

中药复方量效关系剂量阈研究方法探讨

徐国良¹ 余日跃¹ 李冰涛² 饶毅¹ 王跃生³

(1 江西中医药大学中医基础理论分化发展研究中心,南昌,330004; 2 湖南中医药大学,长沙,412008; 3 中国中医科学院中药研究所,北京,100700)

摘要 中药复方量效关系研究起步较晚,其理论、方法尚未建立。当病、证、方、药确定后,其方药的“量”是决定“效”的关键因素,并有其最佳的剂量范围。作用复杂的中药复方的量效关系参数可以用剂量阈表述,包括半饱和剂量,或中位剂量($[D]_{0.5}$),最佳剂量阈范围($[D]_{0.8} \sim [D]_{0.2}$),剂量阈($[D]_{0.2}$)。当病、证、方、药确定后,中药复方药的效仍然是个复杂性问题。中药复方效应有整体效、器官效、分子效等,并有其相应的剂量阈。

关键词 中药复方;量效关系;剂量阈

Exploration on Research Methods of the Dose-Effect Threshold of Traditional Chinese Medicine

Xu Guoliang¹, Yu Riyue¹, Li Bingtao² Rao Yi¹, Wang Yuesheng³

(1 Research Center for Differentiation and Development of TCM Basic Theory, Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330004, China; 2 Hunan University of Chinese medicine, Changsha 410208, China; 3 Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China)

Abstract It has not been long since beginning of the research of dose-effect relationship of TCM, therefore the methods and theories have not been established yet. When the disease, syndrome, prescription and herbs are determined, it is the dose of the prescription that decides the efficacy, and that there is the optimal dose range. Dose-effect relationship can be expressed by dose threshold, including Median effective dose, or Medium dose($[D]_{0.5}$), Optimal dose range($[D]_{0.8} \sim [D]_{0.2}$), Threshold dose($[D]_{0.2}$). Even if the disease, syndrome, prescription and herbs are determined, the effect of TCM compound formula remains a complicate issue. There are the global effect, the organism effect, the molecular effect, accordingly there should be corresponding threshold dose ranges.

Key Words TCM compound formula; Dose-effect relationship; Dose threshold

中图分类号:R289;R285.6 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2014.01.004

中药复方量效关系是确定临床用药剂量的依据,是确保用药有效性和安全性的基础。然而量效关系受人体、药材等许多因素的影响^[1]。中药复方量效研究的核心概念之一是随证施量的阐释,随证施量即医生以追求最佳疗效为目的,视病情而调整用量的策略及其规律,反映的是医生的主观能动作用,其内涵应隶属为“以医为本”的剂量理论。内容主要包括:因病施量、因证施量、因方施量、因药施量。中药复方量效关系研究的核心概念之二是“剂量阈”的研究,即“以药为本”的量效关系规律的探索,反映的是药物与机体相互作用的客观规律。即阐释方药剂量与病证效应变化关系及其影响因素的作用规律,当病、证、方、药确定后,其方药的“量”是决定“效”的关键因素,并有其最佳的剂量范围^[2]。

1 中药复方量效关系的关键科学问题

中药复方量效关系研究难度大,影响因素复杂,其关键科学问题可概括如下:

1) 中药复方量效关系是否客观存在,其存在的关系是什么?

2) 中药复方量效关系的科学内涵是什么?

3) 影响中药复方量效关系的关键因素有哪些?

4) 如何构建中药复方量效关系的剂量理论?

2 中药复方量效关系“剂量阈”参数

中药复方量效关系影响因素复杂,但当病、证、方确定后,中药复方的量效关系便成为中药复方的客观属性,该属性可以用现代药理学的“剂量阈”参数来表述。中药复方量效关系的客观性,表明其仍遵守现代生命科学的两个量效关系方程。1) 平衡方程,又称质量作用定律:药物产生的效是由药物的属性及其量决定,量是决定效的关键因素。2) 守恒方程:药物产生的效是由其相关的受体和配基总浓度决定,并有效应的最大值^[3]。该两个量效关系方程能较好阐明中药多成分、多靶点的作用。经饱和函数分析,作用复杂的中药复方的量效关系参数可以用相应的剂量阈表述^[3]。

