

· 理论探讨 ·

方药量效关系研究思路探讨

全小林¹ 王跃生² 傅延龄³ 徐国良² 连凤梅¹ 饶毅²

余日跃² 宋军¹ 刘峰¹ 赵林华¹ 焦拥政¹

(1. 中国中医科学院广安门医院, 北京市宣武区北线阁5号, 100053;

2. 江西中医学院; 3. 北京中医药大学)

[摘要] 阐释方药量效关系及其影响因素, 对未来方药量效关系研究思路和方法进行了初步探讨。认为系统地研究、总结和提炼方药剂量理论对于提高中医临床疗效, 指导临床合理选择剂量, 安全有效地用药具有重要的意义。

[关键词] 量效关系; 经方; 剂量; 临床疗效

中医药学是我国传统医学的瑰宝, 其优势在于临床疗效, 其进一步发展所面临的突出问题仍然是疗效问题。影响中医疗效的关键因素除辨证论治、方剂配伍、中药药性及药材质量以外, 与方药的用量有着密切的关系。“中医不传之秘在于药量”, 因此, 科学地阐释方药量效关系及其影响因素, 系统地研究、总结和提炼方药剂量理论, 对于提高中医方药的临床疗效, 指导临床合理选择剂量, 安全有效地用药具有重要的意义。

1 化学药量效关系研究进展

化学药药效成分清楚, 结构明确。对于单成分指标量效关系的概念、原理、方法和应用已形成较为完善的体系。在一定的剂量范围内, 药物用量与效应成正比关系称为量效关系^[1]。其中量为药物的剂量或血药浓度, 效为药物作用所产生的效应。量效之间呈一定的曲线关系称为量效曲线, 根据所观察指标的不同, 分为量反应曲线和质反应曲线。随着现代仪器分析检测手段的发展, 化学药“量”基本上可以用浓度表示, 如采用微透析法检测效应组织部位的血药浓度; 而随着药物作用机制的研究深入, 化学药“效”已有从整体、器官、组织、细胞及分子水平的效应研究方法。量效关系研究的目的是阐明药物作用的规律, 为新药研发、剂型评价、临床用药提供重要依据。从量效关系中可以得到阈剂量(最小有效量)和治疗窗(产生治疗效应的药物浓度范围)等重要参数。但对于效应成分不清晰的中医方药, 其量效关系研究还是一个崭新的课题。

2 中药量效关系研究现状

2.1 经方剂量传承认识不一, 临床剂量应用差别较大

《伤寒杂病论》为东汉张仲景所著, 其中大多数方

剂至今仍被广泛应用, 以其理法方药缜密, 药少而精, 药专力宏, 被后世尊称为“方书之祖”。然而由于历代度量衡之演变, 张仲景经方之药物剂量却成了一宗悬案。今人对经方剂量的考证研究有若干种说法, 如一两为今 1.6g、3g、6.96g、13.92g、15.625g 等^[2-6], 莫衷一是。

由于经方本源剂量及剂量的演变和沿革规律的不明确, 导致经方在目前普遍理解的剂量下使用, 疗效不理想的现象普遍存在。一些医生通过增加相似功效的中药来达到提高疗效的目的, 于是处方越来越大, 药味越来越多。我们调查《伤寒论》经方平均单剂药味数为 4.18 味, 药味分布在 1~14 味, 由 4~8 味药组成的方剂最为常见; 中国中医科学院广安门医院 100 首汤剂处方的平均单剂药味数为 18.28 味, 药味分布于 16~22 味, 方剂多由 12~20 味中药组成。药味之多, 品种之杂, 势必互相牵制, 往往影响疗效的发挥。有些具有明显疗效, 有些疗效平平, 甚至还有一部分没有确切疗效。可见“分两减而药味渐多”并不是提高疗效的最佳途径, 而引起分歧的主要问题就出在剂量上。所以要想寻求突破, 提高疗效的关键也应该从深入研究剂量着手。

