

中药新药处方配伍及组方用药 的若干思路

□陈如泉* (湖北中医学院附属医院 武汉 430061)

摘要:中药新药的研究与开发是复杂的系统工程,处方配伍及组方用药是新药研究的起始,是决定主治功效及相关实验研究的前提。本文分别从依据中医药理论与临床辨治用药经验;结合现代病因病理认识及中药药效学研究成果;应用的民间药材、少数民族药材、及其新的药物资源;以中药材、天然药物中提取的有效成分、有效部位、有效提取物等方面,组成中药新药制剂。依据中西医药理论与实验研究成果,组成中西药结合新制剂;运用天然药物化学研究的生物活性先导物,进行结构改造或修饰以及类似物合成,研制新制剂;通过中药各种成分与金属离子的络合作用,形成新的络合物,研制中药新制剂等方面,阐述了中药新药研究中的处方来源、组方用药及相关问题的思路。

关键词:中药 新药 处方 配伍 制剂 思路

中药新药的研究与开发是复杂的系统工程,包括选题、查阅资料、制剂工艺、质量标准、稳定性试验、药效毒理、临床研究等等环节,除增添功效、改变剂型的中药新药外,处方配伍及组方用药是研究的重要环节,是新药研究的起始,是决定主治功效及相关实验研究的前提。中药处方的创新性是中药新药的新工艺、新制剂、新疗效的前提,关系到研究的成败,关系到其临床疗效及市场开发前景,是防止低水

平重复的一个关键。随着新的《药品注册管理办法》(试行)实施,中药新药处方组成,已不能仅用君臣佐使的组方原则加以论述,而安全、有效、可控作为中药新药处方药物构成的基本要求。现就中药新药研究中的处方来源、组方原则、及相关问题探讨如下。

一、依据中医药理论与临床辨治用药经验, 组成中药新药复方制剂

传统中药复方制剂,是在中医药理论体系指导

收稿日期:2004-02-03

修回日期:2004-07-30

* 联系人:陈如泉,教授,主任医师,主要研究方向为血液病、甲状腺病及中药新药研究,Tel:027-88862379,E-mail:crqcrq@public.wh.hb.cn

20 [World Science and Technology / Modernization of Traditional Chinese Medicine and Materia Medica]

下,依据药物的性味、功效,遵循方剂君臣佐使的配伍原则,选用古代的经方、时方等传统方剂,按照中医药术语,明确主治病证,阐述病因病理及组方配伍原则,并进行药效、毒理、工艺、质量标准、及临床等研究,形成新制剂。现今许多中药新药复方制剂,是在传统方剂基础上,结合按各科不同疾病传统的、新近的中医药理论观点及医家辨治用药经验进行组方。

例如治疗肿瘤中药新药平消片^[1],是由白矾、火硝、郁金、仙鹤草、制马钱子、枳壳、干漆、五灵脂等组成。具有活血行气、祛痰解毒、软坚散结等功效。主治各种恶性肿瘤的症瘕结块、坚结疼痛。该方药物组成是根据中医认为形成肿瘤的主因是气血郁结,瘀毒内蕴;选用《金匱要略》硝石矾石散加味制成,所用硝石能入血消坚,白矾能入气胜湿,两药相伍具有消瘀逐浊的作用。郁金、枳壳行气解郁,散结消痞;五灵脂活血止痛;干漆祛瘀消症削坚,马钱子解毒消肿,通络止痛,用仙鹤草调理气血,以护正气而增强祛邪之力。

平消片处方本用于治疗阴黄证即女劳疸兼有瘀血症,变通地使用该方,结合肿瘤病机特点,采用其消瘀逐浊之功效,灵活配伍活血止痛、解毒消肿、行气解郁等药物,处方既依据传统方药理论,又结合现代的药效实验及临床应用经验印证。有效、安全、可控是中药新药复方处方的基本原则,而有效是中药新药处方的基本要求和前提。处方的有效性应体现其差异性与特异性,这决定中药新药研究开发的前途与生命力。

