

# 用健康与疾病状态下的中药代谢组变化评价上市后中成药

谢文光, 凌保东, 周京国\*

(川北医学院附属医院, 四川 南充 637000)

**摘要:** 根据已有研究资料, 探讨用健康与疾病状态下的中药代谢组变化评价上市后中成药, 即探讨已上市中成药有哪些成分进入体内代谢并可能治疗特定病、证的科学问题。部分中药可能是通过改变肠道菌群的结构和代谢来发挥作用; 不同中药成分的代谢吸收可能存在物种差异; 疾病影响机体正常的生理、生化机能和改变器官功能状态, 从而影响药物成分在体内的吸收、分布、代谢、排泄; 对于中药复方的代谢研究, 还存在解析技术与实验方法的制约。通过研究健康与疾病状态下的中药代谢组差异, 探讨疾病因素对药物作用过程的影响, 能系统阐明已上市中成药的药效物质基础、体内过程和作用机制, 有利于临床规范、合理、安全用药及节约药物资源。

**关键词:** 中药代谢组学; 中成药; 药物评价; 健康与疾病状态

中图分类号: R285 61; R288

文献标识码: A

文章编号: 0253 2670(2010) 10-1748-04

## Evaluation of post marketing Chinese patent drugs based on Chinese materia medica metabonomic changes in health and disease state

XIE Wen guang, LING Bao dong, ZHOU Jing guo

( Affiliated Hospital, North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, China)

**Key words:** Chinese materia medica metabonomics; Chinese patent drugs; drug evaluation; healthy and disease state

制药业高投入、高风险、高回报的行业特性决定了其必须走国际化的发展道路, 制药企业只有尽一切可能尽快在全球范围内占有最大的市场, 才能在最短时间内收回投入成本并开始赢利。但是, 中国传统的制药企业大多习惯于小成本、低投入, 在有限的范围内恶性竞争, 结果是中国在国际中药市场每年的销售份额不到 5%, 在这极为有限的出口额中, 绝大多数只是原料初级品, 中成药比重很小。然而日本、韩国却赢得了国际中成药市场 70% 以上的市场份额。中医药作为中华民族的瑰宝, 是在长期与疾病作斗争中的经验总结, 疗效确切, 如何提升我国中成药在国际市场上的信任度和份额, 是目前我国中药界亟需解决的问题之一。而对上市后中成药进行再评价则是解决问题的有效途径。本文拟用健康与疾病状态下的中药代谢组学变化评价上市后中成药, 即对已上市的中成药有哪些成分进入体内代谢, 并可能治疗特定病、证的科学问题进行探讨。

### 1 代谢组学是系统生物学的重要组成部分

系统生物学(systems biology) 是研究一个生物系统中所有组成成分的构成, 以及在特定条件下这些组分间的相互关系的学科。人类基因组计划和随后发展的各种“组学技术(omics technologies)”把生物学研究带入了系统科学的生物信息时代, 系统生物学的认识论证是在这样的知识背景下形成的。

众所周知, 生物信息以 DNA → mRNA → 蛋白质 → 蛋白质相互作用网络 → 细胞 → 器官 → 个体 → 群体的方向进行流动。系统生物学的重要任务就是要通过研究所有基因、蛋白、代谢物及其之间的关系, 尽可能地获得每个层次的信息并将它们进行整合。系统生物学的目标就是要得到一个理想的模型, 使其理论预测能够反映出生物系统的客观真实性。系统生物学以整体性研究为特征, 随着各种组学技术的发展而不断整合发展, 这与中医学的整体观、系统观和辨证论治思维非常吻合, 也与中医学重视人体内在的普遍联系和动态变化去分析健康, 把握疾病发生、发展、变化规律的认识非常一致。如果说中医学中的“证候”是患者的基因、蛋白质和代谢网络的平衡被“扰动”后所表现的特异性变化状态, 那么应该探明有辨证论治特色的中药是如何干预疾病“扰动”, 从而帮助机体恢复整体平衡的。

