

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2019.01.020

综 述

方药量效关系临床研究概况

何莉莎¹, 宋攀², 赵林华³, 仝小林^{3*}

(1. 成都中医药大学基础医学院, 四川省成都市温江区柳台大道 1166 号, 611137; 2. 成都市中西医结合医院; 3. 中国中医科学院广安门医院)

摘要 理、法、方、药确定后, 合理使用药物剂量便成为取得良好临床疗效的关键。就方药量效关系临床研究的现状进行概述, 从整方量效、不同剂量水平配伍的方药量效关系研究以及基于横断面调查、经验访谈、数据挖掘等手段的量效关系研究等不同角度, 分别从个案研究、循证医学研究及真实世界研究等层次进行总结, 以期方药量效关系研究从经验报道和个案分析到以循证医学方法进行研究的过渡提供参考。

关键词 量效关系; 方药量效; 量效研究; 随症施量

方药量效关系是探讨临床处方剂量与治疗效果之间的关系, 其核心在于应用中医理论作为指导。方药量效关系包括方药剂量与疗效间的规律、影响因素、临床合理用量及用量安全等方面。由于方药药物成分复杂, 药物作用靶点广泛, 临床给药灵活多变, 故其量效关系更加复杂。中医方药量效关系需要多学科、多角度交叉研究, 而中医药的实践性特征决定量效研究需要基于“临床-基础-临床”的转化医学理念, 进而开展相应的系统实验研究。基于此, 有研究者提出以《伤寒杂病论》所载经方作为研究的切入点, 建立以临床评价为中心, 集成文献、临床、药效、药效物质基础、超分子构造等多学科、多层次研究模式的方药量效关系研究的总体思路^[1-3]。

以临床评价为核心的方药量效关系研究可以有效地将临床症、证、病对应起来, 是量效关系研究实现临床回归的重要基础。现有的度量衡考证研究已基本厘清经方度量衡历代的折算与演变情况, 但是由于现代疾病谱与古代比较已经有了很大的变化, 人们的生活方式, 现今的医疗水平, 中药材的种植、加工及炮制等多方面因素亦有不同, 所以文献考证的结果需要谨慎应用于现代临床。因此, 临

床的问题终究需要在临床研究中才能得到解决^[4]。建立以临床疗效评价为核心的方药量效关系研究方法, 对确定符合现代临床实际的古今度量衡换算方法至关重要。近年来, 方药量效关系临床研究取得了许多成果, 本文就目前研究的方法和实践情况进行综述, 以期后续的研究以及临床中医复方合理用量提供借鉴。

1 基于个案分析的方药量效关系研究

病案作为中医学术的传承载体, 是历代医家宝贵临床经验的记录, 具有理、法、方、药、量齐备的特点, 是后人学习前人宝贵经验的重要资料。同时, 医案也为现今中医的医史文献研究、临床研究、实验研究等直接或间接提供广泛的原始素材。个案的总结与研究是量效关系临床研究最直观的方法之一^[5]。

对单病案的量效关系分析, 如川草乌是有毒中药, 有补火助阳、散寒逐湿之效, 《中华人民共和国药典》规定制川乌和制草乌的最大剂量是 3 g^[6], 但有病案报道使用乌头汤合黄芪桂枝五物汤加减治疗重度糖尿病周围神经痛, 其中制川乌、制草乌用量从 15 g 逐渐增加至各 60 g (先煎 8 h), 共治疗 6 个月, 患者疼痛显著缓解且无不良反应发生^[7]。本案体现了以“重剂起沉疴”的用量策略。

对于经方病案中量效关系的数据挖掘分析, 如对于历代医家使用麻杏石甘汤的 135 个病案进行整

基金项目: 中国博士后科学基金(2018M633333); 中华中医药学会(2017-2019 年度)青年人才托举工程(QNRC2-C01); 四川省科技计划(18MZGC0038)