二、结合现代病因病理认识及中药药效学研究成果,组成中药新药新制剂

胃乃安胶囊是广东省名老中医、原广东省中医院院长梁乃津主任医师多年经验方。由黄芪、田七、人工牛黄、珍珠层粉等组成。具有补气健脾、活血止痛、生肌敛疮作用。主治脘腹疼痛、胀闷暖气、纳差、疲乏等症(胃及十二指肠溃疡、慢性浅表性胃炎、萎缩性胃炎等)。该方依据中医学脾胃虚弱、胃气不和及“久病入络”之说,结合现代医学对溃疡病与慢性胃炎的病因病理认识而组方的。故本方用黄芪等补中健脾,以改善体质,恢复脾胃正气;同时,胃脘疼痛

多为久病,多有气滞血瘀,故又用田三七活血化瘀,以助瘀血流通,且三七还能活血止痛、化瘀止血,对胃脘疼痛有止痛之功,如有出血,又有止血之效;此外,胃及十二指肠溃疡或慢性胃炎在胃镜下大都有不同程度充血、水肿、糜烂等炎症存在,所以又用牛黄、珍珠清热解暑、生肌敛疮,以促进溃疡愈合。珍珠层粉主要成分含有碳酸钙,可中和胃酸,减少胃酸对炎症部位和溃疡的刺激,也有一定止痛功效。该方经广东省人民医院等6家医院临床观察应用,对303例病人的疗效统计,总有效率为98.35%,治愈率为83.17%。其中用治胃溃疡有效率为90%,治愈率为70%;用治十二指肠球部溃疡的有效率为100%,治愈率为85%;用治慢性萎缩性胃炎的有效率为96.88%,治愈率为78.13%;用治浅表性胃炎的有效率为97.37%,治愈率为87.71%。胃镜复查溃疡愈合率为75%^[1]。

现代中药复方制剂的中药新药处方药物组成,既可遵循中医药传统理论体系及组方原则,还可以结合现代医学对疾病的病因病理认识和中药药效学研究新成果,组成新处方。这种处方不一定能完全用中医药理论加以解述,但只要具有使用安全、疗效确切,不应加以否定与排除。胃乃安为临床经验方,体现了新的中药复方制剂的药物组成配伍;既依据于中医药传统理论指导;又结合了现代医学对疾病的病因病理认识或中药药效学研究成果,组成现代中药新药复方制剂。值得指出的是现代中药复方制剂中的药物,既可以是具有法规标准的传统药材,也可以是具有法规标准的非传统药材,甚至还配伍选用有法规标准的有效部位、有效成分、药材代用品等。

三、应用确有疗效的民间药材、少数民族药材、及其它新的药物资源,组成天然药物新制剂

陇马陆系甘肃等地民间草药,原用治疮疖肿痛,后用于治疗胃溃疡等病症,疗效良好。陇马陆胃药由民间草药陇马陆组成,具有清热解毒,制酸止痛的功效。适用于胃脘疼痛、泛酸、食欲不振、消化不良(胃炎、胃溃疡、十二指肠溃疡等症)。药理实验证明,陇马陆胃药具有解痉止痛、抑制胃液分泌、增加肠平滑

肌节律性收缩与舒张、促进胃溃疡愈合的作用；有轻度镇痛、增加食欲、中和胃酸、增强胃肠蠕动而促进排空，调整机体功能等整体治疗作用；对胃粘膜具有一定程度的保护作用；本品的某些提纯成分具有广谱抗菌作用。本品由兰州医学院二院等单位临床验证，用于胃及十二指肠溃疡病 159 例，总有效率达 93.1%；其中钡餐透视或胃镜检查 81 例，溃疡面完全愈合者 71 例，占 87.65%，疗程为 28~40 天。临床观察表明，本品未发现便秘等副作用。夏塔热片是在维吾尔医古方的基础上，结合现代科学技术研制的复方制剂，由地锦草、毛诃子肉、诃子、西青果、芦荟及司卡摩尼亚脂亚等 6 味维药组成^[2]，为新疆维吾尔药厂生产，具有泻毒消炎止痒等功效。临床用于治疗银屑病等，疗效显著。

