

中药四性物质基础研究的方法学思考

□ 欧阳兵* 王振国 王 鹏

(山东中医药大学 山东 济南 250014)

摘 要 对中药四性物质基础研究进行了回顾性分析,指出了应遵循的研究思路与方法。认为应确立以中医药学理论为指导的研究思路,树立开放式、多学科协同攻关的指导思想,实施文献研究、实验研究、临床研究相结合的研究模式,注重开展中药基础成分的体内代谢生态学研究,研究过程中既要注重单一成分的药效作用,也要注重多种成分的群体效应,具体采用宏观研究与微观研究相结合、定性研究与定量研究相结合的研究方法。

关键词 中药 四性 物质基础 研究方法

当前,随着中药现代研究的不断深入,一些关键性的问题渐次浮出水面,成为中药现代化发展的瓶颈。中药四性的物质基础和作用机制研究便是近几十年来我国医药学界长期想破解而又难以破解的一道学术难题。我们认为,问题的症结最终还要归结到研究思路与方法上来。中药现代化研究事业是一项繁重的系统工程,破解中药现代研究中出现的一系列难题,既需要学术思想上的不断创新,更需要在认识

论和方法学上有所突破。现就此问题作一探讨。

1 中药四性物质基础研究概述

近几十年来,多数学者主要从以下诸方面进行了相关研究。

1.1 药物、机体间热能反应关系与四性的相关性研究^[1~3] 大体有以下两种观点。一种观点认为中药原药物产生热能的差别对机体自身热能反应状态的影响是决定药物四

性发生的基本物质基础。另一种观点则基于生物热动力学角度,认为中药四性与药物所含物理内能密切相关,这种观点认为,药物在体内运行过程中,凡能为机体释放热能者即为热性药,凡能为机体吸收并带走热能者即为寒性药。

1.2 药物对神经系统功能影响与四性的相关性研究^[3~6] 此类工作的着力点主要是从不同药性药物对神经系统递质的合成和释放的影响角度出发进行研究。部分学者认为抑制交感神经递质的合成和释放可能是寒凉性药物的基本作用之一,反之,能促进交感神经递质的合成

*** 作者简介** 欧阳兵,男,医学博士,教授,博士研究生导师。主要从事中医经典理论的文献、临床与实验研究。

和释放可能是温热性药物的基本作用之一。有学者认为,不同药性中药对中枢神经递质含量的影响亦不同。兴奋中枢神经系统功能的中药多属温热药,而抑制中枢神经系统功能的中药多属寒凉药。

1.3 药物化学成分与四性的相关性研究^[7-9] 可分为有机成分研究和无机成分研究两大类。多年来,国内学者热衷于从中药有机成分入手进行四性的物质基础研究,但研究显得比较杂乱,基本仍限于小范围的单味药研究,系列药物研究不多,没有理出可信服的、有规律的研究结果。无机成分研究方面,进行了常见元素、微量元素、稀土元素等的相关性研究,此方面也理出了一些看似有规律的结论,但问题在于不同研究者之间结果差异很大,有的甚至相反,令人难以适从。

1.4 药物对机体内分泌系统功能影响与四性的相关性研究^[4,10] 部分学者对寒证和热证患者进行观察分析后,发现热证患者大多有肾上腺系统功能偏亢表现,寒证患者则多表现为交感肾上腺功能偏低。而寒凉药可抑制儿茶酚胺类物质的合成,并对肾上腺皮质功能有抑制作用;温热药对肾上腺髓质、皮质功能等有增强作用。同时,长期给寒凉药的动物肾上腺皮质、卵巢黄体等内分泌器官功能受抑制,对刺激反应迟缓;而长期给温热药的动物肾上腺皮质反应性增强,延迟反应加快。故认为不同药性中药对机体内分泌系统功能的调节作用,是中药四性的重要作用机制之一。

1.5 药物主要有效成分分子量与

四性的相关性研究^[11] 有学者研究分析后发现,中药主要有效成分分子量在250以下者多表现为温热药性,而主要有效成分分子量在250以上者多表现为寒凉药性。故认为通过对中药主要有效成分的分子量进行标识,可以大体界定一味中药的基本药性。

1.6 分子药性假说^[12] 分子药性假说认为中药虽含有众多的化合物分子,但并非所有分子均是有效成分,往往是其中一些具有一定骨架的化合物或不同骨架分子组成的分子群表现出特定的治疗作用。这种治疗作用,用中药理论概括,可以归纳为一定性味的体现。故认为在分子水平上,可以确定中药所含有有效分子群或主要成分与中药性味之间的关系。

