

中药复方药代动力学研究进展

沈群,罗佳波(第一军医大学中医系,广东 广州 510515)

摘要:目的 对中药复方的药动力学研究进展进行综述。方法 查阅 10 余年来有关中药复方药动力学研究的国内外文献。结果 中药复方的药代动力学研究方法主要有血药浓度测定法和生物效应法,中药复方的药动力学研究有自己的特殊性,并仍存在不少问题。结论 要加强中药复方药动力学的方法学研究。
关键词:药代动力学;中药复方;特殊性
中图分类号:R286;969.1 文献标识码:A 文章编号:1007-7693(2004)06-0457-04

Progress on pharmacokinetics of compound prescriptions of TCM

SHEN Qun, LUO Jia-bo(Department of TCM, First Military Medical University, Guangzhou, 510515, China)

ABSTRACT:OBJECTIVE To review the development of pharmacokinetic research on compound prescriptions of TCM. **METHOD** To retrospect the domestic and foreign literature about the pharmacokinetics research on compound prescriptions of TCM in the past 10 years. **RESULTS** The pharmacokinetic process of compound prescriptions of TCM are mainly studied by measuring the time course of either biological responses or active component concentration. The pharmacokinetic study on compound prescriptions of TCM has its own particularity and many problems still. **CONCLUSION** It is needed to strengthen pharmacokinetic methodology research on compound prescriptions of TCM.
KEY WORDS: pharmacokinetics; compound prescriptions of TCM; particularity

1 引言

药代动力学是一门借助先进仪器设备,利用动力学原理,用数学模型反映药物在体内过程的定量化科学。中药复方是中医治病的主要临床应用形式,然而在未了解这些方剂的基本药动力学参数前,传统的给药方案普遍存在着一定的盲目性,同时由于中药复方中成分众多,复方的药动力学与化学单体的药动力学显然有明显的差别。因此,运用合适的药动力学方法研究中药复方,定量地表达复方中各种(类)化学成分的相互作用与变化,不但是中药现代化的重要途径之一,而且对于阐明中药复方的组方原理、作用机制,促进临床合理使用中药等都具有十分重要的意义。

2 中药复方药动力学研究方法 with 实例

表 1 10 余年来中药复方药动力学研究实例

Tab 1 Examples of pharmacokinetics research of compound prescriptions of TCM in past 10 years

研究方法	复方或制剂名	观察指标	参考文献
血药浓度法	板蓝根注射液	靛蓝	[1]
	如意金黄散黑膏药	小檗碱	[2]
	双黄连注射液与气雾剂	绿原酸	[3]
	含黄芩中药制剂	黄芩苷	[3~7]

作者简介:沈群,男,33岁,1992年毕业于北京中医药大学中药专业,获学士学位,2002年毕业于第一军医大学中药制药专业,获硕士学位,现就职于第一军医大学中药制剂教研室,任讲师。主要从事中药药剂学的教学及中药新药的开发研究。联系电话:020-61648263, 31797292, E-mail:sqa@sohu.com。现联系地址:广州 510515,南方医科大学中医系

研究方法	复方或制剂名	观察指标	参考文献
药理效应法	含丹参中药制剂	丹参素	[8 ~ 9]
	心舒口服液、生化汤	阿魏酸	[10 ~ 11]
	芍药胶囊、当归芍药散中	芍药苷、阿魏酸	[12 ~ 14]
	四君子汤	甘草甜素、甘草次酸	[15]
	苓桂术甘汤	肉桂酸	[16]
	黄芩清肺分散片	栀子苷	[17]
	速效救心丸	冰片	[18]
	四逆汤	乌头生物碱	[19]
	金森脑泰注射液	葛根素、人参皂苷 Rg1	[20]
	小儿热感宁注射液	葛根素	[21]
	含淫羊藿中药复方	淫羊藿苷	[22]
	六味地黄汤	马钱子素	[23]
	四物汤	血小板聚集抑制率	[24]
	四逆汤	镇痛、抗炎	[25]
	麝香保心丸	心肌营养性血流量	[26]
毒理效应法	小活络丸、痛经口服液	痛阈	[27 ~ 28]
	麻黄汤、桂枝汤、银翘散、桑菊饮	解热、发汗、抗炎等	[29 ~ 32]
	镇肝熄风汤、天麻钩藤饮	血压、痛阈、惊厥指数等	[33 ~ 36]
	九分散、疏风定痛丸、参附注射液	急性累积死亡率	[37 ~ 38]
	附子理中丸、健脑合剂、天麻钩藤饮	LD ₅₀	[39 ~ 41]

