

我国药物动力学研究 50 年发展概述

刘昌孝



作者简介：刘昌孝 (1942-) 男 药物动力学专家 研究员、博士生导师,1965 年毕业于北京医学院, 现任天津药物研究院新药评价研究中心和部省共建药代动力学与药效动力学国家重点实验室主任、国家纳米技术与工程研究院纳米医药生物医学评价研究中心主任、天津药物研究院学术委员会主任、天津中医药大学中药学院院长, 并任中国药理学学会副理事长、中国药理学学会药物代谢专业委员会主任、天津药学会理事长和天津药理学会理事长;1992 年获国务院政府特殊津贴;2003 年当选为中国工程院院士,是我国药物动力学这一交叉学科的带头人和开拓者之一;首次在已鉴定的药代程序中提出“模型优化和数据批处理方案”,承担近 30 项国家重大科技项目 (国家 973、863、国家科技攻关计划、国家自然科学基金项目等)和 100 多个创新药物的药代研究,获得国家部、省成果奖 32 项次,获国际奖 5 项;负责本院新药研究获 15 个新药证书,参与 17 个新药证书项目的研究,发表论文 240 余篇,中英文专著 16 本。

摘要：首先回顾了该学科的世界发展,分析了这门较年轻的学科的基本理论和基本方法在临床治疗学、临床药理学、实验药理学、分子药理学、生物学、生物化学和毒理学等多个医学领域的应用,在药物设计、药物制剂、药品质量控制等药物研究开发中的重要作用。回顾了国内的发展历程,列举了国内学者的一些药物动力学著作和论文在该学科概念、原理、方法和应用等方面的贡献。中草药药代动力学的研究为药物动力学提出了新的课题。中药特别是中药方剂十分复杂,其药动学的研究较通常的化学药物的药动学更为困难,因此其研究起步较晚,但发展十分迅速。20 世纪 80 年代以来,该领域的研究十分活跃,新理论、新方法的涌现使中草药药动学迈向了一个新的高度。其发展大致经历了 3 个发展阶段:第一阶段 (1949—1970 年)主要进行活性成分的体内过程研究,第二阶段 (1970—1990 年)中药的药代学得到了迅速发展,第三阶段,1990 年以来,一门新的中药药动学正在形成。近几年来,国内代谢组学的研究引起了极大的重视,也获得了可喜的发展。在分析中药药代动力学的难点和热点的基础上,认为应用代谢组学方法和技术能为解决复杂体系的中药研究产生一定的推动作用。

关键词：药物动力学;基本理论;基本方法;中草药药代动力学;研究难点和热点;代谢组学;复杂体系
中图分类号:R28 文献标识码:A 文章编号:1673-9043(2008)03-0127-08

Development and overview of pharmacokinetics study for fifty years

LIU Chang-xiao

(The Co-constructive Key Laboratory of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics by Education Ministry and Tianjin Medicine Institute; The Institute of Traditional Chinese Medicine of Tianjin University of TCM, Tianjin 300193, China)

Abstract: The aim of this article was summing up the development history of pharmacokinetics study for fifty years based on the angle of development. The development of pharmacokinetics was reviewed and the application and important role on the basic theory and method of pharmacokinetics study were analyzed. For example, the application of pharmacokinetics study could involve in clinical therapeutics, clinical pharmacology, experimental pharmacology, biology, molecular pharmacology, biochemistry and toxicology, etc. The pharmacokinetics study played an important role on the new medicine study and research, included the drug design, pharmaceutics and quality control of medicine, etc. The national de-

velopment history of pharmacokinetics study and the contribution on the concept, principle, method and application of pharmacokinetics were summed up. The pharmacokinetics study of Chinese herbal medicine introduced a new topic for the pharmacokinetics and was a very difficult and complicated subjects. Since 1980, the pharmacokinetics study of Chinese herbal medicine achieved a obvious progression and indicated a plenty of new theory and method. The course of development included three development stage. The first stage of pharmacokinetics study was carrying out physiological disposition of active component study from 1949 to 1970. The second stage of pharmacokinetics study was a quickly developing stage on the pharmacokinetics study from 1970 to 1990. The third stage was the formation of pharmacokinetics after 1990. The study of metabolism group increased the development of pharmacokinetics study. The difficulty and hot spot of pharmacokinetics study were analyzed and thought that the method and technology of metabolism group study could enhance the research level of the traditional Chinese medicine.

