

影响方剂药理作用和临床疗效的因素

□孙晓波* 徐惠波 (吉林省中医中药研究院 长春 130021)

摘要:本文从药材、机体、环境等方面阐述了影响方剂药理作用和临床疗效的因素,为药理研究工作提供了更多的参考,并提示人们科学评价方剂的作用,使其发挥更好的治疗效果。

关键词:方剂 药理作用 临床疗效 影响因素

方剂是中医药学理、法、方、药的一个重要组成部分,是在辨证论治的基础上选药配伍而成。方剂是中医临床用药的主要形式,经方历经数千年运用而不衰,正所谓“方以药成”、“方从法出”、“法随证立”。方剂的组成既不是药物作用在数量上的简单相加,也不是机械的毒副作用的相抵,单味中药的功用各有所长,各有所短。中医临床长期实践证明,当这些药物被组合成某一特定的方剂时,由于受到多种因素的制约和影响,其功效的发挥具有一定的方向性、规律性。通过配伍,用其相须、相使增强功效,用其相畏、相杀纠正药性之偏胜,制其毒性,使组成方剂的诸药形成一个新的整体,而发挥其增效减毒的综合效应,以适应复杂的病证的治疗需要,达到治疗的目的。方剂药理作用及临床疗效受诸多因素的影响,主要包括药物、机体、环境等3个方面。本文仅对药物影响因素做一重点介绍。

一、药物因素

药物影响因素包括组成方剂的单味药材、剂量、制剂和配伍等。其中配伍是方剂中最重要的影响因

素,与其单味药及其它类别药物具显著性差别。

1. 药材

(1) 品种。

神农尝百草,而世知有药,方剂是由各个单味药材组成的。中药品种从《本草经》记载的365种,发展到今天的已达12000余种。其中有许多同名异物,如将同科同属不同种的几种植物,甚至不同科属的植物作为一种药来用的现象较多,存在大量品种混淆的现象。《本草纲目》中有记载“一物有谬,使性命及之”的描述。由于不同品种的基源不同,所含成分也不尽相同,进而造成药性差异。品种混淆可带来治疗效果下降或对人体造成损害的严重后果。

龙胆泻肝丸中的关木通由于其含有马兜铃酸可造成人体肾脏的损害,而传统应用的木通应为木通科植物的白木通 [*Akebia trifoliata* (Thunb.) Koidz. var. *australis* (Diels) Koidz., 而非马兜铃科植物木通马兜铃(关木通) (*Aristolochia mandshuriensis* Kom.)^[1]。长期的品种误用导致一些不该发生的毒副作用的发生。不同品种的大黄其泻下作用有明显的不同,掌叶大黄 (*Rheum palmatum* L.), 唐古特大黄 (*Rheum tanguticum* Maxim. ex Balf.), 有明显的泻下作用,而混杂品种,如华北、河套大黄等的泻下作用较弱,主

收稿日期: 2005-08-02

修回日期: 2005-10-12

* 联系人:孙晓波,原本刊编委,研究员,博士,主要研究方向:中药基础药理及新药研究与开发, Tel: 0431-6816859, Email: sun-xiaobo@163.com。

(World Science and Technology/Modernization of Traditional Chinese Medicine and Materia Medica) 57

要是由于所含蒽醌结合状态、游离状态差异所致^[2]。文献记载金钱草品种有9科14种之多,江西、江苏产的金钱草利尿作用显著,几乎无利胆作用;四川金钱草利胆作用显著,几乎无利尿作用;广金钱草既有利尿作用,又有利胆作用^[3]。山豆根亦有北豆根与广豆根之分,二者所含成分也有显著不同^[4]。可见品种对方剂药理作用和临床疗效有重要影响。

(2)产地。

中药与其它天然药物一样均来自于自然界。不论是植物药、动物药和矿物药均与其产地的生态环境之间有密切的相关性,不同产地的同一药材药效迥异。《唐新修本草》序中记载:“离其本土,则质同而效异”。宋《本草衍义》记载:“凡用药必择所出土地所宜者,则药力具,用之有据”,中药材的质量有其明显的地域性,“道地药材”的概念由此而来。广义的讲有南药、北药之分,具体的讲有川药、广药、怀药、关药、浙药等之分。如贝母有浙贝、川贝、伊贝、平贝之分;党参有潞党参、文党参和板党参之分;白芍有杭芍、川芍、亳芍之分等等。

