

## · 专 论 ·

## 多成分药物代谢理论及技术方法分析

刘洋<sup>1</sup>, 潘艳丽<sup>2</sup>, 王晶娟<sup>1\*</sup>, 翟华强<sup>1</sup>, 张强<sup>1</sup>, 项佳媚<sup>1</sup>, 隗丽<sup>1</sup>, 杨文宁<sup>1</sup>, 关键雷<sup>1</sup>, 郭怡祯<sup>1</sup>

1. 北京中医药大学, 北京 100102

2. 中国中医科学院中医药信息研究所, 北京 101500

**摘要:** 多成分药物代谢是以多成分中各成分间的转运蛋白相互影响及药物代谢酶相互影响为核心, 以多成分同时测定为原则, 以多成分环境影响的代谢变化为重点研究方向, 其理论内容由序贯代谢、并发代谢、多重代谢组成, 在坚持多成分同时测定、代谢连续时间记录、代谢连续空间记录及定性定量相结合的研究原则下, 综合运用体内实验、在体实验及离体实验方法开展研究。在直观比较分析与量化数据评价的模式下, 可认为多成分药物代谢是学术基础扎实、技术手段先进的新兴科研方向。

**关键词:** 多成分药物代谢; 理论体系; 技术方法; 序贯代谢; 并发代谢; 多重代谢

**中图分类号:** R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2014)12-1663-05

**DOI:** 10.7501/j.issn.0253-2670.2014.12.001

## Analysis on theory and technology method of multicomponent drug metabolism

LIU Yang<sup>1</sup>, PAN Yan-li<sup>2</sup>, WANG Jing-juan<sup>1</sup>, ZHAI Hua-qiang<sup>1</sup>, ZHANG Qiang<sup>1</sup>, XIANG Jia-mei<sup>1</sup>, WEI Li<sup>1</sup>, YANG Wen-ning<sup>1</sup>, GUAN Jian-lei<sup>1</sup>, GUO Yi-zhen<sup>1</sup>

1. Beijing University of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100102, China

2. Institute of Information on Traditional Chinese Medicine, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 101500, China

**Abstract:** The core of multicomponent drug metabolism is the mutual influence of the transporters and drug metabolic enzymes interaction of more ingredients, with the simultaneous determination for multiple components as the principle, and with many components changes on the environmental impact as the emphasis. Its theoretical content composes by sequential metabolism, concurrent metabolism, and multiple metabolism. On the principles of multicomponent simultaneous determination, metabolic continuous time records, metabolic continuous space records, and the combination of qualitative and quantitative research, the multicomponent drug metabolism is researched by the experimental methods of *in vivo*, *in situ*, and *in vitro*. In visual mode of the comparative analysis with the quantitative data evaluation, multicomponent drug metabolism can be thought of emerging research direction with solid academic foundation and advanced technical means.

**Key words:** multicomponent drug metabolism; theory system; technology method; sequential metabolism; concurrent metabolism; multiple metabolism

了解多成分药物代谢 (multicomponent drug metabolism) 应从多成分药物定义的溯源开始, multicomponent drug 一词最早在学术论文标题中出现是 1968 年<sup>[1]</sup>, 由乌克兰语翻译而来, 1974 年的国际顶级分析化学类期刊 *Analytical Chemistry* 中出现了首篇以 multicomponent drug 为标题的论文<sup>[2]</sup>。直到 2005 年, multicomponent drug 的定义在 *Nature Reviews Drug Discovery* 所刊学术论文中被明确

提出<sup>[3]</sup>, 被定义为一种药物的治疗方案, 不只是单一成分对单一靶点的作用, 而是多成分针对多靶点的共同药理作用。从此定义分析, 中药从物质基础角度审视, 可被归为多成分药物之列。2005 年, 我国学者的论文中, 首次将 multicomponent drug 一词的翻译与“多成分药物”对应起来<sup>[4]</sup>。

有关多成分药物代谢的学术主题于 2011 年被药物代谢类著名期刊 *Current Drug Metabolism* 以专

收稿日期: 2014-03-06

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81274042, 81303217)

\*通信作者 王晶娟, 女, 博士、副教授, 主要研究方向为中药鉴定学及中药质量控制。Tel: (010)84738624 E-mail: jingjuanw@163.com

