

主编 裴妙荣

中医方剂化学

ZHONGYI
FANGJI
HUAXUE

中国中医药出版社

中医方剂化学

主 编 裴妙荣

中国中医药出版社

· 北 京 ·

图书在版编目(CIP)数据

中医方剂化学 / 裴妙荣主编. —北京: 中国中医药出版社, 2008. 10
ISBN 978 - 7 - 80231 - 385 - 9

I. 中… II. 裴… III. 方剂学 - 研究 IV. R289

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2008) 第 115298 号

裴妙荣 主 编

中国中医药出版社出版
北京市朝阳区北三环东路 28 号易亨大厦 16 层
邮政编码 100013
传真 64405750
北京燕鑫印刷厂印刷
各地新华书店经销

*

开本 787 × 1092 1/16 印张 34.75 字数 814 千字
2008 年 10 月第 1 版 2008 年 10 月第 1 次印刷
书 号 ISBN 978 - 7 - 80231 - 385 - 9

*

定价 55.00 元
网址 www.cptcm.com

如有质量问题请与本社出版部调换

版权专有 侵权必究

社长热线 010 64405720

读者服务部电话 010 64065415 010 84042153

书店网址 csln.net/qksd/

序

进入新世纪，化学家们首倡复方医疗时代，缘自联合用药，渐而朝向东方，学习组方配伍原理，宏而广之。中华民族发现药物，用于治病，积淀鲜活经验，进一步依据药性理论、七情和合、君臣佐使将几味中药配伍配比用于诊疗，形成方剂。历朝历代，先人度草石之寒温，量疾病之深浅，普济众生，张仲景、华佗、孙思邈等名医辈出，功德无量。随光阴演进，医家集经验之大成，采众方之专长，著就方书累累，《备急千金要方》、《太平惠民和剂局方》、《普济方》等，仍然熠熠生辉。上世纪中叶，《中医方剂学》成书，使方剂教学、医疗及研究均达到一个新的平台。半个多世纪以来，探索、发现层出不穷，临床、实验不可或缺，涌现出众多令人瞩目的成果。1999~2004年我与天津张伯礼院士被聘为“国家重点基础研究发展规划‘方剂关键科学问题研究’项目”首席科学家，提出方剂整合调节作用原理与构建创新药物共性技术平台，并倡议方剂学科分化为基础方剂学、临床方剂学、实验方剂学与方剂制剂学，纵横连贯，继承宏扬。欣闻山西学者裴妙荣等作者以其中医学和中药学的双重学缘背景，从现代化学的层面理解、感悟、思考方剂学，编著《中医方剂化学》一书，可谓实验方剂学的重要组成部分，为中医方剂学的学科分化进一步向纵深发展做了有意义的探索，对方剂配伍药效物质基础与生物活性的科学实验和诠释裨益良多，可喜可贺，深感欣慰。在是书付梓之际，邀余写序，视为勉励，不敢懈怠，乐观厥成。

王永炎

戊子·仲夏

前 言

中医方剂化学是中医方剂学的一个分支，它是在继承经典方剂理论合理内涵的基础上，应用现代科学技术和方法对方剂复杂体系中化学成分进行研究的一门新兴学科。将传统中医药的特色与现代科学技术相结合，是适应当今社会发展要求的，也是实现中医药现代化、国际化的需要。本书将中医方剂配伍理论的化学研究、方剂药效作用物质基础研究、方剂不同剂型制备方法及其质量控制等方面的研究进行总结、整理，内容翔实、系统，并力求有所突破与创新，谨供从事中医药教学、科研人员参考，也是中医药相关专业研究生、本科生深造学习的有益读本。

全书分总论和各论两部分，总论阐述了中医方剂化学研究的意义与必要性，中医方剂化学研究的进展及中药复方药效物质基础研究的思路与实例。各论根据以法统方的原则分为解表剂、清热剂等 16 章，全书共收入古今方剂 161 首。每首方剂包括组成、功用、主治、方解、剂型与制法、鉴别及含量测定等。其中组成与功用项，2005 年版《中华人民共和国药典》收录的方剂以其为准，药典未收录的以新世纪全国高等中医药院校规划教材《方剂学》为准；主治除中医传统病证外，还结合现代研究成果增加了现代临床适应证；方解在综合各家方书的基础上力求简明，有的又有新的阐述；剂型与制法项收入了同一组方的不同剂型及其制备方法，便于读者了解传统方剂的制剂学研究成果；本书注重介绍每首方剂组成药味的鉴别与主要药味含量测定，对检测技术、方法、步骤等都有具体阐述。每首方剂后均附有参考文献，便于读者查找原始文献。

