

中药复方多成分多靶点协同增效药理药效评价

肖莲 杨道斌 陈礼大 吴增光

贵州中医药大学第二附属医院

DOI:10.12238/fcmr.v4i1.5193

[摘要] 中药复方是通过中药配伍,利用其有效物质成分来治疗疾病,并降低毒副作用。然而,方剂中组成药物多样,配伍协同增效,治疗疾病机制多靶点、多途径的特点,这些都决定了西药的药理药效的评价体系不能完全符合对中药复方药效作用的方法和标准。本文将系统药理学和药物动力学两个角度对中药复方多组分多靶点协同增效药理药效评价体系进行概述。

[关键词] 中药复方; 药理评价; 药效评价体系

中图分类号: R285 **文献标识码:** A

Pharmacological Efficacy Evaluation of Multi-component and Multi-target Synergistic Synergy of Compound Prescription of TCM

Lian Xiao Daobin Yang Lida Chen Zengguang Wu

The Second Affiliated Hospital of Guizhou University of Traditional Chinese Medicine

[Abstract] Compound prescription of traditional Chinese medicine (TCM) is to use its effective ingredients to treat diseases and reduce the toxic and side effects. However, the prescription has the characteristics of diverse composition of drugs, compatibility synergistic synergy and multiple targets and multiple approaches of disease mechanism. All determine that the evaluation system of pharmacological efficacy of Western medicine cannot fully meet the methods and standards for the efficacy of compound prescription of TCM. This paper summarizes evaluation system of multi-component and multi-target synergistic synergy pharmacological effects of compound prescription of TCM from the perspectives of system pharmacology and pharmacokinetics.

[Key words] compound prescription of TCM; pharmacological evaluation; pharmacodynamic evaluation system

中西医有很多不同之处,在中医理论的指导下,中药复方的使用有其自己的特点。中医的治疗基础是基于发病机制的确定,即通过辨证。中医应用的主要形式是兼容性的,而辨证是中医的关键,相应的中药复方因其组成多样,方剂配伍协同增效,治疗疾病机制多靶点、多途径的特点,这些都决定了西药的评价体系不能完全符合对中药药效作用的方法和标准^[1]。运用现代技术,结合中药复方自身的特点,建立中药复方药理药效评价方法和体系,是目前评价中药复方疗效的关键。完全可控的质量控制是中药复方药效评价的前提,有效建立症候动物模型和观测症状效果是中药复方药效评价的必要工具,采用现代化计算机数学模型对临床药理学实验数据的科学分析,是中药复方药效评价的综合指标^[2-4]。为此,本文将从系统药理学和药物动力学两个角度对中药复方多组分多靶点协同增效药理药效评价体系进行概述。

1 中药复方药效的系统药理学评价体系

中药复方的有效性成分是中药研究领域的关键问题之一,中药药效的基础是来源于中药复方内多种有效成分相互作用的

结果,经过多种途径作用到人体内的器官、组织中,积累到一定药物浓度后发挥治疗的作用。系统药理学是将人体视为一个整体体系,在分子水平上关注体系在治疗给药后的变化,这些变化与系统生物学和系统代谢学相似且重叠。中药复方的系统药理学评价体系为传统中医药的现代化和国际化奠定了基础^[5]。

1.1 中药复方质量控制评价

中药复方的质量控制是系统药理学评价中药复方药效的前提,中药产品的质量能直接影响疗效和毒性,控制中药质量同时也能保证中药复方的药效和降低毒性等副反应。由于中药复方中化学成分复杂,以及现行的《中国药典》中质量控制方法多数针对的是化合物单体,不适用于中药的多组分分析要求,所以中药复方产品质量安全控制标准仍不完善,不能满足所有中药质量安全稳定可控的要求。虽然现在可以通过指纹图谱技术和多标准成分定性定量分析结合,能够有效的控制中药复方中的有效成分,但还有许多中药并未取得完整的指纹图谱。李萍等人^[6]通过现代分析手段,构建出中药复方在体内的分布、吸收、结合和代谢过程的分析方法,能系统阐述药物在体内作用的靶向效

应群成分,构建符合中药复方多组分、多靶点共同作用的特点,提出能够有效控制中药质量的新体系。

1.2 中药复方多维度药效评价

对细胞水平、靶向效应分子和多模型分子的药理学评价是揭示药物作用机制的重要方法,也是中药复方药效学评价的主要手段。疾病的病理过程极为复杂,针对单一作用靶点的化学药物治疗作用有限,而中药复方因为其多组分的特点,可以通过针对多个靶点治疗相关疾病。王勇^[7]等人以病证结合与生物网络的视角,从疾病、证候、症状不同维度,探讨宏观与微观相结合进行中药复方药理学评价的方法与思路,并根据复方中药多组分、多靶标的特点,借鉴网络药理学的方法,探索一套基于生物网络的中药复方药理学评价对策,并建立基于生物网络与病证结合的多维度、多层次的中药复方药理学评价体系。提出了结合生物网络与病证结合对中药复方进行多维度、多层面药理药效的评价方法,并认为病证结合与生物网络两者各有优势,且相互补充。

