

· 学术探讨 ·

方剂化学成分代谢动力学研究能否进行?*

黄 熙¹ 文爱东¹ 臧益民² 牛国保²

方剂经服用后,进入体内的化学成分(Chemical component,CC)能否进行药物代谢动力学研究?持否定或难以进行的看法^(1~3)的依据是:方剂 CC 复杂或不明确,或 CC 的生物活性不能代表该方整体的药效;我们则持肯定观点,其实验和理论依据如下。

实验依据

1 方剂 CC 在体内的定性与定量

1.1 1985 年,寺泽捷年⁽⁴⁾等用酶标免疫法测定甘草在体内甘草次酸(GA)的浓度,成功地证明甘草伍用芍药较单用甘草组体内 GA 血清浓度明显升高,证明中药七情“相须”理论的正确;进行对比测定服用桂枝汤(桂皮、芍药、生姜、大枣和甘草)、桂枝加芍药汤(芍药剂量加倍)、桂枝去芍药汤后血中甘草酸(GL)浓度,结果表明血 GL 浓度由芍药来决定,在伍用芍药时, GL 含量迅速上升并很快下降⁽⁵⁾,众所周知:利用抗原抗体反应的免疫学原理进行测定,灵敏度高,特异性强。

1.2 1986 年,田中茂等人⁽⁶⁾用三维高效液相色谱(3D-HPLC)和气-质联用仪(GC-MS)成功地定性定量测定了患者口服三黄泻心汤血中大黄酸,证明不同程度实证便秘患者血中大黄酸浓度有一定差别⁽⁶⁾。

1.3 1989 年, Kano⁽⁷⁾等人用带有多通道二极管阵列分光光度计和梯度溶媒系统的 HPLC 法结合质谱(MS)定性,使血浆样品直接进入 HPLC 中,定性定量分析大鼠口服甘草附子汤后,血中两个化合物为桂皮酸和 6E, 12E-十四碳二烯-8, 10-二炔-1,3-二醇,便由此得出结论:该两个化合物可能是甘草附子汤的活性成分。

1.4 本间真人等⁽⁸⁾利用 HPLC、UV 和 MS 鉴定了柴朴汤在人体内的 4 种化学成分分别为厚朴酚(M)、二羟基二氢厚朴酚(DM)和 GL,另一种成分待鉴定。这三种成分分别来自厚朴和甘草,然后分别研究了 DM、M 和 GL 在尿中的动态变化并与临床疗效进行了对比,从而有利于探明柴朴汤的作用机制。

1.5 1992 年,松木容彦⁽⁹⁾利用 GC-MS 鉴定健康成年男子服麻黄附子细辛汤后血中的化合物为麻黄

碱(1-E)和伪麻黄碱(d-PE),并研究了 1-E 和 d-PE 在血和尿内的药物动力学。证明两者在体内动态几乎相同。

1.6 1992 年,矢船明史等人⁽¹⁰⁾利用 GC-MS 定性定量地研究了小青龙汤在健康者血中 1-E 和 d-PE,并进行了体内 1-E 的群体药动力学研究。用他们推拟的公式及参数进行模拟实验的结果表明:用任何给药方法,在第 2 日以后血中浓度的变化几乎相同;且 1 日 2 次或 3 次给药时血中浓度有明显差别,1 日 2 次给药期间血药浓度降低,而在此期间增加 1 次给药,则显示出相当高的血药浓度。这种模拟实验如经证实和推广则很有实用价值。

1.7 1992 年, Nishioka 等人⁽¹¹⁾用液-质联用仪(LC-MS)方法鉴定了健康人口服小柴胡汤后血中的化学成分为 GL、GA、黄芩甙和黄芩素。他们研究了饮食对口服小柴胡汤后体内 GL、GA、黄芩甙和黄芩素动态变化的影响,证明饮食明显影响 GL、GA 和黄芩素的吸收。

