

# 方剂研究策略: 从方剂药动学探索组方原理

黄 熙

(第四军医大学西京医院, 西安 710032; 北京大学中医药现代研究中心, 北京 100083)

**摘要:** 目前拆方围绕君臣佐使的 PK 实验研究尚属空白。从方剂化学物质基础, 从方剂体内活性成分分析及其药动学等角度, 阐明君臣佐使组成原理与科学内涵, 对开辟创制科学新方的新途径, 对促进中药药理学的发展与成熟, 对方剂复杂体系, 走向国际复杂系统研究领域, 均具有重要意义。

**关键词:** 方剂; 组成原则; 药动学

中图分类号: R285, R969.1 文献标识码: A 文章编号: 1005-9903(2002)01-0055-04

## A Traditional Chinese Medicine Remedies (TCMRs) Research Strategy for Exploring Composing Mechanism of TCMRs from Their Pharmacokinetics

HUANG Xi

(Xijing Hospital, Fourth Military Medical University, Xi'an 710032, China)

**Abstract:** The pharmacokinetic study according to “junchenzhuoshi” composing mechanism of TCMRs has not been reported so far. A research strategy is advanced from the TCMRs chemical substances base, in vivo active components analyses of TCMRs and their pharmacokinetics to elucidate “junchenzhuoshi” composing mechanism of TCMRs. It has important significance to create new scientific TCMRs, promote the development of TCMRs pharmacology and complex system.

**Key words:** TCMRs; Composing mechanism; Pharmacokinetics

最近, 以多种方法检索到植物药复方药动学摘要 100 余篇。其中方剂药动学文献 30 余篇<sup>[1-9]</sup>, 多进行固定方剂药动学(PK)研究, 以解析中药“mystery (奥秘)及其活性成分<sup>[1,2,6]</sup>”。我们主张拆方围绕君臣佐使进行 PK 研究<sup>[10-12]</sup>并

初步尝试<sup>[13-15]</sup>。从方剂化学物质基础, 从方剂体内活性成分分析及其药动学等角度, 阐明君臣佐使组成原理与科学内涵, 对开辟创制科学新方的新途径, 对促进中药药理学的发展与成熟, 对方剂复杂体系<sup>[16]</sup>走向国际复杂系统研究领域<sup>[17]</sup>, 均具有重要意义。

方剂组成原理基础研究的前提条件: 方剂组成原理的基础研究要在有限时期内, 用有限的经费来解决这一复杂问题, 必须限制或具备研究条件。因此, 应首先选择具有代表

收稿日期: 2001-08-15

基金项目: 国家自然科学基金科学基金资助项目(30070912; 39870932); 高等学校骨干教师资助计划, 北京大学科研课题(985)

性的并且临床、化学、药理的前期性工作积累多的疾病及其防治所用方剂;其次,还要方剂的君臣佐使明确、有良好疗效、且衍生新方多等;第三,要多选公认、易重复、实验周期短、快速的主要药效指标;第四,所治疗中医证的本质研究必须成熟,回避争议较大的领域,即用简单工具和方法解决复杂问题。综上所述,符合上述条件者当推缺血性心脏病(IHD)血瘀证和冠心II号方。

### 1 为什么选择 IHD 及其血瘀证作为组方原理研究对象?

因为 IHD 相对脑血管病、肿瘤、免疫性疾病和炎症发热性疾病等,其病因病理更清楚,更少争议。IHD 主因冠脉血流量(CBF)减少,其本质病理改变是心肌细胞因缺氧而坏死或凋亡。IHD 的主要证型是血瘀证<sup>[18]</sup>。血瘀证与现代心血管系统异常指标之间的相通之处和共识更多,争议较少。

### 2 为什么选冠心 II 号汤剂?

主因其临床疗效确切、药味数目适当、组方原则较严谨;其制剂含量、基础药效与临床研究均为汤剂及其相关剂型,便于君臣佐使灵活加减分组实验研究;其单味药药效、植化及其药效研究积累更多。冠心 II 号除降香外,丹参、川芎、芍药、红花四种单药的药效研究均较清楚,这些单味药材及其汤剂中植化单体成分主要有丹参素、原儿茶醛、川芎嗪、阿魏酸、芍药甙、红花甙、红花黄色素、丹参酮 II A、儿茶精和没食子乙酸等,这些单体的药效及其部分 PK 也进行了较深入的研究。主要药效指标还是围绕增加 CBF,抗心肌缺血,降低血粘度,抗血栓形成,抗血小板聚集,减小心肌梗面积等<sup>[19-24]</sup>。我们还进行了该方及其主要药物 PK 等研究达 9 年<sup>[4,10-15]</sup>。以上研究成果,适合本项目从化学物质基础、药理学 PK 比较冠心 II 号与组成药物的差异等方面阐明组方原理。以上仅能说明冠心 II 号是相对较好的候选方剂,并不是说该方没有缺陷。

