

从药品属性分析中药疗效不佳的原因

张震^{1,2}, 陆榕³, 于冰³, 毕开顺^{1*}

1. 沈阳药科大学, 辽宁 沈阳 110016

2. 国家食品药品监督管理总局 药品审评中心, 北京 100038

3. 天津药物研究院, 天津 300193

摘要: 中药在几千年的使用过程中, 为保障我国人民的生命安全方面发挥了重要作用, 但目前这些沿用传统经方配伍的中药方剂及其制成的相应制剂却会出现疗效不佳甚至无效的现象。从药品的属性方面就中药疗效不佳的可能原因进行了逐一分析, 并期待通过现代化的手段和方法来解决存在的问题。

关键词: 药品属性; 中药; 中药方剂; 疗效不佳; 配伍

中图分类号: R285.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2013)18-2634-05

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2013.18.028

Analysis on reasons for unsatisfied therapeutic effects of Chinese materia medica from drug properties

ZHANG Zhen^{1,2}, LU Rong³, YU Bing³, BI Kai-shun¹

1. Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China

2. Center for Drug Evaluation, China Food and Drug Administration, Beijing 100038, China

3. Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China

Key words: drug property; Chinese materia medica; Chinese materia medica formula; unsatisfied therapeutic effects; compatibility

中药在我国已使用了几千年, 在保障人民生命安全方面发挥了重要作用, 其有效性是真实、毋庸置疑的。但现在却会出现临床中医师开出的药方, 患者服用后并没有收到预期的疗效。这种情况在大量使用中成药后更为突出, 致使中药在我国的使用地位尴尬, 似乎总是处于一种“辅助治疗用药”的地位, 甚至有人攻击中药只有安慰剂的作用。这些沿用传统经方配伍的中药方剂及其制成的相应制剂疗效不佳甚至于无效, 其中缘由值得深思。

本文从药品属性分析中药疗效不佳的原因。药品属性具有二重性, 即药品的商品性和特殊性。而药品作为救死扶伤的商品, 主要体现在特殊性方面。临床治疗强调的是个体化治疗, 这需要基于患者的病史和个体情况“量体裁衣”式的具体用药, 尤其是中医药理论的核心在于“辨证施治”和“随症加减”, 在其整个中医药理论体系指导下, 根据疾病变化, 个体情况和中药的属性来进行“动态用药”^[1]。

因此, 单从药物因素方面考虑, 用药要想产生预期的治疗效果, 必须要满足以下几个条件: 药品质量符合既定的质量标准, 药品使用对症和药品用法、用量准确。从药品的属性来分析, 即药物质量稳定性、药物适应症、药物的有效性和安全性。从这个方向分析, 中药疗效不佳或无效的原因主要有以下几个方面: (1) 药不对证; (2) 药品质量问题; (3) 用量不准; (4) 用法不当。

1 药不对证

1.1 中医师疏于经典方及中药研究

中药主要由中医师应用, 故中医师是决定中药疗效的根本因素, 医师准确辨证、合理用药, 就可能取得预期疗效, 反之, 辨证欠准, 用药欠精, 就无从谈及疗效。

清代叶天士用药疗效显著的原因之一就是谙熟经典方, 清代徐大椿评议《临证指南医案》指出“叶案虽精良, 但诊治贴切者, 皆导源于经方”。可见,

收稿日期: 2013-04-03

作者简介: 张震 (1976—), 男, 山东青岛人, 国家药监局药品审评中心从事药品评价工作, 沈阳药科大学 2008 级博士研究生。

*通信作者 毕开顺 Tel: (024)23986016 E-mail: bikaishun@yahoo.com

中医必须深入研讨经典方。如果中医经典方掌握不熟,诊治病人就可能出现“离经”现象,一旦“离经”就可能影响疗效。

古代药物的流通性相对较小,同一品种仅在相对较小的地区内使用,所以古人应用的中药品种比较稳定。而当今社会物流、运输业发展迅速,在某一个地区可以有全国各地的药品集散、流通,使得中药材品种容易混乱。因此,中医师也要加强中药种属知识的学习。如有些中医使用刘寄奴,处方只写刘寄奴,所用的是南刘寄奴还是北刘寄奴,医师并不明确。而2种刘寄奴虽然都有活血通经的作用,但南刘寄奴是菊科植物奇蒿的干燥全草,性温,兼有消食之功,而北刘寄奴是玄参科植物阴行草的带果全草,性凉,兼有清热利湿、退黄作用。2种刘寄奴一寒一热,药性差别大。应该明确,一种药物进入人体后是所有成分都在发挥作用,所有药性和功能都将与人体发生反应,所以如果用刘寄奴只取其活血通经之功,其他功能不予考虑,其对全方作用是会产生不同影响的^[2]。所以,现代中医师使其真正熟悉临证所用的治病工具——中药,这是提高中药疗效的重要策略。

