

· 古代经典名方药物考证专题(九) ·

汉代经典名方复方制剂开发的用法用量分析与对策

金艳¹, 李兵², 张卫², 彭华胜¹, 张华敏³, 刘晖晖⁴, 张林^{5*}, 詹志来^{1*}

(1. 中国中医科学院 道地药材品质保障与资源持续利用全国重点实验室, 中药资源中心, 北京 100700;

2. 中国中医科学院 中药研究所, 北京 100700;

3. 中国中医科学院 中医基础理论研究所, 北京 100700;

4. 华润三九医药股份有限公司, 广东 深圳 518110; 5. 北京中医药大学, 北京 102488)

[摘要] 笔者拟从不同层面对汉代经典名方用法用量进行分析,并在此基础上给出相应对策,以期为此类复方制剂的开发提供参考依据。通过对仲景用药特点、煎煮方式、服法用量分类统计,历代医家度量衡折算方法和已上市汉代经典名方制剂用法用量的综合分析,发现“将息法”为仲景方服法总则,即基于汉代度量衡一两折算今13.8 g的情况下中病即止、灵活用药,达到用药安全有效的目的。梳理后发现,汉代经典名方虽然单味药用量大,但服法灵活,以每服生药量为基础用量,服用次数则根据病情灵活调整,该用法用量成为经典名方复方制剂合理开发的关键。基于考证结论,建议汉代经典名方复方制剂开发时,尊重仲景原方服法用量,以原方每服生药量作为每日基础服用量,服用次数采取区间表述方式,即每日1~N次(N为原文最大日给药次数),具体服用次数可由临床医生根据病情轻重缓急随证加减,灵活选择;毒理学研究时以每服生药量为基础,观察最大次数下的毒理情况,提示临床安全使用范围;药品说明书建议采用区间表述方式,提示毒理风险区间。

[关键词] 经典名方; 汉代方剂; 用法; 用量; 中药复方制剂开发; 每服生药量; 基础服用量

[中图分类号] R289;R931;R28;G254 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2024)07-0001-10

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20240146 **[增强出版附件]** 内容详见<http://www.syfjxzz.com>或<http://cnki.net>

[网络出版地址] <https://link.cnki.net/urlid/11.3495.R.20231206.1236.003>

[网络出版日期] 2023-12-06 12:54:15

Usage and Dosage Analysis and Countermeasures for Development of Compound Preparations of Han Dynasty Famous Classical Formulas

JIN Yan¹, LI Bing², ZHANG Wei², PENG Huasheng¹, ZHANG Huamin³,
LIU Huihui⁴, ZHANG Lin^{5*}, ZHAN Zhilai^{1*}

(1. State Key Laboratory for Quality Assurance and Sustainable Use of Dao-di Herbs, National Resource Center for Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China; 2. Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China; 3. Institute of Basic Theory for Chinese Medicine, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China; 4. China Resources Sanjiu Medical & Pharmaceutical Co. Ltd., Shenzhen 518110, China; 5. Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 102488, China)

[Abstract] In order to provide a reference basis for the development of relevant compound preparations,

[收稿日期] 2023-10-16

[基金项目] 中国中医科学院科技创新工程项目(CI2021A03702);中央本级重大增减支项目(2060302);国家重点研发计划项目(2019YFC1711401)

[第一作者] 金艳,副研究员,从事中药鉴定研究,E-mail:jy20047@163.com

[通信作者] *詹志来,博士,研究员,从事中药品质评价、本草考证、中药标准化研究,Tel:010-64087649,E-mail:zzlzhongyi@163.com;

*张林,教授,从事中医方剂学组方思想、方药量效关系、方剂临床运用研究,E-mail:zhanglin@bucm.edu.cn

this article takes a comprehensive analysis of the usage and dosage of famous classical formulas in Han dynasty from various perspectives, and gives corresponding countermeasures on this basis. Through the comprehensive analysis of the classification and statistics of Zhongjing's medication characteristics, decoction methods, administration and dosage, and combining conversion methods of weights and measures by ancient medical practitioners, along with the dosage and administration of the listed Han dynasty famous classical formulas, it was found that the "Jiangxi method" served as a general guideline for administration according to Zhongjing's original text. This method allowed for flexible dosing based on the conversion of the ancient measurements to modern equivalents[13.8 g per *Liang*(两)], ensuring the safe and effective medication of these formulas. After combing, it is found that although the dosage of single medicine is large in famous classical formulas from Han dynasty, the administration is flexible. The crude drug amount per administration serves as the foundational dose, with the frequency of administration adjusted flexibly according to the condition. This dosing approach becomes the key for the rational development of compound formulations of famous classical formulas. Based on the conclusions of the study, it is recommended that when developing compound formulations of famous classical formulas in Han dynasty, the original administration method and dosage should be respected. The original crude drug amount per administration should be considered as the daily foundational dose, with the frequency of administration described within a range(1 to *N* times per day, where *N* is the maximum number of administrations as per the original text). The specific frequency of administration can be adjusted flexibly by clinical practitioners based on the individual condition. This approach should also be adopted in toxicological studies, where the dosage per administration serves as the basis for toxicity research, and the toxicity profile at the maximum administration frequency should be observed, providing guidance on the clinical safety range. Corresponding drug labels should provide information within a range to indicate toxicological risk intervals.

