

中药药物动力学研究

□ 王宁生* 宓穗卿

(广州中医药大学临床药理研究所 广东 广州 510405)

摘要 尽管中药药物动力学的研究方法或对中药药物动力学研究结果的分析和评价都存在许多困难和难题, 中药药物动力学的研究仍然取得了较大的进展。在分析技术方面已较多地采用了色谱分离技术联用相应的检测手段, 使分析方法专一灵敏; 在药物动力学的研究方法方面, 除血药浓度测定法的中药药物动力学研究外, 根据中药(复方)组成和作用特点, 有探讨研究生物效应法(药效、毒效)应用的理论和实践, 也有将药物动力学与药效学相结合的方法(PK/PD)引入到中药药物动力学的研究; 同时也开始注意到中药体内的代谢转化以及中西药合用发生药物代谢动力学和药效学的相互作用, 这些都是中药药物动力学研究的重要内容。

关键词 中药药物动力学 药物动力学方法 中药代谢

中药药物动力学(或中药代谢动力学)的研究对中药方剂组方原理解释、中药制剂的处方设计、制备工艺的筛选、制剂质量的体内体外考察以及中药的临床药理研究、评价等都有重要的作用。

中药所含成分复杂, 有些成分化学结构不明, 加之中药药理作用的多样性, 这无论对所含成分的确认、检测, 还是对中药药物动力学的研究方法或对中药药物动力学研究结果的分析和评价都带来较多的困难和难题。尽管如此, 中药药物

动力学的研究还是取得了较大的进展。如在分析技术方面已较多地采用了色谱分离技术联用相应的检测手段, 使分析方法专一灵敏, 如GC-FID, GC-MS(气相色谱-电子俘获、质谱检测器), HPLC-UV, -FLU, -ECD, -ELSD, -MS(高效液相-紫外、荧光、电化学、蒸发光散射、质谱检测器)等; 在药物动力学的研究方法方面, 根据中药(复方)组成和作用特点, 有探讨研究生物效应法(药效、毒效)应用的理论和

实践; 也有将药物动力学与药效学相结合的方法(PK/PD)引入中药药物动力学的研究; 同时也开始注意到中药体内的代谢转化以及药物相互作用等研究。

1 药浓度测定法的中药药物动力学研究

受试对象给药后在一定的时间和时间间隔内采集体液样本(血、尿或唾液), 以适当的分析检测技术对其中一种或数种成分进行定量检测, 然后以恰当的药物动力学模型对所得数据进行拟合处理。

1.1 有效单体(成分)的药动学研究 受试药(研究对象)是药

*作者简介 王宁生, 男, 教授, 博士研究生导师。广州中医药大学临床药理研究所所长, 国家新药(中药)安全性评价研究重点实验室主任。

理作用及分子结构明确的单体化合物,无论在体液中药物浓度的检测方法或药物动力学研究中的数据处理、模型拟合等,都有较成熟的方法和经验,且有较多的参考资料,因此研究报导也较多。

1.1.1 毛冬青甲素的药物动力学
毛冬青甲素(Ilexonin A, IA)是由中药毛冬青(*Ilex pubescens* Hook. Et Arn.)提取经琥珀酰化而得的五环三帖类化合物。健康志愿者按随机交叉设计分组,单剂量静注或口服 IA,两次试验间隔为两周,用 HPLC-UV 检测血药浓度,二房室模型描述 IA 体内动力学过程^[1]。研究是以房室模型方法(Compartment mode)进行 IA 的药代动力学分析,也用统计矩法(Statistic Moment)求得口服 IA 的参数 MRT 和 VRT。统计矩分析法的特点之一是不需要动力学的数学模型,只是对所得的血中药物浓度-时间曲线作简单的数值积分运算,即能求得各动力学参数和描述药物在体内的处置过程。但必须注意, MRT 和 VRT 是与剂量有关的动力学参数^[2]。

1.1.2 穿心莲制剂的生物利用度
以穿心莲叶中含量较高且毒性较低的穿心莲内酯为检测指标,研究比较了按传统工艺生产的穿心莲丸和以新工艺生产的穿心莲极细粉胶囊两种制剂的生物利用度。由于穿心莲极细粉增加了有效吸收的接触面积,从而大大增加了穿心莲内酯的溶出速率和体内的吸收速率,而使穿心莲极细粉胶囊的穿心莲内酯峰浓度明显高于穿心莲丸,达峰时间明显短于穿心莲丸,且 24 小时内