产地对药材的影响是通过多方面因素构成的复合体来体现的,其中土壤、湿度、光照、大气、生物物种等诸多因素均会对药材的质量产生重要的影响,不同产地的同一药材由于上述原因的影响而造成所含有效成分有所不同,进而使药理作用、临床疗效产生差异,对方剂的药理作用和临床疗效亦会产生重要的影响^[4]。

(3)采收季节。

由于药材的药用部位不同,如根、茎、叶、花、果、全草各自的生长发育周期不同,需按药用部位的生长周期确定采收季节;另一方面由于药材所含成分不同,或所需成分有别,也需要不同采收季节,如含挥发性成分的芳香类药,需有其特定的采收季节。

《千金翼方》中记载:“夫药采取,不知时节…”,虽有药名,终无药实,故不依时采收,与朽木不殊…。另有“当季是药,过季是草”,“三月茵陈,四月蒿,五月六月当柴烧”等民间谚语,历代医家对此极为重视。一般而言,根茎类药材宜在晚秋季节采收;叶类、全草类药材以花前盛叶期或花盛开期采收;花

类药材大多是在含苞欲放或初开时采收;果实、种子类药材则是在其充分成熟后采收;根皮类及藤木类药材以秋末冬初采收为宜^[5]。另外,由于药材从采收到应用需要有一个时间过程,其贮藏条件也会对药材的质量产生影响,进而影响到方剂的药理作用和临床疗效,如贮藏温度、湿度、通风、光照等因素,均会影响到药材的质量。中药材规范化种植(GAP)在我国仅仅是开始,有大量的相关研究工作需要开展和加强。

2. 配伍与禁忌

方剂是中医临床用药的主要形式,方剂的核心是药物间的配伍,精髓是增效减毒,大多数方剂是由两味或两味以上的中药组成。中药的配伍是在辨证准确的前提下,有目的地按证机需要和药用特点,有选择地将两种或两种以上药物配伍在一起,以增强或改变其原有部分的功用,调其偏性,制其毒性,消除或减缓其对人体的不利因素,使其各具特性的药物针对病症发挥整体综合效能^[6]。简单地讲,中药配伍是指为达到防病、治病的目的,将两味或两味以上具有“协同”或“拮抗”作用的中药按一定的原则,有目的地配合应用^[7]。可见方剂不同于一般意义上的复方,它不是药物的简单堆砌和复合,它一定是在中医药理论指导下,通过辨证论治,进行组方,才可称为方剂^[7]。“七情”是中药配伍的基本内容,“君臣佐使”是中药配伍的基本原则。

(1)配伍协同增效作用。

两种或两种以上功效类似的药物配伍应用,并能提高疗效是谓相须。如柴胡、葛根同用,可达解肌祛邪之利,无发汗伤津之弊^[8];知母、黄柏同用能增强滋阴降火的功效^[9];黄连、黄柏、黄芩合用能增强清热燥湿、泻火解毒的功效^[8];大黄配伍芒硝可增强泻下通便之功效,大、小调胃承气汤就是以大黄、芒硝为君,属药对配伍,起到了“荡除肠内积滞,润肠燥湿而软坚”的功效^[8]。两种或两种以上功效不同的药物配伍,既能发挥各自的功效,又可相互协调,产生新的功能,或加强某一作用而共同达到治疗目的,是谓相使。黄芪配茯苓,可增强补气利尿的作用^[9]。古有“附子无干姜不热”之说,今有附子配伍干姜可明显增加

