

• 专 论 •

基于药物体内代谢过程的中药配伍禁忌研究思路与方法

郭建明¹, 段金廛¹, 郝海平², 唐于平¹, 钱大玮¹, 刘培¹

1. 南京中医药大学 江苏省方剂高技术研究重点实验室, 江苏 南京 210046

2. 中国药科大学 药物代谢动力学重点实验室, 江苏 南京 210009

摘要: 伴随着药物代谢研究新技术、新方法的发展和代谢组学的出现, 建立基于药物体内代谢过程的中药配伍禁忌研究思路和方法, 研究和评价配伍禁忌的反药组合药物在体内的吸收、分布、代谢、排泄过程, 揭示其致毒增毒、减效降效的可能途径、内在机制及其影响因素等科学实质, 为中药科学配伍及临床合理用药提供指导, 为中药配伍禁忌研究提供借鉴和示范。

关键词: 中药; 配伍禁忌; 药物代谢过程; 药性; 研究思路与方法

中图分类号: R285.61; R283.21

文献标志码: A

文章编号: 0253-2670(2011)12-2373-06

Research thoughts and methods of Chinese materia medica incompatibility based on process of drug metabolism *in vivo*GUO Jian-ming¹, DUAN Jin-ao¹, HAO Hai-ping², TANG Yu-ping¹, QIAN Da-wei¹, LIU Pei¹

1. Jiangsu Key Laboratory for High Technology Research of TCM Formulae, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210046, China

2. Key Laboratory of Drug Metabolism & Pharmacokinetics, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China

Abstract: With the development of new technology and new method as well as the appearance of metabolomics, the incompatibility of Chinese materia medica (CMM) could be studied based on the created thoughts and established methods of drug metabolic and pharmacokinetic process *in vivo*. The absorption, distribution, metabolism, and excretion (ADME) process of incompatible CMM should be studied and evaluated, so as to reveal the possible pathway, mechanism, and impact factor of its toxic production, potentiation, and efficacy reduction of the compatibility. This study will provide the instruction for scientific compatibility, the clinical reasonable application of CMM, and the reference and demonstration for CMM incompatibility study.

Key words: Chinese materia medica (CMM); incompatibility; drug metabolism and pharmacokinetic process; property; research thoughts and methods

遣药组方、配伍取效是我国中医药临床用药的主要形式和特点, 蕴含着丰富的科学内涵。然而, 如果配伍不当则可能发生致毒增毒或减效降效等配伍禁忌事件, 危及患者生命或影响临床疗效的发挥^[1]。基于药物相互作用的现代认识, 中药配伍禁忌主要表现在两个方面: (1) 药物与药物间的相互作用。内容包括配伍药味在药液制备过程中复杂的化学物质相互作用可能产生新的致毒成分, 或是促进毒性成分溶出率提高而增毒^[2-3]; 药液进入机体后, 在吸收、分布、代谢和排泄过程中, 原形药物成分间或经与体内生物修饰物及其代谢产物成分

间相互作用产生毒性, 或是增加外源性毒性物质生物利用度的提高等。(2) 药物与机体间的相互作用。内容包括药物在体内代谢诸环节中, 药物原形及其代谢产物影响机体多种转运蛋白及代谢酶系统, 通过对相关蛋白及代谢酶的作用而影响彼此的ADME过程^[4-9], 导致中药配伍致毒增毒或减效降效的禁忌表征。

1 基于药物体内代谢过程的中药配伍禁忌研究思路框架

本文提出和探索建立基于药物体内代谢过程的中药配伍禁忌研究思路和方法, 研究和评价配伍禁

收稿日期: 2011-10-11

基金项目: 国家重点基础研究发展计划(“973”计划)项目(2011CB505300-3)

作者简介: 郭建明(1979—), 男, 山东烟台人, 助理研究员, 主要从事中药药物代谢研究。

*通讯作者 段金廛, 主要研究方向为方剂功效物质与中药资源化学。Tel: (025)85811916 E-mail: dja@njutcm.edu.cn

网络出版时间: 2011-11-08 网络出版地址: <http://www.cnki.net/kcms/detail/12.1108.R.20111108.1601.001.html>