1.8 1994 年,川芎汤、川芎丹参汤给大鼠灌胃后,体内的多种组分之一被鉴定为四甲基吡嗪(川芎嗪, TMP)⁽¹²⁾,该研究采用 2D、3D-HPLC、UV、红外光谱(IR)、MS 和核磁共振谱(NMR)综合方法分析结构,这是目前方剂化学成分体内鉴定、也是分析化学中化学结构解析最完备而先进的方法。大鼠灌胃川芎汤⁽¹³⁾、川芎丹参汤后血清 TMP 药动力学研究结果表明:丹参伍用可明显减少 TMP 吸收,降低 TMP 的生物利用度⁽¹²⁾。

以上除寺泽捷年⁽⁴⁾等人的报道外,均使用高尖性能的分离、结构分析仪器先对体内方剂化学成分进行鉴定,而后用色谱法进行定量。积累的足够多的动物和临床研究为方剂在体内的 CC 动力学研究完全可行这一论点提供了科学而可靠的证据。

另外,还有当归芍药汤、复方当归注射液、天麻制剂、吴茱萸粉末和当归四逆加吴茱萸生姜汤在体内的 CC 动力学研究单纯使用 2D-HPLC 或 UV 或荧光分光光度计方法^(14~18)。

2 体内方剂来源的 CC 能够代表该方整体疗效

2.1 已知柴朴汤治疗支气管哮喘其作用是阻碍 11 β -羟类固醇脱氢酶(11-HSD)的功能,方中 GL

*国家自然科学基金资助项目(No 39100139)

1. 第四军医大学西京医院(西安 710032); 2. 第四军医大学生理教研室

要以 40 mg 给予成人口服才具有以上疗效, 但该方仅含 GL 10 mg; 用相当于该方中含有 M 和 GL 的浓度进行体外阻碍 11-HSD 对比实验, 发现 GL 无阻碍 11-HSD 作用, 而 M 具有这一特殊活性。这一研究的整个思路为: 先分析柴朴汤口服后在血和尿中 CC 的结构(分别为 M、DM 和 GL 等), 再将这些结构清楚的 CC 以整方的药效为指标进行定量与构效关系研究, 证明来源于厚朴的 M 参与了对糖皮质激素的抑制作用⁽¹⁹⁾。这一实例说明: 经过方剂体内 CC 定量与构效关系研究, 方剂来源的 CC 可以代表整方的药效。

2.2 柴朴汤⁽⁸⁾、当归四逆加吴茱萸生姜汤⁽¹⁸⁾ 吴茱萸粉末⁽¹⁷⁾, 经口服后体内 CC 药动学特征与该方的药效相关, 为方剂来源 CC 可代表该方整体疗效提供了实验依据。

理论依据

1 方剂生理活性的物质基础是 CC; 随方剂口服, 部分 CC 肯定能通过胃肠道生物膜而吸收入体循环, 通过分布而作用于靶体。

2 现代仪器分析设备和技术结合现代医学、药理学、植物化学和中西医结合研究成果, 完全可保证进行方剂在体内 CC 的定量构效关系研究, 可保证快速、准确、特异的分析方法。

3 运用成熟的分析方法可进行方剂体外 CC 的定性定量研究, 同样也应能进行体内方剂 CC 的定性定量分析⁽⁶⁾。

4 方剂是源于中医中药理论而组成, 我们首先提出的“证治药动学”新假说从理论上阐明了方剂化学物质动力学与辨证施治密切相关⁽²⁰⁾, 该假说指的是机体证状态或方剂配伍可明显影响药物动力学, 并与疗效和毒副作用密切相关。前述田中茂⁽⁶⁾、寺泽捷年⁽⁵⁾、常明向⁽¹⁴⁾及我们的研究工作^(12, 13, 21)则给“证治药动学”提供了科学证据, 从而在理论和实践上证实方剂 CC 药动学与辨证施治的密切关系。