半饱和剂量,或中位剂量($[D]_{0.5}$):用以测量效应对剂量的影响度(表观亲和力)。

最佳剂量阈范围($[D]_{0.8} \sim [D]_{0.2}$):测量饱和函数延续的剂量范围。它隐含如下假设:由于存在实验误差,不容易有效区别 20% 饱和与 0% 饱和,20% 饱和与完全饱和。

剂量阈($[D]_{0.2}$):测量产生效应的剂量的阈值。

3 中药复方量效关系的内涵

3.1 中药复方量效关系中的“量”的内涵 中药复方的“量”有多层次的“量”,中药复方存在处方量、饮片量、有效成分煎出量、有效成分入血量等。依据量效关系质量作用定律,中药复方的“量”可以用向量矩阵($[D]_m$)表述。向量又称矢量,指线性空间中的元素。矢量是具有方向的长度值,其方向和长度可以随着属性的改变而改变。方向相同的两矢量相加就可增加原矢量值,方向相反的两矢量相加就可减少原矢量值。 $[D]_m$ 中: $m \geq 1$,当 $m = 1$, $[D]_m$ 为整方量;当 $m > 1$ 时, $[D]_m$ 为多维整方饮片剂量的矢量或 $[D]_m$ 为多维有效成分煎出量或有效成分入血量等矢量。在量效关系研究中,向量矩阵($[D]_m$)引入了剂量变化的列 n ($[D]_m \times n$),向量矩阵($[D]_m \times n$)与靶点向量矩阵 $[R]_i$ (R 为靶点, i 为靶点的维数)作用,部分矢量相加可增强中药复方的疗效;相反,有些矢量相加反而减弱疗效,甚至出现相反的作用。这些矢量之间相互影响、相互错杂,从而决定了中药量效关系的复杂性。

3.2 中药复方量效关系中的“效”的内涵 中药复方多成分、多靶点的作用,决定了中药复方效应的复杂性。当病、证、方、药确定后,中药复方药的效仍然是个复杂性问题。中药复方效应有整体效、器官效、分子效等。中医临床用四诊诊断疾病,遣方施药,也用四诊评价疗效,此评价即为整体效。在器官层次评价中药复方的效即为器官效,如大承气汤治疗肠梗阻时,以肠的粘连度为效应则为器官效。以基因、蛋白、代谢物等分子指标为效应评价则为分子效,如葛根芩连汤治疗糖尿病以血糖、糖化血红蛋白等为效应指标。中药复方量效关系的效可用 $[E]_p \times n$ 表述, $[E]_p \times n$ 为效应向量矩阵, p 为效应的维数,如整体效、器官效、分子效等维, n 为剂量变化的效。中药复方量效关系中的“效”还应建立如下关系:如何将分子效关联;分子效如何与器官效关联;分子效、器官效如何与整体效关联。

3.3 中药复方量效关系规律 中药复方量效关系规律是中药复方产生效应的内在联系,是一个非常复杂的体系,也是一个无法分割的整体。应当从整体观去认识和分析中药量效规律,还应当从器官、分子层次分

析其量效关系的科学内涵。中药复方的量效关系可表述为: $[D]_m \times n + [R]_i \rightarrow [E]_p \times n$ 。中药复方量效关系为多元非线性的量效关系,其难点在于产生效应的物质基础的复杂性,与物质基础相关靶点的难知性。虽然我们难知道生物体内发生了什么,但可以用 $[D]_m \times n$ 作为输入量, $[E]_p \times n$ 作为输出效,采用非线性拟合的方式,用剂量阈表述中药复方的量效关系。

4 中药复方量效关系剂量阈研究

4.1 基于临床的整体效的中药复方量效关系剂量阈研究 中药复方的整体效应来源于临床,经几千年临床的观察和总结,发现了中药复方剂量与效应的关系。中医治病讲求的是通过理、法、方、药、量、护等环节落实到临床,如果量效关系研究脱离临床,缺乏证、症、病的对应性,则中药量效关系研究就成为了空话。临床研究直接反映了在实际应用中方剂的量效关系,是评价中药用量制定合理性的最佳和最终方法,然而临床疗效评价由于周期长、费用高以及伦理学等问题,很难设立更多的剂量组,全面系统地展现方药量效关系^[4]。也难以直接从少量剂量组的数据中获得剂量阈参数。

