

文章编号: 1672-3384 (2009) -02-0044-06

## 甘草酸药动学研究进展

【作者】 张明发 张军

上海美优制药有限公司 (上海 201423)

【摘要】 本文主要综述人体甘草酸药动学参数, 为了帮助医生深入了解甘草酸, 也介绍了甘草酸在动物中的吸收、分布、代谢和排泄方面的研究进展。甘草酸因分子量大、极性大, 口服后很难以原形状态被吸收, 需经胃肠道细菌水解成相应的甘草次酸后吸收入血。甘草酸注射给药后, 迅速从胆汁排入肠道, 血浆甘草酸水平迅速下降, 排入肠道的甘草酸被肠道细菌水解成甘草次酸后进入肠肝循环。所以甘草酸无论注射还是口服给药, 血中持续大量存在的主要是甘草次酸, 而不是甘草酸。

【中图分类号】 LR285.6

【文献标识码】 A

甘草酸 (glycyrrhizic acid, GL) 又名甘草甜素 (glycyrrhizin), 是甘草中含量最高, 且具有广泛而较强生物活性 (如抗炎、抗变态反应、抗肿瘤、抗病毒、保肝、抗溃疡等) 的有效成分, 也是甘草的主要甜味成分。通常所说的甘草酸, 即天然甘草酸多为顺式甘草酸, 其化学名为  $18\beta$ -甘草酸。甘草中也存在微量的反式甘草酸 ( $18\alpha$ -甘草酸,  $18\alpha$ -GL), GL 以其原形和单钾、二钾、二钠、三钠、单铵盐等形式, 作为药品、药用辅料和食品添加剂被广泛使用。由于 GL 极性大, 在溶液中又易形成聚合体, 故消化道吸收差。而差向异构体  $18\alpha$ -GL 不易形成聚合体, 在胃肠道中呈单体, 相对易被吸收, 因此又开发出了甘草酸二铵 (即  $18\alpha$ -GL) 用于临床。本世纪初正大天晴药业股份有限公司将甘草中提取的甘草酸进行碱化, 并异构成单一反式旋光异构体一异甘草酸 (甘草酸手性化合物), 创制出国家一类专利新药一异甘草酸镁 (magnesium isoglycyrrhizinate, 商品名为天晴甘美)。随着甘草酸及其甘草制剂的大量应用, 导致临床上时常发生甘草酸毒副反应, 其中常见的是高血压、低血钾、水肿等假性醛固酮增多症。因此了解甘草酸的药动学, 不仅有助于合理使用甘草酸以及甘草制剂, 而且也有助于减少和避免毒副反应发生。

### 1 人体甘草酸的药浓度-时间变化

20 世纪 80 年代, 国外不少学者报告<sup>[1,2]</sup> 给人

或大鼠口服 GL, 血浆中均难以测出原形 GL, 测得的主要是 GL 水解产物  $18\beta$ -甘草次酸 ( $18\beta$ -glycyrrhetic acid, GA, 具有 GL 的生物活性), 有的报告称即使在门静脉血中也难以测出 GL, 这些报告均支持 GL 的首过效应来自胃肠道的观点。而静脉注射 GL 后, 随着血浆 GL 水平迅速下降, 血浆 GA 浓度呈缓慢上升和下降过程, GA 血药浓度-时间曲线图可呈双峰现象。口服 GL 和 GA 则更易见到双峰现象, 正常人口服 100mg GL, 血中 GA 浓度在给药 1~4 h 和 12~24 h 后出现 2 个峰值, 峰值约为  $0.5 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。7 例健康人长期口服 GL 225 mg·d<sup>-1</sup>, 血中 GA 仍可出现双峰现象, 有的峰值甚至可达  $1.5 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$  以上。双峰现象系肠肝循环所致。

我国研究人员测定了 8 例健康志愿者空腹交叉口服 GL 片和 GL 脂质体乳剂 (1g GL) 的血药浓度-时间变化曲线, 服药后血中未测得 GL, 只测得 GA。口服片剂的血中 GA 药-时曲线下面积 (AUC<sub>0-36</sub>)、峰浓度 ( $C_{\text{max}}$ )、平均滞留时间 (MRT)、达峰时间 ( $T_{\text{max}}$ ) 分别为 ( $8.6 \pm 0.8$ )  $\mu\text{g} \cdot \text{h} \cdot \text{mL}^{-1}$ 、( $0.47 \pm 0.09$ )  $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 、( $15.9 \pm 1.0$ ) h 和 ( $10.5 \pm 1.7$ ) h, 而服脂质体乳剂后血中 GA 的 AUC<sub>0-36</sub> 和  $C_{\text{max}}$  值均约为片剂的 1 倍, 分别为 ( $16.4 \pm 3.5$ )  $\mu\text{g} \cdot \text{h} \cdot \text{mL}^{-1}$  和 ( $0.92 \pm 0.22$ )  $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ , 而 MRT 和  $T_{\text{max}}$  值几乎与片剂相

同。与国外的 Raggi 等报道健康人口服 1.6 g GL 后血中 GA 的 AUC ( $30.8 \mu\text{g} \cdot \text{h} \cdot \text{mL}^{-1}$ ) 和  $C_{\text{max}}$  ( $2.3 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ ) 相差甚远<sup>[3]</sup>。人口服 1 和 1.5 g GA 的第二个消除相半衰期分别为 ( $11.5 \pm 1.2$ ) (SE) h 和 ( $38.7 \pm 10.5$ ) (SE) h, 二者相差很大<sup>[4]</sup>。似乎提示在此剂量范围时 GA 的体内过程为零级动力学, 消除过程具有饱和性, 临床应用时需考虑到这一特征。

