

· 新药研发 ·

结合中药特点进行胸痹心痛证的药效学评价

韩 玲

在新药临床前评价中,药效学评价是一个非常重要的环节,对于保证新药的有效性,发现中药的药效特点,预测临床疗效及指导临床用药都是必不可少的。中药尤其是中药复方是根据中医理论,按照辨证施治原则配伍组成,由于其临床治疗疾病原则是对“证”,因此往往具有其独特的药效特点,与化学药物相比,在药效学评价方面是不尽相同的。本文结合中药药效的特点,对治疗胸痹心痛证(冠心病心绞痛)的中药药效学评价及评价中应如何把握的要点进行了初步分析和探讨。

中药药效学研究的主要领域在近 10 年来有了较大的变化,但心脑血管疾病的研究始终是主要研究领域之一。其中因中药在治疗胸痹心痛方面具有独特的药效特点,因此在申报治疗心脑血管疾病的新药中一直居于首位。正因为如此,对该适应症药效学的审评及审评要点的把握更显得重要。

中医学认为“胸痹心痛”的病机为本虚标实,本虚是指心肝脾肾之气虚,阳虚或阴阳气不足,标实是指气滞、血瘀、痰浊、寒凝,其治则是在辨证论治思想指导下,以活血化瘀为主的综合治疗。化学药物治疗心肌缺血的药物多为治疗性用药,其特点是起效快,适用于急性期短期治疗用药,其药效多以改善症状为主。但与之相比,中药起效往往比较缓慢、作用缓和、多以口服预防性用药为主,用于慢性期或恢复期治疗,往往需要连续用药一段时间,其疗效是通过调节或恢复机体的生理机能平衡而发挥的。着重强调以活血化瘀为主要药效的综合疗法,以达到补益心气、活血化瘀通络、改善冠脉循环、保护缺血心肌、防止并发症发生与发展而发挥疗效。由于中药具有上述与化学药物不同的特点,因此,在其药效评价的思路和方法的选择等方面与化学药物具有诸多不同之处。

中药新药的药效学研究是依据中医药理论,运用传统的和现代的科学方法,根据其功能主治,尽可能选用符合中医理论的动物模型、实验方法、观测指标进行研究。但目前由于中医“证”的生物学基础和本质不明,在中药药效学评价中难以制备“证”的动物模型,主要还是采用化学药物“病”的模型进行药效评价。因此,对中药多种功能主治及复方药效特点的评价还存在相当的难度。正因为如此,在中药药效学评价中应紧密结合已取得的研究进展,积极探索建立病、“证”结合模型和评价体系,注重从多个角度和侧面进行多层次、多环节、多靶点的综合评价,如目前对中医学某些“证”的特征已有所了解,在此基础上已建立了一些“证”的动物模型,如“血瘀证”模型,因此,结合“证”的模型,根据具体药物的功能主治从多个角度制定和选择评价指标,这样在一定程度上就能够获得更多的药效学信息,

有助于发现其药效特点,进行科学的评价。

在治疗胸痹心痛证的药效学研究中,包括冠脉阻塞法、药物法等整体试验,以及离体心脏灌流、心肌细胞培养等离体实验,另外,还包括血流动力学、心功能及心肌耗氧等实验。此外,还有其他各种辅助实验等。但无论采取什么方法,其基本原则是药效学评价应以整体实验为主,根据中药复方的组方特点,选择多种能充分反映中药药效特点的评价方法,从多个角度进行评价。对于活血化瘀药的评价来讲,因为中医“活血化瘀”的概念是一个功能上的概念,因此从现代药理学的角度来理解决不是单纯的降低血液的黏稠度,而有可能是包括降低血液黏稠度、改善微循环、降低心肌耗氧量、扩张冠状血管、减轻心脏后负荷等一系列作用的综合。下面就从主要药效学实验及辅助实验等方面谈一下治疗胸痹心痛证中药药效学研究及评价中应把握的要点。

