

。综述。

新概念药物的源泉之一: 方剂血清靶成分[△]

第四军医大学西京医院(西安 710032) 任平* 黄熙

摘要 分析了造成治疗学瓶颈的原因在于创制新药领域正面临的窘迫:“一元论”药学思想与“多元论”医学思想的悖论,其出路之一在于经过数千年临床人体试验的中药复方。提出新概念药物创制最有可能的源泉在于中药血清靶成分。新概念药物的重要创新在于多成分的多靶点作用,与疾病多环节的病因病理相吻合,因此疗效较化学药品要好,即医学与药学的“多元论”思想的一致。详细论述了中药血清靶成分、新概念药物的定义、科学依据、可行性及其意义。

关键词 新药 多元论 方剂

创制现代新药(本文主要指相对中药而言的西药)领域正面临空前的窘迫:1)投资快速增长,而新药出现则日益缓慢;2)耗费了巨资进行临床前药理研究,却常难逾临床评价这一“金”关;3)即使闯过了“金”关,也常因毒副作用,或因为药物反应差等因素,使40%~45%的接受治疗人群的药物治疗不满意^[1];4)许多药学基础研究热潮因难过“金”关而逐渐被冷却;5)长期治疗使生活质量每况愈下。上述窘迫的主要原因在于缺乏对现代疾病谱克敌制胜的战略性武器(药物),而其根源在于“一元论”药学思想与现代疾病谱病因病理的“多元论”相背离。摆脱困境的有效出路可能源自于中医药理论“多元论”哲学内涵及其中药复方,后者目前最大的障碍是不清楚方剂的临床疗效究竟是由进入体内的什么化学成分所引起的^[2]。

现在国内外约30篇文献对此作了有益的探讨^[3,4]。以此为基础,笔者提出:中药血清靶成分可能是21世纪具有我国特色的新概念药物的源泉。

1 中药血清靶成分的定义及其药学思想

1.1 定义:中药血清靶成分——方剂,从胃肠道吸收收入体内(循环血、组织和器官)的与母方效应相关的原有组分或新成分,其药效基本上等于母方疗效。根据方剂药味的多寡,靶成分大多由2个以上的成分组成,但针对母方某一药效,也可以是一个成分。

1.2 “多元论与整体观”的药学思想:现代西药均是结构、理化性质清楚的单体化学成分,虽然药效及其作用原理清楚,但作用相对单一(主要是针对方剂多成分较多作用而言),进一步增加疗效呈现瓶颈现象。从哲学上分析,这是“一元论”药学思想,与疾病

的多因素、多环节发病机制相悖。与其相反,靶成分来源于方剂,其组方的哲学思想胜出一筹:共出一药中的多成分及其多作用,如组方精妙,与疾病的多环节、多因素的病因病理吻合,就能发挥相对好的疗效^[2]。这就是靶成分所体现的方剂多元论药学思路。同时方剂是从中医整体来辨证施治的,蕴含着多元性的整体论思想。经典名方多由两味、数味和十数味,甚至几十味药物组成,常有严谨的君臣佐使配伍,这种配伍科学合理性常与临床疗效相一致,同时也应当与靶成分的优良性相关。

2 新的药学思想呼之欲出

单体药物导致治疗学瓶颈,也迫使人们寻找与单体相反的复方药物。如源自于中药方剂的银杏叶提取剂在欧美市场作为新药的畅销^[5],治疗艾滋病用鸡尾酒混合疗法,典型的中药大复方柴芩汤首次作为FDA的认可药物^[6]。这些初步的多成分复方新药标志着尚在孕育中的“多元论”新的药学思想即将脱颖而出。其与传统的一个单体成分组成的西药相比,主要特征便是由多成分组成一个药。

3 方剂科学研究的关键

创制中药血清靶成分的前提是方剂的科学研究。目前存在着四大障碍^[2]:1)制剂落后;2)复方药效物质不明;3)有效但没有说服力强的临床疗效的科学数据;4)证本质不清楚。其中障碍2是所有难题的关键。

