

些农作物上已有成功的例子。但在药用植物生产中,还需做大量的研究工作。

(2)药用植物虫害的生物防治:①以虫治虫:引入或人工大量繁殖害虫的天敌,通过寄生或捕食的方法防治害虫。寄生性昆虫主要以寄生蜂为多,包括赤眼蜂、蚜茧蜂等,如绒茧蜂寄生地黄拟豹纹蛾幼虫等,取得较大成功。捕食性天敌昆虫,经常利用并取得成功的有瓢虫、草蛉、食蚜蝇、蚂蚁、食虫蝽象、步行虫等。要达到以虫治虫的效果,就应注意保护和利用好当地自然的天敌昆虫,也可通过人工繁殖和释放天敌昆虫,或者从外地引入天敌昆虫增加防治效果。②微生物治虫:用于治虫的微生物种类较昆虫多,包括细菌、真菌和病毒。细菌方面,如苏云杆菌(BT)及其变种可防治鳞翅目22个科和鞘翅目拟步甲、象鼻虫及膜翅目叶蜂科等80多种害虫;金龟子乳状杆菌主要防治地下害虫蛴螬、金针虫等50多种金龟子幼虫。目前国内有数十家企业在生产该类生物农药。真菌方面,如绿僵菌可防治蚜虫、金龟子、鳞翅目幼虫、蝽象等;虫草菌可防治同翅目、双翅目、鳞翅目、半翅目、膜翅目、脉翅目、毛翅目、缨翅目等害虫。病毒为专性寄生,病毒感染害虫后,核酸先进入寄主细胞,利用寄主细胞物质,进行复制病毒粒子而繁殖,最终导致昆虫死亡。如应用桑毛虫核多角体病毒防治桑毛虫等。③原生动物治虫:其原理是筛选与昆虫有

共生、共栖、寄生等关系的原生动物,经人工培养大量繁殖后,施入土壤,使昆虫致死。可使昆虫致病的原生动物主要有微孢子虫、鞭毛虫、变形虫及球虫等。具有一定生产规模的杀虫剂主要是微孢子虫制剂。它们致病性强,可在短时间内造成昆虫肠道破损及败血症后而致死。目前主要应用于鳞翅目害虫的防治。④昆虫性激素治虫:利用昆虫的性激素引诱异性昆虫于诱捕器中,并用一定方法将其杀死。在应用此法时,要有足够数量的诱捕器。

6 结语

无公害药材栽培通过科学合理地配置药用植物种类,因地制宜地确定轮作、间套作、复种等栽培制度,可在有限的土地上提高当地资源的利用率,而且还因增加了生物的多样性,从而使这一生态系统的能量流动和物质循环的途径增多,最终提高该系统自净力,减少药材基地农业污染,生产出优质、高产、低耗、无污染的药材,为人类健康服务。无公害药材栽培还使农田营养、耕层结构得以改善,避免或减少土壤恶化,合理调节和保护现有土地资源,不断提高土壤生产力,实现药材的全面增产,并为持续增产创造条件。无公害药材栽培将实现经济效益、生态效益和社会效益的统一。有利于提高药材品质,有利于良性农业生态系统的建立,提高土壤的综合生产能力。并保护持续生产力。

大豆苷元药剂学研究进展

钱一鑫,何 璐,李洪庆,康冀川

(贵州大学 贵州省生化工程中心,贵州 贵阳 550025)

摘 要:大豆苷元是广泛分布于豆科植物中的一种异黄酮类化合物,有较强的心血管系统作用,具有多种保健和药理作用,近年来受到国内外医药和食品界的广泛重视。综述了大豆苷元的理化性质、生物药剂学(吸收、分布、代谢和排泄)、药物动力学和制剂学4个方面的最新研究进展,为进一步认识、开发、利用大豆苷元类物质提供参考。

关键词:大豆苷元;药剂学;生物利用度

中图分类号:R945.1

文献标识码:A

文章编号:0253-2670(2008)09-1429-06

Advances in studies on pharmaceuticals of daidzein

QIAN Yi-xin, HE Jun, LI Hong-qing, KANG Ji-chuan

(Research Center of Biochemistry Engineering of Guizhou Province, Guizhou University, Guiyang 550025, China)

Key words: daidzein; pharmaceuticals; bioavailability

大豆苷元(7,4'-二羟基基异黄酮,daidzein)又称葛根黄豆苷元、大豆黄酮、黄豆苷元或大豆素,主要存在于豆科植物如葛根中,1972年由我国药物工作者合成,是异黄酮类化合物的一种,已被广泛用于药品、食品补充剂和化妆品等。现代药理学研究表明,大豆苷元具有抗肿瘤、心脑血管保护、雌激

素和抗雌激素样作用、抗骨质疏松、抗氧化、提高机体免疫力及影响内分泌系统等多种药理作用,受到国内外医药和食品行业的广泛重视。但是,大豆苷元结构中含有两个酚羟基,其水溶性和脂溶性均较差,存在很强的首过效应,导致口服吸收生物利用度很低,这些因素限制了大豆苷元在临床上的广

收稿日期:2008-04-07

基金项目:贵州省科技厅工业攻关项目[黔科合GY字(2007)3026]

作者简介:钱一鑫(1982—),女,贵州清镇人,讲师,硕士研究生,从事药物新制剂与新剂型研究。

Tel:(0851)8297499 E-mail:qianyixin@gmail.com

泛使用。因此,如何改善大豆苷元的这些缺点,制备口服生物利用度高、用药量低的高效、强效、长效制剂已成为近年来药剂工作者亟待解决的课题。本文对大豆苷元的理化性质、生物药剂学研究、药动学研究及制剂学研究状况作一综述。