Key words: pharmacokinetics; basic theory; basic method; the pharmacokinetics of Chinese herbal medicine; difficulty and hot spot of pharmacokinetics study; metabolism group study; complicated system

1 药物动力学的发展概况

1913 年 Michaelis 和 Menten 提出动力学方程, 1924 年, Widmark 和 Tandberg 提出开放式一室动力学模型。1937 年 Teorell 提出房室药物动力学模型的假设, 到现在已有 70 多年的历史, 但由于当时的科学发展和认识所限, 这个设想并未引起研究者的重视。直到 20 世纪 60 年代, 由于药理学、临床治疗学和生物科学的发展提出药物研究课题才引起了研究者对药物动力学发展的关注, 1953 年, Dost 博士的第一本药物动力学教科书的问世, Kruger-Themer 博士的药物动力学论文的发表, 以及 Nelson 的第一篇有关药物动力学综述的发表, 才使这一新兴学科的发展有了希望。可以说 Teorell 是药物动力学的创始者, 成为独立学科仅是 20 世纪 70 年代的事情, 从此以后对几乎所有的临床药物都进行过药物动力学研究, 所以药物动力学的真正发展仅仅是在近 30 年。除了 Teorell, Dost, Kruger-Themer, Nelson 外, Wagner, Levy, Gibaldi 等都为这一学科的建立和发展作出了巨大的贡献^[1-4]。

药物动力学 (pharmacokinetics) 是动力学 (kinetics) 原理用于药物 (pharmakon, 希腊文) 的一门边缘学科和交叉学科, 它致力于研究药物及其他外源性物质 (xenobiotics) 在体内动态行为的量变规律, 即药物的吸收 (absorption)、分布 (distribution)、代谢 (metabolism)、消除和排泄 (elimination excretion) 等的处置 (disposition), 数量 (浓度) 与时间的关系。即用数学表达式阐明药物在不同部位 (方位)、浓度

(量) 和时间三者之间关系。它的学科边缘性和交叉性是药物动力学既源于药理学、药理学、毒理学、药剂学、生物学、生物化学和临床医学, 它的发展又与药物治疗学、药理学、药剂学、药物化学与药物设计以及数学有着密切关系。对药物研究开发、临床合理用药和药品质量控制具有重大的理论和实用价值^[3-5]。

药物动力学这门较年轻的学科, 由于它具有理论和实用价值, 则在近 30 年间获得了巨大发展。它的基本理论和基本方法现已渗透到临床治疗学、临床药理学、实验药理学、分子药理学、生物学、生物化学和毒理学等多个医学领域, 也渗透到药物设计、药物制剂、药品质量控制等药物研究开发的各个环节中。它的发展与以上多学科的相互渗透分不开, 也与现代分析测试技术的发展和有着密切关系。它的发展将有益于药物评价、创新药物研究和现有药物的临床合理用药。创新药物从发现到开发上市有一漫长的研究开发过程。研究开发是一项高科技、多学科、高投入、高风险和周期长的系统工程。这一特殊性决定了新药研究开发有别于其他产品的研究开发。新药研究从筛选到上市经历药物设计、筛选发现和淘汰、临床前药效和安全性评价以及临床研究和上市后再评价等复杂的过程。药物合成设计阶段开展药物的生物转化研究, 将定量构动关系 (quantity structure and pharmacokinetic relationship, QSPKR) 研究贯彻在药物设计之中。药物代谢数据反馈到药物设计 (包括结构设计和结构改造), 并在候选化合物评价中利用某些动力学参数 (如半衰期) 作为评价

标准。在确定一个候选化合物有无进一步研究开发价值时,要求提供该候选化合物的较系统的药代动力学资料,代谢产物的分析结果以及代谢产物的生物活性与原型药物的差异、体内过程和代谢转运过程的差异、药物代谢酶及其酶系统诱导和抑制的差异,预测药物可能的药理作用和毒性作用。

药物基因组学 (pharmacogenomics) 是 20 世纪 90 年代后期发展起来的、基于功能基因组学和遗传药理学而形成新学科。用它研究基因序列变异与药物反应关系,对于药物研究开发、临床合理用药、基因诊断的科学和应用价值都受到关注。药物代谢基因组学是利用基因组学的理论和方法进行药物代谢研究,从药物代谢酶类的遗传多态性,认识代谢酶的基因分布和分型、基因表达以及基因多态性。基因多态性是药物代谢基因组学研究的重点。它与基因组学研究一样,需要应用基因测序和计算机分析技术,并在此基础上认识它与代谢的复杂关系,以此指导药物研究和临床应用,以加快药物研究开发、优化给药治疗方案,减低药物治疗的风险。

