

中药复方——21 世纪新药的一线曙光

The Chinese Traditional Remedies —— The Hope of New Drugs in the 21st Century

陈耀祖

(中国科学院院士,浙江大学、兰州大学教授

杭州 310027)

一、中药复方发展前景广阔

我国自神农尝百草,经数千年临床实践,不断发展并总结出具有我国特色的中医学。中药复方(方剂)是中医用药的主要形式,也是中医“辨证施治”理论的具体体现。中医用药极少用单一成分。中药复方由数味生药组成,按其功效各单味药有君、臣、佐、使之别,相辅相成(协同作用),相克相济(拮抗作用),而收扶正祛邪、一药多效的功能。而且,中药原料取自天然资源,成本较廉,易于推广。中药复方的这些特点非西药所可比拟。

新近世界卫生组织(WHO)为实现 21 世纪全世界人人享受保健的宏伟目标,大力提倡发展传统医药(Traditional Medicine)。我国中医药在全世界传统医药中独树一帜,其历史悠久,内容丰富,医疗水平高,是我国民族繁衍昌盛居世界之最的重要原因之一,也是祖国光辉灿烂的文化宝库中的瑰宝。

在西方,近年来中医药日益受到重视。现在美国一些医学院也开设了中草药课程,也有专门刊物报道这方面的研究信息和成果。美国化学会也有专门的部门研究中药里的化学成分。这方面的国际学术会议频繁举行。1994 年,世界中医学会在美国洛杉矶正式成立。中医药走向世界已是大势所趋,为中药复方的发展迎来了空前未有的机遇。

1991 年日本津村顺天堂中药(汉方)药业公司生产的柴苓汤(按东汉张仲景《伤寒论》所载方剂制成),在美国获得 FDA 的 IND 证书,准许作临床试验。1994 年完成第二期临床试验,即投放市场。这一消息,震动中外。柴苓汤是治疗风湿性关节炎的方剂,它被美国 FDA 批准的原因据称是:

1. 在日本,关于柴苓汤的主要有效成分、分子结构已搞清楚,因而方剂的质量可以监控,其药理试验与疗效数据等资料评价可信性程度高。

2. 药剂制造工艺水平已达到 GMP 标准。

3. 针对风湿性关节炎,美国医疗单位和患者要求用此药的愿望极高。

4. 美国医药专家近年对中药复方已采取认真研究的态度。

长期以来美国 FDA 对像中药复方这样含多种复杂成份的药剂持极严格的态度,想取得 FDA 的 IND 证书几乎是不可能的事。所以这次柴苓汤的被美国正式接受具有重大意义,为中药方剂在世界先进国家得到正确评价迈开了第一步,对于将来中药方剂进入美国及西方市场是一个比较乐观的征兆。

中药方剂在西方市场的潜力非常大。有些症候用西药很难见效,如头痛、后背痛、忧郁焦虑症、关节炎、胃肠系统慢性病、高血压、花粉过敏、老年痴呆症等,而对这些症候,中医往往可以找到治疗方剂,甚至危害人类的癌症及艾滋病也有望自中药中找到良方。中医中药对中国人来说已经不是新的概念,但对西方医药理论和治疗手段无法治疗的一些疑难疾病,中医中药另辟蹊径,为治疗这些疾病带来新的曙光。由中药复方发现新的先导化合物(Lead Compound)是一条捷径,因为中药复方已有大量临床验证作基础。例如,龟板青蒿汤是民间治疗热病的方剂,我国学者自青蒿中发现抗疟新药青蒿素,从而得到性能更好的青蒿素甲醚。又如,我国学者研究治白血病复方——当归芦荟丸时,首先找到青黛,进而确定靛玉红是活性成份,治疗粒性白血病有效而无抑制骨髓的毒副作用,以此为先导化合物,发现异靛甲疗效更高、毒性更低。这些成果都引起了世界的瞩目。

二、我国具有有利条件发展中药复方

近年日本加紧汉方(中药复方)基础研究,已暂居世界领先地位。我国有所醒悟,急起直追,有望赶超世界水平,因为我们具备一些有利条件。

1. 拥有丰富的方剂积累

我国自神农本草开始,利用中草药防病治病已

有几千年的历史,已拥有极为丰富的复方资料。这些方剂历经数千年、无数人的临床验证,甚至是以千万计病人的生命代价换取的历史遗产。迄今为止,据不完全统计,我国方剂计有:东汉(公元 210 年)张仲景著《伤寒论》和《金匱要略》,载方 314 首;唐(公元 625 年)孙思邈著《千金方》,载方 5 300 首;北宋(公元 992 年)《太平圣惠方》,载方 6 834 首;明(公元 1406 年)《普剂方》,载方 61 739 首;清朝的时方及流传民间的验方已超过 10 万。特别是我国至今仍著名中医辈出,有组方经验,而为日本、西欧等国家所不及。

