

灯盏细辛的化学成分及其制剂的研究进展

夏 靛*(浙江绿城心血管病医院,杭州 310012)

中图分类号 R284;R283 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)01-0111-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.01.36

摘要 目的:为进一步研究灯盏细辛新制剂提供参考。方法:以“灯盏细辛”“化学成分”“制剂”“吸收机制”“*Erigeron breviscapus*”“Chemical composition”“Preparation”“Absorption mechanism”等为关键词,组合检索2001年1月—2015年9月在PubMed、Elsevier、Wiley-Blackwell、Springer Link、中国知网、万方、维普等数据库及google中有关灯盏细辛的化学成分及各成分治疗效果局限性、灯盏细辛口服制剂、新的制剂设计思路并进行分析。结果与结论:共查阅到相关文献120篇,其中有效文献43篇。灯盏细辛制剂的主要质控指标为野黄芩苷和总咖啡酸酯,均存在生物利用度低的问题,利用现代药物制剂新技术是提高生物利用度的关键。但采取的新技术如将磷脂复合物与自分散纳米胶束结合来提高脂溶性、细胞水平的自乳化给药系统等新思路都有一定的局限性,需再进一步通过对其释药特性、体内转运过程、吸收动力学、生物利用度和药效进行相关性的系统研究。

关键词 灯盏细辛;化学成分;制剂;进展

灯盏细辛,又称灯盏花、灯盏菊、细辛草、土细辛等,始载于《滇南本草》。其因花似灯盏、根似细辛得名,为菊科植物短葶飞蓬 *Erigeron breviscapus* (Vant.) Hand.-Mazz. 的干燥全草^[1],是苗族、彝族、德昂族等少数民族习用草药,主要分布于云南、广西、贵州等地。功能主治为活血通络止痛、祛风散寒。灯盏细辛及其制剂除了用于缺血性脑血管病和心血管疾病外^[2],对肝炎^[3]、慢性肾小球肾炎^[4-5]、糖尿病^[6-7]、腰椎间盘突出^[8]、慢性阻塞性肺疾病^[9]、恶性肿瘤患者血小板升高^[10]等疾病也有较好的治疗作用。笔者以“灯盏细辛”“化学成分”“制剂”“吸收机制”“*Erigeron breviscapus*”“Chemical composition”“Preparation”“Absorption mechanism”等为关键词,组合检索2001年1月—2015年9月在PubMed、Elsevier、Wiley-Blackwell、Springer Link、中国知网、万方、维普等数据库及google中相关文献。结果,共查阅到相关文献120篇,其中有效文献43篇。现就有关灯盏细辛的化学成分及各成分其治疗效果局限性、灯盏细辛口服制剂、新的制剂设计思路作如下综述,以期为进一步研究灯盏细辛新制剂提供参考。

1 灯盏细辛的化学成分及各成分治疗效果局限性

- [26] 刘旭,郭文洁,黄丹民,等. 鳄嘴花正丁醇提取物对小鼠Heps肝癌的抑制作用[J]. 江苏大学学报:医学版, 2014, 24(3):211.
- [27] Pannangpetch P, Laupattarakasem P, Kukongviriyapan V, et al. Antioxidant activity and protective effect against oxidative hemolysis of *Clinacanthus nutans* (Burm.f) Lindau [J]. *Songklanakarinn J Sci Technol*, 2007, 29(Suppl 1): 1.
- [28] Yuann JMP, Wang JS, Jian HL, et al. Effects of *Clinacanthus nutans* (Burm.f) Lindau leaf extracts on protection of plasmid DNA from riboflavin photoreaction[J]. *MC-Transaction on Biotechnology*, 2012, 4(1):45.
- [29] Ghasemzadeh A, Nasiri A, Jaafar HZE, et al. Changes in phytochemical synthesis, chalcone synthase activity and pharmaceutical qualities of sabah snake grass (*Clinacanthus nutans* L) in relation to plant age[J]. *Molecules*, 2014,

灯盏细辛由于在心脑血管疾病方面疗效确切,开发的成药剂型众多,涉及注射剂、颗粒剂、普通片、分散片、胶囊、合剂、滴丸等。灯盏细辛制剂的主要质控指标为野黄芩苷和总咖啡酸酯,两者也为灯盏细辛制剂的主要有效成分。总咖啡酸酯是由1~2分子咖啡酸与1分子奎宁酸缩合而成的咖啡酰奎宁酸,包括1,3-*O*-二咖啡酰奎宁酸和绿原酸等。野黄芩苷、1,3-*O*-二咖啡酰奎宁酸和绿原酸的化学结构式见图1。