从系统生物学的角度看, 疾病是基因调节网络、蛋白质网络和代谢网络的平衡被“扰动”而致, 这种“扰动”可通过生命体的体液中内源性代谢物组的改变而反映出来。如果说基因组学和蛋白质组学能够说明可能发生的生物学事件, 而代谢组学则反映已经、正在和即将发生的生物学事件。通过代谢组学研究, 能帮助人们更好地理解病变过程中机体内物质代谢途径和代谢状况的变化。代谢组学(metabonomics/metabolomics) 就是研究生物体系受刺激或“扰动”后其代谢

①收稿日期: 2009-12-13

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(90709010)

作者简介: 谢文光, 教授, 川北医学院风湿免疫研究所从事炎症调节剂的基础与临床研究工作。

Tel: (0817)2262110 E-mail: xiewenguang@hotmail.com

产物的种类、数量变化规律的科学。Metabonomics 和 metabolomics 既有区别又相互联系,metabonomics 直译为“代谢组学”,是对生物系统进行整体及其动态变化规律的研究;metabolomics 则主要强调代谢物的分析,是一个静态的概念,又可以译为“代谢物组学”。

肠道微生物群落参与了人体的生理生化、病理、病理生理、药理和毒理代谢过程,是人类代谢网络中重要的组成部分<sup>[1-2]</sup>。药物代谢组学不仅研究药物本身的代谢变化,而且研究药物引起的内源性代谢物的变化。健康志愿者在每天口服一杯甘菊茶持续2周后,发现肠道菌的代谢物被干扰了,在停用甘菊茶2周后,这种干扰仍未消失<sup>[3]</sup>,这说明至少部分中药可能是通过改变肠道菌群的结构和代谢来发挥作用。因此有必要弄清中药中什么成分干扰了肠道菌群的结构和代谢,如果这些成分的干扰在某些情况下对机体健康有益,那么就可以科学应用符合质量标准的中药。

## 2 中药代谢组学的内涵及中药的代谢研究现状

中药代谢组学(Chinese materia medica metabonomics)是根据传统中医药理论,结合代谢组学的整体性思维方法,对中药制剂中的所有化学成分在体内的代谢变化情况进行动态检测、定量和分类,研究中药化学成分的吸收(absorption)、分布(distribution)、代谢(metabolism)、排泄(excretion)、毒性(toxicity)(ADME/Tox.),为阐明中药的药效物质基础、作用机制,以及中药的安全、有效、可控提供科学依据<sup>[4]</sup>。目前,中药的代谢研究体现在4个方面:

2.1 单一活性成分的代谢研究:从中药中提取、分离、纯化得到的活性分子,直接或经化学合成后进行代谢研究。车庆明等<sup>[5]</sup>从人口服黄芩苷的尿液中,发现并鉴定了3个代谢产物的化学结构,证明黄芩苷元作为主要的药物代谢中间体在体内与黄芩苷共存,形成黄芩苷的药效;陈怀侠等<sup>[6]</sup>采用离体实验,用富含肠内菌的大鼠肠内容物与山莨菪碱温孵,从温孵液中发现并鉴定了山莨菪碱及其脱水和水解代谢产物脱水山莨菪碱、6-羟基托品和托品酸。对于中医学来说,单一活性成分的代谢研究是属于还原论的研究方法,还原的过程中可以发现单一活性成分对机体基因、蛋白质和代谢网络扰动的特点和原理,但这不是中医学研究的最终目的。

2.2 有效组分的代谢研究:从单味或复方中药中提取的“有效组分”,即非单一化学成分。雷厉等<sup>[7]</sup>研究管花肉苁蓉苯乙醇苷类成分在胃肠道的代谢规律,从狗的粪便中分离鉴定了4个化合物,并对不同时间内胃肠内容物和粪便中这4种成分进行了测定;马海英等<sup>[8,9]</sup>通过观察离体和在人、大鼠肠内菌对黄连药总皂苷的代谢作用,表明离体总皂苷容易被人和大鼠消化道菌群代谢,推测离体总皂苷口服后以薯蓣皂苷元的形式入血;方永奇等<sup>[10]</sup>采用GC-MS分析了石菖蒲挥发油 $ig$ 给药后透过大鼠血脑屏障进入脑组织的成分。对于中药有效组分的研究及开发,无论思路还是在技术与方法上都处于探索阶段,尚有很多有待深入、全面研究的问题。

