

齐墩果酸的药动学研究进展

张明发, 沈雅琴

上海美优制药有限公司, 上海 201422

摘要: 齐墩果酸具有广泛的药理作用, 包括抗炎、抗肿瘤、抗糖尿病、抗动脉粥样硬化, 保肝、抗骨质疏松等。但是齐墩果酸口服的生物利用度低, 通过被动扩散被肠道吸收, 齐墩果酸的分散体制剂能提高溶出度和生物利用度, 且能浓集于肝脏, 有利于治疗肝部疾病。通过综述齐墩果酸药动学参数、体内过程、齐墩果酸分散体及其前药的药动学特征, 总结齐墩果酸的药动学研究进展, 为合理用药提供参考。

关键词: 齐墩果酸; 药动学; 药理作用; 合理用药

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376 (2017) 11-1664-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2017.11.028

Research advance on pharmacokinetics of oleanolic acid

ZHANG Ming-fa, SHEN Ya-qin

Shanghai Meiyou Pharmaceutical Co., Ltd., Shanghai 201422, China

Abstract: Oleanolic acid has a widespread pharmacologic effect, including anti-inflammation, antitumor, antidiabetes, anti-atherosclerosis, hepatoprotection, anti-osteoporosis, etc. Bioavailability of oleanolic acid by oral administration is low, and is absorbed by intestine through passive transport. Oleanolic acid dispersion preparation can increase its solubility and bioavailability, and concentrate on liver to help treat for hepatic disease. The pharmacokinetic parameters, process in body of oleanolic acid, and the pharmacokinetic feature of oleanolic acid dispersion and its prodrug are reviewed, and its research advance on pharmacokinetics is summarized, which provides a reference for rational utilization of oleanolic acid.

Key words: oleanolic acid; pharmacokinetics; pharmacologic effect; rational use of drug

齐墩果酸 (oleanolic acid) 早在几十年前就被我国批准用作保肝药和肿瘤病人的免疫调节剂。齐墩果酸是一种广泛存在于蔬菜、水果和草药里的天然五环三萜酸类化合物, 因为是最常见的天然生物活性成分之一而倍受关注。大量的研究发现齐墩果酸具有广泛的生物活性与药理作用, 包括抗微生物^[1], 抗炎抗变态反应^[2], 抗肿瘤、促进毛发生长、黑色素细胞增殖和黑色素生物合成^[3-9], 保护心脏^[10]、血管^[11]、肝^[12]、肾^[9]、肺^[8], 抗糖尿病^[13]、调血脂抗肥胖^[14], 抗动脉粥样硬化^[15], 抗脂肪肝和纤维化^[16], 镇痛、抗焦虑、抗抑郁、改善学习记忆等神经保护作用^[17], 促进骨、肌肉生长、调控免疫功能^[18-20]及抗骨质疏松^[21]等。本文综述齐墩果酸的药动学研究进展, 为生产企业开发适当剂型和剂量选择、为临床合理应用齐墩果酸提供参考。

齐墩果酸几乎不溶于水 (水中溶解度: 25℃时

4.61 mg/L, 37℃时 17.59 mg/L), 细胞渗透性差, Caco-2 单层细胞表观渗透系数 (P_{app}) 仅为 $1.1 \times 10^{-6} \sim 1.3 \times 10^{-6}$ cm/s^[22]。根据生物药剂学分类系统, 齐墩果酸属于VI类药物, 即属于低溶解性、低渗透性药物, 不但溶出慢, 且通过胃肠黏膜的渗透量有限, 所以口服生物利用度很低, 因此在研究齐墩果酸的药动学时常常围绕其剂型来进行。

1 药动学参数

已经有作者^[22-31]报道了齐墩果酸给大鼠、兔、犬、人体静脉注射 (iv) 和灌胃 (ig) 不同剂型时的药动学参数, 见表 1。从表 1 可以看出将齐墩果酸制成脂质体、乳剂、自微乳或滴丸剂均较其溶液剂 (实为混悬剂) 的药动学参数发生较大改观, 最大血浓度 (C_{max})、血药浓度-时间曲线下面积 (AUC) 均显著提高, 而达峰时间 (t_{max}) 显著缩短, 使相对生物利用度明显提高。

收稿日期: 2017-07-22

作者简介: 张明发, 研究员, 研究方向为中药药理。Tel: 13816371915 E-mail: 13816371915@139.com

给大鼠 ig 齐墩果酸 50、100、200 mg/kg, 随着剂量增加, C_{\max} 和 AUC 均提高, 但分布半衰期 ($t_{1/2\alpha}$)、消除半衰期 ($t_{1/2\beta}$)、 t_{\max} 均无改变^[25]。

徐晓娣等^[26]报道给大鼠 ig 齐墩果酸混悬液 300 mg/kg 的高剂量时血药浓度曲线呈现双峰形态。将齐墩果酸制成钠盐并与水飞蓟素组成复方, 给大鼠 ig (剂量以齐墩果酸 300 mg/kg 计), 则齐墩果酸血

药浓度曲线仍呈双峰形态, 其药动学参数得到改观: $t_{1/2}$ 为 7.61 h, 第一峰的 t_{\max} 为 0.54 h, C_{\max} 为 897.28 ng/mL, 第二峰的 t_{\max} 为 3.92 h, C_{\max} 达到 1 259.68 ng/mL, AUC 为 8 398.76 (ng·h)/mL, 平均滞留时间 (MRT) 为 9.96 h, 生物利用度较齐墩果酸混悬液得到极大的提高 (其混悬液的药动学参数见表 1)。