2. 拥有丰富的中药资源
在中国药材公司具体负责下,国家医药管理局、卫生部、林业部、农业部、对外经贸部、中国科学院和国家统计局共同组成中药资源普查领导小组,经 10 年(1984~1994)29 个省、市、自治区近 2 000 个地(市)、县普查,摸清了全国中药资源家底,1995 年宣布目前全国有中药资源 12 806 种,其中药用植物 11 145 种,药用动物 1 581 种,药用矿物 80 种。这表明我国不愧为世界天然药物资源最为丰富的国家之一。

3. 已有一支较高水平的研究天然药物的科技队伍
1926 年陈克恢先生研究发现麻黄素,自此以后,我国科学家不少人用现代科学技术研究中草药。半个多世纪以来,做出了一批引人注目的成果,特别是近年来如抗疟药青蒿素、促智药黄皮酰胺、抗衰老痴呆症药石杉碱甲及抗癌药三尖杉脂碱、鬼臼毒衍生物及异靛甲等的研究与发现,并在研究过程中发展了各种现代色谱分离技术与波谱法测结构技术,锻炼培养了一批高水平专业人才。在中药复方药理研究方面,如近年来的关于生脉散、桂枝汤、玉屏风散等的系统研究,紧密联系中医基础理论,紧密联系方剂的临床应用,把方剂的药理学基础研究作为探讨中医理论如治法理论和脏腑理论等的重要手段,追求实现“以药探理”,都是很有意义的工作,为今后深入研究复方药理打下了基础。

当然,我国学者在对中药有效成份的研究方面多是针对单味植物中的成份,对于复方的复杂体系中有效成份的结构、动态变化和相互作用较少探究;在药理研究方面,侧重疗效药理,至于药理机制,特别是中药复方分子水平的药理研究尚待开展。

三、研究中药复方途径的思考

振兴中药复方必须展开复方基础研究。研究中药复方首先要明确研究的目的,它应该是:继承和发展祖国传统医药学,赶超世界水平;开发利用我

国丰富中药资源;中药方剂与国际接轨;由复方研究寻找新药。

研究方针应该是:以中医理论为主导,中西医药学相互融合,多学科交叉渗透,全方位、多层次,将科技最新技术运用于中药复方药理及化学研究。研究的途径是:首先建立符合中医理论的量化疗效指标药理模型,分离并提纯有效成份,并确定其分子结构;从分子水平深入研究药理机制、各成份的协同作用及动态变迁,以此作为临床疗效研究和优化制剂生产工艺的依据。

1987 年日本学者曾经将中药复方(汉方)与西药作了对比:

	汉方	西药
1. 临床疗效	肯定	肯定
2. 有效成份	化学分子结构不明	化学分子结构确定
3. 稳定性	不明	明确
4. 有效成份监测	不明确	明确
5. 疗效药理指标	一般无量化	量化
6. 毒副作用	一般无量化	量化
7. 双盲试验	一般无	有

由以上对比可以看出,复方要走向世界与国际接轨,发扬其优势,首先要解决两个问题,其一是确定有效成份分子结构,另一是建立符合中医理论的量化药理模型。

中药复方研究,若忽视有效成份分子结构这一基础工作,往往使药理工作难以深入。最近中药药理专家周金黄教授在其《从传统中医中药向现代中医中药前进的思路》(《中国药学杂志》1994 年 11 月)一文中,曾语重心长、发人深思地指出:“关于中药方剂的临床研究近十年已有很大发展。但是,由于中药的基础研究配合不足,即中药方剂的提取和纯化与药理研究未能向临床医家提供现代中药有效成份与方剂,绝大多数临床中药疗效观察仍然停留在传统方剂(学)水平上。”还深有感触地说:“我本人长期从事中药药理研究工作,工作面受旧思想影响很重,重点放在药理作用上,对中药植化成份的提纯重视不够……坐井观天,而看不见中药学发展的广阔天地。”中药复方化学工作不仅在于从极复杂体系中分离提纯出主要化学成分,确定其分子结构,并须揭示出单味药各化学成份与成份之间的相互作用(协同作用、拮抗作用、助溶作用,煎煮过程中的化学变化),这当然比分离提纯一种单味生药中成份的工作要复杂得多,并且必须在药理研究引导下进行。

中药复方药理模型的建立也是十分艰难的任务。中医理论中阴阳五行、寒热虚温以及补中益气、活血化瘀等抽象概念如何赋予物质基础的内容,实

(下转第 30 页)

