

论 坛

“证治药动学”新假说的理论与实践

黄 熙¹ 陈可冀²

主题词 中药学 @ 证治药动学新假说

1991年,我们提出了“证治药动学”新假说,以该假说为核心,从当年至1996年分别获得多项国家自然科学基金等基金的资助项目。在此,对证治药动学理论与实践进行回顾与展望。

1 新假说的概念

证治药动学分为“复方药动学”和“辨证药动学”两部分。复方药动学这一术语因为无法区分是用血药浓度(分析化学)法还是非血药浓度法(非分析化学法,如药理效应法、药物累积法等)来研究药动学,所以新近将新假说修正为“复方效应成分药动学”,这一专业名词术语可以明确地表述为复方在体内的活性或毒性成分药动学。其中“效应”既可以是活性效应、也可以是毒性效应。复方效应成分药动学指方剂的药物配伍(君臣佐使)能显著地影响彼此在体内化学成分的药动学参数,并与疗效和毒副作用密切相关,能验证中医“相须、相使”等七情理论是否正确。辨证药动学指药物在不同证者体内的药动学参数有显著差异,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。这里的“药物”既可以是源于中草药的化学成分单体,也可以是西药单体;既可以是单味中药“小复方”,也可以是2味或以上的大复方。

所测定的效应成分既可以是母方中的原形单体及其代谢产物、也可以是母方中不含有的新成分,既可能是1个、也可能是多个化学成分之和。新成分的来源无非是:母方在体外共煎时发生了化学成分的结构改变,或母方中的原形单体被机体作用后产生的代谢物或新结构成分。

2 新假说及其理论要素的创新与独特

目前国际上占主流和主导地位的学术观点认为方剂体内化学成分不能或难以或没有必要进行定性定量(即否定论观点),因为方剂体内化学成分太繁杂、不清楚或不能代表母方的效应。这是完全否定论,这种否定

论认为复方粗制剂不科学,所以不研究复方或仅把复方药效研究作为单体成分筛选的最初途径。另一种部分否定论虽肯定复方的良效,但认为方剂进入体内成分不能测定,所以采用药理效应法、药物累积(中毒)法和生理药物动力学模型等非血药浓度的方法。而本文新假说的概念至今未见文献报导,与上述否定论相比形成鲜明对照的理论5要素,其创新和独特之处在于方剂进入体内化学成分:(1)能定性定量;(2)与母方效应相关;(3)数目有限;(4)之间存在药动学—药效学的相互作用;(5)可产生新生理活性物质。其中前3个要素是研究复方效应成分动力学的3个必不可少的先决条件。辨证药动学除概念内涵外,还包括机体可能存在着至今鲜为人知的处置中药复方的特殊规律。

如果能从理论与实践上论证方剂体内成分能定性定量,这就为解答方剂疗效的物质基础,铺平了道路。

3 新假说的理论与实验依据

3.1 定性定量论:理论依据如下。

3.1.1 植物化学研究表明,许多常用中药(组成许多常用复方)的主要化学成分已研究较为深入,中药方剂在体内起作用的物质基础离不开上述化学成分。

3.1.2 常用化学成分在生药中含量的定性、定量及这些单体服用后在血清的定性、定量方法已经建立。中药化学成分在体外能够被分离、纯化、鉴定和定量,同样也能在体内进行。分析与制备性高效液相色谱、紫外、红外、质谱和核磁共振谱、X射线衍射仪,尤其是三维高效液相色谱、气质与液质联用仪,特别适用于复方体内多组分的快速定性定量,这就为验证新假说提供了强有力的分析手段。

3.1.3 常用单体、单味生药及由生药组成的常用方剂(如补阳还五汤、冠心病II号、血府逐瘀汤)的药效学研究均较深入,为寻找体内能代表母方效应的成分,为本文新假说所倡导的下述研究模式提供了条件:服用冠心病II号等方药,定性、定量体内的阿魏酸等成分,比较阿魏酸等单体与母方的药物效应,以确定与母方效应相关的成分,在上述比较药效学研究中,阿魏酸等单体剂量需等同于复方中含量。另外还可以比较复方在体内几种成分的浓度—效应关系,依据相关系数的密切程度以确定能代表母方的效应成分。

