

• 六经头痛片专栏 •

六经头痛片的二次开发研究

张铁军¹, 申秀萍², 王磊³, 许浚¹, 胡金芳², 袁雪海³, 龚苏晓¹, 韩彦琪¹, 张洪兵¹

1. 天津药物研究院, 天津 300193

2. 天津药物研究院新药评价有限公司, 天津 300301

3. 天津中新药业集团股份有限公司隆顺榕制药厂, 天津 300457

摘要: 中药大品种二次开发研究是中药创新研究的重要内容, 是继承和发展中医药理论, 突破制约中医药理论和中药产业发展瓶颈的重要途径。以六经头痛片为研究对象, 进行系统的二次开发研究, 通过药材、成品以及口服入血成分的辨识和表征, 阐释了六经头痛片的化学物质组, 进一步通过 G-蛋白偶联受体结合实验以及网络药理学分析, 筛选和明确了主要药效物质基础; 通过与头痛相关的整体及动物模型、离体器官、细胞、相关功能受体以及网络药理学研究, 揭示六经头痛片的作用机制; 通过拆方研究并与同类中药以及化学药比较, 阐释该药的组方特点和配伍规律, 提炼和发现其作用特点、比较优势和临床核心价值; 通过从化学物质组的辨识与指认、成品质量信息的各原料药材的来源与归属、多指标成分的定量测定、指纹图谱共有模式的建立以及多批样品测定等方面进行系统研究, 建立六经头痛片的药材与成品的质量控制体系, 对原有的质量标准进行了全面的提升, 保证产品的质量均一、稳定、可控。为该品种的临床推广应用和指导临床实践提供了重要的理论和实验依据, 并为其他中药大品种的二次开发研究提供了可参考的思路与模式。

关键词: 中药大品种; 六经头痛片; 二次开发; 网络药理学; 质量控制

中图分类号: R28

文献标志码: A

文章编号: 0253-2670(2017)20-4145-06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2017.20.003

Study of secondary development of Liujiang Toutong Tablets

ZHANG Tie-jun¹, SHEN Xiu-ping², WANG Lei³, XU Jun¹, HU Jin-fang², YUAN Xue-hai³, GONG Su-xiao¹, HAN Yan-qi¹, ZHANG Hong-bing¹

1. Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China

2. Safety and Evaluation Center of New Drug, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research Co., Ltd., Tianjin 300301, China

3. Tianjin Zhongxin Pharmaceutical Group Co., Ltd., Longshunrong Pharmaceutical Factory, Tianjin 300457, China

Abstract: To study the secondary development of major Chinese materia medica (CMM) varieties is the important content of CMM innovation research, and it is also the important approach of inheriting and developing traditional Chinese medicine (TCM) theory and breaking the bottleneck restricting the development of TCM theory and CMM industry development. In this paper, the secondary development of Liujiang Toutong Tablets (LTT) was systematically studied. The chemical components of LTT were elucidated by identification and characterization of herbs, LTT and components ingested into the blood. The main effective components were further screened and cleared by binding experiments of G protein coupled receptors and network pharmacology analysis. The mechanism of LTT was explained by the studies of animal models, isolated organs, cells, functional receptors, and network pharmacology related with headache. The formula features, compatibility regularity were clarified and the action properties, comparative advantages and core clinical value were found and refined by the research of decomposed recipes and the comparison with the similar CMM recipes and chemical drugs. The quality control systems of LTT and related herbs were established by systematic research of identification and characterization of chemical components, the LTT chemical information herbal source, content determination of multi-target ingredients, establishment of the characteristic mode of HPLC fingerprint, sample determination of multiple batches. The original quality standards were promoted comprehensively ensuring the uniformity, stability and controllability of product quality. This study

收稿日期: 2017-05-18

作者简介: 张铁军, 研究员, 主要从事中药新药研发及中药大品种二次开发。Tel: (022)23006848 E-mail: zhangtj@tjpr.com

not only provided important theoretical and experimental basis for clinical application and guiding clinical practice, but also provided research ideas and modes for the secondary development of other major CMM.

