

中药缓释制剂药动学的研究现状

陈丽华, 冯 怡, 徐德生*

(上海中医药大学, 上海 201203)

摘 要:从血药浓度法、生物效应法及其相结合的 PK-PD 模型等研究方法方面综述了中药缓释制剂药物动力学近年来的研究现状; 对其在物质基础研究、整体观认识及质量评价体系建立中存在的问题进行了分析, 表明中药缓释制剂药物动力学研究处于探索阶段, 其理论体系和研究方法有待于进一步完善和发展; 通过药动学的研究, 探索体内释放过程, 有助于促进中药缓释制剂的发展, 对推动中医药现代化进程具有重要意义。

关键词: 中药; 缓释制剂; 药动学

中图分类号: R283.3

文献标识码: A

文章编号: 0253-2670(2006)10-1590-05

Present situation of pharmacokinetic study on sustained-release preparation of Chinese materia medica

CHEN Li-hua, FENG Yi, XU De-sheng

(Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China)

Key words: Chinese materia medica; sustained release preparation; pharmacokinetics

缓释制剂是给药系统研究的一个重要部分, 是口服药物在规定释放介质中, 按要求缓慢地非恒速释放的一种制剂。它可按需要在预定时间内向人体提供适宜的血药浓度, 使人体维持此种血药浓度达较长的时间, 从而减少服药次数, 避免了普通制剂由于频繁给药而产生的血药浓度“峰谷”现象, 不良反应较小。中药药动学是在中医理论指导下, 借助于动力学原理和现代分析手段, 研究中药活性成分、有效部位、单味中药和中药复方在体内吸收、分布、代谢、排泄的动态变化规律和量-效关系。研究方法主要有血药浓度法和生物效应法。在中药缓释制剂研究中, 药物动力学贯穿于全过程。通过中药缓释制剂药物动力学研究, 探索中药的体内释放过程, 对缓释制剂设计相关的药动学参数并进行测定, 指导中药缓释制剂处方的设计、制备工艺的优化和辅料的筛选, 拟定临床给药方案, 对中药缓释制剂的研究具有很大的推动作用。本文综述了近年来中药缓释制剂药动学的研究现状。

1 研究方法

1.1 血药浓度法: 该法是针对有效成分明确的中药而进行的药物动力学研究, 与化学药物的药动学研究原理、方法相似, 通过在给药后不同时间抽血测定活性成分的血药浓度, 使用相关软件计算各种药动学参数, 拟合药-时曲线, 确定药动学模型, 以此来反映中药缓释制剂药动学规律。

1.1.1 中药有效成分缓释制剂的药物动力学: 近年来采用血药浓度法研究中药有效成分缓释制剂药动学的报道日益增多, 主要集中在肿瘤、心血管治疗药物等方面; 研究较多的成分有生物碱类、黄酮类、萜类、皂苷类、醇、醛及酮类等,

其中最为代表的研究成分有喜树碱、紫杉醇、伪麻黄碱、苦参碱等。

阎昭等^[1]应用 HPLC 考察注射用纳米羟基喜树碱(hydroxy camptothecine, HCPT)静脉推注给药后, 家兔血浆药物浓度随时间变化趋势和药动学参数, 并与注射用 HCPT 进行比较, 评价纳米 HCPT 药动学特性。结果注射用 HCPT 家兔耳静脉单次推注给药符合 $1/C^2$ 权重的二室模型, 而注射用纳米 HCPT 符合 $1/C^2$ 权重的三室模型。注射用 HCPT 的血浆 C_{max} 是同剂量纳米 HCPT 的 3 倍, AUC 也是纳米 HCPT 的 2~3 倍。同剂量下, HCPT 的纳米粉针组 V_z 均大于粉针组, 纳米粉针消除半衰期($t_{1/2\beta}$)较冻干粉针延长。注射用纳米 HCPT 在家兔体内的药动学特性与普通粉针比较发生显著变化, 表明 HCPT 纳米粉针可能比普通粉针更快、更多的分布到组织内, 在体内存留时间更长。Sun 等^[2]对纳米粒子表面进行适当装饰, 将羟基喜树碱制成 PBCA 纳米粒并用 PVP 包被, 可具有肝靶向缓释作用, 其药动学研究表明在兔体内的药-时曲线符合二室模型。龚明涛等^[3]采用 HPLC-荧光检测法测定大鼠血浆中 10-羟基喜树碱酸盐及其内酯, 结果 10-羟基喜树碱水针和纳米乳两种制剂大鼠 iv 给药后总药物的 AUC 无显著性差异, 与水针相比, 10-羟基喜树碱制备成纳米乳制剂后可提高大鼠体内药理活性较高的内酯形式的血药浓度。李珏娟等^[4]采用高温乳化蒸发-低温固化法制备 9-硝基喜树碱半固体脂质纳米粒, 分别用半固体脂质纳米粒和溶液对大鼠 iv 给药, 测得体内药物动力学参数, 结果显示半固体脂质纳米粒可明显改善溶液个体差异大