本书从 2003 年开始收集资料、着手编写，几经修改与补充，迄今五载，终于脱稿。在本书编写过程中，我的老师王世民教授给以热情帮助；承蒙王永炎院士的厚爱，为之作序，在此深表谢忱！

由于我们编写经验与水平有限，书中谬误与不足在所难免，诚恳希望广大读者提出宝贵意见，以便再版时修正、提高。

裴妙荣

2008 年初夏于太原

目 录

第一章 总论	(1)
第一节 方剂化学研究的意义及必要性	(1)
第二节 方剂化学研究的进展	(4)
第三节 方剂药效物质基础研究总体思路探讨	(8)
第四节 方剂药效物质基础研究实例	(13)
第二章 解表剂	(17)
麻黄汤 (颗粒剂、冲剂)	(17)
三拗汤	(26)
桂枝汤	(28)
通宣理肺丸 (胶囊)	(31)
九味羌活汤 (丸、颗粒剂、袋泡剂)	(34)
小青龙汤 (合剂、颗粒剂、片剂、口服液)	(36)
桑菊饮 (桑菊感冒丸、片)	(44)
小儿感冒茶 (颗粒、口服液)	(45)
小儿解表颗粒	(47)
感冒清热颗粒	(49)
感冒退热颗粒	(51)
麻黄杏仁甘草石膏汤	(52)
越婢汤	(56)
参苏丸 (袋泡剂、汤剂)	(58)
银翘散 (银翘解毒片、丸、胶囊、颗粒剂)	(60)
急支糖浆	(65)
第三章 清热剂	(68)
清热解毒口服液 (冲剂)	(68)
龙胆泻肝丸 (水丸、大蜜丸)	(71)
冰硼散	(75)
香连丸 (浓缩丸、片)	(79)
益元散	(89)
六一散	(90)
左金丸	(92)
导赤丸	(96)
复方鱼腥草片 (颗粒)	(99)

黄连解毒汤 (颗粒剂、合剂)	(102)
黄连上清丸 (片、胶囊、冲剂)	(107)
穿心莲片	(111)
千柏鼻炎片 (颗粒剂)	(116)
如意金黄散	(118)
栀子金花丸	(121)
牛黄解毒丸 (片、颗粒)	(125)
清开灵口服液 (冲剂、注射液)	(138)
西瓜霜润喉片	(141)
桂林西瓜霜	(142)
牙痛一粒丸	(146)
板蓝根冲剂 (茶、注射液)	(147)
戊己丸	(148)
白头翁汤	(152)
双黄连片	(156)
牛黄清心丸	(157)
儿童清肺丸 (口服液)	(160)
大黄清胃丸	(162)
脑立清丸	(164)
梅花点舌丸	(166)
芩连片 (胶囊)	(171)
柴胡口服液 (注射液)	(173)
第四章 和解剂	(175)
逍遥散 (丸、汤、颗粒剂、口服液)	(175)
加味逍遥丸 (片、颗粒)	(184)
半夏泻心汤 (散)	(187)
防风通圣丸	(189)
葛根芩连汤 (片剂、微丸、冲剂、口服液)	(192)
小柴胡汤 (颗粒剂、胶囊、片、口服液)	(197)
第五章 泻下剂	(201)
麻仁丸	(201)
麻仁润肠丸	(203)
大承气汤颗粒剂	(205)
小承气汤	(210)
调胃承气汤	(213)
第六章 温里剂	(215)
附子理中丸 (口服液)	(215)
小建中合剂	(218)
四逆汤 (颗粒剂、滴丸、栓剂)	(220)

人参四逆汤 (口服液)	(238)
参附汤 (注射液)	(240)
第七章 补益剂	(244)
八珍丸	(244)
归脾丸 (口服液、浓缩丸)	(246)
八珍益母丸 (颗粒)	(251)
当归补血汤 (丸、口服液、胶囊)	(252)
大补阴丸	(256)
一贯煎	(257)
产复康颗粒 (冲剂)	(259)
生脉散 (饮、冲剂、胶囊、精、注射液)	(260)
玉屏风散 (口服液)	(277)
参苓白术散 (丸、汤)	(279)
补中益气丸 (水丸)	(280)
四君子汤 (丸)	(282)
十全大补丸 (汤)	(285)
青娥丸	(287)
更年安片	(289)
金水宝胶囊	(291)
降糖丸	(292)
香砂六君丸 (浓缩丸)	(294)
四物汤 (合剂、口服液)	(298)
桃红四物汤 (合剂)	(303)
健脾丸	(304)
六味地黄汤 (丸、颗粒剂、块状冲剂、口服液)	(305)
桂附地黄丸 (口服液)	(325)
知柏地黄丸 (汤、胶囊)	(328)
明目地黄丸	(331)
杞菊地黄丸 (浓缩丸、口服液)	(333)
壮骨关节丸	(337)
二至丸	(338)
百合固金汤 (丸、浸膏、冲剂)	(339)
石斛夜光丸	(341)
心通口服液	(346)
第八章 固涩剂	(349)
四神丸 (茶剂、胶囊剂)	(349)
牡蛎散	(352)
第九章 安神剂	(354)
天王补心丸 (丹)	(354)