表 1 齐墩果酸的药动学参数

Table 1 Pharmacokinetics parameters of oleanolic acid

给药方式	剂量/ (mg·kg ⁻¹)	药动学参数						
		$t_{1/2\alpha}$ /h	$t_{1/2\beta}$ /h	C_{\max} /(mg·L ⁻¹)	t_{\max} /h	AUC/(μ g·h·mL ⁻¹)	CL/(mL·min ⁻¹)	V/(L·kg ⁻¹)
大鼠 iv 溶液剂 ^[23]	7.8	0.01	0.26			2.805	5.94	0.099
脂质体	7.8	0.07	0.56			4.002	2.82	0.255
大鼠 iv 溶液剂 ^[24]	2.7	0.06	2.44			1.730		0.450
乳剂	2.7	0.13	5.13			3.477		0.550
大鼠 iv 溶液剂 ^[22]	1		0.88			0.543	33.00	0.451
ig 溶液剂	25			0.074	0.42	0.098		
大鼠 ig 溶液剂 ^[25]	50	0.16	1.01	0.680	0.46	0.910		69.600
	100	0.16	1.10	1.500	0.47	2.000		71.400
	200	0.15	1.03	3.600	0.44	4.600		61.000
大鼠 ig 溶液剂 ^[26]	300		9.52	0.522	0.50			
				0.340	4.33	4.488		
大鼠 ig 溶液剂 ^[27]	50	1.10	11.39	0.075	2.8	0.350		353.211
ig 自微乳	50	3.02	4.25	0.210	2.0	1.775		180.942
大鼠 ig 溶液剂 ^[28]	50	1.10	10.08	0.070	2.92	0.416		
ig 自微乳 ^[28]	50	3.30	4.17	0.201	2.02	1.749		
兔 ig 溶液剂 ^[29]	50		0.69	0.116	0.69	11.467		
犬 ig 片剂 ^[30]	80 mg/只		4.64	0.005	1.5	0.036		
ig 滴丸 ^[30]	69 mg/只		5.11	0.029	1.0	0.121		
人 po 胶囊 ^[31]	40 mg/人		8.73	0.012	5.2	0.124	555.3 L/h	3371.1 L

2 体内过程

齐墩果酸的体内过程包括吸收、分布和消除。

2.1 吸收

Jeong 等^[22]报道给大鼠 ig 齐墩果酸 25、50 mg/kg 的绝对生物利用度为 0.7%, 并认为齐墩果酸口服生物利用度很低的原因与其本身胃肠道吸收差及被迅速代谢消除的首过效应有关。有人采用齐墩果酸自微乳化给药系统, 促进了大鼠体内的吸收, 使齐墩果酸的口服相对生物利用度提高至 507.03%^[27]或 402.24%^[28]。李能等^[32]报道给大鼠 ig 或十二指肠给予齐墩果酸 50 mg/kg, 其绝对生物利用度为 0.77%, 尽管肠摄取率很高, 为 98.73%, 但肠首过效应也很高, 为 95.82%, 因此 ig 齐墩果酸吸收入血的量并不多。郭歆等^[33]报道大鼠在体小肠灌流实验发现, 齐墩果酸在大鼠小肠上、下两段的吸收速率常数 (K_a) 分别为 0.140、0.134 h⁻¹, 说明

齐墩果酸在大鼠小肠中无特定吸收部位。用齐墩果酸 20.0、35.7、70.2 mg/L 溶液进行循环灌流, 3 个不同浓度的齐墩果酸的 K_a 分别为 0.141、0.165、0.145 h⁻¹, 说明齐墩果酸的浓度不影响大鼠肠道的吸收, 吸收呈现一级吸收动力学特征, 提示吸收机制为被动扩散, 因此只要提高齐墩果酸的溶出度, 难溶性的齐墩果酸的生物利用度还是可以提高的。

杨茗钊等^[34]研究了齐墩果酸的肠吸收特征及其机制, 发现齐墩果酸在不降低 Caco-2 细胞存活率的浓度 (<40 mg/L) 时, 单层 Caco-2 细胞在 0~40 min 时对齐墩果酸的摄取呈时间相关性增加。40 min 后逐渐趋于饱和。Caco-2 细胞的摄取量随着齐墩果酸浓度 (5~40 mg/L) 提高而呈线性上升, 介质的 pH 值 (5~8) 不影响 Caco-2 细胞摄取齐墩果酸, 说明细胞对齐墩果酸的摄取呈浓度和时间相关性。提示肠道细胞对齐墩果酸的摄取主要以被动扩

散的方式进行。齐墩果酸 3 个浓度 10、20、40 mg/L 在 Caco-2 细胞吸收方向（绒毛面到底面）的表观渗透系数（ P_{app} ）无明显差别，分别为 0.87×10^{-6} 、 0.95×10^{-6} 、 0.81×10^{-6} cm/s，明显低于分泌方向（基底面到绒毛面）的 P_{app} （分别为 3.88×10^{-6} 、 3.31×10^{-6} 、 2.35×10^{-6} cm/s，随浓度升高而下降，提示细胞分泌齐墩果酸的过程有载体转运蛋白的外排的参与），说明齐墩果酸在肠黏膜的渗透性低下，吸收不佳。实验也证实外排蛋白参与 Caco-2 细胞摄取齐墩果酸。*P*-糖蛋白是外排蛋白的一种，其抑制剂维拉帕米能使 40 mg/L 齐墩果酸在 Caco-2 细胞吸收方向的 P_{app} 由原来的 0.81×10^{-6} cm/s 显著提高到 1.71×10^{-6} cm/s，使分泌方向的 P_{app} 由原来的 2.35×10^{-6} cm/s 降低到 1.62×10^{-6} cm/s，外排率由原来的 2.90 降低为 0.95，逆转了分泌过程大于吸收过程的现象。外排蛋白的活力受温度的影响比较大，在培养体系温度由 37 °C 降至 4 °C 时，Caco-2 细胞摄取齐墩果酸的量由于外排蛋白活力下降，外排作用减弱，齐墩果酸的摄取量随着时间的延长而增加。

