



Available online at www.sciencedirect.com

ScienceDirect

本文经编委遴选, 英文版将通过 ScienceDirect 全球发行。

中药复方指征药代动力学的深入思考*

□刘建勋** 林力 张颖 李欣志 林成仁 付建华

(中国中医科学院西苑医院实验研究中心 北京 100091)

摘要: 基于药效的中药复方物质基础研究是中药现代研究的关键科学问题之一。本文在前期工作的基础上提出了“中药复方指征药代动力学”概念, 并对其科学内涵、研究思路和方法做了深入阐述, 并在数据处理分析这一核心问题上提出了解决关键, 这为中药复方的 PK-PD 研究提供了一个新的方法, 对阐明复方物质基础和方剂配伍规律具有重要意义。

关键词: 中药复方 指征药代动力学 PK-PD

doi: 10.3969/j.issn.1674-3849.2012.03.004

中药复方是一个由多种药物(化学成分)组成的复杂系统, 而干预对象(人体或动物)是自然形成、由多种要素组合而成的复杂生物体, 两个系统相互交织和影响, 使中药复方的研究充满复杂性。因为中药复方对疾病特殊的治疗作用, 其作用规律及作用机制研究引起世界学者的兴趣^[1]。作为中医药体系的精髓, 对中药复方进行药代动力学(Pharmacokinetics, PK)-药效动力学(Pharmacodynamics, PD)的深入研究, 不仅可以明确复方作用的物质基础, 揭示其配伍的科学内涵, 而且能为临床用药提供更合理的方向, 并有望将中医从传统的饮片配伍过渡到组分配伍或成分配伍, 这已经成为中医药现代化研究的重点和热点。

中药复方都有其特定功效, 与功效相关的物质基础研究目前存在许多不同的观点, 如全成分论、

多成分论、有限成分论等等。本课题组^[2]认为中药复方本身所含的化学成分是固定的、绝对的, 但其药效成分是变化的、相对的, 因此要以动态的观点结合中药复方的应用环境来认识其功效。对中药复方物质基础研究必须与其特定功效紧密结合, 具体问题具体分析; 凡是能治疗中医的“证”或西医的“病”的化学成分就是中药复方作用的物质基础。目前在中药复方功效物质基础研究方面, 广大学者^[3-5]在继承中医药传统理论的基础上进行了不懈的努力, 取得了丰硕的成果, 但是技术并没像人们预期的那样为中药复方的研究带来革命性的推动, 我们认为目前制约中药复方功效物质基础研究的主要因素有如下几方面: 第一, 由于中药复方化学成分过于复杂, 目前还难以做到完全提取、分离和鉴定, 甚至与功效相关的有效成分的确定亦存在困难; 第二, 忽略了中药复方进入生理状态下的动物机体与进入病理状态的动物机体, 其体内过程

收稿日期: 2012-02-07

修回日期: 2012-05-15

* 国家自然科学基金项目(81102795): 中药复方指征药代动力学的深入研究, 负责人: 林力; 国家自然科学基金重点项目(30830118): 有效中药复方功效的指征性物质基础研究, 负责人: 刘建勋; 科学技术部国家科技重大新药创制专项(2009ZX09031-005-007): 中药药效评价研究平台, 负责人: 刘建勋。

** 通讯作者: 刘建勋, 本刊编委, 研究员, 主要研究方向: 从事中药药理研究, Tel: 010-62874049, E-mail: liujx0324@sina.com。

是不一致的事实^[6]；第三，由于中药化学-中药药代学-中药药理学三方研究技术在中药复方研究中的交叉不够，使得对所研究复方的物质基础变化与配伍、药效之间的内在关系认识不清，复方有效成分的确证比较困难，严重阻碍复方功效机制的阐明；第四，药代药效实验结果分析研究不够，难以从挖掘出有效数据。

本课题组在近年来针对上述问题进行了大量的探索性研究，已初见成效：我们率先提出“指征药物代谢动力学”的概念^[7]，选择功效确切的有效中药复方——双参通冠方（由人参、丹参、元胡3味药的有效组分配伍组成，主要治疗冠心病气虚血瘀证）为切入点，通过多学科交叉，运用现代科学技术，基于中药自身特点，以中药化学为基础，以中药药理为核心，以中药药代为桥梁，形成化学-药理-药代“三位一体”的研究模式，对该复方的入血药效成分和药理作用进行了探讨，对其益气活血功效及其配伍规律进行初步揭示。本文主要对中药复方指征药代动力学概念的科学内涵、研究思路和方法做了深入阐述，并对数据分析处理这一核心问题上提出了解决关键，有关实验和数据分析处理将另文发表。