4.2 基于代谢组学整体效的中药复方量效关系剂量阈研究 代谢组学作为系统生物最重要的研究平台之一,将中药复方和生命体作为整体研究,符合中医理论特色和用药特点,具有传统观药理学不可比拟的优势,应用代谢组学的方法开展中药复方整体效应评价和以整体效应为基础的量效关系研究是中医药理论现代化的科学方法之一,为中医方药现代化研究提供了新的研究思路。从基础实验研究和临床研究的数据中获取代谢组的生物标记物,可以成分构通基础与临床的桥梁,从而使基础研究的剂量阈参数为临床给药剂量提供参考。如以代谢组数据获得的葛根芩连汤治疗胃肠湿热证 2-糖尿病量效关系的剂量阈为(见图 1):

量效剂量范围: $[D]_{0.2} \sim [D]_{0.8} = 19.74 \sim 21.70$ g/kg。

中位剂量: $[D]_{0.5} = 20.72$ g/kg。

阈剂量: $[D]_{0.2} = 19.74$ g/kg。

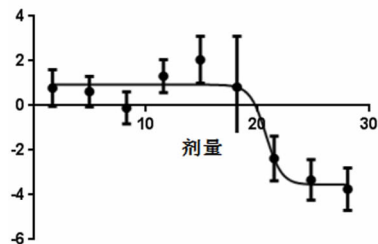


图1 葛根芩连汤治疗胃肠湿热证 2-糖尿病量效关系

量效关系参数为:量效剂量范围: $[D]_{0.2} \sim [D]_{0.8} = 19.74 \sim 21.70$ g/kg;中位剂量: $[D]_{0.5} = 20.72$ g/kg;

阈剂量: $[D]_{0.2} = 19.74 \text{ g/kg}$ 。

临床葛根芩连汤治疗胃肠湿热证 2 - 糖尿病高、中、低三个剂量分别为 247.5、148.5、49.5 g/人。以人体重为 60 kg, 大鼠剂量为人剂量的 6 倍进行简单换算, 则临床的剂量阈参数为: $[D]_{0.2} \sim [D]_{0.8} = 197.4 \sim 217.0 \text{ g/人}$, 中位剂量: $[D]_{0.5} = 207.2 \text{ g/人}$, 阈剂量: $[D]_{0.2} = 197.4 \text{ g/人}$ 。研究结果提示: 阈剂量远高于临床的低剂量, 不建议临床用低剂量, 从而也阐明了临床低剂量治疗效果不佳的原因。

4.3 基于器官效的中药复方量效关系剂量阈研究

中药复方不仅有整体层次的效, 还有器官层次的效。研究发现: 相对整体效, 器官效较为简单, 可能与中药复方作用环节少有关。如大承气汤以肠粘连度为效应的对治疗肠梗阻的量效关系, 表现为 S 型的量效关系, 剂量阈参数为 (见图 2):

量效剂量范围: $[D]_{0.8} \sim [D]_{0.2} = 24.02 \sim 1.07 \text{ g/kg}$ 。

中位剂量: $[D]_{0.5} = 5.6 \text{ g/kg}$ 。

剂量阈: $[D]_{0.2} = 1.07 \text{ g/kg}$ 。

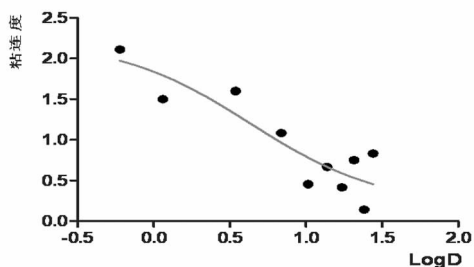


图 2 大承气汤以肠粘连度为效应的对治疗肠梗阻的量效关系

量效关系参数为: 量效剂量范围: $[D]_{0.8} \sim [D]_{0.2} = 24.02 \sim 1.07 \text{ g/kg}$; 中位剂量: $[D]_{0.5} = 5.6 \text{ g/kg}$; 剂量阈: $[D]_{0.2} = 1.07 \text{ g/kg}$ 。