收稿日期: 2006-03-08

作者简介: 陈丽华(1972—), 女, 副研究员, 博士研究生, 从事药物新剂型与新技术研究。

Tel: (021)51322491 E-mail: chly98@tom.com

* 通讯作者 徐德生 Tel: (021)51322493

的缺点,其AUC为对照溶液的4倍, $t_{1/2}$ 为12倍,表明体循环时间延长,提高生物利用度。Yang等^[5]采用HPLC-荧光检测法考察了口服喜树碱固体脂质纳米粒的体内分布。

张景勋等^[6]采用逆相蒸发法制备紫杉醇磁性长循环脂质体,以提高紫杉醇的疗效并降低其不良反应,结果紫杉醇磁性长循环脂质体在兔体内药动学符合三室模型。体内分布研究表明紫杉醇磁性长循环脂质体对小鼠EMT-6肿瘤生长均有较明显的抑制作用,抑瘤作用较紫杉醇注射液提高;同时可降低药物对心、肺、肾等器官的毒性。紫杉醇磁性长循环脂质体不同给药途径均有一定的肿瘤靶向性和缓释长效作用。张学农等^[7]以紫杉醇注射液为对照,研究紫杉醇自微乳在大鼠体内的药动学。紫杉醇自微乳注射剂与紫杉醇注射液大鼠尾iv后体内血浆药物浓度数据经模型拟合均符合二室模型,大鼠体内平均滞留时间分别为3.89、2.52h,自微乳延长药物在大鼠体内的滞留时间。何蕾^[8]研究紫杉醇注射剂及自制紫杉醇纳米乳剂在大鼠体内的药动学。大鼠iv自制紫杉醇纳米乳剂及注射液后的药-时曲线均符合二室模型,显示紫杉醇纳米乳剂较注射液毒性降低,可在一定程度上延长药物在大鼠体内的循环时间。

此外,有关学者对伪麻黄碱缓释片剂^[9,10]、苦参碱缓释片及乳膏^[11,12]、水飞蓟素固体脂质纳米粒^[13]、冬凌草甲素固态类脂质纳米粒^[14]、金雀异黄酮壳聚糖微球胶囊^[15]、甘草酸单铵脂质体^[16]、磷酸川芎嗪缓释片^[17]等药动学进行了研究,具有较好的缓释作用。

1.1.2 中药有效部位缓释制剂的药物动力学:向大雄等^[18]研究了葛根总黄酮生物黏附性缓释片和普通片在犬体内的药动学与生物利用度,葛根素血药浓度变化符合一级吸收一室模型,葛根总黄酮缓释片在犬体内表现出较好的缓释特性,主要药动学参数发生了变化,生物黏附材料改变了总黄酮在体内的吸收、分布与代谢行为,明显延长了总黄酮在动物体内的存留时间,具有较好的滞留和缓释作用;生物利用度也明显高于普通片,为临床合理运用该药提供实验依据。郭建平^[19]比较了葛根黄酮滴丸和愈风宁心片在家兔体内的释放过程,并进行药动学研究,体内药-时过程均为二室模型,葛根黄酮滴丸AUC₀₋₂₄为愈风宁心片的2倍,达峰时间愈风宁心片则是葛根黄酮滴丸的2倍,葛根黄酮滴丸绝对生物利用度203.5%,葛根黄酮滴丸具有可提高生物利用度、快速释药的特点。江永南等^[20]研究淫羊藿黄酮及其磷脂复合物中淫羊藿苷在SD大鼠体内药动学,药-时过程均符合一级动力学模型,二者血浆药物浓度有非常显著的差异,药时曲线下的面积也有显著性差异,表明淫羊藿黄酮磷脂复合物可明显改善淫羊藿苷在大鼠体内的吸收,有效提高淫羊藿中淫羊藿苷的生物利用度。沈央等^[21]采用薄膜分散法制备三七总皂苷(*Panax notoginseng* saponins, PNS)脂质体,肺部滴注给药考察脂质体在大鼠体内的药动学行为,结果PNS脂质体经大鼠肺部滴注给药后,体内人参皂苷Rb₁的药动学参数分别为 $t_{1/2\alpha}=7.00$ h, $t_{1/2\beta}=27.72$ h,AUC=2218.9 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$,绝对生物利用度为70.14%,PNS脂质体延长

