

中药谱动学与谱效动力学关联性研究现状及其关键问题解决的对策探讨

贺琪琚^{1, 2, 3}, 肖美凤^{2, 3, 4, 5#}, 贺 鹏^{2, 3, 4}, 李文姣^{2, 3, 4}, 李海英^{2, 3, 4}, 邓凯文^{1, 2, 3*}, 贺福元^{2, 3, 4, 5*}

1. 湖南中医药大学第一附属医院, 湖南 长沙 410007

2. 中药成药性与制剂制备湖南省重点实验室, 湖南 长沙 410208

3. 湖南中医药大学 中医药超分子机理与数理特征化实验室, 湖南 长沙 410208

4. 湖南中医药大学药学院, 湖南 长沙 410208

5. 中药药性与药效国家中医药管理局重点实验室, 湖南 长沙 410208

摘 要: 安全、有效和可控是药品基本属性, 量-时-效关系的阐明为关键科学和技术问题, 长期制约中药复方作用模式的解析和药物创制。单成分的药效动力学(pharmacodynamics, PD)与药动学(pharmacokinetics, PK)呈相关性, 可用 PK 的量-时关系代替 PD 的效-时关系, 而中药复方谱动学(polypharmacokinetics, PPK)参数能否代替谱效动力学(polypharmacodynamics, PPD)参数成为研究的难点。通过生物超分子体按“印迹模板”产生“气析”药效和量-时-效定量函数怎样实现可积分的视角, 分析中药 PPK 与 PPD 研究方法的不足, 探讨中药多成分与单成分在量-时-效关系研究方法学上的差异, 阐明 PK/PD 模型仅适用单分量-时-效关系表达, 而中药的 PPK/PPD 模型必须单独创立的客观必然性, 提出中药 PPK 与 PPD 关联的成分簇按“印迹模板”整合简化和对不可积分项用幂级数展开积分的关键问题解决对策, 为中药复杂体系解析模式研究提供理论依据。

关键词: 中药; 量-时-效关系; 谱动学; 谱效动力学; 定量药理学; 超分子“气析”理论; 印迹模板; 关键科学问题

中图分类号: R284 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2023)12-4061-08

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2023.12.032

Current situation of study on correlation between polypharmacokinetics and polypharmacodynamics of traditional Chinese medicine and solutions to their key problems

HE Qi-jun^{1, 2, 3}, XIAO Mei-feng^{2, 3, 4, 5}, HE Peng^{2, 3, 4}, LI Wen-jiao^{2, 3, 4}, LI Hai-ying^{2, 3, 4}, DENG Kai-wen^{1, 2, 3}, HE Fu-yuan^{2, 3, 4, 5}

1. Affiliated to Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410007, China

2. Hunan Key Laboratory of Druggability and Preparation Modification of Traditional Chinese Medicine, Changsha 410208, China

3. Laboratory of Supramolecular Mechanism and Mathematic-Physics Characterization for Traditional Chinese Medicine, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China

4. School of Pharmacy, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China

5. Key Laboratory of Property and Pharmacodynamics of Traditional Chinese Medicine, State Administration of Traditional Chinese Medicine, Changsha 410208, China

Abstract: Safety, effectiveness and controllability are the basic attributes of drugs, and the elucidation of dosage-time-effect relationship is a key scientific and technical issue, which has restricted the mechanism analysis of function of the traditional Chinese medicine (TCM) and the creation of new drugs for long time. The pharmacodynamics (PD) of single component is correlated with

收稿日期: 2023-02-08

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(82274215); 国家自然科学基金资助项目(81874507); 湖南省重点研发计划(2022SK2014); 湖南省自然科学基金和科药联合基金项目(2021JJ80058, 2022JJ30453, 2023JJ60124)

作者简介: 贺琪琚, 硕士研究生, 研究方向为中医药防治心血管系统疾病。E-mail: 844645407@qq.com

***通信作者:** 贺福元, 教授, 博士生导师, 从事中药药理学、中药药剂学的超分子诠释研究。E-mail: 2380327386@qq.com

邓凯文, 主任医师, 从事中药针灸临床、针药并用研究。E-mail: 940360299@qq.com

#共同第一作者: 肖美凤, 博士, 副教授, 从事中药复方物质基础及超分子化学研究。Tel: (0731)88458232 E-mail: xiaomf.002@163.com

pharmacokinetics (PK), and the time-effect relationship of PD can be presented by the time-quantity relationship of PK. Therefore, whether and how to use the polypharmacokinetic parameters of the CMM compounds to present the polypharmacodynamic parameters has become a matter of great concern to the researchers. In this paper, based on the evolution process of the TCM and human body in nature, from the perspective of how biological supermolecules carrying out “*Qi* chromatography” efficacy and how the quantitative function of dosage-time-effect can be integrated according to the “imprinting template”, the shortcomings of the research methods of polypharmacokinetics (PPK) and polypharmacodynamics (PPD) of TCM were analyzed, and the differences in the research methodology of dosage-time-effect between multiple components of TCM and single component of TCM were discussed, to clarify the objective necessity that PK/PD model is only applicable to the expression of dosage-time-effect relationship of single component, while the study methodology of PPK/PPD model of the multiple-components of TCM must be established independently, and thereby proposing solutions to the key problems of the integration and simplification of PPK and PPD of component clusters in TCM according to their “imprinting template” and the integration of the non integrable items with power series, so as to lay a theoretical foundation for the research on the demonstrating model of the complex system of the TCM.

