

论方药剂量的两种临床控制策略

宋 佳 傅延龄*

(北京中医药大学基础医学院, 北京市朝阳区北三环东路 11 号, 100029)

基金项目: 国家重点基础研究发展计划资助项目(2010CB530604)

* 通讯作者: fuyanling@bucm.edu.cn, (010)64287090

[摘要] 中药方剂常具有较低的阈剂量和较宽的治疗窗, 使得中药临床剂量变化非常灵活, 但任何一首方剂, 一味中药, 对任何一位患者而言都存在一个“极限剂量”, 不超过“极限剂量”是保证临床用药安全的前提。此外, 通过文献整理的方法总结了古代医家在保证用药安全的前提下如何有效控制剂量, 以达到祛邪愈病的目的。研究认为, 古代医家常用两种剂量控制策略, 一为试探性给药法, 一为阶梯式给药法。

[关键词] 剂量; 控制策略; 量效关系; 极限剂量

1 中药的阈剂量与治疗窗

谈到用药剂量或量效关系, 就不得不引入两个概念: 阈剂量与治疗窗, 前者指方药起效的最低剂量, 亦称最小有效量, 后者指药物的有效剂量范围, 指从阈剂量到药物发挥治疗作用的最大剂量之间的剂量范围^[1]。与西药规范严格的阈剂量与治疗窗明显不同的是, 中药的阈剂量普遍较低而治疗窗则普遍较宽^[2], 以《伤寒杂病论》一书为例, 茯苓最小剂量为 3.5g(6 铢), 最大剂量可达 111.3g(8 两), 石膏的治疗窗更为宽广, 最小量在麻黄升麻汤中仅用至 3.5g(6 铢), 最大量在白虎汤、竹叶石膏汤中竟用至 222g(1 斤), 再如明代张景岳用地黄, 最小量仅为 1.9g, 最大量可达 111g, 缪希雍用人参可从 3.3g 用至 111g, 诸如此类的例子不胜枚举。

正是这种较低的阈剂量与较宽的治疗窗, 造成了中药的剂量变化非常灵活, 同样的药物, 在不同的医家、不同的患者身上所体现出的剂量值可以千差万别, 有趣的是, 这千差万别多姿多彩的剂量似乎都能取得较好的临床疗效。有学者研究, 任何一首方剂, 任何一味中药, 其临床剂量与疗效之间并非简单的正相关, 部分药物在一定剂量范围内, 随着剂量的增加, 疗效会相应提高, 但当剂量超过一定的限度, 不仅疗效不会提高, 而且会出现毒性反应, 有的疗效反而下降, 甚至产生不同的药效作用^[3]。当方药的临床疗效与毒性反应互相抵消时的剂量值, 不妨以之为方药的极限剂量, 超过这个极限剂量, 患者就会出现不耐受甚至中毒的情况。

应该说, 每一首方剂, 每一味中药, 对于每一位患者而言, 都存在这样一个“极限剂量”, 不超过这个

极限剂量是保证临床用药安全的前提。如何确定最优剂量值或最佳治疗窗, 是摆在每一位医者面前的问题。古代医家对临床最佳剂量的确定有两种最为常用的方法, 一为试探性给药法, 一为阶梯式给药法。

2 试探性给药法

试探性给药法是先凭医者经验确定一个首服量让患者服用, 然后根据患者是否出现某些服药反应来决定是否续服及对续服药量进行及时调整, 从而达到祛邪而不伤正之目的, 常用于一些作用峻猛或毒副作用较大的方药。试探性给药法久已有之, 被奉为“医门之规绳, 治病之宗本”之《伤寒杂病论》一书就常见此法, 如治疗结胸证的大陷胸丸方后这样注明: “水二升, 煮取一升, 温顿服之, 一宿乃下; 如不下, 更服, 取下为效”^{[4]55-56}。即根据患者下利与否来判断是否续服, 又如抵当汤与抵当丸方亦以下利与否作为判断是否继服的标准。大陷胸丸、抵当汤及抵当丸属攻逐之方, 药性峻猛, 前者含有大黄、葶苈子, 后两者则含有水蛭、虻虫、大黄, 均为攻伐峻烈之品, 用之不慎, 极易造成不良后果, 因此, 首服量一定要从小剂量开始, 然后再根据患者的服药反应进行及时调整。

