

中药药对的系统研究(I)*

——理论与物质基础研究

□王胜鹏 陈美婉** 王一涛**

(中药质量研究国家重点实验室(澳门大学) 澳门 999078)
 (澳门大学中华医药研究院)

摘要: 药对是历代医家在长期遣方用药过程中累积起来的简约而精妙的经验总结。作为方剂组成的基本要素,药对尽管只是两药相合,却搭配巧妙、比例得当,能很好地诠释中药“合群妙用”的特点。药对配伍的理论内核、配伍组合和临床效应在本质上与方剂是一致的,因此药对既具有复方的特性,又具有成分相对简单、便于展开深入科学研究等特点。近年来,以药对研究为突破口来阐明中药复方组方机理的研究逐渐受到广泛的关注,并取得了显著的成果。本文基于药对配伍的理论基础、物质基础及其质量控制等对药对配伍的研究进行了总结,并分析探讨了药对研究的新发展趋势,以期药对配伍理论内涵的揭示与中药新药发现提供参考。

关键词: 中药药对配伍 理论基础 物质基础 质量控制

doi: 10.3969/j.issn.1674-3849.2012.02.001

“药对”一词,最早见于《雷公药对》及北齐医家徐之才所著《药对》,然而在中医药理论形成之前,药对的应用就早已出现。如《内经》中有乌贼骨丸“以四乌贼骨(即海螵蛸)一蘼茹(即茜草)二物并合之”的处方,至今临床上仍广泛应用^[1]。作为方剂组成的基本要素,药对只是两药相合,却能很好地诠释中药“合群妙用”的特点。正如“麻黄无桂枝不汗,附子无干姜不热,石膏得知母更寒”所言,药对配伍是基于药性和长期遣方用药过程中,医家逐渐积累

经验而来的精妙应用形式。一般而言,一个组方严谨的方剂,往往包含着一个或若干个药对;而很多药对本身作为一个完整的复方也搭配巧妙、比例得当,具有很好的治疗效果。张仲景在《伤寒杂病论》中应用了约 147 组药对,其中单以两味药组方者就有 40 余首^[2]。药对通过协同增效、相制减毒、相反相成等形式应用,介于中药和方剂之间,是一个值得深入研究的群体。

目前,中医药研究已成为世界性课题,也是一个多学科的应用研究。中医复方配伍机理的阐释,既是中药研究的特色又是难于突破的重大课题之一。药

收稿日期: 2011-06-04

修回日期: 2011-09-04

* 澳门科学技术发展基金项目(029/2007/A2): 中药抗肿瘤的系统药理学评价与药效物质研究,负责人:王一涛;澳门大学研究基金项目(UL016/09-Y1): 中药系统评价关键技术研究,负责人:王一涛。

** 通讯作者: 陈美婉, 澳门大学中华医药研究院博士后, 主要研究方向: 中药药剂与药理学, Tel: 00853-83974873, E-mail: mwchen@umac.mo; 王一涛, 教授, 博士研究生导师, 澳门大学中华医药研究院院长, 主要研究方向: 中药药理学与中药质量评价, Tel: 00853-83974691, E-mail: ytwang@umac.mo。

对配伍的理论内核、成分组合和临床效应在本质上与方剂是一致的,因此以药对研究为突破口,对中药复方组方机理的阐明是一条可行并逐渐受到研究者广泛关注的途径。本文基于药对配伍的理论基础、物质基础及其质量控制等对药对的机理和应用进行了综述分析,以期对药对理论内涵的拓展和中药新药发现提供依据。

一、药对配伍的理论基础

远古时期,人们大多采用单方防治疾病,后来逐渐认识到单味中药在临床使用中面对如下 3 种局限性:单味药药力单薄,对于严重病情无力改邪纠偏;对于复杂的病情,单味药无法全面照顾;某些药物具有一定的毒性,其应用受到限制^[3]。可见,药物配伍使用是在长期的临床使用中摸索和总结出的宝贵经验。“药有阴阳配合”,从《本经》开始,中药配伍的思想就已经较为完善。“七情”配伍所涵盖的药物组合思想,几乎涵盖了药物相互作用(Drug-drug interaction)的各种可能。而七情规律的总结,就是基于两药配伍之后的临床依据。具体来说,药对配伍主要基于以下 4 种规律。

