

基于毒效整合分析的附子药动学、药效学研究

李芸霞 彭 成

(成都中医药大学药学院, 中药材标准化教育部重点实验室, 四川省中药资源系统研究与开发利用重点实验室省部
共建国家重点实验室培育基地, 成都, 611137)

摘要 中药成分复杂, 大多数中药药效的发挥需要在经胃肠道吸收进入到体内与靶点相互作用后发生。而中药的品种、炮制、剂量、配伍等因素均会影响到药物的体内过程。研究中药在体内动态变化过程对于其毒效研究至关重要。课题组将药动学应用于中药减毒增效研究中, 并探索了中药药动学/药效学整合分析的思路与方法。

关键词 附子; 药动学; 药效学; 毒效整合分析

Study on Pharmacokinetics/pharmacodynamics of Radix Aconiti Lateralis Praeparata based on Toxicity-efficacy Integrated Analysis

Li Yunxia, Peng Cheng

(College of Pharmacy, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine; Key Laboratory of Chinese Herbs
Standardization of Ministry of Education; Co-construct Key Laboratory of Systematic Research,
Development and Utilization of Chinese Medicinal Resources, Chengdu 611137, China)

Abstract Chinese materia medica has complex compositions. Most Chinese materia medica played the pharmacology role after being absorbed into the body through the gastrointestinal tract and acting with the targets. The variety, processing, dose, compatibility and other factors affect in vivo process of drug. The study on in vivo dynamic changes was important for the explanation of toxicity-efficacy of Chinese materia medica. The research group applied pharmacokinetics in the study of "enhancing efficiency and reducing toxicity" of Chinese materia medica, and explored the ideas and methods of pharmacokinetics/pharmacodynamics integrated analysis.

Key Words Radix Aconiti Lateralis Praeparata; Pharmacokinetics; Pharmacodynamics; Toxicity-efficacy integrated analysis

中图分类号: R285.1 文献标识码: A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2017.11.006

药物的三性包括安全性、有效性和质量可控性。中药, 作为我国传统中医药治疗疾病的主要方式, 有着深厚的文化底蕴和社会基础, 同时具有丰富的实践经验、确切的临床疗效和完整的理论体系, 为中华民族的健康与繁衍做出了不可磨灭的贡献, 其有效性已经得到反复的确证。然而, 近年来关于中药质量和临床疗效不稳定、不良反应的报道逐渐增多, 中药安全性研究已成为中药国际化的技术壁垒, SFDA 也对高风险类药品开展再评价工作。中药的毒性与功效是客观存在的, 是中药的基本属性^[1-3]。中药使用后, 是否对人体造成伤害、出现毒性反应, 以及毒性的大小, 主要与药物的毒性、机体的状态和临床是否合理应用有关。

1 中药毒/效影响因素研究

中药成分复杂, 根据化学成分含量的相对高低,

可分为主要成分、次要成分和微量成分。影响中药毒性的因素有很多: 如品种、炮制、配伍等。在中药繁杂的化学成分中, 不可能所有的化学成分都同等程度地参与了毒性作用和疗效。药材中含有的不同组分可能具有不同的药理作用。同一组分在某种证型条件下有效, 在另一条件下可能转化为不良反应, 也就是我们常说的“毒”。“是药三分毒”, 药物的任何作用对健康人和非适应证的人都是有毒性作用的。前人采用了很多控制手段来进行药物偏性的控制, 如: 炮制减毒、配伍减毒等。

1.1 证候对毒性的影响 “辨证论治”是最具中医特色的中药诊治原则。证候是中医学特有的概念, 它阐述的是一种不同于现代医学所表达的疾病病理状态。辨证论治的过程就是根据患者疾病的性质, 以中药之偏性对其进行纠正的过程。中药的不良反

基金项目: 国家自然科学基金重点项目(81630101); 国家发改委标准化项目(ZYBZH-C-SC-51); 国家自然科学基金面上项目(81573583); 四川省中医药管理局“川产道地药材综合开发与区域发展”项目(2016ZY008); 四川省科技厅青年科技创新研究团队专项(2017TD0001)