PNS在血中循环的时间,提高了经血管外给药途径的PNS生物利用度。王建明等^[22]应用Wistar大鼠研究了苦参总碱贴片经皮给药后的体内药物动力学,以血中苦参碱和氧化苦参碱浓度之和代表苦参总碱,结果表明苦参总碱在体内为二室模型一级吸收过程。

1.1.3 中药复方缓释制剂的药物动力学:麝香保心pH依赖型梯度释药微丸^[23,24]是由麝香、人参、蟾酥、冰片等7味药材制成的具有pH依赖性质的复方中药缓释制剂,体内药动学实验结果表明麝香保心丸中冰片的体内过程为双隔室模型,能迅速吸收并很快消除;麝香保心pH依赖型梯度释药微丸中冰片的体内过程较为复杂,药时曲线出现了双峰或三峰现象, t_{max} 与原剂剂相近,而 C_{max} 明显降低,相对生物利用度为96%,缓释胶囊中的冰片和人参总皂苷在体外可同步缓释,在体内具有pH依赖性崩解溶解的特性,冰片作为指标性成分具有梯度缓释的药动学特点。Tang等^[25]制备冠心苏合pH依赖型梯度释药胶囊,采用血药浓度及血清药理学方法进行药动学实验,与丸剂相比,相对生物利用度分别为95.62%和121.82%,表明冠心苏合pH依赖型梯度释药胶囊与丸剂在体内的吸收、分布、消除颇为相似。李大平^[26]研究双黄连粉针剂的主要有效成分黄芩苷的药动学,采用反相高效液相法,对iv双黄连粉针剂的家兔血药浓度进行检测,对所得数据用3P87程序进行分析,结果家兔体内黄芩苷的血药浓度随时间的变化符合开放式二室模型,在家兔体内为快速分布,缓慢消除的过程。

1.2 生物效应法:生物效应法主要适用于有效成分尚不明确的中药及复方,包括药理效应法、毒理效应法、微生物法等。由于中药复方化学成分复杂、有效成分不明确以及体内作用机制不清楚等特点,难于选择明确的指标成分进行药动学研究,用生物效应法研究其药动学规律,对于阐明中药缓释制剂体内过程具有一定的意义。

1.2.1 药理效应法:是以药物的药理效应强度为测定指标,通过将剂量-效应关系和时间-效应关系转换为时间-剂量关系,从而求出药物动力学参数的方法。选择合适的药理效应指标是该法的关键,原则上应是该药的主要作用,与临床适应证一致,并且应直观、灵敏、可定量测定。

麝香保心pH依赖型梯度释药微丸^[24]以增加大鼠心肌营养性血流量的药理效应为指标,探讨其和麝香保心丸的药效动力学参数。结果麝香保心pH依赖型梯度释药微丸和麝香保心丸的平均效应维持时间分别为5.05、2.33h,效量平均滞留时间分别为7.70、3.21h;麝香保心pH依赖型梯度释药微丸的效量相对生物利用度104.03,表明其在体内具有起效迅速、药效持久、缓和的特征。李凤前等^[27]以平均肺动脉压力为考察指标,评价肺靶向缓释己甲素微囊的体内外缓释的相关性,结果表明体外释药百分数与体内平均肺动脉压下降百分数之间呈极显著的正相关性。

1.2.2 毒理效应法:该法将药动学中血药浓度多点动态测定的原理与动物急性死亡率测定药物蓄积性的方法结合起来,以估测药物体存率和表现半衰期来研究中草药物动力学

的方法。该法于 20 世纪 80 年代初由我国学者赫梅生等提出,20 世纪 90 年代又出现了 LD₅₀ 补量法,主要适用于药理和毒理效应为同一成分或有效部位产生的药材或复方。

