

吸收与代谢后寡单体复合药物 ——中药现代化的新尝试

贾韦国

(加拿大不列颠哥伦比亚大学医学院, 加拿大)

[摘要] 传统中医药现代化的主要困境在于天然药物必然的化学成分的不可控性。本文提出了一类新型药物的概念:吸收与代谢后寡单体复合药物(post-absorption/metabolism multicomponent drug, PAM D)。PAM D 符合现代西药所有的标准,同时,它仍然保留了中药配伍的基本精髓,通过多种药材的组合而达到多重药理机制的有机协同。PAM D 的概念是基于口服中药的大部分组分由于肠道吸收率极低根本不能到达血液,而在血液或靶器官中能找到的仅仅是少数的组分,或更可能的是这些组分的代谢物。只有这些经过吸收代谢后的化合物才发挥其治疗作用。由于这些化合物的数量有限,在分离、纯化并了解其药理作用的基础上,将纯化后的这些化合物以一定比例重新组合起来,就可以组成一个与原有的中药在理论上具有同等或更佳疗效的新型复合药物。本文对 PAM D 的研制途径和可能遇到的困难也进行了探讨。

[关键词] 吸收;代谢;复合药物;中药;现代化

[中图分类号] R28 [文献标识码] A [文章编号] 1672-1977(2006)05-0441-06

Post-absorption/metabolism multicomponent drug: a new approach to modernization of Chinese herbal medicine

William JIA

(Faculty of Medicine, University of British Columbia, Canada)

ABSTRACT A major hurdle that hinders the modernization of traditional Chinese herbal medicine (CHM) is the inconsistency of chemical composition, which is inevitable due to the natural origins of CHM. Here I propose a concept of a new category of drugs, named "post-absorption/metabolism multicomponent drug (PAM D)" that will meet every standard of modern pharmaceuticals, yet maintain the fundamental principle of traditional Chinese medicine, which is an integrative therapeutic approach through multiple mechanisms by a cocktail of various herbs. The PAM D concept is based on the fact that the most of chemical ingredients in an orally taken CHM remedy may never enter the blood stream owing to the poor gastrointestinal absorption. Only a few original ingredients or, most likely, a few metabolites of those absorbed ingredients are found in the blood or target organs. The compounds after the absorption/metabolic process are the only ones responsible for pharmacological functions of the remedy. Given the limited number of species, those compounds, once isolated and tested for their pharmacological activity, can be formulated with designed ratios to form new drugs that should theoretically possess an equivalent or better therapeutic efficacy than the original CHM remedy. Strategies of developing PAM Ds and possible difficulties are also discussed.

KEY WORDS absorption; metabolism; multicomponent drugs; traditional Chinese herbal medicine; modernization

Zhong Xi Yi Jie He Xue Bao/J Chin Integr Med, 2006, 4(5):441-446 www.jcimjournal.com

Correspondence to: William JIA, PhD, Associate Professor. Div. Neurosurgery, Dept. Surgery, BC Cancer Research, Brain Research Centre, University of British Columbia, 2211 Wesbrook Mall, Vancouver, B. C. Canada V6T 2B5. E-mail: wjia@interchange.ubc.ca

中药作用的精髓是通过多种物质的选择性混合,达到其特有的药理学上的多靶向性和综合性疗效,包括相关物质的相互作用在药物化学和药物体内代谢的层面上达到降低毒副作用的作用。而现代西药虽然也开始实行多种药物的混合给药方法,但是与已经实践了几千年的中药配伍方式相比,仍处于非常初级的阶段。因此,多个化合物功能上的相辅相成和毒副作用的相抵相消仍然是传统中药与经典西药的最重要的区别和优越之处。但是,我们也应该认识到,传统中药融入西方现代主流医学的障碍也正在于其化学成分的高度复杂性。

