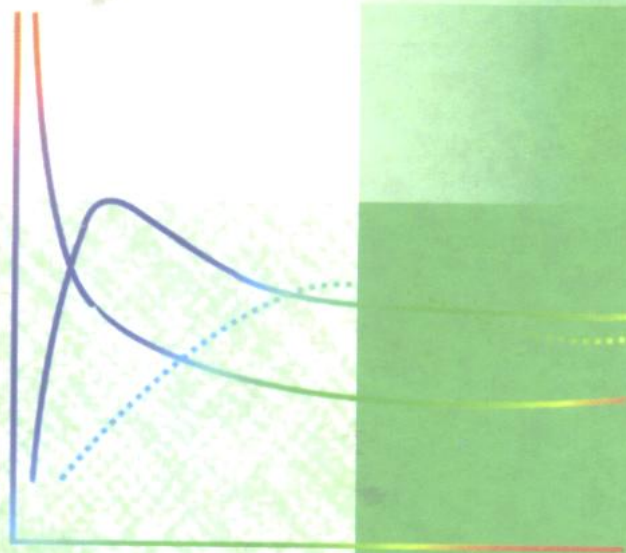


● 主编 韩国柱

中草药药代动力学



中国医药科技出版社

中草药药代动力学

***PHARMACOKINETICS OF
CHINESE TRADITIONAL
AND HERBAL DRUGS***

韩国柱 主 编

中国医药科技出版社

登记证号：075 号

内 容 提 要

本书分 22 章，系统论述了中草药药代动力学的有关理论和方法，总结了重要中草药活性成分、组分及中草药单、复方药代动力学的国内外研究概况，并提出了一些新的观点及思路。

本书是迄今为止国内外第一部有关中草药药代动力学的学术专著，其书内容翔实，理论性及系统性强，对中草药研究与开发具有指导意义。

本书可供药学、药理学及药剂学科研教学人员参考，特别适合于从事中草药药代动力学及中西医结合研究人员使用。

图书在版编目 (CIP) 数据

中草药药代动力学/韩国柱主编. —北京：中国医药科技出版社，1999.10
ISBN 7-5067-2133-3

I. 中… II. 韩… III. 中草药—药物代谢动力学 IV. R285.6

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (1999) 第 39106 号

中国医药科技出版社 出版
(北京市海淀区文慧园北路甲 22 号)

(邮政编码：100088)

本社激光照排室 排版
北京市朝阳区新源印刷厂 印刷
全国各地新华书店 经销

*

开本 787×1092mm¹/₁₆ 印张 31¹/₂

字数 719 千字 印数 1—3000

1999 年 12 月第 1 版 1999 年 12 月第 1 次印刷

定价：66.00 元

本书由

中共大连市委
大连市人民政府 资助出版
大连医科大学

**The published book is sponsored by
the Dalian Municipal Government &
the Dalian Medical University**

大连市学术专著资助出版评审委员会

名誉主任 楼南泉 林纪方

主 任 司玉琢

副主任 高春武 吴厚福 何 杰

委 员 梁宗巨 王子臣 李寿山 王逢寿 汪榕培

夏德仁 罗均炎

医学专家评审组

组 长 裴德恺（大连医科大学 硕导、教授）

副组长 刘业俭（大连市中心医院 主任医师、教授）

成 员 仲来福（大连医科大学 博导、教授）

吴永安（大连市友谊医院 教授）

苏成业（大连医科大学 硕导、教授）

李淑华（大连市儿童医院 主任医师）

闻立荣（大连医科大学附属第二医院 硕导、教授）

赵兰儒（大连市妇产医院 主任医师）

敖定椿（大连医科大学附属第一医院 教授）

编 委 会

- 主 审** 苏成业 (大连医科大学)
高广猷 (大连医科大学)
主 编 韩国柱 (大连医科大学)
副主编 秦丽雅 (大连市医药科学研究所)
杨静娴 (大连医科大学)
潘明臣 (大连医科大学)
林 岚 (大连市第三人民医院)
詹丽芬 (中国医科大学)

编著者 (按姓氏笔画为序)

- 王 堃 (大连医科大学)
王运良 (大连医科大学)
刘 毅 (大连市友谊医院)
刘云海 (同济医科大学)
刘晓东 (中国药科大学)
朱春燕 (中国医学科学院药用植物研究所)
孙慧君 (大连医科大学)
李卫平 (大连医科大学)
李淑媛 (大连医科大学)
杨静娴 (大连医科大学)
辛 宏 (大连医科大学)
陈 华 (大连医科大学)
林 岚 (大连市第三人民医院)
徐奇玮 (大连医科大学)
秦丽雅 (大连市医药科学研究所)
聂荣海 (国家药品监督管理局天津药物研究院)
郭月秋 (大连市药品检验所)
韩国柱 (大连医科大学)
詹丽芬 (中国医科大学)
潘明臣 (大连医科大学)