* 通讯作者: tongxiaolin@vip.163.com

理,通过对其中麻杏石甘汤的证量效关系进行总结,得出麻杏石甘汤原方各味药物用量的最大值与最小值;在剂量比例上,生石膏与麻黄的比例为 4:1,而麻黄使用的剂量高于甘草;在用量方面,麻黄主要集中在 3 g、5 g、6 g 和 10 g 4 个位点,杏仁主要集中在 6 g、9 g 和 10 g 3 个位点,生石膏用量则以 30 g 最为常见,其次是 60 g 和 90 g,甘草使用以 3 g 最为常见,其次为 6 g 和 10 g^[1]。

个案中往往详细地记载了方药剂量的选择、剂量调整的依据、剂量使用时间、治疗的结局及起效的速度。基于单病案的分析有助于现代医师针对具体情况学习古代医家的临证经验,而基于数据挖掘方法对经方的剂量进行分析,则容易得出方药剂量应用的规律,有助于揭示经方的使用规律,是现代研究的主要手段。

2 基于循证医学的方药量效关系研究

基于循证医学的方药量效关系临床研究,要求按照随机、对照、双盲的原则开展多中心的剂量平行对照研究,以获取高级别的循证医学证据,研究过程可参考《药物临床试验管理规范》(GCP)进行规范^[2]。复方量效关系的临床研究关注不同剂量对有效性和安全性的影响,通过研究确定复方在某一疾病治疗中的最佳剂量范围,为临床合理用量提供证据。在临床研究的实施中,选择的效应指标应该是反映临床结局的特异性指标,且具有客观性、可测量性、可重复性的特点,同时研究中受试人群的病种应相对较单一^[3]。方药量效关系临床研究的实施具有两个关键难点:一是盲法的实施;二是根据经方本原剂量进行临床设计和验证,从而在更宽的范围内寻找合理用量。研究包括整方量效关系研究和不同剂量水平配伍的方药量效关系研究两个阶段^[4]。

2.1 整方量效关系

整方量效关系研究指方剂中药味之间的剂量比例固定,通过整方剂量的调整,以观察复方不同剂量对疾病的治疗作用。如在麻子仁丸治疗功能性便秘的量效关系临床研究中,采用随机对照设计,设立高、中、低 3 个剂量组,结果发现,在便秘的治疗中麻子仁丸高剂量的临床疗效明显优于中、低剂量,从而为临床剂量选择提供了重要的依据^[5]。在另一项中医药治疗哮喘的 I 期临床试验中,治疗组采用平喘中药复方制剂(由灵芝、苦参和甘草组成)作为干预手段,研究采用随机、对照、双

盲、安慰剂的设计方法,将该药物用量分 3 个等级(600 mg、1200 mg、1800 mg),结果证实高剂量在疗效上具有最优的表现,而在安全性上与其他剂量无明显差异,由此确定了该药临床使用最佳剂量^[6]。

但是由于困惑于经方剂量的现代折算和临床实践,传统的量效关系临床研究鲜有针对经方本原剂量的设计研究,致使临床使用缺乏有力的循证医学证据^[7]。基于此,有研究团队以经方为示范,开展了葛根芩连汤治疗 2 型糖尿病、麻杏石甘汤治疗小儿肺炎、大承气汤治疗急性不全性肠梗阻等多项随机、双盲、多中心、剂量平行的整方量效关系系列临床研究^[4-13]。研究在剂量设置上,高剂量的设定首次参考经方的本原剂量,按照经方 1 两折合 15 g 设立,中剂量组为 1 两折合 9 g 设立,低剂量组按常规认识经方 1 两折合 3 g 设立^[14]。值得注意的是,高剂量组首次打破了教科书和《中华人民共和国药典》的常规剂量范围,弥补了既往临床研究剂量范围过窄的不足,旨在从更宽的剂量范围内寻找到最适合的临床用量^[15]。研究首次在证实中医复方确有量效关系的前提下,依据临床、药理和煎煮研究结果,最终提出在急危重症疾病中,经方 1 两折合 6~9 g,解决了临床重大难题^[18-19]。

2.2 不同剂量水平配伍的方药量效关系

在实际临床中,医生往往根据患者主病、主证和主症的不同,灵活地调整处方中君臣药物间剂量配伍,以获取最优的临床疗效。不同剂量水平配伍的方药量效关系研究更能体现中医辨证论治的理念,主要包括君药剂量变化的效变规律和臣药剂量变化的效变规律研究^[20]。