忌的反药组合药物在体内的吸收、分布、代谢、排泄过程,揭示其致毒增毒、减效降效的可能途径、

内在机制及其影响因素等科学实质,为中药科学配伍及临床合理用药提供指导(图1)。

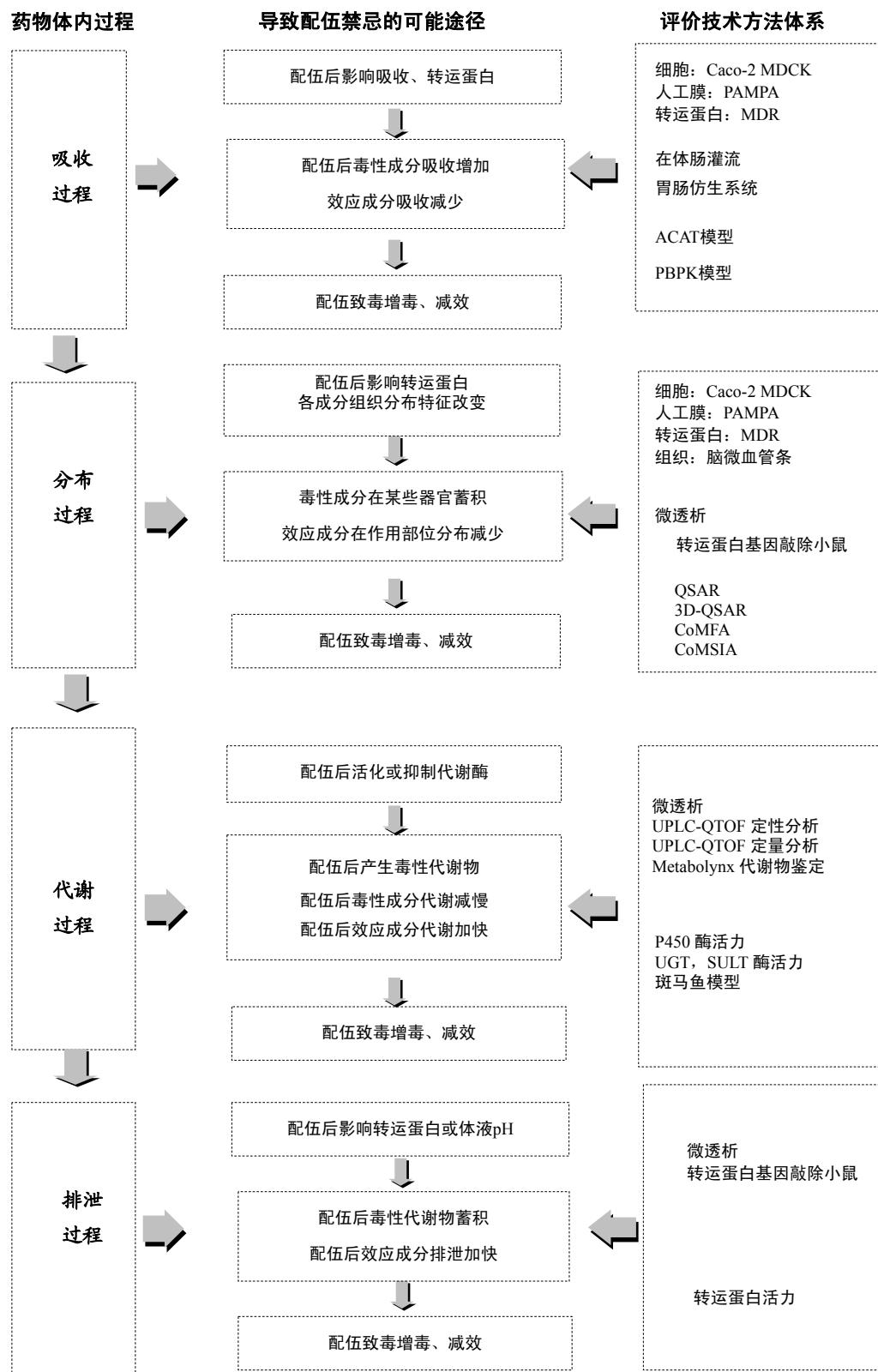


图1 基于药物体内代谢过程的中药配伍禁忌研究思路框架

Fig. 1 Research thoughts of CMM incompatibility based on process of drug metabolism (ADME) *in vivo*