Key words: major Chinese materia medica varieties; Liujing Toutong Tablets; secondary development; network pharmacology; quality control

六经头痛片是天津中新药业集团股份有限公司隆顺榕制药厂生产的国家二级中药保护品种, 由白芷、辛夷、藁本、川芎、葛根、细辛、女贞子、菟蔚子、荆芥穗油等组成, 具有疏风活络、止痛利窍的功效, 用于全头痛、偏头痛及局部头痛。六经头痛片临床疗效确切, 市场需求量大。但其基础研究较为薄弱, 如药效物质基础不清楚、作用机制不明确; 作用特点和比较优势尚未进行科学阐释; 质量标准简单, 不能体现中药多组分整体功效的特点, 不能有效控制产品质量, 这些问题在一定程度上阻碍了其临床的推广应用。

针对六经头痛片存在的问题, 本课题组开展了六经头痛片二次开发的系统研究, 通过药效物质基础、作用机制、组方特点、配伍合理性、比较优势以及质量标准提升等方面的系统研究, 阐释中医治疗头痛的科学内涵, 阐明中药干预头痛的路径及其化学生物学实质; 阐明复方中药复杂体系的物质基础和作用机制; 提炼和发现其作用特点、比较优势和临床核心价值, 进一步聚焦临床定位; 全面提升其质量控制水平; 为该品种的临床推广应用提供重要的理论和实验依据, 并为其他中药大品种的二次开发研究提供可借鉴的模式和方法。

1 药效物质基础及作用机制

1.1 化学物质组研究

六经头痛片的化学物质基础尚不清楚, 通过对其原料药材组成及制备工艺分析表明, 其含有挥发油等挥发性成分和葛根异黄酮、香豆素等非挥发性成分。针对挥发性成分采用 GC-MS 法进行辨识研究, 并采用 HPLC-MS/MS 对六经头痛片中非挥发性成分进行辨识研究, 采用上述方法从六经头痛片中共鉴定出 198 个化学成分。

采用 HPLC-MS/MS 法, 对六经头痛片中非挥发性化学成分进行表征和辨识, 共鉴定出 96 个非挥发性化学成分, 包括 31 个异黄酮类成分、3 个黄酮类成分、3 个葛根苷类成分、16 个香豆素类成分、13 个苯酚类成分、13 个环烯醚萜类成分、6 个木脂素类成分、4 个苯乙醇类成分、2 个有机酚酸类成分、2 个三萜类成分、2 个生物碱类成分和

1 个甾醇类成分。

采用 GC-MS 方法, 对六经头痛片中挥发性化学成分进行表征和辨识, 共鉴定出 102 个挥发性化学成分, 包括 39 个单萜类成分、41 个倍半萜类成分、12 个酯类成分、2 个苯丙素类成分和 8 个简单化合物。

1.2 主要化学成分分离制备研究

在六经头痛片化学物质组辨识的基础上, 对六经头痛片主要化学成分进行分离制备, 分离得到 27 个化学成分。运用 UV、ESI-MS、 $^1\text{H-NMR}$ 、 $^{13}\text{C-NMR}$ 等现代波谱技术, 对获得的各单体成分进行结构鉴定, 确定了 20 个化学成分, 分别为 8-甲氧基异欧前胡素 (cnidilin, **1**)、花椒毒酚 (xanthotoxol, **2**)、伞形花内酯 (umbelliferone, **3**)、异欧前胡素 (isoimperatorin, **4**)、欧前胡素 (imperatorin, **5**)、东莨菪素 (scopoletin, **6**)、白当归素 (byakangelicin, **7**)、白当归脑 (byakangelicol, **8**)、佛手柑内酯 (bergapten, **9**)、异补骨脂素 (isopsoralen, **10**)、氧化前胡素 (oxypeucedanin, **11**)、花椒毒素 (xanthotoxin, **12**)、葛根素 (puerarin, **13**)、大豆苷 (daidzin, **14**)、葛根素-8-*C*-芹菜糖基葡萄糖苷 (puerarin 8-*C*-apiosyl-glucoside, **15**)、染料木苷 (genistin, **16**)、3'-甲氧基葛根素 (3'-methoxy puerarin, **17**)、葛根素-4'-*O*-葡萄糖苷 (puerarin 4'-*O*-glucoside, **18**)、大豆苷元-7,4'-*O*-二葡萄糖苷 (daidzein-7,4'-*O*-diglucoside, **19**)、3'-羟基葛根素 (3'-hydroxy puerarin, **20**)。