2.2.1 君药剂量变化的效变规律研究 君药是指方中对主病起主要治疗作用的药物。随着人类疾病谱的变化,经方应用于现代疾病治疗时,需要重新考量君臣药物的剂量配比关系,并通过研究加以证实^[21]。例如,葛根芩连汤本为治疗肠道湿热协热下利而设,由于肠道湿热证是早中期糖尿病的主要证型之一,故目前常将葛根芩连汤用于糖尿病的治疗且已取得了良好疗效。传统认为葛根是该方的君药,但现代药理研究显示,黄连具有强效的降糖功效,基于这一认识黄连可能在葛根芩连汤治疗糖尿病时发挥君药的作用。基于此,有研究^[22]在整方其他药物剂量固定的情况下,分别改变葛根、黄连的剂量,以评价对降糖效果的影响。研究采用随机、双盲、多中心设计,纳入 2 型糖尿病肠道湿热

证患者 240 例进行为期 12 周的临床研究, 结果表明, 黄连与糖化血红蛋白降低幅度的线性拟合更好, 以黄连为君药组在降血糖方面具有更好的量效关系。这一试验结果提示葛根芩连汤在治疗糖尿病时, 当以黄连为君药。

由此可见, 虽然主治证候一致, 但是当主治疾病发生变化时, 君药须重新确立; 在证候和主病确定的前提下, 君药剂量变化会影响整方的疗效。因此, 证变量变的复杂情况中, “随病定君” 是临床用量策略之一, 据此策略用药可以提高临床疗效。

2.2.2 臣药剂量变化的效变规律研究 臣药是指方中对主症起主要治疗作用的药物。复方中针对不同的症状会设立多个臣药, 当症状主次表现变化时, 臣药的剂量应进行相应调整。例如, 麻杏石甘汤中, 石膏与退热关系密切、杏仁与止咳关系密切, 基于此在臣药剂量变化规律的临床研究中, 在整方其他药物剂量固定的情况下, 分别改变石膏、杏仁的剂量, 以评价臣药剂量改变与相应症状改善之间的关系。研究采用随机、双盲、多中心临床研究方法, 结果发现, 随着石膏剂量的增加, 完全退热时间缩短; 随着杏仁剂量的增加, 止咳时间缩短^[2]。同时, 相关基础研究的结论也印证了临床研究的结果^[23]。

由此可见, 在证候、疾病和主方确定的前提下, 某一症状突显时, 对症药味的剂量需随之调整, 如此可以加速缓解相应症状。

2.3 随症施量策略研究

方药剂量临床并非一成不变, 临床医师在治疗中往往根据情况灵活调整药物剂量, 以寻求最优的临床疗效, 这种动态变化的剂量调整方法称为“随症施量”策略, 体现了中医个体化治疗的特点。“随症施量”一直是存在于医生脑海里的主观概念, 开展随症施量临床研究是方药量效关系研究的重要组成部分和创新之举^[24]。

已有的研究首先通过对《伤寒论》《金匱要略》的文献挖掘, 医患问卷调查研究和既往临床研究数据再挖掘^[25], 得出随症施量的三个关键要素即指标、时机或拐点及药量变化, 形成临床治疗方案^[26]。随后以葛根芩连汤治疗 2 型糖尿病的临床研究为示范, 对随症施量策略进行了验证。在以葛根芩连汤治疗 2 型糖尿病的临床研究中, 当随症施量组患者空腹血糖下降幅度大于 0.5 mmol/L 时, 维持原剂量; 当空腹血糖下降幅度小于 0.5 mmol/L 时, 增加剂量, 共观察 12 周, 结果显示, 随症施

