

中药复方药物动力学研究的方法及展望

中国药科大学药物研究中心(南京 210009) 潘国宇* 刘晓东**

摘要 介绍了我国中药复方药物动力学研究的发展和相应的主要实验方法,也对其今后研究的发展趋势作出展望。

关键词 中药复方药物动力学 复方效应学说 血清药理学

中药复方药物动力学(以下简称药动学)的研究对阐明中药复方的组方原理、作用机制和指导剂型改革都具有重大意义。

由于中药复方药效成分复杂,不象西药化学结构明确,因此,药动学研究中干扰因素众多,研究难度颇大。笔者拟就目前中药复方药动学研究的基本理论和实验方法进行综述,并展望今后此领域的发展情况。

1 以某一成分为代表研究中中药复方的药动学

以中药材的提取成分(有效单体),如四氢巴马汀(*dl*-tetrahydropa matine)、岩白菜素(bergenin)、木犀草素(luteolin)等为主成分的中药制品,一般采用血药浓度法求取其药动学参数^[1]。有效单体是植物药发挥药效的主要成分,药学研究人员的任务就是找到这些单体,并阐明其药动学规律。典型的例子是从青蒿中提取的抗疟有效成分青蒿素^[2]。

但如果认为某种有效成分的作用即可反映中药制剂的药效,显然是过于简单化了。首先,中药有效成分难以确定,它可能是某种生物碱、蛋白质或多糖^[3];其次,一种中药的效应具有多重性,内含的不同成分往往具有不同的药理活性。例如,当归养血活血,其中的水溶性成分能促进子宫平滑肌收缩,而其挥发油成分则使子宫平滑肌松弛,无论子宫处于何种状态,当归都有调节作用。对于这种药

物,很难确定哪种成分的作用能反映主方的药效。再者,中药主要以复方形式出现,其作用决不是某一成分所能代替的。药物配伍也能对化学成分在体内的药效发挥和药动参数造成显著的影响。例如,薄荷醇能增加柴胡镇痛成分的吸收,使吸收速率增大 2.6 倍,吸收相半衰期缩短近三分之一,达峰时间提前 1.6 倍^[4];很多中药复方的粗制剂有效,而经进一步分离纯化后却失去了活性^[5]。这些都说明中药是作为一个整体发挥作用的。

2 以效应为指标的中药药物动力学

基于对中药单体研究种种不足的认识,80 年代初期产生了以药效为指标进行药动学研究的理论。其思路是利用生物效应法直接求算复方的药动学参数,从而更真实地反映复方综合效应最终产生的“整体”效果^[6~8]。目前这方面常见的方法有:药理效应法、药物累积法和微生物法。

2.1 药理效应法:在一定条件下,体内药量与药理效应存在对应关系,药理指标常能定量地反映药物体内的动态变化。选择合适的药理效应指标(如血压、凝血时间、瞳孔直径、心电变化等)可以间接地求算半衰期、达峰时间等药动参数。国内已进行了多项此类实验,如以镇痛作用为指标求算复方花粉油剂^[9]和柴胡^[4]的药动参数,以利胆作用为指标求算苦参碱^[10]的药动参数等。

* 潘国宇 男,1974 年生,硕士(在读),研究方向:药物动力学及药效学。

** 刘晓东 男,1960 年生,博士,中国药科大学药动研究中心副主任,硕士生导师,主要从事药物动力学及神经药理学的研究。

2.2 药物累积法:适用于药理效应和毒理效应是同一组分产生的复方中药制剂。它将药动学中的血药浓度多点测定原理与用动物急性死亡率测定药物蓄积性的方法结合起来,即用多组动物按不同时间间隔给药,求出不同时间体内药物存留百分率的动态变化,据此求算各个药动参数。近年来这方面的研究颇为活跃,例如青藤碱制剂^[6]、小活络丸^[7]、陆英煎剂^[8]等均采用此法求算药动参数。

