

• 综 述 •

中药量效关系的研究进展

朱春胜¹, 聂安政^{1*}, 王 笑², 张 冰^{2*}

1. 郑州大学第一附属医院, 河南 郑州 450000

2. 北京中医药大学, 北京 100102

摘 要: 量效关系是确定中药临床用药剂量的依据, 是保障中药临床用药安全、有效的关键。对近 10 年来有关中药量效关系的研究思路、研究现状、研究瓶颈等相关文献进行梳理、总结, 并建议将谱效关系理论引入中药量效关系研究中, 为推动中药量效关系进一步深入研究提供参考和借鉴。

关键词: 中药; 量效关系; 临床用药剂量; 效应物质; 谱效关系

中图分类号: R285; R284 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2019)07-1708-05

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2019.07.032

Research progress on dose-effect relationship of Chinese materia medica

ZHU Chun-sheng¹, NIE An-zheng¹, WANG Xiao², ZHANG Bing²

1. The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450000, China

2. Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100102, China

Abstract: The dose-effect relationship of Chinese materia medica (CMM) is the basis to determine the clinical dosage, as well as the key to ensure the safety and effectiveness in clinic. In this paper, the author reviews and summarizes the research ideas, research status, and research bottlenecks related to the dose-effect relationship of CMM in the past 10 years. It is suggested to introduce the theory of spectrum-effect relationship into the study of dose-effect relationship, so as to provide reference for further research on the dose-effect relationship of CMM.

Key words: Chinese materia medica; dose-effect relationship; clinical dosage; effective substa; spectrum-effect relationship

量效关系是指在一定范围内药物的剂量(或浓度)增加或减少时, 药物的效应随之增强或减弱, 这种关系是确定临床用药剂量的基础^[1]。目前, 化学药量效关系研究已日臻完善, 而中药量效关系仍处于经验积累阶段。中药用量是中医临床实践经验积累的结晶, 体现了中医辨证论治思想, 因此, 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。

近年来, 随着中药量效关系研究的不断发展, 许多医家从不同角度探讨了中药量效关系的研究思路, 剖析了中药量效关系研究的瓶颈, 并提出了各自的见解, 但尚未形成完整的理论体系。因此, 本

文就近 10 年来有关文献对中药量效关系的研究思路、现状, 以及在研究过程中遇到的瓶颈问题加以梳理、提炼、总结, 以期为推动中药量效关系进一步深入研究提供参考和借鉴, 从而科学、有效地指导临床合理使用中药, 保证临床疗效和安全。

1 中药量效关系的研究思路

近年来中药量效关系的研究思路取得了一定程度的发展, 但尚未形成系统与完整的理论体系, 许多医家从不同角度探讨了中药量效关系的研究思路, 目前中药量效关系的研究思路主要是从数据挖掘、临床病症、效应物质 3 个角度来进行探讨(图 1)。

收稿日期: 2018-12-16

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81673618); 北京市自然科学基金项目(7162117)

作者简介: 朱春胜, 硕士, 研究方向为中药临床药学。E-mail: zhuchunsheng6@163.com

*通信作者 聂安政, 硕士, 研究方向为中药临床药学。E-mail: nieanzheng@163.com

张 冰, 博士, 教授, 博士生导师, 研究方向为中药防治代谢性疾病的基础与临床研究。Tel: (010)64286335 E-mail: zhangbing6@263.net

