

• 综 述 •

口服难吸收中药有效成分起效机制的研究进展

董亚倩, 杨 娜, 李晓凯, 陈思宇, 周文杰, 杨坤坤*, 李遇伯*
天津中医药大学, 天津 301617

摘 要: 口服给药作为目前中药最普遍的给药方式, 具有安全性高、毒副作用低、经济便捷等特点, 然而中药成分在口服给药过程中存在吸收差、生物利用度低的问题。为阐明体内-体外药物生物利用度的相关性, 生物药剂学分类系统 (BCS) 根据药物溶解度和透膜性将其分为 4 类, 其中除 BCS I 类可以有效且稳定吸收外, 其余 3 类皆存在不同程度的低口服生物利用度的情况。现有理论对中药成分生物利用度较低的解释尚不明确, 基于此, 从叠加作用、协同作用、肠道菌群作用、遗传协同致死及肠道转运体等方面对口服难吸收中药成分的起效机制进行简要综述, 以揭示中药有效成分体内起效机制, 为诠释中药药效本质提供新思路。

关键词: 口服难吸收; 生物药剂学分类系统; 生物利用度; 起效机制; 中药

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2020)03-0769-11

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2020.03.030

Research progress on mechanism of effective components of poorly absorbable oral Chinese materia medica

DONG Ya-qian, YANG Na, LI Xiao-kai, CHEN Si-yu, ZHOU Wen-jie, YANG Shen-shen, LI Yu-bo
Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China

Abstract: Oral administration, as the most common way of administration of Chinese materia medica (CMM), has the characteristics of high safety, low toxicity, economical convenience and so on. However, the problem of poor absorption and low bioavailability exists in the process of oral administration of CMM ingredients. In order to elucidate the correlation between *in vivo* and *in vitro* drug bioavailability, drugs are classified into four categories according to their solubility and membrane permeability by the biopharmaceutics classification system (BCS). Except for BCS I, which can be effectively and stably absorbed, the other three types have different degrees of low oral bioavailability. The current theory about the low bioavailability of CMM ingredients is not clear. What causes the bioavailability of active ingredients of CMM to be unsatisfactory? How does the effective absorption of CMM ingredients work? Based on the above problems, this paper briefly reviews the mechanism of the poorly absorbable oral CMM from the aspects of superposition, synergy, intestinal flora, genetic synergistic death and intestinal transporter to reveal the effectiveness of CMM ingredients. The mechanism provides new ideas for interpreting the essence of the efficacy of CMM.

Key words: oral difficulty in absorption; biopharmaceutical classification system; bioavailability; mechanism of action; Chinese materia medica

吸收、分布、代谢和排泄是药动学研究药物从吸收入血到排出体外的整个过程, 一般情况下药物需要吸收入血发挥疗效, 且药物需在体内达到一定的血药浓度才能起到治疗疾病的作用, 然而通过对

中药的研究, 发现多数中药成分虽然有着极低的生物利用度, 却拥有较强的生物活性^[1]。如药效学实验表明, 芍药苷具有显著的抗抑郁活性, 但其口服生物利用度仅为 2.32%^[2]。

收稿日期: 2019-10-12

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81903933); 天津市教科研计划项目 (2018KJ002); 天津市第三批人才发展特殊支持计划项目

作者简介: 董亚倩 (1995—), 女, 硕士, 研究方向为中药分析。Tel: 15122972686 E-mail: dyq109461150@163.com

*通信作者 杨坤坤 (1984—), 女, 博士, 讲师, 研究方向为中药成分的胃肠转运与剂型设计。Tel: (022)59596221 E-mail: shine2099@163.com
李遇伯 (1978—), 女, 博士, 教授, 主要研究方向为药物分析、药物代谢组学。Tel: (022)59596221 E-mail: yuboli1@163.com

中药给药方式众多,口服给药因其安全、便捷和患者顺应性强的特点成为最普遍的给药方式。口服药物经过胃肠道吸收受到药物本身的物理化学因素影响,药物分子大小、亲水/亲脂性都将影响药物的吸收率,药物亲水性强,溶解度高,便于从制剂中溶出,但水溶性过高便会影响其透膜性,通常药物需要有适宜的亲水/亲脂性才能有较好的黏膜通透性^[3]。Amodon 于 1995 年提出生物药剂学分类系统 (biopharmaceutics classification system, BCS) 根据药物溶解度与透膜性的差异将药物分为 4 类,其中除 BCS I 类药物可以有效且稳定的吸收,其余 3 类均存在生物利用度低的情况^[4]。根据 BCS,如果药物最高强度可溶于 250 mL 水中,则药物被认为是高度可溶的,并且如果药物的肠渗透性为 90% 则被认为是高度可渗透的^[5]。

针对口服生物利用度低中药成分的起效机制,徐风等^[6]提出中药各个“显效形式”的同一个靶点的“叠加作用”是药物起效机制之一。王勇等^[7]提出中药复方作用于多个靶点形成复杂的网络,具有协同增效、多点微调的作用特点。随着对药物与机体相互作用的进一步研究发现,机体肠道菌群和转运体对药物发挥疗效也有很大助益。以上理论的提出为中药有效成分起效机制的研究提供了依据。但鉴于中药复杂的作用机制,尤其是口服生物利用度低中药有效成分是如何起效等一系列问题,现有理论仍需进一步完善。本文基于 BCS,阐述口服中药有效成分生物利用度低的原因,并对其起效机制做进一步总结与完善。

1 低口服生物利用度中药有效成分 BCS 分类及难吸收原因

1.1 BCS II 类药物

BCS II 类药物是指低溶解度、高渗透性的药物,溶解度是影响此类药物吸收的主要因素。口服给药时,药物本身的溶解性通过影响药物从制剂中释放的速度从而影响药物的吸收。患者服用药物后,药物制剂进入消化液、血液循环的速度、持续时间等都会对药物疗效产生影响,因此水溶性差的药物成分大多属于此类。五味子具有保护肝脏的潜力,其主要活性物质为五味子素、五味子乙素和五味子甲素等木脂素类成分,但由于木脂素类成分水溶性差导致其口服生物利用度很低^[8]。还有一些黄酮类化合物如山柰酚、橙皮苷和芹菜素等具有低溶解度、高渗透性特质,也属于 BCS II 类药物^[9]。

1.2 BCS III 类药物

BCS III 类药物是指高溶解度、低渗透性的药物,此类药物一般含有水溶性较强而透膜性较差的成分。患者口服药物后,药物经消化道的上皮细胞转运吸收起效,上皮细胞的转运速率会极大地影响药物的起效。酚酸类化合物的极低脂溶性就导致上皮细胞渗透性差,生物利用度低。丹酚酸 A 是从丹参中提取的亲水性活性物质,透膜性差,对糖尿病并发症有一定治疗作用,而口服丹酚酸 A 的绝对生物利用度仅为 2.5%^[10]。

