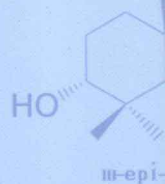
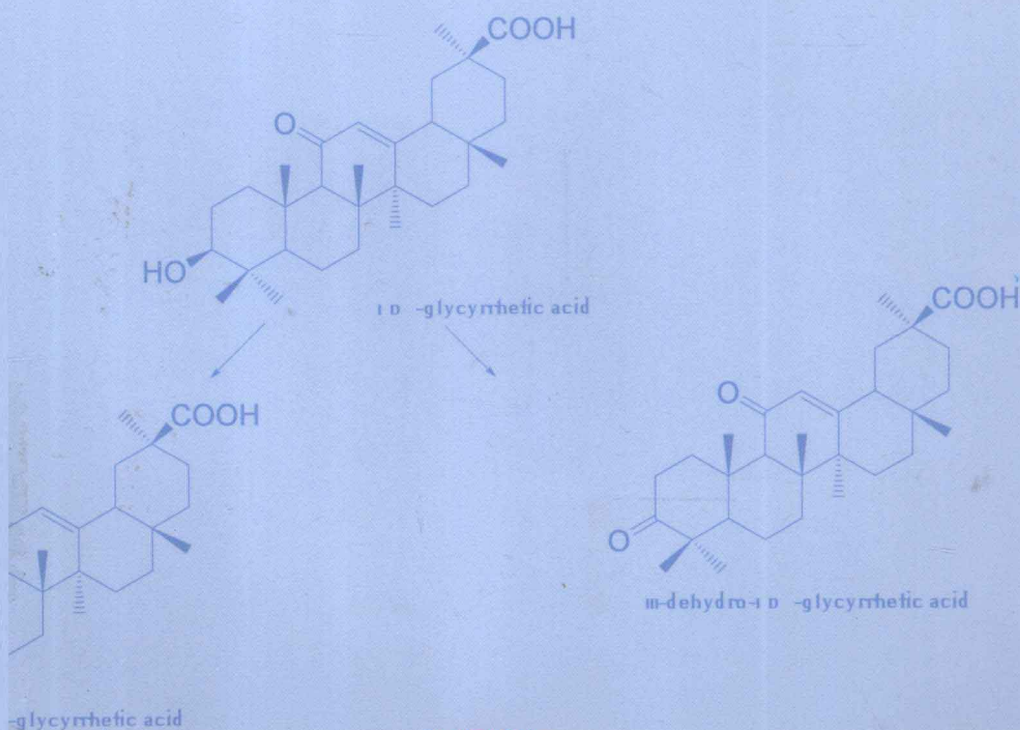


