

•学术探讨•

证候类中药新药研发的中医理论基础探讨
——基于古代文献的中医方药干预模式研究陈光^{1 2}, 王阶^{1*}

(1. 中国中医科学院 广安门医院 心血管科, 北京 100053;

2. 北京中医药大学 研究生院, 北京 100029)

[摘要] 《证候类中药新药临床研究技术指导原则》中证候类中药新药的研发在学界仍存在质疑, 针对单纯中医证候进行治疗的中药复方制剂是否符合中医理论尚不明确, 其较主治为病证结合的中药复方制剂的临床优势尚不清楚。该文从中医传统理论入手, 通过溯源历代古籍中的中医干预理念, 从干预模式、干预层次、方剂理论 3 个角度提出三维 N 阶理论, 从而阐明证候类中药新药符合中医传统理论。第一维度, 归纳出中医方药的干预模式, 可分为围绕疾病、围绕病机、围绕症状这 3 类, 进而提炼出干预的基本元素为: 体质、疾病、病因、病机、病位、症状、西医病理、西医指标。其中, 针对体质、围绕病机的模式为证候类新药的研发提供了理论可能性, 而围绕疾病的干预模式则适合病证结合新药研发。第二维度, 汇总历代中医干预的层次, 可分为: 阴阳、气血津液、脏腑、经络、三焦、卫气营血、六经与局部。其中, 针对阴阳、气血津液、经络等较宽泛的层次则适合进行证候类新药研发。第三维度, 根据适应证范围方药大致分为 4 类: 适应证较为广泛的方剂、干预脏腑病机的方剂、疾病针对性强的方剂以及症状针对性强的方剂, 其中, 前两者适合证候类中药新药研发, 而疾病针对性强的方剂则适合病证结合新药研发。通过三维 N 阶理论进一步厘清证候类中药新药的临床定位及较病证结合新药的临床优势: 对于新型疾病(疾病基本病机、发生发展规律不清楚)、复杂疾病、合并疾病、老年疾病, 以及针对体质的调理, 可以考虑证候类新药研发。

[关键词] 证候类中药新药; 新药研发; 理论研究; 古代文献

Chinese medicine theory research on syndrome new drug development
—research on intervention modes of Chinese medicine
based on ancient literatureCHEN Guang^{1 2}, WANG Jie^{1*}

(1. Department of Cardiology, Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100053, China;

2. Graduate School, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China)

[Abstract] Disputes about the research and development of syndrome traditional Chinese medicine (TCM) new drug in *Guidance for syndrome TCM new drug development* still exist, including the fact that it is unclear whether the compound TCM preparations just targeting a sort of syndrome is in line with the TCM theory and that it is obscure what are clinical advantages of syndrome new drug as compared with new drug targeting both disease and syndrome. Based on TCM classical theory, dating back to intervention opinions of successive dynasties, theory of three-dimensional N levels was proposed from the aspects of intervention modes, intervention latitudes and formulae to illustrate that the syndrome TCM new drug is in line with TCM theory. As for the first dimension, the intervention modes of TCM could be classified into targeting disease, targeting pathology and targeting symptoms, and the basic elements were extracted as

[收稿日期] 2019-04-29

[基金项目] 国家公益性行业科研专项(201207009)

