

• 综述 •

# 中药复方效应物质基础的研究进展及展望

马春涛, 雷 燕(中国中医研究院西苑医院心血管实验室, 北京 100091, China)

**摘要:** 中药复方物质基础及作用机制的研究是中医药科学化和现代化的关键。对近 20 年来, 该领域的研究进展及方法进行了简单的回顾综述, 并就复方效应物质基础研究中所碰到的具体问题及难点如实验对象的选择、样本的处理、检测方法、效应成分的确定等进行了总结分析。多学科交流协作的加深、新方法的涌出会为复方的研究带来发展。

**关键词:** 复方; 效应物质基础; 复方药代动力学

中图分类号: R285 文献标识码: A 文章编号: 1005-9903(2003)03-0046-04

## Progression on Studies of the Effective Components of Decoction

MA Chun-tao, LEI Yan

(Cardiovascular Division, Xiyuan Hospital, China Academy of TCM, Beijing 100091)

**Abstract:** The studies on the effective compounds of decoction are the key on the development of Traditional Chinese Medicines. A review, including the progression and methods on the effective compounds of decoction, was made, based on the summary of many reports. At the same time, some hard problems were analyzed, such as how to choose the experiment object, sample preparation and mensuration, to verify the effective components. The deeper intercommunion among the correlative subjects and a flood of new thoughts would accelerate the study of decoctions.

**Key words:** Decoction; Effective Compounds; Pharmacokinetics

中药复方是中医药理论的具体体现, 复方的研究是中医药现代化、科学化的关键。多年来, 中药复方的临床、药理研究发展比较迅速, 并深入到分子生物水平。但复方长期临床使用, 其有效的物质基础究竟是什么? 中药复方的体内代谢过程又怎样? 这成为中医药及其相关学科亟待阐明的课题。近年来, 对于中药复方物质基础的研究已开始起步, 并逐渐受到重视, 就此, 笔者对近年来该领域的研究做一综述并提出自己的见解与同行讨论。

### 1 研究概况

关于中草药药物代谢的报道始于 1963 年, 但在 60、70 年代相关研究却很少, 共 30 余篇, 并且多限于单一成分或单味药的研究。也许由于中药复方效应物质基础的研究难度大、影响因素多等原因, 致使相关研究往往望而却步, 相对于化学药物来讲, 研究发展缓慢。但近 10 年来, 随着对复方研究的逐渐重视及迫切需要, 以及检测手段的逐步升级和多学科在复方研究上相互交流的增进, 对该领域的研究也加大了步伐, 出现了一些新方法、新的研究思路。如 80 年代末田代真一等<sup>[1]</sup>提出的“血清药理学”, 用含

药血清代替复方粗提物进行药理研究, 并将其应用于复方药代动力学研究; 90 年代初期, 受日本学者等<sup>[2]</sup>研究的启发, 国内黄熙等<sup>[3]</sup>以血药浓度法为基础, 进行了复方体内成分测定的研究, 提出了“复方效应成分动力学”假说; 还有小桥恭一<sup>[4]</sup>、韩国柱<sup>[5]</sup>等对中药有效成分的肠道菌群代谢过程的研究; 曹治权<sup>[6]</sup>提出的“中药配位化学学说”等等, 新方法、新思路精彩纷呈, 为该领域的研究带来了勃勃生机, 呈现出良好的发展前景。

### 2 对复方效应物质基础的认识

什么是中药复方的效应物质基础(有效成分)? 曾经一些学者认为<sup>[7]</sup>: 中药复方由多味中药组成, 复方的作用是每味中药所含的几十种乃至上百种成分的综合效应, 复方的效应物质基础就是复方所含的全成分。随着“血清药理学”的提出及复方药理学的发展, 对复方有效成份的认识逐步达成一个共识: 即服用复方后进入血液的成分是真正有效的成分, 其中包括方药的固有成分及其代谢产物, 以及它们在对机体直接作用时产生的生理活性物质。

那么吸收入血的成分是否都是复方的物质基础? 一些观点认为<sup>[1]</sup>, 服用含有多种已知或未知成分的复方后, 有效成分经消化道、肠道菌群等的作用

发生化学变化,有的直接排泄,有的被选择性的吸收,再经肝酶作用,进入血液的成分,都直接或间接的发挥功效,它们是复方的有效成分;另有学者<sup>[8]</sup>认为:某些吸收入血检测到的成分,经过富集和提纯后需要加大到原来在血清中的浓度许多倍时,才具有与该复方相关的药理作用,这样的化学成分不应视为复方的有效成分,所以在血中检测到的化学成分不一定是复方的有效成分。

