

• 学术探讨 •

中药药理研究的经验体会*

中国医学科学院药物研究所 曾贵云

中医中药有悠久历史,对保障我国人民的健康起了重大作用。由于科学的飞速发展,中医中药不能停留在几百年前水平,必须进行深入的研究,加以提高,这已为医学界和科学家们所公认,并有大量中西医和医药科学工作者积极从事这方面工作,取得了很大成绩。我从事中药药理研究三十余年,在探索过程中,取得点滴经验,愿将个人的一点不成熟体会提出来,和同道们讨论,以改进我们的工作。

中药复方的药理研究

五十年代初,我们怀着极大的热情,想发掘祖国医药学的宝贵遗产,为让“高血压低头”作出贡献,分头向老中医请教。对凡能改善与高血压症状有关的中药及复方都进行了筛选。开始用麻醉狗静脉注射水煎剂和酒浸剂的方法,观察其降压效力,发现 70% 以上药物都有明显的降压作用,水煎剂的作用比酒浸剂强⁽¹⁾。我们选用了降压作用较强的川芎、秦艽和黄芪进行了成份分离。同时建立了高血压病理模型,进行了大量工作,结果没有找到降压有效成份。通过高血压狗实验治疗(口服 4 g/kg/天, 14~28 天),发现除川芎⁽²⁾和丹皮酚⁽³⁾有轻度降压效力外,其余制剂口服无效。因此我们要研究一个药物的作用机制时,只根据注射给药的急性实验结果是不行的,必须在肯定其药理作用后才能进行。

以后考虑到中医治疗疾病,以辨证为主,高血压病人头痛头晕时,高级神经活动可能发生障碍,改善高级神经活动的药物对高血压病人可能有益。因此我们研究了形成高血压过程中高级神经活动的变化及药物的作用。发现用狭窄肾动脉形成狗的肾型高血压时,条件反射破坏,利血平和萝芙木总碱在引起血压下降时,高级神经活动改善⁽⁴⁾。但天麻钩藤饮对血压无影响而可使破坏了的条件反射改善⁽⁵⁾。中医用此方剂治疗阴虚阳亢型高血压病人有效是否与此有关,值得考虑。

冠心 I 号方的研究是与临床、植化和药厂密切配

合下进行的。我们比较研究了总方和其中单味药对麻醉犬冠脉循环及心肌氧化代谢的作用⁽⁶⁾。发现总方、川芎、红花和丹参能扩张冠状动脉,增加冠脉血流量和心肌营养性血流,总方尚可降低心肌氧耗。这些工作为临床用于治疗心绞痛提供了一点实验依据。但病人服用该方时,冠脉血流是否增加,循环是否改善,目前尚无这方面资料。

妇科常用的四物汤对麻醉和清醒家兔的子宫有加强收缩的作用,其中以川芎的作用最明显。有一次实验还发现川芎有明显的雌激素样作用,但以后多次重复未获阳性结果(未发表资料)。在研究中药时常出现此种现象。而已知药的重复性甚好。

从不多的复方研究中体会到:(1)联系中医临床寻找适当的指标是十分必要的;(2)评价某药的药理作用时其给药途径必须与临床一致,静脉和腹腔注射的结果仅供参考;(3)选择与病人近似的动物病理模型,在此适当病理模型上能多次重复有效,才能得出初步结论。药物的最终评价尚需严格的临床药理研究,并且要多个实验室得到同样结果。

