

# 香豆素类化合物代谢研究进展

徐倩<sup>1</sup>, 徐国兵<sup>1,2\*</sup>

(1. 安徽中医药大学药学院, 合肥 230031; 2. 安徽省食品药品检验研究院, 合肥 230051)

**[摘要]** 香豆素类化合物广泛存在于中草药中,是天然药物重要的组成成分,具有较显著的药理作用,如镇痛、抗炎、抗肿瘤、抗心律失常等。香豆素类化合物进入人体内后能很快吸收并分布,且多数集中于心、肝、肺、脾等血液充盈的组织中。香豆素类化合物的体内药动学行为首先受给药方式的影响,经口服、腹腔注射、肌肉注射等血管外给药时,以一室模型为主,经静脉注射、静脉滴注等血管内给药时,主要以二室模型为主。其次会受香豆素类化合物分布速率影响,如分布相较于缓慢的化合物,其分布相被吸收相所掩盖,所以,部分药物口服时表现为一室模型,静脉注射时则表现为二室模型。另外,香豆素类化合物的体内药动学行为也会受动物种属和个体的差异的影响,这主要是由于CYP同工酶的影响。香豆素类化合物的代谢过程较复杂,但由于其具有相同的母核,所以代谢具有相似性,且需要大量酶的参与,进入人体内首先会发生羟基化、脱氢、脱甲基、内酯环开环等I相代谢,再与葡萄糖醛酸、硫酸和谷胱甘肽等发生结合反应生成水溶性较大的化合物排出体外。作者整理近年来香豆素类化合物的文献资料,对香豆素类化合物的在体内的分布及代谢机制进行综述,将为其应用开发研究及临床合理用药提供科学依据。

**[关键词]** 香豆素类; 药物代谢; 研究进展

**[中图分类号]** R284 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)03-0222-04

**[doi]** 10.13422/j.cnki.sjfx.2015030222

**[网络出版地址]** <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20141211.1523.010.html>

**[网络出版时间]** 2014-12-11 15:23

**Metabolism Research Review of Coumarin Compounds** XU Qian<sup>1</sup>, XU Guo-bing<sup>1,2\*</sup> (1. College of Pharmacy, Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230031, China; 2. Anhui Institute for Food and Drug Control, Hefei 230051, China)

**[Abstract]** Coumarins, widely existed in Chinese herbal medicine, are important components in the natural medicine. They had shown various pharmacological effects, such as analgesic, anti-inflammatory, anti-tumor, anti-arrhythmic, etc. Coumarins can be quickly absorbed and distributed in human body, and concentrated mostly in the organs with rich blood such as heart, liver, lung, spleen and so on. The pharmacokinetic behavior of coumarins is firstly affected by delivery way *in vivo*. It is prior to one-compartment model when delivery way is extravascular administration such as oral, intraperitoneal injection and muscle injection and so on. When intravascular administration, such as intravenous injection and intravenous drip, the two-compartment model is primary. Second, it is affected by the distribution rate of coumarins as slow distribution phase are covered by absorption phase. So some drugs performance one-compartment model when oral administration, but it performances two rooms model when intravenous. In addition, the pharmacokinetic behavior of coumarins is also affected by animal species and individual differences *in vivo*, because of the CYP isoenzymes. The metabolic process of coumarins is complex, but the metabolic processes are similar because they have the same parent nuclear. A large numbers of enzymes are involved the metabolism of coumarins. When coumarins entered the body, phase I metabolism occurred firstly, such as hydroxylation, dehydrogenation, demethylation, lactone ring open-loop and so

**[收稿日期]** 20140416(012)

**[基金项目]** 安徽省科技计划项目(08120303003);安徽省研究生“千人计划”支持项目

**[第一作者]** 徐倩, 硕士, 从事中药活性成分与质量控制研究, Tel: 18225886316, E-mail: xuqian45china@gmail.com

**[通讯作者]** \* 徐国兵, 理学博士, 硕士生导师, 主任药师, 从事中药活性成分与质量控制研究, Tel: 0551-63358053, E-mail: xgb119@163.com

on, then phase II metabolism reacted with glucuronic acid, sulfuric acid and glutathione etc. generated larger water-soluble compounds, and excreted finally. The author arranged documents on coumarins from recent years, reviewed the documents on biodistribution and metabolic mechanism of coumarins, which would lay the foundation for their development and clinical rational application.