1.3 BCS IV 类药物

BCS IV 类药物溶解度和渗透性均较差,有效成分从制剂中溶出速率及透膜转运速率低,2 方面都影响药物的吸收起效。葛根素是从葛根中提取分离的一种治疗心肌缺血、心律失常等心脑血管疾病的中药有效成分,属于异黄酮类衍生物,7、4'位上的 2 个酚羟基可形成分子间氢键,使葛根素分子间作用力增大,熔点较高,脂溶性和水溶性均较差,吸收差,消除快,从而影响其生物活性及药效发挥^[11]。此外,皂苷类成分中三七皂苷 R₁、甘草酸等也具有 BCS IV 类药物的性质^[12-13]。

部分中药有效成分 BCS 分类见表 1。

2 难吸收中药有效成分起效机制

2.1 单成分多靶点叠加作用

疾病的产生机制往往是十分复杂的,多数情况下是由多种因素相互作用的结果,同样,中药有效成分的起效机制也并不是单一的,一种中药成分具有多个作用靶点的现象在疾病的治疗过程中十分普遍,多个靶点作用叠加,治疗作用加倍,这可能是口服难吸收中药成分起效机制之一。如姜黄素是一种从姜黄的干燥根茎中提取的疏水性多酚成分,作为姜黄的主要活性成分,其在治疗癌症、炎症以及精神疾病等方面应用广泛^[26-27]。尤其在癌症的治疗方面,一些研究指出姜黄素对于乳腺癌、头颈部鳞状细胞癌、肺癌、前列腺癌和脑肿瘤均具有抑制活性,显示其可靶向多种癌细胞系的能力^[28]。尽管姜黄素在治疗癌症方面有着很大的优势,但姜黄素在生理 pH 下不稳定,水中的低溶解度和快速代谢导致其口服生物利用度差^[14,29]。癌症的产生主要是细胞凋亡失控,发生不可控制的细胞增殖,姜黄素可以通过内源途径扰乱线粒体膜电位平衡,导致凋亡蛋白 Bcl-xl 的抑制增强;还可以通过外源途径上调肿瘤细胞表面死亡受体 DR4 和 DR5 的表达来发挥

表 1 部分中药成分 BCS 分类

Table 1 BCS classification of components of Chinese materia medica

生物药剂学分类	化合物分类	有效成分	代表中药	拉丁学名	参考文献
BCS II 类	木脂素类	五味子甲素、五味子乙素	五味子	<i>Schisandra chinensis</i> (Turcz.) Baill.	8
	黄酮类	山柰酚	山柰	<i>Kaempferia galangal</i> L.	9
		姜黄素	姜黄	<i>Curcuma longa</i> L.	14
	萜类	银杏内酯	银杏	<i>Ginkgo biloba</i> L.	15
		白藜芦醇	虎杖	<i>Polygonum cuspidatum</i> Sieb. et Zucc.	16
	苯酞类	川芎内酯 B	川芎	<i>Ligusticum chuanxiong</i> Hort.	17
BCS III 类	酚酸类	丹酚酸 A	丹参	<i>Salvia miltiorrhiza</i> Bge.	10
	皂苷类	人参皂苷 Rb ₁ 、人参皂苷 Rg ₁	人参	<i>Panax ginseng</i> C. A. Mey.	12
		芍药苷	白芍	<i>Paeonia lactiflora</i> Pall.	15
	萜类	栀子苷	栀子	<i>Gardenia jasminoides</i> Ellis	18
		川芎内酯 A	川芎		17
	黄酮类	金丝桃苷	连翘	<i>Forsythia suspense</i> (Thunb.) Vahl	19
		羟基红花色素 A	红花	<i>Carthamus tinctorius</i> L.	20
BCS IV 类	皂苷类	三七皂苷 R ₁	三七	<i>Panax notoginseng</i> (Burk.) F. H. Chen	12
		甘草酸	甘草	<i>Glycyrrhiza uralensis</i> Fisch.	13
	生物碱类	荷叶碱	荷叶	<i>Nelumbo nucifera</i> Gaertn.	21
		小檗碱	黄连	<i>Coptis chinensis</i> Franch.	22
	黄酮类	葛根素	葛根	<i>Pueraria lobata</i> (Willd.) Ohwi	22
		黄芩苷	黄芩	<i>Scutellaria baicalensis</i> Georgi	23
		芒果苷	茵陈	<i>Artemisiae Scopariae Herba</i>	24
	萜类	紫杉醇	红豆杉	<i>Taxus chinensis</i> (Pilger) Rehd.	25

抗癌作用^[30]。此外,姜黄素还可作用于转录激活因子 3 (STAT3)^[31]、蛋白酪氨酸激酶 2 (JAK2)^[32]、S 期激酶相关蛋白 2 (SPK2)^[33]和丙酮酸激酶 M2 (PKM2)^[34]等多个靶点抑制肿瘤。

糖尿病是一种因胰岛素分泌不足或胰岛素作用障碍引起的代谢性疾病,近年来,中药在糖尿病治疗方面表现突出。人参皂苷 Rb₁是存在于三七和人参中的主要活性物质,其主要通过调节糖脂代谢和改善胰岛素敏感性而发挥显著的抗糖尿病作用^[35]。在此疾病的治疗过程中,人参皂苷 Rb₁体现了多靶点、多途径的联合治疗的机制,首先,在糖尿病的发病机制中,异位脂肪积累发挥了重要作用,而人参皂苷 Rb₁能够上调组织中脂蛋白(perilipin)的表达,降低循环游离脂肪酸(FFA)浓度从而降低异位脂肪积累,从而改善胰岛素的敏感性^[36];其次,I型11β-

羟基类固醇脱氢酶(11-βHSD1)通过催化脂肪组织中非活性的可的松转化为活性皮质醇,从而触发糖皮质激素相关肥胖和2型糖尿病。研究表明人参皂苷 Rb₁可以降低肝脏和脂肪组织中的11-βHSD1的水平达到治疗糖尿病的目的^[37]。葡萄糖转运体1(GLUT1)和葡萄糖转运体4(GLUT4)作为将葡萄糖从细胞外转运到细胞内的重要转运体,人参皂苷 Rb₁可以明显上调3T3-L1脂肪细胞的GLUT1和GLUT4的表达,增加葡萄糖转运体的数量,以改善胰岛素抵抗问题^[38]。骨骼肌是影响全身葡萄糖稳态的重要组织,人参皂苷 Rb₁还能够通过激活骨骼肌中蛋白激酶(AMPK)来增加葡萄糖转运体数量,增强骨骼肌中葡萄糖的摄取进而改善胰岛素的敏感性,治疗糖尿病^[39]。人参皂苷 Rb₁还可以促进胰高血糖素样肽(GLP1)的分泌,作用于胰岛β细胞促进胰

