

行。从上述网络模型建立过程可知, BP 网络结构选用 3 层 (6×12×2), 输入层节点数为 6, 隐含层节点数 12, 输出层节点数为 2, 并由遗传算法对 BP 网络进行优化。网络模型建立后, 首先对遗传神经网络进行训练, 网络的训练过程实际上就是对样本的学习过程。以葛属植物的 6 种化学成分 (见表 1) 为网络输入参数, 以第 1 类、第 2 类葛属植物的期望输出值 (0.9、0.1; 0.1、0.9) 为输出参数, 从原始数据中随机选择 12 个样本 (表 1 中不带 # 的样本), 建立遗传神经网络训练数据库, 即输入参数 (葛属植物的 6 种化学成分) 与输出参数 (葛属植物的第 1 类、第 2 类的期望输出值) 的映射, 对遗传神经网络进行训练。然后, 以原始数据中的其他 5 个样本 (表 1 中 4、7、8、14、16 号样) 作为检验样本, 对遗传神经网络的识别效果进行检验, 识别结果见表 2。可见该模型的识别成功率为 100%, 同时训练速度明显优于一般的 BP 人工神经网络模型, 可用于葛根及同属植物的质量评价。

表 2 检验样本识别结果

Table 2 Recognition result of unknown samples

样本	遗传神经网络输出值		已知分类	网络预测分类
4	0.099 99	0.900 79	2	2
7	0.899 98	0.100 03	1	1
8	0.108 54	0.974 18	2	2
14	0.900 35	0.099 16	1	1
16	0.098 42	0.913 91	2	2

4 结论

4.1 建立了葛根及同属植物质量评价的遗传神经网络模型, 该模型以随机选取原始数据样本的化学成分的质量分数为输入参数, 以质量等级分类的网络期望输出值为输出参数, 并通过检验样本对该网络的识别性能进行检验。

4.2 由于遗传算法对神经网络的权值和学习过程进行了优化, 因而解决了神经网络训练速度慢、易陷入局部极小和全局搜索能力弱等缺点。应用表明, 本研究建立的模型具有快捷、精确的优点, 可用于葛根及同属植物的质量评价。

References:

[1] Zheng M, Zhang H M, Zheng S Q, et al. Studies on *Radix Pueraria* (*Pueraria lobata*) by chemical pattern recognition [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 1998, 29(10): 652-654.

[2] Hussian A S, Yu X, Johnson R D, et al. Application of neural computing in pharmaceutical product development [J]. *Pharm Res*, 1999, 16(1): 1-16.

[3] Maniezzo V. Genetic evolution of the topology and weight distribution of neural networks [J]. *IEEE Trans Neural Networks*, 1994, 5(1): 39-53.

[4] Harrald P G, Kamstra M. Evolving artificial neural networks to combine financial fore case [J]. *IEEE Trans Evolve Comp*, 1997, 1(1): 40-52.

[5] Gatonic-Kustrin S, Beresford R. Basic concepts of artificial networks (ANNS) modeling and its application in pharmaceutical research [J]. *J Pharm Anal*, 2000, 22(4): 717-727.

[6] Li X C, Zhu W X, Chen G, et al. Artificial neural networks based gears material selection hybrid intelligent system [J]. *Acta Metall Sin*, 2003, 16(6): 543-546.

[7] Li X C, Chen G, Zhu W X, et al. Intelligent expert system used in gear mate rail selection and its heat treatment [J]. *Acta Metall Sin*, 2004, 40(10): 1051-1054.

[8] Zhang H M, Zheng M, Zheng S Q, et al. Studies on root of *Pueraria* DC. to differentiate it from other species of same genus by pattern recognition (I) [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 2001, 32(3): 253-254.