有人认为复方进入体内成分不能或难以定性定量,更不用说其药动学(PK)了,因为方剂化学成分太繁杂、低微、不清楚和不能代表母方的效应^[2,3,7]。这就使得中药没有药动学,药效学处于幼稚状态:不

* Address: Ren Ping, Xijing Hospital of Fourth Military Medical University, Xi'an

任平,女,37岁,1991年毕业于第四军医大学,获硕士学位;现在第四军医大学西京医院老年病科,从事证本质和中药复方有效成分动力学研究9年,获2项国家自然科学基金资助,获军队总后勤部科技进步二等奖1项,第一作者发表相关论文17篇。

[△]国家自然科学基金资助项目, No. 39670865, 39870932, 39770886

知道方剂的什么化学成分作用于机体? 因为认为方剂进入体内的成分难以测定, 因此就用非血药浓度法研究复方药动学, 回避了测定复方进入体内浓度, 因而无法解答上述难题, 以服用复方后的含药血清进行体外药效学实验, 即所谓的中药血清药理学, 避免了未被吸收成分对药效干扰的假象, 但仍未涉及方剂药效物质基础的本质

4 方剂进入体内成分能定性定量

1986年田中茂等人用三维 HPLC和气-质联用仪成功地定性定量了患者口服三黄泻心汤血中大黄酸。1989年 Kano^[3]研究表明: 大鼠口服甘草附子汤后, 血中有紫外吸收的物质测到了桂皮酸和 6 E, 12 E-十四碳二烯-8, 10-二烯-1, 3-二醇两种成分, 他们首次用实验证明方剂吸收入体内成分是可以测定的。以此为依据, 1991年我们提出了“证治 PK”假说, 并以此获多项国家自然科学基金资助, 首先从理论与实践相结合角度论述了不仅是方剂血清成分而且他们的 PK均是能够研究。目前该假说已发展和完善为六要素, 即复方进入体内成分: (1)能定性定量; (2)与母方效应相关; (3)数目有限; (4)之间存在药动、药效相互作用; (5)能产生新生理活性物质; (6)能被证机体独特地处置^[8]。其中前 3个要素是探明方剂药效物质基础和研究方剂 PK的先决条件。至今我们及其许多国内外学者分别用二维、三维 HPLC和液质联用仪等, 定性定量了甘草芍药汤、川芎复方等服用后血中的甘草次酸、大黄酸、阿魏酸等成分及其药动学。足够的理论与实践证据^[2~4, 7~16]表明方剂进入体内成分能够定性定量, 这就为创制中药血清靶成分铺平了道路。

数目相对有限是阐明方剂药效物质、创制中药血清靶成分的关键和基础。因此我们在长期实验证据和分析文献的基础上, 进一步提出“方剂血清成分谱”概念^[17], 坚持数目相对有限观点^[7, 8], 这是指方剂吸收入血中能被测到、且能诱导母方药效的化学成分数目是相对有限的。相反, 如果吸收入血中成分数目如同体外制剂一样繁多, 要阐明方剂药效物质基础和创制中药血清靶成分是难以想象的。实际上, 这个问题不解决, 就可能使国家正投入巨额经费资助的方剂药效物质及其 PK研究难以获得理想结果。数目相对有限的理论依据如下: 中药大部分成分极其低微, 吸收入循环血、平均分布后已很难测出; 煎煮时一些成分不能溶出; 口服时仅部分吸收。