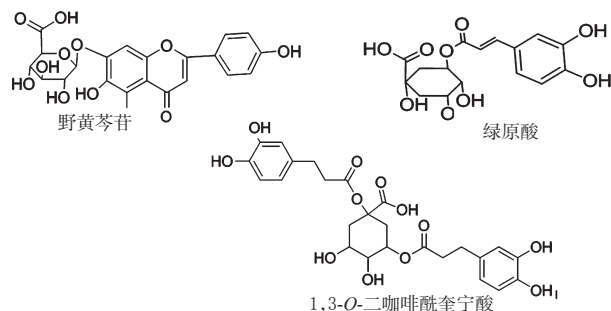


图1 野黄芩苷、1,3-*O*-二咖啡酰奎宁酸和绿原酸的化学结构式

- 19(11):17 632.
- [30] Choy WL, Hwi KK, Dublin N. Effects of *Clinacanthus nutans* and mebeverine hydrochloride on bladder activity [J]. *JMB*, 2011, 8(1):119.
- [31] P' ng XW, Akowuah GA, Chin JH. Acute oral toxicity study of *Clinacanthus nutans* in mice[J]. *IJPSR*, 2012, 3(11):4 202.
- [32] P' ng XW, Akowuah GA, Chin JH. Evaluation of the sub-acute oral toxic effect of methanol extract of *Clinacanthus nutans* leaves in rats[J]. *Journal of Acute Disease*, 2013, 2(1):29.
- [33] Chin JH, Akowuah GA, Sabu MC, et al. Sub-acute (28days) toxicity study of methanol leaves extract of *Clinacanthus nutans* in rats[J]. *Int J Pharm*, 2014, 4(2): 61.

*主管药师。研究方向:药物制剂。电话:0571-88857888-80413。
E-mail: xialiang2015521@163.com

(收稿日期:2015-07-08 修回日期:2015-09-17)
(编辑:余庆华)

1.1 野黄芩苷及其药理作用

野黄芩苷,又名灯盏乙素,为黄酮苷类成分,微溶于有机溶剂,不溶于水。其药理作用主要有保护心肌、促进血管生成、保护脑损伤、抗癌、抗肝损伤等^[1]。

野黄芩苷在犬内的药动学和绝对生物利用度研究表明,野黄芩苷静脉给药后代谢、排泄迅速、消除半衰期短;口服给药几乎不吸收,绝对生物利用度仅在0.2%~0.75%之间^[12]。不少学者对野黄芩苷口服吸收差的原因进行了探讨:多药耐药相关蛋白(MRP2)可将已吸收的野黄芩苷从肠上皮细胞内又转运回肠腔,从而降低吸收量^[13];野黄芩苷在大鼠小肠主要以被动扩散方式吸收,通过提高溶解度和采用吸收促进剂,能有效地提高野黄芩苷的吸收量^[14];引起野黄芩苷生物利用度低的首关消除不在肝脏,很可能主要发生在胃肠道^[15]。可见,野黄芩苷的口服生物利用度低的主要原因为其在胃肠液中的溶解度低、膜透过性差、胃肠道的首关代谢、转运蛋白外排等。

1.2 总咖啡酸酯及其药理作用

总咖啡酸酯具有扩张血管、增加动脉流量、降低血液黏度、降低外周阻力、减少血小板计数和抑制血小板凝聚、抑制由肿瘤坏死因子 α (TNF- α)诱导的内皮细胞过度表达细胞间黏附分子1(ICAM-1)等作用^[16-18]。

