

基于多组分多维向量归一的中药复方“总量”药动学评价模式的创新与思考

岳鹏飞, 吴彬, 郑琴, 伍振峰, 胡鹏翼, 杨明*

江西中医学院 现代中药制剂教育部重点实验室, 江西 南昌 330004

摘要: 中药药动学研究是中药现代化研究链条的重要组成部分, 在创新中药及现代复方中药研发中发挥着极其重要的作用, 但目前尚缺乏符合中药自身特点的药动学研究方法。概述现有中药药动学研究现状, 提出了中药复方“总量”药动学的概念, 以期能够起到抛砖引玉的作用, 共同促进中药药动学研究水平的提高。

关键词: 中药复方; “总量”药动学; 评价方法

中图分类号: R969.1 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2011)05-0335-04

Innovation and thoughts on “total amount” pharmacokinetic evaluation pattern on Chinese materia medica formulae

YUE Peng-fei, WU Bin, ZHENG Qin, WU Zhen-feng, HU Peng-yi, YANG Ming

Key Laboratory of Modern Preparation of Chinese Materia Medica, Ministry of Education, Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330004, China

Abstract: The pharmacokinetic study on Chinese materia medica (CMM) is an inalienable part of the chain in CMM modernization and plays an important role in the research and development of CMM novel drug and modern CMM formulae. However, nowadays the researching method and system that are consistent with the specific characteristics of CMM, i.e., multiple-components and targets, is still lacking. This review makes a brief summary of our recent developments on the pharmacokinetic exploration of CMMs. A tentative idea about the “total amount” pharmacokinetics of CMM has been proposed in order to promote its pharmacokinetic development.

Key words: Chinese materia medica (CMM) formulae; “total amount” pharmacokinetics; evaluation pattern

中药复方药动学研究有助于揭示复方药效的物质基础、方剂组方原理及配伍规律, 指导临床安全合理用药, 促进中药的剂型改革和新药研制, 因而具有重要的理论和现实意义。如何比较全面地反映中药有效部位或方剂在机体内的整体药动学特征, 建立符合中医药自身规律与特点的中药药动学研究方法学体系, 是中药现代化研究中急需解决的关键科学问题^[1-3]。本文在分析已有评价模式方法的基础上, 探讨如何建立适合中药整体特点的药动学评价方法。

1 现行中药复方药动学评价方法的现状

现阶段中药复方药动学研究模式以成分药动学和效应动力学方法最为常用, 基于有效成分指标或

宏观生物效应指标进行评价, 阐明的一个或多个成分(指标)在体内的孤立量变规律, 用来反映多成分体系内的量变动态关系。

成分药动学^[4-6]主要适用于有效成分明确或具有指标成分的中药及复方, 具有敏感、精确、严谨、适应性广等优点, 能定量表达一种或几种成分在体内的动态过程, 客观反映对机体的作用。但由于中药复方成分复杂, 质量分数相对较低, 有效成分往往难以确定, 所测化学成分只能是复方中众多化学成分的一种或几种, 因而只能部分反映“母方”, 同时许多复方治疗疾病的物质基础并不确切, 检测的成分不一定是发挥药理作用的成分, 未必能反映中药复方的整体效应。

收稿日期: 2011-06-28

基金项目: “重大新药创制专项”中药复方释药系统技术平台项目(2009ZX09310-005); “十一五”科技支撑计划项目(2006BA109B08-01); 江西省卫生厅中医药科研项目(2009A061, 2009A059)

作者简介: 岳鹏飞, 男, 硕士, 讲师, 主要从事药物新剂型与新技术研究。E-mail: jxctcmi215@126.com

*通讯作者 杨明, 教授, 博士生导师, 从事中药复方释药系统研究。E-mail: yangming16@126.com

网络出版时间: 2011-09-07 网络出版地址: <http://www.cnki.net/kcms/detail/12.1409.R.20110907.1446.002.html>

效应动力学^[7-11]以生物效应为评价指标,反映的是药物的整体药效动力学过程,可体现复方配伍的整体性,符合中医药的整体思想,适合于有效成分不明或成分复杂难以检测的中药及其复方制剂的药动力学研究。然而,该方法模式要求药效具备可逆重现、反应灵敏、可定量检测等条件,并在效应最明显或最大时进行检测,限制了其使用范围。

2 中药复方“总量”药动力学评价模式的创新与思考

中药复方药动力学研究模式以成分药动力学和效应动力学方法最为常用,基于有效成分指标或宏观生物效应指标进行评价,阐明一个或多个成分(指标)在体内的孤立量变规律,用来反映多成分体系内的量变动态关系。但是,中药复方是一个复杂的整体,其药效是其中多种化学成分相互作用所产生的综合效果。为此,如何客观地评价中药复方的总量特征与整体量变行为,整合各单个指标成分的药动力学参数,建立符合中药特点的中药多组分总量药动力学评价方法,将为中药复方药动力学研究提供新的探索与尝试。