编著◎刘 斌

ZHONG YAO CHENGFEN
TINEI DAIXIE YU FENXI YANJIU



中药成分 体内代谢与分析研究

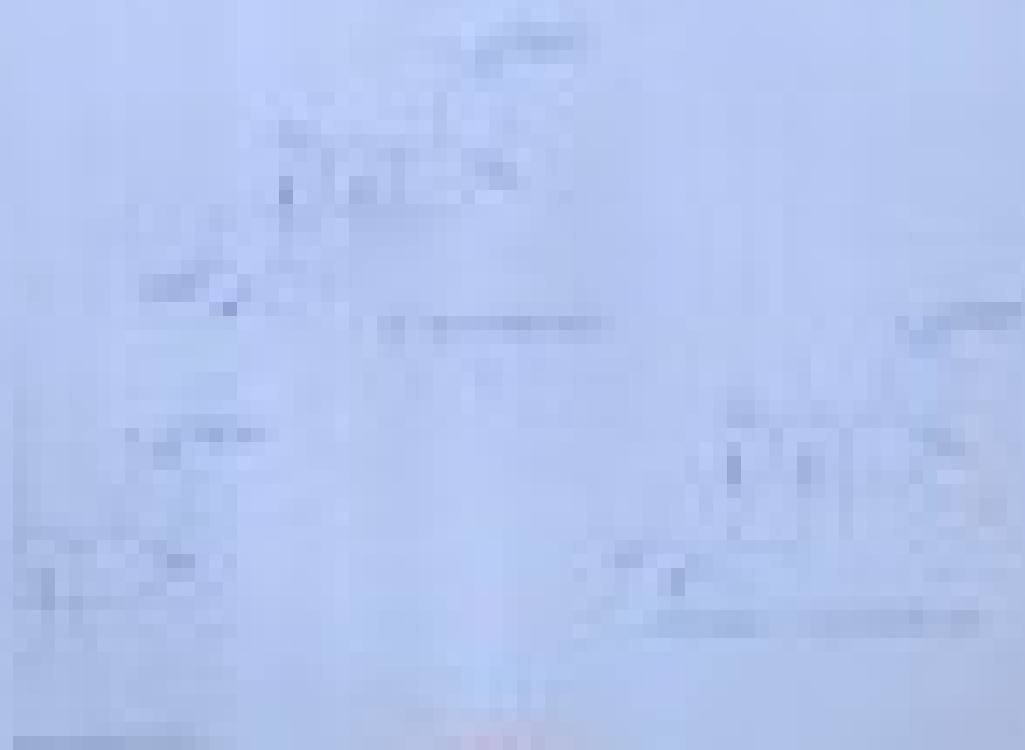


全国百佳图书出版单位
中国中医药出版社

中国药典 2020 年版

中国药典 2020 年版
中国药典 2020 年版

中药成分 体内代谢与分析研究



中国药典 2020 年版

中药成分体内代谢与分析研究

编 著 刘 斌

编写人员 (按姓氏笔画排序)

王月明 乔 剑 刘 洋

刘 斌 刘 慧 刘元艳

折改梅 谷雨龙 段天璇

姜艳艳 黄建梅

中国中医药出版社

· 北 京 ·

图书在版编目 (CIP) 数据

中药成分体内代谢与分析研究/刘斌编著. —北京:
中国中医药出版社, 2011. 8

ISBN 978-7-5132-0493-4

I. ①中… II. ①刘… III. ①中药学: 药物代谢动力学 IV. ①R285. 6

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2011) 第 085157 号

中国中医药出版社出版

北京市朝阳区北三环东路 28 号易亨大厦 16 层

邮政编码 100013

传真 010 64405750

北京泰锐印刷有限公司印刷

各地新华书店经销

*

开本 787×1092 1/16 印张 28.5 字数 725 千字

2011 年 8 月第 1 版 2011 年 8 月第 1 次印刷

书 号 ISBN 978-7-5132-0493-4

*

定价 48.00 元

网址 www.cptcm.com

如有印装质量问题请与本社出版部调换

版权专有 侵权必究

社长热线 010 64405720

读者服务部电话 010 64065415 010 84042153

书店网址 csln.net/qksd/

编写说明

中药成分体内代谢及其分析系综合应用生物学、药理学、化学、中医药学的理论、方法和技术，研究并阐明中药（复方）提取物、有效部位和毒效成分的体内过程，特别是其体内代谢方式和代谢产物，分析并探讨中药（复方）的体内药效物质基础及其量变和质变，保证临床用药安全、有效和合理。中药成分的体内生物转化和代谢研究作为中医药现代化研究的切入点之一，改变了传统的分离-筛选中药有效成分的研究模式，对中药药效物质基础和作用机制复杂性的阐明提供了关键的科学依据和手段，为中药现代化研究提供了开拓性思维和方法。

目前有关中药成分体内代谢及其分析的相关研究，方兴未艾。众多研究人员申报并承担了许多研究课题，取得了令人振奋的科研成果，在各种学术刊物上发表了大量学术论文。2001年，编者首次将《中药成分体内代谢与分析》作为中药学专业（中药分析方向）本科生的必修课和中药学专业硕士研究生的选修课开设，至今已有10年时间。此次，编者结合自己的教学实践、科研工作经验积累和学术成果，并参考大量相关文献，将中药成分体内代谢与分析领域新的研究方法、技术和已取得的研究成果，予以分析、归纳和总结。

本书共分六章，分别介绍了中药（复方）成分体内代谢和生物转化的研究意义、研究方法；中药（复方）成分体内代谢分析的目的、任务和特点；中药（复方）成分体内代谢和生物转化的生物学基础；中药（复方）不同类型化学成分体内代谢和生物转化的主要规律、途径；体内代谢分析常用生物样品的种类、特点、采集和贮存；体内代谢分析样品的提取、分离、纯化和富集；体内代谢分析方法的建立和评价等。为中药（复方）有效成分的药代动力学研究、中药制剂的生物利用度和生物等效性研究、中药毒性成分的血药浓度监测及安全性评价研究等提供方法和技术支持，为从事中药开发研制、分析检验，以及开展中药临床评价、指导临床应用等奠定基础。

本书既可作为教材供学生使用，又能够为从事该领域工作的研究人员提供

方法学指导。本书的出版得到了教育部高等学校本科教学质量与改革工程“国家级教学团队（中药学）建设”项目、国家级特色专业建设点“中药学”项目的资助。本书在编写过程中参考了本研究领域的专家和学者的大量论文及资料，在此表示诚挚的谢意！

