

步研究。

5.4 历代本草记载吴茱萸的功效有温中、止痛、杀虫、止呕、止泻等。现代药理研究还可外用治疗口舌生疮、高血压等症,此方面可深入研究,为吴茱萸的开发利用作出新贡献。

### 参 考 文 献

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典[S]. 一部. 北京: 中国医药科技出版社, 2010: 160.
- [2] 顾观光. 神农本草经辑校本[M]. 北京: 学苑出版社, 2002: 176.
- [3] 陶弘景撰, 尚志钧辑校. 名医别录辑校本[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1986: 114.
- [4] 陶弘景撰, 尚志钧辑校, 本草经集注辑校本[M]. 芜湖: 芜湖医学专科学校, 1961: 58.
- [5] 苏敬等撰, 尚志钧辑校. 新修本草辑校本[M]. 合肥: 安徽科学技术出版社, 2005: 187.
- [6] 陈藏器撰, 尚志钧辑释. 本草拾遗辑释[M]. 合肥: 安徽科学技术出版社, 2003: 172.
- [7] 苏颂. 图经本草辑复本[M]. 福州: 福建科学技术出版社, 1993: 331.
- [8] 黄胜白, 陈重明. 本草学[M]. 南京: 南京工学院出版社, 1988: 104.
- [9] 黄成就. 中国芸香科植物初步研究(一)[J]. 植物分类学报, 1957, 6(1): 109.
- [10] 徐国钧, 徐珞珊. 常用中药材品种整理和质量研究(南方篇)[M]. 第1册. 福州: 福建科学技术出版社, 1994: 693.
- [11] 李时珍. 本草纲目金陵版[M]. 北京: 中医古籍出版社, 1994: 791.
- [12] 世界书局编. 中国药学大辞典[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1957: 579.
- [13] 甄权撰, 尚志钧辑释. 药性论辑释本[M]. 合肥: 安徽科学技术出版社, 2006: 76.
- [14] 孟诜撰, 尚志钧辑校. 食疗本草[M]. 合肥: 安徽科学技术出版社, 2003: 76.

• 综述 •

## 中医“择时服药”理论与中药脉冲释药系统的研究

郑 琴, 王 芳, 杨 明\*, 胡鹏翼, 岳鹏飞, 伍振峰, 张海燕

(江西中医学院现代中药制剂教育部重点实验室, 江西 南昌 330004)

**摘要** 中医“择时服药”理论是在中医辨证施治的基础上, 根据“天人相应”、“五脏应时”等提出的组方、施药方法和原则, 它反映了中医因时施治和因时施药的思想, 是中医辨证用药的特色之一, 是中医时辰治疗学的重要体现。脉冲给药系统是在时辰药理学和时辰药动学基础上发展起来的一种给药技术, 它在治疗节律性疾病上具有独特优势。尽管化学药物的脉冲释药系统理论已有较大发展, 但它却不能完全适合于中药脉冲释药系统研究。因此, 如何充分挖掘中医“择时服药”理论精髓, 引入、借鉴现代制剂技术, 研究构建中药脉冲给药系统的理论体系, 对于充分发挥中医“择时服药”特色优势具有重要意义。

**关键词** 择时服药; 阴阳理论; 五脏应时; 脉冲; 释药

**中图分类号:** R283 **文献标识码:** A **文章编号:** 1001-4454(2011)02-0309-04

时间医学虽是一门新兴科学, 但在古老的中医文献中, 却早有类似记载。在《黄帝内经》、《伤寒论》、《本草纲目》等重要著作均有“择时服药”的精辟论述。中医“择时服药”的内容丰富, 源远流长, 自成体系, 在博大精深的中医理论体系中占有重要的地位。中医择时用药疗法是在中医治疗学中, 根据人体生理、病理和自然的时间变化节律, 选择最佳给药时间, 以获得最佳疗效, 减少副作用、降低剂量的一种治疗方法。随着现代时间生物学和时间医学

的建立和发展, 祖国医学中所包含的丰富的时间生物学和时间医学的内容, 受到了国内许多学者的高度重视。

### 1 中医“择时服药”的理论依据

1.1 “天人相应”理论 《黄帝内经》提出了“天人相应”理论, 即“人与天地相参也, 与日月相应也”(《灵枢·岁露》)、“善言天者, 必应于天”(《素问·气交变大论》)。天人相应理论的核心思想是把天、地、人统一起来, 把人作为天的一个子系统, 强调人