血药浓度曲线下面积明显大于穿心莲丸。结果显示,穿心莲叶经极细粉工艺制成的胶囊制剂,其难溶性活性成分穿心莲内酯在吸收速度和吸收程度上明显优于传统工艺生产的穿心莲丸^[3]。

1.1.3 冰片体内动力学过程
气相色谱法(GC-FID)检测大鼠灌服冰片后血清和脑组织中冰片浓度,把脑组织当作一个相对独立的系统,对冰片的体内过程进行动力学分析,探讨、比较冰片在脑内和血清中的药代动力学特征,研究冰片对血脑屏障的作用。研究结果显示,冰片在胃肠道吸收迅速,极易透过血脑屏障进入脑组织,在脑内浓度与血清浓度有较高比值,脑内分布相半衰期是血清的三倍,但脑组织和血清冰片的消除速率常数相近,表现为冰片在脑组织和血清中的浓度同时平行下降,因此不会有冰片在脑内积蓄现象产生。把脑组织看作一个相对独立的系统探讨,比较冰片脑内和血清中动力学过程的特点,对进一步研究冰片的药理作用特点及其体内过程,无论在实验方法学方面还是在论证依据方面都有积极意义^[4]。

1.2 中药(复方)中有效成分的药物动力学研究
这类研究受试药是中药(复方)煎剂或中药(复方)制剂(提取物)或中药的有效部位。样品中成分的检测及药物动力学研究方法与有效单体药物动力学研究类似,近年来这方面研究与应用实际相结合,有较多的报道,如比较制剂的生物利用度,解释中药的组方原理,指导和考察制剂的制备工艺,解释临床疗效等。

1.2.1 小青龙汤的药物动力学
矢船明史等对健康志愿者单剂量口服小青龙汤提取剂(由麻黄、芍药、生姜、甘草、肉桂、细辛、五味子、半夏等经水提取的干燥制剂)以 GC-MS 检测血浆中麻黄碱的浓度,发现受试者间血药浓度有较大的差异(个体间的变异),应用群体动力学的方法,用一房室和二房室药动学模型求算了麻黄碱的药物动力学参数,并以“最小 AIC 准则”(Akaike's information criterion, 赤池信息准则)对所选用的两种模型进行了比较,认为用一房室模型来描述小青龙汤中麻黄碱的体内动力学过程更为合适些,同时还求算了多次给药后血中麻黄碱浓度的模拟实验结果。

群体动力学(Population Pharmacokinetics)即药物动力学的群体分析方法,其定量的考察群体(志愿者或患者)中药物浓度的决定因素,即群体药物动力学参数,包括群体典型值,固定效应参数,个体间变异,个体自身变异。群体分析方法是用药代动力学的基本原理,结合统计学方法研究群体参数的分布特征,即群体典型的药动学参数和群体中存在的变异性(确定性变异和随机性变异)。
①群体典型值:能表征群体特性的药动学参数,常以参数的平均值表示;
②确定性变异:对药物处置影响相对明确和固定的因素,如受试者(患者)生理、病理、遗传等因素;
③随机性变异:不同的实验方法,受试者(患者)自身随时间的变化,应用模型设定的误差等造成的变异。

1.2.2 秦皮煎剂的药物动力学

秦皮甲素 (Aesulin), 秦皮乙素 (Aesculetin) 是中药秦皮 (木犀科植物小叶白蜡树 *Fraxinus bungeana* DC 的树皮) 的主要有效成分, 它们都具有香豆素类母体结构。用 β -环糊精 (β -CD) 包含法, 秦皮甲素、秦皮乙素作为客体分子, 嵌入 β -CD 空腔内形成包含物, 使之溶解度增大, 相互碰撞机率减少, 荧光量子效率提高, 荧光强度增强, 对秦皮甲素、秦皮乙素进行微量检测。检测不同时间秦皮甲素、秦皮乙素的血药浓度, 按二房室处置模型, 求解出药代动力学参数^[6]。中药所含成分复杂, 单味中药就含有多种化合物, 其中有的是同类化合物 (基本母核一致的同类化合物), 相同类型的化合物往往具有某些相近的药理作用。秦皮甲素、乙素同属香豆素类结构药物, 结构相近, 在药理作用上有相互协同作用; 但两者在体内动力学的表现仍有较大的差别。

