

方剂配伍规律研究概况*

★ 宿廷敏** 王敏娟 阮时宝 (福建中医学院药理学系 福州 350108)

摘要:方剂配伍规律是中医复方的关键,目前研究中药方剂配伍规律多围绕“综合分析配伍-化学成分变化-药理效应”三者之间的关系来展开。研究者从不同角度阐述了对方剂物质基础的认识,并在方剂药理学、方剂药代动力学、中药含药血清方面进行了大量研究,取得一定进展。随中医药现代化进程加快,方剂配伍规律研究也进行了新的探索,利用有效组分进行组方配伍成为新近研究的特点,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。

关键词:方剂;配伍规律;研究概况

中图分类号:R 289 **文献标识码:**A

方剂是中医临床用药的主要形式和手段,是辨证施治的重要环节,药物间的配伍是方剂的核心和关键问题。近来,随着中药和方剂研究的深入,对方剂配伍规律的研究也成为中医基础理论研究的一个重点。揭示方剂配伍规律的科学内涵是中医药现代化研究的重要组成部分。随着现代科学技术的高速发展,方剂配伍规律的研究步入了一个崭新的阶段,尤其是药理学、数学、化学、分子生物学、计算机及芯片技术向方剂学领域的交互渗透,使其在研究方法上更加标准化、客观化,为方剂配伍规律赋予了更加科学的时代内涵,因此,抓住方剂配伍规律这一环节进行深入研究,对中医药现代化具有重要的作用,加快了中医药现代化的进程。现将其研究综述如下。

中药方剂配伍理论研究的主要目的和意义在于从现代医学的角度证实中药配伍理论的科学性,寻找发挥增效、减毒作用的最佳组合,指导临床用药,揭示中药方剂配伍的内在规律,探索现代中药配伍理论,带动中医药现代化发展和新药研发。

1 方剂配伍规律研究的指导思想

1.1 方剂配伍规律研究应与中医理论相联系 方剂是中医辨证论治理论的具体体现,方剂配伍规律研究如果脱离中医理论,可以说是无本之木,无源之

水。在对方剂配伍规律研究探索中可“以法类方,探索规律”;“以病类方,探索规律”;“以药类方,探索规律”^[1]。

1.2 方剂配伍规律研究从整体出发研究方剂 “整体综合调节”是方剂作用的主要方式。整体性体现在方剂通过配伍整合为一整体,方剂干预的对象也为一整体^[2]。因此需将方剂作为一个有机整体进行研究,不能仅局限于其中某一个单味中药。复杂的方剂,理论上可以从不同层次分解为每一清楚的组成部分,即单味药及其化学成分,但方剂不是这些组成部分的机械组合,而是一复杂的有机体系。研究发现,全方在成分与药效上都不等于单味药的机械总和。

2 方剂物质基础研究的不同认识

目前研究方剂配伍规律多围绕“综合分析配伍-化学成分变化-药理效应”三者之间的关系来展开。方剂治疗疾病的物质基础是其有效成分,配伍后功效发生变化的本质是其化学成分的改变。马春涛^[3]认为方剂的效应物质基础是服用方剂后在体内检测到的,对某一病证有效的成分。任均国^[4]认为凡是能治疗中医证或病的化学成分就是方剂作用的物质基础。薛燕等提出中药复方霰弹理论,方剂经多成分、多途径协同作用而产生疗效。黄熙等^[5]

* 基金项目:国家自然科学基金项目(30672584)

** 作者简介:宿廷敏(1985-),女,在读硕士研究生,研究方向:方剂配伍规律与新药开发研究。

在证治假说的基础上,提出了方剂血清成分谱与靶成分概念。

3 方剂配伍的研究现状

3.1 拆方研究 撤方研究^[6]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。拆方研究是目前应用于方剂配伍规律研究的最为常用的方法。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^[7]。近年来,已经完成了桂枝汤、补中益气汤、补阳还五汤、六味地黄汤及防己黄芪汤等大量经典方剂的拆方研究,在寻找复方增效减毒作用的最佳组合、确定方中主要药物或活性物质、寻找方中药物的最佳剂量配比关系、精简方剂等方面取得确实的成效^[8]。