1.3 血中移行成分研究

中药复方制剂口服给药后, 其有效物质以血液为介质输送到靶点产生治疗作用, 因而给药后的血清是真正起作用的“制剂”, 血清中含有的药物成分才是其体内直接作用的药效物质。采用血清药物化学的方法, 运用 HPLC-Q/TOF-MS 技术, 对六经头痛片的入血成分及其代谢产物进行辨识, 从 ig 六经头痛片的大鼠血浆中鉴定出 46 个与六经头痛片相关的化学成分, 包括 24 个原型成分和 22 个代谢产物。血浆中检测到的原型成分和代谢产物可能是六经头痛片真正起效的成分, 并与其药理活性直接相

关,为六经头痛片的药理学和分子水平作用机制的深入研究提供基础。

1.4 网络药理学研究及受体结合实验

网络药理学是基于系统生物学、基因组学、蛋白组学等理论,运用组学、网络可视化等技术,揭示药物、基因、疾病、靶点之间复杂的生物网络关系,在此基础上预测药物的药理学机制,适合中药复杂体系作用机制的分析和预测。本课题组在明确六经头痛片的化学物质组的基础上,进一步以入血成分为研究对象,选定六经头痛片中的18个入血成分,采用PharmMapper数据库、UNIPRO数据库、MAS 3.0数据库、KEGG数据库和Cytoscape 2.6软件,利用反向对接技术对六经头痛片18个入血成分的作用靶点、通路进行虚拟预测。结果表明,18个成分可作用于与偏头痛相关的32个蛋白靶点,涉及22条相关通路,构建了化合物-靶点-通路-功效网络-适应症的关联关系,其主要是通过激素调节、中枢神经调节、血管内稳态、抗炎和免疫相关通路起到相应的治疗作用,体现了六经头痛片治疗偏头痛的多成分、多靶点作用机制。

进一步选取了与偏头痛密切相关的5-羟色胺受体、多巴胺受体、肾上腺素受体、腺苷受体等G蛋白偶联受体,采用胞内钙流检测技术及荧光素酶检测法,进行活性筛选,结果表明,以欧前胡素为代表的香豆素类成分和葛根素为代表的异黄酮类成分为六经头痛片治疗头痛的主要活性成分。

1.5 镇痛作用及作用机制研究

六经头痛片具有疏风活络、止痛利窍的功效,常用于全头痛、偏头痛及局部头痛。本课题组分别从止痛、解痉等方面研究六经头痛片治疗头痛的作用机制。通过整体动物-离体器官-细胞因子-受体水平实验,点、线、面相结合,循序渐进,逐级深入地探寻和阐释六经头痛片治疗头痛的作用机制。

1.5.1 对硝酸甘油致大鼠偏头痛模型的影响及作用机制研究 采用sc硝酸甘油致大鼠偏头痛模型,研究六经头痛片对偏头痛模型大鼠的镇痛作用及机制。结果显示,模型组大鼠在sc硝酸甘油注射液后1~3 min即出现搔头,搔头次数频繁,说明大鼠实验性偏头痛模型制备成功;与模型组比较,六经头痛片1.4、0.7 g/kg剂量能够明显延长大鼠搔头反应的潜伏期,延长率最高可达201.9%;六经头痛片1.4、0.7 g/kg剂量组均能够显著减少偏头痛模型大鼠的搔头次数,并呈剂量相关性,搔头次数抑制率最高可达75.7%。与模型