刊形式推出<sup>[5]</sup>。2007 年我国学者在多成分药物代谢研究方向开始发表中文论文，但主要聚焦于网络动力学数学模型，未涉及具体实验技术和理论体系的相关内容<sup>[6]</sup>。近年来，多成分药物代谢研究开始在中文科技论文中出现，但却依然集中于多成分药物代谢动力学方面，未见整体性的多成分药物代谢学术思想、科学理论及技术体系论述<sup>[7]</sup>。本文结合自身科研实践，从多成分药物代谢理论体系构建和技术方法论证角度进行全面分析。

## 1 多成分药物代谢的定义、内涵及与其他内容的关系

与多成分药物的定义对照，中药的多成分、多靶点认识与其极为类似；虽中药多成分、多靶点认识已经从表面层次深入到了系统体系<sup>[8]</sup>，但其在药物代谢方面尚未有相应的系统理论及技术支撑。所以，有必要先从药物代谢与其相关学科的关系进行梳理总结，然后再深入到多成分药物代谢的论证中。

### 1.1 药物代谢的学科内涵及其与相关学科的关系

代谢是目前医药科研领域比较热门的领域，尤其是代谢组学的飞速发展，给医药领域很多方向提供了交叉借鉴的机会<sup>[9]</sup>。随着药物代谢学（drug metabolism）的发展，课程的开设和教材的铺开，更需理清药物代谢与代谢组学、药物代谢动力学、药物效应动力学，甚至体内药物分析的相互关系。

药物代谢学已经在世界上众多大学开设课程，药物代谢研究是目前热点学术领域和前沿科学方向。我国浙江大学的药物代谢学课程开始较早，其《药物代谢学》教科书<sup>[10]</sup>被列为卫生部“十一五”规划教材。虽其内容中未对药物代谢学的界定、内涵及与其他学科关系进行明确论述，但其以药物代谢化学反应、药物代谢酶系、药物代谢相互作用为核心内容的学科定位已经形成，能完全区别于代谢组学以内源性物质为主的研究范围，也能区别于药物代谢动力学（pharmacokinetics）的特征，与药物效应动力学（pharmacodynamics）的效应研究特点。基于此，药物代谢学的基本学科内涵可以界定为药物代谢酶及其作用下化学成分体内生物转化，以及代谢性药物相互作用研究。

### 1.2 多成分药物代谢的界定及其与相关学科的关系

在多成分药物定义明确、药物代谢学内涵清晰的情况下，多成分药物代谢的界定可明朗呈现。深入分析多成分药物的定义，其主要论证点直接体现于多成分与药效的关系，但多成分与代谢的关系字面未见。但多种成分间的代谢性相互作用却是不可

忽视的，并且是美国食品药品监督管理局（FDA）<sup>[11]</sup>、欧洲药品管理局（EMA）<sup>[12]</sup>等药品监管部门技术指导原则专项建议内容，这些指导原则重点关注了在多成分发挥药效前的各成分间吸收及代谢的相互影响。因此，多成分药物代谢可以界定为以多成分中各成分间的转运蛋白相互影响及药物代谢酶相互影响作为核心，以多成分同时测定为原则，以多成分环境影响的代谢变化为重点的研究方向。所以，每一种成分的代谢动力学研究是在多成分环境下测得的数据并总结动力学规律；每一种成分的效应动力学研究也是在多成分环境下开展实验并评价效应度叠加；进而可知，多成分药物代谢相对于传统的药物代谢研究也是指多成分的综合作用。

### 1.3 多成分药物代谢与化学药复方代谢及中药成分代谢间的关系

中药从物质基础角度出发，可作为多成分药物的一类，符合多成分药物的定义，中药的代谢也符合多成分药物代谢的界定。但是，相对于西方学者研究的多个单体药物组成的多成分复方药物代谢，中药由于成分数量庞大，药物相互作用机制复杂，其代谢行为要复杂得多。因此，需分别分析化学药复方代谢和中药代谢的研究现状。

我国学者称化学药复方制剂为“配伍西药”<sup>[13]</sup>，如葛兰素史克公司的由 Glitazone 和 Sulfonylurea 2 种糖尿病口服治疗药组成的 Avandaryl；其实作为已上市药物再组的复方新药，其原已上市 2 种成分的药物代谢研究已经基础雄厚，新组处方的多成分药物代谢就相对简单，只需按照 FDA 的代谢性药物相互作用指导原则为参照，重点开展药动学研究即可，未见系统的多成分药物代谢理论出现。

