

的解热成分绿原酸的代谢,发现无论在发热模型大鼠中还是正常大鼠中,双黄连都能提高绿原酸的生物利用度,并且双黄连组表现出了更好的解热效果。加入了对解热效果的评价后,双黄连通过提高绿原酸的生物利用度以达到更好的解热效果,这样的实验设计和结果更能凸显中药复方双黄连的有效性。

2.2.3 加入病理模型组设计 药物最终是治疗患者的,如果中药复方调控有效成分血药浓度这一作用能在患者体内发挥,那么,比起仅仅在健康人体内发挥此作用将更具价值,更能体现中药复方的有效性。在实验室研究阶段,药物在患者体内的研究是被相对应的动物模型取代的。例如,Zeng MF 等^[13]研究了黄连解毒汤中的黄芩苷和黄芩苷单体在大脑中动脉闭塞模型和假手术组大鼠体内的代谢过程,发现模型组动物对黄芩苷的吸收优于假手术组。

2.2.4 同一植物来源的不同中药研究 根据中医学理论,同种植物来源的药物取不同部位或经不同的炮制方法可以获得不同的药效。除了经典的模型—指标—药效研究方法外,亦可从药代动力学角度探讨其产生原因和机制。例如,Wang CH 等^[14]研究发现赤芍能够促进芍药苷的吸收,减缓其消除;Feng C 等^[15]研究赤芍和白芍对芍药苷、芍药内酯苷、羟基芍药苷的代谢影响,发现在白芍和赤芍中的芍药苷、芍药内酯苷、羟基芍药苷的代谢过程有着明显差异。

2.3 复方组药物的制备以及目标单体的含量测定 按照“遵循中医传统用药方法”的原则,复方组药物一般采取水提、醇提或者水提加醇提的简单提取方式获得,尽可能与中医临床用药形式一致。如果某些药物或复方有特殊的传统制备方式,也应当遵循。为提高目标单体含量,若目标单体溶于水,宜采用水提方式;若目标单体不溶于水,宜采用醇提或水提加醇提的方式。

要比较各组对选定的单体成分在体内代谢的影响,前提条件是各组中目标单体的给药剂量必须相同,这样就必须知道中药复方中目标单体的含量。测定药物中含量的方法比较简单,可以通过查询文献获得,也可以自行建立检测方法后进行检测。自行建立的方法需按照药物含量分析要求对线性、重复性、准确性、检测限、定量限等进行验证。

2.4 目标单体含量测定方法 同测定复方药物中目标单体的含量一样,测定血浆中目标单体含量的方法可以通过查文献获得,也可以自行建立检测方法。

如建立新方法,初步建立方法前应进行预实验。复方含多种成分,经体内代谢后产生的代谢产物可能

影响目标单体的分析,通过预实验可以为验证方法专属性提供重要参考;参考预实验中的血药浓度,调整给药剂量和标准曲线线性范围;调整正式实验时的采血时间点,使其符合药代动力学研究要求。

测定目标单体含量的仪器一般由分离系统和检测器组成。常用的分离方法是高效液相色谱法(high performance liquid chromatography, HPLC);常用的检测器有紫外检测器(ultraviolet detector, UVD)、质谱仪(mass spectrometer, MS)、串联质谱仪(tandem mass spectrometer, MS/MS)、荧光检测器(fluorescence detector, FLD)等。选择何种仪器时,需要考虑仪器使用成本和目标单体的体内含量。仪器的使用成本一般和灵敏度成正比,当体内目标单体含量较高时可使用紫外检测器等灵敏度相对低的检测器;当含量较低时,宜使用高灵敏度的质谱或串联质谱。当血药浓度过低,无法达到检测器的检测限要求时,可以通过提高灌胃量和复方中目标单体含量以提高血药浓度。

2.5 数据处理及结果分析 给药、取血、测定样品含量完成后得到各组动物在设定时间点的目标单体血药浓度数值,利用这些数值和药代动力学分析软件便可以得到各药代动力学参数。利用分析软件处理数据时,根据拟合曲线与实际的药时曲线选择合适的房室模型。若拟合曲线与实际的药时曲线差异较大,也可采用非房室模型得到药代动力学参数。在非房室模型中, C_{max} 、 T_{max} 通过对每只动物实际数值经算术平均求得。

