

## 血清药物化学在中药及其复方药效物质基础研究中的进展

陈卓<sup>1</sup>, 潘明佳<sup>1,2</sup>, 邢雪飞<sup>3</sup>, 张艳军<sup>1\*</sup>

1. 天津中医药大学, 天津 300193

2. 天津药物研究院, 天津 300193

3. 哈尔滨商业大学 药学院, 黑龙江 哈尔滨 150076

**摘要:** 中药药效物质基础研究是中药现代研究的关键问题, 而血清药物化学为进一步阐明中药药效物质基础提供了方法支持, 已成为近年来研究中药及中药复方药效物质基础发展迅速的方法之一。本文对血清药物化学的概念及研究方法进行了回顾, 综述近年来其在单味中药及中药复方物质基础研究中的应用进展以及目前存在的问题, 并对血清药物化学应用于中药复方研究的发展方向进行了展望。

**关键词:** 血清药物化学; 中药; 中药复方; 物质基础; 移行成分

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2016) 01-0143-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2016.01.027

## Research progress on serum pharmacology studies in pharmacodynamics material basis of Chinese materia medica and Chinese herbal formula

CHEN Zhuo<sup>1</sup>, PAN Ming-jia<sup>1,2</sup>, XING Xue-fei<sup>3</sup>, ZHANG Yan-jun<sup>1</sup>

1. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

2. Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China

3. College of Pharmacy, Harbin University of Commerce, Harbin 150076, China

**Abstract:** Serum pharmacology in recent years has become one of the rapid development methods in research of the pharmacodynamics material basis of Chinese materia medica (CMM) and complex prescription. The concepts and the research models of serum pharmacology were reviewed in this article, the progress on the material basis of traditional Chinese medicine and complex prescription in recent years were summarized, and the future prospects of serum pharmacology applied to CMM were discussed.

**Key words:** serum pharmacology; Chinese materia medica; Chinese herbal formula; material basis; migration ingredients

中药药效物质基础研究是阐明中药作用机制的关键, 是中药质量控制的基础, 也为中药及中药复方安全有效, 质量稳定可控提供保障<sup>[1-2]</sup>。阐明中药药效物质基础, 找到适用于研究中药复杂体系的方法, 一直是中药及中药复方研究的难点和关键问题。由于绝大多数药物只有通过血液循环才能发挥作用, 因此研究中药的血中移行成分及代谢产物就显得尤为重要。为了进一步阐明中药药效物质基础, 血清药物化学应运而生, 其由日本学者田代真一在 1989 年首次提出<sup>[3-4]</sup>, 近年来已广泛用于中药药效物质基础研究。本文对血清药物化学的概念及

研究方法进行回顾, 并综述近年来该其在中药及中药复方中的研究进展, 以期阐明药物作用机制提供理论依据。

### 1 中药血清药物化学的概念

王喜军等<sup>[5]</sup>依据中医理论的整体观念、中药多成分间的协同作用以及药物与人体相互作用等学术思想, 开展了大量的中药及复方的血清药物化学实验研究, 并于 1997 年发表文章正式提出并阐明了“中药血清药物化学”的概念及理论。中药血清药物化学即在全面分析中药入血成分的基础上, 通过药效相关性实验确定真正的有效成分, 并对有效

收稿日期: 2015-12-08

作者简介: 陈卓 (1989—), 男, 硕士研究生, 研究方向为中药药理学。Tel: 13920355892 E-mail: 403297501@qq.com

\*通信作者 张艳军, 教授, 硕士生导师。E-mail: zyjsunye@163.com

成分的体内动态、代谢及消长规律进行研究,从而阐明整个复方的药动学特征<sup>[5]</sup>。

目前,传统的口服给药是绝大多数中药及中药复方制剂采用的给药方式,口服后血清中则含有药物的真正有效成分,包括原型成分、代谢产物以及机体产生的应激性成分。因此,中药及中药复方的效物质基础可通过口服给药后血清中的化学成分来进一步确定,这种方法与传统分析方法相比将更加快速、准确<sup>[6]</sup>。

## 2 中药血清药物化学的研究方法

目前中药血清药物化学的研究思路是首先经动物给药后制备含药血清,然后对血清进行前处理,通过对药物提取液、空白血清、含药血清的特征指纹图谱进行分析比较,来探究血中移行成分及其来源。

