

· 专论 ·

中药代谢化学研究新进展

华西医科大学药学院(成都 610041) 阳长明* 侯世祥 张志荣

摘要 综述了近年来有关中药代谢化学的研究概况,介绍和评述了有关中药代谢研究方法,并对中药代谢化学研究的有关问题进行了讨论;提出应加强中药和中药复方代谢化学的研究。

关键词 中药 中药复方 代谢化学

Recent Advances in Metabolic Chemistry of Traditional Chinese Drugs

School of Pharmacy, West China University of Medical Sciences (Chengdu 610041) Yang Changming, Hou Shixiang and Zhang Zhirong

Abstract Recent studies in the realm of metabolic chemistry of traditional Chinese drugs (TCD), appeared in literature were reviewed. Methods for such study were enumerated and commented upon. Some problems that arised in the study were discussed. It was suggested that the study of metabolic chemistry on TCD and its compounded preparations should be further pursued.

Key words traditional Chinese drugs (TCD) compounded preparation of TCD metabolic chemistry

我国自 1963年起开始有中草药的代谢研究报道^[1,2],1980年以来,中药代谢及其药代动力学研究的深度和广度有了较大幅度的提高,但对中药成分代谢化学的研究,只是近年才越来越引起重视。在此之前,我国研究者所进行的代谢研究主要集中在药物代谢动力学方面。有关 90年代前的中草药成分代谢化学的研究已有综述^[3],笔者概述近 10年来国内有关中药成分代谢化学研究的进展。

1 各类化合物的代谢研究

1.1 生物碱类:川芎嗪(ligustrazin)是从川芎 *Ligusticum wallichii* Franch.根茎中提取分离的生物碱单体四甲基吡嗪(tetramethylpyrazine, TMPz),具有扩张血管、增加冠脉血流及脑血流、抑制血小板聚集和降低血小板活性等作用,用于治疗急性脑血管疾患。家兔 ip 磷酸川芎嗪后,从血清中检出了川芎嗪及其代谢物 2-羟甲基-3,5,6-三甲基吡嗪和 3,5,6-三甲基吡嗪-2-甲酸^[4]。推测川芎嗪在体内代谢的主要途径是氧化反应,川芎嗪中的一个甲基先被氧化成羟甲基,生成 2-羟甲基-3,5,6-三甲基吡嗪,然后羟甲基又被进一步氧化成羧基,生成 3,5,6-三甲基吡嗪-2-甲酸。灌胃给予 TMPz 后大鼠 24 h 尿中存在有 TMPz 及其 3 种代谢产物^[5],推测了这 3 种可能的代谢产物的结构。其代谢部位主要

发生在与吡嗪环相邻的 4 个甲基上。人体内代谢转化与在大鼠体内的相似^[6],人体内尿中的川芎嗪代谢产物主要为 3,5,6-三甲基吡嗪甲酸。

黄皮酰胺(clausenamide)是从芸香科黄皮属植物黄皮 *Clausena lansium* (Lour.) Skeels 叶水浸膏中分离得到的有效成分,经不对称合成和拆分得到左旋和右旋黄皮酰胺,其中左旋黄皮酰胺有较好的促智作用。经大鼠肝微粒体体外温孵法代谢研究表明,左旋黄皮酰胺主要转化为 6-羟基黄皮酰胺和 5-羟基黄皮酰胺^[7]。

海南粗榧新碱(hainanensine)是从三尖杉属植物海南粗榧 *Cephalotaxus hainanensis* Li 的树皮中提出的有效成分。海南粗榧新碱衍生物 HH07A 是以海南粗榧新碱为先导化合物合成的新一代抗肿瘤药。体外实验表明有较好的抗肿瘤作用。用大鼠肝微粒体体外代谢法对其进行代谢转化研究,表明有 2 个代谢产物,并确证了其中 1 个代谢物的结构^[8]。对 HH07A 在大鼠体内代谢转化研究表明^[9],尿中有 HH07A 及其 4 个代谢物,且主要以葡萄糖醛酸苷形式存在于尿样中。

1.2 木脂素类:五味子醇甲(schisandrin)是从木兰科植物五味子 *Schisandra chinensis* (Turcz.) Baill. 的种子中提出的有效成分,具有明显的中枢安定作用。

* Address: School of Pharmacy, West China University of Medical Sciences, Chengdu

阳长明,男,博士生,讲师,1988,1995年毕业于湖南中医学院药系,分别获学士、硕士学位。一直从事中药药剂的生产、科研与教学工作。1998年起于华西医科大学攻读药剂学博士学位,研究方向为中药新型给药系统的研究。

