

• 中药现代化论坛 •

基于 PD-PK 的中药日服次数合理性评价模式商建

袁海龙, 肖小河*

解放军中药研究所 解放军 302 医院, 北京 100039

摘要: 中药“用法”是关乎中药临床用药安全有效的关键科学问题, 日服次数是中药“用法”的主要事项和内容之一, 直接关系临床疗效, 然而针对日服次数合理性的研究几乎是空白的。为了寻求中药日服次数研究的新突破, 在回顾性研究和前瞻性分析的基础上, 首次提出“基于药效动力学-药动学 (PD-PK) 的中药日服次数合理性评价模式”的研究设想, 以期科学确定中药日服次数、提高临床疗效提供具有原创性和实用性的研究思路和方法。

关键词: 中药用法; 日服次数; 药效学-药动学 (PD-PK); 临床疗效; 评价模式

中图分类号: R285 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2011)03-0417-03

Evaluation pattern for rationality of daily administration times of Chinese materia medica based on pharmacodynamics-pharmacokinetics

YUAN Hai-long, XIAO Xiao-he

Institute of Chinese Materia Medica, PLA 302 Military Hospital of China, Beijing 100039, China

Abstract: The usage of Chinese materia medica (CMM) is a key scientific problem on its safety and efficacy in clinical application. The daily administration time is one of the main issues and contents of CMM usage, which is directly related to the clinical efficacy. But, it is hardly to find the research aiming at the rationality of daily administration times of CMM. To achieve new breakthrough in research on daily administration times of CMM, one research presumption is put forward for the first time and it is the evaluation pattern for the rationality of daily administration times of CMM based on pharmacodynamics-pharmacokinetics. The further purpose is to supply innovative and practical research thought and method for scientifically confirming the daily administration times of CMM and enhancing its clinical efficacy.

Key words: usage of Chinese materia medica; daily administration times; pharmacodynamics-pharmacokinetics (PD-PK); clinical efficacy; evaluation pattern

“用法与用量”是关乎中药临床是否有效的重要内容, 中药“用量”即量效关系在“十一五”期间已经得到国家“973”等项目的重点支持, 并取得了一定的成果^[1]。而符合中药特点的“用法”研究尚属空白, 尚未引起足够的重视。笔者认为, 在阐明中药量-效(毒)关系和保证安全性的基础上, 从中药日服次数合理性入手, 科学阐释传统中药用法^[2](包括临床经验用法和典籍记载用法)的有效性, 去伪存真, 将对提高中医药临床疗效产生重大影响。本文从中药日服用次数合理性研究的角度论述了提高中医药临床疗效的科学性、必要性和可行性。

1 中药日服次数合理性研究的必要性与出路

中药“用法”是关乎中药临床用药安全有效的关键科学问题。其中, 日服次数是中药“用法”的主要事项和内容之一, 直接关系临床疗效。日服次数规定是否合理, 尚缺少现代科学依据支撑, 日服次数合理性的研究几乎是空白。中药用法是临床合理用药的最重要环节之一, 是实现中药疗效的最后环节, 如果这关没有把握好, 即使工艺、质量和药效研究做得再好, 也势必前功尽弃。长期以来, 中药多依据经验给药, 传统方药大多 1 日服用 3 次。经调查, 现在医院中药房普遍采用自动煎药分装成

收稿日期: 2010-10-11

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81073069)

作者简介: 袁海龙, 全军中药研究所副所长, 博士, 硕士生导师, 主要研究方向为中药制剂分析。

*通讯作者 肖小河 E-mail: pharmacy302@126.com

袋,遵医嘱调剂的方式,服用方法基本为1日2次,每次1袋;随着生活节奏的加快,甚至1日1次的服用方法也变得较为常见。《医学源流论》记载:“病之愈不愈,不但方必中病,而服之不得其法,则非特无功,而反有害,此不可不知也”。一个方药日服几次更为合理?依据何在?阐明时-效关系,确定临床方药日服用次数,是提高中医药临床疗效的重要举措之一,也是中医药理论的重要补充。