3 中药复方药动力学研究的特殊性

中药复方有“七情和合”配伍理论和“君臣佐使”的组方原则,临床采用辨证施治,同一药味往往处于不同处方环境中,因此同一种中药成分的药动力学参数会受很多因素影响,这是与西药显著不同之处。具体表现为某一成分吸收速率、吸收程度以及消除速率等药动力学参数的变化。常向明等^[43]发现当归配伍芍药后明显影响方剂中阿魏酸在兔体内的药动力学参数;寺捷年^[44]研究了甘草芍药汤喂饲大鼠后血中甘草次酸含量,认为甘草伍用芍药后可提高甘草次酸的血药浓度;汪宝琪等^[45]用化学发光法研究证明了牡丹皮和徐长卿中丹皮酚药动力学参数有显著差异,从而提出同一化合物处于不同中药(环境)中受不同成分协同、拮抗而吸收、代谢不同。阴健等^[6]进行了黄芩苷及其在清开灵注射液中的药代动力学研究,结果表明黄芩苷 40 mg/kg 静脉给药后在兔体内符合三室开放模型,而给与清开灵注射液后,黄芩苷的血药浓度经计算机自动拟合符合二室模型,黄芩苷单用和在复方中使用所发生的房室模型的转变认为是由于清开灵注射液中栀子、胆酸等成分影响了黄芩苷的体内过程,但在两种条件下的统计矩参数无明显变化。王晖等^[46]研究表明,薄荷醇能增加柴胡镇痛成分的吸收,使吸收速率增大 2.6 倍,吸收相半衰期缩短近三分之一,达峰时间提前 1.6 倍。由此可见,中药复方的组方配伍均可明显影响中药化学成分在体内的药动力学,并与疗效和不良反应密切相关。

4 中药复方药动力学研究中的血样预处理方法

血样一般均需经过适当的预处理才可用于分析,目前普遍采用的是有机溶剂加入萃取法,包括液-液萃取和沉淀蛋白法。但该方法不仅浪费有机溶剂,造成环境污染,且费时费力。日本学者^[47,48]提出采用快速流动馏分技术:所用装置由 3 个连接的玻璃柱组成,内装硅藻土,用不同的 pH 洗提液流过,得到不同的馏分后进行测定,并应用此项技术进行了

小柴胡汤等中药药动力学研究,可依次提取并检测多种有效成分或代谢物。国内黄熙等^[49]报道了水浴法进行血样预处理:于 1 mL 含药血清中加入内标,涡旋混匀 15s,100℃水浴 10 min,用超微型搅拌器搅拌 1 min 制成匀浆,12 000r/min 离心 10 min,取上清液直接上机进样。理由是:复方水煎液中的化学成分能耐受长时间的沸水高温和水解作用,水浴法提取时,这些成分在体内和体外所处环境基本一致,且血清中源自复方的成分以水溶性成分为主,兼有双溶性成分或部分脂溶性成分,但能溶于热水。水浴法优点:(1)步骤简单,一次提取,直接进样;(2)引入外来因素少,减少误差;(3)实验条件简单,易于控制;(4)无毒,不使用有机溶剂;(5)费用低廉;(6)高效,可同时处理大批量血样。作者将乙腈提取法和水浴法提取川芎煎剂和赤芍汤,分别灌胃大鼠后测定血清中阿魏酸并进行了对比,实验表明用水浴法取得良好效果。但该方法只适用于以稳定的水溶性成分为主的水煎液的药动力学研究,对于含挥发性成分或水、热不稳定成分则不适合,有必要探索其他的方法进行中药复方血清的预处理。

