



ZHONGYAO TIANRANYAOWU FUFANG YOUHUA JI CHAIFANG FANGFAXUE YANJIU

中药、天然药物 复方优化及拆方方法学研究

主编 王 停 荆 鲁

全国百佳图书出版单位
中国中医药出版社

中药、天然药物 复方优化及拆方方法学研究

主 编 王 停 荆 鲁

中国中医药出版社
· 北 京 ·

图书在版编目 (CIP) 数据

中药、天然药物复方优化及拆方方法学研究/王停, 荆鲁主编. —北京: 中国中医药出版社, 2011. 5

ISBN 978 - 7 - 5132 - 0387 - 6

I. ①中… II. ①王…②荆… III. ①中草药 - 复方(中药) - 研究②生药学 - 复方(中药) - 研究 IV. ①R289. 1

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2011) 第 045115 号

中国中医药出版社出版

北京市朝阳区北三环东路 28 号易亨大厦 16 层

邮政编码 100013

传真 010 64405750

北京泰锐印刷有限公司印刷

各地新华书店经销

*

开本 850 × 1168 1/32 印张 7. 125 字数 158 千字

2011 年 5 月第 1 版 2011 年 5 月第 1 次印刷

书 号 ISBN 978 - 7 - 5132 - 0387 - 6

*

定价 15.00 元

网址 www.cptcm.com

如有印装质量问题请与本社出版部调换

版权专有 侵权必究

社长热线 010 64405720

读者服务部电话 010 64065415 010 84042153

书店网址 csln.net/qksd/

主 编 简



王停，男，38岁，中药学博士，副主任药师，全国第四批老中医药专家学术经验继承人，国家自然科学基金项目评审专家。现在国家食品药品监督管理局药品审评中心工作，主要从事中药新药的技术审评工作。主要研究方向：中药复方的优化研究。承担国家自然科学基金课题“基于毒效结合数学模式复方优化的范例研究”。发表学术论文40余篇，主编、参编学术著作7部。



前 言

近几年，中药、天然药物复方制剂新药研发工作发展迅速，但目前中药、天然药物新药研发中也存在以下热点和难点问题：①如何科学、合理地进行新药研发源头的处方设计？②如何对临床经验方、院内制剂、科研处方进行新药研发前的处方优化研究？③如何对已上市中成药进行处方的二次优化研究？④对已上市出现不良反应的中成药，如何进行处方优化研究？⑤《药品注册管理办法》要求天然药物复方，中西药复方，中药、天然药物注射剂复方制剂需进行拆方研究，如何解决临床前拆方中的技术难题？如何进行临床拆方研究？

针对上述问题，本书将逐章一一回答。全书共分六章，第一章为中药复方组方的设计方法，第二章为临床经验方、院内制剂以及科研方的处方优化研究，第三章为已上市中成药复方优化研究的范例，第四章为出现不良反应已上市中成药的复方优化研究，第五章为中药、天然药物复方新药研发中临床前拆方的技术要求，第六章为中药复方临床拆方研究。

本书的特色及创新点在于：突出实例分析，以增加解决中药、天然药物研发中上述问题的实用性；对中药、天然药物复方拆方的具体技术要求进行探讨。

主 编

2011年3月



第一章 中药复方组方的设计方法 / 1

第一节 经方组方思路探讨 / 1

一、《伤寒论》组方机制探讨 / 1

二、小柴胡汤实例分析 / 6

第二节 现代中医临床组方用药思想探讨 / 8

一、中医用药的多元性 / 8

二、现代中医临床组方用药思想 / 12

第三节 中药新药复方的设计方法 / 15

一、中药新药复方设计原则 / 15

二、“通经回乳方”组方设计实例分析 / 17

三、验证新方 / 22

第二章 临床经验方、院内制剂以及科研方的 处方优化研究 / 30

第一节 中药复方拆方研究的现状 / 30

一、中药复方拆方研究的主要目的 / 30

二、中药复方拆方研究的主要模式 / 33

三、研究方法 / 43

第二节 临床经验方复方优化研究的实例 / 47

一、确定方中各药用量范围 / 48

二、编制因素 - 水平表 / 49

- 三、利用 RDZ 软件安排实验方案 / 50
- 四、进行药效学实验 / 55
- 五、利用 SAS 软件求解回归方程 / 57
- 六、通过回归分析找出不同效应指标对应的最优方 / 63
- 七、整合最优方 / 66
- 八、最优方动物实验验证 / 66
- 九、最优方临床验证 / 70
- 十、讨论 / 73

