

· 综述 ·

## 蛇床子素体内过程及其组分配伍和 药剂学技术应用影响研究

恽菲<sup>1,2</sup>, 狄留庆<sup>1,2</sup>, 陈乐天<sup>1</sup>, 蔡宝昌<sup>1</sup>, 单进军<sup>2,3</sup>, 赵晓莉<sup>2,3</sup>, 康安<sup>2,3</sup>

(1. 南京中医药大学药学院, 南京 210046; 2. 南京市中药微丸产业化工程技术研究中心, 南京 210046;  
3. 江苏省中药高效给药系统工程技术有限公司, 南京 210046)

**[摘要]** 以中药蛇床子亲脂性活性成分蛇床子素为对象, 分析了蛇床子素的吸收、分布、代谢、排泄制征等体过程, 静脉注射、腹腔注射、口服蛇床子的药物动力学特征及组分配伍及药剂学技术应用对蛇床子素体内过程的影响。结果显示难溶性中药活性成分蛇床子素膜渗透性好, 但是生物利用度较低, 组分配伍可影响其体内过程, 改善其生物利用度。改善和提高中药活性成分生物利用度不仅可以应用药剂学技术, 也可体现在中药组分合理配伍之中, 对进一步开展剂型设计和生物有效性评价具有极其重要的意义。

**[关键词]** 蛇床子素; 体内过程; 生物利用度; 组分配伍; 药剂学技术

**[中图分类号]** R285.5, R383.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)14-0347-04

**[doi]** 10.11653/syfj2013140347

## Research on Disposition of Osthol and Compatibility of its Components and Pharmaceutical Methods Application

YUN Fei<sup>1,2</sup>, DI Liu-qing<sup>1,2\*</sup>, CHEN Le-tian<sup>1</sup>, CAI Bao-chang<sup>1</sup>,  
SHAN Jin-jun<sup>2,3</sup>, ZHAO Xiao-li<sup>2,3</sup>, KANG An<sup>2,3</sup>

(1. School of Pharmacy, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210046, China;

2. Nanjing Engineering Research Center for Industrialization of Chinese Medicine Pellets, Nanjing 210046, China;

3. Jiangsu Provincial Traditional Chinese Medicine High Efficient Drug Delivery System  
Engineering Technology Research Center, Nanjing 210046, China)

**[Abstract]** To analyze effective methods for improving and enhancing the bioavailability of the active ingredients in the traditional Chinese medicine (TCM). On the basis of summarizing and analyzing the biopharmaceutical and pharmacokinetic characteristics of osthol, the main active ingredient of fructus cnidii, pharmaceutical methods and components compatibility are proposed to have influence on the bioavailability and disposition of osthol. Osthol, as a poorly water soluble drug, had a good permeability, but bioavailability was poor. Pharmaceutical methods and components compatibility are helpful to improve the poor bioavailability of osthol. To improve and enhance the bioavailability of the active ingredients in the TCM, we can not only resort to pharmaceutical methods, but also the reasonable application of components compatibility between the TCM.

**[Key words]** osthol; disposition; bioavailability; components compatibility; pharmaceutical method

中药活性成分的理化性质是决定其生物药剂学  
和药物动力学特征的主要因素之一, 活性成分的溶

解与溶出性能、膜渗透性能是影响其吸收的关键因  
素, 活性成分的体内代谢与排泄也影响其生物利用

**[收稿日期]** 20120825(002)

**[基金项目]** 教育部科学技术研究重点项目(208051); 江苏省高校“青蓝工程”科技创新团队支持计划[苏教师(2008)30号]; 江苏省优势学科建设项目(YSXK-2010)

**[第一作者]** 恽菲, 博士, Tel: 025-85811230

**[通讯作者]** \* 狄留庆, 教授, 博士生导师, 从事中药新型给药系统应用与评价研究, Tel: 025-85811230, E-mail: diliuqing928@163.com

度,中药复方活性成分间的相互作用同样影响其体内过程和生物利用度。本文在综述、分析中药活性成分蛇床子素生物药剂学和药代动力学特征基础上,提出应用药剂学技术改善和提高其生物利用度的同时,必须高度关注组分配伍对中药活性成分体内过程的影响。蛇床子素是伞形科植物蛇床子或独活的一种香豆素类活性成分,具有广泛的药理活性<sup>[1-2]</sup>。研究发现,蛇床子素属于生物药剂学分类系统中 II 类药物,生物利用度偏低,在研究分析蛇床子素口服给药体内过程特征及其影响因素基础上,本文提出不仅药剂学技术应用可改善和提高其生物利用度,而且合理的组方配伍也能改善药物的生物利用度。