现有中药新药复方制剂包括：传统中药复方制剂、现代中药复方制剂、天然药物复方制剂。天然药物复方制剂方中选用配伍的药物，既可以是具有法规标准的传统药材、有效部位、有效成分，也可以是具有法规标准的非传统药材（如少数民族使用的药材等），还可以选用制订有法规标准的新资源药物。如上述陇马陆胃药与夏塔热片均为天然药物复方制剂，处方中选用了陇马陆、司卡摩尼亚脂亚等民间草药或少数民族药物。方中的药物组成依据，可不以中医药传统理论指导，而是经过药理、毒理等整体性相互作用关系研究，并经过临床研究证明疗效确切、使用安全；天然药物复方制剂的制作可以采用传统工艺，也可以采用非传统工艺；天然药物复方制剂的功效主治，大多使用现代医药术语，也可以用传统中医药术语。当然，天然药物复方制剂进行研究开发时，不能盲目套用结合现代病因病理认识及中药药效学研究成果，必须确认处方的配伍组合依据，提供临床疗效及实验研究的确凿资料。

四、以中药材、天然药物中提取的有效成分、有效部位、有效提取物，组成中药新药新制剂

地奥心血康胶囊是目前治疗冠心病心绞痛和心肌缺血的常用药物。其组分为黄山药甾体总皂甙。具有活血化瘀、宣痹通阳、行气止痛等功效。主治冠心

病心绞痛等心血管疾病。地奥心血康胶囊是从我国特有的药用植物中提取的甾体总皂甙精制而成。经药理及毒理学实验，地奥心血康既有减慢心率、降低血压、减少心脏负荷和心肌耗氧量的作用，又有增加冠脉流量及心肌营养血流量、改善末梢循环的作用。对于心肌缺血有明显的保护作用，且能缩小心肌梗塞范围，减轻心肌损伤程度。并无蓄积性毒性，无明显毒副反应，特殊毒理试验均为阴性。地奥心血康胶囊经北京、云南等六省市的 22 家医院以硝酸异山梨酯、复方丹参片为对照，对 377 例患者临床观察表明（另设硝酸异山梨酯对照组 77 例、复方丹参片对照组 32 例），地奥心血康对冠心病心绞痛有显著疗效，总有效率为 87.8%；对心肌缺血有明显改善作用，有效率为 50%^[1]。另外，对冠心病伴发的高血压、高脂血症以及瘀血内阻之胸痹、眩晕、脑闷、气短、心悸和乏力等病症也有显著的改善，其作用均优于对照组；并有改善食欲和睡眠的作用。

中药五味子制剂具有明确的降低血清丙氨酸氨基转移酶（也称谷丙转氨酶）的作用，广泛用于治疗多种肝病引起的转氨酶升高。以五味子为主的护肝制剂多达数十种。五味子，味酸，入肝经，益气生津，宁心止渴。五味子制剂对中医辨证属于肝肾阴虚证的各类肝病效果良好。也可用于脂肪肝、药物性肝炎、自身免疫性肝炎的降酶治疗，其近期降酶疗效十分肯定，具有降酶速度快、幅度大的特点。研制成的单味中药有效部位治疗肝炎制剂即联苯双酯滴丸，能增强肝脏解毒功能，减轻肝脏的病理损伤，促进肝细胞再生并保护肝细胞，从而改善肝功能。其价格低廉，每月仅用 10 多元。为改变五味子制剂不抗病毒的局限性，我国又研制出第 3 代五味子制剂即双环醇（商品名为百赛诺），具有显著的保护肝细胞作用，降酶作用明显，而且具有较强的抑制病毒复制作用，Ⅲ期临床研究结果表明该药使用 9 个月后，乙肝病毒 DNA 阴转率达到 45.7%，e 抗原阴转率为 29%^[3]。

治疗慢性粒细胞白血病的异靛甲，是在当归芦荟丸治疗慢粒有效的基础上，逐一筛选分析提取而成。首先发现当归芦荟丸中的青黛为有效组份之一，单用青黛治疗慢粒 17 例的结果，显效 3 例，有效 6