序

韩国柱教授在美国从事药代动力学研究多年，学术造诣颇深。回国后，为促进中药研究现代化，对中草药研究面临的关键问题之一，即中草药的体内过程及动力学特征进行了研究、实践、总结。同时，广泛阅读、收集国内外有关中草药药代动力学领域的研究成果，主编了《中草药药代动力学》一书。本书分总论、各论两部分，内容丰富、新颖。是广大读者迫切需要的一部有价值的科技参考书。

本书有几个特点。首先，编写本书难度很大，难在无同类书可供参考，更难在既要总结有效单体、总成分，又要总结单、复方中药的药代动力学。本书贵在对以上几种药代动力学研究都指出了研究思路、已较成熟或探索性的研究方法以及存在的问题，做到了有分析地兼容并蓄和“百家争鸣”。体现了实事求是的科学作风。其次，内容详尽，国内外有关中草药的药代动力学，毒理、药理效应法，新理论，新见解，新方法均进行了系统总结。总论包括十二章内容，各论几乎把国内外研究过的中草药药代动力学都一一予以搜集，深信定能受到研究、教学、临床、生产人员的广泛欢迎。第三，本书编审、编委、作者都是国内从事中草药药代动力学研究的实践者，先行者，有切身体会和宝贵经验，因此，本书可见许多精辟论述和真知灼见。

编著本书的目的明确，出版时机适宜。国家科委为振兴中药，提出了中药现代化、科学化的对策，加强了中药复方研究并将其列入九五攀登计划。组织上，国家科委和国家中医药管理局批准了一批中药研究重点实验室或中药工程研究中心。本书的出版必将有助于推动中药的研究、开发及中西医结合和走向国际。

《中草药药代动力学》是我国第一部有关中草药药代动力学的科技专著，谨赐序以贺之。

张均田

1998年盛夏于北京

前 言

近 20 多年来, 中草药药理研究取得了十分迅速的发展, 一大批中草药的体内过程及动力学特征得到阐明, 特别是近 10 多年来, 由于我国学者创立了毒理、药理效应法及“证治药动学”等新理论、新方法, 致使中草药的研究迈向了一个新的历史时期, 即中草药药物代谢动力学 (简称中草药药代动力学) 的新时期。

另外我们还看到, 随着我国改革开放已进入全新阶段, 中草药如何实现现代化并打入国际市场是值得我们认真思考和亟待解决的大问题。面对 21 世纪的到来和时代的需要, 我们深感编著一部有关中草药药代动力学专著的迫切性, 尽管其研究起步较晚, 难度很大, 从理论到方法还有不少问题有待解决与完善, 但经过多年的努力, 目前已硕果累累, 一门新的学科——中草药药代动力学正在开始形成。将现已取得的成果加以总结并赋予新的思路无疑是十分有意义的, 这便成为本书编著之出发点。

本书分总论及各论两部分, 共 22 章, 约 70 万字。总论讨论了中草药药代动力学有关概念、研究目的和任务以及基本理论与方法、并论述了中草药生物利用度、中草药透皮吸收药代动力学、中草药时辰药代动力学、中草药活性成分在肠道的代谢处置、中草药活性成分的体液浓度测定, 以及现有中草药药代动力学的研究方法。各论系统地重点总结了常用中草药活性成分、组分、矿物类中药以及单、复方中草药的药代动力学。活性成分又按化学结构特点分类成章, 如生物碱类、甙类、萜类、内酯类、醇醛酮类、有机酸类、酚类等。每一活性成分按〔体内过程〕、〔药代动力学〕、〔体液药物浓度测定〕等标题进行叙述。中草药单方按〔生物效应药代动力学〕、〔效应成分药代动力学〕和〔化学成分药代动力学〕叙述。复方由于目前多用生物效应法测定, 故按〔毒理效应药代动力学〕和〔药理效应药代动力学〕进行叙述。

本书写作起于 1997 年初, 收集资料截止 1998 年, 在出版过程中又陆续发现不少新文献, 为及时反映新资料, 这些以表格形式附于书末, 即附录 1、2 和 3。该书每章后附有参考文献, 书末编有中、英文药名索引和主要符