1.2 现代诊疗手段和标准难以指导中药应用

现代中医在疾病诊断方面很多时候要借用西方医学的诊断方法(核磁、CT、心电图、血生化、血常规)和诊断标准,但目前在将这些诊断结果与中医的辨证标准结合时还缺乏统一的标准。药不对症,不但没有疗效,还可能发生药源性疾病。例如,使用中药抗癌时,只要诊断为恶性肿瘤,就会普遍使用半枝莲、白花蛇舌草等苦寒的药物,但很多情况下却并不清楚病人到底是热毒还是阴寒所致的肿瘤^[3]。再如,国内治疗感冒的中成药中,以寒凉药为主,如银翘、桑菊等辛凉中药,甚至大寒药物板蓝根,理由是它们可以抑制病毒生长,结果是大量可用辛温解表药一两剂即可痊愈的风寒感冒者,却随意使用寒凉药,使表寒闭郁,酿成久咳不已,或低热不退等后果^[4]。

1.3 化学成分评价模式对中药药效的影响

中药发展到今天,人们并没有完全弄清中药中真正起效的有效成分及其药效物质基础。某一种中药中的主要成分并非一定是其有效成分;而有效成分可以是其中的主要成分,也可以是微量成分。如人们对中药复方当归补血汤及单味药当归、黄芪进行了一定的化学、药理及配伍研究,但沿用的思想

仍是通过某种化学手段分离出各种可以确定化学结构的成分,并对其药理作用逐一加以研究,竭力找出“最有效”的活性成分,将各种成分单独作用与整个药物综合作用之间的关系割裂开来。如通常以阿魏酸、藁本内酯来评价当归的品质,而以黄芪甲苷评价黄芪的品质,对配伍之后的当归补血汤也以此作为评价指标。其研究重点集中于生物碱、皂苷等脂溶性物质上,对水溶性成分及全成分分析研究较少^[5]。

这种研究模式,对于中药的基础和临床研究起到一定的推动作用。但这并不能完全解释中药及复方的全部疗效,况且并没有充分的证据证明当归、黄芪和当归补血汤应用于临床,起以上作用的只是其中某一或某些成分,而排除其他成分的作用。

1.4 适用证不明确对中药药效的影响

中药不同于西药,西药都有针对某种疾病的明确的适应症,只要按说明书服用,一般皆可达到预期的治疗效果。例如,高血糖在服用降糖药后,偏高的血糖一般都可以恢复到预期的正常值,由于其适应症明确,病人在服用时不太容易用错。而中药则不同,由于中医药具有“同病异治、异病同治”的特点,某个方剂一般都不是专门针对某个特定疾病的,使得中药的适用证不明确、不具体。其使用时首先要对病人的身体状况(阴阳、虚实、寒热、表里)非常清楚、辨证论治,其次还要熟悉中药的属性(气、味、沉降、归经),否则,就可能开错方子、用错药,不但治不好病,还可能发生用药不当和药源性疾病。如六味地黄丸的使用,人们都把它当作补药使用,用于补肾,甚至当作壮阳药来服用,却不知道其是补肾阴的药物,不辨阴阳只会越补越虚^[6]。

2 药品质量问题

2.1 中药品种对中药药效的影响

中药品种的稳定与可靠是中医临床用药安全、有效的基本前提。如果中药品种不统一,质量不稳定,即便医师处方合理,也很难保证处方疗效。中药品种不同,化学成分必然不同,其药理活性和临床功用亦会有差别。如《中国药典》2010年版收载石斛5个品种,而关于石斛5个品种的质量,目前认为铁皮石斛最优,环草石斛次之,黄草石斛、金钗石斛、马鞭石斛质差。所以虽同是《中国药典》正品,其质量悬殊,药效有区别。

