

创新复方中药研发中的量效关系设计与优化策略探讨

周 强, 李红丽, 李淑明, 李慧平, 刘 锐, 周水平*

天士力医药集团股份有限公司, 现代中药创制全国重点实验室, 天津市组分中药重点实验室, 天津 300410

摘 要: 创新复方中药研发是中医药现代化和国际化的重要方向, 其核心在于如何将传统中医药理论与现代药物研发技术有机结合, 形成具有中国特色的新药研发体系。在这一过程中, 量效关系研究是评价药物有效性和安全性的基础, 也是确定临床用药剂量的关键环节。与化学药物相比, 中药复方的量效关系研究面临着更为复杂的挑战。对临床试验与实际治疗中量效关系差异的成因进行分析; 探讨创新复方中药研发中的量效关系设计、确证性临床试验中剂量选择的决定因素, 进而提出临床前药效学研究方法、探索性临床试验设计、确证性临床试验设计以及上市后监测与再评价的优化策略, 为提高临床试验与实际治疗中剂量选择的准确性提供参考, 促进创新复方中药的研发和应用。

关键词: 量效关系; 创新中药复方; 临床试验; 中药现代化; 优化策略

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2026)01-0320-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2026.01.027

Research on dose-response relationship design and optimization strategies in development of innovative compound of traditional Chinese medicine

ZHOU Qiang, LI Hongli, LI Shuming, LI Huiping, LIU Rui, ZHOU Shuiping

Tianjin Key Laboratory of Component-Based Chinese Medicine, National Key Laboratory for Modern Chinese Medicine Innovation, Tasly Pharmaceutical Group Co., Ltd., Tianjin 300410, China

Abstract: The development of innovative compound of traditional Chinese medicine (TCM) is a crucial direction for the modernization and internationalization of TCM. Its core lies in effectively integrating traditional TCM theory with modern drug research and development (R&D) technologies to establish a new drug development system with Chinese characteristics. In this process, research on the dose-effect relationship serves as the foundation for evaluating drug efficacy and safety and is a key step in determining clinical dosages. Compared to chemical drugs, dose-effect relationship studies for compound of TCM face more complex challenges. This paper analyzes the causes of discrepancies between the dose-effect relationships observed in clinical trials and those in actual clinical practice. It explores the design considerations for dose-effect relationships in innovative compound of TCM R&D and the determinants of dosage selection in confirmatory clinical trials. Furthermore, it proposes optimization strategies for preclinical pharmacodynamic study methods, exploratory clinical trial design, confirmatory clinical trial design, and post-marketing surveillance and re-evaluation. The aim is to provide references for improving the accuracy of dosage selection in clinical trials and actual treatment, thereby promoting the development and application of innovative Chinese herbal compound formulas.

Key words: dose-effect relationship; innovative compound of traditional Chinese medicine; clinical trials; modernization of traditional Chinese medicine; optimization strategies

创新复方中药研发是中医药现代化和国际化的重要方向, 其核心在于如何将传统中医药理论与现代药物研发技术有机结合, 形成具有中国特色的新药研发体系。在这一过程中, 量效关系研究是评价药物有效性和安全性的基础, 也是确定临床用药

剂量的关键环节。量效关系是指药物剂量与效应之间的关系, 它不仅反映了药物的内在活性, 也决定了药物的治疗窗和安全范围。然而, 与化学药物相比, 中药复方的量效关系研究面临着更为复杂的挑战。中药复方多由多味中药组成, 每味中药又含有

收稿日期: 2025-09-13

基金项目: 四大慢病重大专项 (2023ZD0509300)

作者简介: 周 强, 男, 博士, 副研究员, 副主任医师, 中医内科学专业, 研究方向为创新中药临床试验设计与实施。E-mail: zhouqiang160@taslypharma.com

*通信作者: 周水平, 男, 博士, 研究员, 国务院特殊津贴专家, 研究方向为创新药物研发管理与实施。E-mail: zhoushuiping5@taslypharma.com

多种化学成分, 这些成分之间存在复杂的相互作用, 导致中药复方的量效关系呈现出非线性、多靶点、多效应的特点。同时, 中医药理论强调辨证论治, 同一方剂在不同证候患者中的量效关系可能存在显著差异, 这也增加了中药复方量效关系研究的复杂性。

