

厚朴酚的药动学研究进展

张明发, 沈雅琴

上海美优制药有限公司, 上海 201204

摘要: 厚朴酚具有广泛的生物活性, 如抗菌、抗病毒、抗肿瘤、抗炎、抗氧化和抗衰老等, 对消化、神经、心血管和呼吸系统等均有明显的药理作用。厚朴酚是一种疏水性联苯酚类结构化合物, 难溶于水、易溶于脂, 在胃肠道吸收较差, 但分布广泛, 约50%口服剂量的厚朴酚经胃肠道排出体外, 40%以上的厚朴酚经代谢后排出体外。通过综述厚朴酚药动学参数、体内过程, 总结厚朴酚的药动学研究进展, 为合理用药提供参考。

关键词: 厚朴酚; 药动学; 吸收; 分布; 代谢; 合理用药

中图分类号: R969.1 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2022) 07-1453-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2022.07.030

Research progress on pharmacokinetics of magnolol

ZHANG Mingfa, SHEN Yaqin

Shanghai Meiyu Pharmaceutical Co., Ltd., Shanghai 201204, China

Abstract: Magnolol has widespread bioactivities, including anti-bacteria, anti-virus, anticancer, anti-inflammation, antioxidation and anti-aging, and has significant pharmacologic activities to alimentary system, nervous system, cardiovascular system and respiratory system. Magnolol is a hydrophobic compound of biphenol-type structure, and hardly dissolves in water, and freely dissolves in lipid. Magnolol is poorly absorbed in gastrointestinal tract, and widely distributed. Approximate 50% oral dosage of magnolol is excluded from gastrointestinal tract, and 40% above dosage is excluded by metabolism. The pharmacokinetic parameters and process in body of magnolol are reviewed, and its research advances on pharmacokinetics is summarized, which provides a reference for rational utilization of magnolol.

Key words: magnolol; pharmacokinetics; absorb; distribute; metabolism; rational use of drug

厚朴酚(magnolol)为木兰科木兰属植物厚朴 *Magnolia officinalis* Rehd. et Wils. 或凹叶厚朴 *M. officinalis* Rehd. et Wils. var. *biloba* Rehd. et Wils. 的主要有效成分, 其含量已成为厚朴药材质量鉴定的重要指标^[1]。厚朴酚具有抗菌、抗病毒、抗肿瘤、抗炎、抗氧化和抗衰老等生物活性, 对消化、神经、心血管和呼吸系统等均有明显的药理作用^[2-6]。厚朴酚系疏水性联苯酚类化合物, 难溶于水, 口服后在胃肠道吸收较差, 约半数剂量的药物经胃肠道直接排出体外, 约40%以上药物经代谢后排出体外^[7]。本文综述厚朴酚的药动学研究进展, 以期为新药研发企业开发生物利用度高的新型剂型和临床合理用药提供参考。

1 厚朴酚或含厚朴酚制剂的血液药动学参数

已有不少研究者报道大鼠 ig 厚朴酚原药、厚朴

酚不同制剂、厚朴不同提取物、含厚朴药材复方制剂的血液药动学参数, 见表1^[8-19]。由于厚朴酚难溶于水, 蔡艳等^[8]将厚朴酚溶解于中链三酰甘油(MCT)中, 发现厚朴酚的溶解度达到29.40 g·L⁻¹, 在pH为1.2和6.8的溶出度介质中60 min的溶出度分别为21.80%和75.00%; 如在MCT油溶液中添加10%聚乙二醇硬脂酸酯(Solutol HS15)组成复合油溶液, 则厚朴酚在复合油溶液中溶解度高达57.33 g·L⁻¹, 在上述介质中的溶出度分别提高到80.82%和90.81%。从表1可以看出大鼠 ig 厚朴酚复合油溶液的生物利用度提高幅度最大, 与厚朴酚原料药混悬液比较, 复合油溶液组的最大血药浓度(C_{max})提高2.11倍, 血药浓度时间曲线下面积(AUC)提高1.43倍。

李杰等^[9]采用热熔挤出技术制备出的共聚维酮

收稿日期: 2022-05-06

第一作者: 张明发(1946—), 男, 研究员, 研究方向为中药药理。Tel: 13816371915 E-mail: 13816371915@139.com

S-630(PS-630)和羟丙基纤维素(HPC)2种厚朴酚固体分散体的ig生物利用度研究发现,与厚朴酚原料药相比,这2种固体分散体均能缩短达峰时间($t_{\max}$)、提高 $C_{\max}$ 和AUC,使大鼠ig的相对生物利用度分别提高37.22%和70.88%。张晓千等^[10]报道大鼠ig厚朴酚聚乳酸-羟乙酸共聚物(PLGA)纳米粒的药动学参数,与厚朴酚原料药混悬液比较,能提高 $C_{\max}$ 、AUC和 $t_{\max}$ (表1),使ig给药的相对生物利用度提高1.17倍。

梁永焯^[11]报道胡椒碱与厚朴酚给大鼠同时ig,胡椒碱可降低厚朴酚的 $C_{\max}$ 、AUC、 $t_{\max}$ 、消除半衰期($t_{1/2\beta}$),提高表观分布容积(V_d)和清除率(CL),说明胡椒碱能抑制厚朴酚的口服吸收,降低厚朴酚的血药 $C_{\max}$,促进对厚朴酚的清除,造成厚朴酚的口服生物利用度下降。

苦杏仁75%乙醇提取物可提高厚朴药材75%乙醇提取物中厚朴酚的 $C_{\max}$ 、AUC,降低 V_d 和CL水

平,不影响 $t_{1/2\beta}$ 、 $t_{\max}$,提示苦杏仁促进厚朴中的厚朴酚吸收和降低厚朴酚在大鼠体内的清除率,从而提高厚朴中厚朴酚的口服生物利用度^[12]。

