

中药复方药代动力学研究概况

向大雄¹ 李焕德¹ 胥新元²

(1 中南大学湘雅二医院临床药学研究室, 长沙 410011)

(2 湖南省中医药研究院附属医院药剂科, 长沙 410006)

中图分类号: R285, R969.1 文献标识码: A 文章编号: 1005-9903(2002)01-0061-04

与现代医学相比较, 中医药以整体观念, 辨证施治和复方用药为特点。千百年来, 中药复方一直是中医治疗疾病的主要手段, 随着中药化学和中药药理学的发展, 人们认识到中药复方治疗疾病的物质基础是复方中所包含的各种化学成分。但是由于中药复方纷繁复杂, 每一复方都包含成百上千种化学成分, 究竟是哪一种或几种主要成分起作用? 他们的作用方式有何差异? 各种成分之间协同或拮抗作用如何? 在煎煮和服用过程中吸附、络合、分解、沉淀等物理、化学变化怎样? 这一系列问题均未得到确切答案, 也是西方医学难以接受中药的症结所在。药理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, 具有整体、综合、动态的特点, 与中医药的整体观念和辨证施治有异曲同工之处, 特别是时辰药理学、移植器官药理学、群体药理学、对映体和代谢物药理学、药理学——药效学(PK-PD)结合模型的研究等使药理学更具整体、微观特征, 成为药理学研究的重要组成部分。因此, 运用药理学方法研究中药复方, 定量表达复方中各种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, 也可能是回答上述问题的前提和基础。国内外学者近十多年的努力大大推进了中药复方药理学研究。

1 中药复方药理学研究方法

1.1 血药浓度法 根据中医药理论, 运用现代化的分析测试技术与方法, 选定复方中所含一种或数种已知化学成分,

对用药前后的受试对象(人或动物)进行动态定时的血药浓度监测, 使用药理学软件进行数据处理, 确定药理学模型、计算药理学参数, 拟合药时曲线。这是目前普遍采用的一种方法。这一方法虽能定量表达一种或几种成分在体内的动态过程, 客观反映它们对机体的作用及在机体内的命运, 但由于所测化学成分只是复方中众多化学成分的几种, 因而只能部分反映“母方”, 不能完全代替复方药理学。

该法常用的检测方法主要有分光光度法、原子吸收法、薄层扫描法、气相色谱法、高效液相色谱法、酶标免疫法、气-质联用法、液-质联用法等, 近年来3D-HPLC的出现, 使同步检测多组物质成为可能, 尤其能区分保留时间相同而UV波长不同的化合物, 特别适合于中药复方多组分的定性定量。

1.2 生物效应法 中药复方成分复杂, 有的有效成分不明, 或有效成分虽明确但缺乏有效的定量分析方法, 不能用血药浓度法研究复方的药代动力学。为解决上述问题, 80年代初期出现以效应为指标的药理学方法, 即利用生物效应直接求算复方的药理学参数, 从而更真实地反应复方效应的整体效果。常见的方法有药理效应法、毒理效应法和微生物法。

1.2.1 药理效应法: 在一定条件下, 体内药量与药理效应存在对应关系, 药理指标常能定量地反映药物在体内的动态过程(变化)。只要选择适当的药理指标, 如血压、痛阈等, 就可以间接地求算半衰期、达峰时间等药理学参数。卢贺起^[1]等以血小板聚集抑制率作为药理效应指标, 测定了四物汤的药理学参数, 结果表明: 家兔口服四物汤后符合开放一室模型, $t_{1/2\alpha} = 0.37h$, $t_{1/2\beta} = 0.4h$, $t_p = 0.56h$; 周京滋、刘延福^[2,3]等

采用小鼠热板法测定不同时程的痛阈研究四逆汤和小活络丸的药效半衰期,均有一定代表性。

1.2.2 毒理效应法:该法是将血药浓度法中多点测定原理与动物急性死亡率测定药物蓄积性的方法结合,以急性死亡率为指标,推算药动学参数,适用于药理效应和毒理效应为同一组分(单体或有效部分)产生的中药复方。此法又分为急性死亡率法和 LD₅₀ 补量法。如含毒剧药马钱子的复方九分散、疏风定痛丸等,有效成分均为生物碱,研究表明马钱子在体内吸收迅速,给药后 10 至 20min 达到峰值,兔体内九分散呈一室模型,而疏风定痛丸吸收较九分散慢^[4],从而降低了毒副作用,为临床合理应用此类中药复方以及选择适宜剂型提供了依据。龚文贤^[5]等用此法研究了附子理中丸药动学,结果表明该复方在小鼠体内按一级动力学消除,呈二室开放模型, t_{1/2α} = 0.1822h, t_{1/2β} = 11.2888h。