中药的药效物质基础在不十分清晰的情况下，我国多采用中药提取物整体或一类成分有效部位的“黑箱式”研究法，分析“总成分”与细胞色素 P450（CYP450）等药物代谢酶系的相互作用<sup>[14]</sup>，既没有药监机构的技术指导原则，也没有相应的多成分药物代谢理论为支撑。而国外研究却以化学药单体药物代谢研究模式进行中药内含成分代谢研究，尤其以山柰酚、槲皮素、芹菜苷元、大豆苷元等黄酮类成分居多，对这些成分间的代谢性相互作用研究却较少，也未见任何多成分药物代谢的理论依据。

所以，多成分药物代谢理论的探索，及相关技术方法的体系化构建，是解决当前可归属于多成分药物之列的化学药复方和中药代谢问题的高效率方

案, 具有十分重要的研究意义和价值。多成分药物代谢可定位于现有化学药复方代谢研究及中药代谢研究的理论化总结和技术性提升, 并为具体的化学药复方及中药相关的代谢研究服务。

## 2 多成分药物代谢的特点

### 2.1 多成分代谢过程的空间序贯性

多成分药物包括中药、天然药物等, 多为口服给药方式。因此, 经历的吸收代谢过程根据消化道不同位置的环境而发生空间位置的序贯性变化, 从胃内酸分解、肠道酶代谢、肠道菌群代谢、肠壁细胞代谢一直到肝脏代谢, 多成分间相互的酶抑制、转运蛋白激动等过程在每个空间位置都伴随发生, 每个空间的代谢产物是下一空间的代谢前体成分。

### 2.2 多成分代谢过程的时间并发性

化学药品单体的药物相互作用研究没有时间并发的要求, 也没有严密的单成分药物服用间隔时间规定而避免药物相互作用不良反应。但多成分药物中的各种成分都是随着制剂同时被服用进入机体, 同时开始各自的吸收代谢过程并受其他成分的影响。所以, 多成分药物代谢的研究原则是进行多种成分的同时测定, 才能保证同一时间点记录下各成分的吸收代谢阶段与具体代谢量。

### 2.3 多成分代谢过程的反应多重性

此多重性的涵义在于多种成分在相互影响下的不同阶段代谢的总体特征。虽然单一化学成分代谢过程也可发生多次生物转化, 但多成分间的转运蛋白和药物代谢酶相互竞争等因素, 使得各种成分因组合差异而发生固定的代谢反应, 代谢产物出现后改变成分组合比例, 进而发生下一重代谢反应, 具备明显的代谢因果关系。

## 3 多成分药物代谢理论体系

基于多成分药物代谢的上述特点, 多成分药物代谢理论由序贯代谢、并发代谢和多重代谢理论构成。

### 3.1 序贯代谢

针对口服药物, 关于代谢的理论核心在于其将多成分药物的代谢过程按照药物进入机体消化道的空间顺序开展研究, 因消化道的代谢环境差异而造成不同空间的代谢过程差异, 上一空间的代谢产物是下一空间的代谢起始物。依次研究胃内代谢、肠腔内代谢、肠道菌代谢、肠壁代谢和肝代谢。胃内代谢的理论支持是其酸性物理环境的化学成分水解, 以及少数蛋白酶敏感的成分分解; 肠腔内代谢的理论支持是肠腔内代谢酶催化的生物转化; 肠

道菌群代谢的理论支持是肠道菌群产生酶催化的生物转化; 肠壁代谢的理论支持是成分吸收过程的肠吸收细胞内药物代谢酶催化的生物转化; 而肝代谢的理论支持是广泛开展研究的肝细胞内药酶催化反应。

### 3.2 并发代谢

多成分药物代谢理论实施的基本原则是多成分同时测定代谢情况, 同一时间点的代谢总体研究是最能体现并发代谢理论的方法。正因为多种成分同时发生代谢, 就存在药物代谢酶的竞争性争夺、抑制及激活, 且因多成分的具体构成不同而呈现差异性的代谢结果, 最终会导致到达机体靶点的成分种类和量产生差异而影响药效。

### 3.3 多重代谢

多成分药物的多重代谢不同于单一成分发生的多种代谢, 其侧重于多种成分相互影响的环境下, 多种成分共同面对多种代谢酶和转运蛋白时, 充分发挥了代谢酶和转运蛋白的竞争性抑制、激发性诱导等因素, 而使成分经第一重代谢后形成代谢产物后, 再继续第二重乃至第三重代谢, 其特点是第二重乃至其后代谢的发生受制于其他成分对共用代谢酶的消耗、诱导及抑制等因素。