例,进步 8 例。生存期最长者 118 个月,全组病例均数生存期 47.2 个月。从青黛中分离出有效成份靛玉红,治疗慢粒 314 例,显效 82 例,有效 105 例,进步 87 例,总有效 274 例,有效率 87.26%。靛玉红与当归芦荟丸、青黛比较,有疗效高、效果快、剂量小、副作用轻、价格廉等特点。异靛甲是合成靛玉红的类似产物,临床报道疗效优于靛玉红,且消化道的副作用明显轻于靛玉红,急变发生率与马利兰相似^[4]。这种有效成分、有效部位、有效提取物,作为中药新药的处方,可能是天然药物中提取分离的,也可能是人工培育或人工合成的;也可能是多种有效成分、有效部位、有效提取物的组合;或是有效成分、有效部位、有效提取物,与其它具有法定标准中药材的组合。既可能是符合中医药理论体系的,也可能不符合中医药理论体系的,但证明是安全、有效、可控,具有国家法定标准的药物。

五、依据中西医药理论与实验研究新成果,组成中西药结合复方制剂

消渴丸由黄芪、生地、天花粉等中药与西药优降糖组合而成。对初发者、轻型、中型、稳定型的Ⅱ型糖尿病患者疗效尤为显著。消渴丸方用生地等养阴生津以止渴饮,黄芪等补中益气以住尿频,天花粉等清泄胃火以除善饥,同时根据药理研究,三药都有降低血糖作用;中西药合用,中药的扶正固本、增长体质,减小了优降糖所引起的消化不良、腹泻、皮疹、颈痛、白细胞减少等副作用,起到了彼此取长补短、相辅相成的作用。经广东省人民医院等 6 所医院临床应用,对 204 例病人的疗效统计,总有效率为 80.88%。其降血糖尿糖、改善症状、改善体质、消除合并症方面,都优于优降糖组^[1]。

中西药结合复方处方制剂应遵循下列原则:

(1) 科学组方:中西药结合复方制剂应建立在扎实的中西医药理论与临床实践基础上,符合中西医药的专业角度和用药原则,注重将中医药理论与现代医药理论结合,化学成分分析与药理效应研究结合,动物实验研究与临床药理研究相结合。应进行拆方的药效试验与临床研究,证实组方合理性和安全

性。要有生物学统计者参与试验的设计,以获得最佳组合和最佳配比的拆方试验依据。

(2) 增效或减毒:合理的中西药配伍合方,应达到增加药效或减低毒性的作用。有些中药在某方面的药效作用较弱,为提高其疗效可与小剂量的西药组方;有的西药毒性较大,为了减毒可与中药组方。无论是为了增效或减毒,要证实组方后药效的协同、相加或减毒作用。

(3) 互补:利用中西药的特点进行组方而达到药效或作用时间上的互补。在注重药效互补的同时不能忽略毒性问题的考虑。例如,中药如果能配合西药在修复和调整机体机能上,发挥西药无法起到的作用。

(4) 缩短疗程:如果中西药组方能明显缩短治疗的时间而不增加毒性,也同样具有开发价值。

近年来中西药结合处方,还运用现代生物技术,与中药有机结合,形成新的中西医结合的处方用药,(1) 利用发酵和组织培养技术生产中药的有效成分,具有生产条件稳定、不同有效成分含量可以根据需要进行控制、无污染等优点,如新近培养生产的紫杉醇;(2) 利用细胞因子与中药有效成分的组合(生物中药),使不同组分的药效协同作用加强,或发挥特殊的药效,如干扰素与黄芪提取物在体外可以提高抗病毒作用 30%~40%;(3) 疫苗及其它生物制品与中药有效成分的组合,可以降低疫苗的副反应,或增加疫苗的体液免疫和细胞免疫效果^[5]。

