

冰片促进口服药物吸收的研究

张海燕^{1,2}, 邬伟魁¹, 芦乾¹, 贺娅¹, 宋伟¹, 李芳¹, 杨明^{1,3*}

(1. 江西中医学院现代中药制剂教育部重点实验室, 南昌 330004;

2. 西南交通大学材料先进技术教育部重点实验室, 成都 610003; 3. 成都中医药大学, 成都 611137)

[摘要] 对冰片促进口服药物吸收的实验研究进行文献整理和分析。生物利用度低是口服药物制剂经常出现的情况, 选用安全有效的吸收促进剂来增加口服药物的生物利用度的研究方兴未艾。对冰片促进口服药物吸收作用的 3 种研究方法(在体法、体外法和体内法)的文献报道进行综述并加以探讨, 分析认为, 冰片对口服药物吸收的调节作用与药物分子结构和给药浓度, 冰片的种类、浓度和用法等存在一定的关系, 但吸收机制尚未明确。故针对水溶性差和代谢迅速的药物生物利用度低的问题, 冰片促进口服药物吸收的研究将为冰片促吸收的深入研究提供一定的参考。

[关键词] 冰片; 肠吸收; 口服; 鼻腔给药; 吸收促进剂

[中图分类号] R283 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2012)09-0294-04

Effect of Borneol on Promoting Absorption of Oral Drugs

ZHANG Hai-yan^{1,2}, WU Wei-kui¹, LU Qian¹, HE Ya¹, SONG Wei¹, LI Fang¹, YANG Ming^{1,3*}

(1. Key Laboratory of Modern Preparation of Traditional Chinese Medicine (TCM),

Ministry of Education, Jiangxi University of TCM, Nanchang 330004, China;

2. Key Laboratory of Advanced Technology of Materials (Chinese Education Ministry), Southwest Jiaotong

University, Chengdu 610003, China; 3. Chengdu University of TCM, Chengdu 611137, China)

[Abstract] Literatures about promoting absorption of oral drugs by borneol are analyzed. It is usual that the oral bioavailability is poor. Applying a safe and effective absorption enhancer to increase oral bioavailability is becoming a focus. This paper mainly reviews three methods about promoting absorption of oral drugs (*in situ*, *in vitro* and *in vivo*). Research showed that the effect of borneol on regulating the absorption of oral drugs was related to the drug structure and concentration, species, concentration and usage of borneol, but the mechanism of absorption is uncertain. Therefore, for the drugs of poor bioavailability of poor solubility and rapid metabolism, the development status of borneol will provide references for further research on borneol promoting absorption.

[Key words] borneol; intestinal absorption; oral administration; nasal administration; absorption enhancer

口服药物制剂是当前临床主要的给药剂型之一。药物生物利用度低的情况很常见, 通过深入研究口服药物吸收来

提高药物疗效、减少不良反应, 是开展临床药学研究的重要内容。影响药物吸收的因素较多, 如病生理因素(如消化系统、循环系统和疾病因素等)、物理化学因素(如药物的接力度、脂溶性、溶出速度和稳定性等)和剂型因素等。提高药物溶出速度, 如增加药物的溶解度(如制成盐类、制成无定向药物和加入表面活性剂等)和表面积等, 可有效增加药物的生物利用度。一些极性或大分子药物较难透过生物膜, 常需添加吸收促进剂加以解决。肠吸收促进剂种类较多, 可分为促进药物跨细胞膜途径和细胞旁路途径两种机制^[1], 但多存在一定的毒性。选用安全有效的吸收促进剂来增加口服药物吸收速度和吸收量的研究方兴未艾。

《中国药典》2010 年版一部收录了天然冰片(右旋龙脑)

[收稿日期] 20110825(008)

[基金项目] 重大新药创制重大专项(2009ZX09103-393); “十一五”重大新药创制项目(2009ZX09310-005); 中医药行业科研专项项目(200708006)

[第一作者] 张海燕, 讲师, 博士, 从事中药新制剂和生物材料研究, Tel: 0791-7118108, E-mail: haiyansl@163.com

[通讯作者] * 杨明, 教授, 博士, 从事中药制剂研究, Tel: 0791-7118658, E-mail: yangming16@126.com

和冰片(合成龙脑)。冰片味辛、苦,性凉,归心、脾、肺经,有开窍醒神、清热止痛等作用。冰片以其特殊的性味,在提高药物生物利用度方面得到广泛的应用。近年来,冰片作为吸收促进剂应用于经皮给药、鼻腔给药和口服等给药途径中的研究日益增加,冰片提高药物生物利用度及其对药物吸收影响机制渐被报道。虽然新型给药途径的研究是当前的研究热点,但因给药方便、顺应性好等优点,口服仍是大部分药物优先选择的给药方式。基于口服药物生物利用度问题的重要性和冰片促吸收的安全有效性,本文对冰片促进口服药物吸收的体外法、在体法和体内法研究进行探讨。

