

· 综述 ·

中药复方药动学研究进展

黄慧梅¹, 柳润辉^{1,2} (1. 福建中医药大学药理学系, 福建 福州 350108; 2. 第二军医大学药学院天然药物化学教研室, 上海 200433)

[摘要] 通过对中药复方药动学研究的相关文献的研读, 综述了中药复方药动学研究的常用方法及不断涌现的一些新学说和新方法, 讨论了目前中药复方药动学研究的难点及热点, 阐明了中药复方药动学研究的重要性。

[关键词] 中药复方; 药代动力学; 研究方法

[中图分类号] R28, R969.1

[文献标志码] A

[文章编号] 1006-0111(2014)02-0088-04

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2014.02.003

Pharmacokinetics of compound formula of traditional Chinese medicine

HUANG Huimei¹, LIU Runhui^{1,2} (1. Department of Pharmacy, Fujian Traditional Chinese Medicine University, Fuzhou 350108, China; 2. Department of Phytochemistry, School of Pharmacy, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

[Abstract] Based on the related literature study on the pharmacokinetic research on compound prescriptions of traditional Chinese medicine (TCM), common methods of research as well as some constantly emerging new theories and new methods were summarized, research focus and difficulties of the pharmacokinetics of compound prescriptions of TCM were also discussed. The importance of the research were expounded.

[Key words] compound prescriptions of TCM; pharmacokinetics; research methods

药动学 (pharmacokinetics of drug metabolism) 是研究机体对药物作用的规律, 包括药物在体内的吸收、分布、代谢和排泄, 并运用数学的方法, 阐明体内药量的动态变化。中药复方药动学则是应用药动学原理研究中药复方的体内过程及动力学规律。近年来, 中药复方药动学研究取得了较大的进展, 以下就其研究进展加以综述。

1 研究概况

1.1 国内研究概况 中药复方药动学的研究是在对中药物质基础及单味药药动学研究不断深入的基础上发展起来的。我国中药药动学的研究始于1963年陈琼华教授对中药大黄的体内过程的研究^[1]。随着高灵敏度的现代分析仪器和测定方法的应用, 研究方法的创新使得中药药动学得到迅速发展, 房室模型拟合也广泛应用于药-时数据的解析和参数计算, 新理论、新学说及新观点的提出更推动了中药药动学向更深更高水平发展。

但是目前对中药复方药动学研究多数只限于一种化学成分药动学特征来代表全方的药动学特征。

而事实上, 各种成分之间的药动学的特征是不同的, 它们之间可能存在相关性和差异性, 某一成分的体内过程可能受其他成分吸收、分布和排泄的影响。由于中药复方其效应物质的多样性和不确定性, 体内外效应物质的不一致性, 药效作用的多靶点与整体综合性, 配伍规律的复杂性, 使得中药复方药动学研究仍然面临很多困难。

1.2 国外研究概况 在欧美等西方国家, 中医药理论尚未被广泛理解和接受, 对中药复方研究报道较少。日本从20世纪70年代开始许多学者对多种中药活性成分的血药浓度测定方法进行了研究, 建立了人参皂苷、芍药苷及其主要活性代谢物、甘草甜素、甘草次酸等成分的放免测定及酶免疫测定等微量测定方法, 从而促进了中药临床药动学的发展^[2]。1985年, 日本学者寺泽捷年用 HPLC 研究了甘草芍药汤喂饲大鼠后血中甘草次酸浓度发生的变化, 提出了芍药伍用甘草可以提高甘草次酸的血药浓度^[3], 从而证实了中医“相须相使”理论的正确性。

2 常用的研究方法

2.1 血药浓度法 血药浓度法是以一种或几种药理作用明确, 结构已知的有效成分为指标, 测定该成分在血液或其他生物组织中的浓度随时间变化过

[作者简介] 黄慧梅, 女, 硕士研究生. Tel: 15721571232, E-mail: huimei9012@sina.com.

[通讯作者] 柳润辉. Tel: (021)81871245, E-mail: lyliurh@126.com.