2 基于药物体内代谢过程的中药配伍禁忌研究技术方法体系

2.1 基于药物吸收过程的中药配伍禁忌研究技术方法

药物口服给药后在胃肠道吸收过程中需要转运蛋白的参与。已发现的转运蛋白种类有：多药耐药蛋白（MDR）、多药耐药相关蛋白（MRP）、有机阴离子转运蛋白（OAT）、有机阳离子转运蛋白（OCT）和寡肽转运蛋白（PEPT）^[10]等。在这些转运蛋白中，MDR 中的 P-糖蛋白（P-gp）具有重要的生理学功能，其广泛存在于肠壁、胆管、肾小管、血脑屏障和肿瘤组织中，能将药物从细胞内主动转运到细胞外，参与药物的吸收和靶组织转运。当某

一药物或化学成分影响了 P-gp 的活性，则能改变另一种药物或成分的吸收速率及吸收程度，并最终影响其血药浓度。基于药物吸收过程建立以下技术方法体系。

2.1.1 建立小肠单次灌流、肠道血管灌流等生物模型 利用现代分析手段（LC-MS/MS 联用技术^[11]、同位素示踪技术等）进行定性分析与定量评价，研究药物吸收转运过程，探讨中药多成分在吸收时药物-药物、药物-机体间的相互作用关系。

2.1.2 建立扩散池法、翻转肠囊法等离体模型和 Caco-2^[12]、MDCK 等细胞模型 分析中药各成分对外排蛋白（P-gp、Mrp2、Bcrp）的作用，评价中药多成分配伍后对吸收的相互影响（图 2）。

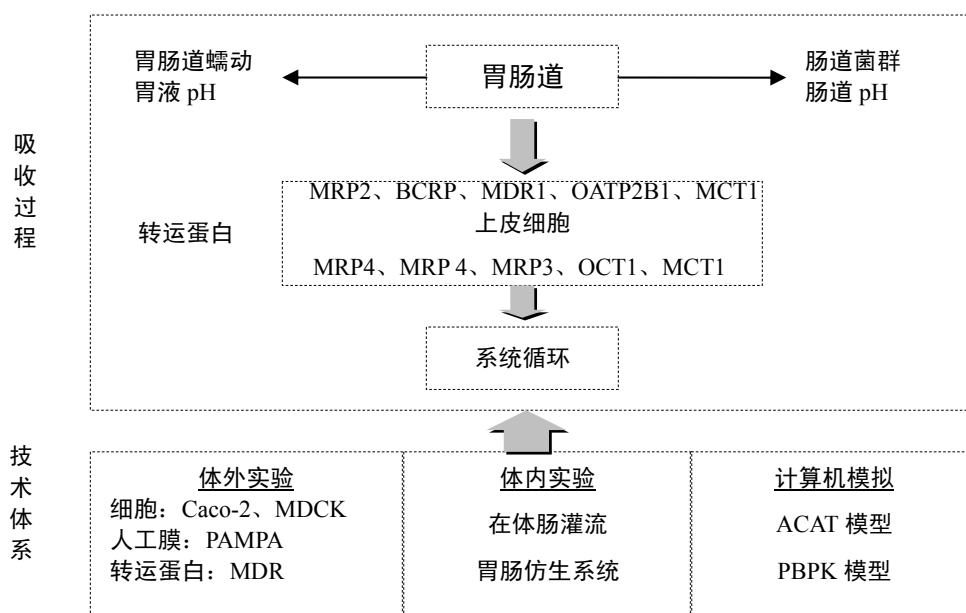


图 2 基于药物吸收过程的中药配伍禁忌研究技术体系

Fig. 2 Technical system for CMM incompatibility study based on process of drug absorption