5 中药复方药动力学研究中的问题与展望

5.1 复方的复杂性导致药动力学测定指标选择的困难,包括化学成分指标和效应指标的选择。中药复方所含成分可能多达几十甚至几百种,不同种(类)的化学成分又对应不同的药理效应,因此,选择何种(类)成分为指标成分及其药理效应才能代表整方就显得尤为关键。以大黄为例,它含极性小的数种游离型蒽醌类成分,数种极性较大的结合型蒽醌苷类成分以及数十种极性大的鞣酸类成分,如此众多且性质各异的成分给指标成分的选择造成困难。庞志功等^[50]研究了大黄中大黄素、大黄酚(游离型蒽醌)的药动力学参数,发现二者虽结构极性相似,但由于活性基团不同,因而药动力学参数也不同。现代分析技术的发展已可以同时测定多种成分,为中药复方的药动力学研究提供了新的思路,但如何进行多成分药

动力学的评价仍是需要深入研究的课题。另外,多数中药复方药效温和,需长时间用药才能表现药理效应,也给药理指标的选择带来困难。

5.2 不同测定方法之间的相关性。血药浓度法作为经典的药动学研究方法,能够应用于临床治疗的药物监测,为合理制定给药方案提供依据。药物累积法则从中医的整体观出发,反映整体的综合效果。研究两种方法测定结果之间的关系,无疑能帮助了解或估测中药复方在人体的药动力学特征。尤其是对含有毒组分的复方,指导临床的意义更大。周莉玲等^[51,52]进行了青藤碱制剂、丁公藤注射液药动力学试验中药物累积法与血药浓度法的相关性研究,结果表明两种方法的测定数据存在较好的线性相关。笔者认为血药浓度法和生物效应法应相须为用,才能综合地反映中药复方的药动力学规律。

5.3 多峰现象与中药复方。所得血药浓度-时间曲线图上出现两个或多个血药浓度峰,即多峰现象。单体药物多峰现象的出现可能存在以下几个原因^[53,54]:(1)肠肝循环,即药物被摄取后,可能以代谢物或以原形泌入胆汁,而后经胆总管进入肠道,经肠道细菌水解,其中一部分被肠重吸收,另一部分则被消除,而重吸收的部分借门静脉血流再次入肝,如此形成肠肝循环;(2)多部位吸收,即可能存在不同吸收速率的几个肠段,或者胃、肠吸收速率不同所致;(3)其他再循环过程:胃-肠循环、肠-肠循环等。

中药复方药动力学研究中也发现了多峰现象。如清开灵注射液中的黄芩苷注射给药出现双峰现象,分析原因可能是清开灵注射液中其他成分对黄芩苷的体内过程产生干扰所致,清开灵注射液中含有利胆作用较强的栀子苷和强大表面活性性的胆酸,这两种成分都可能对黄芩苷的排泄和小肠再吸收产生某些影响^[6]。麻醉犬心房内注射复方川芎汤后血清中川芎嗪药时曲线出现双峰现象^[55],而川芎单煎液灌胃大鼠后血清川芎嗪的药时曲线未出现双峰^[56]、川芎注射液静注后也未出现^[57],说明配伍其他中药成分影响了川芎嗪在体内的吸收、分布、代谢和排泄。保心微丸中肉桂酸大鼠体内的药代动力学研究所得血药浓度-时间曲线图上出现两个血药浓度峰,可能是因为保心微丸中成分复杂,其中肉桂、苏合香中除含有肉桂酸外,尚含有肉桂醛等成分,其中肉桂醛在体内可氧化成肉桂酸^[58],因此血浆中所测得的肉桂酸,一部分是由处方中所含有的肉桂酸以原型吸收而来,另一部分可能是由于处方中所含有的肉桂醛在体内氧化所得。周燕文等^[59]以东莨菪内酯为指标研究了丁公藤注射液在家兔体内的药代动力学过程,结果东莨菪内酯在家兔体内呈现双峰现象,可能原因为:东莨菪内酯难溶于水,是脂溶性药物,对于脂溶性药物来说,脂肪组织是个巨大的贮库,可能象经典的脂溶性强的麻醉药硫喷妥的体内多次再分布一样,东莨菪内酯在体内的再分布致出现双峰;还有可能是因为丁公藤注射液的另一有效成分东莨菪苷在体内水解为东莨菪内酯导致产生双峰现象。