马莎莎等^[17]报道与厚朴水煎剂比较,半夏厚朴汤中的厚朴酚 $C_{\max}$ 、AUC提高,而 $t_{1/2\beta}$ 和 V 下降,说明半夏厚朴汤中的其他药材促进厚朴酚的吸收,提高厚朴酚的口服生物利用度,但也能促进厚朴酚的消除。

袁成等^[20]报道给大鼠ig厚朴甲醇提取物混悬液5 mL(相当于原药材25 g、含厚朴酚60.75 mg),服药0.25、1、8 h的厚朴酚血药浓度分别为1.04、0.55、0.09 mg·L⁻¹,说明大鼠ig厚朴酚的吸收较差,且消除快。袁成等^[21]还报道给每只小鼠连续3个月每天ig厚朴甲醇提取物(含厚朴酚6.075 mg),观察单次给药,给药1、2、3个月的厚朴酚血药浓度分别为0.87、0.94、1.02、1.17 mg·L⁻¹,厚朴酚血清浓度随着用药天数增加而不断升高,用药3个月时达到显

表1 厚朴酚ig给药后在大鼠体内的血液药动学参数

Table 1 Pharmacokinetics parameters of magnolol by ig administration in blood of rats

作者	含厚朴酚制剂	剂量/ (mg·kg ⁻¹)	$t_{1/2\beta}$ /h	$C_{\max}$ / (mg·L ⁻¹)	$t_{\max}$ /h	AUC	MRT/h	V/ (L·kg ⁻¹)	CL
蔡艳等 ^[8]	厚朴酚混悬液	80	2.28	2.03	1.23	22.38 mg·h·L ⁻¹	7.21		
	厚朴酚MCT油溶液	80	2.54	2.68	1.18	31.23 mg·h·L ⁻¹	5.82		
	10%Solutol HSI5 厚朴酚MCT油溶液	80	3.21	6.32	1.05	54.32 mg·h·L ⁻¹	4.93		
李杰等 ^[9]	厚朴酚混悬液	20	7.52	0.06	1.57	0.60 mg·h·L ⁻¹			
	厚朴酚PS-630固体分散体	20	6.07	0.30	0.53	0.82 mg·h·L ⁻¹			
	厚朴酚HPC固体分散体	20	17.63	0.15	0.37	1.02 mg·h·L ⁻¹			
张晓千等 ^[10]	厚朴酚混悬液	50		0.38	1.16	1.12 mg·h·L ⁻¹			
	厚朴酚PLGA纳米粒	50		0.69	2.18	2.43 mg·h·L ⁻¹			
梁永焯 ^[11]	厚朴酚混悬液	625	4.10	9.03	5.67	100.74 mg·h·L ⁻¹		27.14	5.98 L·h ⁻¹ ·kg ⁻¹
	加ig胡椒碱20 mg·kg ⁻¹	625	2.99	5.32	1.75	32.92 mg·h·L ⁻¹		59.70	11.62 L·h ⁻¹ ·kg ⁻¹
	加ig胡椒碱40 mg·kg ⁻¹	625	1.94	6.42	1.15	36.77 mg·h·L ⁻¹		62.12	17.39 L·h ⁻¹ ·kg ⁻¹
袁成等 ^[7]	厚朴甲醇提取物	60.75 mg	3.14	0.97	0.40	2.04 mg·h·L ⁻¹		21.66	4.54 L·h ⁻¹
王星晨等 ^[12]	厚朴75%乙醇提取物	15.67	9.04	0.18	0.36	77.49 mg·min·L ⁻¹		141.2	0.2 L·min ⁻¹ ·kg ⁻¹
	加ig苦杏仁75%乙醇提取物	15.67	10.08	1.02	0.49	237.7 mg·min·L ⁻¹		52.0	0.1 L·min ⁻¹ ·kg ⁻¹
张小梅 ^[13]	厚朴酚混悬液	160	3.91			14.39 mg·h·L ⁻¹	5.64		
	温肾咳喘片	160	18.76			59.57 mg·h·L ⁻¹	24.18		
丁广宇 ^[14]	厚朴生品甲醇提取物	286.5		2.55	0.25	0.85 mg·h·L ⁻¹	0.39		
	厚朴姜制品甲醇提取物	286.5		1.80	0.25	0.46 mg·h·L ⁻¹	0.66		
马俊等 ^[15]	舒肝平胃丸	10.15	6.92	0.80	0.80	3.08 mg·h·L ⁻¹			
姜丽等 ^[16]	大承气汤	0.59	6.03	0.02	0.11	0.038 mg·h·L ⁻¹	4.34		3.07 mL·h ⁻¹
马莎莎等 ^[17]	厚朴水煎剂	20	4.31	0.11	6	0.648 mg·h·L ⁻¹	7.76	81.30	
	半夏厚朴汤	20	2.27	0.17	6	1.406 mg·h·L ⁻¹	8.26	54.38	
吴巧凤等 ^[18]	黄连香薷饮	0.216	2.98	0.97	1.20	7.01 mg·h·L ⁻¹			
唐倩 ^[19]	厚朴温中汤	2.04	13.90	0.52	1.09	2.90 mg·h·L ⁻¹		330	103.98 L·h ⁻¹ ·kg ⁻¹