单味中药药理的研究

全国对单味中药的粗制剂、提取物或成份的研究已有大量报道,取得了很大成绩,积累了丰富的经验。个人体会:(1)中药粗制剂对麻醉动物的急性降压效力不能反映药物的真实作用已如前述。在粗制剂中,成份复杂,除无机离子外,很多植物中含有胆碱和腺苷等扩张血管的物质,它们在口服时不降压。粗制剂引起非特异性血压下降的本身就影响其他血流动力学指标。因此在研究粗制剂对血流动力学影响时要考虑到这一点。尽管我们有时所用的制剂是临床上已经应用的静脉注射剂^(7,8),但所得结果用于解释临床疗效时仍应持谨慎态度。观察麻醉或清醒动物口服粗制剂的药理作用,将会遇到很大困难,往往无效,除非其中含有生物活性很高的成份,且口服吸收。(2)对心肌梗塞范围的作用。近年来有大量研究,发现很多中药能缩小心肌梗塞范围。我们也发现一些药物有缩小心肌梗塞范围的作用^(9,10),并观察到凡能使心率减

* 本文在全国首届中药药理学术会议上宣读

慢的药物都能使梗塞范围缩小。而能引起麻醉动物心率减慢的药物,对清醒动物不一定出现此作用,造成假阳性。(3)粗制剂对离体器官、培养组织或细胞的作用,存在问题就更多。如何评价单味药粗制剂的真实药理作用?我认为上述复方研究的体会也适用于单味药研究。除此之外,分离提取有效成份,并进行深入研究,可能是合理和有效的途径之一。但有些药物的有效成份含量低,不同成份之间有干扰,提取方法有困难……等,为研究单味药带来困难。随着科学技术的进展,这些困难将会逐步得到解决。

寻找有效成份在发展中医中药中所起的作用

在总结上述经验的基础上,我们和植化室的同志取得了下述一致的意见:(1)临床上确认有效的中药或植物药,按化学上的分类提出总成份,如总生物碱、总黄酮、总皂甙等,观察其药理作用;(2)分离提取单一成份进行研究;(3)选择药理指标的原则是根据药量多少,进行离体和/或整体实验。现举几个我们研究组曾从事过的工作做为例子。

一、葛根的研究^(11~16)。选用葛根治疗高血压是在《伤寒论》用葛根汤治疗头痛项强的启发下提出的。开始给高血压病人服用葛根煎剂,证明有良好的改善症状作用。在此基础上进行成份分离,对总黄酮和其中含量较高的葛根素、黄豆甙或黄豆甙元进行了药理和临床研究。证明这些成份是其主要有效成份。这些研究的意义在于:(1)为葛根粗制剂(酒提取物——愈风宁心片)的质量控制提供了资料,保证了临床用药的质量;(2)为葛根的深入研究创造了条件;(3)研究的结果使葛根的临床应用超越了传统应用的范围,在某种意义上说,对中医药理论进行了补充;(4)进一步合成了黄豆甙元衍生物,其中有些有 β 肾上腺素受体阻滞作用,而葛根素只有在大剂量时能非特异性拮抗去甲肾上腺素的效力,对 α 和 β 受体并无特异性亲和力⁽¹⁶⁾。

二、附子的研究。日本对附子的化学进行了大量研究。我们利用了他们的研究成果,合成了其有效强心成份——去甲乌药碱,我们对之进行了系统的药理研究^(17~21),并与临床合作进行了临床观察^(22,23)。结果证明,去甲乌药碱对 β_1 和 β_2 受体均有激活作用,是 β 受体部分激动剂,对 α 受体则是阻断作用。异丙肾上腺素是强的 β 受体激动剂,对 α 受体也有一定激活效力。这就为临床上所观察到的去甲乌药碱的疗效与异丙肾上腺素相似而副反应较少提供了解释。附子粗制剂和其有效成份对动物和人作用的一致性,说明

