

中药复方化学成分的研究进展

中国协和医科大学

中国医学科学院

药物研究所(北京 100050)

文志明* 徐礼荣

摘 要 综述了中药复方化学成分的研究成果与进展,包括有效化学成分的定性与定量、全方化学成分中提取分离与鉴定、复方活性部位与有效成分的药理追踪等。

关键词 中药 复方 化学成分 提取 分离 作用机制

中药复方是中医治病的主要临床应用形式,复方中的化学成分是中药发挥药效作用的物质基础。进行复方化学成分的研究,在阐明中医的方药理论,揭示中药的配伍规律和作用机制,优化制剂工艺,制定质控标准,实现中医药现代化并走向国际市场等方面均具有重要意义。笔者就中药复方化学成分的研究进行综述,以供参考。

1 研究方法与途径

迄今,中药复方化学成分的研究,无论在思路还是在技术与方法等诸方面仍处探索阶段,不少作者提出了一些有意义的观点和构思,如余亚纲的中药复方化学成分系统分离与鉴定的三元设计方案^[1],薛燕等提出的中药复方多成分经多途径协同作用的霰弹理论^[2]以及周俊的中药复方天然组合化学库与多靶作用机制^[3]等,这些对于如何开展中药复方化学成分的研究工作具有一定的启发和参考价值。关于中药复方化学成分的研究方法与途径,目前可归纳成如下3个方面:1)以单味药有效成分为指标,对全方制剂进行定性与定量。2)采用植化方法对全方化学成分进行系统提取、分离和鉴定。3)以药效为标准追踪复方活性部位与有效成分。

2 以单味药有效成分为指标定性与定量

确定单味药主要有效化学成分作为指标性物质(marker substances),采用各种分离与分析技术,对复方全方、各药配伍及各单味药制剂中指标性物质(成分)进行定性与定量,并探讨制备条件(药材粒度、煎煮器具、加水量、浸泡时间、煎煮时间、煎煮次数、加热温度、包煎与另煎以及先煎与后下等)、制备方式(单煎、分煎和合煎)、配伍和剂型等对指标性物质(成分)质和量的影响。此类研究工作开展较多,也取得了一些有意义的结果。

四物汤由当归、地黄、芍药和川芎组成,袁久荣等^[4]采用多种分析方法测定了四物汤各药单煎、分煎和合煎液中的阿魏酸、8种微量元素、17种氨基酸及水溶性煎出物的含量,结果表明在加热条件下合煎时,各成分间具有增溶效应。钟立贤等^[5]测定并比较了小青龙汤(由麻黄、桂枝、芍药和甘草等组成)各药单煎、分煎及合煎液中麻黄碱的含量,结果显示合煎液中麻黄碱含量最低,此系甘草酸与麻黄碱作用产生沉淀所致,但合煎液与分煎液的药效并无显著差异,说明虽然甘草酸与麻黄碱形成沉淀,但口服后在体内仍具药效,因此对中药复方煎煮过程中产生的沉淀应慎重考虑其取舍。四逆汤由附子、甘草和干姜组成,张宇等^[6]对附子与甘草、附子与干姜

* Address: Wen Zhiming, Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences, Peking Union Medical College, Beijing

文志明 男,1988年毕业于兰州大学化学系,获硕士学位,现为中国医学科学院中国协和医科大学药物研究所博士生,研究方向为中草药化学成分的分离与测定。

及三味药配伍前后主要有效成分进行了定性与定量,结果表明附子与干姜配伍时,具毒性的乌头碱类含量升高,而附子与甘草配伍时,乌头碱类含量降低,说明中医“附子无干姜不热、得甘草则缓”理论具有一定科学依据。