1 在体法

在体肠灌注法是1957年Curran等^[2]研究在体肠道时创立的,与离体法和体内法相比,在体法保证了肠道神经的完好,也保证了血液及淋巴液的供应,提高了生物活性^[3]。赖玲等^[4]研究了三七总皂苷的小肠吸收动力学及吸收促进剂对其在小肠吸收速率和表观渗透系数的影响,发现部分吸收促进剂能提高三七总皂苷在小肠的吸收水平,其促吸收强弱顺序为冰片>卡波姆>聚山梨酯-80,牛胆盐促吸收效果不明显,壳聚糖在一定程度上会延缓三七总皂苷的吸收。另有报道,不同药物质量浓度对豆腐果苷大鼠小肠吸收无显著影响,药物吸收属于一级动力学过程,吸收机制为被动扩散;豆腐果苷在大鼠肠道吸收较差,0.04%的冰片即可达1.3倍的促吸收效果^[5]。

1.1 在体肠循环实验 在体循环法采用的检测设备较简单,时间较长,流速较快,回流供试液会对肠黏膜造成损伤,导致药物的吸收增大,使测得值与真实值有较大偏差^[3]。研究表明^[6],加入冰片后,磷酸川芎嗪在4个肠道的单位面积吸收量均增加。冰片对磷酸川芎嗪的促吸收无明显的靶部位,但其发挥促吸收作用需要一定的浓度。冰片促进磷酸川芎嗪生物利用度增加的机制之一可能是由于抑制了肠上皮细胞CYP3A代谢和P-gp的外排作用。合成冰片可促进川芎嗪的大鼠口服吸收,但不改变其体内行为^[7]。三七皂苷R1和人参皂苷Rg₁^[8]在大鼠小肠上段吸收速率较大,而在胃中吸收速率较小;其吸收速率随着浓度的增加而逐渐减小,药物在小肠中的吸收不呈现一级动力学过程,吸收机制除被动扩散外,可能还有易化扩散和主动转运;冰片对药物在小肠的吸收有明显促进作用。冰片是一种良好的口服吸收促进剂,且对三七总皂苷的体内分布和消除过程无影响^[9]。最近,冰片促进盐酸小檗碱^[10]在大鼠小肠吸收的相关研究也有报道。

1.2 在体单向肠灌注实验 单向灌注法^[3]是目前比较普遍采用的方法,流速较低,吸收速率稳定,与人体有良好的相关性。该法既可从肠腔取样,又可从血液、胆汁中取样,是一种操作性好的方法,便于在实验中控制药液的流速和浓度,灌流肠段的长度等因素,可对不同肠段进行考察^[11]。

药物在胃肠道中的溶解性、膜渗透性和稳定性等生物药剂学性质是影响药物吸收的重要因素。三七总皂苷、丹参醇提物和冰片复方配伍可提高三七总皂苷的膜渗透性和脂溶

性,促进其口服吸收,但并不能改善其胃肠道稳定性^[12]。赖筱娟等^[13]考察了药物浓度、肠段及配伍冰片对丹酚酸肠吸收的影响,结果发现,丹酚酸在弱酸条件下较为稳定,肠道酶对丹酚酸稳定性有影响,回肠是丹酚酸的最佳吸收部位;迷迭香酸和丹酚酸B可能存在主动转运或协助扩散,丹酚酸A可能以被动扩散方式吸收;冰片可以促进丹酚酸的肠吸收,且冰片浓度对促吸收强度有一定影响。

2 体外法

研究药物肠吸收的体外法较多,常采用的离体实验模型有细胞培养模型、外翻肠囊法、外翻环法和组织流动室法等。应同时用多种方法对同一药物进行综合评价,以提高实验结果的可靠性。

