

中药复方研究中的几个关键性问题

——中医现代化思路探索

程永现 赵淑敏¹

(中国科学院昆明植物研究所, 云南 650204; ¹ 河南省黄委会中心医院, 河南 450003)

中医药的发展历经了一个由辨病到辨证, 由单味药到配伍使用的“进化”阶段。中药复方作为中药配伍应用的一个具体表现, 因其疗效确切显著, 毒副作用小而发展成为中医临床应用的主要形式。然长期以来, 在近代科学“还原论”思想方法主导下, 使复方的研究始终未能真正进入良性运转轨道, 这是科学对科学的误解。虽然复方的研究文献已有很多, 但未免有点不够深入, 不够本质, 脱离不了还原论的枷锁。其实, 中药复方的研究应有自己的特色。“实事求是, 具体问题具体分析”, 这才是辨证法。中药复方研究需要借助近代先进的科技, 但不能单纯试图用西医药的研究方法来探讨中医药乃至复方, 这未免有点教条。也只能造成两个不同思想体系的更多的不理解。中药复方的研究其成功与失败, 其进程迟与速, 是直接关系到中国人关后, 中国人民能否实现健康自救的关键性问题。然复方研究的根本性突破如果没有一个正确的思维指导是不容易的。近年来对中药复方的认识上有周俊提出的“中药复方天然组合化学库与多靶作用机理”。薛燕⁽¹⁾提出的“中药复方的霰弹理论”。这在一定程度上有助于理解复方的配伍及作用机制。作者认为在大量具体的实验研究之前, 不妨给大家一个争鸣的空间, 对思路方法作深入探讨, 是很有必要的。现对复方研究中的关键性问题探讨一二, 以期引起广泛思考。

整方研究

中药复方是依据严谨的中医药配伍理论而组成的, 绝不是简单的单味药相加。所以复方的物质基础研究也应该体现整方的化学研究。复方的研究历来以拆方为主, 整方研究却很少

见。当然拆方研究也有其价值, 因为单味药的化学成分有相当一部分在复方中并未变化, 所以从单味药的研究可以在一定程度上窥探复方的化学组成。也有避繁就简之方便。从新药发现的角度来看, 也不排除有发现新的天然药物的可能性。如中医临床实践中认为当归芦荟丸对慢性粒细胞型白血病有肯定疗效, 在几家单位的协作下, 发现青黛中的靛玉红除对慢性粒细胞型白血病有效外, 对急性粒细胞型白血病也显示了疗效⁽²⁾, 但拆方的思想方法是在近代还原论方法的影响下形成的。复方的研究可以有拆方的思路, 但也应体现系统的思想。“系统论”指出, “整体大于部分之和”。复方是由单味药组成, 但绝不等于单味药的简单罗列, 从功效上讲, 其不是相加关系, 而是相乘的。西药是现代有机化学合成的产物, 生物体中的次生代谢产物是生物合成、生物代谢的结果, 而中药复方这个巨系统中, 由于制剂过程中的热、光、酶和溶媒作用(这相当于反应条件), 一些适合反应的成分会因此形成新的物质(不妨把它称为天然化学反应)。这种新的物质也不能说就是有效成分, 但这种反应的可能性是存在的, 它反映了复方动态过程的复杂性, 也是拆方研究不容易发现的。如日本学者原田等⁽³⁾在研究麻黄汤时发现, 麻黄汤中的苦杏仁甙在酶的作用下生成苯甲醛, 这些醛类成分又与麻黄碱作用生成了一种新化合物。虽然新化合物不稳定, 在热水中分解成具有麻黄碱, 桂皮醛和苦杏仁甙相类似的作用, 但这说明反应是可以发生的。又如鞣质与生物碱的生成沉淀反应, 可能是避免副作用的有利反应。复方中除了质的变化以外, 量的变化是较常见的, 如

