

系统药理学研究方法在中药不良反应研究中的应用进展^Δ

王琳珊*, 靳会欣, 董占军^Δ(河北省人民医院药学部, 石家庄 050051)

中图分类号 R285 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)35-5033-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.35.37

摘要 目的:为中药不良反应的研究提供参考。方法:查阅近年来国内外相关文献,对中药不良反应的研究特点和系统药理学研究方法在中药不良反应研究中的应用进行综述。结果:中药不良反应的发生机制复杂,具有系统性的研究特点。系统药理学可通过药物的药动学特征(ADME/T)筛选出药物活性成分后,预测药物的靶点和可能存在的毒副作用及机制,最后利用网络药理学方法构建揭示“药物-靶点-基因-疾病”相互作用关系的网络拓扑图,从而系统地研究药物对机体的作用和不良反应发生的机制。结论:系统药理学研究方法可系统地研究中药不良反应的发生及预防机制,为提高中药的安全性和有效性提供技术支持。

关键词 系统药理学;网络药理学;中药;不良反应

中药的不良反应是指中药在中医辨证施治理论指导下应用于临床所引起的与治疗无关的或意外的有害反应^[1]。近年来,国内外关于中药不良反应的报道逐渐增多,中药安全性问题逐渐引起了人们的重视^[2]。目前,常用中药有数千种,而经过系统的化学及药理学研究的仅有300余种^[3]。中药及其复方制剂成分复杂,因此,对于中药的药效物质基础和作用机制的了解十分有限,对其导致的不良反应认识更是不足。近年来,生物信息学和计算机技术的发展促进了各学科组学技术的应用。系统药理学能发掘药物的有效成分和作用靶点,研究不同系统水平上药物与机体的作用机制,为中药的研究提供了有效的技术手段和思路^[4-6]。本文通过查阅近年来国内外相关文献,分析了中药不良反应研究的特点,介绍了系统药理学在筛选中药毒性成分和阐释不良反应发生机制中的应用,以期降低中药不良反应的研究提供参考。

1 中药不良反应的系统性特点及研究思路

1.1 中药不良反应的系统性特点

中药自身的特点决定了其不良反应研究的特殊性。相较于化学药而言,中药具有多成分综合作用的系统性特点。传统的研究方法在研究多成分之间的相关性时受到了限制,违背了中医药“整体治疗和协同治疗”的特点。因此,单一的研究方法已不能满足对于中药复杂体系的研究,需要能将各水平组学数据进行关联的系统研究方法,以此来阐明中药多成分、多疗效的作用机制^[7]。

1.2 中药不良反应的研究思路

中药与化学药都是通过作用于生物体中的靶点来平衡机体生物网络。找到一个能从多水平揭示中药的复杂物质基础和作用机制的现代药学研究方法是非常

重要的。系统药理学的出现,为此带来了新的研究思路和方法^[8]。2013年, Yao Y等^[9]利用系统药理学以麻黄汤为例对中药的配伍机制进行了探索,发现了君药通过作用于主要靶点来起主导作用;臣药作用的靶点与君药相同,因此可以增强君药的作用,并减少君药的用量;君、臣药的生物利用度通过佐、使药来提高。系统药理学的研究思路正符合了中药及其复方制剂作用于人体时所表现出来的整体性和协同性等特点^[10-11]。

系统药理学的研究思路是通过药物的药动学特征(ADME/T),即机体对药物的吸收(Absorption)、分布(Distribution)、代谢(Metabolism)、排泄(Excretion)过程和药物的毒性(Toxicity)筛选有效成分,挖掘文本、预测药物靶点,并利用网络药理学方法构建“成分-靶点-疾病”之间关系的网络,之后通过相关靶点所在生物信号通路分析,最终预测药物的机制和可能存在的毒副作用。以中药“十八反”中的“甘草反甘遂”为例,通过ADME/T筛选甘草和甘遂的入血成分,再进行药物成分的靶点预测,同时收集毒性反应相关蛋白,构建这2味中药相关成分的化合物、蛋白与基因之间的各系统网络,最后通过网络分析推测“相反”的作用机制^[12]。

