

· 综述 ·

中药复方配伍研究现状与思考

陈丽华, 刘丽丽, 朱卫丰

(现代中药制剂教育部重点实验室, 江西中医学院, 江西 南昌 330004)

摘 要:对近年来关于中药复方配伍研究的文献进行检索、整理分析和归纳总结。针对中药配伍饮片、组分层次研究模式及药效比较、体外成分分析、药动学研究等研究方法的特点和不足进行了分析。在此基础上,对中药复方配伍释药单元层次及系统研究方法进行了思考,从制剂学角度进行中药复方配伍优化及将中药复方配伍化学成分变化与体内过程、药效相结合的系统复方配伍研究,对丰富中药复方配伍及科学内涵的阐释具有重要意义。

关键词:中药复方;配伍;研究模式;研究方法

中图分类号:R283.21

文献标识码:A

文章编号:0253-2670(2009)12-1998-03

Progress and thinking on compatibility study of Chinese materia medica prescriptions

CHEN Li-hua, LIU Li-li, ZHU Wei-feng

(Key Laboratory for Modern Preparation of Traditional Chinese Medicine, Ministry of Education,

Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330004, China)

Key words: Chinese materia medica prescriptions; compatibility; study modes; methodology

中药配伍理论就是在中药药性指导下进行中医临证组方的传统理论,主要有“君、臣、佐、使”、“七情和合”以及“十八反”、“十九畏”等配伍理论,中药复方是中医辨证论治理论精髓的具体表现形式,而配伍又是方剂发挥药效的关键。深入研究中药复方配伍,对继承和发展中医药理论有着重要意义,同时也为更有效地指导临床和中药新药研制提供理论依据。

1 中药复方配伍研究模式

中药传统配伍在饮片层次上,“君、臣、佐、使”原则规定了复方中各药材之间的关系,对中医临床实践具有普遍指导意义;随着中药药效物质基础研究的深入,方剂配伍研究逐渐向其纵深组分层次上发展。目前复方配伍研究主要集中在饮片层次和组分层次上。

1.1 饮片层次的复方配伍研究:饮片层次上的复方配伍是在中医基础理论指导下,由不同药性特点的饮片,按性味归经、升降浮沉、君臣佐使等原则组成的有制之师,是方中各药相互联系、相互作用的优化结果^[1]。这一层次研究包括:复方中起作用的药物及其相互作用、各药物的量的阈值、各药物间量的最佳比例关系。如在拆方研究中发现单味甘草并无镇痛作用,当芍药与甘草 $\geq 1:1$ 时镇痛效果最好,但维持时间较短,而当将两者比例调整至 $2:3$ 时镇痛时间可延长^[2];经乌头汤及乌头汤去川乌、乌头汤去麻黄、川乌+麻黄、制川乌各配伍组干预后,佐剂性关节炎大鼠血清中 IL-1 β 、TNF- α 的水平明显下降,以乌头汤为强,各个配伍组与之

相比有显著性差异^[3]。

由于中药饮片成分复杂,既含有发挥治疗作用的有效成分,又含有产生不良反应的相关成分,质量难以控制。因此需采用现代科学手段最大限度地发挥中药的药效,克服其不良反应,中药复方配伍的研究从传统方剂饮片层次向组分层次发展,针对临床有效方剂,通过组分研究,以病证结合为基础,优化方剂中不同组分配比关系,以期在提高临床疗效的同时,提高中药产品质量。

1.2 组分层次的复方配伍研究:组分配伍^[4]是以中医学理论为基础,以复杂性科学思想为指导,以临床有效的名优中药二次开发为切入点,遵循传统方剂的配伍理论与原则,在基本搞清方剂药效物质和作用机制的基础上,以组效关系为基础,针对临床适应病症,对中药有效组分进行配比优化设计,以筛选较优的配比。如麻黄汤由麻黄、桂枝、杏仁、甘草组成,若将麻黄中的麻黄碱、杏仁中的苦杏仁苷、桂枝中的桂皮醛和甘草中的甘草次酸进行配伍,其在针对病理环节及靶位上作用会加强,相关靶位疗效也会明确。采用临床有效方剂银丹胶囊的饮片水煎浓缩液及其相应药材提取的有效组分配伍作为干预药物,有效组分配伍干预缺血性心肌重塑的效果优于饮片配伍^[5]。陈丽华等^[6]在确定效应组分的基础上,对经典方芍药甘草汤效应组分配比进行了研究。以大鼠胃底环行肌条收缩强度为指标,运用血清药理学方法观察芍药甘草复方效应组分对乙酰胆碱(ACh)下的离体大鼠胃底

