

## • 论述 •

## 论“中药胃肠药动学研究”的意义及对策

杨 奎 (成都中医药大学药理教研室 成都 610075)

蒲旭峰 (成都市药检所 成都 610061)

## 1 “中药胃肠药动学”的“初步”定义及研究目的

由于中药复方制剂成分复杂,理化性质各不相同,受胃肠道环境(酸性或碱性,肠道细菌的分解,消化酶等)的影响和成分之间相互作用的影响,因而在胃肠道内的溶出速度不同。同时,这些成分的吸收亦受上述因素的影响。研究这些因素对中药复方制剂有效成分溶出和吸收的影响,揭示其各有效成分之间协同或拮抗的规律,阐明其有效成分在胃肠内的药动学变化的学科,我们称之为“中药胃肠药动学”。

虽然西药制剂的生物药剂学也有类似的研究内容,但中药多为复方制剂的特点,使两者有较大的差异,故有必要采用一个新名词来作为区别。“中药胃肠药动学”一词,能较明确反映受试物为中药制剂,体内定位在胃肠道,研究的内容为有效成分在胃肠道内溶出、代谢和吸收的动态变化,重点在揭示其各有效成分之间协同或拮抗的规律。

“中药胃肠药动学”作为一个系统研究思路的提出在国内外亦属首次。我们希望能通过对其方法学的研究,初步确定其内涵,建立其规范化技术方法和应用领域。并希籍此,抛砖引玉,开创中药复方制剂研究的新局面。

## 2 “中药胃肠药动学”的研究意义

遵循传统中医药理论与经验,深入对中药在机体内动态变化与作用相关的规律的研究,是当前中药学研究的重要内容之一。由于中药生物药剂学方面的研究工作极少,中药制剂成分复杂,临床治疗又以复方应用为主,因此在中药药代动力学、生物药剂学研究的方法学上有较多的难点,需要有创新的工作。从目前的现状来看,采用分段逐步研究的方法,应是比较适宜于目前中药复方生物药剂学的研究。为此,目前针对中药复方中有效成分在血清中的动态变化、存在形式、相互作用及其与药效的相关的研究——“中药血清药理学研究”,已走出了第一步。考

虑到中药复方制剂在胃肠道内的动态变化是机体对药物的最初始作用,并影响到以后的全过程。因此,首先研究复方制剂在胃肠道内的动态变化,更具有极其重要的意义。它和“中药血清药理学研究”同属药物体内过程研究的范围,彼此相互补充,缺一不可。

## 3 “中药胃肠药动学”研究成果的预计去向

3.1 它是中药复方组合化学研究的重要考察内容,可为组合合理的有效成分为复方制剂提供客观检验标准。

3.2 为选择合理剂型,考察制剂质量,筛选最佳工艺提供重要的客观检验指标。

3.3 为临床合理用药及安全性评估提供依据。

3.4 为探索中医药防病治病机理,揭示中药配伍用药的奥秘,丰富中医药学术内涵,提高中药新药整体研究水平开辟了新的道路。

## 4 “中药胃肠药动学研究”所涉及的学科领域

中药胃肠药动学,是涉及药物、机体和两者之间相互作用规律的研究,是将中药药理学、中药化学和中药制剂学有机连结起来的桥梁,并借助这些学科的现代科学技术和手段,去探索中药学和方剂学的理论和经验,探索中医药防病治病机理,使之更易与国际规范接轨。

## 5 目前国内外的研究现状

5.1 中药生物药剂学研究的现状及中药胃肠药动学的提出 六、七十年代以来,生物药剂学在国外得到迅速发展,并适时地进入新药开发与药品质控领域。如1970年的美国药典与美国处方集即规定了13品种制剂需做体外溶解速率试验作为控制生物利用度的指标。1977年英国制药工业药师会议提出用合理设计的体外溶解速率试验来测定制剂的生物有效性。我国自1963年出现中药有效成分的代谢研究报告,1979年发表了首批中药药代动力学实验研究报告。1985年,卫生部颁布的《新药审批办法》将生物利