2 中药系统药理学研究方法

中药系统药理学采用系统药理学技术,不仅可以预测复杂中药成分中能够跨越机体屏障的活性分子,还能建立药效分子与疾病网络的关系,从而建立系统水平的中药药效学和中医药基础理论。同时,还可以拓宽到包括气血、性味、归经等基础理论研究,为中药药方优化、新药开发以及中药不良反应的预防提供支撑^[6,13]。

2.1 药物的ADME/T预测

中药主要以口服和外用药为主,药效成分首先要克服机体ADME/T屏障,之后才能和靶点相结合,其活性小分子及其代谢产物在不同的层次上和机体发生相互作用,其中包括药品不良反应^[7]。明确中药成分在人体内的ADME/T过程是中药作用机制研究的前提^[11,14]。影响药物ADME/T参数的因素有很多,由于中药成分复杂,通过试验方法对其ADME/T性质进行评估过程缓

Δ 基金项目:河北省医学科学研究重点课题计划(No.20170352)

* 药师, 博士。研究方向:药物基因组学。电话:0311-85988640。E-mail:wanglinshanwls@163.com

通信作者:主任药师, 硕士。研究方向:临床药理学。电话:0311-85988604。E-mail:13313213656@126.com

慢。基于现阶段ADME/T大量研究数据的积累,借助生物信息学工具来研究药物的口服利用度(Oral bioavailability, OB)和血脑屏障(Blood brain barrier, BBB)等ADME/T特性,可以迅速地筛选出机体内的有效成分。

2.2 化合物-靶点相互作用预测

中药的复杂成分在机体生命活动中有着复杂的相互关系,传统的试验方法耗时长、处理成本高、试验成功率低,因此可利用一些新型的计算方法,包括基于文本挖掘的虚拟筛选的方法和基于化学基因组学预测的方法。文本挖掘的方法是从文献资源中提取化合物、蛋白质和基因三者之间的相互联系,以此来推断药物与靶标关系,但由于化合物、蛋白和基因名称有时不统一,因此准确度有待提高。而基于化学基因组学的方法是通过靶点-配体结合特异性来预测靶标的方法^[15]。2015年,叶蕾^[6]采用系统药理学方法对四君子汤进行活性成分的筛选和靶点的预测,构建了“分子-靶点-疾病”网络图,为四君子汤作用机制的深入研究提供了精确的靶点。

2.3 网络药理学

继ADME/T筛选出中药活性成分后,可通过预测得到药物的靶点,利用网络药理学方法构建揭示“药物-靶点-基因-疾病”相互作用关系的网络拓扑图,从而形成一个完整的系统药理学研究体系。

网络药理学是从生物系统和网络的角度,对机体应答药物的过程进行网络分析,在网络数据库查找、计算机虚拟计算以及高通量组学数据分析的基础上构建生物信息网络并进行网络拓扑分析的科学研究方法^[16-17]。网络药理学通过数据库、文献和高通量组学技术,以及计算生物学的方法获得药物综合效用中“药物-靶点-疾病”关系的数据^[18]。2006年,周明眉等^[19]从系统生物学的角度出发,整体、动态地评价了含马兜铃酸中药的肾毒性;2010年,Zhao S等^[20]提出了基于网络的药物靶点预测算法(drug CIPHER)方法,该方法可预测药物的靶标谱,利用靶标谱的聚类特征可以发现药物的副作用。

2.4 中药系统药理学的数据库和分析工具

随着越来越多中药研究的开展,现阶段已积累了大量宝贵数据。网络数据库和网络分析平台整合了现有的数据和高效的分析方法,极大地推动了中药的研究工作。同时,可视化工具使复杂的研究数据更为直观,也更便于研究者获取关键信息^[21]。