2.1 基于多成分整合药-时曲线下面积的药动力学评价方法

郝海平等^[12]提出了基于药-时曲线下面积(AUC)自定义权重系数的“中药多组分整合药代动力学”评价方法,将中药视作一“有效成分集合体”,其在体内的存留过程可用经典的药动力学理论与模型进行描述。中药复方各成分药-时曲线下面积 $AUC_{0-\infty}$ 反映了药物在生物体内总体暴露程度,因而中药的整体暴露程度应是其所含组分暴露程度的加和,各成分对中药整体暴露程度的贡献可用其自身 $AUC_{0-\infty}$ 与所有成分 $AUC_{0-\infty}$ 加和的比值表征。该评价模式综合评价中药所含成分的药动力学特性与药效作用,选择具有确切药效作用和适宜药动力学特征的成分作为标志性成分,在建立高灵敏度同步定量分析技术的基础上,开展多组分药动力学研究,获得各成分的药时曲线,然后根据各成分对整体药代的权重贡献,获得能够最大程度表征中药整体药动力学特征的参数,适用于表征中药组分在生物体内的整体处置药动力学特征,反映整体效应物质在生物体内的存留特性^[13]。李晓宇等^[14]根据三七总皂苷给药后测得的血药浓度-时间数据,获得三七皂苷 R_1 、人参皂苷 R_{g1} 、 R_d 、 R_e 和 R_{b1} 的 $AUC_{0-\infty}$ 数据,根据各成分在 5 种成分总 $AUC_{0-\infty}$ 中所占比值自定义各成分在综合浓度中的权重系数 (ω_j),

将每一时间点下 5 种单体成分的血药浓度赋以各自的权重系数,求算三七总皂苷的综合浓度,进一步进行整合药动力学参数的研究。给药后拟合出来的整体药动力学参数 $t_{1/2}$ 、 t_{max} 、 C_{max} 、 $AUC_{0-\infty}$ 分别为 18.88 h、0.79 h、4.1 $\mu\text{g/mL}$ 、25.33 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$,结果显示基于曲线下面积($AUC_{0-\infty}$)自定义权重系数的三七总皂苷整合药动力学模型对于三七总皂苷在机体内药动力学过程的评价是合理的,对于指导临床中药制剂给药方案的设计具有一定的科学和实际意义^[14]。

2.2 基于统计矩总量的药动力学评价方法

贺福元等^[15]基于总量统计矩原理提出了“统计矩总量动力学”假说,即根据统计学中多维随机向量(连续型)求数学期望及方差的思路来找到多群成分代谢的动力学中心,同时还要分析多成分离中心距离的偏差。其总量零阶矩为药时曲线下面积,反映多成分总体进入体内的总量;总量一阶矩为平均驻留时间,反映多成分代谢的整体表观驻留时间,总量二阶矩反映多成分在体内代谢的离散程度,反映总量各特征成分血药浓度的集中趋势(或分布状态),也就是代谢的时间跨度。整体总量统计矩表观药动力学参数由单个成分的药动力学统计矩参数决定,这就实现了微观各单一成分动力学参数与宏观总量动力学参数的统一,沟通了单个成分药动力学(微观,可测)与整体总量(宏观,可算)药动力学表观参数的关系,从而统计矩动力学参数可满足中医“整体观念”的需要。

2.3 基于多组分多维向量归一的“总量”药动力学评价方法

在前期工作的基础上^[16-18],本课题组创新性地提出了基于多维向量归一的中药“总量”药动力学思路,期望为中药复方药动力学研究提供新的思路。

2.3.1 基本依据 ①中药的药效作用是多组分、多靶点效应的综合结果,中药所含成分的药动力学行为各异,单一成分或单效应的孤立药动力学特性不能用于表征中药复方的整体药动力学特征;②中药复方在进入生物体内后特定时间点的“总量”可被看作所有能被定量分析成分血药浓度或效应量的组合,反映药物在生物体内总体暴露程度,可以近似表征中药复方的整体作用;③常规的药动力学定量分析是基于单成分标量校正建立的,而多维向量校正不仅是用几个相应的量来进行传统的多组分同时定量的简单推广,而是从标量校正向量、矩阵甚至是张量

空间数据解析转变, 由于矢量空间或矩阵、张量比标量所含信息要全面, 所以更能体现组成成分的全息性与贡献度。

2.3.2 基本定义 中药多组分“总量”药动学以成分药动学或效应动力学理论为基础, 以中药物质所有入血可定量分析成分的动力学为研究对象, 运用多维向量与矩阵计量方法计算各个成分浓度或效应归一化的数学意义的“总量”, 表征所有可分析成分体内的总体量变动力学规律, 从而计算相应的药动学参数。