柏子养心丸	(355)
磁朱丸	(357)
安神补心丸 (颗粒)	(361)
朱砂安神丸	(364)
脑乐静口服液	(368)
第十章 开窍剂	(371)
苏合香丸	(371)
安宫牛黄丸 (散、栓、胶囊)	(372)
紫雪	(376)
冠心苏合丸	(378)
第十一章 理气剂	(380)
护肝片	(380)
舒肝丸 (水蜜丸、大蜜丸、浓缩丸)	(384)
六味木香散	(386)
舒肝和胃丸	(388)
香砂养胃丸 (冲剂、胶囊剂、浓缩丸)	(389)
开胸顺气丸	(393)
枳术丸	(397)
乳块消片 (颗粒)	(399)
十香止痛丸	(401)
第十二章 理血剂	(403)
乌鸡白凤丸 (冲剂、水蜜丸)	(403)
补阳还五汤 (冲剂、颗粒)	(410)
乐脉颗粒	(418)
少腹逐瘀汤 (丸、胶囊、冲剂、颗粒剂)	(420)
血府逐瘀汤 (胶囊)	(423)
脑得生片 (丸)	(427)
断血流片 (颗粒)	(429)
七厘散	(430)
三七伤药片	(433)
少林风湿跌打膏	(438)
九分散	(439)
活血止痛散	(445)
血康口服液	(447)
消栓通络片 (胶囊)	(448)
益母草膏 (浸膏片)	(449)
夏天无片	(453)
槐花散 (汤)	(455)
乌贝散	(457)

第十三章 祛风剂	(459)
小儿金丹片	(459)
牛黄降压丸 (胶囊、片)	(461)
小活络丸 (片)	(465)
大活络丸 (丹)	(472)
川芎茶调散 (水丸、浓缩丸、片剂、袋泡剂、口服液、气雾剂)	(474)
国公酒	(475)
风湿骨痛胶囊	(478)
独活寄生汤	(479)
天麻丸	(481)
小儿惊风散	(482)
小儿至宝丸 (錠)	(483)
愈风宁心片	(486)
第十四章 治燥剂	(490)
养阴清肺膏 (丸、糖浆)	(490)
第十五章 祛湿剂	(493)
藿香正气水 (口服液、软胶囊、丸、胶囊、高效软胶囊、片)	(493)
二妙丸	(503)
三妙丸	(511)
四妙丸	(513)
茵陈蒿汤	(514)
第十六章 祛痰剂	(519)
鹭鹭咯丸 (冲剂)	(519)
贝羚胶囊	(520)
二陈丸	(522)
蛇胆陈皮散	(525)
川贝枇杷糖浆	(526)
蛇胆川贝散 (液)	(527)
贝母瓜蒌散	(532)
第十七章 消食剂	(535)
保赤散	(535)
保和丸 (胶囊)	(536)
小儿百寿丸	(538)

第一章 总论

方剂学是研究并阐明治法和方剂的理论及其运用的一门学科。它是在历代医药学家广泛实践的基础上不断总结而成的。作为一门桥梁学科，方剂学在整个中医学领域的重要作用其他学科所不能比拟的；作为中医治病的主要形式，方剂的应用几乎代表了中医学在防病治病中所发挥的作用；由于具有悠久的历史，方剂学的发展史可称得上就是中医学的发展史。但是不能否认，几千年来方剂学的学术进步均是在《内经》、《伤寒杂病论》奠定的基础上微观渐进，理论上没有大的更新，框架上没有大的突破。当我们把着当今时代发展的脉搏的时候，深切地感受到方剂学必须与现代科学技术成果紧密地结合在一起，才能有长足的发展，这一点在业内基本能形成一个共识。而在这个发展过程中必须重视学科的分化，大系统中有小分支，这些小分支又反过来充分展示着大学科的进步。方剂化学是大方剂学的一个细支，它是在继承经典方剂学理论合理内核的前提下，应用现代科学技术和对方剂复杂体系中的化学成分进行研究。其内容包括方剂组成药味的定性鉴别、检查、复方有效部位以及有效成分的提取、分离、检识、含量测定和作用机理、不良反应等。