著升高,表明厚朴酚在小鼠体内有蓄积现象。

张加敏等^[22]报道给大鼠 iv 厚朴酚 5、10 mg·kg⁻¹ 的血药动力学参数: $t_{1/2}$ 分别为 0.18、0.23 h, $C_{\max}$ 分别为 36.09、61.20 mg·L⁻¹, AUC 分别为 8.89、16.27 mg·h·L⁻¹, 分布容积 (V) 分别为 0.15、0.21 L·kg⁻¹, CL 分别为 0.59、0.63 L·h⁻¹·kg⁻¹。Tsai 等^[23-24]报道给大鼠 iv 2、5、10 mg·kg⁻¹ 虽然 AUC 按剂量成比例提高,但 $t_{1/2}$ 、 V 、CL、平均滞留时间(MRT)值无明显区别,表明厚朴酚具有线性药动学表现。给兔 iv 厚朴酚 5 mg·kg⁻¹ 或每分钟静脉滴注厚朴酚 76 μg·kg⁻¹,厚朴酚的 $t_{1/2}$ 分别为 14.56、15.71 min, CL 分别为 75.86、72.72 mL·min⁻¹·kg⁻¹, 两者均无明显差异,厚朴酚在兔体内也呈现线性药动学特征。

2 体内过程

2.1 吸收

丁婉萍等^[25]采用在体大鼠肠段(十二指肠至回肠)回流实验,发现不同浓度的厚朴提取物β-环糊精包合物(分别含厚朴酚 67.44、84.30、105.38 mg·L⁻¹)回流 1 h 的吸收率分别为 72.37%、74.94%、73.81%,提示厚朴酚在大鼠肠内的吸收与厚朴酚的浓度无关;含厚朴酚 105.38 mg·L⁻¹ 的厚朴β-环糊精包合物在不同肠段回流 1 h,发现大鼠小肠上段(主要为十二指肠)、中段(主要为空肠)、下段(主要为回肠)各肠段对厚朴酚的吸收率分别为 36.69%、23.25%、20.32%,说明厚朴酚在十二指肠的吸收最佳,在空肠和回肠吸收无明显差异,厚朴包合物中的厚朴酚在肠道内无特定吸收部位,不需特定载体参与,由于厚朴酚为联苯酚类结构、脂溶性较强,认为厚朴酚是通过类脂被动扩散途径吸收的。

牛晓晨等^[26]采用大鼠在体单向肠灌流模型也发现厚朴提取物中厚朴酚的吸收与提取物浓度无关;在大鼠十二指肠段、空肠段、回肠段、结肠段的吸收速率常数(K_a)、表观渗透系数(P_{app})和吸收百分率均有统计学差异,均为十二指肠>空肠>回肠>结肠,厚朴提取物中的厚朴酚在大鼠肠道上段的吸收效果更好,越往肠道下段则吸收越差。

黄立华等^[27]也采用大鼠在体单向肠灌流模型测得 90% 乙醇厚朴提取物(含厚朴酚 0.27 mg·mL⁻¹)肠灌流液的 K_a 和 P_{app} 在十二指肠分别为 $2.91 \times 10^{-2} \text{ min}^{-1}$ 、 $2.61 \times 10^{-3} \text{ cm} \cdot \text{min}^{-1}$, 在空肠分别为 $2.81 \times 10^{-2} \text{ min}^{-1}$ 、 $2.74 \times 10^{-3} \text{ cm} \cdot \text{min}^{-1}$, 在回肠分别为 $2.42 \times 10^{-2} \text{ min}^{-1}$ 、 $2.26 \times 10^{-3} \text{ cm} \cdot \text{min}^{-1}$, 在结肠分别为 $3.62 \times 10^{-2} \text{ min}^{-1}$ 、 $3.37 \times 10^{-3} \text{ cm} \cdot \text{min}^{-1}$; P -糖蛋白抑制剂维拉帕米能显著提高厚朴提取物中厚朴酚的 K_a 值,多药耐药相关

蛋白-2 抑制剂吡哆美辛仅仅有轻度提高厚朴酚的 K_a 和 P_{app} 值的趋势,认为厚朴酚不是 P -糖蛋白和多药耐药相关蛋白-2 的底物。

Wu 等^[28]采用人肠上皮 Caco-2 细胞模型进行体外吸收实验,发现厚朴酚在 50、100、200 μmol·L⁻¹ 浓度时的双向转运率 P_{ratio} ,即 Caco-2 细胞分泌方向(基底膜到绒毛面)的 $P_{app} \text{ BL} \rightarrow \text{AP}$ /吸收方向(绒毛面到基底膜)的 $P_{app} \text{ AP} \rightarrow \text{BL}$ 的比分别为 0.78、0.71、0.67, 200 μmol·L⁻¹ 厚朴酚作用 30、60、90、120 min 时 P_{ratio} 值分别为 0.62、0.63、0.58、0.67,均表明绒毛侧的厚朴酚浓度低于基底侧,说明肠上皮细胞能吸收厚朴酚,且以被动转运吸收为主,同时伴有载体介导的转运; 100 μmol·L⁻¹ 厚朴酚的 $P_{app} \text{ AP} \rightarrow \text{BL}$ 值为 $6.97 \times 10^{-7} \text{ cm} \cdot \text{s}^{-1}$ 、 $P_{app} \text{ BL} \rightarrow \text{AP}$ 值为 $4.97 \times 10^{-7} \text{ cm} \cdot \text{s}^{-1}$ 、 P_{ratio} 值为 0.71,由于维拉帕米可使厚朴酚的上述 3 个指标分别变为 $9.18 \times 10^{-7} \text{ cm} \cdot \text{s}^{-1}$ 、 $4.59 \times 10^{-7} \text{ cm} \cdot \text{s}^{-1}$ 和 0.5,说明维拉帕米通过抑制 P -糖蛋白促进 Caco-2 细胞吸收厚朴酚,也说明厚朴酚可通过 P -糖蛋白被外排;小檗碱或黄连能促进 Caco-2 细胞吸收厚朴酚,抑制厚朴酚外排^[29]。厚朴酚虽然是水难溶性药物,但其溶出度高的制剂吸收是良好的。

