

中药药物动力学 方法与应用

郭立玮 主编



人民卫生出版社

中药药物动力学

方法与应用

主 编 郭立玮

副主编

刘陶世 詹秀琴 金万勤 彭国平

编 写

黄 芳 袁红宇 薛 焰

文红梅 胡小鹰 袁铸人

陈丹丹 汪 红 沈 强

人民卫生出版社

图书在版编目(CIP)数据

中药药物动力学方法与应用 / 郭立玮主编. —北京:
人民卫生出版社, 2002

ISBN 7-117-04663-5

I. 中… II. 郭… III. 中药学: 药物代谢动力学
IV. R 285.6

中国版本图书馆CIP数据核字(2001)第096451号

中药药物动力学方法与应用

主 编: 郭立玮

出版发行: 人民卫生出版社(中继线 67616688)

地 址: (100078) 北京市丰台区方庄芳群园3区3号楼

网 址: [http://www. pmph. com](http://www.pmph.com)

E - mail: [pmph @ pmph. com](mailto:pmph@pmph.com)

印 刷: 北京市安泰印刷厂

经 销: 新华书店

开 本: 787×1092 1/16 印张: 19.75

字 数: 445千字

版 次: 2002年1月第1版 2002年1月第1版第1次印刷

标准书号: ISBN 7-117-04663-5/R · 4664

定 价: 33.00元

著作权所有, 请勿擅自用本书制作各类出版物, 违者必究

(凡属质量问题请与本社发行部联系退换)

前 言

中药药物动力学是近 20 年迅速发展起来的,以中医药基本理论为指导,用药物动力学的方法研究中药在动物和人体内的吸收、分布、代谢和消除过程的一门新兴边缘学科。它与数学、分析化学、药物动力学、中药药剂学、中药药理学、现代医学、中医学、中药学、中药化学、计算机科学、生物化学等有着密切的关系,其理论和技术在阐明中医药防病治病机制、优化中医临床给药方案、指导中药新药和新剂型研制、评价中药制剂和中成药的内在质量等方面发挥重要的作用。但中药化学成分复杂性及其在生物体内的奥妙变化,使得中药药物动力学研究极其艰巨。严格的讲,中药药物动力学至今尚未建立起严密的理论体系,然而在广大中医药科技工作者的长期努力下,中药药物动力学研究已逐渐走出一条路。编者多年来一直密切注视着这一进程的发展演化,在追踪和总结有关中药药物动力学研究方法和技术重要文献的基础上,于 1995 年编写了《中药药物动力学研究方法与技术》讲稿,并于该年起在本校中药药理和中药制药等专业“药物动力学”课程中讲授,深受师生的好评。该讲稿描述了中药药物动力学研究的概貌,介绍了应用现代科技手段研究中药药物动力学的最新成果,从注重理解和应用的角度出发,较系统地归纳了目前中药药物动力学研究的方法与技术,辅以典型实例分析,力图使初步掌握药物动力学理论的读者,在较短的时间内获得有关实验方案设计和数据处理的实际知识和技能,为进一步从事中药新药开发和临床药学研究打下基础。

为了推动中医药现代化的进程,适应高层次中医药人才培养和中医药科研的需要,我们在总结几年来的教学科研工作基础上,广泛参考了刘国杰、奚念朱、杨基森、高清芳、邓树海、吴光辰等教授编写的《药剂学》、《药物动力学》、《中药制剂设计学》、《现代临床药学》、《药物动力学与生物药剂学》、《药物固体制剂的溶出度》等有关专著中的有关章节,以及赫梅生、李耐三、富杭育、周莉玲、李成韶、韩国柱、黄熙、黄教成等教授发表在《药学报》、《中药药理学报》、《中草药》、《中成药》、《中药药理与临床》、《中药新药与临床药理》等刊物上的有关论文,对中药药物动力学的研究应用现状进行了全面系统的总结,编写了本书,以供高等中医药院校中药学及相关专业研究生、本科生作为教材使用,也可供医疗、药品检验、药品生产和医药科研单位的科技人员作为科研参考书使用。