1.2.3 银杏制剂中黄酮化合物的药代动力学和制剂的相对生物利用度比较 银杏制剂中含有黄酮和内酯两类有效活性成分, Wojcicki 等作了银杏制剂中黄酮化合物的药代动力学及其制剂的相对生物利用度的比较研究。健康志愿者单剂量交叉口服同剂量的银杏胶囊、滴丸、片剂。以胶囊为标准制剂, 分别测定了制剂黄酮化合物中的槲皮素, 山奈酚, 异鼠李素的血药浓度, 发现胶囊中所含的三个黄酮化合物的 T_{max} 均较其它两制剂大, 滴丸所含的三个黄酮化合物的 AUC 较其它两个制剂的大, 但三制剂 AUC 无

显著差异, 制剂所含的黄酮化合物为生物等效^[7]。

1.2.4 银杏制剂中内酯的药代动力学 健康志愿者 (空腹或餐后) 单剂量交叉口服或静注相同剂量的银杏提取物或银杏注射液, GC/MS 检测血浆和尿中的银杏内酯 A、B 和白果内酯的浓度 (量), 结果显示: 食物对三个内酯的 AUC 没有影响, 但延迟内酯的 T_{max} ; 三个内酯的消除半衰期 ($T_{1/2}$) 和平均滞留时间 (MRT) 有明显差异^[8]。中药制剂 (或有效部位) 可能含有多个活性成分, 它们在药物动力学上也可能存在差异。银杏内酯成分在药物动力学上的差异对临床用药会产生何种影响, 目前虽然不清楚, 也无特别的报导, 但应注意和关注中药制剂中由于各成分在药物动力学上的差异而可能引起临床上的特殊反应。

1.2.5 积雪草提取物多次给药的药代动力学 健康志愿者按随机交叉试验设计方案, 口服给予积雪草 (*Centella asiatica*) 提取物 (积雪草总三萜) 一次或连续七天, 每天两次 (达稳态), 两次试验时间间隔为 21 天。比较了一次给药后积雪草酸 (Asiatic acid) 的 $T_{1/2}$ 、 $AUC_{0 \rightarrow \infty}$ 和多次给药后稳态时的 $T_{1/2}$ 、 $AUC_{\tau \rightarrow (n+1)\tau}$, 结果发现, 稳态时上述两项参数值均大于一次给药后的参数值。这是由于部分积雪草甙 (Asiaticoside) 在体内代谢转化成为积雪草酸之故。目前中药药动力学研究多为一次给药的情况, 未注意到多次给药后药物在体内的代谢变化^[9]。通常一种药物一次给药后的 $T_{1/2}$ 、 $AUC_{0 \rightarrow \infty}$ 与其达稳态时的 $T_{1/2}$ 、

$AUC_{\tau \rightarrow (n+1)\tau}$ 相同。由于积雪草制剂中所含不是单一的积雪草酸而是积雪草总三萜 (一种混合物), 一次给药尚未显示出积雪草制剂中积雪草甙 (Asiaticoside) 在体内代谢转化成为积雪草酸的积蓄过程。目前中药药动力学研究多为一次给药的研究, 未注意到多次给药的药动力学研究和药物在体内的代谢变化。

由于中药成分的复杂性及药理作用的多样性, 有认为中药 (复方) 是一个天然组合的化学库, 并具有多靶作用机制, 因此以制剂中某一成分的药物动力学研究作为该制剂 (有效部位) 的药物动力学研究结果, 有其一定的局限性。有时被检测的成分不一定是该制剂的有效活性成分或唯一的有效活性成分, 所以检测成分的药物动力学也就不一定能代表其它成分的体内过程, 而且口服制剂还有可能因肠道菌丛或肝脏药酶的作用及生药物的代谢转化, 产生活性代谢物质。对中药制剂药物动力学的研究、评价, 可为药物临床应用提供相关信息, 但必须注意, 所研究的对象应是该中药中产生药效作用或引起毒性反应的相关成分。