[Key words] coumarins; drug metabolism; research progress

香豆素类化合物是指具有苯骈  $\alpha$ -吡喃酮母核的基本骨架的邻羟基桂皮酸内酯类化合物的总称,部分化合物有香甜气味。广泛存在于伞形科、豆科等高等植物中,分布于根、果、皮、叶、茎等各个部位,前胡、补骨脂等中药都含有大量香豆素类化合物<sup>[1]</sup>,具有镇痛抗炎、抗艾滋病、抗肿瘤、抗氧化、抗凝血、降压、抗心律失常等多方面的生物活性<sup>[2]</sup>,基于其相对分子量较小,合成相对简单,且生物利用度高,近年来已成为国内外的研究热点<sup>[3]</sup>。目前对于香豆素类化合物的研究主要集中在化学合成及生物活性研究上,而关于其体内代谢过程的研究却相对偏少。不断寻找有效先导化合物和作用靶点,是进一步研究香豆素化合物代谢的重中之重,随着高特异性、高灵敏度的分析仪器的不断普及,也为其活性成分的药物代谢动力学研究提供了可能。香豆素类化合物的代谢部位、代谢方式、代谢参数成为其疗效观察指标。同种类的香豆素可能会因为给药方式、实验动物的种属及个体间的差异而产生较为明显的体内代谢差异,但由于它们具有相同的母核,其代谢方式又具有相似性。本文在总结近年来的文献资料基础上,对香豆素类化合物的代谢特点进行归纳与总结,以期能从中寻找出香豆素类化合物的代谢规律,为其新药研究做出贡献。

## 1 香豆素类化合物的药动学研究

**1.1 分布** 香豆素及香豆素类化合物口服后,在胃肠道中能很快吸收并在体内分布<sup>[4]</sup>。Wang S C 等<sup>[5]</sup>研究发现异欧前胡素经灌胃给药后,在大鼠体内广泛分布,组织内浓度分布由高到低依次为大脑、小脑、肝、心、脾、肺、肾。Feng L 等<sup>[6]</sup>研究了补骨脂素和异补骨脂素静脉给药后,在大鼠体内组织的浓度分布顺序如下,补骨脂素为肝 > 肺 > 心脏 > 肾脏 > 脾脏 > 大脑;异补骨脂素为肾 > 肺 > 肝 > 心脏 > 脾 > 脑。Zhang Z 等<sup>[7]</sup>研究了白花前胡甲素在大鼠体内的分布,发现其主要分布于血液充盈的组织中,如心、肺、脾,这也是前胡甲素能够治疗心血管系统和呼吸系统疾病的主要原因。

## 1.2 房室模型及代谢动力学参数

**1.2.1 一室模型** 补骨脂素经灌胃给药,在大鼠体内药动学行为符合一室模型<sup>[8]</sup>。异欧前胡素经大鼠灌胃给药后的体内药动学行为符合一室模型<sup>[5]</sup>,在家犬体内的代谢过程也符合一室模型,且吸收代谢较快<sup>[9]</sup>。龚志楠<sup>[10]</sup>采用鼻腔给药,研究了白芷中欧前胡素和异欧前胡素的药代动力学参数,发现二者的体内的药动学过程均符合一室模型。Chen Q H 等<sup>[11]</sup>研究了大鼠腹腔注射给予七叶树素的体内药动学行为符合一室开放模型。血浆中七叶树素药动学参数如下:半衰期( $t_{1/2}$ )为(34.5 ± 2.32) min,清除率(CL/F)为(0.093 ± 0.005) L · min<sup>-1</sup> · kg<sup>-1</sup>。郑立卿<sup>[12]</sup>研究了蛇床子素类在动