[Keywords] famous classical formulas; Han dynasty formulas; usage; dosage; development of Chinese medicine compound preparations; crude drug amount per administration; foundational dosage

2017年7月实施的《中华人民共和国中医药法》对经典名方做了明确界定,鼓励经典名方中药复方制剂开发。2018年4月国家制定并发布了《古代经典名方目录(第一批)》^[1],2022年9月发布了《古代经典名方目录(第二批儿科部分)》^[2],2023年8月发布了《古代经典名方目录(第二批)》,其中汉族医药共计93首^[3],共计发布了200首历代中医经典名方,其中汉代名方约占1/3。2020年7月1日国家市场监督管理总局实施新的《药品注册管理办法》,将古代经典名方中药复方制剂作为单独一类新药进行注册管理,并于2021年10月15日制定实施《古代经典名方中药复方制剂说明书撰写指导原则(试行)》^[4],从处方组成、处方来源、用法用量等11个方面做了进一步规范。2020年10月国家中医药管理局联合国家药品监督管理局发布《古代经典名方关键信息考证原则》^[5],明确“用法用量包含方剂的煎煮法、服用次数及用量”。并分别于2020年10月^[5]、2022年9月^[6]、2023年5月^[7]、2023年7月^[8]发布了古代经典名方关键信息表,共计64首,涉及汉代《伤寒论》《金匮要略》的处方,如苓桂术甘汤、桃核承气汤

等,其中的关键是汉代度量衡的统一和确定,所用药物一两均按今13.8 g折算,并在备注中提示:“上列剂量系度量衡原方量折算,若与当今主流用量严重不符,在保证原方比例不变的情况下,结合安全性评价结果确定日服用量。”此外,2022年9月发布的《古代经典名方关键信息表(25首方剂)》^[6]在仲景方下注明“根据张仲景方剂服药法中‘不必尽剂’、随证变化、灵活施用的特点,日服用次数建议1~3次(或1~2次),根据临床实际遵医嘱使用。”可见东汉度量衡一两按今13.8 g折算的情况下,部分药物日服总生药量(以下简称“日服量”)与当前临床用量习惯存在较大出入。如当处方中含有麻黄、大黄、芒硝等疗效较强的药物时,处方日服量与当前临床常用量严重不符,甚至远超临床常用量,存在安全性风险,引发业界争议。因此如何解决这个问题成为经典名方开发的关键,以往通过降低折算量的办法,如将东汉一两按3 g^[9-10]、6 g^[11-12]、9 g^[13-14]等多种折算方法,来降低日服量,使其尽量与当前临床常用量接近,降低临床安全性风险。而降低折算量则会出现原方煎服法不相匹配的矛盾,如按一两折算

3 g会出现加水远大于生药量的情况。因此在诸多折算方法中,一两按13.8 g折算目前已成为最主流的共识,基于此种折算的用法用量是经典名方顺利开发的关键。

目前已有诸多学者针对仲景处方煎服法进行研究,如杨琳等^[15]和傅延龄等^[16-17]梳理分析仲景方服药方式、服药量、服用次数等,认为方剂的剂量是重要的,但其服用量更为重要,仲景方服用量控制的总原则是随证施量,即以知为度、中病即止、逐渐增量、逐渐减量、累积获效,建议应当借鉴古人宝贵的服药经验,改进现代的方药服法;仝小林等^[18-21]认为仲景大剂量处方是针对急危重症、急性发作病证,使用大剂量来扼制病势、控制病情、迅速起效,中病即减、中病即止;王金成等^[22]以桂枝麻黄汤、桂枝麻黄各半汤、桂枝二麻黄一汤之间的剂量关系和服用次数为例阐述了仲景方服法与剂量、药效与病证之间内在联系,仲景通过灵活配比服用剂量,相对减少服用量;丁毅等^[23]、傅延龄等^[24]、宋佳等^[25-26]梳理经典名方的剂量源流及宋明清时期的剂量变化,发现宋代煮散的盛行改变了煎煮方式、服用方法,导致汉唐“大汤剂”出现剂量骤然减少,认为明代医家用药剂量在仲景方的1/10~1/3,明代至今方药剂量变化不大。可见已有研究普遍认为仲景方煎服法与药物服用量关系密切,服用量应根据病人病情轻重缓急灵活施用,通过处方剂型、服用量和服用次数的变化达到有效安全的目的。

对已有研究进行分析后发现,虽然不同学者已对仲景方服法、用量进行了梳理,揭示了仲景煎服法特点,但前述研究未立足于经典名方开发,因此有必要系统梳理汉代经典名方用法用量规律,并对已上市汉代经典名方复方制剂的现代用法用量进行对比分析,厘清用法用量衍变过程,给出相应的现代复方制剂开发对策。基于此,笔者拟通过对《伤寒论》“将息法”^[27-28]进行深入挖掘整理,以小柴胡汤为例,分析该方历代用法用量的衍变,并与现代成方制剂的剂量进行比较分析,给出汉代经典名方复方制剂开发的用法用量对策,为经典名方的开发提供参考依据。

1 《伤寒论》“将息法”

“将息法”不仅是仲景学术思想的重要组成部分,也是中医学的重要组成部分。“将息法”的关键是全面观察病情、及时掌握病情转变,指导临床如何用药、饮食、摄生等,合理运用药物煎煮、药物服用及药后调养等^[29-30]。“将”有“养”之意,“息”有“停

止、休息”之意,“将息”乃“休息、调养、养息、休养”之意^[31-32]。狭义指按照桂枝汤煎服法服药;广义指根据病情服药,以知为度、中病即止,以及护理饮食起居和健康宣教,提高临床疗效。

按照国家发布的关键信息表,汉代经典名方药物一两按今13.8 g折算,发现仲景原方总生药量较大,单味药物使用量亦较大,但对《伤寒论》113首方剂的用法用量进行统计分析可知,其中9首方剂明确强调“将息”二字,并在葛根汤下注明^[33]:“余如桂枝法将息及禁忌,诸汤皆仿此。”可见桂枝汤的用法用量是《伤寒论》的通则性用法用量,桂枝汤也是《伤寒论》的首方,作为全书纲领性处方,详细记载了其煎服法^[33]:“上五味,咬咀三味,以水七升,微火煮取三升,去滓,适寒温,服一升。服已,须臾啜热稀粥一升余,以助药力。温覆令一时许,遍身絜絜,微似有汗者益佳,不可令如水流漓,病必不除。若一服汗出病差,停后服,不必尽剂。若不汗,更服依前法。又不汗,后服小促其间,半日许,令三服尽。若病重者,一日一夜服,周时观之。服一剂尽,病证犹在者,更作服。若汗不出,乃服至二三剂。”可见桂枝汤是以每服生药量(以下简称“每服量”)为基准,通过服后病情变化进行酌情加减服用次数,甚至可以根据需要一日服用两三剂之多,按此折算,则仲景每次服用桂枝量为13.8 g,与今临床桂枝汤用量相当,但今临床处方药味数显著多于汉代。按原文日服最大量三剂算,则仲景日用桂枝总量最多可达九两,折今124.2 g之多。参考已发布的关键信息表度量衡折算,桂枝汤原方服一剂,三服全部服完,计算日服量亦达187.8 g。