第三节 科研方复方优化研究的实例 / 80

- 一、确定有效复方及方中各药用量范围 / 81
- 二、编制因素 - 水平表 / 81
- 三、利用 RDZ 软件安排实验方案 / 82
- 四、药效学实验 / 85
- 五、利用 SAS 软件求解回归方程 / 99
- 六、分析找出不同效应指标对应的最优方 / 104
- 七、整合最优方 / 106
- 八、验证最优方 / 107

第三章 已上市中成药复方优化研究的范例 / 123

第一节 复方丹参制剂的优化研究概况 / 123

- 一、主要成分及药理作用 / 123
- 二、配比优化研究 / 124
- 三、提取工艺的优化 / 125
- 四、剂型优化 / 126
- 五、质量控制方法的优化 / 128
- 六、结语 / 130

第二节 复方丹参片的复方优化研究 / 130

一、确定方中各药成人日服生药量 / 130

二、编制因素 - 水平表 / 131

三、利用 RDZ 软件安排实验方案 / 131

四、进行药效学实验 / 133

五、利用 SAS 软件求解回归方程 / 134

六、通过回归分析找出最优方 / 138

第四章 出现不良反应已上市中成药的复方优化研究 / 143

第一节 已上市中成药不良反应产生机制及处方优化研究
现状 / 143

第二节 毒效结合优化出现不良反应已上市中成药处方
研究的范例 / 148

一、运用直接试验设计安排毒理和药效拆方试验
分组的具体步骤 / 148

二、大鼠长期毒性试验的拆方研究 / 153

三、药效学拆方试验研究 / 155

四、毒效结合整合最优方，并验证最优方 / 157

第五章 中药、天然药物复方新药研发中临床前拆方的
技术要求 / 160

第一节 拆方技术要求的法规依据 / 160

一、2007 年颁布的《药品注册管理办法》关于拆方的
相关要求 / 160

二、关于中药、天然药物复方注射剂拆方要求的
相关规定 / 161

第二节 中药、天然药物复方临床前拆方研究中需要
关注的问题 / 161

一、申报现状 / 161

二、主要存在问题及相关建议 / 162

第三节 案例分析 / 166

第六章 中药复方临床拆方研究 / 169

第一节 中药复方临床拆方方法学探讨 / 169

一、病证结合 / 169

二、方证对应 / 170

三、方证规范化 / 170

第二节 血府逐瘀汤临床拆方研究实例分析 / 171

一、血府逐瘀汤研究 / 171

二、冠心病心绞痛研究 / 181

三、血府逐瘀汤临床拆方研究 / 192

第一章 中药复方组方的设计方法

药有个性之专长，方有合群之妙用。药物的功用各有所长，也各有所短。只有通过合理的配伍，调其偏性，制其毒性，增强或改变其原来的功用，消除或缓解其对人体的不利因素，发挥其相辅相成或相反相成的综合作用，使各具特性的群药结合成一个新的有机的整体，才能符合辨证论治的要求，更充分地发挥药物的作用，适应对复杂病症的治疗需要。中药治疗疾病多以复方形式存在，这就需要我们认真研究中药复方组方的设计方法，本章将从古代经方、中医临床组方以及中药新药复方三个方面探讨组方的设计方法。

第一节 经方组方思路探讨

《伤寒论》自古就有“方书之祖”之称，医圣仲景，“勤求古训，博采众方”，撰著《伤寒论》，创造性地融理、法、方、药于一体，载方 112 首，所采方及自创方大都组方严谨，用药配伍精当，经历代医家临床实践验证，疗效显著。因此，探讨《伤寒论》组方设计方法，有利于更好地继承和发扬中医方剂的特色，对临床运用成方、创制新方以及新药开发具有指导意义。

一、《伤寒论》组方机制探讨

《伤寒论》是仲景留给后人的一部不朽医著。书中许多名方虽药味寥寥，但用之于临床效如桴鼓，细琢磨之，张仲景组方精妙之处体现在“着眼于气机升降，用心于寒热失调，留意于正邪强弱，落脚于阴阳自和”等诸方面，从而积极发挥

“治病求本”，“扶正祛邪”，“调整阴阳”等作用，现分述如下。

1. 寒热同治，权衡调控

寒、热是辨别疾病性质的两个纲领。寒证与热证反映了机体阴阳的偏盛与偏衰。《素问》中“阳盛则热，阴盛则寒”，“阳虚则外寒，阴虚则内热”即为此意。寒热随着病程中各种因素的变化在一定条件下可相互转化，亦可出现寒热之邪错杂于人体的复杂证候。如上热下寒，表寒里热，此时如单纯清热则有助火之弊，纯寒又有伤阳之虞，唯寒热并用，清则热去而不过寒，温则寒却而不过燥，使其各行其道，各尽其能。