在当前创新复方中药研发中, 量效关系设计与分析仍存在诸多问题。一方面, 临床试验结果中的量效关系与实际疾病治疗中的量效关系常常存在差异, 这种差异既影响了药物的临床应用, 也制约了中药复方的国际化发展。另一方面, 研发过程中往往忽视中医药理论的指导作用, 简单套用化学药物的量效关系研究方法, 导致研究结果难以体现中药复方的特点和优势。在确证性临床试验中, 剂量选择往往缺乏充分的科学依据, 导致临床试验失败或药物上市后疗效不佳。本文旨在探讨创新复方中药研发中的量效关系设计及结果分析方法, 分析影响确证性临床试验剂量选择的关键因素, 探讨临床试验与实际治疗中量效关系差异的成因, 并从药理学研究、探索性临床试验等不同阶段和专业方向提出优化策略, 为创新复方中药研发提供理论指导和方法支持^[1-2]。

1 临床试验与实际治疗中量效关系差异的成因分析

1.1 患者群体差异导致的量效关系差异

临床试验与实际治疗中量效关系差异的一个重要原因是患者群体的差异。临床试验通常有严格的纳入和排除标准, 研究对象较为同质, 而实际治疗中的患者群体则更为多样化, 包括不同年龄、性别、种族、体质和合并症、疾病严重程度的患者。此外, 临床试验中的患者通常经过严格筛选, 排除有严重并发症或合并用药的患者, 而实际治疗中的患者则往往存在多种并发症和合并用药, 这也可能导致量效关系的差异。

1.2 中医辨证与个体化治疗的影响

中医辨证与个体化治疗是导致临床试验与实际治疗中量效关系差异的另一个重要因素。中医理论强调辨证论治, 即根据患者的具体证候特点、体质特点、疾病严重程度、体质量、地域、病程等进行个体化治疗。在临床试验中, 这种差异可能被平均化或忽略, 而在实际治疗中, 中医师会根据患者的具体情况调整用药和剂量, 这种灵活的治疗方式可能导致实际治疗中的量效关系与固定剂量的临床试验存在差异。

1.3 环境因素与生活方式的影响

环境因素和生活方式也是导致临床试验与实际治疗中量效关系差异的重要因素。临床试验通常在严格控制的环境中进行, 患者的生活方式和环境因素相对稳定。而在实际治疗中, 患者的生活环境和生活方式可能各不相同, 这些因素可能影响药物的疗效和量效关系。例如, 饮食、运动、睡眠和心理状态等生活方式因素可能影响药物的吸收、代谢和作用机制。某些食物可能与药物发生相互作用, 影响药物的生物利用度或疗效; 心理压力可能影响神经内分泌系统, 进而影响药物的作用效果; 运动和睡眠习惯也可能影响药物的代谢和疗效。

1.4 长期用药与短期试验的差异

长期用药与短期试验的差异也是导致临床试验与实际治疗中量效关系差异的重要因素。临床试验通常是短期的, 研究药物在相对较短时间内的疗效和安全性, 而实际治疗中药物可能需要长期使用。长期用药可能导致机体对药物的适应性变化, 影响药物的量效关系。例如, 某些药物可能在长期使用后产生耐受性, 需要增加剂量才能维持疗效; 而另一些药物可能在长期使用后产生累积效应, 需要减少剂量以避免毒性蓄积。

1.5 工业生产制剂与个人煎煮的差异

工业生产的中成药(如丸剂、片剂、颗粒剂)通常经过浓缩提取和标准化工艺制作, 有效成分浓度较高, 且通过现代技术去除部分杂质, 使得其单位质量内的有效成分含量往往高于传统煎煮的汤剂。一些超微饮片或浓缩丸剂的起效剂量可能仅为传统饮片的1/2~1/4, 或者通过不同剂型或不同的服用方式使得药物的生物利用度增加(如滴丸剂型生物利用度优于传统汤剂或颗粒剂), 这意味着理论上少量中成药可能达到大量煎煮汤剂的药效。另外中成药组方中的中药基原和质量标准得到更为严格的规范, 有利于药物物质基础的稳定性和更高浓度的物质基础, 从而达到更为稳定的临床疗效; 而临床用煎煮的中药汤剂可能受到中药批次、产地、个人煎煮的操作等的影响, 需要更为复杂的药味、药量、以及组方的调整, 从而产生更佳临床疗效^[3-4]。