以上这些都说明齐墩果酸口服生物利用度低，除了剂型的溶解度及溶出速率低下外，肠黏膜低渗透性和吸收转运中存在外排蛋白（如 *P*-糖蛋白）作用，也是导致吸收差的原因之一。

2.2 分布

Song 等^[31]给 18 例中国健康成年男性志愿者口服齐墩果酸胶囊 40 mg，其在人体内的表观分布容积（*V*）为 3 371.1 L（药动学参数见表 1），远大于人体血浆的平均总体积 2.5 L，提示齐墩果酸在血液中的分布很少，大多聚集在组织器官中。郭歆等^[25]采用齐墩果酸的羧甲基纤维素钠混悬液进行大鼠血浆蛋白结合率测试：透析袋外齐墩果酸初浓度为 1.0、2.0、4.0 mg/L 时，药物与大鼠血浆蛋白结合率分别为 87.3%、86.9%、87.1%，结合率几乎不变。而张弘等^[35]报道齐墩果酸在 40、60、80 μg/L 时与人血浆、人血清白蛋白中的蛋白结合率分别为 79.6%、81.9%、63.3%、及 53.5%、56.6%、47.7%。

李能^[32]报道齐墩果酸与人血清白蛋白的结合约 8 h 达到平衡，在浓度为 50~200 μg/L 时结合率为 77.11%~83.21%。齐墩果酸在血浆-红细胞的分布率为 2.35。给大鼠 iv 齐墩果酸主要分布在脾、肺、肾组织，而 ig（50 mg/kg）主要分布在胃肠道。齐墩果酸的肠摄取率为 98.73%，肝摄取率为 35.18%^[32]。郭歆等^[25]报道给大鼠 ig 齐墩果酸 100

mg/kg 时，在肺组织中浓度最高，依次为血浆、脾、肾、心、肝、脑。顾晓华等^[36]报道给小鼠 iv 齐墩果酸 20 mg/kg，在小鼠血清、肺、脾、肾、肝、心中 $AUC_{0-480 \text{ min}}$ 值依次降低，分别为 1 241.43、685.93、380.28、372.80、295.83、256.90 (μg·min)/mL。

2.3 消除（代谢和排泄）

Jeong 等^[22]的实验证明齐墩果酸原药仅少量由肾脏排泄而消除。给大鼠 iv 齐墩果酸 0.5、1、2 mg/kg，其在尿液中的浓度均低于检出限（2 μg/L）。给大鼠 ig 齐墩果酸 10、25、50 mg/kg，其在 24 h 内尿液中的消除率低于 0.06%，表明齐墩果酸是通过非肾脏排泄途径，很可能是通过代谢途径消除。因为 60% 的齐墩果酸在含有还原型辅酶 II（NADPH）的大鼠肝微粒体中孵化 1 h 后消失，主要被代谢成羟基齐墩果酸和双羟基齐墩果酸。

王亚平等^[37]报道齐墩果酸 50 μmol/L 在人肝微粒体中不被代谢（无论含有 NADPH 和不含 NADPH 产生体系的孵育液）。邱敏等^[38]报道同样为 50 μmol/L 的齐墩果酸可被人、大鼠、小鼠、猪、兔的肝微粒体代谢，而不被牛、羊肝微粒体代谢，并认为 M-469 是其共同代谢产物，该产物可能是在 CYP450 酶系作用下加双羟基后脱水生成，CYP3A 参与齐墩果酸在人和小鼠肝微粒体中 M-469 代谢物形成，CYP2E1 只参与齐墩果酸在小鼠肝微粒体中 M-469 代谢物形成。

李能^[32]报道大鼠 ig 齐墩果酸后的肠道残留量及尿粪排泄量之和约为 2.19%。齐墩果酸的代谢酶主要包括 CYP3A、CYP1A2，因为 CYP3A 抑制剂酮康唑与 CYP1A2 抑制剂 α-萘黄酮、茶碱可显著提高 ig 齐墩果酸的 AUC 和 C_{max} 值，以及显著抑制齐墩果酸的 NADPH 依赖性的氧化代谢。大鼠肝微粒体和肠微粒体中存在 NADPH 依赖性 I 相氧化反应和尿苷二磷酸葡萄糖醛酸（UDPGA）依赖性 II 相结合反应。齐墩果酸在大鼠肝微粒体中的 I 相氧化反应速率为 128.5 nmol/(mg·min) 蛋白，II 相结合反应速率为 115.8 nmol/(mg·min) 蛋白。在肠微粒体分别为 42.4 nmol/(mg·min) 蛋白和 90.4 nmol/(mg·min) 蛋白。由于齐墩果酸在大鼠肠的摄取率为 98.73%，首过效应为 95.82%，肝摄取率为 35.18%，肝首过效应仅为 0.70%，因此 ig 时齐墩果酸的首过消除主要发生在肠道，而不是肝脏^[32]。