### 2.1 动物的选择

实验动物的选取应结合具体的实验而定,不同种属的动物,其血清的成分不同,一般考虑选取与人类代谢行为相同或相似的物种,如大鼠、豚鼠、家兔等动物。在实验中制备含药血清通常采用同组数只成年大鼠的血清相混合,以此减少动物间的个体差异<sup>[7]</sup>。

### 2.2 给药方案的确定

**2.2.1 给药途径** 灌胃给药是中药血清药物化学经典的给药途径,但随着中药产业现代化进程的推进,中药剂型越来越丰富,经皮给药、呼吸道、黏膜等给药途径也逐渐成为中药血清药物化学研究的内容<sup>[8]</sup>。

**2.2.2 给药剂量** 给药剂量的确定主要是通过选取少量实验动物,经过预实验确定合适的给药剂量,为了能够将血中移行成分全面检测出来,实验中允许使用极限给药剂量。

**2.2.3 给药时间和给药次数** 目前较常用的给药方案有<sup>[5]</sup>:(1) 单次给药法,即以较高浓度的剂量一次给药;(2) 多次给药法,即短时间内(3~5 h)多次给药,给药次数视实验动物的耐受量而定,一般为2~3次;(3) 连续给药法,即每天给药1~2次,连续给药7~10 d。各种给药方式均是为了达到药物稳态血药浓度,以便于全面研究药物的作用机制。

### 2.3 采血时间及采血方式的确定

大鼠、小鼠等实验动物的采血时间一般在末次给药后的0.5~3 h,但中药成分复杂,各成分在体

内的代谢过程不完全一样,很难采用统一标准的采血时间。采血时间过早,部分药物组分可能未被吸收;时间过晚,部分药物组分可能在体内发生转化或被排泄,造成遗漏。在实际操作中,大多采用多时间点采血、多组动物采血的方法,这种方法可使结果更为准确和全面。

目前,中药血清药物化学研究的主要采血方式为肝门静脉采血,这种方式下血中既含有原始的吸收收入血成分,也含有体循环血液中的成分(如代谢产物等)。除此之外,还可采用其他静脉采血(如尾静脉、腔静脉、眼眶后静脉丛)以及主动脉采血和心脏采血。

### 2.4 含药血清样品的前处理

将待测成分从基质中有效的释放出来是含药血清样品前处理的主要目的,前处理还可以除去基质中杂质的干扰,纯化样品,改善分离效果,再对样品进行富集、浓缩,以提高检测灵敏度。生物样品的处理方法主要采用有沉淀蛋白法(有机溶剂、有机酸、重金属盐等沉淀蛋白法)、机溶剂萃取法、热水浴法、超滤法等<sup>[9]</sup>。通过比较不同的处理方法,最终选择最佳的血清处理方法。

### 2.5 血清样品的分析

血清样品中化学成分分析方法的选择主要受血清中药物浓度的影响。由于样品量较少,即使通过前处理方法进行富集浓缩,其所含待测成分的浓度可能仍较低,而又不能通过无限次地取样提高方法的灵敏度,因此选择合适的分析及检测方法显得特别重要<sup>[8]</sup>。首先建立中药或中药复方的高效液相(HPLC)指纹图谱,然后在该色谱条件下,测定含药血清、空白血清及对照品的指纹图谱,分析比较各图谱,采用HPLC-DAD/MS、气-质联用(GC-MS)等分离能力较好、检测较为灵敏的分析方法对含药血清中的移行成分进行指认与结构鉴定,以确定含药血清中的原型成分及代谢产物,为进一步研究提供依据。

## 3 单味中药物质基础研究

王喜军<sup>[10-11]</sup>对许多单味中药(如远志、茵陈蒿等)的血清药物化学做了研究。远志口服给药后在血清中分离获得了3,4,5-trimethoxycinnamic acid及体内代谢产物methyl-3,4,5-trimethoxycinnamic acid,药效研究表明两种物质均有明显的镇静安神作用,为远志的有效成分,而主要成分tenuifoliosae无镇静作用,是有效成分的前体药物;茵陈蒿口服

后其移行成分只检测到了 6,7-dimethylesculetin, 该物质具有利胆、利尿、抗炎、调血脂等一系列茵陈蒿具有的药效, 因而推测该物质可能是茵陈蒿的药效物质基础。