收稿日期: 2010-07-28

基金项目: 国家“十一五”重大新药创制: 中药新型给药系统技术平台(2009ZX09310-005)

作者简介: 郑琴(1973-), 女, 博士, 副教授, 研究方向: 中药新型给药系统; Tel: 0791-7119010, E-mail: zhengqin912006@163.com。

\* 通讯作者: 杨明, Tel(Fax): 0791-7118658, E-mail: yangming16@126.com。

与天的相应性。根据人体与自然界变化相适应的“昼夜节奏”,强调“因时治宜”的重要性;根据某些疾病过程“时间节律性”,从“违四时”、“伐天和”等方面着手,强调“因时治宜”并提出了许多具有时间治疗学思想的具体疗法<sup>[1]</sup>。中医“择时服药”是指在“天人相应”整体观思想的指导下,遵循“必先岁气,无伐天和”的择时原则,依据四时寒热变化、人体昼夜阴阳消长、五脏应时及人体自身规律临证施药。“天人相应”的整体观与动态观是中医“择时服药”理论的核心思想<sup>[2]</sup>。

1.2 阴阳学说 阴阳学说是中医学的基本理论之一,中医学用阴阳变化来概括人体功能活动的整体状况,而人体阴阳气血盛衰消长,气机升降出入,均与自然界阴阳消长变化升降相同步,即所谓“天人相应”,顺应这一节律用药,则会取得事半功倍的效果。如《素问·八正神明论》中强调要“因天时而调血气”,并且提出了“顺天者昌、逆天者亡”的告诫语。《黄帝内经》从天人相应的角度出发,以昼夜晨昏变化为依据,指出人体的阳气可随昼夜变化而消长,进而形成人体生命的周日节律、五脏之气的变化,随时间阴阳的交替运行出现脏气相对旺盛和衰减的现象,这种变化规律与人体五脏的阴阳属性密切相关。中医“择时服药”在阴阳学说中包含了应昼夜阴阳消长节律择时服药及应四时阴阳消长节律择时服药两方面内容。

1.2.1 应昼夜阴阳消长节律择时服药 《内经》指出“顺天之时,而病可与期,顺者为工,逆者为粗”,强调在疾病治疗中应依据自然界和人体昼夜阴阳消长顺势施治才能获得良好的效果。《灵枢·顺气一日分为四时》曰:“夫百病者,多以旦慧,昼安,夕加,夜甚……朝则人气始生,病气衰,故旦慧;日中人气长,长则胜邪,故安;夕则人气始衰,邪气始生,故加;夜半人气入脏,邪气独居于身,故甚也。”

古今医家通过长期的医疗实践,在阴阳顺势治疗方面积累了丰富的经验,概括大致为:阳虚或阴盛病症宜在早晨或上午治疗,阴虚或阳亢病症宜在下午或夜间治疗。其原因是早晨和上午为阳气升发渐旺的时间,若在此采取温阳散寒法治疗阳虚或阴盛病症则顺应了自然和人体阳气升发之势,易于达到温补阳气,祛除寒邪的目的;下午和夜间为阴气逐渐滋生旺盛之时,若在此时运用滋阴抑阳法治疗阴虚或阳亢病症则得到自然和人体阴气相助,可发挥较好的滋养阴气和抑制阳气的作用。如《内经》中强调温补阳气的方药如补中益气汤类宜清晨及午前服用,滋阴养血方剂如二冬汤、杞菊地黄丸等宜入夜

服;历代著名医家李东恒、杨瀛洲和叶天士等均先后指出补中益气汤、六君子汤、金匱肾气丸等温补脾肾的方剂宜在平旦、上午服用,而六味地黄丸、四物汤、龙胆泻肝汤等滋阴养血、平抑阳气的方剂宜在下午、夜间服用。