齐墩果酸也能竞争性抑制 CYP3A4、CYP1A2

对其他化合物的催化反应,也能抑制 CYP2E1、CYP1A、CYP2A 的表达,但对 CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2E1、CYP2D6 等 CYP450 同工酶催化的化学反应无抑制作用^[12,38]。对 CYP3A4 的表达可能有诱导作用^[39]。

3 齐墩果酸分散体及其前药的药动学特征

齐墩果酸分散体包括固体分散体和液体分散体,齐墩果酸前药主要有齐墩果酸磷酸酯二钠盐和齐酞酸钠等。

3.1 齐墩果酸固体分散体

3.1.1 齐墩果酸-聚乙烯吡咯烷酮固体分散体 齐墩果酸在水中几乎不溶,溶出度很低,造成生物利用度很低。阮氏越秋等^[40]利用固体分散技术提高齐墩果酸的溶解度,他们比较了不同比例的聚乙烯吡咯烷酮(PVPk30)或泊洛沙姆与齐墩果酸制成固体分散体后的溶出度,发现泊洛沙姆为载体制成的固体分散体后溶出度提高不如以 PVPk30 为载体的,并发现齐墩果酸-PVPk30 以 1:7 的比例为最佳。在以 0.5% 十二烷基硫酸钠水溶液为溶出介质(转篮法)时 2 h 的溶出度是齐墩果酸原料的 2 倍不到。顾宜等^[41]采用类似的方法,制成齐墩果酸-PVPk30 固体分散体胶囊,2 h 溶出度约为市售齐墩果酸片的 2 倍不到。莫斌斌等^[42]也采用类似的方法制成 1:1 的齐墩果酸-PVPk30 固体分散体,在溶出介质为磷酸二氢钠缓冲液(pH 6.8,浆法)中,2 h 溶出度为 35.7%,是齐墩果酸原药(4.5%)的 8 倍。莫斌斌等^[42]还报道齐墩果酸在 pH 值为 7.5 的溶出液中的饱和齐墩果酸低于 0.25 mg/L,在 pH 值大于 9.0 的溶出液中的齐墩果酸大于 50 mg/L,可见溶解度增大 2 000 倍。但将齐墩果酸制成钠盐,其水溶液 pH 值为 8.5,在水中的溶解度仅是齐墩果酸的 27 倍^[43]。Liu 等^[44]将 PVPk30 与齐墩果酸制成粒径为 194.89 nm 的固体脂质体,与市售齐墩果酸片比较,大鼠 ig 的 C_{max} 提高 6.9 倍,相对生物利用度达到 607.9%。

3.1.2 齐墩果酸-聚乙二醇(PEG)共熔分散滴丸 夏开元等^[45]报道将齐墩果酸与 PEG-6000 制成共熔分散滴丸后,其在 25℃ 和 37℃ 水中的溶解度均可提高到 10 倍左右,在水中的 2 h 溶出度为 9.44%,在人工胃液的 2 h 溶出度为 62.94%,在人工肠液的 1.5 h 溶出度就达到 100%。而齐墩果酸的市售普通片、糖衣片,在人工肠液的 2 h 溶出度分别为 17.69% 和 19.00%。唐芳等^[46]采用 PEG-6000、PEG-4000、

少量聚山梨酯与齐墩果酸制成共熔分散滴丸,其在十二烷基硫酸钠水溶液中的溶出度是市售齐墩果酸片的 4 倍。其在犬中的相对生物利用度为 325% (具体参数见表 1)^[30]。而李必波^[47]采用 PEG-6000、F68 为速释材料,硬脂酸为缓释材料与齐墩果酸制成共熔缓释滴丸,12 h 累积释放度达 90% 以上,与齐墩果酸片比较在兔体内的 C_{max} 由 41.3 mg/L 降低到 33.7 mg/L、 t_{max} 由 1.5 h 延长到 2.0 h,相对生物利用度为 149.8%,血药浓度曲线呈缓慢下降趋势。王倩雯^[48]将聚乙二醇十八烷基醚半乳糖苷与齐墩果酸制成固体脂质纳米粒(OA-G10SLN),给小鼠 iv 20 mg/kg,肝靶向效率(Te)为 5.42,远大于齐墩果酸溶液的 0.67。给 CCl₄ 急性肝损伤小鼠 iv OA-G10SLN 2.5、12.5、25 mg/kg 连续 7 d,降低丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)的作用显著强于齐墩果酸溶液,显示出肝靶向性。

3.1.3 齐墩果酸-β-环糊精包合物 颜耀东等^[49]试制的齐墩果酸-β-环糊精包合物,使齐墩果酸的溶解度提高 12 倍,由原来的 2.86 mg/100 mL 提高到 36.78 mg/mL,累积溶出度增大 6 倍。王钊^[50]经过筛选,选择包合过程为放热、无序化降低、焓驱动过程的齐墩果酸-羟丙基-β-环糊精包合物(在水中的溶解度提高 53 倍^[51])进行生物利用度测定,给大鼠 ig 的绝对生物利用度为 2.01%,约为齐墩果酸原料(0.7%^[22])的 3 倍。齐墩果酸固体分散体对小鼠化学性肝损伤有保护作用^[12]。

