

中药制剂口服吸收生物利用度改善方法探讨*

□恽 菲 狄留庆** 蔡宝昌 赵晓莉

毕肖林 王令充 陶金华 杜 秋

(南京中医药大学 南京 210029)

摘 要: 本文通过文献研究并结合实验室工作成果,以中药活性成分口服吸收机制为出发点,提出通过改善难溶性中药活性成分的溶解度和溶出速度、控制中药活性成分在胃肠道中代谢、改善中药活性成分的胃肠吸收和转运、发挥中药组合活性成分之间的有益影响等方式提高中药活性成分的口服吸收生物利用度。

关键词: 中药活性成分 口服生物利用度 药剂学技术

中药治疗疾病的有效性已被世界各国广泛接受。口服给药是中药制剂最常见的给药途径,中药复方制剂以多成分、多靶点、多途径为作用特点,充分体现中医药的特色和优势。也正因如此,中药制剂活性物质基础、活性成分的体内过程及生物利用度等常常难以表征,导致其给药途径、剂型选择、制剂技术应用的合理性等缺乏科学评价。据报道^[1],相当数量的中药和天然产物口服生物利用度低,不利于口服给药的剂型设计和活性研究。如何在深入研究中药活性成分口服吸收机制的基础上,针对性地选择适宜的制剂技术、提高中药制剂活性成分的口服吸收生物利用度是当前中药药剂学研究的首要任务。

本文通过文献研究并结合实验室研究工作,提出改善中药活性成分口服吸收及其生物利用度的方法与措施,为进一步开展中药制剂给药途径和工艺设计奠定基础。

一、影响中药口服生物利用度的因素

口服给药时,药物在到达腔静脉之前,先沿着胃肠道向下移动并通过肠壁和肝脏,且大多数药物以原形发挥药理活性,因此,口服生物利用度(F)通常由药物吸收分数(Fa)、吸收的药物不经代谢进入肝门脉血流的分数(Fg)、肝首过利用度(Fh)三者所产生,即 $F = Fa \times Fg \times Fh^{[2]}$ 。

中药活性成分一般为一个或几个单体的混合物,每个单体的溶解性、稳定性、胃肠黏膜渗透性、肠

收稿日期: 2009-07-15

修回日期: 2009-07-20

* 国家教育部重点研究项目(208051):基于酶和转运蛋白中药祖师麻口服吸收与代谢研究,负责人:狄留庆;江苏省中医药局项目(HZ 07069):基于胃肠处置的中药制剂口服给药合理性研究,负责人:狄留庆;江苏省普通高校研究生科研创新计划(2007238):祖师麻主要活性成分的口服吸收及代谢研究,负责人:单进军,狄留庆;江苏省“青蓝工程”科技创新团队支持计划(苏教师[2008]30号):中药复方新型给药系统研究,负责人:狄留庆。

** 联系人:狄留庆,教授,博士研究生导师,主要研究方向:中药制剂新型给药系统研究,Tel:025-86798226,E-mail:diliuqing928@163.com。

[World Science and Technology/Modernization of Traditional Chinese Medicine and Materia Medica] 772

道转运蛋白的外排以及中药中各个单体的相互作用是影响其活性成分口服生物利用度的主要因素。药物通过胃肠道生物膜是一个复杂的生理过程,其中受到许多生理和化学因素的影响。药物的溶解是药物在胃肠道吸收的前提,对于难溶性或溶出速度很慢的药物来说,其从制剂中的溶解释放就成为药物吸收的限速过程。药物溶解和溶出后,透过消化道粘膜,继而进入血液循环,通常药物需要有合适的油水分配系数才能有较好的粘膜透过性。在吸收过程中,鉴于肠腔生理环境复杂,药物在肠腔中的总量还会受到水解、代谢、胃肠道酶降解、肠道菌群影响、各成分间的相互作用以及药物由血浆向胃肠道的排泌而减少^[3-4],一些外排分泌蛋白(如P-糖蛋白、多药耐药相关蛋白)可能与许多药物的口服生物利用度低有关,导致从胃肠道吸收的药物还并不一定能完全进入人体循环。因此,要提高口服药物的生物利用度,必须根据药物各自的特点和影响其吸收的因素而采取不同的方法。