中药(复方)药动学研究现状及研究方法探讨

贺福元^{1,3}, 罗杰英¹, 邓凯文², 刘西京³, 杨勇³

(1. 湖南中医学院药学院 药剂教研室, 湖南长沙 410007; 2. 湖南中医学院第一附属医院, 湖南长沙 410007;

3. 成都中医药大学药学院, 四川成都 611730)

摘要: 根据目前中(西)药药动学研究的方法, 分析中药学科的特点, 结合生物数学知识及多年单成分药动学研究工作, 分析了中药药动学研究现状及亟待解决的问题, 提出了中药多成分体系药动学研究新方法——总量统计矩法, 该法既能满足中医宏观要求 (宏观量化可算) 又能满足现代科学微观可测 (可按目前单个成分药动学方法进行) 的要求。适应中医药理论要求的新的中药(复方)药动学研究方法可以在目前单个成分(指标)的药动学研究方法的基础上建立和发展。

关键词: 中药复方; 药动学; 总量统计矩; 数学模型; 谱效学; 药效学

中图分类号: R285.61

文献标识码: A

文章编号: 0253-2670(2005)10-1582-05

收稿日期: 2005-02-13

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(30472199); 国家中医药管理局中医药科研基金资助项目(02-03ZP41)

作者简介: 贺福元(1965—), 湖南中医学院副教授, 现为成都中医药大学 2003 级中药药剂学博士研究生, 主要从事中药药剂提取工艺、生物药剂学及中医药信息数学分析, 共发表专业论文 40 余篇。 Tel: (0731)5686164 E-mail: pharmsarking@tom.com

A survey on status and research method of pharmacokinetics of formula Chinese materia medica

HE Fu-yuan^{1,3}, LUO Jie-ying¹, DENG Kai-wen², LIU Xi-jing³, YANG Yong³

(1. Department of Pharmaceutics, School of Pharmacy, Hunan College of Traditional Chinese Medicine, Changsha 410007, China; 2. First Affiliated Hospital, Hunan College of Traditional Chinese Medicine, Changsha 410007, China;

3. School of Pharmacy, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611730, China)

Key words: formula Chinese materia medica; pharmacokinetics; total quantum statistic moment; mathematical model; chromatodynamics; pharmacodynamics

药物动力学(Pharmacokinetics)是从20世纪70年代初发展的研究体内药物动态规律的一门科学。其研究方法已在新药设计,优选给药方案,改进药物剂量,提供高效、速效、长效、低毒、低副作用的药剂等方面发挥了重要作用。药动学是西药研究中不可缺少的主要内容。随着中药现代化的全面展开和不断深入,中药(复方)药动学的研究也是中药现代化的关键问题之一,由于中药(复方)为多成分体系,以单一成分为主要研究对象的药动学研究方法能否适应中药(复方)的研究是必须首先回答的问题,为此本文先对近10年国内外中药(复方)药动学研究作一综述,并提出适宜中药复方的新研究方法——总量统计矩法。

1 中药(复方)药动学研究现状

1.1 基本情况:国外西药药动学文献为15万余篇,其中多为单一成分的药动学研究。我国中药(复方)药动学研究始于20世纪50年代宋振玉教授对有机锇剂的系统研究,中药药物代谢的研究始于陈琼华教授1963年对中药大黄的研究,20世纪60年代以前不过5篇论文,20世纪70年代研究有了较大增加为29篇,1976—1983年共有157篇,1987—1996年共149篇^[1],1997至今共677篇,共涉及的中药成分有130余种,中药50味,复方10余首。近10年来所涉中药及复方药动学实验性核心研究文献130余篇,成分包括生物碱类、萜醌类、黄酮类、香豆精类、强心苷类、皂苷类、蒽类、内酯类、醇、醛及酮类、有机酸类、酚类、矿物类以及其他类活性成分等。基本上包括了除高分子以外的中药全部成分类型,其中最具代表的研究成分有:阿魏酸、丹参素、盐酸黄连素、川芎嗪、芍药苷、冰片、穿心莲内酯、延胡索乙素、青藤碱、东莨菪内酯、黄芩苷、甘草酸、人参皂苷等70种以上,所涉及的中药有30余种,复方有9首;给药方式有注射、经消化道、鼻腔道、皮肤给药4种形式;给药形式有单个成分、中药总提取物、中药复方煎液及中西药混合物4种;给药剂型包括注射剂、乳剂、油剂、眼膏剂、脂质体、汤剂、片剂、胶囊剂、散剂、滴丸、喷雾剂、外用膏剂、颗粒剂、糖浆等14种,其中以注射剂、汤剂、溶液剂、胶囊剂为多;测定所用方法主要包括HPLC、薄层扫描(TLS)、荧光偏振免疫分析法(FPIA)、流动注射在线固相萃取与毛细管区带电泳联用系统(FI-SPE-CZE)、荧光法、UV、HPLC-MS、GC-MS、胶束荧光法、甲基橙法、化学发光法、生物效应法12种,其中以HPLC、TLS、FPIA和生物效应法为多;测定指标多用单个或两个成分,或用生物效