[通信作者] * 王阶, 主任医师, 教授, 博士生导师, 主要从事中西医结合心血管病防治研究, E-mail: wangjie0103@126.com

[作者简介] 陈光, 博士研究生, E-mail: 0901085@bucm.edu.cn

constitution, disease, pathogenesis, pathology, location, symptoms, Western medicine pathology and Western medicine indicators. Among them, the mode targeting TCM constitution and the mode targeting pathology provided the theoretical possibility of TCM syndrome new drug, while the mode targeting disease was suitable for disease syndrome new drug. As for the second dimension, the intervention latitudes were summarized, including Yin-Yang, Qi-blood-body fluid, viscera, meridian, tri-jiao, Wei-Qi-Ying-blood, six channels, and local part. The relatively broad latitudes such as Yin-Yang, Qi-blood-body fluid, and meridian might be suitable for the development of TCM syndrome new drug. As for the third dimension, the TCM formulae could be divided into four types according to the range of indications, including broad indications, viscera pathogenesis indications, disease-targeting indications and symptom-targeting indications. The first two types were suitable for TCM syndrome new drug development, while the disease-targeting indication type fit for disease-syndrome new drug. According to theory of three dimensional N levels, the clinical orientation of syndrome TCM new drugs and their advantages over disease-syndrome new drugs were as follows: syndrome TCM new drugs may be considered for novel disease without clear basic pathogenesis or advance regulation, complicated diseases, complicating diseases, geriatric disease and balancing TCM constitution.

[Key words] syndrome Chinese medicine new drug; research and development of new drug; theoretical research; classics

doi: 10. 19540/j.cnki.cjmm.20190606. 503

中药复方制剂是在中医药理论指导下组方,其处方组成可包括中药饮片、提取物、有效部位及有效成分的一类新药。《中药注册管理补充规定》将其分为3类:来源于古代经典名方,主治为证候,主治为病证结合的中药复方制剂。其中主治为证候的中药复方制剂为证候类中药新药,是最具中医特色的一类新药,但目前缺少上市的证候类中药新药。2018年11月国家药品监督管理局发布《证候类中药新药临床研究技术指导原则》,为证候类中药新药的研发提供了指导原则。但对于证候类中药新药的研发,学界仍存在诸多质疑,目前针对单纯中医证候进行治疗的中药复方制剂是否符合中医理论尚不明确,其较主治为病证结合的中药复方制剂的临床优势尚不清楚。因此,本文从具有代表性的中医古籍入手,按历史顺序梳理中医的干预理念,总结提炼方药干预模式与层次,并在此基础上研究证候类中药新药的中医理论基础以及探讨其临床价值。

1 历代古籍中医干预理念溯源

1.1 秦汉时期奠定了基础的干预模式 《黄帝内经》《伤寒杂病论》代表性中医典籍奠定了方药干预的基础模式。《黄帝内经》中除了“审其阴阳,以别柔刚,阳病治阴,阴病治阳”^[1]对于阴阳本质的治疗,还有“肝欲散,急食辛以散之”^[1]对于脏腑层面的治疗,以及“小大不利治其标”^[1]对于主要症状的治疗,以及如热病、疟、咳、痛、风、痹、痿、厥等根据疾病发生发展规律针对疾病进行治疗。在治疗层次方面可分为阴阳、脏腑、主要症状、疾病、气血、筋脉、肌肤、皮毛,如“善诊者,察色按脉,先别阴阳;审清浊,而知部分;视喘息,听音声,而知所苦;观权衡规矩,而知病所主……定其血气,各守其乡”^[1]。《黄帝内经》中十三方的干预模式可概括为:全民普适性预防(如五谷汤液及醪醴)、疾病预防(如小金丹)、含病因+病机+症状的疾病治疗(如四乌鲂骨一芦茹丸)、含有病因+症状的疾病治疗(如鸡矢醴)等。《伤寒论》对外感热病在发生发展过程各个阶段梳理出了外感热病的分型、阶段与传变规律,以及相应的治疗方法。《金匮要略》则

以脏腑经络为核心论述了内科杂病的治疗,二者干预模式可概括为:疾病+病机+症状(如《伤寒论》12条^[2])、疾病+症状(如《伤寒论》35条^[2])、经过某种治疗+症状(如《伤寒论》64条^[2])、症状(如《金匮要略》“痛而闭者,厚朴三物汤主之”^[3])。