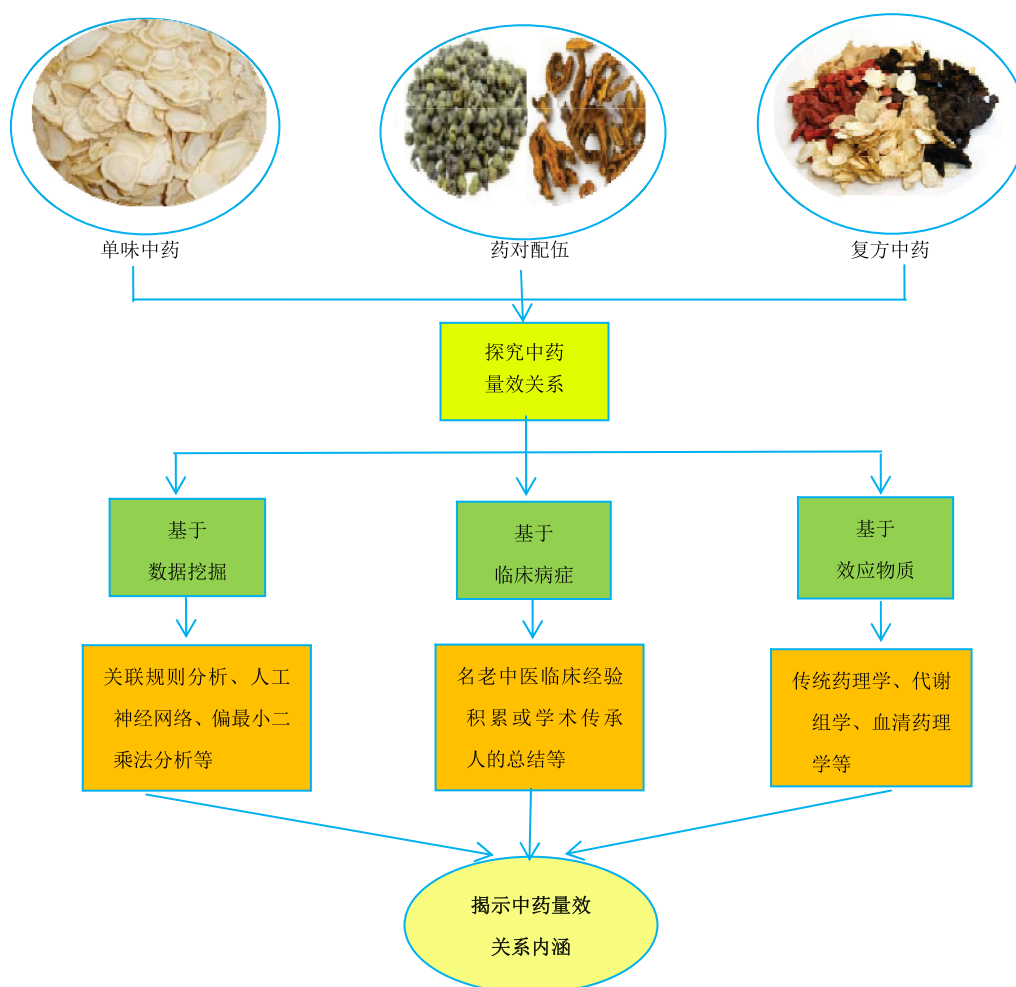


图 1 中药量效关系研究思路

Fig. 1 Research ideas on dose-effect relationship of CMM

1.1 基于数据挖掘的中药量效关系研究

传统模式下，中医对病、证、药、方及方剂配伍规律的认知主要是通过中医理论的传承以及反复的临床实践。近年来，随着生物信息学的发展，利用计算机强大的计算能力，人工智能、数据挖掘^[2]等技术和方法已被广泛引入中药量效关系的研究中，该研究思路主要是通过统一计量单位、规范药名、记录方式等，建立方药数据库，采用信息数据处理的方式研究中药的用量策略，对古文献及现代名老中医医案中的中药剂量经验进行系统梳理，从而总结方药“随证施量”的规律，形成“以人为本”的中药量效理论。

魏泽辉^[3]采用 SPSS 19.0 软件建立历代茵陈蒿汤数据库，通过关联规则分析，挖掘出古代医家应用茵陈蒿汤治疗黄疸时最常出现的剂量关联是茵陈 82 g、大黄 27 g、栀子 14 g，其剂量配比为 6：2：1。