本书共 30 余万字,插图 100 余幅,共分十八章,较系统介绍了中药药物动力学的基本理论、研究方法、研究技术及其应用。其中第一章至第六章主要介绍药物动力学的基本概念和基本理论,在各章节中分别介绍了中药药物动力学的定义和发展概况,研究目的和意义,研究内容和方法;中药药物动力学研究中常用的数学方法和计算机程序;半衰期,消除速度常数、隔室模型等中药药物动力学基本概念;单室模型和双室模型各种给药途径、多剂量给药的血药浓度-时间数据处理,参数求算和运用。第七章至第十三章介绍了中药药物动力学的常用研究方法和技术,包括体内药物浓度法、药理效应法

和毒理效应法，并对各种方法进行了对比和评价。此外，还对中药代谢产物的研究方法作了介绍，并对中药临床药物动力学的概念、研究步骤和应注意的问题作了阐述。在第七章中结合实例重点介绍了色谱法、光谱法、免疫法等常用的中药体内药物浓度测定方法。为了适应中药新药和新剂型的研制、中药制剂和中成药质量评价的需要，在第十四章至第十七章中分别对中药生物利用度和生物等效性、药物动力学在中药新药研制及中医基础理论研究中的应用作了阐述，重点介绍了中药药物动力学在中药缓释和控释制剂研究中的应用。第十八章则对近几年中药药物动力学的新学说、新方法作了系统介绍。

本书的特点是理论紧密联系实际，选材新颖、内容丰富、方便实用，基本上反映了中药药物动力学的发展现状和发展趋势。本书着重阐述中药药物动力学的研究方法和技术，在每种方法和技术之后引用了从近年来公开发行的学术刊物上精选出的研究实例近50例，并冠以精练的评述，着重从试验方案设计上点明各自的特点，以加强对方法和技术的理解，达到举一反三的目的。由于编写水平有限和时间仓促，难免有错误和疏漏之处，谨请专家和读者指正。同时由于中药药物动力学研究正处于蓬勃发展之中，新论点、新方法、新技术不断涌现，其中不乏值得探讨之处，但未在本书中提出讨论，将留在今后研究实践中逐步探索、解决。

本书的编写得到校内外许多专家的帮助和本校各级领导的大力支持，在此深表谢意。同时对撰写本书所引用资料的专家作者们一并致以深切的谢意。

郭立玮

2001年5月于南京中医药大学

目 录

第一章 绪论	1
第一节 中药药物动力学的概念及发展概况	1
一、中药药物动力学的概念	1
二、中药药物动力学发展概况	1
第二节 中药药物动力学研究的目的与意义	2
一、为中医临床优化给药方案提供基础和依据	2
二、阐明中医药防病治病机制	3
三、为中药新药设计提供理论基础和方法	3
四、评价中药制剂和中成药的质量	4
第三节 中药药物动力学的研究对象、内容及研究方法	4
一、研究对象	4
二、研究方法	4
三、研究内容	5
第二章 中药药物动力学研究常用数学方法及计算机程序	8
第一节 相关与回归	8
一、相关及相关系数	8
二、相关系数的检验	9
三、相关系数的计算	10
四、单变量线性回归的计算	11
第二节 非线性最小二乘法曲线拟合	13
一、基本原理	13
二、计算步骤	13
第三节 拉氏变换法	15
一、拉氏变换定义	15
二、拉氏变换的性质	15
三、用拉氏变换解动力学公式	16
第四节 统计矩原理计算药物动力学参数	16
一、统计矩及其计算	17
二、药物动力学参数的求算	17
第五节 常见药物动力学计算机程序	19
第三章 中药药物动力学基本概念	21
第一节 药物的体内过程	21
一、吸收	21

二、分布	21
三、代谢	22
四、排泄	22
第二节 药物转运的速率类型与线性、非线性药物动力学	22
一、速率类型	22
二、线性、非线性药物动力学及其识别	23
第三节 药物动力学参数	24
一、速率常数	24
二、生物半衰期	25
三、表观分布容积	26
四、清除率	27
五、药-时曲线	27
第四节 药物动力学模型及其确定	28
一、药物动力学模型	28
二、药物动力学模型的确定	32
第四章 单室模型	35
第一节 静脉注射	35
一、血药浓度法	35
二、尿药排泄数据法	37
第二节 血管外给药	40
一、血药浓度法	40
二、尿药速率法	46
第三节 静脉输注	47
一、血药浓度法	47
二、尿药速率法	51
第五章 双室模型	52
第一节 静脉注射	52
一、血药浓度法	52
二、尿药速率法	55
三、尿药亏量法	56
第二节 血管外给药	58
一、模型的建立	58
二、血药浓度与时间关系的数学表达式	59
三、药物动力学基本参数的估算方法	59
四、其他药物动力学参数的求法	60
第三节 静脉滴注	62
一、数学模型的建立	62
二、静注负荷剂量及维持滴注速率的计算	63