由于编著者水平有限，错误和疏漏之处在所难免，敬请同仁、专家及读者提出宝贵意见，以便再版时修订提高。

编 者
2011 年 1 月

目 录

第一章 绪论	1
第一节 中药成分体内代谢与分析研究的含义和主要内容	1
一、含义	1
二、主要内容	6
第二节 中药成分体内代谢与分析研究的目的和主要任务	6
一、目的	6
二、主要任务	12
第三节 中药成分体内代谢与分析研究的对象和主要特点	13
一、对象	13
二、主要特点	13
第四节 中药成分体内代谢与分析研究概况及发展趋势	14
一、研究概况	14
二、发展趋势	14
第二章 中药成分体内代谢和生物转化	19
第一节 中药成分胃肠代谢和生物转化研究方法	19
一、人胃肠道解剖生理特征、消化酶种类及微生态环境	19
二、胃肠代谢和生物转化研究方法	22
第二节 中药成分肝代谢和生物转化研究方法	29
一、肝脏发挥代谢转化作用的解剖生理特征	29
二、肝代谢和生物转化研究方法	33
第三节 中药成分肠内菌主要代谢与生物转化方式	36
一、水解反应	37
二、还原反应	42
三、环裂解反应	43
四、氧氮替换反应	47
五、立体转化反应	48
六、结合反应	48
第四节 中药成分肝代谢与生物转化方式	49
一、氧化反应	50
二、还原反应	56
三、水解反应	58
四、结合反应	59

第五节 中药主要类型成分的体内代谢和生物转化途径	66
一、苷类成分的体内代谢和生物转化途径	67
二、生物碱类成分的体内代谢和生物转化途径	69
三、醌类成分的体内代谢和生物转化途径	69
四、香豆素类成分的体内代谢和生物转化途径	70
五、黄酮类成分的体内代谢和生物转化途径	71
六、萜类成分的体内代谢和生物转化途径	72
第六节 中药成分代谢和生物转化研究实例	74
一、2,3,5,4'-四羟基二苯乙烯-2-O- β -D-葡萄糖苷体内代谢产物研究	74
二、丹参酮 II _A 在大鼠体内的代谢产物研究	79
三、LC-MS ⁿ 鉴定 2-羟基-1-甲氧基阿朴啡在 Beagle 犬体内的主要代谢产物	82
第三章 中药成分体内分析样品制备	92
第一节 中药成分体内分析常用生物样品的种类和特点	92
一、血样	92
二、尿样	93
三、脏器组织	94
四、其他	94
第二节 中药成分体内分析常用生物样品的采集和贮存	95
一、中药成分体内分析常用生物样品的采集	95
二、中药成分体内分析常用生物样品的贮存	99
第三节 中药成分体内分析样品的制备	100
一、蛋白质沉淀法	101
二、有机消解法	102
三、液-液萃取法	106
四、液相微萃取法	109
五、固相萃取法	110
六、自动化 SPE 技术	115
七、固相微萃取技术	116
八、微透析技术	119
九、其他方法	121
第四章 中药成分体内分析方法建立和评价	123
第一节 中药成分体内分析方法设计和建立	123
一、中药成分体内分析方法设计的主要依据	123
二、中药成分体内分析方法建立的一般步骤	125
第二节 中药成分体内分析方法评价	127
一、概述	128
二、分析方法验证参数	128
三、分析方法验证的资料要求	138
四、中药成分体内分析的质量控制	138
第三节 中药成分体内分析方法的应用示例	139
一、HPLC-MS ⁿ 法测定 Beagle 犬血浆中丹参酮 II _A 的含量	139
二、MAA 荧光猝灭法研究苦参碱和氧化苦参碱的药代动力学	140

三、丹参饮片煎液大鼠体液化学成分变化研究	141
四、HPLC-MS ⁿ 法测定莪术醇在 Beagle 犬血浆中的浓度	144
五、HPLC-MS ⁿ 法测定 Beagle 犬血浆中蒿甲醚及其代谢物双氢青蒿素的浓度	147
六、鸡肝散药效成分木犀草素在大鼠体内的药代动力学研究	148
七、泻心汤黄酮类成分在大鼠体内的药代动力学研究	150
八、GC-MS 法测定尿液中麻黄汤代谢产物麻黄类生物碱的含量	151
九、栀子与柴芩承气汤中栀子苷在大鼠体内的药代动力学研究	153
十、RP-HPLC 测定 Beagle 犬血浆中 2,3,5,4'-四羟基二苯乙烯-2-O- β -D-葡萄糖 苷的浓度及药动学研究	154
十一、RP-HPLC 法测定 Beagle 犬血浆中荷叶碱的浓度及药动学研究	156
十二、RP-HPLC 法测定 Beagle 犬血浆中清脑宣窍方有效部位 4 种主要成分的 血药浓度	157
十三、川芎饮片煎液大鼠体液化学成分变化研究	158
第五章 中药成分体内分析常用方法简介	166
第一节 免疫分析法	166
一、概述	166
二、免疫分析的基础知识	166
三、免疫分析方法	169
四、免疫分析法在中药成分体内分析中的应用	173
第二节 高效毛细管电泳法	177
一、概述	177
二、毛细管电泳的基本原理	177
三、毛细管电泳仪器和分离模式	180
四、毛细管电泳法在中药成分体内分析中的应用	186
第三节 高效液相色谱法	197
一、概述	197
二、基本原理	197
三、高效液相色谱仪	202
四、建立高效液相色谱分析方法的一般步骤	206
五、高效液相色谱法在中药成分体内分析中的应用	206
第四节 色谱-质谱联用技术	209
一、概述	209
二、气相色谱-质谱联用技术	209
三、液相色谱-质谱联用技术	215
第六章 常见中药化学成分体内代谢与分析	221
第一节 人参	221
一、人参皂苷 Rb ₁	221
二、人参皂苷 Rb ₂	225
三、人参皂苷 Rc	230
四、人参皂苷 Rd	231
五、人参皂苷 Rg ₃	233