2.3 单味中药的代谢研究:以单味中药作为整体进行代谢研究鲜见报道。安田高明等<sup>[11]</sup>在研究葛根汤的吸收与代谢

时发现,从大鼠尿中鉴定出重现性好的5个代谢物,而在人尿中则只检测到其中2种代谢物,提示值得进一步研究不同中药成分代谢吸收的物种差异。绝大多数单味中药本身就是一个复合体系,可能通过多成分、多途径、多靶点作用于机体而发挥疗效。

2.4 中药复方的代谢研究:谭锐等<sup>[12]</sup>对麻黄汤在人工胃、肠液中和大鼠 $ig$ 后的不同时间段胃、肠、血液中的活性成分变化进行了比较,证实了麻黄碱和甘草酸能作为活性成分被机体迅速吸收;韦英杰等<sup>[13-14]</sup>采用高效液相色谱-电喷雾离子阱质谱法系统研究了复方丹参中多类成分及其在家兔和小鼠的血浆、尿和粪便中的体内代谢物。复方丹参方中三七和丹参的多类成分在家兔体内的代谢情况存在较大差异,三七皂苷类成分可原形存在或脱去糖链后形成含一个葡萄糖的皂苷及皂苷元;丹参酚酸类成分不以原形存在,而会发生羟基化或与葡萄糖醛酸、硫酸形成结合型代谢产物;丹参二萜醌类成分可能仅在同类成分间转化。由于中药复方的组成和性质的复杂性,对其代谢研究,还存在解析技术与实验方法的制约,有很多问题尚待深入研究。其中,通过有效组分、单味中药的代谢研究,能为中药复方的代谢研究积累经验和开拓思路。

研究已上市中成药的最终目的,是全面分析中药制剂中所有化学成分对机体基因、蛋白质和代谢网络中的缺陷部分的调节或纠正,确认正确的治疗经验,不断形成新理论反映中药的整体作用,能精益求精地稳定生产出一个个中药制剂,用于解决复杂生命体的整体平衡问题。黄玉荣等<sup>[15]</sup>采用高效液相色谱-电化学检测方法研究钩藤多动合剂的生化机制,观察药物对小鼠脑内及血浆中单胺类神经递质多巴胺(DA)和去甲肾上腺素(NE)的影响,结果表明钩藤多动合剂可提高小鼠血浆中DA量,并降低脑组织中DA的量。说明其能调整单胺类神经递质的失衡以此达到治疗多动综合征的目的。显然,中药代谢组学已为阐明中药复杂成分的整体作用开辟了充满活力的新视野。

## 3 疾病与健康状态下中药化学成分的代谢差异

人类为战胜疾病、增进健康而对医药领域寄予厚望,但目前世界上新药研究中,通过初步药效学筛选的化合物只有不到5%进入临床前研究,其中不到2%能成为上市药物而用于临床。失败率较高的原因中,商业性占5%,动物实验毒性过大占11%,药效不够占30%,人体不良反应过大占10%,药物的吸收、分布、代谢、排泄性质不佳占39%。也就是说除了尚需进一步完善疾病的靶标研究外,许多化合物被淘汰于其吸收、分布、代谢、排泄等药物特性不理想,以及与之关联的在靶器官达不到药效浓度或其毒性。

虽然单体药疗效专一,但容易产生耐药性,因此中药的多效性和抗耐药性越来越突显优势。许多中药是并未明确系统分子组成与比例,只是因为其临床有效就成为中成药上市,严重影响了中成药在国际市场上的地位。化学药成分清楚、疗效明确,仍然要在上市后不断再评价、淘汰更新,所以就更需要对已上市中成药进行再评价。阐明已上市的中药

进入体内的化学成分,明确健康机体对中药复杂成分的代谢能否反映不同疾病状态下的代谢特征,是决定中药疗效可靠、质量稳定可控、使用安全的重要前提,已成为中医药发展中必须研究的基础问题。