六味地黄汤为补阴名方,严永清等^[7~9]对其化学成分进行了初步分析,结果表明同一方剂因制备工艺不同,其化学成分的质与量也不尽一致;复方化学成分不等于各单味药化学成分的简单加和;合煎液中化学成分种类多于分煎液。朱永新等^[10]发现生脉散水煎剂中人参皂苷 Rg_3 和 Rh_1 等含量明显高于单味人参水煎剂,由此推测在加热煎煮过程中发生了人参皂苷的水解转化,结果使原来在单味药中属微量成分的 Rg_3 和 Rh_1 在复方中成为主要成分。严永清等^[7]则在比较生脉散中人参、麦冬和五味子合煎与分煎液化学成分差异时发现,合煎液中人参总皂苷的含量低于分煎液,而在血流动力学以及对心肌作用和临床疗效观察上,合煎液效果优于分煎液,据此推测人参皂苷 Rg_3 和 Rh_1 等可能是该方某些药理作用和临床疗效的活性成分。魏慧芬等^[11]对小半夏加茯苓汤及方中各单味药的化学成分进行了比较,结果发现复方中生物碱含量低于半夏单味药,而氨基酸含量均高于各单味药,认为高含量的氨基酸对发挥该方的和胃止呕作用有益。

五仁液系山楂核等多种中药提取制成的一种杀菌剂,涂家生等^[12]用 GC/MS 法对其化学成分进行了分析,发现其富含酚类、苯甲酸类和脂肪酸等具抗微生物作用的有效成分,并以面积归一化法计算了各类有效成分的相对含量。枳术丸由枳实和白术组成,罗尚凤等^[13]采用 GC/MS 法测定了其制备过程中苍术酮、苍术内酯、羟基苍术内酯和脱水羟基苍术内酯等 4 种有效成分的含量动态变化,结果发现在炮制时白术中的苍术酮可氧化生成苍术内酯和羟基苍术内酯,而在与枳实组方时苍术内酯和羟基苍术内酯又可还原成苍术酮,并讨论了这一化学变化的原因。

3 用植化法对化学成分提取、分离与鉴定

将中药复方视为一个整体,采用植化方法对全方化学成分进行系统提取、分离、纯化和结构鉴定,可全面分析复方化学成分是什么,与单味药成分比较有何区别以及有无新化合物生成等。目前,有关这方面的研究工作报道不多。

王燕生等^[14]将四君子汤和单味白术的水煎剂分别进行了提取分离,从中均分得苍术醚、苍术内酯、羟基苍术内酯和脱水苍术内酯等 4 种化合物,证明四君子汤中白术的主要化学成分没有变化,可作为该方的质控指标性成分。脉络宁注射液系石斛、金银花等提取加工而成的复方制剂,朱蓉贞等^[15]从该制剂中分得了泽兰内酯和滨蒿内酯 2 个香豆素类化合物,均属单味药石斛中的化学成分。谭洪根等^[16]对芍药甘草汤的化学成分进行了系统研究,共得到苯甲酸、甘草苷、芍药苷和甘草酸等 11 个化合物,上述成分与单味药芍药和甘草所含化学成分基本一致。夏云等^[17~19]对生脉散的化学成分进行了研究,在其水煎剂中发现并分离鉴定了在煎煮过程中由复方产生的新成分 5-羟甲基-2-糠醛(5-HMF),并探讨了复方化学成分动态变化与药效之间的关系。

4 以药效为标准追踪活性部位与有效成分

根据临床疗效,建立与某一病症相对应的药理模型,确定一种或多种药效作用的观测与评判指标,然后对全方及其各种提取分离部位进行活性追踪,探讨复方产生某种药理作用的有效部位、有效组分或有效化学成分,并分析其质和量的变化与药效的关系,在一定程度上阐明复方组方的配伍规则及治病作用机制。此项工作难度大、涉及面广,目前尚处起步和探索阶段。

7118 蛇药系柑子叶和蛇王藤等组成的复方制剂,严克东等^[20,21]选择眼镜蛇毒中毒小鼠的保护作用为药理筛选模型,对该制剂进行了提取分离和活性追踪,结果表明有效部位极性大、易溶于水,主要成分为有机酸,

且以盐的形式显示其药效。马郁琪等^[22]在研究由柚子叶和双目灵两药组方的广东蛇药化学成分时,同样发现其水溶性部位有效,主要有效成分为有机酸钾钠盐。此外,黄酮类和糖类对抗蛇毒效果具有协同作用^[23]。排脓散由枳实、芍药和桔梗等组成,文献报道^[24]对其进行了提取分离和活性追踪实验,结果提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、陈皮苷和芍药中的芍药苷等有效成分协同作用的结果。