物体内的药动学参数,发现蛇床子素经腹腔注射如大鼠及家兔体内,其药代动力学行为特点均符合一级消除的一室开放模型。Feng L 等<sup>[6]</sup>研究了补骨脂素和异补骨脂素在大鼠体内的药代动力学特点,发现补骨脂素和异补骨脂素经静脉注射后,迅速广泛地分布于体内组织,体内清除和排泄缓慢,半衰期分别为 4.88, 5.35 h。而经口服给药的补骨脂和异补骨脂消除半衰期分别为 4.13, 5.56 h,相对生物利用率较静脉注射高,分别为 61.45%, 70.35%。

**1.2.2 二室模型** 香豆素类的药代动力学行为较为复杂,如前胡甲素的药-时曲线符合静脉给药开放二房室模型<sup>[13]</sup>。郑辉<sup>[14]</sup>将欧前胡素和异欧前胡素对大鼠进行尾静脉注射与灌胃给药,发现两者在静脉注射组的大鼠体内药动学行为符合二室开放模型,而在灌胃组大鼠体内则为一室开放模型。李振等<sup>[15]</sup>发现单次静脉注射羟甲香豆素后,药物在家兔体内分布迅速,其药代动力学过程符合二室模型特征。经皮肤给药的药代动力学特征也是如此。

香豆素类化合物香柑内酯经大鼠口服后在体内呈二室开放模型,但静脉注射的吸收较差,血药浓度低<sup>[16]</sup>。张笑恺等<sup>[17]</sup>研究的欧前胡素灌胃给药后,在大鼠体内药动学过程符合二室模型。并对欧前胡素在 SD 大鼠各主要器官的动态分布进行了研究,结果表明欧前胡素经灌胃后,能迅速分布到各个器官,其中肝脏含量最高,说明欧前胡素主要在肝中进行代谢。另外,研究还发现欧前胡素在子宫和卵巢也有较高的分布。

## 2 香豆素类化合物的代谢研究

香豆素进入体内后,极易被吸收,经细胞色素 P450 催化发生代谢反应,香豆素类药物代谢需要大量生物酶的参与,代谢途径主要是羟基化、脱氢、脱甲基、内酯环开环,以及结合反应,最后生成多种化合物,见图 1。

**2.1 氧化代谢** 氧化反应是常见的药物代谢反应,包括羟化、脱氢等,其中羟化反应最常见。香豆素类化合物极易被 CYP2A6 催化发生羟化反应,羟化后的香豆素类较易与葡萄糖醛酸、硫酸等发生结合反应,最后以结合物的形式经肾脏排出<sup>[18-19]</sup>。当归中的 8-甲基补骨脂内酯经羟化后生成 5-羟基-8-甲氧基补骨脂内酯<sup>[20]</sup>。李晶晶等<sup>[21]</sup>人对补骨脂素和异补骨脂素在大鼠体内的代谢进行了研究,发现了 6 种代谢产物(M<sub>1</sub> ~ M<sub>6</sub>),M<sub>1</sub> 为 6-羧甲基-7-羟基香豆素,是补骨脂素被羟化后,经过吡喃环开环得到的,M<sub>2</sub> 与 M<sub>3</sub> 是补骨脂素与异补骨脂素单羟基化产物的硫酸酯结合物。Yuan Z 等<sup>[22]</sup>研究了甲氧基欧芹素在肝微粒体中的代谢,发现部分甲氧基欧芹素发生脱氢反应,生成 4 种互为顺反异构体的代谢产物,即去氢甲氧基欧芹素。苑振亭等<sup>[23]</sup>用 HPLC-

