

· 综 述 ·

中药量效关系研究进展

谢晚晴^{1,2} 连凤梅² 姬航宇^{1,2} 陈欣燕² 仝小林²

(1 北京中医药大学, 北京市朝阳区北三环东路 11 号, 100029; 2 中国中医科学院广安门医院)

基金项目: 国家重点基础研究发展计划 (“973” 计划) 资助项目 (2010CB30601)

通讯作者: 仝小林, 13651249262

[摘要] 中药量效关系是确定临床用药剂量的依据, 是确保用药有效性和安全性的基础。化学药量效关系研究日臻完善, 有着相对完善的概念、理论学说、原理、方法和应用, 量效关系的参数、量效关系曲线等方面的研究已经形成了较为完备的规范模式, 而且仍在不断地完善。中药量效关系的研究起步较晚, 发展较缓慢。中医方药剂量理论散在于众多古今文献及名老中医临床实践应用之中, 缺乏系统的整理和归纳。国内各研究团队开展了中医方药量—效关系科学问题的探讨, 但多集中在理论层面。现在的化学药理研究方法还不能体现方剂量效之间的关联, 中药特有的量效关系研究方法尚属空白。由于受许多因素的影响, 群体研究模式的量效关系数据与临床实践之间存在一定的距离。应从影响量效关系的因素入手, 发现量效关系与个体化治疗之间所存在的矛盾和问题, 建立中药量效关系的研究方法。

[关键词] 量效关系; 化学药; 中药; 影响因素; 群体; 个体

药物必须达到一定的剂量, 才能发挥药效作用。量效关系是在一定范围内药物的剂量 (或浓度) 增加或减少时, 药物的效应随之增强或减弱^[1], 这种关系是确定临床用药剂量的基础。药物的剂量、血药浓度和临床效应之间有着直接的关系, 大多数药物在一定剂量范围内, 量与效应成正比关系。一个新的药品, 由于没有人体应用的验证, 其有效性和安全性均是未知数。为最大限度确保用药的有效性和安全性, 必须在临床前研究指导下, 对其量效关系进行审慎和科学的探索^[2]。

1 量效关系研究概况

1.1 化学药量效关系研究日臻完善

化学药有效成分清楚, 结构明确, 作用部位、作用机理及体内的代谢途径基本清晰, 动力学指标基本能够明确测定。通过临床前动物实验及不同临床试验阶段的研究, 可获得量效关系的主要参数, 包括最小有效量或最低有效浓度、最大效应或效能、半最大效应浓度、效价强度、半数有效量、半数致死量、治疗指数、半衰期、达峰时间、最小有毒量和产生治疗效应的药物浓度范围、治疗窗 (指疗效最佳而毒性最小的药量范围) 等重要参数。这些重要参数决定了临床用药时的给药剂量、给药间隔、给药疗程等重要因素, 使得临床用药规范化。量效关系研究是新药研发的关键内容之一, 可以为药物及剂型评价、临床用药的给药方案提供重要依据^[3], 是现代药理学的

重要组成部分。

量效关系的理论学说^[1]有: 受体占领学说、修正的受体占领学说、速率学说、二态模型学说、能动力学说等。常见的数学模型有: 线性、对数线性、铈型最大效应模型 (Hill 模型) 和最大效应模型 (Michaelis-Menten 模型) 等。

化学药对于成分指标的量效关系在概念、原理、方法和应用等方面已形成了较为完善的体系。不但量效关系的参数、量效关系曲线等方面的研究已经形成了较为完备的规范模式, 而且也引入了时间的概念, 研究形成时—量—效、时—量—毒等关系。这些都表明, 化学药量效关系的研究已经日臻完善。

1.2 中药量效关系研究起步较晚

中药量效关系的研究起步比较晚, 而且发展较缓慢, 现阶段还处于积累经验阶段^[4]。单味药物的量效关系尚有一些研究, 而复方中药的量效关系研究则举步维艰, 针对中药量效关系的研究方法尚属空白。到目前为止, 还没有关于中药或方剂量效曲线的研究报道^[5], 因此, 中药的量效关系研究总体来说尚无突破^[7]。究其原因, 不但因为中药的效应成分、作用机理均不清晰, 而且中医药的传统观念——药量, 作为不传之秘占了主导地位, 致使中药复方的量效关系研究成为了难点。

