

· 综述 ·

多成分体系下中药活性成分生物药剂学研究进展

张慧杰¹, 安雅婷¹, 梁颖¹, 杨新建¹, 范玉强^{1*}, 任晓亮^{2*}

(1. 天津中医药研究院 附属医院, 天津 300120; 2. 天津中医药大学 中药学院, 天津 300193)

[摘要] 药物生物药剂学属性(溶解性、渗透性等)在了解药物体内过程、筛选药物、评价给药系统等方面发挥着越来越重要的作用。中药活性成分复杂、结构类型多样,生物药剂学为中药成分体内过程的预测与研究提供了思路与途径。多成分体系是中药与化学药物的主要区别之一,多成分体系下的中药活性成分的生物药剂学分析已成为研究热点之一,笔者对中药多成分体系下生物药剂学分类系统的构建现状和应用情况进行综述,以期为该领域数据整合、理论归纳以及系统构建提供参考,并为中药传统理论研究以及药品的开发提供新思路。

[关键词] 中药; 生物药剂学; 溶解性; 渗透性; 活性成分; 分类系统; 葛根芩连汤

[中图分类号] R22;R94;R28;G353.11 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2019)21-0196-07

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20191351

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20190316.1655.005.html>

[网络出版时间] 2019-03-19 9:58

Research Progress on Biopharmaceutics of Active Ingredients in Chinese Materia Medica Under Multi-component System

ZHANG Hui-jie¹, AN Ya-ting¹, LIANG Ying¹, YANG Xin-jian¹, FAN Yu-qiang^{1*}, REN Xiao-liang^{2*}

(1. Tianjin Academy of Traditional Chinese Medicine (TCM) Affiliated Hospital, Tianjin 300120, China;

2. School of Chinese Materia Medica, Tianjin University of TCM, Tianjin 300193, China)

[Abstract] The biopharmaceutical properties (solubility, permeability, etc.) of active pharmaceutical ingredients are playing an important role in understanding of disposition of drugs in the body, screening of drugs and evaluation of drug delivery system. The active ingredients of Chinese materia medica (CMM) are various and complex, the research on biopharmaceutics provides a train of thought and practical method for the prediction and research on the process of active ingredients from CMM *in vivo*. The multi-components system is one of the main differences between CMM and chemical medicine, and the study on biopharmaceutics of active ingredients in CMM under multi-components system has become a hot topic. The progress on biopharmaceutics of active ingredients in CMM under multi-components system was reviewed in this article, which may provide the reference for data integration, theoretical induction and system construction in this field, and provide new train of thought for the research on CMM theories and the development of CMM in the perspective of biopharmaceutics.

[Key words] Chinese materia medica; biopharmaceutics; solubility; permeability; active ingredients; classification system; Gegen Qinlian Tang

[收稿日期] 20181107(022)

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(81873191);天津市科技计划项目(17ZXHLSY00060);国家重点研发计划项目(2017YFC1703400)

[第一作者] 张慧杰,博士,药师,从事临床中药学、中药分析研究,Tel:022-27339599,E-mail:jyhuijie@163.com

[通信作者] * 范玉强,主任医师,从事中西医结合、临床药理学研究,Tel:022-27339599,E-mail:tjszyy_yxb@163.com;

* 任晓亮,副教授,从事中药学、中药分析研究,Tel:022-59596221,E-mail:xiaoliang_ren@sina.com

口服给药是药物最传统、最常见的给药方式,口服药物的吸收情况是决定其进入体内进而发挥疗效的先决条件,但药物的胃肠道吸收过程较为复杂,受药物的溶解性、稳定性等自身性质,人体胃肠道菌群、转运蛋白以及肝脏内多种酶等体内环境的影响。据统计,在 1990 年代初,约有 40% 的化合物由于生物利用度不理想而不能作为药物使用^[1]。生物药剂学研究对药物剂型的设计、制剂技术的改善和优化发挥着重要作用,已经贯穿药物早期发现、筛选及后期制剂处方设计等药物研发全过程,极大地降低了因生物利用度低而导致的研发失败率,并为质量评价提供了重要科学依据^[2-4]。

中医药是我国传统文化的瑰宝,在几千年的历史长河中,为人类的健康做出了重要贡献。大部分中药制剂为口服制剂,如汤剂、丸剂、散剂等传统中药剂型以及颗粒剂、片剂、胶囊剂等现代剂型。中药口服制剂与含有一个或多个活性成分(active pharmaceutical ingredients, APIs)的化学药物制剂相同的是,需入血发挥疗效的 APIs 首先要通过胃肠道进行吸收,因而 APIs 在胃肠道中的溶解性、稳定性、膜通透性等生物药剂学性质也是影响其经胃肠道吸收的主要因素,且与临床疗效密切相关;中药所含成分较为复杂,多成分间的胃肠吸收作用机制更为复杂,这也是中药与化学药物的主要区别之一。