皂甙类, 粘液质类成分的助溶、增溶作用, 成分反应造成溶解度增加的现象等。量的变化是很重要的, 中医有句话: “中医不传之秘在量也”。实际上, 宏观上药味不变, 仅仅药量的变化就可能成了功效不同的另一方, 如左金丸是由黄连₆、吴茱萸₁组成的, 具有清泻肝火、降逆止呕之功, 用于肝火犯胃, 症见胁肋胀痛, 嘈杂吞酸。而反左金丸又名莫连丸, 是由吴茱萸₆、黄连₁组成的, 而成为温胃散寒、疏肝止痛之品。现代药理实验也肯定了量效关系的密切性。所以复方的研究如果脱离了整体思想, 将仍然是不够完全的。当然整方研究的难度较大, 但在现代科技的各种材料、技术, 尤其是药理的配合下, 并不是无法进行的。

对药研究

复方的组成反映了中药的配伍理论, 药对是中药配伍 (还包括七情和合, 君臣佐使) 的一个重要体现。中药通过配伍, 可以提高与加强疗效, 降低毒性与副作用, 适应复杂多变的病情, 或改变与影响疗效。药对的配伍是在一定理论指导下有规律的, 不是药味的随机并列, 也不是同类药物的累积相加。历来医家都十分重视药对的应用, 如已出版的书籍有《张仲景对药》、《施今墨对药》等。关于药对的具体功能描述也有很多, 如“附子无干姜不热”等。认识事物就要从其主要矛盾着手。在复方的现代研究中, 药对应作为研究的焦点所在。

特异性生物指标的建立

目前在复方的研究中要解决的一个突出问题是建立起与其功效相关联的特异性生物指标。复方的研究应避免单纯追求成分的新与旧, 应关心成分的活性与整个复方功效的关联性。新的化合物有可能只是生物代谢过程需要而产生, 于复方功效并无关系, 甚至可能是药物副作用的根源所在。旧的简单的化合物较易于合成, 又有好的活性为何不好? 当然复方的研究如果到了这一步就不自觉地发展到了天然药或西药的轨道。从大医学的角度来看, 也值得提倡, 但作为对复方的本质认识, 就不大有利, 时时不能忘记的是复方是一个巨系统, 要

遵循其本身的研究方法, 复方中每成分的产生都可能有一定的生物活性, 包括简单的烷烃、脂肪酸等在内。但这个成分的活性是否对复方的宏观功效有贡献, 其贡献是直接作用还是间接作用, 强度如何, 关联系数又怎样? 都应有一个说明。现代的复方研究不能因为一个已知的成分在现代分子水平的模型上找到了靶点的存在而侥幸, 这个靶点能否从侧面与功效关联呢? 终究到底, 在提倡整方研究的基础上, 选择了具有特异性的生物指标, 就等于有的放矢。

整体动物试验

现代生物活性筛选的方法已经深入到了细胞、亚细胞及分子水平上, 这是现代生物科技发展的结果, 也以其强大功能占据了我们的大脑。分子水平的筛选可以引进作为复方研究的一部分, 但活的整体动物模型用于复方这个特殊对象的研究可能更为合适, 尽管其代价大, 周期长。作者在试验研究中曾遇到一个有启发性的问题。现将假想提出来, 以与同道商榷。云南分布有一植物, 民间用来治疗乳腺癌效果确切, 其可信系数大于百分之九十。在文献查阅中发现浙江一地区已将此植物作成医院制剂用于肝炎的治疗, 效果也很显著。我们按照民间用药方式将此药的提取物送作抗肿瘤细胞株试验, 却丝毫未显示一点此方面的活性, 原因何在? 出于对中医理论的敏感, 认为此药研究下去很有意义, 里面可能蕴含着一种思维方法或理论, 如果不突破, 也确实会令现代科学家不解甚至困惑。其实治疗肝炎和乳腺癌这两个功能具有密切的联系。在中医的经络理论中, 乳房部位正好是肝经的循行所在。而这种经络的联系只有通过整体才可能实现。如果我们下面的假说成立的话, 那么我们就容易理解为什么细胞株试验得出的阴性反应。我们认为此药发挥作用可能是通过以下的机制: 1、原物质直接作用于肝脏, 鼓舞肝脏发挥其功能进而影响到非解剖意义上的肝脏部位 (即肝经的循行位置, 乳房部是其中之一)。2、原物质直接用于肝脏, 激发肝脏产生一种内源性活性物质而有针对性地作用于乳房部位 (循经传导)。