笔者以为,中药复方产生多峰现象的可能性要比单体化

学成分大得多,其原因除了单体成分引起多峰的几种原因(肠-肝循环或肠-胃循环等)之外,还有复方组合本身可能引起的原因,可能有两种:化学因素与药效因素。化学因素如前述的氧化、水解因素,单体氧化或水解会产生另外的成分,因此原有单体不会出现多峰,但在复方中,则有可能此成分氧化或水解为彼成分,从而引起彼成分的多峰现象,当然也可能存在其他的化学转化因素;还有复方中化学成分之间的结合,可使非结合态的成分与结合态的同一成分错开时间吸收而产生多峰现象。药效因素则可能是其他成分起效后影响了某一成分在体内的吸收、分布、代谢和排泄所致。若有实验证实如此,则复方的药动力学研究将会成为药动力学一崭新的分支,并开创自己独特的风格和研究方法,也必将大大推动中药复方的现代化研究。

参考文献

- [1] 吴坚东.板蓝根注射液在家兔体内药代动力学的评价[J].中成药,1993,15(3):5.
- [2] 赵洪武,沈子龙,周斌,等.如意金黄散黑膏药透皮吸收示踪研究[J].中国中药杂志,1993,18(4):219.
- [3] 徐凯建,孙孝祥,陆义成,等.“双黄连”注射剂与气雾剂的人体生物利用度研究[J].中国医院药学杂志,1992,12(11):484.
- [4] 何心,石春伟,李欣,等.双黄连粉针中黄芩苷的药动学[J].中国新药杂志,1998,7(2):146.
- [5] 张志荣,胡晓颖,蒋大义,等.银黄冲剂中黄芩苷在家兔体内的代谢动力学研究[J].中成药,1996,18(6):1.
- [6] 阴健,任天池,曹春林.黄芩苷及其在清开灵注射液中的药代动力学研究[J].中国实验方剂学杂志,1998,4(4):31.
- [7] 李大平.双黄连粉针剂的药代动力学研究[J].哈尔滨商业大学学报(自然科学版),2003,19(4):391.
- [8] 赵福芹,王爱莲,王林.中药制剂中丹参素的兔体内分布研究[J].中国药学杂志,1994,29(5):291.
- [9] 洪馨,宓穗卿,王宁生.复方丹参滴丸中丹参素的药物动力学研究[J].中药新药与临床药理,2000,11(5):286.
- [10] 郭涛,夏东亚,隋因,等.心舒口服液中心阿魏酸在大鼠体内的药代动力学[J].解放军药学学报,2000,16(4):190.
- [11] 宋金春,罗顺德,万建波,等.中药复方生化汤药动力学研究[J].中国药学杂志,2003,38(1):49.
- [12] 张壮,秦腊梅,陈可冀.犬一次口服芍药胶囊后芍药苷的药代动力学[J].中国实验方剂学杂志,2000,6(6):21.
- [13] 张壮,闫彦芳,陈可冀.一次口服芍药胶囊后犬血清中阿魏酸药代动力学的研究[J].北京中医药大学学报,2001,24(1):25.
- [14] 罗焕敏,李晓光,肖飞,等.当归芍药散中阿魏酸和芍药苷的药代动力学研究[J].中药材,2003,26(3):189.
- [15] 王骊丽,任平,黄熙,等.RP-HPLC法同时测定大鼠血中甘草甜素和甘草次酸[J].第四军医大学学报,2001,22(12):1111.
- [16] Song Zong hua; Bi Kaishun; Luo Xu. An HPLC method for the determination and pharmacokinetic study of cinnamic acid in the plasma of rats having taken the traditional Chinese medicinal preparation Ling Gui Zhu Gan decoction [J]. Journal of Chromatogr Sci, 2002,40(4):198.