现在药物动力学的目的和意义归结起来有以下 3 方面:1) 对于新药的动物药物动力学和人体药物动力学研究,弄清药物吸收、分布、代谢消除的特征,发现药物在体内的转运规律,弄清药物疗效和毒性与药物浓度的关系,药物在体内积蓄部位和积蓄程度,为临床安全用药和合理用药提供依据和参考。2) 研究药物动力学和生物利用度是药物新制剂的必要项目,通过药物动力学和生物利用度的研究,弄清新制剂的吸收规律,通过制剂手段达到提高生物利用度,或特定吸收速率的目的,是否达药物控释的目的,并可应用这些研究成果来指导新制剂的设计或改造。3) 药物动力学和生物利用度也是新药设计 (新化合物设计) 的重要组成部分,通过某一结构化合物的代谢研究,发现结构与活性的关系,结构与代谢消除速率的关系,既可指导药物结构改造,也可能为新的先导化合物的设计提供重要的理论依据^[3]。动力学即速率论,药物动力学就是药物体内过程的速率论。此运动可颇为方便地描述和用数学的速率过程来表示。在研究化学反应动力学过程时,从考虑反应速度与反应物的量变之间的关系出发,分为零级、一级或多级反应等。这些与人体的药物动力学相应的速率过程 (rate processes) 如下:一级速率过程 (first order rate process)、零级速率过程 (zero order rate process) 和受酶活力限制的速率过程 (capacity limited

rate process)。一级速率过程为药物的消除速率与药物量的一次方成正比,零级速率过程为消除速率与药物量的零次方成正比,而受酶活力限制的速率过程是药物消除速率为非线性的过程^[4]。

药物的药理作用的强度和药物受体部位的活性药物浓度有关。药物达到和离开受体部位的速度,影响药物的药理作用的时程。也就是说药效学与药物动力学之间存在着内在的联系。药物动力学研究揭示了药物的体内过程,对于了解药物的作用特点,设计新药及合理用药都是有重要意义的。但是,一个药物的最终价值是取决于药物的效应,然而,实际上不少药物,其浓度与效应之间的相关性并不十分明显,这就促使研究者去研究在整体条件下药物浓度与药理效应之间的关系,因此有必要建立药效动力学 (pharmacodynamics, PD) 与药物动力学 (pharmacokinetics, PK) 的同步分析方法去研究这两者的关系^[7]。利用药物动力学参数和药效模型,建立的同步分析模型和方法,为认识药物作用提供了有用的信息。将药物动力学原理应用于药物安全性研究,所形成的毒代动力学 (Toxicokinetics) 以暴露剂量与毒性关系的研究也为现代药物评价研究所接受,美国食品和药物管理局 (FDA) 已经制定了相应指南^[8]。药物代谢酶是药物在体内发生代谢转化的必要物质,这种变化是通过代谢酶的基因突变来实现的。基因的变化通过遗传传递给后代,渐渐形成药物代谢酶的多态性。研究者发现代谢酶的多态性是由于基因多态性而形成的。这些研究为认识药物代谢的多样性和基于代谢多态性的个体药物治疗打下了理论基础。

2 国内药物动力学的发展概况

我国药物动力学研究可以追溯到 20 世纪 50 年代。那时我国的著名学者如宋振玉教授,后来的曾衍霖教授开展药物 (如治疗血吸虫病的锑剂) 的体内过程研究开始,可以认为我国此领域研究走过了 50 年的历史,早期的研究对认识了药物的体内命运,为我国该学科发展奠定了基础。但在我国的药物动力学研究,以数学模型和参数来表达药物的体内过程,确实发展应是近 30 年的事情。它兴起于 20 世纪 80 年代。1980 年湖南科学技术出版社出版了国内第一本介绍这一新兴学科的著作《药物代谢动力学》,第一次使 “pharmacokinetics” 这一专业术语出现在我国的著作中,可以说该书在中国起了开拓性作用。1981 年科学出版社出版了朱家璧翻译的 Gibaldi 的第一版《药物动力学》,1984 年该出版社又出版了朱家璧翻

译的 Gibaldi 的第二版《药物动力学》,这两本译著将经典的药物动力学概念系统地介绍给了中国的读者。同年湖南科学技术出版社再次出版了《药物代谢动力学》,还是在这一年,中国学术出版社出版了《药物动力学概论》,系统叙述了数学在经典药物动力学模型分析中的应用和药物动力学理论和方法在相关学科中的应用。后来我国出版的《药物代谢研究意义、方法、应用》(宋振玉)、《中草药药代动力学》(韩国柱)、《药物代谢》(钟大放)、《药物代谢学》(曾苏)、《实用药物动力学》(刘昌孝)、《临床药物动力学》(赵香兰)、《药物代谢动力学》(王广基)等著作为推动我国该学科的发展起了重要作用。我国学者在该领域研究的成就可以从国内每年发表的数百篇论文得到体现。如周宏灏院士在代谢酶和代谢多态性研究的注目成绩,钟大放博士在代谢产物分析和李川博士在中药代谢研究的方面的研究,孙瑞元教授在统计计算上的卓有作为有成效研究都为有目共睹的。1986 年建立中国药理学会药物代谢专业委员会,至今开过 8 次全国学术会议,展现了我国学者的研究实力和成绩。2005 年的国际药物代谢会议,更是为我国药物代谢走上世界提供了窗口。预计生物技术药物的研究在 21 世纪会有重大发展,生物技术相关药物的药物代谢和动力学研究将面临新的挑战。

