

# 方剂配伍规律的研究现状和未来发展\*

□王喜军\*\* 张 宁 常存库 (黑龙江中医药大学 哈尔滨 150040)  
曹洪欣 (中国中医科学院 北京 100700)

**摘 要:** 方剂配伍规律是制约中医药现代化进程的关键环节。方剂配伍规律的现代研究经历从饮片到成分、从体外到体内、从单一方法研究到多学科技术融合的历程,在不同层面和不同角度上均取得了显著的进展,但仍存在许多问题,尤其是在方法学上有待于新的突破。本文总结了以往方剂的拆方研究、药理研究以及配伍的化学研究等工作,并针对所存在的问题提出了未来方剂配伍研究的思路与想法。

**关键词:** 方剂学 配伍规律 中药血清药物化学

## 一、国内外研究现状

### 1. 拆方研究

方剂是一个以中药饮片经配伍组成的治疗系统,无论从化学还是从药理学的角度来看都是一个复杂体系,拆方是目前应用于方剂配伍规律研究的最为常用的方法。近年来,已经完成了桂枝汤、补中益气汤、补阳还五汤、六味地黄汤及防己黄芪汤等大量经典方剂的拆方研究,在寻找复方增效减毒作用的最佳组合、确定方中主要药物或活性物质、寻找方中药物的最佳剂量配比关系、精简方剂等方面取得确实的成效<sup>[1]</sup>。通过拆方研究对许多中药复方的配伍规律有了一定的认识,也积累了一定的经验,但拆方研究方法尚存在一些不足:拆方研究使原方剂被肢

解、打破了方剂的整体性,甚至与原方剂相比已经面目全非;数学设计的拆方分析已偏离了方剂的科学本质,与中医理论相去较远;拆方研究的最终评价指标未能与方剂所治疾病的病机紧密结合;因此,所得结论不可能反映原方剂的本质内涵,更难以深入揭示复方配伍的普遍规律。

### 2. 通过药理效应的变化来研究方剂配伍规律

在复方药理研究方面,主要是观察了配伍变化与药理效应变化之间的关系。目前,全国通过拆方研究配伍关系的方剂约 60 余个,其中早期的正柴胡饮、桂枝汤等名方的研究<sup>[2-3]</sup>,堪称这类研究的典范。之后,复方丹参方、血府逐瘀汤、补阳还五汤、参附汤、凉膈散、调胃承气汤、枳实消痞丸等大量方剂也都采用这种研究方法<sup>[4]</sup>。同期,国外主要是日本也进行了大量的方剂药效学研究,但多数都侧重于利用现代技术揭示方剂作用机理及新功效探讨,往往脱

收稿日期: 2005-11-28

修回日期: 2006-03-20

\* 国家重大基础研究计划:(2005CB523406):基于体内直接作用物质的类方配伍研究,负责人:王喜军。

\*\* 联系人:王喜军,本刊编委,教授,博士生导师,从事中药及血清药物化学研究,Tel: 0451-82110818, E-mail: wxj@hlju.cm.net。

[World Science and Technology/Modernization of Traditional Chinese Medicine and Materia Medica] 13

离中医理论的指导,对方剂配伍研究较为薄弱。药理学效应的研究方法,从药效学角度对方中各药(或药组)的作用、地位及其相互关系进行了探讨,证明方剂中各药味间具有协同或拮抗的相互作用;各组成药物在方中具有“君臣佐使”不同地位,在一定程度上验证了方剂组成的合理性及中药配伍应用的优越性,为方剂配伍研究提供了一定的药理学实验基础。但是,该研究主要以某种药效为指标,不能从宏观综合调节水平进行药效分析,脱离了中医“证”的概念,因此,难以客观揭示方剂的组方原理;而且,对中药化学成分的研究相对滞后,对方剂的物质基础与药效之间的内在关系认识不清,难以从根本上阐明方剂配伍规律及其科学内涵<sup>[5]</sup>。