将《伤寒论》全书所有方剂用法用量进行分类统计分析发现,其不仅包括带有参考桂枝汤服法的“将息”服法,还包括明确停药指标的中病即止服法和只明确每服量但不告知服用次数的开放式服法,即桂枝汤“将息”服法、中病即止服法和开放式服法三类。

1.1 桂枝汤“将息”服法 《伤寒论》处方煎服法可见“将息”字样,只告知每服量,均以“取汗”为停药指标,此称桂枝汤“将息”服法,共10首方剂,原文记载详见增强出版附加材料。可见张仲景对凡是含有麻黄、桂枝等的发汗解表方均通过参考桂枝汤的用法用量,以达到中病即止的目的,保证临床疗效的同时保障用药安全,避免过汗伤津或亡阳。

1.2 中病即止服法 《伤寒论》中只明确每服药量和停药指标,如“不愈,更服”“得下,余勿服”“得快

利止后服”“得吐者,止后服”等,不明确服用次数,而是根据祛邪的程度来灵活给药。此法称中病即止服法,共26首方剂,原文记载详见增强出版附加材料。可见张仲景对于含有麻黄、大戟、甘遂、芫花、芒硝、石膏等祛邪力量较强的药物,即通过汗、吐、下、利、通等方法治疗疾病时,常采取多次灵活给药的方式,以达到中病即止的目的,保证临床疗效的同时保障用药安全,避免过下伤正等情况。

1.3 开放式服法 《伤寒论》中只明确每服量,如温服一升,不明确服用次数,或虽然明确每服量和日服用次数,但药液煎出量大于日服量,剩余药液没有告知服用量,可根据病情适当增减,上述均称开放式服法,共13首方剂,原文记载详见增强出版附加材料。

综上所述,仲景处方药宏力专,服法用量灵活,中病即止。《伤寒论》记载113首方剂,采用桂枝汤“将息”服法方、中病即止服法方、开放式服法的方剂共计49首,占全书方剂总量的43.4%,其服药宗旨是每服为基准,服用次数灵活,见效停药,如不达到停药指标,可增加服用次数,甚至增加剂数。张仲景特别在汗法、吐法、下法服用汤剂提出:“凡服汤发汗,中病便止,不必尽剂也……凡用吐汤,中病便止,不必尽剂也……凡可下者,用汤胜丸散,中病即止,不必尽剂也。”^[34]仲景根据病情发展判断服药方式与是否停药,在经典名方开发中是非常关键的,也是此类制剂能够保证尊重原方本意和安全有效的核心。可见《伤寒论》的用法用量是其发挥药效和保证安全的关键。

2 仲景方用法用量衍变

2.1 历代医家对仲景方剂量的认识 不同历史时期的度量衡发生变化,历代医家根据临床经验和自己的理解,对仲景处方有不同折算方式。根据医家所处朝代可以得知“医家所处历史时期的一两值”,以医家观点^[35]为折算依据可以计算出“医家推测汉代一两值”,从而可以看出历代对于汉代处方用量的认识,详见表1。

从“医家推测汉代一两值”结果来看,宋金元时期及其之前医家观点基本一致,均认为仲景方一两折算为13.8 g。如《三因极一病证方论》^[36]载:“至宋广秤,以开元钱十个为两,今之三两,得汉唐十两明矣,《千金》、《本草》,皆以古三两为今一两,以古三升为今一升,诸药类例,尤为难辨。”《汤液本草》^[37]云:“云三两者,即今之一两;云二两,即今之六钱半也。料例大者,只合三分之一足矣。”说明宋金元时

期仲景方剂量并无明显变化,但饮片的形态和煎服法出现了较大变化,汉唐时期饮片形态多破碎呈豆粒大小,到宋金元时期转变为粗末状的煮散形式,其煎煮溶出度有所增加。同时,宋金元时期煮散的用量普遍改为每次三钱或五钱,这导致仲景方的每服量与日服量出现了巨大变化。

明清时期对于仲景方的度量衡折算有别于宋金元时期,主要有2种观念,即将仲景处方一两折算为明清时期一钱(3.73 g)或三钱(11.19 g),这2种折算方法均是基于煎服法不同。将汉方一两折为明清一钱是从汉代日服量折算为明清每服量出发的,如明代《伤寒括要》“凡例”中记载:“《千金》、《本草》皆以古三两,为今一两。古三升,为今一升,可为准则。盖衡数以二十四铢为两,汉制六铢钱,四个为一两,宋制开元钱,十个为一两,大约差三分之一耳。且仲景汤液,并分三次服,则轻重止得三分之一,而服法又得三分之一,岂非古之一两,仅得今之一钱乎。”^[38]也就是说,李中梓认为仲景方的“两”约为宋金元时期“两”的1/3,而仲景方一般每次服用总生药量的1/3,即每服量相当于宋金元两折算下的1/9,按宋金元时期一两折41.3 g,其1/9为4.59 g,说明汉方一两根据服法来换算的话,与明清时期的一钱(3.73 g)接近。因此,明清时期不少医家将仲景方的“两”换算为当时的“钱”,并以此换算作为每服量。如明代《医学正传》^[39]提出:“凡古方分两,重数太多,难凭修合,今悉改为小剂,且如一料十帖之数,原方用药一两,一帖止该一钱,从其轻重,以十取一,惟效东垣都作一服之义,庶使后学根据方修合之便云。”明清时期日三服为约定俗成,同时,明清时期将汉代一两折算为37.3 g、一钱为3.73 g,以每服量为一钱(3.73 g)推算,每日3次的总生药量为11.19 g,与汉代一两为13.8 g基本持平。如《经方实验录》^[40]第一案“桂枝汤证(其一)”按语中指出“近世章太炎以汉五铢钱考证,每两约当今三钱,则原方三两,一剂当得九钱,再以分温三服折之,每服亦仅得三钱耳。由是观之,原方三两,今用三钱,于古法正无不合也”。可见,将东汉一两折算为明清以来的一钱作为每服量是合理的。