2 创新复方中药研发中的量效关系设计及分析

2.1 中药复方量效关系的特点与挑战

中药复方量效关系研究与化学药物研究相比具有明显的区别和挑战。第一, 中药复方的量效关系具有非线性特征, 即剂量与效应之间并非简单的

线性关系,而是可能存在阈值效应、饱和效应或双相效应。例如,研究发现某些中药复方在低剂量时可能表现为兴奋作用,而在高剂量时则表现为抑制作用,这种现象在毒理学和药理学中被称为 **Hormesis 效应**(毒物兴奋效应),即低剂量刺激、高剂量抑制的现象。第二,中药复方的量效关系具有多靶点、多效应的特点。中药复方中的多种化学成分可以作用于不同的靶点,产生多种药理效应。例如,通过网络药理学研究发现,苏苏小儿止咳颗粒在止咳祛痰及缓解支气管痉挛、抗炎等作用上存在多种机制和多个关键靶点,从而为靶点和效应的量效关系研究提供基础。第三,中药复方的量效关系受所治疗疾病的影响显著。中药复方中各药物的配伍是固定的,但治疗疾病不同,所需要的剂量不同。例如,芪参益气滴丸在治疗冠心病心绞痛、冠心病导致的保留型心力衰竭、冠心病导致的降低型心力衰竭、糖尿病肾脏疾病时用量不同,产生的作用也不同,即以上 4 种疾病均使用芪参益气滴丸进行治疗,但需要的起效剂量不同,量效关系不同^[5]。第四,中药复方的量效关系具有时变性特征。随着治疗时间的延长,中药复方的量效关系可能发生变化,这与中药复方的作用机制和机体的适应性反应有关。中药复方的初始剂量可能较高,随着治疗的进行,剂量需要调整,以维持最佳的治疗效果。例如全小林院士在治疗初发糖尿病时常用到葛根芩连汤,初始剂量黄连、黄芩常用到每天 15~30 g,患者血糖得到控制后,常调整黄连、黄芩剂量为每天 3~6 g^[6]。这些特点和挑战要求在创新复方中药研发中采用适合中药特点的量效关系设计和分析方法,而不能简单套用化学药物的研究模式。

2.2 基于中医药理论的量效关系设计方法

在创新复方中药研发中,量效关系设计应充分考虑中医药理论的指导作用,采用适合中药特点的设计方法。首先,基于中医理论的“君臣佐使”原则,考虑君药的日使用量对疾病治疗疗效的影响,从而设计可行的量效关系研究,仍以芪参益气滴丸为例,不同黄芪的日用量可能会影响其治疗某一疾病或者疾病的某一阶段的疗效。其次,基于中医辨证论治的理论,可以设计针对不同疾病的严重程度研究量效关系。中医辨证论治强调根据患者的病情进行个体化治疗,同一方剂在同一疾病的不同严重程度的患者中的量效关系可能存在差异。因此,在设计量效关系时应当注意疾病的严重程度,关注更

为严重的疾病严重程度是否需要更大的剂量治疗。最后,基于中药复方的整体观,可以采用多指标综合评价的方法设计量效关系研究。中药复方的整体观认为,中药复方的药效是多种成分协同作用的结果,单一指标难以全面评价其疗效。因此,在量效关系研究中,应同时测量多个相关指标,综合评价药物的效应,需要从产品的中医药理论和既往人用经验中明确产品的临床定位,该复方的疗效是通过“调态”,还是“打靶”治疗疾病,即整体改善和单个症状改善,或者 2 个维度同时存在疗效^[7]。例如,在研究中药复方治疗心力衰竭的量效关系时,可以同时考虑临床症状(水肿、胸闷、喘憋)、6 min 步行距离、明尼苏达生活质量量表、生物标志物氨基末端脑利钠肽前体(NT-proBNP)等多个指标,综合评价其改善心脏功能、生活质量和预后等作用。