但拆方研究方法尚存在一些不足^[9]:拆方研究打破了方剂的整体性,甚至与原方剂相比已经面目全非;数学设计的拆方分析已偏离了方剂的科学本质,与中医理论相去较远;拆方研究的最终评价指标未能与方剂所治疾病的病机紧密结合;因此,所得结论不可能反映原方剂的本质内涵,更难以深入揭示复方配伍的普遍规律。

3.2 通过药理效应的变化来研究方剂配伍规律 药理效应的研究方法,从药理学对方中各药(或药组)的作用、地位及其相互关系进行了探讨,证明方剂中各药味间具有协同或拮抗的相互作用:各组成药物在方中具有“君臣佐使”不同地位。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,为方剂配伍研究提供了一定的药理学实验基础。但是,该研究主要以某种药效为指标,不能从宏观综合调节水平进行药效分析,脱离了中医“证”的概念,难以客观揭示方剂的组方原理;而且,对中药化学成分的研究相对滞后。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。

3.3 通过化学成分的变化来研究方剂配伍规律 方剂配伍规律的研究,不仅停留在中药饮片配伍与药效关系的层次上,更要从物质基础角度探讨方剂的配伍规律。方剂的化学成分是方剂发挥疗效的根本,通过其研究已经发现了大量的活性成分。为解析方剂的组成做出了巨大贡献。但是,在方剂的制剂过程中,通常以水为溶媒,在 100℃ 的情况下,产生新的活性物质的可能性很小。偶有新成分出现,

也多为络合、沉淀等现象;而且,方剂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,仅从体外成分数和量的变化角度来说明配伍药物的相互关系,很难阐明方剂的配伍规律。

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^[10]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^[10]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,对所得化学成分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)。

3.4 方剂体内化学成分及药代动力学研究 目前,随着检测手段和检测仪器的发展,使口服中药后体内成分的检测成为可能。因此,方剂配伍规律的研究也就必然从体外转入体内。这些研究为从物质基础角度阐明君臣佐使的配伍原理及其科学内涵、揭示组成药物在方剂中的作用及地位奠定了技术基础,在方剂研究中发挥了巨大的作用。但是方剂的药效物质基础尚有待进一步阐明,而且方剂的药代动力学大多是在未确定有效成分的前提下,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;即使是体内直接作用物质的药动学研究亦多数停留在阐明某一具体方剂的动力学参数水平,并不能用来解释方剂的配伍变化规律。

3.5 中药血清药物化学(综合方法研究) 中药血清药物化学的方法在全面分析复方人血成分、确定复方药效物质的基础上,通过主要药效成分的体内动态、成分间相互作用及消长规律的研究,来科学地诠释复方的配伍规律。中药血清药物化学为方剂配伍规律的研究提供了一套较完备的方法体系。但是,在研究思路往往仅局限于具体某一方剂中药物间相互关系配伍研究,仅能说明具体方剂中药物存在的必要性及药物间的“七情和合”,而不是随证候变化的方剂配伍规律。

4 方剂配伍规律研究的新探索

4.1 开展方剂组分配伍研究 随着科学进步及中医药现代化进程的加快,方剂配伍规律研究也在进行新的探索,利用有效成分及有效组分进行组方配

伍成为新近研究及临床的特点。方剂组分配伍研究基本方法有:(1)单味药有效组分:每一味中药的组分比例是相对固定的,将其中的组分合理调整,可获得最佳作用;(2)不同药物的有效组分配伍;(3)针对病理环节的组分配伍;(4)辨病与辨证结合配伍;(5)中药有效组分配伍规律研究。在方剂组分配伍研究中,应该注意:(1)应以中医理论为指导;(2)将方剂作为一个整体进行研究;(3)方剂化学研究须与药理研究、临床疗效紧密结合,运用现代科学技术多学科大协作;(4)注意研究条件的一致性,包括中药的来源、品质和加工制备等各种内在和外部条件的一致性,以保证方剂研究的重现性和可靠性。