第六章 多剂量给药	65
第一节 多剂量给药血药浓度和时间的关系	65
一、累积因子	65
二、不同给药途径的多剂量给药公式	65
第二节 稳态血药浓度与平均稳态血药浓度	66
一、稳态血药浓度及其计算公式	66
二、平均稳态血药浓度及其计算公式	67
三、多剂量给药时给药间隔与血药浓度的关系	68
第七章 体内药物浓度法	70
第一节 体内药物浓度测定样本与实验动物种属的选择	70
一、体内药物浓度测定样本的选择	70
二、实验动物种属的选择	71
第二节 建立中药体内药物浓度测定方法的技术要求	71
第三节 常用的中药体内药物浓度测定方法	73
一、分光光度法	73
二、色谱法	87
三、免疫法	106
四、微生物法及其他生物测定法	113
第八章 药理效应法	122
第一节 概述	122
第二节 药理效应法的原理	122
一、药理效应法的基本原理	122
二、药理效应法的适用条件	123
三、药理效应法测定指标的要求	123
四、常用的药理效应指标	123
第三节 药理效应法的步骤与方法	124
一、建立剂量-效应曲线	124
二、建立时间-效应曲线	124
三、建立药量-时间曲线	125
四、药物动力学参数求算	125
第九章 效量半衰期法	138
第一节 概述	138
第二节 效量半衰期法原理	139
第三节 效量半衰期的方法、步骤	139
第十章 药物累积法	142
第一节 概述	142
第二节 药物累积法的原理及要点	142

第三节 药物累积法的步骤与药物动力学参数求算	143
第十一章 对中药药物动力学研究方法的评价以及 PK - PD 结合模型研究	151
第一节 对中药体内药物浓度法的评价	151
第二节 对中药生物效应法的评价	154
第三节 药物累积法与血药浓度法的相关性研究	159
一、血药浓度法与药物体存量的相关性	159
二、参数的比较分析	159
三、参数计算方法探讨	160
第四节 中药药动学和药效学结合模型	161
一、Sheiner 的效应室 PK - PD 模型	161
二、PK - PD 模型研究方法	161
三、PK - PD 模型在临床药理学上的应用及其意义	163
第十二章 中药临床药物动力学研究	167
第一节 中药临床药物动力学概念	167
第二节 中药临床药物动力学研究内容与方法	168
一、中药临床药物动力学研究方法步骤	168
二、中药治疗药物监测	169
第三节 中药临床药物动力学研究应注意的问题	169
一、受试者的选择	169
二、实验设计及观测指标	170
第十三章 中药的代谢研究	188
第一节 中药的代谢与中药药理活性	188
一、中药代谢的概念	188
二、中药的肠道菌群代谢与药理活性	188
第二节 中药成分的代谢研究方法	189
一、中药成分在消化道内代谢研究方法	189
二、中药成分在肝脏的代谢研究方法	190
三、现代中药成分代谢化学研究方法	190
第三节 常见中药有效成分的代谢研究概况	200
一、萜类化合物	200
二、醌类化合物	200
三、生物碱类化合物	200
四、酸、酚类化合物	201
五、苷类化合物	202
第四节 中药成分代谢研究与中药生物技术概况	202
一、中药活性成分代谢途径调控研究	203
二、中药活性成分的肠内细菌转化研究	203
三、中药活性成分的组合物催化研究	203