然而,明清时期亦有医家将仲景每服量的换算作为每日总量来使用,即仲景方“两”的1/3量作为日服量,并分三服,则每服量仅为仲景方1/9。近代医家受此影响,遵循“古一两今一钱”的折算方式,一市斤从明清时期十六进制的660 g转为十进制的500 g后,则一两折算为31.3 g,即一钱3.13 g,省去

表1 历代医家或学者对于汉代一两值的观点

Table 1 Views of successive medical doctors or scholars on how many grams is equal to one *Liang*

时期	医家或单位	观点出处	医家观点	医家所处历史时期的一两值/g	医家推测汉代一两值/g
南北朝	陶弘景	《本草经集注》	用古秤作汤,则水为殊少,故知非复秤,悉用今者尔	13.8	13.8
北宋	庞安时	《伤寒总病论》	古之三两准今之一两	41.3	13.8
	林亿	《新校备急千金要方例》	古三两为今一两	41.3	13.8
	沈括	《梦溪笔谈》	古一两当今二钱六分	41.3	10.7
	朱肱	《类证活人书》	古之三两即今之一两	41.3	13.8
	陈无择	《三因极一病证方论》	汉唐十两合今三两	41.3	12.4
金元	成无己	《注解伤寒论》	古三两者即今之一两	41.3	13.8
	王好古	《汤液本草》	古三两者即今之一两	41.3	13.8
	吴恕	《伤寒活人指掌图》	依汉制	41.3	13.8
	刘完素	《素问玄机原病式》	仲景四两为唐宋一两	41.3	10.3
明代	李时珍	《本草纲目》	古之一两今用一钱	37.3	3.7
	王肯堂	《证治准绳》	今三两得汉唐十两	37.3	11.2
	张景岳	《类经附翼》	今之六钱即古一两	37.3	22.4
	李中梓	《伤寒括要》	古一两仅得今之一钱	37.3	3.7
清代	吴谦	《医宗金鉴》	古一铢约今四分一厘七毫	37.3	37.3
	钱潢	《伤寒溯源集》	汉之一两为今二钱五分弱	37.3	9.3
	徐大椿	《医学源流论》	古为今日仅十之二	37.3	7.5
	王丙	《吴医汇讲》	古一两准今七分六厘强	37.3	2.8
	陈念祖	《长沙方歌括》	古一两今折为三钱	37.3	11.2
	李文荣	《知医必辨》	古之一两仅得今之一钱	37.3	3.7
	章炳麟	《章太炎医论》	古一两今二钱五分	31.25	7.8
近现代	中医研究院	《伤寒论语译》《金匮要略语译》	古一两今6.96 g	-	7.0
	成都中医学院	《伤寒论讲义》(第2版)	经方一两今一钱	-	3.1
	广州中医学院	《方剂学》	经方一两今9 g	-	9.0
	王伊明	《为古方权量正本清源》	一两约5 g	-	5.0
	朱晟	《古今汤方剂量异同的考证》	汉秤今新秤1/5	-	6.3
	柯雪帆	-	经方一两今15.6 g	-	15.6
	冉小峰	《历代名医良方注释》	汉一两今6 g	-	6.0
	朱文惠	《张仲景古方剂量考》	汉一两今7.8 g	-	7.8
	陈家骅	《经方药量管窥》	经方一两今8 g弱	-	8.0
	黄英杰	-	经方一两今10 g	-	10.0
	范吉平、程先宽	《经方剂量揭秘》	经方一两今13.8 g	-	13.8
	小岛宝素	《经方权量考》	经方一两三分四厘八毫	-	1.4
	周轩庭	《仲景分量考》	汉一两今一钱	-	4.1
	村井椿寿	《药量考》	古一两今二钱九分	-	12.0
	清水藤太郎	《国医药物学研究》	古一两今1.42 g	-	1.4
	喜多村直宽	《经方权量略说》	经方一两今三分四厘八毫	-	1.4

小数点后数值,则以此换算汉代一两为3 g。因此,建国后不少版本《方剂学》将仲景原方一两按3 g换算,并将其作为每日总量,即源自于此。若再以此

折算下每日作三服的话,则每服量汉一两折算仅为1 g,导致每服量远低于当前临床汤剂常用量。

2.2 以小柴胡汤为例阐释处方服用量衍变 利用

第5版《中华医典》古籍文献数据库,以“小柴胡汤”为关键字进行检索,选择处方完整并去除《伤寒论》原文注释而无改动的书籍,列举小柴胡汤记载情况,详见表2。其计算原则为①生姜和大枣的计量单位大部分记载为非标准单位“片”“枚”,考虑到处方完整性和剂量准确性,对加与不加生姜、大枣的质量分别统计。②计算生药量折算标准均参考国家已发布的关于经典名方关键信息中不同年代的度量衡折算方法^[5-6,8]。③根据仲景小柴胡汤原方日

三服、古籍记载“其服药亦有法,古方一剂,必分三服,一日服三次”^[41],以及闫文娟等^[42]梳理宋金元时期多为日三服,处方未写明服用次数者按每日服3次计算;且处方生药量在三钱至五钱者为每服量,再按照每日服3次计算日服量;生药量多者则默认为日服量,除以每日3次,计算每服量。④参考《古代经典名方关键信息表(25首方剂)》^[6],半夏半升、大枣1枚和生姜1片分别取值34.5、3、1g;中成药每次服用量呈区间表述者则以每次最大服用量计算。