2.2 基于药物分布过程的中药配伍禁忌研究技术方法

药物从给药部位需经过多个生物膜才能到达靶组织和作用位点。机体的屏障组织如血脑屏障、胎盘屏障、血睾屏障等分布的 P-gp 将外源性化合物外排至细胞外，并改变药物在局部组织的分布。调节这些组织中 P-gp 的活性，将影响药物在特定组织的靶向性分布。

中药配伍后会产生不同的器官毒性，如肝毒性、肾毒性、心脏毒性、神经毒性等，表明各药配伍后其毒性成分在各器官分布特点不同。基于药物分布过程建立以下技术方法体系。

2.2.1 体外药物跨膜转运评价技术 利用Caco-2、

MDCK细胞及PAMPA人工膜，评价中药各成分跨膜转运特点。

2.2.2 体内药物分布评价技术 将微透析探针包埋于血管、肝脏、肾脏、脑组织等各器官，结合毒理学评价，分析毒性靶器官与非毒性靶器官中成分的差别，确定中药配伍禁忌物质基础及其作用途径（图3）。

2.3 基于药物代谢过程的中药配伍禁忌研究技术方法

药物体内代谢包括 I 相和 II 相两类反应。I 相反应催化氧化还原反应，涉及细胞色素 P450（CYP）酶家族；II 相反应催化结合反应，涉及葡萄糖醛转移酶（UGT）、硫酸转移酶（SULT）、乙酰化酶、谷胱

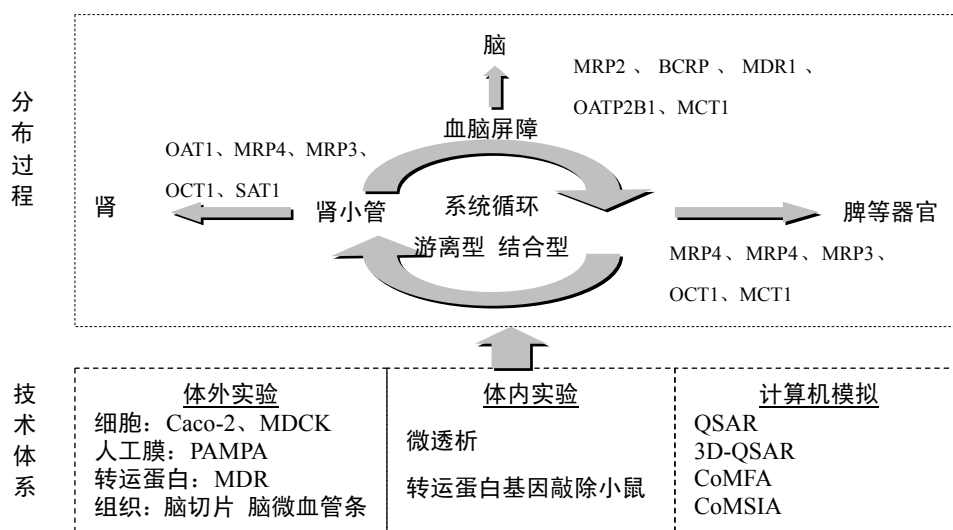


图3 基于药物分布过程的中药配伍禁忌研究技术体系

Fig. 3 Technical system for CMM incompatibility study based on process of drug distribution

甘肽转移酶 (GST) 等。

中药成分对以上代谢酶具有诱导或抑制作用, 可能会引起配伍致毒增毒、减效。为探讨中药配伍对药物代谢过程的影响, 应建立相应技术方法体系。

2.3.1 建立多成分同步检测技术 在整体动物水平探讨中药多成分体内动力学及 PK-PD 过程^[13]。

2.3.2 建立肝微粒体代谢、肝细胞代谢、肠道菌群代谢、肠微粒体代谢方法 研究中药多成分对各代谢酶的作用, 探讨配伍应用时可能引起的相互作用(图4)。可采用技术包括: 超高效液相-飞行时间质谱 (UPLC-QTOF), 同步进行多级碎裂和精确质量测定,