用度作为有关新药研究的一项重要内容,推动、促进了生物药剂学在新药研制工作中的应用。但就目前中药新药开发工作中生物药剂学研究的整体水平来看,还存在着不足之处。一方面,是长期以来对于生物药剂学在中药新药研制中的重要性、必要性和迫切性尚未形成共识。另一方面,由于中药成分复杂,临床又以复方为主等原因,开展中药生物药剂学研究远难于西药。这种局面的存在,不仅影响了中药新药在临床上的安全、合理应用,更对我国中药新药研制总体水平的提高造成牵制,阻碍了中药新药研制与国际接轨<sup>[1~7]</sup>。

虽然存在诸多困难,但国内外许多学者仍积极探索研究方法,进行创新性的工作。如九十年代,国内开展的“中药血清药理学研究”。同时,在上述研究中,发现中药复方一次服药后出现数个药效作用高峰,可能与中药复方制剂在胃肠道内的动态变化有关。鉴于此我们提出了中药胃肠药动学的研究思路<sup>[8~11]</sup>。

**5.2 目前国内外中药胃肠药动学的研究现状及存在的问题** 近几年来,国内外中医药科研工作者逐渐认识到,中药在胃肠道内的代谢和中药复方制剂各有效成分在胃肠道的相互作用,是影响该制剂生物利用度、疗效和安全性等的重要因素,并为此展开了局部的探索性研究。如难波恒雄等观察了肠内细菌对汉药成分(芍药甙)的代谢及其代谢产物的药理作用,认为肠内细菌对呈现该成分药效起重要作用。小谷功等研究了人参皂甙在胃、大肠中的分解或代谢,发现在胃酸性环境和大肠碱性环境中的分解或代谢产物不同。野口卫等观察到,从黄连甲醇提取物中分离出的小檗碱、黄连碱、药根碱、未知生物碱及非生物碱,分别加入甘草水浸液,结果所有的生物碱组分均产生沉淀,该沉淀物微溶于水,易溶于人工胃液,可在消化道内离解,而重新产生疗效。Tsutomu I. 等研究发现,甘草酸铵在小肠部位不容易吸收,极大部分在小肠停留时被肠道菌丛的水解酶等水解成甘草次酸和3-表甘草次酸,这些代谢产物都是非离子型分子,脂溶度大,易通过被动扩散进入循环。寺泽捷年等报道,芍药和甘草配伍,可促进甘草酸在胃肠道的吸收或代谢,或延迟甘草酸的排泄。<sup>[12~16]</sup>

上述报道表明,中药及复方在胃肠道内的动态变化与药效密切相关。但由于这些研究均属局限性的探索,主要针对一些单体成分开展研究,对复方的研究重视不够。尤其是尚未归纳出系统性研究思路,

因而难以形成规范化的技术和方法,对于其应用领域更缺乏认识,这正是当前迫切需要解决的中心问题。

**6 目前开展“中药胃肠药动学系统方法学研究”的时机成熟**

**6.1 “中药胃肠药动学”的提出,是中药现代研究发展的必然。**

**6.1.1 中药药理作用的物质基础是中药所含的有效化学成分,这些有效化学成分在胃肠中的动态变化及与药效的关系,则是中药胃肠药动学研究的中心问题。**目前有部分中药(如丹参、三七、白芍等)化学成分的研究极为系统、深入,因而为由这些中药组成的复方(或方剂)进行中药胃肠药动学研究,奠定了坚实的化学基础(物质基础)。

**6.1.2 中药复方(或方剂)是中医药最伟大的瑰宝,复方研究在科学阐明中医的理法方药,揭示中药的配伍宜忌,了解方剂的组织特点等方面具有重要意义。**几十年的研究成果,尤其是其独特的研究思路(如配伍研究中的拆方分析等),无疑为“中药胃肠药动学的方法学”研究提供了值得借鉴的研究思维方式和方法。