1.2.2 应四时阴阳消长节律择时服药 《内经》记载,四季之主气为“春生、夏长、秋收、冬藏”。中医根据季节变化立法用药,提出“春夏养阳、秋冬养阴”,“春宜吐、夏宜汗、秋宜下、冬宜密”,“用寒远寒,用热远热”等治法原则。李时珍在《四时用药例》中把依据四时节律而立法用药原则概括为“升降沉浮则顺之,寒热温凉则逆之”。故春月宜加辛温之药,薄荷、荆芥之类,气薄属阳有升散之功,以顺春升之气;夏月宜加辛热之药,香薷、生姜之类,具有发散透表之功,以顺夏浮之气;长夏宜加甘苦辛温之药,人参、白术、苍术、黄柏之类,以顺化成之气;秋月宜加酸温之药,芍药、乌梅之类,以顺秋降之气;冬月宜加苦寒之药,黄芩、知母之类,以顺冬沉之气。可见,古人治病施法用药时注意“本四时”、“知日月”、“审逆从”,即所谓“顺时气而养天和也”。

张仲景《金匱·杂疗方第二十三》有“退五脏虚热,冬三月加柴胡、白术、大腹、槟榔、陈皮、生姜、桔梗;春三月加枳实、减白术;夏三月加生姜;秋三月加陈皮”之论;李东垣提出药宜因时禁忌,主张“冬不用白虎,夏不用青龙,春夏不用桂枝,秋冬不服麻黄”等,均是因时制宜、择时用药的具体体现。

1.3 五脏应时理论 时脏理论源于《内经》,“脏气法时”(即五脏之气,象法于四时)、“五脏应时”的说法,指出人体的脏腑生理机能与外界时辰季节具有同步的变化,该理论是形成中医基础理论体系的一个核心内容,也是中医学欲从时间结构的角度认识人体生命,以解释人体各种生理、病理变化规律所形成的本质和基础。这与从空间结构认识人体生命的西方医学存在较大的区别<sup>[3]</sup>。

五脏应时理论是关于五脏盛衰时间节律的时间生理理论,指出人体内在的脏腑生理机能与昼夜时辰、季节之间存在着相应的变化规律。在病理上,《内经》认为,五脏病变因昼夜变化,随其所盛之时而病情减轻,随其克我之时而病情加重,随其生我之时而病情缓解<sup>[4]</sup>。正如《素问·藏气法时论》说:“肝病者,平旦慧,下晡甚,夜半静”,“心病者,日中慧,夜半甚,平旦静”,“脾病者,日昃慧,日出甚,下晡静”,“肺病者,下晡慧,日中甚,夜半静”,“肾病者,夜半慧,四季甚,下晡静”;其次,五脏各有其主季,即“肝应春、心应夏、脾应长夏、肺应秋、肾应

冬”,而五脏病多起于其所主季节。《素问·藏气法时论》“病在肝,愈于夏,夏不愈,甚于秋,持于冬,起于春”。这些均是对“五脏应时”理论的论述。因此,正确认识五脏疾病的发病及转归时间规律,顺应五脏病理时相,临证择时用药,则会取得事半功倍的效果。如理中丸为治疗太阴虚寒而设的温补之剂,《伤寒论》规定其“日三服,夜二服”。按《内经》气血循行规律,脾应巳时,其相对之时亥时功能最弱,太阴病欲解时,以亥至丑上(晚上九时至凌晨三时)。因此,夜晚服温补脾益气药最为有益。十枣汤是治疗悬饮的攻下剂,《伤寒论》提出其“平旦服”,肺应寅时,此时功能最强。平旦服十枣汤正是根据“五脏应时理论”攻逐停留在肺之水饮。

1.4 子午流注学说 “子午流注”是一种定时配穴针灸的疗法。“子午”是指时间,“流注”是指气血运行。“子午流注”是根据“天人相应”学说,根据人体气血运行情况与自然变化相对应的关系,因时制宜,选穴治疗。“子午流注”学说认为,正常人体十二经脉循行流注的气血会随昼夜阴阳消长而周期性的盛衰,且各脏腑经络的旺衰时间是固定的。气血盈时而至为盛,过时而去为衰,逢时为开,过时为阖,定时开穴或给药,方可因势利导,协调阴阳,纠正机体的偏胜偏衰。