### 3 方剂煎液化学成分测定给方剂组成原理基础研究的启示

**3.1 严永清课题组** 方剂整方合煎产生新成分并有独特疗效,合煎疗效比分煎合液疗效好,其启示性在于,本项目需要注意方剂与君臣佐使分煎、合煎等多组合中,化学成分变化及其与药效的关系,方剂合煎产生新成分是否进入体内并产生作用?严永清等证明生脉散 3 药合煎比分煎合液疗效好,从生脉散红参、五味子和麦冬 3 药合煎中得到一种新成分——5 羟甲基-2-糖醛(5-HMF)<sup>[25-27]</sup>。

**3.2 方剂煎煮产生配位/分子络合物,游离单体不能代表方剂疗效<sup>[28]</sup>**

**3.3 方剂进入体内单体成分能代表母方疗效** 本间真人实验证明柴朴汤中厚朴酚能够代表母方阻碍 11-β 羟类固醇作用,而发挥抗哮喘疗效<sup>[29]</sup>。

**3.4 上述两种观点,均能说明一些问题,可以互相补充。**方剂服用后,需要方剂体内药物分析和比较药效实验证明,究竟是单体还是其配位络合物/分子络合物,诱导出母方的药效。还可以结合君臣佐使进行研究。

**3.5 方剂共煎中的沉淀反应产物与药效相关<sup>[30]</sup>。**

**3.6 方剂配伍对化学成分的溶出率的影响** 半夏泻心汤不

同配伍,其黄芩甙的溶出不同<sup>[31]</sup>。冠心 II 号方中中药的多种配伍对汤剂中多种成分溶出怎么影响,这种影响是否同样出现在服用后的循环血中及其对疗效的影响,均值得深入研究。

### 4 方剂与配伍 PK 研究进展:足以从方剂体内药物分析阐明组方原理

有人认为方剂进入体内成分及其 PK 研究不能或难以测定,因为方剂化学成分太繁杂、低微、不清楚或不能代表母方的疗效<sup>[32,33]</sup>。以下两位学者首先用实验证据提出了不同的肯定性观点:1987 年寺泽捷年等测定了甘草芍药可明显地升高体内甘草次酸浓度,多种含甘草方剂合用芍药时,甘草酸血药浓度很快升高并迅速下降,并与药理和毒理作用相关,从药效、PK 角度验证七情配伍的合理性。田中茂等用 3D-HPLC 和 GC-MS 成功测定了患者口服三黄泻心汤后血中的大黄酸,并证实不同程度实证便秘患者的大黄酸血药浓度有差异<sup>[34,35]</sup>。

以上实验为基础,我们自 1991 年以来提出“证治 PK”假说<sup>[36,37]</sup>,指方剂君臣佐使或证状态可明显影响体内成分的 PK 参数,并与疗效相关,这一概念体现了结合君臣佐使进行 PK 研究的特点。后有人受该假说启发又提出了“证治毒理学”假说<sup>[38]</sup>,另外还有 3 位专家提出了方剂吸收入血中成分能够进行的思路:Simon<sup>[39]</sup>、田代真一<sup>[40]</sup>、陈可冀<sup>[41]</sup>。近 15 年中约 100 余篇相关论文,证明了方剂吸收入体(血)内成分及其 PK 是可以测定的。