对生物样品中微量药物及超微量药物进行高通量、高灵敏度的定性分析; 超高效液相-三重四级杆串联质谱 (UPLC-TQ), 对生物样品中微量药物及超微量药物进行高通量、高灵敏度的定量分析; 基于 Metabolynx 程序的药物代谢产物快速鉴定技术等。

2.4 基于药物排泄过程的中药配伍禁忌研究技术方法

药物以原形或代谢产物的形式经胆汁、尿液、粪便排出体外的过程中, 分布于肝、肾和肠腔等组织上皮细胞的 P-gp 能加快药物的清除, 如果影响这些组织的 P-gp, 则能改变药物的消除速度。中药配伍使用后会作用于以上排泄相关蛋白, 影响其多种

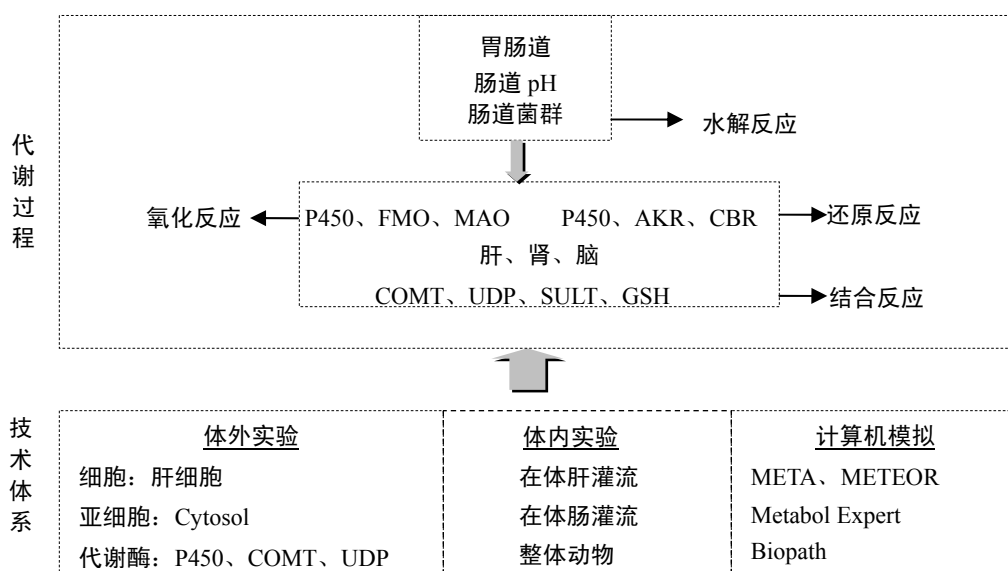


图4 基于药物代谢过程的中药配伍禁忌研究技术体系

Fig. 4 Technical system for CMM incompatibility study based on process of drug metabolism