1. 同气相求

药性相似且功效相近的两味药,在复方中叠加配伍,可协同互补,增强药力。如荆芥、防风同为祛风解表之品,荆芥发汗力大而防风胜湿力强,二者合用可广泛治疗外感表症。乳香、没药均能活血止痛,但乳香性偏走窜,更善调气,没药苦平,偏于理血,二者相合,对气滞血瘀疼痛最为适宜^[4]。

2. 相辅相成

针对病情,择药各取所长,可全面照顾病情,收到二药合力大于单药之和的效果。如黄连为清热燥湿,解毒止痢之品,木香行气止痛,二者合用可收清热燥湿,行气化滞之功,用于治疗湿热泻痢,里急后重之症^[5]。再如黄芪补中益气,当归养血合营,二者并施,则气旺血充,可以补气生血,治疗劳倦内伤、气弱血虚之症^[6]。

3. 相反相成

对于寒热错杂,虚实相间等病情,在治法上需要补泻并施,开合并用,水火相济。因此性味相反,功用相异,但因病情的需要而组合的两味药,常常配伍使用,以相反相成,阴阳兼顾,更好地处理病情。如麻黄宣肺平喘,解表散寒,而白果敛肺平喘,二药配伍,一

散一收,即可增强止咳平喘之功,又可调理气机,不致耗散肺气,广泛用于治疗咳嗽哮喘。再如黄柏和苍术组成的二妙散,取黄柏之苦寒以清热燥湿,苍术之辛温以燥湿健脾,两药相合则可正本清源,湿热得除,故筋骨疼痛,湿疮带下之症自解^[1]。

4. 相制为用

某些中药性烈力峻,有很强的治疗效果,但是常常伴随一定的副作用。两药配伍合用,一药可以克制另一药的毒性,从而在减低副作用的同时增加药物的用药剂量,达到增效减毒的目的。载于《金匱要略》的小半夏汤,以半夏为主药,祛痰止呕,佐以生姜温胃止呕,既可增强半夏祛痰止呕之功,又能制半夏之毒,可用于痰湿中阻,胃失和降之恶心、呕吐及咳嗽痰多^[7]。

二、药对配伍的物质基础研究

药对经配伍组合,其整体化学成分的特征最能有效阐明其增效减毒的配伍机理。两药配伍后,成分之间组合反应,并非成分的简单相加,往往会伴随复杂的物理和化学反应,从而使各成分的比例发生很大的变化,同时也伴随着新成分的产生和某些成分的消失。因此,药对化学成分的研究是中药药对研究的基础,对于揭示药对配伍规律及其科学内涵具有决定性的作用。

1. 药对配伍后活性成分含量的变化

药对共煎液中化学成分含量的增减,多是其中化学成分产生相互作用(如增溶,助溶,形成络合物、沉淀等)的结果,使得活性成分的溶出发生变化,谱图反映出新的特征,这些变化正是药对配伍的内涵所在。以非药对中药黄芩甘草为对照,研究药对半夏生姜的分煎、合煎的紫外图谱,通过对谱图的整体信息进行比较和分析发现,合煎药对改变了主峰,非药对的主峰则没有发生改变;合煎与分煎在药对组和非药对组对次要组分的影响也相似^[8]。白芍-柴胡药对不同比例配伍后芍药苷煎出量均高于白芍单煎,平均提高 12.86%,说明白芍配伍柴胡有利于芍药苷煎出^[9]。

剂量是组方过程中一个非常重要的环节,中医常有“剂量是不传之谜”之说。古人在药对配伍的实践中十分重视配伍比例的摸索,并总结出了很多经典配比。如左金丸中黄连与吴茱萸为 6:1,六一散中滑石与甘草为 6:1,当归补血汤中黄芪与当归为 5:1

