

基于药效物质基础的中药药物代谢动力学*

□陈修平 钟章锋 徐曾涛 燕 茹 (澳门大学中华医药研究院 澳门 999078)

李澎涛** (北京中医药大学东直门医院 北京 100700)

王一涛** (澳门大学中华医药研究院 澳门 999078)

摘 要:中药药物代谢动力学(中药药动学)研究是近年来兴起的中药研究的新领域,研究了一些中药和复方,提出了一些相关的理论假说,但总体上尚处于初期的探索阶段,需进一步地深入研究。本文总结与评述了中药药动学近年来的研究进展,探讨了中药药动学的概念、中药药动学研究的特点与难点,从而提出了基于药效物质基础的中药药动学研究模式的设想。

关键词:中药 药物代谢动力学 药效物质基础

doi: 10.3969/j.issn.1674-3849.2011.01.027

尽管数 10 年来利用现代技术开展了大量的中药研究工作,但与蓬勃发展的生命科学相比,进展较为缓慢。中药的药效物质基础仍然是一个“黑盒子”,体内过程尚不清楚,不能为临床用药提供更为科学的指导。中药药动学是近年来兴起的边缘学科,是药动学在中药领域的应用与发展,借助药动学的方法,定性、定量地研究机体对中药的处置。但由于中药的特殊性与复杂性,使得其与传统的药动学在理论和实践上都有所区别。中药药动学研究有助于揭示中药的药效物质基础、方剂组方原理;有助于指导临床合理用药、控制不良反应;有助于促进中药的剂型改革和新药研发,对深化中药的现代研究具有重要意义。

一、中药药动学研究的概念

药物代谢动力学,简称药动学,是借助动力学的原理研究机体对药物的处置即研究药物在体内的吸收、分布、代谢、排泄等过程规律的科学。目前,虽然不少文献论述中药药动学,但较少能给出较为明确的定义。经典的中药药代动力学(简称中药药动学)是借助于动力学原理,研究中草药活性成分、组分、中药单方和复方的体内吸收、分布、代谢和排泄的动态变化规律及其体内时量-时效关系,并用数学函数加以定量描述的一门边缘学科^[1]。中药复方药代动力学是应用药代动力学原理研究中药复方的体内过程及动力学规律的科学^[2]。中药药动学是药动学在中药研究方面的应用和延伸,突出中药的特殊性,结合复方用药的特点,体现中医的整体思想等将会更好地

收稿日期: 2010-04-10

修回日期: 2010-07-21

* 澳门特别行政区科学技术发展基金(029/2007/A2): 中药抗肿瘤的系统药理学评价与药效物质研究,负责人:王一涛;国家重点基础研究发展计划(“973”)(2009CB522707):“肺与大肠相表里”脏腑相关理论的应用基础研究之第七课题:基于药代动力学和代谢组学的肺与大肠相表里归经中药研究,负责人:王一涛。

** 通讯作者:李澎涛,本刊学术副主编与编委,教授,博士生导师,主要研究方向:中医脑病学和实验方剂学,Tel:010-84013206,E-mail: lptao@263.net;王一涛,本刊编委,教授,博士生导师,澳门大学中华医药研究院院长,主要研究方向:中药学,E-mail: ytwang@umac.mo。

表征其内涵。从形式上看,把中药仅看作药动学的一个定语,以加“中药”二字于药动学研究内容之前定义中药药动学,似乎有些简略;从内容上讲,由于中药成分复杂,简单地套用化学药、天然产物的模式,难以有效表达中药的动力学特征,因为中药的单体成分不能反映中药的药效,同样不能代表中药的药动,这已是共识。我们设想,中药药动学是通过对中药效物质基础中的各个成分的药动学参数的测定、分析,结合药效学,建立合适的相关数理模型,对药效物质基础中的各个成分的药动学参数进行科学地、系统地处理,得出整体的药动学参数,以表征中药的体内过程。中药单体的药动学测定与化学药没有区别,目前已有报道。如何建立适于药效物质基础的数理模型和拟合药动学参数需要理论突破与实践创新。