第十四章 中药生物利用度和生物等效性的研究	205
第一节 生物利用度与生物等效性的概念	205
一、生物利用度的概念	205
二、生物等效性的概念	206
第二节 生物利用度研究方法 with 实验设计	207
一、生物利用度研究方法	207
二、生物利用度的实验设计	208
第三节 生物利用度研究的体外替代方法——溶出度试验	212
一、体外溶出度测定的概念和意义	212
二、体外溶出度测定方法	212
第四节 体外溶出度与体内生物利用度的相关性研究	215
第十五章 中药药物动力学研究在新药开发中的应用	223
第一节 中药药物动力学与一类中药新药研究	224
一、药物动力学研究是中药一类新药的研究内容	224
二、药物动力学研究可为一类中药新药的寻找提供方向和线索	224
第二节 中药药物动力学与二类中药新药研究	225
第三节 药物动力学在中药新药给药途径与剂型优选中的应用	228
第四节 药物动力学在中药新药制备工艺研究中的应用	238
第五节 药物动力学在中药制药新技术研究中的应用	247
第十六章 中药缓释和控释制剂设计的药物动力学基础	256
一、中药缓释和控释制剂设计的基础	256
二、中药缓释和控释制剂的剂量设计	259
三、缓释控释制剂的质量评价	261
第十七章 中药药物动力学与中医药理论	272
第一节 中药药物动力学与中医因时施治、择时给药理论的关系	272
第二节 中药药物动力学与药物归经	276
第十八章 中药药物动力学新学说、新方法	285
第一节 “证治药动学”新假说	285
一、“证治药动学”的概念	285
二、“复方效应成分药动学”新假说的基本要素与科学依据	286
三、“复方效应成分药动学”新假说的意义及前景	287
四、“辨证药动学”假说概述	288
第二节 中药血清药理学在中药药物动力学中的应用	294
一、中药血清药理学产生的背景	294
二、中药血清药理学的优点及意义	295
三、中药血清药理学在中药复方药动学研究中的应用	296
第三节 “中药胃肠药动学”研究思路	297

一、“中药胃肠药动学”的基本概念	298
二、“中药胃肠药动学”研究内容与方法	298

第一节 中药药物动力学的概念及发展概况

一、中药药物动力学的概念

药物动力学 (Pharmacokinetics), 简称药动学, 系应用动力学的原理与数学处理方法, 定量地描述药物通过各种给药途径进入机体后的吸收、分布、代谢和排泄等过程的动态变化规律, 即研究给药后药物在体内的存在位置、数量与时间之间的关系, 并提出解释这些数据所需要的数学关系式的科学。由于对 Pharmacokinetics 的译法尚未统一, 药物动力学又被称为“药物代谢动力学”、“药代动力学”等, 其中的“代谢”概念是广义性的, 包括了药物在体内的吸收、分布、代谢和排泄。本书中的“代谢”是狭义的概念, 仅指生物转化而言。

药物动力学是一门新兴的介于药学与数学之间的边缘学科, 已成为生物药剂学、临床药剂学、药理学、临床药理学、分子药理学、生物化学、药剂学、毒理学等学科的基础, 并推动着这些学科的蓬勃发展。同时药物动力学还与基础学科如数学、化学动力学、分析化学也有着密切的联系。近 20 年来, 药物动力学的研究成果对指导新药研究、制定临床最佳给药方案、评价制剂质量, 改进药物剂型等方面发挥了重要作用。世界卫生组织曾强调指出: “对评价药物疗效与毒性来说, 药物动力学的研究, 不仅在临床前药理研究阶段, 而且在新药的所有阶段都很重要。”

中药药物动力学, 其研究对象是中药, 是指在中医药理论指导下, 利用动力学的原理与数学处理方法, 定量地描述中药有效成分、有效部位、单味中药和中药复方通过各种给药途径进入机体后的吸收、分布、代谢和排泄等过程的动态变化规律, 即研究给药后体内中药的位置、数量、疗效与时间之间的关系, 并提出解释这些关系所需要的数学关系式的科学。中药药物动力学是一门边缘学科, 与药物动力学、中药药理学、中药化学、中药药剂学、中药学、数学、计算机科学等有着密切的联系。中药药物动力学对中药现代化和中药走向世界具有极为重要的意义。