2.3.3 基本特征 ①“总量”为多维向量归一化的总量, 即利用可充分权衡复方各成分贡献的数学总量, 鉴于复方中各成分的吸收速率、消除速率与分布特性、代谢速率等各异, 即各时间点各组

分对复方作用整体的贡献度各异, 此总量不能是所有成分药时浓度的简单加和或平均; ②假设一中药复方, 不同的取血时间点 t_n ($n=1, 2, 3, \dots$), 含有 k 个入血组分, 每个组分的浓度为 ($k=1, 2, 3, 4, \dots$), 构成 k 维空间。以 3 组分为例, 如图 1 所示, 一维空间中 3 组分的药时曲线叠加在同一直线上, 无法找到合理体现各成分总量贡献的归一化中心点, 而三维向量空间, 各个时间点 (t_n) 各成分的药物浓度 (X_k) 位于不同的向量空间, 可以运用最小二乘规则法、欧式空间最小距离法或映射法等^[19-20]找到各个成分各个时间点的总量归一化中心点, 可近似刻画各个时间点多成分的“总量”, 近而可表征中药复方各个“总量” ($C_{\text{总}}$) 随时间 (t_n) 的整体量变规律, 计算对应的药动学参数。

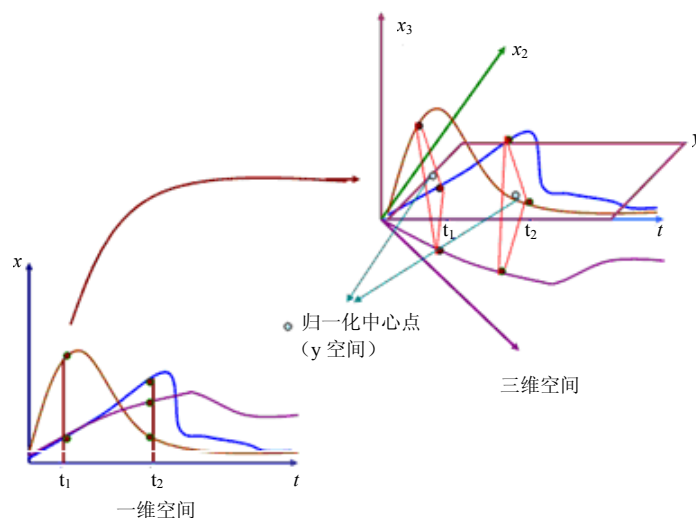


图 1 复杂多组分矢量多维空间归一化计量思路方法

Fig. 1 Multiple variable chemical analysis pattern based on multi-component determination in complicated system

3 结语

近年来, 中药药动学研究取得了很大进展, 新方法、新技术也层出不穷, 但制约认识中药作用的整体观念还有许多问题和矛盾需要解决, 中药复方药动学研究并未产生实质性和跨越性突破。立足中药多组分、多靶点作用的特有属性, 建立符合中药复方特征的药动学研究评价技术体系, 无疑是当前中药药动学研究的重点与难点。本文概述了现有中药药动学研究方法研究的现状, 尝试性地提出了中药复方总量药动学的研究思路, 以期“抛砖引玉”, 促进我国中药药动学的发展。

参考文献

[1] 吴 华, 张兰桐. 毒性中药材及其制剂的药动学研究

[J]. 西部药学, 2004, 1(1): 48-50.

[2] 吴 华, 张兰桐. 毒性中药材及其制剂的药动学研究概况 [J]. 中国药房, 2005, 16(1): 73-74.

[3] 韩国柱. 中草药药动学 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 1999.

[4] 刘东锋, 张 莉, 陈 婷. 四逆散有效成分芍药苷药动学研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2005, 11(2): 36-38.

[5] 贺福元, 刘文龙, 贺庆平, 等. 反相高效液相色谱法测定大鼠血浆中补阳还五汤总生物碱中川芎嗪的含量及药动学研究 [J]. 中国药物与临床, 2005, 5(12): 920-923.

[6] 万仁忠, 许妍妍, 谷 元, 等. 丹酚酸 B 及其活性代谢产物在大鼠体内药动学研究 [J]. 中草药, 2011, 42(2): 335-339.