另外,对于一味中药,《中国药典》虽然规定了

种属,但各地中药师在实际工作中,往往根据自己的经验,采购惯用品种,而这些惯用品种则未必是《中国药典》品种,从而造成品种的混乱,影响疗效。败酱草正品为败酱科植物黄花败酱和白花败酱的带根全草,性味苦寒,功能清热解毒、消痈排脓,主治肠痈等。而我国北方习惯用菊科植物苣荬菜带根全草作败酱草入药,习称北败酱草;南方则习惯用十字花科植物的蔊菜带果全草作败酱草入药,习称南败酱草。南者甘平而北者苦寒,南者益气而北者和血,二者皆与正品有异。

2.2 采收对中药疗效的影响

中药材的采收季节跟其质量有密切关系,古人李杲谓“凡诸草木,昆虫产之有地,根、叶、花、实采之有时,失其地,则性味少异,失其时,则气味不全”。所以,不同植物的根、茎、叶、花、果实或全草都有一定生长期和成熟期,故采收时间也不同。但是,有些药材由于种植商缺乏相关的科学知识,采收时机把握不好,致使药材中的药效成分量较低,从而影响到中成药的质量。如人参多糖5月份采收质量分数为20%,11月份75%;人参皂苷1月采收质量分数7%,8月采收22.6%。青蒿素在7~8月花前叶盛期质量分数最高达6%,开花后其量下降。草麻黄中的生物碱春天量很低,8~9月量达到高峰,故应在秋季采收。薄荷在生长初期,挥发油中几乎不含薄荷脑,但到开花末期薄荷脑的量急剧增加。槐米是植物槐的干燥花蕾,其主要成分芦丁的量可达23%,如已开花结果,则芦丁的量急剧下降,仅含13%左右。款冬花主要含款冬二醇等有效成分,在12月份花末出土时采挖,如过晚则不可药用^[7]。可见,中药的采收对中药药性、功能有着直接的影响。

2.3 贮藏对中药疗效的影响

中药采收后,除少数要求鲜用外,绝大部分都要进行产地加工。在中药贮藏期间若不注意储藏条件和技术运用,随时会发生虫蛀、生霉、鼠咬、变色、泛油等变质现象。对同一产地、同一品种的白芍进行贮藏实验,结果表明,白芍贮藏1、2、3、4、5年芍药苷的量分别是0.241%、0.205%、0.219%、0.158%、0.106%,呈逐年下降趋势。又如金银花,其主要有效成分为绿原酸,其量每年递减10%左右。可见,使用白芍以贮存3年以内者为佳,使用金银花以当年新货为宜^[8]。因此,应该是当年采收当年使用,不宜久贮后使用。

2.4 炮制对中药疗效的影响

陈家谟在《本草蒙荃》一书中指出“制药贵在适中,不及则功效难求,太过则性味反失”,充分说明炮制对中药疗效的影响。中药炮制后,有效成分会发生质和量的变化,临床疗效自然也随之出现差异。

炮制的目的通常为了增效减毒,如延胡索生物碱,生品水煎溶出量很少,醋制后,其中的生物碱与醋酸结合,生成易溶于水的生物碱盐,水煎时溶出量增加,止痛作用增强^[9]。生马钱子主含16种生物碱,其中土的宁和马钱子碱是马钱子中的有效成分和有毒成分,含土的宁1.2%~2.2%,加热到230~240℃时,其中的土的宁和马钱子碱发生了转化,此时二者的异型和氮氧化物量最高^[8]。此炮制方法起到降低药材毒性的目的。

然而,目前市场供应的部分饮片虽是法定饮片,但炮制欠妥当,同样影响疗效。如蔓荆子的法定饮片有生品和炒品2种,生品疗效好,但蔓荆子一半包于宿存花萼中,故也可以炒制以去除宿萼,便于药性的发挥。《中国药典》2010年版规定炒蔓荆子是“微炒”,便于除宿萼,而药房实际供应的炒蔓荆子饮片多是炒炭品。蔓荆子炒炭以后,有效成分量减少,药理活性下降。研究表明,蔓荆子炭发散力弱(挥发油量:生品0.128%,炒焦品0.079%,炒炭品0.017%),镇痛力弱(治头痛生品1.5g显效,炒炭品30g才有效)。可见,蔓荆子炒炭是不适宜的,是会影响其疗效的^[10]。因而要保证中药疗效,必须建立饮片质量标准并切实执行。