量组空腹血糖降低幅度大于不随症施量组, 说明随症施量可能是提高临床疗效的策略之一^[27]。

3 基于真实世界的方药量效关系研究

真实世界研究是流行病学发展的最新进展和研究思路, 真实世界研究对用药不进行干预, 针对实际的用药情况开展研究, 更倾向于在大样本量和广泛受试人群的基础上, 开展长期的随访研究, 结果最能反映实际用药的效果。中医学一直遵循着从临床中来到临床中去, 不断总结经验, 提高理论水平及临床疗效的发展过程。中药及其用量策略就是在实际的人群中不断实践和积累经验而产生的^[28-29]。利用临床产生的实际病例资料, 开展真实世界临床研究, 可以不断发现其中有价值的经验知识, 进行推广应用, 从而回归临床、提高疗效。现阶段开展的基于真实世界的方药量效关系研究主要有以下 2 个方面的尝试。

3.1 基于横断面调查及经验访谈的经方剂量使用规律研究

有研究团队^[30-33]开展临床饮片用量的调研, 在全国范围内收集门诊汤剂处方 43 万余张, 构建中药饮片用量数据库。研究结果明确了 300 味常用中药的中医临床用药频次、相应的用量范围, 为深层次的原因分析、进一步细化药物对不同疾病的不同用量提供了依据。另有学者开展了基于半结构式访谈和多阶段随机问卷调研的中医临床方药量效关系研究, 对 9 位国医大师进行了中药及经方剂量使用与调控心得的访谈, 其中对大剂量用药和有毒药物使用不良反应的调控策略进行了总结, 为临床中药用量提供了重要参考^[34]。

3.2 基于数据挖掘的经方量效关系研究

中医医疗与临床科研信息共享系统已在以国家中医临床基地为主的医疗机构得到应用, 为真实世界中医临床研究的实践提供了技术平台。基于此开展的“全国不同地区中医院日门诊处方用量分析”, 对当代医生和张仲景处方用药情况进行了比较。该系列研究^[37-39]统计了张仲景 250 首方剂, 国医大师 1005 首方剂, 现代名老中医 5 万余首方剂, 某三级甲等医院 59 万余首方剂, 结果发现, 单剂平均用药张仲景为 4.61 味, 国医大师为 10.83 味, 现代名老中医为 12.13 味, 某三级甲等医院门诊为 14.64 味; 整方平均剂量张仲景为 113.9 g, 国医大师为 127.43 g, 现代名老中医为 178.17 g, 某三级甲等医院为 206.18 g。研究结果

说明张仲景用药特点为药少而精,药专力宏;当代用药特点为整方药味多,单味剂量小。

3.3 方药剂量与量效关系信息数据库的建立

借助现代科研医疗信息共享系统,以及大数据的现代信息技术研究手段,建立方药量效关系研究数据库,分析临床实际中剂量使用规律和量效关系,将成为未来量效关系研究的主要发展方式^[4]。这些研究为常用方药的剂量轨迹研究和中医剂量理论的构建提供基础数据支撑,并为揭示中药在当代临床的常用剂量范围、剂量应用策略提供重要的基础。尤其是在用药安全性研究方面,在量效关系研究中遵循安全性与有效性的统一,探索安全范围内的最佳有效剂量。现代医疗信息共享平台将综合真实世界的治疗手段与患者的实时安全性检测指标,共同为中药用量安全提供有据可循的检测平台和研究平台,具有广阔的应用前景^[4]。

4 讨论

王清任曾言“药味要紧,分量更要紧”。剂量是中医临床确定理、法、方、药后影响疗效的关键因素,方药量效关系研究则是关乎临床疗效的重大问题。以临床评价为核心的量效关系研究方法可以直接反映临床实际应用中医药的量效规律,是评价中药用量合理性的最佳方法。方药量效关系的临床研究既往多集中在经验积累和个案分析探索阶段^[4],缺乏按照国际标准设计严谨的大规模随机对照临床研究,很难得出高水平的循证医学证据。随着传统医学向循证医学的转变,客观上要求用循证医学的方法对中医药临床疗效进行研究与评价。但中医药与现代医药在指导思想上存在着天然的差别,如何在临床研究中设计出符合中医药自身特点的科研方案,如何使传统经方量效关系规律与现代疾病的中医诊疗策略相结合,是临床研究设计中的重点和难点。