[7] 王竹梅, 陈明晖, 李成韶, 等. 马钱子散对家兔肌电潜伏期的影响及其药效动力学研究 [J]. 中成药, 2002,

- 22(4): 280-282.
- [8] 肇丽梅, 何晓静, 邱 枫. 药理效应法测定黄芩苷及清热合剂的药动学参数 [J]. 广东药学院学报, 2006, 24(1): 22-24.
- [9] 王喜军. 中药及中药复方的血清药物化学研究 [J]. 世界科学技术: 中药现代化, 2002, 4(2): 1-4.
- [10] 范红旗, 孙辉生, 刘振旗, 等. 复方接骨中药含药血清对骨髓间充质干细胞体外增殖及向成骨细胞分化的影响 [J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2007, 11(10): 1818-1822.
- [11] 莫红缨, 赖克方, 江永南, 等. 双黄连及其拆方抗呼吸道合胞病毒作用的药效学研究 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2005, 11(3): 194-196.
- [12] 郝海平, 郑超涵, 王广基. 多组分、多靶点中药整体药代动力学研究的思考与探索 [J]. 药学学报, 2009, 44(3): 270-275.
- [13] 曹小帅, 沙 美, 欧阳强, 等. 黄蜀葵花中 4 种黄酮类成分体内整合药动学研究 [J]. 中草药, 2010, 41(2): 255-259.
- [14] 李晓宇, 郝海平, 王广基, 等. 三七总皂苷多效应成分整合药代动力学研究 [J]. 中国天然药物, 2008, 6(5): 377-381.
- [15] 贺福元, 罗杰英, 邓凯文. 中药复方动力学数学模型—总量统计矩法的研究 [J]. 世界科学技术: 中医药现代化, 2006, 8(6): 13-18.
- [16] 岳鹏飞, 郑 琴, 朱根华, 等. 基于物质粗糙集理论的中药复方缓释制剂“总量”释放动力学评价模式 [J]. 药理学学报, 2010, 45(11): 1354-1360.
- [17] 岳鹏飞, 郑 琴, 吴 彬, 等. 基于生物效应计量的复方丹参滴丸“总量”释放动力学研究 [C]. 2010 年全国中药学术研讨会论文集, 2010.
- [18] 岳鹏飞, 吴 彬, 郑 琴, 等. 论中药复方缓控释制剂随方同步/异步释放行为评价模式的创新与商建 [J]. 中草药, 2010, 41(9): 1413-1417.
- [19] Zhang J W, Chen L B, Ge W H. Novel method for the evaluation of the synchronicity of the chemomic release/dissolution of multi-component traditional Chinese medicines [J]. *Acta Pharm Sin*, 2008, 43(6): 647-651.
- [20] Chen L B, Wang Z H, Fu D D, *et al.* Application of chemomic release kinetics to evaluation of the release characteristics of Yinqiaojiedu Tablets [J]. *Chin J Nat Med*, 2008, 6(6): 450-455.

《中草药》杂志 2012 年征订启事

《中草药》杂志是由中国药学会和天津药物研究院共同主办的国家级期刊, 月刊, 国内外公开发刊。

本刊创刊于 1970 年 1 月, 2011 年荣获“第二届中国出版政府奖”(国家新闻出版行业最高奖), 曾荣获中国期刊方阵“双奖期刊”、第二届中国国家期刊奖(中国期刊界最高奖)、第三届中国国家期刊奖提名奖、中国精品科技期刊、“新中国 60 年有影响力的期刊”, 2004—2010 年连续 6 年荣获“百种中国杰出学术期刊”。本刊为中国中文核心期刊、中国科技核心期刊。多年来一直入选“CA 千刊表”, 并被美国《国际药文摘》(IPA)、荷兰《医学文摘》(EM)、波兰《哥白尼索引》(IC)、英国《质谱学通报(增补)》(MSB-S)、荷兰《斯高帕斯数据库》(Scopus)、日本科学技术振兴机构中国文献数据库(JST)、英国皇家化学学会系列文摘(RSC)、美国《乌利希期刊指南》(Ulrich PD)、美国剑桥科学文摘社(CSA)数据库、英国《国际农业与生物科学研究中心》(CABI)等国际著名检索系统收录。

本刊主要报道中草药化学成分; 药剂工艺、生药炮制、产品质量、检验方法; 药理实验和临床观察; 药用动、植物的饲养、栽培、药材资源调查等方面的研究论文, 并辟有中药现代化论坛、综述、短文、新产品、企业介绍、学术动态和信息等栏目。

承蒙广大作者、读者的厚爱和大力支持, 本刊稿源十分丰富。为了缩短出版周期, 增加信息量, 2011 年本刊扩版为 208 页, 定价 35.00 元。国内邮发代号: 6—77, 国外代号: M221。请到当地邮局订阅。

本刊已正式开通网上在线投稿系统。欢迎投稿、欢迎订阅!

编辑部地址: 天津市南开区鞍山西道 308 号 邮 编: 300193

电 话: (022) 27474913 23006821

传 真: (022) 23006821

电子信箱: zcy@tiprpress.com

网 址: www.中草药杂志社.中国; www.tiprpress.com (在线投稿)