2.3 微生物法:用微生物指标法进行中药药动研究一般认为是一种生物效应法,但考虑其运用含药血清进行体外实验,似宜归入下述血清药理学方法之中。如用琼脂扩散法测定有抗菌作用的鹿蹄草素的药动学参数^[11]。

通过生物效应求取药动参数的方法在国内已被广泛认同,但总的看来其理论体系和研究方法均不十分成熟,其缺陷是显而易见的^[12]。选择合适的药理效应是关键,如果分别以抗炎、退热和发汗为药理效应指标进行麻黄汤、桂枝汤、银翘散和桑菊饮4个解表方的药动学研究,则发现求得药动参数值有较大差异。这说明以中药复方的某个作用为指标求取药动学参数具有很大的局限性。至于药物累积法,则主要适用于毒理与药理效应由同一组分产生的制剂,而且只能在某种程度上反映毒性成分的药物动力学过程。而且有的中药复方制剂毒性很小,无法测出死亡率,加上产生毒理效应的给药量可能引起动物组织的器质性损伤,这些都会导致药动学参数的改变。换句话说,将由“药物积累法”求得的药动学参数外推到人往往是没有太大的参考价值。

总之,药物累积法和药理效应法求出的药动参数仅仅能部分反映中药复方的总体作用。在某些情况下只能测出其中如半衰期和消除速率常数等部分药动参数,尤其是大多数中药复方采用天然植物直接入药,其原料来源广泛,化学成分含量差别大因而不同批号产品的实验结果可能千差万别。虽然微生物法指标明确,重复性好,然而可用此法测定

的药物数目有限,因此也就限制了它的推广使用。

3 几种新假说及其应用的设想

3.1 复方效应成分动力学:进入90年代,黄熙等人提出了“复方效应成分动力学”的新假说^[13]。虽然此假说是以药效学研究为目的,但在中药药动学工作中颇有值得借鉴之处。下面仅结合这一假说对PK-PD模型在此方面的应用进行探讨。

“复方效应成分动力学”假说提出,复方中的君臣佐使(药物合用)可明显影响彼此在体内(血清)化学成分的药动学参数,并与疗效和毒副作用紧密相关。该假说认为中药复方进入人体内的化学成分:(1)数目有限;(2)能定性、定量;(3)吸收代谢过程中可能产生新的活性物质,各组分间存在PK-PD的相互作用,(4)化学成分的生理活性与母方效应相关。这就提示我们,中药复方在人体的药动学过程既不是单一化学成分所能表示的,又并非是漫无头绪,无法定性定量的。

这一假说实际上进一步发展了以药效为指标的药动学研究理论,重新提出了依据体内(血内)化合物含量的变化进行药动研究的概念。当然这不是在原有单体研究基础上的简单重复,而是探索体内多种有效化学成分相互作用时的PK-FD关系,力图揭示中药复方的药效机制。其理论依据如下:(1)尽管中药成分复杂,但进入体内且被测到的化学成分数目远非人们想象得众多。如果能改进目前的提取方法,减少水溶性成分的损失,估计测定成分会有所增加,但仍将远少于复方制剂中的化学成分数目。(2)体内方剂来源的化学成分可以代表该方的整体药效,其体内药动过程和药效存在相关性。这一“成分”可以是一个单体或多个成分之和,其具体结构可以是制剂含的原形单体、代谢产物或是机体与复方成分作用形成的新生理活动物质。黄熙等的研究表明,川芎大复方在狗体内出现双峰现象与母方的效应相关;金井行发现服用当归四逆加吴茱萸汤后,产生显著疗效

的病例皮肤温度的变化与血中甘草甜素的浓度改变相关^[14]。显然,通过对和母方效应相关的成分进行药动研究,完全有可能揭示母方的体内吸收分布、代谢、排泄过程。

3.2 血清药理学说:是一种用含药物成分的血清进行药理研究的体外实验方法。其优点在于:使用给药动物的含药血清代替中药粗提物进行体外实验,则发挥作用的确是进入体内的中药有效成分或代谢产物,也包括那些在药物作用下机体所产生的内源性活性成分;血清的理化性质与细胞所处的内环境基本等同,克服了中药制剂本身理化性质对实验结果的干扰^[15,16]。

