

· 面向 21 世纪的中国传统医学 ·

论中药复方药效物质基础和作用机理研究的意义

姜廷良

中药研究开发的主要途径

中药在我国医疗保健事业中起着重要作用,目前占药品市场消费总量的 40%。随着化学药品开发渐趋艰难,药害问题不断被认识,国际药学界对中药的兴趣渐增。目前,对中药研究开发主要有两条途径:(1)按照天然药物研究习用途径进行研究开发。即:利用传统临床经验为线索,建立和引进筛选系统,分离发现有苗头的先导化合物,进行结构修饰和改造,研制开发出新药。(2)按照中医药固有特征进行发掘、提高、创新。大体上正在从以下三方面推进。新药开发:总结临床应用经验,发现新的或独特功效,形成商品药物;去芜存精,研究中药有效部位和有效成分,开发一、二类新药。整理提高(包括已有中成药的二次开发):以现代科技阐明药效作用,提高临床用药的准确性;完善内在质量,强化“可控”、“稳定”;提高制剂工艺、改进剂型,适应当代社会需求。基础研究:阐释中药及其复方的药效物质基础和作用机理,发展和促进药学新的生长点,推陈出新。

按中医药固有特征进行研究开发的作用和意义

上述两种途径,前者是当前国际上开发化学药品的一种重要手段,有人分析,目前国际市场上流通的化学药品源于天然药物或其衍生物的几乎达一半以上,有现成的经验、方法可以借鉴,凭借我国数千年来在人体实践中获得的丰富和宝贵经验,以往曾取得好的成就,以后仍是我们应予运用的方法,但随着国际上寻找新药手段不断更新,投资力度加大,我们将难以匹敌。对于后者,正是具有中国特色,需要我们积极探索、完善、发展。

中药具有两方面的属性。它作为一种防治疾病、维护健康的工具,具有安全、有效、可控、稳定、方便等药物的共同属性。同时,中药是中华民族在与疾病作斗争的历史发展过程中形成和积累的宝贵遗产,蕴含着中华民族文化、哲理和科学实践,但也不可避免地带有较为浓厚的历史痕迹。中药现代化就是要使传统中药的科学经验沉积,赋予和符合当代科学技术特

征。按照中医药固有特征进行发掘、提高、创新,既是满足我国药品需求的重要手段,又是提高我国药品水平的重要内容。

中药的安全、有效,已是人们普遍接受的事实。当前,按照中医药固有特征进行研究开发,主要应解决两方面问题:一是提高中药质量的可控性、稳定性,并使应用更方便,这就涉及药材原料的质量,加工和供应,剂型和制剂工艺的先进、合理,内在质量检测监控的完善、严密。二是阐明其药效物质基础和作用机理,从本质上说明中药的安全、有效。如果说前者是中药表观特征上的现代化,后者则是其理论特征上的现代化。就现代科技的关系来说,前者可能主要是借鉴、跟踪、完善、提高,后者则可能主要是阐发、创新、突破、开拓。

中药固有特征的概念

1 中医学对疾病和治疗的基本概念 中医药非常重视阴阳调和,强调机体内外环境的协调统一。这是中医治疗思想的核心,也是中药最基本的作用。

2 中药应用的发展历程 中药治病经历了由单方(单味药)到复方(多味药组合成方剂)用药的过程,目前中医临床绝大部分都用复方;中医治病重视高度个体化、瞬时动态的整体性治疗,强调辨证施治,可以异病同治、同病异治;在用药上,随病情发展变化而随证加减,常可见以“祖方”为基础衍生化裁。

3 中、西药物的差异 可以认为,中、西药物的作用模式有所不同,西药的化学实体为单一化合物,有特定的作用靶点,具有专一性的作用方式,对抗是其主要作用机理,而中药的化学实体是活性物质群,作用于多靶点,呈现多效性,调整是其主要作用机理。

根据以上三方面考虑,中药研究中的一个重要的基础性概念,可归纳为:(1)中药由活性物质群构成;(2)活性物质群按一定要求配伍组合;(3)活性物质群通过多靶点、多途径经整合发挥作用;(4)调整是中药的一种主要的基本作用。

在过去数十年中,我国医药工作者的科学实践已从多个方面揭示、阐述、论证了中药的固有特征和上述概念,得到了一些饶有意义的结果。例如:目前的中药化学研究表明,无论是单味中药或是复方,均含有多种活性化学成分,并随着化学学科的发展,认识不断深