1.2.3 微生物指标法:此法又可称为琼脂扩散法,主要用于测定体液中的抗菌药浓度,根据抗菌药在含有试验菌株的琼脂平板中扩散,产生抑菌环,在一定浓度范围内,其抑菌环直径大小与浓度对数呈线性关系,由此可根据回归方程求出未知的样品浓度。此法实际上是血清药理学的一种,但由于多数中药成分体外抑菌效果不理想,故虽然指标明确,但测定的药物数目有限。

2 中药复方药动学研究实践

本文收集了自 1990 年以来已进行过药动学研究的部分复方,见表 1,从表中可以发现,药动学研究初期主要以生物效应法为主,而在后期,由于仪器分析技术的发展,使直接测定生物样本中指标(有效)成分变成现实,故后期研究以血药浓度法为主。

表 1 近 10 年来中药复方药动学研究实例

复方或制剂名	药动学研究方法	观察指标	参考文献
四物汤	药理效应法	血小板聚集抑制率	[1]
四逆汤	药理效应法	痛阈	[2]
小活络丸	药理效应法	痛阈	[3]
九分散	毒理效应法	急性累积死亡率	[4]
四君子汤	血药浓度法	川芎嗪、甘草甜素	[9, 19]
参附注射液	毒理效应法	急性累积死亡率	[20]
羚羊感冒胶囊	毒理效应法	急性累积死亡率	[21]
麻黄汤	药理效应法	解热、发汗	[22, 23]
如意金黄散黑膏药	血药浓度法	小檗碱	[24]
清开灵注射液	血药浓度法	黄芩甙	[25]
健脑合剂	毒理效应法	LD ₅₀	[26]
附子理中丸	毒理效应法	LD ₅₀	[27]
痛经口服液	药理效应法	痛阈	[28]
银黄冲剂	血药浓度法	黄芩甙	[29]
天麻钩藤饮	药理效应法	血压、痛阈、惊厥指数、睡眠时间	[30~ 33]
心舒口服液	血药浓度法	阿魏酸	[34]
芍药胶囊	血药浓度法	芍药甙	[35]
复方丹参滴丸	血药浓度法	丹参素	[36]

3 中药复方药动学的研究与中医药理论的关系

3.1 复方药动学与中医“证”的关系 随着中医“证”本质研究的深入,日本学者已证实“证”动物模型有基因异常的特点,人类不同中医“证”也存在遗传基因异常。有人认为遗传是造成不同“证”药动学参数可能存在差异的重要依据^[6]。那么,复方药动学与中医“证”是否存在某种微观的联系呢?1986 年日本学者田中茂^[7]等用 HPLC 法测定三黄泻心汤中大黄酸在人体中的浓度变化,发现不同“证”的病人,其血药浓度有很大差异。黄熙博士^[8]等人研究了补骨脂中药及补骨脂混合晶体在荷 S₁₈₀ 肉瘤大鼠体内补骨脂血药浓度变化,发现血瘀证大鼠和非血瘀证大鼠体内补骨脂血药浓度量差异很大。任平^[9]等人研究了正常大鼠组、脾虚证大鼠组和四君子汤治疗组大鼠口服磷酸川芎嗪后的药动学特征,结果除 T_p 和 VFC(表现分布容积)外,其余参数三组间有显著差异(P < 0.01),而正常组与四君子汤组差异不明显。这不但说明不同“证”药动学有差异,而且表明四君子汤(健脾方剂)可改善脾虚模型大鼠的临床症状,改善脾虚证大鼠磷酸川芎嗪的药动学特征。黄熙博士等在此基础上提出了“证治药动学”新假说的理论^[6]。证治药动学(syndrome and treatment pharmacokinetics)包括辩证药动学和复方药动学两个概念,前者指同一药物的不同证的药动学参数经统计学处理,有显著差异,这种差异明显影响药物疗效和毒副作用,经辩证施治后这种差异可减小或消失。该理论的主要依据是人体与中药复方之间存在相互作用的规律。

3.2 复方药动学与中医药配伍的关系 配伍是中药复方用药的理论基础,按君臣佐使理论组成的复方具有“七情”的配伍效应,即有协同或拮抗作用,可表现为血药浓度的增减,吸收快慢等。常向明等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学参数^[10];寺泽捷年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药动学浓度^[11];汪宝琪等人用化学发光法研究证明了牡丹皮和徐长卿中丹皮酚药动学参数有显著差异,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^[12]。黄熙博士等人在此基础上又提出了“复方效应成分药动学”新假说,认为中药复方的君臣佐使(配伍)可明显影响彼此化学成分在体内的药动学,并与疗效和毒副作用密切相关^[13]。

4 中药复方药动学研究中的几个问题

4.1 中药复方组成的复杂性。中药复方由数味生药组成,每味生药含多种化学成分,本身就是一个小“复方”。多味生药组成的复方所含成分更是多达几十甚至几百种,对每种成分都进行研究既无必要也不可能,选择何种(类)成分为指标成分才能“代表”整方,能否代表整方显得尤为关键。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甙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。庞志功等研究了大黄中大黄素、大黄酚(游离型蒽醌)的药动学参数,发现二者虽结构极性相似,但由于活性基团不同,因而

