

从同方汤散临床疗效差异思考传统中药剂型的深刻内涵

王建农, 张广德*, 余仁欢, 周彩云, 顾士萍, 关频, 邵立军
(中国中医科学院西苑医院, 北京 100091)

[摘要] 对中药而言, 不同剂型意味着不同的制备工艺。由于中药发挥临床疗效成分的复杂性和未知性, 制备工艺的取向直接导致治疗物质基础的重大差异, 不同剂型的本质有时是药物的不同, 而不仅是剂型的区别。为此, 挖掘中药传统剂型的深刻内涵, 探求中药剂型演变特点, 寻找中药剂型发展应有的内在规律, 对准确把握中药方剂剂型设计要点, 深刻认识中药方剂剂型的科学内涵具有重要的现实意义。

[关键词] 汤剂; 散剂; 同方汤散; 剂型; 临床疗效

[中图分类号] R285.6 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9903(2010)04-0185-03

Thinking of the profound meaning of the dosage form by the traditional chinese medicine clinical effects difference

WANG Jian-nong, ZHANG Guang-de*, YU Ren-huan, ZHOU Cai-yun, GU Shi-ping, GUAN Pin, SHAO Li-jun
(Xiyuan Hospital Affiliated to China Academy of Chinese Medicinal Sciences, Beijing 100091, China)

[Abstract] Difference in dosage form for a traditional Chinese medicine (TCM) means distinct processing technology. As the complexity of the therapeutic basis, together with the uncertainty of the active principles, different processing techniques result in great changes in therapeutic material basis. In these cases difference of dosage means not only the difference in dosage forms, but also actually the difference of drugs. It will be significantly important to explore the profound meaning of the dosage form of TCM

[Key words] decoction; powder; decoction and powder of a same formula; dosage form; clinical effect

1 中药方剂的根本含义及基本特点

中药方剂是中医临床防治疾病的主要形式和手段, 一首方剂的形成是历代医家临床经验的结晶。任何一首方剂被应用于临床, 必须赋予一定的物质形式, 此形式即为剂型, 这一点与现代剂型的概念是一致的。但中医方剂的“方”和“剂”连用根本含义是指群药相并, 调和所宜。中药方剂剂型的起源和发展, 经历了漫长的历史过程, 在这个过程中, 逐渐形成中药剂型的某些特色。由于中医方剂化学构成的复杂性, 以至于人们反而忽略了对中药剂型自身发展历史及衍化的理性思索。挖掘中药传统剂型的深刻内涵, 探求中药剂型演变特点, 寻找中药剂型发展应有的内在规律, 对准确把握现代中药方剂剂型设计要点, 深刻认识中药方剂剂型的科学内涵具有重要的现实意义。

2 中药剂型与化学药物剂型的内涵具有本质区别

剂型是一切药物应用的必备形式, 无论化学药物还是中

药都是如此。然而, 除了外在形式, 中药剂型在内涵方面有时与化学药物完全不同, 甚至具有本质差异。对化学药物而言, 同一药物不同剂型之间的区别仅在于赋形剂的不同, 主药是完全相同的; 而中药方剂的疗效保障源自群药相并, 调和所宜, 同一首方剂的不同剂型之间, 不仅作用强度, 而且作用性质可能完全不同。尽管源于同一首方剂, 但是不同剂型意味着不同的制备工艺, 不同的制备工艺有时治疗物质基础具有重大差异。即对中药而言, 不同剂型的本质差异有时是药物的不同, 而不仅是剂型的区别。

3 国家对改变中药剂型新药类别的技术管理和研究现状

目前, 国家药品注册管理办法将改变中药剂型列为注册分类管理的第 8 类, 规定在工艺无质的改变前提下, 这类药物的研制不必进行主要药效学等药理学、毒理学以及临床有效性研究。由于国家对改变剂型中药类别的严肃性认识不足, 实际导致了改变中药剂型新药研究的泛化: 改变剂型被普遍认为是低层次的新药研究, 从而导致任何一首中药方剂最终几乎涵盖了全部剂型。事实上使剂型研究成为仅注重追求外在形式, 而完全忽略了作为药物的根本属性, 即临床疗效是第一位的这一重要依据。

[收稿日期] 2009-08-28

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(30873359)

[通讯作者] * 张广德, Tel: (010) 62835387; Fax: (010)

