

· 综 述 ·

中药复方量效关系研究现状

张 斐¹ 杜武勋^{2*} 朱明丹² 许艳伶¹ 冯利民¹

(1. 天津中医药大学, 天津市南开区玉泉路 88 号, 300193; 2. 天津中医药大学第二附属医院)

基金项目: 天津市中医药管理局中医、中西医结合科研课题(11053);

国家自然科学基金资助项目(81173159); 国家自然科学基金青年基金资助项目(81102534, 81101512)

* 通讯作者: cnduwux@yahoo.com.cn, (022)60335344

[摘要] 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。由于中药复方量效关系受诸多因素的影响, 且研究起步较晚, 发展缓慢, 故尚未形成系统的理论体系及研究方法。现在的研究主要从研究思路的探讨、理论文献的挖掘、拆方研究、血清药动学研究及代谢组学等入手, 今后应当在传统中医药基础理论的指导下, 借助现代先进技术, 从微观的角度, 更深的层次探索研究中药复方剂量与功效的关系。

[关键词] 中药复方; 量效关系; 研究进展

量效关系^[1]是指药物的效应在一定范围内随着剂量的变化而变化, 这种关系是确定临床用药剂量的基础。现代化学药物的量效关系研究已经形成了较为完善的模式, 并且仍在不断深化。中药复方是根据数千年来的实践经验了解药效的, 虽然其临床疗效显著, 但其物质基础、作用机制、体内代谢过程等难以阐释清楚, 极大地阻碍了中药复方走向国际。历来有“中医不传之秘在于量”的说法, 可见剂量对疗效的发挥有着重要的影响。因此, 研究中药复方的量效关系是亟待解决的问题, 现将近年来的研究概况综述如下。

1 中药复方量效关系的特点

化学药物的疗效往往取决于药物的服用剂量、服用时间, 故常用量效曲线、时效曲线来描述。中药复方的量效关系不仅有化学药物的共有属性, 同时又具有鲜明的中医药特色。中药有其独特的四气五味、升、降、浮、沉的药性理论, 大多数单味中药都具有多功效的特点, 在治疗具体疾病时往往需要发挥其中的部分功效, 而药物功效的发挥方向受配伍、剂量、炮制、剂型、煎服方法等诸多因素的综合影响。组成复方的中药少则四五味, 多则 20 余味, 单味中药本身包含着很多不同的成分, 在分子层面上就相当于一个小的中药复方, 中药复方在经过一系列复杂的化学反应后, 每个单位被重新拆分整合, 形成了新的疗效物质成分, 故中药复方的疗效绝不是单味药的简单相加。张岩^[2]等提出中药复方中影响“效”

的“量”的概念是多层次、多角度的, 认为“量”的传递过程可以理解为从处方量到饮片量、煎出量、摄入量再到吸收量的过程, 目前方药中“量”对“效”的影响因素基本可以涵盖“量”在传递过程中的各个环节。另外, 中药复方剂量复杂性的因素还与地理环境、气候和患者体质、病情轻重等有关。由此可见, 中药复方的量效关系受诸多因素的调控。

与证候相关是中药复方区别于化学药物的特征表现, 也是其特有量效时效关系的基础条件。中医治病讲求辨病与辨证相结合, 临床中一个中药复方往往能治疗多种疾病的类似证型, 而相对于每个病的起效量未必相同, 故中药复方往往具有较低的“剂量阈”和较宽的“治疗窗”。中药复方作为理、法、方、药中的一环, 是在辨证和确定病机即每个阶段的病理状况后立法选药组方的, 可见辨证与组方环环相扣^[3]。故中药复方的量效关系绝不只是单纯的量与效的双边关系, 更应重视量、效、证的三角关系。病证的复杂性, 以及复方的复杂性, 使得中药复方的量效关系异常复杂, 比起化学药和生物药的量效关系更难以控制与把握^[4]。

2 中药复方量效关系研究现状

在临床应用中, 中药往往以组方的形式发挥其治疗效果, 故近年来, 对复方的研究越来越重视。目前对中药复方量效关系的研究主要有以下几点。

2.1 研究思路的探讨

由于中药复方量效关系的研究尚处于萌芽阶

段,尚未形成系统的理论体系,虽然一部分研究工作已经开展,但收效甚微,故许多医家从理论出发,旨在探讨一种适合中药复方量效关系研究的特有方法。全小林等^[5]认为,应当以临床疗效评价为中心,结合实验和文献研究等多学科的方药量效关系研究方法,探索最佳的剂量范围,合理阐释“量”和“效”的科学内涵。在文献研究的基础上,归纳、总结、分析历代医家的临床用药经验,提炼、完善中医方药剂量理论,对于提高中医药的临床疗效,指导临床合理、安全、有效地用药具有重要的意义。段金廛等^[6]提出,在中医方剂理论的基础上,建立客观表征方药量效关系的研究模式来阐明中医药的量效关联规律。他认为,方药的临床疗效是通过方药的效应成分与机体之间相互作用后表现出来的。经典方剂存在的量效关系具有双相二时段基本特征和病证—结构—剂量—物质—功效五要素的关联规律。范欣生等^[7]认为,中药的量效关系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。傅延龄等^[4]认为,可以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研究。