2.2 方药剂量理论散在分布于古今文献之中, 尚未形成理论体系

古今医药学家在长期的临床实践及科学研究中, 对方药量效关系获得了不少认识, 其认识亦有一定的深度, 这些认识散在于诸家论著之中。此外, 还有不少认识并未形诸文字, 仍停留在临床医家师徒受授之中, 因而临床上缺乏系统的剂量理论的指导。

古今临床医家对方药量效关系的论述概括起来有如下两个方面。

2.2.1 关于药量变化的效应改变 中药的作用是多

基金项目: 国家重点基础研究发展计划(“973”计划)资助项目
(2010CB530600)

通讯作者: 焦拥政 xiaolintong66@sina.com

方面的。一般来讲,方中药物不变,增减药量可改变方剂药力大小。有一些中药,当其用量变化时,可能会表现为药效的双向性。如半夏一两降逆止呕,二两安神催眠;黄连小剂量健胃助消化,大剂量则清热泻火;大黄小剂量苦味健胃,大剂量通腑泻下^[7];这些都说明了药物用量对效应的影响。不仅单味药物如此,同一类别的中药,用量不同时,其效果在性质上也可能出现一定的规律性变化。如行气药适量使用能产生较好的行气效果,而过量使用反而会耗气、破气。

2.2.2 随证调整用量配比以改变药物作用方向钱乙的六味地黄丸原为治疗小儿先天不足证,后世医家将其扩大用于临床各科之肾阴虚证。方中熟地黄用量独重,以体现该方滋补肾阴的立意。具体运用时,宜根据患者临床表现的侧重不同,调整方中药物用量。汪昂指出:“血虚阴衰,熟地为君;精滑头昏,山茱为君;小便或多或少,或赤或白,茯苓等为君;小便淋漓,泽泻为君;心虚火盛及有瘀血,丹皮为君;脾胃虚弱,皮肤干涩,山药为君。”《医方集解·补养之剂》)有些中药在不同配伍背景下可能会出现特殊用量问题,如逍遥散关于柴胡、薄荷的剂量。该方集疏,养、柔三法于一方,具调肝治郁之妙,却无辛散耗血之弊,其道理正如《医贯》所说:“方中唯柴胡、薄荷二味最妙,……木之所喜”。但柴胡、薄荷用量宜小不宜大,因柴胡重用发散表邪,轻用则疏肝解郁;薄荷重用解表发汗,轻用则清肝达郁。

2.3 研究模式尚不成熟,技术方法有待集成

随着现代科学技术的发展,许多先进的技术手段逐渐引入量效关系的研究中,方剂学研究者从临床研究、文献研究、数据挖掘、数理统计研究、药物化学及药理研究等各个角度分别对量效关系进行阐释,然而由于这些研究手段各自存在许多不尽完善的地方,研究的系统性和综合性不强,方剂的剂量和效应关系的研究始终缺乏一个国际公认并适合中医药自身特点的研究模式和技术方法体系。

中药复方的量效关系是前人经过临床实践获得的经验积累,集中体现在中医的临床用药规律中。通过整理分析相关文献,总结名医用药经验,推导方剂剂量与功效之间的关系,有利于丰富中医药文献资源。例如吴文刚对张仲景方剂药量比例变化规律进行剖析,举例探讨了张仲景方用药剂量比例与功效的变化规律^[8]。李文林等采用层次聚类法对周仲瑛哮喘病案方药量效关系进行研究,从量效关系角度探讨周仲瑛治疗哮喘的用药特色^[9]。但是仅对个别医家经验的总结,难以全面地阐明方药剂量与疗效间的关系^[10]。而国内新药临床试验常忽略量效关系研究,申报的临床试验中,药物

