

## · 学术探讨 ·

## 中药复方物质基础研究的思考

丘瑞香 孟 君

## 1 中药复方物质基础研究的思路及方法

中药研究与开发应按照中医药固有特征进行发掘、提高、创新。目前多从以下三方面进行。一是新药开发,总结临床应用经验,发现新的或独特功效,研究中药有效部位和有效成分,开发一、二类新药;二是整理提高,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,适应当代社会需要;三是进行基础研究,阐明中药及其复方的药效物质基础和作用机理,发展和促进药理学新的生长点,推陈出新。按照中医药固有特征进行中药的研究开发,应解决两个方面的问题,一是提高中药质量的可控性、稳定性,并使其应用更方便,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;二是阐明其药效的物质基础和作用机理,无论是中药复方还是单味中药,临床有疗效,药理有活性,必有其物质基础,提高中药药理基础研究水平,采用新的靶点,从细胞—亚细胞、酶—基因水平阐明中药药效的物质基础,从本质上说明中药的安全、有效及其作用机制。前者是中药表现特征上的现代化,后者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,后者则主要是阐发、创新、突破、开拓,难度更大。

## 2 中药复方药效物质基础研究的方法学

中药复方治病是多靶点、整体调节,在中药复方物质基础的研究中以单一化学物质难以说明其药效作用,客观事实表明中药防治疾病的物质基础是所含有的多种化学成分物质综合作用的结果。由于中药药性的多样性和对机体作用的多靶点机制,在中药复方物质基础的研究过程中,必须超越单一成分的分析,逐步走向整体特征的分析,强调微观分析与宏观分析相结合,单一成分的观察与群体成分的分析相结合,加强综合分析能力,这样才能更适合中医传统理论的需要,更能客观地反映中医临床用药的特点。现代工艺如色

谱图像分析或指纹图谱分析,是当前符合中药特色的评价中药真实性、稳定性和一致性的质量控制模式之一,它可通过对体系化学成分的物理指标的表征,将物质体系的内涵转化出来,从而达到对体系的整体性描述,能较好反映中药复方制剂“复合成分”,能准确地提取中药的有效部位,以建立可控质量标准。从方法学角度,国外银杏叶制剂的高效液相指纹图谱分析值得借鉴。继人类基因组计划后,后基因组时代揭开了序幕。中药复方在对机体功能状态调节过程中,涉及到从遗传信息到整体功能实现中的分子—细胞—器官—整体多个层面,对多层面的系统关联性研究正是后基因组时代的主要任务。同时,在后基因组时代,依据多基因致病的关联特性,通过基因表达谱和表达产物的差比性分析,可以揭示证候发生和发展分子水平的调控规律,进而可能揭示中药复方的作用靶点、作用环节和作用过程,阐明中药复方在分子水平的作用机理。因此,可应用生物芯片高通量、微型化和自动化的特点进行多因素的检测分析,筛选单味药物和复方的有效成分及其对机体的作用过程。可借鉴后基因组时代思路与方法发展中药现代化<sup>1)</sup>。

2.1 研究中药复方制剂过程中化学成分的动态变化与药效关系 一些方剂的疗效是单味成分明确的中药的加和,但是近年来,对复方疗效物质基础研究的开展,发现复方配伍中有新的成分生成,如以薄层扫描对六味地黄汤进行“三补”“三泻”配伍和全方成分比较,发现复方成分不同于单味药物化学成分的加和,在薄层扫描中出现了一些新峰,可能是配伍中生成的新化合物<sup>2)</sup>。刘建利等在研究桂枝汤配伍中发现白芍中的成分芍药甙在桂枝汤中水解生成了去苯甲酰基芍药甙元,而单煎白芍或者白芍与炙甘草配伍成芍药甘草汤则芍药甙并不水解,同时也发现了其他一些新成分,结果提示,复方配伍过程中的化学反应可能具有普遍性,而且单味药中相同的成分在不同的方剂中发生的反应可能也不同<sup>3)</sup>。如果选择复方配伍中产生的新成分和复方中存在的各单味药的代表性成分作为新指标体系,则不仅可保证复方所用药味正确,也能保证制剂方法和过程的正确,从而使疗效和安全性有充分的质