丁岗等<sup>[12]</sup>首次对地黄进行了血清药物化学研究, 通过比较地黄醇溶性、脂溶性和水溶性 3 种不同部位提取物在大鼠血清中移行成分的差异, 发现水溶性部位是地黄的主要有效部位, 该部位大鼠的给药血清 HPLC 指纹图谱与其他部位及空白对照的图谱有明显不同; 张雅阁等<sup>[13]</sup>也进行了地黄的血清药物化学研究, 在给药的大鼠血清指纹图谱获得了两个原型入血成分梓醇和地黄苷 D。

雷志丹等<sup>[14]</sup>进行了川芎的血清药物化学研究, 通过比较川芎提取液、灌胃后大鼠血清及空白血清的 HPLC 指纹图谱, 分析并鉴定了川芎入血的 7 个移行成分, 其中包括主要成分川芎嗪和阿魏酸, 该血清药物化学研究为阐明川芎的药效物质基础及药理作用奠定了基础。

陈平等<sup>[15]</sup>对黄芩水煎液口服给药后入血成分进行研究, 通过 HPLC 图谱分析, 确定了血中有 15 个移行成分, 其中 12 个成分与水煎液的 HPLC 图在相同保留时间出峰, 其他成分可能为代谢产物。

郝小燕等<sup>[16]</sup>对虎杖入血成分进行了研究, 通过指纹图谱确定了虎杖入血成分的来源, 通过对照品指认确定了 3 个原型成分, 其他成分可能为其代谢产物, 这为明确虎杖的药效成分打下基础。

除此之外, 还有许多学者对高良姜<sup>[17]</sup>、茯苓<sup>[18]</sup>、雷公藤<sup>[19]</sup>、黄芪<sup>[20]</sup>、细毡毛忍冬<sup>[21]</sup>等药材进行了血清药物化学研究, 为深入研究中草药物质基础和阐明药物作用机制提供了依据。

#### 4 中药复方物质基础研究

郭辉等<sup>[22]</sup>分析大黄附子汤的入血成分, 建立了大黄附子汤及给大鼠灌胃后血清 HPLC 指纹图谱, 通过比较含药血清及空白血清的指纹图谱, 在血中发现了 18 个移行成分, 与大黄附子汤指纹图谱比较, 确定其中 4 个为原型成分、14 个为代谢产物, 与单味药材的血清样品比较, 确定了大黄和附子是大黄附子汤入血成分的主要来源, 大黄附子汤血清药物化学的表征可为阐明其药理作用提供依据。

雷志丹等<sup>[23]</sup>对舒胸片进行了大鼠灌胃给药, 测定复方、各单味药材的大鼠血清 HPLC 色谱图, 与空白血清比较, 从指纹图谱中可获得 15 个成分。其中三七、川芎、红花的主要成分三七皂苷 R1、川

芎嗪、阿魏酸、羟基红花黄花素 A、人参皂苷 Rg1、人参皂苷 Rb1 均为入血成分, 可从血清中通过对照品检出, 其血清药物化学的研究为阐明舒胸片的药效物质基础奠定了基础。

邓翀等<sup>[24]</sup>以中药血清药物化学理论研究了三黄泻心汤的血中移行成分, 通过大鼠灌胃三黄泻心汤后与空白血清血清指纹图谱比较, 从血中发现了 20 个入血成分。对单味药材入血成分进行血清药物化学研究, 结果表明, 配伍后复方与单味药材化学成分差异较大, 但入血的原型成分主要来自大黄和黄芩, 其血清药物化学的表征可为阐明三黄泻心汤药理作用提供依据。

杨波等<sup>[25]</sup>通过 UPLC-Q-TOF/MS 技术研究了酸枣仁汤配伍对血中移行成分的影响, 首先对全方进行血清药物化学的研究, 分析并鉴定了灌胃给药后大鼠血中 7 个移行成分, 并确定了各成分的生药来源; 通过比较酸枣仁汤经不同配伍后的血清样品, 鉴定大鼠血中的移行成分, 与全方配伍的移行成分相比, 配伍后血中移行成分发生变化, 有些移行成分不能被吸收, 此研究表明药物的不同配伍对药效的影响, 也为进一步阐明柴酸枣仁汤的药效物质基础奠定了基础。

