

基于血清药理学中药复方时效关系研究

林圆圆¹ 杜武勋^{2*} 张少强² 许艳伶¹ 张 斐¹ 王智先¹ 丛紫东¹ 罗庆盛¹

(1. 天津中医药大学研究生院, 天津市南开区鞍山西道 312 号, 300193; 2. 天津中医药大学第二附属医院)

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81173159); 国家自然科学基金青年基金资助项目

(81102534, 81001512); 天津市中医药管理局中医、中西医结合科研课题(11053)

* 通讯作者: enduwux@yahoo.com.cn, (022)60335344

[摘要] 中医学历来重视对中药复方时效关系的研究, 在中医经典古籍中多有论述。中药复方时效关系的研究包括起效时间、维持时间、减弱时间、消失时间。中药血清药理学研究方法的提出和不断拓展为中药复方的时效关系规律的探索和研究提供了新的思路和方法, 通过基于血清药理学的中药复方时效关系的研究, 可进一步建立和完善中医药“病—证—方—量—时—效”理论体系, 对推动中医药事业的快速发展具有重大意义。

[关键词] 中药复方; 时效关系; 血清药理学

药物在体内的浓度随时间而变化, 表现为药效的显现、维持、减弱及消失过程, 用时间与药效的曲线来表达这种时间与药效的关系, 即为时效关系。中药及其复方具有多成分、多途径、多靶点协同作用的复杂性, 这使得中药药效物质基础、作用机制、药效和安全性评价不易明确, 从整体到组织器官、细胞和分子水平都很难进行全面系统的研究。时效关系虽然在药理学中有着明确的论述, 但中药复方的时效关系并未引起人们足够的重视, 并成为研究的难点。中医学也必须建立和发展自己的药物时效关系学。中药血清药理学的不断发展, 为中药复方时效关系的研究提供了新思路和新方法, 加快了中医药现代化和国际化的进程。

1 中药复方特点

中药复方是中医整体观、辨证论治理论精髓的具体体现, 亦是直接落实到临床防病、治病以体现临床疗效的关键环节和主要形式, 其中蕴含了丰富的中医理论、深刻而复杂的科学内涵, 已被上千年的临床实践和现代科学研究所肯定。中药复方突出的特点是多组分活性, 多靶点、多途径协同作用, 突出多层次、多脏器、多水平调节过程, 其研究一直是中医药现代化研究的重点与难点之一。我国近年来复方体外药理研究取得了许多进展, 但与化学药物和国外某些复方药理研究相比仍有较大差距。

“方从法出, 法随证立”。证候是中医学整体观、辨证论治、复方干预这一特色诊疗体系的核心内容。在“病证结合、方证相应”, “君、臣、佐、使”, “药物七情”及“药性配伍”理论指导下的中药复方配伍, 体现

的是整体功效, 系统论思想贯穿始终, 各单味药间并不是孤立的, 而是既相互促进, 又相互制约, 绝不是单味中药功效的简单叠加, 因为随着复方中各味中药之间药性的相互影响, 单味中药的功效自然会发生变化。

2 古代中医学对复方中药时效关系的认识

中医学很早就认识到药物的时间与效应之间的关系, 许多论述散见于古典医籍中。清代著名医学家徐灵胎就曾讲: “病之愈不愈, 不但方必中病, 方虽中病而服之不得其法, 则非无功, 反而有害, 此不可不知也!”可见正确的服药方法对疾病的向愈有着至关重要的作用。中药的服法包括正确的服药时间及频次, 这些多根据药物药性、作用持续时间等制定, 例如张仲景《伤寒论》中提及的顿服、先食服、食前服、昼日服、常服、昼夜服等不同的服药方法, 均有助于疾病向愈, 甚至事半功倍。若有违药物特点服药间隔过长, 药效则难以发挥, 间隔过短, 则易产生耐药或毒副作用, 影响疗效。

古人非常重视“天人合一”, 如唐代孙思邈在《备急千金要方》中记载: “凡人春服小续命汤五剂及诸补散各一剂; 夏大热则服肾沥汤三剂; 秋服冬服药酒两三剂, 立春则止, 此法终身常示, 则百病不生”。提示我们治病用药当顺应天时的自然变化, 据人体的气血盛衰而调之。《素问·脏气法时论》强调, 治疗用药“必知天地阴阳, 四时经纪”; “合人形以四时五行而治”。《神农本草经》中对服药时间有明确要求, 曰“病在胸膈以上者, 先食后服药; 病在心腹以下者, 先服药而后食; 病在四肢血脉者, 宜空腹而在旦; 病