美国密歇根大学药学院 Amidon 教授课题组于 1995 年提出基于药物体外溶解及渗透参数与体内生物利用度相关性的生物药剂学分类理论,即生物药剂学分类系统(biopharmaceutical classification system, BCS)^[5],是目前国内外制定相关指导原则的重要参考依据。生物药剂学研究为中药体内过程的阐述提供了新的研究方向,但由于中药的上述特点,其生物药剂学研究也更为复杂。根据中医整体观与中药的研究特点,国内诸多学者提出多个学术思想。本文针对中药多成分体系特点,对中药生物药剂学的研究思想以及相关研究进展进行总结与分析,以期对中药生物药剂学研究、中药制剂研发等提供参考。

1 中药 APIs 生物药剂学研究概况

1.1 国际研究概况 Amidon 教授团队所提出的 BCS 中将药物溶解度及渗透性作为基本的生物药剂学性质,并据此将药物分成四类——Ⅰ类:高溶解性、高渗透性;Ⅱ类:低溶解性、高渗透性;Ⅲ类:高溶解性、低渗透性;Ⅳ类:低溶解性、低渗透性^[5]。虽然 BCS 并非针对中药体系建立,但由于 BCS 是依据

药物理化性质参数建立起 APIs 体内-体外的相关性,为预测药物体内吸收、确定限速步骤提供了科学依据,在国际上受到广泛认可^[2-3],也成为中药或植物药生物药剂学研究的重要参考依据。如 Waldmann 等^[6]采用 ADMET Predictor 软件计算植物药中指标成分的溶解性及渗透性数据,并进行 BCS 分类研究,研究人员认为该结果可作为植物药质控指标成分选择的参考依据;Fong 等^[7]采用计算机模拟法对 50 种中药活性成分进行了 BCS 分类预测研究,结果显示属于 BCS 分类系统中Ⅰ~Ⅳ类的中药成分比例分别为 18%、26%、44% 及 12%,并提出在中药质量控制中将高溶解性作为质控指标成分的选择依据;美国食品药品监督管理局(FDA)在《植物药研制指导原则》中指出生物药剂学的研究对于药物合成和/或高纯度的植物药的质量控制以及批间比较等具有重要意义,并强调了溶出试验、吸收试验以及体内外相关性等研究的重要性^[8]。目前,国际上对植物药或中药的生物药剂学属性研究较偏重于单体成分的预测和测定,研究目的多为选取质控指标成分或预测生物等效性。

1.2 国内相关学术思想发展 我国目前暂未发布中药生物药剂学相关的行业指导文件,在中国知网(CNKI)以“中药”及“生物药剂学”作为关键词进行检索,最早的报道始于 1991 年。生物药剂学研究在中药学领域还处于探索性研究阶段,我国部分高等教育机构中的中药学相关专业已在本科教学中开展生物药剂学课程,且已有研究学者将研究方向着眼于中药生物药剂学,并呼吁将 BCS 分类系统应用于中药领域,为生物药剂学在中药领域的应用发展提供了空间。

2009 年,平其能教授课题组结合中药与化学药物制剂研究,提出了从简单到复杂、从单一成分到多种成分配伍的中药成分生物药剂学分类系统,并在《中药成分的胃肠转运与剂型设计》一书中系统总结了以往研究发现的具有促渗作用的中药成分或提取物,为后续相关研究提供了思路^[9];贾晓斌研究员课题组基于中药防治疾病的整体作用,指出中药组分是中药物质基础的基本单元,并首次明确提出中药物质基础的“组分结构”假说^[10],将中药组分分为“有效组分”及“功能组分”(指对有效组分起到增溶和促进吸收等辅助功能的成分/组分),以中药组分为研究对象,于 2012 年提出中药组分生物药剂学分类系统(BCSCC)^[11-13]。董玲研究员课题组基于中药多成分环境特点,于 2014 年提出中药生物药剂

学分类系统 (CMMBCS)^[14], 该系统的研究采用单成分生物药剂学研究作为“底层研究”, 以多成分环境下的单成分生物药剂学研究作为“顶层研究”的层次递进法, 并于层次间充分考虑消化道吸收原型成分、消化道吸收代谢转化成分^[15] 以及消化道不吸收成分

的生物药剂学属性分类变化, 通过“多成分层次差异比较法”对不同成分进行 CMMBCS 分类归属。笔者拟对我国学者根据中医药理论及中药特点对中药生物药剂学研究所提出的学术思想从思想特点、研究对象、分类考虑的因素等方面进行概括, 见表 1。

表 1 国内中药生物药剂学学术思想概况
Table 1 General profile of academic thoughts on biopharmaceutics of Chinese materia medica