李晓杰^[4]结合课题组前期大黄有效成分治疗缺血性脑卒中的实验数据进行中药组方量效关系的多目标优化研究，分别使用径向基函数（radial basis function, RBF）人工神经网络、支持向量机回归和随机森林回归法建立量效关系模型，发现 RBF 人工神经网络量效模型效果最佳。李雷兵等^[5]采用 PASW Statistics 18 统计分析软件，对散见于古今中医四逆汤医案进行数据挖掘，发现四逆汤方药的众数分别为生附片 10 g、制附片 30 g、干姜 10 g、炮姜 20 g、炙甘草 6 g。

1.2 基于临床病症的中药量效关系研究

中医在长期的历史发展中形成了特色的中药量效观，即方药-病症-人的整体量效观。诸多医家对此有精深的阐述，如唐慎微《重修政和经史证类备用本草》：“凡服药多少……缘人气有虚实，年有老少，病有新久，药有多毒少毒，更在逐事斟量”。因此，基

于临床病症的中药量效关系研究思路多是名老中医结合自己多年的临床实践总结出一些中药量效经验,或学术传承人等对其临床所用方药的疗效与用量进行相关性分析,揭示中药量效关系的特点及规律。

张文娴等^[6]通过对名老中医李可临床多年实践总结,发现其对附子的用量把握甚为严格,阳虚时用 1~10 g,阳衰时用 15~30 g,格阳、戴阳证时用到 30 g,亡阳时用到 45~90 g。朴春雨等^[7]基于临床实践,针对 2 型糖尿病不同阶段的治疗,总结出全程均可使用黄连,并经长期的临床摸索出黄连、干姜的配伍以 6:1 为最佳比例。国医大师李济仁根据《药性歌括四百味》中“红花辛温,最消瘀血,多则通经,少则养血”,认为红花分量用的重具有通经的作用,分量用的轻具有养血的作用^[8]。

1.3 基于效应物质的中药量效关系研究

中药剂量变化与中药有效成分含量密切相关,而中药成分多样、作用机制复杂为中药的量效关系研究带来了挑战。近年来,随着现代科学技术和实验手段的迅速发展,部分学者从药效物质基础层面及整体动物药理药效层面来研究和探讨中药量效关系,如传统药理学、中药血清药理学、代谢组学等,已逐步应用于中药量效关系研究中。

曾慧婷等^[9]在研究丹参茎叶提取物的抗氧化效应时发现,丹参素、咖啡酸、迷迭香酸和丹酚酸 B 均具有明显抗氧化、清除自由基能力,且表现出明显的量效关系。杨素德^[10]在探索中药药对石膏-知母配伍的化学成分变化及量效关系时,发现二者配伍在增强退热作用的同时,其化学成分皂苷类、新芒果苷含量随配伍比例的增加先增大后减小,在配伍比例 3:1 时含量最大。张娟^[11]在研究黄芪散复方对糖尿病模型大鼠糖脂代谢的量效关系时,发现黄芪散复方中对糖尿病的影响最大的是异黄酮类成分,其次是总皂苷与异戊烯基黄酮。

1.4 小结

上述 3 种研究思路各有特色,“数据挖掘”通过对文献中以往用药经验的梳理,推导出剂量与功效的关系,但是其只是对个别医家或个别方剂的总结,仍需要更加全面的实验和临床研究加以佐证;“临床病症”以临床为出发点,通过对临床用药的经验积累与总结,已成为临床研究的主导方向,但是该思路存在周期较长、伦理学审核严格等问题;“效应物质”从物质基础角度展示了中药量效关系的规律,为临床合理选择剂量提供科学依据和理论支撑,但

多局限于基础研究,需要进一步向临床转化。因此,完善和丰富中药量效关系研究思路已成为中药量效关系研究的核心问题之一。

此外,仝小林等^[12]提出建立以临床疗效评价为中心,实验研究和文献研究相结合的多学科方药量效关系研究思路;傅延龄^[13]建议针对最重要的主治病症进行中药量效研究,不宜把研究面铺得太宽、太广,中药复方量效关系研究最好选择由 3~5 味药物组成的小复方为代表进行研究;邓海山等^[14]提出以代谢组学作为方剂整体疗效评价的方法,用于中药的量效关系研究,这些建议都为丰富中药量效关系的研究思路提供了借鉴。