胰岛素的分泌,刺激胰岛 β 细胞增殖和分化,同时作用于胰岛 α 细胞,抑制胰高血糖素的分泌;炎症作为导致胰岛素抵抗的一大诱因,人参皂苷 Rb_1 能够抑

制促炎症因子肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6 (IL-6) 等的释放^[40]。人参皂苷 Rb_1 多靶点治疗糖尿病机制见图 1。

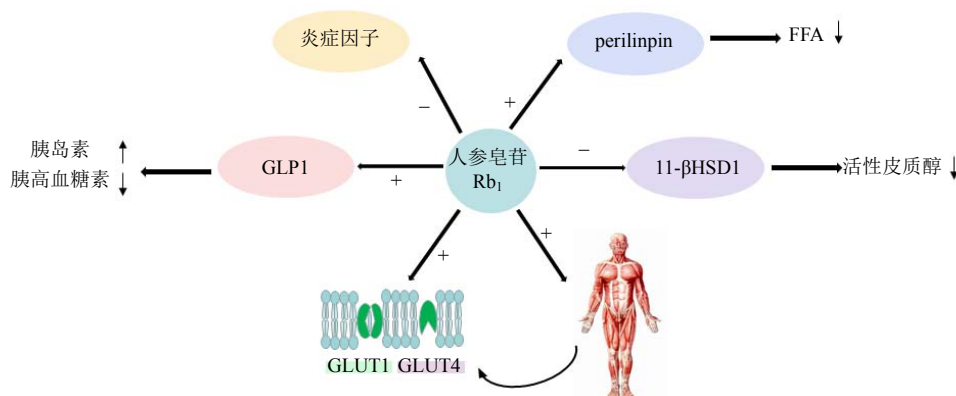


图 1 人参皂苷 Rb_1 多靶点治疗糖尿病机制

Fig. 1 Mechanism map of multi-target therapy of ginsenoside Rb_1 for diabetes mellitus

2.2 多种有效成分协同作用

2.2.1 单味中药中有效成分之间的协同作用

一味中药中含有多种有效成分,而疾病的治疗往往是多种成分相互协同作用的结果。黄芩具有良好的抗炎、抗癌、抗病毒的功效,其主要作用成分为黄芩苷,然而黄芩苷分子结构中黄酮和葡萄糖苷酸之间形成的分子间氢键使其水溶性及脂溶性差,口服生物利用度仅为 2.2%^[23]。黄芩苷发挥抗炎的作用机制主要是黄芩中多种成分的相互协同作用,其中黄芩苷、汉黄芩苷、黄芩素、汉黄芩素都具有良好的抗炎活性,研究表明它们能够减少肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1 β (IL-1 β) 等重要炎症介质的释放,并且抑制细胞毒性分子一氧化氮 (NO) 的产生^[41-42]。

2.2.2 中药方剂成分之间的协同作用

《内经》记载:“主病之谓君,佐病之谓臣,应臣之谓使”,经后世不断补充归纳,最终演变成了如今“君、臣、佐、使”的现代中药方剂配伍原则^[43]。“君、臣、佐、使”的配伍原则本是使中药方剂达到减毒增效的作用,如今也可以用来解释口服难吸收中药有效成分如何起效。参芪益气滴丸是用来治疗心血管疾病的现代配方制剂,由黄芪、丹参、三七和檀香 4 味中药组成,黄芪为益气药,补中益气;丹参活血化瘀、安心宁神;三七止血散瘀、消肿定痛;降香行气止痛、活血止血^[44]。现代药理研究表明参芪益气滴丸具有改善心肌缺血、扩张冠脉血管、增加血流量、抑制血小板凝聚等药理作用^[45]。利用综合靶

向策略测定复方参芪益气滴丸中生物活性成分,结果表明丹参素、原儿茶醛、丹酚酸 B、丹酚酸 A、三七皂苷 R_1 、人参皂苷 Rg_1 、黄芪甲苷 IV (ASIV)、隐丹参酮和丹参酮 II_A 等 10 多种生物活性成分对抗血小板、保护血管内皮细胞、降低心肌细胞凋亡和促进血管生成有良好疗效^[46]。而在这 10 多种活性成分中丹参酮、隐丹参酮、酚酸类成分、三七皂苷 R_1 、黄芪甲苷等成分口服生物利用度低,单独口服给药作用不佳。但中药方剂使得几种药物共同作用,进一步增强治疗效果。参芪益气滴丸中多个成分作用于不同靶点,相互协同,在改善微循环障碍、心肌损伤和心肌纤维化方面作用显著^[47]。在治疗心肌微循环障碍方面,ASIV 调节糖原合酶激酶 3 β (GSK-3 β) 蛋白的磷酸化^[48],三七皂苷 R_1 抑制 Rho 激酶 (ROCK)^[49],二者相互协同作用。在治疗心肌损伤方面,ASIV 上调低氧诱导因子-1 α (HIF-1 α) 表达^[50],三七皂苷 R_1 抑制核转录因子- κ B 抑制蛋白 α (p-I κ B α)、核转录因子- κ B p65 (NF- κ B p65)、磷酸化型核转录因子- κ B p65 (p-NF- κ B p65) 表达^[51],3,4-二羟基苯基乳酸 (DLA) 抑制 NADH 脱氢酶 (泛醌) 1 α 亚复合物 10 (NDUFA10) 表达^[52],三者共同作用发挥作用。ASIV、三七皂苷 R_1 、丹参酮 II_A、DLA 分别抑制免疫组化蛋白 (Samd7)、转化生长因子 β RII (TGF- β RII)、活性氧-p38 (ROS-p38)、基质金属蛋白酶-2 (MMP-2) 的表达治疗心肌纤维化^[47]。参芪益气滴丸多成分协同作用机制见图 2。

2.3 肠道菌群作用

口服中药不可避免要暴露在肠道中, 尤其是对于口服难吸收成分, 其吸收入血很少, 大部分存留于胃肠道内, 与肠道菌群直接或间接相互作用。一方面中药与肠道菌群之间的直接和间接相互作用可以诱导肠道菌群组成、代谢产物的变化; 另一方面

小檗碱、芍药苷等有效成分通过肠道菌群介导的生物转化发挥疗效(图 3)^[53]。

2.3.1 中药诱导肠道菌群结构、代谢产物变化 越来越多的研究表明, 香菇多糖具有调节免疫和抗肿瘤的功效, 这可能会受益于肠道菌群, 从而产生肠道可吸收物, 并重塑肠道菌群结构。Xu 等^[54]从香