类别	思想体系	思想特点	研究对象	考虑因素	应用实例
中药分类系统	中药成分生物药剂学分类系统 ^[9]	结合化学药物 BCS 分类系统及研究方法, 根据中药 APIs 结构特点, BCS 分类以及中药用药特点系统论述中药生物药剂学的研究方法以及剂型的设计和方法	成分单体	溶解性、渗透性	灯盏花素 ^[16] 、川芎嗪 ^[17] 、姜黄素 ^[18]
	BCSCC ^[11-13]	基于“中药组分是中药物质基础的基本单元”思想, 提出“组分结构”假说, 并参照 BCS 分类参数, 以中药组分为研究体系, 构建“中药多元释药系统”	中药组分	溶解性、渗透性	丹参酮组分 ^[19] 、丹酚酸组分 ^[20] 、淫羊藿组分 ^[21]
	CMMBCS ^[14]	基于中药多成分环境下存在的 BCS 归属影响, 在 BCS 单成分环境的基础上增加多成分环境的因素考虑, 以可吸收成分 (结合代谢过程) 作为定性指标选择依据, 以溶解性和肠渗透性作为定量测定指标及分类参数, 采用单成分、多成分、药材及复方多层递进研究, 明确多成分环境下不同成分的生物药剂学属性影响趋势	中药成分	自身溶解性及多成分环境下溶解性提升程度、自身渗透性及多成分环境下渗透性提升程度	葛根素 ^[22-23] 、小檗碱 ^[24-26] 、葛根芩连片 ^[27]
学术思想	基于“方证相应”原理的中药生物药剂学 PK/PD 研究模式 ^[28]	基于“方证相应”原理, 在研究中充分考虑生理和病理这一机体生物因素对 APIs 生物药剂学的影响, 将中药药效物质看为一组种类与数量均随病情演变而变化的化学成分群, 并基于 PK/PD 结合模型, 拟合药物和效应随时间演变的“方证相应”关系	中药成分	-	黄连解毒汤 ^[29-32]

注: PK/PD. 药代动力学/药效学。

2 中药多成分体系生物药剂学研究进展

生物药剂学属性研究方法较多, 溶解度是指在确定温度下, 溶解在给定体积的溶剂中溶质的物质的量, 溶解度的常用测定方法有平衡法与动态法。对渗透性的研究主要有在体法、离体法、体外法三大类, 其中常用的有在体肠灌注法、外翻肠囊法、人工生物膜法和 Caco-2 细胞模型等, 一般以有效渗透系数 (P_{eff}) 及吸收速率常数 (K_a) 进行评价^[33-34]。近年来, 随着药物透皮吸收制剂研究的发展, 还可利用药物的物理化学参数, 特别是油水分配系数、分子体积 (相对分子质量) 等信息, 建立数学模型来预测药物的经皮渗透性^[35-36]。诸多研究已经证实 APIs 吸收情况受多成分环境影响, 据此有学者提出中药“功能组分”^[10]、“伴生物质”^[37]等概念, 从中药多成分体系入手, 在生物药剂学角度对中药整体观机制进行阐释。

2.1 以“葛根芩连汤”为研究载体的多成分体系生物药剂学分类系统 葛根芩连汤出自《伤寒论》, 由葛根、黄芩、黄连以及炙甘草组成, 其所含有的 APIs 结构类型多样, 包括黄酮类 (葛根素、黄

芩苷等), 皂苷类 (甘草酸等), 生物碱 (小檗碱等) 等, 有一系列文献对该复方体系中的 APIs 生物药剂学属性进行了测定并应用 CMMBCS 进行评价, 研究概况见表 2。

葛根素为异黄酮类化合物, LI 等^[40]采用平衡溶解度法及在体肠灌注法对葛根素的 BCS 分类进行了研究, 结果显示其单体在 pH 7.4 缓冲液中的溶解度为 $7.56 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$, 其在空肠段的 P_{eff} 为 $1.252 \times 10^{-5} \text{ cm} \cdot \text{s}^{-1}$, 为 BCS 分类中第 IV 类药物, 多成分背景体系下的研究表明, 葛根素在黄芩苷、甘草酸及小檗碱多成分体系中渗透性虽受到影响, 但在该体系下仍为低渗透性物质^[22], 相关葛根素的多成分体系下溶解度相关文献未直接报道溶解度数据^[23], 尚不能判断葛根素在多成分体系下是否跨越溶解度的 CMMBCS 分类界限。小檗碱单体成分在 pH 7.4 中的溶解度最大 ($3.57 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$), 在 pH 1.0 中溶解度最小 ($0.08 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$)^[25], 其在不同 pH (1.0, 4.0, 6.8, 7.4) 中的特性溶出速率 (intrinsic dissolution rate, IDR) 均 $< 1 \text{ mg} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{min}^{-1}$, 是低溶解性药物, 且小

表 2 以葛根芩连汤为载体的多成分环境下中药 APIs 生物药剂学属性研究

Table 2 Summarization on biopharmaceutical properties of APIs in Chinese materia medica by taking Gegen Qinlian Tang as a carrier in multi-component environment