## 4 多成分药物代谢技术方法

### 4.1 多成分药物代谢技术方法的使用原则

**4.1.1 坚持多成分同时测定的原则** 因为多成分间的相互影响, 致使成分在代谢环境发生变化时(不同部位的pH值、代谢酶差异), 每一成分的量会发生变化。

**4.1.2 坚持代谢连续时间记录的原则** 多成分代谢研究需要连续记录不同时间点的多成分总体特征, 在针对性进行单一成分在多成分环境下的代谢过程研究时, 依然以时间轴作为记录线索, 可以将具体成分的定量信息放在总成分背景里考察, 便于比较分析。

**4.1.3 坚持代谢连续空间记录的原则** 多成分代谢研究是代谢过程的全程研究, 并注重不同代谢环境变化造成的代谢差异, 这就需要在不同代谢空间(如胃、肠道、肠壁细胞、肝脏)下进行连续研究, 以保证前一空间代谢产物作为后一空间代谢起始物的因果连续性。

**4.1.4 坚持定性定量结合研究的原则** 多成分代谢研究过程中的起始阶段尚不能保证每种成分的具体化学结构都清楚, 也不能保证每种成分都有标准

化学对照品可用于外标法定量分析。所以,不能盲目要求每种成分必须定量准确,但必须坚持至少一种内含成分的准确定量,以及以准确内含或内标成分为参照的色谱峰面积比例法的数据分析。

#### 4.2 可选多成分药物代谢技术方法

药物代谢研究的首选方法多为临床试验,但限于伦理学基本要求,动物实验常用作基础研究的替代方案。虽人与动物代谢具有差异,但也具有一定的相关性可用于参考分析,另外以动物组织、培养细胞及代谢酶直接开展的体外药物代谢实验也是快速发展的科研方向。

**4.2.1 多成分药物代谢研究的实验动物体内方法**  
鉴于多成分药物代谢的多成分同时测定基本原则,以动物给药后血浆分析方法开展代谢研究的最大挑战来源于血样中多成分同时测定的难度,采用HPLC-MS/MS是最理想选择。

**4.2.2 多成分药物代谢研究的实验动物在体方法**  
在体实验动物代谢研究是最理想的具体代谢部位研究方法,且可以结合灌流和输血技术,在代谢部位长时间、高含量获得多成分代谢样品,采用常规的HPLC-UV法即可进行多成分同时分析。

**4.2.3 多成分药物代谢研究的实验动物离体方法**  
常采用动物代谢器官组织温孵等方案进行,其不受药物浓度限制,可进行多成分同时分析研究,是较常采用的方法,但因其离体实验的限制,有时与动物在体的实际代谢情况稍有差异。

### 5 结语与展望

药物代谢研究可以促进新药的开发,如抗组胺新药非索非那定就是在特非那定的代谢研究中发现的<sup>[15]</sup>。因此,可预见多成分药物代谢研究也有作为新药创制工具的潜力,并促进中药等多成分药物产业的发展。利用中医药理论的优势,从临床有效的中药中反向开发新药,不但可减少新药研发的盲目性而大大节约研发成本<sup>[16]</sup>,还可以利用多成分药物代谢研究理论及技术,为设计及优选中药给药方案提供基础和依据,以减少因对药物成分的体内代谢及成分间可能的相互作用不够了解,而导致的治疗失败,毒副反应甚至死亡病例。当然,多成分药物代谢研究还具有其基础研究领域的重要意义和作用,多成分药物相对于单一成分药物,由于成分数量增加,成分与生物体内蛋白质信号转导网络之间相互作用的复杂分子机制和量效关系亟待梳理,而体外实验数据与临床及药效数据相关性依然有待全

面论证<sup>[17]</sup>。但多成分药物代谢理论和技术正是直面这些尚待揭示的科学挑战,而对应提出的探索性解决方案,为相关基础研究的发展提供灵感。

在《中医药事业发展“十二五”规划》中,国家明确提出:通过知识创新不断丰富和发展中医药理论体系<sup>[18]</sup>。在《2014年度国家自然科学基金项目指南》中,提倡将学术思想的创新作为第一要素,注意引进医学科学前沿领域以及其他现代科学的理论与技术,并提倡多学科交融<sup>[19]</sup>。基于多成分药物代谢研究的重要意义,本课题组通过科研实践总结和学术文献分析,以学术思想创新为核心,提出了多成分药物代谢的理论并分析了在多成分同时测定为基本原则下可用的相关技术手段,通过前期的技术分析<sup>[20]</sup>和科研实践<sup>[21-23]</sup>证明其具有可行性,希望通过进一步的学术交流继续丰富理论内涵并构建严密的科研体系。