作者简介: 李芸霞(1979.05—), 女, 博士, 教授, 博士研究生导师, 研究方向: 中药安全性有效性评价研究, E-mail: lyxcdutcm@126.com

通信作者: 彭成(1964.03—), 男, 博士, 教授, 博士研究生导师, 研究方向: 中药毒效的系统评价与整合研究, E-mail: pengchengchengdu@126.com

应是随着机体状态或疾病状态而发生变化的。辨证的准确与否是导致药物作用向“效”或“毒”转化的重要条件。根据中医学“有故无殒,亦无殒也”,“有病则病受之,无病则人体受之”的思想,中药应在“因人制宜”“辨证论治”等理论指导下使用。针对证候用药是控制药物偏性,提高药物疗效的可靠方法。

1.2 剂量对毒性的影响 剂量的大小直接决定中药疗效和毒性大小。有无毒性反应及不良反应的强弱程度与剂量均有直接关系。毒理学之父 Paracelsus 早就指出“所有的物质都是毒物,没有不是毒物的物质,只是剂量区别它是毒物还是药物”。有学者认为,药物能否充分发挥治疗作用而不引起中毒反应,主要取决于用药剂量。如三七是一味很好的活血止血药,口服治疗量 1~5 g/次时,无明显不良反应。如口服 10 g/次以上,可引起房室传导阻滞^[4]。有毒中药安全范围窄、常用量小,稍有不慎可导致中毒,因而对其剂量更要严格控制。研究发现,木通有毒的 AA 类成分-马兜铃酸,对肾脏的损害表现出量-毒依赖关系。

1.3 配伍对毒性的影响 中药配伍是中医遣方用药的特色优势,中药通过合理的配伍,调其偏性,制其毒性,既可增强药力,全面照顾病情,使疗效增强;又可减轻或消除药物的毒性,使其用药更加安全。在临床实践中总结出药物配伍的“单行”“相须”“相使”“相畏”“相恶”“相反”“相杀”七情理论。有毒中药采用配伍的方法以监制其毒性而用之于临床,为历代医家所推崇。早在《黄帝内经》中记载的“君、臣、佐、使”制方理论中,佐、使药常有制约及调和峻烈药物之毒性的作用。《神农本草经》所创立的“七情合和”理论中则有“有毒宜制,可用相畏相杀者”的论述,并被后代医家作为中药配伍减毒的主要理论依据^[5-6]。

2 药动学在中药的研究

除了在胃肠道发挥作用的药物以外,多数情况下中药有效成分需要吸收进入体内到达靶器官并作用于相应靶点后才能发挥药效或毒性作用。因此,中药在体内吸收、分布、代谢、排泄的动态变化过程对于中药的毒效研究至关重要^[7-8]。1979年,中药单体的药动学研究首次报道。针对中药自身的作用特点,国内外学者对中药的药动学进行了不断地丰富和发展。黄熙教授提出的“证治药动学”理论假说是指同一药物作用不同的中医病证时其药动学参数存在统计学差异,体现了中药(复杂系统)与人体

(复杂系统)的相互作用的动态关系。杨奎教授等提出的“中药胃肠药动学”研究胃肠道环境(pH值、肠道细菌及消化酶等)因素对中药方剂有效成分溶出、吸收和代谢的影响,揭示各有效成分间协同或拮抗的规律。刘昌孝院士、李川研究员等应用药代标示物^[9-10],王广基院士“中药多组分整合药代动力学研究”等为中药的多成分药代动力学研究提供了新的思路和模式^[11]。现代组学技术包括基因组学、代谢组学等更是为药代动力学的发展提供了更为广阔的发展空间^[12-13]。

3 附子的药动学/药效学研究

附子具有回阳救逆、补火助阳、散寒止痛的功效,常用于亡阳虚脱、四肢厥冷、阳萎尿频、风湿痹痛等证,与人参、熟地黄、大黄并称为“中药四维”,有“回阳救逆第一品药”之称,千百年来都是防病治病的重要药物。但附子又是有毒中药,在《神农本草经》就明确被列为下品,“下品多毒,不可久服”,强烈易致死亡。课题组对附子进行了长期的研究,在“毒性物质基础-毒作用机制-控毒方法体系”的有毒中药安全性研究的思路和模式的指导下,对附子的基础毒理、特殊毒性、安全毒理等进行了研究,发表专著《有毒中药附子、川乌、草乌的安全性评价与应用》^[14]。