3.2 齐墩果酸液体分散体

3.2.1 齐墩果酸自微乳 杨蕊等^[27]和谢珺等^[28]都给大鼠 ig 齐墩果酸自微乳 50 mg/kg,获得的药动学参数基本一致(表 1),由于各自对照组的市售齐墩果酸片的药动学参数虽然也基本一致,但差异稍大些,导致相对生物利用度分别为 507.03%^[27] 和 402.24%^[28]。杨蕊等^[52]比较了齐墩果酸自微乳液和齐墩果酸胶囊溶液在大鼠在体胃肠道吸收动力学,发现浓度 110 μg/mL 的齐墩果酸自微乳,大鼠在体胃的 2 h 吸收率为 10.15%。齐墩果酸自微乳和齐墩果酸胶囊溶液浓度在 110 μg/mL 时,在体小肠的 K_a 分别为 0.090 1 h⁻¹ 和 0.048 6 h⁻¹,吸收半衰期分别为 7.69 h 和 14.27 h,表明齐墩果酸自微乳较齐墩果酸胶囊肠吸收好。齐墩果酸自微乳在大鼠整个小肠都有吸收,其中十二指肠、空肠、回肠、结肠的 2 h 吸收率分别为 27.52%、16.81%、18.83%、9.69%,十二指肠是齐墩果酸自微乳的主要吸收部位,而结肠吸收少。

3.2.2 齐墩果酸纳米液体分散体 陈亚军等^[53]经过不同表面活性剂的筛选,选择了聚山梨酯-80与齐墩果酸制成平均粒径为 284.9 nm 的齐墩果酸纳米悬浮液进行溶解度和溶出度测定,结果齐墩果酸原药水中溶解度为 4.47 mg/L,在 2%聚山梨酯-80溶液中的溶解度为 5.87 mg/L,而纳米化的齐墩果酸水溶解度为 26.43 mg/L,5、120 min 的溶出度分别为 50%和接近 90%,齐墩果酸原药分别为 8%和不到 30%。陈洪轩等^[23]将大豆磷脂、胆固醇与齐墩果酸制成脂质体混悬液(平均粒径 206.4 nm),给大鼠 iv 7.8 mg/kg 后与齐墩果酸溶液相比,AUC 提高 31.43 倍, $t_{1/2\alpha}$ 和 $t_{1/2\beta}$ 均有所增加(具体参数见表 1)。陈洪轩等^[24]又将齐墩果酸溶于大豆油作为油相,大豆磷脂、普郎尼克 F-68、甘油作为水相制成齐墩果酸静脉注射乳剂(平均粒径 176.0 nm),给大鼠 iv 2.7 mg/kg,与齐墩果酸溶液相比,AUC 提高了 2 倍, $t_{1/2\alpha}$ 和 $t_{1/2\beta}$ 也均有增加,延长了齐墩果酸在体内的消除。王梅等^[54]报道用大豆磷脂、1,2-丙二醇制成的齐墩果酸脂质体,大鼠离体外翻肠囊法测得大鼠浆膜侧齐墩果酸的 AUC 为 1 137 $\mu\text{g}/\text{mL}$,显著高于齐墩果酸溶液组的 489 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。顾晓华等^[56]报道给小鼠 iv 齐墩果酸/乳酸羟基乙酸共聚物-水溶性维生素 E 纳米粒 20 mg/kg,其中的齐墩果酸在小鼠血清、肝、心、脾、肺、肾中分布的 $\text{AUC}_{0\sim 480 \text{ min}}$ 值分别为 2 820.84、5 897.98、256.90、1 189.50、1 363.78、670.30 ($\mu\text{g}\cdot\text{min}/\text{mL}$),均明显高于 20 mg/kg 齐墩果酸溶液组(具体数据见“2.2”节),齐墩果酸纳米粒的肝脏等组织器官的靶向效率(Te)均大于 2,各时间点肝脏的靶向指数(TI)、选择性指数(SI)均大于 1,与其他组织比较肝脏相对靶向效率(Re)最大,为 19.94,表明该齐墩果酸纳米粒能提高齐墩果酸在肝组织的分布,具有肝主动靶向性。辛俊伟^[55]报道给小鼠 iv 齐墩果酸聚乳酸-乙醇酸共聚物纳米粒(平均粒径 129 nm) 10.5 mg/kg,也是肝脏 Re 最大,为 105.12,具有肝靶向性和缓释性。许伯慧等^[56]报道给大鼠 iv 齐墩果酸纳米脂质体 4 mg/kg,其在血浆、心、肝、肺、脾、肾的平均滞留时间(除脾外)均较 iv 4 mg/kg 齐墩果酸溶液组延长。其在肝脏中的 AUC 显著高于溶液组。但在肺中 AUC 显著低于溶液组。肝的 Te 由 0.67 提高到 1.81,总靶向效率由 16.04 提高到 33.23,相对总靶向效率为 107.17。表明齐墩果酸纳米脂质体能在肝脏部位浓集,具有肝靶向性。