应为指标。

1.2 研究思路:中药药动学研究基本上承袭了西药药动学理论和研究方法,对中药及其制剂单个有效成分指标或宏观生物效应指标进行研究,进行线性房室模型、Michaelis-Menten非线性模型及统计矩非房室模型的拟合及参数计算,阐明单个成分(指标)在体内的量变规律,用来反映多成分体系内的量变动态关系^[1]。

1.3 研究方法:基本上采用化学测定法(血药浓度及尿药浓度)和生物效应法。

1.3.1 血药浓度测定法:大多数药物的血清药物浓度(即血药浓度)与药理作用强弱之间呈平行关系^[2]。相同的血药浓度在不同科属动物中得出的药理反应极为相似。所以,经典药动学就是通过研究血药浓度的变化规律,来认知药理作用强度的变化规律。同时还进一步探讨药物的脏器分布、滞留时间、生物利用度、代谢方式、排泄途径等药动学研究的关键问题。本法又可以细分为单体成分血药浓度法和有效成分代表血药浓度法。

中药单体成分血药浓度法:本法与化学药物的药动学研究方法完全相同,所获得的资料只能说明活性成分本身的药动学特点,不能反映含有这种成分的中药及其方剂的药动学。代表性的研究如用HPLC法研究复方川芎滴丸ig家兔后血浆中阿魏酸的变化^[2];用HPLC和气相色谱-质谱仪研究了川芎丹参煎剂ig大鼠后体内川芎嗪的药动学;用胶束荧光法研究延胡索乙素在兔血浆中的变化;用原子吸收分光光度法(AAS)对六神丸和牛黄清心丸中砷元素的药动学研究;用HPLC法研究注射双黄连粉针在大鼠体内药动学参数等^[3]。

1.3.2 生物效应法:本法认为,在一定条件下,体内药量与药物的效应有一定的对应关系,从药效的变化可以推知不同时间内体内药量变化。在方法学上采用了效-量转换的方法,把药效学的时-效数据转换成药动学所需的时-量数据,从而得以推算有关药动学参数。“效量”指体内有效总成分(包括代谢物)折算为原型药的等效量。这里所指的“量”是与一定效应值相当的药量,也就是通过剂量-效应曲线把效应转换成剂量,或可直接称之为“效量”。这里的“效”包含药效和毒效两层意思,具有功能的含义。目前有以下几种方法。

效量半衰期法:根据药物的有效剂量与药效强度之间存在一定函数关系进行研究,本法要求药物能很快产生药效,

且应预先知道该药物的时效关系是否符合线性。适用于缺乏化学测定方法的中药及其复方。但误差较大,所得参数具有表观意义。如卢起贺等^[4]运用该法对四物汤以血小板聚集率为指标进行了药物动力学研究,结果家兔服用四物汤后为开放一室模型,药物吸收、消除半衰期分别为 0.73、0.40 h, t_p 为 0.56 h, 效应维持时间为 1.9 h。