1 中国人民解放军第四军医大学西京医院,陕西省西安市长乐西路17号(710032)

2 博士后导师

收稿日期:1997-05-20

3.1.4 中药中含有高含量的化学物质,如芍药、甘草中芍药甙和甘草酸的含量分别达3%~8%和10%,服用常规剂量的芍药和甘草后,100mg以上的芍药甙和甘草酸进入血中肯定能被定性定量。

直接实验证据如下。

自1985年以来,许多学者分别用二维和三维色谱、四谱、气-质和液-质联用仪等,定性定量了甘草芍药(附子)汤、小柴胡汤、三黄泻心汤、当归复方、天麻制剂、吴茱萸复方、当归四逆加吴茱萸生姜汤、柴朴汤、麻黄附子细辛汤、小青龙汤和速效救心丸等方服用后血中的甘草次酸、大黄酸、桂皮酸、6E,12E-十四碳二烯-8,10-二炔-1,3-二醇、厚朴酚、二羟基二氢厚朴酚、甘草酸、川芎嗪、麻黄碱、伪麻黄碱、黄芩甙、黄芩素、阿魏酸、天麻素、龙脑和异龙脑等,并研究了它们的药动学。均是在使用了高尖性能的分离、结构分析仪器对体内方剂化学成分进行鉴定后,然后进行定量。

3.2 与母方效应相关论:方剂效应的物质基础必然是方剂进入体内的化学成分及其相关成分。体内方剂来源的化学成分能够代表该方整体疗效。如柴朴汤治疗支气管哮喘的疗效是阻碍 11β -羟类固醇脱氢酶,方中甘草酸要以40mg给予成人口服才具有以上疗效,但该方仅含10mg,用相当于该方中含有的厚朴酚和甘草酸含量的浓度进行体外阻碍 11β -HSD对比实验,发现甘草酸无阻 11β -HSD作用,而厚朴酚具有这一特殊活性。这一实例说明:经过方剂体内化学成分定性和量效关系研究,方剂来源的化学成分可以代表整方的药效。

3.3 数目有限论:方剂服后进入体内能被测到的且有意义的化学成分数目远非人们想象的复杂和繁多,虽然未见专门研究,但自1985年以来的所有文献均只测到2~4个,即使用三维色谱、气-质和液-质联用仪测定亦是如此。其理论依据为:中药中许多化学成分含量很低,平均分布于体液后便不能被检测出来;煎煮时不能全部溶出;汤液中未被充分溶出的成分又不能全部通过胃肠道被吸收入血液;大复方中仅少数单味药中的化学成分含量高达1%~5%以上。我们推测改进分析方法,所测到的方剂体内化学成分数目将多于2~4个,因为大部分方法均使用有机溶剂提取生物样品,损失了水溶性成分,如能创造一种新方法既能提取脂溶性成分又能提取水溶性成分,然后进行测定,将多于2~4个成分,但将远少于体外复方制剂中化学成分数目或人们想象中的数目。我认为改进方法测出过低的成分也没有意义,因为任何强效物质均要达到一定量,才能有意义。

实际上,以上三要素是解决方剂体内成分“能否测?测什么?是否有意义?”的三大难题。所以新假说前三要素是研究方剂药动学、探索复方药效物质基础的

前题。

3.4 药动学相互作用论:方剂药物配伍引起的疗效变化,是通过方剂体内成分的血药浓度及其药动学参数的变化而诱导的。寺泽捷年用酶标免疫法测定了大鼠服甘草复方后体内甘草酸浓度,成功地证明甘草伍芍药可明显提高甘草酸浓度。

3.5 可产生新生理活性物质论:机体的胃液、酶系统、肠道菌群作用于进入体内的方剂成分,完全可能产生新成分。单一成分的西药进入体内后被代谢成新成分的实例不胜枚举,复方多成分进入体内后产生新成分必定更为丰富。小松健一等用HPLC荧光法测定到一种可能的生理活性成分—吴茱萸成分活性基与机体相互作用形成。

