

复方丹参滴丸物质基础和 药代动力学研究

李 伟 主编



中国医药科技出版社

复方丹参滴丸物质基础和 药代动力学研究

李 伟 主编

中国医药科技出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

复方丹参滴丸物质基础和药代动力学研究/李伟主编. —北京: 中国医药科技出版社, 2014. 5

ISBN 978 - 7 - 5067 - 6756 - 9

I. ①复… II. ①李… III. ①复方 (中药) - 丹参 - 滴丸 - 药物代谢动力学 - 研究 IV. ①R282. 71

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2014) 第 070393 号

美术编辑 陈君杞

版式设计 郭小平

出版 中国医药科技出版社

地址 北京市海淀区文慧园北路甲 22 号

邮编 100082

电话 发行: 010 - 62227427 邮购: 010 - 62236938

网址 [www. cmstp. com](http://www.cmstp.com)

规格 710 × 1020mm¹/₁₆

印张 20

字数 192 千字

版次 2014 年 5 月第 1 版

印次 2014 年 5 月第 1 次印刷

印刷 三河市百盛印装有限公司

经销 全国各地新华书店

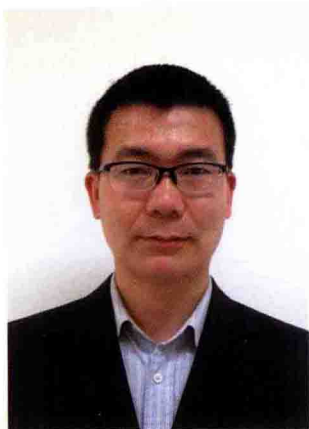
书号 ISBN 978 - 7 - 5067 - 6756 - 9

定价 58.00 元

本社图书如存在印装质量问题请与本社联系调换

主编简介

李伟 男，1977 年出生，湖北洪湖人，副研究员；1995 ~ 2002 年，在中国药科大学学习，获硕士学位；2005 ~ 2008 年，在天津大学学习，获博士学位；2009 ~ 2011 年，在美国标准与技术研究院（NIST）进行访问研究。2002 年进入天士力控股集团至今，历任分析和药物代谢动力学项目负责人，药物代谢动力学平台负责人，创新中心主任。发表科研论文 30 多篇，其中 SCI 收录论文 20 余篇，申请专利 20 余项，6 项已授权。参加国家科技重大专项、科技部国际合作项目、天津市科技支撑和天津市科技创新专项等科研项目 10 余项。



编 委 会

主 审 孙 鹤 叶正良

主 编 李 伟

副主编 周水平 郭治昕

编 委 (以姓氏笔画为序)

马晓慧 王相阳 孙玉侠 杨 柳

李 伟 李淑明 罗瑞芝 周水平

郭治昕 郭嘉华 曹凤兰 章顺楠

褚 扬

序 言

源于中国的中医药有着悠久的发展历史和广泛的应用前景，得到中国民众的普遍认可，其世界的影响力也毋庸置疑。随着中药现代化发展，更得到国际业界的关注和重视。总观其发展，现代中药的核心是中药自身的现代科学研究水平的提高，这是中药国际化的根本。中药国际化必须先行现代化的理念越来越被认同。天士力控股集团自创立以来，在现代中药的发展实践中获得公认的成功。复方丹参滴丸已顺利通过美国食品及药物管理局的Ⅱ期临床试验，成为中国首例进入FDAⅢ期临床试验的中成药，现代中药“走出去”实现历史性的跨越。

复方丹参滴丸的物质基础和药代动力学研究就是现代中药“走出去”实现历史性的跨越的重要一步。本书作者强调从配伍药材入手，根据药材的提取加工工艺，对成品的物质基础进行科学系统的研究。并在此研究过程中，创新性地提出了丹参中水溶性有效成分群丹酚酸的来源、相互转化的关系，为复方丹参滴丸的后续研究提供了理论指导。

