

基于自然药理学观药物体系的中药药物创新相关性思考

石任兵 王永炎 吕松涛

【摘要】 基于自然药理学观药物体系构架中药药物创新思维及其顶层设计,以提高中药药物创新水平,指导中药理想药物创制。在研究中,应用药物体系基本特性表征关联分析方法确定有效物质基础,导向药物制备与质量表征关联评价。研究表明:基于自然药理学观药物体系所构架的药物创新顶层设计及其系列创新模式,可适用于中药药物优质制备、质量精准控制与药动学特性表征,从而指导药物创新目标的实现。因此,药物体系导向中药药物创新,可更新颖、本原、精准、有效地进行中药理想药物研究,从根本上提升中药药物质量。

【关键词】 药物体系; 中药药物创新; 药物制备与评价; 药物质量表征

【中图分类号】 R28 **【文献标识码】** A doi:10.3969/j.issn.1674-1749.2015.03.001

On Chinese medicine innovation based on drug system of natural pharmacy concept SHI Ren-bing, WANG Yong-yan, LV Song-tao. School of Chinese Materia Medica, Key Unit of Exploring Effective Substances of Classical and Famous Formulas of State Administration of Traditional Chinese Medicine, School of Chinese Pharmacy, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100102, China
Corresponding author: SHI Ren-bing, E-mail: shirb@126.com

【Abstract】 Based on the nature medicine concept drug system, the drug innovation and the top design of traditional Chinese medicine (TCM) was set up, to improve the level of drug and guid optimum drug for TCM. The method of correlation analysis on basic drug system characteristic was used for guiding drug preparation and quality evaluation. The results show that on the basis of top design and drug innovation model by nature medicine concept drug system thinking, the goal of drug innovation can be achieved through optimum drug preparation, excellent quality control and pharmacokinetic properties characterization. Therefore, TCM drugs innovation from drug system can carry out on TCM optimum drug more original, more precise and more effective, and can radically improve the quality of TCM.

【Key words】 Drug system; New drug of Chinese medicine; Preparation and evaluation of drug; Characterization of drug quality

中药药物创新的根本目的为基于自然药物界,结合中医药理论,创造出中药理想药物,即亲缘效应相得益彰并达到极致的药物。然而横亘其质量

跃迁的瓶颈症结为:自然药物物质不清楚再加之生物多样性导致中药药物制备、质量控制与属性特性评价仍处于黑箱迷茫模糊状态。而破解自然难题的秘诀乃是道法自然,只有基于真正认识中药药物本质,理智地进行顶层设计与有的而为,才能化自然药原的不确定性为理想药物的精准性。

基于自然药理学观进行相关性思考^[1],笔者感悟到在自然界中自然药物界及其理想药物体系的存在,认识到自然药物界的药物以药物元素形式存在,即实体药物元素,其中蕴藏着化学药物元素。由药物元素进行有机组合(整合)而形成有关药物体系药物去应答生命体系状态(失衡)信息,以发挥

基金项目:国家“十二五”科技支撑计划(2012BAI29B06);北京中医药大学科研创新团队资助项目(2011-CXTD-12);北京中医药大学重点学科开放课题(2013-2DXKKF-23)

作者单位:100102 北京中医药大学中药学院 国家中医药管理局中药经典名方有效物质发现重点实验室 北京市教委中药质量控制技术工程中心(石任兵);中国中医科学院(王永炎);上海绿谷制药有限公司(吕松涛)

作者简介:石任兵(1957-),博士,教授,博士生导师,中华中医药学会中药化学分会主任委员。研究方向:中药(复方)有效物质基础研究及药物创新。Email: shirb@126.com

药物治疗疾病的作用。因此,基于自然药学观药物体系的思维,结合中医药理论与科学研究发现积淀对中药药物本质进行相关性思考,将提高对中药药物本质及其有效物质基础的认识水平,可从根本上解决中药理想药物创制问题。

近些年来,笔者团队以中药及其复方药物为载体潜心进行了有关探究,通过分析、领悟、发现了中药药物体系及其自然整合规律,即自然药物界存在药物元素自然整合密码—亲缘关联性规律,蕴藏着有关亲缘药物学架构,基于药物体系构架中药药物本质认识论,启迪对中药药物本质及其有效物质基础内涵的真正认识,并与中药理想药物创新研究顶层设计有机融合,继而,建立了系列有关药物创新模式:基于药物动力学药物整合关联分析模式,基于药物动力学药物体系特性表征模式,基于药物体系药物动力学关联分析模式,基于药物体系药物制备关联考量模式,基于药物体系药物质量关联表征模式,基于药物体系药物元素预知与发现模式,基于药物体系理想药物设计模式等,并应用于中药理想药物研究之中,取得了所预期与期待的中药理想药物研究成果^[2-36]。本文主要报道基于药物体系关联中药药物创新构思与顶层设计融合,以指导构架系列有关研究。