程,求出药动学参数。该法具有灵敏、精确、适用性广等优点,对于有效成分明确的中药,能得出准确的药动学参数。其方法有比色法、紫外-可见分光光度法(UV/vis)、荧光分光光度法、原子吸收光度法、薄层色谱法、气相色谱法、气-质联用法(GC-MSD)、高效液相色谱法(HPLC)、液-质联用法(LC-MS)、毛细管电泳法、放射免疫测定法、酶免疫测定法、荧光偏振免疫测定法、微生物检定法等^[4]。

中药复方的化学成分十分复杂,许多复方治疗疾病的物质基础并不明确,因此所检测的成分未必是发挥药理作用的有效成分,用其中的一个或数个化学成分作为检测指标得出的药动学参数,与药物的实际药动学可能有一定差异。该法的关键是找到能代表复方药效的有效成分及其测定方法,使复方进入体内的浓度与药效之间存在密切的量效关系。此外,中药复方的药效是其原形成分及其代谢产物综合作用的结果,可以利用血药浓度法同时对主要成分及其代谢产物进行研究,以获得较全面的体内动态信息。Li等^[5]应用LC-MS法测定口服给药二至丸和女贞子后大鼠血清中毛柳苷的含量,研究了其在体内的药动学行为。Tian等^[6]用HPLC-UV的方法,同时测定了狗血浆中黄芩素及其代谢产物的含量,为其后的药动学研究提供依据。

2.2 生物效应法 生物效应法是研究中药复方药动学的常用方法,能体现中医药的整体性,符合中医药基础理论,就其临床意义而言,生物效应法对评价中药复方制剂的内在质量和指导临床用药更具有现实意义。该法在国内已经被广泛认同,虽然还有一定的局限性,但在现阶段对于认识中药和中药复方的体内过程、制定合理的给药方案仍有相当大的帮助。生物效应法主要包括药理效应法、药物累积法、微生物指标法。

2.2.1 药理效应法 药理效应法是以药理效应指标测定药动学参数和生物利用度的方法。它能定量反映出体内药物动态变化规律的药理效应指标,不需要考虑复杂的化学成分,所测得的药动学参数能更客观地反映复方中多种药物或多种成分的协同效应及体内动态变化,符合中医药的整体观原则。目前,该法已越来越广泛地用于中草药及其复方,特别是有效成分不明的中草药及其复方的药动学研究。滕亮等^[7]以制剂对小鼠腹腔毛细血管通透性的影响为指标,研究了三越麻黄颗粒在体内的药动学过程,结果显示该颗粒剂在鼠体内呈一室模型特征。但由于选择的药理效应指标不同,该法所测得的药动学参数差异较大。

2.2.2 毒理效应法 毒理效应法分为急性累计死

亡率法及半数致死量(LD₅₀)补量法。急性累计死亡率法即药物累积法,是将药动学中血药浓度多点动态测定原理与用动物急性死亡率测定蓄积性的方法相结合,以估测药动学参数。该法系在用药后不同间隔时间对多组动物重复给药,从而求出体存率,从而分析药物的体内过程计算药动学参数。对LD₅₀补量法在急性累计致死率法基础上进行了改进,将第2次腹腔注射同量药物改为求测LD₅₀。其优点是结果更精确,误差小;缺点是所需要的动物数成倍增加,操作更加复杂。潘伟等^[8]用毒理效应法以小鼠死亡率为指标测定了麻黄汤的体内药动学参数,测得麻黄汤体内呈二室开放模型,并将该方法与药理效应法进行了比较。毒理效应法观察指标明确,实验操作简便,对有一定毒性的中药来说实用性较大。但它只适用于药理效应和毒理效应是同一组分的中药,同时它以药物毒性为主要指标来反映药代动力学规律,不能代表有效量的药动学规律,难以指导临床用药。

2.2.3 微生物指标法 微生物指标法又称琼脂扩散法,可用于有抗菌活性的中药复方,其原理是根据含有试验菌株的琼脂平板中抗菌药扩散产生的抑菌圈直径大小与抗菌药浓度的对数呈线性关系,选择适宜的敏感菌株测定体液中抗菌中草药的浓度,然后按照药动学原理确定房室模型,并计算其药动学参数。如潘嘉等^[9]以抑菌效应为指标,测定川芎挥发油药动学参数,结果符合一室开放模型。该法具有方法简单,指标明确,操作容易,重复性好,有较高的灵敏度等优点,为有抗菌作用的中药复方药动学研究提供新的思路。但中药复方干扰因素多,同时血清有效成分很难达到抑菌浓度,因此微生物指标法在中药复方药动学研究中应用不多。

