

• 思路与方法 •

中药用量标准研究的思路与方法

黄璐明¹ 杨洪军² 唐仕欢² 黄璐琦² 周超凡³

(1. 江西中医学院, 南昌市湾里区云湾路 18 号, 330004; 2. 中国中医科学院中药研究所;
3. 中国中医科学院中医基础理论研究所)

[摘要] 指出中药用量标准研究的必要性, 总结分析了中药用量规定存在的问题, 在此基础上, 探讨中药用量标准研究的思路和方法。提出“临床—实验—临床”的模式, 即以临床处方数据的调研分析结果为主体, 通过实验加以验证分析, 结合临床专家评定, 在此基础上, 以历代文献研究为参考, 制定规范化、标准化的中药用量范围, 从而建立中药用量标准。

[关键词] 中药饮片; 用量标准; 《中华人民共和国药典》

用量即药物的剂量, 在中药的范围里, 用量是指依据中医药理论及传统经验为达到一定治疗作用所应用的药量。中药用量的科学性、合理性, 不仅对中医临床疗效至关重要, 而且与中药资源的可持续利用、中药用药安全性等紧密相关。《中华人民共和国药典》(简称《中国药典》) 是国家颁布的法典, 具有至高的权威性, 然而其规定的中药用量范围存在一定的不足, 对此, 周超凡教授认为, 《中国药典》几十年前的用量基本未做调整, 以致落后于中医临床医疗、科研的发展现状, 降低了自身的内在质量, 甚至动摇了药典的法律地位, 应该与时俱进做出调整^[1,2]。因此, 对中药用量标准进行研究是中医药持续发展的重要任务, 迫在眉睫。

1 中药用量标准研究的必要性

中药标准体系包括: 中药材生产质量管理规范、中药材质量标准、中药材炮制品质量标准、中药用法与用量标准等。这些标准的建立, 共同构成了中医药行业持续发展的基本条件。除用量与用法标准外中药材其他标准研究, 已经得到国家科技部“七五”、“八五”、“九五”攻关计划、“九五”攀登计划、中药现代化科技产业行动计划和国家自然科学基金委员会的资助, 关于中药材标准、中药材炮制品的标准、中药制剂的标准等多方面工作已经取得了重大成果, 然而中药用量的标准研究成为中药标准体系中的最薄弱环节, 亟待加强。

安全性、有效性、质量可控性是药物的三大特征。由于药品是与人体健康和生命密切相关的特殊商品, 所以世界上许多发达国家对药品管理日趋严格, 制定了各种标准, 对各种药品的用法与用量有着明确的规

定。但是中药的用量, 多根据传统经验确定, 存在用量随意性大等缺点, 难以保证中药的安全性和有效性。近年来, 临床上由中药引发的毒副反应的报道在攀升, 原因固然很多, 但其中一个重要的原因是用量不合理, 为此, 保证中药用药的安全、有效, 必须建立中药的用量标准。

《中国药典》规定了中药的用量, 但是临床上多数依据传统经验确定用量, 使得《中国药典》的规定与临床实际应用严重脱节, 动摇了具有法律效力的《中国药典》的权威性。这造成两方面的严重后果: 其一, 使《中国药典》在用量上的规定形同虚设, 丧失其权威性; 其二, 难以保证中医临床疗效的药效性和安全性。这两方面都会严重阻碍中医药行业的持续发展。因此, 必须对现行《中国药典》规定的用量标准进行重新审定, 以建立合理的中药用量标准。

2 中药用量规定存在的问题

2.1 中药用量规定的不规范、不统一

各种中医药参考书记载的中药用量很不统一, 对《中国药典》^[3]、《中华本草》^[4]、《中药学》教材^[5]进行比较, 不难发现, 在这三部权威参考书中, 有的药物用量下限相同或差异不大, 但上限却相差很大, 如大黄, 《中国药典》规定用量为 3~30g, 《中华本草》规定为 3~12g, 《中药学》规定为 5~10g。有的药物规定的上限相同或相差不大, 但下限规定相差很大, 如白术, 《中国药典》规定用量为 6~12g, 《中华本草》规定为 3~15g, 《中药学》规定为 10~15g。有的药物规定的下限超出了另外一本规定的上限, 如海螵蛸, 《中国药典》规定用量为 5~9g, 《中华本草》规定为 10~30g, 《中药学》规定为 10~15g。有的药物规定的下限和上限均差异较大, 如墨旱莲, 《中国药典》规定用量为 6~12g, 《中华本