中药归经理论认为中药的疗效是入某一经或几经显效的,不同脏腑、经络的疾病在不同时间给药,疗效是不一致的。实验发现,心脏病患者早上 4 时用洋地黄的疗效比其他时间高 40 倍。红细胞  $C_3b$  受体花环形成率及红细胞免疫复合物花环率均在肾经旺的酉时或其相为表里的脏腑膀胱经旺的申时达最大峰值;而在正相对的时辰如大肠经旺的卯时及肺经旺的寅时或脾经旺的巳时及三焦经旺的亥时呈现低值<sup>[5]</sup>。择时服药若能顺应阴阳消长变化的规律,以“五脏应时”、“子午流注”为准则,将会收到事半功倍的效果。

## 2 中医“择时服药”的现代研究

目前,关于中医“择时服药”理论的研究报道主要集中在相关理论的文献整理总结与临床或实验性验证。谢恬<sup>[6]</sup>将中医古籍中“因方择时”内容做了整理:温阳补肾药宜平旦服;滋阴养血药宜入夜服;益气升阳药宜午前服;安神镇静药宜临卧服;宣泄利湿药宜五更服;平肝熄风药宜暮时服;发汗药宜午前服;截疟药宜发作前服;驱肠虫药宜空腹顿服。桂枝汤用于治疗阳虚卫弱,营卫失和之太阳中风病,临床试验证明白天、上午服药效最佳<sup>[7]</sup>。实验研究表明<sup>[8]</sup>:泻下剂最佳给药时间均宜选择在酉时,而寒

热属性对泻下作用的时辰差异无明显影响。韩军等<sup>[9]</sup>以小鼠走动时间、前肢上举次数和自主活动为指标观察鸡鸣散镇静作用及其昼夜差异,验证了前人关于鸡鸣散“平旦鸡鸣时”服药的科学性。姚成增等<sup>[10]</sup>发现酉时服用右归饮能使氢化可的松所致肾阳虚雄性大鼠睾酮变化模式与正常组接近,但由于大鼠属夜行性动物,其节律正好与人相反,故推测对人而言,卯时用药优于酉时,符合“早温肾阳”这一论述。陈海英等<sup>[11]</sup>研究表明,根据脾胃主时来择时用药可在短时间内达到对胃粘膜细胞的修复作用且疗效更佳。

尽管近年来有大量的实验研究对中医“择时服药”理论进行了验证,但对“择时服药”的生理机制和“方、证、时、效”本质规律的研究未见报道。分子生物医学研究已证实,生物体确实存在应时而变的机制,在环境刺激偶联细胞化学反应的研究中,也证明外界因素对生命的影响是有物质基础的。故笔者认为,“择时服药”生理机制研究是揭示机体与环境之间通过信息交流实现机体稳态维持的机制,其核心内容是对“择时服药”后体内生物信号转导系统工作原理的研究,故可借助分子生物学的手段对其机制进行探讨。一方面,有助于阐明中医“择时服药”的实质,深化中医“因时治宜”思想的认识;另一方面,挖掘“方、证、时、效”的基本规律,为中药择时制剂研究提供理论依据。

## 3 择时给药与中药脉冲给药系统

脉冲给药系统是基于时辰药理学的理论,以制剂手段控制药物释放的时间及给药剂量以配合生理节律的变化,达到最佳的疗效,从而实现择时给药的目的。目前,国内外关于化学药物的脉冲制剂研发的文献报道较多,主要有包衣脉冲胶囊、包衣脉冲片、双层骨架片、渗透泵、定时塞脉冲胶囊和脉冲贴剂等形式<sup>[12]</sup>。多单元形式的脉冲释药系统可选择多种灵活的释药类型、可避免胃排空作用影响或突释引起剂量倾卸等优点引起学者的关注<sup>[13]</sup>。

中药脉冲释药系统的研究才刚刚起步,对中药脉冲释药系统的研究报道主要集中在中药单体化合物或有效部位脉冲释药系统的制备技术及释药机制等方面的研究,在设计思路基本上也是按照化学药物的模式。吴芳等<sup>[14]</sup>把治疗心绞痛的钙通道阻滞剂磷酸川芎嗪制成脉冲胶囊,具良好的脉冲释药行为,适于晚上临睡前服用,在间隔 5~6 h 后,于次日凌晨心绞痛发作频率最高时段前释放。pH 依赖型梯度释药麝香保心微丸<sup>[15]</sup>是将药材提取物制成微丸后,分别采用羟丙基甲基纤维素(HPMC)、Eud-

ragitL 30 D55 型甲基丙烯酸树脂、EudragitL 100 与 S100 型甲基丙烯酸树脂进行包衣,制备成具 pH 依赖性释药特征的包衣微丸,该剂型在人体内具有 pH 依赖性梯度崩解溶散的特征,从而达到缓释效果。