#### 参考文献

- [1] Moldaver B L, Sakovan T M. Quantitative analysis of some multicomponent drug mixtures by thin-layer chromatography [J]. *Farm Zh*, 1968, 23(3): 28-33.
- [2] Mayell J S, Hiskey C F, Lachman L. Quantitative analysis of a multicomponent drug product using liquid chromatography [J]. *Anal Chem*, 1974, 46(3): 449-452.
- [3] Keith C T, Borisy A A, Stockwell B R. Multicomponent therapeutics for networked systems. [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2005, 4(1): 71-78.
- [4] 陈修平, 陆金健, 郭佳杰, 等. 基于天然产物的药物研发对创新中药研究的启示-TTD收录天然药物分析 [J]. *药学报*, 2012, 47(11): 1423-1427.
- [5] Li P. Multi-component drug ADME/T and metabolic interactions [J]. *Curr Drug Metab*, 2011, 12(9): 808.
- [6] 贺福元, 周宏灏, 罗杰英. 多成分药物代谢网络动力学数学模型建立及参数分析 [J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2007, 12(12): 1321-1331.
- [7] 黎国富, 赵浩如, 杨 劲. 中草药新药多成分药代动力学评价的研究进展 [J]. *中国中药杂志*, 2011, 36(5): 644-649.
- [8] 杜冠华, 王月华, 张 冉, 等. 多成分多靶点是对中药作用机制的表面认识 [J]. *世界科学技术—中医药现代化*, 2009, 11(4): 480-484.
- [9] 黄晓晨, 宿树兰, 郭建明, 等. 代谢组学在中医药若干科学问题研究中的应用与思考 [J]. *中草药*, 2014, 45(2): 147-153.
- [10] 曾 苏. 药物代谢学 [M]. 杭州: 浙江大学出版社, 2008.

- [11] US Food and Drug Administration. *Drug Interaction Studies-Study Design, Data Analysis, Implications for Dosing, and Labeling Recommendations*, Rockville [S/OL]. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm292362.pdf>. 2013-12-11.
- [12] European Medicines Agency. *Guideline on the Investigation of Drug Interactions* [S/OL]. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2012/07/WC500129606.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/07/WC500129606.pdf). 2013-12-11.
- [13] 张治洲. 从系统生物学到配伍西药: 中药现代化的一个核心战略 [J]. 中国生物工程杂志, 2007, 27(4): 153-156.
- [14] 周艳钢, 李焕德. 体内药物代谢研究的意义与应用 [J]. 中南药学, 2009, 7(1): 46-50.
- [15] 马道铭, 徐文严. 抗组胺新药-盐酸非索那定 [J]. 国外医学: 皮肤性病学分册, 1999, 25(3): 129-131.
- [16] 周兴旺. 生物医学新兴学科与中药现代化——现代组合成分药物的研究 [J]. 中草药, 2007, 38(3): 321-326.
- [17] Pelkonen O, Turpeinen M, Uusitalo J, *et al.* Prediction of drug metabolism and interactions on the basis of *in vitro* investigations [J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2005, 96(3): 167-175.
- [18] 国家中医药管理局关于印发中医药事业发展“十二五”规划的通知 (国中医药规财发 [2011]49 号) [EB/OL]. 北京: 国家中医药管理局, <http://www.satcm.gov.cn/web2010/zhengwugongkai/jihuaguihua/zhuanxiangguihua/2012-06-06/15737.html>. 2014-02-18.
- [19] 2014 年度国家自然科学基金项目指南 [EB/OL]. 北京: 国家自然科学基金委员会, <http://www.nsf.gov.cn/nsfc/cen/xmzn/2014xmzn/index.html>. 2014-12-18.
- [20] Luo Z, Liu Y, Zhao B, *et al.* *Ex vivo* and *in situ* approaches used to study intestinal absorption [J]. *J Pharmacol Toxicol Methods*, 2013, 68(2): 208-216.
- [21] 潘艳丽, 董玲, 刘洋, 等. 白芍的中药代谢特征谱研究 [J]. 国际中医中药杂志, 2011, 33(9): 798-802.
- [22] 李和伟, 赵彤, 董玲, 等. 口服葛根的肠代谢特征分析 [J]. 国际中医中药杂志, 2014, 36(2): 131-134.
- [23] 李和伟, 胡海昕, 董玲, 等. 口服鸭跖草肠吸收成分测定及制备分析 [J]. 国际中医中药杂志, 2014, 36(1): 43-46.