2 生物效应法的中药药物动力学研究

在一定的条件下, 体内的药量与药物的效应存在着相应的关系, 效应的变化可反映不同时间体内药量的变化。因此以生物效应 (药效、毒效) 为指标的药物动力学研究, 其既能反映中药中多种成分的协同和综合效应, 又能反映药物的量在体内的变化情况, 这对中药药物动力学的研究有一定的现实意义

义,也可提供一些有价值的药物动力学参数。

2.1 药理效应法 药物进入体内后,受到多种因素和环节的影响会发生变化,如药物的代谢变化,药酶的活性变化,机体的生理、生化调节等。一些整体的药理效应强度是可以测定的,按信息论原理将药物的量(浓度)变化作为输入信息(Input),将整体的药效变化作为输出信息(Output),应用适当的模型进行药物动力学研究。

药物的药理效应(作用)的出现及其强弱变化与药物在体内量的变化相关,设药物在体内的处置过程呈线性关系,药物在作用部位(靶点)的药量(浓度) $Q_{(t)}$ 与给药剂量 D 成正比,而 $Q_{(t)}$ 与药效强度 E 有对应的函数关系

$$Q_{(t)} \propto D \quad Q_{(t)} = f[E_{(t)}]$$

在给药后某时刻靶点的药量 $Q_{(t)}$ 与此时刻的药效强度 E 之间的函数关系可用给药剂量与 E 的关系表示 $D = f[E_{(t)}]$

分别以鲜酵母致发热大鼠的解热效应和以二甲苯致小鼠皮肤毛细血管通透性增高的抑制作用为药效指标,探讨了麻黄汤、桂枝汤、银翘散、桑菊饮的药物动力学,并对相应药动学参数作了比较,研究认为:所得结果能较好地解释中医药理论;进行时间-效应观察时,给药剂量宜用临床的等效剂量;同一方剂的不同药理效应应具有不同的物质基础^[10,11]。

药效作用的量化是药理效应法研究的关键。许多药效作用不易量化或不能量化,某些药效作用指标

虽可量化,但指标的改变是药物作用于机体复杂的调节系统后的结果。实际上,药理效应法是一种间接的方法,是从药理效应反推到血药浓度(药量),由于血药浓度和药理效应之间的关系受许多因素的影响或干扰,两者间的关系不是一种简单的线性关系,或不成线性关系,因此得到的动力学参数有时也可能发生偏离和变化。

以药理效应为指标的药物动力学研究指标的选择应该是:①能方便、正确地测得和量化;②能较快恢复的可逆反应的量反应指标(以得到连续变化的药效强度);③指标的变化对药物量(浓度)应相对敏感;④指标应与实验(临床)治疗作用直接相关或有较好的相关性。

2.2 药物积蓄法 以动物急性死亡率测定药物体内累积量,再以时间对药物体存百分率的变化进行数据拟合和药动学计算。即将药物动力学中多点动态测定的原则与动物急性死亡率测定药物积蓄的方法结合起来,用多组动物、按不同时间间隔给药,求出不同时间的体存百分率的动态变化,以此计算药物动力学参数。有用药物积蓄法求测中药煎剂、制剂的表观药物动力学参数,认为对一些毒剧药(马钱子、乌头等)药理作用反应迅速而明确时,可用口服给药途径代替腹腔给药。

2.3 药理效应法和药物积蓄法的区别 药理效应法和药物积蓄法虽均属生物效应法,但两者有根本的区别:药理效应法所选择的指标是量反应指标(药物作用强度的变化),曲线类型为量反应S型曲

线,反应指标有一个连续变化的过程;药物积蓄法所用的指标是质反应指标(药物作用阳性率出现的频率),曲线类型为质反应S型曲线,反应指标没有过渡阶段。因此在实验设计时,应考虑两种反应的特点,才能得到正确曲线,求算药物动力学参数。