效应半衰期法:该法以给药后药效强度的变化为依据,通过适当剂量的时间-效应曲线,进行药效动力学参数计算,其消除半衰期称为药效半衰期或药效清除半衰期。小活络丸镇痛药效成分的药理学研究是以小鼠热板法测定不同剂量、不同时间程的痛阈值。实验证明,小活络丸的用量在 20~100 mg/kg,具有良好的镇痛效果,借助于药物量效关系,用时间程-痛阈值推算出各时相的体存量。经研究可得到小活络丸镇痛药效成分的吸收、消除、半衰期等参数^[5]。

Smolen 法^[6]:药物的药理作用与其作用部位的浓度即生物相药物浓度直接相关。Smolen 法应用量效关系曲线作为用药后各时间作用强度与药物浓度的换算曲线,从而推算表观药理学参数,本法应适用以下条件:被观测的药理作用与治疗作用有直接关系或有一定的相关性;被观测的药理作用随药量的变化应是一种量反应而不是质反应;时效关系曲线除起始点外,在任何时间不得迭合或交叉,不同剂量的达峰时间应相同或接近。赵智强等^[7]运用镇痛、催眠、毒效、降压、自发活动抑制、抗惊厥等生物效应法详细地对天麻钩藤饮、镇肝熄风汤、建瓯汤等 3 方的药物动力学行为进行研究,并计算出药物动力学参数。

毒理效应法:本法与药理效应法类似,但观测的指标为药物的毒性作用。本法又可细分为急性累计死亡率和 LD₅₀ 补量法。前者是我国学者赫梅生等于 20 世纪 80 年代提出,已为许多研究者采用,后者于 20 世纪 90 年代初有报道,是急性累计死亡率法的改进法。(1)急性累计死亡率法:该法将药理学中血药浓度多点动态测定原理与毒理学中用动物急性死亡率测定蓄积性的方法结合,以估测药理学参数。该法自用药后不同时间间隔对多组动物重复用药,从而求出体存量,并据此进行药理学计算。具有普遍适用性、简单易行的优点,最适用于毒性较大、药性剧烈的中药药理学研究。缺点在于观测指标为毒效指标,毒效可能与药效不平行,因此仅为“表观参数”。莉玲等^[8]用药物累积法与血药浓度法对丁公藤注射液进行药理学相关性研究,结果表明:在 0.5~8 h,血药浓度-时间曲线与体存量-时间曲线存在一定的线性相关关系,提示血药浓度法与药物累积法的测定结果在一定时间范围内具有相关性。(2)LD₅₀ 补量法:本法是在急性累计死亡率法基础上发展而来,改进之处是将第 2 次 ip 同量药物改为求测降低了的 LD₅₀(t),间隔时间越短,LD₅₀(t)降低量越大。本法与急性累计死亡率法比较,主要优点是结果更精确、误差小、死亡指标在曲线中段;缺点是所需要的动物成倍增加,而且分组、给药及时间把握上更加复杂。潘嘉等^[9]以死亡率为指标,根据药物累积法原理测定小鼠 ig 及 ip 川芎挥发油的表观动力学参数,结果 ig、ip 两种途径给药,其体存量的表

观动力学过程均符合一室开放模型,但两者药理学参数有明显差异,ip 给药 $Ke=0.466 h^{-1}$, $t_{1/2(Ke)}=1.5 h$, ig 给药 $Ke=0.246 h^{-1}$, $t_{1/2(Ke)}=2.8 h$, ig 给药相对生物利用度为 17.5%。

微生物法:仅适用于具抗病原微生物作用的复方,通常用琼脂扩散法测得相关药理学参数。它具有方法简便、操作容易、样品用量少等优点。王西发等^[10]选用金黄色葡萄球菌为实验菌株,研究了鹿蹄草素在家兔体内的药理学。研究表明鹿蹄草素属于二室分布模型, $t_{1/2\alpha}=8.625 min$, $t_{1/2\beta}=27.98 min$, $Vd=2.6015 L/kg$, $CL=0.04 L/(h \cdot kg)$ 。