草》规定为 9~30g,《中药学》规定为 10~15g 等。此外,在用量单位的统一性上,部分药物由于传统的习惯用法,在其用量规定上仍然采用传统的剂量单位,如枚、条、对等,造成用量的不规范。

2.2 用量规定范围与临床的实际应用相差甚远

《中国药典》是国家颁布的法典,具有权威性、科学性和实用性,但据相关文献报道,其规定的中药用量范围,存在部分药物与临床实际相差甚远,如宋小军^[6]通过对一些常规用药和一些毒性药品的处方统计和分析,发现现今各类药材的实际使用计量符合《中国药典》规定的只占 11.9%。范丽霞^[7]对 10762 张处方进行统计,选取处方中 50 味药的临床实际用量与《中国药典》规定剂量进行了比较,完全符合率只有 26%。本课题组在全国不同区域,18 个省市,21 家医院,收集中医内、外、妇、儿科门诊内服汤剂处方共 434603 张,统计分析结果表明,分析的 300 味药物中,与《中国药典》规定用量不相符合的药物有 155 味,超过 50%,指出药典用量与临床实际用量严重不符^[8-11]。

2.3 用量规定范围中的中间差值非常悬殊

《中国药典》规定的中药用量范围的下限值与上限值之间的差值非常不统一,当然,不能排除每一种药物都具有其特殊性的一面,药物本身的最小用量值与最大用量值之间非常接近。但仍然存在相当一部分药物最小用量与最大用量规定不合理现象,如蜂房 3~5g,紫河车 2~3g,淡竹叶 6~9g 等;而黄芪 9~30g,大黄 3~30g 等。

2.4 用量规定中的小数部分

在《中国药典》的中药用量规定里存在部分药物的下限值带有小数,最多的是 1.5g 和 4.5g,存在的原因,与几版《中国药典》继承密切相关。由于 1963 年版《中国药典》中药用量单位用的是“钱”,部分药物规定中出现半钱的用量,如三棱、大腹皮、川楝子等药物的用量规定为一钱半至三钱,之后的《中国药典》统一按一钱约等于 3g 进行换算,故在后版的《中国药典》中,中药用量的范围统一换算后规定为 1.5~9g。但在当今的临床中,除特殊情况 and 特殊药物外,几乎都没有用到小数部分。故有学者提出在今后再版中药书籍时,可否适当修改部分中药的用量规定,例如将 4.5~9g 修改成 5~10g 或 3~10g,必要时可规定为 4~10g^[12]。

2.5 超大剂量应用问题

中药超大剂量应用于某些病证,在古代文献及当今的临床处方中仍然可以见到,而且取得了相应的疗效,如吴鞠通曾提到半夏“一两降逆,二两安眠”;王清任超大剂量地应用黄芪;张锡纯广泛大量地应用石膏;

近现代医家吴佩衡擅长重用附子;陈泽霖重用生地黄,等等。但从以上病案来看,其病例的选择都具有准确的适应证,或对其煎煮、制剂具有严格的限制,或要求相应的配伍等,充分说明了在应用超大剂量时非常慎重,而不是无条件广泛地应用大剂量。所以超大剂量的应用某些药物尚缺乏足够的科学依据。

3 研究思路与方法

建立中药用量标准,应该遵循“来源于临床,服务于临床”、“以效为准、以效优先”的原则,以翔实的临床处方数据为基础,结合相应的实验研究、临床专家审定讨论、历代关于中药用量的文献等加以分析,从而制定规范化、标准化的用量。

3.1 中药用量的文献研究

历代医家留下了数以万计的有效方剂,其中多数有明确的剂量,部分医家还留下了医案、医话等,在此基础上,对记载方剂中涉及到的中药名称统一规范,结合不同时期的度量衡制度,使用统一的计量单位,从而建立古代方剂用量数据库。数据库管理系统可由方剂出处表、方剂组成表组成的关系数据库。方剂出处表存储方剂的最早记载的方书名、所属的朝代等信息;方剂组成表存储处方、主治、入药形式等信息。可以对这些方剂中出现的中药用量进行统计、分析,从而得出不同的历史时期药物应用的用量范围,如黄连在唐宋以前的应用状况及用量范围,根据剂型不同,可以统计其用于汤剂的用量范围、用于散剂的用量范围或用于丸剂的用量范围等。由此分析出药物在历代文献的应用范围,为当今临床用量标准的制定提供依据和参考。