第一节 方剂化学研究的意义及必要性

中医治病只要审证求因，辨证确切，立法合理，依法组方，即获佳效。亦即一首好的方剂，绝不是简单的药物堆砌，它包含着中医学独特的医理、思辨和配伍规律。方剂的整体功效不等于方内各药功效或其相加之和。同样，方剂的化学成分也不是单味药化学成分的简单相加^[1]。当今中医方剂药效物质基础（化学成分）研究已逐渐形成热点。有人做过统计，已对 600 余首方剂进行过不同层次的化学研究^[1]。新世纪全国高等中医药院校规划教材《方剂学》所载方剂已有化学研究报道的就有近百首。尤其是近年来中医药现代化成为国家和中药产业明确的奋斗目标，更促使方剂化学研究愈益深入，方剂化学研究的重要意义亦为越来越多的人所认识。

一、方剂化学研究有利于阐明方剂学理论

为数众多的方剂在长期的临床实践中其药效得到了充分的验证，复方疗效的肯定，实际上已反证了中医方剂学的科学性。大量的动物实验结果，也可对中医方剂学理论的科学性给以反证。如茵陈蒿汤的动物实验研究发现，把茵陈、栀子、大黄三药分开，单

独给药没有明显的利胆作用,只有把三药合起来煎煮后使用时,才见到胆汁排泄大量增加。又如正柴胡饮以小鼠流感病毒性肺炎为指标,全方有效,单味药仅芍药有作用。又于全方中轮流减去一味药,即使这一味药单独并无作用,却能明显削弱全方的效应。由这些结果可推测复方中化学成分不等于单味药化学成分的简单相加,可能有新成分的产生或可能发生一些动态变化,但此意义上的研究并不比临床疗效的验证进步很多。

如仅停留于此反证阶段,还只是我们中医本身在自圆其说。现代科学发展到今天,已不允许我们仅靠形象比类、思辨推理等模式反映一门学问,而是应以科学的依据去说明问题。对方剂化学的研究,可从更深的层面阐释中医方剂学理论,让人们充分认识中医方剂学的科学性。

三承气汤物质基础研究为我们提供了很好的思路^[2]。大承气汤以大黄、厚朴、枳实和芒硝四味药组成,煎煮时先煎枳实、厚朴,大黄后下,芒硝溶服,泻下之力峻猛,主治痞、满、燥、实俱备之阳明热结重证;小承气汤不用芒硝,且三味同煎,枳、朴用量亦减,故泻热攻下之力较轻,主治痞、满、实而不燥之阳明热结轻证;调胃承气汤不用枳、朴,虽后纳芒硝,但大黄与甘草同煎,故泻热攻下之力较前两方缓和,主治阳明热结,燥、实在下,而无痞、满之证^[3]。组成三承气汤的五味药材包括了无机成分、有机小分子化合物和蒽醌、生物碱、三萜及鞣质等10多类化合物。根据单味药材及复方的化学和药理研究资料,采用溶剂提取逆流层析、超临界萃取等现代分离手段,将三承气汤、大黄-芒硝、大黄-枳实、大黄-厚朴、大黄-甘草等药对及5个单味药分别提取分离挥发油、蒽醌、鞣质、黄酮、生物碱、三萜类及无机物等化学部分,再结合药理学进行整体动物实验,找出为君、臣、佐、使的有效部分,体现化学层次上的配伍规律,再做有效部分的指纹图谱,比较三方、四药对、五药味之间的差异,配合指标成分的定量、量效关系,判断出其化学物质基础,再设计多水平的药理实验来研究其作用机理。这样通过大量的研究就可从3个复方、4个药对、5个单味药材来说明方剂不同化学层次的配伍规律及药效和作用机理,既解决了方剂的复杂性、整体性两个难点,又可在继承中医药理论的合理内核基础上,使其更进一步发展,赋予其更强的生命力。

二、方剂化学研究可搭建中西医结合的纽带和桥梁

中医和西医是两个不同的医学体系,其理论存在着极大的差异,但两个学科服务的对象都是人,这是一个基本点。正因为此基本点,中医和西医就有结合的必要性,也有结合的可能。事实上随着现代医学理论和技术的发展,过去被认为是中医特色的辨证论治、整体观念等已不再属中医所独有,西医学对许多疾病也在体现整体的综合的治疗。这并不意味着中医失去了特色,而是科学发展的必然。这些现象都表明了不管人们愿意与否,中医和西医的结合都在不断地演进着。关键的问题是时代要求加速这种进程,克服两者对话之间的障碍,多发现两者结合的切入点。方剂化学研究是中西医结合的纽带和桥梁,此纽带和桥梁搭建成功之日,即为中西医真正意义上的结合之时。

