

# 药代动力学模式下复方中药时效关系的探讨

王智先 张少强 杜武勋 许艳伶 张斐 林圆圆 丛紫东 罗庆盛

**【摘要】** 开展中药复方时效关系的研究有助于揭示复方中药的药效物质基础、方剂组方原理和配伍规律以及指导临床合理用药、提高临床效果,对促进中医药的现代化及标准化改革具有里程碑意义。本文旨在探讨复方时效关系对临床疗效的影响,理清复方中药药效作用的“起效时间—维持时间—减弱时间—消失时间”,并加以文献数据挖掘整理,进一步揭示中药复方药物配伍的科学内涵、规律及药效物质基础、作用机制,并为确定中药复方的合理给药方案,以及时效关系规律提供科学依据,建立完善中医药的“病—证—方—量—时—效”的理论体系,为今后进一步研究复方中药药效物质基础和作用机理提供理论支持。

**【关键词】** 药代动力学; 复方中药; 时效关系

**【中图分类号】** R285 **【文献标识码】** A doi:10.3969/j.issn.1674-1749.2013.05.005

复方中药是将不同地位、不同作用的药物,在君臣佐使、升降浮沉、四气五味、七情合和等方剂学理论的指导下,联合配伍而成的药物集合体。因其成分复杂、干扰因素多,血清有效成分以及作用机制尚不明确,一直制约着中医药现代化和国际化的步伐。一个理想的中药复方制剂,不仅要符合中医药的基本理论,择时用药的规范与否也是一个不可或缺的重要指标。中医药的特色和核心是辨证论治和整体观念,“证”是中医诊断疾病,遣方用药和观察疗效的基础,无论何种辨证方法,最终必须达到病证相合,药证相符,方证相应。在辨证准确的前提下,论治时也必须找到合理的方药和科学的给药方案,才能将疗效最大化,时效关系对指导临床选择用药间隔时间具有重要意义。

## 1 中医学对时效关系的历史沿革

### 1.1 古代中医学对择时用药的认识

中医药向来重视方剂给药的方式、时间、频次和间隔。在古代浩瀚的中医药典籍中,可见到类似药物时效关系的记

载。如在《伤寒论》中仲景<sup>[1]</sup>提到桂枝汤服法云:“若一服汗出病差,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。若病重者,一日一夜服,周时观之,服一剂尽,病犹在者,更作服,若不汗出,乃服至二三剂。”徐灵胎在《医学源流论》中说:“病之愈不愈,不但方必中病,方虽中病,而服之不得法,则非特无功,而反有害。<sup>[2]</sup>”如银翘散,本方具有辛凉解表、清热解毒的功效,临床上广泛应用于外感风热表证等温病初期的疾病。《温病条辨》明确记载其服法:病重者,约二时一服,日三服,夜一服;轻者,三时一服,日二服,夜一服;病不解者,作再服<sup>[3]</sup>。以此观之,服法的恰当与否,对疗效有直接的影响,说明古代医家已经注意到药效与时间的关系。

### 1.2 现行的给药方案普遍存在主观性和随意性

从目前一种通行的方案来看,处方里的煎服方法大多注明是每日一剂,每天给药 2 次,这种现行的给药方案是否合理值得商榷,因为无论是服药的时间、频次还是给药的间隔时间,一般来自于临床医生的摸索和经验积累,存在很强的主观性及随意性,并没有可信的实验数据作为其用药的支撑,如杨佩颖等<sup>[4]</sup>用消岩汤水煎服,每次 150 ml,每天 2 次,研究不同时段给药联合化疗对气虚毒瘀证非小细胞肺癌免疫功能影响,发现消岩汤不同时段给药联合紫杉醇+顺铂、长春瑞宾+顺铂化疗方案治疗气虚毒瘀证非小细胞肺癌疗效最佳,但并未阐述这种给药方案的合理性。仔细分析现有的资料,并没有任何证据表明每天 2 次对疗效能够产生最积极的影响,因此,仅从经验难以较全面地指导临床合理用药,也难以满足中药现代化、国际化的需要。如何规范用药成了中医药客观化及开展相关研究亟待解决的关键环节。近年来,不乏有人根据自身的临床经验并结合现代实验技术,通过监测药物在人体或动物模型体内的起效时间、药效维持时间及药效消失时间方面的相关实验,力图找到中药复方的时