口服药物的吸收、分布、代谢、排泄是机体对药物作用的重要过程,目前大多以健康受试者进行药物作用过程的研究,而中医药的疗效是从治疗疾病的反复实践中总结的,药物是给患者用的,相对于健康者,患者的肠道微生物组成、肠上皮功能、药物代谢酶活性可能发生变化。如青霉素容易透过脑炎患者的血脑屏障但不能透过健康机体的血脑屏障;又如健康人服用五苓散不产生利尿作用,但水肿病人服用就有明显的利尿作用。Caroillo 等<sup>[16-17]</sup>发现脓毒症病人的安替比林清除率比健康人下降 2 倍,3 个或 3 个以上器官持续衰竭的病人安替比林清除率下降 4 倍,而且安替比林清除率与白细胞介素 6 (IL-6)、亚硝酸盐和硝酸盐的血浆浓度、衰竭器官的个数呈显著负相关。给健康和感染鳃弧菌牙鲆口服达氟沙星,发现感染鳃弧菌牙鲆的肝脏对药物的转化速率降低和肾脏的有效血流量减少、肾小球滤过率降低,导致达氟沙星在牙鲆肝、肾脏内的达峰时间推迟,吸收、分布和消除均减慢<sup>[18]</sup>。这些实例说明:疾病影响机体正常的生理、生化机能和改变器官功能状态,从而影响药物在体内吸收、分布、代谢、排泄<sup>[19]</sup>。

因此,通过研究健康与疾病状态下的中药代谢组学差异,探讨疾病因素对药物作用过程的影响,对系统阐明已上市中药的药效物质基础、体内过程和作用机制,对临床规范、合理、安全用药及节约药物资源都具有重要的理论和实际意义。

#### 4 中药代谢组变化评价上市后中药的模式

自从 Yusuf 提出用一种组合药片 (polypill) 来预防心血管事件以方便服用的观点<sup>[20]</sup>,Wald 和 Law 详细阐述了以“polypill”预防心血管疾病的战略设想<sup>[21]</sup>,通过多成分组合药物来降低心血管事件发生率,为心血管疾病的防治提供了新的启示和模式<sup>[22]</sup>。Yusuf 等<sup>[23]</sup>首次针对在中老年健康人群使用 polypill (polycap) 的耐受性以及其对心血管危险因素影响进行 II 期双盲随机临床试验。西医药界正逐渐意识到对复杂病症用复方药物治疗的益处。在美国,由氨氯地平+缬沙坦+氢氯噻嗪组成的 Exforge HCT 已完成 III 期临床试验<sup>[24]</sup>,FDA 已批准其用于高血压的治疗。但 polypill 从设想到临床应用,一直受到争议和挑战,对 polypill 的稳定性、功效及安全性评价面临许多问题与困惑<sup>[25-26]</sup>。尽管如此,仍然可以从 polypill 引发的各种争议中吸取宝贵的经验与教训,从而建立和完善上市后中成药的再评价体系。

由于大多数中成药有效成分不明,作用机制不清,组成成分性质复杂,并且对于中药复方的代谢研究还存在解析技术与实验方法的制约,所以如何评价上市中成药是一个不断探索、创新发展的过程。在此,本文提出一个中药代谢组变化的评价模式,即搜集拟评价中药的临床研究文献,采用循证医学的系统评价方法逐一进行分析、评价,初选该品种的临床适应症;结合该中药已有的药理学研究成果,进一步分

析、归纳,有根据地局限其临床定位;经多学科专家论证,确定该中药对某种疾病状态的干预作用(图 1)。这个评价模式同样适用于中药新药发掘及上市前研究。

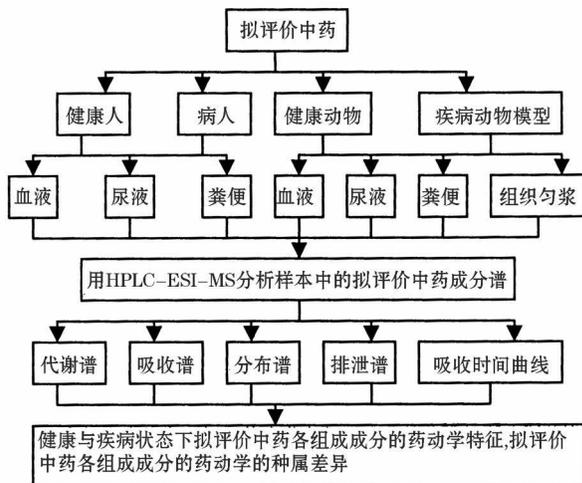


图 1 中药代谢组变化评价上市后中成药的模式  
Fig. 1 Evaluation model of post marketing Chinese patent drugs based on Chinese materia medica metabonomic changes

