

· 专家述评 ·

中药及方剂量效关系的研究进展与思考

段金廛^{*}, 范欣生, 宿树兰, 唐于平, 尚尔鑫, 李文林, 郭建明, 华永庆

(南京中医药大学江苏省方剂研究重点实验室, 江苏 南京 210046)

摘要:方药量效关系的现代研究是当前中医药研究领域亟待解决的关键科学问题之一。分析了中药及方剂量效关系的研究现状,从研究思路、研究方法等方面进行了思考与探讨,以期阐明基于中医临床实践经验积累的方药量效关系的基本特征与内在规律提供参考,为中医临床规范合理用药、提高临床疗效,以及为创新中药研究与发现提供借鉴。

关键词:中药及方剂;量效关系;研究进展;研究思路与方法

中图分类号:R289.1

文献标识码:A

文章编号:1000-5005(2009)04-0241-05

方药用量是中医临床实践经验积累的结晶,体现了中医临床用药规律,是中医辨证施治、遣方用药和表征疗效的物质基础。在中医临床辨证准确、治则治法正确的前提下,恰当的用药剂量是保障中药安全有效的关键。历代医家在长期的临床实践中有丰富的经验积累,如药量最惮轻重,轻则效果不达,所谓“药不眩瞑,其疾不疗”;“是药三分毒,有病病当之,无病身当之”等,可见药物剂量与疗效关系的重要性。随着人类对社会环境的适应和对药物的耐受以及疾病谱的改变,客观上要求揭示方药用量的内在规定性,以保证临床用药的安全性和有效性。如何科学合理的确定方药剂量,寻求最佳用量、确定最大用量及最小剂量,阐明和揭示方药量效关系的基本特征和关联规律,已成为当前中医药领域亟待解决的关键科学问题。

1 中药及方剂量效关系研究进展

1.1 基于中医临床实践的中药及方剂量效关系探讨

肖小河等通过对中医药临床疗效的现状、中药用量与疗效的关系、传统中药用量规定的合理性等进行回顾性和前瞻性分析,阐释了从增加中药用量角度提高中医药临床疗效的科学性、必要

性和可行性^[1]。

范欣生等认为中药量效关系不仅具有一般药物的共有属性,而且具有中医药的鲜明特征,基于整体观的用药规则、基于配伍关系而形成的相辅相成或相反相成的非线性特点^[2]。中药量效关系的研究既包括单味药,也包括药对、方剂量效关系的研究。姚映芷等从中药量效与阴阳观、中药量效与“藏”“泻”观、中药量效与归属观、中药量效与毒性观、中药量效与整体观 5 个方面进行了探讨,认为中药分阴、阳,其量效的分布形如“山”字曲线,阳药中大辛、大热和阴药中大苦、大寒位置在“山”之两边,凉温和缓者位置在“山”之中央。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^[3]。

尚尔鑫等以《金匱要略》收载方剂为研究对象,通过对量效关系曲线的分析,发现方剂中药物常用量相对集中,与其表现的功效具有一定的变化趋势。从药物用量的角度对中药功效的多元化进行了初步的探讨,为方剂研究提供了新的方法^[4]。

收稿日期:2009-04-30;修稿日期:2009-6-10

基金项目:江苏省高校自然科学重大基础研究基金资助项目(06KJA36022);江苏省高校“青蓝工程”科技创新团队建设项目资助(2006年);江苏省“六大人才高峰”培养计划资助(2006年)

作者简介:段金廛(1956-),男,宁夏中卫人,南京中医药大学教授,博士生导师。* 通讯作者:025-85811116

李国春等应用快速聚类法,利用 SPSS12.0 软件中 K-means Cluster 过程,对于治疗慢性胃炎的汉代著名方剂半夏泻心汤的临床用量进行了分析,结果表明:黄芩、黄连、半夏用量较补益药大,大枣的用量极低^[5]。李文林等基于加权的层次聚类方法从量-效关系的角度探讨周仲瑛治疗哮喘的用药特色。结果表明周老用药中大部分药物的剂量范围在临床常规用量范围之内,但也有若干药物出现异常剂量,如煅牡蛎、钟乳石、生地、虎杖、蒲公英等药物的用量均远低于药典常规低剂量,而紫河车、沉香、猪牙皂、白残花等则远高于临床常规用量^[6]。