二、中药药动学研究的特点与难点

化学药绝大多数是单体化合物,结构明确,定性、定量比较容易,且多单独用药,几乎不存在像中药应用时的配伍、组方;单独服用时不存在药物之间的相互作用,因而药动学研究比较简单,其结果也能很好地反映药物的体内过程,能有效地指导临床。与化学药相比,中药药动学研究有如下特点与难点:第一,中药用药强调组方配伍的复方形式,复方是基于“七情和合”中医配伍理论以及符合“君臣佐使”等组方原则。同时,临床采用辨证施治,同一药味在不同处方环境中效用不同。因而同一种中药成分的药动学参数会受很多因素影响,这是与化学药显著不同之处^[3]。第二,中药成分复杂,且多数成分不明。如此复杂的成分进入人体后,其中很可能存在药物间相互作用,而且这种相互作用可能比较复杂,进一步增加了研究的难度。第三,中药中的一些已被证明的活性成分,如多糖类等,由于结构多样,种类繁多,精确测定尚存在困难。第四,内源性成分的干扰,某些中药中的一些生物活性成分,在正常的人体中也有存在,在测定时会形成内源性干扰。第五,中药原材料中多数成分含量很低,服用后血浆中的浓度更低,提取分离有一定困难,同时,一些标准对照品不易获得,定性、定量困难。第六,中药药动学测定时的血药浓度-时间曲线上出现多峰现象比较普遍,原因尚未完全阐明。如大鼠给予左金丸后,其中的小檗碱、巴马汀、药根碱的浓度-时间曲线均出现了明显的多峰现象^[4]。

三、中药药动学研究的现状

1. 中药药动学研究的相关理论和假说

随着中药药效学研究的深入,如何从药动学方面阐释中药的效应是亟待解决的重大课题之一。我国学者对中药药动学进行了一些较为深入地研究和探讨,取得了一些颇有意义的成果:在实践上,采用血药浓度法、药理效应法、毒理效应法等对一些中药(复方)进行了初步的药动学研究^[5];从理论上,提出了一些相关的研究理论和假说,如“证治药动学”^[6-7]、“复方效应成分药物动力学”^[8]、“中药胃肠药动学”^[9]、“辨证药动学”^[10]、“中药胃肠药动学”^[10]、“血清药理学”^[11]、“中药血清药物化学”^[12]等。这些理论与假说从不同的角度、不同的层面论述了中药药动学研究思路和方法,促进了中药药动学的发展,也存在一些有待于深入解决的问题:第一,中药药动学中的中医概念虽然理论上加强了医、药之间的联系,但实践上难以操作。其中一个原因在于目前对一些中医概念的定量、定性地表征缺乏统一的认识和客观公认的标准。第二,基于中药成分的复杂性,提出中药由于配伍使用而能显著地影响相互之间的药动学参数。中药(复方)含药数味甚至数十味,成分成百上千,其间存在相互作用的可能性是极大的,可行的研究方法模式尚处在探索阶段。第三,血清药理学和中药血清药物化学主要侧重于中药药效学和药物化学,对药动学的涉猎较少,其理论和思路也有待完善^[13]。第四,中药药动学理论以经典的药动学理论为基础,结合中医用药理论和原则,建立可以定性、定量表征中药药动学的相关模型。借用最近提出“网络药理学”^[14]研究模式,如果单一成分的药动学是一条线,那么,中药药动学就可能是一张网,是“网络药动学”。如何评价这张“网”上的各个“点”、各条“线”在整张网中的地位与作用,以及如何删繁就简,对这张网进行科学地归一化、整合化等,则是有待解决的重要问题。

2. 中药药动学研究的方法

中药药动学研究方法移植于经典的药动学,主要有两类:血药浓度法和非血药浓度的生物效应法,后者主要有药理效应法、药物积累法、微生物指标法等。对这些方法已经有多篇文献综述^[2,5,15]。非血药浓度法方法较局限、不具有普遍适用性、测定条件较难控制,加之一些测定指标的客观性不强,以致重复性较差,应用较少。在中药复方化学研究中,将中医中药传统理