3.3 齐墩果酸前药

王文宇等^[57]报道大鼠 iv 3 个不同剂量(40、50、60 mg/kg)的齐墩果酸磷酸酯二钠盐,3 个剂量的 $t_{1/2\beta}$ 、V、CL 等主要药动学参数十分接近,且 AUC 随着剂量增加成比例增加,说明在此剂量范围该前药的消除为线性动力学、iv 40 mg/kg 时 $t_{1/2\alpha}$ 为 7.14 min、 $t_{1/2\beta}$ 为 63.18 min、AUC 为 33 808.69 ($\mu\text{g}\cdot\text{min}/\text{mL}$)、CL 为 0.001 18 L/(min·kg)、V 为 0.062 L/kg,提示齐墩果酸磷酸酯二钠盐分布迅速、体内消除较快。由于大鼠平均血容量为 0.074 L/kg,而该前药的 V 为 0.062 L/kg,提示该前药主要分布在血液,周边组织器官分布很少。大鼠肝门静脉注射 40 mg/kg 时, $t_{1/2\alpha}$ 为 8.27 min、 $t_{1/2\beta}$ 为 39.19 min、AUC 为 28 049.99 (min· $\mu\text{g}/\text{mL}$)、CL 为 0.001 43 L/(min·kg)、V 为 0.081 L/kg、 t_{max} 为 36.19 min、 C_{max} 为 327.29 mg/L。大鼠 ig 300 mg/kg 时, $t_{1/2\alpha}$ 为 48.16 min、 $t_{1/2\beta}$ 为 67.40 min、AUC 为 50 961.91 (min· $\mu\text{g}/\text{mL}$)、CL 为 0.005 89 L/(min·kg)、V 为 0.57 L/kg、 t_{max} 为 96.22 min、 C_{max} 为 225.96 mg/L。通过计算大鼠 ig 的绝对生物利用度为 22.0%,肝门静脉注射的绝对生物利用度为 88.9%,因此被肝脏首过效应代谢的药物约为 11.1%,胃肠道代谢或未被吸收的药物约为 66.9%。王文宇等^[58]又给在体大鼠十二指肠注射 1 mg/mL 齐墩果酸磷酸酯二钠盐,进行在体小肠循环灌流 2 h,发现在体小肠胆管结扎与不结扎的 2 h 前药吸收百分率分别为 43.4%和 43.7%,没有差别。在离体小肠上、下段的 K_a 分别为 0.318 g 和 0.300 h。3 种不同浓度前药的 K_a 分别为 0.270、0.322、0.284 h,说明齐墩果酸磷酸酯二钠盐在小肠不同肠段的 K_a 无显著差异、吸收属于被动扩散。

范玉玲等^[59]采用邻苯二甲酸单酯二钠(齐酞酸钠)为前药(在水中的溶解度:25 $^{\circ}\text{C}$ 时为 33.3 g/L;37 $^{\circ}\text{C}$ 时为 55.6 g/L,较齐墩果酸原药提高几千倍,60 min 内齐酞酸钠肠溶片的溶出度达 90%以上^[60])、大鼠在体小肠吸收试验方法,发现质量浓度为 25、50、100 mg/L 的齐酞酸钠在结扎胆管大鼠的小肠 K_a 基本不变,平均为 0.062 h,药物吸收量随着浓度增加而增加,提示吸收以被动扩散为主。由于胆管结扎不影响药物 K_a 值和吸收量,十二指肠、空肠、回肠、结肠对齐酞酸钠的渗透速率常数及吸收量均无显著差异,说明吸收不存在肠肝循环和特异吸收部位。齐酞酸钠对小鼠化学性肝损伤具有显著保护作用^[12]。Yu 等^[61]报道 2 种齐墩果酸的 1,3-环丙基硫酸酯

前药与离体大鼠肝微粒体一起培养 30 min, 随着时间延长, 前药逐渐消失, 释放出齐墩果酸。给大鼠 iv 48 h 后在血浆中仍有前药和释放出的齐墩果酸, 半衰期较 iv 齐墩果酸原药延长, 肝中药物浓度最高, 47.11% 的前药在粪便排出。给 CCl₄ 肝损伤小鼠 iv 前药, 具有肝保护作用。

4 结语

齐墩果酸几乎不溶于水, 溶出度很低, 从其药动学参数也可以看出齐墩果酸口服的生物利用度很低。齐墩果酸主要通过被动扩散被肠道吸收, 由于肠道黏膜中存在的外排蛋白(如 P-糖蛋白)又将吸收的齐墩果酸外排到肠腔, 导致吸收不佳。齐墩果酸注射给药, 主要分布在脾、肺、肾组织。大鼠灌胃给药主要分布在胃肠道。肠道对齐墩果酸的摄取率高达 98.73%, 肝脏对齐墩果酸的摄取率为 35.18%。齐墩果酸原药仅极少量由肾脏排泄而清除。齐墩果酸主要被肠、肝微粒体代谢成羟基齐墩果酸和双羟基齐墩果酸及其脱水化合物。齐墩果酸在大鼠肠道的首关效应为 95.82%, 在肝脏的首关效应仅为 0.70%, 因此灌胃给药时齐墩果酸的首关消除主要发生在肠道而不是肝脏, 这也是导致齐墩果酸被肠道摄取吸收后能进入血液的量不多的原因。这些药动学数据的积累, 为开发人用的靶向剂型提供参考依据。