成分的排泄过程,可能产生体内药物蓄积并导致毒性反应。因此,基于药物排泄过程建立系列技术方法体系(图5),研究中药配伍对P-gp及其他药物排

泄相关蛋白的影响及药物间相互作用,分析中药多成分配伍后在排泄过程中相互影响,寻找导致配伍禁忌的可能途径。

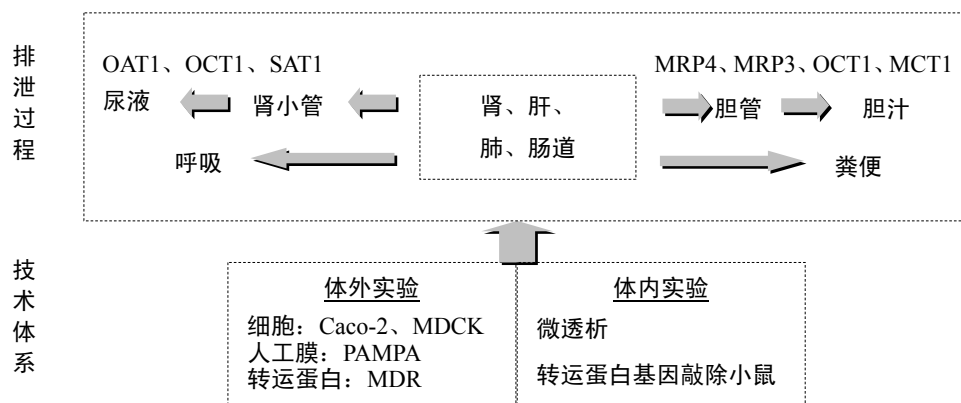


图5 基于药物排泄过程的中药配伍禁忌研究技术体系

Fig. 5 Technical system for CMM incompatibility study based on process of drug excretion

3 结语与展望

代谢组学研究通过分析生物体处于不同发育阶段或不同生长环境中的化合物,跟踪其代谢路径,以描绘出基因、蛋白和代谢产物之间各种复杂的相互作用,全面系统地研究代谢产物的变化规律^[14-21]。可借鉴代谢组学研究思路,应用LC-MS、GC-MS及NMR等高通量、高分辨、高灵敏度的现代分析仪器,定性定量研究生物体体液中的内源性代谢产物,结合模式识别等化学信息学技术,分析生物体给予中药前后代谢指纹图谱的差异,获得相应的生物标志物群,确定药物毒性的特征代谢模式及其生物标志物,从全新的角度探究中药配伍禁忌科学内涵。

随着中药代谢新技术、新方法的不断发展和药物代谢组学的出现,基于药物体内代谢过程进行中药配伍禁忌研究,将为中药复杂体系的研究提供新的策略和方法。

参考文献

- [1] 唐于平, 吴起成, 丁安伟, 等. 对中药“十八反”、“十九畏”的现代认识 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2009, 15(6): 79-81.
- [2] 宿树兰, 段金廛, 丁安伟. 大戟二萜醇酯类成分及其毒效关系研究进展 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2007(4): 67-85.
- [3] 宿树兰, 段金廛, 李文林, 等. 基于物质基础探讨中药“十八反”配伍致毒/增毒机制 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(1): 123-129.
- [4] 郝海平, 王广基. 临床前药物代谢动力学关键技术与

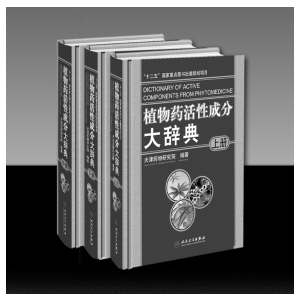
研究体系 [J]. 中国药科大学学报, 2008, 39(2): 97-102.

- [5] 郝海平, 郑超涌, 王广基. 多组分、多靶点中药整体药代动力学研究的思考与探索 [J]. 药科学报, 2009, 44(3): 270-275.
- [6] 高月. 基于药物代谢酶的中药毒性研究 [J]. 毒理学杂志, 2007(4): 282.
- [7] 陈立, 杨明炜, 汪忠煜, 等. 小檗碱与梓醇及其配伍对胰岛素抵抗3T3-L1脂肪细胞葡萄糖转运子4蛋白及C0Cb1相关蛋白表达的影响 [J]. 中草药, 2008, 39(10): 1510-1514.
- [8] 刘陶世, 赵新慧, 段金廛, 等. 荧光脂质体法研究芍药甘草汤对磷脂酶A2的抑制效应及其配伍作用 [J]. 中草药, 2008, 39(7): 1000-1004.
- [9] 伊秀林, 司端运, 刘昌孝. 应用药物转运体的药代动力学评价 [J]. 药物评价研究, 2010, 33(5): 341-346.
- [10] 王威, 刘克辛. 病理状态对肠寡肽转运体PEPT1活性的调节 [J]. 药物评价研究, 2011, 34(1): 39-43.
- [11] 胡紫艳, 田稷馨, 李小丽. LC-MS联用技术在中药非目标化学成分分析中的研究进展 [J]. 中草药, 2011, 42(1): 180-184.
- [12] 徐适, 陈雕, 兰轲, 等. 黄酮苷元的三维构动关系研究I: Caco-2细胞渗透性的预测 [J]. 中草药, 2009, 40(9): 1452-1455.
- [13] 庄露凝, 谷元, 刘昌孝. 药动学-药效学模型在新药评价中的应用 [J]. 药物评价研究, 2011, 34(3): 161-166.
- [14] Lindon J C, Holmes E, Nicholson J K. So what's the deal with metabonomics [J]. Anal Chem, 2003, 75(17): 384-391.
- [15] Moco S, Vervoort J. Metabolomics technologies and metabolite identification [J]. Trends Anal Chem, 2007,