组比较,六经头痛片1.4、0.7 g/kg剂量可显著升高大鼠血清 β 内啡肽(β -EP)、内皮素(ET)、多巴胺(DA)水平,显著降低降钙素基因相关肽(CGRP)、一氧化氮(NO)、一氧化氮合酶(NOS)水平。结果表明,六经头痛片在1.4、0.7 g/kg剂量下对偏头痛模型大鼠具有显著的镇痛作用。其镇痛作用机制为通过调节硝酸甘油诱导的NO、NOS和CGRP水平的异常升高和 β -EP、ET水平的异常减少,使之趋于生理状态下的平衡水平。从而遏制偏头痛发病过程中一系列级联反应的恶性循环,使致痛有害物质生成减少,从而发挥止痛效果。

1.5.2 对离体大鼠胸主动脉血管平滑肌收缩模型的影响及作用机制研究 采用离体大鼠胸主动脉血管平滑肌收缩模型,通过加入不同的激动剂来观察六经头痛片对大鼠胸主动脉收缩活动的影响,从器官水平进一步探寻其作用机制。结果显示,终浓度40 mmol/L的KCl及终浓度 1×10^{-6} mol/L的去甲肾上腺素(NE)均可引起胸主动脉环的收缩,由低到高依次加入终质量浓度不同的正天丸及六经头痛片水溶液后,主动脉环的收缩程度显著降低,且随着药物浓度的增加抑制率提高,通过不同药物浓度及相应的抑制率,分别计算出正天丸及六经头痛片对KCl、NE引起主动脉环收缩拮抗的半数抑制浓度(IC₅₀),正天丸对KCl收缩的IC₅₀为1.65 mg/mL,对NE收缩的IC₅₀为0.63 mg/mL;六经头痛片对KCl收缩的IC₅₀为0.97 mg/mL,对NE收缩的IC₅₀为0.55 mg/mL。

实验结果表明,六经头痛片对KCl及NE引起的大鼠胸主动脉收缩均有显著的拮抗作用,即对血管收缩有解痉作用,并呈现剂量-效应正相关。推测六经头痛片既能作用于血管平滑肌细胞膜上的 α_1 受体,抑制Ca²⁺内流和(或)细胞内储存Ca²⁺释放,同时又作用于L型电压依赖性钙通道,抑制Ca²⁺内流,降低了细胞内Ca²⁺浓度,从而松弛血管平滑肌,起到缓解头痛的作用。

1.5.3 对三叉神经节原代细胞模型的影响及作用机制研究 采用三叉神经节原代细胞模型,从细胞分子水平深入研究六经头痛片对血管性头痛的镇痛作用机制,阐明其作用的靶点。免疫组化染色显示,与对照组比较,六经疼痛片各浓度对离体培养12 h后CGRP阳性细胞数量未见明显影响,而1.4、0.14 mg/mL浓度下离体培养24、48 h后CGRP阳性细胞数量明显减少($P < 0.05$)。对图像进一步分析统

计,结果显示 CGRP 阳性反应细胞数的百分比和累积吸光度值都显著低于对照组。实验结果表明,六经疼痛片能够抑制三叉神经节细胞因营养物质缺乏等刺激所导致的 CGRP 表达上调。

1.5.4 对镇痛相关 G 蛋白偶联受体 (GPCR) 的影响及作用机制研究 选择与疼痛相关的 4 个 GPCR (5-羟色胺受体 HTR7、多巴胺受体 D₂、 α_1 肾上腺素受体 ADRA1A、腺苷受体 ADORA1) 为研究对象,通过钙流和荧光素酶检测技术检测全方及各药材代表性单体成分给药后对 ADORA1 受体的激动作用以及对 HTR7、D₂ 和 ADRA1A 受体的抑制作用,从细胞分子水平进一步研究六经头痛片的镇痛作用机制,阐明其作用的靶点。结果表明,与空白组比较,六经头痛片高浓度 (500 $\mu\text{g/mL}$) 和中浓度 (50 $\mu\text{g/mL}$) 给药组对 ADORA1 受体有显著的激动作用,对 HTR7 受体也可能有一定的激动作用,而对 ADRA1A 和 D₂ 受体没有明显的拮抗效果,故推测六经头痛片可能是通过激动 ADORA1 和 HTR7 受体而发挥治疗作用。

