

临床功效反推法在中药药性研究中的作用

凌霄^{1,2}, 王盼盼³, 马静³, 李学林^{1,2*}, 孟菲^{1,2}, 张博^{1,2}

1. 河南中医药大学第一附属医院, 河南省郑州市金水区人民路 19 号, 4500001; 2. 呼吸疾病中医药防治省部共建协同创新中心; 3. 河南中医药大学药学院

摘要 中药药性理论是中医药基础理论的重要组成部分,但目前中药药性研究缺乏科学的临床研究方法。中国历代医家经过千年实践,形成了一套基于临床功效、证型治法的中药药性反推方法,但由于现代医学的冲击和该方法自身的局限性,这些方法的发展停滞不前。通过介绍传统中药药性临床研究中的临床功效反推法及其特点,总结传统临床功效反推法在当下药性研究中的价值,并结合现代科学研究的要求,凝练功效反推法需要改良的要点,以期建立传统与现代兼备的中药药性临床研究方法提供思路。

关键词 中药药性理论; 临床研究方法; 临床功效反推

中药药性的研究一直是中医药理论研究中的难题,众多学者对中药药性开展了各类基础研究,但中药药性理论来源于临床,同时为临床实践服务,药性研究最终需要回归临床。而目前中药临床研究主要采用新药审评过程中Ⅱ期、Ⅲ期临床试验的方法,这些方法主要参考国外西药研究模式,在指标设定中缺乏中医药特色,研究结果缺乏中药药性内容,导致最终的研究成果不能很好地回归和丰富中医药理论^[1-3]。回溯中药药性理论的发展历程,历代医家在长期医疗实践中逐渐形成了一套基于临床功效反推中药药性的方法体系,该方法可为中药药性临床研究提供借鉴和参考。我们在古今文献研究的基础上,归纳总结传统中药药性研究中的临床功效反推法,分析临床功效反推法的特点,为现代中药药性临床研究提供新思路。

1 传统中药药性临床功效反推法的历史沿革和分类

传统临床功效反推法分为根据临床功效直接反推和依据证型-治法理论临床功效综合反推两大类,此两类方法分别形成于中药药性研究发展过程中的不同阶段,二者相辅相成,是传统中药药性研究中最重要和最常用的方法。

1.1 临床功效直接反推法

早在先秦至两汉时期,对中药药性的研究已经出现,这一时期虽未形成系统成熟的理论,但已经

开始重视并记录直观观察到的某些药物的作用特征(包括患者服药后的症状改善以及不良反应和毒性反应)。如《淮南子》记载“神农乃始教民播种五谷,……尝百草之滋味,……一日而遇七十毒”^[4],说明早期对于药性的研究就是直接观察人体服药后是否出现毒性反应,此时对于药性的研究方法就是单纯以“毒性”为观察指标的直观观察法。

伴随着实践经验的日益积累,人们逐渐认识到,除了有无毒性外,不同中药往往具有一些共性规律。根据服药后的各种反应,逐渐总结了一些共性规律,并以这些规律为基础,形成了寒、热等基本的药性。据历史文献记载,东汉时期药物已经开始明确区分寒热,并根据药物的寒热属性组方遣药治疗不同性质的疾病,如《汉书·艺文志》^[5]记载“经方者,本草石之寒温,量疾病之浅深,假药味之滋,因气感之宜,辨五苦六辛,致水火之齐,以通闭解结,反之于平。及失其宜者,以热益热,以寒益寒,精气内伤,不见于外,是所独失也”。这一时期成书的《神农本草经》中也开始出现包括寒热、五味等药性内容。从此时起,中药药性的概念和基本内容已经开始成型,药物的寒热属性也已经成为医家临床应用中的重要依据及开展药物研究的重要内容,而对于药性的研究也从单纯的“毒”性反应观察,延伸到对人体服药后“寒”“热”反应的观察。