我们运用 HPLC、紫外、红外、质谱和核磁共振等仪器, 分别测定了大鼠、犬、兔和人服用川芎复方、

甘草复方后吸收入血中的川芎嗪、阿魏酸、芍药苷、原儿茶醛、丹参酸、甘草甜素和甘草次酸等, 并研究川芎嗪、阿魏酸、甘草甜素和甘草次酸的 PK。如上所述, 川芎方剂配伍引起 PK参数明显变化, 川芎嗪和阿魏酸的 PK被证状态明显影响。我们以冠心 II号为工具, 测定出制剂成分谱的数目有限, 而血清成分谱仅测定出川芎嗪、阿魏酸、丹参素、原儿茶醛和芍药苷等 9种成分。另发现大鼠服用川芎方剂后血中出现新成分, 为川芎嗪的代谢产物。我们还证明健康和冠脉狭窄犬(心血瘀阻模型) iv 大川芎复方后出现血药时曲线的双峰现象, 模型犬双峰明显高于健康犬, 其中第二峰浓度与母方急性血流动力学效应相关。这为方剂进入体内成分与母方效应相关提供了证据。上述工作, 用证据支持证治 PK六要素^[8, 18, 19]。Homma领导的实验室的多年工作支持“数目相对有限”^[20]。西安医科大学药学院庞志功教授 10余年工作均支持证治 PK六要素^[21]。文献证明方剂进入体内成分与母方效应相关^[3, 4, 7, 8]。

一个经典名方, 如治疗冠心病确有良好疗效的冠心 II 号等, 其植物化学、药效、临床等的前期性工作充分, 并且能够证明这个方剂进入体内的成分能够测定和其成分数目相对有限, 这就为创制中药血清靶成分奠定了基础。

5 新概念药物的研究模式

5.1 新概念药物定义: 新概念新在“多元论”药学思想与医学思想的一致性。其多成分的多靶点作用与现代疾病谱的多环节病因病理相吻合、协调。该药全部由中药活性成分组成, 与母方在体内靶成分相一致。其特点是: 既秉承了经典名方的中医精华, 又借鉴了全部相关学科的现代研究成就。没有传统药材的农药、重金属、细菌等污染, 有利于保护植物多样性及其生态环境, 便于剂型改革及多途径给药, 适合进行该新药的治疗药物监测, 因而带来中医与西医的药物治疗学革命。由于用成分清楚的复方新药进行研究, 能够阐明复方的药物分子作用于机体(药效学)及其机体如何作用于复方药物分子(药动学)的原理, 从而显著地提高中医药在国际上的科学地位。

5.2 研究模式: 服用经典名方后, 采用液相色谱-质谱-质谱联用与气-质联用仪、多种高效液相色谱等仪器, 确定方剂血清成分谱(方剂进入血清成分的结构、数目及其分布的状态); 在成分谱内, 以母方的某(些)效应为指标, 研究单体与母方效应的关系, 确定与母方效应相关的靶成分, 单体所用剂量等同于母方中的含量, 实验采用在体方法: 如采用离体实

验,用服方剂后的含药血清,并与方剂提取剂直接加入对照,直接加入的剂量需要通过上述实验结果精确换算。研究靶成分的药动学与药效的关系,特别是研究靶成分多靶点效应及其与多环节病因病理的相关性,并进行靶成分的治疗药物监测,然后将靶成分发展成新概念药物。主要涉及到植物化学、药理学、药物分析和合成化学等多学科技术,尤其是需要高精尖分析仪器的切入,最关键的难题是血清样品预处理方法和某些天然分子的工业化合成

6 新概念药物的意义

将中药复方靶成分创制成新概念药物,将打破现代疾病谱的治疗学瓶颈,把防治世界难治性疾病提高到一个新的理想水平。多元论新药使难治性疾病病人在病理指标和生活质量两方面得到显著改善,病死率大为降低。毫无疑问,新概念药物将对现代药学和生命科学的许多领域产生非常重大而深远的影响。

参 考 文 献

- 1 Lacombe P S, Vicente J A G, Pages J C, *et al.* *Drugs*, 1996, 51(4): 552
- 2 黄 熙,任 平.中国中西医结合杂志,1997,17(9): 515
- 3 黄 熙,蒋永培,臧益民,等.中草药,1995,26(10): 546

