

补阳还五汤药理学研究概况*

李文彬¹, 王宇红², 谭 琥¹, 李 峰¹, 蔡光先^{1△}

(1. 湖南中医药大学, 湖南 长沙 410000; 2. 湖南中医药大学第一附属医院, 湖南 长沙 410000)

摘要: 本文主要对补阳还五汤的相关药理学研究资料进行简单的整理分析, 结果发现该方已经具备相对完善的理论与实验基础, 通过不同的实验方法研究了该方的生物碱、总苷、多糖、苷元和挥发油类等成分有效物质成分的药效机制、药代动力学及其方中药物剂量变化, 有利于建立补阳还五汤的时-效-量模型、新药的开发和临床用药剂量的选择。

关键词: 补阳还五汤; 有效成分; 药效机制; 药代动力学; 剂量; 综述

中图分类号: R285.6 **文献标志码:** A **文章编号:** 1000-2723(2015)05-0093-04

补阳还五汤源自清代医学家王清任的著作——《医林改错》, 它主要由黄芪、川芎、红花、赤芍、当归尾、桃仁、地龙等 7 味药物组成, 具有补气、活血、通络的效果, 主治中风之气虚血瘀证, 为中风后遗症的常用方。方中重用黄芪, 以补益元气, 意在气旺则血行, 瘀去络通为君药; 当归尾活血通络而不伤血, 为臣药; 赤芍、川芎、桃仁、红花协同当归尾以活血祛瘀; 地龙通经活络, 力专善走, 周行全身, 以行药力, 为佐药^[1]。该方自问世以来, 由于临床效果显著, 受到了许多医家的推崇, 故一直沿用至今。近年来, 越来越多的中医药工作者从不同角度探寻补阳还五汤的功效, 并通过实验研究使得补阳还五汤的临床药理研究得到不断完善。本文主要从有效药物成分、药效机制、药物剂量变化等方面对补阳还五汤的研究资料进行简单的梳理, 希望在现有研究的基础上, 寻找到更适合临床运用的最佳配方、剂型。

1 主要有效成分药效机制的研究

中药复方是一个比较复杂的系统, 它通过多成分、多靶点发挥多层次的效应, 而任何药物的效应都来自于该药的一些特定药物分子组成, 因此中药复方也有其一定的药效物质基础^[2]。现代药理学研究表明补阳还五汤具有改善血液流变学、抗血栓形成、抗动脉粥样硬化、抗脑缺血及在灌注损伤等作

用^[3]。为了弄清楚补阳还五汤中哪些物质发挥效应、提高有效物质加工含量, 越来越多的中医药工作者在中医药理论的指导下, 结合现代的药理学, 选用不同的实验方法、新的技术、新的理论思路对其进行了大量的研究^[4]。

邓常青等研究组提取了该方的七类化学组分, 证实生物碱、总苷、多糖、苷元和挥发油类组分对小鼠抗脑缺血具有显著作用, 并且按一定比例的配伍可发挥很好的效果^[5-6]。同时该研究小组还对补阳还五汤抗脑缺血、抗血栓、抗血管内膜增生进行了研究。结果发现补阳还五汤当中一些物质参与了抑制脑缺血后炎症反应和细胞凋亡途径, 如生物碱可抑制髓质区白细胞介素 1 β 表达的升高^[7], 苷可抑制脑组织半胱氨酸蛋白酶 1 和半胱氨酸蛋白酶 3 表达的升高, 并可抑制其 mRNA 表达的升高^[8-9]; 补阳还五汤通过抑制凝血酶原激活蛋白激酶 C 信号途径从而对血管内皮细胞抗凝、纤溶和表达粘附发挥作用, 如通过凝血酶原刺激培养的人脐静脉内皮细胞株 ECV-304, 使细胞组织型纤溶酶原激活物增多、TF、TFPI、ICAM-1 与 E-选择素的 mRNA 表达升高^[10-11]; 补阳还五汤可抑制平滑肌细胞增殖、增生内膜中细胞外基质的合成, 促进 ECM 降解^[12-13]。并且该实验小组还通过采用血浆药理学证实了补阳还五汤当中的总生物碱和苷可抑制 VSMC 增殖, 增加

* 基金项目: 国家重点基础研究发展计划(2012CB723503); 湖南省高校创新平台开发基金项目(09k056)