在体外各组织、器官中分布较广,代谢及排泄很快,尿中排泄的原型药很少。采用大鼠肝微粒体法对五味子醇甲进行了体外代谢研究^[10],鉴定了3个主要的第一相代谢物。从服药后的大鼠的胆汁及尿液中,检测出了上述3个代谢物,并已证明7,8-顺二羟基五味子醇甲具有与五味子醇甲基本相同的镇定作用。

1.3 内酯类:丁基苯酞(*n*-butyl phthalide, NBP)又名芹菜甲素,是从芹菜 *Apium graveolens* L. 种子油中分离的有效成分,药理实验表明芹菜甲素对电刺激、震颤素、谷氨酸钠引起动物的惊厥有保护作用,并有抗脑缺血损伤活性。大鼠 *po* 丁基苯酞,定时收集尿液,尿中主要以代谢物形式存在,从尿中检出 γ -羟基、 β -羟基与3-羟基取代物,并以前两者为主^[11]。此结果与NBP肝微粒体温孵结果基本吻合,但后者是以C-3, γ -位羟化产物为主^[12]。

1.4 酚类:天麻素(gastrodin)和天麻苷元(gastrodigenin)是中药天麻的主要有效成分,具有镇静、抗惊等作用。对小鼠静注给药后的组织提取液分析表明^[13],天麻素可以透过血脑屏障进入脑内,并在脑、血、肝中迅速分解为天麻苷元,然后以天麻苷元的形式存留在脑组织内,发挥中枢镇静作用。天麻苷元和天麻素都主要经肾排泄,天麻素在小鼠体内可能存在肠肝循环。而陆光伟等^[14]推断在大鼠体内不易形成肠肝循环。

1.5 醌类:隐丹参酮(cryptotanshinone, CT)是从丹参 *Salvia miltiorrhiza* Bunge 及甘西鼠尾草 *S. przewalskii* Maxim. 的根中分离提纯的二萜醌类化合物。体外试验证明对金葡菌及其耐药菌株、链球菌、分枝杆菌等病原菌有较强的抑杀作用。临床应用以CT为主成分的总酮治疗人的一些感染性疾病收到较好效果。经对CT及其代谢物丹参酮II_A(tanshinone II_A, TS)在猪体内的药代动力学研究^[15],从iv CT的猪尿中分离出4种成分,其中TS为原药。CT经体内血液与肝药酶作用经脱氢反应首先产生的主要代谢产物,并可进一步被转化。TS对金葡菌的抑制作用低于原药,而对分枝杆菌的作用却强于原药。iv *po* 及 *im* 给药后,CT及TS在血中维持的浓度较低,且消除较快,尤以 *po* 及 *im* 给药时表现明显。*po* CT在猪体内吸收较差或吸收后迅速被肝脏转化,一部分首先转化为TS,后者进一步被羟化代谢为含羟基代谢物,并结合内源物使极性增大而利于排出。*po* 给药后,从猪的粪便中回收到约12%的CT,表明一部分CT未被吸收,经肠道内粪便排出,而这种情况可保持肠道的抑菌效果,故

po 治疗猪的腹泻症效果明显。

1.6 黄酮、异黄酮类:淫羊藿苷(icariin)为淫羊藿的主要黄酮类化合物之一。大鼠 *ig* 淫羊藿苷后,对其胃、小肠、尿及胆汁等样品的分析表明^[16],淫羊藿苷在胃中比较稳定,*ig* 后4 h仅检出微量的淫羊藿次苷I、II,而进入肠道后很快发生代谢,转化为淫羊藿次苷II。尿中的代谢产物为淫羊藿次苷II及淫羊藿素,而胆汁中的代谢产物以淫羊藿素3-O α -L-鼠李吡喃糖基-7-O β -D-葡萄糖吡喃糖醛酸苷为主,仅有少量的淫羊藿次苷II。其主要的代谢途径为淫羊藿苷在肠道中降解为淫羊藿次苷II(脱葡萄糖基),再在肝脏发生C₇-OH葡萄糖醛酸化,葡萄糖醛酸化产物通过胆汁排入小肠,而未被代谢的淫羊藿次苷II通过肾脏排入尿中。原型淫羊藿苷仅在胆汁中检出微量,说明口服给药的淫羊藿苷很可能是以其代谢产物发挥作用的。该结果与黄酮类化合物在肠道降解成苷元再被吸收的报道有异,可能与大鼠肠道中降解淫羊藿次苷II的酶或微生物缺乏或作用较弱有关。