论与现代科学技术相结合,变模糊判断为量化评价,应尽可能采用现代化分析技术开展量化的、与中医药理论相对应的药理模型的研究^[16]。同样,在药动学研究中,血药浓度法因其定量准确、方法成熟、测定仪器精密多样等诸多优点,是药动学研究的主要手段。

3. 近5年来药动学研究的中药(复方)

中药(复方)药动学的研究进展,已有多篇综述论及^[2,5,9,15]。近5年来,研究的中药主要有丹参(丹参水提物^[17]、丹参提取物有效成分^[18]、丹七注射液^[19]、以及冰片对丹参^[20]、双参通冠方片中丹参^[21]、降香对丹参^[22]、郁金对丹参^[23-24]、双丹方中丹皮对丹参^[25]、檀香对丹参^[26]药动学的影响)、黄连(黄连解毒汤^[27-29]、黄连-木香药对提取物^[30]、黄连-吴茱萸药对^[4,31]、黄连-肉桂药对^[32]、黄连与厚朴药对^[33]、黄连与生地黄^[34])、葛根(葛根提取物及复方脑得生片^[35]、葛根芩连煎剂^[36]、愈风宁心片^[37]、通脉方^[38])、川芎(补阳还五汤^[39]、川芎-赤芍药对^[40]、川芎-郁金药对^[41])、三七、人参(冰片对三七^[42]、清脑宣窍方^[43]、参麦注射液^[44]、复方双参通冠^[45]、生脉注射液^[46])、大黄(桃核承气汤^[47]、三黄泻心汤^[48])、黄芩(泻心汤^[49-50]、葛根芩连煎剂^[51]、功劳去火片^[52]、黄芩汤^[53]、黄芩提取物胶囊^[54]、银黄颗粒剂^[55])。同时,系统论述中药药动学的专著也有出版^[10,56]。

目前中药药动学研究呈现如下特点:第一,对单体成分的药动学研究较为透彻深入,从离体的细胞、肝微粒体等到在体的实验动物如小鼠、大鼠、犬等多有报道。这种按天然产物的单化合物的研究模式,不能完全表征中药药动学。第二,少数研究采用了多个单体成分同时定量的方法,测定了一些单味中药的药动学。从中医用药的整体观来讲,这比测定单个成分更具说服力。但一些此类研究缺乏相关复方对照,没有结合整方研究,探讨这些单体药动学在整方药动学中的地位与作用,也就不能完全阐明中药药动学。偶见同时测定单体和复方药动学的研究^[31]。第三,建立了很多多成分同时定量的分析方法,但这些方法多停留在单纯建立一种同时测定多个化合物浓度的分析方法上,在药动学上的应用较少。如何把这些方法应用于中药药动学研究,是需要解决的问题。第四,煎剂口服、多次用药是传统的方法,国人仍基本沿袭之。目前实验研究中多采用有机溶剂提取,单次给药,其结果能为临床提供多大的参考价值,值得深入探讨。第五,低层次重复研究较多,系统研究很少。单味药或者药对研究较多,对复方研究很少,实验动物研究较多,

人体的研究很少。同时,一些研究中中药来源不明,提取工艺缺乏标准化,导致测定前的不确定性,同时测定时缺乏严格的质控与对照,测出的结果差别较大。第六,从实践上讲,药动学研究的主要意义之一是指导临床用药,但目前的多数研究仅停留于学术层面,尚不能为临床提供参考。此外,表面现象的观察性研究较多,深入机制的探讨性研究较少。大多套用化学药的药动学,反映中医用药理念的理论性创新较少。