62886835; E-mail: zgd641101@126.com

4 从传统宜散方以汤剂应用药效下降或异化看注重中药剂型深刻内涵的重要性

早在《神农本草经·序录》就已经明确记载：“药性有宜丸者、宜散者、宜水煎者、宜酒渍者、宜膏煎者、亦有一物兼宜者、亦有不可入汤酒者、并随药性不得违越”。这一论述精辟地概括了中药剂型选择必须遵循中药药性的根本原则。

大部分中药对剂型的要求并不严格，如黄连、知母、茯苓等，即可入汤剂，也可入丸散。但有些中药只有采用特定的剂型，才能较好地发挥疗效。经典中药剂型，汤剂的应用最广，而散剂应用较少。著名学者沈括在《梦溪笔谈·药议》中指出：“汤、散各有所宜，古方用汤最多，用散者殊少”。宋版《千金要方》新校方例中记载：“古今治疾，全用汤法，百十中未有一用散者”^[1]。被誉为方书始祖的《伤寒论》是东汉以前方剂应用的典范，张仲景的方剂主要采用汤剂，仅少数如四逆散、五苓散等 12 首方选择散剂^[2]。尽管中药广泛采取汤剂形式，然而值得特别引起重视的是，历代医家却在汤剂之外创制了至今临床一直要求以散剂应用，疗效卓著的经典散剂。如张仲景创制的四逆散、五苓散，吴鞠通首创的银翘散等。散剂具有不易吞咽，易呛咳，甚至产生局部刺激等明显不足，而且现代使用散剂是为了方便，但汉代以前散剂的制作比汤剂更麻烦，尽管与汤剂相比，散剂存在这些诸多缺点，但古代医家仍然在汤剂的主导之外另辟散剂，其临床疗效差异的深刻内涵应当引起充分重视。

现代大量临床实践表明，宜散方采用散剂，以超乎寻常的偏小剂量可以取得与全量汤剂相当的临床疗效，特别是有些宜散方采用散剂具有同方汤剂不可替代的临床功效^[3]。巴豆、朱砂、麝香只能入丸散，而不能入煎剂，临床应用雷丸作驱虫剂时必须研末冲服，有人观察五苓散的汤剂效果不如散剂好^[4]。

实验药理学和临床疗效对比研究表明，清宫寿桃散剂清除超氧和羟基自由基作用优于汤剂^[3]。苑景春报道，宜散方散剂比同方汤剂可节约药材几倍至十几倍^[5]。据临床报道，以银翘散粗末治感冒，用量仅为汤剂全量的 1/5，但却达到或超过汤剂的治疗效果^[6]。

李华报道用十枣汤治疗 1 例胸腔大量积液难以平卧之胸膜炎个案，服药一剂未收著效，又加甘遂、大戟、芫花常用剂量煎汤，效果仍不甚明显。改用《伤寒论》原著记载的服散法，即甘遂、大戟、芫花每剂各仅用 1 分(0.15 g)，用药后即泄水如注，当夜即能平卧入睡。表明甘遂、大戟、芫花不宜入煎，以服散为宜。二丑 15 g 煎剂不及 3 g 散剂的泻下逐水作用。传统名方当归芍药散、四逆散、生脉散、逍遥散等，若以汤剂服用，其药效均较服散大为逊色^[7]。

对《中华人民共和国药典》和卫生部《药品标准·中药成方制剂》第 1~20 册所收集的近 200 个散剂处方进行统计，结果发现，熄风类药物在散剂中用量仅为汤剂用量的 1.4%~3.4%；清热、攻下、解表、行气、活血类药物散剂用量为汤剂用量的 8.9%~16.9%，即前者约为后者的 1/11~1/

6；补益气血、化痰类药物散剂用量变化较大，多数(如甘草、当归、半夏、白附、贝母等)为汤剂用量的 9.6%~16.9% 之间，前者约为后者的 1/10~1/6，少数用量较小，如天竹黄仅为 2.1%，山药仅为 4.2%。

依据前人的使用方法，银翘散每次服用 18 g 逍遥散、参苓白术散每服 6 g，玉屏风散小儿每服 3 g，疗效确切，这样小的剂量远非汤剂所能比^[3]。

名医蒲辅周认为近代以来，散剂这一传统治疗方法，被许多临床医师忽视，许多疗效卓著的宜散方，如玉屏风散、异功散等，也改为大剂量汤剂煎服，实在大非所宜^[8]。

由于散剂以如此超乎寻常的小剂量应用于临床，而且具有无可质疑的确切疗效，因此这一现象引起了国内中医药界的广泛关注。自 2000 年以来进行过诸多的对比研究。但是到目前为止，有关这方面的研究全部认为宜散方以散剂应用，其临床疗效明显优于同方汤剂的原因是散剂的粉碎度小所导致的药效成分提取效率较高^[9-11]。但是经典散剂最主要的应用形式是以饮片直接研粉调服的调散，而并非煮散，因此并不存在提取问题。由此可见，目前有关这方面的研究并未真正从本质上揭示宜散方临床必须要求以散剂应用的科学内涵。