从化学成分上看,乌头属植物中的主要成分是二萜生物碱,约占总重的7%~10%,具有显著的药理活性,同时也是毒性成分。附子中二萜类生物碱包括双酯型乌头碱(乌头碱, Aconitine, AC; 次乌头碱, Hypaconitine, HA; 新乌头碱, Mesaconitine, MA)和单酯型乌头碱(苯甲酰乌头原碱, Benzoylaconine, BAC; 苯甲酰次乌头原碱(Benzoylhypaconine, BHA; 苯甲酰新乌头原碱, Benzoylmesaconine, BMA; 乌头原碱, Aconine, ACN)。近年来国内外研究者从附子提取物及其活性/毒性成分的进行了药代动力学方面的研究。如课题组前期研究发现,大鼠口服附子总生物碱后,发现 AC、HA、MA 3种生物碱吸收快,并在短时间内血药浓度快速下降,提示吸收后分布快,30~360 min 内血药浓度保持相对平稳,同时具有多峰现象。脏器分布研究表明 AC、HA、MA 在大鼠体内组织脏器的分布较为广泛,肝脏、肺脏中的含量较高,尿液为其主要的排泄途径。还有报道外排转运蛋白介导附子有效成分的吸收转运,其规律为生物碱的毒性越大,受到的外排作用越大,即 AC、MA、HA > BAC、BMA、BHA > aconine、mesaconine、hypaconine^[15]。附子的双酯型生物碱有很高的毒

性,为了控制附子的毒性,附子必须通过适当的炮制或水解方可入药。现在临床上常采用其炮制品入药。由于其在炮制加工过程中双酯型生物碱易水解生成毒性更小的单酯型生物碱,其毒性大大降低。同时附子中所含水溶性生物碱也被认为具有明显的强心作用。然而大多数的研究仅限于双酯型生物碱的研究,而忽视了单酯型生物碱的药代动力学过程。课题组在国际自然科学基金重点项目“附子‘毒与效’的多维评价与整合分析研究”(81630101)、973课题“基于西部道地药材的创新药物研究”(2012CB723502),面上项目“司外揣内”活性成分谱桥接生物体代谢响应网络探究附子治疗心阳虚型慢性心力衰竭的药效物质基础及作用机制”(81573583)等的支持下研究剂量、疾病状态及配伍对附子体内的药代动力学过程的影响。

3.1 剂量对附子药动学过程的影响 附子“毒”与“效”的矛盾在临床实践中一直困扰着历代医家,有“最有用而最难用当推附子”之说:有医家坚持“附子大毒,不可用,非用必小”,不可贸然用之;而另有以“火神派”代表的医家认为“附子为百药之长”,“量小无效”,须重用。范丽丽等^[16]研究发现在一定范围内附子的功效(治疗心力衰竭、镇痛和阳虚)随剂量增大而增强,且呈线性相关;而效应达到一定高度时并不会随剂量增大而增强,并伴随有中毒症状出现,甚至导致动物死亡。因此,研究剂量对附子的体内过程的影响对于阐明其“量-时-毒”与“量-时-效”之间的关系十分重要。课题组采用临床常用煎煮方式的提取物研究剂量对附子体内药动学过程的影响^[17]。在9.6~38.4 mg/kg的剂量范围内,附子组低、中、高剂量组中AC、MC、HC等乌头类生物碱的最大血药浓度(C_{max})明显升高,随着剂量增加,药时曲线下面积(AUC)也显著升高,差异均有统计学意义; $T_{1/2}$ (半衰期)、 T_{max} (达峰时间)、表观分布容积(V)、清除率(CI)、差异无统计学意义;在灌胃给药1 h左右,上述成分均到 C_{max} ,而后快速下降,且出现多峰现象,其药动学行为呈线性关系,为非房室模;且上述成分的药动学行为在同一种提取物中基本一致。7种生物碱类成分有多峰现象出现,原因可能是由附子总生物碱的吸收、代谢过程决定,给药后上述成分均由胃、肠黏膜吸收入血,而后双酯型生物碱转化为单酯型生物碱及醇胺型生物碱,单酯型生物碱也可转化为醇胺型生物碱,随着时间的延长,单酯型生物碱、醇胺型生物碱浓度的增加,发生再次吸收。研究结果提示附子总生物碱可能对大鼠心脏、