1 理化性质

大豆苷元为异黄酮化合物^[1],在空间上为平板结构(图1),分子堆砌紧密;大豆苷元在7、4'位有2个酚羟基,可形成分子间氢键。因此,晶格的排列和氢键的形成使得大豆苷元的分子间作用力增大,这是其熔点高、脂溶性和水溶性均较差的两个重要原因。但本课题组研究发现大豆苷元溶于乙醇、正辛醇、石油醚、丙酮等溶剂。大豆苷元是一个二元弱酸,PKa值分别为7.77和9.74,固有溶解度值为 1.23×10^{-3} mol/L,当溶液pH<3时,溶解度略有增大;当溶液的pH在3.0~6.5时,溶解度变化不大;当溶液的pH在6.5~8.0时,大豆苷元的溶解度有所增大;当pH>8时,大豆苷元的溶解度显著增大^[2]。Mariusz等^[3]采用HPLC法分别测定了大豆苷元在pH 2.0、pH 7.5水溶液和25 mmol/L Na₂CO₃水溶液(pH 10.6)中的相对溶解度分别为(2.7±0.4)%、(2.4±0.2)%和100.0%。此外,葛月宾等^[4]测定了大豆苷元在水中的溶解度为8.57 μg/mL,而将其制备成羟丙基-β-环糊精包合物能使其溶解度提高到13.68 mg/mL。另有报道,大豆苷元与弱碱溶液形成钠盐后,其在水中的溶解度增加到2 g/L。

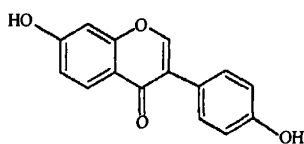


图1 大豆苷元化学结构式

Fig. 1 Chemical structures of daidzein

2 生物药剂学研究

2.1 吸收:大鼠ig 7.9 μmol/kg 大豆苷元和大豆苷后,采用HPLC法监测其代谢物在血浆中的浓度,几分钟内在血浆中就检测到了大豆苷元的代谢物。这表明,大豆苷元已经被吸收,而大豆苷未被吸收。此外,采用大鼠幽门结扎手术等在体试验方法,考察大豆苷元在胃中的吸收机制,以pH 2.0、10.6的大豆苷元溶液ig给药,结果大豆苷元在不同pH环境中的吸收无显著差异,故大豆苷元在大鼠胃中的吸收是非pH依赖型的吸收机制^[3]。

Paola等^[6]采用离体外翻肠囊法考察大豆苷元在大鼠小肠中的吸收情况。在实验浓度范围(25、50、80 μmol/L)内,大豆苷元被组织吸收的总量(约为10%)与黏膜中大豆苷元浓度呈线性相关;6%的大豆苷元从小肠部位被吸收;与葡萄糖醛酸苷键合的大豆苷元总量约占大豆苷元总吸收量的6%;大豆苷元键合能力大小与黏膜中大豆苷元质量浓度呈反比。结果表明,大豆苷元在大鼠小肠内仅存在一种被动、非饱和的吸收机制。此外,研究还发现大豆苷元在小肠下段的吸收量明显高于小肠上、中段的吸收量,这主要是由于大豆苷元与小肠上、中段的组织选择性较低而造成的。

2.2 分布:大豆苷元iv或ig均可在大鼠、家兔及狗体内均呈

现线性一级动力学特征,其分布广且快,主要分布于心、脑、肝等血流丰富器官,在各组织中的分布以肾、血浆、肝及脾脏较高,睾丸、心脏、肌肉次之。脑组织AUC值与血浆类似,提示大豆苷元较易通过血脑屏障进入中枢神经系统^[7]。大豆苷元在体内不易蓄积,无代谢饱和现象。

姜铁夫等^[8]制备合成了大豆苷元衍生物4'-氧代乙酸-7-羟乙氧基-大豆苷(DZ18),采用HPLC法研究了DZ18 iv后小鼠体内的脏器分布规律,对DZ18的血浆蛋白结合率进行了考察。实验结果表明,给药剂量60 mg/kg 180 min能测出组织中最小药物浓度,药物在小鼠体内分布广泛,主要分布在心、脑、肝等脏器,其次为血浆、肾、脾、肺和胃,这可能与它具有治疗心脑血管疾病作用直接相关;各组织中药物消除的速度以脾、心、胃、肺较快。该药主要分布在心、脑、肝等血流丰富的器官,脑中AUC值和血浆类似,提示该药较易通过血脑屏障进入中枢神经系统。采用平衡透析法测定血浆蛋白结合率,测定结果表明,在实验的3个质量浓度水平下,DZ18的血浆蛋白结合率随浓度的增加而减少,小鼠血浆平均蛋白结合率为(32.21±4.82)%,可见DZ18的血浆蛋白结合率较低。

2.3 代谢:目前关于大豆苷元的代谢研究还较少,主要是通过体外排除的代谢产物形式来推断大豆苷元在体内的代谢。根据现有研究结果,大豆苷元进入体内后,除了部分以原形排出外,吸收入血浆的大豆苷元还通过羟基与葡萄糖醛酸或硫酸结合成酯而进行代谢。

Roger^[9]考察了大豆苷元和染料木素在大鼠体内的代谢情况,单剂量ig大豆提取物(含大豆苷元77 μmol/kg,染料木素74 μmol/kg),采用HPLC法测定大豆苷元、染料木素、雌马酚(大豆苷元胃肠道微生物降解终产物)和4-乙基酚(染料木素胃肠道微生物降解终产物)在血液和尿液中的浓度。大豆苷元在血浆中的达峰浓度为(9.5±0.71) μmol/L,约为染料木素的两倍,达峰时间为2 h。在2~15 h,大豆苷元的血药浓度下降32%,而染料木素的血药浓度几乎没有变化。15 h时,大豆苷元与染料木素的血药浓度无显著性差异。48 h后大豆苷元和染料木素在尿中的排泄量分别为(17.4±1.2)%和(11.9±1.1)%。雌马酚在尿中的排泄量为大豆苷元的(5.0±1.5)%。大豆苷元和染料木素在粪便中的排泄量分别为(2.3±0.5)%和(3.4±0.4)%。可见,大豆苷元的生物利用度高于染料木素,可能的原因是大豆苷元对抗胃肠道微生物降解的能力更强。

Heinonen等^[10]考察了大豆苷元在人体中的代谢情况,采用GC-MS方法对尿液中大豆苷元代谢物进行分析,遂提出大豆苷元的代谢途径(图2)。

Peng等^[11]以人肝微粒体为模型研究发现大豆苷元单羟基化物主要是通过人体CYP1A2代谢产生的,实验得到的米氏方程动力学参数符合一室酶动力学模型。此外,Kathrym等^[12]通过体外人肝微粒体模型试验发现大豆苷元在人体肝脏中代谢是CYP1A2起主导作用。