2.1 细胞评价 口服药物吸收入血的效率主要与其肠吸收能力相关。目前,可有效预测口服药物肠吸收能力的体外研究方法较少,通常认为Caco-2细胞是适宜于药物肠吸收的体外研究模型。Caco-2细胞是1977年由Fogh等^[14]从人类结肠腺癌细胞中分离得到的,Caco-2细胞模型法由Hidalgo等^[15]于1989年提出,冰片对口服药物的促吸收作用体外评价主要采用该法。李莉等^[16]测定了多种条件下丹参酮II_A、隐丹参酮和丹参酮I的转运情况;发现丹参酮II_A在Caco-2细胞模型中的转运机制类似载体介导转运兼有被动扩散,无细胞旁路途径,无外排泵参与;冰片对其有促吸收作用。但Caco-2细胞并不是一个完美的药物吸收评价工具,其自身存在许多局限性,如转运体、代谢酶、核受体的表达与小肠不一致,细胞间紧密连接过紧,缺乏黏液层,培养周期长等;Caco-2细胞模型评价药物口服吸收的局限性及对策见相关综述^[17]。

2.2 外翻肠囊法 1954年Wilson等^[18]采用外翻肠囊法研究肠道吸收功能,后被广泛用于生物膜的转运机制研究。但该法也有不足之处^[19],如肠管缺乏血液循环和神经控制,体外时间过长后肠黏膜功能形态容易发生变化。

研究表明^[20],0.06%冰片可有效地促进葛根素的肠吸收;葛根素在大鼠小肠主要以主动转运方式吸收,采用吸收促进剂方法提高通透性,将能有效地促进葛根素的吸收,达到提高生物利用度的目的。川续断皂苷VI(木通皂苷D)的肠吸收差,冰片可显著促进其通过回肠^[21]。

值得注意的是,冰片与其他辅料配伍而成的复合吸收促进剂具有协同作用。如廖正根等^[22]运用外翻肠囊法,采用L₃(3)⁴正交设计试验考察各吸收促进剂的协同作用,运用显微形态学观察复合吸收促进剂对肠黏膜的毒性。发现1%壳聚糖、0.02%白芷挥发油、0.06%冰片配伍可安全有效地促进葛根素的肠吸收。

3 体内法

肠吸收药物动力学研究中应注意其他成分对所研究成分药物动力学的影响。有研究显示^[23]大鼠单剂量灌服冰片、含等量冰片的复方丹参滴丸,发现等剂量的冰片和复方丹参滴丸中的冰片的药物动力学参数有显著差异,单味冰片的吸收相,分布相及清除相的速率远大于复方丹参滴丸中等

量冰片相应的速率;单味冰片的达峰时间早于复方丹参滴丸,但峰浓度约为复方丹参滴丸的 50%, 药后 18 h 的浓度约为复方丹参滴丸的 10%。丹参提取物与冰片一起给药后,大鼠血样中检测到的迷迭香酸、丹参缩酚酸 A、丹参缩酚酸 B 浓度都显著增加,提示冰片可以促进药物肠吸收、降低分布、抑制代谢^[24]。另有报道,冰片可以促进部分药物的口服吸收,如冰片可以通过增加大豆黄素的膜渗透性,增强药物的肠吸收^[25]。冰片可促进鬼臼乙叉苷的肠吸收,药物血浆浓度是未加冰片的 2.2 倍^[26]。

除大鼠外,家兔体内药动学研究也有报道。研究表明,冰片促进原儿茶酸在家兔体内的吸收,使其吸收量增加,排泄减缓,可提高原儿茶酸的生物利用度^[27]。复方丹参方中,使药冰片可提高君药丹参中丹参素的生物利用度,减慢代谢,促进血脑屏障对丹参素的通透性^[28]。

冰片不但可以促进胃肠道对其他药物的吸收,还可干扰药物的吸收速率。如冰片与丹参^[28]配伍给药时,丹参素血浆药物浓度上升较慢,冰片在胃肠道内可能干扰了丹参素的吸收速率;两组平均药-时曲线交点以后,配伍组的水浆药物浓度始终高于丹参组,说明冰片能提高其生物利用度。

综上,冰片对口服药物吸收的调节作用与药物分子结构和给药浓度,冰片的种类、浓度和用法等存在一定的关系。冰片对一些以被动扩散为主的药物促吸收作用显著,如川芎嗪^[6]、盐酸小檗碱^[10]、丹酚酸 A^[13]、豆腐果苷^[5]等配伍冰片后,吸收明显提高。另有研究发现,口服连翘苷^[29]在大鼠消化道内无吸收,且冰片对其无促吸收作用;1%的冰片对麦冬多糖^[30]的吸收无明显促进作用,但该浓度时冰片毒性较小,或可提高其用量进一步研究。