目标成分	多成分环境	测定属性	实验方法	研究结果
葛根素	黄芩苷、甘草酸、小檗碱	渗透性	大鼠在体单向肠灌流	甘草酸显著降低葛根素 P_{eff} , 可显著抑制其肠吸收, 黄芩苷及小檗碱有促进其肠吸收的作用 ^[22]
葛根素	黄芩苷、甘草酸、小檗碱	溶解度	经典摇瓶法 (平衡法)	单成分背景体系下, 黄芩苷及甘草酸对葛根素在 pH 7.4 缓冲液中有增溶作用, 增溶程度随黄芩苷、甘草酸的配伍比例增加而提高; 小檗碱对于葛根素溶解度呈现低比例小檗碱为增溶作用, 高比例则降低葛根素溶解度; 双成分背景体系下, 葛根素溶解度随着另外 2 种成分比例的增加而增加; 三成分背景体系下, 文献中表明三成分对葛根素溶解度的影响表现为黄芩苷 > 小檗碱 > 甘草酸, 且小檗碱与甘草酸存在交互作用, 但未给出具体溶解度数据, 也未对具体溶解度变化情况进行阐述 ^[23]
小檗碱	葛根素、黄芩苷、甘草酸	IDR	2015 年版《中国药典》(四部) 溶出度测定之桨法	在溶出介质 pH 1.0 时, 葛根素单一成分环境对小檗碱 IDR 的影响最大, IDR 跨越了溶解高低的分类界限 (界限值 $1\text{ mg}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{min}^{-1}$), 为高溶解性药物; 其他单成分、双成分及三成分背景体系下, 小檗碱 IDR 虽有改变, 但未改变小檗碱的生物药剂学分类界限 ^[24]
小檗碱	黄连水煎液	溶解度、渗透性	经典摇瓶法 (平衡法) 和大鼠在体单向肠灌流	黄连水煎液对小檗碱有增溶作用, 随着黄连水煎液质量浓度的升高 (生药质量浓度由 $3\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ 提高至 $12, 30\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$), 小檗碱溶解度由 $2.83\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ 显著提高至 $3.86\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$, 且黄连水煎液中小檗碱的肠吸收参数 (P_{eff} 及 K_a) 均高于单体 ^[25]
小檗碱	葛根、黄芩、黄连、炙甘草	溶解度、渗透性	经典摇瓶法 (平衡法) 和大鼠在体单向肠灌流	小檗碱在不同生药质量浓度 ($20\sim240\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$) 葛根芩连汤中溶解度略有不同, D_0 在 $0.77\sim0.89$, 不同生药质量浓度葛根芩连汤 ($40\sim240\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$) 环境下的 小檗碱肠 P_{eff} ^[26] 在 $0.161\times10^{-4}\sim0.340\times10^{-4}\text{ cm}\cdot\text{s}^{-1}$
黄连提取物 (成分包括木兰花碱、非洲防己碱、表小檗碱、盐酸药根碱、盐酸黄连碱、盐酸巴马汀、盐酸小檗碱)	黄连提取物	溶解度、渗透性	经典摇瓶法 (平衡法) 和大鼠在体单向肠灌流	以黄连提取物 (总生物碱质量分数 48.95%) 中生物碱成分为测定指标, 根据换算结果可知, 黄连提取物在 pH 1.0 环境中 D_0 为 0.201, 属于高溶解度; 黄连提取物在空肠的 P_{eff} 为 $0.146\times10^{-4}\text{ cm}\cdot\text{s}^{-1}$, 属于低渗透性物质, 为 CMMBCS Ⅲ类 ^[38]
葛根素、大豆苷、甘草苷、黄芩苷、汉黄芩苷、盐酸药根碱、盐酸小檗碱、盐酸巴马汀	葛根、黄芩、黄连、炙甘草	渗透性	大鼠在体单向肠灌流	各成分 P_{eff} 均处于 $1\times10^{-6}\sim1\times10^{-7}\text{ cm}\cdot\text{s}^{-1}$, 黄芩苷、汉黄芩苷、盐酸药根碱、盐酸小檗碱和盐酸巴马汀在各肠段的透过方式为被动扩散, 葛根素及大豆苷的吸收可被甘草促进; 甘草苷的吸收可被葛根促进; 黄芩苷的吸收可被葛根及甘草促进, 且葛根促吸收作用强于甘草; 汉黄芩苷的吸收可被葛根促进, 但被甘草抑制, 盐酸药根碱、盐酸小檗碱及盐酸巴马汀的吸收均可被葛根及甘草所促进 ^[39]