- 4 Huang X, Jiang Y P, Wen A D, *et al.* *Chin J Integr Tradit West Med*, 1995, 1(4): 297
- 5 陈 修.中国中西医结合杂志,1996,16(7): 387
- 6 国外医学中医中药分册编辑部.国外医学中医中药分册,1993,15(3): 35
- 7 黄 熙,陈可冀,任 平.中国中药杂志,1997,22(4): 250
- 8 黄 熙,任 平.中医杂志,1997,38(12): 745
- 9 Homma M, Oka K, Taniguchi, *et al.* *Biomed Chromatogr*, 1997, 11(3): 125
- 10 Qiu F, Komatsu K, Saito K, *et al.* *Biol Pharm Bull*, 1996, 19(11): 1463
- 11 黄 熙,任 平,张 莉,等.中草药,1999,30(3): 175
- 12 White L M, Gardner S F, Gurley B J, *et al.* *J Clin Pharmacol*, 1997, 37(2): 116
- 13 Li C, Homma M, Ohkura N. *Chem Pharm Bull Tokyo*, 1998, 46(5): 807
- 14 Muto R, Motozuka T, Nakano M. *Yakugaku-Zasshi*, 1998, 118(3): 79
- 15 Li C, Homma M, Oka K. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl*, 1997, 693(1): 191
- 16 Li C, Homma M, Oka K. *Biol Pharm Bull*, 1998, 21(12): 1251
- 17 黄 熙.第四军医大学学报,1999,20(4): 277
- 18 Huang X, Ren P, Wen A D, *et al.* *World J Gastroentero*, 2000, 6(2): 171
- 19 Huang X, Zang Y M, Wang Y M, *et al.* *Am J Chin Med*, 1996, XXIV (2): 169
- 20 Homma M, Oka K, Niitsuma T, *et al.* *Lancet*, 1993, 341(19): 1595
- 21 庞志功,汪宝琪.西安医科大学学报,1997,18(3): 417

(1999-09-27收稿)

植物化感作用在药用植物栽培中的重要性和应用前景

中国医学科学院 药用植物研究所(北京 100094) 赵杨景*

摘 要 简介生态生物化学中植物化感作用的研究和应用概况。论述了植物化感作用在药用植物栽培研究中的重要性及其应用前景。

关键词 植物化感作用 药用植物 栽培 应用

生态系统的调控过程是相互促进(相生)或相互抑制(相克)的协调过程,生态系统的化学调控是指生物体产生的生物活性物质能在生物体之间传递信息并导致生物体的相互作用。植物化感作用是植物之间传递信息的一种方式^[1]。

1 研究概况

1.1 概念:植物化感作用(Allelopathy)是指一个活体植物(供体植物)通过地上部分(茎、叶、花、果实或种子)挥发、淋溶和根系分泌等途径向环境中释放

某些化学物质,从而影响周围植物(受体植物)的生长和发育^[2]。这种作用或是互相促进(相生),或是互相抑制(相克)。从广义上讲,化感作用也包括植物对周围微生物和以植物为食的昆虫等的作用,以及由于植物残体的腐解而带来的一系列影响。自然界中广泛存在着这种作用,所以近20年来它已成为一个逐渐被世界各国科学家重视的新研究领域。生态学和生物化学相交叉的边缘学科——生态生物化学。

* Address Zhao Yangjing, Institute of Medicinal Plant Development, Chinese Academy of Medical Sciences, Peking Union Medical College, Beijing

赵杨景 研究员。1969年毕业于北京农业大学(现中国农业大学)土壤农业化学专业。从事植物与其生态环境关系研究20余年。近十几年先后主持或参加了西洋参、人参、地黄、甘草、薏苡等10多种药用植物栽培研究,1996年开始研究药用植物的化感作用。研究成果曾获国家级、省部级科技进步奖4项,在学术刊物上发表科研论文50余篇,参编《中国药用植物栽培学》等。