中医方药剂量理论散在于众多古今文献及名老中医临床实践应用之中, 缺乏系统的整理和归纳。

古今临床医家对方药量一效关系的论述概括起来有如下四个方面:①随药量变化而会导致药物作用的效应改变。某些中药,当药量变化时,会表现出药效的双向性。如三七,剂量适中能补血活血,剂量过大则活血破血;如黄连,小剂量健胃,大剂量清热泻火;再如大黄,小剂量健胃,大剂量通腑泻下^[6]。此外,同一类中药,用量不同时,效应也会出现一定的变化。例如行气类药,适量使用时能产生较好的行气效果,过量使用时反而会耗气、破气,对人体有害。②调整用量配比能够改变药物作用的方向。例如六味地黄丸,方中重用熟地用量,以体现滋补肾阴的立意。在具体运用时,根据患者临床表现的侧重不同而调整方中药物的用量,正如汪昂在《医方集解·补养之剂》中指出:“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。”或根据症状表现调整药物剂量,如理中汤,“渴欲得水者,加术,足前成四两半;腹中痛者,加人参,足前成四两半;寒者,加干姜,足前成四两半”。或根据患者的体质强弱调整剂量,如四逆汤,组方为“甘草二两、干姜一两半、附子一枚”,“强人可大附子一枚,干姜三两”(《伤寒论》)。③整方服用剂量随主症而变化。如《伤寒论》中对发汗剂的应用:“凡发汗温服汤药,其方虽言日三服,若病剧不解,当促其间,可半日中尽三服。若与病相阻,即便有所觉,重病者,一日一夜,当日卒时观之,如服一剂,病证犹在,故当复作本汤服之。至有不肯汗出,服三剂乃解”。“凡得时气病,至五六日,而渴欲饮水,饮不能多,不当与也。至七八日,大渴,欲饮水者,犹当依证与之。与之常令不足,勿极意也。言能饮一斗,与五升。若饮而腹满,小便不利,若喘若哕。不可与之”。④调整剂型以分缓急。如《伤寒论》中的“抵挡汤/抵挡丸”、“理中汤/理中丸”、“半夏散/半夏汤”等。

国内各研究团队开展了中医方药量效关系科学问题的探讨,佟海岩^[9]认为,中药剂量的大小直接影响着药物的疗效,二者之间的变化规律有异于西药的量效关系而有其自身的特点,需要在实际应用中不断探寻中药药物剂量与药理效应的关系。段金廛等^[10]提出,中医方药量效关系的研究应以中医药方剂理论为基础,构建客观表征方药量效关系的研究模式,在此基础上,阐明其量一效关联规律。认为与证候相关是中医方药别于化学药的特征表现,也是

形成中医方药量效关系的基础条件。方药临床疗效是方药效应成分群与机体相互作用表现出的整合效应。经典方剂存在量效关系,具有双相二时段基本特征和病证—结构—剂量—物质—功效五要素关联规律。范欣生等^[11]对中药量效关系特征问题进行了探讨,认为中药的量效关系除具有一般药物所共有的属性外,又具有基于整体观的用药规则、基于七情合和配伍形成的非线性量效特点、基于量效改变而致配伍关系变化的多重疗效特点等中医药鲜明特征。姚映芷等^[12]分别从中药量效与阴阳观、“藏”“泻”观、归属观、毒性观、整体观5个方面探讨了中药量效关系基本规律,认为中药分阴、阳,药物在脏“藏”为补,用量较少,在腑“泻”为用,用量偏大。主归某经的药适量即效,次归某经的足量或大量才可见效,而不归某经的药即便药性与证相符,也不能取效。有毒之药小量递增,直至有效,中病即止。傅延龄等^[13]拟从经方本原剂量考证、方药剂量发展变化历史研究、证—量—效关系研究、方剂结构与量效关系研究、方药量效关系影响因素研究、随证施量原则研究以及方药临床用量控制策略与方法研究等7个方面开展方药量效关系的文献与理论研究。仝小林等^[14]认为,应当建立以临床疗效评价为中心、结合实验研究和文献研究的多学科的方药量效关系研究模式,要探索最佳剂量范围,合理阐释“量”和“效”的科学内涵。以文献研究为基础,归纳、总结、分析历代中医临床用药经验,在此基础上,凝炼、完善中医方药剂量理论,指导临床和实验研究,形成“以药为本体”和“以人为本体”的剂量理论。

现代中医方剂的实验研究中,分光光度法、电位分析法、薄层扫描法、高效液相色谱法、气相色谱法等技术被广泛应用,研究人员从药物的化学成分、功效组团等方面对方剂药效物质基础进行了深入阐释。据不完全统计,现已经对600多首方剂进行了不同层次的研究,并期望以此来解释中药的作用机理,指导临床合理、科学地使用中药。这些成果为方药量一效关系的物质基础和作用机理研究提供了可参考和可借鉴的宝贵经验^[15-21]。

