

方剂剂量与疗效相关性研究

● 庄媛¹ 黄亦琦²

摘要 中医学对方剂量效关系的研究有着悠久的历史,由于中药及其复方自身的特殊属性,导致了方剂量效关系的复杂性。本文从中药复方量效关系的自身特点、不同剂量的中药及复方对疗效的影响和不同医家对方剂量效关系的研究方法等方面,对方剂剂量与疗效相关性的问题进行了论述。

关键词 量效关系 剂量 疗效 中药

中医不传之秘在于量,中药剂量主要指明了每味药的成人一日量,其次是指方剂中每味药之间的比较分量,即相对剂量。剂量运用是否得当,是决定方剂疗效和确保用药安全性的重要因素之一,而中药及其复方自身的特殊性又导致了其量效关系的复杂性。

1 古典医籍对于方剂量效关系的相关论述

在中医学漫长的传承过程中,历代医家都十分重视方剂中每味药的用法用量,留下了许多与方剂量效关系相关的文献资料。《素问·禁服》云:“夫约方者,犹约囊也,囊满而弗约,则输泄,方成弗约,则神与弗俱。”《圣济总录》亦云:“凡服药多少,要与病人气血相依……所养不同,岂可以一概论。”明代医家张介宾则认为:“盖以治病之法,药不及病,则无济于事,药过于病,则反伤其正而生他患矣,故当知约制,而进止有度也。”《冉雪峰医

案》中有:“凡大病需用大药,药量得当力愈大而功愈伟。”这些理论的阐述都可以为后人在研究方剂剂量与疗效相关性方面提供了一定的启示作用。

2 中药及其复方量效关系的复杂性

任何药物均存在一定的量效关系,中药复方的量效关系因其自身的复杂性而具有一些自身的特殊属性:首先是用来衡量中药及其复方量效关系的指标并不明确。从分子水平看,中药的组成成分复杂,作用靶点广泛,而且中药的用量主要从临床经验中获得,缺乏明确的药理学、毒理学指标,除少数毒性药物外,中药方剂中的用量并不要求十分精确,且波动范围较大,这也使得中药及其复方的量效关系变得不确定。其次,中药复方的量效关系还受中药本身质量的影响,方中药材的属性、产地、采收、炮制、煎煮方法、服用方式等均

可影响方剂的疗效。此外,中药复方的量效关系与辨证论治是否得当关系密切。而这些情况都是在化学药物量效关系的研究中都是不曾遇到的。

3 不同剂量的中药及复方对疗效的影响

由于方剂的量效关系具备十分复杂的特点,不能简单沿用化学药物的研究模式,故古今医家均对此做了大量的研究,主要分为两部分:一是对整方中单味药物量效关系的研究,二是对复方中药物不同配伍比例与疗效之间关系的研究。

3.1 单味中药剂量与疗效呈正比 有些中药在一定的剂量范围内,随着剂量的增加,疗效会相应提高。张仲景在《伤寒论》中根据中药剂量与疗效的内在规律,恰到好处的增大药物的用量使其发挥最佳功效。如对于半夏的使用,按照病情的轻重可分为“微呕”、“喜呕”、“呕不止”和“呕家”,半夏的剂量则依此由2合半、半升、1升增加至2升,可见半夏剂量与其止呕功效的强度呈正比关系。在使用麻

• 作者单位 1. 福建中医药大学 2011 级方剂专业硕士研究生(350003); 2. 福建省厦门市医药研究所(361008)

黄时,由于用量不同其发汗的效力亦不同,实人是取其透汗解表,虚人却是微汗解表。对于大黄,若病急则药重以应病势,剂量较大,多为 4~6 两不等;若用于清泄湿热、利胆退黄时,则用量较小,常用 1~2 两不等,但当出现湿热之危重证时,则将剂量增加到 4 两左右。

许多现代研究也表明在一定范围内,中药剂量与疗效是呈正比的。韦史利等^[1]通过小鼠高架十字迷宫实验,证实了逍遥丸的抗焦虑作用存在一定的量效关系,其中高剂量组的疗效最好。侯素春等^[2]考察了中药凉血活血复方治疗银屑病的量效关系,发现中、高剂量凉血活血复方对表皮增殖、分化及血浆 ET-1 和血清 sE-selectin 均有明显调节作用,而低剂量组仅对表皮增殖有抑制作用。

3.2 单味中药的双向调节作用

有些中药具有十分明确的双向调节作用,即随着剂量的不同而出现相反的生物效应,这也是中药的独特之处。如红花,《本经逢原》中提到:“少则养血,多则行血,过用使人血行不止。”黄芪小量升血压,大量则降血压,气虚难汗者用之可汗出,表虚多汗者用之可汗止^[3-4]。对于补益类中药,《医宗必读》中有:“多用则宣通,少用反壅滞。”这些都说明了中药药量变化的双向调节。