辨证药动学的科学依据:笔者认为,文献表明药动学与遗传及基因异常相关,证也与遗传基因相关并且可用基因工程方法复制出证的动物模型。那么证与药动学同样地可能密切相关。相当多的事实表明疾病状态可明显影响药动学参数,那么证的病理生理状态同样将影响药动学参数。血流动力学异常影响血药浓度初值,同样可影响全套药动学参数,血瘀证动物模型存在血流动力学障碍,同样地其药动学可能富有特征。影响药动学的肠道菌群紊乱、胃肠动力学障碍等因素在中医脾虚证动物模型和脾虚患者均存在,当然脾虚状态可能影响药动学参数。1986年田中茂等用HPLC测定口服三黄泻心汤后人体血中大黄酸的浓度,其不同证者的大黄酸浓度有差异,给辨证药动学假说提供了初步实验证据。

4 我们的实验证据

我们分别以川芎制剂和血瘀证为工具药和模型,为验证新假说进行了系列研究:(1)川芎丹参普通煎煮汤剂中川芎嗪和阿魏酸等含量测定;(2)建立了大鼠、狗口服和静注多种川芎复方制剂及川芎嗪制剂后血清中川芎嗪浓度的测定法;(3)制作了利水平诱导的脾虚血瘀证大鼠模型、高分子右旋糖酐诱导的全身性血瘀证兔和犬模型、冠状动脉定量狭窄犬模型,并结合中医药理论研究模型形成机理,观测指标包括肠道菌群、胃肠激素、血液流变学、血流动力学等指标,并用名方进行反证;(4)证对药动学影响的机理研究。结果表明:丹参伍用明显地影响川芎在大鼠血清中川芎嗪药动学参数;川芎复方在体内的川芎嗪C-T曲线的双峰现象与效应相关,尤其在证状态下更为明显。脾虚大鼠川芎嗪药动学特征与血液流变学、胃肠动力学、肠道菌群的异常相关;四君子汤能部分地予以调正;心血瘀阻犬的川芎嗪药动学特征与血流动力学异常相关;全身血瘀兔阿魏酸药动学特征与血液流变学相关;川芎嗪和阿魏酸单独或联合应用对麻醉狗的血流动力学有

明显影响;建立了人服用川芎煎液后血清阿魏酸等浓度的测定法并研究了其药动学,人服用川芎复方后血中阿魏酸定性定量方法远较川芎嗪成功。

5 理论要素之间的相互关系及其辩证分析

必须全面、辩证地分析新假说的5要素,才能有助于理解和掌握要素之间复杂而多变的两两关系。限于篇幅,本文不想全方位演绎这种排列组合很多的相互关系,但强调这种关系主要体现为相互依存、对立和统一的关系。方剂进入体内的某一、某几个成分在能定性定量(要素1)后,既可体现其余某1或某几个要素,也可不体现。方剂进入体内成分既可全部体现5要素,也可以全不体现。在体现某要素时,既可全部体现也可部分地体现。这取决于许多因素(实验设计、分析方法和真实情况)。新假说5要素中每一要素,均有一定的前题条件和限制。

前文已述足够的实验证据表明方剂进入体内成分完全能定性定量(支持要素1),并且阐述了许多理论依据,但这并不意味着方剂中包含的所有成分均能定性定量。相反,绝大部分方剂成分在体内不能定性定量,其充分的理论依据正好支持要素3—方剂进入体内能被测到且能诱导母方药效的成分的数目是有限的。显而易见要素1和3之间体现了一种协调的相互依存、对立和统一的关系,余下要素可依此类推。

其他要素之间均可以进行这种合理的推绎。本文认为运用已完善后的该假说及其要素,加上正确的分析方法,在高精尖分析仪器和科学的设计方案的支持下,可以逐步地阐明许多中药方剂药效的物质基础,可以较好地指导该领域的许多科学研究。

