

# 药物代谢研究 与中药现代化\*

□冯年平\*\* (上海中医药大学 上海 200032)

狄 斌 刘文英 (中国药科大学 南京 210009)

**摘 要：**药物代谢过程是影响药物发挥作用及产生毒性的过程。中药的配伍变化会直接导致药效成分在体内的代谢发生变化。运用LC/MS<sup>+</sup>等现代分析技术手段进行中药复方代谢研究，对于中药现代化有重要意义：研究中药复方体内代谢特征，探索中药复方的作用机制和配伍原理；通过体内代谢过程研究，寻找新的治疗药物；为中药新型给药系统的研究开发提供依据。

**关键词：**药物代谢 中药现代化

## 一、药物代谢概念的发展<sup>[1]</sup>

药物代谢研究最早可以追溯到19世纪上半叶，那时人们对药物代谢的研究仅仅是由于好奇心的驱使，而没有理论的指导，“代谢”(Metabolism)一词的概念还仅局限于药物。

19世纪下半叶，药物的代谢研究有了显著进步，发现了大部分的主要代谢途径，人们开始考虑代谢的生理学意义。1876年，Baumann发现有氧的酚代谢后生成无毒的酚酸苯酯，1892年，Nencki和Boutmy

用更精确的数据说明：芳香族化合物经氧化后生成的羧酸代谢物毒性大大降低，1893年Neumeister提出了“解毒”(Detoxication)的概念并被普遍接受，为解释代谢(解毒)的原则和目的，人们先后提出了多种假说：如增加表面张力(Berczeller, 1917)，化学防御机制(Sherwin, 1922)，降低脂溶性(Schuller, 1925)，增加酸性(Quick, 1932)等，这些假说能说明实验中的部分结果，但都不能恰当地解释代谢的机制。1935年Domagk发现，偶氮磺胺为在体外几乎没有任何抗菌活性的低毒性物质，但用于大

鼠后却表现出非常明确的抗链球菌作用；同年，Trefouel等合成了一系列偶氮化合物并试验其抗菌活性，发现所有含磺胺结构的衍生物都有活性，磺胺在鼠和兔的抗链球菌或抗感染作用与偶氮磺胺相同，而且毒性很低，Trefouel等的实验因此成为一个转折点，它标志着活性代谢物和生物激活(Bioactivation)的发现，也标志着解毒理论的结束，“Detoxication Mechanism”在文字表达上就显得欠妥当，这样，到了20世纪50年代提出了“Drug Metabolism”的概念。

现在，药物代谢的内涵和外

收稿日期：2003-01-12

\* 上海市教委、上海市教育发展基金会“上海市曙光计划2001年项目(01SG51)”：中药复方代谢分析方法研究，负责人：冯年平。

\*\* 联系人：冯年平，教授，上海中医药大学药学院药剂室主任，从事药物新剂型给药系统和生物药剂等方面研究，研究方向为中药制药新技术和中药体内过程，Tel: 021-54232074, Email: npfeng@sh163.net。

延都有了扩展,它不仅指治疗药物,而且包括其它所有外源性化学物质(Xenobiotics),如食品添加剂,环境污染物等;其研究内容也不仅包括物质的生物转化(Biotransformation)过程,而且还包括药物及代谢产物的量变规律,涉及吸收、分布、转化和排泄全过程,并且随着学科的发展,有了预测药物相互作用和环境因素对药物代谢的影响以及利用这些影响提高治疗效果和用药安全性等更丰富的内容。

## 二、药物代谢的机制

### 1. 药物代谢的P450时代

现代酶学自20世纪30年代建立以来,很快成为生物化学的主流。而在药物代谢研究方面,直到50年代,B.B.Brodie及其合作者在其工作的基础上发表了“Enzymatic metabolism of drugs and other foreign compounds”之后,才逐渐接受酶学。1958年,Klingenerg和Garfinked分别发现了肝微粒体内能与CO结合的细胞色素P450,从此,药物代谢研究进入了“P450时代”,并在此基础上建立了经典的药物代谢理论体系。目前,利用对药物代谢酶的了解,已经能够用体外研究来预测药物的体内代谢特征和相互作用以及研究环境因素对代谢的影响;细胞色素P450的分子生物学研究已深入到基因表达的调控,使对酶的结构进行剪裁从而改变其活性进而改变药物的代谢过程成为可能。

### 2. 肠道菌在中药代谢中的重

## 要性

经典的药物代谢理论认为:肝脏是药物代谢转化的主要器官,因此被称为“化学工厂”。随着中药和天然药物肠内菌代谢的深入研究,人们发现:人的肠道有200种、总数达百兆个细菌,即人的每克干粪中有约1兆个细菌。水煎口服是传统中药的特色。因此,肠道菌在中药代谢中的作用尤其重要<sup>[2,3]</sup>。

越来越多的研究显示:许多中药中的天然成分经过肠道菌代谢后才具有生物活性。日本学者小桥恭一等<sup>[4]</sup>以无菌及感染人肠内细菌的限菌大鼠模型,通过体内肠道菌群的代谢,证实番泻苷、黄芩苷、甘草甜素、芦荟苷、去羟栀子苷、芍药苷、人参皂苷和柴胡皂苷等葡萄糖苷为天然前体药物。

