

· 经典名方 ·

经典名方复方制剂研发的文献考证要点与策略

李兵，侯酉娟，刘思鸿，李莎莎，董燕，张伟娜，李斌，张华敏*
(中国中医科学院 中医药信息研究所，北京 100700)

[摘要] 文献考证是经典名方复方制剂研发的第一步,是确保经典名方制剂临床应用安全性和有效性的重要环节,是确定研发方案、选择实验参数指标的主要依据之一,其中就涉及到处方的来源及历史沿革、功用主治、方义、煎服法以及组成药味的基原部位、产地、用量、炮制方法等要点。针对这些要点,笔者认为应按照规范的流程和方法全面、准确地收集古今文献信息;结合历史年代沿续和横断面分析方法进行考证;以保障中药复方制剂的疗效、安全性为出发点,从中医药理论特点、方药历史演变、现代临床价值和现实可行性角度综合权衡制定研发方案;应在“遵古”的前提下,用历史发展的角度去认识研发过程中的中药基原、炮制、剂量、煎服法等共性问题,广泛凝聚行业共识,共同发掘好经典名方这一宝贵财富。

[关键词] 经典名方; 中医古籍; 文献考证; 复方制剂; 方义衍变; 本草考证; 中药研发
[中图分类号] R22;R28;R9;R24;G255 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9903(2019)21-0001-05
[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20191646
[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20190424.2004.001.html>
[网络出版时间] 2019-04-25 15:08

Key Points and Strategies of Textual Research in Development of
Famous Classical Formulas

LI Bing, HOU You-juan, LIU Si-hong, LI Sha-sha, DONG Yan, ZHANG Wei-na,
LI Bin, ZHANG Hua-min*
(Institute of Information on Traditional Chinese Medicine, China Academy of Chinese
Medical Sciences, Beijing 100700, China)

[Abstract] Textual research is the first step, ensuring the safety and effectiveness of the clinical application, and also one of the main bases for determining the research scheme and experimental parameters in the development of famous classical formulas. It involves the origin and historical evolution of the prescription, the main function, the meaning of the prescription, the decoction method, as well as the original part, origin, dosage, processing method of the medicinal materials in the prescription. In view of these points, the author believes that the ancient and modern literature information should be comprehensively and accurately collected according to the standardized procedures and methods, combined with the historical continuation and cross-sectional analysis, in order to ensure the efficacy and safety of traditional Chinese medicine (TCM) famous classical formulas. The research and development plan of famous classical formulas was formulated from the perspectives of TCM theoretical characteristics, formula historical evolution, modern clinical value and practical feasibility. Under the premise of "compliance with the ancients", we should understand the common problems in the process of research and development, such as the origin, processing, dosage and decoction of TCM from the perspective of history and

[收稿日期] 20190327(003)
[基金项目] 国家中医药管理局科技司委托项目(GZY-KJS-2018-015);中央级公益性科研院所基本科研业务费专项(ZZ110317, ZZ110320,ZZ11-107)
[第一作者] 李兵,博士,助理研究员,从事中医药古文献整理与利用、中医药信息学研究,Tel:010-64089628,E-mail:libingtcm@163.com
[通信作者] *张华敏,博士,研究员,从事中医古籍保护与利用研究,Tel:010-64089602,E-mail:zhanghm@mail.cintcm.ac.cn

development, so as to widely gather the industry consensus and jointly explore the precious treasure of the famous classical formulas.

[**Key words**] famous classical formulas; ancient books of traditional Chinese medicine (TCM); textual research; compound preparation; meaning derivation of prescription; herbal textual research; research and development of TCM

经典名方是历经千百年中医药学临床实践检验的有效方剂代表,是中医药服务人类健康的重要手段之一。经典名方复方制剂的研发是传承和发掘传统中医药宝库的一把钥匙,也是贯彻落实《中华人民共和国中医药法》和推动中医药事业发展的现实选择。2018 年,《古代经典名方目录(第一批)》(简称《目录》)和《古代经典名方中药复方制剂简化注册审批管理规定》(简称《管理规定》)相继发布^[1-2],明确了经典名方制剂研发、注册的总体方向和措施,经典名方复方制剂的研发也从政策层面逐渐走向了落地实施的阶段,这也成为行业研究和发展的热点。