仲景深谙寒热错杂之理，在其寒热并治诸方中体现了多种寒热错杂证候。

(1) 表寒里热，解表清里

大青龙汤主治“脉浮紧，发热恶寒，身疼痛，不汗出而烦躁”之表寒里热证，方中既用麻黄、桂枝等辛温之品发在表之风寒，又借石膏寒凉之性，清泻在里之郁热，以使“寒得麻、桂之热外出，热得石膏之甘寒而内解，龙升雨降，郁热顿除”。其他如厚朴七物汤，桂枝越婢汤，麻黄连翘赤小豆汤同属寒热并用，表里同治之方，都具有清内攘外之功。

(2) 上热下寒，清上温下

《伤寒论》中所谓“上热”有热在胸膈、肺胃及咽的不同，而“下寒”一般均指脾虚寒下利。如黄连汤、栀子干姜汤、干姜芩连人参汤、麻黄升麻汤均为治疗上热下寒之方。以黄连汤为例，其治为“上热”在胸膈及胃，病因主要为伤寒邪气入里，致阴阳不交，阴不得升，独治于下，为下寒腹痛；阳不得降，独治于上，而胸中热欲呕吐。主以苦寒之黄连清泻胸膈及胃脘部之热邪，配以温热之干姜、桂枝以祛除脾和肠中寒凝之气，且桂枝又可交通上下之阳气，清上温下，而疗分踞上下之寒热。

(3) 寒热杂中，和中消痞

《伤寒论》中五种泻心汤均用于邪在肠胃，肠胃功能失调，寒热错杂而出现的脘腹痞满，恶心呕吐，腹痛或肠鸣泄泻等症。治疗多以辛开苦降，寒热并用以除痞，调整胃肠功能。以半夏泻心汤为例。“呕而肠鸣心下痞者，半夏泻心汤主之。”太阳病误下后，损伤脾胃，在外之邪乘虚内陷，寒热错杂于中焦，气机郁滞发为心下痞。“痞因寒热之气互结而成，故用芩连干姜大寒大热者，为之两解。”如此寒热互用，辛开苦降，诸药调和，痞满得除。

(4) 寒热相使，去性存用

仲景在治疗一些纯寒或纯热之证时，经常通过热药的配伍，一取其性，一取其用，调节药物寒热属性之偏，改其性用相须以达治疗目的。如大黄附子汤用于治疗寒实内结证，方中用苦寒之大黄本与此证不相宜，但其泻下通便之力强，无药可比，故用大辛大热之附子、细辛与之相配，使其寒凉之性除而功专温下，且无凉遏之弊，仲景用药之良苦用心由此可见一斑。麻杏石甘汤、薏苡附子败酱散、小陷胸汤等组方原则均与之如出一辙。

(5) 寒热反佐，补救偏弊

张景岳云：“以热治寒而寒格热，则反佐以寒而入之；以寒治热而热格寒，则反佐以热而入之。”仲景组方在大辛大热之品破阴回阳之际，常佐少量苦寒或咸寒的药物，益阴和阳，引阳入阴。如在通脉四逆加猪胆汁汤与白通加猪胆汁汤中都佐以“苦寒滑下之猪胆汁以其阴寒之性，导姜、附之辛热下行，使其气相从，无格拒之患”，从而更好地发挥回阳救逆的作用。在芍药汤与新加黄龙汤中则是在大队寒凉之品中分别佐以辛热的肉桂和辛温的姜汁，既防苦寒伤中，又可宣通胃气，防止寒热格拒而呃逆拒药，可谓有画龙点睛之妙义。

2. 升降互配，调整脏腑

升降，是物质运动的具体表现，是阴阳矛盾运动的对立统一形式。中医学以此来说明脏腑特性、气化功能乃至整个人体的生命活动。仲景在组方中擅用升降浮沉理论，以药性之阴阳，治人身之阴阳，察药性之沉降，调人身之升降。仲景组方升降互配，有以下几种情况。

(1) 升降上焦肺气

肺气既宣发又肃降，一宣一降生理上相互促进，病理上互为因果。因此治肺诸方常升降互配，如麻黄汤与麻杏石甘汤均以麻黄伍杏仁一宣一降，以复肺气之常。

(2) 升降中焦脾胃

脾胃乃人身气机升降的枢纽，脾气升清，胃气降浊，故对中焦病症的治疗，十分重视升降互配。旋覆代赭汤用于中虚痰饮痞证，以旋覆花下气消痰，代赭石重镇降逆，伍参、枣等品益中气而升发脾阳，诸药相伍，使降逆不伐清气上升，升清不助浊气上逆，升降条达，而痞证可愈。