收稿日期: 2015-09-08

作者简介: 李文彬(1989-), 女, 湖南邵东人, 在读硕士研究生, 研究方向: 中医药防治脑血管疾病。

△通信作者: 蔡光先, E-mail: 3087425767@qq.com

G0/G1 细胞数量,下调 PCNA 和 c-fos 基因表达,抑制 cyclinD1 和周期蛋白依赖性激酶 4、P21 蛋白的表达^[14-15]。吴常青等采用 MCAO 模型和血清药理学验证了补阳还五汤当中的总苷和黄酮类物质可抑制 LDH 活性,降低 MDA、TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 的水平从而保护脑缺血再灌注损伤、降低脑组织的炎症反应^[16]。补阳还五汤是治疗中风后遗症的经典明方,随着中医药的发展越来越多的科研工作者对其抗脑缺血的作用机制展开了探寻。周赛男等采用 MCAO 模型观察了补阳还五汤对局灶性脑缺血大鼠 TLR4 的表达,其机制可能是补阳还五汤通过调节 TLR4 介导的炎症信号传导通路而降低 TLR4 蛋白表达减轻脑缺血后损伤,实现脑保护作用^[17]。同时还验证了补阳还五汤可能通过促血管生成、扩血管、抗凝、溶栓等改善脑缺血局部微循环,减轻脑水肿及氧自由基损伤,保护脑组织,从而促进神经功能恢复减小梗死面积^[18]。刘志婷等通过观察补阳还五汤对小鼠局灶性脑缺血后生长相关蛋白 43 和突触素表达的影响证实了补阳还五汤能促进小鼠缺血周边区轴突芽生标记 GAP-43 和突触发生标记 SYP 表达从而促进脑缺血后神经功能恢复可能和缺血周边区神经轴突再生和突触可塑性^[19]。刘芳等通过观察补阳还五汤对大鼠脑缺血后蛋白激酶 B1 和 c-Jun 氨基末端激酶 1/2 表达的影响验证了补阳还五汤可能通过 AKT/JNK 通路来激活细胞转录因子细胞周期蛋白 D1 促进细胞周期 G0/G1 期的转换,达到促进细胞增殖的作用减少脑缺血后梗死面积,减轻脑组织的水肿,从而达到脑保护的作用^[20-22]。邓常青研究组采用线栓法建立大鼠 MCAO 模型,研究了补阳还五汤对脑缺血再灌注后脑组织半胱氨酰天冬氨酸特异性蛋白酶蛋白表达的变化,并验证补阳还五汤当中生物碱、多糖、苷及苷元有效成分对再灌注诱导的 PMNL 浸润的影响^[23-24]。

2 药代动力学研究

随着中医药现代化的进程的加快,运用中药药代动力学理论研究中复方有效药物成分及有效机制、改良剂型、促进中药新药的开发已成为当前医药行业的热门领域,为中医药走向国际奠定基础。

我国的中药药代动力学始于上世纪六十年代,其发展大致经过了三个时期,进入新世纪,中药药代动力学开始迅速发展成为一门新兴的热门学科,新的理论和学说极大地丰富了中药药代动力学。当前中药药

代动力学研究方法主要分为两类:一种是由于有效成分明确、可定量分析检测中药及中药复方,被称之为“血药浓度法”;另一种则比较适用于组方较复杂并且药物的有效成分不明确的中药及其制剂,主要采用毒理效应法、药理效应法和微生物法等检测方法^[25]。

近几年来,随着对单味中药的有效成分提取技术的成熟,中医药研究者根据药效-浓度的理论^[26],开始逐渐探索中药复方的药代动力学。补阳还五汤作为临床治疗中风后遗症治疗的经典方,随着其治疗机制的不断完善,越来越多的科研开始涉足于探索其在体内的药效-浓度变化的关系。贺福元等实验研究组采用总量统计矩原理与指纹图谱多信息分析相结合创立了总量统计矩方法,并整合了补阳还五汤的三大有效部位不同成分、不同药物动力学参数,表达了多成分药物动力学行为,更合理、更真实的揭示了中药“黑匣子”的内幕^[27-29]。同时该实验小组还采用 RP-HPLC(反向高效液相色谱法)对补阳还五汤当中的多种有效成分(黄芪甲苷、川芎嗪、芍药苷、阿魏酸等)在体内的含量及药物动力学进行了研究。结果显示在大鼠血浆当中黄芪甲苷峰在保留 15min 左右可完全分离;芍药苷在体内中央室代谢速度稳定且快,在波长为 230nm 处产生较大吸收峰,峰可保留 11.5min 左右完全分离;川芎嗪在波长 278nm 处产生较长吸收峰,峰可保留 18.5min 左右可完全分离,房室模型当中代谢稳定;阿魏酸在波长为 322nm 处产生较大吸收峰,峰可保留 21.1min 左右基本全部分离^[30-35]。同时通过结合 HPLC 指纹图谱、药物动力学、药物动力学代谢时间、药物浓度、效应偶联的保留时间该研究小组还探索了补阳还五汤的谱效动力学,完整表征多成分体系生物效应的动力学行为,获得了补阳还五汤的半衰期。实验结果显示补阳还五汤在大鼠体内代谢的一阶距为 13.14h,总量二阶距为 82.12h² 即补阳还五汤水醇提沉液灌胃大鼠后,经 9.108h 代谢 50%,经 $(9.108 \pm 1.96) \times 9.0625$ h 后 95% 的有效成分被排除出体外,其中补阳还五汤当中的黄芪甲苷、芍药苷与苦杏仁苷 3 成分总量半衰期为 (120.3 ± 5.503) min,在 0~502.2min 代谢 95% 的浓度^[36-38]。

