

灯盏花素吸收与促进吸收策略的研究进展

吴俊珠^{*}, 严亚, 高鹏飞
(大理学院药学院, 云南 大理 671000)

[摘要] 目的: 介绍灯盏花素吸收动力学与促进其吸收策略的研究进展。方法: 分析近年相关文献, 对灯盏花素及结构修饰物口服、鼻腔给药、肺部给药、经皮给药的吸收特性, 以及如何促进吸收采取的措施进行总结。结果: 水溶性和脂溶性差、MRP2 的外排作用以及胃肠道的首过效应均是导致灯盏花素口服生物利用度低的重要原因。结论: 增加水溶性或脂溶性、抑制外排以及采用微粒给药系统均能改善灯盏花素在小肠的吸收; 鼻腔、肺部、经皮肤给药也是其可以选择的非侵入性全身治疗给药途径。

[关键词] 灯盏花素; 灯盏花乙素; 吸收; 生物利用度

[中图分类号] R285.5 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9903(2010)09-0219-04

Progress in Research on Absorption of Breviscapine and Strategies for Absorption-Enhancement

WU Jun-zhu^{*}, YAN Ya, GAO Peng-fei
(School of Pharmacy, Dali University, Dali 671000, China)

[Abstract] Objective: To review advances of absorption pharmacokinetics study of scutellarin and strategies for its absorption enhancement. **Method:** According to the findings made in the related researches, absorption characteristic of scutellarin by peroral, nasal, pulmonary and transdermal delivery and the strategies for its absorption enhancement are summarized. **Result:** The low oral bioavailability could be attributed to its poor solubility both in water and in oil, MRP2-efflux function and metabolism in the gastrointestinal tract. **Conclusion:** The oral absorption of scutellarin could be enhanced by improving its solubility either in water or in oil, inhibiting drug efflux and developing micro and nano drug delivery systems. In addition, nasal, pulmonary and transdermal drug delivery might be considered as non-invasive systemic delivery of scutellarin.

[Key words] breviscapine; scutellarin; absorption; bioavailability

灯盏花素 (breviscapine, Bre) 是从菊科植物短茎飞蓬 *Erigeron breviscapus* (Vant.) Hand-Mazz 中提取的黄酮类物质, 主要成分为灯盏乙素 (scutellarin, Scu), 即 4', 5, 6-三羟基黄酮-7-葡萄糖醛酸苷。Bre 具有扩张血管、增加血流量、改善微循环、抗血小板凝聚等作用, 常用于冠心病、心绞痛、脑血栓、脑中风后遗症等治疗。市售制剂有注射和口服两类, 心脑血管疾病需要长期用药, 患者对注射给药的顺应性较差。然而, 灯盏花素的水溶性和脂溶性均较差, 水中溶解

度为 $0.16 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ ^[1], 在 pH 4.2 的磷酸盐缓冲溶液 (PBS) 中 logP 为 -2.56^[2], 引发口服的吸收问题。Beagle 犬口服 Scu 的绝对生物利用度 (absolute bioavailability, Fa) 仅为 $(0.40 \pm 0.19) \%$ ^[3]; 兔口服缓释片的 Fa 仅为 $(0.18 \pm 0.15) \%$ ^[4]; 小鼠灌胃 Bre 混悬液的 Fa 仅为 5.05%^[5]。近年来, Scu 口服吸收以及如何提高血管外给药的生物利用度, 已成为药学工作者的研究热点。本文对相关研究进行综述, 为开发 Scu 非侵入性全身给药的新剂型和新制剂提供参考。

1 口服的吸收

1.1 灯盏乙素 Scu 在不同肠段均可被吸收, 吸收机制为被动扩散, 吸收为一级动力学过程^[6-8], 外排作用以及胃肠道的首过效应也是导致其口服生物利用度低的重要原因。

许英爱等^[6] 采用大鼠在体肠循环灌流法考察 Scu 的吸

[收稿日期] 20100414(004)

[通讯作者] ^{*} 吴俊珠, 硕士, 讲师, 主要研究方向: 中药新剂型与新制剂的研究, Tel: 0872-2257413, E-mail: jzhwu1976@yahoo.com.cn

收, 结果发现: 结扎胆管与否对 Scu 的吸收速率常数 (K_a)、吸收率影响显著; 不同浓度药液循环后, 吸收量随浓度的增加而增加, 但 K_a 基本不变; 在 pH 6.0 ~ 7.4 吸收不受 pH 影响; Scu 在小肠与结肠的 K_a 差异显著, Scu 可在全肠道被吸收, 在小肠吸收速率比结肠大。