四、基于药效物质基础的中药药动学

总结目前中药药动学研究的现状,我们提出基于药效物质基础的中药药动学的设想,建议中药药动学研究结合药效学,从药效物质基础的药动学研究入手。

1. 药效物质基础是中药研究的主要内容之一

药效物质基础的鉴定与确证是中药现代化与国际化的基础与关键。中药(复方)药效物质基础是某一特定复方经与人体作用后,在发挥疗效的特异性的靶器官、靶组织中达到一定浓度,并发挥生物学效应的直接或间接来源于该复方的非内源性生物活性物质的总和(毒性成分除外)。一些间接来源于该复方的、类似前药的生物活性物质也应是该方的药效物质基础组成部分^[57]。同时,根据药效-浓度原理,由于服用药量的限制,一个特定复方的药效物质基础成分的数目是非常有限的^[57]。中药药效分子组合的构成应当是简单的^[58]。中药现代化的主要任务之一是“去粗取精、去伪存真”:理论上,用现代语言来阐释中医;实践上,用现代技术精简中药。药效物质基础应是中药(复方)中的“精”、“真”的主要组成部分。因此,对药效物质基础的研究是中药的主要研究内容之一。对中药而言,药动学研究的意义除了科学地计算药物剂量以达到有效的治疗浓度、获得最佳的疗效并控制不良反应、提高临床治疗效果外,其另一意义是通过药动学的研究,阐明各药效成分之间可能存在的相互作用,为药效学提供相关的数据支持。一般认为中药是多成分、多靶点的,其作用是多成分间的协同与拮抗等相互作用的综合结果。中药的多成分是确定无疑的,多靶点也是不容置疑的。如黄连中仅小檗碱就可作用于环氧化酶-2、DNA拓扑异构酶、N-乙酰转移酶、端粒酶、g-P糖蛋白等多个靶点^[59]。但多成分间的协同与拮抗作用则未必全是,需要相关实验数据的证实。

2. 药效物质基础是中药药动学检测指标选择的依据

由于中药成分的复杂性,对中药中的所有成分进行药动学分析,一是不现实,技术上尚有难度,二也没必要。目前认为仅检测一个化学成分不能代表中药的药动学,但测得的成分越多也未必越能代表复方药代学^[60]。中药药动学检测指标的选择尚未有公认的标准。大多研究是测定单个或数个含量丰富、又有一定生物活性的药效成分,如黄连中的小檗碱,葛根中的葛根素,川芎中的川芎嗪,丹参中的丹参素、丹酚酸等。中药药动学测定时指标成分的选择需多考虑药效物质基础,同时测定尽可能多的药效物质基础成分,通过药效物质基础药动学的有机整合以表征中药药动学,以药效物质基础的药动学指导临床用药。根据上述药效物质基础的界定,小檗碱、葛根素、川芎嗪都是含黄连、葛根、川芎等复方的药效物质基础成分,其药动学测定能提供一些相关信息。但孤立地测定这些成分,指导意义有限。同时,尽管药效物质基础中的成分可能非常有限,但这些成分间可能存在相互影响,且这种影响可能会使得中药与单体的药动学差别较大,甚至大相径庭,因而建议多成分同时测定。此外,由于药效物质基础与临床的疗效直接相关,药动学要为临床用药提供有价值的参考,有必要以药效物质基础为检测指标。目前很多中药的药效物质基础尚未完全阐明,实践上尚有困难。对中药中尽可能多的含量大、有确切生物活性的成分进行多成分同时定量测定是目前较为切实可行的方法。

3. 在体的多成分同时定量是中药药动学研究的技术支持

多成分同时定量分析方法的建立,为中药药动学研究提供了技术支持。目前,对单味药中数种甚至数10种成分同时测定的方法已有大量报道,如《Journal of Chromatography A》、《Journal of Chromatography B》、《Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis》等分析方面的杂志,大量发表了关于天然产物/中草药中多成分同时定量分析的文献。但这些方法中很大一部分局限于体外分析方法的建立,较少用于在体的药动学研究。药效物质基础的多成分性决定了在体的多成分同时定量分析是复方药动学研究的主要手段。鉴于中药的复杂性,目前对一些经典的小复方或药对进行在体的多成分同时定量分析,以探讨中药药动学研究的思路和方法,是