## 1 蛇床子素的体内过程

**1.1 蛇床子素的吸收特征** 蛇床子素的吸收主要以被动扩散为主。在体大鼠肠段回流实验<sup>[3]</sup>和 Caco-2 细胞模型<sup>[4]</sup>考察了蛇床子素的吸收特性,结果表明,其吸收主要以被动扩散为主,膜渗透性好,且不是 P-gp 的底物,这一特征与现今报道的其他游离香豆素化合物基本相似<sup>[5]</sup>。

**1.2 蛇床子素的分布特征** 蛇床子素在体内的分布与蛇床子归肾、脾经相吻合。荧光法研究表明蛇床子素在家兔的体内脏器分布以生殖器官含量最高,其次是肾脏,心脏和肝脏中的含量最低<sup>[6]</sup>。腹腔注射蛇床子素后发现在大鼠组织中分布快,消除也快;不同脏器的分布量大小为脾 > 睾丸 > 肾组织 > 附睾 > 肝 > 心 > 脑。给药 2 h 后,心、肝、脾、肾和血浆中的浓度在一个数量级上,睾丸和附睾中的含量是血浆的 4~5 倍,表明其在睾丸和附睾中具有储存和再释放效应<sup>[7]</sup>。在正常与急性肾功能衰竭家兔体内静脉注射蛇床子素,分布结果表明肾衰家兔体内血液、肾脏中含量显著升高,而在心脏、脑、肝组织的含量显著降低,提示在肾衰患者应注意减少给药剂量或适当延长给药时间以免造成药物在体内蓄积中毒<sup>[8]</sup>。兔灌胃给予含蛇床子素的复方制剂后,药动学参数  $T_{max} = 30 \text{ min}$ ,吸收相半衰期  $t_{1/2\alpha} = 21.103 \text{ min}$ ,消除相半衰期  $t_{1/2\beta} = 1\ 095.601 \text{ min}$ ,说明蛇床子素的吸收较快,达峰时间较短,分布也较快,消除缓慢;血清药-时曲线为双峰曲线,可能为药物在组织中的储存和再释放引起血浆药物浓度暂时升高<sup>[9]</sup>。

**1.3 蛇床子素的排泄特征** 药物的代谢不仅直接影响药物作用的强弱和时间的长短,还会影响药物治疗的安全性,药物在体内的代谢反应大都是酶反应。游离大鼠肝细胞法发现蛇床子素在游离大鼠肝细胞中呈现酶促动力学代谢特征,CYP3A4 酶介导

了它体外代谢<sup>[10]</sup>,提示其若与 CYP3A4 酶的抑制剂或诱导剂合用可能产生药物间相互作用<sup>[11]</sup>。采用肝微粒体法和 Caco-2 细胞 BL 侧加入 I 相代谢酶<sup>[12]</sup>,结果表明蛇床子素很快被代谢,因此,快速 I 相代谢是导致其生物利用度较低的一个重要原因。

**1.4 蛇床子素的代谢特征** 家兔耳缘静脉注射蛇床子素后,收集 0~2 h 内分泌的胆汁、尿液和粪便,发现蛇床子素主要被肝脏代谢,大部分经胆汁和尿液排泄,极少量经粪便排泄<sup>[13]</sup>。

## 2 蛇床子素药物动力学特点

不同给药途径蛇床子素的药代动力学过程及参数有差异,静脉注射多为二室模型,腹腔注射多为一室开放模型,口服给药多为二室模型。

**2.1 静脉注射蛇床子素的药物动力学特征** 大鼠静脉注射蛇床子素后在大鼠血浆中符合二室模型,  $T_{1/2\alpha} = 3.59 \text{ min}$ ,分布速率常数  $\alpha = 0.21 \text{ min}^{-1}$ ,  $T_{1/2\beta} = 41.13 \text{ min}$ ,消除速率常数  $\beta = 0.018 \text{ min}^{-1}$ ,表明其在大鼠体内分布消除较快,且以消除过程为主;蛇床子素从中央房室向外周房室转运速率大于从外周房室向中央房室的转运速率<sup>[14]</sup>。家兔静脉注射蛇床子素的药代动力学过程为二室模型,药代动力学相关参数与大鼠体内的结果相似<sup>[15]</sup>。