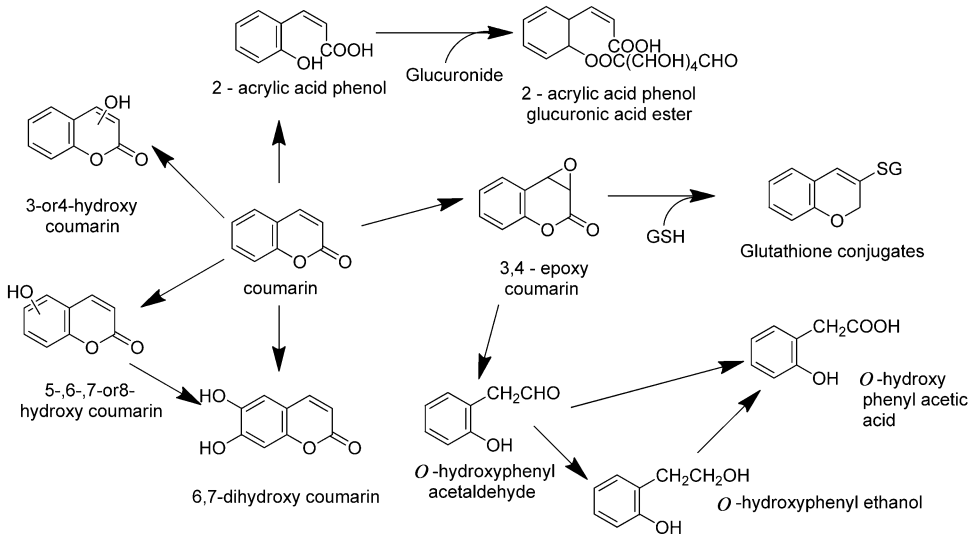


图 1 香豆素的代谢途径及其代谢产物  
Fig.1 Coumarin's pathways and it's metabolites

MS/MS 检测出蛇床子在 I 相代谢体系中的多个代谢产物,推测可能是蛇床子素去氢代谢产物的多个顺反异构体和去甲基蛇床子素。

**2.2 脱甲基代谢** 脱甲基代谢是香豆素代谢的重要途径。大鼠口服 6,7-二甲氧基香豆素后,在体内主要有 2 个代谢产物( $M_1$  和  $M_2$ )。分析发现  $M_1$  与  $M_2$  互为同分异构体,是 6,7-二甲氧基香豆素经水解脱甲基生成 6-羟基-7-甲氧基香豆素后,与硫酸分子生成的硫酸酯结合物<sup>[24-25]</sup>。当归中的香豆素成分 8-甲氧基补骨脂内酯,在体内可经脱甲基生成代谢物 8-羟基补骨脂内酯<sup>[20]</sup>。甲氧基欧芹素也可以在肝微粒体中发生去甲基化生成去甲基甲氧基欧芹素<sup>[22]</sup>。贺玉琢等<sup>[26]</sup>研究了香豆素衍生物秦皮苷的体内代谢过程,得知秦皮苷经大鼠口服被大肠内菌群水解生成秦皮亭-7-O-硫酸盐、秦皮亭-7-O- $\beta$ -葡萄糖苷酸、秦皮亭,部分秦皮亭会进一步脱甲基生成 6,7,8-三羟基香豆素。

**2.3 结合代谢** 香豆素类化合物均含有一至多个羟基,经过 I 相代谢发生羟化反应后,易于和葡萄糖醛酸、硫酸和谷胱甘肽等结合,发生结合代谢(II 相代谢),生成水溶性较大的化合物后排出体外。结合代谢主要发生在肝脏和肠道内,小肠黏膜上皮细胞具有葡萄糖醛酸转移酶(UDPGT),硫酸转移酶(ST),甲基转移酶(MT)等 II 相代谢酶。部分香豆素经肠道吸收或代谢后从门静脉进入肝脏后继续被代谢转化。香豆素类化合物的结合代谢主要为葡萄糖醛酸化、硫酸化、谷胱甘肽结合和甲基化。在人体内,香豆素通过肝细胞 CYP 催化解毒形成 7-羟基香豆素,大部分 7-羟基香豆素进一步代谢为其相应的葡萄糖醛酸或硫酸结合物从尿中排出。6,7-二甲氧基香豆素在大鼠体内主要的 2 个代谢产物即是 6,7-二甲氧基香豆素经水解脱甲基后,再与硫酸结合生成的硫酸酯代谢产物<sup>[24]</sup>。补骨脂素和异补骨脂素的代谢产物也是其单羟基化产物的硫酸酯结合物<sup>[21]</sup>。秦皮亭在肝脏中经过儿茶酚邻位甲基转移酶催化生成秦皮素定<sup>[26]</sup>。