(3) 升降相因，互寓其中

气机的升与降之间往往互制互助，有着十分密切的内在联系。仲景在组方中运用寓降于升及寓升于降的升降相因诸法，效果颇佳。

如体现“寓降于升”方法的理中汤可用于治疗阳明中寒证“小便不利”，此“小便不利”乃中阳不健，复感外邪，遂致水湿转输失职所致。治不可利小便，而以参、术、甘草大补脾气以升清，再加炮姜之温中，守而不走，而达到温运中阳之目的，则清阳得升，浊阴下降，小便自利。

五苓散治疗因膀胱气化失职，水道失常，水蓄不行，津液不得输布而形成的咽干口渴，渴欲饮水之水停证，则是“寓降于升”思想的体现。故以“桂枝以升之，二苓、泽泻以降之，而用白术一味，以为中枢”。使膀胱气化复常，水津上

布，口渴自己。

3. 补泻兼施，扶正祛邪

正邪的相互消长影响着疾病的发展与转归。邪盛而正不虚为实，正虚而邪不盛为虚，“虚则补之，实则泻之”。然而若出现虚实夹杂之证时，一味纯补则有实实之虞，单纯攻邪又有虚虚之咎，此时必须虚实兼顾，补泻合于一方，使补正不留邪，祛邪不伤正。这一点在下列仲景方中可窥见一斑。

黄连阿胶汤主治“少阴病，心中烦，不得卧”，肾水亏于下，心火亢于上之证。一味滋阴则心火亢而不能制，纯以清火，则肾阴亏而莫能补。故以芩、连之苦以除热，鸡子黄、阿胶之甘以补血，芍药之酸收阴气而泻邪热，共奏育阴清火之效。

竹叶石膏汤用于“伤寒解后，虚羸少气，气逆欲吐”之证，方中竹叶、石膏清热，人参益气，麦冬养阴，四味相合，清中寓补，邪正两顾，则气阴可复，余热能退。

其他如滋阴利水的猪苓汤，攻逐水饮的十枣汤均可视为补泻并施之剂，不一而足。

4. 阴阳双补，阴中求阳

张景岳云：“善补阳者，必于阴中求阳，则阳得阴助而生化无穷；善补阴者，必于阳中求阴，则阴得阳升而源泉不竭。”仲景组方，常采用阴阳双补，即补阳与益阴二法合用。阴虚者，宜滋阴，然滋阴之品易腻胃伤阳；阳虚者，宜温阳，然温燥之品易耗阴津。故多采用阴阳双补之法，使“阳以阴为体，阴以阳为用”，以期“阴中求阳”或“阳中求阴”。

如炙甘草汤治“脉结代”，“心动悸”。用炙甘草益心气复脉定悸，加用滋阴养血之地黄、麦冬、麻仁大队柔性药物，辅以刚急之桂、姜以宣达阳气，疏通脉道，煎时更加清酒，以助药势，则心阳自复，心血自生，寓阴阳互根之理。

再如真武汤中用附子、白术之刚燥，辅以芍药之柔，则既

壮元阴祛阴寒，又引阳药入阴，监制辛燥以防伤阴。如《名医方论》云：“肾中得附子，则坎阳鼓动而水有所摄，更得芍药之酸，以收肝而敛阴气，阴平阳秘矣。”

综上所述，仲景在长期的医疗实践中，总结出了上述组方原则，对临床具有重要的指导意义。我们若能潜心钻研，领悟其中奥秘，举一反三，灵活运用，定能使经方发扬光大。

二、小柴胡汤实例分析

小柴胡汤作为张仲景治疗少阳病的主要方剂，后世对其研究颇多。临床上，该方的作用也极其广泛，仅在近 20 年国内各种杂志上发表的有关小柴胡汤新用的文章，就达 800 余篇，是仲景方扩大运用拓展面最宽的方剂之一。由于其配伍的严谨性，特别是该方升降气机、调整寒热、扶正祛邪等的功能特征，使该方的使用范围不断扩大。下面就以小柴胡汤为例探讨古代经方组方的设计方法。