号表。

本书不仅总结了大量国内学者包括编审者在内的研究成果，还广泛查阅了英文和日文资料以及国内外著名学者的论著。

本书之编著是在中国药理学会药物代谢专业委员会主任委员、大连医科大学临床药学系及药理教研室主任苏成业教授鼓励与指导下进行的。大连医科大学药理教研室为主要编著单位，中国医学科学院、天津药物研究院、中国医科大学、中国药科大学、同济医科大学、大连医药科学研究所等长期从事这一领域研究的有关专家教授也应邀编著了本书的重要章节。苏成业教授及中国中医药科技开发交流中心大连发展中心药理基地主任高广猷教授在百忙中审阅了本书，在此对以上专家教授以及书中被引用资料的作者一并致以衷心感谢。

我们更要特别感谢中国药理学会理事长张均田教授的热情鼓励并在百忙中为本书作序以及大连市人民政府科技著作资助委员会和大连医科大学的大力支持。

本书主要作为从事药代动力学、药理学、药剂学研究教学的科技参考书，并适于医院医师、药师使用以及新药开发与生产部门科研人员的使用。

本书为国内外第一部有关中草药药代动力学科技专著，由于我们水平有限以及时间仓促，错误及疏漏之处请专家同行及读者指正。

韩国柱

1998年7月于大连医科大学

目 录

总 论

第一章 绪言	(3)
第一节 中草药药代动力学有关概念	(3)
一、中草药药代动力学定义	(3)
二、有关术语的含义	(3)
第二节 中草药药代动力学与其他学科的关系	(4)
第三节 中草药药代动力学研究的目的、意义和任务	(4)
一、阐明和揭示中草药作用机制及其科学内涵	(4)
二、设计及优选中草药给药方案	(5)
三、促进新药开发和剂型改进及质控	(5)
四、推动中医中药走向世界	(6)
第四节 中草药药代动力学研究内容和方法	(6)
一、中草药活性成分药代动力学研究	(6)
二、中草药活性组分药代动力学研究	(6)
三、中草药单、复方药代动力学研究	(7)
第五节 中草药药代动力学研究的特点	(7)
第六节 中草药药代动力学发展概况	(8)
一、中医药理论对中草药制剂体内过程的相关论述	(8)
二、国外中草药药代动力学研究概况	(9)
三、建国后中草药药代动力学研究进展	(10)
第七节 中草药药代动力学研究展望	(12)
一、创立新理论、建立新方法	(12)
二、加强对中草药单、复方的药代动力学研究	(12)
三、开展中草药临床药代动力学研究	(12)
四、加强毒性中草药药代动力学研究	(12)
五、开展更深层次的中药药动学-药效学(PK-PD)模型研究	(13)
六、深化与提高药代动力学研究水平	(13)
第二章 线性与非线性药代动力学	(17)

第一节 概述	(17)
一、线性与非线性概念	(17)
二、引起非线性药代动力学的原因	(18)
第二节 线性药代动力学与米曼型非线性药代动力学的特点及判别	(19)
一、线性药代动力学特点	(19)
二、米曼型非线性药代动力学特点	(20)
三、线性与米曼型非线性药代动力学的判别	(22)
第三节 米曼型非线性药代动力学参数的计算	(23)
一、米曼型动力学参数 K_m 及 V_m 的计算	(23)
二、药代动力学参数的计算	(25)
第四节 浓度依赖性药物 - 血浆蛋白结合引起的非线性药代动力学	(26)
一、理论基础	(26)
二、血浆蛋白结合引起的非线性动力学的特点	(27)
三、药代动力学研究中游离药物监测的重要性	(28)
第五节 特殊过程引起的非线性药代动力学	(29)
一、代谢产物抑制引起的非线性药代动力学	(29)
二、酶诱导引起的非线性药代动力学	(29)
第三章 药代动力学研究中的隔室分析与非隔室分析	(31)
第一节 隔室分析	(31)
一、隔室模型理论	(31)
二、隔室模型的确定	(36)
三、药代动力学参数计算	(39)
第二节 非隔室分析	(48)
一、统计矩概念	(48)
二、平均滞留时间含义	(49)
三、MRT 的计算	(50)
四、MRT 的应用	(52)
第四章 生理药代动力学模型	(55)
第一节 概述	(55)
一、生理药代动力学模型的发展	(55)
二、生理药代动力学模型的基础	(55)
第二节 药物在组织中的命运	(55)
一、药物清除模型及清除率	(56)
二、分布	(58)
三、生理药代动力学模型参数的来源	(59)
第三节 整体生理药代动力学模型的建立	(60)