药代动力学参数反映了药物在体内吸收、分布、消除的过程。利用 AUC 计算 F 可直接判断各组间目标单体的差异,亦可通过 AUC 间接反映其 F 的差异。对其他药代动力学参数的比较则可以解释其 F 差异的原因:通过 C_{max} 、 T_{max} 可以判断是否因为吸收程度的改变导致了 F 的差异; k 、 $t_{1/2}$ 、MRT 则可以帮助判断 F 的差异是否与目标单体体内消除情况改变有关。例如:Wu H 等^[6]研究双丹复方和丹皮对芍药苷的代谢影响,通过比较各组间 AUC_{0-t} 、 $AUC_{t-\infty}$,发现双丹复方和丹皮能提高芍药苷的 F;通过 MRT 的对比得到 F 改变的原因——抑制芍药苷的消除,而与吸收无关。

目标单体的代谢过程被改变的原因是多样的,具体的原因要结合自身实验设计以及复方中其他成分的药理作用做出判断,较常见的原因有:肠道菌群数量和活性被复方中的其他物质改变,导致肠道内微生物对目标单体的作用减弱或加强,影响了目标单体进入血液的数量及形式;肠壁及肝脏内的药物代谢酶和药物

转运蛋白被其他成分抑制或诱导,引起首过效应加强(发生)或抑制(消失),进而改变进入血液的药量,以及由肝药酶活性改变后引起药物代谢速率变化。例如,Wu H 等^[6]认为,芍药苷的 F 被双丹和丹皮提取物提高是因为双丹和丹皮提取物中具有抑菌作用的成分抑制了肠道菌群的活性,使得芍药苷在肠道内代谢减少,从而提高血药浓度;Xiao F 等^[16]认为桂枝茯苓丸提取物影响其中三种三萜酸代谢,这与桂枝茯苓丸中其他有效成分的抑菌作用以及肠道内药物转运蛋白——P 糖蛋白(P-glycoprotein)有关。

另外,还可以从中医理论角度探讨复方对药物代谢的影响。黄熙和陈可冀在其“证治动力学”的基础上提出了“复方药代动力学”和“辨证药代动力学”概念^[5]。复方药代动力学指复方的药物配伍(君臣佐使)能显著影响彼此化学成分的药代动力学参数,并与疗效和毒副作用密切相关,能验证中医“相须、相使”等七情理论;辨证药代动力学指药物在不同证者体内的药代动力学参数有显著差异,这种差异与疗效和毒副作用显著相关,经辨证施治后这种差异可减轻和消失。例如,Huang X 等^[17]发现,四君子汤的有效成分——川芎嗪在脾虚证模型和正常大鼠体内的代谢迥异,阿魏酸在血瘀证模型和正常兔体内的代谢大不相同,而四君子汤能改善这种差异,使它们恢复正常。Zheng Q 等^[18]认为天麻与川芎联合用药时天麻素代谢的改变与中药川芎引药上行作用有关。

3 结语 中药复方作为中医药存在的一种重要形式,值得不断运用现代自然科学的理论和方法进行探索。中药复方的有效性体现在各方面,不仅可以从传统模型评价药效角度展现,也可以药代动力学的视角进行探讨。药物间的相互作用是普遍的,中药复方含有多种成分,它们之间必然存在着彼此间的直接相互作用以及通过对机体间接发生的相互作用。药代动力学作为研究药物体内代谢规律的有利工具,可以揭示中药复方的复杂成分间相互作用的规律,进一步为中医药的有效性提供实验依据。

中医药现代化的一项重要任务是利用现代科学技术为中医学去糟粕,取精华,从而谋求新的生命力。“去其糟粕,取其精华”的内涵既包含了理论层面的,更体现在实际应用中,即如何在临床实践中更好地发挥中医药的疗效。提取复方中有效的单体,使用纯化的有效单体取代汤剂、散剂等传统用药方式是提高药效的一个有效手段。传统的“模型—指标—药效”评价模式能筛选出对模型有效的单体,利用药代动力学的方法能发现对有效单体的代谢起到协同作用的单体