1.3.3 血药浓度法与生物效应法的比较:血药浓度法比较精确、严谨,其理论体系很成熟,以某药某成分为代表,可进行系统的药理学研究,在定性、定量、定分布脏器、定代谢途径方面,有可精确数字化的优势。但就中药复方而言,被检测成分的药理学不一定能代表其他成分以及作为一个整体的体内过程,且被检出成分并不完全是该方的有效成分,或唯一有效成分。但如果引入指纹图谱,同时测定中药众多特征成分,用总量统计矩法可以计算中药复方的药理学参数。而生物效应法研究复方药理学,可体现复方配伍的整体性,符合中医药基本理论。所测得的各项参数能反映该方的综合疗效与协同效应,但不能反映成分的体内特征,其理论体系及方法均不十分成熟,虽可测得一系列表观参数,但操作复杂,重现性、可比性差,更不能反映成分的脏器分布、代谢途径、多次给药后的平均稳态浓度以及进行生物药理学研究等问题。

1.4 数学模型^[11]:目前中药药理学研究多套用基础药理学的数学模型,常用的模型有线性乳突模型,多为一、二室模型,少为三室模型;非线性模型为 Michaelis-Menten 模型,少用统计矩非房室模型等,还有群体药理学模型、药效动力学链接模型、局部组织动力学模型,以及线性、非线性通用模型等。近年来又建立了双峰模型、生理动力学模型等。但这些模型都针对单个成分而建立的,对中药及复方这样复杂的多成分体系,怎样用一个整体模型来整合各单个成分药理学数学模型及参数是解决中药(复方)药理学研究的核心问题。

1.5 成分测定分析方法:用于药理学研究的成分测定的 12 种方法中,其中 HPLC、TLS、FPIA 生物效应等为常用,但生物样品中药物浓度较低,近年来又出现了一些新的方法。(1)胶束荧光法:胶束荧光法是利用环糊精或十二烷基磺酸钠等形成的胶束空腔,将待测药物包含其中而达到增敏作用的一种分析方法。汪宝琪等^[12]用该法研究了多种中药成分的药理学,证明胶束荧光法可减少干扰,提高荧光量子效率,检测限可达到 $10^{-8} g/mL$ 。(2)三维高效液相色谱法(3D-HPLC):3D-HPLC 采用多重二极管阵列检测器,能对色谱峰用不同波长进行紫外扫描,给出吸光度-波长-时间三维色谱图,故能同步检测多组物质,尤其能区分保留时间相同而紫外吸收波长不同的物质。黄熙等^[13]在川芎嗪的代谢研究中采用此法,发现了用 2D-HPLC 没有检测出的一个未知成分,显示了 3D-HPLC 多信息优势。(3)高效毛细管电

冰(HPCE)和超临界流体萃取技术(SFE);HPCE和SFE都是近十几年才发展起来的新型分离分析方法。HPCE理论柱效高,消耗低,分析速度快,而且由于电渗流的作用,不能分离的物质可随缓冲溶液流出,不会对毛细管柱构成污染。这一特点非常适合于中药的成分分析。SFE集萃取分离于一体,具有低温萃取,溶质与溶剂易于分离,可选择性地萃取非挥发性组分,无环境污染等优点,也是中药成分研究中的重要实用价值的方法。(4)联用技术色谱法作为体内药物分析的经典方法,特别适用于定量分析研究,但其常用检测器所能提供药物及其代谢物的结构信息有限,为此需要色谱技术和具有较强解析化合物结构能力的相关技术联用,如与质谱(MS)、核磁共振(NMR)等联用。事实上,气相色谱-质谱联用(GC-MS)、液相色谱-质谱联用(LC-MS)和LC-NMR的联用已经在体内药物分析领域展示了广阔的应用前景。国外自20世纪90年代以来,将NMR技术的应用深入到体内药物定性、定量及分布代谢研究,其优点是简便、无损伤、高分辨、多目标分析等^[14],但目前国内的应用主要还限于新药开发,对新合成药物及新分离的天然活性药物进行结构鉴定。色谱质谱联用技术相对成熟一些,已成为一种高度自动化、常规的应用分析手段,在中药药动学研究中也得到了广泛应用。如杨丽莉等在速效救心丸的研究中用GC-MS法测定了动物和健康人服药后冰片的药动学参数。黄熙等^[15]用GC-MS法研究了川芎嗪的体内代谢,发现ig给予川芎嗪后大鼠的24h尿中有川芎嗪及其3种代谢产物。

