

## 综 述

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2016.03.021

## 方剂配伍规律的研究概况

左明晏\*, 许从莲

(湖北中医药大学附属襄阳医院, 湖北省襄阳市樊城区长征路 24 号, 441000)

**摘要** 方剂配伍是指在中医药理论的指导下, 按病情需要和药性特点, 有选择地将两味以上药物配合同用。配伍是中医用药的特色和优势所在, 配伍规律是揭示方剂合理性的必要反映。通过拆方研究、药效物质基础-化学成分的研究、药理学研究、血清药物化学研究、复方代谢组学研究等, 不但可探讨方剂的药效物质基础和作用机制, 更能揭示方剂配伍的内在规律, 进一步发扬方剂的整体优势, 为现代方剂组方提供理论依据、方法和思想, 在药效物质层面上配伍组合研发合乎时代要求的高效方剂。揭示方剂配伍规律, 对于继承和发展传统中医药具有重要理论意义。总结了以往方剂的拆方研究、药效物质基础-化学成分的研究、药理学研究等工作, 并针对所存在的问题提出了未来方剂配伍研究的思路。

**关键词** 拆方研究; 药效物质基础; 复方代谢组学; 血清药物化学

方剂是在中医药理论的指导下, 选择适宜的藥物, 按照组方原则, 酌定用量用法, 妥善配伍而成。研究方剂的关键问题是配伍, 揭示方剂配伍规律, 对于继承和发展传统中医药理论具有重要意义。在方剂配伍规律的现代研究中, 经历了从文献理论研究到药效物质基础研究、作用机制研究, 从单一方法学研究到多种学科、多种技术研究的过程, 在方法学上已有了一定进步。本文就方剂配伍规律方法学方面的研究现状进行综述。

## 1 国内外研究现状

### 1.1 拆方研究

方剂的拆方研究对于探讨方剂配伍中各药味对全方的贡献度、确认发挥作用的药效物质研究来说, 是一项关键性的基础工作, 亦是应用于方剂配伍规律研究中最为常用的方法。

**1.1.1 药味增减研究** 方剂的配伍不是各种药物的简单堆砌, 而是各组成药物之间相互作用的结果。方剂中的药物组成不仅遵循君、臣、佐、使, 而且包括“七情和合”“寒热并用”“升降同行”“补泻兼施”等原则。方剂中各味药按照一定原则组合, 相互作用各自发挥不同的药效。马艳春等<sup>[1]</sup>将麻黄汤中药物进行增减变化, 以酚红排泌

量为观察指标比较各组实验动物祛痰、发汗等功效, 与麻黄减半桂枝加倍组、去麻黄桂枝加倍组、去杏仁组相比, 麻黄汤原方配伍组祛痰作用最佳。罗佳波等<sup>[2]</sup>采用正交设计拆方组合探讨葛根芩连汤化学成分的变化与配伍、药理效应间的内在联系, 采用高效液相色谱法 (HPLC) 测定各主要成分, 并考察高效毛细管电泳法 (HPCE) 指纹图谱的变化和拆方组合对含量的变化。发现葛根和黄连降低了黄芩苷的含量, 黄连降低了甘草酸的含量, 葛根、黄芩、甘草使小檗碱的含量降低。各药配伍组合中, 以黄连的体内抑菌活性最强, 不同的菌株强度有差异; 解热试验中, 最佳组合为葛根和黄芩; 抗腹泻试验中, 最佳组合为黄连和炙甘草。

**1.1.2 剂量增减研究** 方剂在运用时, 药效往往与方中各味药的量密切相关, 故常可以通过比较药物不同用量对药效的影响来筛选最佳剂量配比关系, 从而探讨方剂的配伍规律。白玉盛等<sup>[3]</sup>在桂枝汤类方药量变化与证治规律的研究中发现, 在桂枝汤药物组成不变的情况下, 通过增加桂枝或芍药用量, 使其配伍比例由 3:3 变为 5:3、3:6 (1:2), 从而出现了治证方面由营卫不和所致的太阳表虚证到误汗所致的奔豚证, 以及太阳病误下所致的太阴病腹痛证, 阴阳两虚的虚劳证的变化。宓嘉琪等<sup>[4]</sup>通过采用 HPLC 测定葛根-麻黄不同配伍比

\* 通讯作者: zmy20052007@163.com

例药对中葛根素的溶出相关性,结果表明,葛根-麻黄以 4 : 3 配伍时,葛根素溶出量为各配伍水煎剂中最高,提示方剂中药材的配伍比例与药效物质间存在一定关联。有学者观察三七与苦碟子不同比例,三苦滴丸中三七与苦碟子 2 : 8 为方剂最佳配伍,作用效果较强,发挥时效较长<sup>[9]</sup>。