物质;两类单体的组合还原了复方的完整性,使得利用现代化的纯化制剂达到并提高传统复方临床疗效的设想有了更大的实现可能。

参 考 文 献

- [1] De Smet PA. Herbal remedies [J]. *New Engl J Med*, 2002, 347(25): 2046-2056.
- [2] De Smet PA, Brouwers JR. Pharmacokinetic evaluation of herbal remedies. Basic introduction, applicability, current status and regulator needs [J]. *Clin Pharmacokinet*, 1997, 32(6): 427-436.
- [3] De Smet PA, Rivier L. A general outlook on ethnopharmacology [J]. *J Ethnopharmacol*, 1989, 25(2): 127-138.
- [4] Homma M, Oka K, Niitsuma T, et al. Pharmacokinetic evaluation of traditional Chinese herbal remedies [J]. *Lancet*, 1993, 341(8860): 1595.
- [5] 黄熙, 陈可冀. “证治药代动力学”新假说的理论与实践 [J]. *中医杂志*, 1997, 38(12): 745-747.
- [6] Wu H, Zhu Z, Zhang G, et al. Comparative pharmacokinetic study of paeoniflorin after oral administration of pure paeoniflorin, extract of *Cortex Moutan* and Shuang-Dan prescription to rats [J]. *J Ethnopharmacol*, 2009, 125(3): 444-449.
- [7] Xu S, Peng J, Li Y, et al. Pharmacokinetic comparisons of rutaecarpine and evodiamine after oral administration of Wu-Chu-Yu extracts with different purities to rats [J]. *J Ethnopharmacol*, 2012, 139(2): 395-400.
- [8] 黄熙, 范荣, 张海男, 等. 生物方剂分析药理: 阐明方剂吸收生物活性成分的研究策略 [J]. *中草药*, 2010, 41(3): 337-339.
- [9] Huang X, Qin F, Zhang HM, et al. Cardioprotection by Guanxin II in rats with acute myocardial infarction is related to its three compounds [J]. *J Ethnopharmacol*, 2009, 121(2): 268-273.
- [10] Lu T, Song J, Huang F, et al. Comparative pharmacokinetics of baicalin after oral administration of pure baicalin, *Radix Scutellariae* extract and Huanglian Jiedu Tang to rats [J]. *J Ethnopharmacol*, 2007, 110(3): 412-418.
- [11] Upadhyay D, Dash RP, Anandjiwala S, et al. Comparative pharmacokinetic profiles of picrosides I and II from kutkin, *Picrorhiza Kurroa* extract and its formulation in rats [J]. *Fitoterapia*, 2013, 85: 76-83.
- [12] Gao R, Lin Y, Liang G, et al. Comparative pharmacokinetic study of chlorogenic acid after oral administration of *Lonicerae Japonicae* Flos and Shuang-Huang-Lian in normal and febrile rats [J]. *Phytother Res*, 2014, 28(1): 144-147.
- [13] Zeng MF, Pan LM, Zhu HX, et al. Comparative pharmacokinetics of baicalin in plasma after oral administration of Huanglian Jiedu Tang or pure

- baicalin in MCAO and sham-operated rats[J]. *Fitoterapia*, 2010, 81(6): 490-496.
- [14] Wang CH, Wang R, Cheng XM, et al. Comparative pharmacokinetic study of paeoniflorin after oral administration of decoction of *Radix Paeoniae rubra* and *Radix Paeoniae alba* in rats[J]. *J Ethnopharmacol*, 2008, 117(3): 467-472.
- [15] Feng C, Liu M, Shi X, et al. Pharmacokinetic properties of paeoniflorin, albiflorin and oxypaeoniflorin after oral gavage of extracts of *Radix Paeoniae rubra* and *Radix Paeoniae alba* in rats[J]. *J Ethnopharmacol*, 2010, 130(2): 407-413.
- [16] Xiao F, Li Q, Liang K, et al. Comparative pharmacokinetics of three triterpene acids in rat plasma after oral administration of poria extract and its formulated herbal preparation: Guizhi Fuling Capsule[J]. *Fitoterapia*, 2012, 83(1): 117-124.
- [17] Huang X, Ren P, Wen AD, et al. Pharmacokinetics of traditional Chinese syndrome and recipe: a hypothesis and its verification (I)[J]. *World J Gastroenterol*, 2000, 6(3): 384-391.
- [18] Zheng Q, Yue PF, Wu B, et al. Pharmacokinetics comparative study of a novel Chinese traditional herbal formula and its compatibility[J]. *J Ethnopharmacol*, 2011, 137(1): 221-225.