- 26(9): 855-866.
- [16] 刘昌孝. 代谢组学研究有助于中药复杂系统与整体效应的认识 [J]. 中国天然药物, 2009, 7(2): 81.
- [17] 张伯礼. 系统生物学将推动中药复杂体系的深入研究 [J]. 中国天然药物, 2009, 7(4): 241.
- [18] 王广基, 郝海平, 阿基业. 代谢组学在中药方剂整体药效作用及机理研究中的应用与展望 [J]. 中国天然药物, 2009, 7(2): 82-90.
- [19] 周明眉, 范自全, 贾伟. 传统医药的整体性与现代医药的局部性的融合—代谢组学在中药复方研究中的应用 [J]. 中国天然药物, 2009, 7(2): 97-101.
- [20] 王喜军. 基于药物代谢组学的中药及方剂中组分间协同增效作用 [J]. 中国天然药物, 2009, 7(2): 91-96.
- [21] 王战, 胡慧玲, 兰轲, 等. 试论基于代谢组学与方证理论的药效学-药动学方法研究中药复方配伍规律 [J]. 中草药, 2009, 40(2): 169-172.

“十二五”国家重点图书出版规划项目

《植物药活性成分大辞典》(上、中、下册)



植物中的活性成分是植物药发挥疗效的物质基础,植物活性成分研究是阐释植物药的生物活性、临床疗效和毒性的必要手段,也是新药发现和创制的可行途径,更是中药药效物质基础研究、质量控制以及配伍合理性及作用规律研究的前提和基础。近些年来,随着国际上植物化学以及天然药物化学学科的迅速发展,大量的植物活性成分被研究和报道,形成大量、丰富的植物活性成分研究的信息源。但是,这些资料作为原始文献散在于成千上万的中外学术期刊上,不能满足读者对植物活性成分的系统了解、方便查阅和迅速掌握的需要。

天津药物研究院在国家科技部和原国家医药管理局新药管理办公室支持下,在建立“植物活性成分数据库”的基础上,组织科研人员经过几年的艰苦努力编纂了大型工具书《植物药活性成分大辞典》。本套书分上、中、下共三册,共收载植物活性成分8719个,共约700万字。正文中每个活性成分包含英文正名、中文正名、异名(异名之间用分号隔开)、化学名、结构式、分子式和分子量、理化性状(晶型、熔点、溶解性、旋光、紫外、红外、质谱、氢谱和碳谱)、植物来源、生物活性等项内容。并于下册正文后附有三种索引——植物药活性成分中文名、植物药活性成分英文名和植物拉丁名索引。全书涵盖大量国内外专业期刊的翔实数据,内容丰富、信息量大,具有反映和体现信息趋时、简便实用的特色;作者在注重数据科学性、系统性的同时,着眼于全球药物研发前沿需求与我国市场实际应用的结合,为新药研究人员选题、立项、准确评价成果提供快速、简便、有效的检索途径,为植物药的开发、利用提供疗效优异、结构独特的活性分子或先导化合物。

本套书的出版必将为我国“十二五”医药事业发展和天然药物产业发展提供翔实而可靠的科学数据和技术支撑,为促进植物药资源的利用,重大创新药物的研究以及促进特色产业的可持续发展提供趋时的数据资源和检索途径。

该书已批准列入“‘十二五’国家重点图书出版规划项目”,已于2011年11月由人民卫生出版社出版发行,大16开精装本,每套定价588元。