

· 述评 ·

方药量效关系研究的关键问题与思考

仝小林 焦拥政 连凤梅 王跃生 傅延龄 徐国良 饶毅 余日跃
饶平凡 刘文科 郭允 彭智平 赵林华

【摘要】 “中医不传之秘在药量”,方药剂量直接影响中医药临床疗效。开展方药量效关系的研究的重要目标在于指导临床合理用量,提高中医药临床疗效。本文就方药量效关系研究的核心概念:“随证施量”及“剂量阈”进行初步阐释,并对方药量效关系研究方法学研究体系的构建及方药剂量理论基本框架等相关问题进行探讨。由于中医方药本身的复杂性,方药量效关系研究中也存在诸多难点和谜团,亟待学者们深入研究,共同探索。

【关键词】 量效关系; 方药; 随证施量; 剂量阈

【中图分类号】 R285 **【文献标识码】** A doi:10.3969/j.issn.1674-1749.2012.06.001

Some thoughts about the key points in the research of the dose-response relationship TONG Xiao-lin, JIAO Yong-zheng, LIAN Feng-mei, et al. Department of Endocrinology, Guang'an men Hospital of CACMS, Beijing 100053, China

Corresponding author: ZHAO Lin-hua, E-mail: melonzhao@163.com

【Abstract】 The dosage is thought as the secret of TCM, which affects the clinical effect of TCM directly. The purpose of the dose-response relationship research of TCM is to look for the best or reasonable dosage when treating some diseases, and improves the effects of TCM. There are two important points about the key definitions of the dose-response relationship research, Sui Zheng Shiliang (dosage differentiation and treatment) and the dose range. Sui Zheng Shiliang means doctors select the dosage of some herbs in a formula according to the syndrome differentiation of the patients. And the dosage range research of some medica will give the doctor some references in practice. At the same time, some questions about the methodology and framework of the dose-response relationship research of TCM will be discussed in this paper.

【Key words】 Dose-response relationship; TCM; Sui Zheng Shiliang; Dosage differentiation and treatment; Dosage range

理、法、方、药是中医学关于诊断与治疗操作规范的四大要素。经云:“知其要者,一言而终;不知其要,流散无穷。”辨证立法、遣方用药无误,而欲使“效之信”,若风之吹云,若拔刺雪污,其要就在于对药物“合理剂量”的把握上。日本人渡边熙氏曾说

“汉药之秘不告人者,即在药量”,吴鞠通亦云“盖药必中病而后可,病重药轻,见病不愈,反生疑惑;若病轻药重,伤及无辜,又系医者之大戒”。剂量之于疗效的重要性由此可见一斑。因此开展方药量效关系的研究,阐明方药量效关系的科学内涵,对提

基金项目:国家重点基础研究发展计划(973 计划)(2010CB530601)

作者单位:100053 北京,中国中医科学院广安门医院内分泌科(仝小林、刘文科、郭允、彭智平),科研处(焦拥政),临床药理基地(连凤梅),分子生物学室(赵林华);中国中医科学院中药研究所(王跃生);北京中医药大学国际学院(傅延龄);江西中医学院现代中药制剂教育部重点实验室(药理)(徐国良);中药固体制剂制造技术国家工程研究中心(饶毅);江西中医学院药学院药理室(余日跃);福州大学生物工程研究所(饶平凡)

作者简介:仝小林(1956-),主任医师,教授,博士生导师。973 计划首席科学家,中国中医科学院首席研究员,中华中医药学会糖尿病分会主任委员,中华中医药学会博士学术研究分会主任委员。研究方向:糖尿病及疑难杂症的中医治疗。E-mail: xiaolintong66@sina.com

通讯作者:赵林华(1979-),女,主治医师,博士。研究方向:糖尿病中医临床与基础研究。E-mail: melonzhao@163.com

建议参考文献标引格式:

仝小林,焦拥政,连凤梅,等.方药量效关系研究的关键问题与思考[J].环球中医药,2012,5(6):401-404.