对生物效应法的研究方法和应用实践,许多学者也提出了一些看法和建议:①以药理效应法进行中药药物动力学研究,理论上是可行的,测得的参数建议称为“表观动力学参数”;②药物积蓄法具有非特异、通用的性质,只要能使动物急性致死的药物都可用此法估计其药物动力学参数;③药物积蓄法对于一些药效指标难以量化或含毒性药物的中药(复方)有较好的适应性;④药理效应法与毒性法结合,可估算出安全有效的治疗窗带,并可了解药物的有效成分和毒性成分是否一致;⑤同一方剂不同的药理效应具有不同的作用物质基础,同一方剂其药理效应指标不同,所得相应动力学参数有较大差异;⑥以某一药效作用求得的药物动力学参数,并不能代表或完全代表该药(中药制剂)药物动力学特点。这些看法和建议为研究中药药物动力学的生物效应研究方法提供了理论和实验依据,对研究方法的完善也有积极意义。

3 药动学与药效学相结合的中药药物动力学研究

在实际研究中发现,有些药物的血药浓度与效应之间无明显的直接关系,要了解、评价、判断药物动力学对药效学和/或药物的临床

疗效的影响, 需要建立一种药物的血浓度(量)与效应间的定量关系的研究方法, 即药动学与药效学相结合的研究方法(PK/PD)。药动学与药效学相结合的研究是把药物浓度(量)、效应、时间三者结合起来研究, 包括血药浓度与时间关系(PK), 血药浓度(量)与药理效应关系(PD), 血药浓度、药理效应以及它门的经时过程的关系(PK/PD)。

有人对苦参碱、氧化苦参碱、关附甲等进行了 PK/PD 相结合的研究, 研究发现这些药物所产生的药效明显滞后于血药浓度, 即效应与血药浓度不直接相关, 研究应用 PK/PD 模型, 通过“效应室”将血药浓度与药理效应联系起来, 建立起效应室浓度-(药理)效应的关系, 求出相关药动学参数^[12]。

在实验研究或临床实践中, 有时会发现一些消除速率大的药物, 其药理效应或临床疗效不一定很快地消失。在血药浓度-时间曲线上且表现为有一陡峭的消除相, 但在相对应的血药浓度-效应 S 型曲线上, 消除相末端的某一血药浓度其仍在 S 型曲线上方。奥美拉唑(Omeprazole, Losec)即是一个很好的实例, 其有一“快药动学过程”(即吸收快, 消除快), 但其有较长的药效持续时间(血浆 $T_{1/2}$ 约 1h, 但抑酸时间可持续 24h)。药效作用强度变化滞后于血药浓度的变化, 其原因可能是药物作用部位在一些血液循环不丰富的组织或药物产生的作用是间接作用或药效是由药物的活性代谢物产生。PK/PD 相结合的研究表明: 在未建立

起药动学和药效学间的相关定量方法前, 不能简单地以药动学结果推及到药效学的结果^[13]。

4 中药体内代谢

药物在体内的代谢转化是药动学研究的主要内容之一, 其阐明药物进入机体内的变化, 揭示药物及其代谢物在体内的消长规律, 药理和毒性作用及作用机理。

4.1 小柴胡汤的体内代谢 黄酮类化合物结构多样, 具有多种生理活性和明显的药理作用。许多含黄酮化合物的中药或黄酮的提取物(总黄酮)已研制开发成临床应用制剂, 并有以制剂中的某一黄酮化合物为血中检测成分, 比较制剂的生物利用度和进行相关药动学的研究。但对这类化合物在体内的代谢转化研究报道不多。

小柴胡汤是临床广泛应用的传统方剂, Li 等研究了健康志愿者服用小柴胡汤后, 体内黄酮类化合物的代谢及其尿排速率。在尿中检出与原药中含有相同的四种黄酮化合物即甘草甙元(甘草素, Liquiritigenin), 汉黄芩素(Wogonin), 黄芩甙(Baicalin)和千层纸黄素(Oroxylin)外, 一些志愿者的尿中还检出代谢产物 Davidigenin(来自甘草素), S-二氢汉黄芩素及 S-二氢千层纸黄素。从各黄酮化合物的尿排速率-时间曲线, 将小柴胡汤中的黄酮化合物分为三种具有“结构依赖性”的吸收类型: ①快吸收: 原药中所含有的甙元; ②中等速度吸收: 原药中所含甙产生的甙元; ③较慢吸收: 甙的代谢产物。研究认为各受试者黄酮化合物的尿排特征, 取决于各

