

项琪¹, 姚崇舜² (1. 暨南大学医药生物技术研究开发中心, 广东 广州 510632; 2. 沈阳药科大学, 辽宁 沈阳 110016)

中图分类号: R969.1

文献标识码: A

文章编号: 1007-7693(2005)08-0717-03

中药复方是在中医理论指导下, 根据“君臣佐使”的组成原则, 由数种单味药配伍构成的统一整体。其核心是各味药的合理配伍组合。中药复方药物动力学(Pharmacokinetics of Chinese Herbal Combinations)是运用药物动力学方法研究中药, 用数学模型科学的描述复方中各成分的相互作用与变化, 以此来探讨中药复方的作用机理。中药复方药动学经过近 20 年的发展, 已积累了许多有价值的经验, 取得了不少科研成果, 形成了相对系统的理论体系, 但由于中药自身的复杂性中药复方药动学研究还有许多亟待解决的问题, 其方法学也存在不少意见和分歧。本实验就我国中药复方药动学研究的主要方法和概况作一综述。

1 中药复方药动学的重要性和迫切性

在当前“回归自然”的思潮影响下, 世界各国都加大了对天然药物的研究, 这对我国的中药现代化是一种机遇和挑战。几千年来中药都是在中医理论指导下使用, 而中医的“辨证施治”、“四气五味”、“归经”等理论对西方人来说比较玄奥和模糊, 用现代药学术语还不易解释。这也成为中药走向世界的一道屏障。中医治疗是对“证”, 即将患者作为一个整体, 由表及里, 去除病因解除疾患。在疾病的不同时期机体表现出不同的证, 用药也随之而变化, 即各药味的用量或药味都有加减的可能。中药复方由于其组分众多, 各药物之间相互影响, 相互作用, 构成了一个复杂的大系统; 作用于机体后通过多环节, 多途径, 多层次、多靶点产生药效, 使得中药复方制剂的研究更为复杂。而且目前国内的中药复方组成不稳定, 药效重复性差, 质量标准不高, 极大的限制了它的发展。但中药在治疗疑难顽杂症方面有着化学药品不可替代的作用, 在对抗严重急性呼吸道综合症(SARS)的战斗中, 中药显示出了独特的治疗作用, 特别是在恢复期阶段起的作用较大。在广州中医药大学附属第一医院, 收治的 33 名“非典”患者, 在采用中西医结合治疗后, 退烧的速度以及治愈的速度要明显快于没有同时使用中药治疗的病人。由此也在全世界范围内掀起了服用中药的热潮。但许多人并不了解中药的治疗作用, 仅仅将中药作为一种保健食品来预防疾病的发生或者希望籍此增强自身免疫力。研究中药制剂并将之推向国际社会是中药的发展趋势。如何将中药研究与国际社会接轨, 就需要阐明中药的作用机理, 明确中药的体内过程, 这正是中药复方药动学的任务和目的。

2 中药复方药动学常用研究方法

目前中药复方药动学研究方法主要分为两大类: 中药活性成分的药动学法和生物效应法。

2.1 中药活性成分的药动学法

本法与合成药的药动学研究基本相似, 通过测定给药后不同时间方剂中已知成分(一种或者多种活性成分)在体液(血液、尿液或其它组织)中的浓度, 研究其吸收、分布、代谢和排泄的规律, 确定其数学模型, 求出各药动学参数。本法对测定方法的专属性、灵敏度和精密度要求较高。目前常用的分析测定方法有高效液相色谱法(HPLC)、气相色谱—质谱联用技术、液相色谱—质谱联用技术、酶标免疫法、放射免疫法等。其中 HPLC 法又有多种灵敏的检测手段: 二极管阵列检测、电化学检测、荧光检测等。

对单一成分可对比单方给药时该成分的动力学参数, 或者比较不同药物配伍时的药动学参数, 或者同种药物不同配伍比例时的参数, 看各参数是否有显著性差异, 来了解复方其它成分对它的是否有影响, 如果有影响又是怎么样影响的。最早在 1985 年寺择捷年用酶免疫和 HPLC 法测定给予芍药甘草汤后大鼠体内甘草次酸的浓度, 证明芍药可明显提高甘草次酸的浓度^[1]。胡大裕^[2]等分别用川芎和白芍与当归配伍, 测定给药后不同时间当归的有效成分阿魏酸的血药浓度, 发现阿魏酸的药动学参数显示出显著性差异, 说明不同的中药对当归的作用不同, 这也为中药配伍不同适应证亦不同提供了依据。