中医药资源库(TCM Database@Taiwan)^[22]是最早的一个中药成分数据库,能够用于计算机辅助药物设计工作。TCMID(Traditional Chinese Medicines Integrated Database)^[23]是目前较为完善的一个中药综合数据库,收集了较全面的中药及其成分、靶点、疾病的信息,为中药的作用机制研究提供较为全面的基础数据。中药信息数据库(Traditional Chinese Medicine Information Database, TCM-ID)将中药信息连接起来,包括每味中药的功能、临床表现,用法用量等应用信息。药物组合数据库(Drug Combination Database, DCD)不仅可搜索药物

的结构、不良反应等信息,还可获得预测的靶点信息。蛋白靶点数据库(Herb Ingredients' Targets, HIT)用于鉴定中药成分的生物靶点。此外,还有通过分子结构比较来寻找未知小分子靶点的 ScaffoldHunter, ChEMBL 和 BindingDB 等工具^[11,15]。

2014年,Ru J等^[24]发表文章建立了一个包含了药物化学、药动学、靶点预测、相关疾病等信息的中药系统药理学数据库和分析平台(Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform, TCMSP)。通过该平台还可获得药物-靶标网络和靶点-疾病网络。该数据库和分析平台功能全面,为探索“中药-疾病”作用机制的研究工作提供了全面的信息,提高了工作效率^[24]。

此外,还有越来越多专门用于网络毒理学研究的相关数据库,有比较毒物遗传学数据库(Comparative Toxicogenomics Database, CTD)^[12],为全世界研究人员提供了不同类型分子和不同生物体的毒理学数据;化合物毒性相关数据库(TOXNET),记录了1900年至今的大量有关药物毒理效应的文献;化学物质毒性数据库(Registry of Toxic Effects of Chemical Substances, RTECS)记录了大量化合物的毒性信息,包括遗传毒性、急性毒性、致癌性、生殖毒性等信息;此外,可用于预测外源物质的致突变性、致癌性、敏感性、刺激性等的毒性预测工具主要有 TOPKAT、Hazard Expert、DEREK、M-CASE 和 ToxSYS 等^[25]。

此外,一些可视化及分析工具可以将难以分析的“多成分-多靶点”的网络关系表变成直观的网络图,以便于获得最为关键的信息。目前,Cytoscape、GUESS、Pajek 等软件应用较广泛^[26]。

3 系统药理学在中药不良反应研究中的应用

3.1 筛选毒性成分和靶点,优化复方

通过化合物结构的相似性建立“毒性化合物-化合物”的网络,可用于中药毒性成分的筛选。与已知毒性化合物结构相似或处于同一子簇的中药成分可能就是该药材潜在的毒性成分。例如,林明宝^[27]利用构建的中药致敏原网络模型,对可疑致敏成分进行探查,同时构建中药注射剂成分过敏反应网络,发现 β -谷甾醇、绿原酸、棕榈酸等为中药注射剂潜在致敏原的可疑程度最高。研究结果提示有必要对上述化合物的潜在致敏性进行评价。

同时,系统药理学的原理和方法还被应用在发现有毒中药的潜在靶标。吴磊宏等^[28]在预测了附子所含化学成分的作用靶点后,构建了其“成分-靶点”网络。研究结果得到附子中22个化学成分或多个作用靶点,并得到文献数据印证,说明此方法可用于发现某些有毒中药中毒性成分的潜在靶标。

此外,在获取疾病相关靶标后,还可反向筛选药物有效成分,结合网络和系统分析预测新复方,为中药复方优化和新药开发提供支撑。李鹏^[29]对心血管疾病相关药物和靶点进行网络整合,筛选中药中潜在的药效分