六、人参皂苷 Rh ₂	237
七、人参皂苷 Re	239
八、人参皂苷 Rg ₁	244
九、人参皂苷 Rg ₂	249
十、人参皂苷 Rh ₁	251
第二节 大黄	259
一、大黄素	259
二、芦荟大黄素	263
三、大黄酸	265
四、大黄素甲醚	269
五、大黄酚	271
第三节 川芎	276
一、川芎嗪	276
二、阿魏酸	279
第四节 马钱子	282
一、马钱子碱	282
二、马钱子碱 N-氧化物	285
第五节 五味子	288
一、五味子醇甲	288
二、五味子乙素	292
第六节 牛蒡子	294
一、牛蒡子苷	294
二、牛蒡子苷元	297
第七节 甘草	300
甘草酸	300
第八节 石菖蒲	303
一、 α -细辛醚	304
二、 β -细辛醚	306
第九节 龙胆	309
一、龙胆苦苷	309
二、獐牙菜苦苷	312
第十节 白芍、赤芍	314
一、芍药苷	314
二、白芍苷	318
第十一节 西红花	320
一、西红花酸	320
二、西红花苷-1	322
第十二节 红花	326
一、羟基红花黄色素 A	326
二、红花黄色素 A	328
三、红花黄色素 B	329

第十三节 补骨脂	332
一、补骨脂内酯	332
二、异补骨脂内酯	334
第十四节 陈皮	337
一、橙皮苷	337
二、右旋柠檬烯	339
第十五节 附子	342
一、乌头碱	342
二、次乌头碱	346
三、中乌头碱	348
第十六节 青蒿	352
青蒿素	352
第十七节 苦杏仁	355
苦杏仁苷	355
第十八节 金银花	359
绿原酸	359
第十九节 栀子	365
栀子苷	365
第二十节 厚朴	368
一、厚朴酚	368
二、和厚朴酚	372
第二十一节 莪术	375
莪术醇	375
第二十二节 柴胡	377
一、柴胡皂苷 a	377
二、柴胡皂苷 b ₁	381
三、柴胡皂苷 b ₂	383
四、柴胡皂苷 c	384
五、柴胡皂苷 d	386
第二十三节 黄芩	390
一、黄芩苷	390
二、黄芩素	393
第二十四节 黄芪	399
黄芪皂苷 IV	399
第二十五节 黄连、黄柏	402
一、小檗碱	403
二、药根碱	406
三、巴马汀	409
第二十六节 麻黄	416
一、 <i>l</i> -麻黄碱	416
二、 <i>d</i> -伪麻黄碱	419

第二十七节 葛根	422
葛根素	422
第二十八节 紫草	429
紫草素	430
第二十九节 番泻叶	432
一、番泻苷 A 和 B	432
二、番泻苷 C	434
第三十节 槐花	436
芦丁	436
第三十一节 麝香	440
麝香酮	440

第一章

绪论

第一节 中药成分体内代谢与分析研究的含义和主要内容

一、含义

中药成分体内代谢及其分析系综合应用生物学、药理学、化学、中医药学的理论、方法和技术,研究并阐明中药(复方)提取物、有效部位和毒效成分的体内过程,特别是其体内代谢方式和代谢产物,分析并探讨中药(复方)的体内药效物质基础及其量变和质变,保证临床用药安全、有效和合理。

中药(复方)的体内过程包括吸收(absorption)、分布(distribution)、代谢(metabolism)、排泄(excretion)以及在此过程中可能产生的毒性(toxicity),简称ADMET。