量保障。有人报道,将生脉散合煎剂作为一个整体进行复方化学研究,并结合药理研究,从生脉散合煎剂中分离得到一个复方产生的新成分,经鉴定为 5-羟甲基-乙-糖醛,且这种新成分与该方药效直接相关<sup>(4,5)</sup>。因此可推断复方独特疗效有其独特的物质基础,即复方在煎煮、制剂过程中发生了化学变化,与单味化学成分及其简单加和有了很大的区别,甚至是本质的区别。这样,通过现代科学方法分离复方制剂以后产生的新的化学成分,再通过药效学的比较,就可以判断化学成分是否为复方药效物质基础。然而,复方化学成分非常复杂,如何在复杂成分中检出新成分,关键是要合理选用分离和检出方法,并要善于吸收现代科学技术和正确利用现代仪器的优势。

2.2 研究中药复方有效部位 罗国安等提出将中药复方作为一个整体,采用现代分离手段,将其分离为性质相近的化合物群(如皂甙类、黄酮类、生物碱或更小的类),这类化合物群即有效部分,其概念不同于一种中药中的有效成分和有效部位,而是复方所有药物含某类化合物的总和<sup>(6)</sup>。对复方有效部位的研究过程中,可将中药复方制剂、某单味药(如君药)及复方制剂中各有效部分同时进行药效学观察,一方面可以确定各有效部分的功效作用,另一方面又可发现是否存在更有效的新的化学成分出现,这种方法是在药效学观察中实现的,避免了机械分析有无新成分产生而不顾新成分是否为有效成分的盲目性。

2.3 研究中药复方含药血清药效化学成分 中药复方的药效是其原型药物与其代谢产物综合作用的结果,目前中药复方给药途径多数是通过口服起效的,由于发挥药效的直接化学成分与口服前复方化学成分相比很可能有重大变化,这样就有必要进行血清药理学研究。血清药理学是一种体内和体外相结合研究中药药理作用的实验方法和技术。其特点是实验结果与在体实验有较好的一致性,不但能反映中药(母体药

物)及其可能的代谢产物的药理(效)作用,而且还能反映有可能由药物诱导机体内源性成分所产生的作用。方法是给动物(或人)以一定的方法灌服一定剂量的药物,采集服药后不同时间的含药血清,并进行体外药理实验。这是一种新的药效实验方法,比较符合体内环境中产生药理效应的真实过程。同时,应该对血清所含复方化学成分进行分析、鉴定,把得到的化学成分与复方全方再次进行药效学比较,就有可能提示直接产生复方药效的化学成分。考察该化学成分与口服前的复方化学成分之间的联系,从而可以推断出中药复方药效的物质基础。

我们深信,随着科技队伍的投入,国家的重视,在中药理论现代化进程中,只要坚持复方能发挥药效必有其物质基础的唯物论观点,不断探索有效的研究方法和思想,中药复方的药效物质基础和作用机理终将取得突破性进展,将为中医药现代化奠定坚实的理论基础。

#### 参 考 文 献

1. 徐砚通,王 钊. 后基因组时代的中药现代化研究. 中国中医基础医学杂志 2001,7(2):18—20.
2. 李占永,岳雪莲. 中药复方化学成分研究近况. 中国实验方剂学杂志 1996,2(1):41—44.
3. 刘建利. 复方配伍中的新成分质量监控的思想指标. 中国中西医结合杂志 1999,19(2):115—116.
4. 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). 中国中药杂志 1998,23(4):230—231.
5. 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). 中国中药杂志 1998,23(5):291—293.
6. 罗国安,王义明. 中药复方有效部位研究方法以及理论初探. 中成药 1997,19(8):44—45.

(收稿 2001-03-07 修回 2001-10-28)

中西经  
典巨著

四十余年研究成果大总结 数十位学科带头人大手笔  
《中国中西医结合临床全书》

6 折特  
别优惠

顾 问 崔月犁 董建华 陈可冀 名誉主编 陈敏章 唐由之 尚天裕 高辉远 主 编 李 恩

全书包括临床十一个学科(内、外、妇、儿、骨、皮肤、眼、耳鼻喉、口腔、针灸推拿及诊断)近千种病症,每病按概述、病因病理、临床表现、实验室及其他检查、并发症、诊断与鉴别诊断、中医辨证、西医治疗、中医治疗、中西医结合治疗、预防护理等项详述,有的还专列中西医结合研究一项,内容丰富、资料翔实、兼收并蓄、实事求是,是目前比较系统、全面、权威的中西医结合临床专著。该书问世后,好评如潮。出版社再次重印,现货供应,款到发书。汇款地址(免邮资)北京 39 支局解放军医学图书馆内三想医药书店;邮编:100039;联系人:张 岩;电话:(010) 68234503、68234504、66931860(门市部近万种医药图书常年展销,备有详细书目,函索即寄)。定价:480.00 元 优惠价 288.00 元。