以上研究结果表明,六经头痛片可以通过调节血清中扩张血管因子 CGRP、NO、NOS 水平的异常升高和血管收缩因子 β -EP、ET 水平的异常减少,抑制三叉神经节细胞因刺激所导致的 CGRP 表达上调,拮抗头痛引起的血管痉挛,而达到治疗头痛、偏头痛、神经性头痛的作用。

2 作用特点和比较优势研究

2.1 作用特点研究

①六经头痛片具有中枢和外周镇痛作用,有起效时间早、药效持续时间长的特点。②六经头痛片对硝酸甘油诱导的大鼠偏头痛模型有明显的镇痛作用,具有起效时间早、药效持续时间长的特点;③六经头痛片可以上调由硝酸甘油诱导的 β -EP、ET、DA 异常减少的水平,下调由硝酸甘油诱导的 CGRP、NO、NOS 异常升高的水平,这种作用的综合结果可以遏制偏头痛发病过程中一系列级联反应的恶性循环,抑制伤害性痛觉信息的传递,使机体趋于生理状态下的平衡水平,从而发挥抗偏头痛的作用。④六经头痛片能够通过回升气滞血瘀模型大鼠的脑血流速度,降低全血黏度和血浆黏度,达到“通络止痛”的作用。⑤六经头痛片对 KCl 及 NE 引起血管收缩有解痉作用,推测六经头痛片既作用于血管平滑肌细胞膜上的 α 受体,又作用于 L 型电压依赖性钙通道,抑制 Ca^{2+} 内流,从而松弛血管平

滑肌,且拮抗 NE 的缩血管作用所需的药物浓度较拮抗 KCl 的缩血管作用所需的药物浓度更低。

2.2 比较优势研究

①与市场上同类药物正天丸比较,六经头痛片具有起效快、镇痛作用相当的特点;六经头痛片可显著升高 β -EP 量,显著降低 5-HT 量,具有治疗偏头痛作用靶点更全面的特点;②在活血化瘀方面,六经头痛片改善血流速度与正天丸相当,但降低血液黏度和全血黏度方面稍好于正天丸;③解痉作用方面,六经头痛片 IC_{50} 值均较正天丸低,说明解痉作用相当时六经头痛片所需的药物浓度更低。

3 质量标准提升研究

为了全面提升六经头痛片的质量控制水平,本课题组基于原料药材到成品的质量传递、溯源及全程质量控制理念,从化学物质组的辨识与指认、成品质量信息的各原料药材的来源与归属、多指标成分的定量测定、指纹图谱共有模式的建立以及多批样品测定等方面进行系统研究,建立六经头痛片的药材与成品的质量控制体系,对原有的质量标准进行了全面的提升。

3.1 六经头痛片主要组成药材质量研究

3.1.1 化学成分研究 对白芷、辛夷、藁本、川芎、葛根、细辛、女贞子和荆芥穗油 8 味主要原料药材的化学物质组进行辨识研究,采用 HPLC-Q-TOF MS/MS 方法共鉴定出 162 个非挥发性化学成分,采用 GC-MS 方法共鉴定出 175 个挥发性化学成分,总计从原料药材中鉴定了 337 个化学成分。

其中,采用 HPLC-MS/MS 方法,从白芷中共分析鉴定出 23 个化合物,均为香豆素类化合物;从辛夷中共分析鉴定出 28 个化合物,主要为木脂素类化合物;从藁本中共分析鉴定出 20 个化合物,主要为苯酚类及其二聚体;从川芎化学物质组中共分析鉴定出 22 个化合物,主要为苯酚类和酚酸类成分;从葛根中共分析鉴定出 41 个化合物,主要为异黄酮类成分;从女贞子中共分析鉴定出 28 个化合物,其中主要为萜萜类和苯乙醇苷类成分。

采用 GC-MS 方法,从辛夷挥发油中共分析鉴定出 67 个化合物,其中主要为萜烯类、萜醇类成分;从细辛挥发油中共分析鉴定出 49 个化合物,其中主要为萜烯类成分;从荆芥穗油中共分析鉴定出 59 个化合物,其中主要为萜酮类成分。