强心作用的实验研究结果;桂枝配伍麻黄,通过“开腠”与“解肌”的协同,畅通津气运行之道,增强发汗解表、发散风寒的作用;配伍茯苓、白术则是温阳化气的基本结构;配伍白芍则构成调和营卫、调和阴阳的基本结构;配伍细辛则使温经止痛作用得到协同增强;配伍桃仁则张于温经活血...^[10]。知母配伍黄柏能降低神经兴奋性;配伍酸枣仁可抑制大脑皮层的过度兴奋;配伍桂枝可增强对风湿性关节炎的镇痛作用,配伍白芍又能解除神经过度兴奋引起的肌肉痉挛^[11]。

(2)配伍拮抗减毒作用。

性能拮抗的,与有一定毒性的或不良作用的药物配伍,可减轻其毒性或解除其毒性,是谓相畏或相杀。生姜能抑制半夏的毒性和烈性;绿豆解巴豆之毒;甘草可解马钱子之毒;甘草、干姜可解附子之毒;白蜜可解乌头之毒,甘草亦可解乌头之毒;大枣可解甘遂之毒。上述作用一方面主要是直接通过组成方剂后各单味药内在成分之间的相互影响、变化而达到拮抗减毒作用,另一方面是通过各单味药的不同作用靶点的相互影响或同一靶点竞争性拮抗所致^[9-11]。

(3)配伍禁忌。

方剂的配伍精髓是其“增效减毒”,但配伍不当也会出现与其相反的结果。“七情”中的相恶、相反即为配伍禁忌的范畴,两种或两种以上药物合用之后,能互相抑制药效而降低或丧失者,是谓相恶,如人参恶莱服子,天花粉恶干姜;两种或两种以上药物合用之后,产生明显的毒副作用,是谓相反,如乌头反半夏,甘草反甘遂等。中医古籍中记载的“十八反、十九畏”是前人在临床实践经验的基础上,对中药配伍禁忌的经验总结。限于当时的社会环境、科学技术水平等因素,既有其合理性,也有其片面性。近年有许多学者从中药化学成分、药效、毒理等层面,采用不同的实验方法与动物模型对“十八反、十九畏”进行了研究,也有医生自服或临床个案应用,得出不尽一致的实验结果,并分别对其进行了分析和简述。通过对中药“十八反”中部分禁忌中药的毒理实验研究结果表明,大部分配伍药物组对实验动物

各系统的损害及对肝功、心肌酶谱等的影响较单味药物组增强。如大戟配芫花可导致ATL升高,甘遂配芫花可导致CPK、LDH、HBDH的升高,甘草配甘遂、甘草配芫花可导致实验动物心率加快。可见配伍禁忌药物对实验动物循环、消化、神经系统有不同程度的损害,一些相反药物配伍后存在着一定的毒副作用^[12]。另有文献报道^[13]从化学成分角度提出“十八反”、“十九畏”的毒性反应。如乌头与半夏、贝母,乌头中含有多种生物碱,半夏中含有的甾醇、烯醇等可增强对神经末梢及中枢神经系统的麻痹性;贝母中的生物碱也能加剧对中枢神经系统之麻痹而引起呼吸自发运动障碍等。另有文献报道^[14],一定剂量的甘草与甘遂粉同用可增加肠蠕动,引起腹痛;与芫花合用可使咽部有持续性辛辣感;服用制川乌、清半夏各15g的煎液后,自觉心中烦乱,头部昏沉;服海藻、甘草合剂“稍感心中难受”等。可以认为在一定剂量、一定机体条件下,某些“十八反”、“十九畏”配伍可对人体产生毒性反应或副作用;中药的不良反应或毒性反应或“十八反”、“十九畏”配伍禁忌中的毒性反应,可造成不同脏器、系统的损伤,影响人体的正常机能。另外也有一些研究文献得出与上述结论不完全一致的结果^[15]。许多药源性疾病的发生,大多与药物的毒副作用有关,只有严重的中毒才可能引起死亡,因此仅用实验动物的急性毒性试验结果,即测定LD₅₀值的指标来判定毒性^[16-17]是有其局限性的。