我们会对明代医家的用药情况进行研究, 发现明代医家临床亦常用试探性给药法。如明代医家汪石山善用人参、黄芪, 而且用量较之他药明显偏多, 但人参既有助肺火之弊, 又有补塞太过之忧, 用之不慎, 极易变生他证, 此时就需试探性给药。如治疗一内伤兼外感的年轻患者, 症见胃脘胀闷, 四肢微厥, 吐水或酸或苦, 大便燥结, 小便赤短, 身体瘦弱, 不能起止, 辨证为饮食劳倦内伤, 兼以外感。先投以独参

汤3剂,患者呕吐安止,后将人参加作一两,吐又复作。汪机认为,“此由补塞太过,而无行散佐使故也”,遂将“人参减作七钱”,并酌加姜附夏苓苍朴等品,服用20余剂,诸症皆减^{[5]73}。可知药有偏性,既能治病,也能致病,在遇到症状错综复杂的案证时,为确保扶正而不助邪,祛邪而不伤正,必须仔细斟酌,密切观察患者服药反应,及时调整方药剂量,方可收效。

再如缪希雍在《先醒斋医学广笔记》中记载了自己忽患口角歪斜,右目及右耳根俱痛,右颊浮肿的整个治疗经过,辨证为内热生风生痰之证,拟定养阴清火之汤药,服用近两月病始痊愈,又于前方加入参2钱服用,仅服2剂,便觉浮火上升,即去之^{[6]3}。此案乃由痰热胶结、风痰相搏所致,而人参有助火生热之弊,因而在发病起初两个月内服用的方药中并无人参一药,全方以滋阴清热之药为主,病愈之后,拟加用人参以扶正,先从小量2钱开始,服药后觉火气上升,便即去之,而在其后用以善后调理的丸方中亦未再用人参,此案所用便是试探性给药法。

需要注意的是,试探性给药法需要对患者服药后出现的反应详审明辨,上述两例根据患者服药后“吐又复作”,“觉浮火上升”,判断人参过量,遂立即减量或去掉,但临床上还常见有些看似症状加重的反应实则由药力不足引发,正如“药不瞑眩,厥疾弗瘳”,有些类似药物中毒症状恰恰是正邪交争、祛邪外出的体现。缪希雍在《先醒斋医学广笔记》治痈疽篇中收载一瘰癧丸方,方后备注“服后腹疼勿虑,此药力追毒之故”^{[6]109},表达的也正是此意。因此,对这种类似中毒反应实则由药力激荡内邪与正气相搏导致的症状,就应斟酌再三,判断是由药力太过所致还是药力不足引发邪正相搏所致,进而调整剂量。仍以《石山医案》为例,书中载有两则服用人参之后症状加重的案例,一则为症证发作,自服清暑益气汤后症状转重,汪机诊后认为,此方与病情相宜,然邪重剂轻,故病不去,“令以参、术加作五钱,芪三钱,茯苓一钱,陈皮七分,甘草五分,煎服病退”^{[5]70-71},另一则为劳倦内伤为疏生脉汤一方,初用人参二钱,服后病觉似重,判断为邪重剂轻,遂将人参加至5钱以养内,黄芪五钱以固表,配以他药煎服10余剂后病稍安^{[5]98}。可见试探性给药法掌握起来并非易事,需要医者胸中自有定见,才可制定下一步治疗方案,这绝非一日两日之功。但仔细推敲也并不是毫无规律可循,以此二则医案为例,若为人参过量,则患者应出现气机壅滞、浮火上炎等一些与人参药性偏弊相关的症状;若只表现为原有症状的加重,则多为药

力不足以胜邪所致。总之,作为医者面对患者出现的任何服药反应都要审因度势,明察秋毫,方能乱中求准,不致错判误判。

3 阶梯式给药法

阶梯式给药法包括两种给药方式:阶梯式增量给药法与阶梯式增时给药法。前者是采用逐步增加药量的方法,后者则采用药量不变而延长服药时间的方法,都是为求药力渐次积累,最后达到祛邪愈病之目的,阶梯式给药法常用于病程缠绵,迁延日久,正气已伤,病状复杂,病势稍缓的病证。

