

• 百 家 园 •

中药及中药复方剂量阈、治疗窗的构建及思考

于 森^{1,2} 韩佳瑞^{1,3} 焦拥政^{1*} 赵林华¹

(1. 中国中医科学院广安门医院, 北京市西城区广安门内大街北线阁 5 号, 100053;

2. 吉林省人民医院中医科; 3. 河南中医学院第二临床医学院)

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: yzhjiao@126.com, (010)88001245

[摘 要] 通过分析中药及中药复方量效关系的特点, 提出了中药及其复方剂量阈、治疗窗的概念, 以及加强剂量阈、治疗窗研究的重要性, 以期更好地指导临床实践。

[关键词] 中药; 中药复方; 量效关系; 剂量阈; 治疗窗

中药是中医辨证论治理法方药四个重要环节中直接落实到临床疗效的关键环节, 包括了药味的选择和药量的确定。长期以来多数医家强调了对药味选择的准确性, 体现在偏重于中医辨证论治的鸿篇巨论, 却往往忽视了具体药量的确定把握。诚然药味的选择犹如定靶位的方向, 这固然重要, 但是药量的精准把握却譬如对靶位距离感的判断, 决定了射靶的力道和技巧。这也许是中药复方, 尤其是经典名方, 虽大多经过千百年来临床验证, 临床疗效肯定, 但其中奥妙难以清晰明了的直接原因。很多医家在行医数年, 摸索前行中终于发现了问题的关键, 从而慨叹: 中药不传之秘在药量; 药味要紧, 分量更要紧; 既可上下药力, 亦可左右药效。因此, 研究中药及中药复方剂量范围与规范、量效关系的问题是亟待解决的问题。

1 中药及中药复方量效关系的特点

任何药物均存在一定的量效关系, 中药及中药复方的量效关系具有自身特殊性。实际上每味中药都包含着很多不同的成分, 在分子层面上都相当于一个小的中药复方。而这样一个单味中药如同一个小中药复方以完整的个体形式作为一个单位参与了中药复方的组成。并且中药处方用量只是近似或相对准确, 除少数毒性药物外, 中药方剂中的用量并不要求十分精确, 且用量波动范围较大, 这也使得中药及其复方的量效关系变得不确定。而化学药物由于其成分单一具体, 因此具有较为精确的治疗窗, 较为明确的量效曲线关系。所谓化学药物的治疗窗是指在产生治疗效应的最小浓度和最小致毒浓度之间的一个合理治疗区域(或称为治疗范围)。较为理想的

治疗方案是维持药物的血浆浓度在治疗窗内。

中药及其复方的量效关系与化学药物准确的量效关系相比, 其自身特点就决定了其量效关系的模糊性, 复杂性, 并且由于不能用化学药物的线性关系来描绘, 增加了量效关系研究的难度, 如很多有关中药的实验研究结果表明在一定范围内, 剂量与疗效是呈正比的, 即随着剂量的增加, 疗效得到相应增加的结果^[1]。但是研究发现, 一部分中药复方虽然确实存在随着剂量的增加, 效用增加的递增变化规律, 但达到一定剂量后, 效用并不伴随剂量的增加而增加^[2]。而且随着构成复方的单味药剂量比的变化, 所产生的疗效也不同^[3]。存在着时间量效关系, 即有时候某个剂量给某个时间量, 不一定有效用变化, 而剂量不变, 时间量改变时, 也许就会产生一定的量效关系^[4]。

2 合理的剂量阈、治疗窗确定的必要性及对剂量阈、治疗窗的界定

正由于中药及其中药复方的模糊性、复杂性, 使得中药及其复方的量效关系不仅仅能够通过一个曲线、一个图表等就能够说明的。而且由于其自身的特点, 使得其剂量范围、治疗窗不能等同于化学药物的剂量范围及治疗窗, 而二者又是构成中药及其复方的量效关系研究的重要要素, 也不能用化学药物的剂量范围及治疗窗概念来清楚阐述, 因此, 对中药及其复方剂量范围、治疗窗的界定成为首要的和必要的关键。

通过长期的临床经验总结及针对于中药的量效关系, 我们尝试提出了中药的治疗窗和剂量阈的概念, 试图体现中药复方关于剂量的基本特点。

剂量,是指中药在所处的方剂中,对应的病证所采取的药量,不同的病证所采用的药量是不同的,这里也包含了处方的辨证论治思想在里面,所以称之为剂量,而非简单的药量。提示研究剂量必须针对适应症才有意义。