檗碱在不同肠段单灌流的渗透系数 P_{eff} 均 $< 5\times10^{-5}\text{ cm}\cdot\text{s}^{-1}$, 为低渗透性的药物, 吸收方式为被动扩散, 表明小檗碱单体为 BCS 第Ⅳ类药物, 黄芩苷、甘草酸、葛根素多成分体系环境未改变小檗碱 BCS 分类^[24]; 在黄连水煎液中, 小檗碱溶解性和渗透性有所改变, 但提升程度不高, 初步被定为自身溶解性和渗透性差且在单个药材环境下提升不高的 CMMBCS-Ⅳ类药物^[25]; 小檗碱单体的剂量数 (D_0) > 1 , 其溶解性在葛根芩连汤中提升较大, D_0 处于 $0.77\sim0.89$ (< 1), 在 (生药质量浓度 $40\sim240\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$) 环境下的有效渗透系数虽有所改善, 但仍未达到药物高渗透性的标准, 因此, 在葛根芩连汤中, 小檗碱属自身溶解性差并且在复方环境下提升较好、渗透性差但在复方环境下提升良好的

CMMBCS-Ⅲ类^[26], 上述研究说明同一成分 (如小檗碱) 在不同多成分体系下, 其 CMMBCS 分类可能出现不同的现象, 这一结果一方面对不同体系下中药制剂处方设计提供了参考, 另一方面从生物药剂学角度为中药复方 (更为复杂的多成分体系) 配伍科学内涵的阐释提供了思路。

2.2 多成分体系生物药剂学研究在中药配伍机制研究中的应用 复方是依据中医辨证论治思想、基于“七情”原则所配伍而成, 是中药主要的临床应用形式, 中药配伍理论科学内涵的阐释对于发展中医药具有重要意义。复方中由于其他药味的引入, 使得所含的中药化学成分更为复杂, 复方中 APIs 的生物药剂学研究为阐释中药配伍机制研究提供了思路。

甘草在配伍过程中除发挥其自身功效外,还有调和诸药的作用,对其配伍过程减毒增效的研究报道众多,其不仅通过多组分物质基础体外相互影响以及药效学、毒效学方面的影响来发挥作用,还可对于其他药物活性成分的吸收、代谢产生影响,研究表明甘草所含成分甘草酸可竞争性地抑制芍药苷的吸收,该作用可能是由于二者受同一转运体调节或是甘草酸促进了芍药苷的外排或体内转化,而甘草酸的代谢产物甘草次酸可促进芍药苷的吸收,提高其芍药苷药峰浓度($C_{\max}$),达峰时间($t_{\max}$)以及药时曲线下面积(AUC),提示甘草对于芍药苷的促吸收作用与甘草酸的代谢产物有关;从代谢角度,甘草对细胞色素 P450(CYP)具有诱导作用,可加快毒性物质的代谢,降低其组织分布浓度并加快排泄,从而发挥减毒作用^[41-45]。

黄连与吴茱萸是中药配伍应用的经典药对,其最著名的配伍方剂为左金丸,研究表明二者配伍比例不同,黄连所含生物碱小肠转运浓度与速率亦不同,这种作用可能是造成其药效差异的原因之一,且体内药动学研究表明,黄连有助于吴茱萸中脱氢吴茱萸碱的吸收并增强其生物利用度,当采用不同剂量吴茱萸提取物对黄连进行预处理后发现,吴茱萸提取物对黄连中一些生物碱成分的吸收影响不同,出现吴茱萸低剂量($0.08\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$)处理促进吸收,高剂量($0.32\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$)处理抑制吸收的现象^[46-49]。中药挥发性成分(如薄荷油、薄荷醇、藿香油、冰片等)广泛存在于菊科、芸香科等植物中,具有抗菌、抗炎、抗病毒等药理活性,且现代研究表明,挥发性成分对与其配伍成分的吸收及生物利用度存在不同程度的影响,如白芷中挥发油可促进黄芩、延胡索等配伍药物中活性成分(葛根素、延胡索乙素等)的口服吸收,可增加黄芩中黄芩苷在大鼠十二指肠和空肠段的吸收,冰片可促进磷酸川芎嗪的肠道吸收,挥发油影响其他药物吸收的机制可能与影响 P-糖蛋白(P-gp)和代谢酶、增强细胞膜流动性、促进细胞膜孔形成、提高膜通透性、增大药用部位单位时间血流量等有关^[50-54]。曾昭征等^[55]通过建立三七总皂苷(PNS)中人参皂苷 Rg_1 和人参皂苷 Rb_1 的含量测定方法并建立大鼠在体单向灌流模型,分别测定 PNS 单方,PNS + 冰片二联方,PNS + 丹参醇提物二联方和三联复方在人工胃肠液中孵育后两成分的稳定性和表观渗透系数、油水分配系数,结果表明复方配伍可提高 PNS 的渗透性和脂溶性,促进其口服吸收,但并不能改善其胃肠道稳定性。王胜春等^[56]对五

味子和丹参配伍后其有效成分(五味子乙素、五味子醇甲)的生物药剂学特征进行了研究,分别将五味子醇甲、五味子乙素、五味子、五味子配伍丹参提取物对小鼠进行灌胃,按时间顺序采集血浆,利用 HPLC 测定五味子醇甲和五味子乙素含量,并用 SIP 和 3P97 程序计算药动学数据,结果显示配伍组所含五味子醇甲、五味子乙素在小鼠体内吸收代谢速度明显低于对照品单独给药或五味子单味给药,且消除半衰期延长,生物利用度有所提高。由上述研究结果可以看出,中药配伍对 APIs 体内过程产生了不同程度的影响,生物药剂学的研究思路已经为中药配伍机制的阐释发挥了积极作用^[57]。