1 中药现代化的困境

现代医学对于药物的标准是“安全,有效,可控和稳定(一致性)”。关于中药的安全性和有效性虽然已经有千百年人类的实践经验,但是仍然缺乏严格意义上的临床研究,包括双盲试验和药代动力学数据的支持。在这方面,许多业内同仁已经开始积极呼吁并作了相关的努力。表面看来,只要临床试验的程序规范化之后,中药的安全性和有效性的证明应该是比较容易解决的问题,但是问题的实质要复杂得多。这是因为科学地评价临床疗效的一个基本前提是病人所用的药物在化学成分上是高度一致的。从现代科学的角度来看,缺乏质量上的可控性和一致性的药物,其有效性和安全性就变得无从谈起。而由于中药来源的天然性和中医复方理论所要求的药物的混合性,其化学成分的高度一致性是永远不可能达到的。因此,中药走向西方现代主流医学的真正障碍是其化学成分的高度复杂性所导致的质量缺乏可控性和稳定性。

现代医学上的一致性是指在化合物分子水平上的一致,不幸的是,由于中药是以天然的动植物和矿物为基础的,是许许多多化合物的混合。由于自然环境和条件的不可控制性,无论中药的生产制作工艺如何改良,不同批号的同一味中药之间只能做到动植物种系上的一致而根本不可能达到所有化学成分的定量的一致。采用中药材生产质量管理规范(Good Agriculture Practice, GAP)的方式对药材种植的管理也仅仅能够降低不同批次药材之间的差异性,而不能根本解决可控性和稳定性的问题。对药材或中药的化学成分的指纹图谱测定虽然可以进一步对各批药物中的主要化学成分的一致性作出评估,但是由于含量高的成分不一定是真正的活性成分,在不了解众多的化合物中哪几种化合物是药理学上真正起作用的成分之前,指纹图谱对于评价该药物的临床药效仅具参考价值。而且,即使随着检

测技术的进步,指纹图谱可以对药物的所有的化学组分进行监控,也无法使同一药物各批号之间所有的化学成分都完全地一致起来。就现代医药而言,一个药物中所有的化合物必须与该药物的整体药理作用之间建立起一一对应的关系,才能使该药物临床疗效的稳定性得到保障。但是由于中药里的化合物太多,要对每个化合物的药理作用以及与之共存的其他化合物之间的药理关系建立一一的对应关系几乎是不可能的。因此,可以认为,目前这种以种系为基础的中药系统由于其对天然环境的依赖性所致的先天性缺陷,无论在技术上作何种改进,在可以预见的未来是难以被现代主流医学所接受的。

目前国内外试图解决上述问题的方法,主要是用化学分析的手段对中药的化学成分进行分离,然后对各个单体化合物进行药理学验证,试图找出中药的有效单体化合物。其目的是用精制提取的高纯度单体化合物来代替复杂的中药成分,从而解决化学成分不可控制和同一性问题。但是这一研究方向具有以下几个根本性的缺陷。(1)分离得到的单个化合物虽然可能有生物学活性,并可以开发成药物,但是从根本上丧失了中药多化合物药效学上组合互补的精髓,因而这其实只是中药的西药化而不是真正意义上的中药的现代化。(2)由于中药里的化学成分极其复杂,通常不止一个化合物具有药理作用,在大多数情况下无法分离纯化几百个化合物并逐个搞清楚每个化合物的药理机制。因此这一方法在大部分情况下只能挑选相对含量较高的组分进行分析,其结果难免挂一漏万,尤其对中药复方药物的研究几乎是不可行的。(3)由于人体对药物的吸收和代谢决定了何种组分能够对机体产生作用,中药里用化学方法分离得到的单体化合物,即使在体外的药理试验中证实有生物活性,但在体内常常根本没有活性或表现出完全不同的作用,反之亦然^[1]。近年来,国内外的中药血清药物化学和药理学研究证实了上述结论。例如王力倩等^[2]用血清药理学方法发现苦参煎剂及含苦参血清均有明显的抗肿瘤活性,且后者对肿瘤细胞生长抑制率还高于前者,说明苦参在体内的代谢产物具有更强的抗癌活性。而仙鹤草却相反,虽然其煎剂在体外有抗癌作用,但其含药血清却无效。