自肠内菌丛的活性, 有一半受试者尿中未检出 S-二氢汉黄芩素和 S-二氢千层纸黄素, 推测受试者间对黄酮化合物的代谢存在有强、弱两种代谢类型^[14]。

4.2 柴朴汤的体内代谢 以健康志愿者和哮喘患者为受试对象, 探讨研究了柴朴汤抗支气管哮喘作用的主要活性成分及它们在体内的代谢变化。研究确认厚朴酚、8, 9-二羟基二氢厚朴酚和甘草甙元为抗哮喘的主要活性成分, 甘草甙元的尿排速率有二个峰值: 药后及药后 12 小时, 这是由于甘草甙在肠内水解为甘草甙元之故; 厚朴酚和甘草甙元的尿排量分别为柴朴汤中相应成分的 12% 和 23%, 而 8, 9-二羟基二氢厚朴酚为汤剂中相应成分的三倍, 其是柴朴汤中相应成分和厚朴酚代谢物的总和; 还发现厚朴酚有较高的生物利用度, 并有剂量依赖性的抑制糖皮质激素代谢作用和低的葡萄糖醛酸结合率; 柴朴汤与皮质激素同用可减少皮质激素的用量^[15]。

4.3 药物相互作用对代谢的影响 许多中药方剂含有甘草, 有所谓“甘草和百药”之说, 甘草中含有相当量的三萜类和黄酮类化合物。研究证实甘草中三萜和黄酮类化合物有着不同的体内代谢过程和药理作用。甘草酸是 11β -羟基类固醇脱氢酶的强抑制剂, 有研究比较了三个含有甘草组成的中药复方(小柴胡汤, 柴朴汤, 柴苓汤)对糖皮质激素强的松龙(Prednisolone)的代谢动力学影响。研究结果认为三个复方虽然都含有甘草, 但他们对 11β -羟基类固醇脱氢酶

的作用不一,推测不同的复方可能含有不同的药物代谢酶^[16]。

生甘草是肝药酶诱导剂,生甘草及其制剂与巴比妥类、苯妥英钠、安替比林、D₈₆₀、降糖灵、膜岛素、双香豆素、华法林等合用,可使这些药物代谢加速、半衰期缩短,药效减弱;与三环类抗抑郁药(丙咪嗪、去甲丙咪嗪、阿密替林、多虑平)合用,代谢产物增多,不良反应增强。

5 药物代谢动力学研究中生物样品的分析

药物代谢动力学研究获得的资料最终能否用于临床实践或药物研究结果的说明和解释,取决于研究方案和方法的设计和和实施。

5.1 生物样品分析方法的特性

在药物动力学的研究中,应用于化学药品及天然药物有效成分(包括中药和中药复方)分离、检测的方法和技术已有大量文献资料和研究报导,尤其是一些新技术、新方法的应用,使分析和检测手段越来越快捷、准确。然而应用于药物代谢动力学研究的生物样品分析方法,除正确设计和精心实施外,尚应包括了解该方法的特性及其限制因素。方法的特性包括被测物在体液中的稳定性,分析测试方法的灵敏度、选择性,萃取过程的回收率,定量计算的线性关系、工作曲线,以及方法的精密度和准确度。

5.2 分析的干扰因素 应注意了解一些成分对分析的干扰,如内源性物质,药物的代谢物,食物及可能的合并用药,特别是中药中某些未知成分对分析的干扰。空白样品的分析可以了解内源性物质的干

扰,空白样品中加入可能来自合并用药等成分的分析,可以了解外来成分的干扰。然而这种方法不能解决药物的代谢物,或中药中共存的未知成分带来的干扰,此时可用特殊的分析手段如气相-质谱(GC-MS)或高效液相色谱-质谱(HPLC-MS)分析方法,它们有着绝对的专一性。吸收度比,光电二极管矩阵检测,蒸发光散射检测,或双检测器(紫外,荧光)的应用都是一些特殊的方法。在缺乏上述技术时,应仔细比较各色谱峰的峰型和保留时间。

