

从补阳还五汤拆方研究浅议中医药现代化

王进博^{1,2}, 李彩霞³, 李进¹, 陈涛¹, 张艳军², 崔维利¹, 李正^{*}

(1. 天津中医药大学第一附属医院, 天津市南开区鞍山西道 314 号, 300193; 2. 天津中医药大学; 3. 天津市中心妇产科医院)

摘要 补阳还五汤拆方研究是当前中医药研究的一个缩影, 对其近年的研究成果进行总结, 指出研究中存在的问题, 如多用西药的评价体系进行研究、中医药理论指导逐渐被忽视等, 认为解决中医药困境的重点应强调重视生存、回归临床、继承发展、勇于创新。

关键词 补阳还五汤; 拆方研究; 中医药现代化

中药现代化的内涵是指将传统中医药的优势、特色与现代科学技术相结合, 按照国际认可的标准规范进行研究、开发、生产、管理和应用, 以适应当代社会发展需求的过程。补阳还五汤出自清代王清任《医林改错》, 该方自问世以来颇受医家尊崇。近年来对其拆方的现代研究取得了一定成果, 但也存在一些问题, 如多用西药的评价体系进行研究, 中医药理论指导逐渐被忽视等。如何在今后的发展中不脱离中医药理论体系是我们需要解决的问题。

1 补阳还五汤拆方研究现状

近年来, 补阳还五汤的拆方研究^[1-3]基本集中在通过对相关指标的药效学评价揭示该方的科学性、物质基础、配伍原理以及组方中各味药对全方功效的影响。这些研究基本验证了补阳还五汤的配伍机制, 一定程度上揭示了该方的药效机制, 部分研究还提示了该方抗缺血性脑损伤的主要物质基础。

有学者认为, “中药现代化是要发展完善中药而非西化中药, 中医药不能与国际接轨, 中医药国际化首先要本土化”^[4]。实际上我们的研究方向大多集中在通过物质基础研究开发结构清楚、药理药效明确的创新药物, 在西药的评价体系中证明中药的科学性。但是中药离开了中医药理论的指导就不是中药, 中药本质上是中医治病的一种手段, 脱离

了中医理论的中药研究就是无源之水, 无本之木。我们需要进行中药的基础研究, 但这绝不是首要问题, 正如朱清时^[5]院士所言 “中医的当务之急不是去设法求证自己是否科学! 不是去用线性科学的方法寻找自己的物质基础! 而是要集中精力、认真真地去考虑一下自己的优势在哪里、劣势在哪里, 然后怎样去发扬这个优势!”

2 补阳还五汤拆方研究对中医药现代化的启示

2.1 首重生存

中医药现代研究首先要能保证中医药的生存权, 再谈发展权。可从两点入手, 一是中医药首先做好本土化, 中药的道地性决定了道地药材产量的局限性, 首先保证中医人才对道地药材的使用, 增强他们的中医信心; 二是要重视对中医药理论的规范化研究, 逐步将中医药理论标准化, 尝试实现中医人才的量产。

2.2 回归临床

中医药的生命力在于临床, 临床应用与研究是中医药的立命之本。纵观近年的研究成果, 补阳还五汤的拆方研究成果都集中在动物实验, 而没有以人为本。动物实验成果能否应用于临床往往需要重新考证, 而补阳还五汤本身就是临床疗效确切安全的方剂, 在进行动物实验的同时, 更要侧重其临床研究。

2.3 加强继承

目前补阳还五汤拆方研究多在西药的评价体系

基金项目: 天津市科技创新专项(06FZZDSH00408); 天津市西青区科技创新专项计划(XQCXZX2012-006); 天津市西青区科技型中小企业发展专项(XQKC2013-022)

* 通讯作者: lizheng@shitian.com, (022) 83969822

下进行,我们认为,补阳还五汤拆方研究更应在中医理论指导下进行,这样才能得到新中药而非新西药,中医药的现代化研究严格地说国际上并无合适的标准,西方文化体系也理解不了中医药理论,不可能制定出适合中医药研究的标准,所以不可盲目地以国际化去迎合西方医学,要坚持中医药理论。中医药系列标准只能由我国制定,然后推向国际,绝不能按照西药标准来改造中药。

2.4 勇于创新

中医学的认识论是宏观的,西医学的理论体系是微观的,宏观可以统领和包括微观,而微观只能说明和解释宏观。现代多种疾病发病机制复杂,病理改变涉及诸多方面,用西医微观理论很难全面把握,而从宏观上进行把握正是中医药的长处。中医药研究可以借鉴现代科学技术研究成果,但关键是找到其与中医药理论的最佳契合点。