**2.2 腹腔注射蛇床子素的药物动力学特征** 腹腔注射不同剂量蛇床子素在家兔<sup>[16]</sup>和大鼠<sup>[13]</sup>体内的药动学研究表明,药代动力学均符合一级消除的一室开放模型,且 AUC 有明显的剂量依赖关系,剂量越大消除越快。

**2.3 口服蛇床子素的药物动力学特征** 老年性痴呆模型大鼠灌胃给药蛇床子素后,发现其血浆药物浓度达峰时间迅速,体内动态过程呈二室开放模型,与静脉给药方式基本吻合<sup>[17]</sup>。

## 3 组分配伍及药剂学技术应用对蛇床子素体内过程的影响分析

**3.1 组分配伍对蛇床子素体内过程的影响分析** 中药血清药理学和血清药物化学是复方药效物质基础研究的主要方法之一,PK-PD 相关性研究可以进一步阐明中药活性成分及其体内量效关系<sup>[18-20]</sup>。研究表明,蛇床子素是中药蛇床子或独活发挥药效的主要活性成分,组分配伍存在主要活性成分吸收、分布、代谢、排泄环节的相互影响,表现为生物利用度的相互影响。

**3.1.1 组分配伍对蛇床子素的吸收和分布的影响** 研究中药提取物中蛇床子素的吸收特征,有利于揭示提取物中活性成分的吸收机制以及提取物中辅助成分对其吸收的影响。吴雅娜等运用单向灌流模型测定比较了独活粗提物和精提物灌流液中蛇床子

素在体肠灌流的浓度变化,发现精提取物中蛇床子素的吸收参数显著小于粗提取物,提示中药粗提取物中某些组分可能对蛇床子素的吸收有促进作用<sup>[21]</sup>。刘惠平等<sup>[22]</sup>采用 LC-MS 法测定了口服骨疏丹方剂后大鼠组织样品中蛇床子素的含量,表明蛇床子素主要分布在胃、肠,其次是肝、肾,而在心、脾、肺、肾上腺、脑中分布较少。

### 3.1.2 组分配伍对蛇床子素药物动力学的影响

李卫明等<sup>[23]</sup>研究了厚朴咳喘方中蛇床子素的药代动力学特点,通过对蛇床子包合物单独用药和厚朴包合物与蛇床子包合物合并用药的比较,发现合并用药后蛇床子素的血中浓度显著升高, $C_{\max}$ 升高很缓慢, $T_{\max}$ 延长近 5 倍,分布相的  $T_{1/2}$  延长,消除相的  $T_{1/2}$  显著缩短,说明合并使用后,毒性相对较大的蛇床子素可及时代谢转化并排除体外,达到了增效减毒的目的。大鼠分别灌胃给予蛇床子溶液和骨疏丹溶液后,发现骨疏丹溶液中蛇床子素药动学参数  $C_{\max}$ ,  $T_{\max}$  增大、AUC 值显著提高,说明骨疏丹溶液中淫羊藿、骨碎补、丹参的存在影响蛇床子素在大鼠体内的药动学行为,有利于蛇床子素的吸收和药效的持久发挥<sup>[24]</sup>。大鼠灌服给予补肾益智方和蛇床子水煎剂<sup>[9]</sup>,比较分析蛇床子素在脑脊液中的含量,显示灌服补肾益智方组含量明显高于蛇床子水煎剂组,提示组分配伍可促进蛇床子素通过血脑屏障。

### 3.2 药剂学技术应用对蛇床子素体内过程的影响分析

目前已有蛇床子素固体分散体<sup>[25]</sup>、乳剂<sup>[26]</sup>、水乳剂<sup>[27]</sup>、脂质体<sup>[28]</sup>、滴丸<sup>[29]</sup>、缓释微囊<sup>[30]</sup>、非离子囊泡<sup>[31]</sup>这几种新剂型以及蛇床子素与无机酸、无机盐或卤素水溶液反应生成的水溶性衍生物<sup>[32]</sup>的制备报道。高永荣等<sup>[33]</sup>采用逆向混合搅拌法制备蛇床子素的 $\beta$ -环糊精包合物,结果发现包合物能显著改善蛇床子素的溶解度和溶出度,兔体内的生物利用度表明包和后生物利用度显著改善, $T_{\max}$ 显著提前, $C_{\max}$ 和  $AUC_{0-24h}$ 显著提高。

