

• 综 述 •

中药复方实验研究量效关系的进展与思考

于 淼^{1,2} 焦拥政¹ 仝小林^{1*} 赵锡艳¹ 韦姗姗¹

(1. 中国中医科学院广安门医院博士后流动站、科研处、院长办公室、2010 级硕士研究生,
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)
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: xiaolintong66@sina.com

[摘 要] 从近年中药复方实验研究总剂量与疗效的关系, 复方剂量比变化与疗效的关系, 复方时间量变化与疗效的关系, 拆方合方与疗效的关系四个方面对中药复方实验研究的量效关系研究现状进行综述, 并针对目前研究现状提出剂量阈、治疗窗阈的概念, 建议中药复方实验从研究载体, 剂量标准, 量比, 参照指标, 时间量效方面进一步加强。

[关键词] 中药复方; 实验研究; 量效关系; 剂量阈; 治疗窗阈

中药复方, 尤其是经典名方, 经过千百年来临床验证, 临床疗效肯定, 但大多机理不明, 尤其是组成方剂的各个中药的剂量更是具有灵活多变的特点, 前人早已认识到, 药味要紧, 份量更要紧, “既可上下药力, 亦可左右药效”, 使得中药复方的量效关系更加充满复杂和神秘感。因此, 中药方剂用量范围与规范、量效关系的确定已是中医药界亟待解决的问题。近几年来越来越多的人已经逐渐认识到中药复方量效关系的重要性, 并进行了一系列的实验研究, 本文就有关中药复方近年来关于量效方面的实验研究作一综述并对存在的问题加以探讨。

1 实验研究进展

1.1 复方总剂量与疗效的关系

在中药复方量效研究中, 多数实验研究中组成复方的各中药比例不变, 而总剂量分别设立了低中高剂量组, 来观察实验中的指标, 得出剂量与疗效之间的关系。如韦史利等^[1]通过高架十字迷宫制作焦虑小鼠模型, 然后分别给予低中高剂量逍遥丸连续治疗 7 天, 得出逍遥丸具有明显抗焦虑作用, 存在量效关系, 高剂量组效果最好的结论。李庆生等^[2]研究证实, 在自拟中药复方“肤敏膏”干预调节 Th1/Th2 细胞因子实验中, 高、中、低三剂量组“肤敏膏”对 ACD 小鼠紊乱的细胞因子均显示出明显抑制作用, 且药物剂量和药效之间呈现出良好的量效梯度关系。陈玉生等^[3]在实验中发现, 四逆汤对抗心得安减慢心率的效应在一定范围内呈剂量依赖关系, 即呈良好的正相关。

部分实验得出了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。而且从剂量梯度的含药血清实验中, 部分实验也得到了类似的实验结果。如杜标炎等^[4]在六味地黄丸对自杀基因系统杀伤肝癌细胞增效作用的量效关系实验中, 用六味地黄丸灌胃 4 天的含药血清在 5.0%、10% 含药血清浓度下, 与自杀基因系统联合作用的抑制率为 21.51%、28.78%, 较单纯自杀基因系统的抑制率 14.49% 分别提高了 7.02%、14.29%; 六味地黄丸灌胃 8 天的含药血清, 在 2.5%、5.0%、10% 浓度下, 与自杀基因系统联合作用的抑制率 26.66%、32.14%、30.89%, 较单纯自杀基因系统的抑制率 21.93% 分别提高了 4.7%、10.2%、9.0%。呈现剂量依赖关系。

但是部分研究也发现, 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了。如王欣等^[5]从行为学角度观察了四个不同给药剂量酸枣仁汤对高架十字迷宫焦虑大鼠的抗焦虑作用。发现中药酸枣仁汤确有抗焦虑作用, 从小剂量开始此效用逐渐增强, 但达到一定剂量后, 抗焦虑效应并不再伴随剂量的增加而增强, 发生机制尚不明确。侯素春等^[6]在通过不同剂量凉血活血复方治疗银屑病小鼠模型实验中也发现, 凉血活血复方可能通过阻断银屑病发病网络中的多个环节起到治疗银屑病的作用, 这种作用与药物的剂量有关, 剂量过低时无明显疗效, 但当剂量增加到一定程度后, 即使再增加剂量也不会相应地增加疗效。