对于当代文献,包括各种中医药期刊发表的方药剂量以及当代名医名家临床医案记载的方药剂量等,同样建立当代文献方剂用量数据库。数据库管理系统(关系数据库)可由方剂出处表、方剂组成表组成。方剂出处表存储方剂的来源,方剂组成表存储处方、主治、入药形式等信息。可以对这些方剂中出现的中药用量进行统计、分析,从而得出当代文献中药物应用的用量范围,为制定中药用量标准提供参考。

3.2 临床处方的中药用量研究

随着时代的变迁,生活和社会条件的变化,环境的变化,药材来源的不同等等,疾病谱也因此发生了一定的改变,中药用量要以效为准则,其用量必定会发生相应的变化。可以说,《中国药典》规定的中药用量范围在一定的时期内符合临床,但长期不变,则未必与临床相符。为使《中国药典》用量规定与临床相互一致,应该对当今中医临床处方进行大规模的调研,从而进行详细的分析,得出药物在临床中具体普遍的应用范围,为此

可以在全国不同区域范围内,选取多家三级甲等医院,采用分层抽样和简单随机抽样方法,根据不同季节、医院科室规模、临床医生的数目,按比例进行处方取样,对当今具有丰富经验的中医临床专家处方进行大规模的调研,从而建立医院处方数据库。数据库由医院表、医生表和处方表 3 个表组成。医院表存储选择的被调查医院的编号、医院名称等信息;医生表存储每个被调查医生的名字、职称、科别专业、擅长等信息;处方表存储患者编号、性别、年龄、科别、籍贯、处方、日期等信息。数据录入人员都经过处方用量数据库安装、录入、导入、导出等严格培训学习,并且都具有中药学相关知识。建立数据库后,对数据库中的处方数据进行全面的统计分析,明确当今中医临床常用的中药饮片品种,在此基础上,对临床实际应用频次较多的品种进行具体的用量分析,统计出药物用量的集中范围,从而进一步明确中药饮片在临床实际处方中的用量范围,为制定标准化的中药用量提供最有力的现实依据。目前本课题组已经在全国不同区域,18 个省市,21 家医院,收集中医内、外、妇、儿科门诊内服汤剂处方共 434 603 张,构建了中药饮片用量数据库,通过统计分析,明确了 300 味药物的中医临床用药频次、相应的用量区间及其与《中国药典》规定用量不相符合的 155 味药物具体的用量,为制定用量新标准提供了依据^[8-11]。

3.3 中药用量的实验研究

虽然中药的毒副作用较少,安全系数较高,强调中药用量在临床应用的灵活性时,可以适当放宽部分中药的用量范围,但并不意味着用量范围可以任意地增大,而应在适合病情、用量安全的状况下,适当增加其用量,以求安全而有效。因此,在当今临床中医处方用量增大的情况下,以安全性为重点,加强中药用量的实验研究,显得尤为重要。由于中药品种较多,中药用量安全性研究主要分为以下几类进行:①药食同源的品种;②未见毒性记载的常用中药品种;③记载具有毒性的品种;④长期低剂量服用可致毒性的品种。对于后两类应作为中药用量安全性研究的重点,不仅考察单味药物的中毒剂量,还应研究相应配伍后的中毒剂量,某些品种用于慢性疾病的长期服药,应注重其长期的安全性研究。

通过实验研究,揭示中药的量效关系,可以为中药用量范围的相对精确制定提供实验依据。对于中药量效关系的实验研究,主要从以下几个方面进行:①单味药在不同剂量的药理效应差别,包括最小有效量、最大有效量、最大耐受量、最小致死量、治疗指数等参数;②对于有效成分明确的单味中药,重点对其有效成分的

相应参数进行实验,可以按西药的实验方法进行;③药物配伍后的药理效应差别,主要以药对的配伍为重点加以研究,包括相须、相使、相恶、相畏、相杀、相反不同配伍药对,不同剂量的药理效应研究;④复方中的中药用量研究,可以选择经典名方,对其中的单味药不同用量的药理效应进行研究,如复脉汤中的生地黄、炙甘草,也可以研究整个方剂中的各味中药不同用量的药理效应等。