二、中药药物动力学发展概况

药物动力学的研究起源于 20 世纪初, 1913 年, Michaelis 和 Menten 提出了具饱和过

程的动力学方程。1919年,瑞士的Widmark首先利用数学公式对药物动态规律进行了科学分析,并和Tandberg一起提出了开放式单室模型动力学。1937年Teorell提出了双室模型动力学的假说。60年代以后,由于电子计算机和分析化学的重大突破,带动了药物动力学的飞速发展。1972年,药物动力学被确认为一门独立学科,著名药物动力学家M. Gibaldi及J. M. van Rossum分别出版了他们的著作Pharmacokinetics和Kinetics of Drug Action。

我国中药药物动力学的研究始于1963年陈琼华教授对大黄的研究^[1],但直到80年代以后才快速发展。在80年代,我国药理工作者对中药有效成分和单味中药进行了大量的药物动力学研究,如赫梅生、李耐三、李成韶等提出毒理效应法与药理效应法研究中药药物动力学,并测定了33种单味中药和10余种中成药的药动学参数^[2~4]。90年代,中药药物动力学研究重点转向中药复方,对一大批中药复方及中成药进行了药物动力学研究,并提出了不少新理论、新方法。如中国中医研究院富杭育等对麻黄汤等4个解表名方进行了药物动力学研究^[5],并获得了国家中医药管理局科技进步三等奖。1991年黄熙提出“证治药动学”理论^[6],表明中药复方在体内化学成分的定性定量和药动学分析完全能进行。薛燕提出中药复方截弹理论^[7],强调进行多种有效成分研究是中药复方现代研究的基本出发点等等。

国外对中药进行药物动力学的国家主要是日本,从70年代开始,日本学者对多种中药和中药复方的有效成分如甘草甜素、人参皂苷、芍药苷、甘草次酸、大黄素、黄芩素、芍药甘草汤、小柴胡汤、三黄泻心汤等进行了药物动力学研究,并就肠道菌群对中药苷类成分的代谢作用进行了开拓性的研究工作,提出了血清药理学新理论,大大促进了中药药物动力学的发展。

总之,中药药物动力学经过国内外医药工作者30多年来的大量研究和探索,已经取得了很大的成就。但今后的任务仍然很艰巨,需要不断创新符合中医药理论的中药药物动力学研究新理论、新技术和新方法;加强中药临床药物动力学研究;加强中药药物动力学-中药药效学(PK-PD)模型的研究;加深中药有效成分的药物动力学研究,如其活性代谢物及其动力学的研究、有效成分生理动力学模型的研究、有效成分化学结构和药物动力学关系的研究、有效成分药动学特征在动物种属间相关性的研究等等。

中药药动学的兴起,为促进中药临床药学研究的开展,指导临床合理用药,保证中药制剂质量,探讨中医药理论的本质及设计新药等展现了广阔的前景。

第二节 中药药物动力学研究的目的与意义

一、为中医临床优化给药方案提供基础和依据

中医“辨证用药”灵活性强,效果也好,但多属于个人经验用药,重现性不强。通过中药药物动力学研究,可得知中药在体内的吸收、分布、代谢、排泄等过程的动态变化规律,从而可以科学地拟定处方,确定给药方式、给药剂量、给药间隔时间和疗程,从而提高中医临床医疗水平。

小活络丸的药物动力学研究结果表明,其微小的剂量改变可导致毒性明显变化,提

示临床应用小活络丸一定要注意严格控制给药剂量,制定给药方案时一定要注意个体差异的影响。该药在小鼠体内符合二室开放模型,总表观分布容积约为 2L/kg,超过小鼠总体液近两倍,表明小活络丸在体内容易蓄积,加之毒性大的特点,提示临床长期服用时,应注意蓄积中毒,消除功能不佳的患者更需慎用^[8]。

李成韶等为了降低疟疾用青蒿素治疗后的复燃率,用鼠疟模型测定了青蒿素的药效半衰期,并对 A、B 两种给药方案进行了对比研究:A 方案参照半衰期 (10.5 ± 2.3 h),每隔 12 小时肌肉注射总剂量的 1/6,首剂量加倍;B 方案参照临床用法,每隔 24h 肌肉注射总剂量的 1/3,两组 3 天总剂量相等。结果表明,A 方案治愈率高于 B 方案。该研究表明,在总剂量相等的情况下,适当缩短给药间隔,可提高疗效^[9]。