古代医家经过长期的医疗实践，对散剂的组方已形成了一套较为系统的理论，并有严格的要求，而并不是从单独一个方面考虑，往往诸多因素权衡利弊，从各个不同的方面分析，最终选择疗效较好者作为相对固定的剂型应用于临床。

概括而言，主要有以下影响因素使中药方剂倾向于选择散剂：首先是挥发油含量较高的药物以免损失挥发油；其次许多中药的有效成分属不溶性物质或难溶性物质，如矿物质，这些药物在煎煮过程中不能或仅将很少的有效成分释放于水中，降低了其疗效，选用散剂，则较易发挥作用；再者加热易失效的药物制成散剂；还有杂质含量少的(无药效的药渣，如不溶的纤维素或矿物质)、珍稀、大毒的中药多用散剂。

5 影响宜散方临床疗效的可能机制

根据初步试验，结合文献研究，我们提出了影响宜散方临床疗效的两种可能机制：(1) 配伍化学变化：汤剂在煎煮过程中，单味药本身以及各单味药之间含有的化学成分发生化学变化生成新的化学成分，而散剂却不存在类似的化学作用。(2) 宜散方采用汤剂的非挥发低极性分子组合缺失：主要有两个方面导致汤剂比散剂缺失低极性分子组合，其一是汤剂煎煮过程中挥发性成分逸失；其二是水对低极性分子提取能力的局限(即使考虑分子之间相互增/助溶现象)，中药饮片的非挥发低极性分子未被充分提取，而当这些非挥发低极性分子组合中包括有效成分时，则该方宜散不宜汤。

在这两个机制中，机制(1)与通常的中药配伍化学变化研究一致，在这方面国内外已经进行了大量的研究。但根据文献报道，到目前为止，发现只有少量复方混合煎煮产生配伍化学变化，对大多数复方并未发现混合煎煮产生新化学成

分具有普遍性^[12-16]。

机制(2)却是普遍存在的重要机制。其主要原因在于:无论是调散还是煮散,实际上都是将中药所包含的全部成分一同服下,并不存在成分的取舍,而由于制备汤剂所用溶剂为水,水对低极性成分提取能力相当局限,因此普遍存在同方汤剂比散剂缺失一组低极性成分的情况,这是散剂与汤剂普遍存在的本质差异。因此,我们认为这一点正是宜散方采用散剂临床疗效明显优于同方汤剂的普遍和关键机制。由于目前散剂改汤剂过程中,一般对挥发性低极性成分已经充分注意保留,但对非挥发低极性成分却从未进行过研究,而正是这一组非挥发的低极性分子组合在汤剂中的普遍缺失,导致了同方散剂临床疗效优于汤剂。

如果证实宜散不宜汤方的同方汤散具有上述本质差异,那么现代制剂改革的思路就会将中医某些宝贵的经验丢失掉。不仅如此,如果将宜散方的散剂不经深入研究而草率改为汤剂,一方面由于汤剂系列中成药(包括颗粒冲剂、口服液、片剂、胶囊剂)的制备工艺相当繁琐(如提取、浓缩、制粒等),加之前期的科研,投入巨大。而如果经过这样一系列巨大投入过程,所获得制剂的实际临床疗效反而远不及生药原粉制备的散剂,由此造成的浪费是惊人的。更为严重的另一方面是:一个疗效优异的方剂,由于使用的随意性,固有疗效得不到体现,从而造成“中药无效”的误解,势必进一步严重影响现代社会对传统中药的认可,这种社会效益方面的损失用经济指标无法衡量。

6 揭示传统宜散方以散剂应用科学内涵的切入点

要阐明宜散方与其相应汤剂在本质方面差别意义,应着重对宜散不宜汤经方,特别是五苓散、四逆散、玉屏风散、银翘散、逍遥散等进行多方面的研究。这一研究结果不仅为剂型改革提供直接依据,而且对中药药效物质基础的阐明、科学合理质量控制目标确定等具深刻内涵的关键问题提供解决思路。