中药是应用于人体的科学,任何研究的落脚点终究还应该是临床。中药的临床疗效主要是指所选方剂作用于人体产生的效应,包括了人体的能动性。现在的化学药理研究方法还不能体现方剂量效之间的关联。建立有效沟通“量”与“效”的研究方法,是

中药方剂量效关系研究中的关键问题。动物实验中所得到的药效物质基础、功效组团以及作用机理、作用途径,是否真的能够与临床实际吻合,是否能够有效指导临床应用,仍然是值得思考的关键问题。

2 量效关系研究的瓶颈和困惑

同样剂量的药物,由于受许多因素的影响,作用于人体后可能出现不同的效应。这些影响因素包括:体质、年龄、性别、病理情况、遗传异常、心理因素、营养状况等人体的因素,以及药物的剂型、药物的相互作用、给药途径、用药间隔等药物的因素^[22]。受这些因素影响,人对药物的反应存在个体差异,有的甚至很大。使得已有量效关系研究的数据在实际应用中出现偏差。

从量效关系的研究目的和研究方案来看,量效关系的研究具有群体研究的特点,群体研究结果只告诉医生具有某种特征的患者群在诊断和治疗过程中存在哪些共性的规律,只能告诉人们疾病发生、发展和转归过程中具有共性的规律,无法揭示个别病例中存在的特殊规律。临床医生的实践是对每一位患者进行诊断治疗,其工作对象并不是以人群为单位^[23]。因此,群体研究方法与临床实践之间存在一定的距离,大量开展临床群体研究仍不能满足临床工作的需要。以上问题使科学界和医学界认识到人与人之间的确存在着个体差异现象,并开始关注个体化治疗。

3 个体化治疗

个体化诊疗基于以人为本、因人制宜的思想,充分注重人的个体差异性,进行个体医疗设计,采取优化的、针对性的治疗干预措施,并据此拓展到个性化养生保健以及包括人类生命前期的生命全过程,最终实现由疾病医学向健康医学的转化。1956 年美国生物化学家 W. D. 哈尔教授在《生化学个体性》一书的最后一章中,大力提倡生物学个体性的个体化医学,但一直未引起医学界的足够重视。随着人类基因组学计划的实施,医学越向微观发展越要向个体化迈进,如药物基因组学提出为每个人治病“量体裁衣”、行个体化治疗^[24],环境基因组学提出了人与环境的相互作用问题等。人群个体差异现象存在于医疗实践的诸多方面,也使其成为影响量效关系的一个重要因素^[25]。

综上所述,虽然量效关系研究是判断新药有效性和安全性的基础,然而量效关系因人体等许多因素,难以全面解释和涵盖临床实践中的诸多问题。

1996 年,世界卫生组织提出,21 世纪的医学将从群体治疗向个体治疗发展。因而在个体化治疗越来越得到重视的当前,我们应从影响量效关系的因素入手,发现量效关系与个体化治疗之间所存在的矛盾和问题,进一步完善量效关系的研究方法以更好的服务于临床。

参考文献

- [1] 杨世杰,杨宝峰,颜光美,等. 药理学 [M]. 北京:人民卫生出版社,2010:7-9.
- [2] 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.
- [3] 杨进波. 创新性药物临床试验剂量和给药方案的探索和确定 [J]. 中国临床药理学与治疗学,2003,13(8):841-846.
- [4] 杨进波. 创新性药物临床试验剂量和给药方案的探索和确定 [J]. 中国临床药理学与治疗学,2003,13(8):841-846.
- [5] 贺德辉. 中药量效关系刍议 [J]. 时珍国医国药,2000,11(10):913.
- [6] 尚尔鑫,段金廛,唐于平. 基于计算模拟的中药及方剂量效关系研究方法概述 [J]. 中国中医药信息杂志,2010,17(增刊):120-123.
- [7] 段金廛,范欣生,宿树兰,等. 中药及方剂量效关系的研究进展与思考 [J]. 南京中医药大学学报,2009,25(4):241-245.
- [8] 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.
- [9] 佟海岩. 浅议中药的量效关系 [J]. 贵阳中医学院学报,2005,27(3):48-49.
- [10] 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.
- [11] 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.
- [12] 姚映芷,尹刚,范欣生. 中药量效关系基本规律探讨 [J]. 南京中医药大学学报,2009,25(1):10-12.
- [13] 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.
- [14] 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.
- [15] 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.
- [16] 王跃生,饶毅,魏惠珍,等. 基于“内标”多控法测定四