成份分离和对其药理作用研究是发展中医药的有效途径之一。我们实验室还观察到附子水溶性部分有抗心律失常和抗休克作用,提示还有其他有效成份,正在分离提取中。

三、中国萝芙木的有效成份研究。我所曾对不同产地的萝芙木(包括根、茎、叶)的化学和药理进行了系统研究。证明酒浸剂、总生物碱(降压灵)、强碱、中强碱、弱碱和盐析碱均能使麻醉犬的血压明显下降,但只有弱碱和其成份利血平等口服才有效^(24~26)。我们用高血压狗进行拉丁方交叉实验,比较总碱和等量总碱中所含弱碱及利血平的降压效力,证明降压灵的口服降压效力主要是利血平引起,注射的降压成份还有 α 受体阻滞剂和神经节阻滞剂。我们还发现萝芙木中有一个未知化学成份,林茂等将其定名为Verticillatine,它兼有阻滞植物神经节和 α 受体作用⁽²⁷⁾。严重高血压病人一次肌注10~20mg后,血压明显下降,症状改善,副反应很小。萝芙木成份的分离和药理研究为我们对植物药有效成份的寻找积累了一些经验。

目前我们正在与有关单位协作对三七成份进行研究。初步证明不同成份和组份有不同作用。人参三醇甙主要作用于心血管系统,二醇甙则以中枢作用为主。化学成份的研究对药物的合理应用和提高疗效都是有意义的。

中草药分子药理研究的问题

药理研究的技术飞跃发展,已进入细胞和分子药理研究时代,中药药理如何在这方面进行研究?没有成熟看法,仅谈一点粗浅认识。总的说来,用粗制剂进行这方面研究是有困难的,如培养细胞或离体器官,或细胞的不同组分中加入粗制剂所得结果的可靠性值得讨论。但粗制剂中含有活性高的成份,或有与某些受体有特异性亲和力的成份,则用放射配基结合法或其他敏感的方法有可能观察到粗制剂的作用。例如我们对夏枯草提取物、灵芝、泽泻、枳实、海风藤、桂枝、胆木等粗制剂进行放射配基结合实验。证明枳实对大鼠大脑皮层的 α_1 和 α_2 受体有亲和力,这和湖南医学院⁽²⁸⁾早已证实的枳实含有兴奋 α 和 β 受体引起血压升高和心肌收缩加强的成份相符。如何用微量药物进行研究的工作我们还刚开始。初步认为进行分子药理研究以单一成份或较纯成份为宜,我们研究了去甲乌药碱衍生物、葛根黄豆甙元衍生物和益母草碱及其衍生物等对肾上腺素能受体的作用,得到了一些有意义的结果,这些研究不仅能为寻找新药提供线索,新药的发现又将有助于受体结构的了解⁽²⁹⁾。