子,之后选择与目标通路相关的药物,建立新复方,并通过试验进一步验证其疗效。

3.2 阐述有毒中药或方剂的致毒机制

中医古籍中记载了许多有关有毒中药方面的理论和临床应用经验,逐渐形成了中药毒性理论,但关于其致毒机制尚未诠释清楚。而解释这种复杂毒性机制正是系统药理学的优势所在。利用相关数据库和文献,针对重要的毒性靶器官,可筛选到中药、蛋白、基因、毒性反应等相关信息,基于这些信息构建“有毒中药-靶点”网络,利用构建的网络可系统地分析有毒中药的可能致毒机制^[12]。李彦文等^[30]通过网络药理学方法,以附子和四逆汤为例对中药配伍减毒机制进行研究,推测四逆汤配伍环境下,甘草、干姜对生附子的减毒作用可能与共享靶标基因或关联基因有关。王永华等^[11]将利用化学基因组和毒物组学数据建立的“毒物-靶点”相互作用预测模型成功地用在了心脏毒物的评价和毒性机制的研究中。

3.3 诠释中药配伍禁忌和中药、化学药不合理联用机制

网络药理学为研究“十八反”和“十九畏”等传统中医配伍禁忌理论提供了新的思路。比如,通过网络数据库、实验研究和计算预测等方法搜集由于配伍禁忌引发的毒性反应的相关靶点蛋白和基因,构建其中相反药对相关成分的“化合物-蛋白-基因”网络,最终利用此网络推测致毒机制^[12]。刘洪等^[31]针对甘遂和甘草的主要药效/毒性成分,根据 Pharm Mapper 数据库构建“多成分-蛋白”网络,再对相关靶点进行通路分析,最后通过 Cytoscape 软件构建“成分-靶点-通路”网络。结果表明,甘遂与甘草配伍的药效/毒性机制涉及“神经-免疫-内分泌-泌尿系统”等通路,在调节水和电解质排泄方面药效相反,在抗肿瘤、抗炎、调节免疫方面发挥协同作用;两者配伍存在基于肝药酶代谢的毒性增强现象。该研究为深入探讨甘遂、甘草配伍的分子作用机制提供了参考。

同样,不合理的中药和化学药配伍也会造成不良反应与配伍禁忌。中药、化学药的不合理联用可产生药物的拮抗或协同作用,使药物吸收减少、排泄增加、代谢加快或生成毒性物质等,最终导致药物的疗效降低与毒副作用增加^[32]。通过上述的中药系统药理学研究思路对中药、化学药联合使用产生毒副作用的原因可以进行科学的解释。

4 结语

中药是我国人民长期与疾病斗争的经验总结,为全人类的健康做出了巨大贡献,但同时中药不良反应的问题也不容忽视。中药不良反应的发生机制复杂,具有系统性的研究特点。系统药理学通过药物活性成分的筛选,药物靶点的预测和“药物-靶点-基因-疾病”作用关系网络的构建可全面系统地研究中药对机体的作用机制和不良反应的发生机制。系统药理学的研究思路和方法应用于中药不良反应的研究中,终将提高中药用药的安全性和有效性,同时必将推进中药现代化的进程。