上述研究成果,本项目从方剂体内成分及从 PK 与药效角度,为阐明方剂组成原理提供了科学依据。

### 5 复杂问题的简单求解:“数目相对有限论”假说

如上所述,认为方剂进入体内成分不能/难以测定的观点之一,是其吸收入体内成分数目太繁杂。的确,假设方剂吸收入循环血中成分数目如同体外药材或制剂中一样繁多,要准确阐明代表母方药效的成分是困难的。本文将作为重要关键问题加以攻关。我们假设“数目相对有限”:方剂口服后吸收入体内且能诱导出母方主要疗效的成分的数目远少于体外药材或制剂的,但是,我们认为“数目相对有限”需要扎实而科学地加以证实。“数目相对有限”的依据如下<sup>[43,45]</sup>:1. 单个中药中仅少数成分含量较高,大部分成分极其低微,吸收入循环血、平均分布后已很难测出;2. 煎煮时一些成分不能溶出;3. 口服时仅部分吸收。验证这个假设的前提是方剂具有急性效应,如冠心 II 号增加 CBF 等。该方吸收入血清中阿魏酸等成分,要增加 CBF 必须达到阈浓度。而阈值以上成分的数目是有限的。这种“有限”,使阐明组方原理较为简单,而且从体内寻找到药效成分的概率也高。

### 6 我们研究组的前期性工作结果<sup>[4,10-15,42-45]</sup>

1991 年,我们提出了证治 PK 假说,主张围绕君臣佐使和证进行方剂 PK 的研究。验证该假说时需要解决“方剂进入体内成分:1. 能定性定量;2. 数目相对有限;3. 与母方效应相关;4. 成分之间存在药动学-药效学(PK-PD)相互作用;5. 产生新的生理活性物质;6. 能被证机体独特处置”。这就是

证治 PK 六要素。其测定成分可以是方剂中原有成分、进入体内代谢产物等。前 3 个要素是阐明方剂药效物质基础的先决条件。在前 3 个要素启发下提出了方剂血清成分谱与靶成分概念。血清成分谱指方剂吸收入体内成分的结构、性质、分子量、分布及其数目。靶成分指谱中与母方效应的相关成分,靶成分可以是多个或一个。先后获 6 项国科金支持验证上述思路的研究,具备了较充分的科学依据。

我们建立了水浴法来研究方剂 PK<sup>[4-22]</sup>。该方法指服用方剂后含吸收成分血清,经沸水浴处理后上清中化学成分用分析仪器直接测定。我们用沸水浴法,提取了人、兔血中冠心病 II 号来源的阿魏酸等 9 种成分,其中 5 种得到鉴定。并用 HPLC 测定了部分成分的浓度及其 PK。沸水浴法并没有使方剂原形成分的理化性质发生改变。与经典的化学溶剂提取法比,水浴法简便、价廉、快速、精确、无毒、重复性好、灵敏、回收率高和独特。提取生物样品中方剂来源成分时用沸水浴法,其面临的条件、环境与水煎煮方剂时的相似,能够一次性提取多元性成分。因此它是适合方剂 PK 研究的样品预处理的方法。

9 年探索,提出了阐明君臣佐使原理中循序渐进的关键问题及其解决方法。即从体内药物分析、从方剂 PK、从比较药效等角度,揭示君臣佐使在方剂中的作用、地位、药效物质基础等,从而阐明方剂组成原理。其观点至今已获得包括 SCI 源杂志在内的 180 余篇次(他引性)的引用。

综上所述,虽然国内外在阐明方剂组成原理方面,作了大量的相关工作,但普遍存在的不足是:难以在有限时期内阐明方剂复杂而全面的、慢性调节作用的低微药效物质基础,特别是涉及到其单体结构不清楚的低微含量物质难以研究。

本文思路将用我们建立并将进一步完善的综合水浴法,提取冠心病血瘀证服用冠心病 II 号后进入循环血中的阿魏酸、芍药甙等多种成分,用 HPLC-MS-MS 等多种分析方法一次性测定上述多成分的 PK 与生物利用度。然后,以该方活血化瘀增加 CBF、降低心肌细胞因缺血缺氧而坏死或凋亡等药效为标准,监测君臣佐使-PK 参数-证效关系,比较该方及其吸收入体内成分的在/离体药效,以确定该方的体内药效成分。揭示该方组成原理与科学内涵。用简单化思路与方法解决上述复杂难题。对创制和发展临床新方,促进方剂药理学学科的发展具有重要意义。在阐明方剂组成原理领域获得突破,将促进方剂研究成果走向国际科学殿堂。