1. 着眼于气机升降

由于人体的气化运动，主要是处于升与降、出与入的矛盾统一体中，故简称之为气机升降。其着眼点在于升降这一运动形式上。气机升降的基本内容是阳升阴降、阴出阳入，并以中土为枢轴。升降出入是生理功能与生命活动的概括，升降出入失调则必然会导致脏腑气血功能的紊乱而产生疾病。《伤寒论》中升降出入的失调包括了六经经气的升降出入失常和六经所络属脏腑的气机升降失常。气机升降理论在组方中的运用首先是组方配合切中病机，病机为当降不降者，则应遣方以降；当升不升者，则遣方以升；升降反作者，则升降同调。小柴胡汤方中柴胡轻清升散，善于疏肝，解少阳气郁，同时柴胡能“主心腹肠胃结气”。黄芩苦寒清降，与柴胡配伍，一升一降，使胆气得以条达舒畅。半夏宣畅中焦，升降气机，以和合于胆，使胆气藉中气以行，与柴胡相合以宣散升发，与黄芩相

合以降泄止逆。生姜助柴胡以宣郁散邪，与半夏相合以降逆和胃。人参、甘草、大枣甘补调中，益气健脾，脾土健旺，枢机通利，则有助于肝气条达，气机舒畅。诸药相合，升中寓降，降中寓升，使气机升降协调。

2. 用心于寒热失调

人体在生理状态下是一种“阴平阳秘”的有序状态，但这种有序状态可因诸种致病因素的侵扰而破坏，或阴阳偏胜而致“阳胜则热”和“阴胜则寒”，或阴阳偏衰而致“阳虚则寒”（虚寒）和“阴虚则热”（虚热），或阴阳格拒而致真寒假热和真热假寒，或阴阳互损而致寒热错杂。小柴胡汤显然是针对寒热错杂而言，法当寒热并用。方中柴胡性苦、微寒，在方中具有疏邪透热之功，使热外散。黄芩苦寒，善清少阳之胆热，使胆热从内而消；与柴胡配伍，消散肝胆之热；半夏、生姜辛温祛脾之寒，人参、甘草、大枣甘温以补气和。中。诸药相合，寒热并用，使寒热协调。

3. 留意于正邪强弱

在疾病的发展过程中，正气和邪气这两种力量不是固定不变的，而是正邪双方在其斗争的过程中，在力量对比上发生着消长盛衰的变化。从《伤寒论》97条的“血弱气尽，腠理开，邪气因入，与正气相搏”可以看出，小柴胡汤证的发病是由于正气内虚，邪气入侵所致。

针对这一病机，小柴胡汤方中柴胡与黄芩配伍以消散肝胆之热，生姜、半夏配伍以祛脾胃之寒，四药相合以祛邪；人参、甘草、大枣益气和中以扶正。诸药相合，祛邪以扶正，扶正以祛邪，两者体现了辩证的统一。

4. 落脚于阴阳自和

阴与阳两者之间相互制约，相互转化，既对立又统一，维持着动态平衡，这是进行正常生命的基本条件。在中医学病理理论中，阴阳的消长失去协调平衡，是对人体各种功能性和器

质性病变的高度概括。

有关小柴胡汤的疗效,《伤寒论》101条、149条都提出“必蒸蒸而振,却发热汗出而解”。230条提出:“上焦得通,津津得下,胃气因和,身濇然汗出而解。”这里指出,服小柴胡汤后,机体发生如下变化:第一,正气增强,抗邪有力。第二,津津布生,化汗有源。第三,胃气调和,气津通下。胃气和,升降调,枢纽通,津液布达内外,邪气自然随汗而散。这些实质上都是阴阳的自和。正如仲景所云:“阴阳自和必自愈。”

实际上,小柴胡汤的这四条组方机制也是整个《伤寒论》的组方机制。其他如半夏泻心汤、黄连汤、乌梅丸等,就其组方机制而言,无一超出这四条原则。

编者认为,在研究《伤寒论》组方机制时,应举一反三,触类旁通。仲景方之所以经历代医家临床实践验证,疗效显著,就是因其机制的科学性。不以规矩,难成方圆,不去研究经方的组方机制,就很难得到疗效可靠的成方或成药。

8

第二节 现代中医临床组方用药思想探讨

现代中医临床面临复杂的疾病系统,临床用药组方时仅以辨证用药或突出某一方面用药很难适应临床需求。因此,临床采用多种用药组方模式,并把多元的用药思想有机地整合在一起,从而形成现代的中医临床用药组方思想。

一、中医用药的多元性

1. 辨症用药

症状和体征是审察疾病的重要组成部分。症状是患者的自觉症状;体征是在医生诊断、治疗疾病的过程中逐渐积累的医生的眼、耳、鼻、舌、身、意通过望、闻、切以及现代的诊