表2 小柴胡汤历代古籍记载剂量衍变

Table 2 Dosage evolution of Xiaochaihu Tang recorded in ancient books

时期	书籍	总生药量/g	加生姜和大枣			不加生姜和大枣		
			日服最大量/g	每服量/g	后世每服量:原方每服量	日服最大量/g	每服量/g	后世每服量:原方每服量
东汉	《伤寒论》	346.5	346.50	115.50	-	269.10	89.70	-
唐代	《备急千金要方》	332.7	166.35	55.45	0.48	134.55	44.85	0.50
宋代	《太平惠民和剂局方》	805.35(每服加生姜5片、大枣1枚)	61.17	20.39	0.18	37.17	12.39	0.14
南宋	《三因极一病证方论》	144.55(每服加生姜5片、大枣1枚)	85.95	28.65	0.25	61.95	20.65	0.23
金代	《儒门事亲》	138(每服加生姜5片、大枣1枚)	61.17	20.39	0.18	37.17	12.39	0.14
元代	《御药院方》	780(每服加生姜5片、大枣1枚)	61.17	20.39	0.18	37.17	12.39	0.14
明代	《奇效良方》(小儿证通治方)	186.5(每服加生姜3片)	42.57	14.19	0.12	33.57	11.19	0.12
	《奇效良方》(伤寒通治方)	35.44(每服加生姜3片、大枣2枚)	133.31	44.44	0.38	106.32	35.44	0.40
	《正体类要》	21.63(每服加生姜3片)	73.90	24.63	0.21	64.89	21.63	0.24
	《仁术便览》	345.03(每服加生姜3片、大枣2枚)	354.03	118.01	1.02	345.03	115.01	1.28
	《明目至宝》	33.57(每服加生姜3片、大枣1枚)	118.71	39.57	0.34	100.71	33.57	0.37
清代	《医通祖方》	29.84(每付生姜5片、大枣4枚)	140.52	46.84	0.41	89.52	29.84	0.33
	《张氏医通》	29.84(每付生姜5片、大枣4枚)	140.52	46.84	0.41	89.52	29.84	0.33
	《冯氏锦囊秘录》	19.77(每付加生姜3片、大枣2枚)	86.31	28.77	0.25	59.31	19.77	0.22
	《方症会要》	20.89(每付加生姜3片、大枣2枚)	89.66	29.89	0.26	62.67	20.89	0.23
	《时方妙用》	59.68(每付加大枣2枚)	197.04	65.68	0.57	179.04	59.68	0.67
	《温病条辨》	42.57	42.57	21.29	0.18	33.57	16.70	0.19
	《医方简义》	24.25(每付加生姜3片、大枣2枚)	99.74	33.25	0.29	72.75	24.25	0.27
	现代	《方剂学》	66(每付加大枣4枚)	78.00	26.00	0.23	57.00	19.00
	2020年版《中国药典》 ¹⁾	-	27.04	9.01	0.08	21.03	7.01	0.08
	2020年版《中国药典》	-	18.02	6.01	0.05	14.02	4.67	0.05
	2020年版《中国药典》	-	35.82	11.94	0.10	22.44	7.48	0.08

注:处方及煎服法信息见增强出版附加材料(表3同);¹⁾《中华人民共和国药典》均简称为《中国药典》

通过比较分析可知,宋金元时期多采用煮散方式煎服,每服量很小,一般为三钱,仅为仲景每服量的1/7,由于煮散饮片形态多为粗末,比表面积较汉唐所用豆粒的饮片形态增大1倍,有学者研究认为煎煮效率为普通饮片的2倍^[43],按此计算,宋金元时期小柴胡汤每服量约为仲景每服量的1/3。明清时期受宋金元时期影响较大,加之服用药物的饮片形

态从煮散的粗末转变成咀片、切片,并受汉方一两折明清一钱的影响,该时期小柴胡汤的每服量较之宋金元时期有所增加,每服量多为仲景处方每服量的1/3左右。该时期按每日三服计算,则日服量与仲景每服量持平。然而,宋金元以后医家忽视了仲景原方“中病即止”的原则,以每服量为基准,每日最大量则可根据情况灵活调整服用次数,而仲景方

多为日三服,按此计算则明清日服量为仲景方每日最大量的1/3。同时,后世又将明清时期每服的折算量当做日服量,再根据日三服,则每服量仅为仲景原方每服量的1/9,受此影响,加之明清十六进制转变为十进制,目前现代制剂每服量大体为仲景方每服量的1/10,日服量仅为仲景方每服量的1/3,为仲景方日服最大量的1/9。

综上所述,从历朝医家观点来看,宋金元时期每服量是仲景原方每服量的1/7,因为煮散煎出率加大,实则约为1/3。明清时期存在2种情况,一种为每服量是汉代每服量的1/3左右,另一种为1/9左右。近代受古一两今一钱影响严重,加之进制变化,服用量进一步下降,每服量仅为仲景方的1/10,远低于临床汤剂用量,使得业界普遍感觉中药制剂的疗效不佳,需通过加倍量服用以达临床疗效所需。

3 仲景方与其他现代中成药用量关系

仲景方至今应用较为普遍,除小柴胡汤外,五苓散、理中丸等7个丸散方,以及葛根汤等7个汤剂方也已开发成现代制剂并应用于临床,故笔者将仲

景原方与现代制剂的服用量进行比较,以分析古今用量差异。7个丸散方由于每服量均使用非标准度量衡单位,不容易准确计算,故未列入此次统计;分别计算7个汤剂方的仲景每服量,并与现代国家标准记载每服量进行比较。其中,东汉一两按13.8 g计;中成药的每服量按照规定的最大量计,如小建中片,2020年版《中国药典》规定:“一次2~3片,一日3次。”即小建中片每服量计3片;小青龙汤中五味子为非标准度量衡,根据文献梳理考证结果为一升约80 g,即半升按40 g计;大枣1枚以3 g计;小建中片(合剂、颗粒)在2020年版《中国药典》中未加入胶饴,故小建中汤原方每服量不计算胶饴;胶饴为非标准度量衡,根据文献梳理考证结果为一升约296.25 g,即胶饴一升按296.25 g计;苦杏仁根据国家颁布关键信息表计^[8],70个苦杏仁为25.9 g,50个即为18.5 g。详细信息见表3。结果显示,现代中成药的每服量是仲景方每服量1/10~1/5,每日固定服用数为3次,日服量仅为仲景原方每服量的1/3左右,说明目前中成药服用量远低于仲景原方量。

