

中医方药作用特点及现代药效评价标准的缺陷*

蒋文跃 黄 熙

目前国际生物医学界对中医药提出最频繁的要求是证据(Evidence)^[1~5]。寻找证据面临两大主要问题:一是中药作用的物质基础;二是疗效的标准及判定。目前普遍关心和重视的是前者,姑且不论能否搞清中药药效物质,然而是否搞清了物质基础就等于阐明了中药复方,事实上问题远非如此简单。无论是中药复方、单味药或活性组分和单体,在鉴定其有无药理活性时其活性如何定位?新药研究药效学的国家标准基本模拟相应西药药理学,国际或国内分离提纯植物药单味药或复方的成分后,对其活性鉴定时也大多以此为标准或想当然将中药功效与现代药理划等号。对古代功效记载与现代药理出入不大问题尚小(如麻黄平喘、青蒿治疟等),然而大多数方药的功效与现代药理并不对等。如果药效评价标准并不是全面的或者甚至是错误的,那么我们前期的分离寻找有效成分的工作的意义也要打上一个大大的问号。曾有学者提到中药药效的关键药效指标和次要药效指标^[6],惜未系统阐述。本文综合国内外几十年来中医药研究历程,提出应根据中医方药的作用特点,建立符合中药作用特点的现代药效评价标准。

中医方药的作用特点

1 作用多系统性 众多的研究显示单味中药或一首方剂具有同时作用于多系统的特点。如六味地黄汤具有如下作用:提高免疫功能,清除氧自由基并提高抗氧化系统活性,提高DNA损伤修复能力,增强骨强度、改善骨代谢,延缓皮肤老化,延缓肾脏老化等。各作用间还存在着内在联系,其中某些联系已得到证实^[7~10]。补肾方药改善自由基代谢与提高免疫功能和增强DNA抗损伤能力高度相关^[11]。中药作用的多系统特点基于多种原因(1)中药的多成分特点,如六味地黄汤中地黄多糖和茯苓多糖具有免疫增强作用,丹皮的芍药甙具有改善血流变、抗炎镇痛、调节神经系统

的作用,泽泻中活性成分的降脂等^[12]。(2)其次机体各系统间本身存在着千丝万缕联系,对系统的划分某种程度上是人为的,无论从形态上还是从功能上,系统间广泛的互相联系被愈益增多的研究所证实,分子生物学的研究也表明各单基因间也存在着复杂的相互作用,可见系统整体性本是生命体的原有特征。因此,当中药作用于某一系统时,因系统间的作用而使中药呈现级联网络特点。当这一间接效应特点与复方多种成分同时对多系统的直接作用混合在一起时(当然也存在单一成分具有同时对多系统、多靶点的直接作用),对于阐明中药复方的作用机制带来巨大困难。在新药药效评价时,多围绕该药所主治系统为主。很少考虑到与主治疾病发生联系的其它系统,无法全面反映中药作用多系统的特点,存在漏评的可能。目前中药新药药效学国家标准^[13]基本仍是围绕着所治的本系统为主。如对胸痹心痛证中药新药药效学要求包括:心肌缺血,阻断药物或离体法,心功能及血流动力学,心肌耗氧量及其他,完全是围绕着心脏本身。再如以中医常见的对机体状态类型“寒热证”概括为例,热能的产生和调控与多个系统发生着复杂的网络联系,线粒体内氧化产能过程受着多种神经体液等的广泛影响,而后者又受到其他系统的双向调节。本室曾对寒热药物的研究也同样显示热性药物对多种系统有广泛的作用^[14]。

2 作用的多环节性 这一特点与多系统性既有联系又有区别。中药作用多系统性可知中药药效多维性,但如果只要求治疗针对具体单一特异病理改变时,中药亦可通过多种不同环节起效,可谓“殊途同归”。这一特征同时亦反证了现代病理学研究成果,即疾病的病理改变本身起因于多种病因病机(有时即便是在特定的同一个体上,亦是如此)。中药作用的多环节特点的原因一是由于不同药物或单体的作用靶点广谱性,同时也是因为前述系统的复杂相互作用。