2 中药四性物质基础研究可行的思路与方法

笔者认为,进行中药四性的物质基础研究应遵循以下思路与方法。

2.1 确立以中医药学基本理论为指导并贯穿始终的研究思路 目前,在中药四性物质基础研究上要想取得新的突破和成就,创新理论将是历史发展的必然选择。因此,构建现代中药药性理论体系,从而达到中药药性基本理论的科学阐述和微观化表征,让世人了解中药,使中药走向世界方有可能。而确立起以中医学理论为指导并贯穿研究过程始终的研究思想,是这一研究正确开展的前提和保证。只有这样,中药四性的物质基础研究才能很好地保持中医药学理论与临床应

用的特色和优势,体现继承与创新相结合的思想,实现对传统的超越。也只有坚持以中医药学理论为指导,才能使中药四性物质基础研究的最终成果,既能实现现代语言的表述和现代科学的阐述,具有时代特征,又能在确定自我主体的前提下,进行传统与现代的渗透与融合,从而为现代中医学理论体系提供新的理论思想和认知系统。

2.2 确立采取文献研究、实验研究、临床研究相结合的三段式研究模式 中医科研从其发展历程和方法论上说,有其独特的研究模式。进行中药四性的物质基础研究,必须遵循先文献研究、再实验研究、再临床研究的三段式研究模式,而且三方面缺一不可。对于中药四性理论现代研究来说,文献研究是基础,实验研究是手段,临床应用是目的。缺少文献研究,将会削弱实验研究的合理性和客观性,架空临床研究的目的是意义;同样,缺少实验研究,中药四性的物质基础研究又难以走向定量化和科学化;缺少临床研究,四性的物质基础研究更是失去其根本的实践意义,而在这种三段式的研究模式中,文献研究又是首要的和基础性的研究阶段。“中医文献研究工作永远给中医学研究提供不朽的平台^[13]”。只有在大量的文献研究工作基础之上,正本清源,科学界定中药四性理论思想体系和中药科学合理的四性属性,才能托举起中药四性物质基础研究的尖端科研。

2.3 确立宏观研究与微观研究、定性研究与定量研究相结合的研究方法 进行中药四性物质基础研究

时,要十分重视宏观整体性研究和微观分析性研究的有效结合,将宏观整体性研究放到与微观分析性研究同等重要的地位上来,在分子水平、细胞水平、器官水平、整体水平等多个层面开展工作,并将不同层面的研究结果进行整合。在研究中药基础物质成分、实验药理作用之后,还须研究二者与中药药性理论之间的关系。探索出物质成分、实验药理作用与中药药性及其相关的理论之间有无规律、有何规律,力求从宏观和微观两种角度客观表述中药四性的物质基础和作用机制。从科学研究的立场来看,四性研究中的宏观研究只能保证对药物整体认识的准确性;而微观研究可以保证对药物局部认识的精确性。所以,只有宏观研究与微观研究相结合,才能客观、准确地全面认识中药四性理论的全貌。

同时,中药基础物质成分定性研究与定量研究的有机结合同样是十分重要的。当前,研究界对许多中药有效物质成分的研究,从其药理作用到产生作用的物质基础已取得了很多成果,但定性定量的有机结合性研究尚未尽人意。定性方法目前还主要停留在运用古代阴阳理论和根据自然界气候、地理等因素对中药性味可能产生影响的逻辑推理上以及与其所含部分物质成分的相关性上。定量研究仍较为粗略和模糊。因此,根据药物有效物质成分对机体产生的影响及影响程度的不同,应该可以做到对其属性进行更符合现代医学认知模式、更精确和更具说服力的定性定量分析。在采取定性定量相结合的研究过程

中,要着重注意以下两个问题:一是所谓的“无效成分”只是针对某一种或某几种药理模型而言的,并不能因此忽视它们的作用;二是含量较低的成分,对应的药效作用不一定就小,要对这类成分有足够的重视。

2.4 采取开放式、多学科协同攻关的指导思想 中药本身是一个复杂体系,对它的分析研究要求很高。而当今蓬勃兴起的世界新技术革命,使科学技术空前广泛地深入到人类社会的各个领域,新的分析方法已将人们的视见能力拓展到难以想象的微小空间,现代生物学、物理学、化学、信息科学等学科的发展为传统中医药学的现代研究提供了全新的手段。在这种大的科学背景环境下,中药四性的物质基础研究应当是也必须是开放性的、全方位的、多学科协同攻关的系统研究,只有采取这种指导思想,我们的研究工作才能不断地发展、完善,获取到有价值的成果,从而产生质的飞跃,形成新的理论和学术思想,更有效地指导中药药性理论的进一步研究和发展。