## 4 研究工作展望

**4.1 蛇床子素口服吸收、代谢特征与机制尚待深入研究** 组分配伍与药剂学技术应用前提是阐明药物的体内过程特征、机制及影响因素,药物的 ADME/T 研究,尤其是药物的吸收和代谢机制以及组分间的相互影响研究尤为重要<sup>[34]</sup>。口服吸收研究表明,存在于小肠和肝脏等组织的三大 ABC 外排转运蛋白和 I, II 相酶系共同参与药物在体内的整个 ADME 过程。对蛇床子素吸收过程药物外排转运器的研究多集中在 P-糖蛋白,而蛇床子素生物利用度与在小肠、肝、肾、血脑屏障等组织中广泛分布其他外排转运器<sup>[35]</sup>的影响关联研究较少。

对蛇床子素的代谢研究尚处于初步探索阶段。目前研究主要集中在肝脏中 I 相代谢酶,肠道中 I 相代谢酶是否影响蛇床子素生物利用度,肠道和肝脏中的酶和转运器是否又会通过耦合作用,影响其体内生物利用度? 代谢酶谱研究目前涉及的酶种类较少,且在分子水平方面探讨不够深入。

**4.2 蛇床子素的 PK-PD 相关性值得深入研究** 药动学-药效学(PK-PD)结合模型,其本质是研究一种药量与效应之间的转换过程,兼具微观和整体特征,能够更为客观地评价药物的体内过程。中药复方化学成分复杂,以其中一个或几个化学成分为检测指标,测得的药动学特征不一定能代表整个体内过程。PK-PD 模型将时间、浓度和效应结合起来,更加准确地评价药物在体内的动力学过程和产生药理效应的动态变化,已逐渐成为中药药动学研究的热点方法。然而,蛇床子素的 PK-PD 相关性研究甚少,值得深入研究。

**4.3 制剂技术应用对蛇床子素体内过程及生物利用度的影响研究更待深入开展** 基于蛇床子素物理化学及生物药剂学特征的研究,针对性采取固体分散技术、乳化技术、脂质体制备技术、非离子囊泡技术以及其他半合成结构改造方法等提高难溶性药物蛇床子素的生物利用度。但是,上述各技术应用的合理性及其提高生物利用度的机制尚不明瞭,如固体分散体中药物的分散状态及其与药物溶出和生物有效性之间的相关性,乳化技术、脂质体制备技术、非离子囊泡技术对肠上皮细胞膜转运以及药物生物利用度的影响机制等。

**4.4 组分配伍对蛇床子素生物药剂学和药代动力学特征的影响值得探讨** 组分配伍在研究过程中应该注重中药血清药理学和 PD-PK 相关性研究,有助于阐明和完善复方作用机制及组方原理。组分配伍的合理性不仅表现在多途径、多靶点的网络药理学效应上,如协同增效、配伍减毒或减毒增效,而且也可能表现在体内过程及其药代动力学特征方面。诸多研究表明,组分配伍可能影响药物的肠道代谢与转运、体内分布以及代谢与排泄,综合表现在药代动力学特征的变化。已有学者对含有蛇床子素的提取物或复方制剂从吸收和药动学方面研究了配伍的合理性,如组方中的辅助成分可促进蛇床子素的吸收、复方中其他成分提高了蛇床子素的生物利用度等,但是此类研究不够深入且缺乏系统性。组分配伍能否改善和提高蛇床子素的生物利用度? 若能够改善,则其相互作用机制是基于吸收环节,还是基于代谢环节的影响? 这些科学问题尚待进一步探讨。

综上,改善或提高生物药剂学分类系统中Ⅱ类药物生物利用度的方法,在选择应用药剂学技术的同时,关注组分配伍对药物体内过程的影响,探讨组分配伍的合理内涵,对进一步开展剂型设计和生物有效性评价具有极其重要的意义。

### [参考文献]

[1] 马玉明. 蛇床子素的药理进展及剂型开发[J]. 中国现代药物应用, 2008, 12(2): 112.

[2] Zhng J, Xue J, Wang H, et al. Osthole improves alcohol-induced fatty liver in mice by reduction of hepatic oxidative stress [J]. *Phytother Res*, 2011, 25(5): 638.

[3] 丁婉萍, 唐星, 孙海燕. 蛇床子素和欧前胡素大鼠小肠吸收特性[J]. 中国药剂学杂志, 2005, 3(1): 18.

[4] 苑振亭, 王可, 高培平, 等. 蛇床子素在 Caco-2 细胞模型中的转运机制研究[J]. 中国药学杂志, 2011, 46(4): 278.

[5] 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.

[6] 庞志功, 汪宝琪, 何丹. 用荧光法研究蛇床子素在兔体内脏的分布[J]. 化学研究与应用, 2002, 14(1): 110.