2.4 排泄:目前的研究表明,进入血液循环的大豆苷元主要

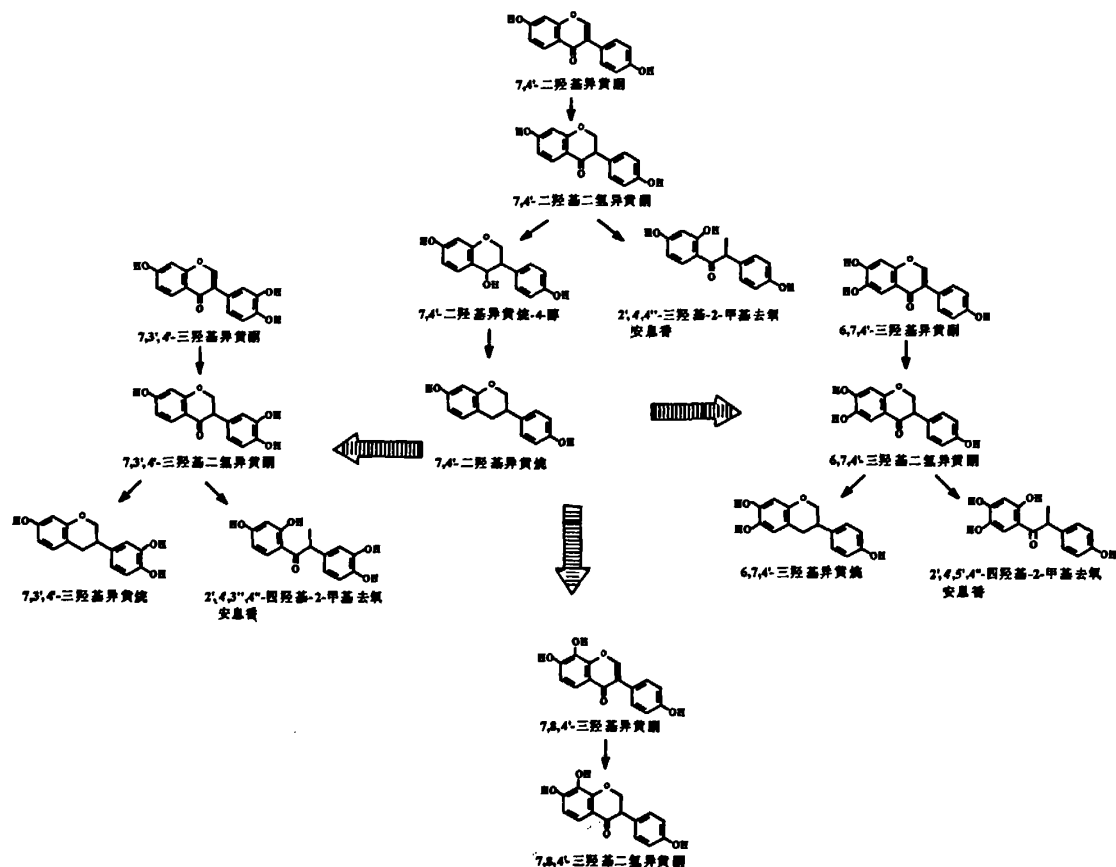


图2 大豆苷元代谢途径

Fig. 2 Proposed metabolic pathway of daidzein

以原形和其代谢物的形式从尿液和粪便排泄。Tanja 等^[13]分别给 Fischer F344 大鼠 ig 大豆苷元(100 mg/kg), 96 h 后收集大鼠尿液和粪便, 采用 HPLC 法测定原药及其代谢产物来考察该药在大鼠体内的排泄情况。结果发现, 在雄性大鼠尿液中检测到了大豆苷元及葡萄糖醛酸苷和其硫酸酯; 而在雌性大鼠尿液中仅检测到了大豆苷元及其葡萄糖酸苷。雄、雌大鼠尿液中的大豆苷元排泄总量均小于给药剂量的 10%。粪便排泄是大豆苷元的主要消除途径。少量大豆苷元代谢物雌马酚是经粪便被排除体外。大豆苷元及其代谢物从尿液和粪便中的消除半衰期($t_{1/2}$)小于 12 h; 给药 36 h 后, 大豆苷元在尿液和粪便中的浓度低于检测限, 表明被吸收的大豆苷元以原药及其代谢物形式经尿液被快速排泄。

Katherine 等^[14]初步研究了大豆苷元在家猫体内的排泄情况。分别给 2 只禁食 12 h 的雄性家猫大豆提取物片剂(含大豆苷元 9.41 mg/g), 在给药后的不同时间点采集尿样进行分析。结果表明, 80.7% 的大豆苷元在尿排泄物中以其葡萄糖醛酸苷或硫酸酯的形式存在。大豆苷元的平均总排泄量为 0.80 mg, 即有 8.5% 的大豆苷元经尿液排出体外。

12 名健康受试者 po 大豆苷元(0.6 mg/kg), 采用 LC-MS 法对所采集的尿液进行分析, 用硫酸酯酶计算得到的大豆苷

元硫酸酯的表现消除 $t_{1/2}$ [(3.9 ± 0.5) h] 要比直接用大豆苷元硫酸酯计算得到的 (5.7 ± 0.08) h 短。大豆苷元葡萄糖醛酸苷的表现消除 $t_{1/2}$ 为 (3.8 ± 0.4) h。

3 药动学研究

近年来, 随着药物体内外分析方法的发展, 以及大豆苷元广泛的药理活性与临床应用, 使得大豆苷元药物动力学研究得到进一步深入。

采用 ESI-MS-MS 法研究大豆苷元在雄性 Sprague-Dawley 大鼠体内药动学行为^[14]。将大豆苷元溶解于含 2.0% 聚山梨酯 80、0.5% 甲基纤维素的混合水溶液中, 采用 po、sc 两种给药途径 (3 mg/kg), 主要药动学参数分别为: t_{max} 2.0、0.25 h; C_{max} 49.6、1 120.0 ng/mL; $t_{1/2}$ 2.3、5.3 h; AUC_{0-24} 275.0、1 206.5 ng · h/mL; $AUC_{0-∞}$ 275.3、1 210.4 ng · h/mL; 两种给药途径的相对 BA 为 22.7%。