### 3. 通过化学成分的变化来研究方剂配伍规律

方剂配伍规律的研究,仅停留在中药饮片配伍与药效关系的层次上,显然已经很难再深入下去。因此,方剂研究势必朝向其纵深方向发展,即朝向方剂中各有效成分间的内在联系的方向发展,从物质基础角度探讨方剂的配伍规律<sup>[6]</sup>。例如,中药的沉淀性配伍研究发现以黄芩、黄连、黄柏为基础的复方注射液存在严重的沉淀反应,并报道了黄芩甙与小檗碱的沉淀反应;日本对仲景方12个含黄连的复方进行研究发现,方中若有大黄或有甘草则煎煮后苦味消失,黄连与甘草配伍后产生无苦味白色沉淀;提出研究沉淀物活性可能是有意义的。不同配伍葛根苓连汤中葛根素、黄芩苷、小檗碱的含量研究以及不同配伍麻黄汤中桂皮醛和苦杏仁苷含量的研究,证实配伍对有效成分的溶出率有影响。近年来,对方剂配伍后新成分的产生日益引起重视,生脉散全方的化学成分在煎煮后,产生了新成分5-羟甲基-2-糠醛(5-HMF),进一步分析配伍作用发现,它是麦冬与五味子共煎过程中生成的,并与量的配伍有关;且生脉散全方及人参与麦冬、麦冬与五味子配伍中人参皂苷的含量也发生了变化<sup>[7]</sup>。

方剂的化学成分是方剂发挥疗效的根本,通过其研究已经发现了大量的活性成分,为解析方剂的组成做出了巨大贡献。但是,在方剂的制剂过程中,通常以水为溶媒,在100℃的情况下,产生新的活性

物质的可能性很小,偶有新成分出现,也多为络合、沉淀等现象;而且,方剂的化学组成并不能代表其在体内发挥生物效应的化学形式,所以,仅从体外成分数和量的变化角度来说明配伍药物的相互关系,很难阐明方剂的配伍规律。

### 4. 方剂体内化学成分及药代动力学研究

复方成分虽然复杂,但进入体内化学成分是有限的,体内复方来源的化学成分,更能代表该方的整体药效,其体内动力学过程和药效存在更紧密的相关性;而且,随着检测手段和检测仪器的发展,使口服中药后体内成分的检测成为可能。因此,方剂配伍规律的研究也就必然从体外转入体内。

日本学者首先利用现代分析技术对方剂进入人体后的化学物质进行了检测<sup>[8]</sup>。1989年日本学者鹿野美弘分析了口服甘草附子汤后大鼠门静脉血中成分,1992年鹿野美弘、王喜军等人测定了茵陈蒿汤的血中移行成分并进行了药代动力学研究,测定了口服远志提取物后血清及胆汁中的活性成分。之后,相关研究在国内也广泛展开,测定了健康人服川芎汤后阿魏酸的药浓度,研究了四君子汤对脾虚大鼠胃动素及川芎嗪药物动力学特征的影响、川芎赤芍配伍比例对芍药苷药代动力学的影响等。

这些研究为从物质基础角度阐明君臣佐使的配伍原理及其科学内涵、揭示组成药物在方剂中的作用及地位奠定了技术基础,在中药复方研究中发挥了巨大的作用。但是,没有经过药效学检验的人血成分也可能是无效成分,方剂的药效物质基础尚有待进一步阐明。所以,方剂的药代动力学大多是在未确定有效成分的前提下,仅以个别成分的药动学特征代表复方的药动学规律,无法反映复方整体的药动学特征;即使是体内直接作用物质的药动学研究亦多数停留在阐明某一具体方剂的动力学参数水平,并不能用来解释方剂的配伍变化规律。

### 5. 中药血清药物化学(综合方法研究)

1997年,留日归国学者王喜军博士正式提出了“中药血清药物化学”的概念及理论,发表了“中药血清药物化学的理论与实践”,完成了“中药血清药物化学方法的建立与实施”的系统研究工作。“中药血