笔者在近 40 年间做了点应做的工作。1968 年,我们组建了国内第一个药物动力学研究室。1975 年作者通过血吸虫病传染链,研究药物治疗,提出硝硫氰胺 (7050) 治疗的动力学依据。在国内首次将动力学研究用于新药鉴定。1980 年作者出版了在“文革”期间完成的国内第一本《药物代谢动力学》专著,这本专著比 1981 年出版的 Gibaldi 所著的《药物动力学》的中文版还早一年。1980 年发展新药研究讨论会上,对我国新药研究的发展概括有以下三点预测: 1) 新药研究的必要性,在新的形势之下,由于对外开放和科学交流,并预料到新药专利会迟早要实行,长期仿制的政策必然不是发展我国医药工业的好办法,发展新药研究都是我国当前的一项紧迫任务。2) 做好新药研究应重视的问题包括: 加强基础研究、建立科学评价药物药效和安全性体系,用药物非临床研究质量管理规范 (GLP) 是全面提高新药研究质量的关键性、要重视人才的培养、要改变我国新药研究的面貌,要重视科研的投入,要重视科学管理,在我国有必要建立几个筛选中心、安全性评价中心、药代中心。3) 要走中国发展新药的道路,从中药发现新

药是大有作为的,由于中药有长期应用的基础,就要求我们在大量扎扎实实的科研工作。1983 年笔者开始应用计算机研究药物动力学计算机程序,用于处理研究中的实验数据,获得科学地、准确的药物动力学参数,1984 年首先在天津生理科学 (药理) 年会上报告药物动力学计算机程序的论文。1986 年与药理学家宋振玉教授和曾衍霖教授,临床药学家陈刚教授等专家建立中国药理学会药物代谢专业委员会。1985 年开始在已经完成的药物动力学计算机程序基础上,建议组织国内专家研究具有国家水平的实用药物动力学计算程序,后得到我国著名的药理统计学家金正均教授和孙瑞元教授的响应,于 1986 年初开始启动这一研究计划,组织国内 6 位专家在天津医药工业研究所制定研究计划和、模型规划和程序设计分工。作者在研究中提出模型优化、数据批处理的重达原则重大设计原则,为其具有国际领先水平奠定了基础。该程序定名为 3P87,10 年后经过修改补充定名为 3P97,在已鉴定的这一实用药物动力学计算程序已经遍及国内数百单位应用,被发表在国内外近 4 500 篇论文中引用或采用。1990 年组织实验室科技人员开始研究药物动力学数据库。研究药物动力学数据库,并能使之形成自己的活数据库,使之更具实用性。发挥数据库指导医生临床用药、指导从事新药研究开发的作用。1992 年作者著文在国际代谢研究通讯 (ISSX NEWSLETTER) 第 9 卷第 2 期封面刊登介绍中国药物代谢动力学发展的报告,引起世界关注。1998 年作者倡导将临床前药物动力学研究列入国家重大计划,以改变我国药物动力学研究水平与当前新药研究需要的矛盾,经过几年呼吁和提出报告,终于得到国家的重视,2003 年国家将此项目列入“十五”重大新药专项计划 (863) 组织 4 家单位开展这一重大研究技术的攻关研究。

3 药物代谢和药物动力学基础研究

3.1 药物代谢研究的分子生物学问题

药物基因组学是近些年发展的一门新兴学科。其中药物应答基因是药物基因组学的关键。这些应答基因大体可分为 3 大类: 1) 负责药物代谢的肝酶,细胞色素 P450 或 CYP 酶编码,认为发现其编码是研究药物代谢差异的根本。2) 与疾病本身有关的应答基因。3) 与药物副作用有关的应答基因。由于药物基因的差异,动物或人负责药物代谢的肝酶有差异,从而影响药物的代谢转化和动力学,因此,从人体基因水平进行研究可为药物代谢和动力学研究找出新的线索。