- [17] 陈燕军,周爱香,赵小妹,等.黄芩清肺分散片中栀子苷的家犬药动学研究[J].中国中药杂志,2003,28(5):468.
- [18] 孟华,黄熙,郭军,等.冠心病患者含速效救心丸后体内冰片药动学变化[J].中成药,2003(5):379.
- [19] 肖凤霞,周莉玲,李锐,等.血药浓度法测定四逆汤制剂中乌头生物碱的药动学参数[J].广州中医药大学学报,2001,(3):243.
- [20] 卢弘,邢东明,孙虹,等.CBN中葛根素、人参皂苷 R_{g1} 在正常和脑缺血再灌注大鼠体内药代动力学比较[J].哈尔滨商业大学学报(自然科学版),2001,17(3):4.
- [21] 黄雪梅,路玫,潘洪平,等.小儿热感宁注射液在兔体内的药代动力学研究[J].中国药房,2001,12(10):584.
- [22] 邹节明,孟杰,颜正华,等.中药复方有效成分淫羊藿苷的药代动力学研究[J].中草药,2002,33(1):55.
- [23] 谢跃生,张振清,阮金秀.六味地黄汤中马钱子素小鼠体内药代动力学研究[J].中草药,2002,33(9):817.
- [24] 卢贺起,张智,魏雅川,等.以药效法测定四物汤药动学参数的研究[J].中药药理与临床,1995,11(1):11.
- [25] 周京滋,陈长勋,苏健美,等.附子、四逆汤镇痛、抗炎作用的药效动力学研究[J].中国中药杂志,1992,17(2):101.
- [26] 宋洪涛,郭涛,张汝华,等.麝香保心 pH 依赖型梯度释药微丸和麝香保心丸的药效动力学[J].中草药,2002,33(9):810.
- [27] 刘延福,赵福民,周毅生,等.小活络丸镇痛药效成分的物动力学研究[J].中成药,1994,16(3):34.
- [28] 倪健,康玉玲,任天池.痛经口服液的止痛药动力学研究[J].中成药,1995,10(8):174.
- [29] 富杭育,贺玉琢,周爱香.以解热的药效法初探麻黄汤、桂枝汤、银翘散、桑菊饮的药代动力学[J].中药药理与临床,1992,8(1):1.
- [30] 富杭育,贺玉琢,周爱香.以发汗的药效法初探麻黄汤、桂枝汤、银翘散、桑菊饮的药代动力学[J].中药药理与临床,1992,8(5):1.
- [31] 贺玉琢,富杭育,周爱香.以抗炎的药效法再探麻黄汤、桂枝汤、银翘散、桑菊饮的药代动力学[J].中药药理与临床,1993,9(1):1.
- [32] 富杭育,周爱香,贺玉琢.以抑制肠蠕动亢进作用再探麻黄汤、桂枝汤、银翘散、桑菊饮的药代动力学[J].中成药,1993,15(1):3.
- [33] 赵智强,王小勤,陆跃鸣,等.镇肝熄风汤与天麻钩藤饮对小鼠自发活动抑制作用的药效动力学研究[J].中药药理与临床,1996,12(6):23.
- [34] 赵智强,陆跃鸣,俞晶华,等.天麻钩藤饮等三方抗小鼠惊厥的药效动力学研究[J].中药药理与临床,1998,14(6):4.
- [35] 赵智强,陆跃鸣,周仲瑛,等.天麻钩藤饮等三方对高血压大鼠模型降压作用的药效动力学研究[J].中药药理与临床,1999,15(4):12.
- [36] 赵智强,陆跃鸣,俞晶华,等.天麻钩藤饮等三方对小鼠自发活动效应的药效动力学研究[J].中药药理与临床,1999,15(1):6.
- [37] 任天池,王玉蓉,曾立品,等.用药物积累法考察九分散和疏风定痛丸的药物动力学实验[J].中成药,1991,13(7):2.
- [38] 龚文贤,张志荣,侯世祥.小鼠急性死亡率测定参附注射液药动力学表观参数[J].华西医科大学学报,1993,24(4):385.
- [39] 刘延福.附子理中丸方药的药动力学研究[J].中成药,1992,14(8):6.
- [40] 孙晓鹏,赵秀丽,金梅,等.健脑合剂药动力学研究[J].佳木斯医学院学报,1996,19(3):11.