通过对方药量效关系临床研究现状的总结,发现多数研究者正在逐步规范中医临床科研方法,采用国际上通行的临床随机对照原则开展大剂量复方的临床量效关系研究,并积极探索伦理上的适宜性。针对中医辨证论治这一特殊的治疗理念,在复方量效关系的研究中,针对不同主病、不同主证、不同症状开展基于整方、君药和臣药相应的量变规律研究。这些研究都是既遵循国际惯例,又具有中医特色的研究方法,对今后方药用量策略的构建具有深远的意义。

方药量效关系是一个崭新的科学研究领域,以临床评价为中心的方药量效关系研究虽然取得了一些成绩,但同时也应该看到在未来的研究中仍有许多问题亟待突破。例如,文献研究如何更好地为临床研究提供支撑,基础研究尤其是现代多种组学技术如何为揭示量效关系的深层规律做出贡献,临床研究如何与真实世界研究相接轨,临床研究中的量-效-毒研究如何更符合国际伦理的要求,中药的临床安全性平台如何利用现代科技手段建立并维护等等。虽然困难重重,但我们坚信在未来的量效关系研究中,研究者秉承中医特色,兼容并蓄地利用现代科学技术将是必经之路,并将以此取得更多的成果。

参考文献

- [1] 全小林,王跃生,傅延龄,等. 方药量效关系研究思路探讨 [J]. 中医杂志, 2010, 51(11): 965-967.
- [2] 傅延龄,蔡坤坐,宋佳. 方药量效关系文献与理论研究思考 [J]. 北京中医药大学学报, 2010, 33(9): 601-605.
- [3] 段金廛,吴勉华,范欣生,等. 中医方药量-效关系科学问题的探讨 [J]. 南京中医药大学学报, 2010, 26(1): 1-6.
- [4] 徐世杰,王国为. 中医医案的特点及其价值 [J]. 北京中医药大学学报(中医临床版), 2013, 20(5): 7-11.
- [5] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(一部) [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2015: 40, 237.
- [6] 刘文科,全小林. 全小林教授应用大剂量毒剧药治疗重症糖尿病周围神经痛案 1 则 [J]. 新中医, 2010, 42(5): 94-95.
- [7] 李晨辉. 基于医案的麻杏石甘汤证量效关系研究 [J]. 北京: 北京中医药大学, 2017.
- [8] 罗辉,刘建平. 中药复方剂量效应关系临床研究的思考 [J]. 中国中西医结合杂志, 2011, 31(6): 832-836.
- [9] 张宏伟,唐金陵,刘建平. 临床试验中的对照设置 [J]. 中医杂志, 2007, 48(2): 125-128.
- [10] 罗辉,李昕雪,韩梅,等. 中药复方剂量效应关系临床研究方法探讨 [J]. 北京中医药大学学报, 2012, 35(2): 85-88.
- [11] 卞兆祥,郑颂华,吴志远,等. 麻子仁丸治疗功能性便秘的量效、疗效及安全性研究 [J]. 中华中医药学会. 第 21 届全国脾胃病学术交流会暨 2009 年脾胃病诊疗新进展学习班论文汇编. 2009: 422-423.
- [12] KELLY PK, PATIL SP, BUSSE P, et al. Safety and tolerability of an antiasthma herb Formula(ASHMI) in adult subjects with asthma: a randomized, double-blinded, placebo-controlled, dose-escalation phase I study [J]. J Complement Med, 2009, 15(7): 735-743.
- [13] 程先宽,韩振蕴,范吉平,等. 中药超大剂量应用历史