有关灯盏细辛中的总咖啡酸酯口服生物利用度研究目前未见文献报道,但有研究发现,二咖啡酰奎宁酸类物质1,5-二咖啡酰奎宁酸(1,5-DCQA)在犬和大鼠体内的平均生物利用度分别仅为3.50%和0.52%^[19]。据文献报道,导致咖啡酸酯类的低生物利用度的原因一是肠道的首关代谢:1,5-DCQA进入循环系统前在小肠黏膜和肝脏中有强烈的首关代谢^[20],能被大鼠小肠/肝脏及肠道微生物转化生成大量的代谢产物^[19];而绿原酸口服后,只有少部分在小肠以原型吸收,大部分被大鼠肠道菌群代谢^[21-22]。二是本身吸收差:咖啡酰奎宁酸类结构中的酯键是导致其吸收差的原因^[23]。三是转运蛋白的外排作用:人克隆结肠腺癌细胞(Caco-2)和犬肾转化细胞(MDCK)细胞单层模型研究表明,绿原酸跨细胞转运时P糖蛋白(P-gp)部分参与了绿原酸的分泌^[24]。

1.3 现有制剂的不足

综上所述,灯盏细辛药效组分口服制剂的生物利用度低,而注射剂给药半衰期短、体内消除迅速、患者顺应性差、使用不方便。因此,改善口服吸收、提高生物利用度,是充分发挥灯盏细辛治疗心脑血管疾病优势的关键环节。

2 灯盏细辛口服制剂

口服制剂药效成分在体内的生物利用度对药效的发挥至关重要。中药、民族药来源于天然,其活性成分没有经过ADME(吸收、分布、代谢及排泄)方面的设计或化学修饰,如生物碱、五环三萜、黄酮类等活性成分往往存在口服生物利用度低的问题,制约着其成药性和临床疗效的发挥。

迄今,已上市的灯盏细辛口服制剂包括灯盏细辛粗提物制剂(合剂、胶囊、注射液、颗粒、滴丸)以及灯盏花素制剂(片剂、注射用灭菌粉末、注射液、咀嚼片、分散片、滴丸)。除了对化合物结构进行修饰外,利用现代药物制剂新技术是提高生物利用度的有效手段。

2.1 提高生物利用度的新剂型研究

为改善灯盏细辛有效成分的口服吸收,以提高临床疗效,很多中医药工作者进行了采用制剂技术提高灯盏细辛口服生物利用度的研究,其中包括制备为 β -环糊精包合物、磷脂复合物、脂质体、自微乳等。灯盏花素制备为 β -环糊精包合物后,野黄芩苷溶解度提高了148倍,但生物利用度提高不到1倍^[25];灯

盏花素制备为磷脂复合物^[26-27]后,经在体小肠吸收实验发现,灯盏花素单位吸收量和单位吸收率分别提高了73.75%、47.11%,肠壁通透性增加了73.13%,主要以被动扩散的方式吸收。将灯盏花素用亚油酸甘油酯、聚氧乙烯氢化蓖麻油(RH40)、聚乙二醇(PEG)-400、三乙醇胺制备成自微乳后^[28],体外溶出率为原料的8倍、片剂的5.1倍,大鼠在体肠壁通透系数分别是原料的3.4倍、片剂的3.3倍。

2.2 灯盏细辛新剂型研究的局限性

从目前灯盏细辛新剂型研究报道看,都仅仅针对包括野黄芩苷在内的一类总黄酮的生物利用度研究,未涉及同时改善灯盏细辛主要药效组分野黄芩苷和总咖啡酸酯生物利用度的研究,而且目前采取的技术都有一定的局限性。如经 β -环糊精包合后,虽然水溶性明显增加,但体内吸收改善不到1倍;磷脂复合物黏性较大,后续制剂有一定困难;自微乳虽然增加了野黄芩苷的透膜能力,但是采用的辅料不完全是口服药用辅料,口服应用受到限制。因此,研发一种制备工艺简单、载药量高、均采用口服药用辅料,并同时能改善灯盏细辛主要药效组分野黄芩苷和总咖啡酸酯生物利用度的载药体系是今后工作的主要突破点。

3 新的制剂设计思路

3.1 磷脂复合物与自分散纳米胶束的联合应用

文献报道,磷脂复合物能够提高药物的脂溶性^[29-30];而将药效组分制成纳米胶束能够提高药物的水溶性,从而促进药物吸收,提高药物的生物利用度^[31-32]。对于水溶性和脂溶性均较差的药物,其在制成脂质制剂时,磷脂复合物与自分散纳米胶束的联合很好地解决了生物药剂学分类(BSC)中第IV类药物的体内吸收问题——因胶束制剂能够增加药物的溶出速率和溶出度,磷脂复合物能增加药物的肠壁通透性^[33],从而大大增加药物的体内吸收,提高了药物口服生物利用度。如将大豆苷元制成胶束后,除药动学数据显示其峰值浓度和AUC值显著升高外,还能保护大豆苷元免受肠道菌群的代谢^[34]。