通过上述研究,临床医生在实际应用过程中,可以根据病情的需要,在有效剂量范围内选择最佳剂量,一方面可以避免超过剂量而引起毒副反应,另一方面又可避免低于最小有效量而影响治疗效果。

3.4 临床专家评定讨论

在进行临床处方调研分析的同时,与有经验的中医临床专家进行研讨,征求他们的宝贵意见,并结合他们的临床经验和体会,为中药用量的规定范围提供辅助参考。可以分两种形式加以实现,其一,设计相关的问卷调查表,对临床一线的专家进行问卷调查,设计的调查问卷内容包括一般性问题和对具体药物用量规定的看法,一般性问题主要针对目前中药用量的整体状况进行设计,如对《中国药典》中饮片用量规定的熟悉程度;确定临床用药剂量的主要依据;处方中饮片用量超出《中国药典》规定时是否出现不良反应等。对于具体药物的用量规定的看法,考虑到《中国药典》药物较多,全部进行调查比较困难,而且有的药物临床比较少用,故主要选取常用的具有代表性的药物用量进行调查,包括植物药、动物药、矿物药,植物药又包括以根入药、以茎入药、以叶入药、以花入药、以果实或种子入药、以全株入药等不同入药部位品种,征求他们在临床实际应用时对这些药物的规定用量的意见,《中国药典》规定用量是偏大、偏小、还是合适,并提出他们自己临床应用时的常用范围等。将填写好的调查表收集整理,进而统计分析,了解当今中医临床医生对中药用量的大体看法和意见。其二,临床专家研讨,根据中药用量的文献研究、临床处方的实际调研等情况,探讨中药用量标准制定的方法,初步制定部分中药的标准用量,召集不同医院资深的临床专家进行研讨,征集相关意见和建议。本课题组在全国不同区域,选取 18 个省市的 21 家医院,采用分层抽样和简单随机抽样相结合的方法,收集调查问卷 1 704 份,通过调研发现,78.4% 的专家认为,有必要修订《中国药典》对饮片用量的规定,认为《中国药典》规定的中药用量普遍偏小,有必要加以部分修订,为制定用量新标准提供了依据。

总之,制定规范化、标准化的中药用量范围,建立中药用量标准,必须以临床处方数据的调研分析结果

为主体,通过实验加以验证分析,结合专家评定意见,以历代文献研究为参考,从而使其既符合临床的实际,又能为临床提供参考,进一步确保《中国药典》的科学性、权威性和实用性。

参考文献

[1]周超凡,林育华.对编写《中国药典》2005 年版一部的建议[J].中国中药杂志,2002,27(4):317-320.
[2]周超凡,林育华.《中国药典》2005 年版药材饮片中的若干问题及改进建议[J].中国中药杂志,2005,30(19):1556-1558.
[3]国家药典委员会.中华人民共和国药典.2005 年版.一部[M].北京:化学工业出版社,2005:80-105.
[4]国家中医药管理局《中华本草》编委会.中华本草[M].上海:上海科学技术出版社,1999:261-300.
[5]雷载权主编.中药学[M].上海:上海科学技术出版社,1995:28-50.

[6]宋小军.部分中草药用量与中国药典差异的探讨[J].中成药,2002,24(9):707-709.
[7]范丽霞.我院中药处方用量与用法调查分析[J].哈尔滨医药,2000,20(4):64.
[8]唐仕欢,杨洪军,黄璐琦,等.中医临床处方饮片用量调研报告(内科)[J].中国中药杂志,2008,33(19):2257-2263.
[9]杨洪军,唐仕欢,黄璐琦,等.中医临床处方饮片用量调研报告(儿科).中国中药杂志,2008,33(20):2395-2400.
[10]杨洪军,唐仕欢,黄璐琦,等.中医临床处方饮片用量调研报告(外科).中国中药杂志,2008,33(21):2549-2553.
[11]唐仕欢,杨洪军,黄璐琦,等.中医临床处方饮片用量调研报告(妇科).中国中药杂志,2008,33(22):2697-2701.
[12]陈荣德.部分中药的规定用量比较与建议.河北中西医结合杂志,1997,6(6):974-975.