仇峰等^[5]考察了剂型对大豆苷元及其代谢物大豆苷元-7-O-葡萄糖醛酸苷药动学的影响, 给大鼠 ig 大豆苷元溶液剂和混悬剂两种制剂, 采用 LC-MS-MS 法测定血药浓度, 主要药动学参数(溶液剂和混悬剂)分别为: 大豆苷元 t_{max} 0.46、5.00 h, C_{max} 601.1、127.3 μg/mL, 绝对 BA 12.8%、6.1%; 大豆苷元-7-O-葡萄糖醛酸苷 C_{max} 3 000、192.6 μg/L, 大豆苷元

对BA 47.0%、12.2%，这表明大豆苷元溶液剂的口服吸收要比其混悬剂的口服吸收效果好。

姜铁夫等^[17]还研究了DZ18在大鼠体内的药动学特征。采用大鼠颈iv(10、20、30 mg/kg)和ig DZ18(80 mg/kg)，按统计距方法计算得到，ig的绝对BA为21.95%，DZ18口服吸收较大豆苷元有所提高，但提高不大，可能是受胃肠道酶及吸收的影响；大鼠经肝门静脉给药DZ18(10 mg/kg)后，绝对BA为82.01%，其药动学行为表现为类似口服药物的一级吸收过程，这可能是由于药物与肝脏的结合作用所致，DZ18注射液经肝门静脉进入肝脏后，不能立即进入体循环，而是与肝脏结合，经生物转化等多种作用后逐步释放入体循环，这种释放过程需要一定的时间。另外，由于药物短时冲击剂量而造成酯饱和也是肝脏首过效应的重要原因。

王淑君等^[18]考察了自制大豆苷元衍生物7,4'-二氧代酞酸大豆苷元(DZC)在大鼠体内的药物动力学特征，给大鼠iv(15、25、35 mg/kg)和ig DZC(120 mg/kg)，分别测定并计算药动学参数。结果表明，iv DZC的药时过程符合二室开放模型特征，其 $t_{1/2\alpha}$ 分别为(42.65±9.34)、(46.96±5.59)、(82.18±28.17) min；小、中剂量DZC药时过程符合线性药理学，但大剂量为非线性药理学。该药口服吸收符合一级药理学， $t_{1/2}(k_a)$ 为(10.16±1.89) min， $t_{1/2}(k_e)$ 为(46.28±7.92) min，提示该药吸收、消除均很迅速。大鼠经ig、颈iv交叉给药后，绝对BA为38.66%，iv符合双室模型特征，而ig给药呈现单室模型特征，由于吸收速率常数与 α 值比较接近，所以ig给药后药物浓度-时间曲线很难分辨出双隔室模型特征。

20名健康受试者单剂量po大豆苷元(150 mg)后，采用HPLC法测定其血药浓度，主要药动学参数： $t_{1/2}$ (3.863±0.983) h， ρ_{max} (192.261±115.077) μ g/L， t_{max} (0.900±0.409) h， AUC_{0-12} (490.839±162.855) μ g·h/L， $AUC_{0-\infty}$ (535.279±163.190) μ g·h/L，提示大豆苷元口服吸收、消除迅速，与前述动物实验结果一致^[7]。

Sébastien等^[19]采用新颖、灵敏的ELISA法测定两种大豆异黄酮胶囊中大豆苷元的血药浓度和尿药浓度。结果表明，大豆苷元的尿药曲线在12 h达峰，24 h内有65%的大豆苷元被消除，两制剂大豆苷元的表现分布容积(V_d)/F分别为61.8、53.81；血浆消除率(C1)/F分别为4.85、4.541 h⁻¹。

Kenneth等^[20]研究了po标记有¹⁴C同位素的大豆苷元(0.4 mg/kg)在16位绝经女性体内的药动学过程，采用MS方法测定血药和尿药浓度。血浆中¹⁴C同位素大豆苷元的主要药动学参数： C_{max} 7.4 h， V_d/BA 为336.25 L，C1为30.09 L/h， $t_{1/2}$ 7.75 h。大豆苷元在尿中的平均回收率为30.1%。

Ekasin等^[21]采用HPLC法研究了po单剂量大豆提取物胶囊(大豆苷元，染料木素=7.79:22.57)在12名绝经妇女中大豆苷元的药动学行为，得到药动学参数： C_{max} 96.02 ng/mL， AUC_{0-32} 1110.94 ng·h/mL， $AUC_{0-\infty}$ 1211.93 ng·h/mL， t_{max} 6.25 h； $t_{1/2}$ 6.67 h。

4 制剂学研究

目前国内外上市的大豆苷元制剂仅有大豆苷元片剂和

胶囊两种，临床上主要用于心脑血管疾病的治疗，但口服剂量大，在体内吸收缓慢，7~14 d才能显效，口服生物利用度低，因此如何改善这些缺点成为了下一步制剂研究的重点。目前对大豆苷元水溶性衍生物方面已有大量的研究，如半合成大豆苷元衍生物的溶解度和药理作用较大豆苷元有所提高，具有降低血管阻力、改善脑及冠脉循环、降低心肌耗氧量等作用。另一个重要的研究方向(图3)是开发大豆苷元的新剂型，如固体分散物、包合物、研磨混合物、纳米粒、微球、半固体骨架胶囊剂、前体药物等。