葛根素(puerarin)和黄豆苷元(daidzin)是豆科植物野葛 *Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi 或粉葛 *P. thomsonii* Benth. 根的主要有效成分。大鼠口服给予葛根素(100 mg/kg)后,尿中含有葛根素和4种主要代谢产物,即大豆黄素4',7-二-O-硫酸盐(M^I)、大豆黄素7-O β -D'-葡萄糖醛酸苷(M^{II})、大豆黄素4'-O-硫酸盐(M^{III})、大豆黄素(M^{IV})。葛根素口服给予(100 mg/kg)后,48 h尿中排泄的葛根素和4种代谢物的累积量近似给药量的3.6%。口服葛根素大鼠的胆汁中含有葛根素和2种主要代谢物:葛根素4'-O-硫酸盐(PB1)和葛根素7-O β -D-葡萄糖醛酸苷(PB2),说明葛根素在体内被部分水解成苷元,但在尿中的主要排泄物仍为葛根素^[17]。

1.7 苷类:番泻苷C是番泻叶和大黄中的有效成分之一,其结构与番泻苷A相似,为二蒽酮二葡萄糖苷结构。番泻苷C在小鼠体内最终的活性代谢物为芦荟大黄素蒽酮和大黄酸蒽酮^[18],两种蒽酮对小鼠和大鼠有着协同泻下作用。番泻苷在肠内菌作用下,受水解还原的开裂,转变为真正的泻下成分大黄酸蒽酮,芦荟苷代谢为芦荟大黄素蒽酮^[19]。

当药苦苷为当药中所含的裂环烯醚萜配糖体,从其与胚芽乳杆菌的培养液中得到代谢物红百金花内酯(erythrocentaurin) C₁₀H₁₀O₂(为红百金花内酯的醛基还原体)及微量代谢物 C₁₀H₁₀O₄,并确定了其

结构^[20]。肠内24种分离菌株全部代谢当药苦苷,主要生成代谢物红百金花内酯及 $C_{10}H_{10}O_2$ 。另外,得到由杏仁 β -葡糖苷酶而致当药苦苷的水解产物gentiopicral和少量的 $C_{10}H_{10}O_2$ 。

人参皂苷是人参的主要有效成分,人参皂苷Rb₁和Rg₁被人和大鼠口服后,在肠道中被代谢成多种代谢产物。离体实验表明G-Rb₁易被大鼠和人消化道菌群代谢,随时间的延长相继出现Rd、Rg₂/F₃、Rh₂/C-K和Ppd 4种代谢产物。G-Rb₁被人和大鼠肠内菌代谢模式为G-Rb₁→Rd→F₂→compound K(C-K)→20(S) protopanaxadiol(Ppd)。给大鼠ig G-Rb₁后,粪中存在G-Rb₁,以及Rd和Rg₃/F₂两种代谢产物。并证实G-Rb₁给大鼠ig后,原形及中间代谢物Rd及F₂被吸收入血^[21]。

甘草甜素(GL)是中药甘草的有效成分,已广泛用于临床,特别是肝炎的治疗。口服后一部分经胃酸水解为GA,GA在肠内菌作用下,部分生成3表-GA及少量3脱氢-甘草次酸(3脱氢-GA)^[22]。未被胃酸水解的GL在肠道受细菌作用生成GA,其中3脱氢-GA是GA转变为3表-GA的中间体。静脉注射GL后,大部分与血浆蛋白结合,其余的一部分迅速分布至肝脏,极少量分布至其它各脏器组织。静脉给GL后在肝脏被葡萄糖醛酸酶水解为GA、GL和GA均可经胆汁排至肠道,在肠腔中被细菌作用后再以GA或3表-GA吸收入血,形成肠肝循环。已证实GA在肝脏的代谢是一种羟化反应,在肝细胞微粒体内进行,氧为代谢所需要,CO可抑制代谢活动。

2 复方代谢研究

国内对中药复方代谢化学的研究基本是空白,而国外对此研究较多,如Yoshihiro等阐述植物制剂的药理学特性而作的有关系列研究。对口饲甘草附子汤的大鼠血浆进行分析,得到桂皮酸和6E、12E-十四碳二烯-8,10-二炔-1,3-二醇2个化合物^[23]。前者可能源于汤剂中固有的桂皮酸以及桂皮醛在体内的代谢物,后者被认为是源于方中苍术中的6E、12E-十四碳二烯-8,10-二炔-1,3-二醇双乙酸酯的代谢物或方中所固有而吸收入血的。