为了确保临床使用的安全性和有效性,国家药品监督管理局在《管理规定》中要求经典名方复方制剂在药品名称、基原、功能主治、用量、制备方法、剂型、给药途径 7 项内容要与古代医籍记载基本一致。同时,在物质基准和复方制剂的申报资料上,也从处方来源及历史沿革、方义衍变、临床应用、药材、炮制、研究结果总结等方面提出“遵古”的要求,文献整理与考证成为经典名方复方制剂研发的第一步^[3]。经典名方的文献考证结果也是确定研发方案、选择实验参数指标的主要依据,其中的要点就涉及到方剂的功用主治、方义、煎服法以及组成药味的基原部位、产地、用量、炮制方法等。因此,本文将针对经典名方文献考证的要点及其策略建议进行探讨。

1 经典名方文献考证的一般流程

首先,应从名称、出处、组成、剂型等方面明确所考证经典名方的方药,分别从“方”和“药”2 个层次制定文献检索策略,全面收集该经典名方所涉及的古代和现代文献信息。然后从处方的来源、历史沿革、方义衍变、临床应用、煎服法以及中药的基原、部位、产地、炮制、剂量等方面对文献进行全面地梳理、核对和分析,对其辨章学术、考镜源流。在此基础上,对经典名方申报所涉及的文献要点进行考证,结合本证法、旁证法、理证法及当前中药研发的现实情况确定相关的文献考证结果,最终形成综述报告。

2 古代文献信息检索与内容整理

中医古籍浩如烟海,据《中国中医古籍总目》的

记载,国内现存 1911 年以前出版的中医古籍数量达到 8 000 余种^[4]。高效查找和获取文献是考证的第一步,基于中医古籍数据库及电子资源的检索是最基本的方法,现有收录数量较多的中医古籍数字资源包括中国中医科学院中医古籍数据库、国医典藏(www.gydc.ac.cn:81),爱如生公司的《中医典海》,湖南电子音像出版社的《中华医典》,书同文《中医中药古籍大系》等,此外还包括一些综合性数据库中的中医药古籍资源^[5]。在古代文献检索中应注意对检索关键词的选择,如同方异名、同名异方等问题,还应注意古籍的版本和内容准确,重视原本核查。

在文献收集的基础上,应分别从“方”和“药”两方面对文献进行系统的辑录、梳理、分析,包括处方的历代记载、组成、主治病症、用量、炮制、煎法、服法等内容,组成药味在历代本草文献中的记载、形态、部位、道地、采收、炮制等内容。在整理过程中,处方记载相同者应以较早古籍的较早版本为准,仅有“方名”而无其他可用信息者不应作为考证文献来源,要重视方论、医案、治验、禁忌等特殊信息的辑录,还应注意内容的准确性和医籍间的传承引用关系,原则上不应对原始记载做修改。

3 处方考证

3.1 处方来源 经典名方研发过程中确定的方名、来源、组成、功用、剂量原则上应该以公布的《目录》为准。但由于在《目录》遴选过程中,考虑到药品现实应用价值、方药信息是否完整等因素,所公布的一些经典名方“出处”并非是其最早的记载,所以仍需对其方名、出处进行考察,通过考证来明确该方的源流及完整的演变过程,为处方研发中相关参数的确定提供更多可参考的依据。如《目录》中公布的保元汤出处为明·孙志宏的《简明医彀》^[6],而实际上“保元汤”方名则首见于明·魏直所著《博爱心鉴》^[7],且该书中又记载“保元汤即东垣所制黄芪汤,见《兰室秘藏》小儿方。”由此可见,保元汤一方最早出处可追溯至金·李东垣所著《兰室秘藏》^[8]一书,而《兰室秘藏》及《博爱心鉴》中原方组方不含肉桂,至《简明医彀》一书中明确了该方用于元气

虚弱,且组方中有肉桂一味,为后世广为应用,且本书中方药信息记载完整,故仍选择《简明医彙》为其处方来源。在来源考证中,应以其通用名称为准,处方的组成须一致,注重其最早记载和版本,如吴茱萸汤又名“茱萸人参汤”“四神煎”,在张仲景《伤寒杂病论》^[9]中共有 4 条记载,对其考证则不应局限于《目录》,且后世其同名、衍生方甚多,须明确其是否为张仲景所创之吴茱萸汤。