2.3 新学说与新方法

2.3.1 证治药动学 1994年,黄熙等^[10]提出了“证治药动力”假说,证治药动学包括辨证药动学和复方药动学。复方药动学后改名为复方效应动力学。辨证药动学是指同一药物的不同证的药动学参数经统计学处理有显著差别,这种差别明显影响药物疗效和毒副作用。经用辨证施治后,这种差异可消失和减轻。在中医临床诊治中,“证”的判定占有重要的地位,但目前还未能对“证”确立科学客观的判断标准体系。有人认为,复方是药物依据君臣佐使原则组合,其组方原则和剂量的改变可以影响到复方药动学的参数,并与临床疗效和毒性密切相关,可用以验证和诠释某些中医基础理论。刘莹莹等^[11]探讨了四君子汤对脾虚模型大鼠头孢羟氨苄药动学的影响,其研究结果为证明该假说提供了依据。

2.3.2 血清药理学 中药血清药理学是指在动物经口给药后一定时间采血,分离血清,用此含药物成分的血清进行体外实验。这一概念最早由日本的田代真一提出,我国相继在这方面做了一些研究。含药血清可较好地反映中药复方的疗效。该法具有体外实验条件可控性强,药物效应易于检测,可深入揭示药物作用机制,并能反映中药在胃肠道消化吸收,产生药理效应的过程。汪云等^[12]采用血清药理学方法探讨了冠心苏合胶囊对过氧化氢(H_2O_2)致心肌细胞过氧化损伤的保护作用,结果表明冠心苏合胶囊能够提高 H_2O_2 诱导的原代乳鼠心肌细胞存活率,对氧化损伤的心肌细胞起保护作用。

2.3.3 中药胃肠药动学 中药胃肠药动学是杨奎等^[13]于1998年首次提出,通过对代表方剂的有效成分在胃肠道内溶出、分解、代谢和吸收的观察,揭示其有效成分之间相互作用的规律,阐明其有效成分在胃肠内的药动学变化与药效的相互关系,从而确定中药胃肠药动学内涵,建立规范化技术方法和应用领域。中药制剂在胃肠内的动态变化是机体对药物的最初始作用,并影响到以后的全过程,研究中药制剂在胃肠内的动态变化,对中药生物药剂学的发展有重要意义。李兴平等^[14]探讨了脱水穿心莲内酯、穿心莲内酯于鼠胃肠的吸收情况,结果表明脱水穿心莲内酯吸收较穿心莲内酯为差,其分散体吸收较好。

2.3.4 中药指纹图谱药动学 是利用中药指纹图谱进行药动学研究的方法,即先在体外利用液相色谱等方法测定并建立血浆中药物的指纹图谱,指纹图谱的主要峰面积与药效高度相关,然后通过药物被实验动物或人体吸收入血后的相应指纹图谱的变化得到其药动学参数。曾俊芬等^[15]采用高效液相色谱法测定兔口服生化汤后体内阿魏酸含量,进行药动学参数研究;根据血清指纹图谱特征研究生化汤中的活性成分,监测到阿魏酸的含量变化符合生化汤中阿魏酸的药动学规律。血清指纹图谱可阐明体内直接作用物质的代谢及体内动态,研究血清中移行成分与传统疗效的相关性,对阐明复方的药动学特性、药理活性及作用机制有重要意义。

2.3.5 药动学与药效学(PK-PD)结合模型 主要用于研究时间、浓度和效应三三相的药动学特征。目前PK-PD模型主要有以下几种:①对数线性模型;②S型最大效应模型;③Sheiner效应模型;④Paalzow效应模型;⑤多重受体反应理论。复方进入体内的物质与复方效应间可能存在的内在联系尚未得到科学的阐明,是目前复方药效物质基础研究的关键,是进行复方药动学研究的前提。在整体条件下,定量研究体内的中药复方成分药动学过程与复

