

# 中药及中药复方的血清药物化学研究

□ 王喜军 (黑龙江中医药大学 哈尔滨 150040)

**摘要:**基于药物(直接作用于胃肠道的药物除外)起作用必须被吸收进入血液的事实及传统中药口服给药的用药特点,我们建立了从口服中药后血清中直接分离鉴定中药药效物质基础,研究其药代动力学特性的新方法—中药血清药物化学研究方法。利用该方法已完成了茵陈蒿汤、越桔等中药的血清药物化学研究工作,分析确定了其药效物质基础及药代动力学特性。

**关键词:**血清药物化学 药代动力学 中药复方

中医药具有几千年的临床经验和独特的理论体系,是中国传统文化和世界传统医学的精华,在中国乃至世界人民的健康方面做出了不可磨灭的贡献。然而,由于在经验继承和现代研究方面存在着疗效不稳定,研究低水平重复,缺乏创新提高等问题,致使中医药在走向世界和进入 21 世纪面对开放的全球医药市场过程中,既有机遇,又面临严峻挑战,如何实现标准化、规范化而被世人认识和承认是中医药研究当前面临的主要课题。

收稿日期:2002-02-09

## 一、中药血清药物化学的研究背景

### 1. 药学(中药学)模式的变化

19 世纪初,伴随着化学工业的发展产生了化学药物,在以后的一百多年时间里,药物与化学的发展息息相关,产生了以药物化学为带头学科的一系列药学学科。但近 20~30 年来,现代药物的研究开发和生产的化学模式逐渐进入困境。原因是:随着世界已知化合物的剧增,使新化合物类型和新化合物的发现都极为困难,也就是很难发现在医疗价值上有明显突破的药物;

化学药物毒性作用之大,乃至引起药源性疾病的弊端,令患者生畏,医者棘手。一些疑难病,甚至某些多发病和常见病,应用化学合成药物不能获得理想的治疗效果,所以人们越来越倾向于生物来源的中药天然药物,产生了“回归自然”(Back to nature)现象。多年来我国药品以仿制为主,随着药品专利法的实施及 WTO 的加入,今后仿制药品将进入侵权的困境,从另一角度,促使 Back to nature 现象日趋深化。

随着 20 世纪生命科学的迅速发展,生物化学、分子生物学及生物

技术广泛地渗透到药学领域的各个学科,生命科学的发展对药学学科产生了深刻的影响,一些生命科学和药学学科互相渗透的新边缘学科如生物药剂学,分子药理学应运而生,因而药学已从化学模式转化成化学生物学模式,药学研究包括中药研究,已从单纯的体外化学向体内化学过渡,形成所谓的生物药理学。

## 2. 21 世纪中医药经济全球化的挑战

21 世纪,中医药面临着医药市场国际化以及进入国际医药市场参与竞争的问题。首先最大的障碍是中医药在世界大部分国家被排除在正规医学之外,没有法定的地位保障,而是以替代医学方式存在。中药进入欧美市场目前大多以食品、保健品的名义出现,这既降低了中医药在国际上的地位,同时亦影响中医药在国际草药市场的份额:在全球中草药销售额中,我国中药出口所占比例仅为 3.3%,与我国中医药传统大国地位极不相称,反过来也制约了国内中药制药工业的发展。同时,由于加入 WTO,医药经济市场全面开放,中医药原有的主要市场份额即国内市场亦将面临“洋中药”的冲击,中医药如何稳定地占有国内市场的问题亦将成为中医药现代化的热点。

中药出口率低及市场竞争力薄弱的主要原因是药效不稳定、药效物质基础不明确、缺少与国际接轨的质量标准或理解的标准,以及毒性不清楚等,但其关键因素是药效物质基础不明确的问题。明确药效

物质基础,可以阐明药效本质,可以制定国际认可的质量标准,可以改善工艺,提高有效物质含量及减少无用或有毒物质等,因此,药效物质基础认定问题已成为制约中药发展的“瓶颈”。

