

• 中药现代化论坛 •

“指纹药动学”的构思与研究

易延遼¹, 王 琮², 张 璐¹, 余玉英¹

1. 南方医科大学中医药学院, 广东 广州, 510515

2. 广州市白云区疾病预防控制中心, 广东 广州 510445

摘 要: 指纹药物动力学研究有助于整体上探索药物尤其是天然产物在体内的变化情况, 并可与药物疗效建立联系。借助指纹图谱技术进行药动学的研究, 将更能真实地反映药物的整体性, 发现药物在体内吸收、分布、代谢、排泄的变化规律。采用指纹图谱技术进行中药药动学的研究是中药现代化的关键技术之一, 该方面的研究将推动中药给药机制的研究, 推动中药现代化的发展。为此, 提出了构建“指纹药动学”的思路。对“指纹药动学”的形成、研究现状、应用分析、应用前景等进行剖析。

关键词: 指纹药动学; 指纹图谱; 药物动力学; 天然产物; 研究思路

中图分类号: R285.61 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2014)13-1813-03

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2014.13.001

Concept and research on “fingerprint pharmacokinetics”

YI Yan-kui¹, WANG Qiong², ZHANG Lu¹, YU Yu-ying¹

1. TCM Department, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China

2. Center for Disease Control and Prevention of Baiyun District, Guangzhou 510445, China

Abstract: The research on fingerprint pharmacokinetics will help entirely explore the internal diversity information of drugs especially natural products, and also can combine with the drug effect. Using fingerprint technology to study pharmacokinetics will more literally reflect the entirety of drugs and find the diversity regularity of the absorption, distribution, metabolism, and egestion of drugs. Using fingerprint technology to study pharmacokinetics of Chinese materia medica (CMM) is one of the critical technologies in modernization of CMM, and these researches will push the study on administration mechanism and development of CMM. Therefore, we propose to construct the “fingerprint pharmacokinetics” in our research. This thesis fairly analyzes the formation, research situation, application analysis, and application prospect of “fingerprint pharmacokinetics”.

Key words: fingerprint pharmacokinetics; fingerprint; pharmacokinetics; natural products; research thought

指纹药动学即指纹药物动力学, 是借助于动力学原理和现代分析手段, 通过定性、定量解析药物指纹图谱, 将可知化学成分的指纹和体内代谢过程从数量上联系起来, 研究药物活性成分、有效部位在体内吸收、分布、代谢、排泄的动态变化规律。指纹药物动力学研究有助于整体上探索药物尤其是天然产物在体内的变化情况, 并可与药物疗效建立联系^[1-2]。本文对指纹药动学的形成、研究、发展等进行评析。

1 指纹药动学的形成

指纹药动学的提出源于中药质量控制体系的研究和中药谱效学的研究, 中药因其成分的复杂性, 造成体内过程研究的复杂性, 杨义芳等^[1]在考虑多成分多靶点的中药药动/药效相关性研究中, 考虑将成分群指纹-药效指纹(特征效应峰指纹谱和量效指纹谱)-药代指纹谱图中的多维特征信息整合、加工与编辑, 构建有效成分群的“活性整合指纹图谱”的多维图像。罗国安等^[3]和贺福元等^[4]考虑引入中

收稿日期: 2014-03-10

作者简介: 易延遼(1975—), 男, 湖南洪江人, 博士, 主要研究方向为药物新剂型、新技术。

Tel: (020)61648263 18874056191 E-mail: dareyyk@sina.com

药指纹图谱研究中药的体内过程和谱效的相关性。2008年,孙国祥等^[2]在总结中药指纹图谱学体系在中药创制中的作用时明确提出了要进行中药指纹药物动力学研究。结合本课题组前期对于指纹图谱和药物动力学研究^[5-9],提出了对于复杂组分(包括中药、天然产物、复方药物)的药物动力学研究,可以考虑借助指纹图谱的优势,进行指纹药物动力学研究,从而更清晰揭示药物在体内的变化过程 and 变化规律。