3.1.2 指纹图谱研究 建立了白芷、辛夷、藁本、川芎、葛根、细辛、女贞子和荆芥穗油 8 味主要原

料药材的指纹图谱,并通过系统聚类分析、主成分分析和相似度评价建立各个药材对照指纹图谱共有模式;分别对白芷等8味主要原料药材的11个批次药材样品采用指纹图谱的方法进行质量评价。

采用化学对照品法及 HPLC-MS 或 GC-MS 方法分别对白芷、辛夷、藁本、川芎、葛根、细辛、女贞子和荆芥穗油8味主要原料药材指纹图谱主要特征峰进行指认。

3.1.3 多指标成分定量测定研究 建立了 HPLC 法同时测定白芷药材中白当归素、佛手柑内酯、欧前胡素、异欧前胡素4个成分质量分数的方法; HPLC 法同时测定葛根药材中3'-羟基葛根素、葛根素、3'-甲氧基葛根素、大豆苷4个成分质量分数的方法; HPLC 法同时测定女贞子药材中红景天苷、松果菊苷、特女贞苷、橄榄苦苷4个成分质量分数的方法; GC 法同时测定荆芥穗油中胡薄荷酮、薄荷酮2个成分质量分数的方法;并进行了系统的方法学研究,包括色谱条件优化、供试品溶液制备方法考察、专属性研究、线性、精密度、稳定性、重现性和加样回收率实验,结果均符合要求。所建立的方法简便、准确,重复性好,能够有效控制白芷、葛根、女贞子和荆芥穗油4味原料药材的质量。新建立了4味药材总计14个指标成分的测定方法。采用建立的方法对上述4味原料药材44批次进行了定量测定。

依据《中国药典》2015年版一部辛夷、藁本、川芎、细辛的定量测定方法,测定了4味药材共44批次的指标成分的量。

3.2 六经头痛片质量标准提升研究

六经头痛片原质量标准较为粗泛,只有性状和片剂检查项的控制,没有鉴别和定量测定项的质量控制内容,本课题对其质量标准进行系统提升研究。

3.2.1 指纹图谱研究 六经头痛片是由9味药组成的中药复方,成分复杂,既含有挥发性成分又含有非挥发性成分。非挥发性成分中化合物极性分布也比较宽,既含有黄酮苷、环烯醚萜苷、苯乙醇苷类等水溶性的大极性化合物,又含有黄酮苷元、香豆素等脂溶性的低极性化学成分。因此,对非挥发性成分建立了 HPLC 指纹图谱控制方法,对挥发性成分建立了 GC 指纹图谱控制方法。

对于非挥发性成分,采用 HPLC 法,同时根据化学成分极性不同,分别建立了2张指纹图谱来全面反映全方质量信息。在低极性部分选择六经头痛片中所含主要药效成分大豆苷元作为参照物,供试品溶液制

备方法采用醋酸乙酯超声提取。在高极性部分选择六经头痛片中所含主要药效成分葛根素作为参照物,供试品溶液制备方法采用醋酸乙酯提取,残渣加60%甲醇溶液超声提取。针对低极性和高极性部分样品,分别考察了指纹图谱色谱条件,并进行了方法学考察,包括精密度、稳定性和重现性试验,结果均符合要求。

对于挥发性成分,采用 GC 方法,选择六经头痛片挥发性成分中所含主要药效成分胡薄荷酮作为参照物,采用水蒸气蒸馏法提取挥发油,建立了六经头痛片 GC 指纹图谱。并进行了 GC 色谱条件考察、供试品制备方法、专属性试验及精密度、稳定性、重复性试验,结果均符合要求。

采用所建立的六经头痛片指纹图谱质量控制分析方法,对10批六经头痛片样品进行了指纹图谱测定,对指纹图谱进行了相似度评价,各批制剂 HPLC 指纹图谱与对照指纹图谱相似度均大于0.9, GC 指纹图谱与对照指纹图谱的相似度在0.6~0.9,表明10批六经头痛片中挥发性成分变化较大。