一、课题假说

中药复方功效依赖其特有的物质基础，这种物质基础分别由不同指征成分（活性组分）所体现，整合、分析药理作用与指征成分的对对应关系，即有可能阐释中药（复方）的功效及其物质基础。中药复方指征药代动力学（Indicated Pharmacokinetics of Traditional Chinese Medicine），是以复方在体内发挥作用的机制为黑箱系统，将各成分的药代动力学数据为该系统的输入，多指标的药效动力学产生相应变化的数据为输出，通过定量描述成分和药效并结合适当的数学方法来分析和研究其间的关系和规律。需要注意的是，假说中的“指征成分”是指在某一药效指标下所有的起效成分，中药复方指征药代动力学就是确定和研究这些指征成分在体内的动力学过程。

1. 假说的理论基础

该假说是建立在控制论“黑箱理论”的基础上，它是将药物在体内的作用机制这一过程当作黑箱，

在未了解系统内部结构和运动细节的情况下，依靠系统的输入和输出来考察系统的整体功能和推测其结构的一种方法。作为现代科学研究复杂大系统的有效工具，黑箱方法在研究具有高度组织性的生命系统中具有独特的作用。尤其值得重视的是，黑箱方法几乎可以作为科学认识的起点，因为所有科学问题都是作为黑箱问题开始的，随着研究的深入，研究对象的某些性质和特征逐渐被揭示出来，人们的认识便前进了一步。这时黑箱变成了灰箱。认识过程不断深化，研究对象的本质规律最终被揭示出来，人们对事物的特征、功能、结构、作用方式等有了全面的认识，灰箱也就变成了白箱。所以，黑箱方法有重要的认识论意义，由黑箱到灰箱、再到白箱的转化，就是认识的不断深化过程。

黑箱理论研究的出发点在于自然界中没有孤立的事物，任何事物间都是相互联系、相互作用的，所以即使我们不清楚“黑箱”的内部机制，只要这个系统在同样的输入作用下它的输出相同或相似，那么只注意到它对于信息刺激做出如何的反应，注意到它的输入-输出关系，就可对其进行研究。事实上很早以前人们为了研究黑箱这类认识对象，就不自觉地采取了“黑箱方法”的一些基本原则：不打开黑箱，而是利用外部观测，考察对象与周围环境的相互联系来了解黑箱的特征和功能，猜测其内部构造和机理。中医临床诊断中“望、闻、切、问”的应用，就是黑箱理论典型的事例。在现代生物医学领域中阿根廷人 Bernarado Alberto Houssay*也是利用了“黑箱”的原理发现了脑下垂体激素在糖代谢中的作用获得了诺贝尔医学奖。

2. 假说的专业基础

将黑箱方法用于中药复方的研究，是将复方在体内发挥作用的复杂机制作为黑箱系统，药物吸收入血后成分的经时变化作为输入端，通过药物成分作用而产生的药理效应作为输出端。上述黑箱系统必须满足以下专业假说：

首先，除治疗胃肠疾病外，绝大部分口服给药的中药复方的有效成分都是能够吸收入血的，产生药效的强度与血中有效成分的量密切相关。

其次，虽然只有吸收入血的成分才能起效，但并不是所有吸收入血的成分能起效，因此有必要明

* <http://www.jpkc.sdu.edu.cn/yxjc/jn/9/1-05.htm>.

确入血成分的有效性。

再次,中药复方发挥疗效具有多成分、多环节、多靶点的特点,某一化学成分可能作用于多个药效指标,某一药效指标亦可能由多个成分所贡献,两者之间的这种相关性可以通过数据分析处理来获得。

最后,如果中药复方和动物模型固定,血药浓度和药理效应具有重复可测性。

二、研究思路

1. 确定研究系统

中药复方指征药代动力学,就是通过对复方PK-PD研究来探讨中药复方的物质基础和作用机制,由于复方具有多种药理作用,每种药理作用通常是由多种有效成分通过多个靶点、多种作用引起,机制复杂,目前难以明确,因此我们就将血中成分如何作用机体产生疗效这一过程设定为黑箱系统,重点探讨作用于这一黑箱的化学成分与药效之间的关系。

2. 确定输入输出变量

对于黑箱系统,选择的输入指标必须是变量,这样才能观察输出结果与输入的关系,本课题选择入血成分浓度的经时变化作为黑箱系统的输入端,这是因为多数情况下,口服中药有效成分需要被吸收入血到相应靶点后才能发挥药效作用。考虑到中药复方作用机制的复杂性,在生物活性成分还未阐明的情况下,对中药进行“全成分”的分析,是体现中药整体观的权宜策略。但需要注意的是,根据中药复方成分复杂含量低的特点,“全成分”的研究中应该变模糊判断为量化评价,应尽可能采用高灵敏检测分析技术对待测成分进行定量方法学的研究,这样才能减少实验误差保证数据分析的可靠性。如本课题对双参通冠方的研究中,应用LC-MS/MS从复方中共鉴定了16个可吸收入血的原型成分,并分别建立了血浆中的定量方法学。