张瑞涛等^[30]报道促透剂月桂草酮和薄荷醇均能促进厚朴酚的透皮吸收,但促透剂二乙二醇单乙醚却抑制厚朴酚的透皮吸收。

2.2 分布

袁成等^[7]报道大鼠单次 ig 厚朴甲醇提取物混悬液 5 mL(相当于每只大鼠 ig 厚朴酚 60.75 mg),厚朴酚可广泛分布于各种组织器官;ig 后 0.25 h 大鼠心、肝、脾、肺、肾、脑、胃、肠、肌肉、脂肪、睾丸、子宫中厚朴酚的平均浓度分别为 3.87、53.20、3.99、21.21、4.24、0.32、364、385、0.67、0.15、0.11、0.27 μg·g⁻¹; ig 后 1 h 除睾丸和子宫中药物浓度分别上升至 0.26、1.43 μg·g⁻¹,其他组织器官中的药物浓度均下降,其中心、肝、脾、肾、胃、脂肪中药物浓度下降明显,均下降 50% 以上,其中脂肪组织中测不到厚朴酚;ig 后 6 h 上述组织器官中厚朴酚浓度分别为 0.54、1.55、0.62、3.24、2.06、0、4.75、17.64、0.74、0、0.12、0.89 μg·g⁻¹,除肾和肌肉中药物浓度反而升高(其中肌肉中药物浓度达到 0.74 μg·g⁻¹ 反超药后 0.25 h 的 0.67 μg·g⁻¹)外,其他组织器官的药物浓度均下降,其中较 ig 后 0.25 h 药物浓度下降 80% 以上的组织器官有心、肝、脾、肺、脑、胃、肠、脂肪,脑和脂肪组织中均测不到厚朴酚,其中与药物排泄相关的肠、胃、肾、肺的原形药物厚朴酚浓度仍占据高位,提示可

能有相当可观数量的原形厚朴酚从胃肠道、肾、肺排出;并测得厚朴酚的大鼠血浆蛋白结合率为68.54%。

丁广宇^[14]也报道厚朴生品和厚朴姜制品甲醇提取物给大鼠ig后,其中含的厚朴酚均能分布在大鼠胃、小肠、大肠、心、肾、脾、肺、肝中,以ig后6 h进行比较,厚朴姜制品中的姜能增加厚朴酚在心、肾、脾、肺、肝中的含量,降低胃、小肠、大肠中的含量。说明姜可促进厚朴中的厚朴酚在心、肾、脾、肺、肝组织中的分布,降低在胃、小肠、大肠组织中的分布,提示姜有促进厚朴酚在胃肠道的吸收和向各组织分布的作用。给大鼠iv厚朴酚5 mg·kg⁻¹后,10 min即可在大鼠不同脑区(包括脑皮质、嗅球、海马、纹状体、小脑、脑干等)分布,且各脑区药物浓度之间无明显差异,此时厚朴酚脑内浓度大约是血浆中的4倍^[23]。

Liu等^[31]采用牛血清白蛋白在生理条件下进行荧光猝灭研究,测得厚朴酚与牛血清白蛋白在温度298、304、310 K时的结合常数分别为 6.799×10^5 、 5.540×10^5 、 4.344×10^5 L·mol⁻¹;厚朴酚白蛋白复合物与游离白蛋白的蛋白荧光量子数比分别为0.17、0.30、0.34;焓变为-28.53 kJ·mol⁻¹,熵变为15.88 J·mol⁻¹·K⁻¹,认为在厚朴酚与牛血清白蛋白的相互作用中疏水力起了主要作用且结合力强。

刘家琴等^[32]报道厚朴酚与人血清白蛋白的相互作用也是疏水力起了主要作用,两者在温度296、310、318 K时的结合常数分别为 2.256×10^5 、 2.072×10^5 、 1.98×10^5 L·mol⁻¹,焓变为-4.57 kJ·mol⁻¹,熵变为87.03 J·mol⁻¹·K⁻¹;厚朴酚在人血清白蛋白中的结合位置与色氨酸残基间的距离为2.34 nm,使人血清白蛋白中 α -螺旋结构含量从46.6%降到39.9%,并认为厚朴酚与人血清白蛋白中的C=O、C-N、N-H基团发生了相互作用。

袁成等^[21]报道给小鼠连续3个月ig厚朴甲醇提取物(相当于每天每只小鼠ig厚朴酚6.075 mg),测得ig单剂量、1、2、3个月的小鼠肾脏厚朴酚浓度分别为4.24、5.40、7.45、7.43 $\mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$,浓度随着用药天数的增加而提高,肾脏厚朴酚浓度于用药2个月达到峰值,表明厚朴酚能蓄积于肾脏,是厚朴酚长期用药致肾损伤的根本原因。

2.3 代谢与排泄

Nakazawa等^[33]报道大鼠ig厚朴水提物后可从大鼠尿中测得厚朴酚及其代谢物3-[2',6'-dihydroxy-5'-(2-propenyl)[1,1'-biphenyl]-3-yl]-(E)-2-propenoic

acid;在人口服厚朴水提物后从人尿中测得上述2种化学成分和二羟二氢厚朴酚。

黄彧等^[34-35]采用药物代谢酶细胞色素P450(CYP450)亚型酶特异性抑制剂,结合超高效液相色谱-高分辨质谱(UPLC-HRMS)研究50 mmol·L⁻¹厚朴酚在大鼠肝微粒体中的体外代谢产物,发现CYP2E1亚型酶可能是主导厚朴酚苯环羟基化代谢产物的亚型酶,CYP1A2和CYP2C是主导厚朴酚氧化代谢的亚型酶。反过来厚朴酚也能抑制CYP450中7种亚型酶的活性,作用30 min对CYP2C、CYP2D、CYP2E1、CYP2B6、CYP3A4的半数抑制浓度(IC₅₀)分别为41.48、65.42、67.93、28.46、52.36 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$,抑制CYP2A6和CYP1A2活性的IC₅₀均大于100 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$,因此与以上亚型代谢酶有关的药物联用时,可产生药物相互作用,抑制药物代谢。