方药理效应的动态规律,即PK-PD结合研究,是解决上述关键问题的重要措施。赵星等^[16]以活血化痰中药复方“脑得生”为研究对象,以中药复方中有效成分的血浆浓度与相关药效学指标进行PK-PD线性模型相关分析,确定各指标成分对药效学指标的贡献,并以其贡献为权重,对各指标成分的血浆浓度进行加权组合,以组合血药浓度与药效学指标进行线性模型相关分析,为中药复方药效物质基础及其配伍规律的阐明提供了方法学基础。

3 研究的热点与难点

3.1 中药复方药动学研究的指导思想 整体观是中药复方药动学研究的关键和应遵循的指导思想。整体观念是中医临床的经验总结,单味中药或复方即可视为有机整体,故研究方法也必须体现复方“整体性”特点,复方与机体之间的作用可理解为系统与系统相互作用的复杂体系,可借鉴系统生物学的研究思路和方法。复方的研究必须坚持中医理论的指导,离开了中医药整体观,单纯追求西药化,将使中药复方药代动力学研究的路子越走越窄。

3.2 中药复方药动学检测指标的选择 单味中药即可视为一个小复方,若干味中药组成的复方就可视为一个复杂的系统,成分众多,不同种类的成分可能对应不同的药理效应,且成分之间存在复杂的交互作用。因此,选择何种成分或药理效应为指标才能代表整方就显得尤为关键。以大黄蒽醌类成分为例,高峰等^[17]研究了大承气汤经灌胃给药后,芦荟、大黄素、大黄酸、大黄素、大黄酚及大黄素甲醚5种成分在大鼠体内的药动学特性。它们虽然结构极性相似,但由于活性基团不同,其药动学参数也不同。在复方药动学研究中指标的选择应包含:①药效相关成分及其代谢产物可视为可行的监测指标,但并非最佳选择。即使测得了一个或多个成分的药动学,但是其代表性尚值得商榷;②所选择的指标尽量与药效密切相关,使其测定的各种表观药动学参数与复方功能主治及临床用药目的一致;③要能体现中药复方组分在数量及其之间相互比例的动态变化。中药复方的研究必须强调结合量效关系,药量的改变不仅会引起配伍关系的改变,甚至主治及功能也发生变化,而最佳配比的剂量能够使其药理、药效作用最为显著。

3.3 中药复方的配伍组方因素 中药复方配伍从本质上讲就是中药间的相互作用,复方君臣佐使、七情(如相须、相使、相畏、相杀等)配伍在某种程度上可理解为协同、拮抗、加和、敏化的通俗语言。韩敏等^[18]发现黄芩与五味子配伍后可以促进黄芩苷和

五味子酯甲在血液中的吸收,并可延长这两种成分的半衰期,使其血药浓度维持在较高水平,达到协同增效的目的。有人发现与大黄单味药材比较,三黄片中大黄素在大鼠体内的吸收增加,分布及达峰时间延长,血浆清除减少,生物利用度较高。由此可见,中药复方的组方配伍的多因素性可明显影响中药化学成分在体内的药动学。

3.4 多峰现象 多峰现象即血药浓度-时间曲线上出现两个或多个血药浓度峰。单体药物多峰现象的出现可能存在以下几个原因: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。如果重吸收的药量足够大,导致血药浓度可多次升高,便形成多峰;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。

中药复方药动学研究中也发现了多峰现象,且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之外,还有中药复方所含化学成分本身可能引起的原因,如化学因素与药效因素^[19]。何雷萍等^[20]在测定大鼠灌胃给予含附子汤剂后乌头碱、新乌头碱和次乌头碱的质量浓度及其药动学研究中,发现炙甘草与附子配伍后,乌头碱、新乌头碱和次乌头碱3个成分的血药浓度-时间曲线均存在多峰现象。其原因可能与炙甘草中的组分对乌头类生物碱的吸收产生影响有关。

4 展望

中药及其复方是中华民族瑰宝,近年来关于中药复方药动学的研究有了一些进展,这些进展主要得益于新方法和新技术的应用,虽然这些方法还有不完善之处,但这些新的研究方法和手段大大丰富了中药复方药动学研究的内容,也促进了它的发展。