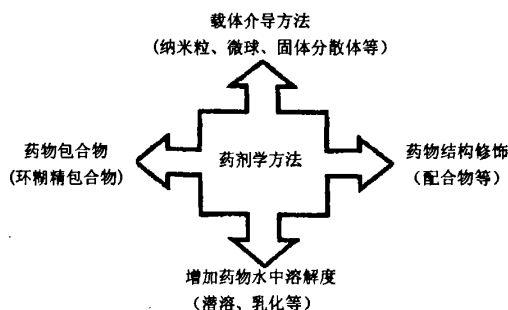


图3 大豆苷元剂型改造的策略

Fig. 3 Alternative approaches for daidzein formulation

4.1 前体药物：前体药物将一种具有药理活性的母体药物导入另一种载体基团形成一种新的化合物，这种化合物在人体中经过生物转化，释放出母体药物，这些化合物大多成复盐形式存在，是常用的剂型设计手段之一。通过对大豆苷元结构中引入羧基等官能团，使之易于成盐以提高药物的水溶性，并维持甚至增强了治疗心脑血管疾病的药理活性。姜铁夫等^[22]采用半合成的方法在大豆苷元结构中引入羧基，得到大豆苷元衍生物DZ18，属于一类新药，其水中溶解度较大豆苷元提高近1倍，由于结构中导入羧基，成盐后溶解度提高的幅度大。通过小鼠急性毒性、脑缺血、跳台等实验，考察了DZ18的药效，结果表明DZ18具有扩张脑血管、提高脑供血量，增强学习记忆的药理作用，并具有毒性低的特点，对心脑血管作用明显。

仇峰等^[23]为提高大豆苷元的溶解性和口服生物利用度，参考了terbutaline前体药物的设计思路，对大豆苷元进行结构改造，使7位羟基成酯，阻断其首过代谢，期望能从根本上提高其生物利用度。采用三光气与吗啉、二甲胺、哌啶及乙基哌嗪等反应生成相应的氨基甲酸酯，再与大豆苷元反应成酯，合成了4个新的大豆苷元氨基甲酸酯类衍生物，结构均经¹H-NMR、¹³C-NMR和MS确证。采用常压耐缺氧试验对目标化合物的药理活性进行评价，4个化合物均有一定的抗缺氧活性。

刘谦光等^[24]为改善大豆苷元的溶解性，解决临床应用中存在的问题，利用碘化反应对大豆苷元进行结构修饰和改性，合成出新的水溶性大豆苷元碘化物4'，7-二羟基异黄酮-碘酸钠，该大豆苷元碘化物在水中的溶解度为12.5 g，比大豆苷元溶解度增加数千倍，药理实验证明其抗缺氧和抗缺血作用优于大豆苷元。

4.2 微球和纳米粒:葛月宾等^[26]采用壳聚糖为囊材,以球面对称设计-效应面法优化处方,采用乳化交联技术制备了大豆苷元壳聚糖微球注射用制剂,并考察了大豆苷元壳聚糖微球大鼠体内的药物动力学行为。体内实验研究发现,大豆苷元在大鼠体内的滞留时间为35 d,生物利用度39%。这表明,注射用大豆苷元壳聚糖微球是一种有效的异黄酮长效释药系统。

赵鹏等^[26]采用超声分散法制备大豆苷元固体脂质纳米粒的混悬液,然后采用喷雾干燥法将其制成干燥的、可再分散的固体脂质纳米粒。制得的大豆苷元固体脂质纳米粒在混悬液中为球形粒子,平均粒径约为280 nm,喷雾干燥后得到的纳米粒仍为球形,分散后的粒径与喷干前相比有所增大,平均粒径约为720 nm,稳定性较好;经溶出度试验可知大豆苷元固体脂质纳米粒与大豆苷元相比具有明显的缓释效果。

4.3 环糊精包合物:葛月宾等^[4]采用溶液搅拌法制备大豆苷元-羟丙基- β -环糊精包合物,制得的包合物中大豆苷元量为6.76%,经差示热分析和热重分析、红外光谱、粉末X射线衍射分析鉴定证实形成了大豆苷元包合物,并达到了增加药物溶解度的目的,提高了其水溶性。

4.4 固体分散体:汤丽娟等^[2]以乙醇为溶剂,采用溶剂蒸发法制备了大豆苷元-聚维酮(PVP)共沉淀物。经X衍射分析和偏光显微镜观察,表明形成共沉淀物所需的PVP比例应大于5:1。体外溶出度试验表明,共沉淀物可以显著提高大豆苷元的体外溶出度。共沉淀物(大豆苷元与PVP比例为1:10)制成片剂后,在1 h内,90%以上的大豆苷元释放于蒸馏水或人工肠液中。蔡玉珉采用乳糖共研磨法提高了大豆苷元的溶出度。研磨物胶囊在2 h的溶出度为15%左右,是原药胶囊剂的3~4倍。郑俊民制备了大豆苷元-poloxamer共沉淀物,当大豆苷元量为10%时,其体外溶出度为70%左右。

4.5 其他:宋扬等^[28]采用熔融法制备大豆苷元半固体骨架胶囊,比较不同载体材料聚氧乙烯、硬脂酸酯、泊洛沙姆、聚乙二醇4000,不同含药量(2%、4%、6%),表面活性剂聚山梨酯80不同用量(15%、20%、25%、30%)对其体外溶出度的影响,并与市售胶囊进行比较。结果表明,溶出度较优的选择为采用硬脂酸酯为载体,含药量为2%,聚山梨酯80用量20%,所制胶囊体外溶出速率快于市售胶囊,半固体骨架技术能够提高难溶性药物大豆苷元的体外溶出度。

Liu等^[29]采用互穿聚合物网络技术制备了大豆苷元pH-热敏两性凝胶剂,以控制药物的释放速度和降低药物的突释效应。试验结果表明,忽略水凝胶的溶胀或收缩作用,从pH-热敏两性凝胶剂中释放出来的大豆苷元的释药动力学呈假零级释放特征,能够有效控制药物的释放速度。

5 结语

大豆苷元现有制剂有普通片剂和胶囊剂,其口服生物利用度均较低,这主要是由于其较差的水溶性和脂溶性所致,因此利用现代药物新剂型与新技术,对大豆苷元制剂进行剂型改进,具有重要的意义。近几年来,我国虽对大豆苷元的新剂型尤其在口服剂型方面进行了广泛的研究,但目前上市