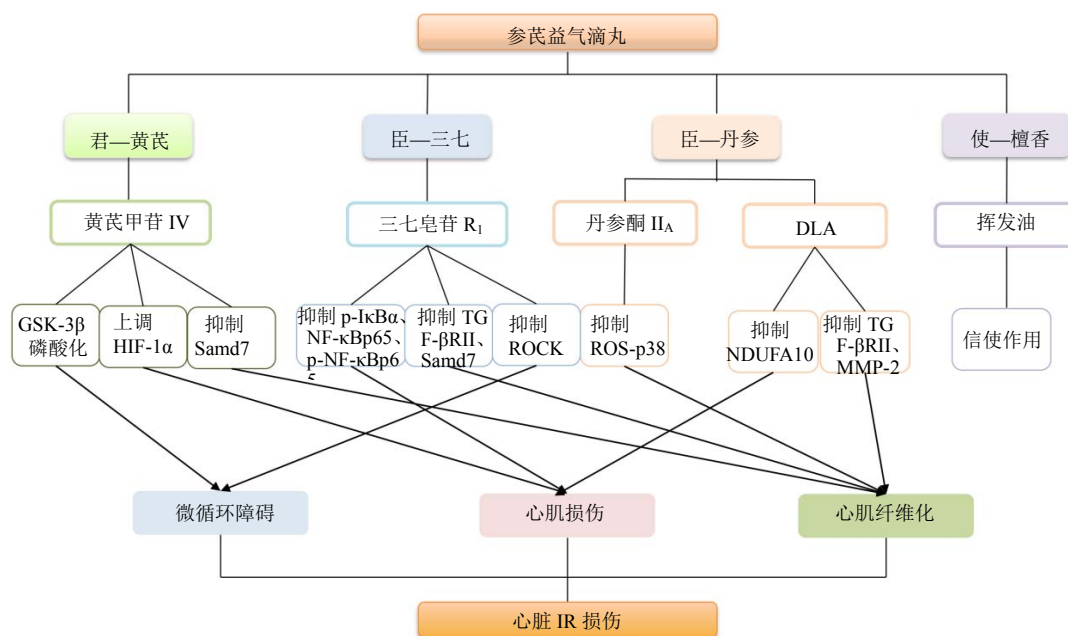


图 2 参芪益气滴丸多成分协同作用机制

Fig. 2 Multi-component synergistic effect of Shenqi Yiqi Dropping Pills

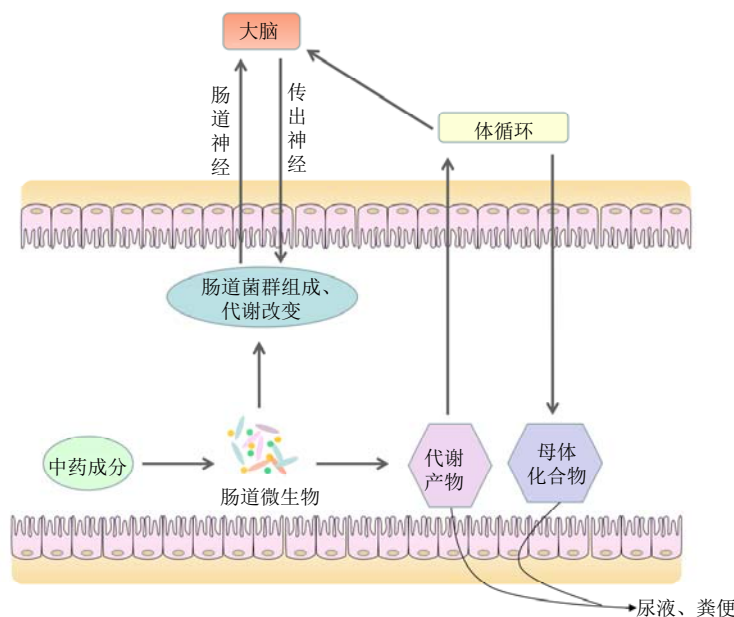


图 3 中药成分与肠道菌群相互作用

Fig. 3 Interaction between components of Chinese materia medica and intestinal flora

菇的子实体中分离出一种新的杂多糖 L2, 相对分子质量为 2.6×10^5 , 很难吸收入血, 生物利用率低。有研究发现 L2 可以改变小鼠肠道微生物区系的空间结构, 经连续 28 d 的 L2 (40 mg/kg) 处理后, 与正常对照组比较, L2 降低了盲肠和结肠中微生物群落的丰富度、多样性和均匀性, 重塑肠道菌群结构^[55]。此外, 有研究表明, 发酵与未发酵的白术都能表现出较强的抗炎、抗肥胖作用, 但发酵的白术能够在抵抗肥胖的同时显著增加益生菌拟杆菌和乳杆菌的分布、改善血清三酰甘油和天冬氨酸转氨酶水平, 这可能是通过调节肠道菌群实现的^[56]。

肠道菌群代谢产物的产生需要依靠生物酶的催化, 某些中药成分可以通过调节此类生物酶的活性来调节肠道菌群代谢。例如, 羟基红花黄 A 是从红花中提取的活性成分之一, 其溶解度高、透膜性差, 在生物药剂学分类系统中属于 BCS III 类, 研究表明羟基红花黄 A 可以增加盲肠中乙酸、丙酸和丁酸的含量, 通过调节这些代谢物的含量, 可以部分实现中药的治疗作用^[20,49]。

2.3.2 肠道菌群介导中药生物转化 经肠道菌群介导的生物转化也可以提高某些中药成分的生物利用度, 例如, 小檗碱能够有效治疗代谢紊乱, 但由于小檗碱的溶解度差, 其吸收机制尚不明确, 有研究发现小檗碱在肠道内经细菌硝酸还原酶介导代谢产生二氢小檗碱 (dhBBR), 可被上皮吸收, 进入肠壁后再还原为小檗碱, 肠道中经历转化-吸收-逆转的过程发挥药效^[57]。存在于甘草属植物中的甘草甜素通过肠道菌群的 β -葡萄糖苷酶除去其葡萄糖后生成甘草次酸, 然后才能发挥药效^[58]。橙皮苷通过双歧杆菌和假双歧杆菌水解成其活性形式橙皮素^[59]。

抑郁症是一种以持续情绪低落为特征的常见疾病。作为一种普遍的精神疾病, 它影响着全球 21% 人口的生活质量^[60]。然而, 抑郁症普遍得不到诊断和治疗。一些研究表明, 肠道菌群与抑郁症的发生和治疗密切相关。白芍具有止痛、补血、调经等药理作用, 被广泛用于逍遥丸、逍遥散等复方治疗抑郁症^[61]。芍药苷是从白芍中分离得到的一种单萜糖苷, 在芍药中表现出比其同分异构体更显著的抗抑郁活性^[62]。然而, 芍药苷在口服给药后血液和大脑中的浓度很低, 但能检测到由肠道菌群转化而来的代谢物苯甲酸^[63]。苯甲酸可以穿过血脑屏障进入中枢神经系统发挥抗抑郁作用, 苯甲酸作为 D-氨基酸