2 指纹药动学的研究现状

目前对于单体成分的药动学研究已经较多,并与药物的效应、生物利用度等联系在一起进行了许多相关研究。同样对于中药指纹图谱的研究也较多,尤其是对方法的研究,一方面是对常用方法的深入研究,一方面随着现代分析手段的不断提高,有许多新的方法应用到中药指纹图谱的构建中。近年来又开展了指纹图谱信息与药效活性信息的相关性研究。而对于药物指纹药物动力学研究较少,目前,对于复方药物药动学的研究多集中在复方药物指标成分药动学的研究,如在有关脑血管药金森脑泰粉针剂的研究中^[10],是以其指标成分葛根素和人参皂苷 Rg₁来研究其药动学(pharmacokinetics, PK)过程,同时观察与抗血小板聚集、抑制丙二醛(MDA)生成等药理作用的相关性。胡杰利等^[11]在研究痰热清注射液在大鼠体内药动学特征时,以痰热清注射液中的主要活性成分黄芩苷、熊去氧胆酸和鹅去氧胆酸的血药浓度经时过程,表征痰热清注射液在大鼠体内药动学特征。

而药动学的指纹图谱的相关研究主要集中在血液指纹谱的研究方面,付湘等^[12]提出了血液指纹图谱技术的来源与建立方法,并说明血液指纹图谱技术在中药药动学研究中的应用,指出血液指纹图谱技术在中药药动学研究领域将有广阔的应用和发展前景。季旭明等^[13]采用高效液相色谱法制定了大黄的指纹图谱及大鼠 ig 后血清指纹图谱。王喜军等^[14]利用 RP-HPLC 建立六味地黄丸及其类方给药后的大鼠血清色谱指纹图,结果六味地黄丸及类方出现了 14 个共有血中移行成分,另外,知柏地黄丸产生了 5 个血中移行成分,桂附地黄丸产生了 2 个特有血中移行成分。沈岚等^[15]在建立芍药甘草体内成分指纹图谱分析方法的基础上,运用药动学方法,比较芍药甘草汤和芍药单煎液 ig 给药后不同时间的大鼠血清中归属于芍药的各特征

化学成分量的变化。曾俊芬等^[16]研究生化汤的药动学及不同时间的血清指纹图谱,结果发现血清指纹图谱监测到阿魏酸的量变化符合生化汤中阿魏酸的药动学规律。

3 指纹药物动力学应用分析

很明显,指纹药物动力学有助于研究复杂药物组分在体内吸收、分布、代谢、排泄的规律和信息,服用药物后通过对动物血液、器官、组织、排泄物的药物指纹信息分析,从而获得药物在体内吸收、分布、代谢、排泄的整体信息。借助现代的分析手段尤其可以发现药物在体内的变化过程,可以应用于天然产物,包括单味中药、复方中药、中药的有效部位的药动学研究,尤其是中药的药动学研究,目前中药药动学研究的瓶颈也需要引入新的方式方法来进行研究。

中药指纹药物动力学能够提供中药复杂组分在体内吸收、分布、代谢、排泄的规律和信息,将为中药在动物体内的过程提供大量的信息,从而揭示中药的给药机制,或者为中药的给药机制研究提供大量的信息。现以苦豆子结肠靶向制剂体内药动学研究为例进行说明。

苦豆子结肠靶向制剂是用于结肠炎的结肠靶向制剂^[17-18],通过对苦豆子结肠靶向制剂中多成分指纹药物动力学研究,揭示苦豆子结肠靶向给药吸收、分布、代谢、排泄的规律。结合单成分药物动力学研究和多成分指纹药物动力学,从而较全面揭示苦豆子结肠靶向制剂给药机制,最终构建中药制剂单成分和多成分指纹药物动力学的研究模式。首先进行药物主要指标成分即单成分的药动学研究,然后进行多成分指纹药物动力学研究,分别对结肠、血液和尿液药物指纹动力学变化规律进行相关性研究,分析不同组织、血液和尿液指纹药物动力学的相关性和差异性。最后进行单成分药物动力学和多成分指纹药物动力学相关性研究,分别对结肠、血液、尿液中单成分药物动力学和药物指纹动力学进行研究分析,分析其相关性;最终来阐明苦豆子结肠靶向给药系统在体内吸收、分布、代谢、排泄的变化规律。

4 中药指纹药物动力学发展分析

对于药物指纹药物动力学研究,目前仅仅停留在血液药物指纹药物动力学的试探性研究,仅仅试图建立给药后血液的指纹图谱,因中药成分的复杂性,因而导致研究中药指纹药物动力学具有复杂性,

目前的中药指纹药物动力学主要局限在血清指纹谱的试建也主要是基于这一原因,另外也是基于复杂的中药成分进入体内后发生了一系列的生化反应,因而导致中药指纹药物动力学没有进入深层次的研究和发展。