1 药物体系导向中药药物动力学关联分析

药物的属性与特性为其灵魂所在,是其充分发挥作用的根本。由于中药基于自然药原,其本质认识的模糊性,导致其药物的属性与特性仍处于不确定性。即在其药物动力学研究方面尚处于局部的还原论认识阶段,大多关注指标性成分的药代动力学及其代谢途径的阐明,或体内药物化学成分的分析等,然缺乏对药物成分的整体性及其整合效应表征方面的系统关注与关联考量分析,难以真正认识中药药物的属性与特性。

基于自然药学观可知,药物体系为药物应答生命体系状态(失衡)信息,而关联其药物物质有机整合效应的特定状态。药物体系具有三大特性表征,即自然性、协同性、亲和性。基于药物体系思维,笔者在进行中药药物动力学研究中具有针对性的设计药物代谢动力学(pharmacokinetics, PK)、药效动力学(pharmacodynamics, PD)、药物成分相互作用(drugs interaction, DI)表征及其关联分析模式(PK-PD-DI),以解决中药药物动力学缺乏整合效应特性

表征的问题。即对药物物质不仅观察指标性成分或辨识化学成分结构,而且应关注其特性有效成分及其有关类型总成分在体内关联类药成分(原型与代谢产物)的动态表征,更应重视药物动力学整合效应关联分析,即 PK-PD-DI 关联分析,比较机体在正常状态与病理/证状态下药物体系特性表征,从而分析得出药物体系的架构与关联的有效物质基础及其药物属性与特性^[19-24]。

例如,笔者团队在对中医经典方开心散药物研究中,基于药物体系导向构架药物动力学-整合效应关联分析研究模式,并进行了有关系统研究,发现了开心散抗痴呆、抗抑郁、抗焦虑、抗失眠药物属性与特性及其相关药物体系主要架构^[22]。在对基于转化的女贞子红景天苷制备物药物研究中,发现其苷-苷元(原型抑或代谢)为相关抗偏头痛显著效应的药物体系主要架构及其药物属性与特性^[24]。

2 药物体系导向中药药物制备关联考量

药物制备是实现药物质量设计预期的根本保障。由于对自然药原有效物质基础认识的模糊性,使得中药药物制备仍处于质量的不确定性。即一方面以原粉或粗提物形式作为药物制备物,虽然药物成分被保留,但由于含量低,难以充分发挥其显著药物效应;而另一方面片面追求化学高纯度的制备物,虽然化学成分含量提高,但由于有效物质基础的丢失,仍难以充分发挥其理想药物整合效应。

基于药物体系思维,笔者在进行中药药物制备中具有针对性的设计制备工艺与制备物优质药物形式评价模式,以解决中药药物制备目标物不确定性问题。即以药物体系关联的有效物质基础为目标,对药物物质制备量与含量进行纵-横综合考虑,不仅仅只考量特性有效指标性成分制备量,还需关注有关类型总成分制备量,更应关注相对制备量、含量及其相对比例与变化幅度,并进行药学-药效关联评价,比较分析得出制备物药物优质形式。运用所建立的模式,笔者团队成功地进行了紫苏方、连翘饮抗菌;白芷方抗偏头痛等系列中药复方药物制备工艺设计与制备,获得了体现药物体系关联药物属性与特性,且药效强、质完整、量得当的理想药物制备物^[25-31]。

3 药物体系导向中药药物质量关联表征

药物质量表征是药物质量标准制订并实现药

物质量控制的根本基础。由于对自然药原有效物质基础认识的模糊性,使得中药药物质量控制水平仍处于不确定性状态,即所关注的指标性成分与药物有效性表征的关联度有待确定,以反映药物整合效应所关联的质量内涵。

基于药物体系思维,笔者在进行中药药物质量控制中具有针对性的设计质量表征模式,以解决中药药物质量控制目标物不确定性问题。即以药物体系关联的有效物质基础为目标,对药物物质与量进行整体关联考虑,不仅仅只测定指标性成分含量,而应表征特性有效指标性成分及其有关类型总含量,更应关注相对含量及其相对比值表征,同时结合特征图谱关注质量表征的完整性。并建立非关联系数及其非关联度与关联度,基于基准饮片关联评价中药饮片质量模式。运用本模式,有效精准地对所研究的中药复方药物及其中药饮片进行了质量评价与质量关联表征,从而实现有针对性地进行药物质量关联控制,以保障药物质量的精准性。例如对紫苏方、连翘饮等中药复方药物,枳实、藁本、远志等中药饮片质量控制体系研究^[11-15,25-36]。