目前中药及复方药效物质基础研究停留在分步提取、药效追踪的体外水平,所确定的成分是否是药效的代表性成分尚待商榷。多数中药或复方现行质量标准中所谈及或测定的所谓“有效成分”多为主要药物的主要成分或称其为指标成分,并无充分依据证明其为有效成分。很多成分即使体外有活性,体内却无明显的作用,或不能被吸收,或经代谢后才能产生活性物质。如远志体外研究其主要含远志皂甙,然而这些成分尚不能被吸收;而生姜所含的 6-Gingerol(6-G)被认为是主要有效成分,亦能被吸收入血,然而当血液中 6-G 已被完全清除时,药效尤在,说明远志有效成分非甙类物质,生姜在体内有除 6-G 以外的物质存在。因而如何通过口服给药后血清中成分分析,确定中药及复方的体内直接作用物质,将成为快速、准确的研究确定中药药效物质基础的有效途径。

## 二、中药血清药物化学的概念及研究范畴

药物必须经过由用药部位进入血液循环才能起作用(肠道直接起作用及外用药除外),中药亦不例外。中药中虽含有众多成分,但只有被吸收入血的成分才能产生作

用,否则没有成为有效成分的可能。传统中药多为口服给药,口服给药后药物成分或经过消化道直接吸收入血,或经消化液、消化酶及肠内菌群的作用分解成次生代谢产物被吸收入血;或经肝微粒体酶(P450)代谢成有活性的代谢产物。无论经过上述何种途径,其有效物质必须以血液为介质输送到靶点,从而产生作用。因而给药后的血清才是真正起作用的“制剂”,血清中含有的成分才是中药的体内直接作用物质。其组成包括:①中药及复方所含成分的原形。②中药及复方所含成分的代谢产物。在代谢方面,化学药品经肝脏微粒体酶、消化酶及肠内菌群作用多为灭活过程,而中药由于成分较复杂,中药中成分代谢多为激活过程,产生的代谢产物才有活性或活性较原形更强。③生理活性物质。有效成分在经过血液转运过程中,可达到第一作用点如腺体、神经末梢,而产生生理活性物质,即激素类、递质等,血液中尚含有此类成分。因而中药的药效物质基础必须在给药后的血清组成中进行探讨。

以中药口服给药后血清为样品,按传统药物化学相同的研究方法,多种现代技术综合应用,从血清中分离、鉴定移行成分,研究血清中移行成分与传统疗效的相关性,阐明体内直接作用物质代谢及体内动态的领域称之为中药血清药物化学(Serum Pharmacochemistry of TCM)。这一研究除包括含药血清的制备及成分的分离和结构鉴定外,还包括药效相关性研究,药效物质基础的

体内代谢过程和机制的阐明,属代谢化学研究范畴,可以认为是药效物质基础研究和中药科学化研究的新领域。

笔者从事了茵陈蒿及其复方制剂越桔茎叶、东北红豆杉、六味地黄丸等中药及复方的血清药物化学研究,并参与了远志及白术的血清药物化学研究课题,目前本人的研究室也正开展有关研究工作。