5.3 分析方法的选择 一种分析方法对I期临床(Phase I)的健康志愿者药代动力研究可能是合适的,但对II、III期临床(Phase II, III)的药代动力学研究不一定合适,因II、III期临床研究的对象是病人,可因病人的肝肾功能不全而影响药物的代谢和清除,也可能过多的合并用药而产生新的干扰。因此在整个研究过程中,分析方法的选择性必须仔细考察。只有通过精确的资料分析,才能对药代动力学的资料作出正确的评价。资料分析的准确性取决于有效的生物样品分析方法。方法一经确定,可用于各种目的的研究(如单剂量和多次给药的比较,药物相互作用的研究等)。若改用另一种新的生物样品分析方法,则新方法首先应与已有的方法作比较,同时也应满足以上所述的各种要求。

随着国家资助立项的有关中药药代动力学研究课题(项目)日趋增多,新药研究开发对申报资料药代动力学的要求,以及专业杂志

发表的许多中药药代动力学研究结果的报道,显示出药代动力学在中药现代化研究进程中越来越重要的位置。然而,无论是药代动力学参数的求算,药物作用机理的阐述,或指导临床用药,所有这一切,都必须建立在有效的生物样品分析基础上^[17]。

中药药物动力学的研究越来越受到国内外学者和行政当局的高度重视。药物动力学的研究结果和/或某一中药的药物动力学相关参数能帮助解释和预测临床用药后的治疗作用及可能出现的毒性情况。国内研制开发一、二类中药新药(包括中药注射剂)的申报材料,都要求提供中药药物动力学的研究资料。一些国家和学者认为对应用于某些疾病(心衰、糖尿病、哮喘、癫痫、风湿病等)的草药制剂在临床应用前应作药物动力学和药效学的评价并加以管理^[18,19]。新近有较多学者也注意到临床上中西药合用发生药物代谢动力学和药效学的相互作用,导致临床上发生不良反应,这些也是中药药代动力学研究的重要内容。

参考文献

- [1] 王宁生. 健康志愿者单剂量毛冬青甲素药代动力学研究及制剂的生物利用度. 广州中医学院学报, 1989, 6(4): 227-232.
- [2] 王宁生. 药物代谢动力学模型及其分析方法. 广州中医学院学报, 1985, 2(4): 30-34.
- [3] 洪馨, 宓穗卿, 叶少梅, 等. 穿心莲胶囊与穿心莲丸生物利用度的比较研究. 中药新药与临床药理, 2000, 11(1): 8-10.
- [4] 王宁生. 冰片“佐使则有功”的实验研究. 中医杂志, 1994, 3(1): 46.
- [5] 矢船明史. 小青龙汤给药后血中麻黄碱

的动态一对健康志愿者的分析. 国外医学·中医中药分册, 1993, 15 (3): 9-12.

[6] 汪宝琪, 庞志功, 张汉利, 等. 秦皮甲素、乙素在兔体内的药代动力学研究. 沈阳药科大学学报, 1998, 15 (1): 3-6.

[7] Wojcicki J, Cawronska Psg, Bieganowski W. Comparative pharmacokinetics and bioavailability of flavonoids of ginkgo to health volunteers. *Mat Med Pol*, 1995, 4: 141-146.

[8] Fourtillan JB, Brisson AM, Girault J, et al. Pharmacokinetic properties of Bilobalide and Ginkgolides A and B in healthy subjects after iv and oral administration of Ginkgo biloba extract. *Therapie*, 1995, 50 (2): 137-144.

[9] Grimaldi R, De Pouti F, D'Angelo L, et al. Pharmacokinetics of the total trierpenic fraction of *Centella asiatica* after single and multiple administration to healthy volunteers, A new assay for asiatic acid. *J Ethnopharmacol*, 1990, 28 (2): 235-241.

[10] 富杭育, 贺玉琢, 周爱香, 等. 以解热的药效法初探麻黄汤, 桂枝汤, 银翘散, 桑菊饮的药物动力学. 中药药理与临床, 1992, 8 (1): 1-4.

[11] 贺玉琢, 富杭育, 周爱香, 等. 以抗炎的药效法再探麻黄汤, 桂枝汤, 银翘散, 桑菊饮的药物动力学. 中药药理与临床, 1993, 9 (1): 1-4.

[12] 王晓红, 黄圣凯. 苦参碱及氧化苦参碱的药代动力学与药效动力学. 药学报, 1992, 27 (8): 572-576.