西医用西药治疗疾病,从药物的成分组成、性质、体内过程到不良反应等都一清二楚,医生对西药基本能做到了如指掌。临床充分权衡利弊,针对用药,必然取效。中医用中药通过辨证施治亦可每获佳效,与西医西药异曲而同功。最根本的区别之点是中医

方剂一般多药味、成百上千的复杂成分，总以模糊的面目出现。正因为这种模糊性使得中西医两个学科体系的交会遇到极大的障碍。中医理论体系的模糊性终究还是中药客观的复杂性使然，在某种程度上，人们认可这种模糊性，这是因为其往往意想不到的临床疗效所作的贡献。但人们认可这种模糊性，不等于认可其糊涂，认可糊涂就是不求发展。而现在为数众多的中医方剂治疗疾病机制除中医可以根据其中医理论解释以外，别人基本都处于糊涂阶段，西药的清晰与中药的糊涂无法去有机地结合。对中医方剂化学研究就是要逐步消除糊涂性，使中医治疗疾病的全过程逐步清晰起来。

当然我们不可能完全脱离方剂本身的复杂性和整体性，妥帖的办法是在正视方剂复杂性和整体性的基础上，通过深入细致而又提纲挈领的方法对其化学物质进行全面系统的研究，既不要让复杂性、整体性搞得昏头昏脑，又不要过分追求简明清晰而顾此失彼。当我们将方剂化学研究得较为透彻时，中西医学间难以逾越的坚冰就会相应消融，两者之间的结合将有如水到渠成。

三、方剂化学研究是中医药现代化、国际化的必经途径

中医药现代化是将传统中医药的特色优势与现代科学技术相结合，按照国际的标准规范对中医药进行研究、开发、生产和管理，并适应当今社会发展需求。可见，中药现代化、国际化的产物必然是现代中药。我国从中草药中已成功地开发出一批现代中药，例如治疗疟疾的青蒿素和蒿甲醚，治疗肝炎的五味子素和联苯双酯，治疗冠心病心绞痛和高血压颈项强痛的葛根总异黄酮，以雷公藤甲素为质控标准的治疗类风湿关节炎的雷公藤制剂，从千层塔中提取防治老年痴呆和改善单纯记忆障碍的石杉碱甲，从山茱萸中提取能改善微循环，治疗有机磷农药中毒的山茱萸碱等。这些均为中药现代化创造了一定基础。但是，方剂是中医药防治疾病的主要手段，方剂药效物质才是中药现代化、国际化的关键，揭示方剂药效物质基础，阐明方剂作用机理及组方配伍关系，可为中药现代化、国际化提供强有力的技术支撑。现代方剂丹参滴丸的研制就是方剂物质基础研究的一个典范。根据中医的传统理论基础与现代药学新技术对复方丹参片的药效物质基础进行系统全面的研究，最后以明确的药效物质成分丹参素、三七皂苷、冰片组方，采用固体分散原理制成滴丸剂，极大地提高了生物利用度，对主要成分丹参素、三七皂苷、冰片定性、定量分析，准确地控制质量，使复方丹参滴丸的化学研究进入较高层次。加之确切的疗效，成为国内唯一一个集预防、治疗、急救于一体，寓高效、速效、长效于一身的现代中药。它既有治表之功，又有治本之效，与西药相比有明显的优势特色，安全性好，无毒副作用，更因对其药效物质基础和作用机理基本加以证实和解释，达到了美国食品与药品管理局（FDA）及俄罗斯等国关于药品的准入标准^[4]。另外清开灵注射液、双黄连粉针剂等的研制成功，都是方剂药效物质基础研究的成果。随着中药现代化、国际化过程的进展，必将有越来越多的现代中药涌现，而大量现代中药的问世又大大加快了中药现代化的步伐。

四、促进方剂剂型学等相关学科分支的发展

方剂学各分支学科如方剂化学、方剂药理学、方剂剂型学等相互联系，相互渗透。方剂化学研究的进展必然促进各相关学科分支的发展。

随着方剂化学研究的深入,化学成分日益清晰,必将有方剂学其他分支学科的问题被揭示,或者是对这些相关分支学科提出更明确的指标和要求,随之必然引起这些相关分支学科的学术进步和整个学科的发展。方剂药理学在化学成分基本清晰的前提下,能够进一步阐释其作用机理、体内过程,使方剂药理学研究上一个新的水平。方剂剂型学在方剂化学物质基础研究的支撑下,更能够从制剂工艺、成型工艺、辅料选择、剂型选择和质量控制等诸方面开展深层次的考察探究,研制出符合国际标准和现代生活需要的现代中药制剂,从而使方剂剂型学有长足的进步。例如:方剂药味所含主要成分的不可或缺性,使制剂定性鉴别项目尽可能增加;有效成分或指标性成分的明确,要求制剂必须有含量测定内容;多成分整合作用的假说导致制剂逐步建立指纹图谱检查;方剂药效成分提取分离新技术的应用和新思路的拓展推动了制剂制备工艺研究的深入;新的检测方法、手段的采用使制剂质量可控性大大提高。这些都是方剂化学研究促使方剂中药剂型学上台阶、上水平的明证。