从目前研究结果看“十八反”、“十九畏”虽不是绝对禁忌,但更多的研究与应用结果提示,至少部分“十八反”、“十九畏”的配伍禁忌在一定的条件下可产生明显的毒副作用。从“十八反”、“十九畏”中的药物看,其中相当部分是属于有毒性的,而且有些毒性较大。对“十八反”、“十九畏”中的药物配伍禁忌的应用应十分慎重。

由于近年中药应用中不良反应或毒副作用时有发生,含马兜铃中药材的误用所引起的肾脏损伤事件的发生,使得中药应用的安全问题引起人们更多的重视,对已有中药配伍禁忌的药物应用尤应注意,临床应用更应谨慎,基础研究应进一步加强。

(4)综合作用。

各种性能不同的药物配伍于方剂中,既能发挥各自的功效,又可相互协调,加强某一功能或产生新的功效,而达到治疗疾病的目的。《内经·素问·至真要大论》记载:“方剂君臣,何谓也?岐伯曰:主病之谓君,佐君之谓臣,应臣之谓使,非上下三品之谓也。”可见“君药”是方剂中针对疾病之主证而设立,起主要治疗作用的药物。“臣药”是辅助君药加强治疗效果的药物。“佐药”是治疗兼证或次要证候的药物,也可以是为制约君药的毒性和偏胜烈性的药物,还可以是“因病气之甚而为从治之用”,具有反佐作用的药物等。“使药”为引经报使,使药力直达病所的药物或调和药性的药物。

如四君子汤,方剂中党参乃补中益气之君药,兼可养血生津;白术能补脾燥湿,利水止汗,是加强补益中气的臣药;茯苓可以利水渗湿,健脾和中,能够增强健脾和补中益气的臣药;茯苓可以利水渗湿,健脾和中,能够增强健脾和补中益气的功效,故为佐药;甘草甘缓和胃,兼可补中益气,引领诸药直达中焦,可谓使药,本方可谓君臣佐使兼备,组方慎密的经典方剂。补中益气汤中人参、黄芪、白术、甘草,为益气健脾药;当归为补血活血药;陈皮为调中理气药;升麻、柴胡为升阳透表药,诸药合用共奏补中益气、升阳举陷之功。人参四逆汤为回阳救逆之要方,附子虽有强心作用,但配以强心作用不明显的干姜后,强心作用明显增强,而且还降低了附子的毒副作用,方中人参参与附子具有不同的强心作用靶点,可进一步增强方剂的强心作用,甘草又可进一步降低本方剂的毒副作用。中药配伍的药理研究结果还表明,补气药可加强补血药的补血作用;活血药与理气药配伍,能提高肠的紧张性;养阴药既能消除平肝药的不良反应,还可加强降压、镇静作用等等^[11]。

3. 剂型、剂量

药物剂型是药物应用于临床的必要载体,对药物作用的发挥有重要的影响。金代李杲指出:“汤者荡也,去大病用之;散者散也,去急病用之;丸者缓也,不能速去病舒缓而治之也…”。中药剂型可分为传统剂型和现代剂型两大类。无论任何剂型均可不

同程度的影响药物的吸收、分布、代谢和排泄,其目的是有助于发挥和增加药物的疗效,加速和延长药物在体内的作用和时间,降低药物的毒副作用,减少服用剂量,服用方便等。药物剂型会伴随着社会需要及科学技术发展而不断发展,进而更加符合疾病治疗的需要。药物剂型必然成为影响方剂药理作用和临床应用的重要因素。

方剂用量及组成方剂各单味药用量均会不同程度影响药效。清代王清任曾说:“药味要紧、分量更要紧”。另有人说:“中医不传之秘在量上,中医治病的巧处在量上”。小剂量红花可养血,大剂量则破血;人参小剂量对中枢有兴奋作用,可增强记忆力,大剂量则抑制中枢,记忆能力下降;黄芩小剂量能降压、利尿、大剂量则有升压、抗利尿作用;甘草、小剂量(3~6g)可调和诸药,中剂量(9~15g)则能清热解毒、清肺利咽;大剂量(15~30g)则常用于解毒和治疗腹痛转筋等^[18-19];治疗偏头痛的散偏汤中川芎重用至30g,若减至15g则疼痛减而不止;东垣的当归补血汤,主要是用于气虚而致血虚者,重用黄芪至30g,使气旺血生^[20]。可见用药剂量的轻重对治疗的效果是有决定意义的,并视疾病、病情、体质、用药时间的长短而有所不同。