2.2 基于理论、文献的研究

姚映芷等^[8]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的基本规律。他认为,中药分阴、阳,药物在脏以藏为补,用量相对较少,在腑以泻为用,用量则宜偏大。主归某经的药适量即有效,次归某经的需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。有毒之药应小剂量递增,中病即止。尚尔鑫^[9]等以《金匱要略》所载的方剂为研究对象,分析方剂中药物的功效,并进行统计分析,绘制量效关系曲线。通过分析可发现,方剂中药物的常用量相对集中,这与其所表现出的功效具有一定的变化趋势。此外,药物用量还受主治病证、配伍关系、剂型等因素影响。从药物用量的角度对中药功效多样性的研究探索性地解释了方剂药物的量效关系。

随着计算机技术的发展,使得从海量的方剂数据中获取有效、潜在有用的中药复方量效关系成为可能。汤尔群^[10]等应用基于人工智能技术研制的“中医处方智能分析系统”对《伤寒论》112 个处方进

行知识挖掘时发现,“中药剂量范围”这一数据是影响智能分析结果的要素之一,进一步研究发现,中药剂量范围的区间(上限至下限)和起点(即下限)是反映该中药敏感度的关键量,越是敏感的中药,剂量区间越窄,起点越低,反之剂量区间越大,起点越高。

2.3 拆方研究

基于中药复方由多个单味中药组成,推测单味药之间的配伍可能存在一定的比例关系,现今多采用拆方研究,比较药物不同用量配伍对某特定药效的影响,以求寻找出最佳剂量的配比关系,增强药效,组成新配方,这一新思路无疑对方剂组成原理及方药量效关系的研究有极大的推动作用。拆方研究主要有正交设计法和均匀设计法。

2.3.1 正交设计 正交设计是进行多因素多水平试验效率最高的设计方法,利用一整套规格化的正交表可以使每次试验的因素及水平得到合理的安排,通过分析试验结果能获得较全面的信息,从中找出各因素对试验观察指标的影响,并能找出各因素的主次地位及交互作用,能发现诸因素各水平的最佳组合^[11]。杨清华^[12]等运用正交设计法筛选中药复方天麻钩藤饮的优化处方,分析探讨其最佳配伍关系和配伍剂量。结果显示,天麻钩藤饮及其优化处方均有明显的降压作用,天麻钩藤饮优化处方的最佳配伍剂量为天麻 6g,钩藤 15g,石决明 18g,桑寄生 9g,川牛膝 9g。

2.3.2 均匀设计 均匀设计法是数论和多元统计相结合的一种实验设计方法,它可保证试验点具有均匀分布的统计特性,可使每个因素的每个水平做一次且仅做一次试验,它着重在试验范围内考虑试验点均匀散布以求通过最少的试验来获得最多的信息,因而其试验次数比正交设计明显减少,故均匀设计特别适合于多因素多水平的试验和系统模型完全未知的情况。林瑞红等^[13]采用均匀设计,将变应性鼻炎小鼠模型卵清蛋白滴鼻后 10 分钟内的挠鼻次数作为行为学疗效判定指标,探讨加味麻黄附子细辛汤组方合理性及配比剂量。结果显示,各药物在方中的重要性依次为:附子、黄芪、防风、麻黄、细辛、白术,从而提示该方以附子、黄芪共为君药,防风、麻黄为臣,细辛、白术为佐使药最为合理。