基金项目:国家自然科学基金(81173159);国家自然科学基金青年基金(81102534,81101512);天津市中医药管理局中医、中西医结合科研课题(11053);天津市中医药管理局、国家中医药管理局重点专科建设项目

作者单位:300193 天津中医药大学研究生院[王智先(硕士研究生)、许艳伶、张斐、林圆圆、丛紫东、罗庆盛];天津中医药大学第二附属医院心血管内科(张少强、杜武勋)

作者简介:王智先(1986-),2011 级在读硕士研究生。研究方向:中医内科、中医心血管方向。E-mail: wangzhixian0702@126.com

通讯作者:杜武勋(1961-),博士,主任医师,教授,博士生导师。研究方向:心血管疾病的临床与实验研究,E-mail: cnduwux@yahoo.com.cn

间和功效间的内在关联,希望能够在方法学和血清药理学上有所突破。例如有研究者在大量的中药药代动力学参数进行分析后,提出一种通行的方案,即每天给药 2 次,连续 3 天,末次给药后 1 小时采血,称之为“通法”<sup>[5]</sup>。这些摸索本身值得支持和鼓励但由于缺少多中心、大样本的严格随机对照以及前瞻性的临床研究,无论是在质量控制还是采血时间上,缺乏循证医学的支持,所以得出来的结论或者拿出的证据往往难以令主流医学信服。因此,开展中药复方中药时效关系的研究有助于进一步揭示复方中药的物质基础、方剂组方原理及配伍规律、指导临床科学用药、促进中药的剂型改革,对中医药的现代化及规范化具有划时代的意义。

## 2 基于药物半衰期建立复方中药时效关系

### 2.1 开展复方中药时效关系的必要性

复方中药给药方案目前尚未形成统一的认识,纵观中医历代文献,很多处方里都详细记载了服药的具体方法,但并没有阐明其“为什么”,令人遗憾的是,在此之前并没有太多的人对复方中药时效关系进行系统的研究,这对研究、解释中药复方配伍的合理性以及分析其方、证、效之间的内在关联,并用现代药理学的语言加以说明给药方案的合理性和科学性,带来了一定的困难。在这样背景下,建立复方中药时效关系的相关研究应运而生。复方中药在体内的吸收、分布、转运和排泄,不同器官、组织间的浓度是不断变化的,这些变化是一个随时间而变化的动态过程,表现为药效的显现与消失过程,用时间与药效的曲线来描述这种时间与药效的关系,即为时效关系。70 年代 Smolen 提出以药理效应为指标测定药物动力学参数的方法,建立起时—效曲线和量—效曲线。经一定变换后得出“生物相药物浓度—时间”曲线,据此分析药物的动力学特征,求算动力学参数,然后据此推算出药物的半衰期<sup>[6]</sup>。半衰期是评价药物在体内持续时间的几个主要参数之一,也是判定一个复方中药的给药方案的关键指标,机体含药血清的浓度可以如实地反映当时机体的血药浓度,通过测定药物的药效半衰期,被量半衰期和不同时间内的体存量,并由体内残存存量来求其表观半衰期,这为复方中药时效关系的建立奠定了理论基础。

### 2.2 药代动力学指导下的复方中药时效关系研究

在进行药效物质基础的研究前,必须确立正确的采血时间来测量血药浓度,时效关系的确立是采血时间的基石<sup>[7]</sup>。复方中药血清中确切的药效成分并未明确,业界引入了组分中药这一概念。组分中药是在传统中医药理论指导下,遣方用药,然后,以药效学为指标、以植化技术为手段,确定各味中药的有效组分,并进一步的分离纯化使之达到占总提取物的  $\geq 50\%$  的水准的有效成分<sup>[8]</sup>。中国学者首先以中药有效成分为指标成分对中药进行了血药浓度曲线的研究,描绘了不同剂型中药制剂的血药浓度曲线,计算了药物的生物利用度,为临床应用中药制剂制定合理剂型和剂量奠定了科学基础。陈长勋等<sup>[9]</sup>认为在采用血清药理学方法进行试验前,进行时效关系研究是必要的,以找出给药后采血的最佳的时