1.2 基于效应物质的中药及方剂量效关系研究进展

刘建勋等以中药有效组分配伍方剂双参通冠方不同灌胃剂量、药后不同取血时间所得的药物血清为受试药物,观察含药血清药理作用强度与体内给药的量效、时效关系^[7]。马越鸣等运用数量化理论,建立中药研究中多指标量-效关系的综合分析方法^[8]。

宿树兰等采用小鼠离体子宫收缩模型评价当归-川芎不同配比药对挥发性成分的生物效应,采用气相色谱-质谱(GC-MS)联用技术对挥发性成分进行分析鉴定,探讨两者的相关性。结果表明不同配比当归-川芎药对挥发油对小鼠离体子宫收缩效应强弱依次为,当归:川芎(2:1) > 当归:川芎(3:1) > 当归:川芎(1:1) 当归:川芎(3:2);GC-MS 分析结果表明对离体子宫收缩效应最佳的当归-川芎(2:1)药对挥发油中主要成分的比例关系为:(Z)-ligustilide:(Z)-3-butylidene phthalide:4,5-dihydro-3-butylphthalide:(E)-ligustilide:8,9-dehydro-cycloisolongifolene:Neocnidilide:(E)-3-butylidene phthalide(80.75:4.02:2.07:1.66:0.61:0.53:0.52)^[9]。

综上所述,目前关于中药量效关系研究集中于中药剂量与功效关系的阐述及评价方法的探讨,在实验研究方面多以药效学、药代动力学方法开展了部分研究工作,缺乏系统深入的研究,总体来说尚无明显突破。目前,中药量效关系的基础研究及科学诠释已成为当前中医药领域重要的研究方向,亟待借助现代科学技术系统阐释传统中医药蕴含的丰富科学内涵,为临床合理用药提供

指导。

2 中药及方剂量效关系现代研究思路与方法

中药及方剂量效实质是药物作用于机体产生特定生物效应的量,源于临床实践经验,它既体现药物量效关系的基本属性和特征,又具有复杂效应物质产生整合效应(包括协同/拮抗取效或减毒增效)的中医药特点的整体量效变化规律。

2.1 基于数据挖掘的方药量效关系研究

2.1.1 研究思路

针对不同种类的方剂进行数据挖掘研究,分析药物在不同剂型、不同配伍、不同用法、针对不同主治病证等情况下的用量与其发挥功效的关系,是一个较为可行的研究切入点。在丰富的历代文献中发现药物的量效关系,可以更好的理解传统中医学对药物的用药规律,进一步指导中药的临床合理用药,同时也为中药量效关系的现代研究提供研究思路。

在建立较完善系统的中药及方剂应用数据库的基础上,将计算机数据挖掘技术与临床疗效及用药特点相结合,探索中药剂量与临床疗效间的变化规律及其评价新方法,为临床用药剂量及其疗效的实现提供指导与参考,为揭示中药量效关系的物质基础、药效机制及不良反应机理提供理论依据。

2.1.2 方药量效关系数据挖掘方法探讨

在构建方剂数据库的基础上,结合中药数据库及众多的网络数据库,首先建立古今不同时期计量单位换算关系数据库,为量效关系关联规律的挖掘提供信息资源。根据中药功效描述,结合现代药理学研究,建立中药、方剂功效描述基础词表,将不同时期、不同典籍上的功效描述进行标准化,以便于计算机统一处理。以词表为基础,从数据库中自动完成各种功效描述词语的识别,以适应大量数据挖掘研究的需要。

在数据关联分析中,采用聚类分析、模式识别、主成分分析、多因素统计分析等数学方法,与标准化的功效描述相联系,建立相应的数学模型,从中发现中药量效关系关联规律。

2.1.3 基于名老中医用药经验的用药剂量与疗效关系分析

在中医药理论指导下,应用贝叶斯网络及神经网络等数据挖掘方法对名老中医用药经验、剂量等信息进行深入挖掘与分析,探讨符合中药量

效关系特点、适宜于临床信息发掘、提取、确认和分析的新评价方法。同时积极推进计算机系统在中药量效关系评价方面的应用,在中药量效关系文献研究的科学分类和数学模型建立的基础上,开发可支持中药量效关系规律分析评价技术与相应软件。