从南北朝时期开始,中药药性理论进入了蓬勃

基金项目: 国家科技重大专项(2015ZX09501004-001-007)

* 通讯作者: lixuelin450000@163.com, (0371) 66245142

发展时期,期间最具里程碑意义的著作是梁朝陶弘景编制的《本草经集注》一书。陶弘景对《神农本草经》涉及的药物性味、来源形态、产地、使用等予以注解,首次对药物“气”性理论进行探讨与阐发。从陶弘景对药物药性成因的论述可以印证,古人已经开始根据药物的效应进行中药药性的反推,如《本草经集注》言丹参“时人服之多眼赤,故应性热,今云微寒,恐为谬也”^[9]。虽然陶弘景这一推断被后人证实并不正确,但可见依据服药后患者的表现是当时医家推断药性的一种方法。陶弘景首次用药物效应反推的方法来验证药性,这一方法将“性”“效”紧密相连,后代医药学家都以此法为基础,开展中药药性研究,至此临床功效反推法逐渐成为了中药药性研究的基本方法。

从现代科学角度分析,这种直接观察患者服药反应,反推药性的方法本质就是一种原始形态的、朴素的临床研究,其观察总结的结果和体现的“源自临床,回归临床”的思想为后续传统中药药性临床研究方法的发展奠定了基础。但由于缺乏严格的逻辑推理和成熟的理论体系指导,尽管观察结果是真实经验的积累,单纯通过直观观察以结果反推药性的研究方法,总结出的结果却容易造成错误的判断和不正确的推理,因此,随着中医药理论的发展,古代医家在根据临床功效反推的基础上,形成了依据更加全面、逻辑更为严密的综合反推法。

1.2 临床功效综合反推法

陶弘景以后,唐、宋、明、清各代医家在临床功效反推法的基础上不断完善该法细节,并逐渐将中药药性理论与各类病因、治法、功效等中医药理论相融合,逐渐形成了一套基于临床功效、结合证型、治法反推药性的方法体系。中药药性的各项属性并不等同于现代物质概念中的某种自然属性特征,而是对中药功能属性特征的概括性表征^[9],因此,对于中药药性的研究,虽然其研究的对象是中药的性能,但实质上研究的载体却是患者表现出的各种病证(症)。随着临床实践的进一步累积,历代医家逐渐从简单的共性规律中归纳演绎出一系列结构更加复杂、逻辑更为严密的理论体系(如中医病因学理论、病机学理论、诊断学理论等),而伴随着这些理论体系的不断成熟,人们逐渐将直观观察所总结的共性规律归属于中医药理论体系中,最终构建了中医理-法-方-药理论体系,形成了现代中药药性理论^[8-10]。中药药性临床研究的方法也从简单的直接观察衍生出一套基于药性-病证-治法的中药药性反推方法,该方法在单纯直观观察

药物使用后临床作用的基础上,增加了对药物适用的疾病特征的分析 and 判断,将药物适用的证型和治法也作为药性的基本判定标准,与药物的临床作用一起,共同构成药性研究的核心指标。该方法和临床功效直接反推法相比,通过增加中医辨证和治法的分析,增强了药性反推过程中的逻辑性。明清时期的医家多用此法进行药性的研究,不仅开展了新的药物的中药药性研究,同时也纠正了许多前人研究的纰误。