这种情况可能与给药浓度过高有关, 如冉川莲

等^[7]对中药复方加味四逆散抗抑郁的药效学实验研究中发现,连续给药21天的低、中剂量组与正常对照组比较能明显缩短悬尾小鼠的不动时间,有显著差异,而高剂量组与正常对照组比较无明显差异,通过观察到高剂量组小鼠的粪便较低、中剂量组颜色深,粪质稀,考虑这种情况的产生可能因为给药剂量大,药物浓度过高,未经小鼠胃肠道吸收即排出体外,使药物不能有效的发挥作用。

对同一个疾病,如果选取的观察症状、指标不同,同一剂量所起的作用也是不同。如侯素春等^[6]在实验中发现,低、中、高剂量的凉血活血复方对银屑病均有一定的治疗作用,治疗效果呈剂量依赖,但中、高剂量凉血活血复方对表皮增殖、分化及血浆ET-1和血清sE-section均有明显调节作用。低剂量组仅对表皮增殖有抑制作用。

1.2 复方剂量比变化与疗效的关系

由于构成复方的单味药,剂量比的变化复杂多变,故目前对于剂量比的研究多集中在对药不同剂量比的变化研究上,也体现了剂量比发生变化后,所产生的疗效也不同,如窦骏等^[8]通过观察不同剂量黄芪配伍当归补血汤对小鼠脾细胞自然杀伤细胞(NK)活性和白细胞介素2(IL-2)产生能力的影响,结果显示,黄芪与当归之比为5:1的常规配方组成的当归补血汤能明显提高小鼠脾细胞NK活性和IL-2的产生能力。而黄芪与当归之比分别为2.5:1、10:1、20:1配伍的当归补血汤对正常小鼠脾细胞NK和IL-2活性的影响,虽有增高趋势,但与生理盐水对照组相比,差异无显著性意义。

李仪奎等^[9]研究表明,单用当归、黄芪和配伍应用均能增加失血性贫血和乙酰苯肼所致溶血性贫血小鼠的红细胞和血红蛋白;对环磷酰胺所致白细胞和血小板减少也有促进恢复效应,而且也能增加网织红细胞和骨髓有核细胞数。其中,黄芪、当归5:1比例配伍作用明显优于两药等量配伍和单味药;并证实,当归补血汤能增加钴⁶⁰照射小鼠内源性脾结节数,并能使脾脏、胸腺重量增加。黄芪5倍于当归的配伍效应明显优于两药等量配伍和单味药效果。

1.3 复方时间量变化与疗效的关系

所谓时间量效,是指随着时间的累及,所产生的疗效。单次给药的剂量乘以时间长短,即剂量的时间累及效应。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,这就是时间量效关系。如李玉萍等^[10]在实验中发现,四逆散冻干粉能够改善

果蝇的睡眠情况,但对不同性别果蝇的影响程度有一定差异。从量效关系看,雌、雄果蝇都需要较高药物剂量才能有明显作用,且雌果蝇需要剂量比雄果蝇高,从时效关系看,雌果蝇给药4天就有明显作用,雄果蝇给药7天效果明显,但是该实验没有对同一性别的果蝇继续进行不同时间的疗效对比实验。

冉川莲等^[7]采用小鼠悬尾实验方法观察不同给药剂量及不同给药时间的加味四逆散对悬尾小鼠不动时间的影响。结果为抗抑郁中药复方低、中剂量组连续给药21天,与给药7天、14天比较能明显缩短悬尾小鼠的不动时间,提示时间量效的一个递增结果。