3 代谢研究方法

3.1 离体实验方法:粪便温孵法和离体消化道内容物温孵法是研究药物在消化道内代谢的方法。许多中药成分是在消化道细菌丛作用下代谢的,特别是肠道内细菌的苷键水解酶系对具有苷键的药物水解是肠道内细菌代谢药物的一大特征。因此,用富含肠

内菌的动物或人的粪便悬浮液与药物在厌氧条件下温孵,检查原型成分及其代谢物的种类和含量,是研究肠内菌对药物代谢的有效方法。用离体消化道内容物与药物共同温孵也是研究药物在消化道代谢的好方法。动物肝微粒体体外代谢方法用来研究药物在肝脏的代谢,制备成肝微粒体悬浮液后,另入药物和合适的培养液,检查代谢物及含量,如五味子醇甲的研究^[10]。

3.2 体内实验方法:动物给药后,在一定时间内将动物处死,取消化道各部分内容物进行分析,可研究药物在胃肠道的代谢过程。动物给药后,检查尿、粪便、胆汁,测定代谢物的结构及含量经时变化,可研究药物的代谢转化,也可间接推断其在消化道的代谢过程。有时也分析汗液及呼出的气体等。利用同位素¹⁴C或³H标记化合物研究药物在体内的吸收、分布、代谢和排泄是十分有效的方法。

体外代谢实验可迅速地解决一些复杂的药物代谢研究中的问题,可以比较方便地控制某些代谢条件,如肠道菌种等,代谢体系较纯净,易于对代谢物进行分离、提取,可在较短的时间内得到明确结果,尤其在中药代谢研究中具有突出的优越性。在直接进行体内代谢有一定困难的情况下,可先进行体外代谢研究,确定代谢物结构,再根据其理化性质,建立较专一、灵敏的分析方法,以考察体内代谢情况,了解药物在体内的代谢方式。如五味子醇甲^[10]、丁基苯酞^[11]的研究。但药物在体内、体外的代谢结果因代谢条件不同,可能存在一些异同,要正确评价药物的代谢行为,应在体外代谢研究的基础上进一步研究其体内代谢。

3.3 代谢物检测方法:代谢物的检测分析,一般是收集样品后,经适当处理,用溶剂提取或采用柱色谱或薄层制备,有的经HPLC制备得到较纯品,对原药及代谢物进行紫外、红外、质谱、核磁共振等光谱分析,推断代谢物的结构,并用化学方法合成代谢物对照品,进一步验证其结构。或用GC/MS对样品处理液进行分析,推测代谢物结构,并结合衍生物的GC/MS分析,进一步确定结构。

采用反相HPLC结合二极管阵列检测器,便于在较广泛的色谱峰中搜寻可能出现的代谢物,而且,药物代谢转化成代谢物后,一般是水溶性增大,在HPLC分析过程中,代谢物峰保留时间在原型药峰之前,用原药色谱峰作为分析过程结束的指标,易于判断。由于药物代谢转化多数是对母体结构的修饰,未改变原核的骨架,不影响药物分子的整个光谱波

形。采用二极管阵列检测器在线检测,可在样品分析过程中同时进行多波长检测,记录色谱峰的紫外图谱,用计算机对所出现色谱峰的紫外光谱进行比较分析,再配以相应的空白对照试验,可较快地确认代谢物的色谱峰及纯度,如五味子醇甲、海南粗榧新衍生物 HH07A 的代谢研究

电喷雾质谱 (ESI-MS)对于代谢物的检测和结构的确定是一有用工具。采用多级串联质谱 MSⁿ,可选择分子、离子进行裂解得到碎片质谱,再选择碎片峰进行裂解,如此反复可获得复杂分子的许多结构信息,如对人参皂苷 Rb₁ 的代谢研究就采用了 ESI-MS 技术^[21]。

4 结语

4.1 关于药物、代谢物的药理作用:药物经代谢转化后,产生的药理作用是原药所为还是代谢物抑或是它们的共同作用,必须做原药、代谢物的药理作用比较研究,才能得出正确的结论。这对阐述药物代谢失活或代谢活化,为研制新药提供依据有直接的指导意义。要正确评价药物的药代动力学性质及制剂质量,最好同时检测血中原药及其主要活性代谢物。中药代谢研究在这方面做的工作还很少。