氧化酶 (DAAO) 的抑制剂, 能阻止 D-氨基酸尤其是 D-丝氨酸的降解, 从而治疗抑郁症^[64]。

2.4 遗传协同致死

遗传协同致死是指 2 个非致死基因同时发生突变或干预, 从而引起的致死效应^[65]。2 个基因在功能上具有互补性, 并不是孤立的, 当其中一个基因发生突变时对人体影响甚微, 但当 2 个基因同时发生突变时共同影响的生物事件发生致死效应^[66]。遗传协同致死效应是发现中药微量成分药效协同倍增药物组合的有效途径。多药耐药 (MDR) 可以保护微生物细胞免受合成抗菌剂和天然抗菌剂的侵害, 两性阳离子是 MDR 的首选底物, 而小檗碱是作为阳离子抗菌剂很容易被 MDR 外排, 导致生物利用度低, 抗菌作用下降。而 5'-甲氧基羟卡巴汀 (5'-MHC) 和小檗碱的协同抗菌作用使植物几乎不会受到病原微生物的侵害, 5'-MHC 是专一的微生物多药耐药抑制剂, 可强效抑制微生物将小檗碱排出, 这或许可以解释小檗碱微量而高效的问题^[67-68]。

2.5 肠道转运体

口服药物在胃肠道内的吸收除自由扩散外, 更多的是借助转运体实现转运吸收, 口服药物的生物利用度在很大程度上受到肠道转运体的影响。存在于肠道内的转运体主要有肠道摄取转运体寡肽转运体 (PEPTs)、葡萄糖转运体 (GLUTs、SGLTs)、一元羧酸转运体 (MCT)、有机阳离子转运体 (OCTs) 和肠道外排转运体 P-糖蛋白 (P-gp) 和多药耐药相关转运体 (MRPs) 等^[69]。摄取和外排转运蛋白决定了各种药物的血浆和组织浓度, 对于吸收和消除药物至关重要^[70]。一方面某些中药成分是肠道摄取转运体的诱导剂, 同转运体介导的药物合用可以增加肠道对这些药物的吸收, 提高其口服生物利用度, 如三七中调脂成分三环七肽主要由 PEPT1 介导进入血液, 灵芝三萜在发挥调脂作用的同时可以上调 PEPT1 的表达, 增加三环七肽在血液中的浓度, 二者协同发挥调脂作用^[71]。另一方面, 某些中药成分还可以作为外排转运蛋白的抑制剂增加底物在肠道内的吸收, 有研究表明黄芩苷可能通过抑制乳腺癌耐药转运体 (BCRP) 而减少其底物在组织中的分布, 从而增加其生物利用度^[72]。此外, 中药的配伍也不仅仅是药味的简单相加, 有些中药间的配伍能够影响转运体的作用, 调整药物配伍有可能增加有效成分在肠道内的吸收, 如水飞蓟宾具有显著的抗炎、抗纤维化等药理作用, 但其低生物利用度一直

限制了其临床应用。胡椒碱具有调节代谢酶和外排转运蛋白 P-gp 的作用,并以此提高许多药物的生物利用度^[73]。有研究指出,胡椒碱和水飞蓟宾同时使用时,胡椒碱可显著抑制水飞蓟宾主要代谢酶鸟苷二磷酸葡萄糖醛酸基转移酶(UGT)的活性,并且通过抑制外排转运蛋白 MRP2 和 BCRP,增加水飞蓟宾的生物利用度^[74]。

2.6 其他

随着中医药学者对难吸收中药有效成分的进一步研究,提出配伍增溶、促吸收、超分子复合物以及共晶等机制,进一步完善了口服难吸收中药有效成分的起效机制。例如,2,3,5,4'-四羟基-2-O-β-D-葡萄糖苷(THSG)是何首乌中的主要成分,具有抗衰老、抗炎、神经保护等多种药理作用,THSG 在使用过程中却存在稳定性差和生物利用度低的问题,研究麦冬多糖(OJPs)对 THSG 的体外生物药物特性和体内药动学的影响发现,口服 THSG-OJPs 可以提高 THSG 的水溶性和体外稳定性,并可以提高 THSG 的峰浓度(C_{max})和药时曲线下面积(AUC),增强其生物利用度并延长其药效^[75]。栀子苷为我国传统复方黄连解毒汤的有效成分,其溶解度高但渗透性差,通过比较栀子苷和黄连解毒汤的口服药动学差异发现,口服栀子苷和黄连解毒汤煎剂后,大鼠血浆中栀子苷 AUC 分别为(12.33 ± 2.07)和(17.19 ± 2.21) $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$,半衰期($t_{1/2}$)无统计学差异;之后通过肠灌注模型和 Caco-2 模型研究证明,黄连解毒汤中栀子苷的暴露增加可能是由黄连解毒汤中其他成分的促吸收作用引起的^[18,76]。

传统抗生素的滥用对人类健康造成很大威胁,寻

找及开发副作用小的抗菌药物十分迫切,中药有效成分小檗碱作为一种有效的抗菌成分已被越来越多的人接受,但其生物利用度差的问题却一直存在。有研究人员从中药煎剂中获得启发,发现小檗碱和黄芩苷之间的天然自组装模式,解释了黄芩苷类有效成分与小檗碱存在口服难吸收机制。两者在水煎煮过程中,通过由静电和疏水相互作用,自组装形成球形小檗碱-黄芩苷超分子(图 4),与小檗碱单独使用相比,对于金黄色葡萄球菌的抑制作用和生物膜清除能力明显提高,表明超分子结构的形成会对中药单体成分活性产生影响^[77]。此外,中药难溶性成分在与其他成分配伍使用时,有时会在氢键或其他共价键的作用下形成药物共晶,研究表明,药物共晶在提高药物稳定性、增加溶解度方面有良好的效果^[78]。

BCS II、III、IV 类中药有效成分的起效机制见表 2。

3 结语与展望

BCS 原本是基于化学药物而提出,与成分单一、作用靶点精确的化学药物不同,中药中含有多种成分,在使用其治疗疾病的过程中各种成分相互影响、相互作用导致其理化性质可能发生变化,更重要的是中药自古以来尤其重视中药复方的使用,其优势在于多种药效成分配合以达到整体治疗的功用,但由此导致的中药成分性质的改变也愈加突出,其原本的生物药剂学分类也会改变,因此有学者构建出中药成分 BCS、中药组分 BCS 以及中药 BCS^[79]。这些分类系统不仅包含了中药成分自身的性质,还考虑到成分相互作用及环境对药物吸收的影响,提高了 BCS 在中药研究中的合理性,推动了口服中药生物利用度的研究进展。