较为切实可行的:第一,经典小复方、药对等多经历了数百年甚至上千年的临床应用,疗效相对确切,目前需要药动学数据以促进其研究开发。第二,小复方、药对中药味较少,且多为常用中药,目前的研究也较为深入,很多相关的药效学评价已经完成,易于结合药效进行研究。第三,复方虽小,但体现了中医用药的原则,有利于保持中药特色,阐明中药的用药理论。第四,小复方药味少,药效物质基础的数量少,容易建立相关的测定方法,且方中的主要成分大多已经明确,多有商品化的标准品和很多提取分离方法以供参考。

4. 药效物质基础与药动学的研究需要理论突破与技术革新

药效物质基础的分离和鉴定与药动学的测定是中药研究的两大方面,也是两大难点。中药药效物质基础的现代研究基本沿袭20世纪20年代从麻黄中提取出麻黄碱的模式,虽然已分离出了数以千计的化合物,但成药的却屈指可数。这种套用天然产物研究的模式,由于脱离中医药理论,近来也受颇多争议。目前中药药动学的研究也基本上是借鉴经典的药动学方程,但由于中药是混合物,单个成分的药动学并不能代表中药药动学。目前对单个药物的作用、作用机制以及代谢研究的理论和方法都很成熟,而对2个、3个乃至多个成分同时用药时不同成分之间的作用、作用机制以及代谢等研究却缺乏成熟的理论和可行的方法。如何利用现代技术从中药中获得全部的药效物质基础,以达到精简复方、控制质量、保证疗效,以及如何通过经典药动学方法建立相关的中药药动学模型,以达到明确剂量、控制不良反应、指导临床用药,需要理论上的突破与技术上的革新。

五、总结与展望

近年来,中药药动学研究取得了一些进展,但尚处在初级的探索阶段,尚缺乏符合中药自身特征的药动学研究及评价技术体系。中药药动学研究中的难点既有理论性的,也有技术性的。当代新理论、新技术的发展为中药药动学发展提供了良好的契机和必要的条件。中药药动学要实现突破性的发展,要充分借鉴、吸收和利用最新理论技术体系。最近提出的网络药学(Network medicine)^[61]、网络药理学(Network pharmacology)^[62-63]等关于药物"网络性"的理念跟传统

的中药复方用药有一定的相似性,中药尤其是复方中的多成分的药动学是否也存在类似的“中药网络药动学”?新兴的代谢组学(metabonomics)是主要研究机体内源性小分子的代谢产物的定性和定量分析,而中药药动学主要是研究机体内外源性小分子中药成分的定性和定量分析,因而对中药药动学研究有极重要的借鉴意义。能否将代谢组学的研究理念推广至中药复方药动学?能否在中药药动学的分析技术、数据处理中借鉴和应用代谢组学的方法?能否将中药药动学与代谢组学相结合形成基于中药复方的“中药药动-代谢组学”以建立治疗条件下外源性中药成分与内源性小分子的同时定量和定性分析,实现体内小分子的动态与转化“网络”?能否利用“中药药动-代谢组学”辅助鉴定和确证复方的药效物质基础?这都是值得深入思考和探讨的问题。

综上所述,中药药动学研究从理论上,可以以经典的药动学模型为基础,结合中药自身的特点与规律,结合生命科学研究的新理念和新思维,建立适合于表征中药的药动学模型;从实践上,可以从经典的小复方、药对等入手,以药效物质基础的测定为目的,以先进的分析仪器为手段,借鉴代谢组学等新学科的研究策略和方法,实现中药药动学的新发展。