如李时珍《本草纲目》^[11]曰“胡桃仁味甘气热,皮涩肉润。孙真人言其冷滑,误矣。近世医方用治痰气喘嗽醋心及疔风诸病,而酒家往往醉后嗜之。则食多吐水吐食脱眉,及酒同食咯血之说,亦未必尽然也。但胡桃性热,能入肾肺,惟虚寒者宜之,而痰火积热者,不宜多食耳……”。可见李时珍通过观察胡桃仁“惟虚寒者宜之,而痰火积热者,不宜多食耳”,依据《素问》中提到的“所谓寒、热、温、凉,反从其病也”,判断药物对疾病寒热的作用倾向,推导出了其正确的药性,从而对前世医家因为未解药性而论述的“酒同食咯血之说”进行了科学的阐释。明末缪希雍《神农本草经疏》^[12]依据疾病性质,对药性的讨论尤多,其在“药性简误指归”中有长篇的论述,曰“故凡有益于阳虚者,必不利乎阴;有益于阴虚者,必不利乎阳。能治燥者,必不宜于湿;能治湿者,必不宜于燥。能破散者,不可以治虚;能收敛者,不可以治实。升,不可以止升;降,不可以疗降。寒有时而不宜于热,热有时而不宜于寒”。清代张璐《本草逢原》、邹澍《本经疏证》等著作均依据疾病性质,从辨证论治中医治则出发,推导出了较多药物的药性,并对部分医家记载的药性进行了纠正^[13]。

2 传统临床功效反推法的特点

2.1 与中医理论紧密相连

临床功效反推法的研究内容和研究结果是围绕中药药性为核心形成的,中药药性理论本身是中医“理-法-方-药”理论体系的重要组成部分,其本身就与中医理论相互对应。中药药性是对中药重要功能属性的概括表征,其实质是对患者表现出的各种病证(症)的概括,其采用的归纳概括方法和中医理论一致。对中医而言,证分阴阳,治法分阴阳,对应的中药也分阴阳;证有寒热变化,治法有“热者寒之,寒者热之”,中药分寒、热、温、凉;证有六经传变,药分不同归经;证有虚、陷、滞、逆,治法有虚则补之,降气镇逆,药分升、降、

浮、沉，诸如此类。作为中药药性理论重要研究方法的临床功效反推法从本质上与中医理论不可分割，且临床功效反推法中的综合反推法的方法就是依靠药性-病证-治法间的内在关联实现药性的反推，因此，临床功效反推法是最能体现中医药理论特色的方法之一。

2.2 始终与中医理论发展同步，代表当时最先进的水平

临床功效反推法始终与中医理论的发展高度同步。早期人们对于疾病和药物的认识均不深入，如《周礼·天官》记载“医师掌医之政令，聚毒药以供医事”，说明这一时期医家用药多采用一定毒性药物，而相应的这一时期药物研究的重点就在于观察药物的毒性，如“神农尝百草，一日而遇七十毒”。到了先秦两汉时期，中医治法逐渐形成了“热者寒之，寒者热之”的学术思想，对应的《神农本草经》中出现了“疗寒以热，疗热以寒”的原则，而对于药性的研究也从单纯的“毒”性反应观察，延伸到对服药后人体在“寒”“热”等方面反应的观察。隋唐明清时期，中医理论体系发展日趋成熟，形成了一系列的理论方法如阴阳五行学说病因病机、辨证论治、经络学说等^[4-17]，随之在中药药性理论中就有四气五味、归经、升降浮沉等内容与之相对应，而临床功效反推法也在直接反推的基础上，充分结合了中医“理-法-方-药”理论体系，发展成为逻辑更加严密、结论更加科学的综合反推法。由此可见，传统的临床功效反推法也是一直处于发展变化的过程，不断根据当时中医理论的发展水平，创新研究方法，拓展研究内容。

2.3 传统临床功效反推法的不足

传统的临床功效反推法主要是医家在实践过程中完成的，主要根据医家自己直接的临床用药经验进行总结分析，开展药性研究。此外，药性研究中另外一个重要的临床资料来源就是政府从民间征集医案，再进行汇编，如唐代的《新修本草》。这些政府统一收集编纂的书籍在一定程度上弥补了民间研究样本量不足的缺点，但是这类研究多是将民间收集的各流派医案进行简单汇总记录，并未针对这些医案进行标准化的梳理，且受个人主观因素影响过大，医者对于药性的总结是否全面深入、研究结果是否正确完全取决于研究者自身的理论和实践水平，常存在对同一事物，研究结果不同的情况。即便研究者本身中医药理论造诣较高，但受到病案数量的限制，研究者缺乏大量、准确的一手研究资料，在研究例数极其有限的情况下，很容易出现以