二、改善中药制剂口服生物利用度的方法

近年来,中药制剂口服吸收及其生物利用度倍受关注,研究工作逐步展开,中药活性成分往往存在活性好,但口服吸收差的问题,如二氢杨梅素(AMP)、DT-13(短葶山麦冬中分离的一种皂苷类化合物)、熊果酸、麦冬皂苷、三七皂苷、丹参酮等化合物普遍存在溶解性、稳定性和胃肠道黏膜吸收差等问题,导致药物体内吸收不良和体内活性不佳。研究中药活性成分口服吸收机制及其影响因素,是提高中药口服给药生物利用度的基础。通过研究其口服吸收机制,确切归类到生物药剂学分级系统中的某一类,有目的、有方向、有重点地进行给药途径选择和剂型改造,减少剂型设计的盲目性。

1. 增加中药活性成分溶解度和溶出度

药物的溶解度直接影响药物在体内的吸收和生物利用度,是进行药物制剂处方前研究的必备工作之一,提高难溶性药物的溶解度和溶出速度成为改善其口服给药生物利用度的首要步骤。

靛玉红为中药青黛治疗急、慢性粒细胞白血病的有效成分,其水溶性和脂溶性均不理想,口服给药生物利用度低、显效较慢,影响其临床效果^[5]。研究发现靛玉红的胃肠道吸收属于被动扩散机制,其转运不受P-糖蛋白和多药耐药相关蛋白等外流泵和载体

影响^[6],因而可以通过增加靛玉红的溶解度和溶出度来提高口服生物利用度,通过改善其溶解性能来提高其黏膜透过性。吴正红等^[7]利用翻转肠囊法、分离肠黏膜法和Caco-2细胞模型考察靛玉红及其自乳化解药系统(SEDSS)的跨膜转运作用,发现自乳化解药系统可以促进靛玉红的跨膜转运,并可提高其口服生物利用度。

另有文献报道,口服生物利用度低的齐墩果酸^[8]和川陈皮素^[9],小檗碱^[10]和水飞蓟素^[11],制成自微乳制剂或微乳制剂后,大鼠肠吸收显示其口服生物利用度提高,但微乳和自微乳的促吸收机制还有待进一步研究。

2. 增强中药活性成分在胃肠道的稳定性

药物在胃肠道中的稳定性直接影响消化道内的母体药物量。消化液中的药物有可能因其在胃肠道环境下发生化学降解或者酶降解以及在肠道下段被细菌菌丛代谢,从而使得母体药量减少,降低了生物利用度^[12]。

(1) 应用代谢酶抑制剂。

许多中药活性成分不能或很少直接吸收入血造成其生物利用度低,但也有很多活性成分的生物利用度低下的原因不是吸收而是肠代谢。

天然多酚类化合物广泛存在于自然界中,具有多种生理活性。大部分多酚类化合物口服后生物利用度不高,肠道吸收机制不明确。滕增辉^[13]从药物代谢动力学的角度出发,通过整体动物试验,结合肠道原位灌流模型以及细胞模型,研究多酚类化合物在肠道的吸收、代谢及转运机制,结果显示芹菜素、大黄酚、大黄素和白藜芦醇等多酚类化合物口服生物利用度低,在肠道II相代谢酶的作用下,易被葡萄糖醛酸化,也可被硫酸酯化,提示多酚类化合物口服生物利用度低的原因,可能是由于其在肠道发生了广泛的“首过代谢”。因此,提高该类化合物口服生物利用度,可以考虑应用代谢酶抑制剂,增强其在胃肠道中的稳定性。