富杭育等利用药物动力学参数对桂枝汤的给药方案进行了研究,其结果表明,在给药总剂量相等的情况下,以半衰期设计的给药方案组的疗效明显高于传统的一次给药方案组,而以效应消除半衰期设计的给药方案组疗效又高于以表观半衰期设计的给药方案组^[10]。

中西医结合治疗疾病在我国临床很是普遍,有关中西医药合用时相互影响的药代动力学研究表明,伍用中药麻黄,可使家兔氨茶碱血药浓度降低,消除加快,最高血药浓度降低,表观分布容积增加,AUC 减小。由此揭示,临床上麻黄与氨茶碱合用是不合理的。

二、阐明中医药防病治病机制

为研究麝香芳香开窍机制,莫启忠等人以灌胃和尾静脉注射两种给药途径,对其主要有效成分麝香酮进行了药物动力学研究,结果表明两种给药途径均有吸收快,分布广,能迅速透过血脑屏障,在中枢神经系统蓄积量相对高,蓄积时间较长,在肌肉中蓄积量也较高等特点。从而为麝香“通诸窍、开经络、透肌骨”等功效提供了一定的依据。由于麝香与冰片的药动学特征具有许多共同之处,因此推测中药芳香开窍机制很可能与该中药迅速透入血脑屏障,在中枢神经系统中蓄积时间较长有关^[11]。

中药归经学说是根据中医脏腑学说、经络学说结合药物对机体部位的选择性作用归纳形成的。中医长期临床实践证明,归经学说对临床用药有重要指导意义。陆光伟等在药物动力学研究的基础上,通过比较 23 种中药归经与其有效成分在体内分布情况,发现归经所属脏腑与有效成分分布最多的脏腑基本一致或大致相符的共占 87%,认为中药有效成分在体内的分布是中药归经理论的重要依据^[12]。

中医的“择时服药”理论,强调给药时间要符合人体生理节律,对中医临床用药具有重要的指导意义,是从祖国医学宝库中挖掘出来的一份宝贵遗产。有关不同给药时辰对药动学影响的研究报道指出,将³H-天麻素于不同时辰给予大鼠,发现晚上(8:00 PM)给药吸收快,故见效快且作用明显,上午(8:00 AM)给药 AUC 最小,而 AUC 反映了药物的生物利用度。肝药酶的代谢作用与昼夜节律有关,大鼠肝药酶 2:00 (AM) 活性最强,此时给药 AUC 最小,可能与药酶的代谢活性有关。此类研究为“择时服药理论”提供了药代动力学方面的依据^[13]。

三、为中药新药设计提供理论基础和方法

中药新药的药物动力学研究是新药结构改造、选择给药途径和剂型、确定剂量和用

法、优选制备工艺和辅料的重要依据。如枳实用于升压时,由于其有效部位生物碱在胃肠道易被破坏,进入血药循环的量极少而使口服给药无效,因此需采用注射给药途径。又如葛根素因在胃肠道吸收不佳,在治疗脑血管疾病时,以注射剂为宜。清风藤碱用于治疗类风湿和风湿性关节炎时,制成缓释制剂可以延长作用时间,减少给药次数,降低副作用。

据文献报道^[14],结构相似物如苦参碱与氧化苦参碱,槐果碱与槐胺碱的正辛醇/缓冲液分配系数 K 与其在兔体内的药代动力学参数之间呈现良好的相关性,而药物的油/水分配系数是药物结构的一种表现形式。这种关系的研究能为新药设计提供理论依据。

四、评价中药制剂和中成药的质量

通过药物动力学研究求出中药制剂和中成药的生物利用度,对评价中药制剂和中成药的内在质量具有重要意义。如:“双黄连”注射剂与气雾剂的人体生物利用度研究结果表明:两种制剂虽然剂型不同,但给药后的时间-血清药物浓度曲线基本一致,0~6 小时的 AUC 及 C_{max} 、 t_{max} 均无显著差异。因此,“双黄连”气雾剂是一种有效的治疗药物剂型,在临床上可直接替代“双黄连”注射剂^[15]。又如,口服葛根黄豆苷元固体分散物胶囊与普通胶囊的有关药物动力学表明:前者的最高血药浓度为后者的 12 倍多,而前者的达峰时间仅为后者的 1/10,前者对后者的相对生物利用度为 504%。从而为评价两种胶囊的内在质量提供了依据^[16]。