表3 仲景方古方与现代中成药的每服量比较

Table 3 Comparison of each dose between original Zhongjing's formulas and modern proprietary Chinese medicines

方剂	古方每服量/g	中成药	中成药服用量	中成药日服总量/g	中成药每服量/g	每服量比(中成药:方剂)
葛根汤	85.6	葛根汤片(颗粒) ¹⁾	片剂:1次6片,每日3次。颗粒(每袋6g):1次1袋,每日3次	71.05	23.35	0.26
小青龙汤	107.6	小青龙合剂(颗粒) ¹⁾	合剂:1次10~20 mL,每日3次。颗粒(每袋13g):1次1袋,每日3次	60(合剂)、48(颗粒)	20(合剂)、16(颗粒)	0.22(合剂)、0.18(颗粒)
葛根苓连汤	110.4	葛根苓连丸(片) ¹⁾	丸剂(每袋1g):1次3袋,小儿1次1袋,每日3次;或遵医嘱。片剂:1次3~4片,每日3次(片剂)	60(丸剂)、24(片剂)	20(丸剂)、8(片剂)	0.22(丸剂)、0.09(片剂)
炙甘草汤	196.93	炙甘草合剂 ²⁾	1次15~24 mL,每日3次	72.21	24.07	0.27
小建中汤	74.96	小建中片(合剂、颗粒) ¹⁾	片剂:1次2~3片,每日3次。合剂:1次20~30 mL,每日3次。颗粒:1次1袋,每日3次	56.61(片和合剂)、42(颗粒)	18.87(片和合剂)、14(颗粒)	0.21(片和合剂)、0.16(颗粒)
黄芪建中汤	185.21	黄芪建中丸 ³⁾	1次1丸,每日2次	17.7	8.85	0.10
麻黄杏仁石膏甘草汤	105.85	麻杏止咳糖浆、麻杏石甘合剂 ⁴⁾	糖浆:1次15 mL,每日3次。合剂:1次10~20 mL,每日3次或遵医嘱	22.5(糖浆)、60.18(合剂)	7.5(糖浆)、20.06(合剂)	0.07(糖浆)、0.19(合剂)

注:标准收载出处¹⁾2020年版《中国药典》;²⁾《卫生部颁药品标准·中药成方制剂》;³⁾《国家食品药品监督管理局国家药品标准 WS-10341(ZD-0341》;⁴⁾《国家食品药品监督管理局国家药品标准 WS-10757(ZD-0757)和《国家食品药品监督管理局国家药品标准 WS₃-B-0411-90》

4 讨论与建议

笔者从《伤寒论》“将息法”、仲景方用法用量衍变、已上市仲景方现代制剂服用量等方面对汉代经典名方用法用量的衍变过程进行了系统梳理,发现其在不同历史时期受度量衡换算、剂型、煎服法等方面的影响,每服量与日服最大量呈逐步下降趋势,而后世为解决由此所致疗效受损的问题,采取增加药味数量的办法。

处方剂量的演变,不止是药物用量的变化,煎服法也发生了相应变化,二者相互牵制,这正是医家平衡处方用量和疗效关系的历史衍变过程。仅从度量衡的折算看,宋金元度量衡约为东汉的3倍,从而基本采取宋金元时期一两的1/3来换算汉代处方剂量,故实际上宋金元时期用量与东汉时期持平,并无差异。然而,该时期最大的特点是服用方法发生了很大变化,由东汉的每日服用基准量改成

每服量三钱或五钱,且剂型改为煮散,不拘次数的方式服用,而煮散每服量仅为东汉每服量的1/7,次数则大多为3次,这种服用方法的变化,加之饮片形态变化所致的煎煮效率改变,使得日服量与东汉每服量相当。明清医家关于度量衡的折算分歧很大,部分与宋金元时期持平,即与东汉时期持平,甚至更高。而以李时珍为代表的医家则受宋金元时期服用方法改变的影响,将东汉一两按当时一钱折算,使得该换算方式下处方每服量下降至东汉每服量的1/3左右,此时每日三服成为定数,则明清日服总量与东汉的每服量大致持平。因李时珍所著《本草纲目》对后世影响较大,使得近代以来基本采纳该折算方式,即东汉一两按当时一钱的方式折算,而服法则以每日3次为定数。使得每日最大总生药量为东汉的1/3,即与东汉每服量大体一致。这样的变化,使得张仲景原方的日最大总生药量下降至1/3,除非每日用3剂,其最大总生药量才能与仲景原方保持一致,且每服量下降至原方的1/9,进而影响药效,使得后世医家通过增加药味数量的方式进行弥补,自宋金元时期以来,处方平均药味数已较东汉有所增加,而明清以后,尤其是近现代以来,则已是东汉处方药味数量的近3倍之多,使得日最大生药量与东汉的日最大生药量接近。由此可见,方剂发挥临床疗效需要保证一定的生药服用量,汉代药味数少而单味药用量大,后世则演变为药味数多而单味药用量小,从而总体持平。

基于上述分析,对经典名方复方制剂开发建议如下:①尊重原方的总量。清代《医学源流论》^[44]记载:“古人之用药分两,未尝重于今日。”仲景处方药物组成一般5~6味,多不过10味,根据宋版《伤寒论》113首方剂,除去国家已发布的非标准单位以外的处方,能够计算处方中生药量的方剂有66首,每5两划分为一段,其中5~10两有21首方剂,占32%;10~15两有17首方剂,占26%;15~20两有14首方剂,占21%;<5两和>20两共有14首方剂,占21%,日服量主要集中在70~280 g。现代中医处方药味普遍在15~20味,单味生药量10~15 g,日服量则在150~300 g。可见现代处方药味数是仲景方2~3倍,日服量是相当的。概因受明清以来古一两今一钱的影响,使得医家单味药的剂量下降为仲景的1/3左右,因此多通过增加味数的方法以提高日服量,进而保证临床有效剂量。因此开发汉代经典名方时,在原方药物组成与古籍一致的情况下,需要尊重原方的用量,不然药物组成不变而径直采用后世