以上看法和认识十分肤浅, 如何进行中药的药理研究尚需继续探索。

参 考 文 献

1. 药理室降压药组。73种中药及复方降压作用的筛选。研究资料, 北京, 中国医学科学院药物研究所编, 1959, 39—48。
2. 曾贵云, 等。降压中药的研究 I. 川芎及其与利血平的协同作用。生理学报1960; 24(2):95。
3. 中国医学科学院药物研究所降压药组。降压中药的研究 II. 丹皮及丹皮酚。药学学报1960; 8(6):250。
4. 曾贵云, 等。中国萝芙木碱及利血平对正常和高血压狗条件反射和血压的影响。生理学报1964; 27:81。
5. 曾贵云, 等。天麻钩藤饮对正常及高血压狗条件反射及血压的影响。中医药研究参考1975; 6:25。
6. 曾贵云, 等。冠心 II 号方及其单味药对麻醉犬冠脉循环及心肌氧代谢的作用。心脏血管疾病1978; 6:214。
7. 周远鹏, 等。当归对犬血流动力和心肌氧代谢的影响。药学学报1979; 14(3):156。
8. 周远鹏, 等。延胡索对麻醉狗心脏血流动力的作用。药学通报1982; 17(2):65。
9. 陈尚恭, 等。清醒狗实验性心肌缺血及药物作用。中华心血管病杂志1980; 8(4):303。
10. 周远鹏, 等。红花和当归对实验性心肌缺血的影响。中国医学科学院学报1981; 3(增刊1):36。
11. 曾贵云, 等。葛根对犬血压、血管反应性、脑循环及外周循环的作用。中华医学杂志1974; 54(5):265。
12. 范礼理, 等。葛根黄酮对犬冠脉循环、心脏血流动力学和心肌代谢的作用。中华医学杂志1975; 55(10):224。
13. 周远鹏, 等。葛根黄酮对急性心肌梗塞正常区和梗塞区心肌血流和代谢的作用。中华医学杂志1977; 57(9):550。
14. 曾贵云, 等。葛根黄酮对高血压及冠心病患者血浆儿茶酚胺含量的影响。中华医学杂志1979; 59(8):479。
15. 尹钟洙, 等。葛根素对人和动物血小板聚集性和5-HT释放的影响。中国医学科学院学报1981; 3:(增刊1):44。
16. 冯亦璞, 等。葛根素和黄豆甙元衍生物对肾上腺素受体的影响。中国药理学报1984; 5(4):238。
17. 周远鹏, 等。去甲乌药碱对心血管系统的作用。中华医学杂志1978; 58(11):664。
18. 黄能慧, 等。附子注射液和去甲乌药碱对心血管作用的比较。中国药理学报1980; 1(1):34。
19. 韩慧婉, 等。去甲乌药碱对培养心肌细胞搏动的影响。中国药理学报1981; 2(2):111。
20. 冯亦璞, 等。去甲乌药碱对火鸡红细胞 β 受体及腺苷环化酶活性的影响。药学学报1982; 17(9):641。
21. 冯亦璞, 等。去甲乌药碱对 α 受体的影响。中国药理学报。待发表。
22. 姜文卿, 等。附子 I 号对缓慢性心律失常的作用初步临床观察。中华心血管病杂志1980; 8(2):95。
23. 陈福华, 等。附子 I 号对病窦综合征治疗的临床电生理观察。中西医结合杂志1984; 4(1):30。
24. 曾贵云, 等。海南岛萝芙木的降压作用和毒性实验。药学学报1959; 7(9):361。
25. 曾贵云, 等。广东广西和云南所产萝芙木根生物碱的降压作用和毒性的比较。药学学报1959; 7(9):370。
26. 徐丽娜, 等。萝芙木根生物碱中几个成份的降压作用和毒性。药学学报1959; 7(9):377。
27. 田宝红, 等。萝芙木生物碱 Verticillatine 的降压作用和作用机理的分析。待发表。
28. 陈修, 等。枳实及其有效成分 N-甲基酪胺对血管受体作用的研究。药学学报1981; 16:253。
29. 冯亦璞, 等。Spegatrine 及其双聚体 Dispegatrine 对 α 肾上腺素受体的影响。药学学报1985; 20(10):726。

单味大黄治疗瘀胆型肝炎

江苏仪征县人民医院 刘永正 朱恒兴

我们应用单味大黄治疗瘀胆型肝炎12例, 取得较好效果, 现报告如下。

临床资料 男10例, 女2例。年龄19~62岁, 平均35岁。黄疸持续时间25~50天, 平均30天。黄疸指数平均92u, 血清胆红素平均11.4mg%。SGPT平均150u。

治疗方法 均住院治疗, 每日用生大黄20g, 开水频频泡服。另服维生素B₁、B₆。每隔7~10天复查肝功一次。

结 果 服大黄后, 黄疸消失(血清胆红素在

1mg%以下)最快18天, 最慢35天, 平均29天。SGPT降至正常时间10~30天, 平均19天。

体 会 瘀胆型肝炎临床以深度黄疸为主症, 可延绵数月之久。中医认为瘀胆型肝炎与湿热瘀毒有关。大黄具有荡涤肠胃热毒秽浊、清热除湿、解毒行瘀的功效, 故对消退黄疸有较好的疗效。同时大黄能减少肠道毒物的吸收, 减轻对肝细胞的毒害, 改善肝脏微循环, 促进肝细胞的修复, 这些作用均具有积极的保肝意义。