齐墩果酸分散体制剂能提高溶出度和生物利用度, 且能浓集于肝脏, 有利于治疗肝部位疾病。提示分散体制剂是改善其生物利用度的方法, 以后应该在新剂型方面多进行研究。

参考文献

- [1] 张明发, 沈雅琴. 齐墩果酸和熊果酸的抗微生物和原虫药理研究进展 [J]. 抗感染药学, 2010, 7(3): 153-156.
- [2] 张明发, 沈雅琴. 齐墩果酸和熊果酸的抗炎及其抗变态反应 [J]. 抗感染药学, 2011, 8(4): 235-240.
- [3] 张明发, 沈雅琴. 熊果酸和齐墩果酸的抗消化系肿瘤作用 [J]. 上海医药, 2011, 32(12): 606-611.
- [4] 张明发, 沈雅琴. 熊果酸和齐墩果酸抗性器官和呼吸系肿瘤作用 [J]. 中国性科学, 2011, 20(12): 15-18, 28.
- [5] 张明发, 沈雅琴. 熊果酸和齐墩果酸抗皮肤癌与白血病药理作用的研究进展 [J]. 抗感染药学, 2012, 9(3): 177-181.
- [6] 张明发, 沈雅琴. 熊果酸和齐墩果酸抗脑瘤作用的研究进展 [J]. 药物评价研究, 2016, 39(1): 132-135.
- [7] 顾锦华, 黄华, 薛华, 等. 齐墩果酸对糖尿病小鼠胰岛损伤的保护作用 [J]. 中草药, 2010, 41(11): 1865-1870.
- [8] 张明发, 沈雅琴. 熊果酸和齐墩果酸的肺功能保护和抗肺癌作用的研究进展 [J]. 抗感染药学, 2016, 13(5): 961-965.
- [9] 张明发, 沈雅琴. 熊果酸和齐墩果酸的泌尿系药理作用研究进展 [J]. 药物评价研究, 2016, 39(2): 304-312.
- [10] 张明发, 沈雅琴. 熊果酸和齐墩果酸的心脏保护作用的研究进展 [J]. 抗感染药学, 2016, 13(3): 489-493.
- [11] 张明发, 沈雅琴. 熊果酸和齐墩果酸的血管药理作用研究进展 [J]. 药物评价研究, 2017, 40(10): 1510-1519.
- [12] 张明发, 沈雅琴. 齐墩果酸和熊果酸保肝药理作用的研究进展 [J]. 抗感染药学, 2012, 9(1): 13-19.
- [13] 张明发, 沈雅琴. 齐墩果酸降血糖和抗糖尿病并发症的作用研究进展 [J]. 抗感染药学, 2015, 12(6): 801-806.
- [14] 张明发, 沈雅琴. 齐墩果酸和熊果酸调血脂抗肥胖药理作用研究进展 [J]. 药物评价研究, 2015, 38(1): 90-97.
- [15] 张明发, 沈雅琴. 齐墩果酸和熊果酸抗动脉粥样硬化作用 [J]. 上海医药, 2014, 35(23): 73-80.
- [16] 张明发, 沈雅琴. 熊果酸和齐墩果酸抗肝脂肪变和纤维化作用研究进展 [J]. 药物评价研究, 2017, 40(2): 270-278.
- [17] 张明发, 沈雅琴. 齐墩果酸和熊果酸的神经精神药理作用研究进展 [J]. 药物评价研究, 2015, 38(5): 570-576.
- [18] 张明发, 沈雅琴. 女贞子及其活性成分促生长增体质作用的研究进展 [J]. 药物评价研究, 2016, 39(3): 474-481.
- [19] 张明发, 沈雅琴. 女贞子及其活性成分的抗疲劳作用的研究进展 [J]. 抗感染药学, 2016, 13(6): 1201-1206.
- [20] 张明发, 高建华, 沈雅琴. 女贞子及其活性成分的骨骼肌药理作用研究进展 [J]. 药物评价研究, 2017, 40(4): 571-576.
- [21] 张明发, 沈雅琴. 女贞子及其活性成分抗骨质疏松症的研究进展 [J]. 药物评价研究, 2014, 37(6): 566-571.
- [22] Jeong D W, Kim Y H, Kim H H, et al. Dose-linear pharmacokinetics of oleanolic acid after intravenous and oral administration in rats [J]. Biopharm Drug Dispos, 2007, 28(2): 52-57.
- [23] 陈洪轩, 牛江秀, 肖衍宇, 等. 齐墩果酸脂质体在大鼠体内药代动力学的研究 [J]. 中成药, 2010, 32(4): 569-572.
- [24] 陈洪轩, 和平, 徐志杰, 等. 齐墩果酸静脉注射乳剂的制备及大鼠体内药动学研究 [J]. 中国药理学杂志, 2011, 46(13): 1023-1026.
- [25] 郭歆, 程泽能, 曹伟, 等. 齐墩果酸在大鼠体内的药动学及组织分布 [J]. 中国医院药学杂志, 2008,