对多种活性成分的研究可进一步了解该复方制剂的作用规律, 为方剂的合理用药、质量控制、剂型改革等提供科学数据。由于中药复方成分繁多, 传统的煎煮方式药物损耗较大, 给药后有效成分血药浓度含量低, 样品前处理复杂, 检测相对困难, 多成分测定加大了工作量, 目前多成分测定方面的研究内容较少。国内有以绿原酸和黄芩苷为指标, 研究了银黄口服液、注射液、片剂^[3]和“双黄连”气雾剂^[4]的生物利用度。本人^[5]研究了大鼠灌胃芍药甘草汤后甘草酸、甘草次酸和芍药苷的血中药动学行为, 结果提示芍药与甘草合用具有协同作用。

2.2 生物效应法

生物效应法主要有药理效应法、药物累积量法和微生物法。

药理效应法和药物累积法基本上已被广泛认同, 但两种方法各有不足: 前者对于有效成分不明或缺乏适当测定方法的制剂是行之有效的, 但选用的药效指标最好能反映原方的主要临床功效; 后者适用于毒理与药理效应为同一组分产生的制剂, 它只能在某种程度上反映毒性成分药物动力学过程。而且由于药量大于临床剂量, 有可能导致药物动力学参

* 2004 年度广东省中医药局科研课题, 编号: 1040073

数的改变。1981年,李瑞等首次提出了药理效应法^[6],目前已在中药复方药物动力学研究中得到了广泛的应用。如以血小板聚集抑制率为药效指标,研究四物汤的药动学^[7]。以止痛效应为指标进行痛经口服液的药动学研究^[8]。以小鼠热板法测定不同剂量、不同时间的痛阈,研究小活络丸镇痛药效成分的药动学,并在此基础上进行了小活络丸生物利用度的研究,取得了满意的结果^[9]。天麻钩藤饮、镇肝熄风汤和健脑汤三种平肝熄风方剂的体内动力学过程研究的观测指标为血压、痛阈、抗惊厥和睡眠时间^[10-12]。应用药物累积法研究的有九分散、疏风定痛丸^[13]、参附注射液^[14]等。

微生物测定法分为稀释法、比浊法和扩散法,前两者准确性较差,应用较多的是琼脂扩散法。即以琼脂作为固体培养基,利用药物在琼脂培养基内的扩散渗透作用,将标准溶液与样品溶液在相同条件下,恒温培养后根据抑菌圈的大小计算样品中抗菌药物浓度。微生物测定法的特点是设备简单、成本低、操作简便、样品量少,灵敏度约为 $\mu\text{g/mL}$,一般实验室均可采用,但分析周期较长,不易在短时间内获得结果。微生物法可用于具有抗菌活性中药的药动学研究。经检索,到目前为止还没有这方面的研究报道。

3 中药复方药动学已取得的成果

向大雄^[15]等统计了1990年以来进行过药动学研究的部分复方,发现在研究初期主要以生物效应法为主,随着中药复方化学成分研究和仪器分析技术的发展,可直接测定的生物样品中中药有效成分的数量增多,现在多以中药活性成分的药动学法为主。但该法在两个问题上一直存在疑问和争论:该成分是否成为有效成分或唯一有效成分?能否代表其它成分的体内过程?尽管如此,中药复方药动学研究还是朝着测定某种化学物质的血药浓度的方向发展^[16]。毕竟中药治疗疾病的基础是特定的化学物质,中药复方的实质是一种特殊的化学药物整体,中药化学成分、多糖、多肽、蛋白质等大分子物质及其与小分子物质的相互作用是复方发挥治疗作用的物质基础。

当前中药复方药动学研究中比较有代表性的理论是黄熙等提出的方剂动力学假说^[17],包括复方效应成分动力学,方剂血清成分谱、靶成分概念,“脾主动力学”假说,“方剂治疗药物监测”设想。他们的理论能较好地辨证施治、君臣佐使、七情和中药归经等中医药理论与药动学和探索复方药效物质结合起来,获得了众多学者的认可。从1998年以来他们为验证该假说做了大量的工作,获得了多项国家级基金资助,成果斐然。此外,还有“中药复方活性成分群”、“中药霰弹理论”、“天然化学成分库”等,与上述理论有异曲同工之妙。

肠道菌群代谢在中药复方动力学研究中也占有重要的地位。主要采用粪便温孵法和离体消化道内容物温孵法。许多中药成分是在消化道细菌丛作用下代谢的,特别是肠道内细菌的苷键水解酶系对具有苷键的药物水解是肠道内细菌代谢药物的一大特征。因此,用富含肠内菌的动物或人的粪便悬浮液与药物在厌氧条件下温孵,检查原型成分及其代