以上从实验和理论上阐述了方剂在体内 CC 药动学的可行性和重要意义。无论如何, 方剂与机体之间肯定存在相互作用(药动学和药效学)规律, 随着研究工作积累和以上相互作用规律的阐明, 一门崭新的分支学科——方剂化学成分药动学——必将诞生。

参 考 文 献

1. 潘思源. 试论中药药理学的基础研究. 中药药理与临床 1993; 9(5): 40.
2. 王建华. 中药药理研究的途径. 中药药理与临床 1993; 9(1): 42.
3. 黄教成. 建国以来中草药有效成分的药物代谢动力学研究. 药学学报 1987; 22(7): 553.
4. 寺泽捷年. 甘草次酸体内代谢研究 II —— 大鼠体内代谢. 国外医学·中医中药分册 1987; 9(2): 31.
5. 寺泽捷年. 汉方中多种药用植物共用的意义. 国外医学·中医中药分册 1988; 10(3): 59.
6. 田中 茂. 血中浓度測定じろる为汉方方剂の“志”と有効性の決定法の开发. 和汉医药学会志 1986; 3(3): 276.
7. Kano Y, Sahurai T, Saito K. Pharmacological properties of Galenical Preparation XIII Chinese traditional prescription “KANZOBUSITO” in rat portal blood after oral administration. Shoyakugaku Zasshi 1989; 43(3): 199.
8. 本间真人. 人体服用汉方药后其有效成分的探讨(3): 柴朴汤尿中排泄成分的构成解析. 国外医学·中医中药分册 1992; 14(2): 51.
9. 松本容彦. 麻黄附子细辛汤エキスカゴヤル投与のヒトゴの Ephedrine 類の体内動態. 汉方研究 1992; 10: 340.
10. 矢船明史, 丁宗铁. 小青竜汤投与後の血中エドリン動態 日本东洋医学杂志 1992; 43(2): 35.
11. Nishioka Y, Kyotani S, Miyamura M. Influence of time of administration of a shosaiko-to extract granule on blood concentration of its active constituents. Chem Pharm Bull 1992; 40(5): 1335.
12. 黄 熙, 夏 天, 任 平. 川芎伍用丹参煎剂对川芎嗪药物动力学的影响. 中国中西医结合杂志 1994; 14(5): 288.
13. 黄 熙, 文爱东, 宋 岭. 川芎煎剂给大鼠灌胃后血中川芎嗪的药物动力学. 第四军医大学学报 1993; 14(4): 304.
14. 常明向, 徐莲英, 陶建生. 当归及其配伍药对当归芍药的药动学研究. 中药药理与临床 1992; 8(4): 34.
15. 任延年, 阙宁宁. 荧光光谱法测定阿魏酸在兔体内的血药浓度及药动学研究. 中国医院药学杂志 1992; 12(11): 188.
16. 王西发, 沙振方, 王宏涛. 天麻制剂在兔体内的动力学过程. 中成药研究 1987; 6: 2.
17. 小松健一. 吴茱萸成分与大鼠口服吴茱萸后尿中的成分研究. 国外医学·中医中药分册 1990; 12(1): 58.
18. 金井成行. 当归四逆加吴茱萸生姜汤体内動態の探讨: 与热像图比较. 国外医学·中医中药分册 1994; 16(1): 30.
19. 本间真人. 通过人体给药探索汉方药的有效成分(第 5 报): 厚朴酚对糖皮质激素代谢的抑制作用. 国外医学·中医中药分册 1993; 15(1): 27.
20. 陈可冀主编. 迈向 21 世纪的中西医结合. 第 1 版. 北京: 中国医药科技出版社, 1991: 207—216.
21. 黄 熙, 任 平, 文爱东, 等. 脾虚大鼠的川芎嗪药物动力学特征与血液流变学研究. 中国中西医结合杂志 1994; 14(3): 159.

(收稿: 1994—12—26)