Key words: traditional Chinese medicine; dosage-time-effect relationship; polypharmacokinetics; polypharmacodynamics; quantitative pharmacology; supramolecular “*Qi* chromatography” theory; imprinted template; key scientific issue

中药复方为多成分体系,完整的量-时-效关系包括中药成分簇作用于人体的药效动力学(pharmacodynamics, PD)和机体对中药成分簇代谢的药动学(pharmacokinetics, PK)2方面问题,前者为效-量或效-时关系,后者为量-时关系,若中药采用指纹图谱表达,前者称为谱效动力学(polypharmacodynamics, PPD),后者称为谱动学(polypharmacokinetics, PPK),关联起来合称为量-时-效关系,也就是中药 PPK 和 PPD 的关联性关系^[1]。由于药物的安全、有效和可控性依赖其量-时-效关系的明确,传统上单成分 PK 的量-时与 PD 的效-时呈正相关,一般可用 PK 参数代替 PD 参数指导药物临床使用和新药研究,那能否用、如何用中药 PPK 的参数代替 PPD 参数指导中药临床用药与新药研究自然就成为医药工作者关注的问题。课题组前期初步回答了不能只用中药 PPK 参数而应联合中药 PPD 参数才能指导中药临床用药及新药研究,但究竟怎样指导、怎样解决其关键科学问题尚未完全阐明^[2],中药临床用药和新药研究的量-时-效实验方法和分析手段仍摆脱不了单成分 PK 与 PD 思维影响的桎梏,严重影响中医药学科临床用药、新药研究体系的创新和中医药原创性理论的解析,特别是中药复方配伍理论的现代化诠释^[3-4]。基于此,本文就中药 PPK 与 PPD 的关联性研究进行总结,阐明中药 PPK 与 PPD 内在科学关系,为创立中药量-时-效研究的理论、方法与技术体系奠定基础。

单成分的量-时-效研究属于定量药理学研究内容,量-效关系多采用 Hill 量效曲线进行研究^[5]。量-时和效-时关联采用 PK/PD 进行研究,其数学模型、

测算方法已被大家所熟悉。量-时关系采用 PK 模型,主要有房室乳突模型、非线性动力学模型、统计矩数学模型等;效-量或效-时关系采用 PD 模型,主要有线性、对数、Hill 量效、效应室等^[6-9],这些模型有一个显著性的特点是:除单室模型外,其他数学表达式不能互为反函数,也就是说线性房室 PK 的多项幂指数的数学表达式只能表达为时间变量对浓度因变量的函数,不能表达成浓度变量对时间因变量的反函数;而非线性的动力学数学模型只能表达成浓度变量对时间因变量的函数,不能表达成时间变量对浓度因变量的反函数,二者刚好相反。若当量-时-效的函数表达式同时存在线性和非线性项时,在进行统计矩积分运算时,变量与因变量将会出现难以用原参数表达的不可积分项。单成分为了绕过这一关键数学问题,传统上采用 PK/PD 分开的表达形式^[10-11],由于 PD 与 PK 呈正相关,所以简化为用 PK 参数来指导临床安全性用药和新药创制。然而对于中药为多成分体系,这种单成分分开式的 PK/PD 表达形式不能进行叠加运算,因此,需独立原创性地建立适宜中药量-时-效表征要求数学模型体系才能从根本上解决中药多成分的 PPK 与 PPD 关联性问题,这是中药量-时-效研究方法学研究长期得不到根本改变的证结之所在。

1 中药的 PPK 与 PPD 及其量-时-效关系研究

1.1 中药 PPK 研究

中药 PPK 主要涉及药效物质体内转运过程、基于药物代谢酶和转运体表达调控机制、PPK 模型、影响肠道菌群代谢等研究内容,其中最为重要是代谢成分群的确定和 PPK 数学模型建立。对于代谢成

分群的确定,可采用液相/气相色谱-质谱联用等方法进行测定,结合大型的结构解析匹配数据库进行结构解析,目前中药成分结构的确定已得到基本解决^[12],最大的问题是如何建立适宜庞大成分群体内捕获和 PPK 模型整合计算技术。包括特异性捕获后聚个成众,降低计算信息单元和 PPK 整合数学模型建立的难题,前者需根据成分簇“印迹模板”特征,确定最为接近结构的标准模板分子,合成聚合物,用于精确捕获代谢成分簇,并采用匹配频数法进行信息单元的划分和整合;后者需建立适宜中药多成分的 PPK 整合数学模型,采用总量统计矩对单成分的 PK 参数进行整合构成总量统计矩参数,包括总量零阶矩,为单成分的零阶矩之和,表征总代谢分量-时-效下的面积;总量一阶矩为单成分一阶矩的零阶矩的算术平均值,也就是表征总成分的平均驻留时间,由此可转换成总消除平衡常数、总表观体积、总半衰期、总清除率等总量 PPK 参数。若进一步比较静脉与口服给药形式的 PPK 参数,可获得总吸收平衡常数,据此,进一步获得总达峰时间、总达峰浓度等;再结合多剂量公式可换算成中药多成分多剂量给药的 PPK 参数,从而构建完整的中药 PPK 研究体系^[13]。当前中药多成分的 PPK 的总量统计矩参数测算的理论与实验问题已得到了完整的解决,但用来指导中药临床用药和新药研究时却存在 PPK 与 PPD 参数不对应的理论问题^[1],因此,如何建立量-时-效的 PPK 与 PPD 关联的数学模型,里就成了最为关键问题,也是最难的理论问题。