中药复方是在中医基础理论指导下,针对某一病证,辨证论治,按君臣佐使等组方原则组成的。笔者认为,中药复方在血中可检测到的成分一般含量均很低微,多为纳克级甚至更低;另外,中药复方多药效温和,一些复方需要较长时间才能表现其药理作用,同时复方各成分之间相互协同。拮抗,或间接作用于机体发挥作用,在验证其效应时可能会受到所选择的药理指标及实验方法等的限制。所以中药复方的效应物质基础是服用复方后在体内(血、尿、胆汁、肠道内容物等)检测到的,对某一病证有效的成分。它来源于复方本身所含成分以及药物与机体作用所产生的新成分,既不是复方全成分机械的综合,体内检测到的某个成分也不能完全代表。在研究复方的效应物质基础时,药物组成成分的研究会给体内有效成份的测定提供参考、对照,是研究的基石;对体内已知的某种成分的测定会给整个复方的研究提供信息、指导,是研究的必经之路;对检测到的成分做相关病证的药效研究是对效应物质基础的确认。

### 3 研究方法

20世纪80年代初期,出现了以效应为指标研究复方药代动力学的研究方法,即生物效应法<sup>[9]</sup>,包括药理效应法、毒理效应法和微生物法。该法避开了血药浓度测定,从中医药的整体思想、辨证论治等理论出发,直接求算药动学参数,反映复方效应。为中药体内有效浓度低、尚无适宜化学法定量活性单体的浓度,提供了方法学,在一定时期大大推动了复方药代动力学的发展<sup>[10]</sup>。但鉴于生物的差异性、测定方法的限制等<sup>[11]</sup>,对于体内成分仍不能明确说明。90年代后期,由于仪器分析技术的发展,采用血药浓度法对中药复方的研究逐渐增加。

体内药物浓度法:在给药后不同时间,运用现代的分析测试技术测定体内一种或几种成分的药物浓度,建立药动学模型,计算药动学参数,从而阐明中药在体内的动态变化规律。最初体内药物浓度法主

要以测定血液中的药物浓度为主,故称血药浓度法。中药复方是通过多味药物同机体相互作用而发挥效应,在研究的过程中,研究者也逐渐认识到:复方在体内浓度很低,不易检测,求算每种成分的药代动力学(PK)参数很难实施;复方作用复杂,一种成分的PK参数并不能代表整个复方的代谢特征;同时药物中原有成分在体内产生的代谢物并非只有一种代谢途径等等,这些问题对原有测定方法提出了新的要求。经过研究者的努力探索,对此方法有了进一步的研究发展,把研究的重点从对血中的某一成分的PK研究,转到体内样本(血、尿、胆汁、组织等)多成分的定性定量,以及有效成份的药效验证研究上来。

**3.1 实验对象的选择** 基于血尿样本的易采集、痛苦小等因素,在对中药的有效成分研究中获得了不少的人体的PK数据<sup>[12]</sup>。另外,实验动物以大鼠、犬较为常用,猪、兔、小鼠也有选用。但在获取有效成份的药时浓度曲线时,小动物,如大鼠,往往不能保证取样的连续性<sup>[13]</sup>,需用大量样本来弥补。同时因为数据的连续性不易保证,使药动学-药效学(PK-PD)相关性实验研究受到影响。

**3.2 样本的选择及处理** 血样是最为常用的测定样本,其次是尿液、粪便、胆汁以及组织等。另外还可用唾液、汗液等作为样本,但目前相关研究尚鲜见报道。在血样的处理中,常用的有液液萃取(溶剂加入提取法)、固相萃取等。中药复方不同于西药化学合成药物或单体成分,其体内成分由多种性质不同的成分组成,如有机酸、生物碱、苷类、多糖类等,这样在样本处理过程中,可能需用不同提取方法处理样本,才能保证各种成分尽可能提取出。可考虑多步提取方法相结合,如日本学者<sup>[14]</sup>用快速流动分馏技术对小柴胡汤体内成分依次提取并检测。目前灵敏度高、多选择性、简单可重复的方法将会成为趋势。一般尿液中所含成分浓度相对较高,易采集,为体内成分及其代谢物的检测、合成鉴定提供了方便。另外,目前发现许多中药有效成分被肠道菌群代谢后发生转化,产生具有较强药理活性的代谢产物<sup>[15]</sup>,所以对肠道内容物、尿液、粪便等中的代谢产物分析可进一步明确中药有效成分的代谢转化过程。