丁江生等^[7]采用大鼠在体肠循环法研究 Scu 的吸收, 结果发现: 在各肠段(十二指肠 + 空肠上段, 空肠中段, 空肠下段 + 回肠, 结肠) Scu 的吸收率、肠壁通透系数均无显著差异; pH 的影响, 与前者的结果一致; Scu 吸收量与浓度成正比; 在大鼠回肠段 Tween-80、大豆磷脂可明显促进 Scu 的吸收。

张新勇等^[8]采用大鼠在体肠循环法研究 Scu 自微乳的吸收, 发现: 微乳在 Scu 为 20, 40, 80 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 3 个不同浓度时, K_a 基本不变; 循环液中剩余药量的对数值与时间成线性关系; 在十二指肠、空肠、回肠不同肠段的吸收无显著性差异。

齐云等^[9]采用生物活性测定法及 HPLC 两种方法测定 Bre 与 Scu 经 Caco-2 细胞模型转运的特性, 发现 Bre 与 Scu 的双向转运表观渗透系数高度一致, 在 Caco-2 细胞单层吸收上存在明显外排。张海燕等^[10]采用大鼠在体单向灌注法研究药物转运蛋白 P-糖蛋白 (P-gp)、多药耐药相关蛋白 (MRP2) 对 Scu 在小肠吸收的影响, 发现: 含不同浓度 P-gp 抑制剂维拉帕米-药物组与原药组相比, 小肠表观渗透系数 (Papp) 无显著差异; 含不同浓度 MRP2 抑制剂丁硫氨酸亚砷胺 (BSO)-药物组与原药组相比, Papp 均存在显著差异, Papp 随 BSO 浓度增加而显著增加, 当浓度增至 0.5 $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 以上, 进一步提高浓度, Papp 不再有显著变化。试验结果说明 P-gp 对 Scu 的小肠吸收基本无影响; 但 MRP2 具有外排作用, 可减少 Scu 在小肠的吸收。

Hao X H 等^[11]对大鼠灌胃和静注给药, 研究 Scu 在肝脏的代谢对口服生物利用度的影响, 发现 Scu 吸收过程中首过效应的主要部位不是肝脏而是胃肠道。Scu 在小肠上段可能被酶水解^[12]或被肠道菌群水解生成苷元^[13-14]。居文政等^[15]的研究结果也表明 Scu 口服后可被胃酸、肠微粒体中-葡糖醛酸苷酶、肠内菌群水解为苷元, 吸收入血前在胃肠道内 Scu 与其苷元并存。

1.2 灯盏花乙素苷元 灯盏花乙素苷元是 4, 5, 6, 7-四羟基黄酮, 与 Scu 的区别在于 7 位是游离的羟基, 灯盏花乙素苷元脂溶性增强, 口服更容易被吸收。Zhang J L 等^[16]采用 HPLC-MS 和 HPLC-NMR 研究 Scu 在大鼠胆汁中排泄的代谢产物, 发现 Scu 在肠道水解生成苷元被吸收。车庆明等^[17]采用高效液相-电化学色谱法 (HPLC-ECD) 研究大鼠灌胃灯盏乙素苷元后胆汁中排泄的代谢产物, 胆汁中没有原形药物, 只有代谢产物 Scu。大鼠灌胃灯盏花乙素苷元 Fa 为 7.0%, 与 Scu 相比, 其相对生物利用度为 301.8%^[18]。刘建明等^[19]总结和分析了近年来灯盏花乙素苷元的药代动力学研究。

1.3 灯盏乙素结构修饰物 Scu 口服生物利用度低的一个主要原因是由于脂溶性和水溶性都很差, 不易通过肠道上皮细胞黏膜吸收, 进行化学结构修饰改善理化性质可提高其在小肠的吸收。