1.2 中药 PPD 与 PPK 关联性研究

在单成分 PD 的模型基础上进行总量统计矩整合,单成分的量-效关系主要有线性、对数、Hill 量效、效应室等方式,其中以 Hill 量效关系整合最为重要,可先求出药物动力学参数,获得各时间效应点对应的药物浓度数据,据此求出 PD 效应参数,这时的横坐标是浓度,本质上的量-时与量-效关系间接对应^[14-15],若将量-时关系式代入到量-效关系式中构建量-时-效关系式,由于不能建立效应变量对时间因变量的反函数,用总量统计矩整合获得的总量零、一、二阶矩参数时将出现不能用初等函数表征的不可积分项。对于单成分可用量-时与量-效分开表征,构成传统的 PK/PD 关联模型,绕过这个问题;但对中药多成分,只有解决不可积分项的代数式表征问题,先获得单成分的统计矩参数,才能进一步用总量统计矩整合求出 PPK/PPD 关联的

总体量-时-效关系,因此如何解决 PPK 与 PPD 关联中不可积分项即为中药复方原创性作用模式解析中重要关键科学问题。

1.3 中药有效性问题

在进行中药 PPK 与 PPD 研究时,先要解决有效性问题。近年来采用谱效学、成分敲除、网络药理学等研究有效成分群与效应间的内在关系^[16]。若不简化“物质单元”,因庞大的中药成分簇群数目,计算信息量过大而无法实用,也难验证,如采用网络药理学探讨不换金正气散合麻黄羌活汤和化湿败毒方治疗新型冠状病毒肺炎的作用机制,得到疾病潜在靶点 487 个,2 种中药汤剂分别得到活性成分 92 和 247 种,潜在药物靶点 408 和 613 个,核心靶点 14 和 15 个,生物过程 99 和 120 条,细胞组分各 11 条,分子功能 18 和 25 条,京都基因与基因组百科全书信号通路 96 和 92 条^[13],以上结果难以指导临床应用和研发出抗新型冠状病毒肺炎的药物,同时也不能阐明中药复方有效成分群进入体内量-时-效关系。若人为删减整理成分数目,又有可能漏失重要成分信息。造成这种状况的主要原因是:(1)受单成分的有效性研究思路的影响较大;(2)缺乏对中药成分与靶点的超分子作用关系的深入探讨^[17-18];(3)缺乏对中药复方多成分多靶点网络药理学进一步整合简并和验证的研究^[19];(4)缺乏结合中药七情用药,以中药药对配伍为基础的中药复方 PPD 研究方法的探讨。总之还没有建立起一套适应中药复方多成分作用的 PPK 与 PPD 关联的研究方法。这些难题可在中医药超分子“气析”理论指导下逐一加以解决。

2 中药复方 PPK 与 PPD 的关联性研究关键问题的解决之策

2.1 中药超分子“气析”理论为其提供新思路和新方法

中药超分子“气析”理论认为中药与人体均为自然界生物超分子体,按超分子“气析”理论进行作用,其定性定量规律由“印迹模板”(在空间结构和结合位点上能完全匹配的模板物)控制^[20-22]。当带有“印迹模板”的中药成分进入人体,与具有相似或相同“印迹模板”的主体分子(靶点、经络脏腑)产生药效,相似或相同的“印迹模板”成分与靶点的网络药理学、谱效学、PPD 行为类似或相同,可以据此进行整合简化,极大地降低中药量-时-效关键问题研究的难度^[19]。据此推测中药复方量-时-