### 3 结论与讨论

**3.1 香豆素类化合物的药动学行为** 主要与药物的给药方式有关,其经血管外给药(包括口服、腹腔注射、肌肉注射、呼吸道给药等)时,以一室模型为主,经血管内给药(包括静脉注射、静脉滴注)时,体内药动学行为以二室模型为主。还与分布速率有关,由于大部分香豆素类化合物(如补骨脂素,异欧前胡素)吸收较快,但分布速率相对较为缓慢,缓慢的分布相被吸收相所掩盖,所以口服吸收时表现为一室模型,静脉注射时则表现为二室模型。

**3.2 香豆素类化合物的代谢机制** 研究表明,肝、肾等是药物代谢的主要器官,香豆素类药物代谢有大量生物酶(如细胞色素 P450 等)的参与,小肠黏膜上皮细胞是口服药物的第一个代谢点,由于其含有多种类型的细胞色素 P450 酶、水解酶、脱氢酶等 I 相代谢酶,是药物肝外代谢的主要部位之一<sup>[27]</sup>。经消化道吸收的药物,会经过肠道菌群代谢后再经门静脉进入肝脏代谢。

香豆素类化合物代谢的主要途径是羟基化、脱氢、脱甲基、内酯环开环以及结合反应;I 相代谢以羟基化、脱甲基为主,II 相代谢以与葡萄糖醛酸、硫酸和谷胱甘肽等结合为主;香豆素的 C-3, C-4, C-5, C-6, C-7, C-8 易被羟基化生成羟基香豆素。经口服的香豆素类化合物,少部分会以原型排出体外,大部分会经过胃肠道吸收入血,经过肝脏代谢后随尿液排出体外。

**3.3 香豆素类化合物的代谢研究** 直接关系到中药新药开发、临床安全用药及个性化用药等,是中药研究的热点之一。由于香豆素类化合物的种类、实验动物模型、给药途径、数据处理方式等研究上的不同,文献报道的药动学参数和代谢参数存在一定的差异;此外,由于样本的采集方法、前处理方法、检测仪器灵敏度等方面的差异,同一类型或相同的香豆素类化合物研究结果也存在差异。

结合香豆素类化合物药效学特征,确定相应的代谢研究

实验动物模型、给药途径、样本的采集方法等,可能是香豆素类化合物代谢研究应遵循的主要方法之一;按照生物样本中目标化合物的恒量、微量等特点,选择合适的样本前处理方法、检测方法(如 HPLC, LC-MS, GC, GC-MS)、数据处理方法等,直接关系到结果的可靠性、准确性和结论的可信性,可能也是香豆素类化合物代谢研究应遵循的主要方法之一。

[参考文献]

[1] 单进军,狄留庆,徐建亚,等.天然香豆素类化合物的吸收和代谢研究进展[J].中国中药杂志,2011,36(1):81-84.

[2] 段志富,陈建伟,李祥.伞形科药用植物中香豆素类成分及其药理作用研究现状[J].中国药房,2008,19(3):223-226.

[3] 佐建锋,郭增军,李教社.香豆素类化合物的药理研究进展[J].中药材,2003,26(9):686-689.

[4] Kienhuis A S, van de Poll M C, Dejong C H, et al. A toxicogenomics-based parallelogram approach to evaluate the relevance of coumarin-induced responses in primary human hepatocytes *in vitro* for humans *in vivo* [J]. *Comp Bio Chem Physiol*, 2009,23(6):1163-1169.

[5] Wang S C, Chen Q H, He L C. Development and validation of a gas chromatography-mass spectrometry method for the determination of a isoimperatorin in rat plasma and tissue: Application to the pharmacokinetic and tissue distribution study [J]. *J Chromatography B*, 2007,852(1/2):473.

[6] Feng L, Wang L, Jiang X. Pharmacokinetics, tissue distribution and excretion of coumarin components from *Psoralea corylifolia* L. in rats [J]. *Arch Pharm Res*, 2010,33(2):225-230.