而对于给药时间间隔上,李上云^[11]在桂枝汤双相调节作用和药物动力学研究中,在给药剂量相等,首次给药同时开始的情况下,通过以习惯的一次给药的给药方案组、效应半衰期设计的给药方案组和消除半衰期设计的给药方案组比较,疗效依次增强。因此,给药时间间隔也是影响疗效的一个因素。

1.4 拆方合方与疗效的关系

方剂是药味药量的有机结合,诸药之间有协同、拮抗的作用,药味药量的增减均会引起方剂的功效。在拆方合方实验中,涉及的不但有药的变化同时也有量的不同,如方剂中去掉一味药后,或者总剂量发生了变化,或者方剂量比发生变化。因此,其疗效的改变也有量的一部分因子。在众多的拆方合方实验研究中,多数实验研究的结论为:全方作用优于拆方及其他药味的作用,这也体现了中药复方是一个有机的整体,更能体现中医药治疗的整体观念。如李果等^[12]在六味地黄汤及其拆方的配伍规律实验研究中得出六味地黄汤全方配伍功效是优于其他各配伍组合的。

2 存在的问题与思考

所谓剂量,是指中药在所处的方剂中,对应的病证所采取的药量,不同的病症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。针对临床中中药在方剂中所能采用的剂量范围,就称之为剂量阈,要小于最小致毒量。而针对治疗目标即症候群所采用的最佳剂量范围,则称之为治疗窗阈,因此,一个中药只有一个剂量阈,却可以存在多个治疗窗阈,剂量阈包含多个治疗窗阈。对于中药复方的研究,它也存在着一一定的剂量阈和治疗窗阈,但是相对于单味中药而言,中药复方多是针对特定的治疗目标所组成的,因此,它的治疗靶向强,治疗窗阈往往较为明确,

对临床的指导意义也更大。通过回顾近年的中药复方研究发现,中药复方的量效关系研究尽管取得了很多成就,但研究仍有很多问题,仍处在一个瓶颈,未能得到理论的突破,考虑存在以下几个问题。

2.1 中药复方实验研究载体需加强

中药复方应包括原药配伍和有效成分配伍两个方面^[13],原药配伍是中医立法原则的载体,运用君、臣、佐、使方法的具体体现,目前对中药复方实验研究多是采用原药配伍,其量效研究也多是原药重量,是在这个层面上的,而有效成分是中药复方药理作用的物质,是现代医学科学手段所获得的结果,也是中药复方作用于机体产生疗效的物质基础。因此,对中药复方化学成分进行定性定量分析,再根据中药复方中各化学成分及其含量范围进一步做药理实验,研究复方的化学分配伍效应。这种方法可以消除许多杂质的干扰,具有一定的可靠性。多开展血清药理学研究,因为每味中药因产地质量的不同,其有效成分的含量不同,但同一配伍、同一证型下最终吸收转化后血清作用有效成分是相同的,其在一配伍、同一证型下的安全有效血清浓度本质是一样的,通过临床或动物实验的证治量效血清药理学检查手段可以测出其血清有效成分最低安全显效剂量和最大安全显效剂量并最终确定其安全有效血清浓度范围^[14]。

2.2 中药复方实验研究需界定剂量标准

多数的实验研究证实,剂量与疗效成正比,呈现一定的量效关系。但是同时一部分实验发现,当到达某一剂量点之后,疗效并没有增加或者反而出现下降的变化。因此,对剂量的低中高的界定应统一规范,以便从更深层次分析产生这种现象的原因,也更有利于横向纵向总结量效关系。如程先宽等^[15]以1两=13.8g和1两=3g两个标准设立大剂量组和小剂量组,分别观察桂枝汤对酵母致大鼠发热模型的作用,结论小剂量组对解热作用不明显,大剂量组则对发热模型大鼠有较好的解热作用。也提示了桂枝汤的解热作用与剂量有关。同样以此剂量换算标准,通过实验观察到四逆汤能升高放血致低血压大鼠血压,提高心率,其中大剂量组与小剂量组比较,上述作用更明显^[16]。而对大小剂量的界定,也建议从最小起效剂量开始,探索最小致毒剂量,注重方剂量效曲线关系及量毒关系的研究,在疗效性和安全性之间,在一定的剂量范围内寻找最佳量效关系,即使我们对中药复方的剂量范围能够更准确的把握其治疗窗。