在复方丹参滴丸的药代动力学研究中，本书以经典的中药药代动力学定义为基础，结合中药药代动力学研究的发展成果，对中药药代动力学定义进行了更新和完善，即中药药物代谢动力学（简称中药药代动力学）是运用药代动力学原理和方法阐述血药浓度随时间变化的规律和研究复方中药的药物相互作用，阐述中药配伍理论的科学性，定量研究药代标示物在生物体内吸收、分布、代谢和排泄规律的一门学科。通过对复方丹参滴丸化学成分、代谢产物的系统深入研究，确定了复方丹参滴丸中丹参部分的药代标示物为丹参素、4-羟基-甲氧基苯基乳酸、原儿茶醛和原儿茶酸；三七部分的药代标

示物为三七皂苷 R1、人参皂苷 Rg1 和人参皂苷 Rb1；冰片部分的药代标示物为龙脑和异龙脑，共 9 个标示物。其是仅以丹参素作为复方丹参滴丸药代标示物的巨大进步，也为深入研究复方丹参滴丸的体内药代动力学行为提供了方法保证。以此为基础，对比了复方丹参滴丸在人和动物体内的暴露量；阐明了冰片对复方丹参滴丸中冰片部分的促吸收作用；从药代动力学的学科层面证明了复方丹参滴丸配伍组方的科学性；复方丹参滴丸和华法林同为心血管疾病的优选药物，临床合用的可能性大，且华法林的治疗指数窄，易与很多药物发生相互作用而导致严重的不良反应，以复方丹参滴丸与华法林为研究对象，围绕复方丹参滴丸对单剂量和稳态华法林的药动学和药效学的影响展开研究，为保证临床安全、有效用药提供了有力支持。

中药是一个多组分的复杂体系，由于其多靶位、多器官作用而具有多效性和整体平衡性。以往中药仅以 1~2 个含量高或易测定的有效成分作为定量、定性指标，这远远不能从整体上反映中药的内在质量。在复方丹参滴丸的质量控制研究中，本书以我数年前提出的“化学-药效学-药代动力学的三维研究体系”的研究思路，指导复方丹参滴丸的物质基础和药代动力学的系统研究，创新性地确定了与药效学相关的物质基础，采用 $^1\text{H-NMR}$ 指纹图谱对复方丹参滴丸的物质基础在整体上进行定性控制；液相色谱指纹图谱对复方丹参滴丸的两个主要有效成分群丹参多酚酸和三七皂苷分别进行定性和定量控制；对复方丹参滴丸的标示成分进行准确的定量控制。通过对复方丹参滴丸的物质基础在整体性、有效成分群和标示成分三个层面的控制，达到宏观和微观上对复方丹参滴丸质量的全面控制。

李伟博士组织天士力研究院年轻、充满活力的科研群体的共同努力，积十余年之功，并由他主持撰写的《复方丹参滴丸物质基础和药代动力学研究》即将面世之时，分享复方丹参滴丸现代研究的最新成果之兴，或许还会发现有不够成熟之处，甚至有可能被以后研究证实片面或错误之处。但是他们的