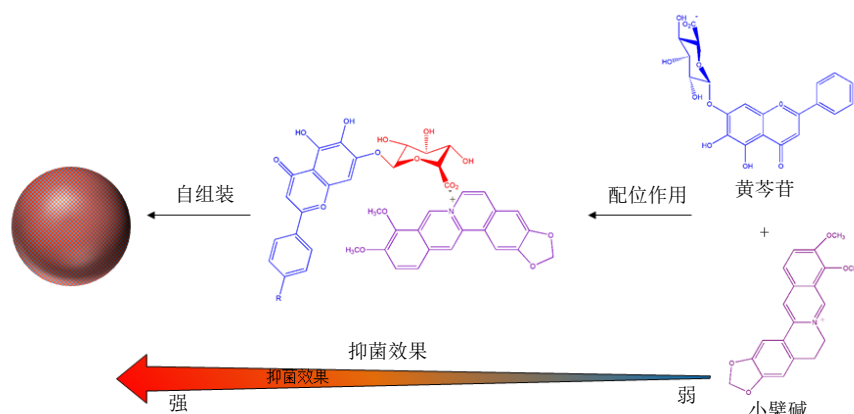


图 4 自组装黄芩苷-小檗碱超分子增强抑菌效果

Fig. 4 Enhanced bacteriostatic effect of self-assembled baicalin-berberine supramolecular

表 2 BCS II、III、IV 类中药有效成分的起效机制

Table 2 Mechanism of effective components of BCS II, III and IV CMM

BSC 分类	分类依据	低生物利用度原因	起效机制
BCS II	低溶解度、高渗透性	有效成分难溶出，水溶液中暴露少	增加溶解度、多靶点增效作用、肠道菌群作用、其他成分增溶作用、超分子、共晶作用
BCS III	高溶解度、低渗透性	有效成分肠道吸收差，表观渗透系数小	增加渗透性、多靶点增效作用、肠道菌群作用、其他成分促吸收作用、肠道转运体作用
BCS IV	低溶解度、低渗透性	有效成分难溶出，肠道吸收差	增加溶解度、渗透性，多靶点增效作用，肠道菌群作用，超分子、共晶作用

本文综述了低口服生物利用度中药有效成分的起效机制，从传统的成分-靶点理论到现代的微生态、基因层面揭开了中药成分药效机制的神秘面纱。BCS 从溶解度和渗透性 2 方面解释了口服中药生物利用度低的原因，然而现代研究表明药物首关消除作用对其吸收效率产生很大影响。药物经口服吸收后，在体内尚发挥疗效之前，被机体代谢吸收很大程度上影响其疗效，虽然被机体吸收入血浓度较高，口服生物利用度较好，但其实际起作用的有效成分含量却很低。芳香挥发性药物在难吸收中药成分的起效过程中也扮演着重要角色，如挥发油类成分虽不参与疾病的治疗，但其能够促进药效成分的吸收，增强其药效。除此之外，中药还有一部分不需要吸收入血就可以发挥疗效的成分，如芒硝内服后其硫酸根离子不被肠黏膜吸收，存留肠内成为高渗溶液使肠内水分增加引起机械刺激，促进肠蠕动以达到泻下的目的。因此，对于中药成分在体内的起效机制还需要进一步研究，中医药作为我国传统文化的瑰宝需要进一步继承和发掘。

参考文献

- [1] 余苏云, 陆茵. 中药起效作用机制探讨 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2018, 32(5): 347-354.
- [2] Yu J B, Zhao Z X, Peng R, et al. Gut microbiota-based pharmacokinetics and the antidepressant mechanism of paeoniflorin [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 268-279.
- [3] 侯雪峰, 汪刚, 邱辉辉, 等. 基于高生物利用度的创新组分结构中药制剂技术研究 [J]. 中草药, 2017, 48(16): 3280-3287.
- [4] Amidon G L, Lennernäs H, Shah V P, et al. A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: The correlation of *in vitro* drug product dissolution and *in vivo* bioavailability [J]. *Pharm Res*, 1995, 12(3): 413-420.
- [5] Al-Kassas R, Bansal M, Shaw J. Nanosizing techniques for improving bioavailability of drugs [J]. *J Control Release*, 2017, 260: 202-212.
- [6] 徐风, 杨东辉, 尚明英, 等. 中药药效物质的“显效形式”、“叠加作用”和“毒性分散效应”一由中药体内代谢研究引发的思考 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2014, 16(4): 688-703.
- [7] 王勇, 李春, 仇琪, 等. 中药复方多成分多靶点协同增效药理药效评价体系 [J]. 中国科学: 生命科学, 2016, 46(8): 1029-1032.
- [8] Kang D, Shao Y H, Zhu Z P, et al. Systematically identifying the hepatoprotective ingredients of *Schisandra* lignan extract from pharmacokinetic and pharmacodynamic perspectives [J]. *Phytomedicine*, 2019, 53: 182-192.
- [9] 李慧芳, 张冬, 曲文君, 等. 4 种黄酮类中药有效成分 BCS 类及吸收机制的初步研究 [J]. 中国中药杂志, 2016, 41(7): 1198-1203.
- [10] Sun J L, Song J K, Zhang W, et al. Some pharmacokinetic parameters of salvianolic acid A following single-dose oral administration to rats [J]. *Pharm Biol*, 2018, 56(1): 399-406.
- [11] 吴文婷, 邹斌, 李文栋, 等. 葛根素口服给药的药剂学研究进展 [J]. 中国中药杂志, 2019, 44(19): 4134-4141.
- [12] 苏元元, 付宇, 李楠楠, 等. 三种达玛烷型皂苷的生物药剂学分类及吸收机制研究 [J]. 中国现代中药, 2018, 20(9): 1150-1156.
- [13] Abuzar Sharif M D, Hyun S M, Kim J H, et al. Enhancing the solubility and bioavailability of poorly water-soluble drugs using supercritical antisolvent (SAS) process [J]. *Int J Pharm*, 2018, 538: 1-13.

