

均匀设计在中药小复方精选中的改良应用*

□梁茂新** 李东安 (辽宁省中医药研究院 沈阳 110034)

摘要:方剂的药物构成、配伍关系和剂量配比关系,是影响和提高中医药临床疗效的瓶颈,是中医药现代化研究亟待突破的关键方法技术问题。当前,均匀设计方法的引入,提供了重要的方法学指导。不过,在中药小复方的上述研究中,完全照搬均匀设计方法,则难以得出比较客观的结论。本文就运用中药小复方普遍存在的关键问题和改良应用方法谈了具体的参考意见。

关键词:中药小复方 均匀设计 方法学

为了提高中药新药研发水平和临床疗效,我们提出了建立中药小复方精选系统操作技术平台的构想^[1]。该平台的创建,有赖于一些关键方法和技术的支撑。经初步尝试,均匀设计在中药小复方药物遴选和最佳剂量配比的确定方面发挥了较好的作用。其优点在于:“在因素数和水平数相同的情况下,均匀试验设计法较正交试验设计安排的试验次数大大地减少了,是水平数的一次方;试验数据利用电子计算机处理,方便、准确,可以定量分析各因素对试验结果的影响,定量地预报优化条件及优化结果的区间估计”^[2]。但在实际运用过程中可以发现,原封不动地照搬该模型的设计方法,难以得出比较客观的结论。于是,便存在对均匀设计进一步探索和改良使用的问题。

均匀设计在化学药物的研究方面,主要用于制备工艺的考察。影响制备工艺的各因素属于性质不同的时间、温度、浓度、用量(容量、剂量)等,而在小复方精选研究中,各因素的总体属性是相同的,均为

治疗疾病的药物;在评价指标方面,最佳制备工艺的考察多选用回收率等,而小复方药物的遴选和最佳剂量配比关系的确定借以评价的是各种药效学指标。由此可见,两者评价指标的属性也是明显不同的。因素和评价指标的重要差别决定了将均匀设计运用到中药小复方药物的遴选和最佳剂量配比关系的考察时,应当做适当的调整。我们在操作过程中,发现了一些比较具体的问题,并试图通过改良而加以应用,现归纳讨论如下。

一、均匀设计使用表各因素最高水平项的取舍

根据均匀设计使用表的规定,选取其中的若干列,把与列数相同的因素分别放在表的各列上时,应提前将各列最后一行去掉,以便安排。即舍弃了各因素的最高水平项。在优化制备工艺时,因各因素的性质不同,舍弃各因素中最高的一项是有道理的。但在处方优选和中药最佳剂量配比考察时,各因素最高水平项之间体现了一种剂量配比关系,如果舍弃不用,等于舍弃了一种实际存在的剂量配比关系。(见表1)。

收稿日期:2005-11-09

修回日期:2006-03-20

* 国家中医药管理局项目(0203ZP20):中药小复方精选系统操作技术平台研究,负责人:梁茂新。

** 联系人:梁茂新,研究员,博士生导师,从事中药临床药理、中医基础理论和中药新药开发研究,Tel: 024-31207279, E-mail:lmxin@126.com。

[World Science and Technology/Modernization of Traditional Chinese Medicine and Materia Medica] 53

一项 5 因素的均匀设计, 各药的剂量安排均为 0~50g, 5g 为 1 个数量级, 共 11 个水平, 设计结果是, 由各因素最高值组成的最后一行 (即 11 行) 为 50:50:50:50:50, 各药剂量关系均为 1:1, 这恰好是诸药等份为用的配比关系, 是通过均匀设计实现的临床上经常使用的药物剂量配比形式。即便不是等份为用, 各因素最高值之间实际体现的依然是临床上的经验剂量配比关系。因而保留这一行, 使这一剂量配比关系参与均匀设计产生的其他配比关系的比较, 既体现了均匀设计原则, 也符合中药临床应用的经验事实。至于这一剂量配比关系的取舍, 应当通过均匀设计安排的各剂量配比关系的比较最终做出理性的选择。我们在考察治疗围绝经期综合征中药小复方最佳剂量配比时, 即采用此表并保留了各列中的最后一行^[3]。