1.2 晋唐时期全面拓展的干预模式 《肘后备急方》《千金要方》《千金翼方》《外台秘要》等综合性医著扩展了方药的干预模式。《肘后备急方》涉及73种急症的治疗,其干预模式为“急症”以及“急症+症状”,前者使用治疗某一急症的普适性方剂,后者为对于某一急症见一些特异性症状时选用特异性方剂,如书中“治卒心痛方第八”首先记载了普适性方剂“吴茱萸二升,生姜四两,豉一升”^[4],其后记载几种具有特异性症状时的用方,如“暴得心腹痛如刺方。苦参、龙胆各二两,升麻、梔子各三两”^[4]。《千金要方》涉及内外妇儿,有如“治全不产及续断方:紫石门冬丸”^[5]的疾病干预模式,也有如“主丈夫阳气不足,不能施化,施化无成方:庆云散”^[5]的疾病+病机干预模式,还有如“治小儿咳逆,喘息如水鸡声方:射干汤”^[5]的疾病+症状干预模式、如“治小儿中冷及伤寒暴咳,或上气,咽喉鸣,气逆,或鼻塞,清水出者方:紫菀汤”^[5]的疾病+病因+症状干预模式,还有脏腑病机+症状的干预模式,如“肝脏”卷中先论述肝脏生理病理,其后论述肝虚实、肝劳、筋极的治疗,其后为肝脏病机相关的坚癥积聚多种疾病的治疗。《外台秘要》收录了秦至唐中期56位医家方论^[6],约6000多首方剂,该书按疾病分类,共1104门,每一门先引医家论述,后附方剂及各种其他疗法,全书干预模式综合了该书记载时间跨度内的《伤寒杂病论》《千金要方》中的干预模式。

1.3 宋元明清及当代创新的干预模式 金元四大家、温病学派以及当代中医教材在干预模式方面有很多创新。《医学启源》当归拈痛汤干预模式为病机+症状,如“治湿热为病。支节烦疼,肩背沉重,胸膈不利,遍身疼,下注于胫,肿痛不可忍”^[7];《内外伤辨惑论》补中益气汤干预模式为病因+病机+

症状,如“苟饮食失节,寒温不适,则脾胃乃伤;喜怒忧恐,劳役过度,而损耗元气……始得之气高而喘,身热而烦,其脉洪大,而头痛,或渴不止,皮肤不任风寒,而生寒热……今立补中益气汤”^[8];《丹溪心法》中风1篇有一模式为体质+疾病+症状,如“肥人中风,口喎,手足麻木,左右俱作痰治。贝母瓜蒌南星”^[9]。金元时期多根据所在地区的气候、社会、环境特点,在理论指导下创制方剂,干预模式更强调病机特点。《温病条辨》则创新了多种疾病+阶段病机+症状的模式,如“太阴风温,温热,瘟疫,冬温,初起恶风寒者,桂枝汤主之;但热不恶寒而渴者,辛凉平剂银翘散主之。温毒,暑温,湿温,温虐,不在此例”^[10]。《医林改错》创新了血瘀+病位+疾病/症状的模式,如“血府逐瘀汤治胸中血府血瘀之症……血府逐瘀汤所治之症目,头痛,胸痛,胸不任物……”^[11],其特点在于:相同病位相同病机可用同一方剂,但不同病位需要调整用方,如头面四肢、周身血管血瘀用通窍活血汤,肚腹血瘀用膈下逐瘀汤等。《医宗金鉴》杂病心法要诀中干预模式为根据疾病下不同的阶段、程度、病机进行方药干预,如中风要根据痰涎壅盛、实中络、虚中络、经络闭证、脏腑闭证等分别进行相关干预。在我国中医药院校组织编写教材过程中,疾病+辨证分型的干预模式应运而生,即在西医疾病明确诊断基础上,辨证分型论治,被中医理论家概括为病证结合模式。这种模式逐渐成为国内方药干预模式的主流,也是目前中医