临床大承气汤治疗肠梗阻高、中、低三个剂量分别为 172.5、103.5、34.5 g/人。以人体重为 60kg, 大鼠剂量为人剂量的 6 倍进行简单换算, 则临床的剂量阈参数为: $[D]_{0.2} \sim [D]_{0.8} = 10.7 \sim 240.2 \text{ g/人}$, 中位剂量: $[D]_{0.5} = 56.0 \text{ g/人}$, 阈剂量: $[D]_{0.2} = 10.7 \text{ g/人}$ 。研究结果提示: 阈剂量远低于临床的低剂量, 从而也阐明了临床高、中、低剂量治疗效果均佳的原因。

4.4 基于分子效的中药复方量效关系剂量阈研究

中药复方不仅有整体层次的效、器官层次的效, 还存在分子层次的效。分子层次的效涉及中药复方效应的信号通路, 其效应是信号通路与中药复方药物分子相互作用的较直观的表现。如葛根芩连汤治疗胃肠湿热型糖尿病以血糖为指标的量效关系, 表出为抛物线型的量效关系。剂量阈参数为 (见图 3):

量效剂量范围: $[D]_{0.8} \sim [D]_{0.2} = 27.01 \sim 1.09 \text{ g/}$

kg。

中位剂量: $[D]_{0.5} = 3.81 \text{ g/kg OR } 24.30 \text{ g/kg}$ 。

剂量阈: $[D]_{0.2} = 1.09 \text{ g/kg}$ 。

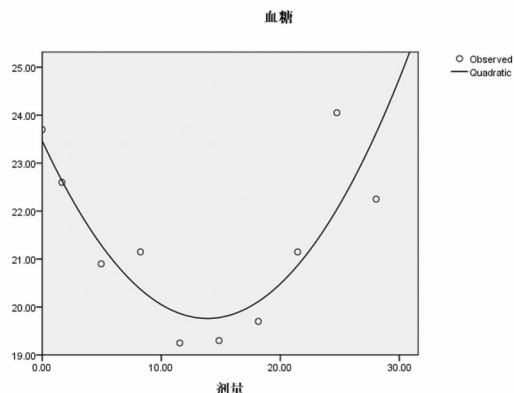


图 3 葛根芩连汤治疗胃肠湿热型糖尿病以血糖为指标的量效关系

量效关系参数为: 量效剂量范围: $[D]_{0.8} \sim [D]_{0.2} = 27.01 \sim 1.09 \text{ g/kg}$; 中位剂量: $[D]_{0.5} = 3.81 \text{ g/kg OR } 24.30 \text{ g/kg}$; 剂量阈: $[D]_{0.2} = 1.09 \text{ g/kg}$ 。

量效关系参数出现两个中位剂量, 提示: 葛根芩连汤中应存在两类相反作用的成分存在。在量效关系剂量阈结果的提示下, 后期实验证据证明, 葛根芩连汤对血糖呈抛物线型的量效关系与黄芩苷为部分激动剂有关, 即小剂量时黄芩苷对小檗碱的降糖作用呈协同作用, 大剂量时黄芩苷对小檗碱的降糖作用呈拮抗作用。

5 展望

化学药品量效关系的概念完整, 原理清晰, 方法成熟, 由于其药效作用明确, 因此可以从“量”的研究入手, 阐明其量效关系。但中药方药量效关系概念不清晰, 研究才刚起步, 涉及的药效物质基础, 药效成分的靶点及多维多靶点的数学建模方法等多个问题仍需要艰难的探索。但中药复方的量效关系是客观存在的, 当病、证、方确定后, 中药复方量效关系是中药复方的客观属性。

参考文献

- [1] 谢晚晴, 连凤梅, 全小林, 等. 中药量效关系研究进展[J]. 中医杂志, 2011, 52(19): 1696 - 1699.
- [2] 全小林, 焦拥政, 赵林华, 等. 方药量效关系研究的关键问题与思考[J]. 环球中医药杂志, 2012, 5(6): 401 - 404.
- [3] J. m. Bocynaems, J. E. Dumont 著. 杨守礼等译. 受体理论概要[M]. 北京: 科学出版社, 1985: 2, 39.
- [4] 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.