用血清药理学方法研究小柴胡汤煎剂,发现其促有丝分裂作用是通过 LPS 产生的,本身并没有此作用^[17]。张群豪等则发现血府逐瘀丸在体内可能存在有效成分未吸收或代谢失活的现象^[19]。这些结果证明血清药理学方法可以在某种程度上正确再现体内的药物代谢情况及其效应。

如上所述,血清药理学法确实可以在中药复方研究中发挥巨大作用,但作为一种体外实验方法,它具有很大的局限性^[18]。血清中的多种成分都可能与中药成分或实验中的外加酶系、培养细胞等产生作用,其相互影响是用简单的空白对照无法解释的。例如,某些中药通过影响机体神经体液调节系统发挥作用,会引起血清中激素等成分含量的变化,干扰实验结果。

3.3 对两种新理论应用的想法及展望:血清药理学研究偏重于体外实验,而且主要集中在药效研究上,没有对血清中复方成分做更深层次的分析。若能与 PK-FD 模型相结合,同时监测多种成分的血药浓度变化及其药效变化,建立药效-药动-时间三维模型,研究其相关性,相信血清药理学会在中药复方药物动力学研究中做出更大贡献。药物动力学研究主要是通过测定人(动物)服药后血液中成分含量进行的;而血清药理学方法也是以研究在体内出现的生物活性物质为基础的。所

以我们认为,在中药复方药动研究中,凡是利用服药后的血液成分(血浆、血清)进行实验的方法都可归于一类,从而更好地借助当代药动理论和其完备的实验手段,从体内、体外进行综合考察。揭示各中药组分对复方药效贡献的大小,确定“有效成分”。当然,这样一来把血清药理学改称为“血液药理(药动力学)”似乎更合适些。

必须指出的是,中、西药的作用是有差别的。往往前者温和持久,后者强烈短暂。中药的药效常常在多次给药后才能真正发挥。这种现象极可能造成 PK-PD 曲线的滞后,在实际工作中应注意。

4 结语

从对单体的研究到从整体上研究复方的药动学特点,再到与 PK-PD 模型相结合的“复方效应动力学”中“有效成分”的概念,中药复方的研究经历了一个螺旋式辩证发展过程。随着人们对中药机理认识的加深和新的理论、技术的出现,相信不久的将来这方面会有重大突破。

参考文献

- 1 黄教成. 中草药, 1989; 20(1): 40
- 2 Donald P W. J Ethnopharmacol, 1993; 38: 189
- 3 周文燕, 等. 中国中药杂志, 1997; 22(3): 179
- 4 王 晖, 等. 中成药, 1996; 6(18): 4
- 5 李成韶, 等. 中药新药与临床药理, 1996; 7(3): 50
- 6 张 明, 等. 华西药理学杂志, 1992; 7(4): 222
- 7 郭立玮. 南京中医学院学报, 1992; 8(2): 126
- 8 周莉玲, 等. 中成药, 1996; 18(9): 1
- 9 许青媛, 等. 西北药理学杂志, 1995; 10(4): 174
- 10 刘瑞林, 等. 中成药, 1996; 18(8): 25
- 11 王西发, 等. 西北药理学杂志, 197; 12(2): 70
- 12 冯年平, 等. 中草药, 1997; 28(5): 306
- 13 黄 熙, 等. 中国中药杂志, 1997; 22(4): 250
- 14 金井正行. 国外医学-中医中药分册, 1994; 16(1): 30
- 15 崔晓兰, 等. 中国中医药科技, 1997; 4(4): 239
- 16 张群豪, 等. 中国中西医结合杂志, 1996; 16(3): 131
- 17 Iwama H, et al. J Ethnopharmacol, 1987; 211: 45
- 18 Umeda H, et al. J Ethnopharmacol, 1988; 23: 91
- 19 张群豪, 等. 中国中西医结合杂志, 1996; 16(3): 156

(1998-01-14 收稿

1998-03-30 修回)