2.2 基于临床病证的量效关系研究

中医方药量效关系是在针对适宜病证、适宜剂量条件下产生的,而药物功用的发挥方向与剂量调配直接相关,可影响整个处方的功效和主治病证。

因此,对临床所用方药的临床疗效与用量进行相关性统计分析,采用回顾性研究方法,探讨中药及方剂量效关系的特点及规律;通过前瞻性研究评价所选方药针对病证的临床疗效,探讨量效关系的内在机理。同时注重研究方药剂量与药性、功效及主治病证的关系,以联系的观点和系统思维模式,全面把握方剂整体量效关系的科学内涵,系统揭示量效实质及其动态变化规律。

2.3 基于效应物质—生物效应的量效关系研究

2.3.1 研究思路

中药剂量变化与中药药效物质成分密切相关,而中药成分复杂多样,作用机制复杂。中药量效关系体现在复杂效应成分产生的整合效应及协同/拮抗取效与减毒增效的量效关系特点,充分运用中药药效学、药理学、化学、药物分析学、药剂学、药物代谢以及生物信息学、计算机技术,阐明中药及方剂复杂的量效关系及变化规律。

2.3.2 多指标生物效应评价方法揭示中药及方剂量/效关系的本质

(1)建立适宜的中药剂量与药效关系的评价方法。根据中医临床用药规律及量效关系特点,运用中药药效学、药理学、病理学、毒理学等方法 and 手段,对中药剂量与效应间的变化进行研究,建立适宜的能够阐明中药量效关系特点的量效关系评价方法、模型与技术,以诠释中药量效关系基本理论和科学内涵。

(2)建立多指标生物效应的综合评价方法研究中药及方剂量效关系。依据相应证候病因病机及其生理病理特点,从不同层面的生物效应评价指标验证和揭示中药用药剂量与中医功效的关联性。如采用整体动物模型活性指标研究方药用药剂量与中医功效的相关性;采用组织器官、细胞及

分子基因水平研究中药量效关系内在机理^[10-11]。

(3)采用三维信息研究方法研究中药及方剂量效关系。将每味药看作一个单元,整个方药的药味群组成药物谱作为第一维信息;系列活性组成方剂的效应谱作为第二维信息;方剂中各药味对全方的生物效应贡献作为第三维信息,通过变量设计分组,将各味药的剂量变化与总复方功效变化进行相关性分析,构建方药用量与生物效应的量效关系研究模式。

三维信息研究的关键有三个要素,即完整性:基于全方药味配伍的各药味变量设计,由于方剂配伍可能存在各药味间均相互影响、相互制约,拆方、分离分段可能会掩盖全方中的配伍效应,因此各个分组必须含有每一味药。剂量变化:剂量变化不是整方的大中小剂量变化,而是利用分组,对每一味药进行变量设计,使每味药均在剂量上有多水平变化。交互变化:即不同药味之间不能平行变化,而突显出各药味变量对全方的效应影响,防止药味间相互作用被掩盖而呈现出假阴性或假阳性。

(4)建立中药血清药理学方法探讨药效作用强度与量效、时效关系。中药血清药理学研究方法是以含药血清在体外的药理效应来反映药物在机体内的作用,它与含药血清中的药物浓度直接相关。由于含药血清的血药浓度真实地反映了当时机体的血药浓度,在其他条件一致的情况时,主要与给药剂量有关。在一定范围内,动物给药剂量越多,其吸收进入血循环的药物就越多,血药浓度越高,因而所取含药血清的体外药理效应就越强。同时,药物进入体内后,不同用药剂量在体内的吸收、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。利用含药血清来评价药效,采集到含药量较高的血清,是一个非常关键的问题。由于血清中确切的药效成分并不清楚,因此应行“时效关系”研究,以药效指标来评判给药时间和取血时间的优劣。

2.4 基于药物体内过程的中药及方剂量效关系研究

(1)从生物药剂学角度评价中药及方剂量效关系。采用制剂体内外相关性研究方法对中药的量效关系进行研究。影响药物进入体内和生物相的因素很多,包括生物体生物因素、剂型因素(药物的剂型与给药方法、药物的物理性质与化学性

质、处方中所加辅料的性质与用量、制剂的工艺过程等)、药物的相互作用等,因此,生物药剂学特性对于量效关系的阐释至关重要。采用数学模型模拟和定量描述药物体外性质(药物的理化性质、溶解速率)与体内特性(生物利用度、给药精密化)的动态变化,是揭示中药及方剂量效关系变化本质的关键。