2.3 基于现代技术的量效关系设计方法

现代技术的发展为中药复方量效关系分析提供了新的方法和手段。首先,网络药理学技术联合定量药理学可用于分析中药复方的多靶点与疗效、以及与用量的相关性。网络药理学是基于系统生物学的理论,以网络的形式描述药物与靶点、靶点与疾病之间的相互关系,从而揭示药物的作用机制,基于机制的研究结果,再通过模型动物、人体临床试验,进一步分析靶点与量效的关系;定量药理学是应用数学、统计学和建模与模拟的方法,来定量地描述、理解和预测药物在体内的效应(药效学)和浓度随时间变化的过程(药动学),从而优化药物研发和个体化治疗决策。通过网络药理学和定量药理学分析,可以构建中药复方的“成分-靶点-通路-疾病”网络,研究不同剂量下检测关键靶点或药效学物质的变化规律,从而理解中药复方的量效关系。例如研究芪参益气滴丸治疗糖尿病肾脏疾病的量效关系,研究者通过构建网络药理学、定量药理学,构建“黄芪总苷-足细胞-尿微量白蛋白-糖尿病肾脏病”的网络关系。其次,系统生物学方法是整合转录组和代谢组等大数据,并利用网络药理学、定量药理学等系统生物学方法进行分析,可以用于分析中药复方的整体量效关系。系统生物学是研究生物系统中各组成部分之间相互作用的学科,它强调从整体的角度理解生物系统的功能和行为。在中药复方量效关系研究中,系统生物学方法可以用于分析复方中多种成分对机体整体网络的影响,从而揭示复方的整体量效关系^[8]。最后,药动学-药效动

力学 (PK-PD) 结合模型可以用于分析中药复方的量效关系。PK-PD 可以描述药物浓度与效应之间的关系, 基于中药的复杂成分, 可以选择君药的主要成分, 例如加参片以香加皮为组方核心药物之一, 可将杠柳毒苷和杠柳次苷作为该复方的代表性标志物, 建立其 PK-PD 模型的, 用于分析药动学特征与其药效之间的关系, 从而揭示复方的量效关系。在中药复方量效关系研究中, 这些技术可以用于分析大量的实验数据和临床数据, 建立量效关系模型, 预测不同剂量下的药效。

3 确证性临床试验中剂量选择的决定因素

3.1 基于前期研究数据的剂量选择

确证性临床试验中的剂量选择首先应基于前期研究数据, 包括临床前药效学研究、药动学研究和早期临床试验数据。临床前药效学研究可以提供药物的有效剂量范围、量效关系特征和安全范围等信息, 这些信息是剂量选择的基础。在临床前药效学研究中, 通常采用多种动物模型和指标来评估药物的剂量-效应关系, 确定最小有效剂量 (MED)、最大有效剂量 (MED_{max}) 和半数有效剂量 (ED_{50}) 等参数。例如, 在研究糖敏灵丸治疗糖尿病的量效关系时, 可以通过动物实验确定不同剂量下的血糖降低程度、胰岛素敏感性改善情况等指标, 从而确定有效剂量范围。药动学研究可以提供药物在体内的吸收、分布、代谢和排泄特征, 这些信息对于确定临床给药方案至关重要。通过药动学研究, 可以确定药物的生物利用度、半衰期、稳态浓度等参数, 为剂量选择提供依据^[9]。

早期临床试验, 特别是有代表成分的 I 期临床试验、人用经验的临床研究、II 期临床试验, 可以提供药物在人体中的安全性、耐受性和初步有效性数据, 为确证性临床试验剂量选择提供依据。在 I 期临床试验中, 通常采用剂量递增设计, 评估药物的安全性和耐受性, 确定最大耐受剂量 (MTD) 和安全剂量范围 (一般不推荐复方中药开展该研究)。在 II 期临床试验中, 通常采用多个剂量组设计, 评估不同剂量下的有效性和安全性, 确定最佳剂量范围。例如, 在研究安神滴丸治疗失眠的确证性临床试验中, 可以根据 II 期临床试验中不同剂量组的匹兹堡睡眠质量量表 (PSQI) 评分变化情况, 确定最佳的治疗剂量。