团队对中药现代研究的探索精神，求实创新精神，实在令人鼓舞。因此，在《复方丹参滴丸物质基础和药代动力学研究》付梓印刷之际，欣然为之作序，以致庆贺！

刘昌孝

中国工程院院士

天津药物研究院名誉院长

释药技术与药代动力学国家重点实验室主任

2014 年 3 月 25 日 于天津

目录CONTENTS

导论	001
(一) 中药现代化的必要性	002
(二) 中药现代化发展的战略难点	003
(三) 中药现代化发展的研发策略难点	006
(四) 中药复杂体系研发创新思路的发展	009
(五) 复方丹参制剂现代研究的成就	018
第一章 中药现代化研究	024
一、中药现代化的研究内容	026
(一) 中药基础研究现代化	026
(二) 生产技术与产业体系现代化	035
(三) 现代科学技术在中药现代化中的应用	036
二、天士力中药现代化的创新实践	037
(一) 原料药材种植生产现代化	037
(二) 生产工艺的现代化	038
(三) 质量控制现代化	039
(四) 中药基础科学研究现代化	040
(五) 进军国际舞台	041
第二章 复方丹参滴丸物质基础研究	047
一、丹参水溶性化学成分研究	049
(一) 丹酚酸类成分的发现和命名	049
(二) 丹参加工过程中丹酚酸类成分转化	054
(三) 丹参生源途径的丹酚酸类成分合成	061

(四) 丹参中丹酚酸类成分的来源总结	073
(五) 复方丹参滴丸中丹酚酸类成分转化关系	073
二、三七水溶性化学成分研究进展	076
(一) 三七皂苷类成分研究	076
(二) 三七中其他水溶性成分研究	087
(三) 总结	089
三、冰片化学成分研究进展	097
(一) 冰片的化学性质	097
(二) 冰片的制备方法	99
(三) 冰片的鉴别及含量测定	100
四、复方丹参滴丸物质基础研究	101
(一) 复方丹参滴丸 ¹ H-NMR 指纹图谱研究	104
(二) 复方丹参滴丸色谱指纹图谱研究	114
(三) 复方丹参滴丸质控指标成分研究	125
第三章 复方丹参滴丸药代动力学研究	147
一、中药药代动力学	150
(一) 中药药代研究的难点	151
(二) 中药药代动力学研究的成就和发展	153
(三) 中药药代动力学阐述中药配伍理论的科学性	157
(四) 中药药代动力学新概念的提出	171
(五) 结语	173
二、复方丹参滴丸药代标示物研究	174
(一) 复方丹参滴丸中丹参部分药代标示物研究	175
(二) 复方丹参滴丸中三七部分药代标示物研究	197
(三) 结论	215
三、药代动力学研究阐明复方丹参滴丸的安全性	216
(一) 复方丹参滴丸代谢物在人体和大鼠体内的暴露量对比研究	218

(二) 结论	235
四、药代动力学研究阐明复方丹参滴丸配伍组方科学性	236
(一) 冰片促复方丹参滴丸中三七主要成分吸收的研究	238
(二) 结论	252
五、复方丹参滴丸药物相互作用研究	253
(一) 药物相互作用概述	253
(二) 复方丹参滴丸对大鼠体内华法林药动学影响的研究	257
(三) 复方丹参滴丸对大鼠体内华法林药效学影响的研究	273
(四) 结论	281
第四章 研究创新点	292
跋	300
索引	302

导 论

中药现代化是其国际化的先行之道

刘昌孝

天津药物研究院新药评价研究中心

释药技术与药代动力学国家重点实验室

中药现代化是指将传统中药的优势和特色，几千年来中药的成就能为全球人类共享并能够跻身世界医药之列，显现中药在人民防病治病中的优势。

中药现代化研发中继承和发扬中医药学理论，运用现代科学理论和先进技术，推进中药现代化发展。以现代科技为动力，以企业为主体，充分利用中医药资源优势、市场优势和人才优势，构筑以企业为主体的国家中药创新体系，实现创新和重大关键技术的产业应用，形成具有市场竞争优势的现代中药产业才是我们现代中药发展之路。我们深深知道“中药现代

化”不是一件简单的事，是一件繁复而严谨的浩大的系统工程，所以中国乃至世界的许多有识之士同心协力地共襄盛举地关注、极力推动中药的研发的现代化。这些年，笔者在探索中药现代发展，做了点工作，在不同文章中提出了自己的想法、思路和实践，发表了一些文章和专著^[1~8]。本文希望在此基础上汇集一些意见供读者参考。