4.2 重视开展中药复方代谢化学的研究:中药成分复杂,中药复方成分就更加复杂,进行中药复方代谢研究有较大的难度。中药复方的作用是药材所含多种有效成分的综合作用,还可能加上药物提取、制剂过程中所生成的新成分及其代谢产物的作用。虽然其成分复杂,要检出其代谢物比较困难,但在现代仪器条件下,也并非办不到。在中药有效成分和药材代谢研究的基础上,开展复方代谢化学的研究。开展中药复方的代谢化学研究,对进一步探讨复方作用机制、评价复方质量、制订复方质量标准、以及临床用药具有指导作用,因此我们应十分重视并开展这一

方面的工作

4.3 结合用药形式,采用适当给药途径研究中药代谢:给药途径不同,药物代谢转化的结果及其药代动力学性质可能不同。中药代谢化学的研究,应注意结合给药形式,采取适当给药途径研究中药的代谢,才能得出正确的结论。

中药代谢化学的广泛开展,对中药作用机制的探讨、中药新药研究、以中药有效成分为先导化合物的药物研究、中药质量评价和临床用药等都将起着指导和推动作用,必将促使中药进一步走向世界,走向现代化。

参 考 文 献

- 1 陈琼华,高士美,杜学芳,等. 药学报,1963,10: 525
- 2 宋振玉,贺启芬. 药学报,1964,11: 437
- 3 谷黎红,陈英杰,刘力. 沈阳药学院学报,1993,10(3): 225
- 4 陈欣,董善年. 药学报,1996,31(8): 617
- 5 江驥,姜国辉,叶云鹏,等. 中国医学科学院学报,1993,15(2): 79
- 6 叶云鹏,王世真,江驥. 中国医学科学院学报,1996,18(4): 288
- 7 姚庆强,王慕邹. 药学报,1998,33(4): 296
- 8 张文江,周同惠,崔燕岩. 药学报,1997,32(2): 116
- 9 张文江,周同惠. 药学报,1998,33(3): 212
- 10 崔燕岩,王慕邹. 药学报,1992,27(1): 57
- 11 彭仕华,崔燕岩. 药学报,1996,31(10): 780
- 12 Peng S H, Zhou T H. Chin Chem Lett,1995,6: 55
- 13 游金辉,谭天秩,匡安仁,等. 华西医科大学学报,1994,25(3): 325
- 14 陆光伟,邹元杰,莫启忠. 药学报,1985,20: 167
- 15 薛明,崔颖,汪汉卿,等. 药学报,1999,34(2): 81
- 16 邱峰,陈英杰,鹿野美弘,等. 药学报,1999,34(3): 222
- 17 张军,杨克文. 国外医学-中医中药分册,1996,18(3): 46
- 18 薛廷民. 国外医药-植物药分册,1993,8(2): 84
- 19 贺玉琢,王谦,杜贵友,等. 国外医学-中医中药分册,1990,12(6): 44
- 20 贺玉琢,王谦,蔡仲德. 国外医学-中医中药分册,1990,12(1): 56
- 21 陈昕,周秋丽,王本祥. 药学报,1999,34(6): 410; 34(7): 481
- 22 金建军,夏德全. 国外医学-中医中药分册,1994,16(1): 13
- 23 叶祖光. 国外医学-中医中药分册,1990,12(4): 44

(2000-03-21收稿)

欢迎订购天然植物医药化工原料

广西那坡县绿色植物制品厂座落在中越边界,与植物王国云南省毗邻,这里属亚热带气候,雨量充沛,光照充足,植被茂盛,植物资源极为丰富。

本厂利用本地和越南民主共和国、云南省的丰富植物资源生产和加工(经营)医药化工原料、化妆品原料、保健食品原料、天然香料等。主要产品有:积雪草总苷、左旋多巴、神衰果素、黄藤素、延胡索乙素、山豆根提取物、两面针提取物、金银花提取物、板蓝根提取物、青蒿(黄花蒿)提取物、八角茴香油、玉桂油、21茴香脑、喜树果(抗癌药)提取物等。

本厂宗旨:质量第一,用户第一。目前我厂正在开发更多质优价廉的天然植物系列产品,以满足市场需要和供用户更多的选择。欢迎国内外用户订购上述品种及来料加工,同时欢迎各界人士前来本厂指导和进行各种商务活动。

联系人: 阮荣康厂长

电 话: 0776-6800248

传 真: 0776-6800248

厂 址: 广西那坡县城内 广西那坡县绿色植物制品厂

邮 编: 533900