2 中药量效关系的研究现状

目前,中药量效研究主要分布在单味中药、药对配伍、复方中药的研究中,包括基础实验研究和临床研究。两种研究方案各有优势,基础实验研究不仅局限在探讨中药的量效关系,而且还涉及时效、量毒等关系,这些都是在临床研究中难以完成的;而临床研究则更注重患者的病症轻重,进一步体现了中医的精髓——“辨证论治”和“随症施量”。

2.1 单味中药量效关系研究

单味中药的量效关系研究主要包括:通过改变复方中某一单味中药的剂量,其他药物剂量不变,观察其与主要疗效的量效关系,以及针对某单味中药开展量效关系研究。王亨飞^[15]研究不同剂量肉苁蓉在复方苁蓉通便汤治疗阳虚便秘中的临床疗效,发现苁蓉通便汤可以缩短排便时间,而且随着肉苁蓉剂量的增加效果增强。陈岚等^[16]通过研究张仲景治疗痛证的遣药组方特点,发现芍药治疗痛证最大用量为 18 g,最小用量为 4.5 g,中等用量为 6~9 g。

2.2 药对配伍中药量效关系研究

药对是临床上常用且相对固定的中药配伍形式,是方剂最小的组方单位,是连接单味中药与方剂的桥梁,是方剂组成的核心和基础^[17]。药对配伍量效研究主要是通过对比不同比例的药对药效,开展药对配伍的中药量效关系研究。国医大师颜正华教授针对胃痛兼有呕吐吞酸者,善用左金丸加减治疗,其中,证属肝郁化火犯胃者重用黄连,少用吴茱萸,但不拘于 6:1 的用量比例,而多用 2:1 或 3:1^[18]。周萍等^[19]探讨黄芪-丹参药对对大鼠肾纤维化抑制因子 par-3 的量效关系,发现黄芪-丹参药对可以促进 par-3 的表达,并且随用药剂量的增加表达量增加。

2.3 复方中药量效关系研究

复方中药量效关系研究多将复方视为一个整体,方中药物比例不变,通过比较不同剂量的疗效,来研究中药复方的量效关系。此外,还有将中药复方进行拆方研究,通过变化组方中的不同配比,进而比较不同用量配伍对某特定疾病的药效,筛选出最佳剂量的配比关系,组成新配方,这一新思路无疑对方剂组成原理及方药量效关系的研究有极大的推动作用。与单味中药相比,复方中“君臣佐使”的组方原则蕴含了中药量效关系的内涵,体现了中医的随症加减和个体化治疗思想。李丹等^[20]在研究参附强心丸对肺源性心脏病模型大鼠的影响时,发现参附强心丸治疗高、低剂量组大鼠右心肥厚指数显著降低、肺泡数显著增多、血清心房钠尿肽水平降低、心肺组织基质金属蛋白酶-9(MMP-9)水平下降,其中高剂量组治疗效果显著,且存在一定量效关系。陈永刚等^[21]采用拆方研究优化回乳抑增方,发现优化方生麦芽、夏枯草、玄参、浙川贝、昆布、牡蛎、山慈菇药味组成疗效最佳。

3 中药量效关系的研究瓶颈

中药成分的复杂性决定了中药作用于机体是多成分、多靶点、多途径发挥治疗作用的综合体现,因此,中药量效关系研究不能照搬化学药量效关系的研究方法,需要同时考虑多种影响因素,如基础药效实验中的动物模型是否能够较好地反映中医的证,以及中药自身的一些影响因素如产地、采集时间、炮制方法等。目前中药量效关系研究仍面临不少瓶颈,首先,中药量效关系研究仍处于一个探索的阶段,尚未形成统一的研究体系及方法,如何认识和深入挖掘中药量效关系,建立和健全具有中医药特色的中药量效关系研究体系,是中药现代化进程中的瓶颈之一。其次,中药量效关系研究中常用的数据处理方法大多适用于线性数据集,而中药复方作用于机体的量效关系往往具有非线性特征,因此,如何从大量非线性数据中提取有效的适合中药量效关系研究的数据处理方法也是一大难题。