间,避免由于药效物质被代谢减少殆尽或尚未吸收造成的假阴性结果。马骏等<sup>[10]</sup>在中药复方药物动力学研究中,采用以药理效应为测试指标的药理效应法和以毒理效应为测试指标的药物累积法,通过测定中药复方中某一已知成分在体液中的浓度来计算各种药动学参数,以此来测定出复方中药的半衰期和相关指标。王放等<sup>[11]</sup>倡导在临床上要注意用药后药物对人体症状缓解时间的观察,认真总结,摸索其规律。实验室研究可以参考时间药理学相关研究模式,由于药效的变化取决于体内血药浓度的变化,因此可以通过测定药效的经时过程来反映体内药量的动态变化。根据药后不同取血时间所得的药物血清浓度,借助分子生物学、蛋白组学、药代动力学、血清药理学、细胞分子生物学等手段,监测药物(单味药或复方)浓度在体内不同时间段的变化,即药效开始作用时间、开始减弱时间、维持时间、完全消失时间等,作为实验和观察指标来记录,全方位监测复方中药在体内的动态变化。马越鸣<sup>[12]</sup>认为中药复方药代动力学的研究中,体内有效成分的确定如果结合药效学进行研究,应用中药复方药代动力学/药效动力学联合模型研究加以分析,将有助于阐明中药复方在体内的药效物质基础,找出浓度—效应—时三维关系,进行复方整方药动学研究,最终找到时效关系曲线,为临床用药提供参考。

## 3 复方中药时效关系的思考

不同药物血药浓度达峰时间不同,起效时间亦不同,如何确定复方中药科学合理给药的最佳时机、时间间隔和频次,为临床治疗提供优化方案,是中药现代化和规范化研究的最大瓶颈,也是当下业界研究和关注的焦点。复方中药发挥药效的物质基础取决于其最终能够吸收并进入体循环,具有一定的药代动力学和适宜的组织分布浓度才能凑效,因此,维持稳定有效的血药浓度显得至关重要,倘若盲目规定用药时间间隔,会对体内血药动力产生很大的波动,如果给药的间隔时间短于药物的半衰期,则药物易于蓄积中毒,小于则浓度难以达到坪值,使疗效降低甚至无效。只有血药浓度达到坪值时,才能发挥药物的最佳疗效。对于不同疾病的治疗,应该有最佳给药频次、给药间隔、给药周期,这些都是中医药无法回避的问题。确立科学合理的时效关系,对控制不良反应、制定和调整最佳给药方案以及理清复方中药的作用机制意义深远。由于目前中医药在时效关系的研究方面尚处于初级阶段,现有的技术和方法尚不能完全满足研究的需求,因此,可以借鉴和参考现代医学相对成熟的理念和方法,探讨复方中药的时效关系,理清复方中药在体内的物质基础、血药浓度、半衰期、清除率、生物利用度以及选择用药的间隔时间,频次、体内的药物浓度维持时间,目的在于提高疗效以及避免给药时间过短、过频而造成药物积蓄中毒和及时观察药后病情的变化,从而指导合理用药、提高临床效果。复方中药时效关系前还处于起步阶段,并没有形成一定的气候和规模,但它的兴起对中药药效物质基础的研究,对确定科学合理的给药时间和疗程,最终规范中医用药形成客观标