[13] Breimer D. D. *Pharmakokinetik als Schussel zum Verstandnis von Arzneimitteln Wirkungen Pharmazie in unserer Zeit*, 1996, 25 (4): 192-193.

[14] Li C, Homma M, Oka K. Characteristics of delayed excretion of flavonoids in human urine after administration of Shosaiko-to, a Herbal medicine. *Biol pharm Bull*, 1998, 21 (12): 1251-1257.

[15] 宓穗卿, 李杰芬. 寻找应用于治疗哮喘病的汉方药柴朴汤中的生物活性成份. 中药新药与临床药理, 1994, 5 (4): 51-55.

[16] Homma M, Oka k, Ikeshima K, et al. Different effects of traditional chinese medicines containing similar herbal constituents on predniso-

lone pharmacokinetics. *J Pharm Pharmacol*, 1995, 47 (8): 687-692.

[17] 王宁生. 药物代谢动力学研究中生物样品的分析. 中药新药与临床药理, 1999, 10 (1): 4-6.

[18] Guideline psychotropic drugs for the EC. *Eur. Nuuropsychopharmacol*, 1994, 4:61-77.

[19] De Smet PAGH, Brouwers JRBT. Pharmacokinetic evaluation of herbal remedies. *Clin pharmacokinet*, 1997, 32 (6): 427-436.

稿 约

《中医药通报》杂志是中华中医药学会、厦门市中医药学会主办, 中医药通报杂志社编辑出版, 国内外公开发行的综合性中医药学术期刊。中国标准刊号 CN35-1250/R, ISSN1671-2749。

本刊的办刊方针和任务: 全面报道我国中医、中西医结合、中药研究在临床、预防、科研、教学等方面的最新进展、成果和诊疗经验, 探讨中医药学术提高的思路和方法, 介绍国内外中医药研究动态, 开展学术争鸣, 反映中医药市场现状与开拓前景, 发布临床治疗新方法 & 新药研究开发成果。

1 本刊的主要栏目:

论坛、述评、研究快报、获奖成果介绍、专题笔谈、理论研究、临床论著、临床报道、诊法研究、理法研究、针灸经络、中药研究、方剂研究、新药介绍与评价、药物不良反应、实验研究、医史研究、名医精华、学术动态、综述、思路与方法、诊余心得、病例讨论、护理研究等。

2 稿件要求

2.1 文稿应具有科学性、实用性、创新性。论点明确、资料真实、文字精炼、层次清楚、数据准确。

2.2 文题: 力求简明确切、醒目, 反映出文章的主题。中文文题一般不超过 20 字, 并附英文文题。

2.3 摘要: 论著、综述须附中、英文摘要, 中英文摘要内容要包含摘要的四个要素, 即目的、方法、结果、结论。中文摘要 200 字左右, 英文摘要 400 个实词左右。

2.4 关键词: 标引 2-5 个关键词 (表示全文主题内容信息款目的单词或术语)。

2.5 专业术语及符号: 以科学出版社出版的《医学名词》和相关学科 (国家标准及行业标准) 的名词为准, 未公布者以人民卫生出版社编的《英汉医学词汇》为准。中文药物名称应使用 1995 年版药典或卫生部药典委员会编辑的《药名词汇》中的名称。缩略语应在首次出现时, 用括号注明全名。

2.6 计量单位: 实行国务院颁布的《中华人民共和国法定计量单位》, 并以单位符号表示。

2.7 统计学符号: 按国家标准 GB3358-82《统计学名词及符号》规定书写。

2.8 参考文献: 按国家标准 GB7714-87《文后参考文献著录规则》, 采用顺序编码制著录, 并将序号标入正文相应部位。

3 投稿须知

凡投本刊稿件均为首次正式发表文稿, 请勿一稿两投。来稿须署真实姓名和工作单位及第一作者简介, 临床及实验类文章请附单位介绍信。本刊对来稿有删改权。本刊对刊登稿件拥有版权。最好用打印稿, 来稿应一式二份。请注明联系电话、传真号。欢迎软盘投稿及网上投稿。

4 稿件请直接寄本刊编辑部。(地址及 E-mail 见版权页)