(2) 减少肠道菌群代谢。

大多数中药活性成分常以水溶性的糖苷类形式存在,这些化合物在肠内难以被吸收,肠内滞留时间较长,容易受到肠内菌群的作用。

黄芩苷及其苷元黄芩素是黄芩的主要活性成分,具有抗氧化、抗菌、抗病毒等广泛的药理活性。研究表明,黄芩苷可被肠内菌群代谢为黄芩素,目前,

黄芩苷的口服制剂生物利用度均不理想,刘太明等^[14]采用大鼠在体肠吸收模型发现黄芩苷本身吸收相当差,而黄芩素有中等程度吸收,且其吸收不受菌群代谢的干扰,因此,开发黄芩素的口服制剂,可能显著提高其生物利用度、增加其临床疗效。

3. 提高中药活性成分肠黏膜渗透性

药物透过胃肠道黏膜的渗透性大小是影响口服药物吸收利用度的主要原因之一。对于被动扩散的物质,胃肠道黏膜渗透性和生物利用度之间有着密切的联系。

三七总皂苷(PNS)为中药三七的主要有效部位,其含量最高的有效成分是人参皂苷 Rb_1 (Rb_1) 和人参皂苷 Rg_1 (Rg_1)。文献报道 Rb_1 单体几乎不被肠道吸收,而 Rg_1 单体口服吸收也较低^[15-16], PNS 中的 Rg_1 和 Rb_1 作为多种中药的有效成分之一,临床多以混合物如总皂苷形式口服给药。韩旻等^[17]采用 Caco-2 细胞和动物等模型研究 PNS 中人参皂苷 Rb_1 和人参皂苷 Rg_1 的胃肠道内稳定性、肠道黏膜吸收机制及吸收过程中胃、肠及肝对药物的影响,发现三七总皂苷(包括 Rb_1 和 Rg_1) 的肠道吸收机制为单纯被动扩散,吸收过程不受细胞膜内 P-gp 和 MRP 外排载体的调控,胃液的酸性环境、大肠菌丛产生的酶及肝脏的首过作用均对其口服吸收产生影响,但是, Rg_1 和 Rb_1 的黏膜透过系数极低,提示黏膜透过性差是其口服吸收差的主要原因。在研制其口服制剂过程中,考虑避开胃肠道内破坏的同时,更要着重于提高药物的黏膜透过性以提高药物的生物利用度,而提高溶解度、溶出度的分散片之类剂型中因不能提高膜渗透性将成为无用工作。

陈彦等^[18]研究了淫羊藿中淫羊藿苷、朝藿定 A、朝藿定 B、朝藿定 C、宝藿苷 I 5 个主要黄酮成分在 Caco-2 细胞模型中的吸收机制,结果表明,淫羊藿黄酮的吸收渗透系数普遍较小,吸收较差,是导致这类化合物生物利用度较低的原因之一。提高该类药物口服生物利用度,可以从提高其黏膜透过性的制剂出发,如磷脂复合物、脂质体等,并可合并应用表面活性剂、穿膜肽等吸收促进剂。

4. 抑制外向性载体转运蛋白

肠转运体是决定药物吸收的主要因素之一,可促进或限制药物的吸收。在肠道黏膜的顶端丰富表达着药物外排蛋白,如 P-糖蛋白(P-gp)和多药耐药相关蛋白(MRP),可以将已经吸收入胃肠道黏膜细

胞内的药物再分泌到肠腔,从而抑制吸收、降低药物的口服生物利用度^[19]。

一些研究者从转运蛋白角度对一些中药组分进行研究,并取得了一些进展,已经证实了黄酮类^[20]、香豆素类^[21]以及一些生物碱类^[22]物质为 P-gp 的底物。紫杉醇和小檗碱是两种被广泛使用的生物碱类药物,但它们的口服生物利用度都相对较低,尤其是紫杉醇。据报道应用 Caco-2 细胞模型对这两种药物的研究显示,紫杉醇的跨膜转运在加入 P-gp 抑制剂维拉帕米后其 Papp 值增加了 7.5 倍^[23-24]。小檗碱 BL→AP 方向的 Papp 值是 AP→BL 方向的 30 倍,且这一双向转运的差异在加入 P-gp 抑制剂维拉帕米后消失,表明紫杉醇及小檗碱低生物利用度的主要原因是 P-gp 的外排作用,同时服用 P-gp 抑制剂可能对这两种药物的低生物利用度有所改善。

