

基于体内代谢-药效学相关性分析的 中药复方药效物质基础研究

刘倩, 喇万英*

(河北联合大学, 河北 唐山 063000)

[摘要] 中药复方药效物质基础研究是制约中药现代化、国际化的关键问题之一。近年来许多专家学者对此进行了大量研究与实践,尤其是中药血清药物化学研究方法受到了广泛关注,并取得了比较显著的成绩。作者对近 5 年来中药血清药物化学研究进行了简要介绍,并在前人研究基础上提出基于体内代谢-药效学相关性分析的中药复方药效物质基础研究方法,通过阐明药效与体内药物成分及代谢产物的定性定量关系,以姜黄胶囊为例,来揭示中药复方的药效物质基础。希望能够为中药复方药效物质基础研究扩展思路。

[关键词] 体内代谢;相关性分析;药效物质基础

[中图分类号] R285 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2011)10-0272-03

Research on Material Basis of Traditional Chinese Medicine Compound Based on Correlation Analysis of Metabolism and Efficacy

LIU Qian, LA Wan-ying*

(Hebei United University, Tangshan 063000, China)

[Abstract] Systematic pharmacological evaluation of material basis for the efficacy of Chinese medicine compound is one of the key issues in modernization and internationalization of Chinese medicine. Many researchers have conducted a great deal of research and practice on it in recent years, especially the serum pharmaco-chemistry of traditional Chinese medicine (TCM) research methods attracted widespread attention and has made significant results. Studies on serum pharmaco-chemistry of TCM for the past five years were briefly reviewed. And this article proposes the research method of material basis of traditional Chinese medicine compound based on correlation analysis of metabolism and efficacy, through clarifying the efficacy and pharmaceutical ingredients and metabolites in vivo qualitative and quantitative relationships, case in Jianghuang capsule, to reveal the material basis for efficacy of Chinese medicine. We hope to extend the ideas of research on material basis of traditional Chinese medicine compound.

[Key words] metabolism; correlation analysis; material basis of traditional Chinese medicine compound

中药复方药效物质基础研究是中医药现代化及中医药

走向世界急待解决的关键问题和制约瓶颈^[1-2]。中药复方的药效物质基础是指中药复方针对某一病症发挥药效作用的全部活性药效物质总和^[3]。中药复方多成分、多靶点、多途径的作用特点,决定了揭开中药复方药效物质基础的难度和复杂性。目前针对中药复方药效物质基础研究已提出了很多方法和假说。如以方剂全方、拆方来研究有效成分或有效部位的方法^[4-5]、药效团药性假说^[6]、分子中药组学^[7]、血清药理学及血清药物化学^[8-9]、方剂组织药理学新假说及方剂代谢物组学新假说^[10]等。中药血清药物化学在中药及中药

[收稿日期] 20101222(006)

[基金项目] 科技部国际合作项目(2008DFA31050);河北省中医药管理局科研计划课题(2009157)

[第一作者] 刘倩,博士,讲师,研究方向:中药化学与代谢研究,E-mail:liuqiano1101@163.com

[通讯作者] *喇万英,学士,教授,研究方向:中医药治疗代谢性疾病,E-mail:lwy@ncmc.edu.cn

复方物质基础研究方面受到了广泛的认可。黄熙等学者^[11-13]指出,不管一味中药或一首方剂究竟含有多少化学成分,口服后引起生物学效应的成分必定是进入生物体血循环的方剂成分或其代谢产物。把吸收入血的化学成分及其代谢产物作为方剂药效物质基础研究的切入点,会大大简化研究的复杂性^[14]。

中药血清药物化学是王喜军教授“在药物与人体相互作用等学术思想的指导下,依据中医理、法、方、药理论体系,以及中药/方剂多成分协同作用特点”提出的,适合于中药方剂有效成分研究、方剂配伍规律研究及方剂多成分药代动力学研究,以及中药有效部位群认定的理论及研究方法^[15]。用中药血清药物化学的方法进行研究,目前已经取得一定成果。比如用中药血清药物化学的方法研究茵陈蒿汤^[16]、葛根芩连汤^[17]、归苓片^[18]、芍药甘草汤^[19]、延胡索^[20]、三黄方^[21]、逍遥散^[22]、生脉散^[23]、藏药波棱瓜子^[24]、地黄^[25]、黄芩^[26]、苦参^[27]等血中移行成分,分离鉴定了六味地黄丸的体内直接作用物质^[9]等研究,为继续深入研究奠定了基础。