(2)以中药多组分药物代谢动力学整合研究方法探讨中药复杂量效关系规律。基于中药及方剂多组分作用的特点,建立能够定量表征中药方剂整体作用的药物代谢动力学整合参数,建立中药及方剂整体药物代谢动力学行为的科学表达体系,探讨中药多组分药代整合行为特点与所引起的效应之间的规律,最终构建符合中药临床疗效特点的中药多组分体内过程及量效机制,从而有效指导中药的临床给药方案,充分挖掘、发挥中药方剂的优势疗效。采用的方法和技术主要包括:利用盒式给药方案和多成分同步检测进行中药及方剂复杂组分整体药动学研究,从而探讨方药量效特征;高通量、高灵敏度的生物样品中微量药物及超微量药物定量分析技术,活性代谢产物药物代谢动力学研究技术等^[12]。

(3)从方证对应角度探讨药代动力学过程,阐明中药量效关系的变化规律。疾病状态可影响药物在体内的转运、代谢等体内转化过程,如伊藤嘉纪发现:正常人和动物服用五苓散,看不到利尿现象;让人和动物出大量的汗,造成津伤表虚出现五苓散方证后,再给予五苓散,则可看到明显的利尿作用^[13]。因而,建立以病理动物模型为基础的药动学试验平台,借鉴 PK-PD 结合模型,阐明“证”模型证候群影响“方”中药物体内动力学过程的关键因素,及“方”中药物与作用程度及作用靶点改变的相关性;采用数学模型描述方、证随时间而演变的相应关系,在此基础上探讨方药量效关系内在规律并为临床实践提供更多有价值的借鉴信息。

(4)直接作用药效物质层面的中药量效关系研究。中药发挥疗效的是其中含有的物质基础,中药剂量变化与中药药效物质成分密切相关,而中药成分复杂多样,作用机制复杂,因此对中药量效关系的物质基础进行揭示是阐明中药量效关系内在机制的重要方面。目前大多中药的量效关系尚不清楚,从物质基础层面通过量效、效毒关系,

可为临床拟用量提供选择依据。从药效物质层面揭示中药量效关系,必须进行方法学创新,该方法学须强调系统性、普适性和高效性 3 个原则,进行从提取—沉淀—萃取—膜分离—树脂及各种填料的制备分离及各种色谱串联技术等方法对中药复杂物质体系的系统分离/表征方法研究,发展筛选组分的高通量分离/表征方法,强极性组分分离/表征方法和微量组分分离/表征等方法,其中系统分离/表征方法是解决中药复杂性的最有效方法,也是中药物质基础研究的最根本方法之一。对中药物质基础进行研究和表征的同时进行药效学关联研究,从而揭示中药量效关系的内在本质。

3 结语

(1)中药及方剂量效关系的基本特征及内在规律值得深入挖掘。中医方剂是在辨证审因确定治法之后,依据组方原则,选择适宜药味,酌定用量,妥善配伍而成,临床切中病机而起效。可见,方药量效关系是以病证为前提,在合理配伍形成稳定方剂结构基础上,在适宜剂量范围内,通过效应物质而实现临床整体功效;同时,方药的临床用药过程中的起效特点,亦是方药量效关系基本特征的具体体现。因此,方药量效关系与诸多因素息息相关,其内在关联规律有待深入探讨。

(2)中药及方剂整体量效关系研究是认知中医临床疗效实质的重要途径。剂量作为中医不传之秘,缺乏系统深入的研究,中医药现代化发展需要解决问题很多,而在某关键点的突破,有可能带动整个学科的飞跃。作为临床实践经验总结的方药用量对于临床安全有效至关重要,理应受到充分重视,由于历史和技术的局限性,量效关系尚不能像西药那样清晰,但依据历代文献记载中剂量的基础理论与用药认识,结合现代科学技术多角度分析中药量效关系的自身特点,阐明剂量变化与临床功效的变化规律及内在机制,揭示方药量效机制的科学内涵,是有可能实现的。

(3)适宜切入点的选择是中药及方剂量效关系研究取得突破的关键。中药及方剂量效关系不同于西药之量效关系而具有自身特点,既具有一般药物的共有属性,又具有中医药发挥疗效的整体性特点,称之为方剂整体量效关系。其含义包含中药及方剂作用的多元性、效应物质的复杂性、作用靶点的多靶性以及量效关系的非线性等鲜明中医药特色,体现中医药的整体调节作用优势。