等。近年来,这些配比关系的合理性也不断得到了现代分析技术的印证。利用高效液相色谱法和比色法,测定当归和黄芪不同配比(1:1、1:3、1:5、1:7 和 1:10)组成的当归补血汤中成分含量发现,当归、黄芪比例为 1:5 时,黄芪甲苷、芒柄花素、毛蕊异黄酮、阿魏酸和总多糖的含量最高,而挥发性的藁本内酯的含量则较低^[10]。可见李东垣将当归和黄芪的配比定为 1:5 是十分合理的。

2. 药对配伍后新成分的产生

两位单味药配伍合煎,由于成分间的化学反应及增溶、助溶等物理作用,可能形成新的活性化合物或使在单味药中含量很低的成分达到检测限,进而形成新的成分结构群,达到配伍增效的效果。以 GC-MS 和化学计量学解析法分析药对麻黄-桂枝中的挥发油成分,发现挥发油主要化学成分的数量大致是两个单味药麻黄和桂枝的加和,但其中还出现了多个单味药中没有存在的新化学成分,如 3,5-triene、7-diene、globulol 等^[11]。林文硕等^[12]也通过测试单味麻黄、桂枝及麻黄+桂枝混合汤剂的红外光谱,证实了麻黄+桂枝汤所包含的药物成分并非是单味麻黄、桂枝汤剂所含药物成分的简单相加,而且有新的吸收峰表明可能有新化学成分生成。

三、药对的质量控制研究

中药发挥药效的物质基础是中药中组成复杂且相互作用的各种活性成分。中药的质量控制伴随着中药的应用发展而发展,但由于缺少合理的控制方法和明确的控制指标,中药质量控制一直是困扰中药发展的难题^[13]。配伍后,药对在成分和药效上表现出更加复杂的特征,这就要求中药质量控制的模式由“局部”转变为“整体”,由“单一”转变为“综合”。

1. 指纹图谱技术

指纹图谱所强调的多个成分在色谱或综合光谱上相对稳定的比例关系及位置顺序,反应中药整体性特征和个体之间相互差异的模糊特征性,与中医药理论的机体整体调节和辨证施治的原则相一致^[14]。指纹图谱信息量大、特征性强,对于中药材生产环节的各个因素均可进行考察评估,能较全面地表征中药质量。因此,运用指纹图谱技术对药对的质量控制研究是一个备受关注的热点。桂枝-白芍药对配伍前后的化学成分变化的研究中,通过 HPLC 指纹图谱分析,从桂枝和白芍共煎液的图谱中获得 13 个共有特

征峰,并通过对指纹图谱特征峰的来源进行指认,可以有效表征桂枝-白芍药对的质量^[15]。黄水清等^[16-17]分别对当归补血汤的挥发油和皂苷部分建立了 GC-MS 和 HPLC 指纹图谱分析方法,得到了稳定的 11 个和 15 个特征峰,针对水溶和非水溶两个部位对当归补血汤的质量进行拆分分析。可见,由于药对各药味主要活性成分的理化性质存在差异,用适宜的分离纯化方法制备不同极性的有效部位后,指纹图谱分析为各部位的进一步分析提供良好的技术支撑,是探讨药对质量标准的可行方法之一。

2. 药对安全性的评价

质量控制的最终目的是确保药物的安全有效。药对中某些中药是有毒中药(如附子,半夏等),且很多中药在栽培、加工、贮存等过程中,往往受到有毒、有害物质不同程度的污染,因而影响其安全性。对药对的安全性进行评估,是临床用药的必然要求。电感耦合等离子体原子发射光谱是常用的药对安全性的评价方法,主要用于测量中药的金属元素含量。

万益群等^[18]采用该法测量当归、黄芪及两种药材不同配伍形式的水煎液中铅、铬、镉、砷等金属元素含量,发现当归、黄芪生药材及其水煎液中都含有一定量的重金属元素,但微波提取法的重金属溶出率均略高于传统煎煮方法,且当归:黄芪为 1:5 配比的水煎液中重金属元素溶出率均低于 1:1 配比。这从安全性的角度再次验证了当归补血汤的配伍合理性。