收稿日期:2009-04-24

基金项目:江西省自然科学基金(2008GZY0115)

作者简介:陈丽华(1972—),女,江西崇仁人,副研究员,博士,硕士生导师。研究方向为中药复方配伍和中药新剂型与新技术。

Tel:(0791)7119011 E-mail:chly98@163.com

环行肌条的影响,芍药甘草复方效应组分的最佳配比,即含芍药苷效应组分、含甘草酸效应组分与含甘草总黄酮效应组分的配比为1:1:2。

组分配伍必须要建立标准组分的配伍方法,其研究的对象应是按照中医理论配伍组方;临床适应病证明确;物质基础及作用机制基本清楚;具有稳定可控的效应组分。组分配伍能确保临床用药剂量准确和安全有效,提高疗效,节省药材,减少不良反应。因此,从传统中药复方中寻找组分最佳配伍,以突破临床经验作为中药研制的一贯模式,对实现中医药现代化具有积极的推动作用。

2 中药复方配伍研究方法

中药配伍研究方法经历了从体外到体内、从单一方法研究到多学科技术配合的历程,对复方配伍的药效比较、体外化学成分变化及药动学行为等方面进行研究。

2.1 药效比较法:在复方配伍药效比较研究方面,主要是观察配伍变化与药理效应变化之间的关系。从药效学对方中各药的作用、地位及其相互关系进行探讨,在一定程度上验证了方剂组成的合理性及中药配伍应用的优越性。曹兰秀等^[7]以镇痛的药理效应为指标,研究细辛、细辛白芍、细辛附子配伍的药动学参数,从效应药动学的角度阐释细辛及其与白芍、附子配伍在体内代谢过程的差异。结果附子、白芍与细辛相配后,显著加快细辛有效成分在体内的吸收分布消除速率,使其在血液和血流丰富的脏器分布比例增加,辛附组与辛芍组的曲线下面积明显大于细辛组。余绍蕾等^[8]从肿瘤细胞转移抑制率和NK细胞活性两方面对芪丹煎剂(黄芪、丹参、补骨脂等)的处方组成进行配伍研究,结果芪丹煎剂中抑制胃癌细胞转移和提高机体免疫的最主要因素是药材黄芪,其次是丹参、补骨脂、枸杞。黄芪、丹参、补骨脂和枸杞的组合是抑制胃癌细胞转移和提高机体免疫的最佳组合。

由于中药发挥作用是多方面的,以某种药效为指标,并不能代表全部药理作用,不能从宏观综合地进行药效分析,因此难以客观揭示方剂的组方原理;而且对方剂的物质基础与药效之间的内在关系认识不清,难以从根本上阐明方剂配伍规律及其科学内涵,因此要采用多种方法、多指标的研究相结合以得出更为准确的结果。

2.2 体外化学成分比较法:中药复方配伍的化学成分是其发挥药效的物质基础,配伍使原有的某些成分发生了量的变化或是产生了新的化合物,从而使配伍表现出了减毒、增效甚至产生单味药不具备的药理活性。马兜铃酸的肾毒性问题在临床上已十分清楚,关木通是含有马兜铃酸I中药的典型代表。复方配伍可以降低关木通的毒性。丹皮和关木通共煎后药渣中马兜铃酸的分析表明,丹皮不抑制马兜铃酸的溶出,而是马兜铃酸I溶出不完全以及溶出后发生了化学反应,丹皮酚有助于化学反应的发生,在一定程度上为马兜铃属中药提供了新的配伍减毒物质基础^[9]。岳磊等^[10]探讨了生脉散全方及其不同配伍组中五味子主要化合物—五味子醇甲量的动态变化,人参、麦冬、人参总皂苷、人参皂苷Rg₁与五味子合煎均能提高五味子醇甲的量,皂苷类化合物的存

在对五味子醇甲的煎出有促进作用。

中药复方的化学成分是发挥疗效的根本,并不等于单味药化学成分的简单相加,复方的化学组成并不能代表其在体内发挥生物效应的化学形式,所以不仅需要从体外成分和量的变化角度来说明配伍药物的相互关系,还应从体内角度更深入的揭示中药配伍的内在机制。