1.3 中药复方基于症候模型的药效评价

药效学常用实验模型(包括体内动物实验、体外细胞实验等)必须能够证明与人类疾病的治疗效果有关。中药临床应用应以中医辨证论治为基础,新药开发中中药药理评价也应以中医辨证论治为基础。因此,如何对常用动物疾病模型的证型进行表征成为药理评价的关键问题。随着生物医学的发展,在药理学评价中明确动物疾病模型证候特征的重要途径之一是比较反应性与非反应性动物的差异,找出反应性相关的生物特征。采用中药方剂证型调查的方法,选择反应性动物模型反映某一证型,是建立适合中医辨证的中草药药理评价的重要途径^[8]。

1.4 中药复方药理作用机制评价

中药复方是通过中药配伍、协同增效,利用其中复杂的化学成分及其作用来治疗疾病,并降低毒副作用。然而,由于中药复方中药效成分过多,作用机制复杂,使对中药的药理作用机制研究困难。姚瑶^[9]等人基于系统药理学通过药物动力学筛选、靶效应目标预测、代谢通路、网络构建和信息分析等方法,构建了用于中药复方的药理作用的评价体系。通过对方剂麻黄汤的配伍规律的研究,发现中药复方具有兼容性。即君药麻黄在治疗过程中起主要作用,其他中药增强配合麻黄的清热解毒功效。证明了中药复方的多向药理作用,经过配伍后能通过提高生物利用度加强治疗作用。

由延胡索和莪术等配伍组成的延胡索散,主要用于治疗妇科络痛,同时也应用于晚期肿瘤治疗中。高建莉^[10]通过系统药理学药效评价体系,通过腔室法、NBT法和MTT法研究延胡索提取物对晚癌症细胞的增殖、转移、分化和凋亡的影响。联合指数和等积图结果显示,延胡索和莪术提取物能够协同抗炎、抗肿瘤。

2 中药复方药效动力学评价体系

2.1 中药复方药动学评价-血药浓度法

中药复方药物动力学借助动力学原理,通过研究中中药复

药效成分在体内分布、吸收、代谢的实时动态变化规律以及体内药物时量-时效关系并加以定量。血药浓度法通过分析给药后人体的血液、尿液等在不同时间不同阶段的药物浓度,并经过数学模型分析浓度-时间数据得到的药物动力学参数。在建立药物血药浓度测定方法的基础上,对药物的生物利用度、停留时间、器官分布和代谢进行分析,通过研究血液中药物浓度的变化规律,可以了解药效作用的变化规律。结合中药复方的生物活性,评价中药复方在体内的药效、方剂配伍和代谢途径等。常用的药物动力学参数有:蛋白结合率、半衰期、分级吸收、消除速率常数、给药间隔、肾排泄率等^[11]。

罗晓莉等人^[12]以新西兰兔为研究对象,通过其空白血清,分析其专属性、标准曲线、精密性、提取方法回收率、最低检测浓度和稳定性试验。利用HPLC-UV法分析补肾益智方给药后兔血清中蛇床子素的血药浓度。通过分析蛇床子素的血药浓度峰值、吸收相半衰期、达峰时间、分布半衰期、消除相半衰期等结果。发现补肾益智方给药后其主要药效分子在体内吸收分散速度较快。此外还发现复方中冰片能促进蛇床子素快速透过血脑屏障渗透入脑脊液。

2.2 中药复方药动学评价-生物效应法

生物效应法是通过不同时间药物在体内含量的变化,将药效动力学的时-效数据转换为效-量数据转换的方法,常用方法包括微生物法、效量半衰期法、smelon法、效应半衰期法、毒理效应法。晏肃霜等人^[13]从金银花中提取出抗菌药效成分,通过对大鼠动物模型体内的金银花抗菌成分代谢动力学分析。利用液质联用分析大鼠血浆中的绿原酸的含量。结果表明,以抗菌活性为测定指标的微生物法可以准确、快速、灵敏的测出金银花抗菌成分的药动学数据,并为金银花抗菌药效成分在体内药效测定方法提供理论基础。

2.3 中药复方药动学/药效动力学评价体系

体外药物动力学/药效动力学模型具有灵活性、适应性强、成本低、与动物和人体系统的相关性好等优点,是中药复方药效药理学评价体系的良好工具。通过应用药动学/药效动力学相结合分析的评价方法综合评估中药复方药效物质群的药效药理,这体现出了中药复方治疗作用的整体性。通过血清药理学和血清药物化学的理论方法,进行中药复方药动学/药效动力学研究,对阐述中药复方药理作用的物质基础具有推进作用。药动学/药效动力学模型是综合评价体内药物动力学过程和药效量化指标动力学过程,是分析药量与效应之间的作用关系,为中药复方研发和揭示药物作用机制、设计给药剂型和给药方法、给药剂量和最佳临床给药方案提供了重要的研究方法和理论依据。药动学/药效动力学相关性研究有利于解决药物不良反应个体和群体差异、药物临床试验的模拟、用于新药评价等^[14]。