3 中药剂量的研究

在复方的应用当中,不仅要考虑好单味药的剂量还要考虑好各药物之间剂量的配比,因此药物剂

量的不同可直接影响临床疗效。补阳还五汤中,黄芪为君药且使用量大,因此历代医家对此持有不同的观点。为了了解黄芪的最佳剂量,科研工作者进行了大量的实验研究。如朱丽等发现不同的黄芪使用剂量可以改变补阳还五汤对缺血性脑卒中患者血液流变学及疗效,以黄芪剂量 30g, 60g, 120g 组成补阳还五汤 A、B、C 方来治疗缺血性脑卒中恢复期患者,结果发现以 120g 黄芪的补阳还五汤对血流变指标的影响最明显,对血粘度、红细胞刚性指数、红细胞变形指数均有显著调节作用,提高血液流动性,改善微循环、减轻血瘀证,还能降低患者血纤维蛋白原的作用,具有一定的抗血液高凝状态的作用^[39]。俞天虹等 MCAO 模型,于大鼠缺血 24h 后分别给予黄芪剂量为 120g, 60g, 30g, 15g 的补阳还五汤,采用 BrdU/Nestin 免疫荧光双标检测室下区神经干细胞增殖情况,结果显示黄芪剂量为 120g 组的补阳还五汤显著改善神经症状评分和减少大鼠右转次数,减慢 VZ 内神经干细胞(Neural stem cells, NSCs)增殖、向缺血周边区迁移、分化为特定的神经元表型,显著促进室下区神经干细胞增殖^[40]。张林等以 30g, 60g, 120g, 180g, 240g 黄芪的补阳还五汤来观察 MCAO 大鼠脑缺血的改善情况,结果显示 180g 的补阳还五汤能显著降低大鼠血清 IL-1 和 IL-6 含量、增加 IL-10 含量。但当补阳还五汤中黄芪用量达到 240g 时,对局灶性脑缺血大鼠血清中 IL-6 含量的影响反而减弱^[41]。

从大量实验当中我们可以得出,对于不同的评价指标,当黄芪的剂量改变时,可以使补阳还五汤的临床疗效发生变化,但是黄芪的剂量也应该保持在一定范围内,并不是剂量越大越好,这些实验数据为临床医生选择黄芪剂量提供了有用的理论指导。

4 结语

综上所述,现代中医药研究者通过采用现代中药实验方法证实了补阳还五汤中含有的生物碱、总苷、多糖、苷元和挥发油类等成分通过抑制脑缺血后炎症反应和细胞凋亡途径、抑制凝血酶原激活蛋白激酶 C 信号途径、抑制 LDH 活性、激活细胞转录因子细胞周期蛋白等药效机制参与促血管生成、抗血栓、扩张血管等减轻脑水肿、促进神经再生来改善脑缺血、保护脑组织,从而达到抗脑缺血再灌注损伤;同时运用统计学相关原理,整合相关数据探索了补阳还五汤的在体内的血药浓度随时间变化

的吸收情况,有利于建立补阳还五汤的时-效-量三维模型;同时相关研究者还通过实验对比了方中君药黄芪剂量的改变对药效的影响,结果显示黄芪剂量为 120g 组的补阳还五汤能够显著改善神经症状评分,减慢 VZ 内神经干细胞的增殖、向缺血周边区迁移、分化为特定的神经元表型,显著促进室下区神经干细胞增殖。展望未来,作为中医药工作者我们还可以从以下方面对补阳还五汤进行深入研究,从而为新药的开发及其临床用药剂量选择作出一点贡献:①从药物代谢动力学角度对该方在体内吸收、分布、代谢、排泄和毒性动态变化规律及其体内的时-量、时-效关系进行研究^[42];②对方中主要药效成分药代动力学特征变化进行研究,通过建立药动-药效结合模型获得有效成分与药效的量效关系。