但随着现代分析手段和分析仪器的不断发展,如高效液相色谱-质谱联用仪、高效毛细管电泳色谱-质谱联用仪的应用,为中药指纹药物动力学的发展提供了基础。

随着中药指纹图谱技术和药物动力学研究的深入,将借助中药指纹图谱技术进行指纹药动学的研究,更能真实地反映中药用药的整体性,发现中药在体内吸收、分布、代谢、排泄的变化规律。通过药物指纹动力学研究,可以为中药给药机制的研究提供一种思路和方法。很明显,中药指纹药动学的研究能清晰地反映出中药制剂尤其是复方中药制剂中大部分成分的信息,从而在很大程度上促进中药制剂尤其是复方中药制剂的研究。同时,目前中药药动学的研究基本上反映的都是单体化学成分信息,而不是大部分化学成分信息,存在单个与整体脱节的现象,也是目前中药研究最有争议的地方。今后应加强指纹图谱与给药机制的相关性研究,以期达到体现中药整体性的目的。

建立中药指纹图谱技术和中药给药机制研究的模式将促进中药研究与国际接轨,从而更直观地揭示中药在体内的吸收、分布、代谢和排泄的规律。采用中药指纹图谱技术进行中药给药机制研究是中药现代化的关键技术之一。该方面的研究将推动中药给药机制的研究,促进中药现代化的发展。

参考文献

- [1] 杨义芳, 萧伟. 基于多成分多靶点的中药药动/药效相关性研究解读与策略 [J]. 中草药, 2013, 44(12): 1521-1528.
- [2] 孙国祥, 毕开顺. 中药指纹图谱学体系在中药创制中的作用 [J]. 色谱, 2008, 26(2): 172-179.
- [3] 罗国安, 王义明, 曹进, 等. 建立我国现代中药质量标准体系的研究 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2002, 4(4): 5-11.
- [4] 贺福元, 罗杰英, 刘文龙, 等. 中药谱效学研究方法初探 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2004, 6(6): 44-50.
- [5] 易延遂, 陈志良, 邓虹珠. 中药指纹图谱的研究评析 [J]. 中成药, 2006, 28(8): 1192-1197.
- [6] 易延遂, 陈志良, 杨永华. 中药“全指纹图谱系”的研究分析 [J]. 中草药, 2007, 38(7): 1105-1107.
- [7] 易延遂, 陈志良. 更年颗粒“全指纹图谱系”的研究 [J]. 中成药, 2008, 20(5): 1794-1797.
- [8] 易延遂, 蔡光先, 杨永华. “区间指纹图谱”的构思与研究 [J]. 中草药, 2013, 44(4): 379-382.
- [9] Zhao W C, Deng H Z. Hydration erosion and release behavior of guar-based hydrophilic matrix tablets containing total alkaloids of *Sophora alopecuroides* [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2009, 35(5): 594-598.
- [10] Liu H, Yang J, Du F, *et al*. Absorption and disposition of ginseno-sides after oral administration of Panax notoginseng extract to rats [J]. *Drug Metab Dispos*, 2009, 37(12): 2290-2293.
- [11] 胡杰利, 刘绍勇, 张振华, 等. 痰热清注射液中主要活性成分在大鼠体内的药动学研究 [J]. 中草药, 2013, 44(13): 1779-1785.
- [12] 付湘, 凌家俊, 吴秀君. 血液指纹图谱在中药药动学研究中的应用 [J]. 广州中医药大学学报, 2011, 28(4): 452-456.
- [13] 季旭明, 程明, 王世军, 等. 大黄及其含药血清指纹图谱比较分析 [J]. 山东中医药大学学报, 2012, 36(1): 69-71.
- [14] 王喜军, 张宁, 孙晖. 六味地黄丸及其类方血中移行成分的比较研究 [J]. 中国中药杂志, 2008, 33(15): 1881-1884.
- [15] 沈岚, 冯怡, 徐德生, 等. 配伍前后芍药特征化学组分体内药动学变化研究 [J]. 中国药学杂志, 2008, 43(23): 1774-1776.
- [16] 曾俊芬, 宋金春, 鲁建武. 生化汤药动学及其血清指纹图谱研究 [J]. 中国药房, 2008, 19(9): 650-652.
- [17] 邓虹珠, 赵文昌, 王晓娟, 等. 苦豆碱在制备治疗溃疡性结肠炎药物中的应用: 中国, 200910192776.7 [P]. 2012-02-12.
- [18] 邓虹珠. 苦豆子总生物碱在制备治疗溃疡性结肠炎药物中的应用及结肠靶向制剂的制备方法: 中国, 200410052029.0 [P]. 2005-07-26.