近年来,结合药动学与药效学(PK-PD)的中药体内过程研究已有诸多报道^[3-5]。PK-PD主要用于研究中药成分在体内的代谢行为、药效物质辨识及中药复方配伍规律等^[6],尚未涉及中药日服次数的合理性。PK-PD应用于中药的研究还存在如下问题^[7]:(1)目前该方面研究偏重于成分整合的药动学研究,存在一定的片面性和局限性。由于成分过多,且不同有效成分的代谢差异有时会很大,即使加权也很难做出肯定的判断,只能以有限的成分来表征中药体内代谢行为。(2)只有类似泻下药、镇痛药、止吐药的少数药物,在必要时服用1次就能达到治疗目的;而对于多数药物,都必须按一定疗程,经多次给药才能达到治疗目的。目前研究基本为单次给药的药动学研究,而在这样的研究中无法测定效应指标。(3)由于有些药物存在明显的时滞效应,其半衰期较短,当其成分的血药浓度低于检测限时,药效依然很强。因此,单纯以成分半衰期等参数制定给药方案有时会缺乏临床意义。

鉴于此,中药日服用次数研究的根本出路在于:(1)辨证中医临床用药的前提,中药的动物实验和临床研究强调病证结合,根据不同证候遣方用药;(2)根据中药的特点,在日服次数合理性研究中以“效”为核心,药动学为佐证,即PD-PK,而不是PK-PD,突出“效”的重要地位,体现中医药整体观;(3)采用适宜的“一剂多次”和“多剂多次”给药方式。所谓“一剂多次”是指一日药量分成3次、2次和1次服用,类似于化学药的单次给药;所谓“多剂多次”是指多日药量分别以每日3次、2次和1次服用,类似于化学药的多次给药。(4)将药效学、药动学与临床验证紧密结合^[8],科学阐释日服次数合理性。

2 中药日服次数合理性的研究模式与方法

中药用法合理性研究尚无可以借鉴的研究模式和方法,遵循“源于临床,证于试验,回归临床”的研究思想,以中医理法方药为指导,采用以“效”

为核心,药动学为佐证(PD-PK)的研究模式,分析证候特点和治疗法则,根据方药性质,科学阐明给药方案,确定服用方法,构建符合中药特点的用法合理性的研究模式和方法。

2.1 基本研究思路

2.1.1 模型药证候特点和治疗法则的研究 基于中医药理论,结合证候特点,初步确定治则治法。

2.1.2 正常和病理模型下血中移行成分研究^[9-12] 采用不同给药的方式,动态测定血中主要成分,数学拟合时-量曲线,计算一系列参数,阐明给药次数的科学基础。

2.1.3 病理模型下的药理效应研究 采用不同给药方式,实时监测受试模型动物的药理效应表现与指标,数学拟合时-效曲线。结合时-量曲线进行“时-量-效”相关分析,制定给药方案,阐释日服用次数合理性的科学内涵。

2.1.4 病理模型下的PD-PK研究 分别每天给药1、2、3次,连续给药,不同时间点实时监测,以PD-PK阐明机体对药物药效指标的变化情况和药物在机体内的代谢情况,得到一系列药动学参数,计算稳态血药浓度下限和上限,采用“治疗窗”摸查法,确定最低起效浓度。以数学模型对PD-PK进行相关分析,若二者一致,可以以PK预测日服次数;若二者相悖,则应以“效”作为判定依据。通过科学数据阐释给药次数的合理性和科学性。

2.1.5 基于临床验证的日服次数合理性研究 结合证候特点和治则要求,通过临床试验,以典型效应指标为评价指标,进一步验证日服用次数的合理性、科学性和临床意义。

2.1.6 综合分析和总结 根据上述研究结果,对比在病理动物模型上不同给药方式“时-效和时-量”关系的一致性和差异性,结合证候特点、治法治则和临床验证结果,综合相关分析,阐释中药日服用次数的合理性,指导临床合理用药,总结提出中药日服用次数合理性的研究模式和方法。研究模式示意图见图1。

2.2 日服次数合理性研究模式需要解决的关键技术问题

要实现中药日服用次数的研究模式,必须要有3方面的关键技术作为支撑:(1)“药材好,药才好”,药材的质量攸关临床疗效,可以采用化学和生物评价的方法共同把关中药质量,包括多指标测定、指纹图谱及生物活性评价等^[13]。(2)PD-PK模型建立