**3.3 体内成分的检测** 中药复方组成繁杂,成分含量低,口服后生物利用度可能更低,给复方体内成分的检测增加了难度,这样就对检测手段及方法提出了较高的要求。从逐渐已被淘汰的同位素标记示踪

法(RIA)、比色法,到目前常用的荧光法、高效液相色谱法(HPLC)、酶标免疫(EIA)、薄层扫描色谱法(TLC)、高效毛细管电泳法、原子吸收分光光度法(AAS)、气相色谱质谱联用(GC-MS)、液相色谱联用(LC-MS)、核磁技术(NMR)等,新技术新方法逐步运用到复方研究中来。HPLC与不同检测器的联用,使得同步检测不同性质的成分成为可能,ESI/APCI-MS、NMR及红外光谱等可进一步确定体内成分的结构等,仪器分析技术的成熟及科技的飞速发展,对有效成分的定性、结构分析等提供了有利的支持。在检测中应注意,不应只用一种检测器,以防漏检性质有异的成分。

**3.4 试验模型的选择** 对复方效应物质基础的研究中,目前研究模型的选择一般以健康动物为主,这可能是基于中医的证候目前仍存在一些不确定的因素。但也有学者对病证情况下的复方药代动力学研究做出了探索:日本学者田中茂等<sup>[16]</sup>测定三黄泻心汤中大黄酸的浓度,发现不同“证”的病人血药浓度有很大差异;文爱东等<sup>[17]</sup>测定了阿魏酸在正常及血瘀证兔体内的浓度,对证与药动学的联系做了初步分析;黄熙等<sup>[18]</sup>观察了正常及血瘀模型大的川芎嗪药物动力学特征与血流动力学,对“辨证药动学”假说给予验证,对复方在病理状况下的体内成分的PK做了阐述。笔者认为,正常及病理模型状态下,体内物质基础是否有大的变化,目前仍需要进一步研究来证明,但在复方物质基础的研究过程中,用PK-PD模型来确定体内的成分是否为物质基础时,应选择多个经典可靠的模型及药效指标来验证。

**3.5 效应成分的确定** 体内检测到的成分可能来源于组成复方的中药及其在体内的代谢产物、药物与机体相互作用产生的生理活性物质等,在对检测到的有效成分定性后,进行相关药效试验,并可同步进行药效学与药动学相关研究,从而确定复方的效应成分。在进行研究中,应以简单、敏感、特异性强的药效指标为主。金井正行<sup>[19]</sup>以皮肤温度为疗效指标,发现当归四逆加吴茱萸汤的疗效变化与血中甘草甜素的浓度改变相关;任平等<sup>[20]</sup>以胃动素(MOT)等为指标,研究发现大鼠胃肠动力的异常与甘草甜素的药动学特征有关。值得一提的是,计算机对药效药代动力学过程仿真模拟技术的发展以及软件平台的开发,辅助了中药复方的研究,为有效成分的确定带来了发展。

体内药物浓度法大大促进了复方药理、药代学

的发展,但随着中药复方物质基础研究进程的加快,对研究方法提出了更高的要求。单靠一种研究方法不可能解决这样复杂的问题,在研究中,可考虑多种研究方法相结合,不宜举其一而抑其余。

#### 4 存在的问题

由于中药复方组方的复杂性,有效成分含量低微,这给体内成分的检测带来了很大困难。考虑加大药量或进一步富集、纯化样本,结果可能会有所改善,但这些都对样本的处理、检测条件的选择优化提出了更高的要求;另外,对体内一二种成分的检测,并不能代表整个复方的效应成分,但就研究方法来说,一二种成分的检测相对简单,不妨考虑由简到繁,在逐步研究过程中不断地提供一些信息,对复方了解逐步加深后,可能会寻找到新的突破口。

中药复方是在整体观念的指导下,以辨证论治为原则,因证而论方,但在动物实验研究中,证的模型相对于疾病模型欠稳定、成熟,较系统的研究仍显不足。目前,病证结合模型在中药药理研究中很常用,对于复方的效应物质基础,也不妨在此基础上,以病证结合模型为依托,用多个指标,借助计算机软件系统从不同侧面来说明,应避免用某一成分的PK参数来代表复方的药动力学规律。