## 三、中药代谢研究

### 1. 中药代谢研究的体内外方法

通过中药体外试验可以在短时间内得到大量的代谢产物,推断药物代谢途径及参与代谢的酶,而且由于体外系统的简便和易于控制,因而在药物代谢研究中应用广泛。

中药成分的体外肠道菌群代谢一度成为研究热点。药物基因组技术等的发展和应用,使得高通量筛选在中药复方药效成分的发现和代谢研究成为可能。

体外模型得到的代谢特征只能一定程度地反映体内特征。与人有相似代谢特征的动物的体内试验则是进行人体试验之前必不可少的研究内容。动物试验可得到比人体试验更多的实验样本,而人体

试验样本的获得则受到限制。

日本学者首先开始了对中药复方代谢的体内研究。武藤理英等研究发现人体服用小柴胡汤后在血浆中发现了黄芩苷的新代谢物黄芩苷元6-O-硫酸酯;日本东京药科大学的研究者通过对人体服用大小柴胡汤后尿中代谢产物的比较,发现了原方中没有的一些新化合物。这说明中药复方的配伍变化会直接导致体内代谢的变化。

### 2. 中药代谢分析技术<sup>[5]</sup>

建立可靠的分析方法是研究药物代谢变化的前提。

多年来,由于分析技术和测试手段的限制,要确定代谢物结构必须首先分离并得到制备量的代谢物单体,再用光谱技术进行鉴定;又由于中药复方成分及其代谢变化的复杂性,人们对中药复方的代谢研究一直难以深入。随着现代分析技术和测试手段的发展,特别是色谱/光谱联用技术(LC/DAD, GC/IR, LC/MS<sup>n</sup>, CE/MS<sup>n</sup>, GC/MS<sup>n</sup>, LC/NMR和LC/NMR/MS等)的应用,将色谱技术强大的分离能力和光谱技术提供的丰富结构信息结合起来,使得体内多种微量代谢物的分离和鉴定成为一个连续的过程,尤其是LC/MS<sup>n</sup>技术特异性强、灵敏度高,运用该技术不仅可以避免复杂繁琐的分离纯化代谢产物的工作,而且可以分离鉴定难以辨识的体内痕量代谢物。NMR技术所提供的结构信息是其它光谱技术所不能比拟的,但由于技术方面的障碍,LC/NMR联用技术直到20世纪90年代才取得实

质性进展,与常规的代谢物分离鉴定方法相比,LC/NMR技术大大节省了工作时间,尤其适用于不稳定化合物,不需要复杂的预处理,可避免使用放射性标记物质。毫无疑问,LC/NMR/MS将成为药物代谢研究的最有效手段。

现代分析技术的发展为中药复方代谢的深入研究提供了强有力的研究工具。

#### 四、代谢研究对中药现代化的意义<sup>[5]</sup>

##### 1. 阐明中药复方的作用机制

中药复方是中医辨证论治理论精髓的具体体现,处方或配伍的细微变化往往表现出药效和适应证的显著差异,但中药复方的作用机制仍未被阐明。

中药服用后,只有部分成分被吸收进入体内。而进入体内的成分既可能以原型,也可能以代谢物的形式发挥作用。越来越多的研究显示:许多中药中的化学成分经过生物转化变成代谢产物后才具有生物活性。因此,只有将原型成分的代谢动力学研究与代谢产物的研究结合起来,并比较复方与其组方药之间的差异,才能更好地阐明中药复方作用的物质基础及其配伍原理和作用机制。

##### 2. 开发现代中药新药

通过代谢及作用机制的研究为新药设计和开发提供新思路。第一代ACE抑制剂卡托普利(captopril)是第一个应用对酶机理的了解来进行设计而得到的供临床使用的药物,利用代谢物作

为先导化合物可寻找更有效的药物;研究代谢,了解体内过程及药物的安全性,为中药新型给药系统的研究提供理论依据。

#### 五、结 语

药物代谢过程是影响药物发挥作用及产生毒性的过程,FDA要求新的化学实体(NCE)作为新药上市时不仅要明确其体内代谢动力学特征,而且必须明确其代谢产物。化学药物代谢研究目前已经深入到药物代谢酶的表达和调控以及利用体外研究预测药物在体内的相互作用,而中药复方代谢研究,尤其是代谢产物的研究还处于起始阶段,缺乏具体方法的指导和系统研究。因此,探索适合于中药复方代谢分析的一般方法是阐明中药复方作用机制的重要前提,药物代谢研究对中药的现代化和国际化都有重要意义。

#### 参考文献

- 冯年平. 抗心律失常新化合物86017的代谢研究. 中国药科大学博士学位论文. 1997.
- 服部征雄. 关于肠内厌氧菌代谢反应. Methods in Kampo Pharmacology, 1997, 1:15~22.
- 宋纯清. 常见的中药肠内菌代谢反应. 医药导报, 2000, 19 (Suppl): 4~6.
- 贺玉琢. 葡糖苷为天然前体药物—以无菌及感染人肠内细菌大鼠模型予以证实. 国外医学中医中药分册1999, 21 (6): 14~18.
- 冯年平, 张正行, 安登魁等. 7- (4-氯苄基) -7, 8, 13, 13a-四氢小檗碱在家兔体内的代谢产物分析. 药学报, 2001, 36 (2): 137~139.
- 冯年平. 从药物代谢研究看中药现代化. 第六届中国新医药博士论坛. 2002年9月, 沈阳): 167~168.