细胞色素 P4503A (CYP3A)是人体主要的细胞色素 P450 亚族,大多数药物是经过 CYP3A 进行 I 相代谢反应的。它存在于肝等细胞中,许多药物的肝代谢与 CYP3A 活性有关。CYP3A 底物的吸收受到 P-糖蛋白 (P-glycoprotein, Pgp)的影响。Pgp 与 CYP 以及其他的药物代谢酶组成体内的外源物解毒和保护体系,如 Pgp 与 CYP3A 在 I 相代谢过程和抗转运过程中发挥互补作用。研究 Pgp 与 CYP 在代谢中的作用和关系,不但对药物代谢和动力学研究有理论价值,而且对新药发展以及临床用药指导意义。采用 Caco-2 单层细胞技术研究药物吸收是近些年发展的体外吸收模型。在该细胞中的 CYP3A 与人的肝相似。已有研究表明一些药物在该单层细胞中的透过率与人口服药物吸收程度相关。应用此模型研究药物吸收,认为具有下列优点:1)它可作为一种快速筛选工具。2)可在细胞水平研究药物的黏膜吸收、转运和代谢。3)可同时研究药物的黏膜毒性。4)由于该细胞来源于人,无种属代谢差异。5)也可进行吸收机制和影响因素的探索,研究吸收与结构的关系。

3.2 药物相互作用的研究 药物相互作用可能发生在药物治疗的任何时期和任何给药途径。药物相互作用的研究应包括药物联合应用时所产生的药物动力学相互作用、药效学的相互作用和安全性的相互作用,这 3 方面的相互作用又有引起相互作用的药物 (interacting drug) 和被引起相互作用的药物 (interacted drug)。这些研究对预测药物相互作用的临床意义,认识药效作用的变化和药物潜在的安全性问题均具有科学意义和应用价值。在此从药物代谢和药物动力学角度分述药物吸收过程、组织分布过程、代谢过程和排泄过程的药物相互作用,以及临床的药物相互作用。

3.3 代谢物的安全性研究 在研究中往往会发现,由于种属的代谢酶差异和个体的遗传差异,药物在体内形成的代谢途径和代谢物往往出现不同。在新药研究开发中的多数情况,药物代谢产物在动物种属间不进行安全性和有效性评价。当原形药物的代谢产物的存在数量上和性质上无显著差异时,原形药物的暴露衡量指标是可适用于临床的,但代谢的特异性动物与人出现显著不同时,这种以原形药物为暴露指标来衡量临床的风险往往是不适宜的。对于代谢活化的药物由于种属的代谢差异,还会产生药效的差别从而影响药物的安全性和有效性。在代谢物研究中,首要的工作需要鉴别代谢物,为发现动

物与人的差异,在临床前采用动物和人的肝切片、肝细胞和肝微粒体酶或重组 CYP450 酶进行研究,获得代谢途径的信息和药物酶诱导和抑制的信息,提示代谢的种属差异。

4 药物代谢与动力学研究中的新方法和新技术

药物代谢和动力学的发展与新技术的发展和應用分不开。应用气质联用 (GC-MS) 和液质联用 (LC-MS) 等现代分离分析技术与药物代谢研究取得了巨大成绩。各种新方法新技术的应用,为药物代谢过程和代谢物结构分析,提供了有力武器。LC-MSn 已成为研究药物代谢的主要分析工具。这些现代方法的规范化对保证分析数据的科学性十分重要^[9-11]。定量放射自显影技术早已应用于研究药物在组织脏器和体液的分布,可以准确地用于定位分布于细胞器和受体结合部位的识别。肝细胞分离与原代细胞培养技术或肝切片技术联合应用可使代谢研究微量。血脑屏障体外模型用于研究药物通过血脑屏障的能力。从药代研究的发展来看,药物在体内转运的药物代谢性质 (ADME) 信息对于支持新药发现产生了积极效果。利用酶学、受体学等实验技术,从药代数据中获得候选化合物。从高通量活性筛选 (High throughput screening, HTS) 获得活性化合物,近年来发展高通量药代筛选 (DMPK-HTS) 系统已为研究者重视。

5 中药的药代动力学研究

中药 (包括草药等传统药物和天然药物) 自古至今,在我国的医疗保健中一直占有特殊地位,在“回归自然”的世界潮流中,传统药物将会在世界医疗保健中发挥更大的作用。中药的药物代谢动力学 (简称中药药动学) 是借助于动力学原理,研究中草药活性成分、组分、中药单方和复方体内吸收、分布、代谢和排泄的动态变化规律及其体内时量——时效关系,并用数学函数加以定量描述的一门边缘学科^[14-16]。它是中药药理学与药物代谢动力学相互结合、相互渗透而形成的。它借助于药动学的基本理论和方法研究中草药,中草药药代动力学的研究也为药物动力学提出了新的课题。中药特别是中药方剂十分复杂,其药动学的研究较通常的化学药物的药动学更为困难,中药药动学必将大大促进药动学向更深层次的发展。和化学药物的药动学相比,中药药动学虽起步较晚,但发展十分迅速。20 世纪 80 年代以来,该领域的研究十分活跃,新理论、新方法的涌现使中草药药动学迈向了一个新的高度。由于要研究药物在体