中药成分进入体内后,血液成为其在体内运转的枢纽,绝大多数成分借助血液分布到作用部位或受体部位,而一部分成分在血浆中与生物大分子蛋白质结合,不能自由地透过生物膜,但这种结合是可逆的。中药成分到达受体、组织后又可与受体、组织结合,处在动态平衡状态,其代谢物也同样具有上述与生物大分子结合的物理性质,因此体内的含量不是始终保持在某一水平,而是随时间在不断变化。中药成分在体内的一般过程如图1-1所示^[1]。

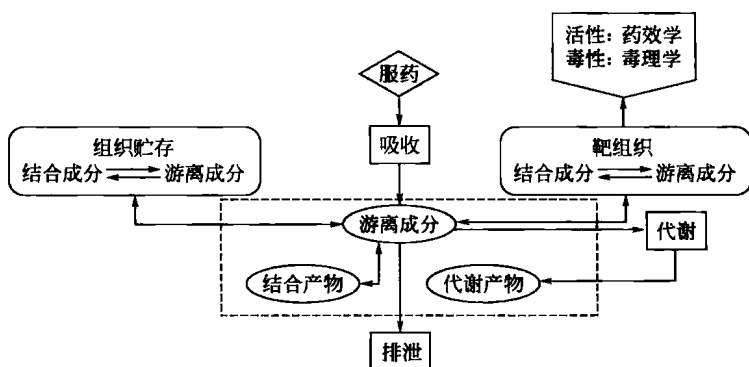


图 1-1 中药成分体内过程示意图

(一) 中药成分的吸收^[2]

中药成分的吸收是指中药成分从给药部位进入血液循环的过程。除了动脉和静脉给药外,其他给药途径均存在吸收过程。成分在到达血液循环之前必须通过多层半渗透性细胞膜,这些细胞膜起到生物屏障作用,有选择地抑制某些成分通过。细胞膜由一种脂质双分子层构成,主要含有胆固醇和磷脂。膜脂质使细胞膜具有稳定性,也决定了细胞膜渗透性特点。大小和组成不同的球形蛋白质埋嵌在基质中,这些膜蛋白可以参与转运过程,也可以在

细胞调节机制中起到受体的作用。此外,在膜中还存在一些孔道,使一些小分子化合物如水、尿素等通过。中药成分的跨膜转运包括被动扩散、易化被动扩散、主动转运、孔道转运和胞饮作用等几种类型。口服给药必须经胃肠道吸收和经过门静脉到肝脏后才进入血液循环。口服给药成分在到达血液循环之前,经肠道吸收、肠壁和肝脏的代谢分解,使进入体内的相对药量降低,这种现象称之为首过效应(first-pass effect)。中药成分从给药部位进入血液循环过程通常用吸收速度和吸收程度来描述。吸收程度通常指生物利用度(bioavailability),即成分由给药部位到达血液循环中的相对量。生物利用度受到胃肠道的吸收度、肠壁代谢和肝脏代谢的影响。通常来说,生物利用度低的成分,个体差异大,有时候会难以获得满意的疗效。中药成分在胃肠道的吸收是一个非常复杂的过程,受到多种因素的影响,如成分的理化性质(如水溶性 solubility,通透性 permeability)、成分间相互作用、给药剂型、生理条件(如胃排空 gastric emptying、肠道通过时间 intestinal transit time、pH 值)、食物因素、胃肠道疾病等。

(二) 中药成分的分布^[2]

中药成分的分布是指中药成分从机体的一个部位转移到另一个部位的可逆过程。无论哪种给药途径,成分进入血液后,随血液分布到机体各组织中,在靶组织发挥药效作用。中药成分的分布受生理因素及其理化性质的影响,包括组织血流速率、生理性屏障、成分的脂溶性、成分与血浆蛋白结合等。同时,分布影响成分在机体各组织的浓度,对药效和毒性起到关键作用。中药成分首先分布于血流速率快的组织,然后分布到肌肉、皮肤或脂肪等血流速率慢的组织,部分成分进入血液后与血浆中的蛋白质结合。通常认为,只有游离的成分才能透过生物膜进入到相应的组织或靶器官,产生效应或进行代谢与排泄。因此,血浆蛋白结合率(plasma protein binding)会影响成分的分布和代谢。通常酸性成分与白蛋白(albumin)结合,而碱性成分与 α_1 -酸性糖蛋白(α_1 -acid glycoprotein)结合,但不是所有成分都是这样的,有时候也会有例外。除了与血浆蛋白结合外,中药成分还可能会和血红细胞结合。

(三) 中药成分的代谢^[2]

中药成分的代谢是指中药成分经吸收、分布后,在血液和组织中发生的生物转化(bio-transformation)过程,生物转化的产物即为代谢产物(metabolite)。