4 药物体系导向中药理想药物创制

中药理想药物创制需要药物整体创新架构。基于药物体系自然规律,结合中医药理论及其中医临床用药经验积淀,可追求实现中药药物亲缘效应的理想极致。即进行中药理想药物体系组方设计,或基于中药原进行理想药物体系药物设计,并进行药物体系关联的有效物质基础优质制备,进行极致效应关联的组合物-制备物-饮片轴链质量表征与质量控制,以获得有关理想药物。

同样,对于已上市的中成药,可基于药物体系分析,确定其有效物质基础,在中药材培育与质量筛选、中药饮片加工与药物制备及其药物质量控制标准中有的放矢,切实保障药物体系关联药物物质的质量支撑,以提高中药药物疗效的可靠性与质量的精准性。

总之,基于自然药理学观药物体系构架药物研究顶层设计,结合中医药理论与临床经验积淀,在中药药物创新中顺应药物体系自然规律,执着探究、求真务实,中药药物定能达到应有的自然理想药物质量水平,从而适应与满足人类健康的更高需求。

同理,本文亦启迪对民族药药物创新的相关性思考。

参 考 文 献

- [1] 石任兵,王永炎. 自然药理学观的相关性思考[J]. 北京中医药大学学报,2012,35(4):221-225.
- [2] 陈玉平. 清脑宣窍方有效部位制备及其质量分析方法研究[D]. 北京:北京中医药大学,2004.
- [3] 李霄. 清脑宣窍方抗缺血性脑中风有效物质基础的研究[D]. 北京:北京中医药大学,2005.
- [4] 王彦志. 参芍怡脑方抗血管性痴呆有效物质基础研究[D]. 北京:北京中医药大学,2006.
- [5] 董玉. 石菖蒲有效物质基础研究[D]. 北京:北京中医药大学,2007.
- [6] 曾琳琳. 白芷香豆素部位制备工艺及化学成分与质量控制方法研究[D]. 北京:北京中医药大学,2007.
- [7] 李军. 四逆散抗抑郁有效部位配伍及其相关研究[D]. 北京:北京中医药大学,2007.
- [8] 刘芬娣. 大黄蒽醌类部位与相关中药蒽醌类表征研究[D]. 北京:北京中医药大学,2008.
- [9] 王斌. 清脑宣窍滴丸调控大鼠急性脑缺血损伤炎症代谢网络紊乱的研究[D]. 北京:北京中医药大学,2009.
- [10] 耿立冬,石任兵,萨础拉,等. 栀蒡热毒平有效组分中栀子苷、牛蒡子苷和黄芩苷在大鼠体内血药浓度测定[J]. 北京中医药大学学报,2010,33(5):350-353.
- [11] 姜艳艳,戴莹,巴寅颖,等. 基于开心散-远志类药有效组分特征图谱的远志质量表征研究[J]. 北京中医药大学学报,2011,34(8):544-547.
- [12] 戴莹,姜艳艳,陈小虎,等. 基于类药有效成分3,6'-二芥子酰基蔗糖和 α -细辛醚的开心散质量控制方法研究[J]. 北京中医药大学学报,2011,34(4):254-257.
- [13] 巴寅颖,解素花,吕航,等. 基于抗痴呆类药有效成分西伯利亚远志糖 A5、西伯利亚远志糖 A6 和远志口山酮的开心散质量控制方法研究[J]. 北京中医药大学学报,2012,35(4):273-277.
- [14] 戴莹,姜艳艳,刘洋,等. 基于类药有效组分特征图谱的中药复方质量控制表征模式研究[J]. 北京中医药大学学报,2011,34(5):326-332.
- [15] 巴寅颖,刘洋,姜艳艳,等. 开心散血清 HPLC 特征图谱研究[J]. 北京中医药大学学报,2011,34(6):409-416.
- [16] 岳贵娟. 降香化学表征与石菖蒲有效部位配伍药效研究[D]. 北京:北京中医药大学,2011.
- [17] 萨础拉,解素花,姜艳艳,等. 清脑宣窍方有效组分对缺血性脑中风大鼠血脑屏障上 P-糖蛋白表达的影响[J]. 北京中医药大学学报,2012,35(4):242-246.
- [18] 萨础拉,吕航,姜艳艳,等. 三七皂苷在大鼠外翻肠囊中的吸收及 P-糖蛋白相互作用研究[J]. 北京中医药大学学报,2012,34(12):836-842.
- [19] 陈玉平. 清脑宣窍方有效部位药代动力学及其体内化学成分研究[D]. 北京:北京中医药大学,2007.
- [20] 周威. 清脑宣窍方有效组分在不同模型下药代动力学及体内化学成分研究[D]. 北京:北京中医药大学,2008.
- [21] 巴寅颖. 基于 PK-PD 的开心散药物成分动态-整体效应关联