内的动态变化规律,中药药动学必须借助于动力学原理对中草药的吸收、分配、代谢和排除(ADME)过程进行研究。中药药动学不仅要研究中草药 ADME 的动态变化,而且要研究其时量——时效关系。在中药药动学研究的同时更多地进行了时量——时效关系的研究,获得了有价值的成果。但是由于中药成分复杂、微量,其药动学面临问题和挑战,有待我们开拓和发展。

5.1 现代中药药动学研究的成就 20 世纪 60 年代我国学者对中药大黄的体内过程研究以来,不完全统计 1949—1996 年近 50 年国内发表的中药药动学研究论文约 450 篇,其中 80% 以上为利用中药的有效成分为材料进行的药代学研究。其发展大致经历了 3 个发展阶段:第一阶段(1949—1970 年)主要进行活性成分的体内过程研究,并未应用现代药动学理论,对实验数据作动力学分析。第二阶段(1970—1990 年)中药的药代学得到了迅速发展,许多中药的药动学研究资料已在文献中可以发现,如丹参、人参、银杏叶、甘草、小檗等的药动学研究;一些创新的研究方法的出现,在国际上产生了一定的影响。第三阶段,1990 年以来,一门新的中药药动学正在形成。中药复方制剂的药动学广泛研究,新理论的出现大大丰富和活跃了中药药动学研究。中药的药动学研究方法,早期以生物效应法为主,近十多年来渐渐以血药浓度测定方法为主。这些成绩体现在:1)血清药理学研究。2)单味和复方中药的化学成分的药代动力学研究。3)中药药代动力学与药效动力学的结合研究。4)中药理论的扩展和应用研究。5)药物相互作用和药物代谢酶的诱导和抑制研究等方面。

5.2 中药药代研究的难点和挑战 1)整体观难以认识:中药是一个复杂的巨系统,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。辨证论治,君臣佐使等原则是中医用药的精髓,因而整体观思想是中草药药理研究的一大特点。2)现代化研究:即应用现代科学理论与方法研究中草药药动学。科学史表明,任何学科的发展要与其同时代相关学科的发展水平处于同步化状况,才易达到。面对现代医学的日新月异,传统的中药必须实现现代化才能适应时代的步伐。整体观着重于宏观,现代科学化着重于微观,形成宏观与微观辩证统一的完善的中药药动学。3)中药作用的物质基础分析:认识中药药动学研究的难点也是中药研究的特点。从已

有的研究资料分析表明,许多中药中已知的化学成分在体内运转过程中发生较大变化,指纹成分的化合物的作用和运转过程中也如此。这种客观存在的问题构成其药效学和药动学研究的难点。因此对中药活性成分的基础研究,不仅是控制药物质量研究的必做工作,也是中药现代化研究关键之一。如能设计新的有效成分的研究方法,阐明活性成分的产生、吸收、分布和代谢过程,确定活性物质存在的研究,采用高效液相色谱法(HPLC)、高效液相色谱-质谱法(HPLC-MS)、质谱-质谱(MS-MS)等现代分析,建立中药提取物、胃肠道代谢物、血清或肝代谢物等化学指纹谱。通过中药的物质基础的研究,对认识中药的活性成分与作用机制,为中药的现代化研究提供科学基础。4)中药作用科学内涵阐述:中药能够产生药理作用,其作用不论从何而来,如来自存在的化学物质本身,还是调动机体的化学物质或机体的反应系统产生药理作用,必定存在一定的物质基础,其作用机制和科学内涵必须运用现代科学加以研究和阐明。5)中药方剂的药代研究:中药方剂是在漫长的历史过程中,通过中医师的大量临床实践而产生的治疗方法,有记载的中药方剂有 6 万多个,应用现代科学研究复方有疗效的物质基础,有助于认识复方中各药的协同作用是产生药效和降低不良反应的基础。中药中的每一味药物本身就是一个复方,对于复方更是如此。其药理治疗作用,可认为是众多的活性成分“活性分子群”的共同作用的结果。对于药动学研究来说,应设法和必须简明活性成分的生成、吸收、分布、代谢的全过程。

5.3 中药药动学研究的挑战 中药药动学研究面临的挑战来自 3 个方面:1)基础理论与传统医学的相关性。2)研究方法的难度,研究目标物的微量性和质量的可控性。3)世界先进科学技术应用,要求我国的中药药动学研究有较高水平面对外部世界的挑战^[12-13]。重视中药代谢物的研究对于推动中药现代研究也显示其研究价值^[14]。