1. 代谢方式

(1) 胃肠道代谢 胃是构成消化系统的主要器官之一,在口服给药时中药成分首先进入胃,胃液中的胃酸可使成分发生水解反应,胃酶对其代谢也有一定影响。许多成分在小肠吸收后被消化液和肠内菌群代谢,从而导致生物利用度降低,这种胃肠道的首关效应已引起相当重视。肠道内壁的上皮细胞从绒毛的低端移动到顶端后脱落,这个过程中上皮细胞逐渐成熟,整个过程大约需要两三天时间。肠道中药物代谢酶主要分布于成熟的上皮细胞内,其中绒毛尖端活性最强。目前已经在肠道中发现许多种类的代谢酶,如 CYP26、CYP2C9、CYP2C19、CYP3A4、CYP3A5 等,其中以 CYP3A4 的含量最高。许多临床常用的成分为 CYP3A 的底物,可以在肠道内代谢。胃肠道代谢是造成许多中药成分口服生物利用度偏低的重要原因之一。

(2) 肝脏代谢 肝脏是中药成分的主要代谢器官,富含 I 相代谢和 II 相代谢所需的各种酶,其中以细胞色素 P450(CYP450) 最为重要。细胞色素 P450 是由多种类型的细胞色素 P450 所组成的一个大家族,根据氨基酸的排序的雷同性,细胞色素 P450 可以分为几个大类,每个大类又可以细分成几个小类。在人体中重要的细胞色素 P450 有 CYP1A2、

CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A4 和 CYP3A5。细胞色素 P450 存在有明显的种属差异, 中药成分在动物和人体内的代谢途径和代谢产物可能是不同的。多态性 (polymorphisms) 是细胞色素 P450 的一个重要特征, 是导致中药作用的个体差异的一个重要原因。所谓的多态性, 是指同一种属的不同个体间某一细胞色素 P450 的量存在较大的差异。量高的个体代谢速度就快, 称为快代谢型 (extensive metabolizer); 量低的个体代谢速度就慢, 称为慢代谢型 (poor metabolizer)。人体内许多细胞色素 P450 表现出多态性, 其中以 CYP2D6 和 CYP2C19 的多态性最为典型。另外, 细胞色素 P450 具有可诱导和可抑制性。也就是说, 细胞色素 P450 的量和活性会受到中药成分 (或其他外源物) 的影响, 可能会影响成分本身的代谢, 并可能会引起代谢性成分相互作用。

2. 代谢部位

(1) 胃肠道 中药绝大多数通过口服吸收而发挥作用, 中药成分在进入胃肠道之后不可避免地 与胃液及肠道菌群发生关联, 某些成分经相应细菌的作用发生代谢后被吸收, 较小部分的成分则以原形物直接被吸收。肠内菌群种类多、含酶丰富。中药成分的肠道代谢主要是利用肠内菌群中特定的酶将成分进行代谢转化, 属于单酶或多酶的高密度转化。

胃肠道对中药成分的代谢处置主要是以水解反应为主, 也见氧化和还原作用。水解反应使中药成分相对分子量减小, 极性减弱, 脂溶性增强, 往往伴有药效及毒性作用的增强。目前已经发现许多种中药成分被肠道菌群代谢后, 发生转化, 产生出具有较强药理活性的代谢产物, 尤其是具有水溶性糖部分的葡糖苷成分, 这类化合物在肠道内难以吸收, 生物利用度低, 肠内滞留时间较长而易受到肠道菌群的作用; 它们以原形物显示药理活性的可能性较小, 经肠菌代谢后被水解, 生成苷元而发挥其药理作用。这类药被认为是“天然前体药物”。以无菌及感染人肠内细菌的限菌大鼠模型, 通过体内肠道菌群的代谢, 证实番泻苷、黄芩苷、甘草酸、芦荟苷、去羟栀子苷、芍药苷、人参皂苷和柴胡皂苷等葡萄糖苷为“天然前体药物”^[3,14]。

(2) 肝脏 是人体最大的腺体, 约占成人体重的 2.5%。它接受来自门静脉和肝动脉的双重血液供应, 而且肝脏含有大部分代谢活性酶。肝丰富的血液供应和独特的形态结构使肝的代谢功能极为活跃, 它不仅在蛋白质、糖、脂肪、维生素和激素等物质代谢过程中起重要的作用, 而且是中药成分代谢的重要器官, 可将进入人体内的成分转化为代谢产物而最终排出体外, 即具有生物转化的功能。肝脏富含 I 相代谢和 II 相代谢所需的各种酶, 成分首先在 I 相代谢酶的作用下被氧化、还原或水解, 然后在 II 相代谢酶的作用下与葡萄糖醛酸、甘氨酸、硫酸等内源性物质结合或经甲基化、乙酰化后, 随尿液和粪便排出体外。其中, 在参与中药成分代谢的 I 相和 II 相代谢酶中, 以细胞色素 P450 最为重要。