内科学教材中的主要模式。

2 中医方药干预理论基础

2.1 方药干预模式多样性为证候类新药提供可能性 总结历代方药干预模式,其基本元素可概括为:体质、疾病、病因、病机、病位、症状、西医病理、西医指标,模式可归纳为围绕疾病、围绕病机、围绕症状这3类,见表1。《黄帝内经》论述了疾病的分型、发生发展规律、危重症辨识等内容,《诸病源候论》论述了疾病的病因、发生发展、分型以及疾病下不同的症状群(候),使疾病的概念具有了时间与空间的二维属性。有些疾病治疗需要进一步辨析横向分型、纵向阶段、危重程度,使疾病干预更加精细才能取效,其演化出的干预模式均为围绕疾病进行的。另外,在疾病尚未发生时针对病机进行预防的治未病,在多种疾病多重症状并存的复杂情况抓住核心病机的化繁为简干预,都能体现针对病机进行干预模式的优势。《黄帝内经》“急则治其标、缓则治其本”原则,临床中症状体征的改善对于患者的疾患感受意义重大。虽然《黄帝内经》中提到“大小便不利”需要急治标,但目前部分患者因症状体征而产生的担心、焦虑甚至恐惧,有时亦使症状体征成为需要急治标的情况。因此,针对症状的干预模式亦十分重要。以上干预模式理论中针对体质、围绕病机的模式为证候类新药的研发提供了理论可能性,而对于疾病的干预模式则适合病证结合的新药研发。

表1 中医方药干预模式汇总

Table 1 Summary of traditional Chinese medicine intervention modes

干预核心	干预模式	举例
体质预防	体质-方剂	《黄帝内经》五谷汤液及醪醴
疾病治疗	疾病-方剂	《黄帝内经》治阳厥用生铁洛饮;《千金要方》治全不产及续断方;《肘后备急方》治卒心痛方
	疾病+症状-方剂	《千金要方》治小儿咳逆,喘息如水鸡声方;《肘后备急方》治卒心痛方下暴得心腹痛如刺方;《伤寒论》太阳病,头痛发热,身疼腰痛,骨节疼痛,恶风无汗而喘者,麻黄汤主之
	疾病+病因(包括误治)+症状-方剂	《黄帝内经》治疗因饮食不节导致的鼓胀病心腹满,旦食不能暮食用鸡矢醴;《千金要方》治小儿中冷及伤寒暴咳方;《伤寒论》太阳病,下之后,脉促胸满者,桂枝去芍药汤主之
	疾病+病机+症状-方剂	《黄帝内经》治疗寒痹病留而不去,时痛而痹不仁用醇酒蜀椒干姜桂心药熨;《千金要方》主丈夫阳气不足,不能施化,施化无成方;《伤寒论》太阳中风,阳浮而阴弱。阳浮者,热自发,阴弱者,汗自出。啬啬恶寒,淅淅恶风,翕翕发热,鼻鸣干呕者,桂枝汤主之
	疾病+病因+病机+症状-方剂	《黄帝内经》治疗因多食肥甘致内热中满导致的脾痹病见口甘症用兰
病机调整	疾病+体质+症状-方剂	《丹溪心法》肥人中风,口喎,手足麻木,左右俱作痰治,方以贝母瓜蒌南星半夏为主;多食湿面而痰湿体质较重患者,加附子、竹沥、姜汁、酒一匙进而化痰行经
	病机+症状-方剂	《医学启源》治湿热为病,支节烦疼,肩背沉重,胸膈不利,遍身疼,下注于胫,肿痛不可忍用当归拈痛汤
	病机+病位-方剂	《医林改错》血府逐瘀汤治胸中血府血瘀之症
症状缓解	病因+病机+症状-方剂	《内外伤辨惑论》苟饮食失节,寒温不适,则脾胃乃伤;喜怒忧恐,劳役过度,而损耗元气……阴火得以乘其土位。故脾胃之证,始得之气高而喘,身热而烦,其脉洪大,而头痛,或渴不止,皮肤不任风寒,而生寒热……今立补中益气汤
	症状-方剂	《伤寒论》痛而闭者,厚朴三物汤主之