参考文献

- [1] 马学全.浅谈中药不良反应[J].世界最新医学信息文摘,2015,15(31):171.
- [2] 曹明成,黄泰康.预防中药不良反应的对策和建议[J].中国药业,2016,25(4):3-5.
- [3] 刘志华,孙晓波.网络药理学:中医药现代化的新机遇[J].药学学报,2012,47(6):696-703.
- [4] 穆洁心.基于系统药理学方法揭示维药复方西红花对心血管疾病预防的分子机制[D].西安:西北大学,2016.
- [5] 马晓茹,周维维,张闪闪,等.基于系统药理学方法筛选抗急性髓系白血病的中药活性分子[J].中国实验方剂学杂志,2017,23(5):196-202.
- [6] 叶蕾.基于系统药理学的四君子汤作用靶点预测及实验研究[D].济南:山东中医药大学,2015.
- [7] 姚瑶.基于系统药理学的中药复方配伍及作用机制研究[D].咸阳:西北农林科技大学,2014.
- [8] 张文娟,王永华.系统药理学原理、方法及在中医药中的应用[J].世界中医药,2015,10(2):280-286.
- [9] Yao Y, Zhang X, Wang Z, et al. Deciphering the combination principles of traditional chinese medicine from a systems pharmacology perspective based on mahuang decoction[J]. *J Ethnopharm*, 2013, 150(2):619-638.
- [10] 赖艳妮,严一文,徐培平.基于系统药理学探索莪术有效成分的药理作用机制[J].中国实验方剂学杂志,2017,23(14):177-182.
- [11] 王永华,杨凌.基于系统药理学的现代中药研究体系[J].世界中医药,2013,8(7):801-808.
- [12] 范晓辉,赵筱萍,金焯成,等.论建立网络毒理学及中药网络毒理学研究思路[J].中国中药杂志,2011,36(21):2920-2922.
- [13] 聂西周,杜霞,张瑞瑞,等.基于系统药理学方法研究头痛宁胶囊治疗偏头痛的TNF机制[J].中国中药杂志,2017,42(3):548-554.
- [14] 范方田,何立巍.基于“药效-药代-化学”三位一体的中药药理学模式研究[J].江苏科技信息,2016(15):32-33.
- [15] 汝锦龙.中药系统药理学数据库和分析平台的构建和应用[D].咸阳:西北农林科技大学,2015.
- [16] Hopkins AL. Network pharmacology[J]. *Nature Biotechnology*, 2007, 25(10): 1110.
- [17] 黄国东,孙秀玉,陈书,等.网络药理学在国内中药复方研究的应用概况[J].广西中医药大学学报,2016,19(1):104-107.
- [18] Xiong J, Rayner S, Luo K, et al. Genome wide prediction of protein function via a generic knowledge discovery approach based on evidence integration[J]. *BMC Bioinformatics*, 2006, 7, doi:10.1186/1471-2105-7-268.
- [19] 周明眉,刘平,贾伟,等.基于代谢网络变化的中药整体效应评价方法研究[J].世界科学技术:中医药现代化,2006,8(6):113-119.
- [20] Zhao S, Li S. Network-based relating pharmacological and genomic spaces for drug target identification[J]. *PLoS One*, 2010, 5(7):e11764.

新型抗癫痫药物的治疗药物监测研究进展^Δ

许倍铭*, 陈冰[#](上海交通大学医学院附属瑞金医院药剂科, 上海 200025)

中图分类号 R917 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)35-5036-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.35.38

摘要 目的:了解我国新型抗癫痫药物的治疗药物监测(TDM)研究进展。方法:查阅近年来国内外相关文献,就我国已上市的新型抗癫痫药物进行TDM的必要性、方法及样本选择、特点及联合用药的研究进行归纳和总结。结果:抗癫痫药物有必要进行TDM。拉莫三嗪由于受到基因多态性和患者年龄、肾功能以及是否妊娠的影响,建议进行TDM,血药浓度的参考范围为3~14 mg/L;奥卡西平和托吡酯受到与其他酶诱导剂联用以及肾功能不全、儿童、妊娠期妇女等人群的影响,建议进行TDM,血药浓度的参考范围分别为3~35 mg/L和5~20 mg/L;左乙拉西坦受到儿童、妊娠期妇女、老年人、肾功能不全等人群影响,建议进行TDM,血药浓度的参考范围为12~46 mg/L;加巴喷丁和普瑞巴林更多用于神经痛的治疗,在临床上已较少进行TDM。TDM的方法有免疫法和色谱分析法,其中免疫法易被类似结构化合物干扰,而色谱分析法具有较高的特异性和灵敏度。结论:大部分新型抗癫痫药物在临床使用时可通过TDM及时调整并优化给药方案,降低不良反应发生率,使患者得到更安全、合理的药物治疗。