一、收集资料	(6 0)
二、整体生理药代动力学模型	(6 0)
三、物质平衡方程	(6 1)
四、组织中药物浓度预测	(6 1)
五、模型的验证和修订	(6 1)
第四节 比例放大	(6 2)
一、生理药代动力学模型	(6 2)
二、异速增大方程	(6 3)
第五章 血药浓度与药理效应	(6 6)
第一节 概述	(6 6)
第二节 血浆药物治疗浓度范围	(6 7)
第三节 血药浓度 - 药理效应关系模型	(6 7)
一、对数线性模型	(6 7)
二、S 形最大效应模型	(6 8)
三、Sheiner 效应模型	(6 9)
四、Paalzow 效应模型	(7 2)
五、多重受体反应理论	(7 3)
六、药动学 - 药效学结合模型研究的基本步骤	(7 5)
第四节 影响血药浓度 - 药理效应关系的因素	(7 6)
一、药物活性代谢产物	(7 6)
二、药物被效应器官摄取的延迟	(7 7)
三、间接激发的药物效应	(7 7)
四、效应器官对药物反应性的改变	(7 8)
五、手性药物对映体	(7 8)
第六章 药代动力学的种属相似性及差异性	(8 1)
第一节 药物体内过程的种属相似性与差异性	(8 1)
一、吸收	(8 1)
二、分布	(8 2)
三、代谢	(8 4)
四、排泄	(8 6)
第二节 种属间药代动力学的比例扩大	(8 6)
一、体形变异法	(8 6)
二、生理模型法	(8 9)
第三节 药代动力学时间概念	(9 0)
一、当量时间	(9 0)
二、生物学时间	(9 0)

三、空间时间单位	(9 0)
第四节 药物效应和安全资料的外展	(9 1)
一、药物效应	(9 1)
二、药物毒性	(9 1)
第七章 中草药生物利用度	(9 4)
第一节 概述	(9 4)
一、发展概况	(9 4)
二、基本概念	(9 5)
三、有关术语的含义	(9 6)
四、需要进行生物利用度试验的药物种类	(9 6)
第二节 生物利用度测定方法	(9 6)
一、药代动力学方法	(9 6)
二、药理效应法	(100)
三、体外法	(101)
四、用于评价药物生物利用度的某些新方法	(103)
第三节 影响中草药制剂生物利用度的因素	(104)
一、药剂学因素	(104)
二、生物因素	(106)
第四节 中草药生物利用度研究实例	(107)
一、“双黄连”注射剂与气雾剂的人体生物利用度研究	(107)
二、葛根黄豆甙元固体分散物生物利用度研究	(107)
三、包公藤甲素两种缩瞳剂的生物利用度比较	(107)
四、薄荷醇对柴胡镇痛成分表观生物利用度影响的研究	(108)
五、银黄冲剂体内生物利用度研究	(108)
第八章 中草药透皮吸收药代动力学	(110)
第一节 中草药透皮给药的临床应用概况	(110)
一、透皮给药的特点	(110)
二、中草药透皮给药的临床应用	(110)
第二节 透皮吸收的基本原理	(112)
一、皮肤的结构	(112)
二、药物通过皮肤的途径	(112)
三、药物通过皮肤的渗透机理	(113)
四、影响药物透皮吸收的因素	(113)
第三节 透皮吸收释药及吸收动力学	(115)
一、药物释放动力学	(115)
二、药物皮肤渗透的过程和原理	(118)

三、药物透皮吸收动力学模型分析	(119)
四、生物利用度	(121)
第四节 透皮吸收研究方法	(121)
一、体外实验方法	(121)
二、体内实验方法	(123)
第五节 中草药透皮吸收的研究概况	(123)
一、体外释放与皮肤渗透性实验研究	(123)
二、体内透皮吸收实验研究	(125)
三、讨论与展望	(126)
第九章 中草药时辰药代动力学	(128)
第一节 生物节律及时辰药代动力学含义	(128)
一、节律是生命的基本特征	(128)
二、药物作用的时间节律性	(129)
三、时辰药代动力学含义及其对临床用药的指导意义	(129)
第二节 药物体内过程的时间节律与临床药物治疗	(131)
一、吸收	(131)
二、分布	(133)
三、代谢	(135)
四、排泄	(136)
五、时间节律对药动学参数的影响	(137)
第十章 中草药活性成分在肠道的代谢处置	(139)
第一节 肠粘膜对药物的代谢处置	(139)
一、概述	(139)
二、肠粘膜上皮细胞中的重要药物代谢酶	(139)
三、肠道与肝脏药物代谢酶活性的比较	(140)
四、肠粘膜药物代谢作用的重要特点和意义	(141)
五、估价肠壁药物代谢的研究方法	(143)
第二节 肠道菌群对药物的代谢处置	(146)
一、概述	(146)
二、肠道菌群及其介导的药物代谢反应类型	(148)
三、肠道菌群与中草药的药理活性	(153)
四、肠道菌群与中草药的毒性作用	(158)
五、肠道菌群与药物的肠肝循环	(159)
六、影响肠道菌群药物代谢活性的因素	(160)
七、肠道菌群对药物代谢作用的研究方法	(162)
第十一章 中草药活性成分的体液浓度测定	(166)