二妙散由黄柏和苍术两药等量而成,陈婷等^[25]以2,4,6-三硝基氯苯(PC)所致小鼠迟发性变态反应(PC-DTH)为指标,对二妙散水煎剂进行了提取分离,通过对其有效部位进行定性分析,发现生物碱类组分是其免疫抑制作用的主要活性成分,而醇沉部位虽不含生物碱,但也具明显免疫抑制活性,提示生物碱类并非免疫抑制的唯一成分。黄连解毒汤由黄连、黄芩和栀子组成,邵兰等^[26]分别用全方水煎剂,石油醚、氯仿和正丁醇提取物以及上述溶剂提取后的水溶物进行小鼠益智作用的药理研究,发现其有效成分主要分布在水溶性部位,为进一步研究提供了依据。六味地黄汤对免疫功能具有明显调节作用,聂伟等^[27]以环磷酰胺处理小鼠为药理模型,抗体生成反应为活性评价指标,定向追踪分离了六味地黄汤发挥免疫调节作用的活性成分,结果提示其主要药效部位是醇沉部分,主要活性成分为酸性多糖,其相对分子量在5 000~40 000之间。

5 结语

进行中药复方化学成分的研究,应从整体、系统观点出发,根据临床疗效选择较合适的研究对象,建立与某种病症相对应的量化药理模型,确定一种或多种药效观测指标及其活性评价标准,采用植化方法进行合理的提取和分离,紧密结合药理实验研究中药复

方有效化学成分的效、质、量、径及其相互关系。在思路,应将中医中药传统理论与现代科学技术相结合,变模糊判断为量化评价,并有创新和突破;在实验设计上,应将体内与体外结合,有机成分与无机成分结合,静态与动态分析结合;在研究方法上,尽可能采用先进技术如 LC-MS、CE-MS、LC-NMR 及 LC-MS-MS 等方法,并开展可量化的、与中医药理论相对应的药理模型的研究,将工作不断深入并更趋合理和科学,最终阐明中医药治疗疾病的配伍规则和作用机制。

参考文献

1 余亚纲. 中成药,1993,15(10):39
2 薛燕,等著. 中药复方截断理论. 北京:中国环境科学出版社,1996:48
3 周俊. 中国中西医结合杂志,1998,18(2):67
4 袁久荣,等. 中国中药杂志,1991,16(3):153
5 钟立贤,等. 中成药研究,1983,(1):7
6 张宇,等. 中成药,1996,18(12):9
7 严永清,等. 中国中药杂志,1991,16(5):310
8 吴建新,等. 现代应用药学,1990,7(1):16
9 朱丹妮,等. 现代应用药学,1990,7(6):10
10 朱永新,等. 药物分析杂志,1989,9(1):5
11 魏慧芬,等. 贵阳中医学院学报,1994,16(2):60
12 涂家生,等. 中国中药杂志,1992,17(9):538
13 罗尚凤,等. 西北药学杂志,1994,9(5):206
14 王燕生,等. 中成药研究,1985,(11):33
15 朱蓉贞,等. 中成药. 1992,14(5):35
16 谭洪根,等. 中国中药杂志,1995,20(9):550
17 夏云,等. 中国中药杂志,1998,23(4):230
18 朱丹妮,等. 中国中药杂志,1998,23(5):291
19 朱丹妮,等. 中国中药杂志,1998,23(8):483
20 严克东,等. 药物分析杂志,1981,1(2):65
21 严克东,等. 药物分析杂志,1981,1(3):163
22 马郁琪,等. 中草药,1982,13(5):1
23 梁彬. 中药通报,1985,10(8):40
24 Yoshihiro K,等. 国外医学-中医中药分册,1984,(4):25
25 陈婷,等. 中国实验方剂学杂志,1995,1(1):7
26 邵兰,等. 沈阳药科大学学报,1998,15(1):35
27 聂伟,等. 中国中西医结合杂志,1998,18(5):287

(1998-12-26 收稿)