关键词 抗癫痫药物;治疗药物监测;血药浓度

癫痫是常见的神经内科疾病,主要的治疗手段为药物治疗。尽管新型的抗癫痫药物不断涌现,但我国癫痫患者的无发作率依然很低,且有40%的患者未进行治疗,25%的患者因未能个体化调整药物导致癫痫控制并不理想,从而影响其生活质量^[1]。1978年以前,市售的传统抗癫痫药物有苯妥英钠、卡马西平、丙戊酸钠等,但由于其非线性药动学特点,治疗范围狭窄,不良反应较多,在使用时常需要进行治疗药物监测(TDM),将药物血药浓度控制在安全有效的范围之内。1993—2014年,经美国FDA批准的新型抗癫痫药物达17个,其中加巴喷丁、拉莫三嗪、左乙拉西坦、奥卡西平、普瑞巴林和托吡酯已在我国上市。这些新型抗癫痫药物均具有安全有效的特点,国内外的相关研究较多,但学者们关于是否有必

要、在什么情况下以及如何进行TDM,仍存在争议。鉴于此,笔者查阅近年来国内外相关文献,就我国已上市的新型抗癫痫药物进行TDM的必要性、方法、特点及联合给药的研究进展进行归纳和总结,以期为临床安全、合理用药提供参考。

1 新型抗癫痫药物进行TDM的必要性

癫痫的发病形式较突然,难以被预测,临床更需要一个能够提示药物疗效的指标来进行监测。传统的抗癫痫药物丙戊酸钠、卡马西平、苯妥英钠等具有狭窄的药物治疗窗口,容易发生肝功能损害、牙龈增生等不良反应,故需要通过监测其血药浓度来评估其疗效并避免不良反应的发生。

新型抗癫痫药物尽管相对安全有效,但患者的年

- [21] 刘丽红,于彤,李强,等.基于语义web的中药数据库集成研究思路[J].中国数字医学,2013,8(8):85-87.
- [22] Chen CY. TCM Database@Taiwan: the world's largest traditional Chinese medicine database for drug screening in silico[J]. *PLoS One*, 2011,6(1): e15939.
- [23] Xue R, Fang Z, Zhang M, et al. TCMID: traditional Chinese medicine integrative database for herb molecular mechanism analysis[J]. *Nucleic Acids Research*, 2013, 41(Database Issue):D1089-D1095.
- [24] Ru J, Li P, Wang J, et al. TCMSP: a database of systems pharmacology for drug discovery from herbal medicines [J]. *J Cheminform*, 2014, 6(1):13-18.
- [25] Wolfgang GH, Johnson DE. Web resources for drug toxicity[J]. *Toxicology*, 2002, 173(1/2):67-74.
- [26] 吴磊宏,王毅,范晓辉,等.网络药理学技术工具:网络可视化及网络分析[J].中国中药杂志,2011,36(21):2923-2925.
- [27] 林明宝.中药引发过敏反应的危险因素及中成药致敏成分研究[D].杭州:浙江大学,2013.
- [28] 吴磊宏,高秀梅,王林丽,等.附子多成分作用靶点预测及网络药理学研究[J].中国中药杂志,2011,36(21):2907-2910.
- [29] 李鹏.心血管疾病及中药治疗的系统药理学研究[D].咸阳:西北农林科技大学,2015.
- [30] 李彦文,李志勇,刘会永,等.中药配伍减毒研究的新思路[J].中国实验方剂学杂志,2012,18(20):321-324.
- [31] 刘洪,范欣生.甘遂与甘草反药相互作用的网络药理学分析[J].中国实验方剂学杂志,2016,22(9):186-192.
- [32] 唐志芳,梅全喜.神经系统类西药与中药的配伍禁忌[J].中国药房,2016,27(17):2446-2448.

Δ 基金项目:上海市临床药学重点专科建设项目
* 主管药师。研究方向:临床药学。电话:021-64370045-673201。E-mail:beimingxu2013@163.com
通信作者:副主任药师,博士。研究方向:临床药理。电话:021-64370045-673201。E-mail:chchenbing@163.com

(收稿日期:2017-01-12 修回日期:2017-08-18)
(编辑:晏妮)