3、原物质经肝脏代谢活化后而产生疗效的。如果上述假设成立的话,其对癌症的治疗将是针对性的,从而可以避免目前市场上抗肿瘤药的双面刃危害。也将在癌症的治疗上提供一条“绿色”思路。此项工作有待以后作更深入的探索。

药代动力学配合

中医药因其成分复杂而使药代动力学的研究相对迟缓。但从根本上解决中药复方的作用机制问题,看来很有必要借助现代物理学、化学乃至影像学的手段对复方在体内的动态过程有一个跟踪,这样可以越来越多地充实复方研究的现代科技资料,增加其说服力。仅仅靠植化和药理的手段来研究中药复方,有点势单力孤。复方的研究过程必须是静态与动态相互参映,换句话说,我们不仅要了解化学成分“干”的状态,同时也要了解其“湿”的状态,也许后者更为重要,更能切入到复方作用于生命体的本质上去。

模糊数学、聚类分析与计算机的应用

中医的理论方药如果用“模糊”一词来描述可能比较恰当,所以研究的方法有其特殊性,不同于现代西医的思路。留意一点就会发现古老的中医药本草中蕴含着丰富的现代科学胚胎,尤其是数学思想。如张仲景的《伤寒论》就具体地体现了数学中的集合论思想。计算机的强大功能已使我们有条件或更容易地发现复方的配伍规律,这对继承好和发扬好中医药学很有帮助。用模糊数学和聚类分析的方法来研究中医药的文献已越来越多,也很有成效,这些工作还要继续做下去,并且要做好。

中药复方研究要保持特色

中药复方是在东方哲学思想影响下产生的医学文化,它不同于西方的“原子论”、“还原论”思想。所以如果用西医药的研究思路来套在对中医药的研究上,就有点一贯而论,有点机械。中药复方的研究要有自己的标准,要突出特色。我们认为目前对中药复方的研究应该是在广泛继承中医药理论的基础上,突出疗效,以疗效作为定位原则,用不断发展着的现代化学、现代生物学等手段从不同的途径、不同的层次上进行研究来不断地丰富复方的现代科技标准,从而也增加其被接受与被承认的程度。同时这样的工作做多了,就会逐渐从复方的研究中发现规律性的东西,从而进入到一个创制新中药复方的高水平。

最后谈一点对中医现代化的个人认识。中医现代化应该是指现代人在批判地继承中医药理论的基础上,利用现代的高科技手段,去捷径地发现中药配伍的规律性、生命本体的规律性,继而形成一种主要用于人类预防、治疗疾病的理法方药。

参 考 文 献

- (1) 薛燕. 中药复方霰弹理论. 北京. 第1版. 中国环境科学出版社, 1996: 48
- (2) 肖崇厚等. 中药化学. 上海. 第1版. 上海科学技术出版社, 1983: 440
- (3) 肖崇厚等. 中药化学. 上海. 第1版. 上海科学技术出版社, 1983: 3

(收稿日期 2000年7月10日)

(上接 68 页)

东中医药杂志 1998; 17 (5): 200

- (19) 陈建蓉. 柴桂菟仙汤治疗肝肾阳虚型乙型肝炎及 HBV 携带者 80 例. 四川中医 1999; 17 (18): 26
- (20) 钱英. 中医治疗病毒性肝炎的现状与思考. 中西医结合肝病杂志 1999; 9 (1): 1
- (21) 蒋森等. 以中医正邪理论指导治疗乙型肝炎. 中医杂志 1999; 40 (7): 439

- (22) 张永祯等. 从胆论治慢性乙型肝炎. 中国中医药信息杂志 1999; 6 (1): 41
- (23) 裘爱国等. 三环自然疗法治疗慢性乙型肝炎 158 例. 中国中西医结合杂志 1997; 17 (9): 561
- (24) 陈立华. 乙型肝炎治疗中的重点及其对策. 中国中西医结合杂志 2000; 20 (1): 4

(收稿日期 2000年8月6日)