效研究必须解决以下 4 个方面的关键科学问题：(1) 中药超分子“印迹模板”研究方法的建立；(2) 体内有效成分簇的精准捕获技术；(3) 中药有效性关

系研究方法建立；(4) 单个成分 PD 整合构成整体总量 PPD 的关联数学模型的研究。其研究思路与解决策略归纳见图 1。

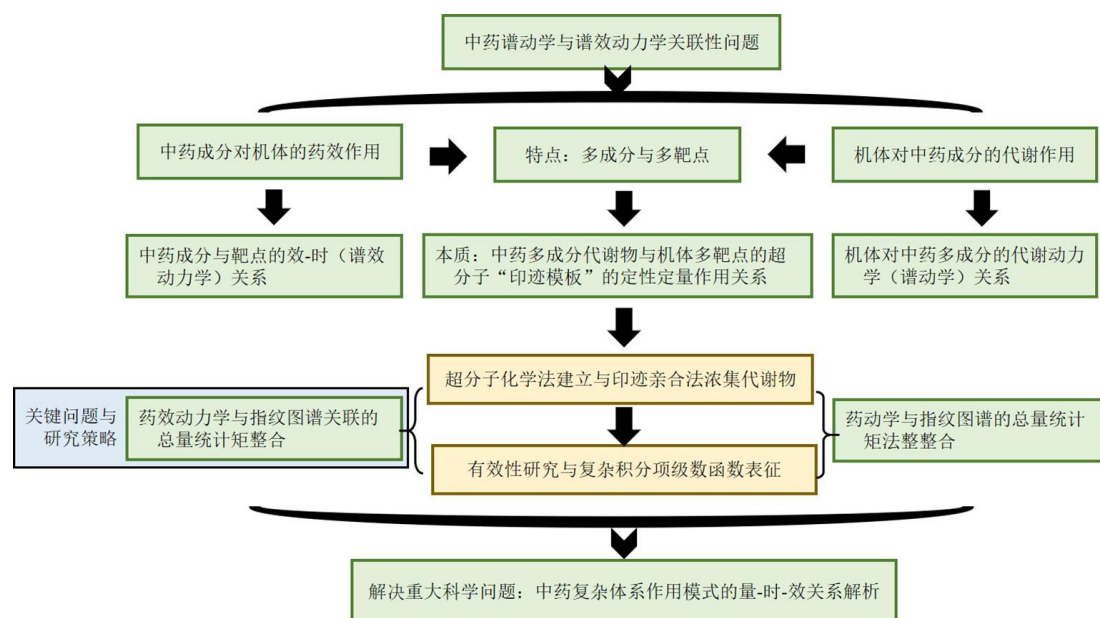


图 1 中药量-时-效关系研究方法总体框架

Fig. 1 Overall outline of research methods for dosage-time-effect relationship of traditional Chinese medicine

2.2 中医药超分子“印迹模板”研究方法的建立

中医药超分子“印迹模板”研究方法^[23-24]主要有以下几种。(1)量子化学方法：如 Wiener、Hosoya、Randic 等分子拓扑学指数理论的研究；(2)波谱方法：包括紫外、红外、核磁共振及质谱波谱法，比较不同分子组成情况下其波谱峰的变化，从而推断其“印迹模板”特征的变化；(3)电镜观察法：包括采用电镜扫描观察超分子产物特征等；(4)微量热测定法：测定热力学行为，从而了解“印迹模板”结合稳定性和化学键类型；(5)色谱法：比对分析不同分子结构在同一固定相中的“印迹”动力学行为，从而推断在体内的“印迹”有效性行为^[25]；(6)网络动力学法：分析代谢成分与靶点“印迹模板”作用网络平衡常数，确定其相关性；(7)其他方法：包括表观相对分子质量、化学动力学法和 PPD 法，可测定分子间表观相对分子质量、动力学作用平衡常数来探讨所形成超分子的可能性及稳定状态性。当获得中药成分与作用靶点的“印迹模板”后，据此可进行成分群与靶点群的划分，并按群整合，这样会极大地简化整合中药复方有效性研究时纳入的成分与靶点数目，提高研究结果的实用性和中药复方有效性研究的效率。如吗啡、喷他佐辛、哌替啶、

芬太尼、美沙酮等均可与脑啡肽竞争性结合作用于大脑阿片类受体，起中枢镇痛作用，然而这些镇痛药的结构与由酪氨酸、甘氨酸、苯丙氨酸与亮氨酸组成的亮氨酸脑啡肽和由酪氨酸、甘氨酸、苯丙氨酸与蛋氨酸组成甲硫氨酸脑啡肽的结构相差很大^[26]，若将吗啡肽受体与药物的 3 点结合作用抽象成“印迹模板”的空间结构进行研究就可以将上述不同结构的药物整合进行有效性研究，极大地降低镇痛药与阿片受体的有效性研究难题。

2.3 中药有效成分簇“印迹模板”捕获方法的建立

经过中药有效性的研究，确定了中药复方的有效成分簇及其“印迹模板”特征，建立亲合色谱捕获中药复方有效成分技术^[27]。具体采用与“印迹模板”相似的标准模板分子，加入功能单体、交联剂、引发剂、致孔剂等合成高分子印迹聚合物。其中共价型功能单体有乙烯基的苯硼酸、苯酚、苯甲醛和苯胺等及含硼酸酯的硅烷混合物等；非共价型的功能单体有丙烯酰胺、丙烯酸、甲基丙烯酸、三氟甲基丙烯酸等，其中甲基丙烯酸最为常用；交联剂有乙二醇二甲基丙烯酸酯、三甲醇基丙烷三甲基丙烯酸酯、季戊四醇三丙烯酸酯、二乙烯基苯等；引发剂有偶氮二异丁腈；致孔剂有亲水、亲脂及混合溶

剂等。将合成的高分子印迹聚合物作为固定相进行亲和色谱印迹实验,捕获目标分子,进行定性定量分析。

2.4 中药复方有效性研究方法的建立

2.4.1 简单直观判断法 将成分与靶点群的拓扑指数组合成数学集,再采用夹角向量相似度对各条件下的数学集进行相似性比较,判断不同中药复方成分簇的作用大小相似程度。该法直观明了,但不能揭示成分与靶点的量-构-效关系^[29]。