在骨髓者,宜饱满而在夜”。《汤液本草》云:“药气与食气不欲相逢,食气消则服药,药气消则进食,所谓食前食后盖有义在其中也。”可见用药时间与所治病症有着密切关系。《医学衷中参西录》云:“白虎承气汤初服此药后,迟两点钟,若腹中不见行动,再服第二次。若腹中已见行动,再半点钟,大便已下者,停后服。若仍未下者,再将第二次药服下。”以大便通与不通为判断疗效标准,通过服药的时间和频率观察疗效,说明古代医家已经注意到药效与时间的关系。又如《伤寒论》中关于抵当丸、桂枝汤等方药服法的论述,亦反映出根据病情变化选择适合的服药时间间隔和频次以维持药物在体内的浓度,发挥药物的时效性,以促进疾病迅速向愈。

虽然古代文献在方药时效关系上有诸多论述,但并未能阐明其原因,现有的研究结果也未能给予其足够的理论支撑,故研究中药复方的时效关系对临床用药更加合理科学,提高临床疗效,推进中医药现代化、国际化,具有至关重要的作用,而日益发展的血清药理学为其提供了新的研究方向。

3 基于血清药理学研究方法的复方中药时效关系研究

中药复方血清药理学概念由日本学者田代真一于1984年在第一届和汉医药学会上首次正式提出。1997年以王喜军为代表的科学研究者将中药血清药理学的概念与理论方法引入中国医药研究领域,中药血清药理学方面的研究随之开展起来。其方法主要是指将中药或中药复方经口给药一定时间后采集血液、分离血清,用含有药物成分的血清进行体外实验的一种半体内实验方法,它是近年来兴起的一种适合中药特点的更加科学的中药药理学实验方法。其以含药血清在体外的药理效应来反映药物在机体内的作用,产生的药理效应又与含药血清中的药物浓度直接相关。由于含药血清的血药浓度真实地反映了当时机体的血药浓度,在其他条件一致的情况下,主要与给药剂量有关。在一定范围内,动物给药剂量越多,其吸收进入血循环的药物就越多,血药浓度就越高,因而所取含药血清的体外药理效应就越强。同时药物进入体内后,不同药物剂量因其在体内的吸收、分布、代谢、排泄不同,血药浓度达峰时间、起效时间亦不同。中药复方含药血清药理研究的规范化、标准化依赖于其方法学研究的不断发展。血清药理学为中药药理研究提供了新的思路和途径,故在中药尤其是中药复方时效关系研究方

面显示出重要作用。

3.1 基于血清药理学研究方法的复方中药时效关系研究现状

血清药理学在研究方法上已进行了较为系统的研究,除了量效关系外,中药复方药物血清的时效关系亦是研究的重要部分。时效关系的研究对于选择用药的间隔时间,维持体内的药物浓度,提高疗效及避免给药时间过短、过频而造成药物蓄积中毒和及时观察给药后病情的变化具有重要意义。在临床上,对一个药物疗效的评价,除要考虑其适应症和剂量外,还要明确给药的间隔时间,以达到最佳治疗效果,加快疾病向愈的速度。以中药复方血清药理学研究方法为基础,研究药物作用的时效关系,已取得一定成果。例如,大补阴丸(汤)含药血清对异常免疫机能状态下的T、B淋巴细胞活性具有明显的免疫抑制作用,且在1~1.5h时作用最明显^[1];给药后不同时间取血所获得的药物血清对缺氧内皮细胞活力的影响存在一定差异,给予化浊行血汤后不同采血时间的含药血清的保护缺氧内皮细胞的作用存在差异,具有一定时效关系,以每天2次灌胃连续3天,并在末次灌胃90min后取血所得药物血清药理效应最佳^[2];玉屏风散含药血清在60~120min时相对胸腺细胞凋亡具有明显抑制作用($P<0.01$ 或 $P<0.05$),60min时相含药血清的抑制作用最强,为达峰时相^[3]。