1.6 指标的选择:目前的药动学数学模型是建立在单指标分析的基础上,主要对单个成分(效应)指标进行研究,阐明其在体内的动力学规律,这对于成分数目不多的西药制剂尚可适用,但对于成分众多的中药及复方制剂,应对其总成分的多个药动学指标进行研究,并整体化处理构成总量药动学指标,阐明中药及复方的宏观综合作用方向及趋势。

2 中药(复方)药动学研究亟待解决的问题

2.1 研究的思路需更新:中药复方是中医防治疾病的主要武器。中医理论的特色之一就在于强调“人”的整体观,发挥药物的整体调节作用,并用辨证施治的思维方法来处方用药。现代药理学研究已证明复方药效的发挥并非是简单的单味药相加或毒性的相减,而是多靶点的霰弹作用,是方中药之间所发生的协同、制约或改性等作用的综合。早前,由于中药成分复杂,国际、国内占主导地位的学术观点认为:中药复方体内化学成分不能或难以或没有必要进行定性、定量分析,1991年,黄熙等学者提出了“复方药动学”新假说(后改为“复方效应成分动力学”新假说,定名为“证治药动学”新假说),并用实验证明中药复方中的主要特征成分可以进行药动学研究。但由于目前药动学数学模型是建立在单个成分的基础上,不能整合中药多成分体系中各单个成分药动学参数而构成中药及复方总量药动学参数体系,因此必须突破现有的单个成分药动学数学模型思路,创立中药(复方)多成分的总量统计矩药动学数学模型研究思路。建立既能满意中医整体观念要求(宏观上运用中心矩法整合各参数)又能采用基

础药动学方法进行研究的新数学模型。

2.2 数学模型需创立:总量统计矩数学模型是运用统计矩非房室模型的特点,能将众多成分的药动学参数整体化,是一个既能满足线性乳突模型(1、2、3……n室)要求,又能满足非线性模型(Michaelis-Menten)和不规则模型要求的多成分体系分析要求的总体表现参数药动学数学模型,该模型又能沟通单个成分(微观、可测)与整体总量(宏观、可算)药动学参数关系,又能实现从微观可按基础药动学研究到宏观可用数学方法整体化处理单个成分参数,满足中医整体化的要求。结合中药复方(有效部位)的指纹图谱,同时测定和标识多个成分,最终解决中药(复方)药动学研究的理论瓶颈问题。同时总量统计矩还可提供二阶矩:平均驻留时间方差,该参数能反映中药复方给药后各成分平均驻留时间的分散程度,反映总量各特征成分血药浓度的集中趋势(或分布状态)^[16],与单一成分相比,在研究中占有重要而特殊的意义。由于该数学模型能适应中药(复方)药动学研究,并已有初步研究结果面世,该项目已获2004年国家自然科学基金资助。

2.3 测试的方法需加强:血清中的单个成分的测定分析目前基本上能解决,常用的方法为色谱或色谱-质谱联用方法。但中药成分复杂,分离困难,同时大多数缺乏标准品。怎样准确测定各个成分及代谢产物是亟需攻克的关键问题,为此作者提出可采用GC、HPLC、HPCE、SFE分离中药成分,用分子称为检测器进行指纹图谱定性、定量研究,从而在实验手段上彻底改变目前一个成分一个标准品和多成分同时难测定的困境。分子称亦是根据物质的相对分子质量(以碳单位表示)来测定化合物的量,其峰面积以分子总质量表示,可采用C、H、O元素作标准品校正后可直接测化合物的分子总量。