#### 5 结语

大部分中药可能是通过改变肠道菌群的结构和代谢来发挥作用,有必要弄清中药是通过什么成分干扰了肠道菌群的结构和代谢,并从代谢物中寻找直接作用物<sup>[27]</sup>;疾病影响机体正常的生理、生化机能和改变器官功能状态,从而影响药物成分在体内的吸收、分布、代谢、排泄;健康动物对中药复杂成分的代谢动力学特征能否反映疾病状态下的代谢动力学特征、中药复杂成分代谢动力学的种属差异,已成为中医药发展中必须研究的基础问题;对于中药复方的代谢研究,还存在解析技术与实验方法的制约。因为绝大部分已上市中成药的化学组成还不明确,凭现有的质控指标评价药物性质及稳定性有“以部分代表全体”的明显缺陷,还可能在不安全隐患。所以,用健康与疾病状态下的中药代谢组学变化评价上市后的中成药,探讨疾病因素对药物作用过程的影响,能逐渐阐明已上市中药的药效物质基础、体内过程和作用机制,有利于临床规范、合理、安全用药及节约药物资源;也为了科学实践中医药理论,创新发展中药制药产业链,持续推进中成药向具有三效(速效、长效、高效)、三明确(组成成分明确、成分比例明确、成分配伍机制明确)、三小(毒性小、不良反应小、用量小)、三方便(贮存方便、携带方便、服用方便)的剂型发展。

#### 参考文献:

[1] Gill SR, Pop M, Deboy RT, et al. Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome [J]. *Science*, 2006, 312 (5778): 1355-1359  
[2] Dethlefsen L, Huse S, Sogin M L, et al. The pervasive effects of an antibiotic on the human gut microbiota, as revealed by deep 16S rRNA sequencing [J]. *PLoS Biol*, 2008, 6(11): e280