四、药对研究的新趋势

长期以来,中药复方大多沿用西药的研究方法,以化学成分分离和简单的活性筛选相结合为主,在一定程度上阐明了中药配伍的机制。然而,对于具有多成分、多靶点协同整体作用特点的中药复方,这些方法的局限性也越来越明显。因此,建立一种符合中药复方配伍思想的系统评价体系是解决复方研究的关键所在。许多研究者利用分子生物学、系统生物学、统计理论、纳米技术等技术和思想,对中药药对的深入研究和开发进行了有益的探索,这为药对研究开辟了新的思路,主要包括药对新活性的发现,信息学和系统生物学在中药药对研究中的应用以及药对新型传递系统的开发等。本文主要综述基于信息学和系统生物学的药对研究,有关新活性发现和新型传递系统研究的内容将在该系列文章后续部分进行详细的论述。

1. 基于信息学的药对研究

计算机技术和统计理论在药对研究中的应用,有助于大量数据的分析和处理,从而解析药对应用中的特点和规律,并有可能发现一些不被注意的宝贵经验及尚未发现的潜在药对。刘娟等^[22]运用关联规则方法,对《中医大辞典·方剂分册》中的 1046 首脾胃方的方药进行了分析处理,证实了部分已知药对如白术与茯苓、木香与黄连等在脾胃类方中的常用性,并发现了一些未被注意的药对如茯苓与木香、陈皮与山楂等也被广泛使用。顾浩等^[23]结合中药临床合理使用的药性理论和以性、味、归经的药性组合表达方式,对《药对论》中 428 对具有全面药性数据的药对进行归类,总结出不同功效药对的常见药性组合模式,如“温辛肺-温苦肺-温辛膀胱-温苦膀胱”、“平甘心-平甘脾-平甘肺”药性组合分别为祛风散寒、补气补阳类药对中最主要的药性组合模式。

标准的关联规则算法是在一个数据库上进行挖掘,属性间专一性不够高,并且不能发现同一属性关联,发现有意义的药对结构关系存在一定困难。改进的分布式 Apriori 算法,即将药对中两个药物各形成一个属性数据库,直接分析两个数据库间各属性的关联规则,其所得结果的离散程度更好,规则更加集中,便于发现规律,并且可以发现有价值的内在关联。同时使用调制支持率排除了属性自然出现概率的影响,使各规则的关联体现在同一基础水平上,能更好地反映出属性间的特异关联^[24]。此外,药对信息学也被应用于药对最佳配比研究,对中医方剂数据库中检索出含有当归、黄芪的 2632 首方剂进行统计分析发现,以 1:1 配比的方剂出现的频次最多,占总数的 49.43%^[25]。由此可见,药对的信息学研究,有助于总结古人用药的宝贵经验,挖掘一些有意义的药物组合,完善药对配伍理论,为临床和科研提供新的探索方向。

2. 基于系统生物学的药对研究

尽管分子药理学、分子生物学及药物代谢动力学等技术深化了对中药有效成分、药效作用和相关机制的认识;然而,中药的整体性作用机制很难在通过单一机制的药理模型和分子模式加以诠释,这就需要建立适用于中药多组分、多靶点整体效应的药效评价系统和研究方法学。而系统生物学正是一门以整体性研究为特征的学科,提供了更符合中医整体观念的药效评价体系,近年来其在中药研究中的应用发展十分迅速^[26],并取得了令人瞩目的成绩。其中最有力的证明就

是陈竺和陈赛娟院士领导的课题组运用系统生物学的研究手段,在一定程度上揭示了复方黄黛片(主成分为雄黄、青黛)治疗急性早幼粒细胞性白血病(APL)的多靶点、协同作用机制^[27],首次在分子网络水平上阐明了中药复方治疗机理。系统生物学从基因、蛋白及代谢等多个角度来阐明中药的整体调节作用,从更深的层面揭示中药药效的物质基础,为中药复方的评价模式提供很好的借鉴。因此,系统生物学理论在药对研究中的应用将对中药复方的系统认识产生深远影响。