清药物化学”是“以药物化学的研究手段和方法为基础,多种现代技术综合运用,分析鉴定中药口服后血清中移行成分,研究其药效相关性,确定中药药效物质基础并研究其体内过程的应用学科”。

中药血清药物化学的方法,在全面分析复方入血成分、确定复方药效物质的基础上,通过主要药效成分的体内动态、成分间相互作用及消长规律的研究,来科学地诠释复方的配伍规律。经过多年的实践,该方法已经成功地应用于茵陈蒿汤、六味地黄丸、甘草附子汤等方剂配伍规律的研究。茵陈蒿汤主要药效成分6,7-DME,配伍大黄后吸收速度加快,而消除速度减慢,配伍栀子后血中浓度出现两次峰值,进一步研究表明栀子中的成分促使6,7-DME产生了肠肝循环,从而使AUC加大,药效增强。六味地黄丸给药后血中出现了11个移行成分,其中1号峰成分来源于3种生药:熟地中含有此成分直接被吸收入血,而山茱萸和泽泻中虽不含有此成分,但给药后血中也能产生该成分,使其吸收入血后的相对含量大大提高,复方中3种生药对同一入血成分的产生有共同贡献,表明了熟地配伍山茱萸和泽泻的必要性<sup>[9]</sup>。

中药血清药物化学为方剂配伍规律的研究提供了一套较完备的方法体系,但是,在研究思路往往仅局限于具体某一方剂中药物间相互关系配伍研究,仅能说明具体方剂中药物存在的必要性及药物间的“七情和合”,而不是随证候变化的方剂配伍规律。

## 二、未来发展与创新

方剂是在中医药性理论和病机理论指导下的数味中药的有机组合。方剂配伍的本质规律反映在临床用药“随证加减”变化导致功效与治疗目标的变化上。方剂能否发挥与其证候相应的治疗效果,取决于构成方剂药物的质与量的关系,不同质与量药物的组合,就会形成不同方剂,因此也就会产生不同的对证治疗效果。所以必须承认和坚信,配伍必有规律存在,这种规律也必有客观的物质基础,而这种规律的物质基础也一定能通过建立一定的方法得以研究揭示出来。如果能揭示出方剂配伍规律的实质,那么配

伍就会走出传统水平,实现准确清楚的科学配伍,消除传统配伍的经验差别。

基于任何药物发挥作用必须吸收的理论前提,方剂的治疗作用也是由被吸收入血的成分或物质所产生并显示的。由核心方剂向类方的演变以适应证候变化的需要,一定有其物质基础的变化相对应,而且这些对应的物质基础不仅仅是表面的组成变化,也不仅是体外成分间的相互作用或制剂过程而产生的新物质(此种情况频数极低),而应是整体配伍后,与人体相互作用,尤其是在人体的作用下,使进入体内的直接作用物质与量变化所带来的活性改变。因为只有血液中的成分(无论是原形成分,还是代谢产物、药物相互作用产生的新成分)变化,才能够表现出与证候适应的改变。为此,必须坚持中医理、法、方、药体系的一贯性,以疾病的证候演变规律为切入点,以典型相关系列方剂为核心,以临床有效性为配伍合理性的基本依据,根据核心方剂体内直接作用物质的质(种类、性质)和量(血清浓度、浓度经时变化)随着证候衍变出类方配伍的变化而变化的规律来阐明方剂配伍的本质。方剂配伍规律研究,方法不限于一种,但是无论如何,方剂体内直接作用物质的质与量的变化,却是所有方剂配伍都存在的问题,正因如此,这才有普遍推广的意义。

必须强调的是,方剂配伍规律研究必须走出单一具体方剂研究的局限。因为单一方剂只是研究了一个处方,对配伍规律研究不够全面,也不够充分。而多种方剂之间差异过大,又必然出现不可控制的分散,不同方剂之间药物组成缺少联系,得出的结果就难以给出统一的处理和说明。而主方加上类方则是一个方剂系列,不同方剂之间在药物组成上有机相联,在主治病证方面同异相关,这样才能显示出方剂配伍的规律性。而以体内直接作用物质的质与量变化为观测指标,才有可能对药效作出最有力的说明,才是方剂作用的真正实质。