2.5 中药制剂生产标准对其疗效的影响

在中药制剂的检验中,并不是检测其全部成分,中成药的检测只需检测其中一味药材的量,而对其他药材量可以不检查,这就给一些不法厂商有空可钻。如在配制成药时,随意添加质量较差、不按规范炮制的药材,以次充好,以假乱真,直接影响中成药的疗效。目前全国各地生产当归补血汤的厂家不少,但其品名、处方、生产工艺及质量标准却各异,以致于用药剂量及内在质量等方面存在较大差异^[5]。不同的提取方法必然导致成品中有效成分的差异而影响药品的内在质量及疗效。这必将对该类中药的标准化生产形成严重的障碍。

另外,中药制剂的生产方面,由于工业化生产的需要和新技术的使用,生产工艺已经发生了改变,汤剂的传统生产方式为水煎即用,而工业化生产工艺变为了水提醇沉、醇提水沉等方法,其中的物质

基础可能发生了改变,但这些变化不一定能反映在质量控制项目中。中成药质量标准对于产品的控制力度较小,也客观上导致了生产工艺的随意性和批间产品质量的波动性。

3 用量不准

如果药物治疗对症,且药品的质量符合要求,那么治疗无效或效果不佳的原因很可能就是使用剂量方面的问题。没有一定的量,便没有一定的质;一定程度的病,必用一定程度的药。传统经方、验方中的用量是否为最佳,目前中成药的使用剂量是否合适,还需要进一步的研究探索。仝小林^[4]分析认为,剂量的迷失导致了大方的泛滥,原因在于经方在目前普遍理解的剂量下,单纯使用疗效不佳,通过增加相似工序的中药以达到提高疗效的目的,于是处方越来越大,药味越来越多,且君臣佐使难分,迷失方向。

从中药或天然药物制得的有效成分药物的有效剂量看,中药传统用量往往难以达到有效剂量范围。如葛根素治疗心血管疾病,静脉滴注 600 mg/d,葛根中葛根素量约 2.0%,折算为药材用量(注射) 30 g,《中国药典》2010 年版规定葛根用量为 9~15 g;麝香酮舌下含服约 30 mg/次可缓解心绞痛,麝香中麝香酮的量约 2.0%,折算为药材用量 1.5 g/次,而《中国药典》2010 年版规定麝香用量为 0.03~0.10 g。绝大多数中药可能是多成分、多靶点的综合作用,但这种综合作用可能是多成分、多靶点的协同作用效果,也可能是多成分、多靶点的拮抗作用。所以,从有效成分的有效剂量推测中药的剂量,虽然难免有失偏颇,但还是可以折射出中药传统使用剂量存在一定的局限。

然而在一定剂量范围内,随着剂量的增加,疗效会相应提高,但是当剂量超过一定的限度,不仅疗效不会提高,而且会出现毒副反应,有的疗效反而下降,甚至产生不同的药效作用。如半夏 50 g 降逆止呕,100 g 安神催眠;红花小剂量活血,大剂量破血;黄连小剂量健胃助消化,大剂量则清热泻火;大黄小剂量苦味健胃,大剂量通腑泻下;甘草小剂量调合诸药,大剂量解毒等。理想的药物用量,应是能够获得最大疗效而不良反应又最小的量^[11]。

4 用法不当

4.1 煎煮不当

我国明代药圣李时珍认为:“凡服药,虽品物专精,修治如法,而煎煮药者,鲁莽造次、水火失良

火候失度,则药亦无功”。清代名医徐灵胎认为:“煎药之法,最宜深究,药之效不效,全在乎此”。可见,中药的煎煮要遵循一定的法度,如先煎、后下、另煎、兑服等,均需严格执行,以免出现不良反应。苏叶、藿香、薄荷、砂仁、玫瑰花等芳香药应待其他药煎至快好时,再放入同煎约 15 min,目的是为了减少挥发性成分的损失及有效成分的分解破坏;大黄、桂枝、钩藤等也应后下,因久煎易破坏有效成分,降低疗效。胖大海、番泻叶、芒硝等宜泡水服,天麻、肉桂等宜研末泡服,以免影响药效。