1. 远志:现代研究其含有 Onjisaponins A - G、Tenuifolioses A - P、Tenuifoliosides A - D、微量的 3,4,5-trimethoxycinnamic acid 等成分,传统疗效为镇静安神、散郁化痰等作用,用于神经衰弱、心悸、健忘、失眠等症。然而其有效成分并不明确,主要成分 Onjisaponin、Tenuifoliose 等并无镇静化痰等疗效。口服给药后,在血清中分离获得了 3,4,5-Trimethoxycinnamic acid (TMCA) 及其代谢物 methyl, 3, 4, 5-Trimethoxycinnamic acid (M-TMCA), 经药效研究证明 TMCA 及 M-TMCA 具有显著的镇静催眠作用,为远志的药效成分。口服远志水提物后,血清中 TMCA 及 M-TMCA 的水平维持从 0.5~3h 的平衡水平;而单纯口服 TMCA 后,血清中 TMCA 及 M-TMCA 水平从出现到 0.5h 开始逐渐消除,从而说明 TMCA 和 M-TMCA 是生药中某些成分的代谢产物。口服 Tenuifolioside A 和 C 后,血液中仍可以获得长达 5h 的 TMCA 和 M-TMCA 的持续水平。Tenuifolioside A 和 C 在胃肠道中被代谢为 TMCA, TMCA 在肝脏被代谢为 M-TMCA, TMCA 和 M-

TMCA 为远志的体内直接作用物质,而 Tenuifolioside A 及 C 为前体药物(Prodrug)。

2. 茵陈蒿及其复方:已知生药茵陈蒿含有 Capillin、rhamnocitrin、6,7-dimethylesculetin(6,7-DME)、capillarin、capillarisine 等成分,药效研究证明 6,7-DME 及 Capillarisine 均具有促进胆汁分泌作用,而后者作用更强。茵陈蒿口服给药后,血清中成分监测发现只有 6,7-DME 被大量吸收入血,生物利用度为 64.2%,而 Capillarisine 并未被吸收。研究表明 6,7-DME 具有利胆、抗炎、利尿、降血脂等一系列茵陈蒿生药的药效。就茵陈蒿汤及茵陈五苓散而言亦只有 6,7-DME 被吸收,其它药物的成分可能在其它环节对 6,7-DME 有影响,但在血液中并未检出。因而认定 6,7-DME 为茵陈及茵陈蒿汤的药效物质基础。

3. 越桔茎叶的研究:越桔为民间常用中药,用于急慢性呼吸系统感染的治疗,其含有熊果苷(Arbutin)、秦皮苷(Fraxin)、金丝桃苷(Hyperoside)及槲皮素(Quercetin),以及  $\beta$ -胡萝卜素等,其乙醇提取物具有镇咳、祛痰及抗炎作用。将乙醇提取物经口给予动物后 1h 采取动物门静脉血液,制备血清样品,利用 3D-HPLC 及柱色谱分离、波谱鉴定等方法,鉴定了吸收入血的体内直接作用物质为熊果苷和秦皮苷,其它成分在血清中未被检出。利用越桔乙醇提取物所具有的抗炎、镇咳及祛痰作用为指标,研究血清中的两种移行成分的活性

与越桔疗效的相关性,表明在三项指标中,秦皮苷及熊果苷均与乙醇提取物呈相关性。

4. 白术:主要含有苍术酮(Atractylone)、苍术内酯 I、II(Atractylenolide I、II),及多聚炔类化合物如(4E,6E,12E)-tetradecatriene-8,10-diyene-1,3-diol diacetate(TEDYA)成分。目前普遍认为苍术酮和苍术内酯是白术的有效成分,在众多的定量研究中亦多以此作为指标,这不能不说是一个错误。此两种成分含量的高低说明不了白术的内在质量,因为白术提取物口服给药后苍术酮和苍术内酯并未被吸收,而只有 TEDYA 在消化管内水解成(6E,12E)-tetradecatriene-8,10-diyene-1,3-diol(TEDY)而被吸收入血。因而 TEDY 是白术体内直接作用物质,而 TEDYA 是前体药物,药效研究证实 TEDY 及 TEDYA 均有抗溃疡,改善消化机能等与白术生药相关的活性,因此白术的品质评价应以 TEDYA 为指标,能反映白术的内在质量。