玉屏风散始载于《丹溪心法》,由黄芪、防风、炒白术组成,是治疗老年人或卫虚易感冒良方。由长沙九芝堂生产,日本星火株式会社(イスクラ)经销,在日本广泛应用的卫益颗粒(玉屏风散)仍然采用原生药粉末剂型,成人每次 1.5 g,每日 3 次,每日剂量仅相当于 4.5 g 生药,疗效确切。

五苓散首见于《伤寒论》湿病脉证并治篇,是去湿剂中利水渗湿的方剂。药味由茯苓、泽泻、猪苓、肉桂、白术组成。临床用于主治伤寒太阳蓄水证,以及水湿内停之水肿。原方用法为白饮和服方寸匕,日 3 服。一方寸匕的草木药末约 9 g 日 3 服也只有 27 g,就可以治膀胱蓄水证。

逍遥散源自《太平惠民和剂局方》,由柴胡、白芍、白术、茯苓、薄荷、生姜、大枣、当归、甘草组成,主治肝郁血虚而致两胁作痛,寒热往来,头痛目眩,口燥咽干,神疲食少,月经不调,乳房作胀,脉弦虚。既补肝体,又助肝用,气血兼顾,肝脾并治,为调和肝脾名方。传统作散剂应用,若以汤剂临床疗效却大为逊色。

7 展望

上述 3 首经典方剂均适合作为揭示传统宜散方以散剂应用科学内涵的方剂。鉴于长期临床应用明确提示其散剂疗效优于汤剂,因此我们选择玉屏风散、五苓散和逍遥散作为切入点,在国家自然科学基金资助下首先比较 3 个复方同方汤散的临床疗效,进而对同方汤散有差异的化学物质基础进行比较研究,通过临床和化学研究进行相关性分析,最终揭示宜散方同方汤散具有显著临床疗效差异的科学内涵。这一研究结果将从本质上揭示宜散不宜汤方疗效差异的分子机制,并为阐明其它宜散不宜汤方的深刻科学内涵奠定方法学基础,进而为中医临床依据辨证和药性特点确定中药剂型提供明确的科学依据,同时指导中药剂型改革,特别是对发挥中药的传统优势、揭示中药复方有效成分、建立合理的质量控制标准均具有重大的理论和实践意义。

[参考文献]

- [1] 袁冰,石东平,宋延青. 略论宋代的煮散 [J]. 中华中医药杂志, 2005, 20 (10): 585.
- [2] 刘力红. 略谈中医现代化与中药汤剂改革 [J]. 广西中医药, 2000, 23 (4): 5.
- [3] 白海生,马静,白雪霞. 论中药制剂对药效的影响 [J]. 时珍国医国药, 2000, 11 (8): 690.
- [4] 杜冠华,陈飞松. 散剂的组方原理浅析及剂型改革的思路中国中医药科技 [J]. 1994, 5: 38.
- [5] 苑景春. 散剂初探 [J]. 北京中医, 1995, 1: 39.
- [6] 贾雪洁. 浅谈煮散 [J]. 甘肃中医, 2000, 6: 45.
- [7] 李华. 宜散者浅议 [J]. 中医研究, 1998, 11 (3): 50.
- [8] 汪晓筠. 试论中药煮散 [J]. 青海医药杂志, 1996, 26 (1): 60.
- [9] 王奎兴,丁青龙,苏林通. 复方二妙散三种剂型的药理学比较 [J]. 现代中西医结合杂志, 2002, 11 (7): 597.
- [10] 龙建英,黄明华. 中药颗粒饮片与传统饮片的比较 [J]. 内蒙古中医药, 2007, 2: 50.
- [11] 陆高翔. 有必要推广使用中药煮散 [J]. 右江民族医学院学报, 2000, 2: 310.
- [12] 岳磊,朱丹妮,严永清,等. 生脉散复方化学动态变化与药效关系研究-生脉散中五味子化学动态变化 (VII) [J]. 中国中药杂志, 2006, 31 (12): 1010.
- [13] 罗佳波,谭晓梅,余林中,等. 葛根芩连汤配伍规律的研究 [J]. 中草药, 2005, 36 (4): 512.
- [14] 邓轶渊,高文远,陈海霞,等. 中药复方合煎与分煎的差异性研究进展 [J]. 中草药, 2005, 36 (12): 1909.
- [15] 孔铭,钱大玮,鞠建明,等. 月月舒饮片汤剂与其免煎配方颗粒的指纹图谱比较 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2007, 13 (3): 5.
- [16] 邹萍,田祥琴,郭明娟,等. 五磨饮合四逆散配方颗粒与传统合煎剂的定性定量比较 [J]. 湖南中医药大学学报, 2007, 27 (3): 34.