高晓黎等^[28]研究去氢骆驼蓬碱(harmine, HAR)静脉注射乳剂在大鼠体内的药动学和小鼠体内的组织分布;以其水溶液为对照,对静脉注射乳剂的毒性进行了考察。经药动学和组织分布研究表明,将 HAR 制成静脉注射乳剂后,在动物体内的药动学行为有所改变,有效地降低了药物在脑的分布,提高了药物在肝、脾、淋巴系统的分布;其乳剂的 LD₅₀ 大于水溶液,将 HAR 制成静脉注射乳剂可改变 HAR 体内过程,降低其神经系统不良反应。

1.2.3 微生物法:又称琼脂扩散法,具有抗菌活性的中药复方制剂可选用适宜的试验菌株,利用微生物法测定血液或尿样品的浓度,然后拟合模型计算药物动力学参数。其基本原理:抗菌成分产生的抑菌环大小与其浓度对数成线性关系,参照对照品的浓度与抑菌环大小的标准曲线,可测知待测样品的浓度。微生物法简单易行,测定指标直接反映药效,但由于中药复方干扰因素较多,体内有效成分浓度低,抑菌效果不明显,故此法在中药药动学研究中应用较少。

1.3 血药浓度法与生物效应法结合的 PK-PD 模型:在中药药动学研究中,由于化学成分非常复杂,以其中的一个或几个化学成分作为检测指标,测得的药动学特征不一定能代表整方的体内过程。虽然药理效应法从整体上反映该制剂的动力学特征,但也存在缺点:(1)准确性较差。生物个体差异大,测定方法准确度和精密性差,测定的参数具有一定的表现性;(2)观察指标的问题。由于中药具有多作用的特点,实际上以某种药理效应强度为指标也并不能反映该制剂的动力学特征;指标不同,所得药动学参数有较大差异。因此近年来研究人员开始采用 PK-PD 模型进行中药药动学研究,主要有血药浓度法与药理效应法 PK-PD 模型、血药浓度法与毒理效应法 PK-PD 模型。PK-PD 模型将时间、浓度和效应结合起来,更加准确地评价药物在体内的动力学过程和产生药理效应的动态变化,正逐渐成为中药药动学研究的热点方法。

吴云娟等^[29]研究三七总皂苷鼻腔用粉雾剂以混悬液形式给药后在大鼠体内的药动学过程,表明 Rgl 在大鼠体内的过程符合二室模型,其绝对生物利用度为 103.56%;对大鼠急性缺血性心肌梗死及沙鼠脑缺血再灌注所引起的脑水肿和脑卒中症状均具有明显的缓解作用,且呈剂量依赖性,剂量越高,保护作用越强,证明三七总皂苷鼻腔给药制剂具有很好的开发前景。殷殿书等^[30]在实验中以紫杉醇临床制剂为对照,比较了以透明质酸为载体材料制备紫杉醇透明质酸冻干制剂在大鼠体内的药动学行为,大鼠 iv 冻干制剂和紫杉醇注射剂的药-时曲线符合二室模型,冻干制剂的 AUC 大于注射剂,而 CL 小于注射剂,说明在同样剂量条件下,冻干制剂在体内消除速度较慢并保持较高的血药浓度,从而提高药物的疗效,与药效学实验结果相一致。袁琼英等^[31]研究健康志愿者口服甘草甜素脂质体(glycyrrhizin liposome, GL-L)和甘草甜素(glycyrrhizin, GL)片剂后的药动学,po GL-L

后血中甘草酸(GA)的 C_{max} 和 AUC 明显高于 po GL 片剂;动物实验表明 GL-L 对四氯化碳所致的急性肝损伤具有保护作用,且能减轻肝中 I 和 II 型胶原的沉积而防止肝纤维化形成,效果优于 GL 片剂。说明脂质体可促进 GL 转化为 GA 和促进 GA 的吸收。采用以有效成分没食子酸为指标的药动学和 CCl₄ 肝损伤模型,选用与降酶作用直接相关的血清中丙氨酸氨基转移酶(ALT)为指标的药效动力学相结合的方法,考察肝苏缓释胶囊药动学与药效动力学的相关性,结果表明肝苏缓释胶囊在体内外有较好的缓释作用,PK-PD 有较好的相关性,从而更客观地反映了肝苏缓释胶囊在体内的降酶作用^[32]。