参考文献:

- [1] 邓中甲. 方剂学[M]. 北京:中国中医药出版社,2009:240.
- [2] 邓常青. 中药复方有效组分研究的思路与实践[J]. 中西医结合学报,2010,8(12):1107-1113.
- [3] 王晚霞,李荣亨. 补阳还五汤作用机制研究进展[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2009,6(5):574-576.
- [4] 付振,张念平,时晓东,等. 补阳还五汤的药理研究[J]. 中国医学创新,2010,7(6):178-179.
- [5] 唐映红,邓常青,刘旺华,等. 补阳还五汤 4 类有效部位对局灶性脑缺血大鼠脑梗死体积的影响[J]. 中草药,2005,36(2):236-239.
- [6] 邓常青,唐映红,贺福元. 补阳还五汤各有效成分部位及其组方对小鼠脑缺血的影响[J]. 湖南中医学院学报,1999,19(4):1-3.
- [7] 张淑萍,梁燕,邓常青. 补阳还五汤和其有效部位对大鼠脑缺血再灌注后 IL-1 β 及相关因子表达的影响[J]. 湖南中医药大学学报,2007,27(2):24-27.
- [8] 唐映红,李花,陈北阳,等. 补阳还五汤有效部位对局灶性脑缺血再灌注后 caspase 表达的作用[J]. 中国中西医结合杂志,2006,26(6):533-537.
- [9] 张淑萍,梁燕,邓常青. 补阳还五汤及其有效部位对大鼠脑缺血再灌注后 caspase 表达的影响[J]. 中草药,2006,37(7):1041-1045.
- [10] 梁艳,杨静,邓长青,等. 补阳还五汤及有效部位生物碱和苷对动脉血栓形成大鼠血浆血栓素 A₂、前列环素的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2006,12(8):28-30.
- [11] 杨静,张淑萍,邓常青,等. 补阳还五汤及其有效部位生物碱和苷对大鼠抗凝系统活性的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2007,13(6):39-42.
- [12] 欧明娥,唐利文,邓长青,等. 补阳还五汤有效组分对血管内皮细胞黏附分子表达的影响及其信号转导机制[J].