肝脏、肾脏等均有一定的毒性,随着给药剂量的增加,附子总生物碱在各组织器官的分布增加,但清除不足(各成分的半衰期均在11 h左右),从而有可能引起中毒。

3.2 附子治疗阳虚便秘的体内药动学过程研究

3.2.1 疾病状态对附子体内药动学过程的影响研究 附子益火之源,以消阴翳,为补肾阳虚之主药。这在中医界乃是通论。如李东垣说附子“补虚”,汪昂说是“补肾命火”,陆九芝甚至说:“天下补阳之药,唯有附子”,(《世补斋医书》)张洁古、陈嘉谟等许多医家都持同样之看法。疾病状态会影响药物的体内过程^[18]。杨媛等^[19]检测虚寒状态及正常状态小鼠血清中次乌头碱的浓度,结合在给药过程中小鼠体重毛色等生理指标及生化指标的变化,研究发现附子对虚寒状态小鼠机体代谢起调节作用,使其恢复或接近正常水平;附子水煎液干扰正常状态小鼠代谢环节(机体内代谢酶受到抑制、靶器官(代谢器官)损害),对机体表现出了毒性作用。课题组创建活性炭冰水建模方法建立大鼠阳虚便秘模型,研究不同剂量附子给药后,正常动物和模型动物的体内过程差异^[20]。结果发现给药9.6 mg/kg、中剂量19.2 mg/kg、高剂量38.4 mg/kg后,与附子水煎液单独给药的正常大鼠比较,附子总生物碱各剂量组单独给药的模型大鼠的AC、MC、HC、BAC、BMC、BHC、ACN的 C_{max} 、AUC明显升高;大鼠的体重食欲差、肛周污秽、活动减少、倦怠蜷缩,排便粒数减少、色黑干燥等阳虚便秘症状明显减轻。结果表明附子总生物碱对大鼠阳虚便秘有一定的治疗作用,且主要通过增加AC、MC、HC、BAC、BMC、BHC、ACN的含量实现。

3.2.2 配伍对附子体内药动学/药效学过程的影响研究 中药的配伍规律与机制研究,对于揭示中药组方奥妙、指导现代创新中药的研发具有十分重要的科学意义。配伍组分间的相互作用不仅可以可发生体外的煎煮过程中,同样也可以在体内的吸收、分布、代谢和排泄过程,最终因为药效物质的改变而导致药效作用的变化,因此药代动力学研究是阐明配伍机制的一个重要途径和手段。附子的配伍减毒自古有之,如张仲景在《伤寒杂病论》中记载了四逆汤用干姜、炙甘草配附子,既可增强附子的强心作用,又可使其毒性大大降低。现代研究发现干姜、甘草、大黄等对附子的减毒作用不仅发生在体外,同时也影响其体内过程。附子配伍大黄首见于《金匱要略》。附子的辛热散寒,大黄的苦寒攻下,两者寒热