6 假说的意义

在证治药动学新假说指引下,建立方剂药效成分血清浓度测定方法,并进行方剂的药动学与药动—药效相关研究,将开辟中医药学、中西医结合科学、现代药理学和治疗学研究的新局面。

6.1 开辟和开创中药药剂学领域的新概念和新方法。根据方剂体内效应成分制订中药材饮片、复方中药制剂和中成药质量控制的新标准,改变目前的研究方法和顺序,避免中药制剂学继续走入歧途。目前的研究方法是:在不知道某一单体化学成分是否进入体内的情况下,就将其作为中药的质控标准,这既盲目又很容易出错。我们的方法是先确定该单体成分能否在机体内出现,再取舍是否将其作为质量控制标准。

6.2 创制全新概念的中药复方新药,其良好疗效、体积小、稳定性强和药效物质清楚等参数远胜于日本等的水煎、过滤及有机溶剂提取的干燥的颗粒剂型。这种新概念复方新药是在中医理论指导下,在中医长期临床经验的基础上全部由天然中药成分组成,与母方在体内成分谱基本一致。

6.3 全新概念中药新药(方剂),易于建立血药浓度测定方法,易于静脉途径给药,以此进行方剂治疗药物监测,而带来中医治疗学的首次革命和现代治疗学的第二次革命。

6.4 可以从机体与方剂相互作用产生新生理活性物质角度,开创一条先导化合物筛选的新途径,从而大大丰富现代化学药品一类新药发现与发掘的源头。

6.5 方剂一个药,由于多成分与疾病多环节的病因病理吻合,其疗效更优于一个西药,甚至一群西药的联合治疗,因此可完善和发展现代治疗学概念,根本性地改良现代医学相对性的一元论治疗学观点,加深对疾病本质的认识。

6.6 使证本质研究获突破。一个确有良效的方剂的效应成分谱的适应症和所能调整的机体病理生理学指标,可能就是证的客观指标。这种大样本研究的科学数据,可能便是证客观指标的规律。

注:本课题系国家自然科学基金资助项目(No. 39100139, 39570870, 39670865)

中国中医研究院培训中心 1998 年招生通知

中国中医研究院是中国中医药研究和医疗教学的重要基地。我中心依托中国中医研究院科研医疗教育的优势,为国内外广大医务人员提供一个学习深造交流的机会,帮助他们提高中医药理论和医疗水平,更好地服务于患者。

1. 任志远中国传统针灸刀(即小针刀)疗法;确立功古长圆针疗法的现代临床应用专题研修班,适应证:经筋顽痹、腰腿疼痛、颈椎病、肩周炎、骨质增生、椎间盘突出等近30种病证。该班由二位教授主讲而教。学习时间:1998年3月6日至3月12日;1998年8月10日至8月16日,学费680元。2. 高级中医肾病学、中医智慧学研修班,传统中医药治疗肾病疗效优势突出,且日益引起国际学术界的重视,为充分发挥中国中医研究院肾病学学科和优势,我中心特举办此班。该班重点介绍我院著名肾病学专家时振声教授的学术思想,常见肾病的中医治疗经验以及我院研究治疗肾病的新进展、新思路、新方法等。学习时间:1998年3月17日至3月23日;1998年8月21日至8月27日。学费:680元。3. 全国高级中医进修班:学心时间:1998年3月24日至4月5日;1998年8月28日至9月8日。学费680元。4. 全国继承名老中医经验研修班,学心时间:1998年4月6日至4月17日;1998年9月10日至9月21日。学费:680元。5. 全国高级中医肛肠病研修班,学习时间:1998年4月20日至4月29日。学费:680元。6. 全国高级推拿按摩研修班,学习时间:1998年5月4日至5月15日。1998年10月5日至10月16日。学费680元。7. 全国高级针灸临床应用研习班,学习时间:1998年10月18日至10月29日。学费:680元。以上各班学习结业后颁发结业证书。食宿统一安排、费用自理。联系地址:北京东直门内北新仓18号中国中医研究院培训中心。邮政编码:100700。联系人:沙力、狄福金。电话:(010)64075193, 64062096。

(广告编号:9712-10)