

中药多成分药代动力学的新方法和策略研究

王文艳

(辽源职业技术学院 吉林 辽源 136200)

[摘要] 中药药代动力学是借助于动力学原理, 研究中草药活性成分、组分、复方在体内吸收、分布、代谢和排泄的动态变化规律及其体内时量-时效关系, 评价中药的安全性、有效性。中药药代动力学研究困难, 存在着药效成分不明确、成分检测困难等问题, 针对这些问题, 国内学者开展了许多研究, 提出并建立了适合中药特点的多成分药代动力学研究新模式, 发展了一批新的研究技术和方法。鉴于此, 本文主要分析探讨了中药多成分药代动力学的新方法和策略, 以供参阅。

[关键词] 中药; 多成分药代动力学; 新方法; 策略

[DOI] 10.12252/j.issn.2096-6261.2020.02.1398

引言

中药药代动力学是指在中医药理论的指导下, 借助药代动力学(kinetics)原理, 研究中药活性成分、单方和复方在体内吸收、分布、代谢和排泄的动态变化规律及其在体内的时量-时效关系, 并采用数学函数进行定量描述的一门边缘学科。由于中药化学成分复杂, 含有许多结构不明确的组分, 故其药代动力学研究不同于结构单一的化学药口。长期以来, 对中药活性成分的研究是阐明中药药代动力学的主要途径, 但中药发挥疗效的并不是单一的化学成分, 这种研究并不能有效说明中药药代动力学的内涵。随着中医药理论的发展, 采用单体成分进行中药药代动力学研究已不能反映中药的哲学意义以及整体性, 唯有多组分药代动力的研究才有意义。

1 药物浓度法

该方法通过测定中药或复方中有效成分在血液、尿液或其他组织中的浓度随时间变化过程, 得出药动学参数。近年来, 随着高效分离技术及检测技术的发展, 药物浓度法的适用范围以及检测能力得到极大的扩展。检测技术高灵敏、高分离度的特点使得中药复杂成分痕量检出成为可能, 在中药药动学研究中发挥了巨大的优势。目前中药分析中HPLC多与UV或DAD检测器相联接, He等采用HPLC法测定2型糖尿病大鼠口服黄连解毒汤提取物后, 黄芩苷和汉黄芩素的浓度, 黄芩苷在 $0.1 \sim 20 \mu\text{g/mL}$ 浓度范围内线性良好, 汉黄芩素在 $0.1 \sim 15 \mu\text{g/mL}$ 浓度范围内线性良好。

2 生物效应法

(1) 药理效应法 药理效应法是根据药物体内浓度与时间建立起的时量-量效关系曲线分析药物体内变化的方法。周晓姝采用药理效应法研究青风藤水提物的药动学参数; 崔莉等采用药理效应法测定淫羊藿生品及炮制品的药动学参数; 杜婷等采用药理效应法测定参附注射液的药动学参数, 均取得了较满意的效果。(2) 毒理效应法。毒理效应法是以药代动力学中的多点动态检测为基本原理, 采用动物急性病死率与药物体内蓄积程度测定相结合的方法研究中药药代动力学。潘伟等口妇向小鼠腹腔注射麻黄汤, 以死亡率为考察指标, 测定麻黄汤在小鼠体内的代谢过程, 并与毒理效应法的体内过程进行了比较。该方法精确、误差小, 为毒性药物如马钱子、木鳖子等药材的安全使用提供了科学依据。但该方法仅适用于药理效应与毒理效应相同的中药, 以药物毒性指标反映药代动力学规律, 主要是为了指导药物合理安全使用, 并不能代表有效成分的药代动力学。(3) 微生物指标法。

3 中药药代动力学标志物

在2009年的第九届全国药物和化学异物代谢学术会议上, 刘昌孝院士、李川教授提出了药代动力学标记物的概念。他们认为如果中药中某些成分具有合适的药代动力学性质, 可以代表该药物的整体药代动力学行为, 这需要满足以下条件: (1) 存在于所研究的药物中或与药效相关的代谢物; (2) 与药效相关; (3) 可以被现有分析方法检测, 并且药物浓度随时间变化。

如果有有效成分不确定, 药物中的主要成分(代谢物)也可以作为药代标志物。通过对药代标志物研究, 就可以了解药物中其他成分在体内的药代动力学特征, 从而评价药物整体的药代动力学特征。Liu等[20]对三七的药代动力学研究, 大鼠灌胃三七水提液后, 利用LC-MS检测血浆中的原人参二醇类皂苷(人参皂苷Ra3、Rb1、Rd)、原人参三醇类皂苷(人参皂苷Re、Rg1、和三七皂苷R1)。

4 血清药理学

中药血清药理学是指动物经口给药后, 一定时间采血, 分离血清, 用含药物的血清测定生物学活性。这是一种用含药血清代替中药及中药复方粗提物进行药理研究的体外实验方法。最早提出此概念的是日本学者田代真一。含药血清可较好地反映中药复方的疗效。因为血清所含有的药物成分是经过体内一系列生物转化后真正发挥作用的有效成分, 同时也包括在药物作用下机体所产生的内生性有效成分; 另外, 血清的理化性质与细胞所处的内环境基本相同, 这样能够排除各种干扰, 结果可信性大大提高, 更具备科学的理论依据。

5 代谢组学与药代动力学

代谢组学研究的对象主要是内源性小分子及其变化规律, 反映了生物体自身病理状态和药物等外界刺激下的应答。代谢组学能够精确表征生物体自身的病理状态和对外界刺激后的响应, 其中内源性生物标志物可以用来简单而直接地描述生物体的生理、病理状态, 其浓度的上调或下调反映了生物体的生理平衡被扰动, 药物干预的结果在代谢层面上实质是反映其恢复了内源性标志物的平衡浓度。罗国安等认为中药复方作用于人体是一个“干预系统(中药复方)-应答系统(生物机体)”相互作用整合的生物学过程。生物体受到干预系统的影响而产生药效或毒性。生物机体系统受中药系统作用后将会在内源性代谢物组上产生应答, 而这种应答可以用代谢组学来准确表征。

结束语

总而言之, 中药药代动力学是一门新兴的科学。通过众多学者的不懈的努力, 已取得了可喜的成绩。尤其是“证治药动学”、“血清药理学”的理论的出现, 拓展了研究思路。但作为新的方法, 需要进行不断地探索和研究, 才能进一步的完善。随着基础药动学的迅速发展, 相关学科研究的不断深入, 中药药代动力学研究水平必定有更大的提高。如中药活性或毒性成分代谢分析研究、药物代谢与药效结构优化研究、方剂配伍和证状态对方剂中化学组分药代动力学影响研究、生理药代动力学模型研究等等受到越来越多的重视。中药药代动力学的研究是中医药发展的必然趋势, 对促进中医药走向现代化、中医药走向世界具有极为重要的意义。

参考文献

[1] 李川. 中药多成分药代动力学研究: 思路与方法[J]. 中国中药杂志. 2017(04): 607-617