4 结语

口服给药方便、顺应性好,是大部分药物优先选择的给药方式。然而,水溶性差和代谢迅速的药物生物利用度低的问题亟待解决。相关策略有改变剂型或对药物分子进行化学修饰等。其中吸收促进剂引起了较大的关注。冰片对药物口服吸收的调节作用除了与药物分子结构和给药浓度,冰片的浓度和用法有一定的关系之外,还可能与冰片自身性质有关。如天然冰片(艾片)、合成冰片对药物的黏膜促渗作用差异性已被证实^[31]。值得注意的是,从药物经济学的角度看,天然冰片与合成冰片在价格上相差较大,使天然冰片在医药领域的应用受到一定的限制^[32]。

课题组相关初步研究显示,栀子苷口服生物利用度小于鼻腔给药,栀子苷口服治疗拟血管性痴呆大鼠模型的药效优于鼻腔给药,栀子苷加冰片口服后冰片无促吸收作用,而文献报道冰片对栀子苷的大鼠鼻腔给药有促吸收作用^[33-34]。推测冰片对同一药物不同给药途径的促吸收效果存在一定的差异性;栀子苷或不是体内发挥药效的物质;病理条件下体内酶可能发生微妙变化,正常生理条件下药物的生物利用度对病理条件下药效的预测意义可能被高估。影响口服药物生物利用度的原因很多,药物对其他药物胃肠转运和吸收代谢的作用复杂。冰片促进口服药物吸收的研究较少,且主

要集中在单体药物,相关规律尚未显现。在传统复方中,冰片常作为多种中药的“药引”,但其促吸收机制还未明确。相信随着组方中药研究的深入,冰片促复方中药及其主要有效成分口服吸收的作用将得到更深刻的认识。

[参考文献]

- [1] 文爱东,蒋永培. 吸收促进剂在口服制剂中增强药物生物利用度的作用[J]. 国外医学:药学分册,2000,27(6):354.
- [2] Curran P F, Solomon A K. Ion and water fluxes in the ileum of rats[J]. J Gen Physiol,1957,41(1):143.
- [3] 谭晓斌,贾晓斌,陈彦,等. 在体肠灌流模型及其在中药研究中的应用[J]. 中成药,2007,29(11):1665.
- [4] 赖玲,刘华钢,秦艳娥,等. 吸收促进剂对三七总皂苷小肠吸收的影响[J]. 中国新药杂志,2011,20(10):909.
- [5] 陈卓,蒋学华,任静,等. 豆腐果苷在大鼠小肠吸收动力学研究[J]. 中草药,2008,39(12):1851.
- [6] 肖衍宇,陈志鹏,平其能,等. 冰片对川芎嗪促吸收作用的研究[J]. 药学报,2009,44(8):915.
- [7] Xiao Y Y, Ping Q N, Chen Z P. The enhancing effect of synthetical borneol on the absorption of tetramethylpyrazine phosphate in mouse [J]. Int J Pharm,2007,337(1/2):74.
- [8] 冯亮,蒋学华,周静,等. 三七皂苷 R1 和人参皂苷 Rg₁ 的大鼠在体肠吸收动力学研究[J]. 中国药学杂志,2006,41(14):1097.
- [9] 冯亮,蒋学华. 三七总皂苷在大鼠体内的药物动力学研究[J]. 华西药学杂志,2010,25(1):46.
- [10] 胡慧玲,王战国,蒋学华,等. 冰片对盐酸小檗碱在大鼠小肠吸收的影响[J]. 中国医院药学杂志,2009,29(4):281.
- [11] Thomas J C, Smriti S S. Intestinal permeability of chlorpyrifos using the single-pass intestinal perfusion method in the rat[J]. Toxicology,2003,184:125.
- [12] 曾昭征,刘建平,李素春. 复方配伍对三七总皂苷生物药剂学性质的影响[J]. 药学进展,2009,33(10):466.
- [13] 赖筱娟,刘汉清,李俊松,等. 丹酚酸提取物中 3 种成分的大鼠肠吸收特性及冰片对其吸收的影响[J]. 药学报,2010,45(12):1576.
- [14] Fogh J, Fogh J M, Orfeo T. One hundred and twenty-seven cultured human tumor cell lines producing tumors in nude mice[J]. J Natl Cancer Inst,1977,59(1):221.
- [15] Hidalgo I J, Raub T J, Borchardt R T. Characterization of the human colon carcinoma cell line (Caco-2) as a model system for intestinal epithelial permeability[J]. Gastroenterology,1989,96(3):736.