2.4.2 数据挖掘法 采用统计、神经网络、机器学习、数据库、可视化等数据挖掘的方法分析成分群与靶点群的作用关系,可获得成分群与靶点群组间的作用关系,如采用多成分相关分析研究滋肾丸药效物质基础,选择小鼠抗炎(耳廓肿胀法)、免疫(碳粒廓清率法)药理指标,以 50%乙醇为溶剂对 9 个组方提取建立指纹图谱,再分别进行药理实验,从 23 个色谱峰中选取 10 个色谱峰进行相关分析,确定了 11 个色谱峰具有显著性作用,包括芒果苷、盐酸巴马汀、盐酸小聚碱等成分^[29]。但由于其复杂多变,难获得成分个体与靶点个体间的作用关系,也不能直观排序成分与靶点间的作用大小关系,更不能获得量-时-效关系^[30-31]。

2.4.3 网络药理学法 采用无尺度、多元统计、相似度、贝叶斯概率、机器学习、空间距离等成分与靶点的作用量变分析关联成拓扑网络^[32-34],预测中药制剂的有效性,采用分子模拟、化学信息学、蛋白质组学、亲和色谱、药物亲和稳定性、芯片、基因敲除、RNA 干扰等实验方法,按等温量热滴定、荧光偏振免疫分析、微量热泳动技术、表面离子体共振等技术进行验证^[35-38],这是目前流行的表征方法,但所构建的网络拓扑图复杂,需进一步采用成分群按“印迹模板”整合成物质单元进行验证。

2.4.4 网络 PD 法 在网络药理学研究结果基础上,引入网络动力学概念^[30,39],将每一指标(靶点)看成是作用节点,建立网络动力学方程,以平衡常数大小表征成分与靶点群的作用大小,再对所构建的平衡常数矩阵进行主成分分析,建立特征值与特征向量叠加的有效性表征体系。如对补阳还五汤 17 个特征成分与 8 个靶点进行网络动力学研究,获得了其特征值和特征向量,根据特征值与特征向量的乘积叠加获得了 17 特征成分的作用大小^[40]。可实现中药复方君臣佐使层次上的作用关系大小表征。联合上述诸法,基本上可确定中药复方成分与靶点

群“静态”作用量-效关系,但描述过于复杂,亟需进行整合简化。

2.4.5 “印迹模板”划分、整合与表征法 将中药成分和靶点进行色谱印迹实验,采用匹配频数法将各成分簇按“印迹模板”划分、整合^[41],作为“物质单元”(成分称组元或药素,靶点称标元或证素)进行有效性研究,可确定各成分与靶点簇的归簇和对应关系,既简化有效性研究难度,又确定作用关系。

2.5 PD 整合构成 PPD 关联的总量统计矩参数的不可积分项突破

2.5.1 总量统计矩法的直接关联,获得 PPD 的积分式 用总量统计矩的加合性整合中药复方单成分 PD 构成多成分 PPD 的总量统计矩参数;运用总量统计矩的偶联性,将中药指纹图谱与 PD 偶联建立中药复方 PPD^[1,42]。具体可先进行中药复方 PPK 研究,求得各成分的药物动力学参数及整体 PPK 参数,再将效应与 PPK 偶联,采用非线性拟合法获得某一效应的 PPD 参数,再按总量统计矩原理叠加构成总效应总成分的 PPD 体系^[43],包括总量累积量时效应、总量效应时间一阶矩、总量指纹图谱出峰时间一阶矩、总量效应时间方差二阶矩、总量指纹图谱出峰时间方差二阶矩。特别要注意的是单成分 PD 与中药复方 PPD 参数意义的差别和联系^[1],如对鱼腥草注射剂中 1,4-二甲基-环己烷-4-甲基-辛烷等 13 个成分进行 PPK、PPD 研究,获得了各成分 PPK 与 PPD 的总量零、一、二阶矩参数^[44]。对于单成分的 PD 研究,可将药物动力学与 Hill 量效曲线关联即可构成量-效或效-时关系,由于药物的效应与浓度呈正相关,故一般惯用药物动力学量-时参数表达 PD 的量-时-效行为,根据药物浓度与效应的对应变化就很容易判断其有效性;而中药复方 PPD 中的药物总浓度与效应不完全呈相关性,应由各成分的效应系数和药物动力学参数共同决定;效应系数大者不一定代谢时间长,而代谢时间长者不一定效应系数大,这样多成分在体内不同时间点有不同的浓度比例,其整体药效时间与药物代谢时间并不完全呈相关性,不能简单地采用总成分浓度量-时关系来描述整体药效的效-时关系,但当各成分群,更确切地说,当其“印迹模板”群的构成比确定后,其量-时关系和效-时关系存在一个固定的联系,这时将 PPK 参数关联上效应系数后就能获得量-时-效关系参数,从而指导临床用药^[45]。但这种直接关联后的总量统计矩参数中却存在不可积分项,不能直接用来