因此,探讨中药复方药物的药动学/药效动力学规律已成为研究的热点。杨义芳^[15]等人利用多组成分、多种靶点的中药复方药动学/药效学相关方法测定多组分参数、多靶标/生物标志物药效动力学模型的建立、血清样本/靶组织动态指纹图谱数据

的测定,研究与表征有关的中药药效成分群在浓度-效应-时间三者之间的相互关系。从指纹谱、代谢指纹和化学指纹数据中分析发现药效变化规律。并建立表征保留时间和药效效应相关的特征性峰指纹谱、建立表征药效效应与峰面积关系的量-效指纹谱。将中药药效成分群指纹与其药效指纹、药代特征指纹谱图中的多种信息整合分析,加工与编辑后构建成中药有效成分群的多维图像。该方法对于多组分、多靶点的中药复方药理药效评价及结合模型,能够有效的发现药物中的有效药物成分群在体内相互作用关系,为中药复方药效药理评价体系开拓新的研究思路。

2.4 群体药理学评价体系

药物动力学群体(PFK)是研究药物药效成分在某一特定群体中的动力学特征,利用统计学计算并分析药物与机体的治疗作用。研究接受一定剂量药物的健康志愿者与患者体内药物浓度的变化,需要收集大量的血样获取有关药物动力学参数的信息。有两种基本方法获得药代动力学的平均值,根据参数及其可变性:最小二乘法和非线性混合效应模型(NONMEN)。NONMEN法最初只是用来解决治疗药物监测时取样点多,患者不易接受等问题,目前已经发展到用于TMD及个性化用药、群体药效学研究、分析药动学参数的影响因素以及新药上市后的评估再评价提供新方法等^[16]。

3 结束语

中药复方药效药理学评价体系的建立是新药研发的重要过程,是复方中药的有效性、安全性和临床指导用药的桥梁和纽带。所以,中药复方药理药效学评价体系的准确性、稳定性和适用性是新药研发的关键,通过经过对体系的不断完善与应用,促进复方中药发展现代化、国际化。

[参考文献]

- [1]胡建海,刘霄霆.中药复方制剂设计的管理研究[J].中医药管理杂志,2022,30(05):237-239.
- [2]盘晓芳.基于GRADE体系的中药复方治疗抑郁症的系统

评价[D].新疆医科大学,2019.

[3]刘建勋.中药复方功效研究与评价体系构建及应用.北京市,中国中医科学院西苑医院,2013-04-26.

[4]郁丹红,刘丹,贾晓斌,等.基于组分层次的中药多元释药系统评价体系的构建[J].中国中药杂志,2012,37(17):2667-2671.

[5]唐志书,郭立玮.试论建立中药复方提取分离评价体系的科学原则[J].中草药,2010,41(06):841-845.

[6]李萍,齐炼文,闻晓东,等.中药效应物质基础和质量控制研究的思路与方法[J].中国天然药物,2007,5(1):1-9.

[7]王勇,李春,李栋,等.基于生物网络与病证结合的中药复方药理学研究对策[J].中国中西医结合杂志,2012,32(04):552-555.

[8]王晓燕.基于复杂网络原理分析的中医证候识别规律分析[J].科技通报,2016,32(10):45-48.

[9]姚瑶.基于系统药理学的中药复方配伍及作用机制研究[D].西北农林科技大学,2014.

[10]高建莉,石俊敏,杨丰庆,等.中药药效的系统药理学评价延胡索散抗肿瘤作用的系统分析和协同作用研究[C]//中日肿瘤介入治疗学术会议.2008.

[11]赵智强.中医复方药物动力学研究的现状与展望[J].南京中医药大学学报(自然科学版),2002,(01):1-3.

[12]罗晓莉.补肾益智方体内移行成分-蛇床子素的含量测定及药动学研究[D].广州中医药大学,2010.

[13]晏肃霜,梁小明.LC-MS法及微生物效应法研究金银花提取物抗菌成分在SD大鼠体内药代动力学[J].江西中医学院学报,2009,21(4):60-62.

[14]李俊峰.基于UPLC-MS技术的仙苕骨康颗粒在骨关节炎大鼠体内的药动学及PK-PD模型研究[D].浙江中医药大学,2021.

[15]杨义芳,萧伟.基于多成分多靶点的中药药动/药效相关性研究解读与策略[J].中草药,2013,44(12):8.

[16]李冬,金鏊,雒香茹,等.危重症患者替加环素的群体药动学[J/OL].中国医院药学杂志:1-5[2022-05-10].