周庆颂等用聚乙二醇 (PEG) 对 Scu 进行结构修饰得到不同分子量的酯, 产物的水溶性大大增加, 油水分配系数适于口服, 且具有前药的性质, 在血浆中快速降解释放出 Scu^[20]。采用大鼠在体小肠吸收法考察其不同肠段的吸收^[21], 结果发现: PEG 化后 Scu 的吸收显著增加, 但随 PEG 片断分子量的增加, 酯的吸收减少; Scu-PEG400 酯在不同肠段的 K_a , 十二指肠与空肠、回肠均有显著性差异, 十二指肠是其最佳吸收部位; 低、中、高 3 种不同浓度 Scu 的 PEG400 酯的 K_a 无显著性差异, 药物浓度对 K_a 无影响。Lu J 等^[22]采用不同分子量的 PEG 对 Scu 的羧基、酚羟基进行修饰获得 15 种前药, 前药的水溶性均显著增加, 采用大鼠大脑中动脉梗塞模型考察了 4 种高水溶性的前药对大鼠脑缺血再灌注损伤的保护作用, 结果发现前药 7e 可显著降低大鼠脑梗死面积, 同时减少神经损伤等级, 且半衰期明显长于 Scu。

唐晓莽等^[23]分别采用大鼠在体小肠循环法和离体外翻肠囊法研究灯盏花素磷脂复合物的吸收情况, 结果发现: 在体试验、离体试验中, 复合物的单位吸收量、单位吸收率、肠壁通透系数均大大提高, 复合物可大大促进 Scu 在小肠的吸收, 这是由于 Scu 与磷脂复合后, 脂溶性有所增强, 在生物膜中的溶解性提高, 对肠壁的通透性增大。

Cao F 等^[24]合成了 Scu 的 3 种酯类前体药物: 乙基酯 (D1), 苄基酯 (D2), *N,N*-二乙基-2-羟乙酰胺酯 (D3)。D3 在水溶液中稳定, 在人体血浆中受酶的作用非常容易水解释放 Scu。D3 在 pH 4.2 PBS 中的溶解度约为 Scu 的 10 倍, 在水中约为 35 倍, logP 从 -2.56 增至 1.48。然而, D3 在胃肠道易被代谢降解, 乳剂可避免其在肠道的首过作用, 大鼠灌胃给药, 与 Scu-环糊精包合物相比, D3 微乳的 AUC, C_{max} 增加极为显著, Fa 增加了 1.4 倍。

1.4 附加剂对吸收的影响 使用适宜的附加剂来提高 Scu 的水溶性也可改善其在小肠的吸收。陆珺珺^[25]等人考察了聚酰胺-胺 (polyamidoamine, PAMAM) 树状聚合物对 Scu 的增溶作用和对药动学的影响, 结果发现: PAMAM 能显著提高 Scu 在水中的溶解度, 大鼠灌胃给药, Scu-PAMAM, Scu 口服给药的 C_{max} , $\text{AUC}_{0-8\text{h}}$ 两者具有极显著性差异, 可大大改善口服生物利用度。

1.5 微粒给药系统对吸收的影响 多室脂质体^[26]、表面修饰的聚乳酸纳米粒^[27]作为 Bre 的载体, 注射给药后具有缓释作用。微乳可避免 Scu 酯类前药口服在胃肠道中的降解^[24]。She Z Y 等^[28]将 Bre 制成纳米混悬剂, 溶解度增加了 29 倍, 3 种介质中溶出速度均明显高于市售片剂, 大鼠灌胃给药, 纳米混悬剂的 Fa 为 (14.4 ± 3.7)%, 是粗混悬体系的 11 倍, 平均滞留时间从粗混悬体系的 (4.1 ± 1.4) h 延长至 (8.6 ± 1.8) h, 与溶解度因素相比, 纳米粒在肠道的转运特

性^[29-30]是改善 Bre 生物利用度的一个更为重要的原因。

2 其他途径的吸收

2.1 经鼻腔给药 鼻黏膜给药吸收快,且可避开肝首过效应和胃肠道作用。石森林等^[31]分别采用离体、在体实验研究灯盏花素的经鼻吸收:采用 V-C 扩散池,用犬鼻黏膜为渗透膜,以含高、中、低 3 个不同浓度 Scu 的 PBS 为释放液进行渗透扩散试验,Scu 的渗透系数随浓度增加呈剂量依赖性增加;采用大鼠鼻腔循环灌流法,以含高、中、低 3 个不同浓度 Scu 的 PBS 为鼻腔循环液,进行在体鼻黏膜吸收试验,结果发现随 Scu 的浓度增加,鼻黏膜吸收量逐渐增加,但 K_a 较小。