指导临床用药和新药研究。

2.5.2 中药 PPK 与 PPD 关联的总量统计矩项中不可积分项的处理 基于前期创立的总量统计矩的积分公式,将 Hill 量-效关系和非线性药物动力学公式关联,可将药物效应对时间积分转换成药浓度代数式对浓度积分,再按总量统计矩原理计算可获得总量零、一、二阶矩,但包括一、二阶矩项出现不可积分项,可采用 2 种方法解决:(1)采用梯形法或抛物线法进行数值计算^[46],获得积分近似值,前提是各参数有明确的数值,但不能表征各参数代数关系;(2)采用幂级数法^[47],先展开成泰勒级数,再进行逐项积分,获得被积函数,以解决中药量-时-效的理论研究的关键难题。

2.5.3 中药 PPD 与配伍规律关联性处理 由 PPD 按“印迹模板”进行效应系整合分析,形成体内的谱效学研究方法,阐释中药复方配伍规律。中药七情用药,除独行外另有 6 种配伍,分效应与毒性 2 个方面和 3 种情况:作用相同配伍应用 2 药(毒)效应增加者,如相须、相使(药效增加)、相反(毒性增加);作用相反配伍应用 2 药(毒)效应降低者,又分 2 种情况,(1)一味药将另一味药的(毒)效应降低,如相杀(毒性降低);(2)一味药的(毒)效应被另一味药降低,如相恶(药效降低)、相畏(毒性降低)。如将药效与毒效都看成是生物效应,实为 2 种情况,即效应增加或降低。因此考虑效应与毒性时,有 2×2 种情况,分析其叠加处理情况,正号表示效应增加,负号表示效应降低。同时效应与毒效分开并行研究,方法同而内容异。这样就能对中药多成分单靶点效应的竞争(均体现在效应系数上)、非竞争(一方面体现在效应系数上、另一方面体现在阈值,亦常数上)的 Hill 量-效曲线叠加性进行研究^[48],阐释中药的复方配伍规律研究。如对补阳还五汤指纹图谱中的 46 个特征峰与 8 个抗缺血性脑中风靶点进行主成分降维和 Hill 量效关系研究获得的各成分靶点间的谱效关系,确定了各成分的有效性归属^[49]。

除了通过单成分的 PD 系数整合构成总量 PPD 系数方法外,还可采用网络 PD 方法,将成分与靶点都作为网络节点建立网络动力学的量-时-效表达式^[39,50],以自然对数的指数多项式的形式进行整合,既可与网络药理学关联,又能获得成分与靶点的作用平衡常数,表征其作用大小,还能按平衡常数与成分靶点的变化浓度建立量-时-效表达式,实现全

方位的中药成分群有效性作用关系整合表达。

综上,从总量统计矩关联、PPK/PPD 关联项总量统计矩参数的不可积分项处理、与配伍规律关联及网络动力学 4 个方面进行研究,建立中药复方成分与靶点的“印迹模板”作用的量-时-效关系研究方法,为解决中药复方 PPK 与 PPD 关联性研究的科学问题,建立中药复方配伍机制研究的方法学基础提供依据。

3 结语与展望

中药复方作用的量-时-效关系研究方法的建立是实现中药复方作用机制现代科学诠释的最基础、最关键的理论科学问题,是临床安全用药与新药创制、新型制剂研究的基础理论。由于当前 PK、PD 是针对单成分的量-时-效关系需要而建立的数学模型表征体系,由于 PK/PD 关联数学模型存在线性和非线性关系项,无法直接用统计矩参数表征单成分的量-时-效关系,而惯用 PK/PD 分开模式,不适用中药多成分体系,因此,中药多成分量-时-效关系研究必须对单成分分开 PK/PD 模型进行统计矩表征,解决不可积分式的积分表达式级数运算,原创性地建立适宜中药多成分量-时-效作用关系需求的数学模型表征和实验测算体系。

由于中药成分簇数目过于复杂,有效成分的数目也很庞大,因此需要对巨大数目的成分簇进行同功能合并整合,可通过超分子“印迹模板”自主作用规律得以实现。本文通过对上述关键问题的深入分析,提出解决问题的具体对策,在 PPK 方面已取得突破^[50],若能进一步建立系统的中药 PPK 与 PPD 关联的量-时-效整合研究方法,将会对中药的有效性、安全性、可控性和新药研究,对推动中药国际化、科学化和标准化将产生具有特别重大的影响。若进一步结合计算机信息科学,建立中药 PPD 研究的数据库和软件,可更加快速地解决中药成分的量-时-效科学问题;若进一步结合中药全成分群芯片测定方法^[51-52],解决快速测定问题,将奠定中药复方配伍现代化研究的方法学基础。

值得一提的是近年对中药复方量-时-效关系的研究,引用机器学习、神经网络等研究手段,由于这些方法所获得的参数缺乏明确物理意义,很难用于指导中药复方深层次的理论研究,只能作为定量关系的表观描述和作用规律发现的参考。另外,课题组除了对中药多成分与多靶点的 PPK 与 PPD 的数学模型研究建立取得一定的进展外,还在成分