1.1.3 药对、药组配伍研究 1) 药对研究:药对是药物间最基本的配伍形式,药对研究以药对为基础,按照方剂配伍规律,将一首方剂分为若干个药对进行逐层分析,来探究方剂的最佳配伍规律。通过四逆汤的减毒机制研究,与附子单煎液比较,发现附子-甘草合煎液对大鼠心脏的毒性程度显著降低<sup>[9]</sup>。罗年翠等<sup>[9]</sup>对当归补血-活血药对取向进行了相关的研究,证实当归补血、活血药对可通过调节外周血白细胞、红细胞、血红蛋白、红细胞压积指标充分发挥补血作用,当归-熟地黄药对补血、活血作用较强。2) 药组研究:药组研究是以药组为基础,探讨方剂配伍规律的方法。龚婕宁等<sup>[9]</sup>从不同角度研究六味地黄汤方中的药组对免疫功能的影响,证实三补方与六味地黄汤全方作用相仿,三泻方的作用则不明显,“三泻”与“三补”配伍后则作用最强。王素娥等<sup>[9]</sup>进行了柴胡疏肝散及其拆方对慢性应激抑郁大鼠模型海马组织 ERK1/2mRNA 表达的影响的研究,结果显示,柴胡疏肝散与拆方 I 组、拆方 II 组比较,抗抑郁作用较优。贺敏等<sup>[10]</sup>对三七方的拆方研究发现,三七剂量太高或太低均不利于其在全方中所司之职的发挥,恰当的剂量才能使药物尽显其能,得出三七方具有确切的镇静催眠作用,组方合理。

1.1.4 数理统计试验设计研究 目前已有学者采用正交试验设计、均匀试验设计和基线等比增减设计等数理统计试验设计研究方法对方剂配伍规律进行研究。1) 正交试验设计:利用正交表合理安排各因素各水平,继而分析各因素对指标的影响及其主次地位与交互作用,来寻找最佳组合。孟杰等<sup>[11]</sup>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,发现淫羊藿极差最大,是影响药效的最主要因素即君药及配伍最佳水平组合。2) 均匀试验设计:与正交设计相比,是数论与多元统计相结合的一种实验设计方法,减少了实验次数,是预测优化实验条件、寻找最佳配比的有效方法。有学者通过均匀设计法分析大承气汤的配伍规律,发现大黄、芒硝和厚朴是其泻下作用的主要成分,枳实在诸多方面作用不

强<sup>[12]</sup>。3) 基线等比增减设计:商洪才等<sup>[13]</sup>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《中华人民共和国药典》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。

1.1.5 数据挖掘研究 数学分析方法对中医药理论研究,尤其对方剂配伍规律研究具有较大的贡献及成效。线性分析方法注重中药的定性、定量处理,使中药各药性、药效更直观。函数分析方法将中药药效等传统中医理论数学概念化,集合分析方法以中医理论为根本,从宏观角度对中医方剂进行了研究发现,有效约简了中医方剂的分析过程,提高了中医方剂的研发速度<sup>[14]</sup>。有学者借助于计算机技术,通过多种数据集成模式分析大量中医药数据,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<sup>[15]</sup>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,根据计算机技术的相关技术规则和处理程序形成熵理论的分析方法,利用该方法在具体的方剂模型中可对各中药的关联度等作深入的研究,可以快速、准确筛选和发现供临床应用或中药新药研发的常用药对和核心组合,从而避免了个人经验的局限,是值得推广和研究的有效方法<sup>[16]</sup>。

目前普遍采用的拆方研究在验证方剂配伍的合理性、确定方中的主要药效物质、寻找方中药物的最佳剂量配比、优化方剂方面取得了成效,但拆方研究使原方剂被拆分,打破了原方剂的整体性。利用计算机数据挖掘的拆方研究,更是脱离了中医基础理论,特别是病机证候理论,因此,研究结果难以形成科学规律。

## 1.2 药效物质基础-化学成分的研究

方剂能够治疗各种病症的根本原因在于其含有进入人体后能够发挥疗效的药效物质基础-化学成分的组合。不同的方剂配伍效应必然存在不同的物质基础,方剂中的有效物质基础不等于组成该方几个单味药有效物质基础的简单相加,这是由于方剂在煎煮或配伍等过程中组成的各单味药所含的化学成分之间会发生物理或化学作用而导致这些成分量或质的变化,这些量或质的变化会直接影响到方剂的药效。研究者对《伤寒杂病论》中 12 个含黄连的复方进行研究发现,方中若有大黄或有甘草则煎

煮后苦味消失,黄连与甘草配伍后产生无苦味的白色沉淀;生脉散全方的化学成分在煎煮后产生了新成分 5-羟甲基-2-糠醛,是麦冬与五味子共煎过程中生成的,并与量的配伍有关,同时麦冬与五味子配伍中人参皂苷的含量也发生了变化<sup>[17-18]</sup>。