并用,相反相成,主治寒积便秘,体现了“去性存用”的特点。课题组统计了 266 首《中医方剂大辞典》所记载含大黄附子药对的方剂,发现随配伍比例的变化,配伍地位也有君臣佐使不同。所治证型也有所变化包括脾肾阳虚、寒实内结、脾气虚及脾阳虚、湿热蕴结等,总结后发现比例在 2:1 和 1:2 之间以温下并用,且多发挥泻下与温补共举的功能。并进一步对附子大黄治疗阳虚便秘时的最佳配比进行了筛选。大黄配伍附子减毒的体外研究中发现在煎煮过程中,大黄中含有鞣质,与附子配伍后可生成不为肠道所吸收的鞣酸乌头碱盐,从而佐制附子的毒性。研究还证实单煎与混组方中乌头碱的含量均随着大黄剂量的增加而减少,两者均呈线性相关,其解毒作用也随着大黄剂量的递增而增加^[18]。1) 配伍对附子体内药动学过程的影响研究:课题组进一步对大黄配伍附子的体内过程影响情况进行了研究。结果发现:与附子总生物碱低剂量单独给药的正常大鼠比较,大黄总蒽醌与附子总生物碱配伍(2:1)后低剂量给药的模型大鼠的 AC、MC、HC 的 AUC 明显降低, T_{max} 明显缩短, C_{max} 无明显变化;BAC、BMC、BHC、ACN 的 C_{max} 、AUC 均明显升高, T_{max} 明显延长。结果显示,大黄总蒽醌与附子总生物碱配伍(2:1)后,降低了大鼠体内双酯型生物碱的吸收量及作用时间,从而降低了附子的毒性;增加了毒性低的单酯型生物碱及醇胺型生物碱的吸收量及作用时间,从而增加了附子的疗效。大黄附子配伍给药与附子总生物碱单独给药高、中剂量对正常、模型大鼠灌胃后 AC、MC、HC 等上述成分的药动学参数变化与大黄附子配伍给药与附子总生物碱单独给药低剂量大鼠相似^[20]。2) 配伍对附子体内药效学过程的影响研究:现代药理研究表明,附子对肠道运动的影响可能是通过交感神经发生作用的,其具有胆碱样、组胺样、抗肾上腺素样作用,更适合治疗阳虚便秘^[21-22]。附子配伍大黄有温阳攻下、标本兼治阳虚便秘的作用。研究测定了附子治疗阳虚便秘配伍前后的胃肠激素变化情况。结果表明:附子总生物碱灌胃模型大鼠后,可改善大鼠体重食欲差、肛周污秽、活动减少等阳虚便秘症状;可明显升高各时间点的胃动素(MTL)、胃泌素(GT)和内皮素(ET)的浓度,对血管活性肽(VIP)的浓度变化无明显影响,提示,附子总生物碱或其体内代谢的产物可以通过刺激 MTL、GT 和 ET 的分泌来治疗阳虚便秘大黄附子配伍后,也可明显升高各时间点的 MTL、GT、ET 和 VIP 的浓度,提示,大黄附子配伍后可促进神经元释放递质作

用于肠道,刺激 MTL、GT、ET 和 VIP 的分泌,从而达到增效的作用。

3.2.3 附子治疗阳虚便秘的整合药动学/药效学分析 从药动学药效学研究,我们可以发现中药化学成分复杂,各成分间的药动学参数并不一致,并不能由某个成分的体内过程来表征一味中药,需要将各成分参数进行整合研究。在中药整合药动学研究的探索中,李晓宇等^[23]以三七总皂苷为模型药物,提出了以 AUC 为权重系数进行药动学参数的整合。严云良等^[24]运用总量统计矩分析法获取祛瘀清热颗粒中大黄酸与大黄酚在家兔体内的整体药动学特征。然而各成分在一个主体中存在很大的相关性,且 AUC 值与特定波长下各成分的响应有很大的关系。为避免各因素的交互作用并对其贡献进行多重叠加,在前期研究的基础上,我们提出了根据成分的相关性进行中药药动学整合的概念,并以附子体内过程研究为模型进行了探索性研究。研究首先对各成分之间的相关性进行分析,结果表明附子各成分药时浓度之间存在明显的相关性,继而用 PCA 分析进行分析降维,并进行数据的标准化,得到各组分对整体药动学的贡献率,进而整合得到整体药动学参数^[25]。研究表明:与正常大鼠比较,附子总生物碱和大黄蒽醌配伍灌胃后附子总生物碱的 7 种指标性成分在阳虚便秘大鼠体内的总入血量更大、代谢更快,说明附子总生物碱在阳虚便秘大鼠体内的吸收量增加、代谢加快、生物利用度增加。提示阳虚便秘的疾病状态会影响附子总生物碱在大鼠体内的药动学过程。通过主成分分析,还发现双酯型生物碱(乌头碱、新乌头碱、次乌头碱)的权重系数小,醇胺型生物碱(乌头原碱)的权重系数更小,单酯型生物碱(苯甲酰乌头原碱、苯甲酰新乌头原碱、苯甲酰次乌头原碱)的权重系数较大,说明单酯型生物碱的贡献率最大,提示单酯型生物碱可能是附子总生物碱中最主要的活性成分。我们进一步将此方法应用在了药效学的整合上^[26],并对整合后药动-药效学进行相关性分析后可知整合药效与整合药动学参数之间存在着较为对应的函数关系,说明经整合后的药动学可为临床给药提供一定的参考。