(责任编辑:柳 莎 刘维杰)

#### 生物材料科学与医学进步

生物医学材料又名生物材料,是用于诊断、治疗、修复或替换人体组织器官或增进其功能的材料。其材料来源有:天然、人造或是它们的复合。材料不参与人体新陈代谢,其作用不被药物所替代,但可以和药物相结合使用。生物医学材料属医疗器械范畴。

正是由于生物医学材料的发展使医学进入器官的替代时代。如心脏瓣膜病与人工瓣膜,肾衰与血液净化,心律失常与起搏器,骨关节病与人工关节,血液循环与人工辅助等。临床医学中发展起来的新领域——介入医学也与生物医学材料密切相关。其实质是在医学影像手段引导下,将导管和附属器件送入体内目的部位,达到诊疗目的。

生物材料通常制成或配合某种医疗器械或器件使用,单独进行生物材料的研究或探索难以进行。

生物材料产业被喻为日不落产业。据统计,1994年全世界医用材料产值达到1150亿美元,按目前10%的年增长,医用材料在不久的将来会达到药品的总产值(药品总产值为1700亿美元)。

1994年美国的医用材料产值为477亿美元(占世界的41.5%),欧共体为279亿美元(占世界的24.3%),日本为233亿美元(占世界的20.3%),加拿大为26亿美元(占世界的1.4%),中国约为9亿(占世界的0.78%)。

我国医用材料产业发展以每年15%~20%的速度递增。1982年我国医用装置产值只有0.65亿美元,1994年增加到9亿美元,但也只占世界的0.75%,2000年国内医用材料产值增长3倍,达30亿美元。目前国内生产的主要是技术含量低的生物材料产品。高技术含量的产品仍依赖进口。

自80年代后期开始,世界生物材料和医用植入体市场一直以15%的年增长率持续增长。

(文 摘)

# ENGLISH ABSTRACTS

## **Paying Great Attention to Study on Integration Effects of Multi-components of Traditional Chinese Medicines**

*Jiang Tingliang and Huo Hairu (Qang Center for Herbal Medicine Research, Institute of Chinese Materia Medica, Chinese Academy of TCM, Beijing, 100700)*

Traditional Chinese medicine and its prescriptions are composed of groups of active substances, which enter into compatibility and combination according to certain requirements and exert their functions on human body through multi-targets and various ways.

The definite final effect of traditional Chinese medicine and its prescriptions is actually the integration of the actions of dominance, magnification, selection, engomphosis and adaptation on multi-targets by their corresponding active substance groups via combination, clustering, coordination, feedback and balance. Among them, adaptation plays important role.

**Key Words:** traditional Chinese medicine, prescription, active substance group, integration, effect

## **Drug Metabolism and Modernization of Traditional Chinese Medicine**

*Feng Nianping (Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032)  
Di Bin and Liu Wenying (China Pharmaceutical University, Nanjing 210009)*

The process of drug metabolism is such which may exert influence on the development of the effectiveness and the production of the toxicity of drugs. The change of the compatibility of traditional Chinese medicines may lead directly to the change of the metabolism of drug effectiveness in human body. Therefore, the investigation of the metabolism of compound Chinese drugs by modern analytical techniques, such as LC/MSn, may play important roles as follows in the modernization of traditional Chinese medicine: to study the characteristics of *in vivo* metabolism and explore the functional mechanisms and compatibility principles of compound Chinese drugs; to find new drugs by the study of the process of *in vivo* metabolism; and to provide scientific basis for the research and development of new administration systems of Chinese drugs.

**Key Words:** drug metabolism, modernization of traditional Chinese medicine, pharmacokinetics

## **A Tentative Analysis of Protection by System of Standing Intellectual Property Right of Traditional Chinese Medicine in China**

*Yuan Zhiming and Zhang Yongxiang  
(Division of Science and Technology, the Academy of Military Medical Science, PLA, Beijing 100850)*

The modernization of traditional Chinese medicine is a process in which the advantages and features of traditional Chinese medical science and traditional Chinese medicine should be integrated with modern science and technology to develop modern Chinese medicines and create the system of their research and development as well as their criteria and standards in order to adapt the demand of the current social development. This process asks for the protection of intellectual property right. Nevertheless the system of the standing intellectual property right falls deficient in the protection of TCM intellectual property right. Therefore, the system of intellectual property right should be given great attention and be actively applied, making best use of its advantages and bypassing its disadvantages, so as to turn the results of innovative studies into intellectual property right in time.

**Key Words:** modernization of traditional Chinese medicine, protection of intellectual property right