的剂量往往在试验之前就已确定,在2期和3期临床试验期间,通常只设置1个固定剂量或二三个剂量组,剂量探索的过程流于形式,使得剂量的确定缺乏足够依据^[11]。

方药量效的药学研究很多,据统计,已有600余首方剂从化学、药理、药效等方面进行过不同层次的研究。在方剂化学成分分析的基础上,现代研究进一步通过作用的体内过程实现量效关系规律的探索。但这些研究多采用的是化学药研究模式,中药方剂因其自身特点使它的量效关系有异于化学药,完全借用化学药的量效关系研究方法使其得出的量效关系结论不能全面系统地展示方剂量效关系关联,从而难以指导中医临床用药,提高临床疗效。综上所述,中医方药量效关系研究缺乏成熟模式,目前化学药研究模式和现有的单纯文献、临床研究模式不能完全满足临床需要,亟需探索适合中医药特点的研究模式。

3 方药量效关系研究的趋势和展望

3.1 建立以临床疗效评价为中心、实验研究和文献研究相结合的多学科方药量效关系研究模式

中医治病讲求的是通过理、法、方、药、量、护等环节落实到临床,如果量效关系研究脱离临床,缺乏证、症、病的对应性,则中药量效关系研究就成为了空话。临床研究直接反映了在实际应用中方剂的量效关系,是评价中药用量制定合理性的最佳和最终方法,然而临床疗效评价由于周期长、费用高以及伦理学等问题,很难设立更多的剂量组,全面系统地展现方药量效关系,故应建立以临床疗效评价为中心,结合药理、药效学研究作为依据,探索最佳剂量范围,阐释“量”和“效”的科学内涵,以文献研究为基础,总结分析历代中医临床用药经验,凝练、完善中医方药剂量理论,以指导临床和实验研究。

以临床研究作为桥梁,结合现在的化学药理研究和文献研究,引入现代数学技术方法、计算机技术及数据挖掘技术,以期全面系统地展现方剂量效关联,建立能够有效沟通“量”与“效”的研究方法将是方药量效关系研究的趋势和必然。

3.2 中医方药剂量理论的系统研究与总结是方药量效关系研究的必然趋势

方药剂量是辨证遣方后的重要步骤,是疗效实现的重要影响因素。由于目前中医方药剂量理论缺乏系统、内涵模糊,其对临床实践的指导非常局限,也制约了方药的开发及其产业化。因此,科学地阐释方药量效关系及其影响因素,系统地研究、总结和提炼方药剂量理论对于提高中医方药的临床疗效,指导临床合理选

择剂量,安全有效地用药具有重要的意义

方药剂量理论体系应包含两方面内容,“以药为本体”的剂量理论,反映的是药物与机体作用的客观结果。即阐释方药剂量与病证效应变化关系及其影响因素的作用规律,当证、方确定后,其方药的“量”是决定“效”的关键因素,并有其最佳的剂量范围,可表述为“剂量阈”。“以人为本体”的剂量理论,反映的是医生的主观能动作用。即以医生追求最佳疗效为目的,视病情而调整用量的规律及策略,可概括为“随证施量”。

综合集成现有科学技术手段和成果,以有效经方为载体,验证“随证施量”规律的有效性及安全性,为实验研究和理论研究提供支撑;从科学内涵层面,以临床疗效评价为中心,采用现代科学技术,临床与实验相结合,对中医方药量效理论,进行系统深入的研究,阐释中药方剂“治疗窗”、“剂量阈”的科学内涵,形成“以药为本体”的方药剂量理论。在理论研究层面,用数据抽提及挖掘等方法,对古人及现代医者的方药剂量经验进行系统梳理,总结方药“随证施量”规律,形成“以人为本体”的经方剂量理论;在综合集成实验研究和理论研究成果的基础上,构建方药剂量理论体系,为临床合理选择剂量、安全有效地用药提供科学支撑和理论依据。这不但能促进方剂理论的进一步完善,而且对于整个中医药基础理论的全面发展,对于中医药现代化,带动中药相关产业的发展,促进中医药走向国际市场,都

具有积极的推动作用。

参考文献

[1]江明性.药理学[M].4版.北京:人民卫生出版社,1996 35-36.