参考文献

- 郝海平,郑超浦,王广基.多组分、多靶点中药整体药代动力学研究的思考与探索.药科学报,2009,44(3):270-275.
- 刘莹莹,马越鸣.中药复方药代动力学研究新进展.上海中医药大学学报,2008,22(1):76-78.
- 沈群,罗佳波.中药复方药代动力学研究的特殊性.中成药,2004,26(8):65-66.
- Deng Y, Liao Q, Li S, et al. Simultaneous determination of berberine, palmatine and jatrorrhizine by liquid chromatography-tandem mass spectrometry in rat plasma and its application in a pharmacokinetic study after oral administration of coptis-evodia herb couple. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci, 2008, 863 (2):195-205.
- 沈群,罗佳波.中药复方药代动力学研究进展.中国现代应用药科学,2004,21(6):457-460.
- 黄熙,臧益民,夏天,等.试论“证治药动学”新假说.中药药理与临床,1994,10(6):43-44.
- 黄熙,陈可冀.“证治药动学”新假说的理论与实践.中医杂志,1997,8(12):745-747.
- 黄熙,陈可冀,任平.“复方效应成分动力学”新假说的科学证据、要素、意义与前景.中国中药杂志,1997,22(4):250-252.
- 周丽娟,许利平,陈慧娟,等.中药复方药代动力学常用研究方法评价.中华中医药学刊,2007,25(5):1041-1043.
- 郭立玮.中药药物动力学方法与应用.北京:人民卫生出版社,2002.
- 张良,徐立,袁冬萍,等.中药血清药理学方法研究进展.南京中医药大学学报(自然科学版),2002,18(4):254-256.
- 房方,李祥,陈建伟.中药血清药物化学的研究进展.亚太传统医药,2009,5(1):143-145.
- 葛金文,朱惠斌,王宇红,等.关于中药血清药理学方法的再思考.世界科学技术-中医药现代化,2008,10(6):16-23.
- Hopkins AL. Network pharmacology: the next paradigm in drug discovery. Nat Chem Biol, 2008, 4(11):682-690.
- 张英丰,董宇,朱晓新.中药复方药代动力学研究的方法与思考.中国天然药物,2008,6(5):321-324.
- 李伟东,蔡宝昌.中药复方化学研究思路与方法.美中医学,2006,3(4):6-8.
- 罗世英,钟志国,林坚涛,等.丹参水提物在灌胃大鼠血浆和脑组织中浓度测定及药代动力学研究.中药药理与临床,2009,25(4):44-47.
- 宋敏,杭太俊,张正行.丹参提取物有效成分在大鼠体内的药代动力学和相互影响研究.药科学报,2007,42(3):301-307.
- 蒋亚萍,胡小鹰.丹七注射液丹参素钠在Beagle犬体内药代动力学及生物利用度研究.安徽医药,2009,13(1):17-18.
- 郑晓晖,赵欣,房敏峰,等.复方丹参方中使药冰片对君药丹参药代动力学的影响.西安交通大学学报(医学版),2007,28(2):170-173.
- 林力,刘建勋,张颖,等.复方丹参制剂不同配伍对丹酚酸B在大鼠血浆中药代动力学参数的影响.中国中药杂志,2008,33(22):2683-2687.
- 范菲,王世祥,房敏峰,等.降香对丹参素兔药代动力学及组织分布的影响.第四军医大学学报,2008,29(24):2284-2287.
- 郑晓晖,张丽,陈林,等.活血化瘀方中使药郁金对君药丹参药代动力学的影响研究.药物分析杂志,2006,26(12):1748-1750.
- 陈林,张丽,戴云,等.使药郁金对君药丹参药代动力学的影响研究.中国民族医药杂志,2007,13(7):55-57.
- 付志玲,刘春芝,房敏峰,等.双丹方中丹皮对丹参药代动力学的影响.中成药,2010,32(1):62-64.
- 唐一梅,李仲谨,王世祥,等.檀香对丹参药代动力学的影响研究.中国药科大学学报,2007,38(2):149-152.
- 吴晓霞,彭娟,范斌,等.LC-MS-MS测定黄连解毒汤中3种生物碱在大鼠血清的含量及其药代动力学研究.中国中药杂志,2009,34(10):1276-1280.
- 肖学凤,乔晓莉,高岚,等.黄连解毒汤中三种成分在大鼠体内的药代动力学研究.中国医药导报,2008,5(3):13-16.
- Lu T, Liang Y, Song J, et al. Simultaneous determination of berberine and palmatine in rat plasma by HPLC-ESI-MS after oral administration of traditional Chinese medicinal preparation Huang-Lian-Jie-Du decoction and the pharmacokinetic application of the method. J Pharm Biomed Anal, 2006, 40(5):1218-24.
- 万琳琳,张振秋,刘文君,等.黄连、木香药对提取物中盐酸小檗碱在大鼠血浆中的药动学研究.中国现代应用药科学,2009,26(6):443-446.
- 王静,袁子民,张振秋.黄连、吴茱萸药对中盐酸小檗碱在大鼠体内的药代动力学研究.药物分析杂志,2009,29(5):755-759.
- 焉巧娜,张朔,张振秋.黄连及其与肉桂药对配伍中盐酸小檗碱在大鼠体内的组织分布研究.中药材,2009,32(4):575-578.