2.2 肺部给药 肺部给药吸收迅速,无肝脏首过作用和胃肠道作用。Liu X B 等^[32]研究了 Scu 经肺给药发挥全身治疗作用的可行性:采用离体蛙上腭黏膜试验法评价对黏膜纤毛清除速率(mucociliary transport rate, MTR)的影响,发现含生物黏附性聚合物的 Scu 微粒可使 MTR 降低 6 倍;Scu 溶液在大鼠气管内喷雾给药与口服给药相比吸收更快、更为完全,生物利用度高 30 多倍;载药微粒中加入生物黏附材料 Scu 的 Fa 从 70.1% 提高到 97.9%;体外细胞实验显示,在试验浓度范围内,Scu、含或不含生物黏附材料的载药微粒对 Calu-3 和 A549 细胞均无细胞毒性。

2.3 透皮给药 经皮给药可避免胃肠道灭活、肝首过效应,且作用维持时间长,血药浓度平稳。王曼丽等^[33]采用离体实验研究灯盏花素的透皮吸收:采用水平双室扩散池,大鼠离体皮肤为渗透膜,研究氮酮(AZ)、N-甲基吡咯烷酮(NMP)、薄荷醇(MT)和油酸(OA)对 Scu 的溶解度和透皮扩散的影响,发现:AZ、NMP 能显著增加 Scu 的溶解度,而 MT、OA 却会减小 Scu 的溶解度;4 者均能增加 Scu 的 12h 累积透过量(Q_{12}),增大稳态渗透速率(J),显著缩短经皮吸收的时滞,其中 AZ 的促渗效果最好,这可能是有机胺与 Scu 形成离子对而增加对皮肤的渗透性^[34],且 AZ 与 MT 联合使用具有协同作用,显著提高了 J 和 Q_{12} 。

3 结语和展望

对 Scu 进行化学结构修饰或加入附加剂来增加脂溶性和水溶性以获得适宜分配系数,抑制 Scu 肠道吸收的外排作用,采用微粒给药系统,以上措施均可以改善其在小肠的吸收,提高口服生物利用度。此外,鼻腔给药、吸入型肺部给药、经皮肤给药可避免胃肠道、肝脏的首过效应,也是 Scu 制剂研究可以考虑的非侵入性全身治疗的给药途径。

[参考文献]

[1] 张海燕,平其能,郭健新,等.灯盏花素及其 β -环糊精包合物在大鼠体内的药代动力学[J].药学学报,2005,40(6):563.
[2] 操锋,郭健新,平其能,等.灯盏乙素酯类前药的合成、理化性质及降解研究[J].药学学报,2006,41(7):595.

[3] 葛庆华,周臻,支晓瑾,等.灯盏花素在犬体内的药动学和绝对生物利用度研究[J].中国医药工业杂志,2003,34(12):618.
[4] 沈腾,郁韵秋,翁伟宇,等.灯盏花素缓释片在兔体内的绝对生物利用度[J].中国临床药学杂志,2008,17(1):25.
[5] 刘奕明,林爱华,陈汇,等.灯盏花素在小鼠体内药物动力学研究[J].中国临床药理学与治疗学,2005,10(3):310.
[6] 许英爱,范国荣,高申,等.灯盏花素大鼠在体肠吸收动力学研究[J].中草药,2007,38(7):1036.
[7] 丁江生,张钧寿.灯盏花素大鼠小肠吸收特性的研究[J].中国药科大学学报,2003,34(1):65.
[8] 张新勇,张兴德,高运军,等.灯盏花素自微乳在大鼠肠道吸收动力学研究[J].医药导报,2009,28(5):571.
[9] 齐云,王敏,蔡润兰,等.两种方法测定灯盏花素经 Caco-2 细胞模型的转运[J].中国药理学通报,2009,25(6):831.
[10] 张海燕,平其能.药物转运蛋白对灯盏花素小肠吸收的影响[J].中国药科大学学报,2007,38(1):60.
[11] Hao X H, Cheng G, Yu J, et al. Study on the role of hepatic first-pass elimination in the low oral bioavailability of scutellarin in rats[J]. Pharm, 2005, 60(6):477.
[12] Andrea J D, Jennifer M G, Susan D P, et al. Absorption of quercetin-3-glucoside and quercetin-4-glucoside in the rat small intestine: the role of lactase phlorizin hydrolase and the sodium-dependent glucose transporter [J]. Biochem Pharmacol, 2003, 65(7):1199.
[13] 唐传核,彭志英.类黄酮的最新研究进展()——吸收、代谢以及排泄[J].中国食品添加剂,2002,2(1):14.
[14] Bowey E, Adlercreutz H, Rowland I. Metabolism of isoflavones and ligans by the gut microflora: A study in germ-free and human flora associated rats [J]. Food Chem Toxicol, 2003, 41(5):631.
[15] 居文政,储继红,谭仁祥,等. UPLC-MS/MS 联用法分析灯盏花乙素在胃肠道的代谢物[J].中国临床药理学与治疗学,2006,11(3):292.
[16] Zhang J L, Che Q M, Li S Z, et al. Study on metabolism of scutellarin in rats by HPLC-MS and HPLC-NMR [J]. J Asian Nat Prod Res, 2003, 5(4):249.
[17] 车庆明,陈颖,潘丽怡,等.灯盏花乙素苷元的胆汁排泄研究[J].中国中药杂志,2006,31(20):1710.