3.2 基于血清药理学研究方法的复方中药时效关系研究的优势

中药复方血清药理学研究主要是针对中药及其复方成分复杂多样的特点而设,其可信度、科学性、可行性都较中药煎剂或粗提物直接给药进行中药药理研究具有一定的优势。该方法可防止中药粗制剂本身因含有较多的杂质,直接加入体外反应体系,其酸碱度、渗透压、鞣质和无机盐等非特异性理化因素,严重干扰实验,导致实验的假阳性或假阴性结果,从而增加实验结果的可靠性和科学性。中药复方血清药理学研究还能真实反映中药在胃肠道消化吸收、再经生物转化、最后产生药理效应的过程,并代表了药物在体内产生作用的真正有效成分,亦便于从细胞分子水平阐述复方药物的作用机制,结合血清药物化学可确定、分离药物有效成分,为中药及其复方的药理学及其时效研究开辟新纪元,并具有不可替代的作用。从方法学上解决了中药复方直接应用于离体实验的难点,使中医药研究能在离体实

验中直接与分子生物学技术相结合,推动了中医药现代化的进程。另外,通过对含药血清的成分进行药理学、药动学研究并与原复方粗提物进行比较,可以发现中药复方发挥药效作用的物质基础,为探讨中药复方作用规律提供新思路。

3.3 基于血清药理学研究方法的复方中药时效关系研究中存在的问题及解决思路

3.3.1 中药复方药材的不可控因素 由于中药复方药物的药材受种属、产地、药用部位、采收加工及鉴定检查等诸多因素的影响,含量低微、检测困难的繁多的中药化学物质成分是决定药效的重要物质基础,故成分含量测定是其核心。体外实验反应灵敏,如果复方成分含量变化过大,则药效重复性差,难以准确地反映其药理机制,也无法阐明其物质基础。因此,制备工艺必须稳定,尽量纯化复方粗提物,减少杂质等的影响。对药材的质量严格控制,为研究中药复方血清药理学的时效关系打好基础。

3.3.2 血清本身及实验中外加物质的干扰 中医治病是针对机体的病理状态,由于来自不同生理病理个体的含药血清材料存在物质差异,故研究病理状态下含药血清的作用结果才更真实可信。经过体内反应,血清中的药物浓度往往不是随着给药剂量的增加而增加,导致血清中的含药量往往不能达到药物的临床最大给药量,含药血清进入受试对象体内后药物含量进一步被稀释,成分更加复杂,增加了质控难度。用含药血清后,血清非药物影响的、本身固有的多种生物活性物质及实验中外加物质可能会影响体外实验模型的建立^[4],影响离体细胞的生物活性^[5],多个体系的叠加,使原本已经很复杂的体系更加复杂,其相互影响是用单一的空白对照无法解释的,最终影响实验结果,甚至导致假阳性或假阴性结果。若能与药物动力学—药效模型相结合,同时监测多种成分的血药浓度变化及其药效变化,建立药效—药物动力学—时间的三维模型来研究其相关性,则血清药理学将会在中药复方药物动力学及时效关系研究方面做出巨大的贡献。

3.3.3 给药时间、采血时间的不统一 血清药理学目前还没有形成统一的方案,文献报道的给药方案、时间、采血时间均不统一。目前报道的7~10d法(每天1次,连用7~10d)、3次给药法(连续给药3次,第1、2次间隔20h,第2、3次间隔4h)、2次给药法(第1次给药2h,再以相同剂量重复给药1次)等各种给药方式都是为了达到稳态血药浓度,以便于

药物作用机理的研究^[6]。严格地说,应该按药物半衰期给药,但由于中药及其复方成分复杂,半衰期很难测定。目前针对有效成分不完全清楚及成分复杂难以检测的中药复方的药物动力学研究,有学者提出根据复方的功效主治选择恰当的药效指标,应用生物效应法替代血药浓度测定药物本身在动物体内的半衰期更符合中药特点^[7]。至于给药时间长短方面,目前尚无明确的时间界定,大部分的资料报道以7~10d给药为宜。还有研究表明,连续给药5d和10d,制备的含药血清的生物学效应是相似的^[8]。中药的疗效是复方中多种主要活性成分和次要活性成分的综合效果,具有非加和性。我们应该从整体观点出发,通过运用生物效应法研究中药复方的药动学规律建立起来的时效关系和量效关系方程,从而推算给药剂量与最佳采血时间等^[9]。但中药成分复杂,不同的药物、同一药物的不同成分达峰时间不同,甚至同一药物的不同剂型口服后吸收速度也有区别,不同的机能状态同一种药物的吸收也不一样,需对不同时间分别采血进行预实验,将不同时间的含药血清进行比较后验证预测结果的准确性,进而确定落在血药浓度的高峰期的较理想的采血时间,避免由于药效物质被代谢减少殆尽或尚未吸收造成的假阴性结果^[4],最大可能地增强实验数据的准确性。故应反复摸索给药方案、次数和时间及采血时间,研究中药复方的组方成分的起效时间、持续时间、消失时间等各自的规律特点,以利于中药复方时效关系的进一步探索。