中药丹参提取物丹参酮 IIA 是常用的治疗心血管病的药物,研究发现其在大鼠肠道单向灌流模型和 Caco-2 细胞中摄取率远远低于外排率,加入维拉帕米或奎尼丁后,外排率显著降低,与 P-gp 的外排作用有关^[25]。因此,可以合并应用 P-gp 抑制剂来提高其口服生物利用度。

张海燕等^[26]首次以大鼠小肠在体单向灌流模型研究转运蛋白对灯盏花素小肠吸收的影响,发现 P-gp 对灯盏花素的小肠吸收基本没有影响,而 MRP2 可将吸收的灯盏花素从肠上皮细胞内又转运回肠腔,从而降低灯盏花素的吸收,影响其口服生物利用度。

5. 增加中药活性成分在胃肠道的转运时间

药物通过胃肠道的的时间也是影响药物生物利用度的主要因素之一。如果药物在胃肠道的转运时间过短,必然会导致药物来不及溶出和吸收,影响其生物利用度,因此,相应的提高药物在胃肠道的转运时间也是很好的手段。

葛根具有解肌退热、生津等功效,葛根的主要有效成分以葛根素含量最高^[27],其水溶性和脂溶性都比较差,口服生物利用度低^[28]。林文慧等^[29]研究选用大鼠在体肠吸收模型,研究葛根黄酮在肠道中的吸收机制,结果发现葛根黄酮在整个肠道均有吸收,有较长的吸收窗。因此,设计延长葛根黄酮在肠道中滞留时间的制剂,如具有生物黏附性的片剂、胶囊、微球等,以增加其口服吸收和生物利用度。

李文兰等^[30]采用在体循环灌流法研究了中药山

茱萸及许多复方的主要活性成分马钱苷肠吸收机制,发现其在回肠段具有吸收部位选择性。

田杨等^[31]采用大鼠在体肠吸收模型考察了山奈酚吸收特性,发现十二指肠为山奈酚最佳吸收部位,提示可以通过漂浮、沉降和黏附滞留技术等方式达到择位给药或延长活性成分在特定部位的滞留时间,以提高其吸收程度,从而提高其生物利用度。

6. 发挥中药活性成分组合之间的有益影响

中药成分的复杂性以及各成分的相互作用对其生物利用度的影响,这方面研究仍有待进一步深入探讨。研究中药中多种活性组分在吸收过程中的相互作用,有利于建立中药生物药剂学基础研究方法,揭示中药作用特点及组方理论的科学内涵,充分发挥中药活性成分组合之间的有益影响。

醋柳黄酮作为中药有效部位,具有治疗冠心病、抗心律失常、心绞痛、降血脂等作用,槲皮素、山奈酚、异鼠李素是其中的 3 种黄酮类化合物。兰轲等^[32]经研究发现醋柳黄酮中各组分可相互抑制 P-gp 介导的肠道外排,从而提高各自的生物利用度。张艳青等^[33]利用大鼠在体肠吸收实验模型研究发现,低纯度盐酸小檗碱样品的 K_a 和吸收百分率高于高纯度样品,推测其可能是药物中的其他共存成分对盐酸小檗碱的吸收有促进作用,因此在制剂研究中应注意。

三、展 望

中药复方制剂口服吸收及其生物利用度研究因其多成分、多途径、多靶点的作用特点而显得相当复杂,因此,在开展中药复方制剂口服吸收及其生物利用度研究时,宜选择处方中主要活性成分群进行口服吸收及其生物利用度研究,使复杂问题简单化。通过逐步解析,最终阐明影响中药复方制剂口服吸收及其生物利用度的因素。

现代药剂学通过制剂技术来提高其生物利用度的研究已经相当成熟,而探讨中药活性成分口服吸收机制,对合理选择给药途径、剂型和适宜技术控制药物溶出、释放以及延长药物在吸收部位的滞留时间,对提高其生物利用度具有指导意义。但是,中药活性成分及其体内过程研究尚不深入,活性成分之间的相互影响更不清楚,因此,单一成分的研究结果尚不能表达出中药复方制剂口服吸收及其生物利用度的特征和规律。