新药药效学评价标准的动物疾病模型基本上是通过某一近似或已知的病理环节模仿患者的疾病状态。因此,假如某一中药的作用环节有A、B、C三种。而动物模型是通过A环节复制的,那么该药通过B、C环节的药效在该模型上就显现得不明显。目前肿瘤的动物

* 北京大学 985 项目

北京大学基础医学院中西医结合教研室/北京大学中医药现代研究中心(北京 100083)

通讯作者:蒋文跃 Tel:010-62091404;E-mail:WYJiang@bimu.edu.cn
万方数据

模型大多是通过直接的肿瘤瘤株的移植而复制。如果某活血化瘀中药通过改善肿瘤患者高血凝状态和提高患者低下的免疫功能而发挥疗效,但移植动物并不存在明显高血凝状态和免疫低下,中药在该动物上的药效就显得不明显就完全可以理解了。此外,单环节阻断的药效评价是以药效强弱来筛选药物,而多环节应是以综合效应来评定,可至今尚无综合评价标准。

3 作用温和缓慢 不可否认,不少性能剧烈或有毒性的中药,药效迅速强烈。但由于其缺乏对无关成分及其副反应的监控,其应用受到极大限制,同时更由于现代化学药物在治疗缓解急性症状方面的巨大优势,使许多中医药失去了这方面市场。相比而言,中医药总的作用强度应是温和缓慢的,尤其是针对中药所擅长的慢性病、老年病。对抗老化及慢性器质性病理改变(如一些增生性疾病)并使其逆转不可能在瞬时取效。如因冠状动脉粥样硬化引起的心肌缺血的治疗中,扩张冠脉等可在瞬间取效,而降低血脂、改善血粘度、消除斑块及减轻冠脉狭窄等常需相当长疗程。中药如果单纯与西药在瞬时抗心肌缺血方面进行比较,难以完全体现中药优势。其他如肝硬化、肿瘤、高血压病等的治疗也类似。如冠心Ⅱ号治疗冠心病心绞痛1、4年不同疗程的效果分别是:心绞痛有效率分别为89.6%、93.9%,心电图改善率分别为37.4%、66.7%,说明远程疗效较好^[15]。而新药药效标准评价时,很多是即时给药的。这种即时给药法对评价以单环节对抗阻断为主要作用机理的西药是相对合适的,但对于评价中药至少是不完整的。此外,中药多矢量作用合力的微效累积也是中药副作用较轻较少的原因。由于一首复方中各有效物质的浓度相对单一化学药品而言是较低的,进入体内分布后更会降低。单一化学药品当提高药物剂量可以使对单一治疗靶点产生迅速的效应,而作用于非治疗靶点的效应即成为副反应。在一定范围内,剂量与副反应呈正相关。而中药多种微量单体对众多环节微调,使机体复归平衡是中药副反应较少较轻的重要基础。

4 机体状态(证)与药效(治)相关 中医方药治疗对象为证,其本质既包括疾病局部特异病理,更涵盖与疾病有相互影响的全身病理反应状态。中药的药效包括调整上述两方面,治疗对象的全身病理反应状态的不同对药效有重要影响。如常见的特异性感染表现的红肿热痛,中医辨证多为“热(毒)证”。除局部炎症外,还存在毒素刺激神经中枢和植物神经兴奋,机体代谢不全产物增加、酸中毒、离子紊乱、毛细血管中毒、肠内腐败发酵加强等。清热解毒药除具有抗微生物和中

和毒素外,尚有保护性地抑制过亢中枢神经系统、抑制炎症介质释放、抑制能量代谢、改善微循环^[16]。在筛选活性成分或评价药效时以单纯抗菌或抗炎的强弱来评价中药药效明显失之偏颇。目前外感热证中药药理学要求包括如下几个方面:抗菌抗病毒、退热、发汗、抗炎等,显然,这一标准并不评价药物对全身状态的调整。由于中医证动物模型普遍缺点是不存在患者“证”的全身状态和个体差异特点,这样在评价中药时无法体现其真实的临床疗效。有报道“温心通胶囊”药效学实验时对用异丙肾上腺素所致大鼠心肌缺血缺氧模型心电图变化无影响,原因是因为该模型不存在“阳虚”全身病理改变^[17]。