但是,方剂吸收入血的成分及其代谢产物不等于方剂的药效物质基础。如何更加简便快速的寻找中药及中药复方的物质基础呢?在中药血清药物化学基础上,学者又提出了一些研究思路。如采用药效差示血清色谱法研究红花的药效物质基础^[28],张宁等提出在阐明方证病本质联系基础上的方剂药效物质基础及作用机制研究^[29],以探索中药及方剂的药效物质基础。

方剂被吸收入血的成分及代谢产物包括药效成分,也包括无效成分或毒性成分。那么如何认清哪些是药效成分?是否要将这些被吸收入体的成分及其代谢产物——分离再来确定?能否不进行分离而直接分析出哪些是药效成分?如果能解决以上问题,势必大大简化药效物质基础研究的过程。为此,我们提出通过中药复方拆方药效研究与体内代谢进行相关性分析的方法,阐明药效与体内药物成分及代谢产物的定性定量关系,来揭示中药复方的药效物质基础。具体内容为:①采用均匀设计法将中药复方分成不同药物配比的若干组,分别分析中药复方及其拆方的化学成分,即化学物质基础;②进行动物试验,研究中药复方及其拆方的药效;③同时定性、定量分析原中药复方及其拆方被吸收入体内的成分及其代谢产物,即体内代谢情况;④将相应药效与药物的体内代谢进行相关性分析,揭示药效物质基础;⑤有针对性的分离制备药效物质,进行结构鉴定;⑥药效物质的药效验证。在本研究中采用均匀设计,一方面能够优化组方,更重要的目的是利用其均匀分散的统计特性来设计中药复方的拆方。各拆方组的药物配比不同,其体内代谢亦不同,由此产生不同的药效。定性定量分析不同拆方组的不同的体内代谢情况,与相应药效进行相关性分析,就能在一个较小的范围内较全面准确的分析出中药复方的药效物质基础。在本项目中采用整体动物模型进行研究,更接近于药物的实际应用情况,能更真实的反应出药物的药效及体内代谢,从

而分析药效物质基础。我们拟以姜黄胶囊(原名通脉降脂胶囊,我校附属医院院内制剂)为研究对象,分析其药效物质基础。姜黄胶囊处方由清·杨栗山《寒湿条辨》升降散化裁而来,由姜黄、女贞子、泽泻、大黄组成,临床用于治疗高血脂症、脂肪肝、高黏血症、糖尿病等属湿浊痰瘀内阻、肝肾不足者,具有降血糖、降血脂、降血黏度的作用^[30-33]。本研究通过拆方药效与体内代谢的相关性分析,研究姜黄胶囊治疗糖尿病高血脂症的药效物质基础,简化寻找药效物质基础的过程。

针对国内现有的研究基础及研究条件,我们将不同配比的药物作用于整体动物模型,利用现代药理、药化、分析等多种新技术、新理论,从研究中药复方吸收入血的成分及其代谢产物与药效的相关性来寻找药效物质基础,并有针对性的分离制备药效成分,简化药效物质基础研究的过程,提高药效物质基础研究的准确性与命中率,为中药复方药效物质基础研究提供新的思路与方法。

[参考文献]

- [1] 闰兴丽,王昌恩,林娜,等.国家自然科学基金重大研究计划中《中医药学几个关键问题的现代化研究》受理与资助情况分析[J].中国中西医结合杂志,2005,25(7):655.
- [2] 王智民.中药药效物质基础的系统研究是中药现代化的关键[J].中国中药杂志,2003,28(12):1111.
- [3] 姜鹏,窦圣姍,柳润辉,等.中药复方药效物质基础研究思路与方法[J].世界科学技术——中医药现代化,2008,10(1):11.
- [4] 罗国安.中药复方物质基础的现代研究思路[J].中华实用中西医杂志,2000,13(7):1456.
- [5] 刘建勋,任钧国.中药复方作用物质基础研究探讨[J].中药研究与信息,2004,6(12):8.
- [6] 李小娜,张兰桐,殷玮.中药复方药效物质基础研究途径与方法[J].中草药,2006,37(6):801.
- [7] 马增春,高月,谭洪玲,等.用分子中药组学研究四物汤补血的作用机制[J].世界科学技术——中医药现代化,2005,7(3):24.
- [8] 王喜军,张宁,孙晖.六味地黄丸的血清药物化学研究[J].中国天然药物,2004,2(4):219.
- [9] 王喜军,孙文军,张宁,等.六味地黄丸血中移行成分的分离及结构鉴定[J].中国天然药物,2007,5(4):277.
- [10] 刘昌孝.代谢物组学在中药现代研究中的意义[J].中草药,2004,35(6):601.
- [11] 黄熙.方剂研究策略:从方剂药理学探索组方原理[J].中国实验方剂学杂志,2002,8(2):55.
- [12] 贾韦国.吸收与代谢后寡单体复合药物——中药现代化的新尝试[J].中西医结合学报,2006,4(5):441.