张小梅^[13]报道大鼠ig厚朴酚后易被羟基化代谢,温肾咳喘片(内含厚朴酚)使羟基化厚朴酚的血药浓度相对于单用厚朴酚产生的羟基化厚朴酚明显下降,羟基化厚朴酚的达峰时间延长,即温肾咳喘片减少了厚朴酚的羟基化代谢,可能会增强厚朴酚药效和延长作用时间。

肖娟^[36]报道厚朴酚抑制大鼠肝微粒体CYP1A2活性的IC₅₀为10.0 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$,不影响CYP2E1活性,仅轻度抑制CYP3A和CYP2C活性;16 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 厚朴酚使底物乙氧基试卤灵、甲基磺丁脲和睾酮在大鼠肝微粒体中相对代谢清除率分别下降52%、37%、26%,并认为厚朴酚对CYP1A2活性的抑制作用属于竞争性抑制类型,抑制常数(K_i)为10.0 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。

刘澄铭等^[37]报道厚朴酚抑制大鼠肝微粒体CYP1A2和CYP2D以及人肝微粒体CYP1A2活性的IC₅₀分别为29.1、39.9、23.8 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$,抑制大鼠肝微粒体CYP3A和人肝微粒体CYP3A、CYP2D的IC₅₀均大于100 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。张培玉等^[48]报道厚朴酚抑制人肝微粒体CYP2C9、CYP2C8和大鼠肝微粒体CYP2C11的IC₅₀值分别为7.6、84.5、3.8 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$,抑制人肝微粒体CYP2E1、CYP2A6和大鼠肝微粒体CYP2C8、CYP2E1、CYP2A1/2的IC₅₀值均大于100 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。

张婷婷等^[39]报道厚朴酚抑制人肝微粒体CYP2C19活性的IC₅₀值为0.527 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$,K_i为0.449 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$,并认为厚朴酚是CYP2C19的非竞争性抑制剂。厚朴酚还能诱导人肝HepG2细胞表达CYP1A2和CYP3A4基因,不影响CYP2E1基因表达,轻度抑制CYP2D6的基因表达^[40]。给大鼠单

次iv厚朴酚10 mg·kg⁻¹能显著提高iv甲苯磺丁脲的AUC值29.1%,CL值降低19.4%;如果连续7 d每天iv厚朴酚10 mg·kg⁻¹反而使甲苯磺丁脲的AUC值降低26.9%,CL值升高49.7%,提示厚朴酚在单剂量时对CYP2C11有抑制作用,多次反复用药对CYP2C11有诱导表达作用^[22]。

肖玲等^[41]报道厚朴酚对多种葡萄糖醛酸转移酶具有较强的亲和力并抑制其活性,能显著抑制异丙酚在人肝、肾微粒体中的葡萄糖醛酸结合代谢反应,抑制过程均遵循混合抑制动力学模型, K_i 分别为0.1、0.2 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$,但不影响人肠微粒体中异丙酚的葡萄糖醛酸结合反应。

袁成等^[7,20]报道大鼠ig厚朴甲醇提取物(相当于每只大鼠每天ig厚朴酚60.75 mg)后0.25、1、8 h原形厚朴酚在尿中的平均浓度分别为0.05、0.09、0.41 mg·L⁻¹;药后24 h从尿中排出的原形厚朴酚占给药量的4.52%;从胆汁中排出的原形厚朴酚占给药量的1.64%,前4 h排出了总排出量的50%以上;药后24 h粪中排出的原形厚朴酚占给药量的44.85%,前4 h排出了总排出量的46%,提示给药量的40%以上的厚朴酚是经代谢途径最后排出体外,大约半数厚朴酚是以原形经胃肠道直接排出体外。

袁成等^[21]给小鼠连续3个月ig厚朴甲醇提取物(相当于每只小鼠每天ig厚朴酚6.075 mg),测得ig单剂量和1、2、3个月小鼠24 h尿中厚朴酚浓度分别为0.46、0.45、0.42、0.40 mg·L⁻¹,尿中浓度逐渐下降;24 h尿排出率分别为6.23%、5.45%、2.05%、1.86%,也逐渐下降;肾清除率分别为4.54、3.90、3.25、3.10 L·h⁻¹,也逐渐下降;尿中厚朴酚的消除半衰期分别为2.91、3.23、4.27、4.73 h,逐渐延长,也说明长期应用厚朴酚可导致厚朴酚尿排出减少,可致厚朴酚在体内(包括肾脏)蓄积,引起肾损伤。

3 结语

厚朴酚是一种疏水性联苯酚类结构的化合物,难溶于水,易溶于脂,在胃肠道吸收较差,但分布广泛,约50%口服剂量的厚朴酚经胃肠道排出体外,40%以上的厚朴酚经代谢后排出体外。对厚朴酚药动学研究多数集中在厚朴各种提取物、复方中药及厚朴酚混悬液中的厚朴酚,以及如何提高单次ig厚朴酚的 C_{max} 和AUC的制剂研究上,忽略厚朴酚长效制剂的药动学研究。厚朴酚作为中药的低毒有效成分^[42],往往可以长期治疗慢性病,如防治肿瘤