问题的出路

综上所述,目前亟需建立符合中药作用特点的药效标准,这些标准必须考虑如下几点:(1)特异药理关键指标与全身调整相结合,而全身调整涉及面很广,我们又不可能广撒网,必须参考目前研究成果中提示和中医理论所涉及的为依据,即某一具体疾病与哪些全身调节最为相关,有人提出应用数理方法建立中药整体功效标准^[18]。全身调整应尽量以客观直接的指征(症状或体征)为主;同时应加大投入逐渐开展全身反应状态与特定病理相关性的研究,为药效学标准提供良好的基础。(2)在具体操作上,采用合适的病证结合模型。复制的证应尽量具有全身状态的特点,否则即便是病证结合,也很难体现其特点。目前证复制大多仍以单环节造模,许多是以单一化学药来复制,未能反映证所体现的特定个体(或个体群)全身状态。造模应尽量以自然形成或病因性为主,如老年动物就是天然的肾虚血瘀的模型,比复制的更接近临床真实。此外,要考虑复合证特点,目前临床证型中多种证型并存是普遍现象,复合证有其自身规律,并不是简单的多个单一证的相加。(3)开展微效长期作用和防治结合的研究。中医药所擅长的老年病、慢性病的发生发展有一个渐进的过程。现代医学对疾病诊断多以生理指标的异常为基本原理,这是对疾病发生渐进过程某一时点的判断。而对这一时点以前及以后的全过程缺乏综合的治疗考虑。所谓“治未病”、“治疗亚健康”及“预防药物”等均是中药优势所在。如果在此领域内拿出充分的证据,必将对现代治疗学思想产生巨大的变革。

参考文献

- 1 Katherine Gundling. The desktop guide to complementary and alternative medicine: an evidence-based approach. JAMA 2001; 286 (16):2030.

- 2 Diana Brahams. Standard of care for alternative medicine. Lancet 2000 ;356(9239):1422.
- 3 Jin-Ling Tang , Si-Yan Zhan , Ernst E. Review of randomised controlled trials of traditional Chinese medicine. British Medical Journal 1999 ;319(7203):160—161.
- 4 Ernst E. Herbal medicines : Where is the evidence ? Growing evidence of effectiveness in counterbalanced by inadequate regulation. British Medical Journal 2000 ;321(7258):395—396.
- 5 Robert Yuan , Yuan Lin. Traditional Chinese medicine : an approach to scientific proof and clinical validation. Pharmacology & Therapeutics 2000 ;86:191—198.
- 6 王本祥 ,周秋丽.关于中药活性成分的认识及其研究方法.中国中药杂志 2001 ;26(1):10—13.
- 7 蒋文跃 ,李顺成 ,王玉明 ,等.补肾方和化痰方对老年小鼠淋巴因子产生的影响.中国老年学杂志 1995 ;15(5):281.
- 8 陈东明 ,李顺成 ,王传社 ,等.六味地黄汤和八味地黄汤延缓老年小鼠皮肤衰老的研究.中国中西医结合杂志 1995 ;15(基础理论研究特集):185—186.
- 9 王传社 ,李顺成.补肾阴与补肾阳法延缓衰老的对比研究.北京医科大学学报 1997 ;29(6):559—562.
- 10 张建国 ,蒋文跃 ,李华滢 ,等.复方地黄强骨煎对老年小鼠骨强度的影响.中国老年学杂志 1997 ;17(1):31—32.
- 11 蒋文跃 ,李顺成 ,王传社 ,等.补肾化痰方药调整免疫衰老的机理研究.中国中西医结合杂志 1995 ;15(6):353—355.
- 12 阴 健 ,郭力弓主编.中药现代研究与临床应用.第 1 卷.北京 :学苑出版社 ,1993:96—489.
- 13 中华人民共和国卫生部药政管理局.中药新药研究指南(药理学药理学毒理学). 1994:20—202.
- 14 梁月华.温热药的治疗机理探讨.中国中西医结合杂志 1998 ;18(5):305—306.
- 15 中国医学科学院阜外医院等.冠心 II 号治疗冠心病心绞痛 164 例远期疗效观察.心血管疾病 1978 (1):22.
- 16 孙孝洪.中医治疗学原理.成都 :四川科学技术出版社 ,1990:150—183.
- 17 吴荣祖 ,王友兰.应完善中药复方新药药效学的实验动物模型.中国中药杂志 2001 ;26(8):509—510.
- 18 翟晓翔 ,国承纲.建立中药整体功效系统理论.山东中医药大学学报 1998 ;22(2):104—106.