3.2 中医药理论指导下的确证性临床试验剂量选择

中医药理论在中药复方确证性临床试验剂量

选择中具有重要的指导作用。第一, 中医理论中的“君臣佐使”原则中不同配伍决定了药物的整体疗效, 相同药物组成的处方, 其君药不同或者用量配比不同, 功效可能不同; 且君药的不同用量, 对处方的功能主治起到决定性作用。例如, 在研究芪参益气滴丸治疗降低型心力衰竭的确证性临床试验中, 根据“君臣佐使”原则, 黄芪作为君药, 其剂量应大于其他药物, 且黄芪以益气为主要功效, 其可有效改善患者的活动能力, 因此可以把 6 min 步行距离作为与药物相关的疗效评价指标。第二, 中医理论中对不同部位疾病的用量不同, “治上焦如羽, 非轻不举; 治中焦如衡, 非降不安; 治下焦如权, 非重不沉”。临床实际中治疗呼吸道疾病用量宜轻, 治疗中焦脾胃病用量中等、四平八稳, 治疗下焦疾病, 用量宜大。第三, 中医倡导因人施治, “有是病用是方”, 用量又与病势和疾病严重程度、病程等相关, “重剂起沉痾”, 单味药物或复方总量的用量又与疾病的严重程度相关, 不同用量又影响复方的功能主治, 决定了治疗不同的疾病, 例如黄连小剂量 1~3 g 配伍苏叶、半夏 (苏连饮) 可用于化疗后的呕吐, 黄连 3~6 g 配伍半夏、干姜、党参等 (半夏泻心汤) 可用于调和脾胃, 治疗功能性消化不良寒热错杂证, 黄连 6~12 g 配伍木香等 (香连丸) 可用于止泻, 黄连 10~30 g 配伍葛根等 (葛根芩连丸) 用于治疗糖尿病。第四, 中医传统用药经验也是剂量选择的重要参考。中医在长期的临床实践中积累了丰富的用药经验, 包括药物的常用剂量、最佳剂量范围和特殊人群的剂量调整等^[10]。这些经验是确证性临床试验剂量选择的宝贵资源。例如, 安神滴丸以酸枣仁汤为基础方加减, 以酸枣仁为君药, 是张伯礼院士治疗失眠的临床经验方, 在设计安神滴丸治疗失眠的确证性临床试验时, 在探索性临床试验结果中进行了剂量探索, 并参考张伯礼院士临床常用量, 结合制备工艺对酸枣仁等药物的提取纯度和滴丸剂在体内吸收速率增加, 确定了确证性临床试验的剂量。

3.3 基于安全性考量的确证性临床试验剂量选择

安全性考量是确证性临床试验剂量选择的重要因素。在剂量选择时, 需要确保所选剂量在安全范围内, 不会导致严重的不良反应。首先, 需要考虑药物的安全范围, 即有效剂量与毒性剂量之间的距离。安全范围越大, 药物的安全性越高, 剂量选择的灵活性也越大。在确证性临床试验中, 通常选

择安全范围内的剂量,以确保患者的安全。其次,需要考虑药物的不良反应特征和发生率。不同剂量下药物的不良反应类型和发生率可能不同,剂量选择应考虑不良反应的可接受性。例如,如果高剂量组的严重不良反应发生率显著增加,而疗效增加不明显,则应考虑选择较低的剂量。再次,需要考虑药物的累积毒性风险。某些药物可能具有累积毒性,长期使用可能导致毒性蓄积,增加不良反应风险。在这种情况下,剂量选择应考虑药物的累积毒性风险,适当降低剂量或延长给药间隔。最后,需要考虑特殊人群的安全性问题。确证性临床试验通常会纳入不同年龄、性别、种族和身体状况的患者,这些特殊人群的安全性需要特别关注。例如,老年人、儿童、孕妇和肝肾功能不全患者可能对药物更为敏感,其剂量可能需要调整。

3.4 基于临床价值的剂量选择

确证性临床试验中的剂量选择最终应基于药物的临床价值,即药物在目标适应证中的疗效和安全性与其风险-获益比。临床价值是药物获批上市和临床应用的核心考量因素^[11]。首先,需要评估不同剂量下药物的临床疗效差异。剂量选择应确保所选剂量能够提供足够的临床疗效,满足临床需求。例如,在研究脊痛宁片治疗中轴型关节炎的确证性临床试验中,应选择能够显著缓解疼痛、提高关节功能的剂量。在研究青术颗粒治疗急性痛风性关节炎的确证性临床试验中,应考虑试验组 72 h 较治疗前的视觉模拟评分(VAS)改善强度最低为 30 mm,以及与安慰剂对照组比较改善强度最少为 10 mm;其次,需要评估不同剂量下药物的安全性和耐受性。剂量选择应确保所选剂量的安全性和耐受性良好,不会导致不可接受的不良反应。例如,在研究脊痛宁片治疗中轴型关节炎的确证性临床试验中,应选择既能有效提高 ASAS20 的受试者比例,缓解关节的疼痛,又不会导致严重胃肠道反应或肝肾功能损害的剂量^[12]。再次,需要评估药物的风险-获益比。风险-获益比是指药物的治疗获益与其潜在风险之间的平衡。剂量选择应确保药物的风险-获益比最优,即治疗获益显著大于潜在风险,如安神滴丸治疗失眠的药物研发中,除了关注患者睡眠质量的改善,还应当关注失眠导致的日间功能障碍,以患者对睡眠的满意度为核心,如果以牺牲患者日间功能作为代价,或者在生活质量上不能获益,则需要重新审视其获益;相反如果药物可以提高患者对睡眠质量的满意度,改善日间功能,则获益大于风险。最后,