此外,中药自身的一些特性对中药量效关系的研究提出了挑战,主要包括以下几方面:(1)中药的四气、五味、升降浮沉、归经和脏腑特点影响中药量效关系的研究,辛甘温热之品用量偏少,酸苦咸寒凉之品用量偏大;具有升浮作用趋势之药用量偏少,具有沉降作用趋势之药用量偏大;主归某经的药物用量偏少,次归某经的药物

用量偏大;用于治疗五脏疾病的药物用量偏小,治疗周期相对较长,治疗六腑疾病的药物用量偏大,治疗周期相对较短^[22]。(2)在辨证准确的前提下,中药量效关系的影响因素与药材质量、炮制方法、配伍、地域环境、时间因素、体质因素、主证轻重、煎服法有关^[23]。(3)中医药的阴阳观、“藏”“泻”观、归属观、毒性观、整体观对中药量效关系研究产生影响,中药分阴、阳,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,有毒之药小量递增,直至有效,中病即止^[24]。

4 展望

目前,中药量效关系研究尚处于摸索阶段,还未形成成熟的体系及统一的研究方法,如何正确认识和科学诠释中药量效关系,已成为当前中医药领域的重要研究方向,因此,建立和健全具有中医药特色的量效关系研究方法及体系,是中医药现代化进程中必须解决的重大问题。近年来,借助于现代先进技术及仪器手段,血清药理学及代谢组学研究已逐步应用于中药的量效关系的研究中,它们从微观的角度,较深层次地探索中药复方剂量与功效的关系,从分子角度较好地揭示了中药量效关系的内涵,丰富了中药量效关系的研究内容^[25]。此外,影响中药量效关系进一步深入研究的主要原因是中药的多成分发挥药效因素,因此,如何排除中药非活性成分的干扰,明晰发挥药效的活性成分成为解决中药量效关系研究的难题。

笔者认为可借助“谱效关系”这一新理论来揭示中药发挥药效的物质基础。谱效关系是指在中医药理论现代研究的基础上,以中药指纹图谱为基础,以效应学为主要研究内容,应用生物信息学方法,建立中药指纹图谱与中药疗效关系的一门学科^[26]。它将反映中药的化学指纹图谱信息与药效信息采用数据处理技术,筛选出与药效关系密切的特征峰,为阐明中药发挥药效的物质基础提供新的思路。谱效关系结合量效关系研究模式刚具雏形,目前只是应用于基础研究,还未向临床扩展,如赵玉琰^[27]采用谱效关系筛选出三七抗凝血活性成分主要为三七皂苷 R₁、人参皂苷 Rb₁、人参皂苷 Rd,在此基础上通过量效关系研究证实人参皂苷 Rb₁、人参皂苷 Rd 具有更好的抗凝血作用。孟宪生等^[28]在谱效关系研究基础上,结合等基线多波长覆盖融合技术,首次研制开发“谱-效色卡”软件,实现中药药效的可视

化,为中药量效关系的研究提供了参考。但是,随着谱效关系理论在量效关系研究中的逐渐深入,借助谱效关系从整体层面揭示中药发挥药效的物质基础,有望为中药量效关系的深入研究提供推动作用,为临床用药的合理剂量提供依据,从而使中药更好地服务临床。

