

血清药物化学及其在功能性食品研发中应用展望

丁金龙, 郭姣, 朴胜华

(广东药学院中医药研究院, 广东 广州 510006)

摘要: 简要介绍了新兴学科血清药物化学的发展历程、学科理论基础、研究范畴及其实践研究概况, 阐述了其在中药药效物质基础研究和新药开发中的积极意义, 并展望了其在功能性食品研发、特别是在食品功能因子研发中的应用前景。

关键词: 血清药物化学; 功能性食品; 食品功能因子

中图分类号: TS218; 文献标识码: A; 文章编号: 1673-9078(2008)06-0613-04

Serum Pharmacochemistry and Its Prospective Application on Research and Development of Functional Food

DING Jin-long, GUO Jiao, PIAO Sheng-hua

(Institute of Traditional Chinese Medicine, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, China)

Abstract: The development, theoretical foundation, study area and research progresses of serum pharmacochemistry were reviewed in this paper, and the important meaning of serum pharmacochemistry in the basic research of effective materials in traditional Chinese medicine and the development of new drugs were also described. Additionally, its prospective application in the research and development of functional food was also analyzed.

Key words: serum pharmacochemistry; functional food; functional food factor

血清药物化学是上个世纪 80 年代新兴的一门科学, 是以药物口服给药后血清为研究对象, 按与传统药物化学相同的研究方法, 多种现代技术综合应用, 从给药血清中分离、鉴定药源性成分, 研究血清药源性成分与传统疗效的相关性, 阐明药物体内直接作用物质及其体内动态过程的应用科学。经过二十年的发展, 血清药物化学得到日益广泛的研究和应用, 已成为中药药效物质基础研究的有力手段, 亦成为指导新药开发的一种有效方法^[1-2]。

1 血清药物化学的发展历程

1988 年, 日本学者田代真一基于“人体胃肠道中寄生菌群能够通过水解苷类物质获得能量来源, 中药产生生物活性的成分可能是中药经过菌群代谢之后的产物的想法, 提出了“血清药物化学”的概念^[3]。但概念提出后很长一段时间都很少见有相关研究报道。1994 年鹿野美弘、王喜军、王莎莎等人先后发表了有关茵陈蒿的血中移行成分及药代动力学、口服远志提

收稿日期: 2008-02-30

作者简介: 丁金龙 (1976-), 男, 助理研究员, 博士, 主要研究方向: 中药化学与功能性食品

通讯作者: 郭姣 教授, 主任医师

取物后血清中活性成分分析的研究论文^[4-5], 使血清药物化学的工作被真正付诸实践。此后王喜军等进行了大量血清药物化学的实践研究工作, 1997 年, 发表了“中药及中药复方的血清药物化学研究”一文; 2001 年发表了“中药血清药物化学的理论与实践”一文, 完成了“中药血清药物化学方法的建立与实施”的系统研究工作 (荣获 2002 年度国家科技进步二等奖), 使中药血清药物化学的理论及方法实现了系统化及规范化^[6]。从此, 血清药物化学的研究逐渐进入了一个全新的局面, 并得到了日益快速的发展。

2 血清药物化学的理论基础与研究范畴

2.1 理论基础

传统中药多为口服给药, 口服后, 药物成分或经过消化道直接吸收入血液; 或经消化液、消化酶及肠内菌群的作用分解成次生代谢产物被吸收入血液; 或经肝微粒体酶代谢成有活性的代谢产物。无论经过上述何种途径, 其有效物质必须以血液为介质输送到靶点, 从而产生作用。因而给药后的血清才是真正起作用的“制剂”, 血清中含有的成分才是中药的体内直接作用物质^[2]。其组成包括: (1) 中药所含成分的原形; (2) 中药所含成分的代谢产物; (3) 药物有效成分经

血液运转而使机体应激产生的生理活性物质,如激素类、递质等,血液中本身并无此类成分。因而中药的药效物质基础必须在给药后的血清组成中进行探讨(直接刺激胃肠道药物及外用药除外)。血清药物化学正是基于以上理论而建立和发展的。

2.2 研究范畴

血清药物化学的研究目的决定其研究范畴包括以下几方面:口服样品成分分析及品质评价;实验动物的选择;给药方案的确定;采血时间及采血方式的确定;含药血清样品的制备;血清样品分析方法的选择;血中移行成分的制备;血中移行成分与中药传统疗效相关性研究;代谢产物及代谢途径研究;中药及复方的药代动力学研究。中药血清药化学主要研究对象是动物给药血清中药源性小分子物质及其次生代谢产物。