3.3.4 中药复方有效活性成分的不确定性 复方在体内起作用取决于相互影响的多成分,绝不仅是一二个成分所决定的,有些成分可能与其他物质结合,而且各成分之间还会相互影响。因此,复方在体内真正有效的成分很难通过体外实验来模拟。血清药理学的方法亦不能明确中药的入血成分及含药血清中的药效物质基础。因此,血清药理学实验必须结合中药血清药物化学的研究结果,依据给药后入血成分数和量的变化规律从不同层次分解为每一清楚的组成部分,需借鉴先进的现代化的研究方法和技术以有目的、高通量地筛选中药复方的有效成分,并尽可能对复方中各药物的主要成分建立检测质控标准,确立追踪活性物质的主要评价指标,以保证临床主要疗效、药理作用与追踪主要活性成分的评价指标相一致。可结合组成成分的药效与成分分析,认识决定这些药效性能的内在物质基础,这样才能

全面深刻地把握复方药物的药效物质基础、作用机制及时效关系。

4 展望

中药复方时效关系研究应尽量采用新的研究技术和方法,在单味中药时效关系的基础上不断发展中药复方(特别是经典方剂)及其在临床应用中加减小药后的时效关系研究,辨证论治,方证相应,根据制定的效应目标,不断研究基于血清药理学,并结合血清药物化学、血清指纹图谱、药动学、系统生物学等方法的中药复方药物浓度在体内随时间而变化的时效关系,即药效作用的“起效时间—维持时间—减弱时间—消失时间”,并加以文献数据挖掘整理,进一步揭示中药复方药物配伍的深刻内涵、规律及药效物质基础、作用机制,从而为明确中药复方时效关系规律提供科学依据,建立完善中医药“病—证—方—量—时—效”理论体系。

参考文献

- [1]赵毅,董群.大补阴丸含药血清对自身免疫病模型小鼠T、B淋巴细胞活性影响的时效关系[J].皖南医学院学报,2006,25(1):7-11.

- [2]刘倩,马学盛.化浊行血汤含药血清血管内皮保护作用及其体内给药时效差异的研究[J].时珍国医国药,2009,20(10):2501-2502.
- [3]王贤喜,明亮,梁春敏,等.玉屏风散含药血清影响胸腺细胞凋亡的时效关系[J].贵阳医学院学报,2003,28(5):383-388.
- [4]包金凤,刘国卿.中药血清药理学的方法学研究概述[J].药学进展,2000,24(2):89-92.
- [5]刘成海.中药复方体外药效研究思考[J].中药新药与临床药理,2000,11(1):53-57.
- [6]颜敏,刘建平.中药药物动力学研究进展[J].药学进展,2005,29(6):260-265.
- [7]高海,李秀岚.中药药物代谢动力学研究进展[J].动物医学进展,2007,28(8):94-98.
- [8]Bochu W, Liancai Z, Qi C. Primary study on the application of serum pharmacology in Chinese traditional medicine[J]. Colloids surf B Biointerfaces, 2005, 43(3-4):194-197.
- [9]陆慧品.血清药理学研究中的若干问题探讨[J].基层中药杂志,2000,14(3):51-52.

(收稿日期:2013-03-06;修回日期:2013-04-09)

[编辑:黄健]

东华原煎药机 打造行业领军品牌

东华原医疗起草的ISO/AWI 18665《中药煎药机》
国际标准工作草案已获通过



十功能煎药机



常压循环2+1煎药包装一体机



均分包装机

 东华原医疗
DONGHUAYUAN MEDICAL

更有效
均分包装

更经济
自动两煎

更安全
滑动锁紧

北京东华原医疗设备有限责任公司
网 址: www.donghuayuan.com

电话: 400-888-0258 800-810-0359