- 33 孟斌, 张振秋. 黄连与厚朴配伍对盐酸小檗碱在大鼠体内药动学的影响. 中成药, 2009, 31(6):943-945.
- 34 王晓强, 杨明伟, 刘芳芳, 等. 黄连与生地黄不同比例配伍对小檗碱在大鼠体内药动学的影响. 中国中药杂志, 2007, 32(17):1795-1797.
- 35 潘璐琳, 欧阳臻, 杨雨, 等. 葛根及复方中葛根素在大鼠体内的药动学研究. 中国药理学杂志, 2009, 44(9):703-705.
- 36 吴艳萍, 谭晓梅, 邢学峰, 等. 葛根苓连煎剂中小檗碱在犬体内药动学研究. 中国药房, 2006, 17(11):811-813.
- 37 吴燕红, 苏子仁, 赖小平, 等. 愈风宁心片中葛根素在 Beagle 犬体内药动学研究. 中成药, 2006, 28(2):215-218.
- 38 李力, 翟学佳, 陈东, 等. 通脉方中葛根素和大豆苷元在大鼠体内药动学研究. 中国医院药学杂志, 2009, 29(15):1258-1261.
- 39 贺福元, 刘文龙, 贺庆平, 等. 反相高效液相色谱法测定大鼠血浆中补阳还五汤总生物碱中川芎嗪的含量及药代动力学研究. 中国药物与临床, 2005, 5(12):920-922.
- 40 张壮, 刘楠, 陈可冀, 等. 川芎赤芍配伍比例对阿魏酸在麻醉犬体内药代动力学的影响. 中国实验方剂学杂志, 2005, 11(3):28-31.
- 41 马传香, 张文生, 田蓉, 等. 川芎郁金不同配伍比例对阿魏酸在家兔体内的药代动力学影响研究. 北京中医药大学学报, 2006, 27(7):474-478.
- 42 王世祥, 苗文莉, 骆凯, 等. SPE-HPLC 研究冰片对三七皂苷 R₁ 药代动力学影响. 西北大学学报(自然科学版), 2009, 39(1):79-82.
- 43 周威, 石任兵, 孙建宁, 等. 不同模型下清脑宣窍方有效组分药代动力学研究. 北京中医药大学学报, 2008, 31(4):265-268.
- 44 刘奕明, 杨柳, 曾星, 等. 参麦注射液中人参皂苷 Rg₁ 和 Re 药代动力学研究. 药学报, 2005, 40(4):365-368.
- 45 林力, 刘建勋, 张颖, 等. 从药代参数 AUC 值探讨中药复方双参通冠的配伍. 药学报, 2009, 44(9):1029-1033.
- 46 石蓓佳, 吴莉. 生脉注射液在家兔体内的药代动力学研究. 中成药, 2009, 31(4):653-655.
- 47 马越鸣, 赵阳, 谢华, 等. 大鼠体内桃核承气汤蒺藜类药代动力学研究. 中国药理学通报, 2005, 21(10):1267-1270.
- 48 辛颖, 耿慧春, 张嵩, 等. 三黄泻心汤及大黄中大黄酸在大鼠体内的药代动力学. 中国实验方剂学杂志, 2009, 15(3):56-59.
- 49 周慧, 马越鸣, 石荣, 等. 大鼠体内泻心汤及其不同配伍黄酮类成分药代动力学的变化规律研究. 时珍国医国药, 2009, 20(9):2153-2156.
- 50 闫晶超, 刘兆明, 王天明, 等. 泻心汤黄酮类成分在大鼠体内的药代动力学研究. 药学报, 2007, 42(7):722-729.
- 51 吴艳萍, 谭晓梅, 邢学峰. 葛根苓连汤配伍黄芩苷在犬体内药动学研究. 南方医科大学学报, 2006, 26(8):1239-1240.
- 52 郭慧娟, 任淑萌, 李艳荣, 等. 功劳去火片中黄芩苷和小檗碱在大鼠体内的药代动力学. 华西药学杂志, 2009, 24(1):56-58.
- 53 李云, 张亚军, 李江英. 黄芩汤中黄芩苷在大鼠体内的药代动力学研究. 陕西中医, 2007, 28(10):1400-1400.
- 54 闵志强, 张怀莉, 罗晓莉, 等. 黄芩提取物胶囊在 Beagle 犬体内的药代动力学研究. 中药药理与临床, 2009, 25(2):59-61.
- 55 石万贞, 姚金成, 梁玉格. 银黄颗粒剂中黄芩苷在大鼠体内的药代动力学研究. 中医药导报, 2005, 11(11):10-12.
- 56 万海同, 郭莹. 中药药物代谢动力学. 北京: 化学工业出版社, 2009.