1 在体犬急性心肌缺血实验

本实验是沿用评价化学药抗心肌缺血的模型,以结扎法模拟临床冠状动脉闭塞所致的急性心肌梗死。此模型具有可靠、稳定、重现性好的特点,但产生的急性心肌缺血较严重、剧烈。模型制备的成功与否可直接影响到对药效的评价。(1)结扎方式:应尽量采用两步结扎法,可使犬的致死性心律失常发生率大为降低。(2)结扎位置:左前降支的结扎点不能太高或太低,太高所致的梗死范围太大,不易观察到疗效,特别是经口给药的中药;太低所致的梗死范围太小,也不易观察或评价疗效。(3)结扎力度:这也是影响模型制备成功与否的关键,力度不够,未能致血管完全阻塞,则缺血程度不一致,个体间差异增大,无评价的基础。因此,保持结扎程度的一致性为评价药效的前提条件。(4)给药时间的选择:中药多采用预防性给药的方式,治疗性给药特别是口服制剂一次性给药不易观察到疗效。(5)给药途径的选择:应与临床拟用药途径一致;此外,麻醉犬不宜采用灌胃的方式,应采用十二指肠给药;静脉给药中,推注还是滴注其疗效可能不同,如静脉注射的药物一过性指标改变,药效维持时间较短,提示给药方式应改为静脉滴注。(6)指标观察:应多指标全面观察药效,包括心外膜心电图、血清酶、梗死范围、心肌代谢等;应动态观察,测定结扎前、结扎后不同时间点各项指标的变化情况,仅靠观察一个时间点很难发现药物的起效时间和作用持续时间;梗死范围的判断方法最好应用双重染色法,因判断缺血区的改善比判断梗死区的缩小更容易,未用双重染色法不易发现对缺血区有改善作用的药效。(7)综合评价:中药因具有起效缓慢、作用缓和及作用复杂的特点,单次给药或口服给药,特别是治疗性给药对该模型所致的急性心肌缺血的某些指标可能无改善作用(如梗死范围的缩小),也可能并不是所有指标均能显示出疗效。因此,认为对该

作者单位:国家食品药品监督管理局药品食品中心审评部(北京 100038)

Tel:010-68585566 转 447

模型指标的影响结果不必苛求,应结合其他药效学及辅助实验进行综合药效学观察和评价。

2 药物法致急性心肌梗死实验

该实验模拟临床冠脉痉挛所致的急性心肌梗死。实验多采用大鼠或豚鼠进行,用垂体后叶素诱发冠脉痉挛,或用异丙肾上腺素或去甲肾上腺素增加心肌耗氧。实验应首先进行敏感动物的筛选,以保证动物对药物反应状态的一致性,这样才有评价药效的基础。中药单次给药,也不易在此模型上观察到药效。此外,一次性给予垂体后叶素所致的心肌缺血性心电图变化很快恢复,应分Ⅱ期观察 ST 段或 T 波的改变,该模型多不用于评价血清酶学等变化。

3 心功能、血流动力学及心肌耗氧实验

3 项实验可在同一动物上观察,观察的指标应全面,包括血压、心率、冠脉流量、冠脉阻力、外周血管阻力、心输出量、每搏输出量、心脏指数、左室作功、左室内压、左室舒张末压及最大变化速率、心肌耗氧量等。实验中应注意以下几点:(1)最好利用麻醉犬进行实验,利用大鼠虽可以节约开支,但得到的指标多不全面,可影响药效的评价或判断。(2)应动态观察血流动力学指标,中药一次性给药,特别是口服途径给药不易发现作用起效时间点,另外,观察的时间不足,也会影响对指标的判断。(3)组方不同可能会影响结果,如含有人参皂甙的中药复方可通过加强心肌收缩力而使心肌耗氧量增加,这对冠心病患者可能不利,但因其组方中还含有可使心率减慢、冠脉流量增加的药味,又可使心肌耗氧量降低,改善心肌供血,对心肌缺血又有利,最终可能是使心肌耗氧量无明显变化,因此应对其结果进行综合评价。(4)不应在同一动物反复多次地进行不同剂量组或不同药物的试验,因为不能排除多次给药的累积作用或药物间的协同或拮抗作用等。(5)应注意不同时间点的组间比较,不能仅注意给药前后的自身比较,因要排除时间对麻醉动物有关指标的影响等。