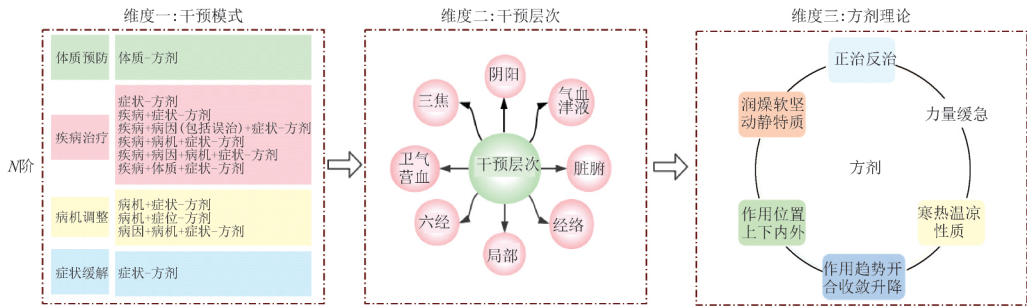
2.2 方药干预层次多元化是证候类新药的研发要素 方药的历代干预模式多样,同时干预层次亦不同。中医方药干预的层次是基于对人体生理的认识。《黄帝内经》从阴阳、气血津液、脏腑、经络、筋脉肉皮骨髓等角度论述人体生理,其干预亦分多个层次,如五谷汤液及醪醴针对阴阳层次,泽泻饮则针对脏腑层次,左角发酒则针对气血津液层次,连翘草根煮汁针对筋脉肉皮,醇酒蜀椒干姜桂心药熨针对经络层次,半夏汤则针对营卫层次。后代的干预层次亦有拓展,张仲景针对六经的主方干预层次,以及温病针对卫气营血的层次,以及针对局部层次干预,如针对头发这一局部的七宝美髯丹,针对耳这一局部的益气聪明汤等。总结历代干预层次,可将其分为:阴阳、气血津液、脏腑、经络、三焦、卫气营血、六经与局部。其中,针对阴阳、气血津液、经络等较宽泛的层次则适合进行证候类新药研发。

2.3 方药适应症范围特点为证候类新药的研发要点 明确方药的适应症范围对于证候类新药研发亦十分关键。根据方论书籍中对具有代表性方剂的论述,按照适应症范围进行分类梳理,大致分为4类:适应症较为广泛的方剂、干预脏腑病机的方剂、疾病针对性强的方剂以及症状针对性强的方剂。干预模式为病机且干预层次较宽泛的方剂多为适应症较为广泛的方剂,如干预阴阳寒热层次病机模式的六味地黄丸、还少丹、黄连解毒汤;气血津液层次的四君子汤、四物汤、二陈汤。干预脏腑病机的方剂一般可治疗某一脏腑病机导致的多种疾病、多种症状,其适应症范围亦相对较广泛,如逍遥散、归脾汤等。这2类方剂适用于证候类新药的研发。另外,疾病针对性强的方剂则基本只治疗这种疾病,不治疗其他疾病,如治疗咳血的咳血方、治疗头痛的清空膏等。这类方剂适用于病证

结合类新药的研发。而症状针对性强的方剂则以缓解症状为主,如针对须发早白的七宝美髯丹、针对呃逆的丁香柿蒂汤。

3 证候类中药新药研发的理论基础

3.1 厘清证候类新药的三维N阶理论依据 新药研发的前提是明确理论基础,其理论的可行性可从方药干预模式、层次、方剂适应症范围这3个维度考虑,而每个维度内又需考虑若干个阶层。因此,根据中医历代干预理念奠基、拓展、创新的发展过程,运用归纳法总结中医干预模式及干预层次的分类及理论,使用比较研究法(不同干预层次方药之间的求异与证候方药之间求同的定性综合比较方法)探索证候类新药理论基础,总结出三维N阶理论,见图1。对于某一临床情况,综合考虑患者体质、疾病阶段与进展、主症的严重程度以及患者所处工作生活状态等,抓住主要矛盾确定围绕体质、疾病、病机、症状、病理或指标不同阶段的干预模式,干预模式则在一定程度上决定了干预层次的范围阶度,阴阳层次阶度最为宽泛,气血津液、三焦、卫气营血、六经次之,再次之,局部干预层次最为狭小。从方剂理论角度,应用的方药需要在正治反治的原则、缓急的作用力量、寒热温凉的性质、上下内外的作用位置、开合收敛升降的作用趋势以及润燥软坚动静特质等6个方面与干预模式及层次相吻合,细化了传统理法方药的理论要求。对于证候类新药研发的理论基础,在干预模式方面针对体质的调理、多种疾病多重症状复杂情况中存在的共同病机的干预、疾病尚未发生时针对病机的预防性干预,以及在干预层次方面针对阴阳、气血、脏腑、经络的层次可以考虑进行证候类中药新药研发。而在选择或组方设计拟研发的证候类新药时需考虑方剂适应症范围较宽泛,且作用特点与干预模式与层次相对应的方药。



