

· 学术探讨 ·

从创新中药角度认识血清药化学*

邢东明¹ 潘卫松² 炎彬² 向兰¹ 陆群¹ 杜力军¹

按照研究对象的来源不同,血清化学一般又可以分为血清生化学和血清药化学两大部分。现代中药研究中关系较密切的是血清药化学。

1 血清药化学(Serum pharmaceutical chemistry, SPC)概念的提出 中药血清药化学和血清药理学(Serum pharmacology)是由日本学者田代真一在 20 世纪 80 年代同时提出的概念^[1]。其最初的想法是基于人体胃肠道中的寄生菌群能够通过水解苷类物质获得能量来源,因此有可能中药产生生物活性的成分原药材经过菌群代谢之后的产物。体外培养实验也能获得中药水提物被细菌代谢之后的成分,但很明显这种代谢模拟不如整体给药之后、测试其机体血清中的化学成分和含药血清的生物活性来的直接和客观。所以 SPC 和血清生化学的区别也就在于其研究对象的差异,SPC 主要是发现并观测血清中外源性生物活性物质以及这些物质的作用和代谢规律。因此 SPC 主要研究手段就是一般药代动力学对血清(血浆)样品的处理分析的方法。考察近 10 年的国外文献,在 serum chemistry 词条下查不到相关内容,只是在 plasma chemistry 词条下才能查到,且大多是有关血清生物化学物质及相关活性的研究,即使是化学物质的研究,也多与药物动力学有关^[2~4]。所以真正意义上的关于中药或者是天然药物的血清药物化学是没有或极少报道的。

2 常用的研究方法 中药血清药化学研究的对象主要是生物体内外源性小分子物质及其次生代谢产物,其方法无外乎给药后含药血清的制备、样品预处理(活性成分或活性成分组的分离)和血清样品的分析这几大步骤。样品分析的主要方法就是色谱分离、光谱结合质谱的结构鉴定。可是血清中的化学成分复杂,所以最近有人提出了 SPC 的色谱指纹图谱鉴定方法^[5]。

根据这种血清药化学的方法分析血清中外源性的

小分子物质、同样是指导新药开发的一条较好的思路,如果能够发现某种方剂中并不存在的化学小分子物质在给药后出现在血清当中,那么鉴定出的这种小分子物质的结构就有望成为未来先导化合物的雏形;如果进一步能够阐明这种小分子的产生过程和机制,那么就有可能通过研究类似的转化过程而设计该类药物的生物合成路线,这样,该类药物的生产工艺就不会仅仅停留在化学合成上。

3 开展 SPC 研究的必要性 SPC 的方法对于中药研究的价值主要体现在如下几方面。

3.1 中药成分十分复杂,具体到揭示中药药效的物质基础更是需要认真细致的研究。有人提出,在中药复方的复杂成分的共煎过程可能会生成有活性的化学成分,例如这种煎煮有可能会产生某种配位化合物而发挥生物活性,这种理论为解释某些疗效明显的中药复方中重金属含量超出西方医学的允许范围提供了新的假说。因为很多重金属的确是优良的配位中心,对于这种可能性的验证,SPC 的思路提供了解决问题的一种建设性的方法。

3.2 中医药的服法中存在西方人难以理解的忌口现象,如忌辛辣、忌酒、忌生冷等等,这些食药配伍的讲究和禁忌的做法目前尚无较为中肯的原理性解释,血清药化学的实验方法对于这些做法的合理性解释提供了一种可能。

3.3 胃肠道微生物菌群对药物活性成分的代谢,这种可能前文已述^[1]。

3.4 中药复方的配伍很有可能是通过不同成分之间的相互作用而影响到药效物质的吸收或肝药酶的处置过程,而产生对药效的影响。例如,葛根黄酮口服检测血清化学成分,发现其中葛根素的药代参数与静脉注射的葛根素一致,而葛根素单独口服不吸收^[6],血清药化学研究的开展将为这种现象的解释奠定基础。

3.5 有鉴于在传统的拆方研究复方的过程中,很多验方实际上是越提纯,疗效越不显著,因此有人提出,中药复方中起到治疗作用的可能是微量或痕量物质,或者是某种痕量物质组合,传统的植物化学的研究方法很有可能在体外就丢失了这些微量物质,而血清药化学的方法则可避免这些微量物质的预先损失。

* 清华大学基础研究基金(JC2001050)