六经头痛片高极性部分 HPLC 指纹图谱中有12个共有色谱峰,通过对照品比对对指纹图谱中的主要共有峰进行了指认,指认出5个化合物,分别为3'-羟基葛根素、葛根素、3'-甲氧基葛根素、大豆苷和特女贞苷。从低极性部分 HPLC 指纹图谱中确定16个共有色谱峰,指认出6个化合物,分别为葛根素、大豆苷、阿魏酸、大豆苷元、欧前胡素、异欧前胡素。从 GC 指纹图谱中确定了14个共有峰。

3.2.2 多指标成分定量测定 建立了六经头痛片 HPLC 多指标成分定量测定方法,同时测定3'-羟基葛根素、葛根素、大豆苷、特女贞苷和大豆苷元5个有效成分的量,方法简便、快捷、重复性好。建立了基于“有效性”的六经头痛片定量控制标准,以保证其有效性及其稳定均一性,为六经头痛片质量控制提供了保障。对10批六经头痛片中的5种成分进行了定量测定。

综上所述,本课题组从全过程质量控制的角度,通过化学成分研究及质控指标的确定、多指标成分定量测定、指纹图谱技术等质控手段和方法,建立了从原料药材到成品的全过程的质量控制体系,对六经头痛片的质量控制方法进行了全面的提升。

4 结语

中药大品种的二次开发研究是中药现代化的重要内容,以疗效确切的中药大品种为载体进行系统研究,是继承和发展中医药理论、突破制约中医药

理论和中药产业发展瓶颈的重要路径。通过现代化学生物学模型方法,阐释中医药针对疾病的治法原理、配伍理论和方剂的配伍规律,发展和完善中医药理论;通过二次开发研究,以现代科学方法、客观指标和实验证据阐明中药复杂体系的药效物质基础和作用机制,发现和提炼中药大品种的作用特点和比较优势,挖掘其临床核心价值,指导临床实践,提高临床疗效;并建立科学、有效的质量控制方法,保证药品的质量均一、稳定、可控^[1-2]。本课题组近年来对疏风解毒胶囊^[3-12]、元胡止痛滴丸^[13-24]等中药大品种进行了二次开发研究,建立了中药大品种二次开发研究的模式和方法^[25-27]。

本课题组对六经头痛片进行了系统的二次开发研究,通过药材、成品以及口服入血成分的辨识和表征,阐释了六经头痛片的化学物质组,进一步通过与头痛相关的整体及动物模型、离体器官、细胞、相关功能受体以及网络药理学研究,阐释了六经头痛片的作用机制;通过拆方研究并与同类中药以及化学药比较,阐释该药的组方特点和配伍规律,提炼和发现了其作用特点、比较优势和临床核心价值;通过从化学物质组的辨识与指认、成品质量信息的各原料药材的来源与归属、多指标成分的定量测定、指纹图谱共有模式的建立以及多批样品测定等方面进行系统研究,建立六经头痛片的药材与成品的质量控制体系,对原有的质量标准进行了全面的提升,保证了产品的质量均一、稳定、可控。本课题研究为该品种的临床推广应用和指导临床实践提供了重要的理论和实验依据,并为其他中药大品种的二次开发研究提供了可参考的思路与模式。