新剂型不多,这表明还存在各种各样的难题有待解决。

另外,已研究的大豆苷元口服制剂虽种类繁多,但是其口服BA低的难题依然没有完全解决,且存在重复研究和研究不够深入的问题。在作为新剂型设计理论依据的生物药剂学上,也需大力研究。如对大豆苷元体内药动学过程以及作用机制的研究目前还很薄弱,明确大豆苷元的吸收机制和在体内发挥药效的物质基础以及体内代谢的情况等,才能设计合理的剂型,从根本上解决该药物吸收差的问题,提高其临床疗效,发挥其最大作用。

参考文献:

- [1] 姜铁夫,康万军,杜 妙,等. 葛根黄豆苷元衍生物的合成及理化性质研究[J]. 解放军药学报, 2006, 22(3): 228-230.
- [2] 王国清,代旭东,周润亚. 葛根黄豆苷元的溶解度和电力常数的测定[J]. 沈阳药学院学报, 1992, 9(3): 161-163.
- [3] Mariusz K P, Piskula, Jun Y, et al. Daidzein and genistein but not their glucosides are absorbed from the rat stomach[J]. *FEBS Lett*, 1999, 447: 287-291.
- [4] 葛月宾,陈大为,谢莉萍,等. 大豆苷元-羟丙基- β -环糊精包合物的研究[J]. 中国中药杂志, 2006, 31(24): 2039-2041.
- [5] Qiu F, Chen X Y, Song B, et al. Influence of dosage forms on pharmacokinetics of daidzein and its main metabolite daidzein-7-O-glucuronide in rats[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2005, 26(9): 1145-1152.
- [6] Paola F, Daniela E, Angela S, et al. Daidzein is absorbed by passive transport in isolated small intestine of rats[J]. *Nutrit Res*, 2006, 26: 284-288.
- [7] 王本杰,袁桂艳,刘焕萍,等. HPLC测定血浆中黄豆苷元浓度及其人体药动学研究[J]. 中国药理学杂志, 2007, 42(18): 1422-1424.
- [8] 姜铁夫,陈济民,陈志清,等. 4'-氧代乙酸-7-羟乙氧基-葛根黄豆苷元的小鼠体内分布研究[J]. 药学服务与研究, 2003, 3(4): 237-239.
- [9] Roger A K. Daidzein conjugates are more bioavailable than genistein conjugates in rats[J]. *Am J Clin Nutr*, 1998, 68 (Suppl): 1496S-1499S.
- [10] Satu-Maarit H, Antti H, Kristiina W, et al. Metabolism of the soy isoflavones daidzein, genistein and glycitein in human subjects. Identification of new metabolites having an intact isoflavonoid skeleton[J]. *J Steroid Biochem Molec Biol*, 2003, 87: 285-299.
- [11] Peng W X, Wang L S, Li H D, et al. Evidence for the involvement of human liver microsomes CYP1A2 in the monohydroxylation of daidzein[J]. *Clin Chim Acta*, 2003, 334: 77-85.
- [12] Kathryn M A, Elaine M, Dianne F. Metabolism of the soyabean isoflavone daidzein by CYP1A2 and the extra-hepatic CYPs 1A1 and 1B1 affects biological activity[J]. *Biochem Pharmacol*, 2006, 72: 624-631.
- [13] Tanja B, Thomas C, Wolfgang D. Disposition and biotransformation of the estrogenic isoflavone daidzein in rats[J]. *Toxicol Sci*, 2001, 62: 205-211.
- [14] Katherine M B, Philip D P, Claudia E U, et al. Preliminary investigation into the absorption of genistein and daidzein by domestic cats (*Felis catus*) [J]. *J Nutrit*, 2006, 136: 2004S-2006S.
- [15] Susan R S, Carolyn O C, Patricia A W, et al. Urinary pharmacokinetics of the glucuronide and sulfate conjugates of genistein and daidzein[J]. *Cancer Epidemiol Biom Prev*, 2000, 9: 413-419.
- [16] Larry M M, Ani B S, Heather A H, et al. Determination of rat oral bioavailability of soy-derived phytoestrogens using an automated on-column extraction procedure and electrospray tandem mass spectrometry[J]. *J Chromatogr B*, 2003, 796: 71-86.
- [17] 姜铁夫,陈济民,王永华,等. 葛根-4'-氧代乙酸-7-羟乙氧基-黄豆苷元在大鼠体内的药动学[J]. 中国临床药理学杂志, 2003, 12(2): 81-83.
- [18] 王淑君,张 品,孙 辉,等. 葛根-7,4'-二氧代醋酸黄豆苷元在大鼠体内的药物动力学研究[J]. 沈阳药科大学学报, 2004, 21(3): 1-3.

- [19] Sébastien V, Karine T, Virginie B, *et al.* Bioavailability and urinary excretion of isoflavones in humans: Effects of soy-based supplements formulation and equol production [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2007, 43: 1488-1494.
- [20] Kenneth D S, Marian S F, Tony A, *et al.* Comparing the pharmacokinetics of daidzein and genistein with the use of ^{13}C -labeled tracers in premenopausal women [J]. *Am J Clin Nutr*, 2003, 77: 411-419.
- [21] Ekasin A, Supanimit T, Noppamas R, *et al.* Pharmacokinetics of isoflavones, daidzein and genistein, after ingestion of soy beverage compared with soy extract capsules in postmenopausal Thai women [J]. *BMC Clin Pharmacol*, 2005, 5(2): 1-10.
- [22] 姜铁夫, 陈济民, 佟志清, 等. 葛根黄豆苷衍生物DZ18主要药效学研究 [J]. 中国药师, 2003, 6(8): 460-463.
- [23] 仇峰, 陈美艳, 许佑君, 等. 大豆苷元氨基甲酸酯类衍生物的合成及其抗缺氧活性 [J]. 中国药物化学杂志, 2005, 15(4): 247-251.
- [24] 刘谦光, 张尊听, 薛东, 等. 大豆苷元碘化物的合成、晶体结构及活性研究 [J]. 高等学校化学学报, 2003, 24(5): 820-825.
- [25] Ge Y B, Chen D W, Xie L P, *et al.* Optimized preparation of daidzein-loaded chitosan microspheres and *in vivo* evaluation after intramuscular injection in rats [J]. *Inter J Pharm*, 2007, 338(9): 142-151.
- [26] 赵鹏, 王东凯, 李海刚, 等. 喷雾干燥法固化黄豆苷元固体脂质纳米粒的研究 [J]. 中国新药杂志, 2007, 16(12): 955-959.
- [27] 汤丽娟, 乔培香, 张凌云. 大豆苷元-PVP共沉淀物的制备及其体外溶出度的研究 [J]. 药学报, 1989, 24(10): 778-782.
- [28] 宋扬, 王东凯, 孔俐文, 等. 黄豆苷元半固体骨架型胶囊处方的初步研究 [J]. 中国药房, 2007, 18(22): 1716-1719.
- [29] Liu Y Y, Shao Y H, Lu J. Preparation, properties and controlled release behaviors of pH-induced thermosensitive amphiphilic gels [J]. *Biomaterials*, 2006, 27: 4016-4024.