目前中药现代化的思路与研究方向虽然对于使中药为世界主流科学领域所了解具有积极的意义,但是由于上述的弊病,如果把它作为专一的主流方向是很危险的。笔者的实验室在过去的几年里,对人参的药物作用进行了一些研究,从而引致对中药现代化的问题进行了一些思考并产生了一些想法。

笔者认为现代化的中药应该是以药物的体内代谢为基础,以有限多个化合物的组合作为前提的,为此提出吸收与代谢后寡单体复合药物(post-absorption/metabolism multicomponent drug, PAM D)(简称“代谢后寡单体药物”)的概念,在此作初步阐述,以期抛砖引玉。

2 “代谢后寡单体药物”概念的提出

2.1 现代药物代谢的基本概念 在解释何谓代谢后寡单体药物之前,首先简单地阐述几个基本概念。(1)药物要产生疗效,必须通过血液的运输到达靶器官和靶细胞而起作用;(2)口服的药物要进入血液,必须经过消化道的吸收;(3)药物在胃肠道、血液以致靶细胞内经常会受到机体代谢活动的作用,包括对药物分子结构的改变和修饰,并最终导致药物的失效和清除;(4)药物分子的吸收、运输、修饰和清除的过程,称为药物的代谢。见图 1。

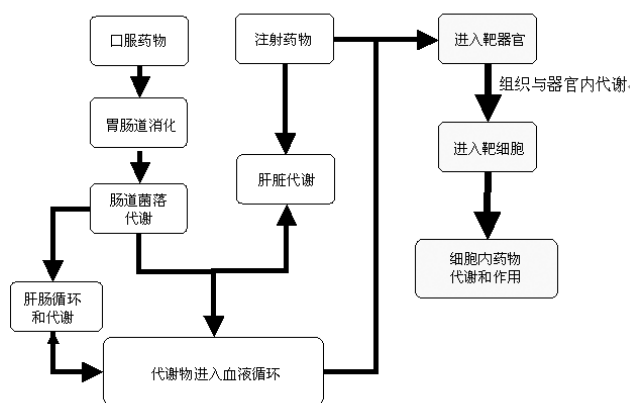


图 1 药物在体内的吸收和代谢途径

2.2 中药代谢的现代研究 国内外对许多中药主要的化学组分的代谢已有大量研究并发现中药大部分的化学成分不能被消化道吸收入血,只有少数的几种化合物能在血液和组织里测出。许多中药的化学成分在体内能够很快地被代谢而发生化学结构的变化,其代谢产物才是真正具有药物活性的化合物。口服的中药成分在消化道内与肠内菌群作用,其药理作用可以与原始的完全不同。例如大黄及番泻叶的主要泻下成分番泻苷静注时无作用,口服后则产生作用。其机制被认为是番泻苷经番泻苷代谢菌水解为番泻苷元,又被消化链球菌代谢酶 NADH-黄素还原酶还原为有活性的大黄酸蒽酮^[3]。类似的例子还有芦荟苷、去羟栀子苷、芍药苷、人参皂苷与柴胡皂苷等。中药的另一些成分虽然以原形被吸收,但在肝脏解毒后经胆汁排泄,与肠内菌接触发生结合裂解等代谢转换再次被吸收。例如静脉注射的甘

草甜素排泄到胆汁中,在肠内水解生成甘草次酸后方被吸收而发挥作用^[4]。值得注意的是,大部分中药中含有的化学组分口服后的生物利用度很低,未经消化道吸收而很快地直接经粪便排泄掉。例如人参总皂苷类化合物在口服后的生物利用度仅在 1%左右,并且原有的近 50 种皂苷只有 3~5 种能够进入血液中,其中还包括人参本身没有的 2 种代谢后的皂苷化合物^[5~7]。