谢物的种类和含量,是研究肠内菌对药物代谢的有效方法。用离体消化道内容物与药物共同温孵也是研究药物在消化道代谢的好方法。动物肝微粒体体外代谢方法用来研究药物在肝脏的代谢,制备成肝微粒体悬浮液后,另入药物和合适的培养液,检查代谢物及含量。国内在这方面的研究基本上为空白。日本学者在这方面的研究较多。

4 展望

《中药新药研究指南》对主要药效研究试验方法的选择依据是:试验设计应考虑中医药特点,根据新药的主治(病或证),参考其功能,选择两种或多种试验方法,进行主要药效研究、动物模型应首选符合中医病或证的模型,目前尚有困难的,可选用与其相近似的动物模型和方法进行试验,以整体动物体内试验为主,必要时配合体外试验,从不同层次证实其药效。在复方药动学研究中也应该引进这种观念。从“证”的角度出发来研究中药复方的药动学行为是与临床用药相结合,将更加具有现实意义。黄熙等在这方面进行了有益的探索^[18]。他们研究了川芎嗪在脾虚血瘀大鼠模型的药动学特性,观察到川芎丹参配伍时丹参可明显影响川芎嗪的药动学参数。复制具有中医特色的“证”的动物模型难度较大,但这将是复方药动学研究的发展趋势之一。

中药复方药动学研究任重而道远。

参考文献

- [1] 寺择捷年. 甘草次酸体内代谢Ⅱ—大鼠体内代谢. 国外医学中医中药分册,1987,9(2):31.
- [2] 胡大裕,朱景中,常明向. 当归不同配伍药对当归—川芎与当归—芍药的药代动力学研究. 同济医科大学学报,2001,30(4):384.
- [3] 刘汉清,吴建伟,高建强,等. 银黄注射液、口服液、片剂的生物利用度研究. 中成药,1990,12(6):2.
- [4] 徐凯建,孙考详,陆义成,等. “双黄连”注射剂与气雾剂的人体生物利用度研究. 中国医院药学杂志,1992,12(11):484.
- [5] 项琪,程刚,陈济民. 芍药甘草汤在大鼠体内药代动力学研究. 中国药理学杂志,2000,35(9):615.
- [6] 李端,徐红. 包公藤甲素两种缩瞳剂的生物利用度比较. 药学报,1981,16(6):454.
- [7] 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. 中药药理与临床,1995,11(1):11.
- [8] 倪健,康玉玲,任天池. 痛经口服液的止痛药物动力学研究. 中成药,1995,17(3):23.
- [9] 刘延福,赵福民,周毅生,等. 小活络丸镇痛药效成分的药动学研究. 中成药,1994,16(3):159.
- [10] 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. 中药药理与临床,1998,14(6):4.
- [11] 赵智强,陆跃鸣,俞晶华,等. 天麻钩藤饮等三方抗小鼠自发活动效应的药效动力学研究. 中药药理与临床,1999,15(1):6.
- [12] 赵智强,俞晶华,陆跃鸣,等. 天麻钩藤饮等三方对戊巴比妥钠小鼠睡眠时间效应的药物动力学研究. 中药药理与临床,1999,15(2):6.
- [13] 任天池,王玉蓉,曾立品,等. 用药物累积法考察九分散和疏风

定痛丸的药物动力学实验. 中成药, 1991, 13(7): 2.

[14] 龚文贤, 张志荣, 侯世祥, 等. 小鼠急性死亡率法测定参附注射液的药物动力学表观参数. 华西医科大学学报, 1993, 24(4): 385.

[15] 向大雄, 李焕德、胥新元. 中药复方药代动力学研究概况. 中国实验方剂学杂志, 2002, 8(1): 61.

[16] 卢弘, 李敏, 邢东明 等. 对中药复方药代动力学研究中血药浓度测定方法的评述与思考. 世界科学技术—中药现代化 * 基

础研究, 2000, 2(4): 22.

[17] 任平, 黄熙. 我们提出的方剂药动学假说(I): 内涵及其创新点. 浙江中医学院学报, 2000, 24(4): 5.

[18] 任平, 黄熙, 蒋永培, 等. 四君子汤对脾虚大鼠胃动素及川芎嗪药物动力学特性的影响. 中国中西医结合杂志, 1997, 17(1): 45.

收稿日期: 2004-03-26