3 讨论与展望

综上所述,生物药剂学作为一门研究药物及其剂型在体内动态变化规律的学科,其在药物筛选、掌握药物体内的变化规律、评价给药系统及选择给药途径方面发挥着越来越重要的作用。特别是 FDA,欧洲药品管理局(EMA),世界卫生组织(WHO)以及我国国家药品监督管理局均将 BCS 引入其相关的生物等效性研究指南中,体现了生物药剂学属性研究对于药物的体内过程预测与药品开发具有重要意义。

中药所含成分结构类型各异,各成分相互作用以及存在环境(如药液的 pH 和黏度等)均会对 APIs 的理化性质有所影响,从而影响其生物药剂学属性。据 Fong 等^[7]对 50 种中药活性成分进行 BCS 预测分析表明,属于 BCS 分类系统中的 II 类和 III 类的中药 APIs 较多,对此有学者提出采用修饰结构、改变剂型、优化制剂处方及工艺等途径来改善药物的生物药剂学属性^[58-59]。诸多研究结果均表明,单味药提取物或复方配伍对于 APIs 吸收、代谢等体内过程具有显著影响,建立多成分体系亦可能是改善部分 APIs 生物药剂学属性的途径之一。由此可见,基于多成分环境下的生物药剂学属性的深入研究以及改善中药 APIs 的生物药剂学属性方法研究既有助于解决中药现代制剂研发等实际问题,也有助于阐释中药整体观的科学内涵。

生物药剂学作为连接 APIs 体外性质与体内过程的桥梁,在中药 APIs 吸收机制、配伍机制等学术理论需求以及新药制剂研发等现实需求方面提供了实用且有效的研究途径,并具有较大的发展空间,但也面临诸多挑战。在上千种单味中药体系以及数以万计的复方配伍体系中,目前多成分体系下的生物药剂学分类系统尚难描述多种复杂体系中 APIs 的生物药剂学属性,且尚未建立 APIs 体外性质与体内

过程的相关性预测方法。目前有较多文献对多成分体系下中药 APIs 的生物药剂学进行了研究,后期如何整合数据、建立中药多成分体系下 APIs 生物药剂学属性数据库对中药生物药剂学的发展将起到积极作用,特别是中药所含部分 APIs 具有相同的结构母核(如黄酮、蒽醌等),如能对相同结构类型的 APIs 在同种多成分体系下生物药剂学属性改变规律进行挖掘分析,将有助于以“化繁为简,以简驭繁”的思想阐释中药配伍、传统中药制剂(丸、散、膏、丹)以及炮制等传统理论的科学内涵。

[参考文献]

[1] Kola I, Landis J. Can the pharmaceutical industry reduce attrition rates [J]. Nat Rev Drug Discov, 2004, 3 (8) : 711-715.

[2] Varma M V, Gardner I, Steyn S J, et al. pH-Dependent solubility and permeability criteria for provisional biopharmaceutics classification (BCS and BDDCS) in early drug discovery [J]. Mol Pharm, 2012, 9 (5) : 1199-1212.

[3] Kawabata Y, Wada K, Nakatani M, et al. Formulation design for poorly water-soluble drugs based on biopharmaceutics classification system: basic approaches and practical applications [J]. Int J Pharm, 2011, 420 (1) : 1-10.

[4] 赖珺, 廖正根, 杨明福, 等. 生物利用度的研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16 (18) : 226-229.

[5] Amidon G L, Lennernäs H, Shah V P, et al. A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: the correlation of *in vitro* drug product dissolution and *in vivo* bioavailability [J]. Pharm Res, 1995, 12 (3) : 413-420.

[6] Waldmann S, Almukainzi M, Bou-Chacra N A, et al. Provisional biopharmaceutical classification of some common herbs used in western medicine [J]. Mol Pharm, 2012, 9 (4) : 815-822.

[7] Fong S Y, LIU M, WEI H, et al. Establishing the pharmaceutical quality of Chinese herbal medicine: a provisional BCS classification [J]. Mol Pharm, 2013, 10 (5) : 1623-1643.

[8] FDA. Guidance for industry, botanical drug products [EB/OL]. <http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>, 2004-06-01/2018-11-07.

[9] 平其能. 中药成分的胃肠转运与剂型设计 [M]. 北京: 化学工业出版社, 2010: 21-26, 173-174.

[10] 贾晓斌, 陈彦, 李霞, 等. 中药复方物质基础研究新思路和方法 [J]. 中华中医药杂志, 2008, 23 (5) : 420-425.