第三节 中药药物动力学的研究对象、内容及研究方法

一、研究对象

中药药物动力学的研究对象可以细分为:

- (1) 中药有效成分:如天麻素、丹皮酚、喜树碱等,属于单一成分体系。
- (2) 中药有效部位:如葛根总黄酮、银杏总黄酮和总内酯、白芍总苷等,属于多成分体系,组成较简单,组成成分基本明确,且由结构、性质和药理作用相似的一系列化合物组成。
- (3) 单味中药提取物:如陆英煎剂、黄芩煎剂等,属于多成分体系,组成复杂,组成成分一般不清楚或不完全清楚,各类成分之间结构、性质和药理差别较大。
- (4) 中药复方提取物:如桂枝汤、桑菊饮、银翘散煎剂等,属于多成分体系,组成较单味中药提取物复杂,组成成分一般不清楚或不完全清楚,各类成分之间结构、性质和药理差别较大,组成复方的各单味中药存在配伍问题。
- (5) 中成药:如参茸白凤丸、小活络丸、银黄注射液等,属于多成分体系,与中药复方提取物相似,但其组成增加了药用辅料。
- (6) 中西药复方制剂及中西药联合应用问题:属于多组分体系,西药成分明确,中药部分可由上述 1~5 类对象组成。

二、研究方法

针对不同的研究对象,应采用不同的研究方法。目前采用的研究方法主要有以下两

大类：(1) 血药浓度法；(2) 生物效应法（药理效应法、药物累积法、效量半衰期法等）。

中医药学有着自己独特的理论体系，整体观、脏腑学说、辨证论治及理法方药等是中医药学的精髓。“药有个性之特长，方有合群之巧用”，中药和中药复方是一个天然化学库，其疗效来源于所含有的各类有效成分的药理作用的综合，即各有效成分通过相同或不同的作用机制，作用于相同或不同的靶点，或协同、或拮抗而对机体产生疗效。因此从整体观点出发研究中药的药物动力学特征，用数学方程式模拟其体内过程，以探索其体内的命运和规律，将更符合中医药理论。生物效应法即是在这样的背景下走进了中药药物动力学的研究领域。尽管中药及复方的成分十分复杂，但从用药角度来看，不外是有效成分和毒性成分两大类。所产生的作用，也不外是药效反应和毒性反应，而根据药效反应或毒性反应，分别测定其剂量-效应曲线和效应-时间曲线，就可分别推算药效成分和毒性成分的药动学参数。由此而得到的参数，必然能更真实地反映中药及其复方的整体作用。但生物效应法也具有一定的局限性，在精确度、灵敏性和专一性方面，不及血药浓度法，得到的药物动力学参数，带有表观性质。而且中药及中药复方有效成分的含量受中药基原、产地、栽培、加工、贮藏等因素的影响而明显波动，导致中药及中药复方的药效和毒性也明显波动，给中药药物动力学研究增加了难度。虽然生物效应法目前尚未尽人意，但作为一种有益的探索，已在中药药动学的研究实践中得到较为广泛的应用。

由于中药成分复杂，即使一味中药也含有十几类数百种化学成分，更不用说中药复方了，况且大多数中药的有效成分其种类和数目繁多，且目前仅搞清楚其中的一部分，有的甚至是空白。因此仅以其中所含某种成分的药物动力学研究结果来代表某味中药或某一复方的药物动力学特征是值得商榷的。

因此，对于中药有效成分，可参考西药采用血药浓度法进行药物动力学研究；对于中药有效部位，可对其中的多个主要有效成分分别采用血药浓度法研究，并采用生物效应法对有效部位总体进行研究。对于单味中药和中药复方提取物以及中成药，如果主要有效成分清楚，可采用血药浓度法对主要有效成分进行研究，待测的成分种类和个数尽可能多，以便更客观地反映中药整体的药物动力学过程，同时用生物效应法对药理效应和毒理效应分别进行研究；如果有效成分不清楚，则采用生物效应法对药理效应和毒理效应分别进行研究，前者的研究结果代表药效成分在体内的动态变化规律，后者的研究结果代表毒性成分在体内的动态变化规律，以解决有效性和安全性问题。