二、机体因素

除药物因素外,机体因素也会对方剂药理学与临床疗效产生重要影响。人体是一个有机整体,构成人体的各个组成部分之间在结构上是不可分割的。体质、年龄、性别、情志均对药物有不同的反应。小儿许多器官、系统尚处于发育阶段,功能尚未完善。因此不宜用参、茸等滋补品及峻烈之药;老年人体虚,用攻、泻祛邪药物时宜适当减量;活血破血药对孕妇及女性生理周期会产生重要影响;精神状态会影响到机体对药的敏感性、耐受性等。人体在病理状态下会出现阴阳失调,气血失常,经络和脏腑功能紊乱等,此时对药物的敏感性、耐受性也会出现较大差异。

三、环境因素

环境因素,如气候、地理条件,饮食起居等家庭

环境,生物昼夜节律等可影响人的精神情志,体质状态等,因此可以直接影响药物的治疗效果。

综上所述,影响方剂药理学与其临床疗效的因素较多,但方剂配伍是影响方剂药理学与临床疗效最主要的影响因素^[5-10]。

参考文献

- 1 江苏新医学院. 中药大辞典. 上海: 上海科学技术出版社, 1986.294.
- 2 焦东源. 道地与非道地大黄临床疗效与副作用的对比观察. 中国中药杂志, 1990, 15(7): 53.
- 3 南方协作组. 常用中药材品种整理和质量研究, (第一册). 福建: 福建科学技术出版社. 1994.56.
- 4 丁贵祯. 试论中药材产地. 中草药, 1995, 26(6): 36.
- 5 沈映君. 中药药理学. 第一版. 北京: 人民卫生出版社. 1998.49.
- 6 王付. 经方药物药理临证指南. 北京: 中医古籍出版社. 1999.8.
- 7 韩笑, 胡冰, 邱德文, 等. 中药复方配伍规律研究. 中国中医基础医学杂志, 2000, 6(8): 59.
- 8 许雅萍, 颜永潮, 等. 中药配伍的药理作用浅析. 中国中医药信息杂志, 1998, 5(7): 7.
- 9 于友华, 王永炎, 赵宜军, 等. 方剂配伍规律的研究. 中国中药杂志, 2001, 26(4): 219.
- 10 祝捷. 论影响中药复方中药物功能发挥方向的要素. 成都中医药大学学报, 1999, 22(1): 6.
- 11 马建平. 中药配伍的药理研究动向. 中成药研究, 1983, 11: 23.
- 12 黄文权, 程相岭, 肖鸿, 等. 中药十八反中部分禁忌中药的毒理实验研究. 成都中医药大学学报, 2001, 24(1): 45.
- 13 傅毓玲, 吴志明, 等. 浅谈“十八反、十九畏”中药配伍禁忌. 湖北中医杂志, 1999, 21(7): 326.
- 14 高晓山, 等. 关于十八反十九畏实验药理研究的几个问题. 中成药研究, 1986, (8): 41.
- 15 常敏毅. “十九畏”实质的研究. 浙江中医杂志, 1987, (11): 511.
- 16 常敏毅. “十九畏”的药理学研究——急性毒性实验. 中药通报, 1985, 10(12): 40.
- 17 张作舟, 等. 中药十八反配伍实验研究. 中药通报, 1985, 10(12): 40.
- 18 周占江, 于春光, 等. 浅谈中药剂量与临床疗效关系上的特点. 黑龙江中医药, 1999, (1): 57.
- 19 张浩. 浅谈中药剂量与疗效的关系. 陕西中医函授, 1992, (2): 5.
- 20 孟景春. 漫谈方剂的药量、配伍和用药比例. 江苏中医杂志, 1983, (2): 41.