4.2 服用不当

中药由于服用不当,也常常会引起药物无效甚至不良反应发生。一般汤剂宜温服,温服可减低胃肠刺激。但治疗真寒假热,如白通汤,药宜冷服;使用清热泻火之剂,药宜冷服,以助药力降泄。治疗真热假寒,如白虎汤,药宜热服;治疗外感风寒等证,应趁热服药,服后覆被微汗;使用补脾胃、升阳益气之剂,皆宜趁热服药,以助药力上升外浮、清阳四布,四肢百骸皆有所受,诸症自除。另外,中药煎 1 次服 1 次,是很不科学的。因为药物第 1 次煎出的有效成分的量最多,以后依次递减,3 次以后的有效分量已经远不能发挥正常治疗作用了,故应将 2~3 次所煎药液合并,等分饮用。

4.3 配伍不当

我国历代中医药学家在实践中对中药的属性进行充分的研究,总结出“十八反,十九畏”等配伍禁忌,以及“相须、相使、相畏、相杀、相恶、相反”等配伍理论来减少药物毒性、增强疗效。中药的使用讲究“君、臣、佐、使”的配伍原则。配伍得当,可使药物协调作用、增强疗效、降低毒性^[12]。如“相制”的配伍方法可降低药物的不良反应,四逆汤中用甘草、干姜和附子配伍,就制约了附子的毒性;“相反”的配伍方法可以使某些药性相恶、相反的药物避免同时使用。若是配伍不当会破坏药物的功效。如人参恶莱菔子,莱菔子能削弱人参的补气作用;生姜恶黄芩,黄芩能削弱生姜的温胃止呕的作用;吴茱萸有降压作用,但与甘草配伍时,这种作用即消失。

另外,中西医结合使用时,也需特别注意配伍。如丹参及其制剂丹参注射液,因含有酚类成分,细胞色素 C 为含铁的络合物,二者混用可使药液浑浊,妨碍药物吸收,影响疗效;甘草与多元环碱性较强的盐酸麻黄碱同服,可产生沉淀,使药物吸收减少

而降低疗效;含有皂苷类成分的中药如人参、三七、远志、桔梗等,不宜与酸性较强的药物(如维生素C)合用,因在酸性环境中,在酶的作用下,皂苷类成分极易水解失效;同时,含有皂苷类成分的中药也不宜与含有金属的盐类药物如硫酸亚铁、次碳酸铋等合用,以免形成沉淀。

5 结语

本文从药品的属性方面来分析影响中药药效原因。这些因素导致了有些中药的质量不符合要求或疗效不佳,而这些正是中药现代化研究中需要着重解决的问题,亟待通过现代化的手段和方法继续发扬中医药在保障我国人民健康方面的重要作用。

参考文献

- [1] 唐建元, 马莉. 从药品属性谈中药新药研发 [J]. 中药药理与临床, 2008, 24(2): 104.
- [2] 郑虎占. 影响中药疗效的影响因素探讨 [J]. 中医杂志, 2008, 49(10): 934-935.
- [3] 刘力红. 思考中医 [M]. 南宁: 广西师范大学出版社, 2004.
- [4] 仝小林. 重剂起沉疴 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2010.
- [5] 喻凌寒. 化学计量学方法在当归补血汤成分分析研究中的应用 [D]. 长沙: 中南大学, 2003.
- [6] 庄扬名, 范婷. 六味地黄丸不可滥用 [J]. 首都医药, 2009(4): 50.
- [7] 张易棣. 影响中药疗效因素的探讨 [J]. 现代中医药, 2010, 30(3): 93-94.
- [8] 郑虎占, 董泽宏. 中药现代研究与应用 (第2卷) [M]. 北京: 学苑出版社, 1997.
- [9] 陈长勋. 中药药理学 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2006.
- [10] 郑虎占, 金护哲. 中药饮片应用与标准化研究 [M]. 北京: 学苑出版社, 2004.
- [11] 田利霞, 刘方明. 浅谈中药剂量与疗效 [J]. 内蒙古中医药, 2010(23): 64-65.
- [12] 李鹂, 欧伟文. 中药不良反应产生的原因及对策 [J]. 时珍国医国药, 2009, 20(1): 254-256.