3.1 阶梯式增量给药法

阶梯式增量给药法首先需要确定剂量的量级,陈克新等^[7]认为,中医的很多临床资料无法用精确的数字描述,而用量级方法将其分成不同的等级进行研究则更为科学,并针对《伤寒论》中的承气汤类方、泻心汤类方及桂枝汤类方的剂量进行比较,提出经方剂量存在大、中、小三个量级。国内有学者通过大量的方剂分析初步揭示了中药剂量分布的特征,具体表现为^[8]:中药剂量分布并不是常态的,一般都有3个集中区,即大、中、小剂量区,中剂量区集中的方药数量最多,与一般所说的常用剂量范围较为接近,而大、小剂量区集中的方药数量相对要少。其中相邻两个剂量范围相差约一个数量级,大剂量范围与小剂量范围差别一般可达两个数量级。民国时期余霖亦曾提出关于中药剂量范围的理论,同样他也主张将中药剂量分为大、中、小3个剂量等级,然后根据病情需要选择应用,如生石膏大剂量用6至8两,中剂量用2至4两,小剂量用8钱至1两2钱^[9]。基于此,我们将中药剂量分为4个量级,量级1代表小剂量,量级2代表中剂量,量级3代表大剂量,量级4代表超大剂量,至量级4时则多超出一般患者的耐受能力,容易出现中毒甚则危及生命的后果。

由于方药剂量受患者、地域、气候、病证、药材等多种因素的制约,对不同的方药而言,4个量级的剂量范围互不相同,而同一方药,对不同的患者而言,所能耐受的4个量级的剂量范围也互不相同。由于量级的不确定性给临床上阶梯式给药法带来一定难度,因此,临证中阶梯式给药法常需与试探性给药法结合运用,即在试探性给药的基础上进行阶梯式增量,如《伤寒杂病论》治疗脾约证的麻子仁丸,方后注曰:“上六味,蜜和丸如梧桐子大。饮服十丸,日三服,渐加,以知为度”^{[4]78-79}。此例以每服10丸,日三服作为量级1,以是否大便作为试探依据,从低剂

量级逐渐增加,直到大便通畅。又如桂枝汤“若一服汗出病瘥,停后服,不必尽剂。若不汗,更服依前法。又不汗,后服小促其间,半日许,令三服尽”^{[4]26},即先以一服量作为量级1,然后根据病人服药后是否出汗来决定是否继续服用或是否加量至量级2或量级3。再如乌头桂枝汤方“初服二合;不知,即服三合;又不知,复加至五合。其知者,如醉状,得吐者为中病”^[10],先以二合量作为量级1,以是否出现酒醉及呕吐症状作为试探依据,逐渐加至三合、五合。理中丸方“以沸汤数合,和一丸,研碎,温服之。日三四、夜二服;腹中未热,益至三四丸”^{[4]104},先以每服一丸作为量级1,根据腹中是否发热来判断是否将每服一丸增至三四丸(量级2或量级3),此四者皆是试探性给药法与阶梯式给药法相结合的例证,足见仲景临证施量的审慎严谨、合理规范,不愧为“医门之规绳,治病之宗本”,实足为后人所称道。

张仲景之后这种阶梯式给药法亦广为所用,如《肘后备急方》治疗心中客热一证,以莎草根和蜜为丸,先“每空腹以酒及姜蜜汤饮汁等下二十丸,日再服,渐加至三十丸,以瘥为度”^[11]。《备急千金要方》中治疗眼暗不明,寒则泪出的补肝丸方,先“酒服如梧子二十丸,日再服,加至四十丸”^[12]。均是阶梯式增量给药法之例证。再以明代医家为例,如李时珍《本草纲目》中就收录有很多需逐渐加量服用的验方,试举两例,如以葶苈和蜜为丸治疗水肿尿涩证,服法为“每服五丸,渐加至七丸,以微利为佳”;又如以赤白茯苓、没药、破故纸四药酒糊为丸治疗痔漏,服法为“酒糊丸梧子大,每酒服二十丸,渐加至五十丸”^[13]。诸如此类阶梯式增量给药法在《本草纲目》中屡见不鲜。缪希雍曾治疗一产后虚喘患者,症见泄不止,手足冷,发喘,床亦动摇,神飞荡不守。一医以人参五钱,附子五分疗之,病情如故,加参、附,亦不效,后渐加至参3两、附子3钱,一剂霍然而起^{[6]74}。此案即为典型的阶梯式增量给药法,且量级跨度较大,从五钱至三两,差距竟达6倍之多,若非医者对前定治法坚信不疑则实难收效。