干预模式包括①体质②疾病③病机④症状缓解4阶;干预层次包括①阴阳②气血津液、三焦、卫气营血、六经③脏腑、经络④局部4阶;方剂理论包括①正治反治原则②寒热温凉性质③作用位置、作用趋势④润燥软坚动静、作用力量缓急4阶。

图1 中医干预模式-层次-方剂“三维N阶”理论模式

Fig.1 Theory of three dimensionalities and N levels from the aspects of traditional Chinese medicine intervention modes, intervention latitudes and formulae

3.2 明确证候类新药的临床定位 证候类中药新药在研发之初还需明确其临床定位,以及较病证结合模式的优势。如果目前病证结合模式上市药物临床疗效可以满足患者需要,针对这种情况进行证候类新药的研发则缺乏临床价值。病

证结合干预模式,即在西医疾病及中医疾病诊断明确的情况下,根据临床表现分证型论治,或者辨证论治。病证结合模式与患者状态的贴合程度较高,在疾病发生发展规律较为明确的情况下优势明显,如针对诊断与鉴别诊断明确,疾病阶

段清楚,发作期、缓解期病机标本不同的胸痹心痛这个疾病而言,其治疗可在病证结合模式下,在把握疾病本质与发生发展规律的情况下进行辨证论治,在临床疗效方面具有较大的优势。但有些患者合并多种疾病,或者疾病十分复杂,临床表现更是繁杂,此时运用病证结合模式有时无从下手,因为很多疾病交织在一起,疾病发展规律并不清晰,病证结合模式选择以哪一种疾病为主进行治疗有时无法决定,而老年病以及经过长期各种方法治疗的患者多见此种状态。而此种情况下,“以象为素,以素为候,以候为证,以象筑境,境以蓄意,境以扬神。得神者昌,失神者亡”^[12],通过象思维思考人体状态,以证候为切入点进行治疗或较病证结合模式具有优势。另外,针对体质的调研发普适性较强的证候方药,其特色与优势也是明显的。因此,对于新型疾病(疾病基本病机、发生发展规律不清楚),复杂疾病、合并疾病、老年疾病,以及针对体质的调理,可以考虑证候类新药研发。

3.3 对中医临床、研究、教学的启发 三维 N 阶理论对于中医临床、科学研究以及教学均有启发意义。在临床方面,在患者明确疾病的情况下选择病证结合模式,还是病机模式进行干预,哪种模式疗效更好,需要根据具体情况进一步厘定。比如对于合并高血压病、冠心病、阵发性房颤患者,刻下症见心慌频发,难以入睡,气短乏力,纳呆便溏等,辨证为心脾两虚、气血两虚,在复杂疾病情况可考虑病机模式干预,选用归脾汤,但此时患者的主要矛盾在于阵发性房颤,使用归脾汤补益心脾在短期内较难改善房颤问题,而阵发性房颤有其基本发展规律与基本病机,若在桂枝甘草龙骨牡蛎汤的基础上进行治疗则能更好的解决患者当下的问题。可见,对于病证结合和病机干预模式的策略选择需要从临床实际出发进行斟酌。

对于证候类中药新药的研发,理论基础决定上层建筑。三维 N 阶理论的指导价值如下:第一,在研发之初,深入临床与市场调研,明确病证结合模式疗效不能满足患者需要的临床情况,以临床需求为研发的出发点,明确拟研发的证候方药的临床定位^[13](要解决什么临床问题^[14])。第二,充分论证拟研发的证候方药的理论基础,包括针对拟解决的临床问题的证候方药干预模式、层次以及方剂理论是否可行以及是否具有临床优势,对可以干预拟解决的临床问题的同类方药进行比较,从方剂理论选择1个或2个最佳(组方设计理论上可行^[15])。第三,进行目的明确的临床试验,针对临床痛点设计疗效评价指标,并以病证结合模式的方药作为对照,至少要进行非劣效性试验并寻找其他方面的优势,甚至需要进行优效性试验,如此才能证明证候方药的优势及临床价值^[16](实践中有效)。