此外,桑白皮、生姜等药物在成分研究方面亦通过血清药物化学的方法获得了有效成分的确认。

### 三、在中药及复方规范化、标准化方面的应用

在中药及复方规范化、标准化过程中,药效物质基础的确定是至关重要的一步,同时搞清其体内过程,也是向规范化药物迈进的关键环节。通过中药血清药物化学研究



可以确立真正有效成分,然后以此指标建立定性定量方法。

### 1. 质量标准化研究

通过中药血清药物化学研究确立被国际认可的有效成分,以此为指标通过 HPLC、GC 等手段,建立国际化的定性定量方法,从而使中药及复方质量标准化。白术以 TEDYA 为指标考察其质量,而不是苍术酮及苍术内酯。桑白皮除测定 Mulberroside A 外,还应检测 oxyresveratrol 的含量。茵陈蒿虽然含有 6,7-DME 及 Capillarisine 等利胆成分,但以血中移行成分 6,7-DME 为指标进行定量分析足以说明茵陈蒿的质量,而茵陈蒿的复方亦是如此。甘草附子汤,除甘草附子的主要成分监测外,更重要的是以肉桂中肉桂酸(cinnamic acid)及白术中的 TEDYA 为指标进行的监测,因为后者为口服后血中移行成分。由此而建立的质量监控体系是经得起国际化考验的。

### 2. 复方配伍机理的阐明

中药复方的配伍从传统中医理论方面解释为君、臣、佐、使。然而就一个确立的复方而言各家说法不尽一致,君药如何确立及各药的配伍意义等都存在各抒己见的现状,缺乏客观的现代研究基础资料进行印证,给新药(中药)研究带来了许多困扰。而中药血清药物化学的成分及其动态变化研究可在某种程度上解决此问题。即应以血中主要移行成分的来源生药确定为君药,其它药物根据血中移行量和活性来确定。上述甘草附子汤从中药血清药物化学角度仍以肉桂为君药,而以

白术为臣药,因为二者是血中主要移行的成分,而且与传统药效相关。

关于复方的配伍机制亦可通过中药血清药物化学手段,对配伍前后血中移行成分经时变化水平即动力学参数配伍前后的变化来确定。茵陈蒿汤是传统的经方,具有清热利湿,利胆退黄的作用,由茵陈、栀子、大黄等三味中药组成。血清药物化学研究表明血中主要移行成分来源于茵陈的 6,7-DME,而大黄、栀子的成分在血中未被检出,然而 6,7-DME 的代谢动力学研究表明,配伍大黄后,6,7-DME 的吸收速度加快(提前 10min),而消除速度减慢。而配伍栀子后使 6,7-DME 的血中浓度出现两次峰值,研究表明栀子中的成分 Geniposide 促使 6,7-DME 产生了肠肝循环,从而使 AUC 加大,药效增强。从上述配伍后的变化说明了经典方剂配伍的科学性及实际意义。

### 3. 中药给药方案的科学化

虽然中药现代化研究已经开展多年,成分、药效研究已取得了很多的研究成果,但尚不能确定中药的科学给药方案。中药剂量不固定,不规范,给药间隔不清楚,给药周期不稳定,各环节均凭经验掌握,随意性很大。千篇一律的“早饭前,晚饭后”这一俗语即说明此类问题。这类问题不解决,中医药很难达到疗效稳定,很难实现规范化。

通过中药及复方给药后血中移行成分分析确定体内直接作用的物质;根据该移行成分的经时变化规律来建立中药及复方科学给药方案,即根据血中移行成分的半衰期

( $T_{1/2\beta}$ )确定给药间隔;通过生物利用度,分布容积( $V_d$ )及有效浓度( $C_s$ )确定给药剂量,加之整体代谢规律确立配伍用药方案,从而使中医药真正实现规范化、科学化,加入真正药物学行列。

总之,中药血清药物化学研究,使中医药研究进入系统药物学研究的科学化领域,使中医药研究和制备水平与国际接轨,提高中医药在国际医药市场的地位,增强在 21 世纪全球医药经济领域的竞争能力,使灿烂的传统医学发扬光大。