- 中国中西医结合杂志,2009,29(5):430-434.
- [13] 张伟,吴露,邓长青,等. 补阳还五汤及有效组分对大鼠增生血管内皮细胞外基质蛋白表达的影响[J]. 中国病理生理杂志,2010,26(1):169-173.
- [14] 陈瑞芬,邓长青,陈北阳,等. 补阳还五汤四类有效部位对大鼠脑缺血再灌注后 Caspase 表达的作用[J]. 中医药导报,2009,15(6):4-8.
- [15] 李花,陈刚,邓长青. 补阳还五汤及其有效组分和三七总皂苷含药血浆抗血小板衍生生长因子诱导的血管平滑肌细胞增殖的作用 [J]. 中西医结合学报,2009,7(11):1078-1085.
- [16] 吴常青,汪春彦,董六一,等. 补阳还五汤有效部位对大鼠局灶性脑缺血再灌注损伤的保护及机制 [J]. 中草药,2011,42(1):114-117.
- [17] 周赛男,蔺晓源,郭乐,等. 补阳还五汤对局灶性脑缺血大鼠 TLR4 表达的影响 [J]. 中药新药与临床药理,2013,24(11):18-21.
- [18] Liu BY, Song XL, Yi J et al. Buyang Huanwu Decoction Reduces Infarct Volume and Enhances Estradiol and Estradiol Receptor Concentration in Ovariectomized Rats after Middle Cerebral Artery Occlusion[J]. Chinese Journal of Integrative Medicine,2014,20(10):782-786.
- [19] 刘志婷,俞天虹,曲铁兵,等. 补阳还五汤对小鼠局造型脑缺血各生长相关蛋白 43 和突触素表达的影响 [J]. 中华行为医学与脑科学杂志,2012,21(12):1070-1072.
- [20] Lee JH, Kim KY, Lee YK et al. Cilostazol prevents focal cerebral ischemic injury by enhancing casein kinase 2 phosphorylation and suppression of phosphatase and tensin homolog deleted from chromosome 10 phosphorylation in rats[J]. J Pharmacol Exp Ther,2004,308(3):896-903.
- [21] Schwabe RF, Brenner DA. Mechanisms of Liver Injury. I. TNF- α -induced liver injury:role of IKK, JNK, and ROS pathways[J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2006,290(4):G583-589.
- [22] 刘芳,尹天雷,戴飞跃,等. 补阳还五汤对大鼠脑缺血后蛋白激酶 B1 和 C-Jun 氨基末端激酶 1/2 表达的影响[J]. 中国中西医结合急救杂志,2013,20(5):275-278.
- [23] 邓常青,贺福元,唐映红,等. 补阳还五汤及其有效部位组方对沙鼠脑缺血再灌注后海马 CA1 区超微结构的影响[J]. 中药药理与临床,2000,16(3):7-9.
- [24] 刘芳. 脑健片对脑缺血损伤的干预及其主要药效成分的药代动力学研究[D]. 长沙:湖南中医药大学,2014.
- [25] 王国佐,葛金文. 中药药物代谢动力学的研究进展[J]. 湖南中医药大学学报,2010,30(5):76-78.
- [26] 陈修平,李澎涛,王一涛,等. 基于药效物质基础的中药药物代谢动力学 [J]. 世界科学技术-中医药现代化,2011,13(1):137-142.
- [27] 刘俊娥,张继平. 补阳还五汤药效物质基础的研究进展 [J]. 中医药信息,2012,29(5):117-119.
- [28] 贺福元. 中药复方药物动力学数学模型的建立及对补阳还五汤的研究[D]. 成都:成都中医药大学,2006.
- [29] 贺福元,邓凯文,刘文龙,等. 中药复方药物动力学统计矩法的实验验证研究 [J]. 中国中药杂志. 2013,38(2):253-261.
- [30] 贺福元,邓凯文,刘文龙,等. 中药复方网络药理学及其动力学学术问题的探讨 [C]//首届全国方剂组成原理高峰论坛文集,2012,28(5):256-259.
- [31] 李再新,吴小红,贺福元. 大鼠血浆中补阳还五汤及总苷元的阿魏酸药物动力学研究 [J]. 中国药师. 2007,10(10):943-944.
- [32] 贺福元,刘文龙,贺庆平. 反相高效液相色谱法测定大鼠血浆当中补阳还五汤总生物碱中川芎嗪的含量及药代动力学研究[J]. 中国药物与临床,2005,5(12):920-922.
- [33] 邓凯文,贺福元,刘文龙. RP-HPLC 法测定大鼠血浆中补阳还五汤及总苷中芍药苷含量及药物动力学研究[J]. 中药材,2010,33(11):1768-1770.
- [34] 李再新,吴小红,贺福元,等. 补阳还五汤中川芎嗪的药代动力学研究[J]. 药物研究,2007,16(18):23-24.
- [35] 李晓亮,邵旭,牛海军,等. 高效液相色谱-蒸发光散射检测法测定补阳还五苷酮胶囊中黄芪甲苷含量[J]. 安徽医药,2014,14(11):1286.
- [36] 贺庆平,贺福元,邓凯文. 高效液相色谱测定补阳还五汤及总苷部位中黄芪甲苷的含量 [J]. 中国实验方剂学杂志,2006,12(7):3-5.
- [37] 贺福元,邓凯文,刘文龙. 中药多成分体系药物动力学:谱动力学数学模型及实验研究 [C]//中国中药杂志第十届编委会暨中药新产品创新与产业化发展战略研讨高峰论坛,2011:11.
- [38] 贺福元,邓凯文,邹欢,等. 中药复方谱动力学与谱效学差异性研究[J]. 中国中药杂志,2011,36(2):136-140.
- [39] 朱丽,李静. 不同剂量黄芪配伍的补阳还五汤对缺血性脑卒中患者血液流变学及疗效的影响 [J]. 陕西中医,2014,35(9):1146-1147.
- [40] 俞天虹,储利胜,刘志婷,等. 不同黄芪剂量的补阳还五汤对大鼠脑缺血后神经干细胞增殖的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2013,19(7):182-185.
- [41] 张林,孙宏伟,马贤德. 不同黄芪剂量的补阳还五汤对局灶性脑缺血大鼠血清 IL-1、IL-6、IL-10 的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2009,15(10):62-64.
- [42] 刘芳,王宇红,蔡光先. 补阳还五汤拆方现代研究概况 [J]. 中国中医药信息杂志,2013,20(8):107-109.

(编辑:徐建平)