- [18] 车庆明, 潘丽怡, 陈颖, 等. 灯盏花乙素苷元的药动学研究[J]. 中国药学杂志, 2007, 42(18): 1418.
- [19] 刘建明, 熊玉卿. 灯盏乙素及其苷元药代动力学特征的研究进展[J]. 中国中药杂志, 2009, 34(24): 3165.
- [20] 周庆颂, 蒋学华, 李珂佳, 等. 不同分子量灯盏乙素-PEG 酯的合成、性质及小肠吸收研究[J]. 生物医学工程学杂志, 2006, 23(2): 353.
- [21] 周庆颂, 蒋学华, 樊新星. 不同相对分子质量灯盏乙素-PEG 酯大鼠在体小肠吸收动力学的研究[J]. 中国药学杂志, 2006, 41(5): 375.
- [22] Lu J, Cheng C M, Zhao X G, et al. PEG-scutellarin prodrugs: Synthesis, water solubility and protective effect on cerebral ischemia/reperfusion injury [J]. Eur J Med Chem, 2010, 45(5): 1731.
- [23] 唐晓莽, 杨祥良. 灯盏花素磷脂复合物改善大鼠小肠吸收的研究[J]. 中国中药杂志, 2005, 30(3): 222.
- [24] Cao F, Guo J X, Ping Q N, et al. Prodrugs of scutellarin: Ethyl, benzyl and N, N-diethylglycolamide ester synthesis, physicochemical properties, intestinal metabolism and oral bioavailability in the rats[J]. Eur J Pharm Sci, 2006, 29(5): 385.
- [25] 陆珺珺, 吴正红, 平其能. 聚酰胺-胺 PAMAM 树状聚合物对灯盏花素的溶解性及其药代动力学的影响[J]. 药学学报, 2009, 44(2): 197.
- [26] Zhong H J, Deng Y J, Wang X M, et al. Multivesicular liposome formulation for the sustained delivery of breviscapine[J]. Int J Pharm, 2005, 301(1/2): 15.
- [27] 李卉芳, 刘明星, 刘清飞, 等. 表面修饰的灯盏花素聚乳酸纳米粒的制备和大鼠体内药动学[J]. 中国新药杂志, 2007, 16(8): 614.
- [28] She Z Y, Ke X, Ping Q N, et al. Preparation of breviscapine nanosuspension and its pharmacokinetic behavior in rats [J]. Chinese J Nat Med, 2007, 5(1): 50.
- [29] Muller R H, Jacobs C, Kayser O. Nanosuspensions as particulate drug formulations in therapy rational for development and what we can expect for the future [J]. Adv Drug Deli Rev, 2001, 47(1): 3.
- [30] Kayser O. A new approach for targeting to *Cryptosporidium parvum* using mucoadhesive nanosuspensions: Research and applications [J]. Int J Pharm, 2001, 214(1-2): 83.
- [31] 石森林, 徐莲英, 毛展凯, 等. 灯盏花素经鼻给药吸收特性研究[J]. 中草药, 2008, 39(12): 1821.
- [32] Liu X B, Ye J X, Quan LH, et al. Pulmonary delivery of scutellarin solution and mucoadhesive particles in rats [J]. Eur J Pharm Biopharm, 2008, 70(3): 845.
- [33] 王曼丽, 李坦. 灯盏花素溶液体外透皮吸收的研究[J]. 中国现代药物应用, 2007, 1(11): 27.
- [34] Wang M L, Fang L, Ren C S, et al. Effect of ion-pairing and enhancers on scutellarin skin permeability [J]. J Pharm Pharmacol, 2008, 60(4): 425.

[责任编辑 蔡仲德]