3.2 阶梯式增时给药法

阶梯式增时给药法类似俗称的“守方”,常用于病程缠绵日久的疾病,非一日两日可收功,需待药力累积,轻剂缓图,方能从量变到质变,达到祛邪愈病之目的。同前面“阶梯式增量给药法”的剂量分级类似,“阶梯式增时给药法”是按服药时间分为4个梯度,我们将其分别定为疗程1、疗程2、疗程3、疗程4,当然对于不同的患者,不同的病证而言,未必都需

按照4个疗程来分,而每个疗程的时间跨度也要根据临床实际情况而定,有的可能为1周,有的可能为1月,甚至更久。

阶梯式增时给药法在古今临床中亦较为常用,如近代名医岳美中先生就曾记述了1935年他在山东跟随当地一位名老中医临证期间,发现老中医治疗慢性病的处方,除了一般的调理气血、滋阴温阳的寻常方剂外,并未见什么奇方妙药,大为不解,便询问老中医为何平常方子会取得如此之高的疗效,老中医笑答曰:“治疗慢性病,除掉先认识到疾病的本质,再辨证准确、遣方恰当以外,‘守方’要算是第一要着”。并以其治疗一肺癆青年为例,令患者服用加味六君子汤整1年方获痊愈。此外,岳美中先生还记载有蒲辅周先生治疗习惯性感冒的病案,疏方玉屏风散,总量270g,碾成粗末,分作30包,每日1包水煎分2次服下,服用两月后冒风触寒,毫不再发^{[14]18}。鉴于上述两例,岳美中先生深有感慨:“一些慢性病,都是由渐而来,非一朝一夕之故,其形成往往是由微查的不显露的量变达到质变,则其消失也需要经过量变才能达到质变。……一个对症药方,初投时或无任何效验可见,若医生无定见,再加上病人要求速效,则必致改弦易辙。……倘一中止药力,或另易它方,那将如患者东行向愈的光明前途,反而强扭之使西,不仅走向黑暗,前功尽弃,还恐怕枝节横生,造成另一种疾病。……就治病来说,对久虚积损之证,药投之数剂,即立冀有效,也往往是不合逻辑的”^{[14]19}。此段文字深刻阐述了这种阶梯式增时给药法在治疗病程绵久、病势相对稳定之证时的重要性与必要性。

翻阅历代医籍这种守方服用数月甚至数年之久的案例比比皆是,以我们重点研究的明代医家为例,如虞抟在《医学正传》中记载一治疗虚损证病案,症见眩晕,厥而不知人事,六脉浮洪而濡,辨证为气血大虚证,与大补气血之药,倍人参、黄芪,或加附子引经,间服紫河车丸、补阴丸之类,如此调理二月余,服煎药200余剂,丸药三五料,其证渐不厥,饮食如故^[15]。如汪机在《外科理例》中记载一腿痛患者,历久不愈,疮口紫陷,脓水清稀,服用攻毒之剂后变症蜂起,灸以附子饼,并服十全大补汤百余剂而愈^{[15]54}。此两例一者服用200余剂,一者服用百余剂,服药时间皆逾数月之久,足见很多病证需待药力渐次累积方可收功。

王肯堂在《证治准绳》曾记载一背疮溃发病案,症见疮口大如旋盘而色赤,因患者平素常服金石之

药,遂用退热解毒、补养气血之剂治疗,半个月后患者肌生脓少,病情转好,遂嘱患者继服前药百余剂,方可痊愈。后患者仅服至疮口平便未再续服,一个月后王肯堂切其脉甚为沉微,认为前药所生气血止可供疮平而已,于真气则已衰竭,不可治也,后患者果于疮口结痂半月后死亡,此即是服药疗程不足导致的严重后果^[16],亦即上文所引岳美中先生提到的“患者东行向愈的光明前途”走向黑暗,前功尽弃。

楼英在《医学纲目》记载一妇人因情绪抑郁,三月后乳房下、贴肋骨处生一结块,并逐渐长大,伴见饮食减少,晨觉口苦,月经不行,两手脉微短涩等症,予人参、白术、当归、黄芪佐以气药作大剂服用,服前补药百余帖后,食及平时之半。继服前药一个月,脉气渐充,又与前药吞润下丸百余剂,月经不及两月而至,涩脉减五分四,后调理年余而安^[17]。可见病非一日酿成,祛病亦非一日之功,切不可急于求效,否则将欲速而不达。