2.4 血清药动学研究

基于药物(直接作用于胃肠道的药物除外)起作用必须被吸收进入血液的事实及传统中药口服给药的用药特点,即无论经过何种途径,其有效物质必须

以血液为介质输送到靶点,从而产生作用。因而给药后的血清才是真正起作用的“制剂”,血清中含有的成分才是复方的体内直接作用物质。

2.4.1 证治药动学 早在 20 世纪 90 年代初,黄熙等人就提出了“证治药动学”的概念,并且又将其细分为辨证药动学和复方效应成分药动学两个概念,前者是指同一药物的不同证的药动学参数经统计学处理,有差异显著性,这种差异明显影响药物疗效和毒副反应,经辨证施治后这种差异可减小或消失,后者则认为,中药复方的君臣佐使配伍可影响彼此化学成分在体内的药动学,并与疗效和毒副作用密切相关^[14]。常文明^[15]等人在此基础上提出了“证治量效血清药动学”的假说,即同一中药在不同证型和不同复方配伍中其血清有效成分安全量效参数经统计学处理后应有显著差别,这种差别应可明显影响药物临床反应和毒副反应,经辨证施治及调整方剂配伍后,这种差别可消失和减轻。基于此假说可以探讨复方药物不同配伍中的血清有效成分安全量效关系,监测血清药物浓度,使药物疗效达到最大化。

2.4.2 血清药理学 中药血清药理学研究方法是基于含药血清中的药物浓度在一定范围内与给药剂量直接相关,吸收进入血循环的药物越多,血药浓度就越高,所取含药血清的体外药理效应也就越强,同时,药物进入体内后,不同药物剂量在体内的吸收、分布、代谢、排泄不同,血药浓度达峰时间亦不同,起效时间亦不同,故可以用含药血清在体外的药理效应来推测药物在机体内的作用。刘建勋等^[16]以双参通冠方的不同灌胃剂量、药后不同取血时间所得的药物血清为受试药物培养心肌细胞,然后进行缺氧复氧实验,实验结束后取培养上清液检测 LDH 值,以 LDH 释放抑制率为指标,观察含药血清药理作用强度与体内给药的量效、时效关系。结果显示,体内给药量大小与 LDH 释放抑制率之间无明显量效关系;药后不同时间取血所获得的药物血清对 LDH 释放的抑制率亦无相关性,以药后 90 分钟所得药物血清药理效应最佳。提示体内给药量并非越大其药物血清药理效应越好,药后最佳取血时间须自行摸索。

2.5 代谢组学技术

代谢组学是系统生物学的重要组成部分,它是继基因组学、蛋白质组学之后的又一门新的学科,通过分析生物体受到外界刺激后产生的相对分子量较低的代谢产物,来推断生物体的生理病理状态。复

方药物在服用后,会在人体内出现药物原形成分、经代谢的产物及与机体作用形成的新成分,三者通过多靶点、多系统协调干预人体内源性的代谢物组,纠正或弥补代谢网络中的缺陷,发挥治疗疾病的作用。因此,通过对生物体尿液、血液的代谢组学特征分析,经模式识别处理后,可以监测代谢网络结构在方剂干预下的动态变化过程,从而揭示方剂药效物质基础及量效关系。戴云涛等^[17]采用代谢组学的方法来研究中药复方逍遥散高、中、低剂量和西药阿米替林相比较对抑郁症大鼠干预后的尿液的代谢图谱的变化,发现高剂量逍遥散对抑郁症大鼠模型治疗效果最显著,中剂量逍遥散的效果和西药阿米替林相当,但是疗效弱于高剂量组,说明中药复方的疗效与剂量是相关的,只有剂量合适时才可以产生明显的回调趋势。

目前中药复方量效相关性的研究仍处于一个总结前人经验应用于实践的阶段,尚未形成较为成熟的研究体系及方法。应当在传统中医药基础理论的指导下,借助现代先进技术仪器手段,从微观的角度,较深层次地探索研究复方剂量与功效的关系,为临床医生筛选中药最佳剂量,优化中药处方,节约患者医药费用,减少服药带来的不良反应,从而推进中药现代化、标准化的发展。

参考文献

- [1] 吕圭源. 药理学[M]. 北京:中国中医药出版社,2009:7.
- [2] 张岩,焦拥政,刘峰,等. 方药中与“效”相关的“量”的概念解析[J]. 中医杂志,2011,52(21):1813-1815.
- [3] 曹兰秀,顿宝生. 从复方量效关系的特点谈中药的综合评价方法[J]. 陕西中医,2008,29(4):492-493.
- [4] 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.
- [5] 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.
- [6] 段金廪,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.
- [7] 范欣生,段金廪,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.
- [8] 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.
- [9] 尚尔鑫,范欣生,段金廪,等. 《金匱要略》方药用量与功效变化的探讨[J]. 南京中医药大学学报,2009,25(1):13-16.
- [10] 汤尔群,任廷革,陈明,等. 基于方证知识挖掘的中药剂量范围研究[J]. 中国中医药信息杂志,2009,16(12):94-96.
- [11] 吴翠珍. 正交设计在中药方剂研究中的重要意义[J]. 山东中医杂志,1999,18(9):426.