参考文献

- [1] 成旭东,贾晓斌,封亮,等.基于系统论的中药大品种二次开发研究思路[J].中国中药杂志,2013,38(24):4369-4374.
- [2] 王永炎,王忠.中成药二次开发的意义与对策[J].中国药学杂志,2010,45(10):721-723.
- [3] 张铁军,朱月信,刘岱琳,等.疏风解毒胶囊药效物质基础及作用机制研究[J].中草药,2016,47(12):2019-2026.
- [4] 张铁军,朱月信,刘素香,等.疏风解毒胶囊的系统质量标准提升研究[J].中草药,2016,47(12):2027-2033.
- [5] 郭倩,田成旺,朱月信,等.HPLC法同时测定疏风解毒胶囊中7种活性成分[J].中草药,2015,46(8):1174-1177.
- [6] 刘静,马莉,陆洁,等.疏风解毒胶囊解热作用机制研究[J].中草药,2016,47(12):2040-2043.
- [7] 刘素香,刘毅,白雪,等.败酱草指纹图谱研究[J].中草药,2016,47(12):2074-2077.
- [8] 郭敏娜,刘素香,赵艳敏,等.基于HPLC-Q-TOF-MS技术的柴胡化学成分分析[J].中草药,2016,47(12):2044-2052.
- [9] 赵艳敏,刘素香,张晨曦,等.基于HPLC-Q-TOF-MS技术的甘草化学成分分析[J].中草药,2016,47(12):2061-2068.
- [10] 张晨曦,刘素香,赵艳敏,等.基于液质联用技术的连翘化学成分分析[J].中草药,2016,47(12):2053-2060.
- [11] 刘素香,白雪,刘毅,等.马鞭草HPLC指纹图谱建立及指标性成分的测定[J].中草药,2016,47(12):2069-2073.
- [12] 曹勇,郭倩,田成旺,等.疏风解毒胶囊HPLC指纹图谱研究[J].中草药,2016,47(12):2034-2039.
- [13] 张铁军,许浚,申秀萍,等.基于中药质量标志物(Q-Marker)的元胡止痛滴丸的“性-效-物”三元关系和作用机制研究[J].中草药,2016,47(13):2199-2211.
- [14] 吴雪松,许浚,张喜民,等.元胡止痛方的化学成分及药理作用研究进展[J].中草药,2015,46(7):1081-1095.
- [15] 韩彦琪,许浚,张喜民,等.基于网络药理学的元胡止痛滴丸治疗原发性痛经的作用机制研究[J].药学报,2016,51(3):380-387.
- [16] 李思思,许浚,张铁军,等.HPLC法同时测定元胡止痛滴丸中6种成分[J].中草药,2015,46(21):3198-3201.
- [17] 韩彦琪,许浚,龚苏晓,等.HPLC-QTOF/MS方法分析元胡止痛方的化学成分[J].药学报,2017,52(1):132-138.
- [18] 韩彦琪,孟凡翠,许浚,等.基于网络药理学方法的元胡止痛滴丸治疗原发性痛经的配伍合理性研究[J].中草药,2017,48(3):526-532.
- [19] 冯玥,胡金芳,邸志权,等.元胡止痛滴丸对硝酸甘油诱导大鼠实验性偏头痛的镇痛作用及其机制研究[J].现代药物与临床,2016,31(4):423-426.
- [20] 张铁军,许浚,韩彦琪,等.中药质量标志物(Q-marker)研究:延胡索质量评价及质量标准研究[J].中草药,2016,47(9):1458-1467.
- [21] 陈俊,许浚,张静雅,等.基于一测多评法对延胡索中生物碱类成分的质量控制研究[J].中草药,2016,47(3):493-498.
- [22] 韩彦琪,许浚,龚苏晓,等.基于HPLC-QTOF/MS及G蛋白偶联受体分析的延胡索物质基础及作用机制研究[J].药学报,2016,51(8):1302-1308.
- [23] 刘严宏,刘延平,耿雅杰,等.LC-MS/MS法同时测定犬血浆中延胡索乙素和欧前胡素及其在元胡止痛片药动学研究中的应用[J].中草药,2016,47(15):2668-2675.
- [24] Zhang H B, Zhang T J, Xu J, et al. Rapid analysis and identification of absorbed components and their metabolites of Yuanhu Zhitong Dropping Pill in rat plasma and brain tissue using UPLC-Q-TOF/MS with multivariate statistical analysis[J]. Chin Herb Med, 2016, 8(2): 154-163.
- [25] 张铁军,许浚,韩彦琪,等.中药大品种质量标准提升研究的思路与实践[J].天津中医药,2017,34(1):4-12.
- [26] 张铁军,白钢,许浚,等.基于“精准医学”的中药质量认识与评价研究路径[J].世界科学技术—中医药现代化,2017,19(1):35-43.
- [27] 张铁军,刘昌孝.中药大品种质量标准提升研究[M].北京:科学出版社,2016.