参考文献

- [1] 谢晚晴,连凤梅,姬航宇,等.中药量效关系研究进展[J].中医杂志,2011,52(19):1696-1699.
- [2] 尚尔鑫,李文林,叶亮,等.药对研究(II)——药对的数据挖掘[J].中国中药杂志,2013,38(24):4191-4195.
- [3] 魏泽辉.古代治疗黄疸方药量效关系研究[D].广州:广州中医药大学,2016.
- [4] 李晓杰.中药组方量效关系的多目标优化研究[D].广州:广东药学院,2014.
- [5] 李雷兵,张琦,闫旭.从数据挖掘探析四逆汤加减运用规律[J].云南中医中药杂志,2014,35(9):15-16.
- [6] 张文娴,贾波.从量效关系探讨李可运用四逆汤的特点[J].中医杂志,2017,58(13):1157-1159.
- [7] 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.
- [8] 杨琳,倪胜楼,陈传蓉,等.李济仁谈方药量效关系[J].辽宁中医杂志,2013,40(12):2428-2430.
- [9] 曾慧婷,宿树兰,沙秀秀,等.丹参茎叶提取物抗氧化活性物质基础与量效关系研究[J].中草药,2017,48(22):4688-4694.
- [10] 杨素德.中药药对知母-石膏配伍的化学成分变化及药效学研究[D].济南:山东中医药大学,2012.
- [11] 张娟.不同配比黄芪散提取物的含测、药效学及量效关系研究[D].广州:广州中医药大学,2015.
- [12] 仝小林,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.
- [13] 傅延龄.中药量效关系核心科学问题及其研究思路[J].北京中医药,2016,35(6):513-516.
- [14] 邓海山,段金廛,尚尔鑫,等.代谢组学的研究现状及其在方剂量效关系中的应用[J].国际药学研究杂志,2009,36(3):198-203.
- [15] 王亨飞.不同剂量肉苁蓉在复方苁蓉通便汤中量效关系的临床研究[J].山西中医,2018,34(6):11-13.
- [16] 陈岚,贾波,邓怀涵,等.基于芍药量效关系探讨仲景治疗痛证的遣药组方特点[J].时珍国医国药,2018,29(1):151-153.
- [17] 唐于平,段金廛,郭盛,等.药对量效关系研究的认识与思考[J].南京中医药大学学报,2009,25(1):21-23.
- [18] 张冰.颜正华中药学思想与临床用药研究全集[M].北京:科学出版社,2015.
- [19] 周萍,李均,阳小敏,等.黄芪丹参“药对”干预肾纤维化抑制因子par-3的量效关系研究[J].上海中医药杂志,2013,47(5):77-80.
- [20] 李丹,张强,王卓然,等.参附强心丸治疗肺源性心脏病最佳切入点量效关系研究[J].中草药,2018,49(13):3062-3068.
- [21] 陈永刚,郭皓,邹吉利,等.具“异病同治”作用回乳抑增方组方优化及其量效关系分析[J].中国医院药学杂志,2017,37(15):1468-1471.
- [22] 高卫平.经方量效关系及相关影响因素的理论研究[D].北京:北京中医药大学,2012.
- [23] 倪胜楼.基于半结构式访谈和多阶段随机问卷调研的中医临床方药量效关系研究[D].北京:北京中医药大学,2014.
- [24] 姚映芷,尹刚,范欣生.中药量效关系基本规律探讨[J].南京中医药大学学报,2009,25(1):10-12.
- [25] 张斐,杜武勋,朱明丹,等.中药复方量效关系研究现状[J].中医杂志,2013,54(1):74-77.
- [26] Zhu C S, Lin Z J, Xiao M L, et al. The spectrum-effect relationship-a rational approach to screening effective compounds, reflecting the internal quality of Chinese herbal medicine [J]. Chin J Nat Med, 2016, 14(3): 177-184.
- [27] 赵玉珑.不同来源三七的“谱-效”关系及其抗凝血有效成分的研究[D].杨凌:西北农林科技大学,2013.
- [28] 孟宪生,包永睿,王帅,等.复方中药质量标志物的发现与量效色卡可视化技术[J].药学报,2019,54(2):222-227.