3 血清药物化学对中药物质基础研究和新药

开发的意义

3.1 对中药药效物质基础研究的意义

血清药物化学作为研究中药、特别是复方中药物质基础和作用机理的一种新思路,与传统的体外药效物质基础研究方法相比,具有特别的优点:(1)可以排除或降低中药制剂本身许多理化性质和其它因素的干扰。中药中化学成分非常丰富、复杂,对其进行系统的分离、纯化和鉴定本身就己是一个巨大的工程;而且中药制剂中各种电解质、鞣质、不同的 pH 值、渗透压等都会给中药物质基础研究带来很多的干扰;而给药后的血清中药源性成分相对简单许多,制剂本身的许多干扰因素也可避免,从而可以提高研究的针对性,显著减少研究的工作量并降低研究成本,大大提高研究的工作效率。(2)可以避免直接体外实验可能得出的错误结论。药物口服要经过吸收、分布、代谢等一系列过程,在这些过程中,有些直接体外药理实验有效的成分,存在不能被吸收或代谢后失活的可能;而有些成分在体外试验中无效,而经吸收代谢后可转化为活性成分,或通过神经体液系统而发挥药效,因而体外研究并不能完全反映药物的药效物质基础。

不过,血清药物化学的研究也有一定的局限,其主要适用于研究通过血液而起治疗作用的中药,如治疗糖尿病、调节内分泌、降血脂、改善或治疗动脉硬化、抗病毒等药物,而对于一些有效成分不通过血液起作用的药物,则不能用此方法,如一些外用药和直接刺激胃肠道药物如泻下药芒硝、大承气汤等^[2,6]。

3.2 对新药开发的意义

以中药及复方为基础,优化原处方、改善剂型,或是提取、富集其中有效成分开发新药,一直是新药开发的一个重要途径。根据血清药化学的方法分析血清中外源性的小分子物质及其次生代谢产物,同样是指导新药开发的一条较好的思路。利用血清药物化学研究获得的功效物质及其作用机理,可以研制出有效物质明确、作用机理清楚、质量稳定可控的创新药物。而且,如果能够发现某种方剂中并不存在的化学小分子物质在给药后出现在血清中,那么鉴定出的这种小分子物质的结构就有望成为未来先导化合物的雏形;如果进一步能够阐明这种小分子的产生过程和机制,那么就有可能通过研究类似的转化过程而设计该类药物的生物合成路线,这样该类药物的生产工艺就不会仅仅停留在化学合成上。因而中药血清药物化学为新药开发提供了一条快速、准确的捷径^[1]。

4 血清药物化学的实践研究

血清药物化学概念提出 20 年来,不少学者对其进行了不懈的探索。田代真一等用该方法分别对柴苓汤、三黄泻心汤、小青龙汤、补中益气汤、小柴胡汤及单味中药进行了研究;黑川昌彦等运用此方法对 142 种汉方药进行了筛选,结果发现了 32 种有抗单纯疱疹病毒活性的药物^[7];Wang S 等进行远志的血清药物化学研究,从中发现了远志镇静催眠的药效成分 TMCA 及其体内代谢物 M-TCMA^[5];杨奎等也运用血清药化学对系列川芎药物展开了一系列的研究^[8];进入 21 世纪以来,血清药物化学在单味中药及复方中药的研究报道数量更呈现出快速增长的趋势。

4.1 单味中药的血清药物化学研究

杨波等^[9]开展东北红豆杉的血清药物化学研究并结合药效学验证,发现其血中主要移行成分紫杉醇、紫杉脂素、异紫杉脂素、紫杉宁、三尖杉酯碱、银杏双黄酮等物质为北红豆杉的药用有效部位群。

王喜军等对茵陈蒿展开研究,发现其给药血清中主要药源性物质 6,7-二甲氧基香豆素,并通过药效学试验发现其具有利胆、抗炎、利尿、降血脂等一系列茵陈蒿生药的药效,从而证明其是茵陈蒿的有效成分^[10]。此外,他们还还对越桔茎叶展开研究,结果发现熊果苷和秦皮苷被吸收入血,而且药效试验证明它们的活性与越桔疗效有相关性,从而表明秦皮苷和熊果苷为越桔茎叶的体内药效物质^[11]。

王亚丽等^[12]对当归的血清药物化学研究,发现其给药血清中,藁本内酯二聚物、藁本内酯、*z*-Butylidene-

phthalide 等 5 个物质的相对含量比原药中高, 分析这些成分有较高的生物活性。

此外, 还分别有许多学者对地黄^[13]、土茯苓^[14]、补骨脂^[15]等中药材展开血清药物化学研究, 并取得一些可喜成果。

4.2 复方中药的血清药物化学研究

王喜军等对复方安替威胶囊展开研究, 结果发现其口服给药血清中产生 19 个药源性成分, 其中 5 个为新产生的代谢产物, 14 个为原方成分直接入血; 通过体外抗 SARS 病毒实验证实, 以这 19 个血中移行成分为主的有效部位群是复方安替威胶囊抗 SARS 病毒的药效物质基础; 并且发现绿原酸、黄芩苷既是入血的主要成分, 也是众多代谢产物的前体化合物, 因而推测它们最有可能成为药效的物质基础^[16-17]。