与靶点超分子“印迹模板”作用的化学势守恒方法也取得了较大进展,可作为量-效关联的新模型,将进一步完善中药量-时-效数学模型研究。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 贺福元, 邓凯文, 石继连, 等. 中药及复方药效动力学: 谱效动力学数学模型的建立及对鱼腥草注射剂的研究 [A] // 现代化中药制剂发展与中药药理学研究交流会议论文集 [C]. 青海: 中华中医药学会, 2009: 16-37.
- [2] 贺福元, 邓凯文, 刘文龙, 等. 中药复方药物动力学总量统计矩法的实验验证研究 [J]. 中国中药杂志, 2013, 38(2): 253-262.
- [3] 张伯礼, 李振吉. 中国中医药重大理论传承创新典藏 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2018: 1-20.
- [4] 郑文科, 鄢丹, 张晓滕, 等. 中医药重大科学问题和工程技术难题 [J]. 中医杂志, 2019, 60(12): 991-1000.
- [5] Goutelle S, Maurin M, Rougier F, *et al.* The Hill equation: A review of its capabilities in pharmacological modelling [J]. *Fundam Clin Pharmacol*, 2008, 22(6): 633-648.
- [6] Xue L, Zhang Y Z, Xie C, *et al.* Relationship between warfarin dosage and international normalized ratio: A dose-response analysis and evaluation based on multicenter data [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2019, 75(6): 785-794.
- [7] 梁林金, 吴玲芳, 叶婷, 等. 中药化学成分 PK/PD 研究进展 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2017, 19(11): 1872-1877.
- [8] 周小庭, 刘昊晨, 何华, 等. 分子靶向抗肿瘤药物药动学/药效学结合模型研究进展 [J]. 药学进展, 2017, 41(8): 583-591.
- [9] 赵刚, 田长青, 李静. 药动学-药效学结合模型的研究进展 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2005, 10(4): 361-366.
- [10] 邓昕, 宋香清. 根据小檗碱 PK/PD 参数制定的用药方案与临床常规方案的疗效比较 [J]. 中国合理用药探索, 2019, 16(12): 37-40.
- [11] 周莹, 李虎群, 许明珍, 等. 基于 PK/PD 参数优化阿莫西林/克拉维酸钾缓释片给药方案 [J]. 中国药师, 2017, 20(3): 466-469.
- [12] 李元元, 王彩虹, 生宁, 等. 中药多成分药代动力学分析技术研究进展 [J]. 质谱学报, 2023, 44(1): 1-12.
- [13] 邓俊林, 邓凯文, 刘文龙, 等. 中药多成分体系谱动力学数学模型的实验验证研究 [J]. 中华中医药杂志, 2013, 28(11): 3367-3373.
- [14] Holford N H, Sheiner L B. Pharmacokinetic and pharmacodynamic modeling *in vivo* [J]. *Crit Rev Bioeng*, 1981, 5(4): 273-322.
- [15] 郑青山, 陈凯先. 基于模型的中药研发 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2018, 20(8): 1269-1278.
- [16] 杜冠华, 张莉. 中药新药成药性评价关键药理学问题探讨 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2017, 19(3): 432-438.
- [17] 郝德国, 程喜乐, 郭静妍, 等. 基于网络药理学探讨两种中药汤剂治疗新型冠状病毒肺炎的作用机制 [J]. 沈阳药科大学学报, 2021, 38(10): 1084-1092.
- [18] Loiosio-Konstantinidis I, Paraiso R L M, Fotaki N, *et al.* Application of the relationship between pharmacokinetics and pharmacodynamics in drug development and therapeutic equivalence: A PEARRL review [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2019, 71(4): 699-723.
- [19] Venisse N, Peytavin G, Bouchet S, *et al.* Concerns about pharmacokinetic (PK) and pharmacokinetic-pharmacodynamic (PK-PD) studies in the new therapeutic area of COVID-19 infection [J]. *Antiviral Res*, 2020, 181: 104866.
- [20] 周燕子, 王敏存, 贺玉婷, 等. 鱼腥草挥发油体外代谢通用客体“印迹模板”研究 [J]. 中草药, 2021, 52(1): 75-81.
- [21] 邓凯文, 刘文龙, 樊启猛, 等. 基于中医药超分子“气析”理论探讨新型冠状病毒致疫病的中医理论现代化研究策略 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(11): 28-34.
- [22] 贺福元, 邓凯文, 潘雪, 等. 基于中医药超分子“气析”理论探讨抗新型冠状病毒药物的研究策略 [J]. 中草药, 2020, 51(3): 557-562.
- [23] 邓凯文, 贺琪琨, 李海英, 等. 回眸中医药超分子化学研究十载, 构筑中医药超分子“气析”理论 [J]. 湖南中医药大学学报, 2022, 42(3): 477-485.
- [24] Liu W L, Zhang X L, Fan S Q, *et al.* A novel concept of Q-markers: Molecular connectivity index [J]. *Phytomedicine*, 2018, 45: 36-40.
- [25] 李思琪. 新型中药药效分子印迹色谱材料制备及分离选择性研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2019.
- [26] Simantov R, Snyder S H. Morphine-like peptides in mammalian brain: Isolation, structure elucidation, and interactions with the opiate receptor [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1976, 73(7): 2515-2519.
- [27] 韩铠营, 张悦, 宋志花, 等. 分子印迹技术在中药研究中的应用进展 [J]. 化学试剂, 2022, 44(9): 1360-1367.
- [28] 张琴, 曾凡琳, 吴明丽, 等. 中药资源领域相似性度量的应用 [J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(12): 5168-5170.
- [29] 戴荣华. 滋肾丸药效物质基础研究 [D]. 沈阳: 沈阳药科大学, 2004.
- [30] 马小雅, 丁敏芮, 施侠威, 等. 中药复方辨证治疗抑郁