需要考虑药物的长期使用安全性和有效性。许多疾病需要长期治疗,因此剂量选择应考虑药物在长期使用中的安全性和有效性。例如,在研究糖敏灵丸治疗糖尿病的确证性临床试验中,应选择在长期使用中能够有效控制血糖,且不会导致严重不良反应的剂量。

4 复方中药的量效关系确定及选择更优剂量的策略

4.1 临床前药效学研究的优化

为了提高临床试验与实际治疗中量效关系的一致性,首先需要优化临床前药效学研究方法。临床前药效学研究是新药研发的基础,其结果对后续临床试验的设计和实施具有重要影响。优化临床前药效学研究应考虑以下几个方面:首先,应采用多种动物模型和指标来评估药物的量效关系,特别是与临床相关的模型和指标。其次,应考虑药物的复方特性和多靶点作用机制,采用适合中药特点的药效学评价方法。可以采用网络药理学和系统生物学方法,分析中药复方的多靶点作用机制和整体调节效应,建立与临床相关的药效学评价体系。再次,应重视动物模型与人类疾病的相似性,尽可能选择与人类疾病病理生理机制相似的动物模型。例如,在研究中药复方治疗抑郁症时,应选择能够模拟人类抑郁症状和病理生理机制的动物模型,如慢性不可预知温和应激模型等。最后,应加强临床前药效学研究与临床研究的衔接,建立从临床前研究到临床试验的转化路径。可以通过分析临床前研究数据,预测药物在人体中的量效关系和安全性特征,为临床试验设计提供参考^[13-14]。

4.2 探索性临床试验设计的改进

探索性临床试验是连接临床前研究和确证性临床试验的桥梁,其设计和实施对提高量效关系一致性具有重要意义。改进探索性临床试验设计应考虑以下几个方面:第一,应重视早期人用经验个体化治疗探索,为后续的确证性临床试验提供参考。可以在人用经验证据收集的过程中允许研究者根据患者的具体情况调整剂量,探索个体化治疗策略,从而为探索性和确证性临床试验的剂量选择和优化治疗方案设计提供依据。第二,应采用灵活的试验设计,如适应性设计、剂量探索设计等,以更好地探索药物的量效关系。适应性设计允许在试验过程中根据已有的数据调整试验设计和参数,如样本量、剂量水平和随机化比例等,从而提高试验效率和准确性。例如,在研究中药复方治疗糖尿病的探索性临床试验中,可以采用剂量递增设计,逐步探索不同剂量下的疗

效和安全性,根据中期分析结果调整后续试验的剂量水平和样本量^[15]。第三,应采用多剂量组设计,评估药物在不同剂量下的疗效和安全性,确定最佳剂量范围。多剂量组设计可以提供更全面的量效关系信息,为确证性临床试验的剂量选择提供依据。最后,应加强探索性临床试验中的生物标志物、疾病严重程度、亚组人群的研究,寻找药物疗效与生物标志物、疾病严重程度、亚组人群的相关性,为确证性临床试验的患者分层和剂量选择提供依据。

4.3 确证性临床试验剂量设计的优化

确证性临床试验是评估药物有效性和安全性的关键环节,其设计和实施对提高量效关系一致性至关重要。优化确证性临床试验设计应考虑以下几个方面:首先,应采用多中心、随机、双盲、对照设计,提高试验结果的可靠性和可推广性。多中心设计可以纳入更多样化的患者群体,提高结果的代表性;随机化和盲法可以减少偏倚,提高结果的准确性。其次,对于在探索性临床试验中观察到有剂量效应关系的复方中药,在确证性临床试验中应当采用灵活的剂量方案,根据亚组人群、疾病严重程度进行分层剂量设计,以更好地反映实际治疗中的用药情况。例如,在研究中药复方治疗抑郁症的确证性临床试验中,可以根据患者的疾病严重程度[蒙哥马利抑郁评定量表(MADRS)],使用不同的药物剂量,更好地反映实际治疗中的剂量选择。最后,应重视长期随访和安全性监测,评估药物在长期使用中的量效关系变化和安全性特征。长期随访可以提供药物在长期使用中的疗效和安全性数据,为临床用药提供参考^[16]。

4.4 上市后监测与再评价的加强

上市后监测与再评价是提高临床试验与实际治疗中量效关系一致性的重要环节。通过上市后监测与再评价,可以收集实际治疗中的用药数据,评估药物在广泛人群中的量效关系和安全性特征,为临床用药和剂量调整提供依据。