- 28(8): 599-602.
- [26] 徐晓娣, 孙辉辉, 荣蓉, 等. 复方软胶囊中齐墩果酸在大鼠体内的药动学及相对生物利用度 [J]. 中国药剂学杂志, 2008, 6(6): 392-399.
- [27] 杨蕊, 苏乐群, 黄欣, 等. 齐墩果酸自微乳在大鼠体内的药动学 [J]. 中国医院药学杂志, 2010, 30(11): 925-928.
- [28] 谢珺, 温明, 刘建明. 齐墩果酸口服自微乳在大鼠体内的药动学研究 [J]. 中成药, 2012, 34(2): 257-260.
- [29] 于敏, 石晓滢, 霍继明, 等. 扶正口服液在家兔体内的代谢动力学研究 [J]. 中国微生态学杂志, 2000, 12(5): 280-281
- [30] 唐芳, 郭歆, 李焕德. Beagle 犬血浆中齐墩果酸浓度的测定 [J]. 中国药学杂志, 2007, 42(12): 926-928.
- [31] Song M, Hang T J, Wang Y, et al. Determination of oleanolic acid in human plasma and study of its pharmacokinetics in Chinese healthy male volunteers by HPLC tandem mass spectrometry [J]. J Pharm Biomed Anal, 2006, 40(1): 190-196.
- [32] 李能. 肝肠首过效应对齐墩果酸生物利用度的影响研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2012.
- [33] 郭歆, 曹伟, 程泽能, 等. 齐墩果酸大鼠肠吸收动力学 [J]. 中南药学, 2007, 5(3): 216-219.
- [34] 杨茗钊, 程晓华, 徐文炜. 齐墩果酸体外肠吸收特征及 P-糖蛋白介导跨膜转运机制 [J]. 医药导报, 2017, 36(3): 247-251.
- [35] 张弘, 张晖芬, 常会超, 等. 齐墩果酸在人血浆蛋白和血清白蛋白中结合率的测定 [J]. 药学学报, 2011, 46(2): 243-246.
- [36] 顾晓华, 秋泽文, 徐红, 等. 齐墩果酸/PLGA-TPGS 纳米粒在小鼠体内的分布及肝靶向性研究 [J]. 中国药房, 2012, 23(33): 3086-3089.
- [37] 王亚平, 胡园, 董瑞华, 等. 齐墩果酸和熊果酸的人肝微粒体代谢研究 [J]. 军事医学, 2012, 36(5): 368-371, 384.
- [38] 邱敏, 周林, 徐亚沙, 等. 齐墩果酸在人及其他种属肝微粒体 CYP450 中代谢的差异研究 [J]. 遵义医学院学报, 2017, 40(1): 27-32.
- [39] 刘昌辉, 郑侠, 王宁生, 等. 齐墩果酸对大鼠体内细胞色素 P450 酶活性的影响 [J]. 中国民族民间医药, 2012(9): 37-39, 42.
- [40] 阮氏越秋, 赵浩如. 齐墩果酸固体分散体的制备及体外溶出度测定 [J]. 中国药科大学学报, 2003, 34(3): 236-238.
- [41] 顾宜, 高苏莉, 杨春娥, 等. 齐墩果酸固体分散体胶囊的溶出度测定及 Weibull 分析 [J]. 解放军药学报, 2006, 22(1): 58-60
- [42] 莫斌斌, 王峰, 向大雄, 等. 高效液相色谱-质谱法测定齐墩果酸固体分散物的溶出度研究 [J]. 中国新药与临床杂志, 2005, 24(4): 290-293.
- [43] 赵争胜, 邢黎明, 周彦召, 等. 齐墩果酸钠盐的制备及其溶解度 [J]. 中成药, 1991, 13(8): 32.
- [44] Liu Y, Luo X, Xu X, et al. Preparation, characterization and in vivo pharmacokinetic study of PVP-modified oleanolic acid liposomes [J]. Int J Pharm, 2017, 517(1/2): 1-7.
- [45] 夏开元, 阎汝南, 房惠荣. 齐墩果酸制剂体外溶出速率比较 [J]. 中草药, 1988, 19(6): 251-252, 255.
- [46] 唐芳, 杨绍华, 刘家稳, 等. 齐墩果酸滴丸的制备及其体外溶出度研究 [J]. 中南药学, 2005, 3(6): 352-354.
- [47] 李必波. 齐墩果酸缓释滴丸的制备及兔体内动力学研究 [D]. 重庆: 重庆医科大学, 2009.
- [48] 王倩雯. 齐墩果酸固体脂质纳米粒肝靶向性及药效学研究 [D]. 西安: 第四军医大学, 2007.
- [49] 颜耀东, 冯波, 黄晓洁, 等. 齐墩果酸- β -环糊精包合物的研究 [J]. 中成药, 1995, 17(6): 2-4.
- [50] 王钊. β -环糊精衍生物包合齐墩果酸的生物利用度研究 [D]. 西安: 第四军医大学学报, 2013.
- [51] 杨彩琴, 丁里玉, 林玉龙, 等. 相溶解度法研究羟丙基- β -环糊精对齐墩果酸的增溶效果 [J]. 中成药, 2005, 27(8): 888-889.
- [52] 杨蕊, 苏乐群, 黄欣. 齐墩果酸自微乳大鼠在体胃肠道吸收动力学研究 [J]. 中药材, 2008, 31(11): 1695-1698.
- [53] 陈亚军, 杨祥良, 赵晓玲, 等. 齐墩果酸纳米悬浮液的制备 [J]. 中国药学杂志, 41(12): 924-927.
- [54] 王梅, 高晓黎. 齐墩果酸新型前脂质体大鼠小肠吸收实验研究 [J]. 新疆医科大学学报, 2007, 30(2): 122-124.
- [55] 辛俊伟. 齐墩果酸肝靶向纳米载药系统研究 [D]. 广州: 广东药学院, 2012.
- [56] 许伯慧, 李晓霞, 张倩, 等. 齐墩果酸纳米脂质体在大鼠体内的组织分布 [J]. 中国临床药理学杂志, 2014, 30(1): 26-29.
- [57] 王文宇, 陈济民. 齐墩果酸磷酸酯二钠盐的药物动力学与生物利用度研究 [J]. 沈阳药科大学学报, 2001, 18(6): 402-405.
- [58] 王文宇, 姜铁夫, 王志刚. 齐墩果酸磷酸酯二钠盐的小肠吸收动力学 [J]. 实用药物与临床, 2008, 11(4): 255-257.
- [59] 范玉玲, 崔福德, 张静. 齐墩果酸钠在大鼠肠道吸收动力学研究 [J]. 中国新药杂志, 2005, 14(9): 1147-1150.
- [60] 蒋朝晖, 邵红燕, 范红梅, 等. 齐墩果酸钠肠溶片溶出度研究 [J]. 中国医药工业杂志, 1997, 28(12): 546-548.
- [61] Yu Z, Sun W, Peng W, et al. Pharmacokinetics in vitro and in vivo of two novel prodrugs of oleanolic acid in rats and its hepatoprotective effects against liver injury induced by CCl₄ [J]. Mol Pharm, 2016, 13(5): 1699-1710.