[11] 孙娥, 贾晓斌, 黄洋, 等. 基于物质基础组分的中药多元释药系统研究思路与应用 [J]. 中国中药杂志,

2012, 37 (14) : 2181-2185.

[12] 郁丹红, 刘丹, 张振海, 等. 基于生物药剂学性质的中药组分剂型的设计技术 [J]. 中国中药杂志, 2012, 37 (19) : 2993-2996.

[13] 刘丹, 封亮, 宋婕, 等. 中药组分整体生物药剂学分类系统研究思路与策略 [J]. 中草药, 2017, 48 (23) : 4831-4835.

[14] 刘洋, 隗丽, 董玲, 等. 多成分体系下中药生物药剂学分类系统的构建分析 [J]. 中国中药杂志, 2014, 39 (23) : 4479-4483.

[15] 董玲, 项佳媚, 王耘, 等. 多成分药物肠吸收代谢数学算法的设计与分析 [J]. 中国中药杂志, 2014, 39 (23) : 4484-4488.

[16] 吕文莉. 灯盏花素脂质体的制备及其理化性质的测定 [J]. 中国天然药物, 2004, 2 (5) : 289-292.

[17] 肖衍宇, 陈志鹏, 平其能, 等. 磷酸川芎嗪理化性质及生物学性质的考察 [J]. 中国医院药学杂志, 2009, 29 (21) : 1810-1814.

[18] 陈曦, 肖衍宇, 陈祎楠, 等. 姜黄素纳米脂质载体的制备及大鼠体内药代动力学 [J]. 中国药科大学学报, 2012, 43 (5) : 412-417.

[19] 陈小云, 张振海, 郁丹红, 等. 丹参酮组分缓释固体分散体的研究 [J]. 中草药, 2013, 44 (17) : 2391-2396.

[20] 严红梅, 陈小云, 夏海建, 等. 丹酚酸组分中各代表性成分药效贡献率的评价及其油水分配系数的整合表征 [J]. 中国中药杂志, 2015, 40 (3) : 430-436.

[21] 严红梅, 丁冬梅, 张振海, 等. 淫羊藿组分缓释制剂的研究 [J]. 中国中药杂志, 2015, 40 (8) : 1484-1488.

[22] 刘洋, 王刚, 董玲, 等. 中药生物药剂学分类系统中多成分环境对葛根素渗透性的影响 [J]. 中国中药杂志, 2014, 39 (23) : 4505-4508.

[23] 侯成波, 汪国鹏, 张强, 等. 中药生物药剂学分类系统中多成分环境对葛根素溶解度的影响 [J]. 中国中药杂志, 2014, 39 (23) : 4499-4504.

[24] 尹秀文, 王子禹, 潘孟, 等. 中药生物药剂学分类系统中多成分环境下小檗碱的特性溶出速率研究 [J]. 中国中药杂志, 2018, 43 (11) : 2269-2273.

[25] 隗丽, 朱美玲, 董月柳, 等. 盐酸小檗碱在黄连水煎液中的生物药剂学分类系统属性研究 [J]. 中国中药杂志, 2016, 41 (7) : 1192-1197.

[26] 刘洋, 朱美玲, 孙慧娟, 等. 葛根芩连汤中小檗碱的中药生物药剂学分类系统属性研究 [J]. 中国中药杂志, 2017, 42 (8) : 1545-1550.

[27] 隗丽, 汪国鹏, 董玲, 等. 中药生物药剂学分类系统的多成分溶出评价方法在葛根芩连片中的应用 [J]. 中国中药杂志, 2014, 39 (23) : 4494-4498.

[28] 朱华旭, 潘林梅, 张启春, 等. 基于“方证相应”原理的中药生物药剂学 PK/PD 研究模式初探 [J]. 中国中药杂志, 2013, 38 (12) : 2033-2038.

[29] ZHU H, QIAN Z, LI H, et al. Integrated

pharmacokinetics of major bioactive components in MCAO rats after oral administration of Huang-Lian-Jie-Du-Tang [J]. J Ethnopharmacol, 2012, 141 (1): 158-169.

[30] 朱华旭,张新龙,曾明飞,等. 黄连解毒汤中小檗碱在脑缺血模型大鼠体内药动学与药效学相关性研究[J]. 中草药,2012,43(3):546-551.

[31] 钱智磊,李欢,朱华旭,等. 黄连解毒汤中指标性成分药动学与药效学相关性的初步研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2011,17(11):122-128.

[32] 朱华旭,黄山,陆文聪,等. SVM 算法用于黄连解毒汤 3 种指标性成分配伍浓度与药效作用相关性的研究[J]. 中成药,2011,33(10):1709-1712.

[33] Awortwe C, Fasinu P S, Rosenkranz B. Application of Caco-2 cell line in herb-drug interaction studies: current approaches and challenges [J]. J Pharm Pharm Sci, 2013,17(1):1-19.

[34] 王秀清,刘宇灵,林龙飞,等. 中药相关生物药剂学分类系统的发展、检测方法及应用[J]. 中草药,2018,49(12):2742-2748.