- [41] 赵智强,陆跃鸣,俞晶华,等.药物累积法探讨天麻钩藤饮等3方的体内毒效动力学[J].南京中医药大学学报(自然科学版),2000,16(5):284.
- [42] 李锐.中医方药的药动力学研究[J].中药药理与临床,1991,7(1):35.
- [43] 常明向,徐莲英,陶建生.当归及其配伍对当归芍药汤的药动力学研究[J].中药药理与临床,1992,8(4):34.
- [44] 寺泽捷年.甘草次酸体内代谢的研究 II-大鼠体内代谢[J].国外医学·中医中药分册,1987,9(2):31.
- [45] 汪宝琪,庞志功,张清.牡丹皮徐长卿中丹皮酚吸收代谢的对比研究[J].西安医科大学学报,1995,16(1):47.
- [46] 王晖,许卫铭,王宗锐.薄荷醇对柴胡镇痛成分表观生物利用度的影响[J].中成药,1996,18(6):4.
- [47] Homma M, Oka K, Yamada T, et al. A strategy for discovering biologically active compounds with high probability in traditional Chinese herb remedies: an application of saiboku-to in bronchial asthma[J]. Anal Biochem, 1992, 202(1):179.
- [48] Homma M, Oka K, Taniguchi C, et al. Systematic analysis of post-administrative saiboku-to urine by liquid chromatography to determine pharmacokinetics of traditional Chinese medicine[J]. Biomed Chromatogr, 1997, 11(3):125.
- [49] 黄熙,任平,张莉,等.HPLC直接测定血清阿魏酸:方剂血样预处理新方法[J].中草药,1999,30(3):175.
- [50] 庞志功,汪宝琪,李生有.大黄素大黄酮在兔体内药代动力学研究[J].西安医科大学学报,1993,14(4):346.
- [51] 周莉玲,李锐,周华,等.青藤碱制剂药动力学试验中药物累积法与血药浓度法的相关性研究[J].中成药,1996,18(9):1.
- [52] 周莉玲,李锐,魏敏,等.丁公藤注射液的药动力学相关性研究[J].中成药,1999,21(9):439.
- [53] 马越鸣.药物C-T曲线的双峰现象[J].国外医学·药学分册,1987,(3):168.
- [54] 周怀梧.药物吸收多峰现象的动力学研究(综述)[J].现代应用药学,1989,6(2):37.
- [55] 任平,黄熙,张莉,等.麻醉犬心房注射复方川芎汤后血清中川芎嗪药时曲线双峰与血流动力学效应的关系[J].第四军医大学学报,2000,21(7):157.
- [56] 黄熙,臧益民,文爱东,等.RP-HPLC法测定川芎煎剂灌胃大鼠后血清中川芎嗪浓度[J].中药材,1995,18(6):303.
- [57] 任平,焦凯,李月彩,等.川芎嗪和川芎注射液对麻醉开胸犬血流动力学的影响[J].第四军医大学学报,1999,20(10):835.
- [58] 阳长明,侯世祥,孙毅毅,等.保心微丸中肉桂酸大鼠体内的药代动力学研究[J].中草药,2001,32(7):616.
- [59] 周燕文,李梅,赵素荣.丁公藤注射液在家兔体内的药代动力学研究[J].中国中药杂志,1997,22(3):179.

收稿日期:2003-04-07