3.2 历史沿革 经典名方复方制剂在申报中应提供能够全面反映处方历史沿革的综述资料。在历史沿革的梳理中,应以处方的最原始出处为起点,按成书年代系统梳理其历代记载、流传、引用情况,总结其历史沿革,对比不同时代该方的组成、功用、用量的演变,如在《伤寒杂病论》之后,后世至少有 150 余种医籍中可查到“吴茱萸汤”的相关记载 400 余条,而至唐代《外台秘要》^[10]和《备急千金要方》^[11]中,其功用主治已然有所变化、拓展。在历史沿革的考证中,还要注意区分后世医籍对原方“直接转载”与“发挥应用”的区别。

3.3 方义衍变 方义衍变考证的目的是明确处方主治病证的病因病机、功能主治及其组方配伍原则,从而为确定复方制剂的功能主治、方解提供依据。为此,应梳理历代应用中有关处方组方理论、适用病机、功能主治、配伍原则等内容,尤其需要注重方论、按语、医论、医话等的记载,系统总结该方在历代应用中的方义衍变情况。如明·许宏在《金镜内台方议》^[12]中论述吴茱萸汤时言:“以吴茱萸能下三阴之逆气为君;生姜能散气为臣;人参、大枣之甘缓,能和调诸气者也,故用之为佐使,以安其中也”,对吴茱萸汤的组方、配伍原则及功用有了中肯的论述,可以作为吴茱萸汤方义的重要参考。

3.4 临床应用 在临床应用的文献考证中,要求要系统梳理该处方在历代医家记载中的临床使用情况,同时注意所引用文献真实性、针对性、可信度和可靠性,目的是为经典名方复方制剂说明书撰写及其上市后应用的安全性、有效性提供充分的依据。因此,在考证过程中要梳理处方在历代记载中的主治病证、用药心得、禁忌及注意事项等内容,尤其需要注重古代典型医案、用药评价等内容的记载。同时在临床应用上要结合现代文献的分析,尤其是高质量临床文献,将对阐述其现代临床应用情况和价值提供重要依据。

《管理规定》中要求经典名方的“功能主治应当采用中医术语表述,与古代医籍记载基本一致”,这

就要求经典名方研发中应注重功用治法、病证、症状等中医术语的清晰表述,应注意从中医特色、历史演变及现代临床应用的角度综合考虑去确定经典名方的功能主治。在特殊情况下,仍宜斟酌古籍中的原文记载,如半夏厚朴汤主治有“妇人咽中如有炙脔”,如直接用“炙脔”这样的表述,则不便于被临床运用与推广^[13]。再如,黄芪桂枝五物汤在《金匮要略》中主“血痹,阴阳俱微,寸口关上微,尺中小紧,外症身体不仁,如风痹状”,其主治血痹,但从症状描述上却并不清晰,难于被理解和掌握应用,从而给临床使用带来障碍,故宜综合考虑来确定经典名方的功用主治表述^[14]。

3.5 煎服法 煎服法亦是在经典名方复方制剂研发过程中需要明确的重要一环,且《管理规定》中明确提出经典名方制剂的制备原则应以古籍中记载的制备方法为依据。因而,在文献考证中,应总结处方在历代文献中的煎服法记载,详细考证组方在古代制备过程中对药味破碎程度(如咬咀、锉、剉、散、粗末、细末等)以及煎煮次数、加水量、煎煮时间、服用方法等方面的要求。在这里应以原方出处中记载的煎服方法为最主要依据,如原始出处中无明确记载,则参照该方的后世记载,亦可参考其同时代的通用煎服方法。一些医籍中虽无具体处方的煎服法,但可能在该书总论或凡例中提及,笔者认为其仍可作为主要的参考依据。另外还要结合剂型、煎服法对药性的影响、容器的度量衡、不同时代煎煮法演变及现代通用方法综合考量来确定制备和服用方案。如《简明医彙》^[6]保元汤方中仅有“水煎服”三字,而后世则有“用水一盅半,生姜一片,煎至五分”等的记载,且在该书卷一“要言”煎丸服法中载:“煎药大法:每剂水二钟,煎八分。渣用水钟半,煎七分。如剂大,再水一钟,煎半钟,剂轻水减。小儿药水量用之”,这些都为保元汤煎煮法的确定提供了有力证据。