缪希雍在《先醒斋医学广笔记》中记载一治疗自汗无间,夜不能寐的病案,立法为养血补心,以(炒)酸枣仁一两为君,臣以生地黄、白芍、麦冬、五味子、当归、枸杞子、阿胶、龙眼肉等药,服至32剂,病症如故,患者家属疑虑是否继守前方,缪希雍认为,阴血者难成而易亏,仍投前剂,服至42剂,患者忽得睡,汗渐收,睡愈熟,睡至四日夜,一醒霍然,颜色逾常,血足而色华^{[6]74-75}。对于靠时间累积而逐渐获效的治疗方法,常常由于服药多日而未见起色,致使医者或患者心生疑虑而改弦更张,半途而废。这就需要医者有胆有识,胸有成竹,及时解除患者的忧虑,使之耐心服药,静待病势好转,方能却病就愈。

上述诸例是从明代医籍中选取的较为典型的阶梯式增时给药法之医案,信手翻阅古代医书,诸如此用法的例子俯仰可得,不胜枚举。很多病例服药帖数动辄百余帖以上,服药时间可逾数月甚至数年之久,治病之不易,不禁令人想起那句俗语“病来如山倒,病去如抽丝”。临床中以一二剂取效者固然令人叹服,然以百余剂甚至数百剂收功者亦可敬可佩,因为这种依靠药力缓积而取效的施药方法“表面看来,似乎迟缓颡预,驷马十驾,有逊于骏足千里。实际非有卓识定见和刚毅的精神,是不能长期守方的”^{[14]21}。很多疾病看似发病急骤,仅在一二日内即成重势,然冰冻三尺,非一日之寒,发病之前病邪的积累,正气的伤损,必是经过多日酝酿才致量变引起质变,进而导致诸症蜂起,因此,治疗上亦不能急于求成,否则将欲速而不达,尤其是一些阴精亏损较甚

的病证,阴血难成而易亏,决不可责效旦夕。

通过前文论述,我们深感中药证—法—量—效系统的复杂多变,难以把握,而古代医家面对着如此庞杂之体系,在丰富的临床实践与个人体悟基础上积累了很多调控剂量的策略,深入挖掘这些剂量调控策略将是构建中药剂量理论宝库的重要基石。近些年来,随着中医药标准化工作的广泛开展与日益渗透,使得当今中医临证施量多了一份规范保守,少了一份灵动活泼,加之患者与医者求功心切,以致无论是试探性给药法还是阶梯式给药法,都面临着被渐渐遗忘甚至弃用的处境。是得是失,继承还是扬弃,我们更需要在反思中前行。

参考文献

- [1]傅延龄,蔡坤坐,宋佳.关于方药量效关系文献理论研究的思考[J].北京中医药大学学报,2010,33(9):601-605,640.
- [2]于淼,韩佳瑞,焦拥政,等.中药与中药复方剂量阈、治疗窗的构建及思考[J].中医杂志,2011,52(20):1793-1794.
- [3]雷载权,张廷模.中华临床中药学[M].北京:人民卫生出版社,1998:143.
- [4]张仲景.伤寒论[M].北京:人民卫生出版社,2005.
- [5]汪机.石山医案.//高尔鑫.汪石山医学全书[M].北京:中国中医药出版社,1999.
- [6]缪希雍.先醒斋医学广笔记[M].北京:人民卫生出版社,2007.
- [7]陈克新,丰卫平,刘秀红.《伤寒论》中的量级价值观念[J].河南中医,1992,12(2):59-60.
- [8]许国振,谢守敦.古今中药超大剂量应用集萃[M].北京:中国医药科技出版社,2005:20.
- [9]芦琴,周新萍.中药剂量发展源流浅析[J].甘肃中医,2009,22(8):54-55.
- [10]张仲景.金匱要略方论[M].北京:中国中医药出版社,2006:45.
- [11]葛洪.肘后备急方[M].天津:天津科学技术出版社,2005:267.
- [12]孙思邈.备急千金要方[M].北京:华夏出版社,2008:122.
- [13]李时珍.本草纲目[M].见:李时珍.李时珍医学全书[M].北京:中国中医药出版社,1996:941-942.
- [14]陈可冀.岳美中医学文集[M].北京:中国中医药出版社,2000.
- [15]虞抟.医学正传[M].北京:中国古籍出版社,2005:134.
- [16]王肯堂.证治准绳·疡医.//陆拯.王肯堂医学全书[M].北京:中国中医药出版社,1999:1140.
- [17]楼英.医学纲目[M].北京:中国中医药出版社,1996:188.

(收稿日期:2012-03-30;修回日期:2012-04-09)
[编辑:黄健]