- 症的现代数据研究 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2019, 21(7): 1418-1423.
- [31] Gadagkar S R, Call G B. Computational tools for fitting the Hill equation to dose-response curves [J]. *J Pharmacol Toxicol Methods*, 2015, 71: 68-76.
- [32] Perera S, Bell M G H, Bliemer M C J. Network science approach to modelling the topology and robustness of supply chain networks: A review and perspective [J]. *Appl Netw Sci*, 2017, 2(1): 33.
- [33] Arceo C P P, Jose E C, Marin-Sanguino A, *et al.* Chemical reaction network approaches to Biochemical Systems Theory [J]. *Math Biosci*, 2015, 269: 135-152.
- [34] 牛明, 张斯琴, 张博, 等. 《网络药理学评价方法指南》解读 [J]. 中草药, 2021, 52(14): 4119-4129.
- [35] Wu Z R, Lu W Q, Yu W W, *et al.* Quantitative and systems pharmacology 2. *in silico* polypharmacology of G protein-coupled receptor ligands via network-based approaches [J]. *Pharmacol Res*, 2018, 129: 400-413.
- [36] Cataldo R, Ciriaco F, Alfinito E. A validation strategy for *in silico* generated aptamers [J]. *Comput Biol Chem*, 2018, 77: 123-130.
- [37] 赵晶, 申凯, 寇俊萍, 等. 天然活性成分作用靶点识别及确证方法的研究进展 [J]. 现代生物医学进展, 2014, 14(17): 3369-3372.
- [38] Yang P, He H F, Xu S F, *et al.* Potential molecular target prediction and docking verification of Hua-Feng-Dan in stroke based on network pharmacology [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2020, 2020: 8872593.
- [39] 樊启猛, 贺鹏, 李海英, 等. 基于超分子“印迹模板”整合分析中药“十八反”配伍禁忌 [J]. 中草药, 2019, 50(12): 2777-2784.
- [40] 杨岩涛. 补阳还五汤抗脑缺血靶点网络系统的特征研究 [D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2015.
- [41] 钱学兵, 张良琦, 肖音, 等. 基于分子连接性指数和匹配频数总量统计矩法的辛味药“印迹模板”特征分析 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, doi: 10.13422/j.cnki.syfjx.20220848.
- [42] Zhang Y T, Xiao M F, Liao Q, *et al.* Application of TQSM polypharmacokinetics and its similarity approach to ascertain Q-marker by analyses of transitivity *in vivo* of five candidates in Buyanghuanwu Injection [J]. *Phytomedicine*, 2018, 45: 18-25.
- [43] 肖美凤, 段晓鹏, 邓凯文, 等. 动态中药成分群的谱动力学数学模型创立及对补阳还五汤验证研究 [J]. 中国中药杂志, 2019, 44(3): 574-581.
- [44] 贺福元, 邓凯文, 石继连, 等. 鱼腥草注射剂的谱效动力学研究 [A] // 2009 全国中药创新与研究论坛学术论文文集 [C]. 运城: 中华中医药学会, 2009: 432-446.
- [45] 肖小河, 肖培根, 王永炎. 中药科学研究的几个关键问题 [J]. 中国中药杂志, 2009, 34(2): 119-123.
- [46] 陶诏灵, 陈奕含, 白凯贤. 定积分近似计算的梯形法 [J]. 高等数学研究, 2018, 21(6): 23-25.
- [47] 孟凡友, 王冰. 利用级数计算定积分 [J]. 高等数学研究, 2012, 15(3): 24-27.
- [48] Harring J R, Blozis S A. A note on recurring misconceptions when fitting nonlinear mixed models [J]. *Multivar Behav Res*, 2016, 51(6): 805-817.
- [49] 段晓鹏. 补阳还五汤抗脑缺血症神经细胞损伤的谱效学研究 [D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2012.
- [50] 李文姣, 肖美凤, 李海英, 等. 中药超分子“印迹模板”作用对成分簇动态性与稳态性变化规律的理论研究 [J]. 中草药, 2023, 54(8): 2659-2667.
- [51] 贺福元, 邓凯文, 曾姣丽, 等. 中药及复方全成分群快速高通量测定技术的现状及免疫芯片综合法 [J]. 中国中药杂志, 2012, 37(20): 3164-3168.
- [52] 史志兵, 蔡民民, 李建新. 中药生物效应指纹图谱构建新思路: 与微流控芯片技术的结合 [J]. 中国天然药物, 2010, 8(3): 162-166.

[责任编辑 赵慧亮]