3 补阳还五汤拆方研究如何促进中医药理论发展创新

脑缺血再灌注模型是补阳还五汤拆方研究中应用最广泛的动物模型,其与中医药理论的契合点是细胞自噬。自噬是广泛存在于真核细胞中的、高度保守的、利用溶酶体降解并回收细胞内生物大分子或细胞器的过程。自噬于 1963 年由比利时科学家首次报道,然而受限于当时的研究手段其调控机制并未被阐明,近年来随着自噬调控机制研究的逐步完善,其与多种疾病发生、发展的关系也成为当今生命科学研究的热点^[6-7]。在发育成熟的正常脑组织中自噬含量极少,而在局灶性脑缺血损伤中,Zhu 等^[8]首先发现了自噬的增强,随后自噬迅速成为局灶性脑缺血损伤的研究热点;Sheng 等^[9]在大鼠局灶性脑缺血预处理实验中发现自噬与神经保护作用相关。Carlson 等^[10]在研究小鼠脑缺血缺氧模型中发现,海马和大脑皮质神经元在脑缺血后 Beclin-1 表达上调,缺血 24 h 达到高峰,同样缺血预处理后 Beclin-1 表达也显著上调。在缺血前 20min 经侧脑室注入自噬抑制剂 3-甲基腺嘌呤(3-MA)可显著下调 Beclin-1 表达,同时海马和皮质神经元死亡显著增多;相反经侧脑室注入自噬激活剂雷帕霉素(rapamycin)可显著上调 Beclin-1 表达,同时海马和皮质神经元死亡显著减少。说明在缺血性脑血管病中,有细胞自噬的参与,并且细胞自噬对神经元起保护作用。然而现有的研究结果并不完全一致。对成年大鼠大脑中动脉闭塞模型的研究表

明,缺血半暗带区域的细胞自噬显著激活,应用自噬抑制剂 3-MA 或巴弗洛霉素 A1 阻断细胞自噬,可使梗死体积显著缩小、脑水肿和大鼠行为学损害均得到显著改善^[11-12]。Koike 等^[13]研究表明,自噬基因 Atg7 缺失的新生鼠较正常新生鼠更能耐受脑缺血缺氧后的损伤、减少神经元的自噬性死亡和凋亡,表明脑缺血缺氧后细胞自噬的产生可能会加重神经元损害,甚至促进神经元死亡,因而对细胞自噬在脑缺血后的保护作用提出了质疑。目前认为,产生不同实验结果的原因可能与选用的动物模型、缺血程度、疾病发展的不同阶段、信号通路等诸多因素有关。

中医学认为,中风病的基本病机为气虚血瘀、痰浊阻络。黄贵华、刘杰民等^[14-15]通过对细胞自噬的病理生理机制与中医气虚痰瘀病机的相关性探讨,认为细胞自噬与中医气虚情况下通过“精化气”以维持机体生命活动,以及在脏腑功能失调下内生实邪的自我清除以维持内环境阴阳平衡的机制相一致;还认为自噬不足导致衰老细胞器、蛋白质或蛋白质片段、亚细胞器的过多沉积,是中医痰瘀在细胞微观层面上的体现。细胞自噬可能是机体自身的“废物(痰瘀)重新利用”,这种细胞自噬正是气化功能、化痰祛瘀的微观体现,就是促进“废物”向能量转化,以此达到阴阳平衡。黄丽琼等^[16]认为,自噬符合中医阴阳平衡理论,自噬是对机体正虚邪实作出的一种自我调节方式,但其本身的太过与不及同样是重要的致病因素。中医治病强调“以平为期”,因而依据疾病的虚实病机,促进或抑制机体自噬,是调整机体阴阳平衡的重要方法。研究发现^[17-19],众多益气活血祛痰类中药或激活自噬或抑制自噬。

因此,基于自噬在脑缺血再灌注不同阶段的作用可能不同,自噬符合中医气虚痰瘀理论,脑缺血再灌注不同阶段中医治则不同(或补气,或活血祛瘀,或二者并重),即补气与活血祛瘀在不同阶段所起的作用可能不同,这样就将自噬、脑缺血再灌注和中医理论建立了联系。基于此,联系补阳还五汤拆方研究分析,当前的研究成果均反映的是最终的治疗结果,补阳还五汤及其拆方在疾病不同阶段所起的作用是否跟自噬一样有所变化,甚至有害;在缺血性脑血管病的过程中,能否运用现代生物学技术对疾病机体细胞的自噬动态监测,把握其是邪实还是正虚;虚实夹杂是以虚多实少,还是实多虚少?治疗上是以补益为主还是以祛邪为主?不