(收稿 2001 - 12 - 04 修回 2002 - 08 - 10)

银针刺探肾切开取石

高建平¹ 谭付国¹ 罗义云² 周朝东¹ 黄永平¹ 张 新¹

1993 年 5 月—2002 年 5 月 ,我们在 60 例肾小盏分散单个小结石术中采用银针刺探结石 ,肾实质切开取石 ,获得了满意的效果 ,现将结果报告如下。

临床资料 本组 60 例 ,男 28 例 ,女 32 例 ;年龄 11 ~ 72 岁 ;双肾结石伴肾小盏分散单个小结石(< 1.0cm × 1.0cm × 1.0cm) 8 例 ,一侧多发性肾结石伴肾小盏小结石 24 例(其中左肾结石 14 例 ,右肾结石 10 例)左肾盂结石伴肾盏小结石 12 例 ,右肾盂结石伴肾小盏结石 13 例 ,一侧肾结核对侧肾积水伴肾盏结石 1 例 ,小盏结石伴肾挫伤 1 例 ,双侧肾盏结石伴肾损伤 1 例 ,结石最大为 2.5cm × 2.0cm × 2.0cm ,最小为粟粒大小。症状 :患侧腰痛并镜下血尿 56 例 ,肉眼血尿 4 例。60 例均做了 KUB 平片、IVP 及肾 B 超检查确诊。

方 法 在连续硬膜外麻醉下 ,取腰切口 ,依次切开各层组织入患肾 ,先行肾盂切开取石 ,尔后对小盏单个分散的小结石、手指捏摸无结石手感者 ,采用已消毒的 1.5 寸银针 ,按 X 线片上结石的所在部位从肾背侧刺入肾组织内 ,触到结石后 ,银针留于原处 ,即可进行切开肾实质取石 ,或用止血弯钳从刺探

处直接撑开肾实质取石。对于分散单个肾盏小结石用此法分别逐个地刺探结石并切开肾实质取出结石。然后用 00 号羊肠线全层‘8’字缝合肾实质止血 ,羊肠线下可加脂肪垫覆盖止血效果更好。尔后行肾盂造瘘及置伤口引流管 ,依次缝合各层 ,结束手术。其中肾盂切开取石加银针刺探法肾实质切开取石 52 例 ,银针刺探肾实质切开取石 6 例 ,肾修补加银针刺探取石 2 例。

结 果 本组 60 例 ,术后 2 周复查 KUB 平片 ,均无结石残留。有 10 例术中配合应用纤维膀胱镜经肾盂窥视失败 ,最后采用银针刺探法才找到结石取出。本组病例术中一般不输血 ,平均住院 15 天。随机取本院 60 例肾结石非银针刺探组进行术后复查 KUB 平片 ,其中有 12 例结石残留。

体 会 分散单个肾小盏小结石 ,由于小盏狭窄 ,取石钳不能从肾盂伸入达到结石 ,因而无法找到结石 ,采用纤维膀胱镜伸入肾盂内 ,因镜头不能伸入狭窄的小盏 ,也无法窥视小结石。但用银针刺探法 ,定位引导 ,感觉灵敏 ,可反复各方向穿刺 ,应用方便 ,对肾组织的损伤轻微 ,出血少。此法简单方便 ,值得推广。

(收稿 2002 - 07 - 26 修回 2002 - 11 - 11)

1. 湖南省邵阳市中西医结合医院(湖南 422000) 2. 湖南省邵阳市中心医院