高中医药临床疗效、指导临床合理用量,具有重要意义。今笔者对方药量效关系研究过程中产生的相关问题进行思考归纳,详列于下,以供同道参评。

1 指导合理用量,提高临床疗效是方药量效关系研究的目标

中医学作为一门实践性很强的医学学科,历经数千年而不衰,迄今仍显示着无限的生命力,并日益为国内外人士所接受,其根本原因就在于其临床疗效。临床疗效是中医药赖以生存和发展的根本所在。方药合理用量是关乎中医药临床疗效的关键因素之一,即使四诊信息采集全面,辨证准确,若用药剂量不当,亦不能获得最佳疗效。经过反复训练的医生对于中医理、法、方、药的运用基本不成问题,而难点就是如何掌握药物用量,使其发挥最大作用同时又不超越安全这条底线。

在长期的临床实践及科学研究中,古今医药学家对方药量效关系的研究有了一定程度的认识,但仅散在于诸家论著、师徒相传、口头授受之中,缺乏深入、系统的研究。迷失的经方本源剂量、相对狭窄的中药剂量范围、以及未成系统的方药剂量理论已经在一定程度上影响了临床医生识量和用量的水平。方药量效关系研究的滞后,制约了中医药疗效的进一步提高。如何构建中医方药剂量理论体系,如何指导临床医师在临床合理选择剂量、安全有效地用药,成为中医药发展中突出而关键的科学问题之一。基于此,国家 973 计划就“方剂关键科学问题的基础研究”、“中药组分配伍关键问题的基础研究”及“中药四气理论现代阐释的关键科学问题研究”等项目之后,于 2009 年设立“以量—效关系为主的经典名方相关基础研究”项目,对方药量效关系进行深入系统的研究,以期解开剂量这一中医不传之秘。

2 方药量效关系研究的核心概念

方药量效研究的核心概念之一是随证施量^[1]的阐释,随证施量即医生以追求最佳疗效为目的,视病情而调整用量的策略及其规律,反映的是医生的主观能动作用,其内涵应隶属为“以医为本”的剂量理论。内容主要包括:因病施量、因证施量、因方施量、因药施量。

2.1 因病施量(病量效)

病,指疾病种类及病势。一药有多效,其发挥

何种功效与所用剂量有关。如半夏,一两降逆止呕,二两安神催眠;桂枝汤中桂枝三两解肌和营,桂枝加桂汤中,桂枝五两平冲降逆。故同一方或药,治疗不同疾病,因所取功效不同,则剂量有别。此外,病势不同,要求方药的效力不同,剂量亦有差别。一般,急危重症,或慢性病急性发作期,病邪来势凶猛,若不迅速扭转病势,恐病入险途。故须药力足够,方可击退病邪。而轻缓之病,或慢性病稳定期,邪气不盛,可予平和之量调治。如大黄牡丹汤,治肠痈将成脓或已成脓,病势紧急,若救治不及时,恐顷刻间危及生命,故重用大黄四两、桃仁五十枚;下瘀血汤治瘀血结于脐下,属长期瘀积所致,病势相对较缓,故虽亦用大黄、桃仁推陈逐瘀,但用量相对较小。因此,病势急者,用量宜大,而病势缓者,用量宜轻。因病施量,称之为与病相关的量效关系,简称“病量效”。

2.2 因证施量(证量效)

证,包括症状、体征、体质、年龄、性别等。辨证论治是依据患者症状、体征、体质等因素对病理本质的个体化辨别,因证施量强调的是在理法方药确定后,对量的准确把握。同一疾病,症状重者,用量宜大,症状轻者,用量宜小。如大、小青龙汤,因表证轻重不同,故麻黄用量不同。证势不同,用量亦不同。危重证候,用量宜大,轻浅证候,用量宜小。如通脉四逆汤证与白通汤证。此外,患者的体质、年龄等因素也是用量的参考因素。一般中青年、体质强者,用量可大,年老体衰、妊娠及幼儿,用量宜轻,重则有戕伐正气之虞。如桂枝附子汤、去桂加白术汤方后注曰:“附子三枚恐多也,虚弱家及产妇,宜减服之。”因证施量,称之为与证相关的量效关系,简称“证量效”。

2.3 因方施量(方量效)

方,包括制方大小及处方剂型。制方大者,称为“围方”,其药味繁多,作用广泛,适合慢性病调理,故用量宜小,以平和见奇;制方小者,称为“精方”,其药味精简,作用集中,适合治疗危急重症,故用量宜大,以起效迅捷。倘若制方大者,仍用重剂,则总方药量必然偏大,长期服用恐有毒副作用。相反,倘若制方小者,仍用轻剂,则恐药重病轻。此外,围方多用丸剂,精方多用汤剂,不同剂型,用量亦不同。一般汤剂用量较大,煮散次之。丸散(服散)膏丹,用量较小。煮散,约为汤剂用量 1/2~1/3,丸散膏丹,约为汤剂用量 1/10。所谓:汤者,荡也,