3种五环三萜类化合物及其衍生物抗艾滋病的研究进展

刘丹^{1,2}, 孟艳秋^{2*}, 陈立功¹

(1. 天津大学药物科学与技术学院, 天津 300072; 2. 沈阳化工学院 制药工程教研室, 辽宁 沈阳 110142)

摘要: 五环三萜类化合物是许多中草药的主要有效成分, 在自然界分布广泛, 具有抗肿瘤、抗HIV、抗炎等多种生物活性。一般分为羽扇豆烷型、齐墩果烷型、熊果烷型等结构类型, 桦木酸、齐墩果酸和熊果酸为五环三萜类化合物的代表性化合物, 分属这3种类型。对该类化合物的结构修饰, 已获得大量具有较强抗HIV活性的化合物。综述了近年来这3种天然产物及其结构修饰物抗艾滋病的研究进展。

关键词: 五环三萜; 艾滋病病毒; 桦木酸; 齐墩果酸; 熊果酸

中图分类号: R282.71; R286.87

文献标识码: A

文章编号: 0253-2670(2008)09-1434-05

Advances in studies on three pentacyclic triterpenoids and their derivatives against ADIS

LIU Dan^{1,2}, MENG Yan-qiu², CHEN Li-gong¹

(1. College of Pharmaceuticals & Biotechnology, Tianjin University, Tianjin 300072, China; 2. Faculty of Pharmaceutical Engineering, Shenyang Institute of Chemical Technology, Shenyang 110142, China)

Key words: pentacyclic triterpenoids; HIV; betulinic acid; oleanolic acid; ursolic acid

目前临床上使用的各种治疗艾滋病药物虽然为患者生存期的延长、生命质量的提高带来了极大的裨益, 但药物作用单一, 患者往往需要多药并用, 且药物不良反应大, 价值昂贵^[1]。而且, 艾滋病容易产生耐药性, 因此寻找高效、低毒、价格便宜的治疗药物是当务之急。

五环三萜类化合物是许多中药的主要有效成分, 具有抗肿瘤、抗病毒、抗炎等多种生物活性^[2~4]。五环三萜类化合物一般分为羽扇豆烷型、齐墩果烷型和熊果烷型等结构类型, 桦木酸、齐墩果酸和熊果酸为五环三萜类化合物的代表性化合物, 分属这3种类型。近年来发现了一些经过结构修饰的五环三萜类化合物具有较强的抗艾滋病病毒(HIV)活性。本

文按照五环三萜化合物不同的结构类型综述了近年来其抗HIV的研究进展。

1 桦木酸及其结构修饰物的抗HIV活性

桦木酸(betulinic acid, I)又称白桦脂酸, 属于羽扇豆烷型五环三萜类化合物, 主要分布于桦木属植物中, 尤其以桦树的外皮中丰富。桦木酸E环为五元碳环, 同时, 在E环的19位有 α -构型的异丙烯基取代, 并有 $\Delta^{20(29)}$ 双键。1994年Fujioka等^[5]从桃金娘科桦花蒲桃叶中提取得到桦木酸, 并首次报道了桦木酸具有一定的抗HIV活性, 可抑制H9淋巴细胞中HIV复制, EC_{50} 为 $1.4 \mu\text{mol/L}$, 治疗指数(TI)为9.3。桦木酸是最早被确认为具有抗HIV活性的羽扇豆烷型五环

收稿日期: 2008-04-16

基金项目: 辽宁省自然科学基金资助项目(20042009); 沈阳市科技计划项目(20050785)

作者简介: 刘丹(1971—), 女, 辽宁沈阳人, 副教授, 博士研究生。研究方向: 天然产物的结构改造及其抗肿瘤活性的研究; 专利过期药物的合成工艺研究。E-mail: liudan20040318@163.com Tel: 13998358778

* 通讯作者 孟艳秋 E-mail: mengyanqiu@hotmail.com

大豆苷元药剂学研究进展

作者：[钱一鑫](#)，[何珺](#)，[李洪庆](#)，[康冀川](#)，[QIAN Yi-xin](#)，[HE Jun](#)，[LI Hong-qing](#)，[KANG Ji-chuan](#)
作者单位：[贵州大学贵州省生化工程中心, 贵州, 贵阳, 550025](#)
刊名：[中草药](#) **ISTIC** **PKU**
英文刊名：[CHINESE TRADITIONAL AND HERBAL DRUGS](#)
年，卷(期)：2008, 39(9)
被引用次数：2次

参考文献(29条)