2 存在的问题

中药药动学研究已涉及以中药有效成分、有效部位为原料的缓释制剂及中药复方缓释制剂。但由于中药成分复杂,其药物动力学研究面临许多问题。

2.1 物质基础研究:由于大多数中药治疗作用的物质基础不清楚,许多中药中已知的化学成分在体内运转过程中发生较大变化,即使是单味中药或复方的有效部位或有效部位群其成分亦相当复杂,使中药缓释制剂药动学研究的难度加大,明确中药物质基础是其研究的前提。

2.2 整体观认识:中药是一个复杂系统,现代药理学研究已初步证明其药效的发挥是多种化学成分相互所产生的综合效果,如何用药物动力学方法认识中药的整体作用,国内产生了一些研究理论和研究方法,如血清药理学、证治药动学和脾主药动学理论假说,及应用 PK-PD 结合分析研究方法等,因而整体观是中药缓释制剂药动学研究的特点和应遵循的指标思想。

2.3 质量评价体系的建立:在整个质量评价体系中,应注重缓释效果评价体系的建立,包括体内外释药的相关性测定和体内药动学的评价。所选择的指标成分在制剂中量应稳定,能够建立符合生物样品分析要求的体内药物测定方法。

3 研究展望

3.1 有助于中药缓释制剂处方的设计、制备工艺的优化和辅料的筛选:药动学对中药缓释制剂处方设计、工艺改进和辅料筛选具有重要指导意义。如对本水飞蓟素脂质体纳米粒动物体内的生物利用度研究表明固体脂质体纳米粒是提高难溶性药物口服生物利用度的良好载体^[18];以淫羊藿苷为指标,比较淫羊藿黄酮与其磷脂复合物中淫羊藿苷的动力学,为用磷脂作辅料制备淫羊藿制剂,提高药物的生物利用度提供理论依据^[20];紫杉醇包封在微乳的油相中,能延长紫杉醇自微乳在大鼠体内的滞留时间^[7]。

3.2 有助于中药缓释制剂剂型筛选:对中药缓释制剂在机体内动态变化与作用规律进行研究,妥善设计中中药缓释制剂剂型,以使药物选择性地到达靶器官,并在必要的时间内维持在一定水平,从而提高药物疗效,减少不良反应。采用羟基萆薢碱纳米针与冻干粉针平行比较的方法研究纳米剂型的药动学特征,表明羟基萆薢碱纳米针可能比冻干粉针更快、更多的分布到组织内,在体内存留时间更长^[1];比较三七总皂苷脂质体和

三七总皂苷溶液在大鼠体内的药动学情况,探讨其肺部给药的可行性^[21];苦参碱膏剂的动物药动学研究说明苦参碱以零级动力学透过皮肤,若增大给药量,平稳期还可延长,为苦参碱的经皮吸收制剂的应用提供客观依据^[12]。

3.3 有助于中药缓释制剂内在质量的评价:对紫杉醇透明质酸冻干制剂及微乳的药动学研究表明,冻干制剂及微乳的AUC大于注射剂,而CL小于注射剂,均说明在同样剂量条件下,冻干制剂及微乳在体内消除速度较慢并保持较高的血药浓度,从而提高药物的疗效^[7,30];制备了一种毒性较小的紫杉醇纳米乳剂,考察了其在大鼠体内的药动学,并将其与市售紫杉醇注射液进行比较^[8];葛根黄酮滴丸和愈风宁心片在兔体内的药-时曲线、AUC_{0~24}、C_{max}、t_{max}均有显著性差异,提示葛根黄酮滴丸具有提高生物利用度、快速释药的特点,该实验为葛根黄酮滴丸体内质量评价和剂型改变提供一定的科学依据^[19]。

3.4 有助于新药开发,为新药的研制开发提供依据:通过中药药物动力学研究,可进一步阐明其作用机制,为药物的结构改造指明方向,其研究结果将作为中药新药剂型和给药途径设计的基础。如羟基喜树碱水针和纳米乳两种制剂静脉给药后在大鼠体内分布迅速,代谢很快,MRT仅为10 min左右,可考虑对乳剂进行进一步修饰,制备成缓释制剂以进一步提高靶向性并减少不良反应。