3.2 细胞水平的自乳化给药系统

以聚山梨酯80、脂肪酸山梨坦80、PEG-400制备的磷脂复合物自乳化给药系统能显著抑制P-gp的外排作用,且磷脂复合物自微乳制剂可以打开细胞紧密连接,使药物经细胞旁路跨膜转运^[35]。但由于中药制剂通常服用量较大、周期长,聚山梨酯类传统表面活性剂的肠道毒性问题限制了该制剂技术的临床应用。PEG-1000维生素E琥珀酸酯(TPGS)是可口服的药用辅料,为维生素E的衍生物,含有一个亲水的极性端基和一个亲脂的烷基链(结构),具有两亲性,是一种良好的非离子型表面活性剂,能显著降低纳米粒表面张力。其疏水端具有较大的立体位阻,可实现更高的包封率,是良好的胶束材料^[36];其两亲性嵌段能自发形成一种核壳结构,通过包封药物进入其疏水内核而增加溶解性^[37-38]。采用TPGS为辅料的药物产品(如安普那韦)已在美国上市,其毒理学研究表明,口服TPGS基本安全。此外,TPGS具有抑制P-gp、MRP2外排作用^[39]。

4 结语

综上所述,目前对灯盏细辛主要有效成分野黄芩苷和总咖啡酸酯已经进行了比较全面的研究,但现有制剂都存在生物利用度低的问题,且已有研究主要针对灯盏花素,未涉及同时改善灯盏细辛2种主要药效组分生物利用度的研究,而且目前采取的技术都有一定的局限性。新剂型的研究思路包括将磷脂复合物与自分散纳米胶束结合以提高药物脂溶性、细胞水平的自乳化给药系统联合用药,但均未在细胞水平和分子水平上对作用机制进行深刻研究;同时,其在动物及人体的药

动力学研究几乎为空白。所以,还需要重点对灯盏细辛释药特性、体内转运过程、吸收动力学、生物利用度和药效进行相关性的系统研究。

参考文献

[1] 谷党英.灯盏细辛的研究进展及临床应用[J].河北中医学报,2009,24(2):48.

[2] 张卫东,陈万生,孔德云,等.灯盏细辛化学成分的研究[J].中国药学杂志,2000,35(8):514.

[3] 刘青鹤.灯盏细辛注射液治疗慢性乙型肝炎61例[J].中国中医药现代远程教育,2014,12(2):18.

[4] 蒋鹏,王春菊,王淑萍.灯盏花素治疗慢性肾小球肾炎的临床观察与研究[J].医学理论与实践,2001,14(6):487.

[5] 徐宏.灯盏细辛注射液联合依那普利治疗慢性肾小球肾炎疗效观察[J].现代中西医结合杂志,2010,19(25):3137.

[6] 吴小秋,张凰,丁萍,等.灯盏细辛注射液治疗2型糖尿病血瘀证临床观察[J].新中医,2014,46(5):151.

[7] 李广.灯盏细辛注射液联合前列腺素E₁治疗糖尿病周围神经病变的临床观察[J].中国当代医药,2010,17(13):58.

[8] 彭拥军,陈理,王和生,等.电针配合灯盏细辛注射液治疗腰椎间盘突出症临床观察[J].辽宁中医药大学学报,2010,12(10):97.

[9] 王海燕.灯盏细辛注射液治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期疗效观察[J].新中医,2010,42(11):10.

[10] 杨庆美,任闽山.灯盏细辛注射液治疗恶性肿瘤血小板增多的临床观察[J].内蒙古中医药,2014,55(30):2.

[11] 石美娜,杨为民,刘璇.灯盏花乙素药理作用研究进展[J].昆明医科大学学报,2013,34(9):151.

[12] 刘宏,杨祥良,徐辉碧.灯盏花的研究进展[J].中草药,2002,33(6):566.

[13] 赵新杰,夏华玲.灯盏花的研究进展[J].时珍国医国药,2002,13(9):566.