四、坝系相对稳定条件

淤地坝相对稳定的条件目前一般采用坝地面积与坝控制流域面积之比作为衡量指标,该指标的提出是从长期处于相对稳定的天然聚淤中得到启发的。在一定流域面积内,来水来沙量基本上是一定的,随着坝地面积逐渐增加,一定频率的洪水铺在坝地上的深度逐渐减少。当坝地面积与坝控制流域面积之比足够大时,一定频率的洪水形成的淹水深度将不致影响作物生长,洪水泥沙全部在坝地内消化利用,此时流域产水产沙与用水用沙达到相对平衡,也就是说,淤地坝达到了相对稳定阶段。坝地对洪水的控制作用也可称为坝地的“平地效应”,即随着坝地面积的增加,坡地面积逐渐减少,流域产水产沙能力逐渐减弱,而蓄水纳沙能力逐渐增强。当坝地面积所占比例增加到一定程度,就产生了类似于平地对洪水泥沙的控制作用,这种作用即为坝地的“平地效应”。

坝地面积与坝控制流域面积之比是描述淤地坝相对稳定状态的参数,称为相对稳定指标,用 I 表示。随着坝地面积的增加,相对稳定指标的数值逐渐增大,当增大到一定程度时,即达到相对稳定阶段,此时的相对稳定指标称为相对稳定临界值,用 I_c 表示。相对稳定临界值的定义为:在一定频率(2%)的洪水条件下,当坝地淹水深度为允许淹水深度时(80厘米),坝地面积与流域面积的比值。该值可用于判定坝系是否达到相对稳定。当 $I \geq I_c$ 时,坝系达到相对稳定;当 $I < I_c$ 时,坝系没有达到相对稳定。

相对稳定指标和相对稳定临界值的计算公式

如下。

$$I = S/F, I_c = W_p/(\delta F)$$

式中, I 为相对稳定指标, S 为坝地面积, F 为坝控制流域面积, I_c 为相对稳定临界值, W_p 为频率为 p 时的洪水总量, δ 为坝地允许淹水深度。

根据上述公式,计算得到黄河中游地区相对稳定临界值为0.04~0.05。即当坝地面积与坝控制流域面积之比达到0.04~0.05(即1/25~1/20)时,对于频率为2%的洪水,坝地淹水深度将不超过80厘米,因此可以实现坝地作物的防洪保收。

五、坝系相对稳定可行性

如前所述,坝系相对稳定需要坝地面积与集流面积的比例足够大,而坝地面积与坝高有关。研究表明,淤地坝达到相对稳定时的坝高,受沟道形状的影响很大,对于控制流域面积不超过5平方公里的淤地坝,锅底形和梯形断面达到相对稳定时的坝高分别不超过20米和30米,是完全可以实现的;三角形断面达到相对稳定时的坝高为60米左右,通过逐步加高也是可以的。

坝系相对稳定不仅是可行的,而且具有一定的发展基础。目前,黄河中游已经有一些小流域实现了坝系相对稳定。例如山西省汾西县康和沟小流域,坝地面积与流域面积的比例为0.09;又如陕西省绥德县王茂沟小流域,坝地面积与流域面积之比为0.06。这两个小流域都实现了坝系相对稳定,并取得了显著的拦泥增产效益。黄河中游小流域坝系相对稳定具有广阔的发展前景。

(责任编辑 肖庆山)

(上接第26页)

现药理量化指标,都是亟待解决的问题,但也并非束手无策。例如,我国学者曾以甲状腺过多,cAMP值高(放射免疫法测定), β -肾上腺素受体偏胜作为阴虚模型,以甲状腺抑制肾上腺皮质机能,cGMP值偏高作为阳虚模型,以此来研究滋阴中药智母和助阳药附子肉桂汤的药理;日本学者以糖尿病小鼠中的腺嘌呤核苷酸(ATP、ADP、AMP)和能荷值作为研究补中益气汤复方的药理学量化指标,用生物显微电视——计算机图像处理系统对活体血栓模型建立定量分析的模式来定量研究中药川芎的抗血栓作用。这些试探性研究都是很有意义的。

日本木村正康教授的工作可作为说明如何研究中药复方的例子。甘草芍药汤是一种镇痉药,他发现其主要有效成份是芍药甙和甘草甙,两者在低浓度下均不单独在小鼠横膈膜上显示神经肌肉结合部位的阻滞效果,以如此低浓度合并给药,可出

现显著的阻滞效果(协同作用)。芍药甙与甘草甙比值为1:2(克分子)时阻滞效应最强,该比例与芍药、甘草生药为1:1时(组方比例)所含的有效成份一致。进一步分子药理学研究表明,芍药甙阻滞细胞膜 Ca^{2+} 离子通道,甘草甙阻滞细胞膜 K^+ 通道。细胞膜上这两种离子被阻滞的共轭作用(协同作用)产生了镇痉效果。这一个例子说明了中药复方的研究途径:首先建立药理模型,确定有效成分,找出组分之间的协同作用,同时说明中药复方配伍原理,进一步从分子水平上阐明药理机制。

总之,中药复方研究是一项极富挑战性的系统工程研究,曙光在望,我们应该前不愧对先贤,后不辱于来者,担负起时代赋予的使命,抓住机遇,勇对挑战,迎接21世纪新纪元,为发扬祖国医药学多作奉献!

(责任编辑 冷远猷)