五、展望

“药有个性之特长,方有合群之妙用。”作为历代医家临床用药经验的积累和升华,药对在古方中应用十分广泛,至今文献可考及临床常用药对有近千种之多。可以说,药对是方剂的基础,而复方才是中药应用的灵魂所在。药对的配伍通过药味间的复杂作用,能够产生更有效更安全的临床效果。结合现代评价技术和创新研究理念,对中药药对的配伍机制进行深入探究,是中药研究的要求,也是中药特色的体现。

近年来,药对的研究已逐渐深入,在理论总结、活性成分分析及其药理机制和新剂型开发等方面,已取得了显著的成果。许多药对(如当归-黄芪、三七-丹参等)的研究重点已逐渐从配伍“是否有效”向“为什么有效”以及“如何更有效”过渡。但是,目前的研究模式都与单味中药的模式相似,即以相同的方法比较配伍后化学成分及药理作用的变化,不能很好地与中药的配伍理论照应。因为药对配伍后,其成分之间的相互作用发生在溶出、吸收和代谢等各个环节中,其协同增效、相制减毒的效果正是这些综合作用的体现。故而,药对研究的模式必然要实现从局部到整体的过渡,这才能真正契合中医潜方用药时的思维。再之,从分子水平对配伍机制的阐明,以及新制剂技术在药对开发利用方面的应用尚处在起步阶段,有待进一步提高。药对配伍的理论内核和成分组合机理在本质上与方剂是一致的,如何从理念上突破对药对的研究,是解决复方谜团的基础,也是必经的环节之一。因此,结合现代先进分析技术和前沿药理学评价手段对药对进行多角度、深层次的研究,以及基于创新理念的新靶点和新剂型的开发,对药对以及方剂的充分理解和利用是以后研究的重点。