[14] 郭虹,康立源,柴丽娟,等.灯盏细辛总咖啡酸酯对TNF- α 诱导脑微血管内皮细胞ICAM-1表达的影响[J].辽宁中医杂志,2009,36(9):1554.

[15] 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.

[16] Cao F, Zhang HY, Guo JX, *et al.* MRP2-related efflux of scutellarin in the intestinal absorption in rats[J]. *Pharmazie*, 2008, 63(1):75.

[17] 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.

[18] Hao XH, 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]. *Pharmazie*, 2005, 60(6):477.

[19] 杨波.1,5-二咖啡酰奎宁酸的体内外代谢及药代动力学研究[D].沈阳:沈阳药科大学,2005:1-152.

[20] Yang B, Meng ZY, Dong JX, *et al.* Metabolic profile of 1,5-dicaffeoylquinic acid in rats, an in vivo and in vitro study[J]. *Drug Metab Dispos*, 2005, 33(7):930.

[21] Olthof MR, Hollman PC, Katan MB. Chlorogenic acid and caffeic acid are absorbed in humans[J]. *J Nutr*, 2001, 131(1):66.

[22] Gonthier MP, Verny MA, Besson C, *et al.* Chlorogenic acid bioavailability largely depends on its metabolism by the gut microflora in rats[J]. *J Nutr*, 2003, 133(6):1853.

[23] Scalbert A, Morand C, Manach C, *et al.* Absorption and metabolism of polyphenols in the gut and impact on health[J]. *Biomed Pharmacother*, 2002, 56(6):276.

[24] 葛建丹,陈媚,宋必卫.绿原酸跨细胞转运机制研究[J].中国药理学通报,2009,25(8):1094.

[25] 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.

[26] 刘宏,唐晓莽,王影,等.灯盏花素磷脂复合物的表征[J].医药导报,2010,29(11):1395.

[27] 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.

[28] 陈鹰,杜蓉,刘平,等.灯盏花素自微乳化释药系统的制备及特性研究[J].中草药,2009,40(3):374.

[29] Li Y, Yang DJ, Chen SL, *et al.* Comparative physico-chemical characterization of phospholipids complex of puerarin formulated by conventional and supercritical methods[J]. *Pharm Res*, 2008, 25(3):563.

[30] Sikarwar MS, Sharma S, Jain AK, *et al.* Preparation, characterization and evaluation of marsupin-phospholipid complex[J]. *AAPS Pharm Sci Tech*, 2008, 9(1):129.

[31] Hammad MA, Müller BW. Increasing drug solubility by means of bile salt-phosphatidylcholine-based mixed micelles[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 1998, 46(3):361.

[32] Sugawara T, Kushiro M, Zhang H, *et al.* Lysophosphatidylcholine enhances carotenoid uptake from mixed micelles by Caco-2 human intestinal cells[J]. *J Nutr*, 2001, 131(11):2921.

[33] Dahan A, West BT, Amidon GL. Segmental-dependent membrane permeability along the intestine following oral drug administration: evaluation of a triple single-pass intestinal perfusion (TSPIP) approach in the rat[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2009, 36(2/3):320.

[34] Zhang ZW, Huang Y, Gao F, *et al.* A self-assembled nanodelivery system enhances the oral bioavailability of daidzein: in vitro characteristics and in vivo performance[J]. *Nanomedicine*, 2011, 6(8):1365.

[35] 张琴.磷脂复合物及其自微乳给药系统的口服吸收机理研究[D].上海:复旦大学,2012:1-124.

[36] Mu L, Seow PH. Application of TPGS in polymeric nanoparticulate drug delivery system[J]. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 2006, 47(1):90.

[37] Li YP, Xiao K, Luo JT, *et al.* A novel size-tunable nanocarrier system for targeted anticancer drug delivery[J]. *J Control Release*, 2010, 144(3):314.

[38] Christiansen A, Backensfeld T, Weitschies W. Effects of non-ionic surfactants on in vitro triglyceride digestion and their susceptibility to digestion by pancreatic enzymes[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2010, 41(2):376.

[39] Hanke U, May K, Rozehnal V, *et al.* Commonly used nonionic surfactants interact differently with the human efflux transporters ABCB1 (p-glycoprotein) and ABCC2 (MRP2)[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2010, 76(2):260.

(收稿日期:2015-09-08 修回日期:2015-10-30)

(编辑:余庆华)