由于现有方法的局限性，中药药物动力学研究不仅需要理论上的创新，而且需要在技术上不断创新，以适应中药药物动力学蓬勃发展和中药现代化、国际化的需要。

三、研究内容

中药药物动力学的基本任务，一是借鉴西药药物动力学的原理和方法，吸收现代科学知识，在中医药理论的指导下，不断创新、不断完善，构建适合于中药药物动力学研究的理论和技术体系。二是利用现有的药物动力学原理和方法，在实验中研究中药有效成分、有效部位、中药单方和复方、中成药的药物动力学参数。三是应用参数，设计理想的中药制剂与合理的给药方案。根据药物动力学的基本任务，其研究内容大体可以分

为如下几个方面:

(1) 构建和完善中药药物动力学研究理论体系和方法学体系, 提出适合于中药研究的模型和求出模型的解。

(2) 应用中药药物动力学原理和方法, 通过实验求出中药的药物动力学参数, 把握中药在体内动态变化的规律。

(3) 研究中药制剂和中成药的生物利用度及其测定与计算的方法, 给出中药制剂和中成药较为客观的评价指标。

(4) 用中药药物动力学参数指导中医临床用药, 解决合理用药的问题, 计算诸如首剂量、维持剂量、给药间隔时间以及制定各种给药途径的用药方案等, 从药物动力学的角度研究中药在体内的相互作用和中药方剂的组成原理。

(5) 研究中药在体外的物理动力学特征(如溶出速度等)与体内药物动力学特性之间的关系。寻找比较简捷的体外测定方法来合理反映药物的体内指标。

(6) 指导中药新药的设计与研究, 评价中药制剂与中药新药的质量, 尤其是根据体内血药浓度曲线的要求, 探讨所需要的中药制剂体内的释放规律, 从而指导长效、中效和速效制剂的研究。

(7) 探讨中药有效成分化学结构与药物动力学特征之间的关系, 探讨中药复方各有效成分在药物动力学上的相互作用, 从而指导有效成分结构改造, 合理组方, 定向寻找高效低毒稳定的中药新药。^[17~28]

参 考 文 献

- [1] 陈琼华, 等. 中药大黄的综合研究Ⅳ. 大黄蒽醌衍生物在体内的吸收、排泄和分布. 药学报, 1963, (10): 525-528
- [2] 赫梅生, 等. 用药物急性死亡率法估计药物物体存量与表观半衰期. 中国药理学报, 1985, 6 (3): 213-216
- [3] 李耐三, 等. 用药理学方法测定药物动力学参数. 中草药, 1985, 16 (4): 17-20
- [4] 李成韶, 等. 以药效为指标的中药药物动力学研究. 中药新药与临床药理, 1996, 7 (3): 50-52
- [5] 富杭育, 等. 以发汗的药效法再探麻黄汤、桂枝汤、银翘散、桑菊饮的药物动力学. 中药药理与临床, 1992, 8 (5): 1-4
- [6] 黄熙, 等. “证治药动学”假说的科学依据和前景. 见陈可冀主编. 迈向21世纪的中西医结合. 北京: 中国医药科技出版社, 1991. 207
- [7] 薛燕. 中药复方霰弹理论. 第五届全国中药和天然药物学术交流会论文汇编. 中国药学会, 1997. 38-40
- [8] 刘延福, 等. 小活络丸镇痛成分的药代动力学. 中成药, 1994, 16 (3): 34-37
- [9] 李成韶, 等. 根据青蒿素药效半衰期制定给药方案的探讨. 药学报, 1984, 19 (6): 410-414
- [10] 富杭育, 等. 根据桂枝汤的效应消除半衰期和表观消除半衰期制定给药方案的探讨. 中药药理与临床, 1993, 9 (5): 1-3
- [11] 莫启忠, 等. ^3H -麝香酮在体内的吸收、分布和排泄——中药麝香芳香开窍机理的初步探讨. 中成药, 1984, (7): 1-4
- [12] 陆光伟. 中药归经及其在体内的分布. 中成药研究, 1984, (5): 38-39
- [13] 陆光伟, 等. 不同给药时辰对 ^3H 天麻素大鼠体内过程的影响. 中国药理学报, 1986, 7 (2): 190-191