(收稿:2013-12-21 修回:2015-04-26)

第十八次中国中西医结合学会大肠肛门病专业委员会学术会议纪要

由中国中西医结合学会大肠肛门病专业委员会主办、甘肃省外科学专业委员会结直肠肛门外科学组、兰州军区兰州总医院承办的“第十八次中国中西医结合学会大肠肛门病专业委员会学术会议”于 2015 年 8 月 28—30 日在甘肃兰州胜利召开。

本次大会针对结直肠肛门良性疾病、恶性肿瘤、胃肠功能性疾病等领域的新理论、新技术、新方法,特别是中西医结合等特色内容作了精彩而富有启发性的专题报告。会议开始前,由汪建平、郑明华、任东林教授,为多年来献身我国肛肠事业的尹伯约教授、马东旺教授及日本友人肛肠外科专家高野正博先生颁发了大肠肛门病专业杰出贡献奖,本次奖项的设立是专业委员会史无前例的。大会特别邀请汪建平、郑明华、兰平、邱辉忠、马东旺、张燕生、李国栋、尹伯约、高野正博、刘宝华、丁义江、杨向东、钱群等教授参会,同时也邀请郑民华、任东林教授分别就 3D 腹腔镜结直肠手术和肛门括约肌损伤的股薄肌成形术进行实况演示。大会参会代表 1 000 余名,共收到论文 300 余篇。

本次大会名誉主席汪建平教授就中低位直肠癌三种新辅助治疗方案进行了比较,与术前 5-FU 联合放疗相比,mFOLFOX6 联合同期新辅助放疗患者的 PCR 高,单纯 mFOLFOX6 新辅助化疗患者有相似显著降期率,且毒性和术后并发症发生率较低。上海瑞金医院郑民华教授介绍了一种新的腹腔镜结直肠癌的入路方式:头侧中间入路,为直肠癌腹腔镜手术又提供了新的思路。兰平教授通阐述了结直肠手术中关键步骤、技巧及技术难点。兰州军区兰州总医院结直肠外科高峰主任对梗阻性直肠癌的处理策略提出了先结肠造瘘缓解梗阻,再实施新辅助化疗、手术、辅助放疗的序贯综合治疗方案。北京协和医院邱辉忠教授介绍了早期直肠癌局部切除手术的适应症、手术方法及注意事项。哈尔滨医科大学王锡山教授提出了类 Notes 术的 10 个术式。王自强、刘蔚东、胡志前、庞黎明、郑建勇、康亮等教授分别从不同角度就腹腔镜下结直肠手术的疗效、规范及评价进行了阐述。第三军医大学大坪医院普通外科全军便秘诊治中心刘宝华教授对目前便秘诊断及外科治疗国内外新进展进行了系统回顾。成都肛肠专科医院院长杨向东教授认为,全结肠和部分直肠切除,行回、直吻合术,是目前治疗慢传输型便秘的首选术式,疗效可靠。并就便秘手术治疗中的一些问题进行了探讨。童卫东教授对直肠前切除综合征患者生活质量与排便功能调查,发现该手术后患者胃肠道生活质量、排粪功能及健康状况随时间延长而明显改善。兰州军区兰州总医院结直肠外科徐明医生对科室高峰主任团队近年来开展的便秘手术新术式做了介绍,该手术将盲肠 90° 转位同直肠吻合治疗慢传输型便秘,为结肠慢传输型患者的便秘手术提供了新思路。武汉大学中南医院钱群教授就出口梗阻型便秘再手术的原因、时机及适应症做了详细阐述。傅传刚、黄忠诚教授分别对巨结肠性便秘的诊治及术式选择做了系统讲解。南京中医药大学第三附属医院副院长丁义江教授从五个方面为大家解读了大便失禁诊治临床共识。大肠肛门病专业委员会主任委员任东林教授的讲座《吻合器治疗痔病——“爱恨”相随 15 年》,提出吻合器治疗痔病已经不再关心其疗效,而是更多的关注其技术的规范性,尽可能减少治疗对肛门功能的影响,及防止其严重并发症的发生。来自日本高野医院的高野正太先生认为双侧胫后神经刺激对缓解肛门直肠部位疼痛有一定的效果。中山大学第六医院周智洋教授从影像学角度提出了 MRI 能较准确地定位肛瘘内口、瘘管及脓肿,是肛瘘诊断的一种有效的检查方法。张燕生教授介绍了用中西医结合的方法治疗会阴部产气性坏死性筋膜炎的体会。早期局部治疗是彻底清创并中药坐浴,可使组织坏死得以有效控制,全身性炎症反应明显减轻,是获得最佳治疗性价比的关键。

此次会议,全国从事大肠肛门病的工作者已达成更多的共识。与会代表各抒己见,讨论热烈,学术气氛浓厚。历时两天的学术会议,在和谐、合作、繁荣、创新的氛围中圆满结束。

(中国中西医结合学会大肠肛门病专业委员会 整理)