度量衡折算的话,则会出现剂量过低的情况。②尊重汉代经典名方的灵活服用方法,采用每服量作为日基础量,原文服用次数为每日最大服用次数,次数采取区间表述。仲景方中病即止是其安全、有效的关键,从《伤寒论》“将息法”看,处方量并非一日必须服完,需根据病情、服用效果,斟酌而定。宋代以后“不拘时服”也暗含根据病情调整服用次数之意。《药治通义》^[45]记载:“按隐居之说。辞约义畅。能得仲景之旨。大抵仲景之方。大剂分服。小剂顿服。强人多服。羸者减用。而更有病势加剧。连进数剂。不论其人者。”说明后人皆遵守服药因人而异、因病而异、中病即止的原则。张锡纯^[46]认为“古人用药,多是煎一大剂,分三次服下,病愈不必尽剂,不愈者必一日服尽。此法今人不讲久矣。愚治伤寒、瘟疫与一切急证,必用此法。盖治此等证,势如救火,以火泼之,火势稍减。若不连番泼之,则火势复炽而前功尽弃。若治他证,不必日服药三次,亦必朝夕各服药一次(煎渣再服可权作一次),使药力昼夜相继,见效自速也。”目前汤药服药次数基本遵循急病日服3次,或加夜服1次,慢病日服2次的原则。民国之后一般早晚各服1次,即每日服2次,特殊或急性病日服3次。这种固定服用次数的方法失去了仲景方灵活使用的特点。此外,目前中药制剂的开发受现代药学研发思路的影响,均需明确服用次数,确定日服量,因此现代中药制剂的用法用量与仲景方中病即止不同,在开发汉代经典名方时需突破当前的研发模式,尽量遵循汉代经典名方的灵活服用方法,采用每服量作为日基础量,原文服用次数为每日最大服用次数,次数采取区间表述,由临床大夫根据病情所需灵活选择服用次数,甚至可以减半量服用等方法,以保证汉代经典名方的临床疗效。建议生产企业以仲景方每服量为最小包装量,并于每袋药品包装上除注明总药量之外,明确各单味药含量,便于临床根据实际需求灵活调整用量。相应的毒理学研究,建议以每服量作为日服量做安全性评价,同时观察最大次数下的安全性情况,并在药品说明书中做出明确提示,以便指导临床合理使用^[47]。

综上所述,建议汉代经典名方制剂的开发应尊重仲景原方的服法用量,以仲景方的每服量作为每日基础用量,每日服用次数为1~N次(N为原文表述的每日总服用次数);开展相应的安全性评价研究,并在药品说明书中加以提示。在临床使用上,根据病情轻重缓急随证加减,灵活选择服用次数。对于

含有麻黄、大黄、芒硝等药效较强的处方,亦可在临床使用中根据病情所需采取减半服用等方法,以保证用药安全有效。此外,药品管理部门在审评该类经典名方时需注意,传统丸散膏丹及相应的现代中成药多以慢病调理方为主,宜长期服用,故日服用量整体较低;而仲景处方多治疗急性病,并非调理方或慢病方,不适合长期服用,开发成现代制剂的目的并非为了将该类处方转化成调理方,而是由原来的汤剂转为便于携带的制剂形式,其治疗急症的本质未发生变化,因此建议尊重传统用法用量,突破原有中成药的固定日服用次数和日服量模式,同时调整相应的毒理评价方法,制定药品说明书表述方式,在明确单次包装所含生药量的情况下,由医生根据病情所需指导合理运用,从而顺利推进经典名方的开发与利用。此外,对于已上市的汉代经典名方应增加重新参考经典名方新注册管理办法,开展二次开发,以提高此类制剂的临床疗效。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

[参考文献]

[1] 国家中医药管理局. 关于发布《古代经典名方目录(第一批)》的通知[EB/OL]. (2018-04-13)[2023-09-22]. <http://www.natcm.gov.cn/kejisi/zhengcewenjian/2018-04-16/7107.html>.

[2] 国家中医药管理局. 关于发布《古代经典名方目录(第二批儿科部分)》的通知[EB/OL]. (2022-09-14)[2023-09-22]. <http://www.natcm.gov.cn/kejisi/gongzuodongtai/2022-09-15/27665.html>.

[3] 国家中医药管理局,国家药品监督管理局. 关于印发《古代经典名方目录(第二批)》的通知[EB/OL]. (2023-08-23)[2023-09-22]. <http://www.natcm.gov.cn/kejisi/gongzuodongtai/2023-09-01/31743.html>.

[4] 国家药品监督管理局药品审评中心. 关于发布《中药新药复方制剂中医药理论申报资料撰写指导原则(试行)》《古代经典名方中药复方制剂说明书撰写指导原则(试行)》的通告(2021年第42号)[EB/OL]. (2021-10-15)[2023-09-22]. <https://www.nmpa.gov.cn/yaopin/ypggtg/20220107173828189.html>.

[5] 国家中医药管理局,国家药品监督管理局. 《古代经典名方关键信息考证原则》《古代经典名方关键信息表(7首方剂)》发布[EB/OL]. (2020-10-15)[2023-09-22]. <https://mp.weixin.qq.com/s/Ujh5ZS5V9ICxGYapsGDGNQ>.

[6] 国家中医药管理局,国家药品监督管理局. 关于发布《古代经典名方关键信息表(25首方剂)》的通知[EB/OL]. (2022-09-16)[2023-09-22]. <http://www.natcm.gov.cn/kejisi/gongzuodongtai/2022-09-27/27803.html>.