不少现代研究也能证明中药的双向调节作用。陆婷等^[5]通过分析《中医病证小方辞典》中有关记载蒲黄的方剂,探讨了蒲黄收敛止血和活血化瘀的双向调节作用。白蒺藜血清对酪氨酸酶活性具有低浓度抑制、高浓度激活的双向调节作用^[6],可用于临床指导白蒺藜治疗色素障碍性疾病。苦荞提物对小鼠腹泻模型有一定止泻作用,

对小鼠便秘模型又有一定促进胃肠运动、排便的影响^[7]。蔡险峰等^[8]从抑制破骨细胞骨吸收和促进成骨细胞骨形成两个角度探讨杜仲叶总提物防治骨质疏松症的双向作用机理。赵菁华等^[9]使用生脉注射液治疗低血压和高血压病患者各 12 例,证实生脉注射液对血压具有双向调节作用。

3.3 单味中药作用因量而异

《名老中医用药心得 2》^[10]一中介绍了多种中药不同剂量的使用情况,如玄参取滋阴降火、清热润肺之功时常用 9~12g,可用于治疗虚火上炎所致的咽喉肿痛、牙痛以及肺热咳嗽等;清虚热、除烦躁则多用 18~30g,用于热病伤阴、阴虚火盛出现的烦躁不安;软坚散结则可用到 30~90g,多用于治疗瘰疬。红花取其调养气血可用 0.9~1.5g,用于治疗产后血晕;活血祛瘀则用 12~15g,用于冠心病、心绞痛。五味子敛肺止咳多用 1.5~3g;滋补补肾用 6~9g;用于保肝常用到 12g 以上。

李邦明等^[11]结合其多年在临床上的观察,概述了 15 种中药不同的用量在临床上疗效差异。郑旭锐等^[12]采用加味四逆散大、中、小不同剂量给大鼠灌胃,以探讨加味四逆散抗肝纤维化的合适用量,结果显示,三组之间的疗效呈中剂量>小剂量>大剂量的关系,提示加味四逆散对肝纤维化的治疗作用会随剂量不同而变化。

3.4 复方中药物不同配伍比例与疗效之间的关系

中医主张辨证立法,以法统方,以法驭药,在组方时有君、臣、佐、使之分,各种药物剂量的变化都会使处方的功能、主治发生变化。如小承气汤、厚朴三物汤、厚朴大黄汤其药物组成均为大黄、厚朴、枳实;小承气汤中以大

黄为君、枳实为臣、厚朴为佐药,其大黄的用量倍于厚朴,取其泄热通便,消痞除满之功,用来治疗阳明腑实证;厚朴三物汤则以厚朴为君、枳实为臣、大黄为佐药,其厚朴的用量倍于大黄,取其理气行滞,消胀通便之功,用于治疗腹满疼痛之气滞便秘;厚朴大黄汤中大黄、厚朴同为君药、枳实为臣,善能开痞满,通大便,用于治疗痰饮结实证之支饮胸满兼有腑实便秘者。张锡纯在石膏与麻黄的配伍剂量上亦针对不同病证而有不同变化:石膏与麻黄的比例为 2:1 时,治汗出而喘,无大热者;10:1 时,治疗温病无汗而热重者;在治疗白喉、烂喉病时石膏与麻黄的比例可高达 20:1。

有研究表明,甘草与甘遂配伍应用时,甘遂中各种巨大戟二萜醇类化合物和多数假白榄酮型二萜类化合物煎出率随甘草的加入而降低,提示当甘草量远多于甘遂时,可一定程度抑制甘遂中毒性化合物的提取^[13]。于天禹等^[14]通过实验证明,在用于抗炎治疗时,黄连、连翘药对的最佳配伍比例为 1:1。当黄芪、当归按经典比例 5:1 配伍时,当归活性成分阿魏酸的煎出率最高^[15]。余成浩等^[16]研究了制川乌与白芍配伍药对的不同配伍比例在水煎液环境中对总生物碱含量的影响,发现在各配伍组中,总生物碱含量大小为制川乌白芍 2:3>1:2>2:1>1:1,为通过不同配伍比例来达到减毒增效目的提供了一定的科学依据。

4 方剂量效应关系研究方法探讨

中医辨证论治的特点以及中药及复方方剂量效关系的复杂性,使其不能简单的沿用化学药物的

研究模式,这使得中药复方量效关系的研究面临诸多方法学的挑战。

张林等^[17]尝试使用管理学团队理论,对团队效能与方剂量效关系进行了初步的探索研究。提出方剂构成要素可借用团队的5P要素进行分析,中医方剂量效关系可以运用团体效能理论来衡量,团队规模与绩效的倒U曲线在阐释方剂量效关系方面也具有借鉴意义。罗辉等^[18]认为可将解释性随机对照试验、单病例随机对照试验和前瞻性队列研究等方法应用于对整方、方剂君药、中成药的量效关系的临床研究中。韩佳瑞等^[19]结合历代本草有关中药剂量的记载及目前中药临床应用剂量现状,提出采用“四层面、五阶段、螺旋提升”的研究模式构建中药临床合理剂量的科学方法体系的初步构想。