第二节 方剂化学研究的进展

当前,世界上越来越多的国家和地区投入大量的财力和人力,已由单味药化学成分分析筛选转向复方化学与应用开发的研究。欧盟、日本等国在方剂活性成分研究开发方面尤为突出,我国学者近年来对方剂化学研究也取得了可喜的成就。

一、方剂配伍理论的化学研究

应用化学方法对经典方剂配伍理论的研究成为方剂化学研究的亮点。在20世纪90年代初,有学者对《伤寒论》中回阳救逆代表方四逆汤的配伍关系采用完全随机设计,从化学成分方面进行研究,首次把方剂的配伍关系用数学方程表示出来,为方剂化学研究提供了新的思路和方法^[5-6]。

生脉散复方化学动态变化的研究是近年来中医药领域的标志性成果。将生脉散合煎剂作为一个整体进行化学研究^[7-9],发现方中五味子所含少量5-羟甲基-2-糠醛(5-HMF)在复方合煎剂中含量显著增加,且随方中麦冬的剂量增大而增大。方中人参所含人参皂苷也发生了变化。5-HMF与人参皂苷均为生脉散复方的药效成分,结合药效学实验确证了人参、麦冬、五味子(1:3:1.5)合理的药量配伍比例。

对半夏泻心汤配伍的研究是将该方按药物性味分组,采用毛细管气相色谱法测定各种组合中干姜挥发性成分桉叶素煎出量^[10],结果表明各组桉叶素含量均高于干姜单煎,辛温组加甘补组(党参、甘草、大枣)桉叶素煎出量最为高。如此以中医药理论为指导、以化学成分为指标的研究方法是对方剂配伍关系研究的很有意义的尝试。

对治疗热痢的白头翁汤的研究则表明,方中黄连、黄柏所含小檗碱和秦皮中所含秦皮乙素在合方煎煮后含量均较原药材含量有所下降,但此下降并不符合各单味药影响的加和,因此,又从另一个侧面说明了白头翁汤配伍具有一定科学道理^[11]。

有人考察了补血调血代表方四物汤配伍对白芍所含有害成分苯甲酸煎出量的影响,不同配伍合煎后苯甲酸煎出量显著降低,为方剂配伍后能佐制药物的偏性、毒性和峻烈

之性提供了实验依据^[12]。另有对芍药甘草汤^[13]、麻黄汤^[14]、大黄牡丹汤^[15]等的研究,均从不同层面反映了方剂配伍化学研究的新进展。

二、方剂化学成分的分离鉴定

对方剂化学成分的分离鉴定,以其方法科学、技术先进的优势为方剂化学研究占据了中医药研究领域的制高点。清代名医王清任补气活血代表方补阳还五汤临床用治缺血性中风后遗症,疗效确切。为阐明其活性成分,从该方水煎液的醋酸乙酯萃取部位分离得到4个异黄酮化合物和1个紫檀烷类化合物^[16]。又有人从治疗高脂血症的山丹芍药汤中分离获得15个化合物,并证明均属各单味药所含化学成分^[17-18]。另对补气基本方四君子汤中白术主要成分的考察结果表明,四君子汤煎剂中白术主要成分与单味白术相比没有发生变化^[19],为进一步研究四君子汤提供了实验依据。

通过对清代医家吴鞠通所创辛凉解表名方银翘散抗流感病毒有效部位群中黄酮类化合物的分离鉴定,并对分得的成分与各单味药相比较,归属了各成分的来源,推断黄酮类成分可能是银翘散抗流感病毒作用的主要化学物质基础之一^[20]。