准意义深远,期待今后能通过多学科共同努力,为今后进一步的研究提供坚实基础。

### 参 考 文 献

- [1] 东汉·张仲景著//钱超尘,郝万山,校. 伤寒论[M]. 北京:人民卫生出版社,2005:51.
- [2] 刘洋. 徐灵胎医学全书[M]. 北京:中国中医药出版社,1999:100.
- [3] 清·吴瑭//张志斌,校. 温病条辨[M]. 福建:福建科技出版社,2010:151.
- [4] 杨佩颖,贾英杰,陈军,等. 消岩汤不同时段给药联合化疗对气虚毒瘀证非小细胞肺癌免疫功能影响的临床研究[J]. 新中医,2011,43(4):64-65.
- [5] 詹红生. 含药血清实验方法及其在中药新药研制中的应用展望[J]. 浙江中医学院学报,2000,24(2):79.
- [6] Smolen VF, Barile RG, Theophanous TG. Relationship between dose, effect, time and biophase drug levels[J]. J Pharm Sci, 1972;61(3):467-470.
- [7] 詹红生. 含药血清实验方法及其在中药新药研制中的应用展望[J]. 浙江中医学院学报,2000,24(2):79-82.
- [8] 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.
- [9] 陈长勋,金若敏,贺劲松,等. 用血清药理学实验方法观察附子的强心作用. 中国中医药科技,1996,3(3):12-14.
- [10] 马骏,唐灿,李增强,等. 中药血清药理学的方法学研究一在中药复方药物动力学研究中的应用[J]. 中药药理与临床,1999,15(3):45-47.
- [11] 王放,焦一鸣. 试述建立中药方剂时效关系学[J]. 甘肃中医,1993,6(4):6-8.
- [12] 马越鸣. 中药复方药代动力学研究方法的评价与展望[J]. 中国临床药理学与治疗学,2002,7(3):273-275.

(收稿日期:2012-11-12)

(本文编辑:黄凡)

## 针灸择期分型辨证治疗周围性面瘫的体会

冯蕾 马文珠

**【摘要】** 针灸治疗面瘫作为首选疗法,在临床应用中应灵活变通而不拘泥一格,所谓“效因时而变,穴因人而异,刺因证而定,针因病而效”。在针灸介入治疗的最佳时期、分期的时间、辨证分型依据、各期各型的治疗原则和手法补泻、主配穴的选取、其它疗法的联合应用等方面都应有自己的特色。多年临床实践认为:选择面瘫发病后的4~7天介入针灸治疗,分急性期、静止期、恢复期和后遗症期论治,在分期治疗的基础上,因症、因时、因人进行辨证分型,根据证型,不同的治疗方法联合应用,可取得良好的治疗效果。

**【关键词】** 面瘫; 择期; 分期; 分型; 针灸治疗;

**【中图分类号】** R246 **【文献标识码】** A doi:10.3969/j.issn.1674-1749.2013.05.006

针灸治疗周围性面瘫具有悠久的历史,因疗效好、疗程短、副作用小等优势,常作为临床治疗面瘫的首选。近年来大量的临床报道丰富了针灸治疗面瘫的方法和内容。笔者在多年的临床实践中体会到针灸治疗面瘫时,应遵循“针因病而效,穴因人而异,刺因证而定,效因时而变”的原则<sup>[1]</sup>,即根据发病后不同时期的病理机制,因人因症进行分期分型和辨证,采用不同的针灸处方和不同的施术方法,做到权衡

变通,法随病施。以下几点体会与同道商榷。

### 1 权宜变通、效因时而异

#### 1.1 关于针灸治疗面瘫的介入时机

针灸治疗面瘫的介入时机历来颇有争议,大部分的学者主张在急性期早期介入治疗,即发病首日或3天之内就开始针灸治疗<sup>[2-4]</sup>,认为早期治疗可以缩短疗程,减少后遗症;有的学者则认为过早的刺激会激发急性期炎症水肿,有可能使病情加重,故提倡急性期七天或10天以内用药物治疗,在静止期或恢复期介入针灸治疗<sup>[5-6]</sup>。笔者在多年的临床实践中体会到,在面瘫发病后的4~7天,即面瘫急性期的中后段开始介入针灸治疗,恢复最快、效果最好。现代医学认为面瘫急性期的病理机制为面神经管及其周围组织的炎症、缺血、水肿,使支配面肌的神经受压、缺氧、血循环障碍而致面

作者单位:746300 甘肃省舟曲县人民医院(冯蕾);北京中医药大学针灸推拿学院(马文珠)

作者简介:冯蕾(1966-),女,本科,副主任医师。研究方向:周围性神经疾病的中医针灸康复治疗。E-mail:zqfenglei@163.com

通讯作者:马文珠(1960-),女,硕士,主任医师,教授。研究方向:针灸效应相关参数的研究。E-mail:mawenzhu@139.com