4 结语

目前中药缓释制剂多为中药有效成分制剂,药动学研究也大多为中药有效成分缓释制剂的药动学,应积极开展中药复方缓释制剂研究,探索其体内释放过程。且药动学的发展还有赖于新技术、新方法以及相关学科的应用。通过药动学的研究,促进中药缓释制剂的发展。

References:

- [1] Yan Z, Jiao J J, Zhao G C, et al. Pharmacokinetics comparison between 10-hydroxycamptothecin nanoparticle injection and common injection in rabbits [J]. *Chin J Clin Pharmacol Ther* (中国临床药理学与治疗学), 2005, 10(3): 281-285.
- [2] Sun X, Wu F, Lu W, et al. Sustained-release hydroxycamptothecin polybutylcyanoacrylate nanoparticles as a liver targeting drug delivery system [J]. *Pharmazie*, 2004, 59(10): 791-794.
- [3] Gong M T, Zhang J S, Dai X M. Pharmacokinetics of hydroxycamptothecin microemulsions in rats [J]. *J China Pharm Univ* (中国药科大学学报), 2004, 35(4): 324-327.
- [4] Li J C, Fang X L, Sha X Y, et al. Preparation of 9-nitrocamptothecin semi-solid lipid nanoparticles and pharmacokinetics in rats [J]. *Chin J Pharm* (中国医药工业杂志), 2004, 35(10): 599-602.
- [5] Yang S, Zhu J, Lu Y, et al. Body distribution of camptothecin solid lipid nanoparticles after oral administration [J]. *Pharm Res*, 1999, 16(5): 751-755.
- [6] Zhang J Q, Zhang Z R, Qin S R, et al. Study on long circulating magnetoliposome entrapped paclitaxel [J]. *Chin Pharm J* (中国药理学杂志), 2003, 38(7): 520-522.
- [7] Zhang X R, Tang L H, Yan X Y, et al. Preparation of paclitaxel self-emulsification microemulsion and its pharmacokinetics in rats [J]. *Chin J New Drugs Clin Rem* (中国新药与临床杂志), 2005, 24(4): 294-298.
- [8] He L, Wang G L, Zhang Q. Studies on hypersensitivity and pharmacokinetics of paclitaxel microemulsion [J]. *Acta Pharm Sin* (药理学学报), 2003, 38(3): 227-230.
- [9] Wang W P, Gu Z L, Ni K Y, et al. HPLC determination of pseudoephedrine hydrochloride in dog plasma and the preliminary pharmacokinetic study of compound pseudoephedrine cetirizine sustained release tablets [J]. *Chin Pharm J* (中国药理学杂志), 2005, 40(7): 535-537.
- [10] Zhong M K, Shi X J, Zhang J H, et al. Pharmacokinetics of pseudoephedrine sustained release tablet in health volunteers [J]. *Chin Hosp Pharm J* (中国医院药理学杂志), 2001, 21(7): 395-397.
- [11] Li Y, Cao W W, Yang Y L, et al. Matrine sustained release tablet, capsule and injection: comparison of pharmacokinetics and relative bioavailability [J]. *Acad J Second Mil Med Univ* (第二军医大学学报), 2005, 26(6): 681-683.
- [12] Wei H, Li Z W, Wang Q, et al. Studies on pharmacokinetics and bioavailability of matrine creams [J]. *Chin Pharm J* (中国药理学杂志), 2001, 36(3): 183-185.
- [13] He J, Feng J F, Zhang L L, et al. Bioavailability of silymarin-loaded solid lipid nanoparticles [J]. *Chin Tradit Pat Med* (中成药), 2005, 27(1): 19-21.
- [14] Zhang D L, Ren T C, Lou H X, et al. The tissue distribution in mice and pharmacokinetics in rabbits of oridonin-solid lipid nanoparticles [J]. *Acta Pharm Sin* (药理学学报), 2005, 40(6): 573-576.