付克等<sup>[26]</sup>对柴芩清肝汤进行了血清药物化学研究, 采用 HPLC-UV 法确定了柴芩清肝汤经灌胃给药后大鼠血清中的 14 个移行成分, 通过对提取液及空白血清比较, 确定其中 8 个为原型成分, 6 个为其代谢产物, 运用血清药物化学方法可阐明柴芩清肝汤的药效物质基础以及其配伍的科学内涵。

吴建明等<sup>[27]</sup>运用 HPLC-DAD 技术, 对渴络欣胶囊在大鼠血清中的移行成分进行分析, 通过比较渴络欣胶囊的指纹图谱, 分析并鉴定了 13 个移行成分, 其中 9 个原型成分、4 个代谢产物, 通过药材归属, 移行成分中包括芦荟大黄素和大黄酸, 初步明确这些成分为其药效物质基础。

此外, 还有学者分别对六味地黄丸<sup>[28]</sup>、复方贞术调脂胶囊<sup>[29]</sup>、当归芍药散<sup>[30]</sup>、复方丹参片<sup>[31]</sup>、大青龙汤<sup>[32]</sup>、银翘散<sup>[33]</sup>等的血清药源性成分进行研究, 初步明确了复方中众多化学成分在体内的吸收情况, 为药效物质基础研究奠定了一定的基础。

#### 5 目前存在的问题

血清药物化学研究作为近年来的新兴学科, 还存在一定的缺点和不足。首先血清药物化学的研究具有一定的局限性, 该研究主要适用于通过血液起

治疗作用的中药及中药复方,一些中药的有效成分不通过血液起作用,则不能用该方法;其次,由于血清药物化学为新研究模式,其研究的流程并不规范,应建立健全的实验方法操作规程;再者,中药或中药复方成分复杂,其不同的理化性质使得其吸收的速率及程度不同,且入血形式不同,导致血清中药物成分是动态变化的,因此药物在体内的动态变化规律是研究血清药物化学的难点。最后,中药血清药物化学还需不断完善其理论体系,结合现代科学技术,实现多学科融合,以开创中药研究的新局面<sup>[34]</sup>。

## 6 结语

血清药物化学的提出为阐明中药及中药复方的药效物质基础提供了技术支持,但是还有很多具体问题需要解决。目前的思路是:通过研究中药的血清药物化学,以吸收入血的移行成分为导向,减少了通过化学成分分离获取有效部位的盲目性,利用现阶段出现的分析分离与检测技术,如UPLC-ESI-Q-TOF-MS/MS,确定中药或中药复方的体内直接作用物质,并以此为指标,运用现代色谱技术,建立符合国际标准的定性定量方法,从而使中药及中药复方的质量标准逐步国际化。

总之,中药血清药物化学的提出,开创了中药研究的新局面,虽然目前还处在探索阶段,存在诸多亟待解决的问题,但随着研究的不断深入,方法的不断完善,中药血清药物化学必将在中药物质基础研究中发挥其更大的价值,并进一步推动中药现代化的发展。