化。较早研究了生物碱以及极性小的物质,以后探讨了挥发性成分和小分子的水溶性成分,进而研究多糖、肽、蛋白质等大分子化合物。不仅发现同一中药中不同种类的化学物质具有不同的活性,而且发现很多化学物质常以同系物(即具有共同母核结构而侧链有某些差异的系列化合物)形式存在,同系物的各成分在活性或其活性程度上可以不同,甚则相左。虽然从化学成分角度说明诸化学单体按一定要求比例组合,才能发挥最佳效能的例证还不多。但中药需经一定的配伍规律、组方理论有机组成方剂,最适于临床需求,已是不争的事实。实验研究也证明,方剂的整方作用优于组成该方的各单味药物或其组成药对;方中药味、药量增减,能影响功能主治的变化。方剂作用机理研究发现,复方可以通过多个作用环节和机理起作用,如大承气汤的峻泻,是芒硝、大黄分别通过高渗性、反射性的肠运动增加的综合作用。桂枝汤的解热,是分别作用于外源性、内生性致热原,中枢发热介质以及体温调节中枢中多种神经递质、神经调质起作用的。已有药理实验结果表明,中药对正常机体不呈现作用,对病态机体能起调整作用,有的甚则是双向性的调节作用。所谓双向调节是指同一中药在同一剂量下,对机体某一机能处于偏亢或偏抑的不同状态时,均可使之趋向正常水平的作用。早在 60 年代,已发现人参、刺五加、葛根、柴胡等对内分泌等有双向调节。近年来发现,地骨皮、肉苁蓉、绞股蓝等对核酸代谢等有调整;也发现玉屏风散、补中益气汤、桂枝汤等复方对免疫、肠道运动、体温等有双向调节作用。虽然我们对上述问题已有了一定的研究和认识,但由于缺乏对物质基础研究和作用机理研究的密切配合,缺乏从细胞、分子水平进行揭示,缺乏从理论高度予以探讨,因而对其认识总的说来,还是零散的,缺乏系统深入。

中药复方药效物质和作用机理研究是中药现代化基础研究的关键

要实现中药理论特征上的现代化,应以现代科学技术揭示中药的固有特征,良好的切入点是中药复方药效物质和作用机理研究。因为行之有效的中药复方,特别是经古方,经历长期的实践检验和完善,有深厚的临床基础(疗效确切,组方严谨科学,配伍用量精确,能开发各类新药,能发展新功效),体现了中医用药

的特点。研究中药复方的作用特点、作用机理、组方配伍理论的现代科学基础,可赋予传统中医药理论以当代科学内涵,提高中医药学术水平。推动多学科交叉渗透,深化对中药复方复杂多样的化学成分、化学成分间、化学成分与机体间相互作用和药效的相关性研究,集药理学、化学、生命科学等为一体,为相关学科发展提供新的生长点。通过复方药效与物质基础的研究,为开发新药奠定理论和方法学基础,开拓具有中国特色的创制新药的新领域、新途径、新方法。

要深入研究中药复方药效物质和作用机理,在操作时,需要注意两方面问题。(1)选准对象(突破口)。所选择研究的中药复方应能体现中药的基本作用,亦即能说明中药的整合、调整作用的;中药的疗效优势,亦即在确切疗效的前提下,能优于同类中药复方的药效,或优于西药,或有显著特点,或对当前的难治性疾病有作用;中药的独特用法,如使用动物、矿物药材,应用特定的给药方法等。(2)优化手段(方法学)。过去有人认为,中医是“三个指头、一个枕头”,中药是“草根树皮”,不需要高新技术,这种看法是不对的,中医药研究长期处于低水平徘徊,甚至在某些方面落后于日本,与此不无相关。正如有人说的,“中药复方是一个复杂的巨系统”,只有应用高新技术,才能揭示其奥秘,发展其精髓。因此,在中药复方药效物质和作用机理研究上,要创建、完善适于中医药研究的方法和技术,即针对中医的病证,探讨其实质,并在此基础上,创建新模型、新方法、新技术;要大力提倡“拿来主义”,亦即要充分利用现代化学、物理等知识和各种分析、检测技术,联用技术等,建立简便、快捷、高效、规范、微量等分析、分离药效物质的新方法和新技术;要借鉴、应用无损伤的生物体深层信息提取技术,原位、微区、瞬时的活体在线和时空实时监测技术,图像分析、计算科学、信息处理技术等,从整体、器官、细胞、分子水平,系统深入揭示其作用。

当前,国家已从“九五”攀登项目、国家自然科学基金重点项目中作了启动。我们相信,随着国家的重视、科技队伍的关注和投入,在中药理论特征现代化进程中,在中药复方的药效物质基础和作用机理研究中将会有所突破。

(收稿:1998-08-07 修回:1998-12-05)