4.2 后基因时代方剂配伍规律研究 “中药基因组计划”^[11]是中药现代化的重要组成部分,以方剂研究为重点,研究方剂及其活性成分对药物靶标基因的影响和调节作用,确定显示特异性表达方式的基因,是阐明方剂作用机制的一个新的有效途径。方剂有效部位进入人体发挥作用,必然会引起分子、细胞、器官、整体多个层面的结构与功能状态的改变,调节这些层面的结构与功能的本质是基因,而直接的作用者主要是蛋白质^[12],以蛋白质表达为指标,以蛋白质调控改变和功能修饰为研究方向,通过蛋白质表达谱和表达产物的差比性分析,揭示证候发生和发展的分子水平调控规律,实现由中成药天然药物组方向有效组分的深化,从分子水平阐述方剂的作用机制^[13]。

5 小结

方剂是在中医药性理论和病机理论指导下的数味中药的有机组合。方剂配伍的本质规律反映在临床用药“随证加减”变化导致功效与治疗目标的改变上,目前,方剂配伍研究在整个中药复方研究中仍属于薄弱环节,配伍理论与配伍实践的发展是非同步的,前者的发展是滞后的,进而又影响到实践的进一步发展^[14]。

方剂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,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;并明确临床适应证,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。

在方剂配伍规律研究中,应尽量选择临床疗效确切、主治病种明确、能够体现君、臣、佐、使配伍,构成药味化学基础研究相对清楚的复方作为研究对象。中药要走入国际市场,要做到临床疗效确切、药理机制明确、有效成分含量准确和剂型先进。方剂是中医与中药的桥梁,探索方剂现代配伍理论不但是方剂理论自身的发展,而且能带动整个中医药的现代化发展。我们应在坚持中医理论指导的基础上,充分吸收现代科学技术理论和方法,建立起现代方剂药效和物质基础的研究方法。选取科学的指标进行多学科协作来完成,进一步从分子生物学水平上揭示方剂作用机理及组方配伍理论,实现中药现代化。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

- [1] 霍丹群,张伟,刘佳,等. 中药方剂配伍研究近况[J]. 浙江中医杂志,2003,5(4):214-217.
- [2] 于友华,王永炎. 论方剂“整体综合调节”的作用方式[J]. 中国中药杂志,2003,4(28):289-291.
- [3] 马春涛,雷燕. 中药复方效应物质基础的研究进展及展望[J]. 中国实验方剂学杂志,2003,9(3):14-15.
- [4] 刘建勋,任钧国. 中药复方作用物质基础研究探讨[J]. 中药研究与信息,2004,6(12):8-11.
- [5] 黄熙. 方剂体内血清成分谱与靶成分概念的提出及意义[J]. 第四军医大学学报,1999,10(4):277-279.
- [6] 王双,张永祥. 中药复方拆方研究的现状与分析[J]. 中国实验方剂学杂志,2002,8(3):56-59.
- [7] 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[J]. 新中医,2001,33(11):75-77.
- [8] 王本祥,周丽秋. 关于中药活性成分的认识及其研究方法[J]. 中国中药杂志,2001,26(1):10-13.
- [9] 商洪才,张伯礼,王永炎,等. 一种适用于中药小复方配比优选设计方法的建立[J]. 中国实验方剂学杂志,2003,9(3):1-3.
- [10] 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[J]. 中国中药杂志,2004,29(4):334-339.
- [11] 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[J]. 药学报,2000,35(2):131-134.
- [12] 张昱,谢雁鸣. 后基因时代中医药研究思路方法新探[J]. 中医药学刊,2001,19(5):426-427.
- [13] 王志平,乔建军,元英进. 蛋白质组学在中药现代化研究中的应用[J]. 中草药,2004,35(1):1-3.
- [14] 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.

(收稿日期:2008-04-29)