(3) 其他部位 除胃肠道和肝脏之外, 中药成分代谢的部位还有血浆、肺、皮肤、肾、鼻黏膜、脑等。随着分子生物学如蛋白质分离纯化技术、免疫抗体标记及 cDNA 技术的发展和应 用, 越来越多的药物代谢酶在肝外组织和器官中被发现, 如 I 相反应的主要酶系细胞色素 P450 及黄素单加氧酶、过氧化物酶、环氧化物水合酶等, II 相代谢反应的葡萄糖醛酸转移酶、硫酸转移酶、乙酰化酶、甲基化酶、氨基酸结合酶等。而且有些成分的部分代谢过程仅在肝外的特定组织进行。例如研究发现, 绿原酸在体内的主要代谢产物为绿原酸的类似物, 代谢转化产物主要集中在尿液; 推测其转化类型为异构化和甲基化; 主要代谢途径为肾脏代谢; 代谢酶可能为异构化酶和甲基化酶^[15]。这表明除胃肠道和肝脏外, 其他组织也参与了中药成分的代谢。

(四) 中药成分的排泄^[2]

中药成分的排泄是指中药成分及其代谢产物经机体的排泄或分泌器官排出体外的过程。中药成分或其代谢物主要排泄途径为肾脏排泄 (renal excretion) 和胆汁排泄 (biliary excretion), 其他组织器官如肺、皮肤也参与某些成分的排泄。排泄过程的特点有: 大多数成分和代谢产物的排泄属于被动转运, 少数成分属于主动转运; 在排泄或分泌器官中成分或代谢产物浓度较高时既具有治疗价值, 同时又会造成某种程度的不良反应; 各类成分的主要排泄器官功能障碍时均能引起排泄速度减慢, 使其蓄积、血药浓度增加而导致中毒, 此时应根据排泄速度减慢程度调整用药剂量或给药间隔时间。

中药成分在体内代谢过程中会发生活性 (毒) 性变化。部分中药成分在体内可以形成活性代谢物, 其活性大于原形物, 例如芦丁 (rutin) 的代谢物槲皮素 (quercetin) 比其具有更好的防治骨质疏松作用^[16]。有些成分本身没有药理活性, 需在体内经代谢激活才能发挥作用, 这种成分即是前体药物或前药 (prodrug)。前体药物一般是通过第 I 相代谢反应被激活, 再通过第 I 相和第 II 相代谢反应失活和消除。如甘草酸 (glycyrrhizin) 本身并不能被机体吸收, 在肠道菌群的作用下, 分解为甘草次酸 (glycyrrhetic acid), 被机体吸收而显现其药理活性^[17]。前药的制备是中药成分结构转化规律的一种成功的应用, 它可以提高中药成分作用的选择性, 降低不良反应发生率, 并可克服某些制剂的缺点。如将紫杉醇制备成小分子修饰前药、水溶性高分子前药及生物大分子前药等, 取得了理想的临床效果^[18]。

部分中药成分在体内代谢后可形成毒性代谢物, 对肝、肾等代谢器官造成损害。例如冰片在体内代谢为樟脑 (camphor), 而产生一定的毒性^[19]; 苦杏仁苷 (amygdalin) 在肠道内水解, 其代谢产物氢氰酸 (HCN) 具有毒性^[17]。

多数中药成分经代谢后活性 (毒) 性降低, 其代谢物的药理作用减弱或消失。如中药旋覆花中的单体化合物 1,5-二咖啡酰奎宁酸 (1,5-dicaffeoylquinic acid) 的甲基化、葡萄糖醛酸化和异构化代谢物活性小于原形物^[20]; 紫杉醇 (taxol) 在肝脏内经羟化反应, 转化为无活性物质随胆汁排泄^[21]; 乌头碱 (aconitine) 在体内的水解代谢产物苯甲酰乌头宁 (benzoylaconine) 和乌头原碱 (aconine) 的毒性小于乌头碱^[22]。

(五) 影响中药体内过程的因素

影响中药 (单味中药、复方及中成药) 体内过程的因素有很多, 在吸收、分布、代谢与排泄的各个环节均会受到诸多因素的影响, 因此存在较大的个体差异, 但在所有的影响因素中, 遗传因素是造成中药成分在体内的药动学和药效学过程存在较大的个体差异的主要原因之一。影响中药体内过程的因素大致可有下列几种。

1. 中药成分相互作用

(1) 影响中药成分的吸收与分布 当两个或以上的成分合用时, 可通过如下途径影响其吸收与分布: 改变和影响胃肠道条件、改变成分的存在形式、影响成分与组织或血浆蛋白的亲合力等。