3.3 附子治疗心力衰竭的毒/效物质研究 附子主要用于“身凉肢冷,脉微欲绝”以“回阳救逆”。脉微欲绝与心力衰竭和休克有关,国内外学者围绕附子的强心作用,从临床到基础进行了系列研究,并取得了可喜的成绩。许多学者用不同的实验方法及不同的动物模型(如蟾蜍离体心脏,蛙心,豚鼠和兔的离

体心脏以及正常和心力衰竭猫、豚鼠和狗)均证明了附子的强心作用^[27-28]。但同时也有不少报道,认为附子同时存在心脏毒性。对于附子的“毒、效成分”,不同学者从各自的实验条件和得出的结果出发,得到了不同的看法和结论。虽然具有大量关于化学成分和药理作用的报道,附子治疗心力衰竭的药效物质基础以及作用机制却不甚明确。在前期的研究基础上,我们提出“附子治疗心阳虚慢性心力衰竭的药效物质基础是附子水溶性生物碱,而毒物质基础是脂溶性生物碱”的科学假说,并进行附子治疗心阳虚慢性心力衰竭的药效物质基础和作用机制的研究。

药理实验研究发现在正常大鼠体内实验时,附子脂溶性生物碱具有明显的毒性,在 12 mg/Kg 剂量时就能出现死亡,在急慢性心力衰竭大鼠体内,水溶性生物碱在治疗心力衰竭方面效果显著。给药后,心力衰竭大鼠的畏寒喜暖、弓背蜷缩、体毛枯疏、阴囊皱缩、睾丸回升、肛周污染、饮食减少、活动减少、反应迟钝、死亡及死亡时的表现(如腹水)等症明显减轻。与正常大鼠比较,心力衰竭大鼠灌胃附子水溶性生物碱后,可显著性降低各时间点大鼠血浆中 ANG-II、ALD、ANP、ET、NT-proBNP 水平。附子水溶性生物碱在正常大鼠和模型大鼠体内过程符合线性动力学特征,疾病状态可明显影响水溶性生物碱的体内过程^[29]。与正常大鼠比较,急慢性心力衰竭大鼠体内的盐酸多巴胺、尿嘧啶、去甲猪毛菜碱、尿苷、鸟苷、去甲乌药碱的 C_{max} 、 AUC_{last} 明显升高。结果显示,附子水溶性生物碱对大鼠急慢性均心力衰竭有一定的治疗作用,在对证的前提下,附子水溶性生物碱的血药浓度增加表明体内吸收增加,能达到更好的治疗效果。

代谢组学在中药的药效物质基础研究中有着广泛的应用。课题组采用 UPLC-Q-TOF-MS/MS 代谢组学结合多元统计分析和模式识别技术研究附子在治疗心力衰竭时的毒、效物质基础。脂溶性生物碱组 10 mg/kg 灌胃给药,水溶性生物碱组 2 g/kg 连续给药 1 周后,采集血浆样本,建立总离子流色谱图(TIC),对数据进行解卷积和峰对齐,数据归一化处理,然后进行主成分分析(PCA),偏最小二乘方-判别分析(PLS-DA),差异代谢物韦恩图(venn)分析,差异代谢物热图(heatmap)分析等,鉴定差异代谢物并进行毒效机制分析。鉴定得到 10 个代谢标志物:L-Arginine, L-Carnitine, Indoxylsulfuric acid, L-Tryptophan, L-Methionine, 1-Linoleoylglycerophosphocholine,