4 本草考证

4.1 中药基原 中药基原包括药用品种以及其入药部位,而在从古到今的长期临床实践中,中药基原是可能发生变化的,正如李时珍在本草纲目中所言“古今药物兴废不同”。在《管理规定》和申报资料要求上,提出要明确组方中药材基原药味的历代演变情况,并确定其物种基原。在对中药基原的考证上,要从历代本草文献中梳理该药的生境、形态、用药部位、性味、功效、采收、加工等内容,从生态习性、形态、产地、“药图”与实物对照、药材特征、功效、

剂量及文字训诂等角度进行综合考证分析^[15]。中药基原的确定应在继承前人经验基础上,结合现代历版《中国药典》《中国植物志》等研究成果,详加考据,重视沿用多年的主流品种;在多基原品种的选择上,应在古代文献依据考察的基础上,从药效、资源评估、历史演变等多角度权衡确定。

在基原考证中亦会涉及中药产地及道地性的文献考证,药材的道地性和质量也是保证经典名方疗效的重要方面。因此,应该对本草文献中有关中药的产地、道地性记载进行梳理,总结其历代变迁情况,结合现代该药材主要产区及道地性演变确定药材采购或来源产地,如吴茱萸在《神农本草经》^[16]中记载为“生上谷、川谷及冤胸”,至《证类本草》^[17]中则言其“生川谷及冤胸,今处处有之,江浙蜀汉尤多”,而当今则以贵州、湖南、江西等地为其主产区,提示其产地有由北向南转移的趋势^[18]。同时,药材产地的确定还应考虑其资源供应情况及大生产的可行性,如一些道地产区资源已不能满足生产需求,则不应作为首选的产地。

4.2 中药炮制 针对中药炮制的文献考证应明确饮片炮制方法的历代变迁情况,并为其具体炮制方法的确定提供依据。同样,应该系统梳理中药在历代本草文献中的炮制方法衍变情况,尤其是炮制专著^[19]的记载。在文献考察中,应以原方出处中记载的炮制方法为最主要依据,其次参照后世记载中该方的炮制方法,可同时参考处方出处同时代该药的主流炮制方法,如原方中未记载该药的具体炮制要求,仍宜参阅该书总论中是否有相关记载。历代本草炮制的目的主要是增效减毒,经典名方的研发过程中,仍应以此为最终目的。故在选择炮制方法时要考虑其炮制方法对药性、药效的影响,炮制方法是否有现行炮制规范的支持,如完全参照古法炮制是否具有现实可行性。例如,有学者认为,张仲景时代的“汤洗半夏”炮制方法既烦琐又容易损失半夏的活性成分,已不适应时代的需求,故应选择使用符合现行版《中国药典》标准的炮制方法^[13]。

4.3 中药剂量 古今中药剂量换算问题颇为复杂,至今仍是众说纷纭,尤其是仲景方距今年代久远,更成为经典名方研发剂量换算中的争论焦点^[19-20]。在文献考证中,应以处方出处中各药的原始用量为依据进行古今剂量换算,结合不同时代的医家观点、度量衡、用药特点等综合考证,如汉代方的几种折算方法在折算结果上差异较大,以权器考证法折算则用量通常较大,而以“神农秤”折算法转换则用量通

常偏小;而宋代“煮散”流行,用量偏小;明清时期距今相对较近,通常较为公认的是明代一钱约等于现在的 3.73 g,或约定俗成将明清时期一钱等于 3 g 进行折算。笔者认为,在古今剂量的换算上一是应该重视实物度量衡的换算结果,并参照现代临床常用量进行折算,如折算结果与现代临床常用量差异较大,还应重视相关临床专家共识意见。另外,古代的处方剂量在很多情况下并未明确是否为一剂用量,故在保持原方各药用量比例的前提下是否可以有一定的浮动范围,例如在某些情况下完全按照折算用量,可能出现药多水少无法煎煮的情况。在剂量上,还有一些药味未能明确剂量单位,存在“估量”问题,如“一粒”“一片”“一枚”等表述,这种情况下,笔者认为应该重视实测结果,尽可能通过具体实验方法证实文献考证的结果,并提供数据支撑。