总之,在上述思路的基础上,未来的方剂配伍规律的研究应该做到以下几点:

1. 坚持“方证关联、理法方药统一”的整体研究思路<sup>[10]</sup>。

2. 以临床疗效确切,作用目标明确(病、证具体);能够体现中药复方君、臣、佐、使配伍规律;构方药味的化学基础研究相对清楚的方剂及其类方为模板<sup>[1]</sup>。

3. 以病界定证的中心特征基础上,实现有限目标,把握基本病机,设计多层次、多靶点的系统性指标,并制造相应的动物模型,分析方剂配伍的生物效应机制。

4. 充分利用中药血清药物化学的方法,揭示药效物质基础变化与配伍、药效学间的内在联系。

5. 在此基础上,充分利用分子生物学等现代化科学技术,进行药效物质差比构成与生物效应靶点反应特性的相关研究,揭示方剂配伍规律。从而建立一个研究复方药效物质基础与作用机理、创制现代化高效中药的方法学平台。

#### 参考文献

- 1 商洪才,张伯礼,王永炎,等.一种适用于中药小复方配伍优选设计方法的建立.中国实验方剂学杂志,2003,9(3):1-3.
- 2 张伯礼,高秀梅,王永炎.复方丹参方的药效物质及作用机理研究.世界科学技术-中医药现代化,2003,5(5):14-17.
- 3 商洪才,张伯礼,高秀梅,等.丹参/三七不同配比药效学比较研究-对急性实验性心肌梗死犬心肌生化标志物的影响.天津中医,2002,19(2):43-45.
- 4 余林中,罗佳波,谭晓梅.方剂组成原理基础研究思路.中药药理与临床,2000,16(3):43-45.
- 5 罗佳波,余林中,谭晓梅.方剂配伍规律研究思路.中药药理与临床,1999,15(3):48-49.
- 6 余林中,罗佳波,谭晓梅.方剂配伍规律研究应以物质基础为核心.中国中医基础医学杂志,1999,5(10):18-20.
- 7 黄熙,陈可冀,任平.“复方效应成分动力学”新假说的科学证据、要素、意义及前景.中国中药杂志,1997,22(4):250-252.
- 8 Yoshihiro Kano, Xijun Wang, Junko Shirakawa, Reiko Maeda, Ken-ichi Saito, Ken-ichi Komatsu, Pharmacological properties of galenic preparation (X X II), Pharmacokinetics study of 6,7-dimethylscutellin in rats, J. Traditional Med. 1994,11:176-180.
- 9 王喜军.中药剂中药复方的血清药物化学研究.世界科学技术-中医药现代化,2002,4(2):1-4.
- 10 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):219-222.
- 11 李澎涛,乔延江,王永炎,等.对中药复方研究的思考.北京中医药大学学报,1999,22(5):15-18.

### Status Quo of Study and Development of Compatibility Law of TCM Prescriptions

Wang Xijun, Zhang Ning and Chang Cunku

(Heilongjiang University of Traditional Chinese Medicine, Harbin 150040, Heilongjiang Province, China)

The law of the compatibility of prescriptions is the key link that governs the progress of the modernization of traditional Chinese medicine (TCM). The modern study of the compatibility of TCM prescriptions has undergone the course from the study of prepared pieces to that of the components of medicinal materials, from in vitro study to in vivo one of medicinal materials and from the study of unitary method to that of integration of multi-discipline and multi-technology, and markable progress has been achieved at all levels and from different angles of view. Nevertheless, there exist a lot of problems, especially in the study of methodology in which new breakthroughs have to be made. This article summarizes the work done in the studies on disassembling prescriptions, pharmacology and chemistry in the compatibility of prescriptions, and aiming at the said existing problems it proposes its thinking and ideas for future study of the compatibility of prescriptions.

Keywords: Theory of prescription, law of compatibility, serum pharmaceutical chemistry

(责任编辑:付建华,责任编审:张志华,责任译审:秦光道)