六、运用天然药物化学研究的生物活性先导物,进行结构改造或修饰以及类似物合成,研制新制剂

银杏叶中提取的银杏酮酯是治疗心脑血管疾病的常用天然药物,它具有能有效清除氧自由基和过多的一氧化氮(NO)、防止脑缺血造成的细胞膜离子转运紊乱、阻止细胞内钙超载、保护脑细胞、增加脑血流量、改善脑血管循环等功能。但其生物利用度较低,因此将其与大豆磷脂酰胆碱结合形成银杏酮酯卵磷脂复合物,以提高其生物利用度,改善疗效。目前临床上治疗缺铁性贫血的常用无机铁离子制剂,其临床应用价值不尽理想^[6]。生血宁片所用原料为蚕砂提取物,

其主要成分为叶绿素及其衍生物, KeDhart 曾对叶绿素衍生物的化学及其应用进行过探讨,证实与镁络合的叶绿素化合物最不稳定,对其脱镁、皂化后加入铁盐取代中心镁原子而制得的络合物为生血宁片之原料,从叶绿素及其衍生物化学结构分析,该类化合物的卟啉环结构与人血红蛋白之卟啉环相类似,药效学试验亦证实蚕砂提取物具有明显的刺激骨髓造血功能的作用,同时补充造血原料亚铁离子,蚕砂提取物所含铁叶绿酸钠为有机铁制剂,其吸收率远比无机铁剂高,且无胃肠道反应,疗效确切^[7]。

在创新药物的研究过程中,运用现代天然药物化学研究的生物活性先导物,进行结构改造或修饰以及类似物合成,研制新的处方药物,这类新药研究评审已纳入西药评审范围,但我认为这也是中药研究发展的结果。

七、通过中药各种成分与金属离子的络合作用,形成新的络合物,研制中药新药新制剂

利用金属离子与中药化学成分生成配位络合物开展药物分析、分离、鉴定,进而作为中药新药开发尚未引起足够重视。中药方剂中的植物药、动物药中含有各种金属离子,矿物药本身就是金属盐。如黄芩中黄芩苷与铝盐形成络合物黄芩苷铝,作为抗菌收敛药用于临床,兼有黄芩苷抗菌和铝收敛之双重功效。黄芩苷锌和黄芩苷铜对超氧自由基有明显的清除作用,并呈量效关系^[8]。当归多糖水溶液与三氯化铁溶液反应,合成当归多糖铁,有可能成为具有新型的双重补血作用的新药^[9]。20世纪60年代初,对由12味中药组成的复方天麻钩藤饮的化学研究,发现在复方水煎液中牛膝的皂苷与桑寄生中酚性物质之间有明显的化学变化,变化的产物不具有皂苷的溶血反应,也改变了鞣质及酚性物质遇三氯化铁的反应,还使本来对动物有效、毒性大的桑寄生中酚性物质毒性明显减弱,正是由于牛膝皂苷与桑寄生中酚性物质生成分子络合物所致。喜树碱具有抗癌作用,但有毒性,当其与甘草酸配伍后,喜树碱生成分子络合物,不仅增强喜树碱抗癌作用,而且使其毒性降低。当黄连与甘草配伍时,黄

连中的小檗型生物碱与甘草中甘草酸等酸性物质结合成络合物,可溶于人工胃液,故有可能发挥小檗碱型生物碱所具有的抗菌活性等药效。分子络合物不但改变了原来有机分子的溶解度等理化性质,而且对其疗效产生影响^[10]。

中药方剂是中医临床治病的主要应用形式。中药方剂在制备过程中,由于溶媒和加热过程的影响,常使药材中的化学成分产生各种动态变化,甚至产生具有一定药理作用的新成分。目前已利用金属离子与中药化学成分生成配位络合物,进行药物分析、分离、鉴定,研制中药新药新制剂。中药方剂煎煮过程中产生的新成分,主要包括配位络合物、分子络合物和化学动力学产物。结合中药研究,从已知有活性的成分出发,通过结构简化/改造做结构优化,创造新药。该方法从中间切入,由于已知活性,命中率较高。对这些新成分深入研究,创制中药新药。