### 参考文献

- 1 Wang, s, Kozuka, et al. pharmacological properties of galenical preparations (XV II): Active compounds in blood and bile of rats after oral administration of extracts of Polygalae Radix, J. Med. pharm. Soc. WAKAN - YAKU, 1994; 11(1): 44 - 49.
- 2 Yoshihiro Kano, XiJun Wang et al. pharmacokinetic study of 6,7 - dimethylesculetin in rat, J. Traditional Medicine 1994; 11(1): 176 - 180.
- 3 Feng Qu, Studies on the pharmacological properties of Traditional Chinese Medicine. "Mori Cortex", Dissertation for the degree of philosophy in Hokkaido Institute of pharmaceutical science, 1996 Japan.
- 4 Yoshihiro Kano, Tetsuro Sakurai et al. Components of Chinese Traditional prescription "KANZOBUSITO" in rat portal blood after oral administration, Shoyakugaku Zasshi. 1989; 43(3): 199 - 203.
- 5 XiJun Wang, Studies on pharmacological properties of Chinese Traditional Medicine "Inchinkoto", Heilongjiang University of Traditional Chinese Medicine, 1996; China.

(责任编辑:许有玲)

## ENGLISH ABSTRACTS

### Studies on Serum Pharmacochemistry of Traditional Chinese Medicine

Wang Xijun ( *Heilongjiang University of Traditional Chinese Medicine, Harbin 150040* )

**Abstract** On the basis of the fact that the effective components of a drug must be absorbed into the blood and in consideration of the dosing characteristics of traditional oral Chinese drugs a new method for searching effective compounds of drugs directly from serum after taking medicines orally is established and their pharmacokinetic properties are studied. The new method is named Serum Pharmacochemistry Method of Traditional Chinese Medicine, by which, systematic studies on serum pharmacochemistry of such Chinese medicines as Yingchenhaotang, Yue Ju and Yuanzhi have been carried out and their effective components and pharmacodynamic properties analysed and identified.

**Key Words:** serum pharmacochemistry, pharmacokinetics, compound of Traditional Chinese Medicine

### Progress in Analysis of Chinese Materia Medica

Yang Yifang ( *Jiangxi Provincial Institute of Materia Medica, Nanchang, 330029* )

Cai Dengjian ( *Chemical Technology Department, Southern Institute of Metallurgy, Ganzhou, 341000* )

**Abstract** In this article, new progresses in the application of the coupling technologies of chromatography with mass spectrometry (MS) of nuclear magnetic resonance spectroscopy (NMR), fourier transform infrared spectroscopy (FTIR) and tandem mass spectrometry (MS – MS) or MS<sup>n</sup> of supercritical fluid chromatography (SFC), capillary zone electrophoresis (CZE), micellar electrokinetic capillary chromatography (MECC) and high – speed countercurrent chromatography (HSCCC), of diode – array detector (DAD) and evaporative light scattering detector (ELSD) as well as of biological chromatography, biological chip and finger print spectrum to the analysis of Chinese materia medica are described in the hope of promoting the broad application of modern new techniques to the analysis of Chinese materia medica.

**Key Words:** analysis of Chinese materia medica, progress, summary

### Study on System for Assessment of Systems for Curative Effects of Traditional Chinese Medicine

Study Group for Strategy on Development of Science and Technology in Modernization of Traditional Chinese Medicine

**Abstract** Clinical effects constitute the foundation on which the existence and development of traditional Chinese medicine and materia medica lie. Therefore, it is of great significance to establish the system for the assessment of the systems for the clinical effects of traditional Chinese medicine and to assess the clinical effects scientifically, objectively and systematically. This article studies and discusses the objectives and development idea of the system for the assessment of the systems for the clinical effects of traditional Chinese medicine and proposes key tasks and techniques for the system.

78 [ *World Science and Technology / Modernization of Traditional Chinese Medicine* ]