偏盖全的问题，严重影响其结果的可靠性。由于传统研究方法倚重的是研究者的个人经验，缺乏标准又限制了大规模研究的开展，因此，受个人主观影响大、难以短时间大量积累高质量的案例是传统临床功效反推法的两大难题。

3 传统临床功效反推法的价值与定位

3.1 传统临床功效反推法的价值

传统的临床功效反推法在药性理论中发挥了重要的作用，长期以来古代医家利用该方法成功评价了大量的“新”药物和外来药物，并根据评价结果直接指导这些药物按照中医理论配伍使用。与现代药物临床试验相比，该评价方法最大的特点是以中药药性为核心评价指标，通过构建临床症状、体征、中医治则治法等与中药药性的关联，完成“新药物”药性的确定，直接以药性理论的各项内容如性味归经、升降沉浮等形式对研究结果进行概括总结，其研究成果可以直接纳入中医药理论体系中使用。而现代中药临床试验存在过度“西化”的问题，研究过程中多以可量化的实验室生理、生化指标或一些特异性的病理指标作为研究结果^[18-22]。研究过程中缺乏与中药药性理论相关联的指标，得到的研究结论较难转化为中医药理论，也无法根据这些研究结果，利用中医药理论体系指导药物的临床合理使用。因此，传统中药药性临床研究方法以中药药性理论为基础，以中药药性各项内容为最终研究结果的研究思路值得传承和发扬。

3.2 传统临床功效反推法的定位

传统的临床功效反推法主要是以个案观察的形式开展，以现代科学实验的标准衡量，存在样本量不足的缺点。此外，传统的临床功效反推法一直没有形成标准化、可量化的评价指标体系，因此限制了中药药性临床研究的大范围开展，这也是传统中药药性临床研究的另一不足之处。由于缺乏定量的标准，导致传统临床功效反推法中诸多与药性相关的症状、体征的描述比较笼统、随意，后人很难通过对这些文字记载准确地反推中药药性。因此，建立中药药性临床研究方法的关键在于，如何在发扬传统方法优势的基础上，通过现代方法技术如中医症状、体征量化评价，克服传统方法的不足，最终形成一个既符合中医药理论，又能与现代科学接轨的中药药性临床研究方法。

4 结语

临床功效反推法是中国历代医家经过千年实践形成的一套传统的中药药性临床研究方法，该方法

与中医药理论紧密相连,其研究的结果可以直接纳入中医药理论体系,但由于其研究过程缺乏可量化和标准化的手段,导致其在现代中药药性研究中不能充分发挥其应有的作用。因此,未来中药药性研究应注重传承传统研究方法的精华,借助现代科学技术手段进行创新,最终构建以中药药性为研究目标的中药临床研究新方法,探索在中医药理论指导下开展的药物研究,在丰富中医药理论的同时,促进中医药事业的可持续发展。

参考文献

- ① 肖爽,刘清泉,陈洁瑛,等.关于中药新药临床试验方案的认知调查[J].中药新药与临床药理,2019,30(8):996-1001.
- ② 于雪峰,李国信,梁丽喆,等.中药0期临床药代动力学试验探索[J].世界科学技术-中医药现代化,2019,21(4):678-683.
- ③ 陆芳,唐健元,赵阳,等.中药新药临床试验中安慰剂模拟效果评价与思考[J].中国循证医学杂志,2018,18(11):1163-1168.
- ④ 刘安撰.高诱,注《淮南子注》[M].上海:上海书店,1986:331.
- ⑤ 班固.汉书·艺文志[M].北京:中华书局,1962:1778.
- ⑥ 陶弘景.本草经集注[M].北京:人民卫生出版社,1994:275.
- ⑦ 唐仕欢,杨洪军,黄璐琦.论中药药性的概念、形成及其意义[J].中医杂志,2010,51(4):293-296.
- ⑧ 李学林,高晓洁,刘瑞新,等.试论中药药性理论的整体性[J].中华中医药杂志,2016,31(6):2038-2041.
- ⑨ 金锐,张冰.中药药性理论复杂性特征分析[J].中国中药杂志,2012,37(21):3340-3343.