- [15] Wu W Y, Li Y G. Internal pharmacokinetic study on Genistein Chitosan Microsphere Capsule [J]. *J Chin Med Mater* (中药材), 2002, 25(4): 282-284.
- [16] Li X G, Zhai S D. Study of the *in vitro* and *in vivo* pharmaceutical behaviors of monoammonium glycyrrhizinate liposome [J]. *Chin J New Drugs* (中国新药杂志), 2003, 12(11): 915-918.
- [17] Ding G B, Xu H N, Shen T. Preparation of sustained-release tetramethylpyrazine phosphate tablet and its bioavailability on rabbits [J]. *J Shanghai Med Univ* (上海医科大学学报), 2000, 27(3): 178-180.
- [18] Xiang D X, Li H D, Luo J Y, et al. Study on pharmacokinetics and bioavailability of total puerariae flavones bioadhesive sustained release tablets in dogs [J]. *Chin Pharm J* (中国药理学杂志), 2005, 40(7): 532-534.
- [19] Guo J P, Cheng G X, Sun Q Q, et al. Pharmacokinetics of Gegen Huangtong Dripping Pills in rabbits [J]. *Chin Pharm J* (中国药理学杂志), 2004, 39(5): 364-365.
- [20] Jiang Y N, Mo H Y, Chen J M. Study on pharmacokinetic of herba epimedii total flavonoids and their phytosomes in rats [J]. *Chin Hosp Pharm* (中国医院药理学杂志), 2002, 22(10): 582-584.
- [21] Shen Y, Fang X L. *Panax notoginseng* saponin liposomes: characterization of pharmaceuticals and pharmacokinetics on pulmonary instillation in rats [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 2004, 35(7): 745-749.
- [22] Wang J M, Quan H, Wu W Y, et al. Study on pharmacokinetics for TTS of total alkaloids of *Sophora flavescens* Ait [J]. *Chin J Exp Tradit Med Form* (中国实验方剂学杂志), 2001, 7(4): 29-30.
- [23] Song H T, Guo T, Zhang R H, et al. Studies on heart-protecting musk pH-dependent gradient-release pellets [J]. *Acta Pharm Sin* (药理学学报), 2002, 37(10): 812-817.
- [24] Song H T, Guo T, Zhang R H, et al. Studies on pharmacokinetics of Musk Protecting Heart Pellets with pH-dependent gradient-release and Musk Protecting Heart Pills [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 2002, 33(9): 810-813.
- [25] Tang X, Tian X, Ci L. Preparation and evaluation of pH-dependent gradient-release pellets for TCM [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2004, 30(10): 1079-1087.
- [26] Li D P. Study on pharmacokinetics of Shuanghuanglian injection powder [J]. *J Harbin Univ Commerce: Nat Sci* (哈尔滨商业大学学报: 自然科学版), 2003, 19(4): 391-393.
- [27] Li F Q, Lu B, Chen W B, et al. Tetrandrine loaded sustained-release microcapsules for lung targeting [J]. *Acta Pharm Sin* (药理学学报), 2001, 36(3): 220-223.
- [28] Gao X L, Bi D Z, Sun D J, et al. Pharmacokinetics of harmine intravenous emulsion in rats and mice [J]. *Acta Pharm Sin* (药理学学报), 2000, 35(3): 224-227.
- [29] Wu Y J, Zhu X Y, Sha X Y, et al. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of intranasal preparation of *Panax notoginseng* saponins [J]. *Acta Pharm Sin* (药理学学报), 2005, 40(4): 377-381.