参考文献

- 1 江文德, 诸骏仁. 中西新药临床指导 [M]. 北京: 科学技术文献出版社, 1991 年第 1 版, 1~42, 1~21, 1~45.
- 2 努尔买买提. 艾买提, 斯拉甫·艾白, 哈木拉提·吾甫尔等. 夏塔热片合用夏塔热软膏的抗过敏作用研究 [J]. 中药新药与临床药理, 2003, 14(1): 24.
- 3 姚光弼, 计焱焱, 王勤环等. 双环醇治疗慢性乙型肝炎双盲、随机、对照的临床研究 [J]. 中国新药与临床杂志, 2002, 21(8): 754.
- 4 邓成珊, 周霭祥主编. 当代中西医结合血液病学 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 1997 年第 1 版, 429.
- 5 程鲁榕. 浅谈中西药复方研究与开发中存在的问题 [J]. 中草药, 1999, 30(3): 35.
- 6 王坚苗, 易莉莎. 银杏酮酯卵磷脂复合物对脑缺血损伤的保护作用 [J]. 中药新药与临床药理, 2002, 13(5): 291.
- 7 刘朝胜, 陈云亮, 金建忠等. 治疗缺铁性贫血新药生血宁片 [J]. 中国新药杂志, 2001, 10(1): 61.
- 8 刘培勋. 中药新药研究开发的新途径—浅谈从中药方剂新成分中创制中药新药 [J]. 中国新药杂志, 2000, 9(4): 217.
- 9 张玉, 王凯平, 戴立泉. 当归多糖铁合成 [J]. 中华临床医药杂志, 2002, 3(4): 23.
- 10 朱杰, 张万年, 季海涛. 喜树碱类化合物的构效关系及作用方式研究 [J]. 药学实践杂志, 1999, 7(2): 71.

(责任编辑: 刘维杰)

effectiveness should be strengthened.

Key Words: total effective components extracted from one medicinal herb or several ones, new Chinese medicine

Some Ideas Concerning Prescription and Compatibility and Formulating medicinal materials of Prescriptions of New Chinese Medicines

Chen Ruquan (Hospital Affiliated To Hubei Institute of Traditional Chinese Medicine, Wuhan 430061)

The study and development of new Chinese medicines are a complex systematic engineering. The prescription and compatibility and the formulating of prescription of traditional Chinese medicine mark the beginning of the study of new Chinese medicines and the pre-requisites that determine the major functions and related experiments and studies of new medicines. This article explores how to make up preparations of new Chinese medicines in accordance with the theories of traditional Chinese medicine and clinical experiences of treatment based on patients' illnesses and condition in combination with the knowledge of modern etiology and pathology and the research achievements from the pharmacodynamics of traditional Chinese medicine and by making use of folk medicinal materials and the medicinal materials of national minorities and their newly-emerging medicinal materials, as well as the effective constituents, total effective components and other effective extracts of Chinese medicinal materials and natural medicinal plants; how to compose new preparations with the combination of Chinese and Western medicine according to the theories of Chinese and Western medicine and the achievements from studies and experiments; how to develop new preparations of Chinese medicines by the application of bio-active guides from the study of modern natural pharmaceutical chemistry to remould or modify the structure of medicinal materials, as well as similar compounds; and how to develop new preparations of Chinese medicines through the complexing action of various elements of Chinese medicinal materials and metal ions to form new complexes. The sources of prescriptions, the formulating medicinal materials in prescriptions and other relevant problems are also expounded in the article.

Key Words: Chinese medicine, new medicine, prescription, compatibility, preparation, idea

Status Quo and Consideration of Study on Stability of New Chinese Medicines

Li Jiping

(Centre for Drug Examination and Evaluation, State Bureau of Food and Drug Supervision and Control, Beijing 100038)

This article sums up the technical requirements, status quo and existing problems in the study on the stability of Chinese medicines and discusses the comparison between the technical requirements of FDA, ICH and Chemical drugs and the stability of Chinese medicines; the choice of testing indexes; and the method of the study, indicating that the stability of Chinese medicines has its particularity and therefore, the study of it should be carried out in combination with the characteristics of Chinese medicines and by advanced technical means and ways.

Key Words: Chinese medicine, study of stability, proposal, status quo