2.5 注重开展中药基础成分的体内代谢生态学研究 归根结底,中药寒热药性是由药物作用于人体所产生的不同反应和所获得的不同疗效总结而来的。中药本身固有的有效物质成分研究当然是进行中药四性物质基础研究的最基础性工作,但是,对中药基础成分在体内的代谢转化过程的研究,如血清药物化学研究、肠道菌群对药物代谢的影响、肝脏代谢对药物有效成分的影响等,也是十分必要的,而且某种

程度上讲是更重要的。化学成分间的水解转化可促使某些成分发生质或量的变化,另外,一些化学成分可形成复合物,导致新成分的生成。因此,可以明确地是,中药在进入体内后,经过体内物质如消化酶、肠内菌等的作用和代谢,许多成分发生了变化,真正发挥药物疗效作用、体现药物四性本质特征的并不一定是药物中的原形成分。近年来的研究也表明,中药经口服后,许多成分并不能被吸收,真正起药效作用的是吸收后进入血液中的其他次生代谢形成的化学成分,这些成分有的是其胃肠道代谢的产物,有的是组织器官中的代谢产物。所以,采用血清药物化学或血清药理学等研究方法进行中药基础物质成分的体内代谢生态学研究是进行中药四性物质基础研究必须进行的一环。

2.6 既要注重单一成分的药效作用,也要注重多种成分的群体效应 总体而言,可以认为中药寒凉、温热药性的物质基础可能有共性,既有反映同一药性的类似结构化合物或成分,也可能反映同一药性的有效成分不是一种,而是多种成分综合作用的结果或不同成分表现同一药性。故研究四性与中药基础物质成分关系时,既要注意单一成分的药效作用,也要注意多种成分的群体效应。中药药效既有物理性作用,又有化学性作用,还有生物性作用。因此,如何从纷繁复杂的中药物质成分组群中分析出具体的有效物质成分群进行研究,然后再演绎到复杂成分体系中进行关联,是

(下转第 31 页)

芍药甘草汤对高尿酸患者体质及疗效之评估

□ 吴宗修^{1,3*} 郭诗涌² 陈立奇⁴ 杨玲玲¹

(1. 台北医学大学药学院 中国台湾 2. 台北市立万芳医院 中国台湾
3. 中台湾心血管中心惠和医院 中国台湾 4. 台北荣民总医院 中国台湾)

摘要 目的：探讨芍药甘草汤治疗高尿酸血症患者之疗效，评估血清中尿酸及患者体质之变化。方法：对照组为健康正常者，治疗组为高尿酸患者，经中医师诊断后将其分成实证组与虚证组，均给予芍药甘草汤治疗4周后，分别测定血中之尿酸值及应用梁月华修改 Wenger 自主神经平衡因子分析法而制定的综合指标来测定体质之变化。结果：(1) 对血中尿酸之影响：治疗组的血尿酸在治疗前后有显著差异， $P < 0.01$ 。(2) 高尿酸血症患者之体质：实证组和对照组比较自主神经功能以交感神经功能增强为主 ($P < 0.05$)。而虚证组和对照组比较自主神经功能则以副交感神经功能增强为主 ($P < 0.01$)。经芍药甘草汤调养4周后：实证组给药前后并无明显差异， $P > 0.05$ 。虚证组给药前后则有明显的改善， $P < 0.01$ 。结论：芍药甘草汤可以降低血尿酸浓度，且具有调节高尿酸血症患者自主神经平衡状态的作用。尤其对于高尿酸血症虚证患者，芍药甘草汤具有调节副交感神经的功能，可能是治疗虚证体质的原理之一。

关键词 Wenger 自主神经平衡因子 自主神经功能 高尿酸血症 芍药甘草汤 实证 虚证

随着社会经济的发达，高尿酸血症及痛风患者也随着增加。据统计，高尿酸血症患者约占总人口中的5% (2~18%) 左右，其中约有5~10%会发展为痛风。高尿酸血症与“普林”的整个代谢过程的异常有关。

“芍药甘草汤”源自于东汉。《伤寒论》：“芍药

白补而赤泻，白收而赤散，酸以收之，甘以缓之，酸甘相合，用补阴血。”《医方集解》曰：“治腹中不和而痛。仲景用治误表发厥，脚挛吐逆……此太阴阳明药也，气血不和，故腹痛。白芍酸收而苦泻，能行营气。炙甘草温散而甘缓，能和逆气。又痛为木盛克土，白芍为泻肝，甘草能缓肝和脾也。”故在中药标准方中分类属和解之剂，主治里热虚证^[1]，具有缓急止痛的效果。