#### 参考文献:

[ 1 ] Homma M, Oka K and Taniguchi C, et al. Systematic analysis of post-administrative Saibokuro urine by liquid chromatography to determine pharmacokinetics of traditional Chinese Medicine[J]. Biomed Chromatogr, 1997, 11(3): 125-131.  
[ 2 ] Homma M, Oka K and Yamada T. A strategy for discovering biologically active compounds with high probability in traditional Chinese herb remedies: an application of saibokuro to in

bronchial asthma[J]. Anal Biochem, 1992, 202(1): 179-187.  
[ 3 ] Qiu F, Komatsu K and Saito K et al. Pharmacological properties of traditional medicines XXII Pharmacokinetic study of mulberroside A and its metabolites in rat[J]. Biol Pharm Bull, 1996, 19(11): 1463-1457.  
[ 4 ] 黄熙,任平,张莉等. HPLC 直接测定血清阿魏酸: 方剂血样预处理新方法[J]. 中草药, 1999, 30(3): 175-179.  
[ 5 ] White LM; Gardner SF and Gurley BJ et al. Pharmacokinetics and cardiovascular effects of ma huang (Ephedra sinica) in normotensive adults[J]. J Clin Pharmacol, 1997, 37(2): 116-122.  
[ 6 ] Li C, Homma M and Ohkura, N. Stereochemistry and putative origins of flavanones found in post-administration urine of the traditional Chinese remedies shosaikoto and daisaikoto [J]. Chem Pharm Bull Tokyo, 1998, 46(5): 807-811.  
[ 7 ] Muto R, Motozuka T and Nakano M. The chemical structure of new substance as the metabolite of baicalin and time profiles for the plasma concentration after oral administration of shosaikoto in human[J]. Yakugaku Zasshi, 1998, 118(3): 79-87.  
[ 8 ] Li C, Homma M and Oka K. Chromatographic identification of phenolic compounds in human urine following oral administration of the herbal medicine Daisaikoto and Shosaikoto [J]. J Chromatogr B Biomed Sci Appl, 1997, 693(1): 191-198.  
[ 9 ] Li C, Homma M and Oka K Characteristics of delayed excretion of flavonoids in human urine after administration of Shosaikoto, a herbal medicine[J]. Biol Pharm Bull, 1998, 21(12): 1251-1257.  
[ 10 ] Huang X, Wen AD and Zang YM, et al. Is it possible to study the pharmacokinetics of chemical component of decoction[J]. Chin J Integr Tradit West Med, 1995, 1(4): 297-300.  
[ 11 ] Huang X, Ren P, Wen AD, et al. Pharmacokinetics of traditional Chinese syndrome and recipes: a hypothesis and its test [J]. World J Gastroentero, 2000, 6(2): 171-179.  
[ 12 ] 黄熙,陈可冀,任平.“证治药理学”新假说的理论与实践[J]. 中医杂志, 1997, 38(12): 745.  
[ 13 ] 黄熙,任平,陈可冀,等. 中药配伍对血清阿魏酸临床生物利用度的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2001, 21(1): 7-9.  
[ 14 ] 任平,黄熙,陈可冀,等. 川芎汤与冠心病 II 号吸收入血清中阿魏酸的药浓度-时间曲线[J]. 心脏杂志, 2000, 12(4): 253-254.  
[ 15 ] 黄熙,夏天,任平,等. 川芎伍用丹参煎剂对川芎嗪药物动力学的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 1994, 14(5): 288-291.