输出变量的选择必须是对输入变量敏感、可定量分析的指标,并且得到的数据应该是一个时间的函数。由于药物进入体内发挥作用的机制尚不清楚,进行具体某一受体或靶器官的药效动力学研究不能全面反应复方的作用,这就需要根据复方对症设计尽可能多的药理指标。如本课题研究的双参通冠方,实验设计了24个经时指标和3个终点指标

进行疗效的判断。

3. 数据处理分析

按上述输入变量对黑箱系统进行实验得到相应的输出,选择适当的数学方法来拟合这些数据,由此所得到的结果可反映了该系统的整体特性功能。目前市场上有众多用于PK-PD分析的软件,如WinNonlin和NONMEN等,但与西药相比中药复方PK-PD的研究显然要困难得多,这些软件也无法用于中药复方的数据处理。目前国内众多学者^[8-11]对中药多成分多指标的PK-PD数据分析处理提出了建议和方向,但具体的分析实例方法尚未见报道。

根据中药复方作用特点,对其进行PK-PD数据处理时需考虑以下问题:第一,数据假阳性。无效成分和有效成分的PK曲线如果相近,其在数据分析中必然也被视为起效成分,尤其在中药复方中同系物的较多情况下,降低数据假阳性问题尤为重要;第二,样本量小。考虑的实验操作和实验成本,有些中药复方的PK-PD数据可能不会过多,因此这种类型数据的分析处理就要考虑如何在样本有限的前提下寻找有价值的数据;第三,血药浓度和药理效应不同步。这是一个共性问题,西药的PK-PD也是如此,只不过对于含有多个效应成分作用多个药效指标的中药复方来讲,其情况将更为复杂。在双参通冠方的数据分析处理中,我们采用了稳健变换、基线漂移处理、有效性判断和差值分析等方法解决了上述问题,从而得到较为理想的结果。

一个系统的模型被识别出来以后,它是否可以接受和利用,在多大程度上反映被识系统的特征(模型的有效性),这是必须经过验证的。在明确了输入与输出关系的基础上,再用实际的输入与输出检验模型检验是否准确,不断修改完善模型,这是PK-PD模型应用的关键。中药复方指征药代动力学研究思路如图1所示。

三、研究特点和意义

中药复方是中医辨证论治理论精髓的具体体现,复方研究是中医药现代化研究的重点与难点之一。“中药指征药代动力学”以物质基础研究和配伍机制研究为中心,将复方在体内发挥药效的作用机制做为黑箱系统,以复方入血成分和多指标药效为输入输出,通过化学、药理学及数学等多学科相交