- [13] 徐强. 中药成分在方剂中的作用及其研究思路[J]. 中国天然药物, 2006, 4(5): 327.
- [14] 张红敏. “病证方剂分析-吸收/代谢方剂原成分配伍”研究思路[J]. 中国中西医结合杂志, 2008, 28(9): 851.
- [15] 王喜军. 中药血清药物化学学科的形成及发展[J]. 世界科学技术——中医药现代化, 2010, 12(4): 632.
- [16] 王喜军, 孙文军, 孙晖, 等. 茵陈蒿汤不同配伍变化对大鼠血中移行成分的影响[J]. 中国天然药物, 2008, 6(1): 43.
- [17] 金慧, 王彦, 阎超. 葛根芩连汤入血成分的归属[J]. 中国中药杂志, 2008, 33(22): 2687.
- [18] 曹艺, 朱丹妮, 林志宏, 等. 归苓片血清药物化学研究(I)[J]. 中国药科大学学报, 2007, 38(6): 519.
- [19] 张梁, 徐德生, 冯怡. 芍药甘草复方大鼠血中移行组分归属分析研究[J]. 中国中药杂志, 2007, 32(17): 1789.
- [20] 程星焯, 石钺, 孙虹, 等. 延胡索活性部位入血成分的 LC-MS/MS 研究[J]. 药学报, 2009, 44(2): 167.
- [21] 赖先荣, 张艺, 郑海杰, 等. 三黄方及其单味药药效物质基础的血清药物化学研究[J]. 世界科学技术——中医药现代化, 2010, 12(4): 666.
- [22] 张宁, 李会娟, 祁永华, 等. 基于中药血清药物化学方法的逍遥散治疗黄褐斑的药效物质基础研究[J]. 世界科学技术——中医药现代化, 2010, 12(4): 643.
- [23] 吴芳芳, 王喜军, 韩莹, 基于 UPLC-HDMS 技术的生脉散血清药物化学初步研究[J]. 世界科学技术——中医药现代化, 2010, 12(4): 657.
- [24] 刘军, 陈兴, 张伊, 等. 藏药波棱瓜子的血清药物化学初步研究[J]. 成都中医药大学学报, 2010, 33(2): 93.
- [25] 张雅阁, 李更生, 王慧森, 等. 地黄化学成分血清药物化学的初步研究[J]. 中医研究, 2010, 23(5): 32.
- [26] 陈平平, 董婉茹, 曹敏, 等. 黄芩血清药物化学的初步研究[J]. 中医药信息, 2010, 27(5): 32.
- [27] 孙健, 孙明杰, 范斌, 等. 基于质谱分析的苦参血清药物化学研究[J]. 世界科学技术——中医药现代化, 2010, 12(4): 647.
- [28] 乔逸, 杨志福, 田云, 等. 药效差示血清色谱法研究红花的药效物质基础[J]. 中国药师, 2010, 13(5): 624.
- [29] 张宁, 李铁男, 任燕冬. 基于方/证/病本质联系的方剂药效物质基础及作用机制研究构想[J]. 时针国医国药, 2010, 21(5): 1284.
- [30] 喇万英, 韩淑英, 张印朋, 等. 通脉降脂胶囊治疗高脂血症合并脂肪肝的临床疗效观察[J]. 中国综合临床, 2005, 10(21): 893.
- [31] 韩淑英, 刘敏, 喇万英, 等. 通脉降脂胶囊对脂肪肝大鼠模型脂代谢的影响[J]. 中国临床康复, 2005, 9(7): 108.
- [32] 喇万英, 李玉林, 李丽华, 等. 通脉降脂胶囊治疗高脂血症临床观察[J]. 综合临床医学, 1997, 13(6): 557.
- [33] 王啸. 姜黄胶囊防治糖尿病性心肌病的实验研究[D]. 唐山: 华北煤炭医学院, 2007.

[责任编辑 邹晓翠]