2.3 “代谢后寡单体药物”概念的提出 根据药物代谢的基本原理以及现代有关中药代谢的研究,可以得到以下几个重要的推论。(1)由于中药中大部分的化学组分不能被吸收入血,而只有入血以及能够到达靶组织的化合物才是有效的,因而中药大部分的化学组分不是有效的药物组分。(2)因此,对中药材中所有的化学组分逐一进行分离纯化然后再检测其药理活性的方法即使可行也不具有很大的实际意义。(3)因此,中药有效组分的寻找应该从吸收代谢入手,寻找经吸收和代谢之后在血液和靶组织内存在的有效药物成分。(4)由于中药里大部分的化学组分都不能被吸收入血,那么在血液和组织内药物有效组分的化合物的数量应该远远少于原有的中药化学组成。而且由于机体代谢的活动,这些化合物不一定是以中药里原先的化合物形式存在,还包括其代谢后的产物。(5)人类的机体可以看作是一个“生物滤过反应器”,通过吸收与代谢活动将中药里原有的成百上千种化合物过滤到只剩下少量的几种化合物(并对有些化合物进行结构修饰与改造)(图 2)。这几种化合物的协同和互补作用才是传统中药产生疗效的最终原因。(6)在对血液和组织内上述化合物的分离及药理学研究的基础上,将这些化合物以一定比例重新组合起来,将可望得到一个与原有的中药具有同等或更佳疗效的药物——代谢后寡单体药物(PAM D)。

3 代谢后寡单体药物

3.1 代谢后寡单体药物的定义和特点 PAM D 是以中药进入体内经过吸收和代谢之后在血液或组织中的组分为基础组合的少数化合物的混合物。PAM D 必须具备下列几个特点。(1)药理学: PAM D 所包含的各个单体化合物都来自于原有的中药组分及其代谢物在血液或组织中的有效化合物,具有明确的药理学机制,各自针对不同的靶点,在药效上具有互补或增强作用;(2)药物化学:具有清晰、定量、稳定的化学成分;(3)药物代谢动力学:明确的药物吸收、分布、代谢和排除途径。

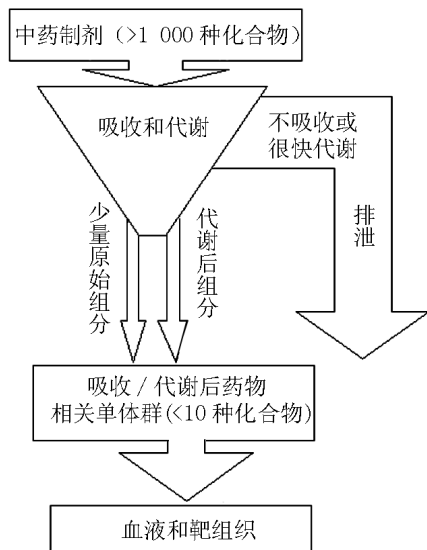


图 2 消化和代谢系统是生物反应和过滤器

3.2 代谢后寡单体药物将让传统中药走进现代药物的殿堂 由于 PAM D 是相应的传统中药的生物等效药物,其疗效与安全性已经几千年的使用所肯定。PAM D 中的化合物是以中药在体内吸收代谢后在血液或其他组织内的组分为基础的,PAM D 的药物作用不再完全依赖于个体的吸收和代谢活动。因此其疗效将比原有的中药远为稳定和具有高度的重复性。PAM D 是由从天然植物中提取或人工合成的各个纯单体化合物再行组合而成的,它在化学成分上完全可以达到与所有的纯单体化合物西药完全一样的可控性和一致性。PAM D 还可以摆脱天然产物中所含化合物的比例的限制,在配制时可对各单体相互的比例进行任意的调节以达到最佳的疗效。更重要的是,这种比例还可以依不同的病人的具体情况进行调节,从而真正地实现现代治疗学上的“个体化治疗”和在化合物分子水平上体现传统中药的“配伍”。这一传统中药的精髓是当今任何西药所无法比拟的。PAM D 中的各个单体化合物的结构还可以在合成过程中被进一步地修饰以达到最佳的疗效。这样组合起来的药物应该大大地提高原有中药的效果。