传统中药方剂具有双向调节作用，已为人们所证实。在本实验我们观察了17例高尿酸血症患者1个

*** 作者简介** 吴宗修，男，药学博士。主要研究领域为中医药概论、中药药理、中医科学原理、中药方剂、中西药交互作用及临床癌末药膳等。

益肾，使桂枝疏太阳之经生源有继；芪、归益气养血；珍珠母宁神。葛根为治颈椎病要药，升津疏经。重用芍、甘以助疏经解挛之力；全虫以通络。其脉证治符合病人即时客观，故能取效。

5 体会

以上诸方均以调和营卫的桂枝汤为基础方变化而来，营卫之气为什么如此重要呢？是因为：（1）营者，水谷之精气也。营气出于中焦，并胃中，出上焦之后，上注于肺，受气取汁，化而为血，以奉生身，莫贵于此。其行始于太阴肺经，渐降而下，而终于厥阴肝经，随宗气而行于十二经隧之中。（2）卫者，水谷之悍气也。卫气出于下

焦，渐升而上，每日平旦阴尽，阳气出于目之睛明穴，上行于头，昼自足太阳始，行于六阳经，以下阴分；夜自足少阴始，行于六阴经，复注于肾。昼夜各二十五周，不随宗气而自行于各经皮肤分肉之间。若夫营卫之气不行，则水浆不入，形体不仁。营卫之气泣除，则精气弛坏，神去而不可复收。是以陈阴阳，气血皆从。如是则内外调和，邪不能害，气立如故。可见调营卫之义，为人身之先务矣！（3）营卫二气皆胃中之谷气所生，二气得其和平，皆由脾胃盈余之所致。膀胱太阳之气总六经而统摄营卫，为营卫之外藩，主一身之表。《灵枢·百病始生篇》曰：“风雨寒热，不得虚，邪不能独伤人”，痹病的

发生，不外内因和外因，内因（此指营卫不和）是发病的重要依据，起决定作用；外因风寒湿等邪是致病的条件。若内气充盛，表气强壮，卫固营守，邪气无由而入也。若不与风寒湿气合，故不为痹。可见治痹时调和营卫多么重要。桂枝芍药知母汤，主治营卫不调，始于风寒湿痹，继而郁久化热损伤津液，呈寒热错杂之症；黄芪桂枝五物汤，温经和营，养血通痹；当归四逆汤，调和营卫，温经散寒，养血通脉，治血虚风寒湿痹而寒凝重者；桂枝加葛根汤，调和营卫，祛风解肌，升津舒经，治痹而风偏重者。这些名方，只要抓住营卫不和之病机，可广泛的化裁运用，并收到较好的疗效。

（上接第36页）

中药四性物质基础研究的一个难点和切入点^[14]。

参考文献

- [1] 余惠旻, 周红祖, 肖小河, 等. 中药四性的研究进展与展望 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2001, 7 (8): 61.
- [2] 代春美, 肖小河, 王迪, 等. 基于生物热力学的中药四性研究 [J]. 锦州医学院学报, 2004, 25 (3): 48.
- [3] 梁月华. 寒凉药与温热药复方及知母对交感神经的作用机制探讨 [J]. 中药通报, 1985, 13 (11): 48.
- [4] 梁月华. 温热药治疗机制探讨 [J]. 中国中西医结合杂志, 1998, 18 (5): 305.
- [5] 李仪奎. 中药“四气”实质的本质属性问题探讨 [J]. 时珍国药研究, 1993, 4 (3): 4.
- [6] 马洪泽. 中药寒热温凉四气的初探 [J]. 药学通报, 1984, 19 (10): 59.
- [7] 梁永红. 微量元素锌铜铁与心血管疾病研究 [J]. 广东微量元素科学, 1997, 4 (11): 5.
- [8] 曹治权. 中药微量元素研究的最新进展和展望 [J]. 广东微量元素科学, 1997, 4 (7): 9.
- [9] 曹治权. 中药药效的物质基础和作用机理研究新思路 [J]. 上海中医药大学学报, 2000, 14 (1): 36.
- [10] 梁月华. 寒热本质研究进展 [J]. 中医杂志, 1996, 37 (12): 747.
- [11] 胡振化. 中药四性与其所含主要成分分子量关系的探讨 [J]. 湖南中医药导报, 1996, 2 (6): 47.
- [12] 李石生, 邓京振, 赵守训, 等. 中药现代化研究的关键在于建立科学的现代中药理论体系——分子药性假说的提出 [J]. 中国中西医结合杂志, 2000, 20 (2): 83.
- [13] 牛淑平. 文献考证是中医药现代化的保证 [J]. 中国中医药报, 2005 年 05 月 25 日 3 版.
- [14] 郑筱萸, 廖清江. 药学前沿 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2001. 314.