王喜军等^[18]利用血清药物化学还进行了茵陈蒿汤配伍规律的研究。结果检测并鉴定了茵陈蒿汤大鼠血中移行成分 21 个; 其中有 8 个成分只有在茵陈蒿汤全方配伍的情况下才能被机体吸收, 而这 8 个成分大都具有较强的保肝利胆活性。从而说明方剂为“有制之师”, 并非药物间的简单加合, 只有在科学配伍的前提下, 才能使需要的有用成分优化吸收; 同时运用中药血清药物化学可进行方剂配伍规律研究。

笔者等人近日也开展了具有抗病毒等多种疗效的复方中药克感利咽口服液的血清药物化学研究, 并从动物给药血清中检测出黄芩苷等 13 个药源性物质, 其中 9 个为原方成分直接入血, 4 个为新产生的代谢产物。这些药源性物质中部分成分已有许多明确的文献报道具有抗病毒活性, 从而为该药的抗病毒药效物质基础研究奠定了良好基础。此外, 这些药源性物质的探明, 还在一定程度上验证了该方君臣佐使方解的科学性。

此外, 还分别有学者对六味地黄丸^[19]、生化汤^[20]、复方五仁醇胶囊^[21]、冠心 II 号煎剂^[22]、银翘散^[23]、归苓片^[24]等复方中药展开血清药物化学研究。

5 血清药物化学在功能性食品研究中应用展望

望

随着社会和经济的迅速发展以及世界各国对环境和健康的日益关注, 回归自然、崇尚绿色、健康饮食成为新的过任消费潮流, 天然、安全、有效的功能性食品在各国已成为一大热点。功能性食品发展至今, 大体形成了三代产品。第一代产品仅根据食品中各类营养素和其他有效成分的功能来推断其保健功

能, 这些功能没经何试验验证。目前欧美各国已将这类食品列入一般食品, 我国在《保健食品的管理办法》实施后也不再批准这类保健食品。第二代产品是经过动物和人体试验证明其具有一定生理调节功能的食品。目前这类产品在我国功能性食品市场上占绝大多数。第三代产品则是经过人体及动物试验证明其具有某种生理调节功能, 而且具有该功能的功能因子的结构、含量及作用机理都已明确。目前发达国家功能性食品主要为第三代产品; 而我国市场上第三代产品还仅占少数, 而且功能因子多数从国外引进。为了满足广大消费者的健康饮食需求, 也为了使功能性食品走出国门并与国际接轨, 我国必须大力发展第三代功能性食品。但是, 要大力发展第三代功能性食品, 首先必须大力进行食品功能因子的研发^[25-27]。在这方面, 血清药物化学将成为一种有力手段和有效方法。

在几千年药食同源理念指引下, 传统的中医药养生保健理论是指导我国功能性食品研发最具影响力的基础理论; 而中医药特色则是我国功能性食品在国际上最鲜明的特色之一。近些年, 富含食品功能因子的各种天然产物、特别是药食两用的中药资源已成为我国开发功能性食品的资源宝库^[28]。对这些年我国已注册的近万种国产保健食品进行分析统计, 亦发现其中以中药材为原料的产品占绝大多数。因此, 我国食品功能因子的研发, 目前相对快捷有效的途径主要有两条: 一是大力从各种天然产物、特别是药食两用的中药资源中寻找食品功能因子; 二是加强对第二代功能性食品的功效物质基础的研究, 探明其中的功能因子。而在这两个方面, 血清药物化学都大有用武之地。

其实, 功能食品中的功能因子, 与中药中的药效活性成分基本类似, 特别是对于一些药食两用中药资源, 其针对相同功效的药效活性成分与食品功能因子, 根本就是同样的化学物质, 只是由于行业不同造成用词差异。上述食品功能因子的两条研发途径分别类似于单味中药和复方中药药效物质基础的研究。因而, 完全可以参考中药血清药物化学研究方法进行药食两用中药资源和第二代功能性食品中功能因子的研发。在血清药物化学研究获得血清“药源性”化学物质的基础上, 再结合适当的“药源性”化学物质的功效试验, 即可相对高效地筛选出食品功能因子。而且, 与传统的体外食品功能因子筛选方法相比, 由于动物口服后的血清中“药源性”化学成分较原药(或原食品)简单许多, 可以大大缩小功能因子的筛选范围, 从而提高了研究的针对性, 将会显著减少研究工作量并降低研究成本。

因此,随着功能性食品产业的迅速发展和巨大的市场需求,进行功能性食品研发、特别是食品功能因子的研究与开发,将成为今后血清药物化学的一个重要研究发展方向;而血清药物化学亦将成为功能性食品研发的重要方法和手段。