- [16] 王小如. 中药复杂体系中重大科学问题探讨[M]. 厦门大学出版社, 1998 年 6 月第一版. P1-302.
- [17] Whitesides GM and Ismagilov RF. Complexity in chemistry [J]. Science, 1999, 284(2): 89-92.
- [18] 陈可冀, 钱振淮, 翁维良, 等. 活血冲剂治疗冠心病心绞痛 100 例临床疗效分析[A]. 陈可冀主编. 活血化瘀研究与临床[C]. 中国协和医科大学北京医科大学联合出版社. 北京. 1993 年第一版, 290-295.
- [19] 李连达, 刘建勋, 孙卫, 等. 冠心 II 号方消化道给药抗心肌缺血作用的实验研究(家兔)[A]. 陈可冀主编. 活血化瘀研究与临床[C]. 中国协和医科大学北京医科大学联合出版社. 北京. 1993 年第一版. 252-255.
- [20] 陈可冀. 活血化瘀研究与临床[M]. 北京: 中国协和医科大学北京医科大学联合出版社, 1993. 255-258.
- [21] 陈可冀. 活血化瘀研究与临床[M]. 北京: 中国协和医科大学北京医科大学联合出版社, 1993. 258-260.
- [22] 陈可冀. 活血化瘀研究与临床[M]. 北京: 中国协和医科大学北京医科大学联合出版社, 1993. 260-265.
- [23] 陈可冀. 活血化瘀研究与临床[M]. 北京: 中国协和医科大学北京医科大学联合出版社, 1993. 266-271.
- [24] 郑虎占, 董泽宏, 余靖. 中药现代研究与应用[M]. 北京: 学苑出版社, 1997. 第一卷: 629-682, 第二卷: 1093-1193, 第三卷: 2057-2082, 第三卷: 2132-2153, 第四卷: 3557-3560.
- [25] 夏云, 李志明, 朱丹妮, 等. 生脉散复方化学动态变化与药效关系的研究——生脉散复方化学的研究(I)[J]. 中国中药杂志, 1998, 23: 230-231.
- [26] 朱丹妮, 严永清, 李志明. 生脉散复方化学动态变化与药效关系的研究——生脉散复方化学的研究(III)[J]. 中国中药杂志, 1998, 23: 483-485.
- [27] 朱丹妮, 李志明, 严永清, 等. 生脉散复方化学动态变化与药效关系的研究——生脉散复方化学的研究(II)[J]. 中国中药杂志, 1998, 23: 291-293.
- [28] 梁国刚. 中药复方化学研究方法的探讨[J]. 中国中药杂志, 1999, 24(2): 67-69, 83.
- [29] 本间真人. 通过人体给药探索汉方的有效成分: 厚朴酚对糖皮质激素代谢的抑制作用[J]. 和汉医药学会志, 1991, 8(3): 362-366.
- [30] 持田研秀, 野口卫. 黄连、大黄和甘草在汉方汤剂中的反应研究[J]. 野口卫编著. 胡宝华, 吴维江译校. 汉方制剂分析技术[J]. 北京. 人民卫生出版社. 1986 年第一版. 39-46 页.
- [31] 段天璇, 马长华, 伦丽辉, 等. 半夏泻心汤不同配伍情况下黄芩煎出量的 RP-HPLC 测定[J]. 中国中药杂志, 2000, 25(2): 99-100.
- [32] 潘思源. 试论中药药理学的基础研究[J]. 中药药理学与临床, 1993, 9(5): 40-41.
- [33] 黄教成. 建国以来中草药有效成分的代谢动力学研究[J]. 药学报, 1987, 22(3): 553-560.
- [34] 寺择捷年. 汉方中多种药用植物共用的意义[J]. 国外医学中医中药分册, 1988, 10(3): 59.
- [35] 田中茂. 血中浓度測定にるる为汉方方剂の志と有効性の开发[J]. 和汉医药学会志, 1986, 3(3): 276-277.
- [36] 黄熙, 马援, 蒋永培, 等. “证治药理学”假说的科学依据和前景[A]. 见陈可冀主编: 迈向 21 世纪的中西医结合[C]. 北京: 中国医药科技出版社, 1991. 207-216.
- [37] 黄熙, 陈可冀. “证治药理学”新假说的理论与实践[J]. 中医杂志, 1997, 38(12): 745-747.
- [38] 马伟, 王建华. 中药“证治毒理学”假说[J]. 中药新药与临床, 1999, 10(2): 116-118, 98-100.
- [39] Simon M. Herbal medicines: research strategies[J]. Complementary Med Res, 1991, 5(1): 29-35.
- [40] 田代真一. “血清药理学”と“血清药化学”[J]. 现代东洋医学, 1992, 13(1): 113-117.
- [41] 陈可冀. 中药的临床药理[A]. 李家泰主编. 临床药理学[C]. 北京: 人民卫生出版社. 1991. 1140 页.
- [42] Wen AD, Huang X and Jiang YP, 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.
- [43] 黄熙, 陈可冀, 任平, 等. 高效液相色谱直接测定沸水浴处理人血清中冠心 II 号来源的阿魏酸[J]. 中国中西医结合杂志, 1999, 19(2): 71-75.
- [44] Huang X, Zang YM, Wang YM, et al. Effects of tetramethylpyrazine and sodium ferulate alone or in combination on hemodynamics in anesthetized dog[J]. Am J Chin Med, 1996, Vol XXIV(2): 169-176.
- [45] 黄熙, 文爱东, 蒋永培, 等. RT-HPLC 法测定川芎煎剂灌胃大鼠后川芎嗪浓度[J]. 中药材, 1995, 18: 303-306.