去病最速,丸者,缓也,缓慢图之。如抵挡汤与抵挡丸,虽药物相同,但剂量不同。因方施量,称之为与方相关的量效关系,简称“方量效”。

2.4 因药施量(药量效)

药,包含的内容较多,包括药物品性、配伍、服药反应及服药方法等。中药,有上中下三品之分^[2]。上品药多是养生延年之药,可多服久服,不少药物属药食同源之品,如酸枣仁、淮山药、葛根、茯苓等,多用亦无大害;中品无毒或有毒,主养性,具补养及治疗疾病之功效,用量可酌情放宽;下品药多是有毒或峻猛之品,为除寒热、破积聚之药,主治病,如甘遂、马钱子、巴豆等,用量应谨慎^[3],用之不当可伤正甚或伤生。药物配伍也影响方药用量。不少毒性或偏性药物经过适当配伍,毒性降低,偏性纠正,去其性而存其用,此时用药剂量可增大。如乌头汤、乌头煎、乌头桂枝汤,乌头用五枚,然均以蜜煎乌头,以减轻乌头毒性。服药反应可影响用量。临床中,常常需要根据患者服药后反应,调整用量。如不效增量,中病即止或中病即减等。麻子仁丸方后注:“饮服十丸,日三服,渐加,以知为度。”乌头桂枝汤方后注:“初服二合,不知,即服三合,又不知,复加之五合,其知者,如醉状,得吐者,为中病。”尤其一些毒剧药根据服药反应调整用量,能够有效保证用药安全。此外,服药方法不同,用量也有差别。方药的服量是最终进入人体的药量,并不一定等于一剂药的总量。服法有多种:一次顿服,分两次服,分多次服,亦有一剂分两日服等。相同剂量采用不同服法,形成的血药浓度也不同。因药施量,称之为与药相关的量效关系,简称“药量效”。

方药量效研究的核心概念之二是剂量阈^[3]的研究,即“以药为本”的量效关系规律的探索,反映的是药物与机体作用的客观结果。即阐释方药剂量与病证效应变化关系及其影响因素的作用规律,当病、证、方、药确定后,其方药的“量”是决定“效”的关键因素,并有其最佳的剂量范围。当病、证、方、药中任何要素发生变化时,其“剂量阈”与“治疗窗”均会受到影响,而产生相应的变化。

综上所述,“以医为本”的随证施量策略偏重于形而上范畴,更多反映的是医生的主观能动性,而“以药为本”的量效关系规律偏重于形而下范畴,解释在固定因素下“量”与“效”的关系,在方药量效关系研究中应在“医药结合、形神一体”的指导下,将二者有机的统一起来。

3 方药量效关系方法学研究体系构建

中医历经几千年的发展,对量有了一定认识,但是方药量效关系研究尚缺乏成熟的模式。由于中药自身及其用法的特点和方药效应的多样性,中药量效关系研究不能完全照搬西药的量效关系研究模式。临床疗效评价研究直接反映了在实际应用中方剂的量效关系,是评价中药用量制定合理性的最佳和最终方法,现代药学、药理学、文献学、统计学等多学科多渠道研究可从不同角度阐释方药量效关系。因此在研究过程中,应以继承中创新为指导思想,继承前人在方药量效关系研究中的成果,参考现代西药量效关系研究模式,在方法学研究上创新性提出以临床疗效评价为中心,以药少而精、药专力宏的示范性经方为载体,建立多学科(医学、药学、生物学、统计学、物理学、数学、历史、考古、计量等)、多层次(体外、体内、细胞、胶体、分子等)、多种技术手段等集成的方药量效关系研究方法体系,以全面、系统的阐释方药量效关系^[4]。

4 方药剂量理论基本框架

项目组以提高临床疗效为目的,以医药结合的形神一体观为指导思想,通过开展以临床评价为中心、集成文献、临床、药效、药效物质基础、超分子构造五位一体的研究,拟形成“以医为本的随证施量策略”和“以药为本的量效关系规律”构建方药剂量理论。方药剂量理论的基本构架应包含如下几个内容:方药剂量阈理论、方药治疗窗理论、量的传递规律、方药量效关系的表现形式、方药的随证施量原则、证—量—效关系理论、方剂结构与量效关系^[5]、方药用量控制方法与策略以及方药量效关系的影响因素等。具体如下:

对量的研究,采用现代仪器分析的分离分析方法,分析方药体内、体外药味量与成分量,探索量的传递变化规律;对效的研究,以整体、组织器官和分子三个水平的指标为效的指标,采用行为学观察、生化检测、分子生物学检测、代谢物组学等现代科学技术探索效的变化。对量效关联性的研究,则运用正交多项式回归和频繁模式挖掘等方法寻找针对各主、次效应的量—效关系,在数据综合分析的基础上,系统地总结方药的量效关系及其表现形式。在遵循安全性与有效性的统一前提下,探索方药安全范围内的最佳有效剂量,指导临床合理用

量。正是通过以临床疗效评价为中心,结合药理、毒理以及药效物质多成分变化规律的研究,构建经方多成分量变及效应的多维量—效关系,揭示“以药为本体”的中药剂量、剂量比对临床疗效影响的科学规律,阐明中医方药量—效关系的科学内涵,形成中医方药“剂量阈”、“治疗窗”参数。

同时采用文献考据、文物考证、药物实测等多种方法对经方本源剂量进行考证,理清医用及官用度量衡变迁的脉络;将文献研究与统计学方法相结合,分析经方常用药物剂量在历代的变化;采用文献整理、数据挖掘、信息抽提、经验访谈等多种方法,对涉及方药量—效关系古代医籍文献及现代研究成果进行总结概括,通过对当代表性医家的个体化用药经验及认识进行横断面调查,对名老中医的门诊信息进行数据挖掘,总结、提炼方药量效关系认识方面的现代发展,对方药的随证施量原则、证—量—效关系理论、方剂结构与量效关系、方药用量控制方法与策略以及方药量效关系的影响因素进行研究分析,进而形成“随证施量”剂量策略与规律,构建系统的“以人为本体”的方药剂量理论^[4]。通过对经典古籍内容分析法、流行病学调查方法、临床研究数据分析法进行的研究,对量—效关系中“随证施量”的要素进行讨论与总结,得出“随证施量”要素为“指征”、“时机/拐点”、“量的变化”三要素的结论,形成含有“随证施量”要素的中医临床研究方案,并通过临床研究进行验证,为“以人为本体”的方药剂量理论的形成与验证提供了科学的方法学支持。通过整合上述实验研究和理论研究,初步构建方药剂量理论体系。

5 问题与展望

中药量效关系研究存在诸多谜团,如方药“量”与“效”关系存在哪些规律,如何阐述,其科学内涵是什么?影响中药量效关系的关键因素有哪些?

如何科学地评价?如何科学合理地选择方药剂量?如何监测及保证方药用量过程中临床安全性?方药量效关系研究项目组学者们经过两年的研究对量效关系的存在以及初步的表现形式、影响中药量效关系的部分关键因素,如经方剂量的考证和历史变迁等方面均取得了突破性的进展,并初步形成了方药量效关系研究的方法学体系。然而研究中也仍然存在许多困惑与难题,如示范方药量效关系研究对形成方药剂量理论的局限性;剂量范围的扩大带来潜在临床用药安全的问题;剂量范围的扩大应用于药材资源紧缺的矛盾;来自各个层面的海量、复杂数据的整合利用分析问题等等,也是方药量效关系研究接下来亟需深入思考和解决的问题。

未来数十年,方药量效关系研究应在前期研究的基础上,搭建方药合理用量数据平台,以此为基础进行方药量效关系研究模式的推广,吸引无数有志于方药量效关系研究的学者的加入,进一步完善和优化方药剂量理论,并通过多学科研究对方药剂量理论进行验证,一方面丰富和发展中医药基础理论,另一方面使之真正服务于中医临床医师,指导合理用量,提高中医临床疗效,造福于大众。

参 考 文 献

- [1] 全小林,刘文科.论方药用量策略[J].中医杂志,2011,52(6):469-470.
- [2] 韩佳瑞,余秋平,张家成,等.《神农本草经》之三品分类浅析[J].中医杂志,2011,52(23):1992-1993,2008.
- [3] 于森,韩佳瑞,焦拥政,等.中药及中药复方剂量阈、治疗窗的构建及思考[J].中医杂志,2011,52(20):1793-1794.
- [4] 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.
- [5] 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.

(收稿日期:2012-04-08)

(本文编辑:刘群)