5 展望

清代名医徐大椿说过:“用药如用兵”,临床处方中药物用量与选药同样具有重要意义,这要求我们一定要慎密思考。由于方剂量效关系受到其自身特点、辩证、药材质量等诸多因素的制约,我们在临床用药时既要善于抓住疾病的主要矛盾,又要综合考虑,兼顾它证,合理组方,严谨配伍,以此保证临床用药的疗效。目前方剂剂量研究的重心主要是放在控制剂量在有效范围、保障用药安全这一

点上,方剂剂量与疗效相关性研究仍处于一个总结前人经验应用于实践的阶段,而从微观的角度,较深层次地探索研究方剂剂量与功效的关系的研究还仅仅处于一个探索阶段。

我们不能一味重复前人的经验教训,而是应该在传统中医药理论指导下,以严谨的科学态度,借助现代先进仪器和手段,把研究的重心逐步转移到方剂剂量量效关系上来,从而为临床应用筛选出中药使用的最佳剂量,进而优化中药处方,这样不仅能节约患者医药费用,减少服药带来的不良反应,还能为推进中医药现代化、标准化的发展做出更大贡献。

参考文献

- [1] 韦史利,赵学军. 逍遥丸对高架十字迷宫小鼠行为影响的实验研究[J]. 辽宁中医药大学学报,2010,12(06):265-266.
- [2] 侯素春,刘晓明,林熙然,等. 不同剂量凉血活血复方对小鼠上皮细胞增殖、表皮细胞分化、血浆内皮素1及血清可溶性E-选择素的影响[J]. 中国中西医结合皮肤性病学杂志,2003,2(02):76-79.
- [3] 李惠红. 小剂量黄芪升血压,大剂量黄芪降血压[J]. 中国中医药杂志,2004,2(5):272-273.
- [4] 张必祺. 中药黄芪及其活性部位对血管舒缩功能作用的研究[D]. 浙江大学,2006:3.
- [5] 陆婷,刘敏. 蒲黄双向调节作用机制探讨[J]. 山西中医,2010,26(09):51-52.
- [6] 刘铮,肖艳,邓燕. 中药对黑素细胞及酪氨酸酶双向调节作用的研究进展[J]. 新中医,2008,40(4):117-118.
- [7] 胡一冰,赵钢. 苦荞提取物对小鼠胃肠运动双向调节作用的实验研究[J]. 时珍国医国药,2010,21(10):2485-2486.
- [8] 蔡险峰,徐贤柱,郁晖晖,等. 杜仲叶活性部位I调控骨代谢平衡作用研究[J]. 中国骨质疏松杂志,2008,14(7):498-501.
- [9] 赵菁华,钱小平,胡琦,等. 生脉注射液对血压双向调节的临床观察[J]. 中国中医急症,2004,13(6):367-368.
- [10] 张栋,林翠玉. 名老中医用药心得2. 第一版. 北京:人民军医出版社,2010:177,286,295.
- [11] 李邦明,李勇. 15种中药剂量与疗效关系简述[J]. 时珍国医国药,2000,11(1):87-88.
- [12] 郑旭锐,孙守才,李长秦. 加味四逆散治疗肝纤维化量效关系实验研究[J]. 吉林中医药,2008(05):377-378.
- [13] 刘悦,杨士斌. 甘遂甘草配伍的电喷雾质谱研究[J]. 中华中医药学刊,2011,29(9):1990-1993.
- [14] 于天禹,张振秋,李伟铭,等. 黄连、连翘抗炎作用的最佳配伍比例研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2011,17(21):113-115.
- [15] 王文萍,王华伟,曹琦琛,等. 当归补血汤不同配伍比例时阿魏酸含量的比较研究[J]. 实用药物与临床,2008,11(6):381-382.
- [16] 余成浩,彭成,余葱葱,等. 制川乌与白芍不同配伍比例对总生物碱含量的影响[J]. 时珍国医国药,2008,19(1):1-2.
- [17] 张林,傅延龄. 基于管理学团队理论的中医方剂量效关系探讨[J]. 中医杂志,2012,53(6):454-457.
- [18] 罗辉,李昕雪,韩梅,等. 中药复方剂量效应关系临床研究探讨[J]. 北京中医药大学学报,2012,35(2):85-88.
- [19] 韩佳瑞,于森,余秋平,等. 中药临床合理剂量科学方法体系的构建[J]. 中医杂志,2011,52(20):1739-1740.

中医漫话

古代医药广告——对联

过去有个医师叫程道周,他在自家药店题了一副对联“但愿人皆健,何妨我独贫”,从联语中人们就能体会到程先生的济民之心。此与另一联“但愿世间人无病,何妨架上药生尘”有异曲同工之妙,顿时便缩短了药家与顾客的感情距离。又如“借他万国九州药,救我呻吟痛苦人”等均寓意深刻。而“熟地迎白头,益母红娘一见喜”;“淮山送牵牛,国老使君千年健”等中药名联,不仅体现了经营特色,还让人置身于妙语连珠的诗词氛围之中。