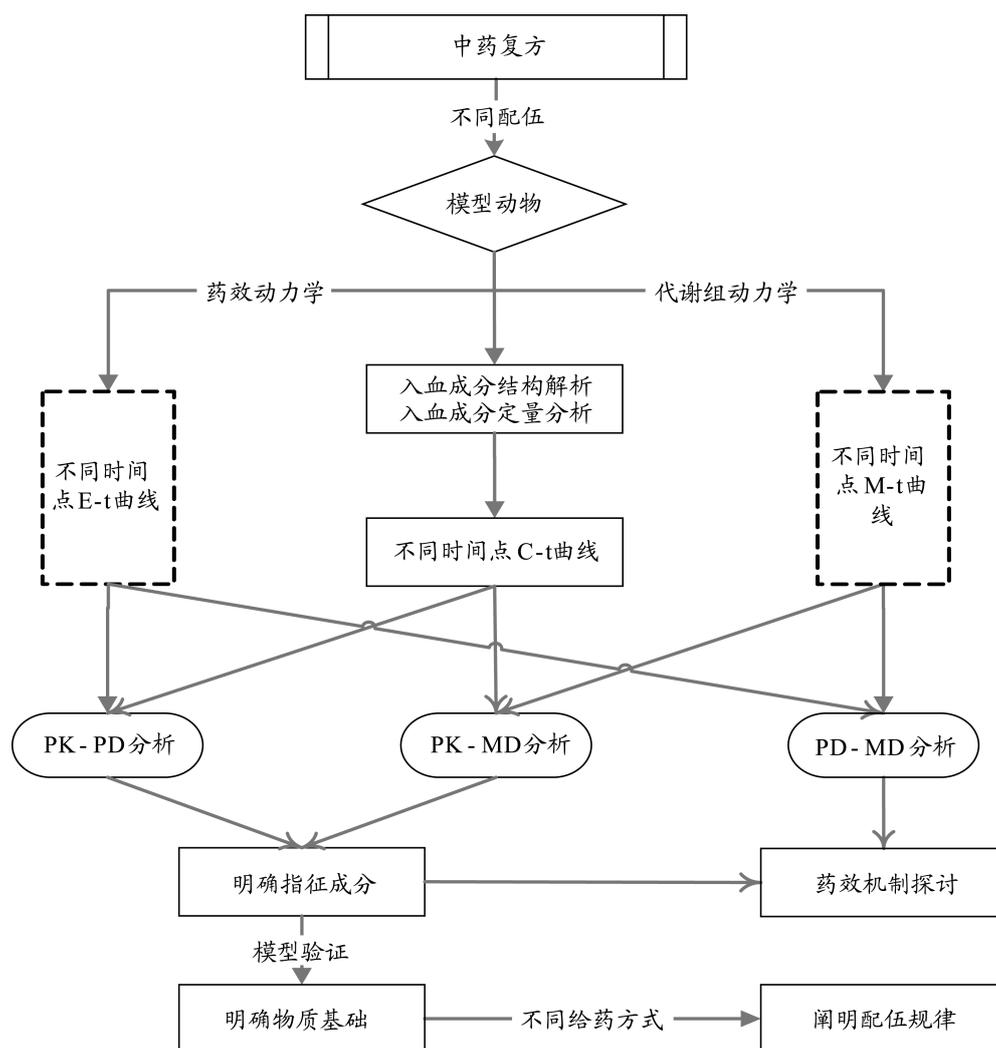


图1 中药复方指征药代动力学研究思路

融的方法建立 E-C-t 数学模型。该研究方法不仅能够阐明复方治疗疾病的物质基础和作用机制,而且所建立的数学方程经过修正可以推广至临床,优化中医临床给药方案,同时可以根据药效物质基础将中药配伍提升至成分配伍,实现中药的现代化。在上述思路的指导下,本课题组以急性心肌缺血 Beagle 犬为模型动物,以双参通冠方为研究对象,定量测定了 15 种成分的血药浓度和 24 个药效指标 13 个时间点的经时变化,在对得到的 PK 和 PD 原始数据进行相关处理基础上,明确各药效指标的指征成分。该方法在初步阐明复方的物质基础的同时,也对复方配伍的药代机制提供了参考。

参考文献

1 Wagner H. Multitarget therapy—the future of treatment for more

than just functional dyspepsia. *Phytomedicine*, 2006, 13 (Suppl 5): 122~129.

2 刘建勋,任钧国. 中药复方作用物质基础研究探讨. *中药研究与信息*, 2004, 6 (12):8~11.

3 郝海平,郑超楠,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.

4 黄熙,臧益民,夏天,等. 试论“证治药理学”新假说. *中药药理与临床*, 1994(6):43~44.

5 杜力军,邢东明,赵玉男,等. 两种中药复方的药效动力学与测试成分药代动力学拟合—兼论中药药代动力学研究方法. *世界科学技术—中医药现代化*, 2005, 7(3):29~33.

6 张声鹏,施旭光,桂蜀华. 关于中药血清药理学中血清供体动物是否造模的思考. *中国中西医结合杂志*, 2001, 21(5):388~389.

7 张永祥主编. *中药药理学新论*. 北京:人民卫生出版社, 2004.

8 钱佳,郑琴,陈新梅,等. 药动/药效相关性进展及其在中药研究中的应用. *江西中医学院学报*, 2011, 23(1):85~88.

9 袁美燕,吴虹. PK-PD 模型在中药药物代谢动力学中的应用. *安徽中医学院学报*, 2009, 28(5):86~88.

- 10 曹岗, 张云, 丛晓东, 等. PK-PD 模型在中药药动学中的应用. *中草药*, 2009, 40(11):1830~1834.
- 11 李杰, 赖红杉, 郝静, 等. 中药药效/药动学(PK/PD)研究进展. *亚太传统医药*, 2008, 4(2):68~70.

Further Study of Indicated Pharmacokinetics of Traditional Chinese Medicine

Liu Jianxun, Lin Li, Zhang Ying, Li Xinzhi, Lin Chengren, Fu Jianhua

(Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100091, China)

Abstract: Efficacious material basis of Chinese formulation is one of the key scientific study aspects in the modernization of Chinese Material Media (CMM). On the basis of the previous work, this paper raised a new concept of "indicated pharmacokinetics of traditional Chinese medicine (TCM)" and analyzed its scientific connotation, research thoughts and data processing method. This study supplied a new method for Pharmacokinetic/Pharmacodynamic (PK-PD) research of TCM. This study explained the efficacious material basis and the compatibility law of Chinese formulation.

Keywords: Chinese formulation, indicated pharmacokinetics, PK-PD

(责任编辑 李沙沙 张志华 责任译审 王 晶)