[7] 郑立卿, 张丹参, 刘建华. RP-HPLC 研究蛇床子素在大鼠组织的分布[J]. 中国药学杂志, 2006, 41(21): 1667.

[8] 安芳, 王书华, 张丹参. 蛇床子素在正常与急性肾功能衰竭兔体内的分布研究[J]. 中成药, 2005, 27(5): 571.

[9] 罗晓莉. 补骨益智方体内移行成分-蛇床子素的含量测定及药动学特征研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2010.

[10] 张丽芳, 胡晓, 王萍. 蛇床子素在大鼠肝细胞代谢的体外研究[J]. 药学学报, 2009, 44(10): 1131.

[11] 张丽芳. 蛇床子素在大鼠原代肝细胞中代谢的研究[D]. 南昌: 南昌大学, 2008.

[12] Yuan Z T, Xu H Y, Wang K, et al. Determination of osthole and its metabolites in a phase I reaction system and the Caco-2 cell model by HPLC-UV and LC-MS/MS [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2009, 49: 1226.

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

[14] Tsai T H, Tsai T R, Chen C C, et al. Pharmacokinetics of osthole in rat plasma using high-performance liquid chromatography [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 1996, 14: 749.

[15] 安芳, 王书华, 张丹参. 蛇床子素在兔体内药物代谢动力学[J]. 药学学报, 2003, 38(8): 571.

[16] 郑立卿, 张丹参, 张力. 蛇床子素在兔体内的药动学研究[J]. 中成药, 2010, 32(10): 1698.

[17] 刘新宇, 何绪屏, 陈连剑. 蛇床子素在老年性痴呆模型大鼠血浆的药代动力学研究[J]. 中国医药导报, 2006, 27(3): 17.

[18] 黄臣虎, 陆茵, 高骁君, 等. 中药血清药理学研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(10): 266.

[19] 王利梅, 金向群. 中药血清化学在中药及中药复方研究中的应用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2009, 15(1): 77.

[20] 罗芬, 池玉梅, 吴皓. 中药代谢动力学研究概述[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(14): 284.

[21] 吴雅娜, 栾立标. 独活有效成分大鼠在体单向灌流肠吸收[J]. 药学学报, 2008, 43(1): 102.

[22] 刘惠平. 骨疏丹原料药指纹图谱及复方体内活性成分分析[D]. 沈阳: 沈阳药科大学, 2007.

[23] 李卫明. 厚朴咳喘方的药代动力学及药效学研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2005.

[24] 李遇伯. 骨疏丹活性成分的测定和在大鼠体内的药物动力学研究[D]. 沈阳: 沈阳药科大学, 2005.

[25] 李宝红, 张立坚, 东野广智. 蛇床子素聚乙二醇固体分散体的特性及有关分析方法研究[J]. 实用医药杂志, 2004, 21(7): 631.

[26] 赖小平. 一种蛇床子素乳剂及其制备方法和应用[P]. 中国: CN1985802A, 2007-06-27.

[27] 石志琦, 王春梅, 陈浩, 等. 一种蛇床子素水乳剂及其应用[P]. 中国专利: CN101569306A, 2009-04-30.

[28] 赖小平, 黄松, 蒋东旭, 等. 一种蛇床子素脂质体及其制备方法和应用[P]. 中国: CN1985817A, 2007-06-27.

[29] 张季, 严春临, 王新彩, 等. 蛇床子素滴丸制备工艺及溶出度研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(6): 41.

[30] 郑立卿, 刘建华, 韩伟轩, 等. 蛇床子素缓释微囊的制备及体外释药[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(13): 8.

[31] 陈洪轩, 徐志杰, 肖衍宇. 蛇床子素非离子囊泡的制备和质量评价[J]. 中国医药工业杂志, 2011, 42(1): 33.

[32] 赖小平, 黄松, 蒋东旭, 等. 一种蛇床子素的衍生物及其制备方法和应用[P]. 中国: CN1995029A, 2009-12-14.

[33] 高永荣, 张力, 张丹参, 等. 蛇床子素包合物的制备及其兔体内生物利用度测定[J]. 中国医院药学杂志, 2005, 25(12): 1143.

[34] Van de Waterbeemed, H Gifford E. ADMET in silico modeling: Towards prediction paradise[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2003, 2(3): 192.

[35] Eckford P D, Sharom F J. ABC efflux pump-based resistance to chemotherapy drugs[J]. *Chem Rev*, 2009, 109(7): 2989.

[责任编辑 邹晓翠]