- [3] Williams R E, Eytors Jones H W, Farnworth M J, *et al.* Effect of intestinal microflora on the urinary metabolic profile of rats: a (1) H nuclear magnetic resonance spectroscopy study [J]. *Xenobiotica*, 2002, 32(9): 783-794
- [4] 刘昌孝. 代谢组学在中药现代研究中的意义 [J]. 中草药, 2004, 35(6): 601-605
- [5] 车庆明, 黄新立, 李艳梅, 等. 黄芩苷的药物代谢产物研究 [J]. 中国中药杂志, 2001, 26(11): 768-769
- [6] 陈怀侠, 杜鹏, 韩凤梅, 等. 山莨菪碱及其大鼠肠内菌体外代谢物的液相色谱-质谱法分析 [J]. 中草药, 2009, 40(4): 563-565
- [7] 雷厉, 宋志宏, 李寅增, 等. 管花肉苁蓉苯乙醇总苷在胃肠道内的生物转化 [J]. 药学学报, 2001, 36(6): 432-435
- [8] 马海英, 周秋丽, 王继彦, 等. 大鼠肠内菌对黄山药总皂苷代谢及代谢产物鉴定 [J]. 中国中药杂志, 2002, 27(9): 680-683
- [9] 马海英, 周秋丽, 王本祥. 黄山药总皂苷肠内菌代谢及代谢产物吸收的研究 [J]. 中国药房, 2002, 13(4): 204-206
- [10] 方永奇, 魏刚, 柯雪红. GC-MS 分析石菖蒲挥发油透大鼠血脑屏障的成分研究 [J]. 中药新药与临床药理, 2002, 13(3): 181-182
- [11] 安田高明. 怡悦摘译. 关于大鼠、人口服葛根汤后尿中的排泄成分 [J]. 国外医学·中医中药分册, 1996, 18(4): 42-43
- [12] 谭锐, 郭力, 董晓萍, 等. 麻黄汤体内代谢的比较研究 [J]. 中药药理与临床, 2002, 18(2): 1-4
- [13] 韦英杰, 李萍, 舒斌, 等. 高效液相色谱-电喷雾离子阱质谱法鉴定方剂丹参方化学及代谢成分 [J]. 分析化学, 2007, 35(1): 13-18
- [14] Wei Y J, Li P, Shu B, *et al.* Analysis of chemical and metabolic components in traditional Chinese medicinal combined prescription containing *Radix Salvia Miltiorrhiza* and *Radix Panax Notoginseng* by LG-ESI-MS methods [J]. *Biomed Chromatogr*, 2007, 21(8): 797-809
- [15] 黄玉荣, 魏广力, 龙红, 等. 钩藤多动合剂的药效作用及用代谢组学方法研究其生化机制 [J]. 中草药, 2005, 36(3): 398-402
- [16] Carcillo J A, Doughty L, Kofos D, *et al.* Cytochrome P450 mediated drug metabolism is reduced in children with sepsis induced multiple organ failure [J]. *Intensive Care Med*, 2003, 29(6): 980-984
- [17] De Paepe P, Belpaire F M, Buylaert W A. Pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations when treating patients with sepsis and septic shock [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2002, 41(14): 1135-1151
- [18] 刘彦, 李健, 王群, 等. 鳃弧菌感染牙鲆药物代谢动力学模型的初步建立 [J]. 海洋水产研究, 2007, 28(2): 76-83
- [19] Baggot J D. Distribution of antimicrobial agents in normal and diseased animals [J]. *J Am Vet Med Assoc*, 1980, 176(10): 1085-1090
- [20] Yusuf S. Two decades of progress in preventing vascular disease [J]. *Lancet*, 2002, 360(9326): 2-3
- [21] Wald N J, Law M R. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80% [J]. *BMJ*, 2003, 326(7404): 1419
- [22] Reddy K S. The preventive polypill: much promise, insufficient evidence [J]. *N Engl J Med*, 2007, 356(3): 212
- [23] Yusuf S, Pais P, Afzal R, *et al.* Effects of a polypill (Polycap) on risk factors in middle aged individuals without cardiovascular disease (TIPS): a phase II, double blind, randomized trial [J]. *Lancet*, 2009, 373(9672): 1341-1351
- [24] Deeks E D. Amlodipine/Valsartan/Hydrochlorothiazide: fixed dose combination in hypertension [J]. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2009, 9(6): 411-418
- [25] Kumar V, Prasad B, Singh S. Pharmaceutical issues in the development of a polypill for the treatment of cardiovascular diseases [J]. *Drug Discov Today: Therapeut Strateg*, 2008, 5(1): 63-71
- [26] Guglietta A, Guerrero M. Issues to consider in the pharmaceutical development of a cardiovascular polypill [J]. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*, 2009, 6(2): 112-119
- [27] 苏华, 蒋利利, 陈琳琳, 等. 中药代谢数据关系分析软件的编程思路 [J]. 现代药物与临床, 2009, 24(4): 215-217

## 《中国现代应用药学》杂志 2011 年征订启事

《中国现代应用药学》创刊于 1984 年, 是由中国药学会主办, 中国科协主管, 国内外公开发行的国家级综合性药学科技期刊。

《中国现代应用药学》栏目涵盖面广, 设有论著、综述、专论, 专栏包括药理、中药与天然药、药物化学、药剂、药物分析与检验、医院药学、临床、不良反应、药事管理等。

本刊为月刊, 每月 28 日出刊, 大 16 开本, 每期订价 15.00 元, 全年 180 元, 邮发代号: 32-67, 欢迎广大读者通过当地邮局或直接向本刊编辑部订阅。

编辑部地址: 杭州市中河中路 250 号改革月报大楼 10 楼

电话: 0571-87297398

E-mail: xdyd@chinajournal.net.cn

邮编: 310003

传真: 0571-87245809

网址: <http://www.chinjmap.com>