的复发和转移^[43]。可以利用厚朴酚本身在机体内的溶出度低的特性制成漂浮制剂或黏膜黏附制剂等长效制剂,延长其在体内的滞留时间而达到长效。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 斯金平,童再康,曾燕如.厚朴质量的研究[J].中国中药杂志,2000,25(8):466-469.
Si J P, Tong Z K, Zeng Y R. A study on bark quality of *Magnolia officinalis* Rehd. et Wils. [J]. Chin J Chin Mater Med, 2000, 25(8): 466-469.
- [2] 张明发,沈雅琴.中药厚朴及其有效成分厚朴酚与厚朴酚抗真菌和抗病毒药理作用研究进展[J].抗感染药学,2021,18(12):1724-1728.
Zhang M F, Shen Y Q. Research advances on pharmacologic effects in anti-fungus and anti-virus of *Magnolia Officinalis Cortex*, magnolol and honokiol [J]. Anti Infect Pharm, 2021, 18(12): 1724-1728.
- [3] 张明发,沈雅琴.和厚朴酚及厚朴酚抗肝癌、胆囊癌和胰腺癌的药理作用及其机制的研究进展[J].药物评价研究,2022,45(5):1003-1009.
Zhang M F, Shen Y Q. Research advances in pharmacologic effects and mechanism of honokiol and magnolol against liver cancer, gallbladder cancer and pancreatic cancer [J]. Drug Eval Res, 2022, 45(5): 1003-1009.
- [4] 张明发,沈雅琴.厚朴提取物、厚朴酚及和厚朴酚的抗炎作用及其机制研究进展[J].药物评价研究,2021,44(12):2739-2746.
Zhang M F, Shen Y Q. Research advances on anti-inflammation and their mechanism of extract, magnolol and honokiol from *Magnoliae Officinalis Cortex* [J]. Drug Eval Res, 2021, 44(12): 2739-2746.
- [5] 张明发,沈雅琴.厚朴提取物、厚朴酚及和厚朴酚的抗氧化和抗衰老药理作用研究进展[J].药物评价研究,2022,45(3):596-604.
Zhang M F, Shen Y Q. Research advances on antioxidation and anti-aging of extract, magnolol and honokiol from *Magnoliae Officinalis Cortex* [J]. Drug Eval Res, 2022, 45(3): 596-604.
- [6] 张明发,沈雅琴.厚朴及其有效成分的中枢抑制作用及机制的研究进展[J].抗感染药学,2022,19(1):5-9.
Zhang M F, Shen Y Q. Research advances on central inhibition and their mechanism of *Magnoliae Officinalis*