三维 N 阶理论还可在中医诊断标准的研究,中医方剂学、中医内科学的教育,中医内科的临床思维等方面具有启发价值。中医疾病、证候诊断标准的研究,其确立的标准,决定对应方药的理论适应症范围与根据诊断标准判断的实际适应症范围的贴合程度。因此,中医的诊断标准至关重要。

三维 N 阶理论对于诊断标准的启发如下:第一,对于中医证候诊断标准的研究,要区分病证结合干预模式与病机干预模式,疾病下的证候诊断标准与某一病机的证候诊断标准的研究相差甚远;第二,从古至今明确诊断的目的是为了更好地治疗,若以选择何种治疗方法为目的的证候诊断,可以考虑从方药角度反向研究证候诊断,如“冠心病血瘀证-冠心病2号方诊断标准”(区别于其他活血化瘀方药)、“气滞血瘀证-血府逐瘀汤诊断标准”(区别于其他逐瘀汤)。对于方剂学的学习,三维 N 阶理论提示如下:第一,中医方剂的干预模式是多样的,干预层次是多阶的,适用于各种多样的临床情况;第二,中医方剂的适应症范围有宽窄之分,在学习时应理解此概念;第三,针对相同临床情况使用不同模式层次下的方剂,疗效从理论上是不同的。如此,对每一个方剂的学习应更加立体,更便于临床实用。对于中医内科学的教学,不同于仅将中医基础理论、中医诊断学、中药学、方剂学串起来,认识中医疾病的发生发展规律及对应的治疗是中医内科学的关键。三维 N 阶理论提示如下:第一,病证结合模式的核心在于把握疾病分型、发展阶段程度下的治疗方法;第二,中医内科学中的辨证分型并不是平行关系,病证结合模式的干预层次是不同的,有标本缓急的区别;第三,复杂疾病的病机与实际的治法有时并非对应关系,在疾病复杂的情况,存在治疗策略的问题,即治疗的先后主次问题,需在临床实践中不断总结规律。

【参考文献】

- [1] 重广补注黄帝内经素问[M].王冰,林亿校.北京:人民卫生出版社,1963.
- [2] 张仲景.伤寒论[M].北京:人民卫生出版社,2005.
- [3] 张仲景.金匮要略[M].北京:人民卫生出版社,2005.
- [4] 葛洪.肘后备急方[M].天津:天津科学技术出版社,2015.
- [5] 孙思邈.备急千金要方[M].北京:中医古籍出版社,1999.
- [6] 王焘.外台秘要方[M].北京:中国医药科技出版社,2011.
- [7] 张元素.医学启源[M].北京:人民卫生出版社,1978.
- [8] 李东垣.罗天益.东垣论脾胃[M].太原:山西科学技术出版社,2008.
- [9] 朱丹溪.丹溪心法[M].北京:人民卫生出版社,2008.
- [10] 吴塘.温病条辨通释[M].西安:三秦出版社,2001.
- [11] 王清任.医林改错[M].北京:人民卫生出版社,2005:19.
- [12] 王永炎,孙长岗.中医学证候体系的哲学基础[J].中医杂志,2017,58(18):1531.
- [13] 孙建宁,孙文燕,董世芬.基于临床用药特点的中药复方新药药效评价思路与方法探讨[J].中国中药杂志,2017,42(5):852.
- [14] 郭洁,董宇,唐健元.中药复方新药立题依据的临床问题探讨[J].中国中药杂志,2017,42(5):844.
- [15] 任钧国,刘建勋.中药复方新药组方设计思路与方法[J].中国中药杂志,2015,40(17):3413.
- [16] 金芳.中药新药注册申请过程中药学研究如何适应“以临床价值为导向的药物创新”要求[J].中国中药杂志,2017,42(9):1797.

【责任编辑 张燕】