2.4 谱效学研究需关联:在单成分研究时,药动学与药效学相联,在多成分中药及复方研究时,药动学应与中药指纹图谱相关联,建立效应谱动力学,实现中药药动学与中药谱效学相关联,从而与中药整方的整方效相关联,实现实验室药动力学向临床药动学延伸,构成完整的药物动力学。

2.5 代谢组学需推进:中药成分大部分来源动植物的次生代谢产物,进入生物体后,所产生的一系列变化实质上仍然是代谢动力学变化,如能科学阐明原方成分与体内代谢成分的规律,自然能揭示中药成分的代谢规律,因此推动与基因组学——蛋白质组学相关联的代谢组学和成分组学的研究,从根本上解决中药(复方)的药动学问题。

3 结语与展望

中药及复方药动学研究可针对中药复方多成分体系的特点,先建立多成分体系(中药复方、有效部位等)的体外、体内(血清)指纹图谱^[17]或成分谱(阐明了效用的指纹图谱)。亦可通过多成分在体内量变递增关系研究,并配合体内、外中药复方指纹图谱(中药成分谱)的变化进行判断鉴别原成分与代谢产物,并根据统计矩原理非房室模型的特点,建立总量统计矩药动学数学模型——内含单个成分药动学参数的函数表达式,包括中药复方制剂总量的零阶矩(AUC),一阶矩(MRT)、二阶矩(VRT)及由此推导出的其他药动学参

数系统,确定各效应峰任一时间的响应值(相对分子质量 M)与其零时间响应值(M₀)之比代替各效应成分浓度(C_i),求得各效应成分的主要动力学参数。并与指纹图谱联用,建立中心矩分析方法,从而求得中药及复方在一定条件下的总量统计矩(中心矩及偏差)药物动力学参数,达到中药复方微观各成分动力学参数与宏观总量动力学参数的统一,实现既能满意中医“整体观念”需要(总量统计矩动力学参数)又能为现代科学阐明(单个成分的房室、非房室模型、Michaelis-menten 非线性模型及药动力学参数)的中药复方药动学新方法;中药复方有效成分非房室模型统计矩分析方法。

References:

[1] Han G Z. *Pharmacokinetics of Traditional Chinese Herb* (中草药药代动力学) [M]. Beijing: China Medico-Pharmaceutical Science and Technology Publishing House, 1999.
 [2] Zhan Y, Zhnag X P, Qu Y, et al. Studies on the relationship between pharmacological effects and chemical ingredients, dosage of Danggui Shaoyao San (DSS) experimental studies of the proper proportin of DSS's ingredients to ameliorate impairments of learning and memory in Mi [J]. *Pharmacol Clin Chin Mater Med* (中药药理与临床), 1999, 15(1): 1-3.
 [3] He X, Shi C W, Li X, et al. The Pharmacokinetic study of baicaline in shuanghuanglin injection [J]. *Chin J New Drugs* (中国新药杂志), 1998, 7(2): 146-148.
 [4] Lu H Q, Zhang Z, Wei Y C, et al. Study on determining pharmacokinetics parameters Siwu Tang by pharmacological methods [J]. *Pharmacol Clin Chin Mater Med* (中药药理与临床), 1995, (1): 11-13.
 [5] Liu Y F, Zhao F M, Zhou Y S, et al. Study pharmacokinetic of analgesic effect of Xiaohuolu Pill [J]. *Chin Tradit Pat Med* (中成药), 1994, 16(3): 34-37.
 [6] Li N S. Determination of pharmacokinetic parameters with pharmacology [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 1985, 16(4): 17.
 [7] Zhao J J, Yu J H, Lu Y M. Study on pharmacokinetic of analgesic effect of three prescription as Tianmagouten Decoction [J]. *Pharmacol Clin Chin Mater Med* (中药药理与临