[35] 张慧杰,陈林,王萌,等. 异鼠李素的平衡溶解度及溶解热力学分析[J]. 中国实验方剂学杂志,2016,22(17):15-18.

[36] Newby D, Freitas A A, Ghafourian T. Comparing multi-label classification methods for provisional biopharmaceutics class prediction[J]. Mol Pharm,2015,12(1):87-102.

[37] 郭立玮,潘林梅,朱华旭. 中药提取物伴生物质的生物药剂学特性及其制剂学意义[J]. 中草药,2007,38(9):1281-1286.

[38] 刘洋,尹秀文,王子禹,等. 黄连提取物的中药生物药剂学分类系统研究[J]. 中国中药杂志,2017,42(21):4127-4134.

[39] 安飏,张华,张艺竹,等. 采用在体单向肠灌流模型研究葛根芩连汤不同配伍组主要指标成分的肠吸收特性[J]. 药学报,2012,47(12):1696-1702.

[40] LI H, DONG L, LIU Y, et al. Biopharmaceutics classification of puerarin and comparison of perfusion approaches in rats[J]. Int J Pharm, 2014, 466 (1/2): 133-138.

[41] 郭珊珊,王谦,白立川,等. 芍药-甘草配伍的研究进展[J]. 中草药,2014,45(10):1481-1485.

[42] 李娜,陈西敬,韩德恩,等. 甘草酸对大鼠体内芍药苷药代动力学的影响[J]. 中国中药杂志,2009,34(13):1720-1723.

[43] 王文萍,王垂杰,谷松,等. 芍药甘草汤配伍意义的药动学研究[J]. 世界科学技术—中医药现代化,2009,11(3):382-387.

[44] WANG J J, LIAO X H, YE M, et al. *In vitro* absorption mechanism of strychnine and the transport interaction with liquiritin in Caco-2 cell monolayer model[J]. Acta Pharm Sin, 2010, 45 (9): 1160-1164.

[45] 刘卉,陈乐天,恽菲,等. 甘草吸收代谢特征与机制及其配伍用药相互影响研究与思考[J]. 中草药,2012,43(7):1443-1447.

[46] 邱超,崔元璐,齐学洁,等. 黄连和吴茱萸配伍现代研究进展[J]. 中国中药杂志,2015,40(4):582-587.

[47] 孙万晶,张玉杰,姚南,等. 黄连吴茱萸药对配伍变化对黄连生物碱煎出及其对大鼠小肠吸收的影响[J]. 中国中药杂志,2008,33(22):2614-2616.

[48] YAN R, WANG Y, SHEN W, et al. Relative determination of dehydroevodiamine in rat plasma by LC-MS and study on its pharmacokinetics[J]. J Chromatogr Sci,2012,50(7):582-585.

[49] MA B L, YAO M K, HAN X H, et al. Influences of Fructus evodiae pretreatment on the pharmacokinetics of Rhizoma coptidis alkaloids[J]. J Ethnopharmacol,2011,137(3):1395-1401.

[50] 胡婧文,恽菲,狄留庆,等. 中药挥发性成分口服吸收促进作用及其机制研究进展[J]. 中草药,2012,43(12):2520-2524.

[51] 梁新丽,廖正根,王光发,等. 白芷提取物与延胡索总碱配伍对延胡索乙素在大鼠体内药代动力学的影响[J]. 药学报,2009,44(6):645-650.

[52] 廖正根,赖珺,梁新丽,等. 复合吸收促进剂对葛根素肠吸收及毒性的影响[J]. 中草药,2009,40(7):1099-1103.

[53] 祝婧云,梁新丽,王光发,等. 白芷提取物对黄芩活性成分黄芩苷的吸收促进作用[J]. 药学报,2011,46(2):232-237.

[54] 肖衍宇,陈志鹏,平其能,等. 冰片对川芎嗪促吸收作用的研究[J]. 药学报,2009,44(8):915-921.

[55] 曾昭征,刘建平,李素春. 复方配伍对三七总皂苷生物药剂学性质的影响[J]. 药学进展,2009,33(10):466-472.

[56] 王胜春,赵惠萍,皇甫孟军,等. 五味子与丹参配伍对其成分五味子乙素、醇甲的药代动力学影响[J]. 中成药,2004,26(12):9-13.

[57] 恽菲,狄留庆,陈乐天,等. 蛇床子素体内过程及其组分配伍和药剂学技术应用影响研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2013,19(14):347-350.

[58] 高秀蓉,谭登,王莹. 结构修饰对改善药物生物药剂学性质的研究进展[J]. 中国药师,2012,15(10):1495-1498.

[59] YANG Z, TENG Y, WANG H, et al. Enhancement of skin permeation of bufalin by limonene via reservoir type transdermal patch: formulation design and biopharmaceutical evaluation[J]. Int J Pharm, 2013, 447 (1/2): 231-240.

[责任编辑 刘德文]