3.3 代谢后寡单体药物的研制 开发 PAM D 的关键步骤是:(1)服药后体内药物相关单体(包括药物原有的化合物及其代谢后产物)的检测;(2)各个药物相关单体的分离和结构鉴定;(3)各药物相关单体的药理活性研究;(4)各药物相关单体大规模分离提取或合成;(5)各药物相关单体最佳组合比例的确定和最终配方。在所有这些步骤中,体内药物相关单体的检测与鉴定是整个过程的瓶颈步骤。

药物可以在靶器官甚至靶细胞附近发生代谢并最终转化为活性化合物,作为中医的配伍手段,原药

方中各个化合物的作用靶器官不见得都相同,因此从各个器官中寻找药物相关单体工作量会比较繁重。但是这些化合物(包括最终代谢物的前体)在一定时间内都会在血液中存在。因此,存在于血液中的药物相关单体是最重要的检测目标。在另一方面,由于靶体的分布,个别药物相关单体可能在某一器官或组织内富集,因此,利用靶组织和器官来提取和分离这类药物相关单体也是不容忽视的。近年来,不少学者致力于中药血清药理学研究,为体内药物相关单体的检测和分离打下了很好的基础^[8,9]。但是由于中药的药物相关单体在血清内的含量都比较低,受到检测灵敏度的限制,许多真正的活性物质也许不容易被检测并分离出来。因此各种检测技术的进步对 PAM D 的开发将具有关键的作用。此外,在制备血清的过程中不可避免地引入的凝血因素的干扰也许会使得检测药物相关单体变得更为复杂。同时,目前大部分的血清药理学研究都是基于大鼠或家兔的实验。由于啮齿类动物的代谢系统和人有相当的不同,在动物的血清中检测到的化合物不一定能够代表药物在人体内的成分^[10]。因此,尽可能地利用血浆和器官以及使用人和灵长类来进行药物相关单体的检测是开发 PAM D 的努力方向。但必须强调的是,检测灵敏度和实验对象的限制不应该作为摒弃 PAM D 研究的方向的原因,因为我们可以以能够检测到的那些药物相关单体作为起点,从易到难来开展这方面的研究。而随着检测手段的进步,我们对中药吸收代谢后化合物的综合药理作用的了解只会越来越深入。

在另一方面,我们正在尝试建立的体外人类消化代谢的模拟系统也许可以作为解决上述检测灵敏度和实验对象来源问题的一个补充手段(图 3)。在这个系统中,疗效被临床实践反复证明了的复方药物首先经过模拟胃肠道消化环境,特别是包括人类肠道菌落的作用,然后透过培养的小肠上皮细胞,得到能够进入血液的成分(一级代谢后药物相关单体群)。这些成分可以进入检测分析平台得到其大致构成。一级代谢后药物相关单体群将继续与人的肝小体孵育,在肝小体中富集的人类 p450 酶系对一级代谢后药物相关单体群的代谢作用导致新的化合物的组成(次级代谢后药物相关单体群)并再次进入检测分析平台。一级代谢后药物相关单体群代表了在口服中药之后短时间内(几分钟至几个小时)血液里存在的化合物分子。其中包括药物中能够直接被消化道吸收入血的原型化合物和经过胃肠道代谢后的衍生物。而次级代谢后药物相关单体群则代表了较晚(几小时以上)在血液中出现药物代谢物。毫无

疑问,体外的模拟系统只能是大大简化了的人的吸收和代谢过程,许多结果必须在人体上得到验证。尤其值得注意的是,不同的疾病患者,其胃肠道,特别是小肠上皮细胞的活动和寄生菌落都与健康人不同,而不同年龄的健康人可能也各不相同。这在一方面强调了人们对该模拟系统实验结果的解释必须非常小心,而在另一方面却又为研究中医学说中因人施治的理论提供了绝好的实验平台。由于体外消化代谢模拟系统在理论上可以通过反复地施加药物而得到一级和次级代谢后药物相关单体群,因此,大量地获得相关的代谢产物用于检测和分离便成为可能,从而在一定程度上也解决了检测灵敏度的问题。