每一味中药或每个中药复方有很多的适应症,对每一个适应症的药物用量是不同的,而对某个适应症所采用的不同剂量就构成了这味中药的某个适应症的治疗窗。而对每味中药或每个中药复方的多个适应症的多个治疗窗就构成了这味中药或中药复方的剂量阈。治疗窗要比剂量阈窄,也就是说每味中药或中药复方的剂量阈是包含了这味药或中药复方中很多适应症的治疗窗。换言之,也就是说每味药或一个中药复方只有一个剂量阈,但可能会有多个针对不同治疗目标的治疗窗,治疗窗之间可有交叉,也可有重叠。即治疗窗是针对不同的治疗目标或症候群所采用的最佳剂量范围,剂量阈是指中药或中药复方的总体的最佳治疗剂量范围,包含多个治疗窗。

对于中药复方的剂量阈和治疗窗,相对于单味中药而言,中药复方多是针对特定的治疗目标或症候群所组成的,因此它的治疗靶向强,治疗窗阈往往较为明确,剂量域里包含的治疗窗相对少,对临床的指导意义也更大。

简而言之,中药或中药复方不同的治疗窗,在临床中针对中药在方剂中所能采用的有效剂量范围,就称之为剂量阈,在剂量阈里,存在着多个治疗窗,治疗窗的范围要比剂量阈窄。

多数中药的剂量阈是小于等于其最小致毒量的,而个别中药还要大于最小致毒量,表现在突破了最小致毒量,在最小致毒量与最大应用量之间,运用了中药毒副作用来发挥中药独特的治疗作用的。

以吴鞠通“半夏一两降逆止呕,二两安神助眠”为例,阐释说明剂量域和治疗窗的含义:前人经验对于半夏降逆止呕是一个治疗目标,对应的剂量是1两左右,这是一个估算数,0.8两、0.9两、1.1两、1.2两都可能是治呕的一个剂量,那么治呕的剂量范围就是0.8~1.1两,也可能是0.8~1.2两,还可能是0.9~1.2两等等,这是一个范围,而最佳范围就是半夏降逆止呕的治疗窗,而这正需要通过的实验、通过临床来量化、来证明。明确其治疗窗,从而更好的指导用药,达到量效最佳比。同理,对于半夏

的另一个治疗目标安神助眠的最佳剂量范围可能是1.8~2.1两,也可能是1.8~2.2两等等,这只是举例说明,半夏可能会存在的两个治疗窗,多个治疗窗就构成了剂量阈。

因此对每一味中药及每一个中药复方可能会存在一个到多个的治疗窗,多个治疗窗整体上就构成了一味中药或一个复方的剂量阈。

目前中药及复方的量效关系研究多是针对动物实验的研究,在临床上关于量效关系的研究力度远远不够,而中药量效关系的研究是中药用量由经验积累走向现代医学客观化的重要桥梁,也是中药起效的关键因素,因此,加强实验和临床的研究,互相促进,能够加快量效关系研究的进程,指导临床用药。

虽然中药的毒副作用较少,安全系数较高。其中药用量在临床应用较为灵活,但是关于中药剂量如果还没有一个客观化的标准,不能界定针对不同疾病的治疗窗,这将严重影响中药的疗效,并且很容易产生副作用。

因此在今后的研究中也要从不同的治疗疾病目标出发,设立每一个中药或复方的剂量阈,并加强中药安全性的研究,着重为不同疾病、治疗目标或者症候群寻求最佳的治疗窗,能够使中药在中医辨证思想的指导下,进行量化,即在某一治疗窗内,多大的量起什么样的效,就是比较明确的,可衡量的,这样就能够有针对性的指导临床,有利于疾病的治疗和中药极其复方客观化的发展,也是中医药现代化的所亟待解决的问题。

参考文献

- [1] 韦史利,赵学军.逍遥丸对高架十字迷宫小鼠行为影响的实验研究[J].辽宁中医药大学学报,2010,12(6):265-266.
- [2] 侯素春,刘晓明,林熙然,等.不同剂量凉血活血复方对小鼠上皮细胞增殖、表皮细胞分化、血浆内皮素1及血清可溶性E-选择素的影响[J].中国中西医结合皮肤性病医学杂志,2003,2(2):76-79.
- [3] 窦骏.不同剂量黄芪配合的当归补血汤对小鼠免疫功能的影响[J].实用中西医结合杂志,1996,9(5):293-294.
- [4] 李玉萍,徐瑞鑫,李廷利.四逆散冻干粉改善果蝇睡眠作用的量效时效关系研究[J].中国实验方剂学杂志,2010,16(12):109-111.

(收稿日期:2011-06-01;修回日期:2011-06-18)