DL-pipecolic acid, Pyrrolidine, beta-Alanine, L-Valine。经通路分析,推测脂溶性生物碱的毒性可能与 Pantothenate and CoA biosynthesis(泛酸和辅酶 A 生物合成); beta-Alanine metabolism (β -丙氨酸代谢); Propanoate metabolism(丙酸代谢); Pyrimidine metabolism(嘧啶代谢); Valine, leucine and isoleucine biosynthesis(缬氨酸,亮氨酸和异亮氨酸生物合成); Valine, leucine and isoleucine degradation(缬氨酸,亮氨酸和异亮氨酸降解); Aminoacyl-tRNA biosynthesis(氨酰-tRNA 合成)等代谢通路有密切关系。慢性心力衰竭使大鼠机体的 Aminoacyl-tRNA biosynthesis(氨酰-tRNA 合成), Arginine and proline metabolism(精氨酸和脯氨酸代谢), Cysteine and methionine metabolism(半胱氨酸和蛋氨酸代谢)等发生紊乱。水溶性生物碱可通过调节慢性心力衰竭大鼠的氨酰-tRNA 合成,精氨酸和脯氨酸代谢,色氨酸代谢,及赖氨酸降解等代谢途径,对其发挥一定的治疗作用。

4 结语

中药具有多组分、多靶点的协同作用机制,在复杂疾病的治疗中具有其独特优势。由于中药复方成分及成分间及成分与机体的相互作用,中药的药动学研究应在中医药理论的指导下,充分借鉴和利用现代科学技术成果,推动其在中药毒效物质基础中的研究和应用。

参考文献

- [1] 彭成,肖小河,李梢,等. 中药“毒与效”整合分析的研究进展和前沿分析[J]. 中国科学基金,2017,31(2):176-183.
- [2] 叶祖光,张广平. 中药安全性评价的发展、现状及其对策[J]. 中国实验方剂学杂志,2014,20(16):1-6.
- [3] 温霞. 中药毒性反应与临床及时救治[J]. 中国医药导报,2008,5(12):149-149.
- [4] 朱永洙. 中药不良反应的应对策略[J]. 中国医药指南[J]. 2013,11(6):283-285.
- [5] 范欣生,段金廛,华浩明,等. 中药配伍禁忌理论探索研究[J]. 中国中药杂志,2015,40(8):1630-1634.
- [6] 李遇伯,局亮,邓皓月,等. 基于毒性整体早期评价的“十八反”中药配伍禁忌毒性表征的研究思路及方法[J]. 中国药理学与毒理学杂志,2015,(6):960-966.
- [7] 柏冬,王瑞海,刘丽梅. 近十年中药药代动力学新技术新方法概述[J]. 环球中医药,2016,9(7):891-895.
- [8] 李楠. “证、药、效”为基础的现代中药药动学研究及治疗药物监测的现状与展望[J]. 中国药师,2015,18(7):1140-1144.
- [9] 刘昌孝. 对中药现代化及中药国际化发展的思考[J]. 中国药房,2016,27(11):1441-1444.
- [10] 李川. 中药多成分药代动力学研究:思路与方法[J]. 中国中药杂志,2017,42(2):607-617.
- [11] 齐炼文,周建良,郝海平,等. 基于中医药特点的中药体内药效物质组生物/化学集成表征新方法[J]. 中国药科大学学报,