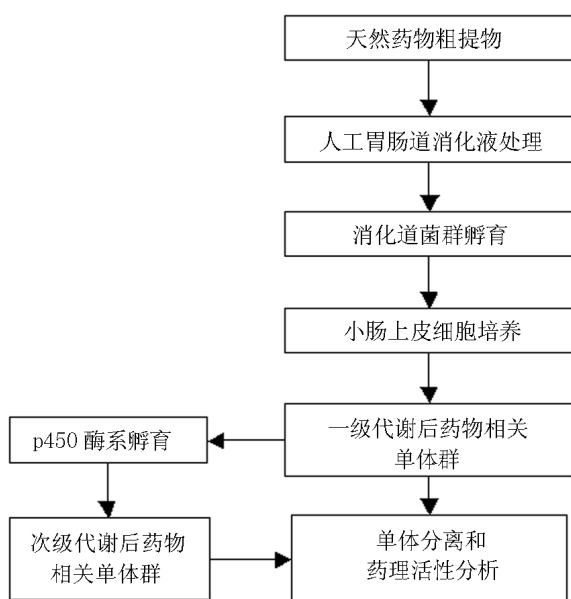


图 3 人工吸收代谢系统

另一个同样至关重要的步骤是各个药物相关单体的药理活性研究。虽然目前已经有许多的疾病模型和高通量的药物筛选系统可以用来检测各个药物相关单体的生物学活性从而找出其药理学作用机制,但是中药系统的多靶点性使得疾病模型和筛选系统的选择本身成为一个问题,因为除非对各个药物相关单体的生物功能有一定的了解,很难预测哪一个模型最适合于某个药物相关单体的活性研究。解决这个困难的一个方法是从临床或整体动物的实验数据着手,通过分析病人服用某一中药后的各种临床反应来推测机体的哪些器官和功能参与了该药物的药理作用,从而以此为依据建立合适的模型来分别检测每个药物相关单体的生物活性,最后导致深入的机制研究。过去几十年来,国内外对许多重要的中药材和复方的药理作用进行了大量的研究工作,认真地复习这些文献也可以提供许多极其有用的线索。

但是,对组成 PAM D 中各药物相关单体的药理学机制的研究不应该成为开发 PAM D 的瓶颈。新型 PAM D 的开发可以和各单体分别的药理作用的研究同步进行。因为如果最初挑选的中药配方的药效是肯定的,除非其真正有效活性成分之含量低于可检测水平,从人体药代动力学角度来看,从上述体外消化代谢模拟系统得到的代谢后药物相关单体群在理论上应该具有与原来的药物类似的药理活性,因而可以直接用于疾病模型的药效学实验。在实验的过程中,对各个单体化合物可以根据其药效作进一步取舍并找到各个单体化合物之间的最佳组合比例。由于 PAM D 的各个组成化合物的比例是完全确定的,其毒理和药理结果也将如现有的单体化合物药物一样的稳定和可重复。并且由于这些单体是以药物代谢后产物为起点研制得到的,PAM D 必然具有清晰的各项代谢指标。因此即使对单个组分的药理作用机制暂时不够了解,PAM D 仍然可以将其作为一个整体与单体药物一样地对其毒理、药理以及药代动力学进行评估并得到与现行的单体药物同样可靠的结果。

4 结 语

本文对中药现代化的思路提出了一些初步的设想。代谢后寡单体药物的概念在某种意义上是以“血清药理学”为基础在中药新药开发方面的扩展。与血清药理学不同的是:(1)PAM D 的概念不仅包括血液(不单是血清)而且包括其他组织中的有效药物成分;(2)PAM D 涉及的是在体内的原有药物的组分或其代谢物,不包括经药物刺激由体内细胞自行生成释放的物质。后者是在口服药物后产生的血清药理学作用中不可忽视的一个组成部分;(3)PAM D 的概念不仅包括中药各个化学组分在血液中的药理学作用,它更注重这些活性代谢物的重新组合并着眼于由此组成的新型药物的开发。由于 PAM D 的研发需要涉及多个学科和多种技术,在这个方向上的研究将带动中药药物代谢、药物化学以及药理学等多个领域的发展。同时,对代谢后化合物的药理学分析,以及对重新组合的 PAM D 实验和临床疗效的研究,将大大地加深人们对中医药配伍理论的理解并赋予现代医学新的内涵。