- [16] 李莉,袁媛,蒋学华. 丹参脂溶性成分在 Caco-2 细胞模型中吸收机制研究[J]. 中国药学杂志, 2006, 41(2):108.
- [17] 刘东,高萍. Caco-2 细胞模型评价药物口服吸收的局限性及对策[J]. 中国药学杂志, 2011, 46(8):565.
- [18] Wilson T H, Wiseman G. The use of sacs of everted small intestine for the study of the transference of substances from the mucosal to the serosal surface[J]. *J Physiol*, 1954, 123(1):116.
- [19] 张琪,陈忻,张楠,等. 外翻肠囊法比较黄芩苷磷脂复合物与黄芩苷在大鼠小肠的吸收[J]. 中国现代应用药学, 2011, 28(6):501.
- [20] 赖珺,廖正根,梁新丽,等. 吸收促进剂对葛根素肠吸收的研究[J]. 江西中医学院学报, 2009, 21(4):30.
- [21] Zhou Y Q, Li W Z, Chen L Y, et al. Enhancement of intestinal absorption of akebia saponin D by borneol and probenecid in situ and in vitro [J]. *Environ Toxicol Pharm*, 2010, 29(3):229.
- [22] 廖正根,赖珺,梁新丽,等. 复合吸收促进剂对葛根素肠吸收及毒性的影响[J]. 中草药, 2009, 40(7):1099.
- [23] 黄天来,叶少梅,欧卫平,等. 单剂量冰片及单剂量复方制剂中冰片的药物动力学比较研究[J]. 中药新药与临床药理, 2006, 17(4):265.
- [24] Lai X J, Zhang L, Li J S, et al. Comparative pharmacokinetic and bioavailability studies of three salvianolic acids after the administration of *Salviae miltiorrhizae* alone or with synthetical borneol in rats [J]. *Fitoterapia*, 2011, 82(6):883.
- [25] Li X, Shen Q, Yuan D, et al. Determination of daidzein in rat plasma by LC [J]. *Chromatographia*, 2008, 68:201.
- [26] Zhang T C, Shen Q, Pan W S. LC determination of the intestinal absorption of etoposide in vitro and in rat plasma [J]. *Chromatographia*, 2010, 71:993.
- [27] 杨洁,王世祥,兰薇,等. 冰片对原儿茶酸在家兔体内药动学的影响[J]. 中国中药杂志, 2009, 5(9):1141.
- [28] 郑晓晖,赵欣,房敏峰,等. 复方丹参方中使药冰片对君药丹参药代动力学的影响[J]. 西安交通大学学报:医学版, 2007, 28(2):170.
- [29] 李芸霞,蒋学华,周静. 大鼠在体吸收连翘苷的机理研究[J]. 华西药学杂志, 2005, 20(5):387.
- [30] 林晓,卢智玲,徐德生,等. 麦冬多糖口服吸收促进剂的研究[J]. 中国中药杂志, 2009, 34(12):1498.
- [31] 陆洋,杜守颖,姚宗玲,等. 天然冰片、合成冰片对栀子提取物黏膜促渗作用研究[J]. 中国中药杂志, 2009, 34(10):1207.
- [32] 曾建国. 天然冰片的研究进展[J]. 中国药物经济学, 2011, 2:82.
- [33] Lu Y, Chen X L, Du S Y, et al. The in situ and in vivo study on enhancing effect of borneol in nasal absorption of geniposide in rats [J]. *Arch Pharm Res*, 2010, 33(5):691.
- [34] Lu Y, Du S Y, Chen X L, et al. Enhancing effect of natural borneol on the absorption of geniposide in rat via intranasal administration [J]. *J Zhejiang Univ-Sci B (Biomed & Biotechnol)*, 2011, 12(2):143.

[责任编辑 邹晓翠]

《中国实验方剂学杂志》优先数字出版声明

优先数字出版就是以数字出版方式提前出版印刷版期刊内容。按照《中国实验方剂学杂志》与中国知网签订的优先数字出版协议,已经完成审稿及编排的、符合相关规定的稿件可以在印刷版出版前在中国知网优先数字出版平台上发布。发布内容也属于正式出版范畴。这一方式对于加快文献的出版传播,提升学术影响力具有积极作用。作者如希望稿件采用优先数字出版方式出版,请在投稿时说明,经过编辑部审查符合条件者可实现优先出版。