(收稿日期:2008-11-17;修回日期:2009-02-16)

[编辑:黄健]

补肾疏肝法治疗男性更年期综合征 56 例

李 轩 白 勇 高 琴 萧汉达 卢杰宁

(广东省东莞市人民医院普济门诊,东莞市东城区光明路明新街 2 号,523125)

男性更年期是男性由中年期过渡到老年期的一个特殊年龄阶段,男性更年期综合征是由于雄激素水平逐渐下降而引起相应临床症状和体征的一组症候群,又称中老年男性部分雄激素缺乏综合征(PADAM)^[1]。我们从 2006 年 10 月~2008 年 11 月对在我院男科门诊就诊的 PADAM 患者用补肾疏肝法进行治疗,疗效满意,现报告如下。

1 临床资料

患者均来自本院男科门诊,共 112 例,年龄 43~66 岁,平均年龄 58 岁。随机分为治疗组和对照组,每组 56 例,两组在年龄及相关临床资料方面差异无显著性,有可比性($P>0.05$)。

西医诊断标准采用 PADAM 症状评分法结合睾酮(T)测定,从性功能、精神心理、体能及心血管症状等方面综合评价来确立诊断。PADAM 症状自我评分表评分:体能症状+血管舒缩症状总分 ≥ 5 ,或精神心理症状总分 ≥ 4 ,或性功能方面症状总分 ≥ 8 ;且血清总睾酮(T)检测 $<13.0\text{nmol/L}$,其中 2 项以上评分超过标准者可考虑为 PADAM。中医证候诊断参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》中相关诊断标准,辨证为:肾虚肝郁证,头晕耳鸣,失眠健忘,悲喜无常,烘热出汗,畏寒怕冷,腰膝酸软,性欲减退,舌质淡、苔薄,脉细数。

2 治疗方法

治疗组用六味地黄汤合逍遥散加味治疗。药用:熟地黄 24g,山茱萸 12g,怀山药 12g,茯苓 9g,泽泻 9g,牡丹皮 9g,柴胡 9g,当归 12g,白术 12g,白芍 9g,甘草 6g,淫羊藿 12g。每日 1 剂,水煎至 200ml 左右,分两次服,3 个月为 1 个疗程。对照组用安特尔胶囊(十一酸睾酮胶丸)每次 80mg,每日早晚各 1 次口服,3 个月为 1 个疗程。

3 疗效观察

3.1 两组治疗前后症状评分变化比较

治疗组 56 例,治疗前后体能+血管舒缩症状评分分别为 (9.90 ± 1.60) 分、 (2.50 ± 1.90) 分,对照组分别为 (9.60 ± 2.80) 分、 (4.90 ± 2.50) 分;治疗组治疗前后精神心理症状评分分别为 (7.90 ± 2.20) 分、 (2.70 ± 1.60) 分,对照组分别为 (8.20 ± 3.30) 分、 (5.50 ± 2.70) 分;治疗组治疗前后性功能症状评分分别为 (10.05 ± 2.00) 分、 (3.30 ± 1.70) 分,对照组分别为 (9.50 ± 3.10) 分、 (5.60 ± 2.50) 分。两组比较,治疗组改善程度明显优于对照组($P<0.05$)。

3.2 两组治疗前后 t 值比较

治疗后两组 t 值均有不同程度升高,与治疗前比较,差异均有显著性意义($P<0.01$);治疗后两组 t 值比较差异无显著性($P>0.05$)。

4 讨论

本病是因男性更年期性腺分泌功能衰退,肾气渐衰,冲任虚弱,天癸渐竭,机体气血阴阳平衡失调而导致,主要表现为神经功能紊乱、抑郁、失眠、易怒、性欲减退、勃起功能障碍,性毛脱落和腹型肥胖等临床症状。我们以六味地黄汤滋补肝肾,加用逍遥散疏肝解郁,正是针对男性更年期患者肾虚肝郁的病机特点用药。本观察发现,尽管补肾疏肝法和外源性睾酮补充均可以使 PADAM 患者血睾酮增加,但补肾疏肝法治疗本病能更好地改善患者体能+血管舒缩症状、精神心理状态,改善性功能,提高患者生活质量,整体效果优于单纯睾酮补充治疗。

参考文献

[1]甘卫东.中老年男性部分雄激素缺乏[J].中华男科学,2002,8(5):371-373.