[参考文献]

1 Iwama H, Amagaya S, Ogiwara Y. Effect of shosaiko-to, a Japanese and Chinese traditional herbal medicinal mixture, on the mitogenic activity of lipopolysaccharide; a new pharmacological testing method. J Ethno-

- pharmacol, 1987, 21(1): 45-53.
- 2 王力倩, 余上才, 李仪奎, 等. 用血清药理学方法研究中药苦参、仙鹤草的抗肿瘤作用. 中国中医药科技, 1995, 2(5): 19-21.
 - 3 Lemli J. Metabolism of sennosides—an overview. Pharmacology, 1988, 36 Suppl 1: 126-128.
 - 4 Krahenbuhl S, Hasler F, Krapf R. Analysis and pharmacokinetics of glycyrrhizic acid and glycyrrhetic acid in humans and experimental animals. Steroids, 1994, 59(2): 121-126.
 - 5 Karikura M, Miyase T, Tanizawa H, et al. Studies on absorption, distribution, excretion and metabolism of ginseng saponins. V. The decomposition products of ginsenoside Rb2 in the large intestine of rats. Chem Pharm Bull (Tokyo), 1990, 38(10): 2859-2861.
 - 6 Karikura M, Miyase T, Tanizawa H, et al. Studies on absorption, distribution, excretion and metabolism of ginseng saponins. VI. The decomposition products of ginsenoside Rb2 in the stomach of rats. Chem Pharm Bull (Tokyo), 1991, 39(2): 400-404.
 - 7 Karikura M, Tanizawa H, Hirata T, et al. Studies on absorption, distribution, excretion and metabolism of ginseng saponins. VIII. Isotope labeling of ginsenoside Rb2. Chem Pharm Bull (Tokyo), 1992, 40(9): 2458-2460.
 - 8 杨彦芳, 王玉芹. 中药复方血清药理学方法规范化探讨. 中国中西医结合杂志, 2000, 20(5): 380-382.
 - 9 张金梁, 崔志清. 中药血清药理学实验方法的研究探讨. 中医药学刊, 2004, 22(12): 2271-2272.
 - 10 贺石林, 葛金文, 贺荣, 等. 质疑血清药理学, 加强多层次半体内实验研究. 中国药理学通报, 2005, 21(3): 277-279.

[收稿日期] 2006-06-06

《中西医结合学报》2007 年征订启事

《中西医结合学报》由上海市中西医结合学会和上海长海医院主办, 辟有院士笔谈、专论、述评、学术探讨、临床论著、实验论著、经验交流、医案医话、文献综述、中医英译研究等栏目。《中西医结合学报》于 2003 年创刊, 是国家科技部中国科技论文统计源期刊、中国科技核心期刊、上海市科协系统优秀科技期刊。已被美国《医学索引》(Index Medicus/MEDLINE/PubMed)、荷兰《医学文摘》(Excerpta Medica Database, EMBASE)、美国《化学文摘》(Chemical Abstracts, CA)、美国《国际药学文摘》(International Pharmaceutical Abstracts, IPA)和俄罗斯《文摘杂志》(VINITI Abstracts Journal)等国际著名数据库收录。该刊为双月刊, A4 开本, 110 页, 插图彩印, 装帧精美。CN 31-1906/R; ISSN 1672-1977。邮发代号: 4-746。全国各地邮局订阅, 每期定价 15 元。也可直接汇款至杂志社订阅, 免收邮寄费。杂志社地址: 上海市长海路 174 号科技楼 1105 室。邮政编码: 200433。电话/传真: 021-25074637; E-mail: jcim@smmu.edu.cn 或 jcim@163.com。网址: www.jcimjournal.com。