同阶段中医辨证和治疗的细胞层面的微观依据又是什么? 此种研究思路基于中医理论进行补阳还五汤拆方研究, 随着研究的深入甚至有可能促进中医药新理论的提出。

4 结语

补阳还五汤拆方研究对中医药现代化有重要的启示, 在此过程中不可盲目地追求现代化、国际化, 要做到继承创新、立药于医、不摒弃中医理论。但是也不可走向另一个极端, 正如有些学者认为中医现代化是一个悖论^[20-21], 试问在当前西医药主导医药市场的环境下, 中医药不进行现代化研究如何生存、如何发展。将来中医的发展一定是宏观辨证结合微观辨证, 因为只有这样才能将中医辨证规范化、客观化, 才能实现中医人才的量产, 解决当前中医的困境。

参考文献

- [1] 张继平, 刘俊娥, 姚晖, 等. 正交试验法研究补阳还五汤中保护 OGD 损伤 PC12 细胞的主要药味 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(11): 134-138.
- [2] 邱吕军, 杨洁红, 张宇燕, 等. 补阳还五汤对大鼠脑缺血再灌注损伤的脑脊液中兴奋性氨基酸的影响 [J]. 中华中医药学刊, 2009, 27(10): 2063-2065.
- [3] 曲铁兵, 俞天虹, 刘志婷, 等. 补阳还五汤及其拆方对大鼠脑缺血后神经发生的影响 [J]. 中国中西医结合杂志, 2014, 34(3): 342-347.
- [4] 贾谦. 中药现代化国际化的反思 [J]. 中国中医药信息杂志, 2003, 10(6): 14.
- [5] 朱清时. 用现代科学观看中医和中国传统文化 [J]. 中国中医药报, 2005-11-16(3, 6).
- [6] LEVINE B, KROEMER G. Autophagy in the pathogenesis of disease [J]. Cell, 2008, 132(1): 27-42.
- [7] ARROYO DS, GAVIGLIO EA, PERALTA RAMOS JM, et al. Autophagy in inflammation, infection, neurodegeneration and cancer [J]. Int Immunopharmacol, 2014, 18(1): 55-65.
- [8] ZHU C, WANG X, XU F, et al. The influence of age on apoptotic and other mechanisms of cell death after cerebral hypoxia-ischemia [J]. Cell Death Differ, 2005, 12(2): 162-176.
- [9] SHENG R, ZHANG LS, HAN R, et al. Autophagy activation is associated with neuroprotection in a rat model of focal cerebral ischemic preconditioning [J]. Autophagy, 2010, 6(4): 482-494.
- [10] CARLONI S, BUONOCORE G, BALDUINI W. Protective role of autophagy in neonatal hypoxia-ischemia induced brain injury [J]. Neurobiol Dis, 2008, 32(3): 329-339.
- [11] WEN YD, SHENG R, ZHANG LS, et al. Neuronal injury in rat model of permanent focal cerebral ischemia is associated with activation of autophagic and lysosomal pathways [J]. Autophagy, 2008, 4(6): 762-769.
- [12] PUYAL J, VASLIN A, MOTTIER V, et al. Postischemic treatment of neonatal cerebral ischemia should target autophagy [J]. Ann Neurol, 2009, 66(3): 378-389.
- [13] KOIKE M, SHIBATA M, TADAKOSHI M, et al. Inhibition of autophagy prevents hippocampal pyramidal neuron death after hypoxic-ischemic injury [J]. Am J Pathol, 2008, 172(2): 454-469.
- [14] 黄贵华, 纪云西, 吴大力, 等. 细胞自噬与中医气虚痰瘀关系探讨 [J]. 中医杂志, 2011, 52(20): 1717-1719.
- [15] 刘杰民, 纪云西, 蒋历, 等. 细胞自噬是探索中医药微观机制的新思路 [J]. 时珍国医国药, 2013, 24(2): 425-426.
- [16] 黄丽琼, 黄贵华, 纪云西, 等. 细胞自噬与中医“阴阳”及“气”理论相关性探讨 [J]. 辽宁中医杂志, 2014, 41(6): 1147-1149.
- [17] 华文敏, 梁中琴, 方韵, 等. 姜黄素抗内皮细胞缺血/再灌注损伤的机制研究 [J]. 中国药理学通报, 2009, 25(8): 1036-1041.
- [18] 赵秋振, 张辉, 薄爱华. 川芎嗪对 SH-SY5Y 细胞自噬作用的影响 [J]. 时珍国医国药, 2011, 22(2): 498-500.
- [19] 李秀惠, 丁剑波. 细胞自噬与乙型肝炎病毒及中医药关系的研究进展 [J]. 中西医结合肝病杂志, 2012, 22(3): 129-132.
- [20] 张其成. 模型与原型: 中西医的本质区别 [J]. 医学与哲学, 1999, 20(12): 25-27.
- [21] 张其成. 中医现代化悖论 [J]. 中国医药学报, 1999, 14(1): 48.

(收稿日期: 2015-02-12; 修回日期: 2015-03-12)

编辑: 黄 健