[7] 国家中医药管理局,国家药品监督管理局. 关于发布《古代经典名方关键信息表(“异功散”等儿科7首方剂)》的通知[EB/OL]. (2023-05-05)[2023-09-22]. <http://www.natcm.gov.cn/kejisi/gongzuodongtai/2023-05-31/30768.html>.

[8] 国家中医药管理局,国家药品监督管理局. 关于发布《古代经典名方关键信息表(“竹叶石膏汤”等25首方剂)》的通知[EB/OL]. (2023-07-28)[2023-09-22]. <http://www.natcm.gov.cn/kejisi/gongzuodongtai/2023-07-28/31404.html>.

[9] 段富津. 方剂学[M]. 上海:上海科学技术出版社,2020:47,55,195,201.

[10] 成都中医学院. 伤寒论讲义[M]. 上海:上海科学技术出版社,1964:30.

[11] 卢嘉锡,丘光明. 中国科学技术史:度量衡卷[M]. 北京:科学出版社,2001:447.

[12] 傅延龄,宋佳,张林. 论张仲景对方药的计量只能用东汉官制[J]. 北京中医药大学学报,2013,36(6):365-369.

[13] 柯雪帆,赵章忠,张玉萍,等. 《伤寒论》和《金匮要略》中的药物剂量问题[J]. 上海中医药杂志,1983,17(12):36-38.

[14] 郝万山. 汉代度量衡制和经方药量的换算[J]. 中国中医药现代远程教育,2005,3(3):48-51.

[15] 杨琳,傅延龄. 《伤寒杂病论》汤剂剂量探讨[J]. 上海中医药杂志,2010,44(11):18-21.

[16] 傅延龄,杨琳,宋佳,等. 论方药的剂量[J]. 中医杂志,2011,52(1):8-11.

[17] 傅延龄,宋文杰,范佳佳. 张仲景方药剂量控制方法[J]. 北京中医药,2017,36(6):486-489.

[18] 仝小林,吴义春,姬航宇,等. 发现经方剂量[J]. 上海中医药杂志,2009,43(11):1-4.

[19] 仝小林,吴义春,姬航宇,等. 迷失的经方剂量[J]. 上海中医药杂志,2009,43(12):4-6.

[20] 仝小林,穆兰澄,姬航宇,等. 《伤寒论》药物剂量考[J]. 中医杂志,2009,50(4):368-372.

[21] 仝小林,吴义春,穆兰澄,等. 经方大剂量探索[J]. 上海中医药杂志,2010,44(1):18-21.

[22] 王金成,刘莎. 桂枝麻黄汤服法与剂量关系[J]. 河南中医,2014,34(2):193-194.

[23] 丁毅,傅延龄. 浅析《太平惠民和剂局方》对《伤寒论》方的剂量处理[J]. 中国中医基础医学杂志,2012,18(8):892-894.

[24] 傅延龄,宋佳,张林. 经方本原剂量问题源流[J]. 北京中医药大学学报,2013,36(5):293-296.

[25] 宋佳,谭曦然,傅延龄. 宋代至清代经方本原剂量研究概述[J]. 中医杂志,2013,54(21):1804-1807.

- [26] 宋佳,傅延龄.从明代医家临床用药剂量谈经方剂量变化趋势[J].中医杂志,2012,53(18):1531-1533.
- [27] 贾海忠.《伤寒杂病论》“将息”解惑[J].中医杂志,2011,52(18):1619.
- [28] 徐慧彬.桂枝汤将息法在儿童发热性疾病护理中的应用[J].天津护理,2013,21(6):525-526.
- [29] 丁奎.《伤寒论》有关将息法探讨[J].江西中医学院学报,1998,10(4):15.
- [30] 张光霁.仲景将息法及对后世的影响[J].中华中医药杂志,2008,23(7):577-580.
- [31] 黄建波,张光霁,申力,等.中医将息法是提高药物临床疗效的有效途径之一[J].中华中医药杂志,2010,25(6):838-840.
- [32] 张弘,叶姝均,陈素珍,等.王坤根运用将息法调治脾胃病经验[J].浙江中医杂志,2016,51(6):403.
- [33] 张仲景.伤寒论[M].钱超尘,郝万山,整理.北京:人民卫生出版社,2005:36.
- [34] 刘渡舟.伤寒论校注[M].北京:人民卫生出版社,1991:228,257,277.
- [35] 傅延龄,宋佳,张林.经方本原剂量问题研究[M].北京:科学出版社,2015:105-169.
- [36] 陈言.三因极一病证方论[M].王咪咪,整理.北京:人民卫生出版社,2007:24.
- [37] 王好古.汤液本草[M].竹剑平,主校.北京:中国中医药出版社,2008:19.
- [38] 包来发.李中梓医学全书[M].北京:中国中医药出版社,1999:294.
- [39] 虞抟.医学正传[M].太原:山西科学技术出版社,2012:2.
- [40] 曹颖甫.经方实验录[M].农汉才,王致谱,点校.福州:福建科学技术出版社,2004:35.
- [41] 徐灵胎.慎疾刍言[M].南京:江苏科学技术出版社,1984:18.
- [42] 闫文娟,乔路阳,张林.宋金元时期煮散方剂服药方法的研究[J].天津中医药,2023,40(9):1120-1125.
- [43] 仝小林,张家成,穆兰澄,等.恢复煮散节省药材[J].中国新药杂志,2012,21(5):470-474.
- [44] 徐大椿.医学源流论[M].万芳,整理.北京:人民卫生出版社,2007:33.
- [45] 丹波元坚.药治通义[M].王春燕,田思胜,校注.北京:中国医药科技出版社,2019:152.
- [46] 张锡纯.奇效验方[M].北京:中国医药科技出版社,2017:2.
- [47] 詹志来,张华敏,黄璐琦.经典名方药物考证关键问题分析与要点建议[J].中国实验方剂学杂志,2022,28(10):1-10.

[责任编辑 刘德文]