- ⑩ 金锐,张冰.复杂性科学视野下的中药药性理论:药性形成的多源性[J].中西医结合学报,2012,10(11):1198-1205.
- ⑪ 李时珍.本草纲目[M].北京:人民卫生出版社,1982:1804.
- ⑫ 缪希雍.神农本草经疏[M].北京:中医古籍出版社,2002:3.
- ⑬ 刘悦.药性起源与“四气”药理说擅变的医史学研究[J].北京:中国中医科学院,2011:140.
- ⑭ 朱敬,朱翰学.论中医“证”及“辨证论治”[J].中华中医药杂志,2017,32(1):21-24.
- ⑮ 张柳青.经脉学、经络学、血脉论是继承和发展的关系[J].中医学报,2016,31(8):1117-1119.
- ⑯ 曹硕彦.中医病因病机理论形成及影响因素研究[J].合肥:安徽中医药大学,2015.
- ⑰ 师建平,郭静.中医辨证论治理论体系的研究现状与发展趋势[J].中华中医药杂志,2013,28(9):2508-2511.
- ⑱ 韩彦琪,许浚,龚苏晓,等.基于味觉、嗅觉受体分子对接技术的中药性味物质基础研究的路径和方法[J].中草药,2018,49(1):14-19.
- ⑲ 闫波,孙国祥,孙万阳,等.中药寒热温凉四性研究方法思路[J].中南药学,2016,14(6):572-580.
- ⑳ 郭慧,崔扬,王秋红,等.代谢组学技术在中药药性理论研究中的应用概述[J].中草药,2016,47(3):363-368.
- ㉑ 刘昌孝,张铁军,何新,等.活血化瘀中药五味药性功效的化学及生物学基础研究的思考[J].中草药,2015,46(5):615-624.
- ㉒ 肖小河,郭玉明,王伽伯,等.基于传统功效的中药寒热药性研究策略[J].世界科学技术-中医药现代化,2013,15(1):9-15.

Effects of Clinical Efficacy Derivation Method in the Study on Traditional Chinese Medicine Properties

LING Xiao^{1,2}, WANG Panpan³, MA Jing³, LI Xuelin^{1,2}, MENG Fei^{1,2}, ZHANG Bo^{1,2}

1. First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000; 2. Co-established Collaborative Innovation Center of Provincial and Ministry of Traditional Chinese Medicine Prevention and Treatment of Respiratory Diseases; 3. School of pharmacy, Henan University of Chinese Medicine

ABSTRACT The theory of traditional Chinese medicine (TCM) properties is an important part of the basic theory of TCM, but there is a lack of scientific clinical research methods in the research on the theory. After thousands of years of practice, Chinese physicians in past dynasties have formed a set of derivation methods of TCM properties, based on clinical efficacy and syndrome treatment. However, due to the impact of modern medicine and the limitations of this method, the development of these methods has stagnated. This article introduced the clinical efficacy derivation method and its characteristics in TCM properties of clinical research, summarizing the value of traditional clinical efficacy derivation method in current research on TCM properties, combing the requirements of modern scientific research, and condensing the key points of efficacy derivation method needing to be improved. It is hoped to provide ideas for establishing traditional and modern Chinese medicine clinical research methods.

Keywords theory of traditional Chinese medicine properties; clinical research methods; clinical efficacy derivation method

(收稿日期: 2019-09-23; 修回日期: 2019-10-30)

编辑: 黄健