[7] Zhang Z, Liu Y Y, Su M Q, et al. Pharmacokinetics, tissue distribution and excretion study of dl-praeruptorin A of *Peucedanum praeruptorum* in rats by liquid chromatography tandem mass spectrometry [J]. *Phytomedicine*, 2011,18(6):527-532.

[8] 段菊屏.中药复方及单味五指毛桃根中补骨脂素大鼠体内药动学研究[J].中国医药导报,2011,8(4):29-31.

[9] 孟宪生,王海波,曹爱民,等.羌活提取物中异欧前胡素的药代动力学研究[J].辽宁中医杂志,2008,35(7):1069-1071.

[10] 龚志楠,徐莲英,宋经中,等.中药白芷乳剂大鼠鼻腔给药的体内研究[J].中国临床药学杂志,2001,21(6):370-373.

[11] Chen Q H, Hou S X, Zheng J, et al. Determination of aesculin in rat plasma by high performance liquid chromatography method and its application to

pharmacokinetics studies [J]. *J Chromatography B*, 2007,858(1/2):199.

[12] 郑立卿.蛇床子素在家兔与大鼠体内的药代动力学研究[D].石家庄:河北医科大学,2006.

[13] 徐国兵,汪电雷,韩玲玲,等.LC-MS/MS测定大鼠血浆中的前胡甲素及其药代动力学研究[J].中国医院药学杂志,2009,29(5):309-312.

[14] 郑辉.欧前胡素和异欧前胡素在大鼠体内药物代谢动力学研究[D].泰安:泰山医学院药学院,2009.

[15] 李振.羟甲香豆素在家兔体内的药代动力学研究[D].咸阳:西北农林科技大学,2011.

[16] 马玉凤,李文,胡芳弟,等.LC-MS/MS测定大鼠血浆中香柑内酯及其药代动力学研究[J].中国中药杂志,2012,37(3):381-383.

[17] 张笑恺,曹蔚,谢艳华,等.欧前胡素在大鼠体内的药动学与组织分布研究[J].中国药房,2013,24(3):216-219.

[18] Lake B G. Coumarin metabolism, toxicity and carcinogenicity: relevance for human risk assessment [J]. *Food Chem Toxicol*, 1999, 37(4):423-453.

[19] Fentem J H, Fry J R. Species differences in the metabolism and hepatotoxicity of coumarins [J]. *Comp Bio Chem Phys C*, 1993,104(1):1-8.

[20] 贺玉琢.当归中8-甲氧基补骨脂内酯代谢物增加外周血流量的作用[J].国际中医中药杂志,2006,28(6):364.

[21] 李晶晶,鹿秀梅,李发美,等.补骨脂的化学及代谢成分的超高效液相色谱串联质谱法鉴定[J].时珍国医国药,2010,21(9):2235-2238.

[22] Yuan Z, Xu H, Wang K, et al. Determination of osthol and its metabolites in a phase I reaction system and the Caco2 cell model by HPLC/UV and LCMS/MS [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2009,49(5):1226-1232.

[23] 苑振亭,徐海燕,王可,等.I相反应体系中蛇床子素及其代谢物的测定[J].中国医院药学杂志,2010,30(9):732-735.

[24] 季红,王沛,于治国,等.6,7-二甲氧基香豆素在大鼠体内主要代谢产物的研究[J].长春中医药大学学报,2006,22(3):40-41.

[25] 刘志伟.茵陈有效成分6,7-二甲氧基香豆素在白鼠体内主要代谢产物的研究[J].世界中西医结合杂志,2007,2(12):703-705.

[26] 贺玉琢.白头翁汤中秦皮主要成分秦皮昔的体内代谢物[J].国际中医中药杂志,2006,28(6):366.

[27] Painem F, Harth L, Ludingtons S, et al. The human intestinal cytochrome P450 'pie' [J]. *Drug Metab Dispos*, 2006, 34(5):880-886.

[责任编辑 邹晓翠]