4 辅助实验

4.1 离体实验 提倡Ⅰ和Ⅱ类新药(原注册分类)利用体外模型进行探索性机制研究。从中药申报资料可见,目前较高水平的国家课题(如九五攻关课题)申报的Ⅱ类以上新药,利用含药血清方法进行了诸多的相关的离体试验,对确定及评价药效及作用机制研究均发挥了积极的作用。

中药的药效学评价应以整体实验为主,因为整体实验更接近临床状态,适于综合性研究,所得的结果较全面,可对临床评价疗效有直接帮助,但整体实验受体内神经、体液调节和多种复杂因素的干扰,较难深入了解药物作用的本质和多种变化的细节与内在规律。而利用体外实验,可以从离体器官、组织、细胞等不同层次,不同深度进行研究,可排除体内多种复杂因素的干扰,直接观测到药效,但离体实验也存在缺陷和局限性,特

别是对某些需经过体内代谢成活性物质才发挥药效的药物就不能正确地评价。另外,对中药复方的评价也存在诸多困难,如受药物纯度、浓度、酸碱度、离子含量等的影响较大。但在评价具有活血化癥作用治疗胸痹心痛证的中药药效学实验中,体外血小板聚集实验、预防血栓形成实验等却可以起到一定的药效评价作用,可从细胞水平阐明活血化癥中药的药理作用特点。

4.2 活血化癥实验 这部分实验是最能体现治疗胸痹心痛证中药特色,尤其是评价具有活血化癥特点中药的药效学部分。因胸痹心痛的病机主要为气滞血瘀、气虚血瘀,因此治疗胸痹心痛中药复方多含有活血化癥作用的药味,具有活血化癥的特点。因气滞血瘀是由于机体某些功能障碍导致循环障碍而形成的某些病理生理状态和临床表现,而“活血化癥”便是对此的治则。因此,可以从“血脉不通”、“血瘀失度”的角度研究药物对心脏血流动力学、心肌代谢、微循环功能等方面的影响,从“血凝而不流”的角度研究活血化癥中药对血液流变学、血液凝固、血栓形成及血小板聚集等方面的影响。

目前血瘀证的模型主要包括:(1)利用高分子右旋糖酐静脉滴注致血液流变学改变和微循环障碍的血瘀证模型;(2)实验性心肌梗死、肾上腺素与去甲肾上腺素局部滴注法、血栓性血瘀法致局部血流动力学障碍的血瘀证模型;(3)根据中医的病因病机建立的血瘀证模型,包括利用寒冷加注射肾上腺素所致的肝气郁结和寒凝型血瘀证模型,利用大黄、醋酸可的松及游泳劳损所致的气虚型血瘀证模型等。

这部分实验的模型选择应力求与中医辨证符合或接近,如若观察活血化癥作用,最好在“血瘀”模型动物上观察药效,若以正常动物为对象,则对临床治疗“血瘀”证的差异较大,即不但存在种属及个体差异,而且存在生理病理上的区别。如利用正常大鼠观察药物对其血小板聚集、血液流变学等影响,则不如在“血瘀”模型大鼠上评价更具有说服力。

4.3 其他实验 在治疗胸痹心痛证的同时,若新药处方中还含有调节血脂、抗心律失常、降血压、强心或抗脑缺血作用的组分或药味时,则应进行相关的药效学研究,如降血脂实验、抗心律失常实验、抗高血压实验、抗心力衰竭实验及抗脑缺血实验等,以全面地、综合地评价其药效学作用。

由于中药新药特别是复方是一个含有多种活性成分的复杂体系,因此其药效的发挥往往是通过其所含的多种成分,通过多途径、多环节和多靶位而发挥的。这就需要在评价中药药效时应立足于整体,充分考虑中药药效的整体调节作用和多途径、多环节、多靶位的特点,从多个角度,采用多种药效学评价手段或指标进行综合评价,力争揭示其药效特点。

(收稿:2003-11-19)