通过生物效应与物质基础相关性研究,用药剂量、时间与药效、毒效关系研究,以诠释中医临床疗效的中药量效关系,揭示中医临床用药规律,从而丰富和发展中医药理论体系,可作为中药及方剂整体量效关系科学认知的重要途径。

参考文献:

- [1]肖小河,鄢丹,金城,等.突破中药传统用量局限,提高中医药临床疗效[J].中国中药杂志,2008,33(3):229—232.
- [2]范欣生,段金廛,王中越,等.中药量效关系特征问题的探讨[J].中国中医药杂志,2009,25(1):1—4.
- [3]姚映芷,尹刚,段金廛,等.对中药量效关系的理论基础的认知[J].南京中医药大学学报,2009,25(1):5—7.
- [4]尚尔鑫,范欣生,唐于平,等.《金匱要略》方药用量与功效变化规律研究[J].南京中医药大学学报,2009,25(1):52—56.
- [5]李国春,戴慎.动态聚类分析在中医方剂药量组合规律中的应用[J].中国卫生统计,2006,23(1):63—64,67.
- [6]李文林,段金廛,尚尔鑫,等.基于加权的层次聚类的哮喘方药量—效关系初探[J].南京中医药大学学报,2009,25(1):57—62.
- [7]马越鸣,程能能,孙瑞元.中药研究中多指标量—效关

系的综合分析[J].数理医药学杂志,1999,12(2):108—109.

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

[9]宿树兰,华永庆,段金廛,等.当归—川芎不同配比挥发性成分与其抗子宫痉挛活性相关性分析[J].中国实验方剂学杂志,2008,(6):78—82.

[10]Shulan Su, Yongqing Hua, Jin-ao Duan, et al. Hypothesis of active components in volatile oil from a Chinese herbs formulation, ‘Shao-Fu-Zhu-Yu Decoction’, using GC-MS and Chemometrics[J]. J. Sep. Sci., 2008, 31(6):1085—1091.

[11]华永庆,段金廛,宿树兰,等.用于不同证型痛经的四物汤类方生物效应评价(I)[J].中国药科大学学报,2008,39(1):72—76.

[12]郝海平,王广基.临床前药物代谢动力学关键技术与研究体系[J].中国药科大学学报,2008,39(2):97—102.

[13]王阶.方证对应与方证标准化规范探讨[J].中医杂志,2002,43(7):489.

(编辑:范欣生)

Research of Relationship between Dosage and Efficacy of Chinese Medicines and Prescriptions and Some Speculations

DUAN Jin-ao, FAN Xin-sheng, SHU Shu-lan, TANG Yu-ping, SHANG Er-xin, LIN Wen-lin, GUO Jian-ming, HUA Yong-qing

(Key Laboratory for Prescription Research of Jiangsu, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing, Jiangsu, 210046, China)

ABSTRACT: This presents an analysis of the research in the relationship between dosage and efficacy of Chinese medicines and prescriptions by exploring into the research thought, research methods, etc., in an attempt to clarify the relationship between dosage and efficacy of Chinese medicines and prescriptions based on TCM clinical experience and provide evidence for rationally using Chinese drugs in the clinical practice and innovating researches of Chinese medicines. [WT5”HZ]KEY WORDS: [WT5”BZ]Chinese medicines and prescriptions; relationship between dosage and efficacy; advancement in research; research thoughts and methods

· 征订 ·

《南京中医药大学学报》 南京中医药大学主办,全国有重要影响的中医药学术刊物,本刊为中国科技论文统计源期刊、中国中文核心期刊、中国科技核心期刊、中国高校优秀科技期刊、江苏省优秀期刊、华东地区优秀期刊。设有学术探讨、临床研究、经验交流、方药研究、针灸推拿、医史文献等专栏,刊登中医、中药、针灸、中西医结合等方面的学术论文及有关情报资料。读者对象为临床各科中医师,中医药高等院校、科研单位的教学与科研人员。每期80页,定价10.00元,全年定价60.00元,逢单月10日出版。国际标准刊号ISSN1000—5005,国内统一刊号CN32—1247/R。南京市邮局发行,邮发代号28—232,也可向编辑部直接购买。地址:南京仙林大学城仙林大道138号南京中医药大学42号信箱;邮

编:210046;电话:(025)85811934;E-mail:xbnjutcm@126.com。