二、均匀设计时各药高低剂量、水平数、各水平疏密程度的确定

在处方优选和最佳剂量配比考察时, 所谓因素实际就是具体中药。对各药高低剂量的安排、各药水平数的多少以及各水平疏密程度的设计, 都是关系实验结果客观性、科学性的重要条件。这些设计和安排, 通常需要经验和逻辑判断。

1. 处方中每种中药高低剂量的确定

每种中药高低剂量的设计, 应确保最佳剂量配比研究对各药试验点的选择落在规定的高低剂量范围内。关于每种中药的剂量使用范围, 实际存在三种情况, 一是国家药典规定的标准波动范围; 二是临床使用的一般剂量, 该剂量在药典规定的标准范围内波动, 通常偏离不大; 三是临床用药的极端情况, 这是医师根据具体疾病和自身临床经验确定的特殊用药剂量。在均匀设计时, 究竟依据哪种剂量使用范围比较合理, 需要做出理性的选择。我们认为, 作为探索性研究, 不应囿于国家药典规定的中药临床使用剂量波动范围, 似应选择或高或低比较极端的临床用量作为设计剂量。这样, 前两种用药剂量寓于其中, 便于进行比较全面地实验设计。需要指出, 如果处方的具体中药已经确定, 不再有所增减, 相关研究只考察各药的最

佳剂量配比关系, 可采用这一方法确定药物的高低剂量。若需对先期拟定的处方进一步优化精选, 或对传统方进行拆方试验, 则需做其他处理。

2. 处方中每种中药水平数和各水平疏密程度的设计

中药水平数设计的多少, 直接关系试验的次数和试验点选择的准确性。有人将水平数设计为 3 个, 选点过少过偏, 就有可能使最佳试验点旁落。其实, 这种安排不符合水平数应大于因素数 2 倍的均匀设计原则, 一般 2 因素选择的水平数不应少于 5 个。针对具体中药而言, 药效作用较强者水平数可多一些, 反之则可少一些; 毒性中药的水平数应多一些, 无毒中药的水平数可少一些。个别中药“若考察的范围较小, 不易分成 N 个水平时, 可以正交设计中的拟水平的方式, 将水平数少者循环一次或几次达到 N 个水平^[4]”。这样即与处方内其他药物的水平数保持一致, 以便安排剂量配比关系。水平间距受高低剂量差值的大小和水平数制约, 确定了各中药的高低剂量后, 按照设计的水平数, 平均分为几等份, 即安排好具体的水平间距。

三、以均匀设计安排最佳剂量配比研究中混杂量效关系的问题

均匀设计用于制备工艺考察时, 各因素属于性质不同的时间、温度、浓度、用量等, 经均匀设计安排

表 1 $U_{11}(11^5)$ 均匀设计表

药物 剂量配比	药物 1	药物 2	药物 3	药物 4	药物 5
	(单位:g)				
1	0	5	10	20	30
2	5	15	25	45	10
3	10	25	40	15	45
4	15	35	0	40	25
5	20	45	15	10	5
6	25	0	30	35	40
7	30	10	45	5	20
8	35	20	5	30	0
9	40	30	20	0	35
10	45	40	35	25	15
11	50	50	50	50	50

好后,每组各因素的水平值便固定下来,以此进入实验过程。对药物剂量配比实施均匀设计后,是否对各水平值做一些调整,是有待明确的。当前,运用均匀设计进行中药复方最佳剂量配比研究者,均根据因素数和水平数选择均匀设计的使用表,将各因素的对应水平填入表内,即确定了试验方案。可以注意到,每组各药(因素)的水平数安排好后,便固定下来,并以给定的每组各药剂量和剂量关系进行相关的药效学评价^[5-8]。一个显而易见的问题是,借助均匀设计确定的各剂量配比组,每组各药剂量之和均是不同的,如表1中各行的剂量之和分别为65g、100g、135g、115g、95g、130g、110g、90g、125g、160g、250g,高低剂量组之间相差较大。如此,在剂量配比关系中不可避免地混杂着量效关系。借以确定的最佳剂量配比关系,是在量效关系存在的情况下获取的,因而有关研究的客观性和科学性便值得商榷。