1. 清华大学生物科学与技术系药物药理研究室(北京 100084) 2. 中国医学科学院中国协和医科大学药用植物研究所
万方数据

3.6 有学者指出,中药复方在临床应用上往往有随证加减的现象,据此应该考虑到患者不同的机体状态对药物代谢的影响,并由此提出了所谓证治药动学的提法^[7]。这种想法本身具有一定的道理,只是在实际研究中已经很难排除实验动物和人体的差别对实验结果的影响。如何说明不同的“证”对复方药物代谢的作用,还是得借助类似于血清药化学这样具体的实验方法。最后是中药工业化大生产的困难,质量标准难以建立,尤其是复方,涉及药物来源、炮制和生产工艺的差别,最后如何在成品出厂的时候进行质量控制,是一个老大难的问题。虽然指纹图谱技术和 GAP 理念的提出也为解决这个问题提供了契机,但血清药化学的方案也是一个很有希望的措施,特别是血清药化学和血清药理学方法的联合应用。

4 研究 SPC 的可能性 尽管 SPC 的研究前景广阔,但其研究难度也是不小的。目前还很少有 SPC 系统性的研究报告,主要的困难就在于血清中的成分复杂,常规分析手段很难区分背景与微量成分,而多种可能的活性成分也为最后结果的分析增加了不确定因素。虽然开展 SPC 的实验研究有难度,对于实验者本身的素质要求较高,但我们还是预测,进行大规模 SPC 研究的时机已经日臻成熟,理由如下 (1)现代分析技术和手段的进步对微量或痕量物质的分析提供了可能 (2)现代数学理论如非线性代数,组合数学理论和计算机技术的飞速发展使大规模的实验设计,同时对多个变量进行处理以及对最终数据进行处理变得相对容易,通过这些技术的应用,就有可能解决 SPC 中一直难以解决的多组分定量的问题 (3)血清药理学研究成果的积累。

5 研究血清药化学的难点和解决思路 (1)中药复方产生药效的物质基础不明,这是中药研究的根本问题所在。对于中药复方的研究最终都是要阐明这个问题,解决这个问题要求进一步阐明疾病的病理生理基础和物质机体的相互作用过程,这个阐明和揭示的过程同样需要各个学科的协同合作。(2)中药研究的理论体系尚不十分完备,需要结合古老的中医理论体系和现代生物学技术进一步提出建设性的理论或思

路,推陈出新,以此指导学科进步。(3)分析的背景嘈杂和影响因素过多。这是药代动力学研究存在的普遍问题,可以通过研究技术和实验设计的进步而改善。

6 对未来发展的设想 (1)进一步阐述产生生物活性的外源性物质,亦即植物、微生物的次生代谢产物对机体各方面机能的影响,这方面的工作必然将与血清药理学的发展密切联系,并结合和完善药代动力学-药效动力学(PK-PD)的理论体系。(2)发现并观察调整机体机能平衡的内源性物质或途径,预计这方面的工作将围绕生物因子展开,随着检测手段和崭新的理论的提出,这些平衡途径可能最终涉及到生物电或生物场等等因素。(3)依据以上的研究成果指导新药开发。(4)血清药化学通过对中药复方药代动力学的研究,再与其他学科的交叉合作,将有助于揭开中药复方的作用机制这个黑匣子。

参 考 文 献

1. 贺玉琢. 日本汉方药“血清药理学”、“血清药化学”的研究概况. 国外医学中医中药分册 1998;20(5):3—7.
2. Katrina MM, Michael GE, David AW. A rapid, simple spectrophotometric method for simultaneous detection of nitrate and nitrite. Nitric Oxide 2001;5(1):62—71.
3. Keiichiro S, Fumio C, Katsuhiko I, et al. Characterization of the high sensitivity of rabbits to the effects of TCV-116, an angiotension II receptor antagonist. Fundamental and Applied Toxicology 1997;35(1):49—54.
4. Daisuke H, Shinsaku N, Yoshiyuki K, et al. Determination of reduced, protein-unbound and total concentrations of N-Acetyl-L-cysteine and L-cysteine in rat plasma by postcolumn ligand substitution HPLC. Analytical Biochemistry 2001;290(2):251—259.
5. 杨奎,郭力,周明眉,等. 中药血清药化学与中药血清药理学协同研究方法初探. 中药药理与临床 1998;14(4):41—44.
6. 杜力军,於兰,常琪,等. 新工艺制备的葛根黄酮的药代动力学研究. 中药药理与临床 1997;13(2):19—24.
7. 黄熙,蒋永培,臧益民,等. 方剂化学成分药代动力学的研究进展. 中草药 1995;26(10):546—549.

(收稿 2001-11-22 修回 2002-01-25)