**6.1.3 目前的技术仪器设备,已具备了对方剂在体内化学成分的定性构效关系等进行快速、准确、特异的测定。**

**6.1.4 中药复方(或方剂)配伍关系不应仅表现为体外煎煮过程中出现的化学变化和药理作用的变化,还应在机体内(如胃肠道和血清中)表现出化学变化,此变化与疗效和毒副作用密切相关。**

**6.1.5 国内外广泛开展的“中药血清药理学研究”,能协同本项研究的开展。**

**6.2 “中药胃肠药动学”的提出,是中药现代研究迫切需要解决的中心问题,其依据如下:**

**6.2.1 中药有效成分研究,长期以来主要是对药材或制剂成分的分析鉴定,而对这些有效成分在胃肠道内吸收代谢的方式,在血清中的存在状态、动态变化,以及多成分之间相互作用的规律和特点等的认识一直是空白。**这无疑是中药及制剂迄今仍被视为可信度低,难于被国际社会接受的重要因素之一。

**6.2.2 中药及复方的中药药理学研究,长期以来由于缺乏对有效成分体内过程的研究,因而既不能较全面地指导临床用药,又不能揭示药物制备工艺中存在的问题,处于被动地位。**

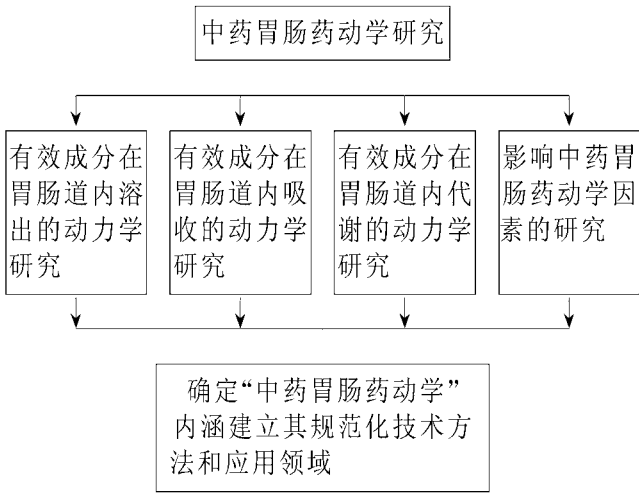
**6.2.3 中药复方配伍研究的现有方法主要分为两**

大类;第一类,是以药效研究为基础的拆方分析、正交试验等方法,其缺点是它在论证君、臣、佐、使的组方原则和药味间的相须、相使、相杀和相恶作用时,不能阐明其物质基础及其协同或拮抗的物质变化规律;第二类,是观察、分析中药复方在制备过程中可能出现的新成分,而分离、鉴定并获得足够进行药理试验的该新成分难度极大,迄今无人能完成这一整个步骤,故该研究模式至今未能推广,其可行性令人质疑。中药血清药理学和中药胃肠药动学,恰好能通过有效成分在机体内的动态变化、相互作用及与药效的相互关系,来反映中药方剂的配伍原则,且更具有可行性、客观性和整体性,因而该方法的建立和完善是必要和迫切的。

6.2.4 胃肠道对方剂有效成分的影响,虽是机体对药物的最初始作用,但必将影响到以后的全过程。而目前中药血清药理学研究受到重视,中药胃肠药动学系统的方法学研究却几乎为空白,这无疑使前者处于空中楼阁的境地。

7 “中药胃肠药动学研究”的对策

7.1 学术思想 通过对代表方剂有效成分在胃肠道内溶出、分解、代谢和吸收的观察,揭示其各有效成分之间相互作用的规律,阐明其有效成分在胃肠内的药动学变化与药效的相互关系,从而确定中药胃肠药动学的内涵,建立规范化技术方法和应用领域。