我们认为,为了集中考察最佳剂量配比关系,理应对每组各因素的水平值进行处理。即排除量效关系对药效的干扰,在保持均匀设计给定的各组剂量配比关系不变的前提下,将各组实际生药量调整到相同剂量,使药效学评价结果真正体现出各种配比关系的优劣^[3]。

四、基于均匀设计的效应评价指标选择

前已述及,在评价指标方面,最佳制备工艺的考察多选用回收率等,而中药小复方药物的遴选和最佳剂量配比关系的确定采用的评价指标是各种药效学指标。于是,效应评价指标的选择是否合理、科学,便成为基于均匀设计优选最佳剂量配比研究非常重要的环节。总体说来,选择效应评价指标应坚持金标准,通常取用定量指标中的特异指标。而选择组合指标时,则应对试验结果分别进行多元逐步回归分析,并将分析结果进行比较。如几种结果相近,能够互相印证,那是十分理想的。若几种分析结果明显不同,且各指标重要程度相当,可进行几种试验结果的加和平均处理,将加和处理结果用软件包处理后,得出最佳药物配比综合效应的理论值;如几种分析结果明显不同,而各指标重要程度相差较大,可进行几种

试验结果的加权平均处理,将加权处理结果用软件包处理后,得出最佳药物配比综合效应的理论值,再进行后续研究。当然,综合效应的评价方法尚有一些细节问题,有待进一步研究。

对有安全性问题的药物组合,则应把主要药效指标和毒性指标共同作为效应评价指标。当药效指标和毒性指标的最大效应的药物配比一致时,则应按照治疗指数确定药物剂量;不一致时,应按照回归方程分析出产生毒性的药物或药物交互作用,提出解决办法,并加以实际验证。

五、借助均匀设计实现最佳剂量配比和拆方研究有机结合的问题

眼下,拆方研究比较普遍。学术界至少对传统名方半夏泻心汤、补阳还五汤、四物汤、麻杏石甘汤、旋复代赭汤、小柴胡汤、三生饮、补中益气汤、真武汤、四逆汤、炙甘草汤等进行了拆方研究。此外,还有对国家药典方和自拟科研方拆方研究的报道。当前拆方研究的目的不外乎:①揭示传统方剂的组合原理;②借助生物效应探讨方剂药物之间的配伍关系;③探讨进一步精减方剂构成的可能性。具体的拆分方法各不相同,或按方中药物的功能进行拆分,或单独拆分方中某药,或按排列组合全面拆分。这些拆方研究勿需使用均匀设计等定量方法。我们认为,如果在确定效应评价指标的前提下,上述经验拆方研究应当并且可以采用计量的方法进行实验方案设计。表1即是对先期拟定的处方按照均匀设计的方法稍加改良所做的进一步精选的实验设计,其中1、4、6、9组“0”水平项的安排,执行了均匀设计原则。

我们知道,均匀设计用于制备工艺考察时,各因素的最低值不应为“0”。然而在中药复方最佳剂量配比研究设计时,我们尝试将各因素的最低剂量设定为“0”(如表1),即把方剂药物最佳剂量配比研究和拆方研究统一起来。这样安排实验,既遵循了均匀设计的一般原则,又把最佳剂量配比研究与拆方研究有机结合起来;既经济方便,又科学合理。

总之,方剂的药物构成、配伍关系和剂量配比关

系,是影响和提高中医药临床疗效的瓶颈;是中医药现代化研究亟待突破的关键方法技术问题。逐步改变方剂药物构成、配伍关系和剂量配比关系单一的经验逻辑决策方式,兼容科学定量的决策方法,是学术界的当务之急。