（一）中药现代化的必要性

1. 中药自身的发展规律决定其必须要现代化

在历史长河中，任何一门学科的发展都是吸取当代科技和历史积累的精华的基础上发展的。回顾历史，由《神农本草经》的中药始祖到《本草纲目》的药物学集大成是历史精华和时代发展而形成的。现代的中药制剂是由患者难以接受的丸、散、膏、丹的发展而出现的，是在不断继承创新和具体实践中完善和发展的产物。正因为如此，它才能长期处于世界医学领先地位。中药在未来取得发展和进步，必须遵循它自身的发展规律、必须不断结合时代特点和实际需求，辩证扬弃、修正创新才能推进现代发展。

2. 中药产业的现状决定其必须坚持现代化

纵观中药产业的现状，其质量、资源、工艺、疗效、安全是场竞争之中科学技术问题层出不穷，要求业界必须坚持现代化，谋求自我创新，才能在社会生产力的提高和西方科学技术的迅猛发展、人类社会发生需求的变化中，应用现代科技和创产品，保障人们对医药健康的需求。当某个产业、某种产品，受着时代和历史经验的制约，难以发展、难以超越时，自然也就面临着生存的风险。

3. 中药的现代化是其国际化的先行之道

中药的现代化是其国际化的先行之道，只有以中药现代化研发为先行，才能国际化，才能对推动我国经济、社会、文化和科学技术的发展具有重大意义。中药的现代化研发，可将我国中医药历史文献资源和中药材资源转变成现实生产力，形成新的经济增长点，有利于医药产业和产品的结构调整，振兴我国民族医药工业。中药材规范化和规模化种植，有利于带动地方经济的发展，改善生态环境，保证中药产业的可持续发展。建立国际认可的传统药物标准规范体系，创制具有自主知识产权的中药并以治疗药物身份进入国际医药市场。

（二）中药现代化发展的战略难点

早在“十一五”开局之年，有关专家就总结出一些难点，困扰着中医药现代化的发展。经过近10年的努力，特别举国行动的重大新药创制计划的实施，对推进中药现代研究起了积极作用。但一些基础研究、资源发展、市场发展还有许多问题值得重视。

1. 基础难

中药基础研究滞后，产业发展基础薄弱，创新能力差。中药材、中药饮片、中药提取物及中成药质量标准不完善，在中药的作用机理、物质基础、应用理论及新技术、新方法的开发等方面研究不深入，中药生产和质量检测装备落后。具有自主知识产权的品种少、中药产品低水平重复。大部分中药企业规模小、效益低、产业集中度低，缺乏市场竞争力。

在中医药现代研究面临的各种困难中，理论困难最为突出。要克服这种困难，如何冲破中西医现有理论的局限，掌握

和运用现代科学和哲学的最新理论来认识其科学内涵任务十分艰巨。全面理解整体与部分的关系，认识复杂性和交互性的内在联系是关键。如对药性的认识，由于受传统思维观念的影响，加之中医基础理论研究缺乏难以突破。又如中药微量组分及其表征信息是中药物质基础研究的难点之一。从中药物质基础出发，在中医药理论的指导下对各个标准组分与该药材中的有效组分进行配伍研究仅仅在探索中前行。

与基础研究相关的协同发展和人才战略也很重要。中医药发展不协调发展和协同发展，强调中药现代化，却很少涉及中医中药疾病治疗与保健预防的大健康产业同步发展。缺乏高水平的中药现代化人才。中药研发、生产管理、国际贸易、知识产权、中医药学学科带头人等高素质人才严重缺乏。

2. 资源难

中药资源保护不力。从1983年至今，20多年没有组织中药资源普查，无法据此出台资源保护与利用措施，给中药产业可持续发展造成困难。多年资源无序利用，濒危物种在加大，药材资源出口和提取物出口对生态资源破坏难以估量。自2012年开始的新一轮资源普查，可能会给资源保护利用带来生机。规范化中药材种植问题复杂，管理规范（GAP）实行本应对提高药材质量提供保证，但由于我国农业的分散性、落后的管理方式和农民自身素质问题，在中药材种植过程中部分农民使用违禁农药，加之国家尚未制定完善的中药材质量标准，导致中药材农药残留、重金属超标事件频发，而以企业为主体的GAP种植基地科学发展远远不能适应现代需求的步伐。