参考文献

- 1 Amidon GL, Lennernas H, Shah VP, et al. A theoretical basis for a biopharmaceutical drug classification: the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability. *Pharm Res*, 1995, 12: 413-420.
- 2 吴丽花, 马萌. 肠壁 CYP3A 和 P-糖蛋白与口服药物生物利用度. *中国药房*, 2003, 14(7): 437-439.
- 3 Langguth P, Merkle H P, Amidon G L. Oral absorption of peptides: The effect of absorption site and enzyme inhibition on the systemic availability of metkephamid. *Pharm Res*, 1994(11): 528-535.
- 4 Amidon G L, Leesman G D, Elliott R L. Improving intestinal absorption of water-insoluble compounds: a membrane metabolism strategy. *Pharm Sci*, 1980, 69(12): 1363-1368.
- 5 彭司勋. 药物化学进展. 北京: 化学工业出版社, 2005.
- 6 吴正红, 周静, 平其能, 等. 璇玉红肠吸收转运机制的研究. *中国药科大学学报*, 2006, 37(6): 494-498.
- 7 吴正红, 周静, 平其能, 等. 璇玉红自乳化释药系统的跨膜转运及其在犬体内的药动学过程. *中国新药杂志*, 2007, 16(17): 1368-1372.
- 8 杨蕊, 苏乐群, 黄欣. 齐墩果酸自微乳大鼠在体胃肠道吸收动力学研究. *中药材*, 2008, 31(11): 1695-1698.
- 9 姚静, 卢韵, 周建平, 等. 川陈皮素自微乳的制备及其大鼠在体肠吸收动力学. *中国药科大学学报*, 2007, 38(1): 35-38.
- 10 桂双英, 吴蕾, 潘君, 等. 小檗碱微乳的制备及大鼠在体肠吸收. *中国中药杂志*, 2009, 34(4): 398-400.
- 11 袁泉, 李馨儒, 王会娟, 等. 水飞蓟素微乳大鼠在体小肠吸收的动力学. *药学报*, 2004, 39(8): 631-634.
- 12 南莉莉, 张超, 杜娟, 等. 现代口服药物的吸收问题及促吸收方法的概述. *上海医药*, 2008, 8(29): 355-357.
- 13 滕增辉. 天然多酚类化合物的肠道转运与代谢研究. 肠道转运与代谢研究. 第四军医大学博士学位论文, 2007.
- 14 刘大明, 蒋学华, 张梅娟, 等. 黄芩苷和黄芩素的大鼠在体肠吸收特性. *中国药理学杂志*, 2006, 41(23): 1784-1787.
- 15 Zhang JT. Nootropic mechanisms of ginsenoside Rg1-influence on neuronal plasticity and neurogenesis. *Acta Pharm Sin (药学报)*, 2005, 40: 385-388.
- 16 Takino Y. Studies on the pharmacodynamics of ginsenoside -Rg1, -Rb1 and -Rb2 in rats. *Yakugaku Zasshi*, 1994, 114(8): 550-564.
- 17 韩旻, 韩丽妹, 王青松, 等. 三七皂苷的口服吸收机制. *药学报*, 2006, 41(6): 498-505.
- 18 陈彦, 贾晓斌, HU Ming. Caco-2 细胞单层研究淫羊藿黄酮类成分的吸收转运. *中草药*, 2009, 40(2): 220-224.
- 19 Barrand M A, Bagrij T, Neo S Y. Multidrug resistance-associated protein: a protein distinct from P-glycoprotein involved in cytotoxic drug expulsion. *Gen Pharmacol*, 1997, 28(5): 639-645.
- 20 Mertens-Talcott SU, De Castro W V, Manthey JA, et al. Poly-methoxylated flavones and other phenolic derivatives from citrus in their inhibitory effects on P-glycoprotein-mediated transport of talinolol in Caco-2 cells. *Agric Food Chem*, 2007, 55(7): 2563-2568.
- 21 Hugger ED, Audus KL, Borchardt RT, et al. Effects of poly (ethylene glycol) on efflux transporter activity in Caco-2 cell monolayers. *Pharm*