参考文献

- 1 梁茂新.建立中药小复方精选系统操作技术平台的基本构想.世界科学技术-中药现代化,2002,4(6):31-37.
- 2 曾昭钧.均匀设计及其应用.沈阳:辽宁人民出版社,1994:5.
- 3 李东安,梁茂新,张慧颖,等.治疗围绝经期综合征中药小复方的筛

- 选步骤与方法.世界科学技术-中医药现代化,2005,7(6):131-136.
- 4 曾昭钧.均匀设计及其应用.沈阳:辽宁人民出版社,1994:44.
- 5 江平君,郑青山.五味子与红参配伍对小鼠脑蛋白质及核酸含量的影响及组方分析.中国实验方剂学杂志,2000,6(3):19-22.
- 6 李卫民,高英,刘东辉,等.均匀设计方法在厚朴丸中筛选最佳配比的应用.中国实验方剂学,2001,7(2):18-20.
- 7 沈鸿,黄芳,宴昌贵.酸枣仁汤处方的配比研究.中国药科大学学报,2002,33(1):21-23.
- 8 高鹏,安宁飞,赵明宏,等.均匀设计在丹心痛最佳配比筛选中的应用.中草药,2003,34(2):123-125.

The Improving Application of Uniform Design on Refine Selection of Small Complex Prescription of Chinese Medicine

Liang Maoxin, Li Dongan

(Liaoning Academy of Traditional Chinese Medicine, Shenyang, 110034)

The composing, formula, and ratio of dosage of drugs are the key points of influencing promoting clinical effect of TCM, as well as studying of TCM. At present, the uniform design method provide us an important guidance. But it would be very difficult to obtain objective conclusion if we do the study only according to the uniform design. This paper provides reference for us to study the small complex prescription of Chinese Medicine.

Key Words: small complex prescription of Chinese Medicine, uniform design, methodology

(责任编辑:付建华, 责任编审:果德安, 责任译审:付建华)

利用环境基因组学开发新抗生素

中国科学院微生物研究所的朱宝利研究员介绍了环境基因组学和新抗生素的开发之间的关系。他指出,环境基因组学研究主要采取两种策略:一是从微生物混合群体细胞中提取总 DNA 并建立其基因组文库,如 Fosmid 和 BAC 文库等,然后,对文库进行某一特定基因的功能性筛选。其二是直接对微生物混合群体的 DNA 进行序列分析,并依此对群体中种类和基因组的多样性进行全面分析,进一步研究它们之间的进化和生态关系。朱说,环境基因组学在开发新型抗生素方面的应用前景被看好,这是由于传统的单一微生物分离培养方法具有一定的局限性。在自然环境中,99%以上的微生物无法通过实验室方法研究,而近几十年来,新型抗生素的研发完全基于传统的方法。因此,全球在相当长的一段时间内未开发出新型抗生素。进入 21 世纪以来,加拿大和美国的研究人员应用环境基因组学率先开发出两种新型抗生素。我国学者应通过改进研究方法,如提高 BAC 克隆

文库插入片段等,开发新型抗生素。

“通用名称标注”成全国药品包装专项检查重点

正在全国范围内进行的药品包装、标签和说明书专项检查的重点内容在刚刚召开的全国药品稽查工作座谈会上得到确定。国家食品药品监督管理局有关负责人表示,对于监督检查中发现的各类违法违规行为将依法加大查处力度。

这次检查的五项重点内容是:药品包装、标签和说明书以及各类商标未按规定进行审批、备案;药品的通用名称未用中文显著标示的或不标注药品通用名称的;药品包装内夹带任何未经批准的介绍或宣传产品和企业的文字、音像及其他资料的;药品同时有商品名称时,通用名称与商品名称用字的比例小于 1:2 的;药品包装、标签和说明书所标注的适应症或功能主治超出规定范围的。

(文 摘)