中药发挥药理作用的物质基础和化学本质认识相当困难,许多中药的化学成分,特别是真正有效成分不很清楚。这些化学物质在治疗用的方剂中含量极微,一般多在毫克水平或更低。中药中化学成分的含量还受多种因素的影响,如产地、种植条件、品种所用部位、收获时间等因素的影响,难以控制其质量的均一性。这些都给研究中药的药动学带来困难,要突破研究方法的难度,就是对研究者的挑战。

5.4 现代科学的交叉和技术的应用

5.4.1 细胞转运药物的研究 由于小肠的生理结构实用于药物吸收,中药大多以口服给药。药物吸收主要取决药物能否透过肠道上皮细胞和与其发生的生化反应,然后以活性形式运送到靶器官或部位,或与受体结合产生生物效应。用 Caco-2 细胞转运药物研究,研究表观透过系数与肠道吸收的关系。进一步提高 Caco-2 细胞模型的科学性,进行模型标准化和规范化。在该模型上有效地对 CYP 的作用底物、抑制剂和调控剂的研究。已知许多药物属于 CYP P-gp 的共同作用底物。这一技术比动物实验简便、快速、经济。Caco-2 细胞模型已是研究中药转运、肠道吸收机制的有效工具。

5.4.2 药物代谢酶研究中药的生物转化 药物代谢酶细胞色素 P450 系统和药物结构转化的 I 相代谢有关,也与结合反应的 II 相代谢有关。近年来。随着细胞和分子生物学技术的发展,可将人细胞的 P450 和葡萄糖醛酸转移酶的编码基因转染细胞,获得表达药物代谢的重组酶,解决人肠道酶来源,为中药代谢研究提供模拟代谢环境的条件。

5.4.3 建立植物化学—药效学—药代动力学的三维研究体系 对于具有多成分的中药,从植物化学角度,建立中药的化学指纹固然重要,也是研究药效学(PD)和药代动力学(PK)的基础。但药物进入体内后,其化学成分将产生一系列变化,因此,研究三者之间的关系就显得十分重要,而且也是发现药物作用物质基础和对研究作用机制起有关键性作用。为此,建立植物化学—药效学—药代动力学的三维研究体系,配合体外—体内实验,发现化学指纹—药效指纹—药代指纹的关系,鉴别指纹图谱的变化,研究有效部位(成分)的指纹和药代指纹的一致性和差异性。进而建立新的三维模型,实现认识中药作用的整体观念,又能为现代科学阐明药物作用的物质基础提供新的研究方法。

6 国内代谢组学研究方兴未艾

代谢组学相对于其他组学而言还是一门较新的组学,不过已经显示了其在药物发现过程中的巨大潜力,它可以在药物发现过程的前期就能识别药物的毒性,避免了药物发现过程中的损耗。代谢组学研究有望成为新药发现与研发过程的一个必需部分^[15-19]。代谢组学的出现,特别在药物安全性研究中的应用,认为该新兴的学科分支会对药物安全性研究产生革命性的影响^[17]。自从 1999 年以来,受到国际研究者

的重视。国外 6 大医药公司 (Bristol-Meyers-Squibb, Eli Lilly, Hoffmann-La Roche, NovoNordisk, Pfizer, Pharmacia) 和英国帝国学院 (Imperial College, London) 面对风险挑战,2001 年组织并公布了一个研究计划 (COMET),应用代谢组学评价药物毒性,进行后选药物的临床前毒性筛选,进而对广泛模型化合物评价和安全性预测。

近几年来,国内代谢组学的研究引起了极大的重视,也获得了可喜的发展。国内多家单位已先后开展了代谢组学的研究工作,中国科学院大连化学物理研究所、中国药科大学、军事医学科学院、上海交通大学、天津药物研究院等单位开展了研究,并在利用代谢组学方法开展中药资源、中药复方作用机制和安全性等方面的研究上获得了进展,通过高层次的代谢组学研讨会,2007 年 12 月在天津开发区召开的“环渤海生物医药发展前沿论坛”已代谢组学为主题,探讨了我国开展相关研究的方向,为建立国内和国际的合作交流奠定了基础。目前我国已基本具备应用代谢组学开展中药相关问题研究的基本条件。已经建立了用于代谢组学研究的基于 NMR 和色谱-质谱联用技术的技术平台,拥有对微量化合物和代谢产物进行结构鉴定和分析的能力,开展了使用化学计量学和生物信息学方法解决代谢组学问题的研究,配置了进行代谢组学研究所需要的基本仪器设备。这些条件都为开展基于代谢组学的中药现代化研究和进行国内外同行间的合作交流提供了良好的基础。在分析中药药代动力学的难点和热点的基础上,认为应用代谢组学方法和技术能为解决复杂体系的中药研究产生一定的推动作用^[20-22]。我国学者的相关中药研究的论文也在国际著名的 Nature Journal of Proteome Research 上发表,充分体现了国内的研究已经受到国际重视就是证明。展望代谢组学研究,需要在以下 3 方面获得突破,才能显示其学科的巨大意义。1)高通量、高灵敏、高分辨的分析手段与代谢物定性识别相结合的代谢物谱的研究。2)制定代谢物组数据的标准和构建其数据库和专家系统。3)与基因组学、蛋白组学、转录组学等结合,获得从基因到表型的完整认识。