3. 保护难

知识产权、国际标准、技术创新等三大要素是现代创新发展的基础。中医药传统知识和知识产权保护研究与保护措施不力,没有重视自主制定相应国际标准,与先进国家技术交流不够。国外许多研究机构,如美国、英国、德国,尤其是我们的周边国家和地区如日本、韩国和中国台湾的研究日益加强。众多的中药复方虽然临床疗效确切,但长期临床应用是按中医理论和经验用药的,对其作用机制的内涵以及与物质基础的关系。洋中药抢滩中国,以中药药材为原料,形成产品再进入中国市场。尤其是从药代动力学角度进行研究,得到国际医药学术界的理解和认同还有相当距离,这也影响了中药走向世界。

4. 市场难

适应市场经济的中药的现代化多元化投入体系尚未建立。投入不足,资金来源单一,使用分散,没有中药的现代化专项资金,科研投入有限。由于中药饮片、中成药利润高,目前中国传统中草药市场正面临外资药企抢占的局面,危及民族医药产业发展。可以发现,市场上热销的德国和法国的银杏叶制剂、日本的救心丹等“洋中药”都是从中成药的“衍生”而来的。近期外企收购中药企业,开展新品研发,是对本土企业的挑战。

5. 管理难

中国尚未形成高效协调的管理体制,缺乏宏观调控的统筹规划。相关部门条块分割,使中药开发相关资源与力量分散。全国 4000 多家中药企业,多种经营体制、多种产品低水平低效

益的重复，更乱的市场营销，低水平的质量管理，均显现中药企业管理缺乏经验，没有形成现代化企业管理制度。

（三）中药现代化发展的研发策略难点

1. 难以认识中药的整体观

中药是一个复杂的巨系统，无论是复方还是单方，其药效都是其中多种化学成分相互作用所产生的综合效果。这些化学成分相互协同或相互拮抗，从而产生中药的药理作用。中药制剂，特别是中药复方制剂成分复杂，绝大多数有效成分不明确或干扰因素太多，中药是以复杂系统，从药材到成品，步步影响临床疗效和安全性（图1）^[1]在缺乏体内微量定量分析方法情况下，其疗效和安全性以及质量控制，受到多种因素影响。“辨证论治”和“君－臣－佐－使”等原则是中医用药的精髓（图2）^[1]，其组方之间的科学配伍规律认识存在许多科学研究的问题和难点值得探讨。

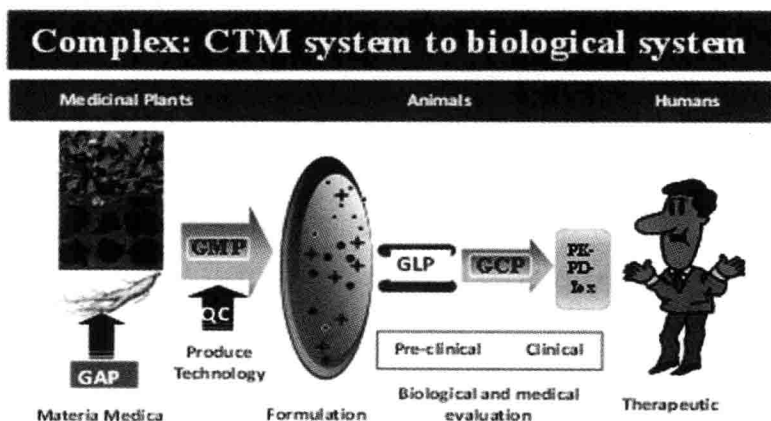


图1 中药是以复杂系统，从药材到成品，步步影响临床疗效和安全性