升高率为指标,比较了3个剂量水平的参仙升脉饮对缓慢性心律失常小鼠的作用,发现复方可升高模型小鼠的心率,其中淫羊藿极差最大,是影响药效的最主要因素即君药,且最佳水平组合是 $A_1B_2C_1D_1$,即人参 10g,淫羊藿 20g,丹参 25g,麻黄 5g。

3.4 均匀设计:均匀设计法是数论与多元统计相结合的一种实验设计方法,因其舍弃了正交设计“整齐可比”的特点,使每个实验点都能在实验范围内“均匀分散”,故大大减少了实验次数(等于水平数),与正交设计(等于水平数平方的整数倍)相比工作量明显减轻,且实验结果可用计算机进行多元统计和回归分析,是预测优化实验条件、寻找最佳配比的有力工具,多用于中药制剂提取工艺、成型工艺的研究。目前也作为一种筛选手段,用于方剂配伍规律的研究,有助于认识“方证”的科学内涵。

3.5 聚类研究:聚类分析是利用计算机对经方配伍进行解析,多以方中诸药之性味归经为特征,运用模糊数学方法,按不同作用将药物分类,来探讨方剂的组方规律^[20]。如数据挖掘研究,其与传统分析工具的区别在于运用了模式匹配和专门算法决定数据之间的重要联系,通过多种数据集成模式分析大量中医药数据,对药性特征的了解更趋完善;通过历史数据的智能分析,运用频繁模式、关联规则、贝叶斯网络等方法分析药物配伍,并有效地精简复方。蒋永光等^[21]对千余首脾胃方按原始数据的预处理要求,进行规范化、结构化和数字化处理。根据方剂的数据特点,选用聚类分析、对应分析和频繁集方法,以线性和非线性方式对脾胃方的核心药物、方剂结构、药对药组和“方药证”的对应关联等模糊非量化数据,进行多层次多角度量化的分析处理,发现了一些特殊配伍现象和模式,并形成了相关技术规则和处理程序。

3.6 基线等比增减设计:从同一配伍的不同配比中获取最佳优选,正交设计、均匀设计均不同程度存在实验次数偏多的缺陷,甚至带有盲目性的不足,其优化方案的可靠性也欠佳,而基线等比增减设计正弥补了二者的缺点。商洪才等^[22,23]在丹参和三七不同配比药效学比较试验中,以复方丹参方的药典比例为基线,在基线两边按一定增减比例设计出若干个试验点且均匀排列,逐渐达到二药比例极限,通过多种效应指标的动态观察和多元统计分析,筛选出方剂的最佳配比。

4 小结

方剂配伍规律既是中医药理论的精华,也是中医药现代化的难点,其研究思路与方法尚未成熟,大体应从单味药、有效部位及化学成分层次,在整体药效、组织器官、血清药理、细胞分子水平上,阐明配伍规律的实质,即方剂的生物效应、物质基础、药效变化及作用机理;应遵从“病证结合、方证对应、理法方药统一”的原则^[24],以物质基础研究为核心,全面综合文献研究、实验结果和临床疗效;充分利用诸学科的交融渗透,注意定性判断与定量计算、饮片配伍与成分配伍、微观分析与宏观综合、还原论与整体论相结合;并明确临床适应症,使方剂功效主

治、作用机理及有效物质的表述标准化客观化,这是方剂配伍规律现代研究的合理思路,对于继承和发展配伍理论、指导临床治疗和筛选新药具有重要意义。

参考文献

- 余林中,罗佳波,谭晓梅.方剂配伍规律研究应以物质基础为核心.中国中医基础医学杂志,1999,10(5):18~20.
- 蒋永光,陈波,胡波,等.成方配伍的研究.世界科学技术现代化,2002,4(6):38~40.
- 宋咏梅.从系统科学的角度认识方剂配伍的本质特点.中国医药学报,2003,18(5):302~304.
- 林庆平.方剂物质基础研究方法探要.时珍国医国药,2003,14(10):624~725.
- 陈新,崔健,张英化.从中药化学成分的变化来探讨中药配伍理论.中国中医药信息杂志,1998,5(3):14~15.
- 谢跃生,张振清,乔善义,等.六味地黄汤不同配伍对马钱素煎出率的影响.中成药,2004,26(7):590~591.
- 梁乾德,马百平,李卫华,等.用色谱和ESI-MS方法考察四物汤提取部位的化学成分.中国中药杂志,2004,29(4):334~339.
- 宁黎丽,毕开生,王瑞,等.吴茱萸汤药效物质基础的方法学研究.药理学学报,2000,35(2):131~134.
- 徐乃玉,顾振纶,谢梅林.中药复方研究的思路和方法.中国野生植物资源,2002,21(5):11~13.
- 杨辉,吴伟康.四逆汤全方及拆方对心衰大鼠血液动力学影响的实验研究.新中医,2001,33(11):75~77.
- 秦林,彭欣,李晓丽,等.川乌配伍白芍对实验性疼痛的影响.中国中药杂志,1999,24(10):629~632.
- 张少华,彭欣.乌-芍及乌-防配伍前后对实验性疼痛的影响.中草药,1999,30(8):595~598.
- 赵智强.中医复方药理的研究方法及注意事项.江苏中医,1995,16(9):34~36.
- 韩东,廖福龙,李文,等.补阳还五汤及拆方对血栓形成大鼠梗塞灶、血管损伤半暗区、血浆t-PA、PAI活性及ET含量的影响.中国实验方剂学杂志,2001,7(2):21~24.
- 周建英,卞慧敏.补阳还五汤对大鼠高脂血症动物模型降脂作用的拆方研究.中国实验方剂学杂志,1997,3(6):25~27.
- 方肇勤,司富春,张伯讷,等.二仙汤及其拆方对老龄大鼠下丘脑-垂体-性腺轴的调节作用.老年医学与保健,1997,3(3):12~15.
- 代二庆,李海英,赵占考,等.旋覆代赭汤及其拆方对大鼠离体食管肌条收缩活动的影响.现代中西医结合杂志,2004,13(10):1268~1270.
- 吴翠珍.正交设计在中药方剂研究中的重要意义.山东中医杂志,1999,18(9):426~427.
- 孟杰,龙致贤,何软,等.正交试验法分析复方参仙升脉饮的配伍关系.中国中药杂志,2000,25(5):308~310.
- 宋小莉,高艳青,牛欣,等.复方配伍实验设计方法评述.中西医结合学报,2003,1(3):177~179.
- 蒋永光,李力,李认书,等.中医脾胃方配伍规律的数据挖掘试验.世界科学技术“中药现代化”,2003,5(2):33~37.
- 商洪才,张伯礼,高秀梅,等.丹参/三七不同配比药效学比较研究对急性实验性心肌缺血犬心肌生化标志物的影响.天津中医,2002,19(2):43~45.
- 商洪才,张伯礼,高秀梅,等.丹参/三七不同配比药效学比较研究——对急性实验性心肌缺血犬心电图及心肌组织染色的影响.辽宁中医杂志,2002,29(5):297~299.
- 于友华,王永炎,赵宜军,等.方剂配伍规律的研究.中国中药杂志,2001,26(4):219~222.