参考文献

- 1 刘家骅. 药对. 北京:人民卫生出版社,2009:2.
- 2 王曼华,孙化萍,梁建卫. 经方“药对”配伍理论研究概况. 辽宁中医药大学学报,2008,10(1):59~60.
- 3 颜正华. 中药学. 北京:人民卫生出版社,2006:59.
- 4 顾红卫. 中药对药的配伍法则浅析. 中医药学刊,2005,23(5):915~916.
- 5 陈宝忠,王志国. 香连丸的研究进展. 中医药信息,2004,21(3):39~40.
- 6 薛亮,郭茂娟,范英昌. 当归补血汤立法理论及配伍应用的探析. 天津中医,2010,27(1):28~29.
- 7 苗明三,王智明. 对药的化学药理与临床. 北京:军事医学科学出版社,2002:423.
- 8 石维,魏飞,魏睦新. 中药药对半夏生姜分煎、合煎 HPLC 组分分析. 中国实验方剂学杂志,2009,15(3):4~5.
- 9 苏孝共,朱光辉,王增寿. 白芍与柴胡不同比例配伍芍药苷水煎出量的比较. 中国现代应用药学杂志,2005,22(3):256~257.
- 10 赵奎君,萌钟,杨恩来,等. 当归和黄芪的比例变化对当归补血汤活性成分含的影响. 中国药师,2006,9(11):1032~1034.
- 11 李晓如,梁逸曾,李晓宁. 气相色谱-质谱和化学计量学解析法分析药对麻黄-桂枝挥发油成分. 药学学报,2007,42(2):187~191.
- 12 林文硕,郭绍忠,黄浩,等. 麻黄与桂枝混合汤剂的红外光谱. 光谱学与光谱分析,2009,29(7):1847~1850.
- 13 Jiang Y,David B,Tu P, et al. Recent analytical approaches in quality control of traditional Chinese medicines—a review. Anal Chim Acta, 2010,657(1):9~18.
- 14 李发美,熊志立,鹿秀梅,等. 中药质量控制和评价模式的发展及系统生物学对其的作用. 世界科学技术-中医药现代化,2010,11(1):120~126.
- 15 王连芝,董静艳. 桂枝与白芍配伍的 HPLC 指纹图谱研究. 中医药信息,2010,27(4):32~34.
- 16 黄水清,魏刚,黄月纯,等. 当归补血汤挥发油的气相色谱-质谱指纹图谱研究. 中国实验方剂学杂志,2007,13(8):1~3.
- 17 刘东辉,黄水清,黄月纯,等. 当归补血汤皂苷类成分 HPLC 指纹图谱研究. 中药材,2006,29(8):844~846.
- 18 万益群,余泉然. 电感耦合等离子体原子发射光谱测定当归补血汤中铅、铬、镉、砷. 分析科学学报,2008,24(1):33~36.
- 19 Chao D, Lin L, Kao S, et al. Inhibitory effects of Zuo-Jin-Wan and its alkaloidal ingredients on activator protein 1, nuclear factor -kappaB, and cellular transformation in HepG2 cells. Fitoterapia, 2011,82(4):696~703.
- 20 Gao Q, Choi R, Cheung A, et al. Danggui buxue tang—a Chinese herbal decoction activates the phosphorylations of extracellular signal-regulated kinase and estrogen receptor alpha in cultured MCF-7 cells. FEBS Lett, 2007,581(2):233~240.
- 21 Gao J, He T, Li Y, et al. A traditional Chinese medicine formulation consisting of Rhizoma Corydalis and Rhizoma Curcumae exerts synergistic anti-tumor activity. Oncol Rep, 2009,22(5):1077~1083.
- 22 刘娟,蒋永光,任玉兰. 关联规则在中药药对挖掘中的应用. 时珍国医国药,2006,17(4):492~493.
- 23 顾浩,王耘,肖斌,等. 基于药性组合的药对配伍规律研究. 中国中医药信息杂志,2010,17(11):99~101.
- 24 尚尔鑫,叶亮,范欣生,等. 基于改进关联规则算法的中药药对药味间性味归经功效属性关系的发现研究. 世界科学技术-中医药现代化,2010,12(3):377~382.
- 25 陈芳,唐于平,陶静,等. 当归-黄芪药对不同配比的应用数据分析. 中国实验方剂学杂志,2010,16(15):235~238.
- 26 Verpoorte R, Crommelin D, Danhof M, et al. Commentary:“A systems view on the future of medicine: inspiration from Chinese medicine?”. J Ethnopharmacol, 2009, 121(3):479~481.
- 27 Wang L, Zhou G B, Liu P, et al. Dissection of mechanisms of Chinese medicinal formula Realgar-Indigo naturalis as an effective treatment for promyelocytic leukemia. Proc Natl Acad Sci USA, 2008,105(12):4826~4831.

Systematic Study of Chinese Medicine Herb Pairs (I)

— Theory and Material Basis Study

Wang Shengpeng, Chen Meiwan, Wang Yitao

(State Key Laboratory of Quality Research in Chinese Medicine, Institute of Chinese Medical Sciences, University of Macau, Macau 999078, China)

Abstract: Herb-pairs, which are composed by two relative fixed Chinese herbs in clinical application, are the fundamental and simplest form for the prescription of traditional Chinese medicine (TCM). Although only composed by two herbs, herb-pairs ingeniously express the basic theories of compound prescription. Furthermore, the mechanics of herb-pairs and compound prescription are similar to each other. Therefore, research about herb-pairs is the foundation in the investigation of prescription compatibility because they have similar feature in essence. This article reviewed recent advances in theoretical foundation, chemical constituents, qualities control of herb-pairs, which will facilitate further exploration and utilization of herb-pairs.

Keywords: Herb-pairs, basic theories, substance foundation, quality control

(责任编辑:李沙沙 张志华,责任译审:王 晶)

[World Science and Technology/Modernization of Traditional Chinese Medicine and Materia Medica] 1321