- Cortex and its active compositions [J]. *Anti Infect Pharm*, 2022, 19(1): 5-9.
- [7] 袁成, 梁爱君, 曾林, 等. 厚朴酚与和厚朴酚在大鼠体内的药代动力学 [J]. *解放军药学报*, 2003, 19(4): 258-261.
Yuan C, Liang A J, Zeng L, et al. Pharmacokinetics profile of magnolol and honokiol in Wistar rats [J]. *Pharm J Chin PLA*, 2003, 19(4): 258-261.
- [8] 蔡艳, 孙泽友, 童晓东. Solutol HS15对厚朴酚在MCT油溶液中溶解度、溶出度及口服生物利用度的影响研究 [J]. *江苏中医药*, 2017, 49(3): 73-75.
Cai Y, Sun Z Y, Tong X D. Effects of Solutol HS15 on solubility, dissolution rate and oral bioavailability of magnolol in MCT oil [J]. *Jiangsu J Tradit Chin Med*, 2017, 49(3): 73-75.
- [9] 李杰, 杨军辉, 蒋志涛, 等. 厚朴酚固体分散体的制备及生物利用度研究 [J]. *中草药*, 2019, 50(14): 3337-3343.
Li J, Yang J H, Jiang Z T, et al. Preparation and bioavailability of magnolol solid dispersions [J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2019, 50(14): 3337-3343.
- [10] 张晓千, 梁丽娜, 付金芳, 等. 厚朴酚PLGA纳米粒的制备及其体内药动学研究 [J]. *中成药*, 2020, 42(10): 2550-2555.
Zhang X Q, Liang L N, Fu J F, et al. Preparation and in vivo pharmacokinetics of magnolol PLGA nanoparticles [J]. *Chin Tradit Patent Med*, 2020, 42(10): 2550-2555.
- [11] 梁永焯. 胡椒对葛根、厚朴有效成分的药动学影响研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2015.
Liang Y Z. The effect of pepper on the pharmacokinetics of piperine and magnolol in rats [D]. Guangzhou: Guangzhou University of Chinese Medicine, 2015.
- [12] 王星晨, 勾楠, 郑东梅, 等. 基于药代动力学研究厚朴-苦杏仁配伍在大鼠体内的相互作用 [J]. *中南药学*, 2021, 19(5): 808-813.
Wang X C, Gou N, Zheng D M, et al. Interactions between *Magnolia Officinalis Cortex* and *Armeniacae Semen Amarum* based on pharmacokinetics in rats [J]. *Cent South Pharm*, 2021, 19(5): 808-813.
- [13] 张小梅. 温肾咳喘片对CYP450基因表达的影响及其大鼠体内药物代谢、代谢组学分析 [D]. 广州: 广东药学院, 2012.
Zhang X M. Effect of Wenshen Kechuan Tablet on cytochrome P450 gene expression and the pharmacokinetic, metabonomics study in rats [D]. Guangzhou: Guangdong Pharmaceutical University, 2012.
- [14] 丁广宇. 厚朴生品及炮制品质量标准、药代动力学和组织分布研究 [D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2011.
Ding G Y. Study on the quality standards, pharmacokinetics and tissue distribution of *Magnoliae Officinalis Cortex* and processed products [D]. Shenyang: Liaoning University of Chinese Medicine, 2011.
- [15] 马俊, 冯端浩. LC-MS/MS法测定舒肝平胃丸中厚朴酚在大鼠体内的血药浓度及其药动学研究 [J]. *药物分析杂志*, 2011, 31(2): 322-325.
Ma J, Feng D H. LC-MS/MS determination of magnolol concentration in rat plasma and study on its pharmacokinetics [J]. *Chin J Pharm Anal*, 2011, 31(2): 322-325.
- [16] 姜丽, 余兰彬, 张启云, 等. 基于UPLC-MS/MS大承气汤多种活性成分大鼠体内药动学研究 [J]. *中草药*, 2015, 46(19): 2908-2915.
Jiang L, Yu L B, Zhang Q Y, et al. In vivo pharmacokinetic study on several active components of Dachengqi Decoction in rats by UPLC-MS/MS [J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2015, 46(19): 2908-2915.
- [17] 马莎莎, 邵玉凤, 吴祥猛, 等. LC-MS/MS法研究厚朴酚与和厚朴酚在大鼠体内的药动学行为 [J]. *质谱学报*, 2013, 34(1): 23-28, 34.
Ma S S, Shao Y F, Wu X M, et al. The pharmacokinetics of magnolol and honokiol in rats by LC-MS/MS [J]. *J Chin Mass Spectr Soc*, 2013, 34(1): 23-28, 34.
- [18] 吴巧凤, 严云良, 鲁银均. 黄连香薷饮中4种成分在大鼠血浆中的药动学行为 [J]. *中成药*, 2018, 40(6): 1278-1282.
Wu Q F, Yan Y L, Lu Y J. Pharmacokinetic behaviors of four constituents in Huanglian Xiangru Decoction in rat plasma [J]. *Chin Tradit Patent Med*, 2018, 40(6): 1278-1282.
- [19] 唐倩. 厚朴温中汤质量控制方法及厚朴酚药动学研究 [D]. 沈阳: 沈阳药科大学, 2008.
Tang Q. Studies on quality control of Houpuwenzhoangtang and pharmacokinetic of magnolol [D]. Shenyang: Shenyang Pharmaceutical University, 2008.
- [20] 袁成, 杜昆, 朱丽清, 等. 高效液相色谱法同时测定血清和尿中厚朴酚与和厚朴酚 [J]. *色谱*, 2000, 18(3): 229-231.
Yuan C, Du K, Zhu L Q, et al. Simultaneous determination of magnolol and honokiol in serum and urine by high performance liquid chromatography [J]. *Chin J Chromat*, 2000, 18(3): 229-231.
- [21] 袁成, 贾暖, 曾林, 等. 厚朴提取物长期灌胃对小鼠肾脏的损害作用 [J]. *药学服务与研究*, 2003, 3(3):