- [14] Hu L D, Shi Ya J, Li J H, *et al.* Enhancement of oral bioavailability of curcumin by a novel solid dispersion system [J]. *AAPS PharmSciTech*, 2015, 16: 1327-1334.
- [15] 李楠楠, 劳元圣, 董政起. 蒽类中药有效成分 BCS 分类的研究进展 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19(26): 56-58.
- [16] Asensi M, Medina I, Ortega A, *et al.* Inhibition of cancer growth by resveratrol is related to its low bioavailability [J]. *Free Rad Biol Med*, 2002, 33(2): 387-398.
- [17] 汪 刚. 川芎防治心肌缺血组分结构特征解析及内酯组分生物药剂学性质示范研究 [D]. 合肥: 安徽中医药大学, 2018.
- [18] 姜月平, 魏春华. 黄连解毒汤主要有效成分的理化性质研究 [J]. 北方药学, 2017, 14(1): 7-14.
- [19] Li H H, Cao X X, Liu Y N, *et al.* Establishment of modified biopharmaceutics classification system absorption model for oral traditional Chinese medicine (Sanye Tablet) [J]. *J Ethnopharmacol*, 2019, 244: 112148.
- [20] 马冠男, 喻芳邻, 张 慧, 等. 羟基红花黄色素 A 的药代动力学及生物药剂学研究进展 [J]. 国际药学研究杂志, 2014, 41(2): 195-199.
- [21] 赵珺睿, 任晓亮, 王 萌. 荷叶药材中荷叶碱生物药剂学分类系统研究 [J]. 中国中药杂志, 2018, 43(3): 511-519.
- [22] 张慧杰, 安雅婷, 梁 颖, 等. 多成分体系下中药活性成分生物药剂学研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(21): 196-202.
- [23] 黄 婷, 向 东, 刘 东, 等. 提高黄芩苷生物利用度的研究进展 [J]. 现代中药研究与实践, 2018, 32(4): 82-86.
- [24] Tian X T, Xu Z, Li Z X, *et al.* Pharmacokinetics of mangiferin and its metabolite-norathyriol, Part 2: Influence of UGT, CYP450, P-gp, and enterobacteria and the potential interaction in *Rhizoma Anemarrhenae* decoction with timosaponin B2 as the major contributor [J]. *Biofactors*, 2016, 42(5): 545-555.
- [25] 张秀梅, 王国成, 王 征, 等. 紫杉醇非注射给药系统研究进展 [J]. 中草药, 2019, 50(17): 4020-4030.
- [26] Kim S W, Cha M J, Lee S K, *et al.* Curcumin treatment in combination with glucose restriction inhibits intracellular alkalinization and tumor growth in hepatoma cells [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(10): 2375-2391.
- [27] Li H, Zhong C R, Wang Q, *et al.* Curcumin is an APE1 redox inhibitor and exhibits an antiviral activity against KSHV replication and pathogenesis [J]. *Antiv Res*, 2019, 167: 98-103.
- [28] Anand P, Sundaram C, Jhurani S, *et al.* Curcumin and cancer: An “old-age” disease with an “age-old” solution [J]. *Cancer Lett*, 2008, 267(1): 133-164.
- [29] Mirzaei H, Shakeri A, Rashidi B, *et al.* Phytosomal curcumin: A review of pharmacokinetic, experimental and clinical studies [J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 85: 102-112.
- [30] Tomeh M A, Hadianamrei R, Zhao X B. A review of curcumin and its derivatives as anticancer agents [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(5): 1033-1058.
- [31] Xu X F, Zhu Y P. Curcumin inhibits human non-small cell lung cancer xenografts by targeting STAT3 pathway [J]. *Am J Transl Res*, 2017, 9(8): 3633-3641.
- [32] Sun Y J, Liu L G, Wang Y L, *et al.* Curcumin inhibits the proliferation and invasion of MG-63 cells through inactivation of the p-JAK2/p-STAT3 pathway [J]. *Oncotargets Ther*, 2019, 12: 2011-2021.
- [33] Wang L X, Ye X T, Cai X M, *et al.* Curcumin suppresses cell growth and invasion and induces apoptosis by down-regulation of Skp2 pathway in glioma cells [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(20): 18027-18037.
- [34] Siddiqui F A, Prakasam G, Chattopadhyay S, *et al.* Curcumin decreases Warburg effect in cancer cells by down-regulating pyruvate kinase M2 via mTOR-HIF1 α inhibition [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 8323-8331.
- [35] Zhou P, Xie W J, He S B, *et al.* Ginsenoside Rb₁ as an anti-diabetic agent and its underlying mechanism analysis [J]. *Cells*, 2019, 8: 204-222.
- [36] Yu X Z, Ye L F, Zhang H, *et al.* Ginsenoside Rb₁ ameliorates liver fat accumulation by upregulating perilipin expression in adipose tissue of db/db obese mice [J]. *J Ginseng Res*, 2015, 39(3): 199-205.
- [37] Song B, Ding L, Zhang H Q, *et al.* Ginsenoside Rb₁ increases insulin sensitivity through suppressing 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type I [J]. *Am J Transl*, 2017, 9(3): 1049-1057.
- [38] 尚文斌, 郭 超, 赵 娟, 等. 人参皂苷 Rb₁ 通过上调脂肪组织葡萄糖转运体促进葡萄糖消耗 [J]. 中国中药杂志, 2014, 39(22): 4448-4452.
- [39] Shen L, Haas M, Wang D, *et al.* Ginsenoside Rb₁ increases insulin sensitivity by activating AMP-activated protein kinase in male rats [J]. *Physiol Rep*, 2015, 3(9): e12453.
- [40] Bai L T, Gao J L, Wei F, *et al.* Therapeutic potential of ginsenosides as an adjuvant treatment for diabetes [J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 423-436.
- [41] Luan Y, Chao S, Ju Z Y, *et al.* Therapeutic effects of baicalin on monocrotaline-induced pulmonary arterial hypertension by inhibiting inflammatory response [J]. *Int Immunopharmacol*, 2015, 26(1): 188-193.