第一节 测定方法	(167)
一、比色法	(167)
二、紫外分光光度法	(169)
三、荧光分光光度法	(174)
四、原子吸收分光光度法	(177)
五、薄层色谱法	(179)
六、气相色谱法	(181)
七、高效液相色谱法	(184)
八、放射免疫测定法	(191)
九、酶免疫测定法	(193)
十、荧光偏振免疫测定法	(194)
十一、微生物学测定法	(195)
第二节 生物样品的预处理	(196)
一、预处理的目 的	(196)
二、预处理方法	(196)
三、中草药活性成分血尿样品的预处理	(199)
第三节 测定方法的建立与评价	(200)
一、测定方法的建立	(200)
二、测定方法的评价	(202)
第四节 唾液药物浓度的测定	(204)
一、概述	(204)
二、唾液的性质以及药物向唾液的转运	(204)
三、唾液的收集和唾液样品的处理	(206)
四、中草药活性成分的唾液药物浓度测定实例	(206)
第十二章 中草药药代动力学研究方法	(210)
第一节 血药浓度法	(210)
一、直接血药浓度法	(210)
二、中草药效应成分血药浓度法	(211)
第二节 药理效应法	(212)
一、Smolen 法	(212)
二、效量半衰期法	(214)
三、药效作用期法	(216)
四、效应半衰期法	(218)
五、由峰时间计算吸收速率常数 K_a	(219)
六、药理效应法的特点与评价	(219)
七、研究方法实例	(221)

第三节 毒理效应法	(227)
一、急性累计死亡率法	(227)
二、LD ₅₀ 补量法	(229)
三、研究方法实例	(230)
第四节 微生物法及其他生物测定法	(234)

各 论

第十三章 中草药生物碱类活性成分的药代动力学	(239)
第一节 喹啉及异喹啉类	(239)
山油柑碱	(239)
三尖杉酯碱	(240)
高三尖杉酯碱	(241)
左旋筒箭毒次碱	(242)
消旋筒箭毒次碱	(244)
青藤碱	(245)
山豆根碱	(246)
汉防己甲素	(247)
异汉防己甲素	(249)
小檗碱	(251)
小檗胺	(253)
四氢巴马汀	(254)
木防己碱	(255)
吗啡	(256)
可待因	(259)
海洛因	(260)
唐松草新碱	(261)
伪石蒜碱	(262)
第二节 吲哚及吲哚里西丁类	(264)
喜树碱	(264)
10-羟基喜树碱	(265)
骆驼蓬碱	(266)
靛玉红	(267)
一叶萩碱	(268)
利血平	(269)
阿吗灵	(270)
奎尼丁	(271)

第三节 托品烷类	(273)
东莨菪碱	(273)
溴化异丙基东莨菪碱	(275)
山莨菪碱	(276)
樟柳碱	(277)
阿托品	(278)
可卡因	(280)
第四节 嘌呤及喹诺里西丁类	(282)
茶碱	(282)
咖啡因	(286)
苦豆碱	(288)
苦参碱	(289)
氧化苦参碱	(290)
槐胺碱	(291)
槐果碱	(291)
槐定碱	(293)
拉马宁碱	(294)
第五节 其他生物碱类	(295)
川芎嗪	(295)
麻黄碱	(298)
伪麻黄碱	(300)
常山碱乙	(302)
尼古丁	(303)
辣椒素	(305)
关附甲素	(305)
乌头碱	(306)
第十四章 中草药甙类活性成分的药代动力学	(315)
第一节 黄酮类	(315)
黄豆甙元	(315)
葛根素	(317)
石吊兰素	(319)
槲皮素	(321)
第二节 皂甙及蒽醌甙类	(323)
人参皂甙 Rb ₁	(323)
人参皂甙 Rb ₂	(326)
人参皂甙 Rg ₁	(329)