## 参考文献

- [1] 肖培根,肖小河. 21世纪与中药现代化 [J]. 中国中药杂志, 2000, 25(2): 67-70.
- [2] Stone R. Biochemistry: lifting the veil on traditional Chinese medicine [J]. *Science*, 2008, 319(5864): 709-710.
- [3] 贺玉琢. 日本汉方药“血清药理学”、“血清药化学”的研究概况 [J]. 国外医学: 中医中药分册, 1998, 20(5): 3-7.
- [4] 张灵娜,林兵,宋洪涛. 中药血清药理学、血清药物化学的研究概况及展望 [J]. 中草药, 2015, 46(17): 2662-2666.
- [5] 王喜军. 中药血清药物化学 [M]. 北京: 北京科技出版社, 2010.
- [6] 李萍,刘惠如,黄涛. 中药血清药物化学对中药现代化的意义 [J]. 中国药业, 2007, 16(2): 58.
- [7] 米永杰,李健. 中药血清药理学研究概述 [J]. 四川解剖学杂志, 2006, 14(4): 34-35.
- [8] 杨会锦,尹华. 中药血清药物化学研究进展 [J]. 中国医院药学杂志, 2013, 33(5): 399-402.
- [9] 李仪奎. 中药药理学实验方法的若干问题 [J]. 中药新药与临床研究, 1999, 10(2): 31-34.
- [10] 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): 1-5.
- [11] Yoshihiro K, Wang X X, Junko S, et al. Pharmacological properties of galenical preparations ( IX , X ) pharmacokinetics study of 6,7-dimethylesculetin in rats [J]. *J Tradit Med*, 1994, 11(3): 176-180.
- [12] 丁岗,崔瑛,盛龙生,等. 地黄血清药物化学的初步研究 [J]. 中国天然药物, 2003(2): 85-88.
- [13] 张雅阁,李更生,王慧森,等. 地黄化学成分血清药物化学的初步研究 [J]. 中医研究, 2010, 23(5): 32-34.
- [14] 雷志丹,雷志钧,夏新华. 川芎血清药物化学的初步研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(12): 96-98.
- [15] 陈平平,董宛茹,曹敏,等. 黄芩血清药物化学的初步研究 [J]. 中医药信息, 2010, 27(5): 32-34.
- [16] 郝小燕,王霞,肖海涛,等. 中药虎杖吸收入血移行成分分析 [J]. 中国药业, 2013, 22(12): 28-30.
- [17] 霍世霞,高莉,彭晓明,等. 高良姜血清药物化学研究 [J]. 中药药理与临床, 2012, 28(3): 146-148.
- [18] 沈娟娟,谢长,廖鹏程,等. 茯苓乙醇提取物血清药物化学初步研究 [J]. 武汉大学学报, 2012, 33(4): 479-482.
- [19] 白静,欧伦,李慧,等. 雷公藤提取物血清药物化学初步研究 [J]. 中药药理与临床, 2011, 27(4): 58-60.
- [20] 罗泽飞,苏旭春,孔嘉欣,等. 黄芪多糖对环磷酰胺导致大鼠气虚血瘀证的影响 [J]. 现代肿瘤医学, 2016, 1(1): 30-32.
- [21] 付燕伟,黎豫川,陀扬凌,等. 细毡毛忍冬血清药物化学初步研究 [J]. 中药与临床, 2014, 5(4): 7-8.
- [22] 郭辉,刘晓,蔡皓,等. 大黄附子汤血清药物化学初步研究 [J]. 中草药, 2013, 44(5): 528-531.
- [23] 雷志丹,黄莺,雷志钧,等. 舒胸片血清药物化学 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(1): 77-80.
- [24] 邓翀,张艺,孟宪丽,等. 三黄泻心汤血清药物化学初步研究 [J]. 陕西中医学院学报, 2009, 32(6): 57-59.
- [25] 杨波,张爱华,董巍,等. 酸枣仁汤的血清药物化学及不同配伍变化对血中移行成分的影响研究 [J]. 中医药信息, 2013, 30(4): 44-47.
- [26] 付克,张丽,闫广利. 柴芩清肝汤血清药物化学的初步研究 [J]. 时珍国医国药, 2011, 22(8): 1897-1898.
- [27] 吴建明,张志荣,张鸿程,等. 渴洛欣胶囊的血清药物化学研究 [J]. 世界科学技术: 中医药现代化, 2014, 16(8): 1784-1788.

- [28] 王喜军, 张 宁, 孙 晖, 等. 六味地黄丸的血清药物化学研究 [J]. *中国天然药物*, 2004, 2(4): 219-222.
- [29] 钟询龙, 郭 姣, 丁金龙, 等. 复方贞术调脂胶囊 [J]. *中华中医药杂志*, 2011, 26(6): 1376-1379.
- [30] Chen L L, Wang Y H, Qi J, *et al.* Identification and determination of absorbed components of Danggui-Shaoyao-San in rat plasma [J]. *Chin J Nat Med*, 2011, 9(5): 363-368.
- [31] 吕永海, 张卫东. 复方丹参片血清药物化学及代谢组学研究 [D]. 上海: 第二军医大学, 2010.
- [32] 邹 甜, 张秀桥. 大青龙汤解热药效物质及其血清药物化学研究 [D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2013.
- [33] 姜 霞, 何再安, 刘焱文. 银翘散血清药物化学研究 [J]. *湖北中医学院学报*, 2007, 9(4): 15-16.
- [34] 魏元锋, 张 宁, 冯 怡, 等. 中药血清药物化学在中药药效物质基础研究中的应用 [J]. *中草药*, 2009, 40(9): 1489-1492.