7.2 研究思路

7.2.1 复方有效成分在胃肠道内溶出的动力学研究 a 体外实验 主要借鉴药物崩解试验,采用模拟胃和肠道内环境条件(即人工胃液和人工肠液),在体外观察中药复方制剂有效成分的溶出速度,用拆方制剂的方式进行。具体研究内容如下:①单味药材

制剂有效组分或成分溶出速率的研究。②复方拆方制剂有效组分或成分溶出速率的研究。③复方有效组分或成分溶出速率的研究。综合、比较上述三方面的研究结果,分析、归纳出其规律性,探讨复方配伍的规律性,以指导临床用药。b 体内实验 采用动物原位(胃和肠)灌流法,观察中药复方固体制剂有效成分在动物胃肠道内的溶出速率,确定其最适宜溶出的部位或环境(如胃中酸性环境,肠中的碱性环境等),探讨复方中各成分配伍对其溶出的影响。测定动物原位灌流时不同时间胃或肠内未消化的固体制剂中有效成分的含量。以含量减少的百分率表示。

7.2.2 复方有效成分在胃肠道内吸收的动力学研究 a 体外实验 采用离体肠或胃灌流法,观察复方及拆方制剂有效成分在胃或肠内的吸收速率,测定不同时间胃或肠灌流液中各有效成分含量,以减少的百分率和各有效成分的吸收速率表示。b 体内实验 采用动物原位(胃和肠)灌流法,观察复方及拆方制剂有效成分在动物胃肠道内的吸收速率,以测定不同时间灌流液中有效成分含量减少的百分率或吸收入血的速率(从肠系膜上动脉等部位采血测定)表示。通过研究确定其最佳吸收部位(如胃、十二指肠、回肠、大肠等),探讨各成分之间的相互作用对其吸收的影响及影响的环节。

7.2.3 复方有效成分在胃肠道内代谢的动力学研究 复方及拆方制剂在胃肠道内各种因素的作用下,可能发生有效成分的分解、转化,有效成分之间亦可相互作用产生新的化学成分等。研究这些变化的规律,能为制备工艺研究提供有益参考,有助于阐明中药方剂的配伍机理和影响药物作用的因素,并能指导临床用药。具体研究内容如下:a 在胃肠道内发生分解、转化的复方有效成分是那些。b 各有效成分在胃肠道内发生分解、转化的部位及条件(如肠道细菌,酶等)。c 各有效成分在胃肠道内发生分解、转化的机理。d 各有效成分在胃肠道内发生分解、转化的代谢产物的鉴定。e 上述代谢产物是否吸收入血循环,是否产生药理作用及作用性质和强度。f 各有效成分配伍对彼此分解、转化及代谢产物吸收入血循环的影响。

7.2.4 影响复方胃肠药动学因素的研究 a 研究药物本身,如所用辅料、制备工艺条件等因素;b 研究饮食因素;c 研究给药时间(时间药理学)因素;d 研究动物的生理因素(性别、年龄等);e 动物的病理因素(肝、肾功能异常等);f 动物的精神因素等。

**7.2.5 用数学公式推导复方化学成分在胃肠道内综合变化模式的研究** 由于复方的有效化学成分很多,其在胃肠道内的过程差异极大,因而能否用数学公式来表达其整体的综合变化,表达某一时刻主要吸收成分的变化,具有重要的研究意义。初步设想如下研究步骤:a 利用计算机对复方各已知成分在体内不同时间的浓度,及其相应的某一药效学指标,进行多元线性相关分析,算出一组决定系数,依次分别对各成分与其它药效学指标进行多元线性分析,即可得到各成分与多组决定系数所构成的矩阵。再应用模糊综合评判,化多指标为单一指标,判断出各成分综合药效的强弱。从而找出复方产生药理作用的几个最主要有效成分的吸收规律,为质量控制提供科学的量化依据。b 用微机进行综合评判,化多个药效学指标为单一综合药效指标,进行多元回归,求出复方多个主要有效成分与综合药效的数学公式。结合决定系数化多成分浓度为单一(总有效成分)浓度,用曲线回归法或 Smoln 法等,算出复方多种成分在胃肠道内综合的药代动力学公式的各参数。