中医四诊数字化采集技术的研究现状

王睿清¹ 范赵翔¹ 王春颖¹ 郑 舞¹ 朱文华¹ 刘国萍^{2*}

(1. 上海中医药大学, 上海市蔡伦路 1200 号, 201203; 2. 上海中医药大学中医四诊信息化实验室)

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(30901897, 81270050);

上海中医药大学大学生科创项目[SHUTCMCXHDZ(2011)03]

* 通讯作者: 13564133728@163.com, (021)51322286

[摘要] 传统中医四诊过于主观化和抽象化, 因此如何将中医四诊客观化、标准化是现今中医诊断的主要研究方向之一。四诊信息的采集是中医四诊客观化的必要手段, 目前在望、闻、问、切等方面均有所建树。整理概括近 15 年中医四诊采集技术发展过程中的代表性装置, 分别从望诊、问诊、闻诊、切诊等几个方面按照采集装置不同的原理、侧重解决的采集问题等分类表述, 并指出存在的问题和对未来发展趋势的展望。

[关键词] 中医四诊; 数字化; 采集设备; 研究进展

随着现代科学技术的发展, 医疗设备也日趋进步, 现代医学借助 CT、MRI 等仪器极大地提高了临床诊断的效率和精度。与之相比, 传统的中医诊断方法望、闻、问、切略显“疲态”, 这很大程度上是四诊的主观化和抽象化导致的, 因此中医数字化诊断技术的发展就显得刻不容缓。中医数字化诊断技术是以中医理论为依据, 将传统的望、闻、问、切四诊运用现代科技手段加以延伸、提高, 并以数据形式表达, 强调客观地评价人体健康状态和病变本质, 并对所患病、证给出概括性判断的一种技术方法^[1]。显而易见, 完成这一数字化的诊断技术需要借助特殊的采集装置, 只有排除诊断环境、患者情绪等因素的影响, 采集到客观的临床症状, 才能保证数字化诊断的准确性。所以数据采集是数字化诊断技术发展的前提和条件, 而数据采集装置的发展意义重大。本文通过整理概括近 15 年中医四诊采集技术发展过程中的代表性装置, 就中医在四诊客观化、数字化方面的数据采集装置做一综述, 按照装置不同的原理、侧重解决的采集问题等分类报告如下。

1 望诊

1.1 舌象采集设备

从传统技法上来讲, 舌象采集是指医师通过肉眼对舌质(包括舌神、舌色、舌形、舌态)、舌苔(包括苔色、苔质)的观察, 进行舌象的采集及文字描述。现代的舌象采集和记录主要通过将舌象的光学信号转变为数字信号后, 对采集到的数字信号进行分析, 并比照函数模型进行匹配诊断。现代技术用于舌象的采集, 有重现性好、可存储、可精细研究等明确优点。从目前成果来看, 大多数舌象采集设备都是基于数码相机而研制的, 就采集阶段而言, 保障标准光学条件的稳定和舌象色彩的重现是关键问题。各仪器在研发过程中都在不同程度上解决了这些问题。由于多数设备的技术原理大同小异, 现就部分具有代表性的仪器, 依其着重解决的问题, 分述如下。

许家伦等^[2]对设备外形规格进行了改进, 研制了小型化手持式舌象采集装置, 克服了中医望诊信息采集时暗箱不便携带的缺陷, 使其具备小巧轻便的功能, 方便图像信息采集时的随身携带; 叶永安^[3]

[12] 杨清华, 孙博, 郭艳艳, 等. 应用正交设计法筛选天麻钩藤饮优化处方研究[J]. 浙江中西医结合杂志, 2009, 19(7): 410-412.

[13] 林瑞红, 樊晖, 田原, 等. 加味麻黄附子细辛汤的组方合理性及与药物配比剂量研究[J]. 中华中医药学刊, 2008, 26(1): 123-124.

[14] 封吉化. 证治药动力学研究进展[J]. 武警医学院学报, 2003, 13(2): 154.

[15] 常文明, 陈斌. 从证治药动力学谈中药的“证治量效血清药理学”假说[J]. 辽宁中医学院学报, 2006, 8(2): 10-11.

[16] 刘建勋, 韩笑, 孙宇扬. 含药血清药理作用强度与体内给药量效、时效关系研究[J]. 中国中药杂志, 2006, 31(10): 829-831.

[17] Dai Y, Li Z, Xue L, et al. Metabolomics study on the anti-depression effect of xiaoyaosan on rat model of chronic unpredictable mild stress [J]. J Ethnopharmacol, 2010, 128(2): 482-489.

(收稿日期: 2012-06-20; 修回日期: 2012-08-29)