2.3 中药复方实验研究量比要重视

对中药复方量比应深入研究。中药复方的特点体现了君、臣、佐、使的辨证思想,其药物配伍特点较之中药复方剂量更具特点,因此,对中药复方中的各中药量的组成变动,即复方量比之整方剂量的变化更复杂和重要。而目前对此方面的研究较少,多是集中在拆方合方的研究中,体现的是药味药量同增同减的变化和疗效的关系,而对于中药复方中中药比例的变化、比例变化的程度与疗效的研究很少,而复方量比的变化也是决定复方治疗的症候群,药力、方向的重要因素。

2.4 中药复方实验研究要合理选择参照指标

在中药复方实验研究中,多种中药复方往往针对同一种动物模型均有效,因此,量效关系的体现与其参照物的选择,即指标是否敏感、是否特异有密切的关系。排除参照物的不可参性外,才能进一步研究可能存在的量效关系。因此,指标的选择可能是量效关系中首先要明确的。如李庆生等^[2]在“肤敏膏”前期小鼠PCA实验、瘙痒实验、脱颗粒实验、IgE检测实验中,虽然结果均呈阳性,但量效关系不太稳定,而在“肤敏膏”干预调节Th1/Th2细胞因子实验中,高、中、低3种剂量组“肤敏膏”对ACD小鼠紊乱的细胞因子均显示出明显抑制作用,且药物剂量和药效之间呈现出明显的量效关系。表明较其他指标而言,该研究所选指标及实验方法更加敏感和特异。

2.5 要关注中药复方实验研究时间量效

量效关系的研究也包含时间量效的问题,一定的剂量应用不同时间产生的疗效是不同的,只谈剂量忽略时间是不全面的,包含给药时间的间隔、给药时间的长短等,但目前对中药复方的时间量效研究仍较少,尤其是总剂量不变,给药次数增加与疗效关系更是很少涉及。并且一个剂量用多长的时间产生最佳的疗效,以及随着时间的延长疗效的变化问题,研究的不多。

西药有着明确的量效关系及成熟的量效关系研究方法,与此不同,中药复方量效关系更复杂,影响因素更多,由于中药复方的量效关系是前人临床实践获得的经验积累,中药复方的治疗最终是面对不同的治疗目标,即面对不同的症候群,在安全前提下,采用最合理的治疗窗以得到最佳疗效为目的。因此,不能完全照搬西药的研究模式。而合适的方法学纳入及数理模型的建立可以拓宽我们研究的思

维方式,帮助确定准确的中药方剂量,最佳的治疗窗,能够使中药在辨证思想的指导下,进行量化,得到明确的量效关系曲线,来更好地指导临床。

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] 李庆生,李静平. 从“肤敏膏”的研发探析中药复方研究中的量效关系问题[J]. 中药材, 2008, 31(3): 111—112.
- [3] 陈玉生. 中药四逆汤治疗休克的实验研究[M]//. 中医药国际学术会议文集. 北京: 中国学术出版社, 1987: 18.
- [4] 杜标炎,张爱娟,谭宇蕙,等. 六味地黄丸对自杀基因系统杀伤肝癌细胞增效作用的量效关系[J]. 广州中医药大学学报, 2009, 26(1): 59—62.
- [5] 王欣,谢鸣. 酸枣仁汤对高架十字迷宫大鼠行为学影响的量效关系评价[J]. 中国实验方剂学杂志, 2004, 10(2): 35—37.
- [6] 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.
- [7] 冉川莲,严灿,吴丽丽,等. 抗抑郁中药复方药效学实验中给药时间与剂量的探讨[J]. 中药药理与临床, 2008, 24(4): 69—70.