5 小结

古代经典名方中药复方制剂的研发是打开中医药传承和创新之门的一把钥匙,而对经典名方的文献考证则是研发过程中必要的、基础性的工作,对于确保用药的安全性和有效性、保持研发实验方案的一致性^[21]等尤为重要。综上所述,经典名方的文献考证涉及要点较多,可以从以下 5 个方面进行考量:①按照科学规范的流程全面收集方剂的古今文献,明确方药的一致性,注重版本、内容的准确性核查。②在出处和历史沿革考察中,应结合历史年代演变和横断面分析,如实反映方剂的源流。③经典名方的最终目标是疗效,在方义衍变和临床应用方面应重视体现疗效、安全性的文献内容,如历代医案、临证心得、注意事项及禁忌等,结合中医理论特点、历史演变和现代临床综合确定处方的功用主治。④药味炮制和煎服方法选择的目的是为疗效服务,文献考证时要注意区分文献的证据等级,如原始出处记载、原书总论要求、后世原方记载、同时代主流方法等,同时结合现实可行性及大生产需求。⑤基原、产地、剂量等方面应在遵古的前提下,同时考虑当前的主流基原、资源现状和现代临床常用剂量。

然而,经典名方应用历史久远,诸如剂量换算、古法炮制、基原变迁等共性、难点问题较为复杂,在这些问题上尚缺乏共识,文献考证并不能为所有问题提供确证性依据。经典名方也并非一成不变,历代医家在不断的临床实践中也对其进行了变化和拓展应用,这同样是古人智慧的结晶。因此,在崇经尚典的基本原则下,应用历史和发展的角度去认识经典名方复方制剂的研发,具体问题具体分析,做到

“遵古而不泥古”，广泛凝聚行业共识，共同发掘好经典名方这一宝贵财富。

[参考文献]

[1] 文旺,李莉,李德坤,等. 经典名方的“遵古”研发思路探讨——以泻白散为例[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019,doi:10. 13422/j. cnki. syfjx. 20191446.

[2] 黄蓓.《古代经典名方中药复方制剂简化注册审批管理规定》出台[J]. 中医药管理杂志, 2018, 26 (11):206.

[3] 邓哲,刘德文,杜杰,等. 经典名方研发建议的梳理和探讨[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25 (17): 181-186.

[4] 薛清录. 中国中医古籍总目[M]. 上海:上海辞书出版社,2007.

[5] 李兵,符永驰,张华敏,等. 中医药行业古籍数据库的建设与服务[J]. 西部中医药,2014,27(2):85-87.

[6] 孙志宏. 简明医彙[M]. 余瀛鳌,点校. 北京:人民卫生出版社,1984.

[7] 明·魏直. 博爱心鉴[M]. 明万历新安吴勉学刻本.

[8] 金·李东垣. 兰室秘藏[M]. 北京:中国中医药出版社,2007.

[9] 汉·张仲景. 伤寒杂病论[M]. 晋·王叔和,撰次. 钱超尘,郝万山,整理. 北京:人民卫生出版社,2005.

[10] 唐·王焘. 外台秘要[M]. 北京:人民卫生出版社,1955.

[11] 唐·孙思邈. 备急千金要方[M]. 刘清国,吴少祯,韩秀荣,主校. 北京:中国中医药出版社,1998.

[12] 明·许宏. 金镜内台方议[M]. 北京:人民卫生出版社,1986.

[13] 施铮,陈仁寿,李陆杰,等. 经典名方研发的几个关键问题刍议[J]. 南京中医药大学学报,2019, doi: kns. cnki. net/kcms/detail/32. 1247. R. 20190301. 1615. 002.

[14] 赵红霞,李翊,于智敏,等. 古代经典名方中药复方药品说明书撰写有关问题简述[J]. 中国医药导刊, 2018,20(9):573-576.

[15] 张卫,王嘉伦,杨洪军,等. 经典名方的中药基原考证方法与示例[J]. 中国中药杂志, 2018, 43 (24): 4916-4922.

[16] 佚名. 神农本草经[M]. 清·顾观光,重编. 北京:人民卫生出版社,1956.

[17] 宋·唐慎微. 证类本草[M]. 北京:中国医药科技出版社,2011.

[18] 江维克,吴家荣. 吴茱萸的道地沿革及微量元素研究[J]. 成都中医药大学学报,1999,22(3):48-51.

[19] 李明,杨丽娜. 基于中医汤剂的中药常用剂量研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志,2018,24(8):12-16.

[20] 李明,周强,杨丽娜,等. 基于历代中医文献的厚朴汤剂中厚朴常用剂量探索[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018,24(8):17-22.

[责任编辑 刘德文]