- [42] Kim O, Seo C S, Kim Y, *et al.* Extracts of *Scutellariae Radix* inhibit low-density lipoprotein oxidation and the lipopolysaccharide-induced macrophage inflammatory response [J]. *Mol Med Rep*, 2015, 12(1): 1335-1341.
- [43] 刘倩, 刘丽, 范颖. 中药方剂配伍的研究思路与方法 [J]. 中华中医药学刊, 2019, 37(5): 1092-1095.
- [44] 左璨, 吴同果. 芪参益气滴丸治疗急性冠状动脉综合征研究进展 [J]. 医学综述, 2015, 21(7): 1253-1254.
- [45] 华翠娥, 王达理, 王经, 等. 芪参益气滴丸在慢性充血性心力衰竭治疗中的疗效及安全性观察 [J]. 临床医药文献电子杂志, 2017, 4(51): 10039-10042.
- [46] Zhang Y Q, Yu J H, Zhang W, *et al.* An integrated evidence-based targeting strategy for determining combinatorial bioactive ingredients of a compound herbal medicine Qishen Yiqi dripping pills [J]. *J Ethnopharmacol*, 2018, 219(17): 288-298.
- [47] Han J Y, Li Q, Pan C S, *et al.* Effects and mechanisms of QiShenYiQi pills and major ingredients on myocardial microcirculatory disturbance, cardiac injury and fibrosis induced by ischemia-reperfusion [J]. *Pharmacol Res*, 2019, 147: 104386.
- [48] Wei D J, Xu H J, Gai X D, *et al.* Astragaloside IV alleviates myocardial ischemia-reperfusion injury in rats through regulating PI3K/AKT/GSK-3 β signaling pathways [J]. *Acta Cirurg Brasil*, 2019, 34: e201900708.
- [49] He K, Yan L, Pan C S, *et al.* ROCK-dependent ATP5D modulation contributes to the protection of notoginsenoside NR1 against ischemia-reperfusion-induced myocardial injury [J]. *Am J Physiol-heart Circul Physiol*, 2014, 307(12): 1764-1776.
- [50] Wang L Y, Yu J H, Fordjour P A, *et al.* Danshen injection prevents heart failure by attenuating post-infarct remodeling [J]. *J Ethnopharmacol*, 2017, 205: 22-32.
- [51] Xia K P, Ca H M, Shao C Z. Protective effect of notoginsenoside R1 in a rat model of myocardial ischemia reperfusion injury by regulation of vitamin D3 upregulated protein 1/NF- κ B pathway [J]. *Pharmazie*, 2015, 70(11): 740-744.
- [52] Yang X Y, He K, Pan C S, *et al.* 3,4-dihydroxyl-phenyl lactic acid restores NADH dehydrogenase 1 α subunit 10 to ameliorate cardiac reperfusion injury [J]. *Sci Rep*, 2015, 5(1): 10739.
- [53] Feng W, Ao H, Peng C, *et al.* Gut microbiota, a new frontier to understand traditional Chinese medicines [J]. *Pharmacol Res*, 2019, 142: 176-191.
- [54] Xu X F, Yan H D, Zhang X W. Structure and immuno-stimulating activities of a new heteropolysaccharide from *Lentinula edodes* [J]. *J Agric Food Chem*, 2012, 60(46): 11560-11566.
- [55] Xu X F, Zhang X W. Lentinula edodes-derived polysaccharide alters the spatial structure of gut microbiota in mice [J]. *PLoS One*, 2015, 10(1): e0115037.
- [56] Wang J H, Bose S, Kim H G, *et al.* Fermented *Rhizoma Atractylodis Macrocephalae* alleviates high fat diet-induced obesity in association with regulation of intestinal permeability and microbiota in rats [J]. *Sci Rep*, 2015, 5(1): 8391-8400.
- [57] Feng R, Shou J W, Zhao Z X, *et al.* Transforming berberine into its intestine-absorbable form by the gut microbiota [J]. *Sci Rep*, 2015, 5(1): 12155-12160.
- [58] Liu C S, Liang X, Wei X Hn, *et al.* Comparative metabolism of the eight main bioactive ingredients of gegen qinlian decoction by the intestinal flora of diarrhoeal and healthy piglets [J]. *Biomed Chromatogr*, 2019, 33(3): e4421.
- [59] Amaretti A, Raimondi S, Leonardi A, *et al.* Hydrolysis of the rutinose-conjugates flavonoids rutin and hesperidin by the gut microbiota and bifidobacteria [J]. *Nutrients*, 2015, 7(4): 2788-2800.
- [60] Kerri S. Mental health: A world of depression [J]. *Nature*, 2014, 515(7526): 180-181.
- [61] Zhu X X, Jing L L, Chen C, *et al.* Danzhi Xiaoyao San ameliorates depressive-like behavior by shifting toward serotonin via the downregulation of hippocampal indoleamine 2,3-dioxygenase [J]. *J Ethnopharmacol*, 2015, 160: 86-93.
- [62] Wang Y L, Wang J X, Hu X X, *et al.* Antidepressant-like effects of albiflorin extracted from *Radix Paeoniae Alba* [J]. *J Ethnopharmacol*, 2016, 179: 9-15.
- [63] Fei F, Yang H L, Peng Y, *et al.* Sensitive analysis and pharmacokinetic study of the isomers paeoniflorin and albiflorin after oral administration of total glucosides of White Paeony Capsule in rats [J]. *J Chromatogr B*, 2016, 1022: 30-37.
- [64] Lin C H, Chen P K, Chang Y C, *et al.* Benzoate, a D-amino acid oxidase inhibitor, for the treatment of early-phase Alzheimer disease: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Biol Psych*, 2014, 75(9): 678-685.
- [65] Kaelin W G. The concept of synthetic lethality in the context of anticancer therapy [J]. *Nat Rev Cancer*, 2005, 5(9): 689-698.
- [66] 韦忠红, 余苏云, 陈文星, 等. 微量中药成分的起效机制研究不容忽视——“遗传协同致死”模式有助于发现并阐释中药显效物质基础及起效机制 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2017, 19(9): 1424-1429.

- [67] Stermitz F R, Lorenz P, Tawara J N, *et al.* Synergy in a medicinal plant: Antimicrobial action of berberine potentiated by 5'-methoxyhydrnocarpin, a multidrug pump inhibitor [J]. *Proceed Nat Acad Sci USA*, 2000, 97(4): 1433-1437.
- [68] Paul J M, Toosi B, Vizeacoumar F S, *et al.* Targeting synthetic lethality between the SRC kinase and the EPHB6 receptor may benefit cancer treatment [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(31): 50027-50042.
- [69] 黄亚男, 刘克辛. 转运体介导的药物相互作用对药物吸收的影响及其临床意义 [J]. *药物评价研究*, 2018, 41(1): 23-30.
- [70] Volpe D A. Transporter assays as useful in vitro tools in drug discovery and development [J]. *Expert Opin Drug Discov*, 2016, 11(1): 91-103.
- [71] 董仁超, 孟 强. 转运体介导的中药和药物间相互作用 [J]. *世界科学技术—中医药现代化*, 2019, 21(2): 215-219.
- [72] 张佳丽, 田 鑫, 阚全程. 黄芩苷对药物代谢酶和转运体影响的研究现状 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2019, 35(12): 1312-1315.
- [73] Lee S H, Kim H Y, Back S Y, *et al.* Piperine-mediated drug interactions and formulation strategy for piperine: Recent advances and future perspectives [J]. *Exp Opin Drug Metab Toxicol*, 2018, 14(1): 43-57.
- [74] Bi X L, Yuan Z W, Qu B, *et al.* Piperine enhances the bioavailability of silybin via inhibition of efflux transporters BCRP and MRP2 [J]. *Phytomedicine*, 2019, 54: 98-108.
- [75] Sun L L, Wang M, Zhang H J, *et al.* The influence of polysaccharides from *Ophiopogon japonicus* on 2,3,5,4'-tetrahydroxy-stilbene-2-O- β -D-glucoside about biopharmaceutical properties *in vitro* and pharmacokinetics *in vivo* [J]. *Int J Biol Macromol*, 2018, 119: 677-682.
- [76] Yu D, Zhang Y, Guo L, *et al.* Study on the absorption mechanism of geniposide in the Chinese formula Huang-Lian-Jie-Du-Tang in rats [J]. *AAPS PharmSciTech*, 2016, 18(4): 1382-1392.
- [77] Li T, Wang P L, Guo W B, *et al.* Natural berberine-based Chinese herb medicine assembled nanostructures with modified antibacterial application [J]. *ACS Nano*, 2019, 13(6): 6770-6781.
- [78] 周新波, 吴素香, 孙梦莹, 等. 中药难溶性有效成分共晶的研究进展 [J]. *中草药*, 2016, 47(2): 336-343.
- [79] 王秀清, 刘宇灵, 林龙飞, 等. 中药相关生物药剂学分类系统的发展、检测方法及应用 [J]. *中草药*, 2018, 49(12): 2742-2748.