- [30] Yin D S, Ge Z Q, Liu X C, *et al.* Paclitaxel lyophilized preparation with hyaluronic acid as a carrier and its pharmacokinetics [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 2005, 36(2): 192-195.
- [31] Yuan Q Y, Liu H Y, Zhou K, *et al.* Pharmacokinetics of glycyrrhizin liposome and glycyrrhizin [J]. *Chin J New Drugs* (中国新药杂志), 2005, 14(7): 903-905.
- [32] Yang M. Study on Gansu release capsule [A]. *Dissertation of Doctor Degree of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine* (成都中医药大学博士学位论文) [D]. Chengdu: Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, 2001.

天然多糖类活性物质抗乙肝病毒的研究进展

黄 皓, 干 信*

(华中农业大学食品科学技术学院, 湖北 武汉 430068)

摘 要:天然多糖类活性物质对人体的免疫机能具有明显的促进作用,已有多种多糖类活性物质用于抗乙肝病毒和治疗慢性肝炎的研究。目前,国内在多糖防治乙型肝炎病毒方面积累了一定的经验,在临床上也取得了一定的疗效。现综述国内近几年对天然多糖活性物质在抗乙肝病毒、临床治疗及免疫机制方面的研究进展,并认为多糖类活性物质作为安全、有效的抗乙肝病毒天然药物,其应用前景十分广阔,值得进行更深入的作用机制研究。

关键词:中药;多糖;乙肝病毒

中图分类号:R284.18;286.87

文献标识码:A

文章编号:0253-2670(2006)10-1594-03

Advances in studies on anti-hepatitis B virus of natural active polysaccharides

HUANG Hao, GAN Xin

(College of Food Science and Technology, Huazhong Agricultural University, Wuhan 430068, China)

Key words: Chinese materia medica; polysaccharide; hepatitis B virus

乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)是一种具有独特结构的嗜肝 DNA 病毒,是导致慢性肝炎、肝硬化及肝癌的主要原因。我国是乙型肝炎病毒感染的高发区,乙肝表面抗原 HBsAg 携带率达 9.75%,约 1 亿 2 千万人,占世界 HBV 感染人数的 1/3,其中慢性乙型肝炎病人约为 3 000 万,约 10%~20%发展为肝硬化,1%~5%演变为肝癌,不仅严重影响人们的健康,也成为日益严峻的社会问题^[1]。为寻找更有效、更安全的抗乙肝病毒药物,近年来对由中药提取的多糖类活性物质抗乙肝病毒的作用及机制进行了一系列研究,在临床治疗上也取得了一定的成果,本文从抗乙肝病毒的作用方式、机制及应用等方面将国内多糖类活性物质抗乙肝病毒的研究进展综述如下。

1 多糖活性物质抗乙肝病毒作用方式

1.1 抑制 HBsAg、乙肝 e 抗原(HBeAg)的分泌:在感染 HBV 后,绝大多数感染者外周血清中出现 HBsAg,因此 HBsAg 成为 HBV 感染的标志,而 HBeAg 与病毒 Dane 颗粒、HBV-DNA 具有伴随关系,是 HBV 复制活跃的血清学指标。对于 HBsAg、HBeAg 分泌的抑制也成为药物抗乙肝病毒的重要途径之一。

张凤翎等^[2]用黄芪多糖治疗病毒性乙型肝炎 25 例,实

验结果表明,治疗组的 HBeAg 转阴率为 49%,其抑制 HBeAg 分泌的效果明显优于对照组,但 HBsAg 转阴率仅 19%,效果不理想。

猪苓多糖是中药猪苓的提取物,其主要成分为葡聚糖。严述常等用其治疗慢性病毒性肝炎并进行 5 年的随访观察,发现 HBsAg 的转阴率达 12.8%,HBeAg 的转阴率达 34.17%。张以华等在用猪苓多糖治疗小儿慢性肝炎时发现,该药能使 HBeAg 的转阴率达 75%,抗-HBe 的转阳率达 43%。彭远武等^[3]将猪苓多糖与乙肝疫苗联合使用进行抗乙肝病毒治疗,治疗组 HBeAg 转阴率近期达 39.58%,5 年内达 41.67%,而对照组 HBeAg 转阴率近期为 16.67%,5 年内为 22.22%。研究结果显示,猪苓多糖在抗乙肝病毒的治疗上,对于 HBeAg 的抑制,无论近远期都是有效的。

汪廷等^[4]以乙肝病毒转染的人肝癌细胞 2215 为研究对象,探讨了螺旋藻多糖对 HBeAg 和 HBsAg 分泌的影响。实验结果显示,螺旋藻多糖在最大无毒浓度范围内,在 2215 细胞中对 HBsAg 的抑制率可达 31.8%,HBeAg 抑制率可达 39%,且抑制作用有明显的剂量效应关系,剂量高,则抑制效果较好。

此外,魏文清等观察了海藻硫酸多糖对 HBsAg 和 HBeAg

收稿日期:2006-03-02

作者简介:黄 皓(1978—),男,湖北恩施人,华中农业大学食品科学技术学院食药分子生物工程 2004 级博士研究生,2004 年获湖北工

业大学生物工程学院发酵工程硕士学位,研究方向为多糖类物质抗病毒和抗肿瘤的药理学研究。

* 通讯作者 干 信 Tel:(027)88032319 E-mail:ganxin9999@yahoo.com.cn