中药复方的药动学研究是近十多年来兴起的中药药理学分支。因研究起步较晚,再加上中药复方化学成分复杂,使得其药动学的研究困难重重。但是,随着各相关学科领域科学技术的发展,将会有更多新思路、新方法、新技术为其研究服务,建立合理的复方药动学分析方法,以促进中药现代化进程。我国应在世界各地广泛宣传中医药传统文化,让世界接受中医药,并加强对中药复方特别是那些经验方的研究和复方专利保护,以及扩大中药复方制剂的研究和临床运用,推动中药复方走向世界。

【参考文献】

- [1] 陈琼华,高士美,杜学芳,等. 中药大黄的综合研究Ⅳ——大黄蒽醌衍生物在体内的吸收、排泄和分布[J]. 药学报, 1963,10(9):525.
- [2] He JX, Akao T, Tani T. Influence of co-administered antibiotics on the pharmacokinetic fate in rats of paeoniflorin and its active metabolite paeonimetabolin-I from Shaoyao-Gancao-tang [J]. J Pharm Pharmacol, 2003,55(3):313.
- [3] 寺泽捷年. 甘草次酸体内代谢研究:大鼠体内代谢[J]. 国外医学·中医药分册,1987,9(2):31.
- [4] 李颖. 中药药代动力学研究方法概况[J]. 安徽中医学院学报,2005,24(3):62.
- [5] Li ZY, Li Qing, Lu J, et al. LC-MS determination and pharmacokinetic study of salidroside in rat plasma after oral administration of suspensions of traditional Chinese medicine Erzhi Wan and *Fructus Ligustri lucidi* [J]. J Pharm Anal, 2011,1(1):8.
- [6] Tian S, Du LD, Wang SB, et al. Pharmacokinetic study of baicalin and its major metabolites after iv administration in dogs [J]. Chin Herb Med, 2011,3(3):196.
- [7] 滕亮,马桂芝,李军,等. 三越麻黄颗粒小鼠药物动力学研究[J]. 中成药,2010,32(12):2063.
- [8] 潘伟,马张庆,许金红,等. 两种方法测定麻黄汤体内过程的比较[J]. 中国实验方剂学杂志,2011,17(8):234.
- [9] 潘嘉,王家葵,邹文侯,等. 抑菌效应法测定川芎挥发油药动学参数[J]. 中药药理与临床,2002,18(4):18.
- [10] 黄熙,臧益民,夏天,等. 试论“证治药动学”新假说[J]. 中药药理与临床,1994,10(6):43.
- [11] 刘莹莹,马越鸣,贾伟,等. 四君子汤对脾虚模型大鼠体内头孢氨苄药动学影响[J]. 上海中医药大学学报,2010,24(1):63.
- [12] 汪云,李欣,张曦,等. 冠心苏合胶囊含药血清对乳鼠心肌细胞氧化损伤的保护作用[J]. 中药药理与临床,2012,28(3):28.
- [13] 杨奎,蒲旭峰. 论“中药胃肠药动学研究”的意义及对策[J]. 中国实验方剂学,1998,4(1):37.
- [14] 李兴平,李东晓,李晓光,等. 脱水穿心莲内酯、穿心莲内酯的鼠胃肠吸收研究[J]. 中药药理与临床,2011,27(1):14.
- [15] 曾俊芬,宋金春,鲁建武. 生化汤药动学及其血清指纹图谱研究[J]. 中国药房,2008,19(9):650.
- [16] 赵星,赵云丽. 中药复方脑得生指标成分组合药动学的研究方法[J]. 沈阳药科大学学报,2012,29(3):227.
- [17] 高峰,刘承萍,曹骋,等. 大鼠体内大承气汤蒽醌成分的药代动力学研究[J]. 中华中医药杂志,2011,26(5):1018.
- [18] 韩敏,黄志芳,易进海,等. 黄芩与五味子配伍对黄芩苷、五味子酯甲代谢动力学的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2012,18(3):109.
- [19] 沈群,罗佳波. 中药复方药代动力学研究的特殊性[J]. 中成药,2004,26(8):665.
- [20] 何雷萍,狄斌,杜迎翔,等. 4种附子配伍方给药后大鼠血浆中3个乌头类生物碱的药动学比较[J]. 中国药科大学学报,2010,41(1):55.

【收稿日期】 2012-10-15 【修回日期】 2013-04-23
【本文编辑】 陈静