加强上市后监测与再评价应考虑以下几个方面:首先,应建立完善的药物不良反应监测系统,及时收集和分析实际治疗中的不良反应数据。药物不良反应监测系统可以帮助识别新的、严重的或罕见的不良反应,评估药物的长期安全性。其次,应开展上市后疗效评价研究,评估药物在实际治疗中的疗效和量效关系。这些研究可以采用多种设计,包括观察性研究、真实世界研究和注册研究等,以

评估药物在广泛人群中的疗效和安全性。第三,应重视药物的个体化治疗研究,探索不同患者群体的最佳剂量和治疗方案。例如,可以通过分析大量的临床数据,建立基于患者特征的剂量推荐模型,为临床医师提供个体化用药建议。最后,应加强药物的再评价工作,根据新的研究数据和临床经验,对进一步扩展剂量用于疾病的不同严重程度,为开展剂量递增的注册性临床试验提供依据。

5 结语与展望

创新复方中药研发应坚持中医药理论的指导,将中医药理论与现代科学技术有机结合,形成具有中国特色的新药研发体系。在量效关系研究中,第一,应充分考虑中医辨证论治和个体化治疗的特点,结合中医药理论和人用经验,避免简单套用化学药物的研究模式。第二,创新复方中药研发应重视量效关系研究的系统性和全面性。第三,复方中药的量效关系研究应贯穿新药研发的全过程,从临床前研究到临床试验,再到上市后监测,形成完整的研究链条。不同阶段的量效关系研究应相互衔接,为剂量选择和优化提供科学依据。第四,创新复方中药研发应加强多学科合作,整合药学、药理学、毒理学、定量药理学、网络药理学、分子生物学、中医学、生物统计学等多个学科的知识和技术^[13]。这种多学科合作可以帮助解决复方中药研发中的复杂问题,提高研发效率和成功率。最后,创新复方中药研发应重视真实世界数据的收集和应用。真实世界数据可以提供药物在广泛人群中的使用情况和效果,弥补临床试验的不足,为药物的研发和应用提供更全面的信息^[11]。

创新复方中药研发中的量效关系研究是一个复杂而重要的课题,需要多学科的努力和长期探索。通过不断改进研究方法和技术,加强理论指导和实践应用,创新复方中药的量效关系研究将为中医药现代化和国际化做出重要贡献。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 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.
Tong X L, Wang Y S, Fu Y L, et al. Exploration of research approaches for the dose-response relationship of herbal formulae [J]. J Tradit Chin Med, 2010, 51(11): 965-967.
- [2] 张春茂,夏结来,王素珍,等.新药临床试验量效关系研究的设计与分析方法评价[J].中国新药杂志,2009,