中药成分复杂、剂量较大,给中药脉冲释药系统的研究带来了一定的困难<sup>[16]</sup>。现代脉冲给药系统设计理论与中医“择时服药”理论有着相似之处,但又不尽相同。因此,如何充分挖掘中医“择时服药”理论精髓,引入、借鉴现代制剂技术,研究构建中药脉冲给药系统的理论体系,正确诠释古人“因时治宜”的治法意图是对于中药脉冲释药系统的研究具有重要意义。

#### 4 结语

目前,关于中医“择时服药”生理机制、物质基础的研究鲜见报道,而将中医“择时服药”思想应用于中药或中药复方脉冲释药系统的研究更是未见报道。中药脉冲释药系统是实现中医“因时治宜”治法意图的最佳药物传递系统。故深入挖掘中医“择时服药”的相关理论,从中医的时辰治疗学,阐述药物特性、疾病节律、施药时间、疗效的关联规律,探讨中药的“方、证、时、效”的基本规律,为中药脉冲释药系统的设计奠定理论基础,为传统治法意图与现代制剂的完美结合开辟新的思路。中药新剂型新技术的研制与开发,不能脱离中医药理论基础。同时也需要现代制剂手段的技术支撑。因此,如何挖掘中医“择时服药”理论,充分运用现代制药或释药技术,正确诠释古人“因时治宜”的治法意图是今后中药脉冲释药系统值得深入研究的方向和领域。

#### 参 考 文 献

- [1] 龚学忠,许良.《黄帝内经》“天人相应”理论中时间治疗学思想[J]. 深圳中西医结合杂志,2007,17(1):27.
- [2] 田代华整理. 黄帝内经素问[M]. 北京:人民卫生出版社,2005.
- [3] 王彤,郭霞珍,王偲,等. 中医时脏理论是中医理论体系的核心[J]. 北京中医药大学学报(中医临床版),2009,16(6):22.
- [4] 松永树浩,许筱颖,邓小峰,等.《黄帝内经》对人体生命时间结构的研究[J]. 吉林中医药,2009,29(8):645.
- [5] 谢秀琼主编. 中药新制剂开发应用[M]. 北京:人民卫生出版社,2000:99.
- [6] 谢恬. 中医择时用药疗法初探[J]. 成都中医学院学报,1990,(3):6.
- [7] 杨晓. 时辰医学与中药的时间治疗方法[J]. 甘肃中医,2009,22(8):78.
- [8] 罗卫芳,郭树仁. 药物寒热属性对泻下药作用时辰差异的影响[J]. 中药药理与临床,1999,15(3):15.
- [9] 韩军,宋建国. 中药方剂鸡鸣散的时间药理学实验研究[J]. 中国临床药理学与治疗学,2008,13(7):782.
- [10] 姚成增,胡剑北. 右归饮择时使用对肾阳虚大鼠睾酮昼夜节律的影响[J]. 上海中医药杂志,2005,3(2):53.
- [11] 陈海英,宋登浩,安秀芹,等. 择时用药对大鼠胃粘膜炎性细胞影响的实验研究[J]. 陕西中医,2008,29(2):38.
- [12] 王晓维,金方. 脉冲给药系统的释药机理及研究进展[J]. 中国医药工业杂志,2003,34(7):361.
- [13] Roy P, Shahiwala A. Multiparticulate formulation approach to pulsatile drug delivery: current perspectives[J]. J Control Release, 2009,134(2):74.
- [14] 吴芳,张志荣,何伟玲,等. 磷酸川芎嗪脉冲塞胶囊的制备与体外释放[J]. 药学学报,2002,37(9):733.
- [15] 宋洪涛,郭涛,张汝华,等. 麝香保心 pH 依赖型梯度释药微丸的体外释放度研究[J]. 中草药,2001,32(11):978.
- [16] 张兵锋,李家敏,杜江. 脉冲释药系统及其在中药制剂中的应用探讨[J]. 时珍国医国药,2007,18(10):2546.

《中药材》杂志为美国 IM/Medline 收录期刊。