1. 姜铁夫;康万军;杜妙 [葛根黄豆苷元衍生物的合成及理化性质研究](#)[期刊论文]-[解放军药学学报](#) 2006(03)
2. 王国清;代旭东;周润亚 [葛根黄豆甙元的溶解度和电力常数的测定](#)[期刊论文]-[沈阳药学院学报](#) 1992(03)
3. Mariusz K P;Piskula Jun Y [Daidzein and genistein but not their glucosides are absorbed from the rat stomach](#) 1999
4. 葛月宾;陈大为;谢莉萍 [大豆苷元-羟丙基-β-环糊精包合物的研究](#)[期刊论文]-[中国中药杂志](#) 2006(24)
5. Qiu F;Chen X Y;Song B [Influence of dosage forms on pharmacokinetics of daidzein and its main metabolite daidzein-7-O-glucuronide in rats](#)[外文期刊] 2005(09)
6. Paols F;Daniela E;Angela S [Daidzein is absorbed by passive transport in isolated small intestine of rats](#)[外文期刊] 2006
7. 王本杰;袁桂艳;刘焕君 [HPLC测定血浆中黄豆苷元浓度及其人体药动学研究](#)[期刊论文]-[中国药学杂志](#) 2007(18)
8. 姜铁夫;陈济民;佟志清 [4'-氧代乙酸-7-羟乙氧基-葛根黄豆苷元的小鼠体内分布研究](#)[期刊论文]-[药学服务与研究](#) 2003(04)
9. Roger A K [Daidzein conjugates are more bioavailable than genistein conjugates in rats](#) 1998(zk)
10. Satu-Maarit H;Antti H;Kristiina W [Metabolism of the soy isoflavones daidzein, genistein and glycitein in human subjects. Identification of new metabolites having an intact isoflavonoid skeleton](#) 2003
11. Peng W X;Wang L S;Li H D [Evidence for the involvement of human liver microsomes CYP1A2 in the monohydroxylation of daidzein](#)[外文期刊] 2003(1/2)
12. Kathryn M A;Elaine M;Dianne F [Metabolism of the soyabean isoflavone daidzein by CYP1A2 and the extrahepatic CYPs 1A1 and 1B1 affects biological activity](#)[外文期刊] 2006(5)
13. Tanja B;Thomas C;Wolfgang D [Disposition and biotransformation of the estrogenic isoflavone daidzein in rats](#)[外文期刊] 2001(2)
14. Katherine M B;Philip D P;Claudia E U [Preliminary investigation into the absorption of genistein and daidzein by domestic cats\(Felis catus\)](#) 2006
15. Susan R S;Carolyn O C;Patricia A W [Urinary pharmacokinetics of the glucuronide and sulfate conjugates of genistein and daidzein](#)[外文期刊] 2000(4)
16. Larry M M;Ani B S;Heather A H [Determination of rat oral bioavailability of soy-derived phytoestrogens using an automated on-column extraction procedure and electrospray tandem mass spectrometry](#)[外文期刊] 2003(1)
17. 姜铁夫;陈济民;王永华 [葛根-4'-氧代乙酸-7-羟乙氧基-黄豆苷元在大鼠体内的药动学](#)[期刊论文]-[中国临床药](#)

18. [王淑君;张品;孙辉](#) [葛根-7, 4'-二氧代醋酸黄豆苷元在大鼠体内的药物动力学研究](#)[期刊论文]-[沈阳药科大学学报](#) 2004(03)
19. [S6hastien V;Karine T;Virginie B](#) [Bioavailability and urinary excretion of isoflavones in humans:Effects of soybased supplements formulation and equol production](#)[外文期刊] 2007(4)
20. [Kenneth D S;Marian S F;Tony A](#) [Comparing the pharmacokinetics of daidzein and genistein with the use of 13C-labeled tracers in premenopausal women](#) 2003
21. [Eksin A;Supanimit T;Noppamas R](#) [Pharmacokinetics of isoflavones, daidzein and genistein, after ingestion of soy beverage compared with soy extract capsules in postmenopausal Thai women](#) 2005(02)
22. [姜铁夫;陈济民;佟志清](#) [葛根黄豆苷衍生物DZ18主要药效学研究](#)[期刊论文]-[中国药师](#) 2003(08)
23. [仇峰;陈笑艳;许佑君](#) [大豆苷元氨基甲酸酯类衍生物的合成及其抗缺氧活性](#)[期刊论文]-[中国药物化学杂志](#) 2005(04)
24. [刘谦光;张尊听;薛东](#) [大豆苷元碘化物的合成、晶体结构及活性研究](#)[期刊论文]-[高等学校化学学报](#) 2003(05)
25. [Ge Y B;Chen D W;Xie L P](#) [Optimized preparation of daidzein-loaded chitosan microspheres and in vivo evaluation after intramuscular injection in rats](#)[外文期刊] 2007(09)
26. [赵鹏;王东凯;李海刚](#) [喷雾干燥法固化黄豆苷元固体脂质纳米粒的研究](#)[期刊论文]-[中国新药杂志](#) 2007(12)
27. [汤丽娟;乔培香;张凌云](#) [大豆苷元-PVP共沉淀物的制备及其体外溶出度的研究](#) 1989(10)
28. [宋扬;王东凯;孔俐文](#) [黄豆苷元半固体骨架型胶囊处方的初步研究](#)[期刊论文]-[中国药房](#) 2007(22)
29. [Liu Y Y;Shao Y H;Lu J](#) [Preparation, properties and controlled release behaviors of pH-induced thermosensitive amphiphilic gels](#)[外文期刊] 2006(21)

本文读者也读过(4条)

1. [李培恒. 王继峰. 牛建昭. 魏育林. 臧晶. 刘连起. 高保华](#) [染料木素和黄豆苷元对去卵巢大鼠甘油三酯代谢的作用](#) [期刊论文]-[中国药理学通报](#)2004, 20(1)
2. [王文苹. 杨大坚. WANG Wen-ping. YANG Da-jian](#) [石杉碱甲药剂学相关研究进展](#)[期刊论文]-[中国新药杂志](#) 2008, 17(22)
3. [孙进. 王淑君. 程刚. 陈济民](#) [磷脂膜色谱及其在生物药剂学中的应用](#)[期刊论文]-[药学报](#)2003, 38(6)
4. [田明. 周忠光. 范越. 马文武. 孙宏宇](#) [脐疗法的药剂学研究进展](#)[期刊论文]-[中医药信息](#)2008, 25(4)

引证文献(2条)

1. [熊小琴. 钱隽. 周俐](#) [大豆苷元对压力负荷性大鼠NO和Ang II的影响](#)[期刊论文]-[九江学院学报：自然科学版](#) 2012(1)
2. [彭游. 邓泽元. 叶志刚](#) [大豆苷元的前药修饰研究进展](#)[期刊论文]-[化学通报（印刷版）](#) 2011(6)