(责任编辑: 王 瑀)

(上接第 46 页)

参考文献

- 1 刘明林, 魏红, 刘静溪. 中医脉诊仪的设计思路. 辽宁中医杂志, 2004, 31(1): 27~28.
- 2 牛欣. 一种压力与 B 超整合的中医脉象诊断仪器. 专利号: 20051007352.X.
- 3 徐元景, 沙洪, 牛欣. 一种中医脉诊准确定位和采集装置. 专利号: 200520117640.7.
- 4 张缙熙, 姜玉新. 浅表器官超声诊断图谱. 北京: 科学技术文献出版社, 2003, 32~34.
- 5 白净. 医学超声成像机理. 北京: 清华大学出版社, 1998, 137~139.
- 6 傅聰远, 牛欣. 中医脉象今释—现代实验研究. 北京: 华夏出版社, 1993, 235.
- 7 杨昌煜. 寸、关、尺脉与桡动脉下段的解剖关系. 贵阳中医学院学报, 1994, 16(1): 62~63.
- 8 王建业, 郑笑娟, 任淑先. 正常桡动脉声像图研究及临床意义. 中国局解手术学杂志, 2002, 11(1): 4~5.

(责任编辑: 付建华)

更正

本期第 5 期刊载的“美国《处方药申报者付费法案(PDUFA)》对 FDA 缩短新药审批时间的影响”部分内容有误, 现更正如下:

第 75 页右第 14 行:

更正为: 需要进行临床研究的申请为一个完整申请, 全额收费; 不需要临床研究的申请或者需要临床研究的补充申请, 则会被评定为半个申请, 按全额的 1/2 收费; 而不需要临床研究的补充申请则会被评定为 1/4 个申请, 按全额的 1/4 收费;

第 76 页第 30 行表 2 更正为:

表 2 2005 年三项费用统计

申请费用分类	2005 年财政年度费率
申请费:	
要求临床试验	672,000 美元
不要求临床试验	336,000 美元
要求临床试验的补充申请	336,000 美元
生产设施费	262,000 美元
产品费	41,710 美元

第 77 页表 4 去掉“(单位: 万件)”

action mechanism

Present situation of study on 5-hydroxymethyl-2-furfural

Geng fang and wang xijun

(heilongjiang university of traditional Chinese medicine, Harbin 150040)

This article summarizes the general process of the formation of 5-HMF compound and the status quo of its existence, sums up its pharmacological action and briefly describes the present situation of the study of 5-HMF in compound prescriptions of traditional Chinese medicine. And on this basis the authors of the article hold that 5-HMF may be an unknown active component and can produce original effect in TCM compound prescriptions.

Key words 5-hydroxymethyl-2-furfural, traditional Chinese medicine

Exploration of Factors Exerting Influence on Pharmacological Action and Clinical Effect of Prescriptions of Traditional Chinese Medicine

Sun Xiaobo and Xu Huibo

(Jilin Institute of Traditional Chinese Medicine, Changchun 130021)

Based on medicinal materials, human body and environment this article describes the factors which are able to exert influence on the pharmacological action and clinical effect of the prescriptions of traditional Chinese medicine, thus providing pharmacological study with more references. It tells people to assess the role of TCM prescriptions in a scientific way so as to give a better play to their effect of treatment.

Key Words Prescription, pharmacological action, clinical effects, influencing factors

Construction of component library of kudzu root

Zhang Yan, Xu Qing, Xue Xingya, Zhang Feifang and Liang Xinmiao

(Dalian Institute of Chemical Physics, Chinese Academy of Sciences, Dalian 116023)

In this study TCM components are taken for its model, the construction and development of TCM component library are regarded as its core and the root of kudzu is chosen as its object to explore the method for the separation and characterization of TCM components. As a result a method for efficient preparation and separation of scale components has been developed and 18 components from n-butyl alcohol fraction have been obtained due to the application of industrial chromatograph and other related techniques, and 18 fingerprints of component chemistry have been achieved by HPLC, which have been preliminarily characterized via comparison of them with standard ones.

Key words component library, kudzu root, industrial chromatograph, HPLC