床), 1999, 15(3): 13-14.
 [8] Zhou L L, Li R, Wei M, et al. Correlation studies on pharmacokinetics of Dinggongteng Injection (*Erycibe obtusifolia* Benth.) between two methods [J]. *Chin Tradit Pat Med* (中成药), 1999, 21(9): 439.
 [9] Pan H, Wang J K, Wang Y T, et al. Toxic effect method assay pharmacokinetic parameter of Chuanxiong Rhizome Volatile Oi [J]. *Pharmacol Clin Chin Mater Med* (中药药理与临床), 1999, 15(1): 18.
 [10] Wang X F, Qin J, Yang C M. Bacterioassay of pharmacokinetic parameters of methyl hydroquinone on rabbits [J]. *Northwest Pharm J* (西北药学杂志), 1997, 12(2): 70-71.
 [11] Sheiner L B, Steiner J L. Pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling in drug development [J]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2000, 40: 67.
 [12] Pang Z G, Wang B Q, Wang C Y. Distribution nd remainder of tetrahydropalmatine in rabbit viscera [J]. *Chin J Anal Chem* (分析化学), 1994, 22(6): 612-614.
 [13] Ren P, Huang X, Ma Y. A study on pharmacokinetic characteristic of tetramethylpyrazine affect to intestin bacterium in spleen insufficiency mice [J]. *Pharmacol Clin Chin Mater Med* (中药药理与临床), 1994, (2): 40.
 [14] Dost K, Davidson G. Development of a packed 7 column super critical fluid chromatography/atmospheric pressure chemical ionization mass spectrometric technique for the analysis of atropine [J]. *J Biochem Biophys Methods*, 2000, 43 (1-3): 125.
 [15] Huang X, Ren P, Wang L L, et al. Effect of different decocting methods and compatible medicinal herbs on concentration of ferulic acid in decoctions [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 2001, 32(5): 411-412.
 [16] Zhang Z, Yan Y F, Chen K J. Study on the pharmacokinetics of ferulic acid in canine serum after giving an intragastrical single dose of Xiongshao Capsules to a dog [J]. *J Beijing Univ Tradit Chin Med* (北京中医药大学学报), 2001, 24(1): 25-27.
 [17] Qin H L. Fine expression and analysis of total chemical characteristics of material foundation of traditional Chinese herbal medicines [J]. *World Sci Technol: Modern Tradit Chin Med* (世界科学技术: 中药现代化), 2002, 4(4): 12.

茴香精油及其成分影响因素的研究进展

何金明^{1,2}, 王羽梅^{2*}, 卓丽环¹, 肖艳辉², 郭 国³

(1. 东北林业大学园林学院, 黑龙江 哈尔滨 150040; 2. 韶关学院英东生物工程学院, 广东 韶关 512005; 3. 内蒙古农业大学农学院, 内蒙古 呼和浩特 010018)

摘要:精油的量及其成分比例是评价茴香质量的最重要因素。影响茴香精油量及其成分的因素主要有: 1) 遗传因素: 茴香不同亚种与变种精油量及其成分不同; 2) 生理因素: 茴香不同器官及其不同发育阶段精油的量和成分组成不同; 3) 生态因素: 不同产地、不同水肥等栽培条件导致精油的量和其成分组成不同; 4) 贮藏因素: 贮藏时间和条件影响茴香精油量及其成分; 5) 提取工艺: 不同的提取方法乃至同一提取方法的不同参数组合, 影响茴香精油量及其成分组成。

关键词: 茴香; 精油; 影响因素

中图分类号: S6; R931.5

文献标识码: A

文章编号: 0253-2670(2005)10-1586-04

收稿日期: 2004-12-15

基金项目: 国家自然科学基金项目(30370151)

作者简介: 何金明(1973—), 男, 满族, 内蒙古开鲁县人, 韶关学院英东生物工程学院讲师, 硕士研究生, 现在东北林业大学园林学院攻读博士学位。主要从事芳香(药用)植物栽培、生理方面的研究。 E-mail: jmh-3183@163.com

* 通讯作者: 王羽梅