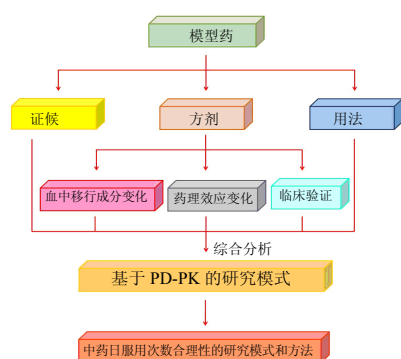


图1 中药口服次数合理性评价模式

Fig. 1 Evaluation pattern for rationality of daily administration times of CMM

的成功与否，模型设计是很重要的影响因素。体内移行成分的选择、取血时间点的设置和直接关联药物功效的效应指标的设定等，对模型的建立至关重要，决定了PD-PK能否相关成功。（3）临床试验研究必须严格按照GCP的要求进行设计和实施。

2.3 口服次数合理性研究模式的主要适用范围

从理论上讲，基于PD-PK的研究模式可以适用所有方药，但是从实用和操作层面来看，该模式更适用以下情形：（1）临床疗效确切；（2）药效作用明显，且其药效指标易于客观地量化出来；（3）药效物质基础相对清楚。

2.4 口服次数合理性研究模式的主要特色和优势

口服次数合理性研究模式首次正视并研究中药“用法”问题，阐释临床上口服次数合理性的关键科学问题，填补中药口服次数合理性研究的空白。在研究方法上针对不同证候特点，以中医理法方药为指导，采用PD-PK的研究模式，分析证候特点和治疗法则，根据方药性质，以“效”为核心，科学阐明给药方案，确定服用方法，探索建立一套符合中药特点的口服次数合理性的研究模式和方法。在方药选择上，以药带方，方药结合，更具有示范性和推广性。

3 结语

为了探求中药用法研究的新突破，本文前瞻性地提出基于PD-PK的研究模式，分析证候特点和治疗法则，根据方药性质，科学阐明给药方案，确定口服次数，构建符合中药特点的用法合理性的研究模式和方法，提供具有原创性和实用性的研究思路。目前该研究模式已示范应用于大黄、茵陈蒿汤

等方药，并列入国家自然科学基金研究课题。相关研究结果将陆续专文报道。

参考文献

- [1] 肖小河. 突破中药用量局限, 提高中医药临床疗效 [J]. 中国中药杂志, 2008, 33(3): 229-232.
- [2] 成都中医学院主编. 伤寒论讲义 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 146.
- [3] 曹岗, 张云, 丛晓东, 等. PK-PD模型在中药药动学中的应用 [J]. 中草药, 2008, 39(11): 1405-1408.
- [4] 王广基. 中药复杂组份药代动力学与整体药效研究的探索 [A]. 2008年中国药学会学术年会暨第八届中国药师周论文集 [C]. 北京: 中国药学会, 2008.
- [5] 刘昌孝. 我国药物动力学发展50年发展概述 [J]. 天津中医药大学学报, 2008, 27(3): 127-134.
- [6] 王战, 胡惠玲, 兰轲, 等. 试论基于代谢组学与方证理论的药效学-药动学方法研究中复方配伍规律 [J]. 中草药, 2009, 40(2): 169-172.
- [7] Workman P. Challenge of PK/PD measurements in modern drug development [J]. Eur J Cancer, 2002, 38(16): 2189-2193.
- [8] 杜力军, 刑东明, 赵玉男, 等. 两种中药复方的药效动力学与测试成分药代动力学拟合——兼论中药药代动力学研究方法 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2005, 7(3): 29-33.
- [9] 王喜军, 李廷利, 孙晖. 茵陈蒿汤及其血中移行成分6,7-二甲氧基香豆素的肝保护作用 [J]. 中国药理学通报, 2004, 20(2): 239-240.
- [10] Wang J B, Li H F, Xiao X H, et al. Development and validation of a UPLC method for quality control of rhubarb-based medicine: Fast simultaneous determination of five anthraquinone derivatives [J]. J Pharm Biomed Anal, 2008, 47(4-5): 765-770.
- [11] Wang X, Sun W, Sun H, et al. Analysis of the constituents in the rat plasma after oral administration of Yin Chen Hao Tang by UPLC/Q-TOF-MS/MS [J]. J Pharm Biomed Anal, 2008, 46(3): 477-490.
- [12] 岳鹏飞, 袁海龙, 肖小河. 葛根素亚微乳的制备及药物动力学评价 [J]. 中国医药工业杂志, 2007, 38(7): 491-495.
- [13] 肖小河, 金城, 鄢丹, 等. 中药大质量观及实践 [J]. 中草药, 2010, 41(4): 505-508.