- 性研究[D].北京:北京中医药大学,2012.
- [22] 戴莹.开心散药物体系表征研究[D].北京:北京中医药大学,2013.
- [23] 朱乃亮.基于降血糖的甜叶菊药物体系表征研究[D].北京:北京中医药大学,2014.
- [24] 彭平,冯朵,孙道涵,等.偏头痛模型下女贞子红景天苷制备物及其纯成分药代动力学表征关联分析研究[J].北京中医药大学学报,2014,37(10):696-700.
- [25] 安琪.基于药物体系的紫苏方药物制备工艺与质量表征关联分析研究[D].北京:首都医科大学,2014.
- [26] 梅莹莹.基于连翘饮药物制备工艺及质量表征关联分析研究[D].北京:北京中医药大学,2014.
- [27] 左胜.基于抗偏头痛药物体系的白芷方药物制备工艺与质量控制方法研究[D].北京:北京中医药大学,2014.
- [28] 王倩.基于药物体系的连泰方药物制备与质量表征研究[D].北京:北京中医药大学,2014.
- [29] 韩珂卿.基于药物体系的柴金方药物制备工艺与质量控制技术方法研究[D].北京:北京中医药大学,2014.
- [30] 段玉晶.基于药物体系的丹参饮药物制备工艺与质量控制技术方法研究[D].北京:北京中医药大学,2014.
- [31] 王泽浩.基于抗心肌缺血药物体系的补心汤药物制备工艺与质量控制技术方法研究[D].北京:北京中医药大学,2014.
- [32] 安琪,唐雪阳,卢广英,等.紫苏方药物制备物的质量表征及其关联分析[J].北京中医药大学学报,2014,37(6):414-419.
- [33] 梅莹莹,许舒娅,左胜,等.基于药物体系的连翘饮药物制备物质量表征分析研究[J].北京中医药大学学报,2014,37(5):337-343.
- [34] 李晓婷,李纯,龚旭昊,等.基于有效物质基础的枳实药材的质量控制体系研究[J].北京中医药大学学报,2013,36(10):696-700.
- [35] 左胜,孙雅姝,迟蕾,等.基于药物体系的藁本质量评价研究[J].北京中医药大学学报,2014,37(7):481-485.
- [36] 李焕娟,张璐,彭平,等.基于药物体系质量评价模式的远志质量表征关联分析研究[J].北京中医药大学学报,2014,37(12):834-840.

(收稿日期:2014-12-30)

(本文编辑:张磊)

· 基于药物体系导向研究专题 ·

远志汤药物制备物的质量表征及其关联分析

张璐 李焕娟 潘婷 杨元 许舒娅 陈唯 彭平 石任兵

【摘要】 目的 优选远志汤的最佳药物制备物形式,为创制优质抗抑郁药物奠定基础。方法 以药物体系为基础,采用所建立的分析法测定远志汤有效指标性成分的含量。基于含量、含量相对比值、相对量、出膏率以及抗抑郁药效,对其质量进行系统表征,并关联分析。**结果** 三种远志汤药物制备物均表现出抗抑郁作用,远志汤富集物有效指标性成分含量高、出膏率低、用量小且抗抑郁作用强,为抗抑郁的最佳药物制备物形式。**结论** 基于药物体系的基本组成与制备得率,关联药—药效分析得出,提高有效指标性成分的含量,优化组成比例,是创制优质药物的重要途径。

【关键词】 远志汤; 药物体系; 质量表征; 关联分析

【中图分类号】 R284.1 **【文献标识码】** A doi:10.3969/j.issn.1674-1749.2015.03.002

基金项目:国家“十二五”科技支撑计划(2012BAI29B06);北京中医药大学科研创新团队资助项目(2011-CXTD-12);北京中医药大学重点学科开放课题(2013-2DXKKF-23)

作者单位:100102 北京中医药大学中药学院 国家中医药管理局中药经典名方有效物质发现重点实验室[(张璐(硕士研究生)、李焕娟(硕士研究生)、潘婷(硕士研究生)、杨元(硕士研究生)、许舒娅(硕士研究生)、陈唯(硕士研究生)、彭平(博士研究生)、石任兵];北京市教委中药质量控制技术工程中心(石任兵)

作者简介:张璐(1990-),女,2012级在读硕士研究生。研究方向:中药(复方)有效物质基础研究及药物创新。E-mail:zhanglu8070@126.com

通讯作者:石任兵(1957-),博士,教授,博士生导师。研究方向:中药(复方)有效物质基础研究及药物创新。E-mail:shirb@126.com