- [8] 窦骏,曲卫敏. 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.
- [9] 李仪奎,徐军,张晓晨,等. 黄芪当归对药配伍的药理作用研究. 中药药理与临床, 1997, 8(2): 1—4.
- [10] 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.
- [11] 李上云. 桂枝汤双相调节作用和药物动力学研究[J]. 中医函授通讯, 1999, 18(5): 18—20.
- [12] 李果,罗云,肖小河,等. 六味地黄汤及其拆方的配伍规律实验研究[J]. 中药材, 2007, 30(2): 205—208.
- [13] 李振彬. 中药复方研究的思路与方法探索[J]. 甘肃中医学院学报, 1989, 3(3): 27—30.
- [14] 常文明,陈斌. 从证治动力学谈中药的“证治量效血清动力学”假说——建立中药血清安全剂量范围标准指南[J]. 辽宁中医学院学报, 2006, 8(2): 10—11.
- [15] 程先宽,范吉平,陈志刚,等. 不同折算剂量桂枝汤对酵母致大鼠发热模型的影响[J]. 中医杂志, 2009, 50(3): 258—260.
- [16] 程先宽,范吉平,韩振蕴,等. 不同折算剂量四逆汤对放血致低血压状态大鼠的升压作用[J]. 上海中医药杂志, 2009, 43(3): 83—85.

(收稿日期: 2011-05-30; 修回日期: 2011-07-13)

[编辑: 黄健]

(上接第 1502 页)

位,再者研究者对此存有分歧,因此在对《伤寒论》与《金匱要略》两书中计量单位的探讨中,此二者不作为重点研究。

5 结语

《伤寒论》与《金匱要略》在方药的计量方式上是一致的,均是沿用汉制,方药的计量中度量衡与非度量衡单位同时并存,以度量衡计量为主,其中最主要的、使用最多的是衡中的“两”。①度量衡单位中“度”用到尺,但仅厚朴 1 味使用,且书中厚朴还用斤、两来计量,说明尺作为中药的计量在汉代已经明显减少,有被取代的趋势。②度量衡单位中“量”用到斛、斗、升、合,其中以升的使用为最多。但从总体上,“量”主要用来计量方药的加水量、煎煮量及服用量,只有少量用于计量药物的剂量。③度量衡单位中“衡”的使用在所有计量中是最多的,有铢、两、斤 3 种,其中又以两为最多,是《伤寒论》与《金匱要略》中方药计量的最重要方式。这种以“衡”为方药主要计量的方式一直沿用到今天,但“两”已改为与国际接轨的单位“克”。

参考文献

- [1] 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, 640.
- [2] 郭明章. 张仲景方用药剂量古今折算及配伍比例的研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2009: 22.
- [3] 班固. 汉书[M]. 北京: 中华书局, 1962: 966—968.
- [4] 马继兴. 马王堆古医书考释·养生方[M]. 长沙: 湖南科学技术出版社, 1992.
- [5] 张延昌,朱建平. 武威汉代医简研究[M]. 北京: 原子能出版社, 1996: 30.
- [6] 郝万山,李赛美. 伤寒论理论与实践[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 222.
- [7] 吴翠珍,陶汉华,张宗圣. 《伤寒论》《金匱要略》方药统计及相关研究[J]. 山东中医学院学报, 1996, 20(2): 125—128.
- [8] 芦琴,张瑞贤,张慕群. 秦汉间药物计量单位的考察[J]. 中国中药杂志, 2006, 31(24): 2074—2077.
- [9] 郝万山. 汉代度量衡制和经方药量的换算[J]. 中国中医药现代远程教育, 2005, 3(3): 48—51.
- [10] 吴承洛. 中国度量衡史[M]. 上海: 上海书店, 1984: 110.

(收稿日期: 2011-01-13; 修回日期: 2011-04-15)

[编辑: 崔京艳]