### 1.3 药理学研究

1.3.1 作用机制及药理效应方面研究 通过对方剂作用机理及药理效应研究揭示方剂配伍变化规律是方剂研究的重要手段。张忠等<sup>[19]</sup>以胆碱能神经标志酶 (CHAT) 为指标,运用免疫组织化学方法观察各组大鼠脑及胃中 CHAT 表达的变化,证实半夏泻心汤全方及拆方可调节脑及胃内自主神经分泌的紊乱,明显改善胃溃疡症状。另有学者从药效学角度对方中各药的作用、地位及其相互关系进行了探讨,各组成药物在方中具有君、臣、佐、使的不同地位,在一定程度上验证了方剂组成的合理性,为方剂配伍研究提供了一定的药理学实验基础。补中益气汤是益气升阳、调补脾胃的古方,米娜等<sup>[20]</sup>通过研究该方对脾虚小鼠免疫功能的影响,发现黄芪能使血色素明显升高,是方中起主要作用的药物,且与其他药物配伍后效果更好,符合中医理论中黄芪为君药的观点。但是该研究方法主要以某种药效学为指标,不能从宏观上进行全面的药效研究,难以客观揭示方剂的配伍规律。

1.3.2 药代动力学研究 20 世纪 80 年代富杭育等<sup>[21]</sup>分别以解热和发汗的药效指标探讨麻黄汤、桑菊饮等药物代谢动力学,比较解热、发汗等有关参数,发现两者的作用期、效应期有所不同。还有学者提出以效应为指标,避开血药浓度测定,从中医药的整体思想出发,直接求算药物代谢动力学参数反映复方疗效,但是方剂进入人体后在体内的浓度低,不易检测求算每种成分的药物代谢动力学参数,而且具体某一方剂的药物代谢动力学参数水平和某种成分的药物代谢动力学特征并不能用来解释方剂的配伍变化规律。

### 1.4 血清药物化学研究

中药血清药物化学研究的方法是通过主要药效成分的体内动态研究及成分间相互作用规律的研究,来阐明方剂的配伍规律。王喜军等<sup>[22]</sup>研究六味地黄丸给药后一号峰成分,该成分来源于 3 种生药,熟地黄中含有此种成分可直接被吸收入血,而山茱萸和泽泻中虽不含有此成分,但给药后血中也能产生该成分使其吸收入血后的相对含量大大提高。证实方中 3 味药物对同一入血成分的产生有共

同贡献,表明了熟地黄配伍山茱萸和泽泻的必要性。中药血清药物化学为方剂配伍规律提供了一套较完备的方法体系,但是在研究思路往往也仅限于具体某一方剂中药物相互间的关系配伍研究,仅能说明具体方剂中药物存在的必要性,而不能阐明随症变化的方剂配伍规律。

### 1.5 复方代谢组学研究

代谢组学是系统生物学的重要组成部分,代谢组学的全局、动态观念与中药复方的整体调节、药味药量随证加减相通,是通过分析代谢产物反向追踪已经发生的病理生理和代谢通路的改变,与中医学“有诸内必形诸外”“司外揣内”的诊断观点相同。运用代谢组学的技术方法来研究中药复方,将为其提供崭新的思路和技术平台,极大地促进中医药的发展<sup>[23]</sup>。四君子汤临床上可治疗腹泻和便秘,运用代谢组学方法和各种药理模型发现该方剂具有增加胃肠细胞表面黏液蛋白、拮抗乙酰胆碱、促进肝糖原合成、抗氧化等多种作用,并证明了四逆汤是通过多种成分,多层次、多靶点地对代谢“网络性”损伤进行修复,从而达到治疗疾病的效果<sup>[24]</sup>。有学者<sup>[25]</sup>运用代谢组学方法对半夏厚朴汤抗抑郁作用进行研究,证明半夏厚朴汤具有抗抑郁样作用,一定程度上可以逆转能量不足、怠倦和疲劳等抑郁症状。

## 2 未来发展思路

方剂配伍规律研究的目的是为了探讨方剂的药效物质基础和作用机制,揭示方剂配伍的内在规律,进一步发扬方剂的整体优势,为现代中医方剂组方提供理论依据,在药效物质层面上配伍研发合乎时代要求的高效方剂。另外,中医药需走入国际市场,也必须要做到所用方剂临床疗效确切、药理机制明确、有效成分含量准确,因此,在未来的方剂配伍规律研究中,坚持理、法、方、药、剂、量、效统一的整体研究思路。一方面要以临床疗效为基点,选用作用目标明确、能够体现中药复方君、臣、佐、使配伍规律、构方药味、化学基础研究相对清楚的方剂及其类方。另一方面应充分利用现代化研究手段,结合现代医学研究方法,实现有限目标,把握基本病机,设计多层次、多靶点的系统性指标,并制造相应的动物模型,充分利用分子生物学等现代技术和方法,揭示方剂配伍规律。