- 2010,41(3):195-202.
- [12]王广基. 药物代谢组学与个体化用药的精准医疗[J]. 药学进展,2017,41(4):241-244.
- [13]刘昌孝. 精准药理学:从转化医学到精准医学探讨新药发展[J]. 药物评价研究,2016,39(1):1-18.
- [14]彭成. 有毒中药附子、川乌、草乌的安全性评价与应用[M]. 成都:四川科学技术出版社,2014:1-17.
- [15]杨晓珊,吴锦俊,卢琳琳,等. 附子药代动力学研究进展[J]. 世界中医药,2014,9(2):171-174.
- [16]范丽丽,郑作文,杨柯,等. 毒性中药附子量效关系的实验研究[J]. 四川中医,2011,29(5):53-57.
- [17]李燕,赵梦杰,袁岸,等. 给药剂量对附子总生物碱在大鼠体内药代动力学特征的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2016,22(22):82-85.
- [18]巩仔鹏,陈颖,张瑞杰,等. 疾病状态下的中药药代动力学研究进展[J]. 中国中药杂志,2015,40(2):169-173.
- [19]杨媛. 附子水煎液在正常和虚寒小鼠体内血药浓度差异研究[D]. 北京:北京中医药大学,2008.
- [20]裴妙荣,段秀俊,裴香萍. 酸碱对药大黄与黄柏在大黄硝石汤中配伍的化学研究[J]. 中国中药杂志,2009,34(17):2312-2315.
- [21]周远鹏,江京莉. 附子研究VI、附子中乌药碱及其有关化合物的药理作用[J]. 中药药理与临床,1992,8(5):45-47.
- [22]张明发,范荣培,郭惠玲,等. 温里药兴奋离体肠管作用机制探讨[J]. 中药药理与临床,1990,6(3):15-17.
- [23]李晓宇,郝海平,王广基,等. 三七总皂苷多效应成分整合药代动力学研究[J]. 中国天然药物,2008,6(5):377-381.
- [24]严云良,戴晓燕. 总量统计矩法评价祛瘀清热颗粒中大黄酸与大黄酚在家兔体内的药代动力学特征[J]. 中国中药杂志,2014,39(3):520-525.
- [25]李燕,彦培傲,赵梦杰,等. 附子总生物碱在阳虚便秘模型大鼠体内的整合药代动力学分析[J]. 中国实验方剂学杂志,2017,23(1):79-84.
- [26]孙浩然,黄东旭,窦义臣,等. 足跖背动脉穿支逆行皮瓣修复前足软组织缺损 43 例[J]. 中华显微外科杂志,2017,40(3):234-236.
- [27]周远鹏,刘文化,附子对心血管系统作用研究的回顾及再评价(一)[J]. 中药药理与临床,2013,29(2):198-204.
- [28]周远鹏,附子研究的回顾和思考—生附子去毒和心血管活性部位或成分的研究(三)[J]. 中药药理与临床,2014,30(4):131-134.
- [29]李琳,平静. 附子毒-效关系探析[J]. 河南中医,2015,35(1):171-172.
- [30]王喜军. 中药药效物质基础研究的系统方法学——中医方证代谢组学[J]. 中国中药杂志,2015,40(1):13-17.

(2017-10-09 收稿 责任编辑:王明)

(上接第 2578 页)

- [70]越皓,皮子凤,宋凤瑞,等. 附子不同配伍药对中生物碱成分的电喷雾质谱分析[J]. 药学报,2007,42(2):201-205.
- [71]杨卓. 附子煎煮时间、给药剂量与毒性的相关性研究[D]. 成都:成都中医药大学,2005.
- [72]陈学习. 附子对病证动物模型基础毒性作用的实验研究[D]. 成都:成都中医药大学,2006.
- [73]张宏,彭成,余成浩. 附子煎煮时间、给药剂量与温阳功效的相关性研究[J]. 中国中药杂志,2007,32(20):2118-2123.
- [74]秦永刚,张美荣,张建平,等. 不同煎煮时间对附子强心作用及心脏毒性的影响[J]. 医学信息,2002,15(10):618.
- [75]Ye L, Gao S, Feng Q, et al. Development and validation of a highly sensitive UPLC-MS/MS method for simultaneous determination of a-

conitine, mesaconitine, hypaconitine, and five of their metabolites in rat blood and its application to a pharmacokinetics study of aconitine, mesaconitine, and hypaconitine[J]. Xenobiotica,2012,42(6):518-525.

- [76]Zhang H, Sun S, Zhang W, et al. Biological activities and pharmacokinetics of aconitine, benzoyleaconine, and aconine after oral administration in rats[J]. Drug Test Anal,2016,8(8):839-846.
- [77]Gao E, Yu X, Liu T, et al. Comparative study on effects of single and multiple oral administration of mungbean (*Phaseolus radiatus* L.) seed extract on the pharmacokinetics of aconitine by UHPLC-MS[J]. Biomed Chromatogr,2014,28(10):1313-1319.

(2017-10-09 收稿 责任编辑:王明)