- 156-159.
- Yuan C, Jia N, Zen L, et al. Impairment of kidney induced by methanol extract of *Magnolia officinalis* after single or chronic administration in mice [J]. Pharm Care Res, 2003, 3(3): 156-159.
- [22] 张加敏, 李 静, 刘澄铭, 等. 厚朴酚对CYP2C11探针药物甲苯磺丁脲在大鼠体内药动学的影响 [J]. 中药药理与临床, 2018, 34(6): 42-46.
- Zhang J M, Li J, Liu C M, et al. The effect of magnolol on pharmacokinetics of tolbutamide (the probe of CYP2C11) in rats [J]. Pharmacol Clin Chin Mater Med, 2018, 34(6): 42-46.
- [23] Tsai T H, Chou C J, Chen C F. Pharmacokinetics and brain distribution of magnolol in the rat after intravenous bolus injection [J]. J Pharm Pharmacol, 1996, 48(1): 57-59.
- [24] Tsai T H, Chou C J, Chen C F. Disposition of magnolol after intravenous bolus and infusion in rabbits [J]. Drug Metab Dispos, 1994, 22(4): 518-521.
- [25] 丁婉萍, 唐 星, 陶秀梅. 厚朴提取物中主要成分的小肠吸收特性 [J]. 沈阳药科大学学报, 2003, 20(6): 399-401.
- Ding W P, Tang X, Tao X M. Absorptive feature of honokiol and magnolol in the rat's intestines [J]. J Shenyang Pharm Univ, 2003, 20(6): 399-401.
- [26] 牛晓晨, 程林忠, 李 青. 厚朴酚与和厚朴酚在大鼠不同肠道中的吸收情况及与药物浓度关系 [J]. 中药材, 2015, 38(4): 817-820.
- Niu X C, Cheng L Z, Li Q. Relation the concentration of magnolol and honokiol to absorption in various segments of intestine [J]. J Chin Med Mater, 2015, 38(4): 817-820.
- [27] 黄立华, 王 建, 吴明权, 等. 远志、厚朴配伍对其活性成分在大鼠肠段吸收的影响 [J]. 中成药, 2015, 37(4): 739-745.
- Huang L H, Wang J, Wu M Q, et al. Active elements from Yuanzhi and Houpo, and their intestinal absorption due to the combined use [J]. Chin Tradit Patent Med, 2015, 37(4): 739-745.
- [28] Wu A G, Zeng B, Huang M Q, et al. The absorption and transport of magnolol in Caco-2 cell model [J]. Chin J Integr Med, 2015, 37(4): 739-745.
- [29] 吴安国. 黄连厚朴配伍主要活性成分在Caco-2细胞模型中的吸收与转运研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2011.
- Wu A G. Study on the absorption and transport of main chemical compounds of the compatibility of *Coptis* and *Magnolia* in Caco-2 cell model [D]. Guangzhou: Guangzhou University of Chinese Medicine, 2011.
- [30] 张瑞涛, 吴振刚, 赵 军, 等. 厚朴酚与和厚朴酚透皮吸收的差异性 [J]. 医药导报, 2018, 37(6): 654-658.
- Zhang R T, Wu Z G, Zhao J, et al. Difference of transdermal absorption between magnolol and honokiol [J]. Herald Med, 2018, 37(6): 654-658.
- [31] Liu J, Tian J N, Zhang J, et al. Interaction of magnolol with bovine serum albumin: A fluorescence-quenching study [J]. Anal Bioanal Chem, 2003, 376(6): 864-867.
- [32] 刘家琴, 田建袞, 谢建平, 等. 厚朴酚与人血清白蛋白的相互作用研究 [J]. 分析化学, 2006, 34(4): 557-560.
- Liu J Q, Tian J N, Xie J P, et al. Research on interaction of magnolol with human serum albumin [J]. Chin J Anal Chem, 2006, 34(4): 557-560.
- [33] Nakazawa T, Yasuda T, Ohsawa K. Metabolites of oral administered *Magnolia officinalia* extract in rats and man and its antidepressant-like effects in mice [J]. J Pharm Pharmacol, 2003, 55(11): 1583-1591.
- [34] 黄 彧, 刘春明, 吴 桐, 等. 超高效液相色谱-高分辨质谱分析大鼠肝微粒体中厚朴酚与和厚朴酚的体外代谢 [J]. 分析科学学报, 2019, 35(2): 145-151.
- Huang Y, Liu C M, Wu T, et al. Analysis of in-vitro metabolism of magnolol and honokiol in rat liver microsomes by ultra-high performance liquid chromatography-high resolution mass spectrometry [J]. J Analyt Sci, 2019, 35(2): 145-151.
- [35] 黄 彧, 吴 桐, 刘春明, 等. 探针药物法评价厚朴酚、和厚朴酚对大鼠肝微粒体中CYP450酶的抑制作用 [J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(4): 392-396.
- Huang Y, Wu T, Liu C M, et al. Probe drug assay for the inhibitory effect of magnolol and honokiol on CYP450 enzyme in rat liver microsomes [J]. Chin J Mod Appl Pharm, 2019, 36(4): 392-396.
- [36] 肖 娟. 厚朴酚与和厚朴酚对大鼠肝脏CYP450酶活性的影响及抑制类型研究 [D]. 武汉: 湖北大学, 2012.
- Xiao J. Effect and inhibitory type of magnolol and honokiol on the activities of CYP450 isozymes of rats in vitro [D]. Wuhan: Hubei University, 2012.
- [37] 刘澄铭, 职文倩, 任 静, 等. 和厚朴酚、厚朴酚、栀子苷、绿原酸和黄芪甲苷对人和大鼠体外CYP1A2、CYP3A和CYP2D的抑制作用 [J]. 中国现代应用药学, 2016, 33(7): 871-875.
- Liu C M, Zhi W Q, Ren J, et al. In vitro inhibitory effects of honokiol, magnolol, geniposide, chlorogenic acid, and astragaloside IV on CYP1A2, CYP3A and CYP2D activity in human and rats [J]. Chin J Mod Appl Pharm, 2016, 33(7): 871-875.

- [38] 张培玉, 任 静, 职文倩, 等. 和厚朴酚等五种中药有效成分对CYP酶活性的体外抑制作用 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2017, 22(8): 922-926.
- Zhang P Y, Ren J, Zhi W Q, et al. Inhibition of CYP450 activity by honokiol and other four components of Chinese traditional medicine *in vitro* [J]. Chin J Clin Pharmacol Ther, 2017, 22(8): 922-926.
- [39] 张婷婷, 马 敏, 刘 涛, 等. 厚朴酚与和厚朴酚对药物代谢酶CYP2C19活性影响 [J]. 青岛大学学报: 医学版, 2018, 54(6): 699-702.
- Zhang T T, Ma M, Liu T. et al. Effect of magnolol and honokiol on the activity of the drug-metabolizing enzyme CYP2C19 [J]. J Qingdao Univ: Med Sci, 2018, 54(6): 699-702.
- [40] 张小梅, 冯毅凡, 陈耕夫, 等. 温肾咳喘片主要成分对HepG2细胞中CYP相关基因表达的影响 [J]. 中国生物化学与分子生物学报, 2012, 28(1): 79-85.
- Zhang X M, Feng Y F, Chen G F, et al. Effect of fine components of Wenshen Kechuan Tablet on CYP related gene expression in HepG2 cells [J]. Chin J Biochem Mol Biol, 2012, 28(1): 79-85.
- [41] 肖 玲, 吴 彦, 朱亮亮. 厚朴酚抑制异丙酚葡萄糖醛酸转移代谢的组织差异研究 [J]. 中国药学杂志, 2016, 51(18): 1596-1599.
- Xiao L, Wu Y, Zhu LL. Tissue related differences with inhibition of magnolol on propofol glucuronidation [J]. Chin Pharm J, 2016, 51(18): 1596-1599.
- [42] 高 崎, 卢广玉, 徐冠申. 厚朴酚的毒性研究 [J]. 中药药理与临床, 1985, 1(1): 208.
- Gao Q, Lu G Y, Xu G S. Study on toxicity of magnolol [J]. Pharmacol Clin Chin Mater Med, 1985, 1(1): 208.

[责任编辑 李红珠]