参考文献:

- [1] Gibaldi M and Perrier D. Pharmacokinetics [M]. Second edition. Marcel Dekker Press, 1982.
- [2] 刘昌孝. 药物代谢动力学[M]. 长沙:湖南科学技术出版社, 1980.

- [3] 刘昌孝,刘定远. 药物代谢动力学概论[M]. 北京:中国学术出版社,1984.
- [4] 刘昌孝,钟大放,韩国柱,等. 实用药物动力学[M]. 北京:中国医药科学技术出版社,2003.
- [5] 刘昌孝,孙瑞元. 药物设计实验评价与统计学基础[M]. 北京:军事医学科学出版社,1999.
- [6] 韩国柱. 中草药药物动力学[M]. 北京:中国医药出版社,1999.
- [7] Liu CX,Gu YB,Feng JL et al. Pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis of changroline in dogs with arrhythmia[J]. Acta Pharm Sina, 1996, 31 :666-671.
- [8] International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH). Tripartite guideline on toxicokinetics and the assesment of systemic exposure in toxicity studies, Jan. 1995.
- [9] Liu CX,Wei GL, Li QS. Methodology studies of validation for bioanalysis in studies of pharmacokinetics and bioavailability [J]. Asian J Drug Metab Pharmacokinet, 2001, 1 (4) :279-286.
- [10] Xia JH. Validation of analytical methods for pharmacokinetics bioavailability and bioequivalence studies[J]. Asian J drug Metab Pharmacokinet, 2001, 1 (2) :95-100.
- [11] Gao J. Bioanalytical method validation for studies on pharmacokinetics bioavailability and bioequivalence: Highlights of the FDA's Guidance [J]. Asian J Drug Metab Pharmacokinet, 2004, 4 (1) :5-14.
- [12] 刘昌孝. 药代动力学在中草药研究开发中的作用[J]. 中草药, 2001, 32 :16-17.
- [13] 刘昌孝. 中药药代动力学研究的难点和热点 [J]. 药学报, 2005 40 (5) :395-401
- [14] Yang CM,Hou SX,Zhang ZR. Recent advance in metabolic chemistry of traditional Chinese medicine [J]. Asia J of Drug Metab Pharmacokinet, 2001, 1 (1) :57-62.
- [15] Lindon JC,Nicholson JK,Holmes E, et al. Contemporary issues in toxicology the role of metabonomics in toxicology and its evaluation by the COMET project[J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2003, 187 (3) :137-146.
- [16] Oliver SG. Yeast as a navigational aid in genome analysis. Metabolism 1997; 143 (pt 5) :1483-1484.Liu CX,Li C,Lin DH,Song NN. Significance of metabonomics in drug discovery and development [J]. Asian J Drug Metabolism and Pharmacokinetics, 2004 4 (2) :87-96.
- [17] Shockcor JP,Holmes E. Metabonomic applications in toxicity screening and disease diagnosis [J]. Curr Top Med Chem, 2002, 2 (1) :35-51.
- [18] Liu CX. Metabonomics in modern research of traditional Chinese medicines[J]. Chin Trad Herb Drugs (中草药) 2004 35 (6) :601-605.
- [19] Liu CX,Li C,Lin DH et al. Significance of metabonomics in drug discovery and development [J]. Asian J Drug Metabolism and Pharmacokinetics, 2004 4 (2) :87-96.
- [20] 徐 闵,林东海,刘昌孝. 代谢组学研究进展与展望[J]. 药学报, 2005 40 (9) :769-774.
- [21] 吴晓建,元英进,刘昌孝. 生物信息学应用于代谢组学研究的进展[J]. 化工学报, 2005 56 (1) :1819-1825.
- [22] 吴晓建,刘昌孝,元英进. 代谢组学研究中的数据处理新方法的应用[J]. 药学报, 2006 41 (1) :47-53.

(收稿日期 2008-06-06)