(2) 影响中药成分的代谢 药物代谢酶的一个重要的特性就是可以被诱导或抑制。许多临床常用的中药 (复方) 可以对细胞色素 P450 等药物代谢酶产生诱导或抑制作用^[23], 因此当两种或两种以上的成分合用时就可能会出现代谢相互作用。有些成分可使药物代谢酶的活性增加, 它们可以加速其他成分的代谢而使活性减弱。例如研究 18 β -甘草酸 (18 β -glycyrrhizin) 对大黄酸 (rhein) 在大鼠体内过程的影响^[24], 发现 18 β -甘草酸对 CYP450 产生了诱导作用, 使酶的活性增强, 加快了大黄酸在大鼠体内的代谢。有些成分可以抑制药物代谢

酶,使其活性降低,使其他成分的代谢减慢而药效增强。六神丸等 20 个常用中成药对 CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 和 CYP3A4 等人肝微粒体中主要药物代谢酶活性影响的研究表明,多数中成药对药物代谢酶有明显的抑制作用,且与药物代谢酶的底物药物联用发生相互作用的可能性较大,临床联合用药需谨慎^[25]。

2. 种属差异

不同种属的细胞色素 P450 同工酶的组成是不同的,因此同一种成分在不同种属的动物和人体内的代谢途径和代谢产物可能不同。由于细胞色素 P450 在不同种属的动物和人体内的基因表达有质和量的差异,所以中药成分等外源性物质在不同种属中存在代谢差异。因为许多成分的毒性来自于其在体内形成的毒性代谢物,所以中药成分的毒性也常常会表现出明显的种属差异。例如从西洋参茎叶中提取得到的人参皂苷元 20(S)-原人参二醇 [20(S)-protopanaxadiol] 在人和大鼠肝微粒体中存在一定的代谢种属差异^[26]。所以在进行中药成分的临床前药效和安全性评价时应尽可能选择代谢与人体相似的动物进行,这样可以为中药成分的临床研究和应用提供更为可靠的参考数据。

3. 年龄差异

中药体内过程的年龄差异主要在儿童和老年人中表现,这是因为机体的许多生理机能(如肝肾功能等)与年龄有关。儿童正处于机体的生长发育期,其肝脏尚未发育完全,因此药物代谢酶的含量和活性较低,使中药成分在体内的代谢消除受到影响,以致出现毒副作用。老年人的肝脏和肾脏实质减少,肝、肾的血流量下降,尤其是肝中的药物代谢酶的含量和活性均有不同程度的降低,对中药成分的代谢和排泄能力明显降低,可使血药浓度过高或作用持续时间过久而出现不良反应甚至毒性。

4. 性别差异

中药体内过程存在一定的性别差异,但这一差异没有年龄差异显著,且其在人体内的性别差异没有动物明显。如大鼠体内参与中药成分代谢的细胞色素 P450 存在明显的性别差异,CYP2A2、CYP2C11、CYP2C13 和 CYP3A2 为雄性大鼠所特有,而 CYP2C12 为雌性大鼠所特有,因此有些成分在大鼠体内的代谢方式和代谢产物表现出明显的性别差异。在选择大鼠进行药动学、药效学和毒理学研究时应考虑其是否存在性别差异,及其对药动学、药效学和毒理学的影响。

多数成分在人体内没有表现出明显的性别差异,但有些成分的体内过程确实存在性别的差异。因为女性在月经周期、孕期和哺乳期能够通过改变中药成分的吸收、分布和清除而对有些成分的体内过程产生影响,使药动学行为表现出明显的性别差异。

5. 遗传变异性

遗传变异是造成中药的体内过程出现个体差异的主要原因之一。因为大多数成分在体内通过各种酶的代谢而消除,而体内许多参与中药成分代谢的酶如细胞色素 P450、N-乙酰转移酶、甲基转移酶、硫酸转移酶、葡萄糖醛酸转移酶、乙醇脱氢酶和乙醛脱氢酶等均存在遗传变异,造成这些药物代谢酶具有遗传多态性,出现不同的遗传表型即强代谢型(或快代谢型)和弱代谢型(或慢代谢型),使这些酶的含量或活性在不同的个体间表现出明显的差异,因而对中药成分的代谢产生非常显著的影响。对于弱代谢者而言,中药成分在体内的代谢能力减弱,因而从体内的消除速率减慢,同时血药浓度和药时曲线下面积(AUC)显著升高,其结果是药理效应的增强,甚至引起毒副作用,此外由于原形物的显著升高,反复多次用药时易引起成分的蓄积而产生蓄积性毒性。对于强代谢者而言则正好与此相反。因此药物代谢酶的遗传变异日益受到人们的关注。