- 及现状 [J]. 上海中医药杂志, 2007, 44(12): 69-71.
- [4] XU J, LIAN FM, ZHAO LH, et al. Structural modulation of gut microbiota during alleviation of type 2 diabetes with a Chinese herbal formula [J]. ISME J, 2015, 9(3): 552-562.
- [5] 闫韶花, 陈欣燕, 焦拥政, 等. 大承气汤治疗肠梗阻临床用量研究 [J]. 中医杂志, 2013, 54(22): 1953-1956.
- [6] 傅延龄, 宋佳, 张林. 经方本原剂量问题研究的意义 [J]. 北京中医药大学学报, 2013, 36(4): 221-223.
- [7] 全小林, 焦拥政, 连凤梅, 等. 方药量效关系研究的关键问题与思考 [J]. 环球中医药, 2012, 5(6): 401-404.
- [8] 王博峰. 基于经方本原煎服方法的方药临床用量控制研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2016.
- [9] ZHAO LH, HE LS, LIAN FM, et al. Clinical strategy for optimal traditional Chinese medicine (TCM) herbal dose selection in disease therapeutics: expert consensus on classic TCM herbal formula dose conversion [J]. Am J Chin Med, 2015, 43(8): 1515-1524.
- [20] 李园白, 崔蒙, 杨阳, 等. 方剂剂量与君臣佐使关系初探 [J]. 中草药, 2015, 46(13): 2011-2014.
- [21] 宋佳, 傅延龄. 论剂量调控的“四因制宜”原则 [J]. 中华中医药杂志, 2013, 28(1): 18-21.
- [22] 全小林, 郭敬, 赵林华. 中医方药量效关系研究进展: “973”计划“以量-效关系为主的经典名方相关基础研究”项目研究进展 [J]. 中国基础科学, 2014, 16(6): 10-13.
- [23] 崔艳茹, 屈飞, 徐镜, 等. 石膏剂量变化对麻杏石甘汤解热效应的量效关系研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(23): 187-192.
- [24] 姬航宇. 随症施量策略研究 [N]. 中国中医药报, 2015-06-19(4).
- [25] 崔亚珊. 基于临床研究数据分析的确定“随症施量”关键要素的方法学研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2016.
- [26] 连凤梅. “随症施量”关键要素研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2011.
- [27] 陈欣燕. 基于葛根芩连汤治疗糖尿病的随症施量用药策略研究 [D]. 北京: 中国中医科学院, 2014.
- [28] 谢雁鸣, 毛平, 田峰. 真实世界研究在中药上市后临床再评价中应用前景的探讨 [J]. 中药新药与临床药理, 2010, 21(3): 324-327.
- [29] 田峰, 谢雁鸣. 真实世界研究: 中医干预措施效果评价的新理念 [J]. 中西医结合学报, 2010, 8(4): 301-306.
- [30] 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.
- [31] 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 [J]. 中国中药杂志, 2008, 33(20): 2395-2400.
- [32] 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 [J]. 中国中药杂志, 2008, 33(21): 2549-2553.
- [33] 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 [J]. 中国中药杂志, 2008, 33(22): 2697-2701.
- [34] 唐仕欢, 黄璐明, 黄璐琦, 等. 常用中药饮片用量问卷调查报告 [J]. 中国中药杂志, 2010, 35(4): 539-543.
- [35] 杨洪军, 黄璐琦. 中药饮片用量标准研究 [M]. 福州: 福建科学技术出版社, 2011: 42-92.
- [36] 倪胜楼. 基于半结构式访谈和多阶段随机问卷调研的中医临床方药量效关系研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2014.
- [37] 陈丽名, 刘绍永, 张林, 等. 关于经方与当代处方的全方总药量比较 [J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(3): 735-738.
- [38] 王婷婷. 国医大师经方方药应用规律研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2012.
- [39] 姬航宇. 基于多层次文献挖掘的经方用量策略研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2012.
- [40] 张润顺, 王映辉, 刘保延, 等. 基于共享系统的真实世界中医临床研究范式初步实施方案的设计 [J]. 中医杂志, 2014, 55(18): 1551-1554.
- [41] 童元元, 杨金生, 李长虹, 等. 基于数据挖掘的中药安全性研究与思考 [J]. 中国中药杂志, 2011, 36(21): 3047-3050.
- [42] 范欣生, 段金廛, 王中越, 等. 中药量效关系特征问题的探讨 [J]. 中华中医药杂志, 2009, 24(3): 270-274.
- (收稿日期: 2018-08-05; 修回日期: 2018-10-12)
- 编辑: 崔京艳