这些对方剂中有机成分的研究,无疑对探明方剂物质基础有重要意义。而我们知道,方剂起药效的成分,除有机成分外,尚有无机成分以及有机成分和无机成分的配合物,早在20世纪80年代,许多学者就致力于此方面的研究,除对单味中药进行无机元素研究外,对复方也给予了足够的重视。迄今已有200余首复方无机成分研究的报道,而且研究内容从孤立地对复方无机成分进行测定,根据有机成分的种类和含量或套用无机成分的生物活性来分析复方的功效和作用,逐渐涉及到复方中无机成分存在状态以及有关无机成分与有机成分配位化学的研究。如对当归补血汤中无机成分存在状态与生物活性关系的研究,麻杏石甘汤中无机成分与有机成分间络合作用的研究^[21]等都对阐释方剂药效作用的物质基础给以启示。

三、方剂有效部位的提取分离

方剂有效部位提取分离新思路的指导和新技术的应用,说明了方剂化学研究始终是中医药研究的最重点。组成方剂的中药主要来源于天然界的植物、动物(还有少量矿物),所含成分异常复杂,一首方剂的成分可有上百种甚至上千种,而方剂作用的特点也就在于此,它们是多种成分通过多种途径,作用于机体多个靶点,发挥整合作用。因而尽可能保留方剂的多种有效成分是方剂提取分离首先要考虑的问题,但临床应用的方剂在制成一定剂型后在保证疗效的基础上又要求剂量小,服用方便,这就形成了一对矛盾。为解决这一矛盾,近年来有不少新的提取分离技术被采用,使解决上述矛盾成为可能。

方剂总提取物的制备一般均承袭中药汤剂的水煎煮法,但该法需高温加热等局限性和得到的水煎液进一步处理的麻烦变生诸多困难。

超声波提取法是近年来发展起来的一种提取技术,用于方剂总提取物的制备,具有无需高温,提取完全,效率高,提取液经超声波杀菌不易变质,操作简便,成本低等优点,尤其是超声提取的广谱性,适用于方剂复杂成分的提取。

超临界流体萃取技术是利用处于临界温度和临界压力以上,性质介于气体与液体之间的流体进行提取。此流体兼有气体和液体的特性,不仅具有与液体相当的溶解能力,

而且有优良的传质效果。提取能力强,效率高,通过优化工艺参数,可选择性地提取目标成分。在超临界流体的临界点附近,温度和压力的微小改变,可导致其性质的显著变化,故可便捷地得到提取物。另有提取温度低、安全、污染少、操作简单方便等特点。近年来这项技术应用于方剂成分,特别以 CO_2 作为萃取剂用于强亲脂性成分及挥发油类成分的提取,已有不少报道^[22]。

在新的分离技术家族中,大孔树脂吸附用于分离纯化方剂成分具有强劲发展趋势,视纯化品种及目的要求的不同,选择不同规格标准的大孔树脂,可以达到对某类或某几类成分的选择性吸附,尤以苷类、生物碱类、多肽类、糖类等成分最为适用。六味地黄丸的提取,保和丸中橙皮苷的富集^[23],四逆汤提取液的精制^[24]等,都为大孔吸附树脂在方剂研究中的应用提供了经验。

超滤技术是一种新型膜分离技术,也是方剂成分研究应予重视的一种新技术。它是在常温下以一定压力和流量,利用不对称微孔结构和半透膜介质,使溶剂及小分子物质通过,高分子物质和微粒被滤膜阻留。此技术用于方剂成分的分离、纯化、浓缩等可部分取代过滤、吸附、萃取、高速离心和水提醇沉等技术^[25]。目前此项技术尚处于实验研究阶段,也有的已用于中试生产^[26]。

近五六年,有人提出了半仿生提取法^[27],该法模仿口服药物在胃肠道的转运过程,采用选定 pH 的酸性水和碱性水依次连续提取,以得到含指标性成分高的活性混合物。经对参附汤、麻杏石甘汤等 10 余首方剂的提取试验,均揭示出该项技术既符合中医治疗综合成分作用的理论和经验,又有利于用单体有效成分控制最终提取物质量,利用动物试验指标评价药效与安全性。可以认为半仿生提取法是方剂提取方法思维方式的突破,在学术上和实际应用上均具有新意。

在方剂研究中,除根据方剂药效成分的性质,选择新的技术,使方剂成分的提取和分离更为便捷外,在研究具体方剂时以新思路指导,使得方剂成分提取工艺更趋合理。如在确定提取分离工艺时,先对影响提取分离的若干因素进行考察,选择最佳工艺路线,以保证最大限度地使药效成分提取和分离,减少损失,杂质则尽可能地被除去或不被提取。名方香砂养胃丸由 14 味中药组成,其中含挥发油的中药就有 10 味。对此方中挥发油的提取采用正交设计,以挥发油得量为指标,考察药材粉碎度、水浸泡时间、提取时间等 3 个因素(每个因素设 3 个水平),以方差分析结果选择药材粉碎成直径 5~6mm 的颗粒,并将种子类药味进行破壳处理,加 10 倍量水,浸泡 12 小时,用水蒸气蒸馏法提取挥发油,在以上条件下,取得了满意的提取效果^[28]。对具有抗老年性痴呆作用的传统古方当归芍药散的提取采用正交设计-重复试验法,以方中芍药所含芍药苷得率为指标,优选出提取工艺为加水 8 倍量,浸泡 40 分钟,提取 2 次,每次 1 小时^[29]。参附汤的提取则是采用均匀设计法对工艺进行优选^[30],最终也找到了满意的条件。如此以新思路指导方剂成分的提取分离已被广泛应用,为创新制剂提供了基本保证。