参考文献

- [1] 李萍.中药血清药物化学对中药现代化的意义[J].中国药业,2007,16(2):58
- [2] 王喜军.中药及中药复方的血清药物化学研究[J].世界科学技术—中药现代化,2002,4(2):1-4
- [3] 田代真一.“血清药理学”と“血清药化学”—汉方の药理学がい始まつた药物血中浓度测定の新しい世界[J].TDM 研究,1988,(5):54
- [4] Yoshihiro K, Wang XJ, JunkoS, et al. Pharmacological properties of galenical preparations(IX, X) pharmacokinetics study of 6,7-dimethylesculetin in rats [J]. J Tradit Med, 1994, 11(3): 176
- [5] Wang S, Kozuka O, Kano Y. Pharmacological properties of galenical preparations(X, V, II): Active compounds in blood and bile of rats after oral administration of extracts of Polygalae Radix [J]. J Med. Pharm. Soc. WAKAN-YAKU, 1994, 11(1): 44
- [6] 王喜军.中药血清药物化学的研究动态及发展趋势[J].中国中药杂志,2006,31(10):789-792
- [7] 贺玉琢.日本汉方药“血清药理学”、“血清药化学”的研究概况[J].国外医学—中医中药分册,1998,20(5):3-7
- [8] 杨奎,郭力,周明眉,等.中药血清药化学与中药血清药理学协同研究方法初探[J].中药药理与临床,1998,14(4):41-44
- [9] 杨波,吴向美,左军.东北红豆杉抗肿瘤有效部位的活性研究[J].中医药学报,2001,29(3):46
- [10] 王喜军,李廷利,孙晕.茵陈蒿汤及其血中移行成分 6,7-二甲氧基香豆素的肝保护作用[J].中国药理学通报,2004,20(2):239
- [11] Wang X J, Sun H, Fan Y L. Analysis and bioactive evaluation of the compounds absorbed into blood after oral administration of the extracts of Vaccinium vitis-idaea in rat [J]. Bio. Pharm. Bull., 2005, 28(6): 1106
- [12] 王亚丽,梁逸曾,陈练,等.当归活性成分的血清药物化学研究[J].现代中药研究与实践,2004,18(增):75-79
- [13] 丁岗,王振中,章晨峰,等.茯苓中三萜酸类成分 HPLC 指纹图谱的初步研究[J].中国中药杂志,2002,27(10):756-758
- [14] 唐泓皓,王伟,刘斌,等.单味中药土茯苓血清药物化学的初步研究[J].中华中医药杂志,2005,20(6):342-343
- [15] 王宇卿,闫明,陈文,等.补骨脂血清药物化学的初步研究[J].中国新药杂志,2008,17(5):396-399
- [16] 曹洪欣,王喜军,于友华,等.中药复方安替威血清药物化学和抗 SARS 病毒试验研究[J].中国中药杂志,2004,29(3):281-282
- [17] 王喜军,张宁,曹洪欣,等.复方安替威胶囊大鼠血清药物化学的初步研究[J].中国中药杂志,2006,31(18):1538-1540
- [18] 王喜军,孙文军,孙晖,等.茵陈蒿汤不同配伍变化对大鼠血中移行成分的影响[J].中国天然药物,2008,6(1):43-47
- [19] 王喜军,张宁,孙晖,等.六味地黄丸的血清药物化学研究[J].中国天然药物,2004,2(4):219-222
- [20] 宋金春,曾俊芬,胡传芹,等.生化汤的血清药物化学研究[J].中国药理学杂志,2005,40(13):977-979
- [21] 张兵,窦志华,罗琳,等.复方五仁醇胶囊含药血清药源性成分分析[J].交通医学,2006,20(3):279-281
- [22] 甘洪全,梅其炳,王雁梅,等.健康志愿都口服冠心病 II 号煎剂后血清中药物化学成分变化研究[J].中国药房,2006,17(3):173-177
- [23] 姜霞,何再安,刘焱文.银翘散血清药物化学研究[J].湖北中医学院学报,2007,9(4):15-16
- [24] 曹艺,朱丹妮,林志宏,等.归苓片血清药物化学研究(1)[J].中国药科大学学报,2007,38(6):519-522
- [25] 刘媛,王健,白殿海.中国功能性食品的现状和策略[J].河北北方学院学报,2007,23(6):48-50
- [26] 马毓霞,王勇,高阳.我国功能食品发展的现状与趋势[J].中国食物与营养,2005,(4):32-34
- [27] 熊双丽.功能性食品的发展及研究新动向[J].安徽农业科学,2007,35(11):3356-3357
- [28] 张炳文,郝征红,王建军,等.对药食两用生物资源研发的創新思路探讨[J].中国调味品,2006,(4):9-14