- Sci, 2002,91(9):1980~1990.
- 22 Arima H, Yunomae K, Hirayama F, et al. Contribution of P-glycoprotein to the enhancing effects of dimethyl-beta-cyclodextrin on oral bioavailability of tacrolimus. *Pharmacol Exp Ther*, 2001,297 (2):547~555.
 - 23 Woo JS, Lee CH, Shim CK, et al. Enhanced oral bioavailability of paclitaxel by coadministration of the P-glycoprotein inhibitor KR30031. *Pharm Res*, 2003,20(1):24~30.
 - 24 Maeng HJ, Yoo HJ, Kim IW, et al. P-glycoprotein-mediated transport of herberine across Caco-2 cell monolayers. *Pharm Sci*, 2002,91 (12): 2614~2621.
 - 25 Yu XY, Lin SG, Zhou ZW, et al. Role of P-glycoprotein in the intestinal absorption of tanshinone IIA, a major active ingredient in the root of *Salvia miltiorrhiza* Bunge. *Curr Drug Metab*, 2007,8(4):325~340.
 - 26 张海燕, 平其能. 药物转运蛋白对灯盏花素小肠吸收的影响. *中国药科大学学报*, 2007,38(1):60~64.
 - 27 黄彤, 金邦荃. 葛根及葛根异黄酮的应用. *中国食物与营养*, 2004, 1(1): 23~24.
 - 28 张好琳, 梁敬钰. 葛根素的研究进展. *海峡药学*, 2005, 17(1):2~5.
 - 29 林文慧, 朱春燕, 陈卫, 等. 葛根黄酮在大鼠肠道的吸收动力学研究. *中国中药杂志*, 2008, 33(2):164~167.
 - 30 李文兰, 扈正婷, 季宇彬, 等. 马钱苷肠吸收机制的研究. *中国中药杂志*, 2008, 33(9):1052~1055.
 - 31 田杨, 蒋学华, 于佳, 等. 山奈酚大鼠在体肠吸收研究. *四川大学学报*, 2008, 9(3):503~505.
 - 32 兰柯. p-糖蛋白在醋柳黄酮组分口服吸收中的作用与调控研究. *四川大学博士学位论文*, 2007.
 - 33 张艳青, 杨中林, 李萍. 不同浓度和纯度盐酸小檗碱大鼠肠道吸收动力学比较研究. *山东中医药大学学报*, 2008, 32(5):506~509.

Oral Absorption and Bioavailability Enhancing of Traditional Chinese Medicine
 Yun Fei, Di Liuqing, Cai Baochang, Zhao Xiaoli, Bi Xiaolin, Wang Lingchong, Tao Jinhua, Du Qiu
 (Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210029, China)

Abstract: Oral administration is the most commonly used method in the preparation of the traditional Chinese medicine (TCM). TCM formula preparation is characterized by multi-component, multi-target and multi-channel, which fully reflect the feature and advantage of the TCM. However, just for this reason, we often find it difficult to explain the basis of active substances, the process of the active ingredients in vivo and the bioavailability of the TCM. As a result, no scientific system is available evaluate the rationality of the TCM in the drug delivery system, dosage and preparation selection. Based on the analysis of the oral absorption mechanism of the TCM, it is highly urgent to take appropriate methods to enhance the oral bioavailability of the active ingredients of the TCM. With literature research and laboratory work, in this study, lots of measures were taken to enhance the oral bioavailability of the active ingredients of the TCM, such as improving its solubility and dissolution rate, controlling its metabolism and transportation in the gastrointestinal tract, and taking advantage of the beneficial effects in combination.

Keywords: Active Ingredients of the TCM; Oral Bioavailability; Pharmaceutic Technology

(责任编辑: 崔建华 李沙沙, 责任译审: 张立巍)