药动学参数也不同^[14]。复方的复杂性还表现在处方中药味功能的差异,在用效应法时可能涉及多个药理指标。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。

4.2 复方中有效(指标)成分含量低,难以检测。多数中药有效成分含量低,只有少数成分在药材中含量较高,但经制剂处理、服用时胃肠道的吸收等损失,最终进入血液的种类和数量都大为减少,难以检测。这也是目前复方药动学研究局限于少数药味(成分)的主要原因。但随着微量和超微量检测仪器的发展,这一问题有望解决。

4.3 处方环境不确定,药动学研究难具规律性。除中成药外,中药复方大多辩证施治,处方因证而异,同一药味可处于不同处方环境中,起不同作用,受影响因素多,这是与西药显著不同之处。再加上一证多病、一病多证等复杂辩证,用药动学诠释药效、寻求宏观与微观的切合点不一定有规律可循。因此仍有部分学者对中药复方药动学研究的可行性和意义持怀疑甚至否定态度^[15-18]。

5 结语

中药复方药动学研究已开展 10 多年,对多个复方进行了探索性研究,并取得一定进展。尤其是“证治药动学”、“复方效应成分药动学”理论的出现,让人耳目一新,这是将药动学与中医药理论结合的有益尝试。但从总体上看,上述理论仍未脱离化学药物(西药)药动学范畴。鉴于中医理论对“证”的重视和中药复方用药的特点,笔者认为今后的研究应集中在“证”动物模型基础上的多指标化学成分药动学研究方面,用多个指标从不同侧面反映在中医药理论指导下的复方多成份的药动学特征,并研究各个指标性成份药动学参数的差异及与中医理论的内在联系,特别应注重采用新技术新方法,如 GC/MS、LC/MS、LC/MS/MS 等先进的检测分析设备与技术,建立多维多息方法;针对单一成分药动学方法的不足,尝试研究复方中主要药物有效部位或有效部位群(总黄酮、总蒽醌、总生物碱等)的药代动力学特征;积累同一药物(或指标成份)在不同处方环境、针对不同证的药动学参数,以便寻求是否存在规律以及存在怎样的规律。

色谱联用技术用于中药复方的多组分定性定量研究已有报道^[19,20],为定量研究体内复方来源化学成分提供了可借鉴的方法。如果复方药动学研究能与解决复杂体系的数学方法如模式识别、人工神经网络技术等相结合,中药复方药动学研究就一定能够有所突破。

参考文献:

[1] 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.
[2] 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.
[3] 刘延福,赵福民,周毅生,等.小活络丸镇痛药效成分的药物动力学研究[J].中成药,1994,16(3):34.
[4] 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.
[5] 龚文贤,张志荣,侯世祥.小鼠急性死亡率法测定参附注射液药物动力学表观参数[J].华西医科大学学报,1993,24(4):385.
[6] 黄熙,臧益民,夏天.试论“证治药动学”新假说[J].中药药理与临床,1994,10(6):43.
[7] 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,1988,10(3):58.
[8] 黄熙,蒋永培,杨易灿,等.补骨脂素混合结晶在健康和 S₁₈₀小鼠体内的药代动力学研究[J].中草药,1991,22(8):361.
[9] 任平,黄熙,蒋永培,等.四君子汤对脾虚大鼠胃动素及川穹嗪药物动力学特征的影响[J].中国中西医结合杂志,1997,17(1):45.
[10] 常明向,徐莲英,陶建生.当归及其配伍对当归芍药汤的药动学研究[J].中药药理与临床,1992,8(4):34.
[11] 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.
[12] 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.
[13] 黄熙,陈可冀,任平.“复方效应成分动力学”新假说的科学证据、要素、意义及前景[J].中国中药杂志,1997,22(4):250.
[14] 庞志功,汪宝琪,李生有.大黄素大黄酚在兔体内药代动力学研究[J].西安医科大学学报,1993,14(4):346.
[15] 潘思源.试论中药药理学的基础研究[J].中药药理与临床,1993,9(5):40.
[16] 王建华.中药药理研究的途径[J].中药药理与临床,1993,9(1):42.
[17] 张明,侯世祥,廖工铁.复方中药制剂药物代谢动力学研究进展(II)-研究成果、意义、方法评价与展望[J].华西药学杂志,1993,8(1):38.
[18] 黄教成.建国以来中草药有效成分药物代谢动力学研究[J].药学学报,1987,22(7):553.
[19] 赵志强,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效动力学研究[J].中药药理与临床,1999;15(2):6.
[20] 赵志强,俞晶华,陆跃鸣,等.天麻钩藤饮等三方对小鼠惊厥的药效动力学研究[J].中药药理与临床,1998;14(6):4.