**7.2.6 上述研究中药效观察和成分分析的方法** 在中药胃肠药动学研究中,既可对药效的观察,既可进行整体动物药理作用测定,又可采用中药血清药理学方法。成分分析在目前难度较大,建议先采用指纹峰进行探索性研究,看能否建立具有一定规律和特异性的指纹图(血清或胃肠道代谢物)。

**7.2.7 治疗消化道疾病方剂胃肠药动学研究的特殊性** 中药方剂除外治方外,多数通过消化道吸收后发挥药效。但一部分方剂,主要是治疗消化道系统病变的复方,口服后极少或完全不吸收,或部分吸收。对于前者,若通过本方法研究证实其极少或完全不吸收,表明方剂是直接作用在消化道发挥作用,提示研究重点应着眼于药物在消化道内的溶出、分布和代谢与药效的关系。对后者,用本方法首先观察该复方哪些组分被吸收,哪些不吸收;其次,判断是吸收组分起作用,或不吸收组分起作用,或两者均起作用;对仅为吸收(或不吸收)组分起作用者,就只需对此组分进行胃肠药动学等研究;对吸收和不吸收两组分均起作用者,可以深入探索两者各自的药效作用和配伍关系。通过这些探讨,还能指导提取工艺和制备工艺的研究。

## 8 展望

中药胃肠药动学,作为一个新的研究思路和方法的提出,还存在其不完善之处,仍需在广大中医药科研人员的共同努力下,不断探索、发展。

## 参考文献

- 1 J. A. Clements, R. C. Heading, W. S. Nimmo and L. F. Prescoff. Clin Pharmacol Ther., 1978, 24: 420
- 2 D. L. Casey, R. M. Beihn, G. A. Digenis and M. B. Shambhu. J. Pharm. Sci., 1976, 65: 1412.
- 3 T. Eckert. Arzneim-Forsch., 1976, 17: 645
- 4 M. Alpsten, C. Bogentoft, G. Ekenved and L. Solvell. J. Pharmacol., 1979, 31: 480
- 5 E. Hunter, J. t. Fell, R. T. Calbert and H. SDharma. Int. J. Pharm., 1980, 4: 175
- 6 H. Hey, P. Matzen and J. T. Andresen. Br. J. Clin. Pharmac., 1979, 8: 237
- 7 郭立玮, 金妙文. 加强中药新药生物药剂学研究的意义及措施. 中药新药与临床药理, 1996, 7(1): 43
- 8 徐凯建, 孙考祥, 陆义成, 等. “双黄连”注射剂与气雾剂的人体生物利用度研究. 中国医院药学杂志, 1992, 12(11): 484
- 9 杨奎, 王一涛, 张德波, 等. 中药血清药理学研究方法在中药抗菌试验研究中的应用. 中药药理与临床, 1995, 11(增刊): 11
- 10 杨奎, 沈映君, 王一涛, 等. 中药血清药理学研究方法在中药影响内生致热研究中的应用. 中药药理与临床, 1995, (3): 1
- 11 杨奎, 王飞, 曾南, 等. 中药血清药理研究概况. 中药药理与临床, 1995, 11(增刊): 171
- 12 难波恒雄等. 肠内细菌对汉药成分的代谢. 国外医药中医中药分册, 1987, (总 107), 9(2): 43
- 13 小谷功等. 关于人参皂甙的吸收、分布、排泄和代谢的研究(4). 国外医学中医中药分册, 1993, (总 176): 43
- 14 [日]野口卫编著. 胡宝华, 吴维江译. 汉方制剂分析技术. 北京: 人民卫生出版社, 1986. 43
- 15 Tsutomu I. Chem Pharm Bull, 1984, 32(9): 3734
- 16 寺泽捷年, 等. 和汉医药学会志, 1985, 2(3): 536

(收稿: 1997-02-27)