#### 5 展望

近年来,中医药现代化进程的加快,带动了中药复方物质基础的研究进程。中药复方有其独特的理论体系,对于复方的研究可以借鉴西药的研究方法,但不是完全照搬。对于复方效应物质基础的研究涉及到中医学、药理、药化、制剂、数学、计算机等多个学科,虽然目前研究仍处在初级阶段,但多学科互动协作交融,新技术、新方法的出现也为复方的研究发展带来了新的思路和发展。鉴于复方研究难度大、较复杂,宜选用疗效确切、药物及单味药化学研究丰富扎实的经典小复方,如芍药甘草汤、参附汤、补阳还五汤等。在多学科共同商榷、协作的基础上开始。同时,在对复方的有效成分或有效部位有了一定研究积累时,可对原方进行优化改造,借助制剂工艺研究,创造新的复方。

#### 参考文献:

- [1] 田代真一. 血清药理学と血清药化学——汉方の药理学ガロ始まつた药物血中浓度测定の新しい世界[J]. TDM研究, 1988, (5): 54-57.
- [2] 寺泽捷年. 甘草次酸体内代谢研究II——大鼠体内代谢[J]. 国外医学·中医药分册, 1987, 9(2): 31-33.
- [3] 陈可冀. 复方丹参片的质量有待提高. 迈向21世纪的

- 中西医结合[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 1991. 207-261.
- [4] 小橋恭一. 肠内フローラによる药物代谢[J]. 微生物, 1985, 1(4): 26-31.
- [5] 韩国柱. 药物在肠道的代谢及其对药物作用的影响[J]. 药学通报, 1985, 20(5): 294-296.
- [6] 曹治权. 中药药效的物质基础和作用机理研究新思路[J]. 上海中医药大学学报, 2000, 14(1): 36-39.
- [7] 吴凤镗, 吴蔚, 田军. 中药现代化理论和方法研究[J]. 天然产物研究与开发, 1999, 11(2): 93-96.
- [8] Wang Y, Wang BX, Liu TH, et al. Metabolism of Ginsenoside Rg<sub>1</sub> intestinal bacteria II. Immunological activity of Ginsenoside Rg<sub>1</sub> and Rh<sub>1</sub>[J]. Acta Pharmacol Sin, 2000, 21: 792-795.
- [9] 徐叔云. 药理实验方法学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1982. 406-408.
- [10] 富杭育, 贺玉琢, 周爱香, 等. 经发汗的药效法再探麻黄汤、桂枝汤、银翘散、桑菊饮的药物动力学[J]. 中药药理与临床, 1992, 8(5): 1-4.
- [11] 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): 104-106.
- [12] Cui JF, Garle M, Bjorkhem I, et al. Determination of aglycones of ginsenosides in ginseng preparations sold in Sweden and in urine samples from Swedish athletes consuming ginseng[J]. Scand J Clin Lab Invest, 1996, 151-160.
- [13] 任平, 黄熙, 张莉, 等. 不同脾虚时期大鼠甘草甜素药物动力学特征及其机制的探讨[J]. 成都中医药大学学报, 2000, 23(3): 30-32.
- [14] Masato H, Kitaro O, Chizu T, et al. Systematic analysis of postadministrative saibokur-to wrine by liquid chromatography to determine pharmacokinetics of traditional Chinese medicine[J]. Biome Chromastogra, 1997, 11: 125.
- [15] 赤尾光昭. 肠内菌酵素による生药成分の代谢と活化[J]. 和汉医药学杂志, 1992, 9(1): 1-13.
- [16] 田中茂. 血中浓度测定法对汉方方剂“证”与疗效决定法的开发[J]. 国外医学·中医中药分册, 1998, 10(3): 58-59.
- [17] AD Wen, X Huang, YP Jiang, et al. High performance liquid chromatographic determination of free ferulic acid in serum of rabbits with blood stasis[J]. Acta Pharmaceutica Sinica, 1995, 30(10): 762-767.
- [18] 黄熙, 蒋永培, 藏益民, 等. 心血瘀阻犬的川芎嗪药动力学特征与血流动力学研究[J]. 中国中西医结合杂志, 1996, 16(6): 352-354.
- [19] 金井正行. 当归四逆加吴茱萸汤体内动态的探讨: 与热像图比较[J]. 国外医学·中医中药分册, 1994, 16(1): 30.
- [20] 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动力学特征的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 1997, 17(1): 45-47.