- 57 陈修平, 王一涛. 中药复方药效物质基础的系统药理学评价. 中草药, 2010, 41(1):1-5.
- 58 刘德麟, 梁菊生, 康旭亮, 等. 中药分子方剂-医药科学的新增长点. 自然杂志, 2006, 28(6):337-340.
- 59 Sun Y, Xun K, Wang Y, et al. A systematic review of the anticancer properties of berberine, a natural product from Chinese herbs. Anti-cancer Drugs, 2009, 20(9):757-769.
- 60 卢宏, 李敏, 邢东明, 等. 对中药复方药代动力学研究中血药浓度测定方法的评述与思考. 世界科学技术-中医药现代化, 2000, 2(4):22-26.
- 61 Barabasi AL, Gulbahce N, Loscalzo J. Network medicine: a network-based approach to human disease. Nat Rev Genet, 2011, 12(1):56-68.
- 62 Hopkins AL. Network pharmacology: the next paradigm in drug discovery. Nat Chem Biol, 2008, 4(11):682-690.
- 63 Berger SI, Iyengar R. Network analyses in systems pharmacology. Bioinformatics, 2009, 25(19):2466-2472.

Material Basis-based Pharmacokinetic Investigation of Chinese Medicine

Chen Xiuping¹, Zhong Zhangfeng¹, Xu Zengtao¹, Yan Ru¹, Li Pengtao², Wang Yitao¹

(1. Institute of Chinese Medical Sciences, University of Macau, Macau 999078, China;

2. Dongzhimen Hospital, Affiliated to Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China)

Abstract: The pharmacokinetic study of Chinese medicine (CM) is a new research direction in recent years. The pharmacokinetics of some CM and its formula have been investigated and a number of related theories and hypotheses have been proposed, which provide some insights into this area. However, the overall studies in this aspect were still at the early exploratory stage and further studies are needed. This paper summarizes the recent advances, interprets the definition, characteristics and difficulties of CM pharmacokinetic study. The authors proposed the material basis-based evaluation model for CM pharmacokinetic study.

Keywords: Chinese medicine, Pharmacokinetics, Material basis for efficacy of Chinese herb

(责任编辑: 李沙沙 张志华, 责任译审: 王一涛)