2.3 药动学行为比较法:尽管中药成分复杂,但只有部分被吸收进入体内发挥作用,而进入体内的成分既可能以原形,也可能以代谢物的形式发挥疗效。近年来复方配伍对方剂的药动学影响的研究已成为热点。以双黄连复方为实例^[11],通过对双黄连复方和黄芩单方中主要药效成分黄芩苷在大鼠体内的代谢产物,以及ig给予不同配方组合后药动学的比较,初步揭示中药双黄连复方剂配伍-代谢关系。采用LC-MS-MS法测定复方丹参制剂(双参通冠方)^[12]不同配伍方式ig给药对丹酚酸B体内过程的影响,发现与单一丹参组分组药相比,配伍应用均可使丹酚酸B的AUC降低,表观分布容积和清除率增加。以活血药赤芍为例^[13],用温里药胡椒、吴茱萸、肉桂、小茴香、花椒分别与之配伍后ig给予小鼠,对赤芍效应成分芍药苷的药动学进行研究,结果以上5味温里药均能不同程度的提高芍药苷的血药浓度,对照组(赤芍)与实验组(温里药配伍赤芍)比较,芍药苷血药浓度有显著差异。

中药复方配伍多层次、多环节的作用机制决定于其物质基础——所含复杂成分的体内过程。仅以个别成分的药动学特征代表复方的药动学规律,无法反映复方整体的药动学特征;没有经过药效学检验的血成分也可能是无效成分。从药效学对比、体外化学成分变化还是药代动力学参数变化来进行中药复方配伍研究,都从某一方面对复方配伍规律进行了阐述。

3 中药复方配伍研究的思考

3.1 释药单元层次的复方配伍:药物的剂型、处方及工艺等因素可影响药物的吸收、代谢、分布等过程,改变药物在靶部位的浓度,从而改变药物的疗效。方剂的作用是通过剂型反映出来的,恰当的剂型可使有效的方剂临床表现更佳。在中药复方配伍方面,选择代表主要效应的药效指标开展药效学试验,寻求其发挥最佳药效的药物剂型方面配伍,尝试从制剂学中进行方剂配伍优化^[14]。

释药单元层次配伍是指采用制剂技术和方法改变复方中效应组分的释药行为,寻求其发挥最佳药效的药物剂型方面配伍,如速释与缓释配伍,优化复方配伍,最大限度发挥药效。将速释技术用于整个中药复方,在改善难溶性成分溶出,提高生物利用度的同时,胃内不稳定成分因溶出过快而导致破坏增加,生物利用度降低;将缓释技术应用于整个复方,则会减少在胃内有吸收难渗透药物的吸收时间,导致生物利用度下降。根据中药复方多组分的理化性质及药动学参数等,结合现代药剂学手段,制备不同释药速率单元^[15],改变各效应组分在体内的释药行为,达到延长生物效应的作用,充分体现中药复方多成分、多途径、多靶点、多环节的整

体治疗理念。

3.2 系统的复方配伍研究方法:有关中药复方配伍的研究报道较多,中药化学成分的内体过程研究近年来也逐渐得到重视,但将中药方剂配伍化学成分变化与体内过程、药效相结合还比较系统的研究。

朱央央等^[16]采用薄层色谱和小鼠醋酸扭体法、热板镇痛实验两种模型比较元胡止痛方复方提取物、单味延胡索和单味白芷提取物的化学成分和镇痛作用的关系。结果元胡止痛方复方提取物薄层色谱斑点与单味延胡索和单味白芷提取物的斑点相对应;镇痛实验结果表明,复方提取物、单味延胡索和单味白芷提取物均具有镇痛作用,前者作用明显强于后两者,提示元胡止痛方中延胡索和白芷具有协同作用。罗佳波等^[17,18]以经方麻黄汤为研究对象,以君药麻黄为重点,以药理效应和效应成分为核心,从药效、效应成分、生物利用度、药动学等方面,揭示各药在方中的作用、地位和相互关系,进而综合分析该方组方的合理性。体外不同配伍化学成分有所变化,主要化学成分的量也有差异;发汗及抗炎平喘等药理效应均以全方最佳;其他药味的加入对君药麻黄的减毒作用明显;药动学研究表明其他药对君体内吸收、分布、排泄过程均有影响,阐释了“君、臣、佐、使”各药在方中的地位和作用,以及“七情合和”方剂配伍规律的内涵。

4 结语

将传统的中药配伍理论与中药化学、中药分析学、中药药理学、中药药动学等多学科知识紧密结合,应用主成分分析、聚类分析、逐步回归分析等现代多元数据统计分析方法对配伍前后的体内外变化进行全面分析,并在此基础上进一步运用整体动物模型对药效进行验证,能够较为完整和科学的阐释中药复方配伍的物质基础和作用机制,从而指导中药新药研究开发。