[2]汪伊明.为古方权量正本清源[J].北京中医学院学报,1986,9(2):10.

[3]李时珍.本草纲目(上册)[M].北京:华夏出版社,2002 41.

[4]熊曼琪.伤寒学[M].北京:中国中医药出版社,2003:439-441.

[5]朱晟.古今汤方剂量异同[J].中医杂志,1956,(10):531.

[6]柯雪帆,赵章忠,张玉萍,等.《伤寒论》和《金匱要略》中的药物剂量问题[J].上海中医药杂志,1983,(12):36.

[7]李邦明,李勇.15种中药剂量与疗效关系简述[J].时珍国医国药,2000,11(1):87-88.

[8]吴文刚,孙丽华.论仲景方剂药量比例变化规律及其临床意义[J].中医函授通讯,1994,(6):8.

[9]李文林,郭立中,吴勉华,等.层次聚类法对周仲瑛哮喘病案方药量效关系的研究[J].南京中医药大学学报,2009,25(1):17-20.

[10]宋姚屏,李昆,吴孟旭,等.方剂量效关联的现代研究方法概述[J].辽宁中医杂志,2006,33(10):1256-1257.

[11]张春茂,夏结来,王素珍,等.新药临床试验量效关系研究的设计与分析方法评价[J].中国新药杂志,2009,18(20):1930-1934.

(收稿日期:2010-06-11)
[编辑:黄健]



真空式全自动煎药器

海元牌真空式全自动煎药器是国家专利产品,专利号:200720116054X。本产品采用电加热,在密闭状态下可一次煎煮完成整剂中草药。采用特殊轻质耐高温玻璃真空煎煮,符合卫生标准。利用真空原理挤压药物,使中药有效成分得到充分析出,浓度高,成分均匀,煎完后不必人工榨药,自动控制药量、电源定时、调高低温3种控制系统。采用高效率的加热器,加热均匀,热效率高,省时、省电。产品有:3000ml真空式全自动、3000ml陶瓷全自动,适用于家庭;7000ml 8000ml 12000ml 14000ml 18000ml 25000ml真空式全自动,14000ml 18000ml真空式全自动煎药包装机适用于中小型中医院。产品还有简易封袋机,高温药液真空包装袋。可根据用户需要定制产品。天津市塘云塑胶有限公司,地址:北辰区延吉道东段南侧178号,电话:022-86899091,手机:13212071778 13821868189,邮编:300400,网址:www.jyq-sz667.com



寻求疑难杂症验方合作

您有效果神奇、应用已久、无毒副作用且功效显著的民间验方吗?您希望它产业化吗?您期盼它为更多人解除病痛吗?这样的事情您自己完成有困难吗?我们来合作好吗?权健国际自然医学集团集科研、生产、销售为一体,服务网点遍及全国,旗下的天津权健自然医学科技发展有限公司致力于民间神奇验方的收集整理使之产业化服务人民大众。

期待与您的真诚合作!共同造福人类!

公司:权健自然医学科技发展有限公司,地址:天津市武清区豆张庄乡权健道1号,邮编:301707,电话:022-22160850,022-22160816,传真:022-22160816,联系人:高小姐、常小姐,公司网址:www.ziranyixue.com

合作流程:来电咨询确认→提供临床试用品10份→试验治愈率70%为成功→洽谈合作事宜(一般为购买验方)

欢迎邮购《中医杂志》光盘合订本

1951~1986年(4张光盘)480元;1987~1994年(1张光盘)260元;1995~2004年(1张光盘)280元。光盘合订本为计算机用数据光盘,收入了同期出版的全部《中医杂志》的内容,可对所有文章进行任意字检索,方便实用。

汇款地址:北京东直门内南小街16号中医杂志医海林音像书店,邮编:100700,电话:(010)64035632,网址: <http://www.jtcm.net.cn>