四、方剂定性和定量研究

对方剂中所含药味的定性研究采用的方法包括了生物学、物理学、化学等多种类型。在这些方法中,基于化学的方法或物理化学的方法应用起来当属最为得心应手,也最能解决问题。

(一) 依据化学反应定性

单味中药多含有各自的特征成分，当将单味药配伍组成方剂时，某些特征成分虽然可能在煎煮或其他处理过程中发生了变化，此变化以量的增损多见，但是只要这些成分还在检测限内，就可能应用特征的化学反应，加入一定的试剂，根据反应结果，产生沉淀、颜色变化、放出气体等，对复方中的药味进行定性。2000年版《中国药典》收成方制剂中有78首采用了化学反应对方中药味进行定性分析。需要注意的是复方成分比单味药更复杂，干扰更大，应视个别情况确定供试样品的前处理程序。十全大补丸与千柏鼻炎片处方中均有川芎，两方均规定了川芎中生物碱类的沉淀反应鉴别，但在制备供试样品液时，前者为排除干扰，将酸水提取液碱化，用氯仿萃取，萃取液蒸干，残渣用酸水溶解再加沉淀试剂使其发生沉淀，而后者则用酸水液直接加沉淀试剂即可。

(二) 薄层色谱法定性

薄层色谱法由于本身同时是一种分离手段，而且极其直观，中药中相同类型的化学成分，直接或经过适当处理（显色、紫外光照射等）跃然板上，经过与对照品比较，可以显示出方剂中某味中药或某些成分的有无，而且斑点的大小、颜色的深浅又可给出半定量的信息，可同时解决方剂组成药味的真伪（或有无）和优劣（或剂量）两个问题。在1990年版《中国药典》进行修订时，增加了与对照药材比较的薄层鉴别，解决了化学对照品的不足，而且因为对照药材可给出更多信息，所以又可以解决单靠一种化学对照品难以准确定性的问题。譬如只靠人参皂苷 Rb_1 、 Re 或 Rg_1 不能区别人参、西洋参、三七以及它们的根或茎叶；小檗碱解决不了黄连、黄柏和三颗针之间的区别。但是各自的对照药材给出的薄层色谱图却各具特征，依此对照，足资鉴别真伪。可见薄层色谱方法增进了我们对方剂化学成分的了解，尽管我们还对某一方剂药效物质基础没有太多研究。由于薄层色谱法的上述优势，在20世纪八九十年代得到了迅速的发展和广泛的应用。2000年版《中国药典》一部中收载的86.6%的复方中药制剂有薄层色谱鉴别；其他有关研究复方质量控制方面的报道有薄层色谱记载者更是数不胜数；并在一首复方中尽可能多地列出进行薄层色谱分析的药味，如百合固金汤颗粒剂中的九味中药就都建立有薄层色谱鉴别方法^[31]。

(三) 指纹图谱检查

在中医理论指导下组成的方剂所发挥的医疗作用是全方综合的作用，即使某一味药在方中居于非常次要的地位，但也不能或缺，少了任何一味，均会破坏方剂配伍的整体性。进而言之，无论作用如何明确的一种活性成分也都不可能反映全方的整体疗效。因此我们在研究方剂的药效物质基础时，应该宏观地进行综合分析，而不是一味地将综合复杂的“整体”分解成简单的“单元”或“分子”。方剂指纹图谱是表达方剂物质化学特征的指纹图，包括波谱指纹图和色谱指纹图。指纹图谱是一种综合的、量化的检查手段，是当前符合中药特色，能较全面反映方剂物质基础信息的模式。尤其是色谱指纹图谱技术不仅有优良的分离能力，而且在各种先进检测技术的配合下，又赋予它独特的分析能力。通过色谱技术的分离分析可得到复方组分的大量信息。虽然色谱分析中所得大量色谱峰还无法予以一一鉴定，但它们确实能提供方剂的内在特性。近年来，色谱指纹图谱已受到人们的关注，相继会有对方剂进行指纹图谱分析的成果面世。