参考文献:

- [1] 富杭育,刘干中.我国中药药理学研究十年进展[J].中国药理学通报,1996,12(3):201-206.
- [2] 徐晓娟,金沈锐.芍药甘草汤不同配伍比例对痛经大鼠 β -内啡肽的影响研究[J].中国中医基础医学杂志,2004,10(6):40-41.
- [3] 施旭光,王沛坚,葛 峰,等.乌头汤及其配伍对AA大鼠血清IL-1 β 、TNF- α 的影响[J].中药药理与临床,2007,23(4):10-11.
- [4] 张伯礼,王永炎,商洪才.组分配伍研制现代中药的理论和方法[J].继续医学教育,2006,20(19):89-91.
- [5] 王 阶,郭丽丽,郑 军,等.中药有效组分配伍干预缺血性心肌重塑的研究[J].中国中药杂志,2008,33(11):1287-1290.
- [6] 陈丽华,冯 怡,徐德生,等.芍药甘草复方效应组分对大鼠胃底环形肌条作用的研究[J].中药药理与临床,2007,23(6):1-4.
- [7] 曹兰秀,邓中甲,文跃强.细辛及其配伍镇痛的效量药物动力学参数的估测[J].中华临床医学杂志,2008,9(2):1-3.
- [8] 余绍蕾,蔡 宇,冯笑珍,等.芪丹煎剂抗胃癌转移的配伍研究[J].中成药,2008,30(4):487-489.
- [9] 王 勇,邓晓春.丹皮与关木通配伍对马兜铃酸I的影响[J].中草药,2008,39(12):1805-1807.
- [10] 岳 磊,朱丹妮,严永清,等.生脉散复方化学动态变化与药效关系研究—生脉散中五味子化学动态变化(VI)[J].中国中药杂志,2006,31(12):1010-1012.
- [11] 冯年平,都广礼,狄 斌,等.试论中药方剂配伍—代谢关系[J].上海中医药杂志,2007,41(10):6-9.
- [12] 林 力,刘建勋,张 颖,等.复方丹参制剂不同配伍对丹酚酸B在大鼠血浆中药物代动力学参数的影响[J].中国中药杂志,2008,22(11):2683-2687.
- [13] 杨祖贻,刘荣敏,程 佳,等.经温里药配伍的活血药赤芍效应成分芍药苷药动力学研究[J].世界科学技术—中医药现代化,2005,7(2):22-25.
- [14] 杨 明,冯 怡,徐德生,等.现代中药复方释药系统的构建[J].世界科学技术—中医药现代化,2006,8(5):10-16.
- [15] 陈丽华,徐德生,冯 怡,等.流化床包衣法制备芍药总苷缓释微丸的研究[J].中草药,2009,40(3):379-383.
- [16] 朱央央,余伯阳.元胡止痛方配伍的化学和药理学比较研究[J].中国药科大学学报,2003,34(5):461-464.
- [17] 罗佳波,余林中,贺 丰,等.麻黄汤组方原理的研究[J].世界科学技术—中医药现代化,2007,9(2):6-14.
- [18] 魏凤环,罗佳波.麻黄汤不同配伍对大鼠脑内抑制性氨基酸水平的影响[J].中草药,2008,39(7):1062-1063.

治疗良性前列腺增生的天然药物研究进展

杨必成,杨义芳*

(上海医药工业研究院,上海 200040)

摘 要:多组分多靶点治疗良性前列腺增生的天然药物,由于其作用全面而温和,不良反应较小,适合长期服用等特点,越来越受到良性前列腺增生患者的欢迎。通过查阅国内外治疗良性前列腺增生天然药物相关文献,综述了治疗良性前列腺增生的天然药物在临床应用、药效物质基础和作用机制方面的研究进展,以期研究和开发治疗良性前列腺增生的天然药物提供参考。

关键词:良性前列腺增生;天然药物;物质基础

中图分类号:R284

文献标识码:A

文章编号:0253-2670(2009)12-2000-06

收稿日期:2009-04-17

基金项目:国家“重大新药创制”科技重大专项“十一五”计划资助项目(2009ZX09301-007);2009年上海市中药现代化专项资助项目(09DZ1975200);2008年上海市中药现代化专项项目(08DZ1971801)

作者简介:杨必成(1985—),男,江西人,硕士研究生,专业方向为中药创新药与中药现代化。 Tel:13761559273

E-mail:ybc258429312@126.com

* 通讯作者 杨义芳 Tel:(021)62473018 E-mail:yangyf4912@163.com