- 18(20): 1930-1934.
- Zhang C M, Xia J L, Wang S Z, et al. Statistcal design and analysis for dose-response relationship in clinical trial [J]. Chin J New Drugs, 2009, 18(20): 1930-1934.
- [3] 余秋平, 韩佳瑞, 焦拥政, 等. 论经方煎煮法中的量效关系 [J]. 中医杂志, 2012, 53(3): 187-189.
- Yu Q P, Han J R, Jiao Y Z, et al. On the dose-effect relationship in the decoction methods of classical prescriptions [J]. J Tradit Chin Med, 2012, 53(3): 187-189.
- [4] 余秋平, 韩佳瑞, 焦拥政, 等. 中药炮制方法对经方量效关系的影响 [J]. 中医杂志, 2011, 52(22): 1916-1917, 1934.
- Yu Q P, Han J R, Jiao Y Z, et al. The influence of processing methods on the dose-effect relationship of classical Chinese herbal formulae [J]. J Tradit Chin Med, 2011, 52(22): 1916-1917, 1934.
- [5] 王肖龙, 毛威, 杨天伦. 芪参益气滴丸临床应用专家共识 [J]. 药物评价研究, 2025, 48(6): 1386-1402.
- Wang X L, Mao W, Yang T L. Expert consensus on clinical application of Qishenyiqi Dropping Pills [J]. Drug Eval Res, 2025, 48(6): 1386-1402.
- [6] 朱葛馨, 周强, 仝小林. 黄连临床应用举要 [J]. 中医杂志, 2014, 55(22): 1969-1971.
- Zhu G X, Zhou Q, Tong X L. Essentials of the clinical application of *Coptis chinensis* (Huanglian) [J]. J Tradit Chin Med, 2014, 55(22): 1969-1971.
- [7] 闫淼, 陈锐. 从“态靶因果”理论辨治糖尿病临证思路 [J]. 吉林中医药, 2022, 42(3): 294-297.
- Yan M, Chen R. Clinical thinking of differentiating and treating diabetes from the state-target-cause-prognosis theory [J]. Jilin J Chin Med, 2022, 42(3): 294-297.
- [8] 高玥皓, 蔡楠, 张文楠, 等. 基于网络药理学和分子对接技术探讨苏苏小儿止咳颗粒止咳祛痰及治疗支气管炎的作用机制和关键靶点 [J]. 天津药学, 2025, 37(3): 350-357.
- Gao Y H, Cai N, Zhang W N, et al. Mechanism and key targets in relieving cough and removing phlegm and treating bronchitis of Susu Xiaoe Cough Granules based on network pharmacology and molecular docking technology [J]. Tianjin Pharm, 2025, 37(3): 350-357.
- [9] 马广立, 许羚, 陈锐, 等. 新药研发中群体药动学/药效学研究的一般考虑 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2019, 24(11): 1201-1220.
- Ma G L, Xu L, Chen R, et al. General considerations of population pharmacokinetic/pharmacodynamic study in new drug development [J]. Chin J Clin Pharmacol Ther, 2019, 24(11): 1201-1220.
- [10] 游海心, 杨晓艳, 罗奕宇, 等. 基于量效关系从“中药-成分-靶点”探讨大黄、枳实和厚朴不同配比的疗效作用机制 [J]. 中草药, 2024, 55(20): 7021-7032.
- You H X, Yang X Y, Luo Y Y, et al. Study on therapeutic mechanism of different ratios of *Rhei Radix et Rhizoma*, *Aurantii Fructus Immaturus* and *Magnoliae Officinalis Cortex* from “traditional Chinese medicine-component-target” based on dose-effect relationship [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2024, 55(20): 7021-7032.
- [11] 阳长明. 基于临床价值和传承创新的中药复方制剂设计 [J]. 中草药, 2019, 50(17): 3997-4002.
- Yang C M. Design of Chinese materia medica compound preparation based on clinical value and inheritance and innovation [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2019, 50(17): 3997-4002.
- [12] 熊丽, 杜肖, 陈宝忠, 等. 脊痛宁胶囊对风寒湿痹型类风湿关节炎大鼠的治疗作用 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(1): 140-145.
- Xiong L, Du X, Chen B Z, et al. Therapeutic effect of Jitongning Capsule on rats with wind-cold-dampness retention type rheumatoid arthritis [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2017, 23(1): 140-145.
- [13] 潘海娥, 刘文静, 韩松洁, 等. 芪参益气滴丸改善大鼠心肌梗死气虚血瘀证的量效关系及作用机制 [J]. 中华中医药杂志, 2023, 38(10): 4688-4693.
- Pan H E, Liu W J, Han S J, et al. The dose-effect relationship and mechanism of action of Qishen Yiqi Dropping Pills in improving myocardial infarction with *Qi* deficiency and blood stasis syndrome in rats [J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2023, 38(10): 4688-4693.
- [14] 邓文龙. 动物中人体剂量换算遵循的原则 [J]. 中药药理与临床, 2016, 32(3): 196-197.
- Deng W L. Principles for converting animal doses to human equivalent doses [J]. Pharmacol Clin Chin Mater Med, 2016, 32(3): 196-197.
- [15] 朴春丽, 于淼, 仝小林. 仝小林教授治疗糖尿病的中药量效关系研究 [J]. 世界中西医结合杂志, 2012, 7(4): 283-284.
- Piao C L, Yu M, Tong X L. Professor Tong Xiaolin's research on the dose-effect relationship of Chinese herbal medicine in treating diabetes mellitus [J]. World J Integr Tradit West Med, 2012, 7(4): 283-284.
- [16] 郭敬, 车前子, 李慧珍, 等. “三结合”审评证据体系下中药复方制剂中医药理论研究策略与要点 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2024, 30(7): 1152-1155.
- Guo J, Che Q Z, Li H Z, et al. Research strategies and key points of traditional Chinese medicine theory in traditional Chinese medicine compound formulations under the evidence system of “three combinations” evaluation system [J]. J Basic Chin Med, 2024, 30(7): 1152-1155.

[责任编辑 刘东博]