### 参考文献

[1] 马艳春,肖洪彬,郑春英,等. 麻黄汤配伍规律的实验

- 研究 [J]. 中医药研究, 2002, 18(2): 63.
- [2] 罗佳波, 谭晓梅, 余林中, 等. 葛根芩连汤配伍规律的研究 [J]. 中草药, 2005, 36(4): 512-518.
- [3] 白玉盛, 庞辉群. 桂枝汤类方药量变化与证治规律的研究 [J]. 中医函授通讯, 2000, 19(6): 6-7.
- [4] 宓嘉琪, 吴巧凤. 葛根-麻黄药对不同比例配伍对葛根素溶出量的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(16): 33, 35.
- [5] 欧喜燕, 张永和, 李驰坤, 等. 三苦滴丸抗急性心肌缺血拆方研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(12): 158.
- [6] 毛帅, 刘朝奇, 向婷婷, 等. 四逆汤化学物质基础及配伍机制的研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(5): 234-238.
- [7] 罗年翠, 丁雯, 钱大玮, 等. 当归补血-活血药对功效取向研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(4): 240-243.
- [8] 龚婕宁, 马健, 樊巧玲. 六味地黄汤及拆方对大鼠巨噬细胞 ADCC 活性的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 1997, 3(6): 32.
- [9] 王素娥, 胡随瑜, 张春虎, 等. 柴胡疏肝散及其拆方对慢性应激抑郁大鼠模型海马组织 ERK1/2 mRNA 表达的影响 [J]. 中南大学学报(医学版), 2011, 36(2): 93-100.
- [10] 贺敏, 金若敏, 符胜光, 等. 三七方的拆方研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(9): 253, 255.
- [11] 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 [J]. 中国中药杂志, 2000, 25(5): 308-310.
- [12] 余日跃, 朱家谷, 谢文光, 等. 均匀设计法对大承气汤泻下作用的实验 [J]. 中药药理与临床, 1999, 15(5): 7-9.
- [13] 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 [J]. 辽宁中医杂志, 2002, 29(5): 297-299.
- [14] 张砚, 王益民, 刘霞, 等. 中医方剂内在规律的数学方法研究进展 [J]. 天津中医药大学学报, 2012, 31(1): 61-64.
- [15] 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 [J]. 世界科学技术-中药现代化, 2003, 5(2): 33-37.
- [16] 唐仕欢, 陈建新, 杨洪军, 等. 基于复杂系统熵方法的抗肺癆方剂组方规律研究 [J]. 中国中药杂志, 2010, 35(24): 3368-3370.
- [17] 夏云, 李志明, 朱丹妮, 等. 生脉散复方化学动态变化与药效关系的研究: 生脉散复方化学的研究(I) [J]. 中国中药杂志, 1998, 23(4): 230-231.
- [18] 朱丹妮, 李志明, 严永清, 等. 生脉散复方化学动态变化与药效关系的研究: 生脉散复方化学的研究(II) [J]. 中国中药杂志, 1998, 23(5): 291-293.
- [19] 张忠, 司银楚, 吴海霞, 等. 半夏泻心汤及其拆方对急性胃溃疡大鼠胆碱能神经元的影响 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2005, 11(4): 283-287.
- [20] 米娜, 吴敏毓, 孙卫民. 拆方研究补中益气汤中黄芪甘草及全方的免疫调节作用 [J]. 皖南医学院学报, 2004, 21(1): 13-15.
- [21] 富杭育, 赫增生, 詹丽芬, 等. 用动物急性死亡率估计药物体存率与表现半衰期 [J]. 中国药理学, 1985, 6(3): 213-216.
- [22] 王喜军, 张宁, 孙晖, 等. 六味地黄丸的血清药物化学研究 [J]. 中国天然药物, 2004, 4(2): 219-222.
- [23] 王喜军. 中药复方的血清药物化学研究 [J]. 世界科学技术-中医现代化, 2002, 4(2): 1-4.
- [24] 胡耀华, 王淑萍, 姜鹏, 等. 代谢组学及其在中药复方中的应用 [J]. 药学实践杂志, 2010, 28(6): 401-405, 455.
- [25] 李晶晶, 林森, 郭春华, 等. 半夏厚朴汤抗抑郁的代谢组学研究 [J]. 科学技术与工程, 2014, 14(28): 25.

(收稿日期: 2014-07-15; 修回日期: 2015-06-25)

编辑: 黄 健

欢迎关注《中医杂志》微信公众号

微信号: zzyzgzh