给健康人静脉注射 GL, 其半衰期 ( $T_{1/2}$ ) 和整体清除率 ( $CL_{\text{tot}}$ ) 分别为 2.7 ~ 4.8 h 和  $16 \sim 25 \text{mL} \cdot (\text{h} \cdot \text{kg})^{-1}$ ; 给 8 例慢性肝炎病人静脉滴注 GL,  $T_{1/2}$  和  $CL_{\text{tot}}$  分别是前者的 2 倍和 0.7 倍, 且  $CL_{\text{tot}}$  与丙氨酸氨基转移酶 (ALT) 和天冬氨酸氨基转移酶 (AST) 呈反比。比较急性肝炎和肝硬化病人 GL 的体内过程, 发现  $T_{1/2}$  分别为 2.7 ~ 7.6 h 和 6.2 ~ 40.1 h, 他们的  $CL_{\text{tot}}$  分别为  $2.8 \sim 23.2 \text{mL} \cdot (\text{h} \cdot \text{kg})^{-1}$  和  $1.4 \sim 12.9 \text{mL} \cdot (\text{h} \cdot \text{kg})^{-1}$ 。与正常人相比, GL 的  $T_{1/2}$  在急性肝炎和肝硬化病人体内分别延长 2 倍和 8 倍, 而  $CL_{\text{tot}}$  分别减少 30% 和 77%, 随着肝功能改善, 他们的  $T_{1/2}$  和  $CL_{\text{tot}}$  也逐渐恢复正常。慢性肝病者静脉注射 GL, 血中 GL 浓度在给药后迅速下降, 肝硬化病人比慢性肝炎病人下降速度慢。而血中代谢物 GA 浓度上升缓慢, 并出现一时性下降后又缓慢上升现象。肝功能低下者静脉注射 GL 后, 血中 GL 和 GA 浓度容易升高。提示肝脏是 GL 和 GA 的主要代谢场所, 其清除速率与肝功能密切相关<sup>[2,5]</sup>。

口服  $18\alpha\text{-GL}$ , 吸收也较差, 约 8 h 达血药峰浓度, 52 h 后消失, 食物不影响其吸收。此药也具有肠肝循环, 但几乎不影响血药浓度<sup>[6]</sup>。给药后 4 h 其活性代谢物  $18\alpha\text{-GA}$  在血中出现, 约 12 h 后达峰值。静脉注射后 1 h 内药物血浓度迅速衰减, 24 h 后处于低水平。最近二项报告<sup>[7,8]</sup>均以 20 例健康志愿者口服  $18\alpha\text{-GL}$  胶囊 150 mg, 测得血浆  $C_{\text{max}}$  分别为 ( $95 \pm 15$ )  $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$  和 ( $96 \pm 43$ )  $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ ,  $T_{\text{max}}$  分别为 ( $12.0 \pm 1.3$ ) h 和 ( $11.0 \pm 1.3$ ) h,  $AUC_{0-1}$  分别为 ( $1648 \pm 230$ )  $\text{ng} \cdot \text{h} \cdot \text{mL}^{-1}$  和

( $1609 \pm 266$ )  $\text{ng} \cdot \text{h} \cdot \text{mL}^{-1}$ , 结果十分接近。

异甘草酸镁, 即  $18\alpha\text{-甘草酸}$  的光学异构体, 对中毒性肝损害和免疫性肝损害作用明显优于 GL, 沈金芳等<sup>[9,10]</sup>对其进行了药动学研究。给 9 例健康志愿者依次分别单剂量静脉滴注 100、200 和 300mg 异甘草酸镁, 各剂量组药动学参数: 消除速度常数 ( $\beta$ )、消除半衰期 ( $T_{1/2\beta}$ )、表观分布容积 ( $V_d$ )、血药峰浓度/单位剂量 ( $C_{\text{max}}/\text{dose}$ )、血药浓度 - 时间曲线下面积/单位剂量 ( $AUC_{0-72}/\text{dose}$ 、 $AUC_{0-\infty}/\text{dose}$ )、清除率 (CL)、平均滞留时间 ( $MRT_{0-72}$ 、 $MRT_{0-\infty}$ ) 经统计差异无显著性, 而  $C_{\text{max}}$  [分别为 ( $29 \pm 4$ )  $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 、( $68 \pm 9$ )  $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 、( $99 \pm 18$ )  $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ ]、 $AUC_{0-72}$  [分别为 ( $449 \pm 75$ )  $\text{mg} \cdot \text{h} \cdot \text{L}^{-1}$ 、( $1015 \pm 225$ )  $\text{mg} \cdot \text{h} \cdot \text{L}^{-1}$ 、( $1688 \pm 346$ )  $\text{mg} \cdot \text{h} \cdot \text{L}^{-1}$ ]、 $AUC_{0-\infty}$  [分别为 ( $503 \pm 98$ )  $\text{mg} \cdot \text{h} \cdot \text{L}^{-1}$ 、( $1158 \pm 309$ )  $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 、( $1923 \pm 449$ )  $\text{mg} \cdot \text{h} \cdot \text{L}^{-1}$ ] 有显著性差异, 随剂量增加而递增。表示异甘草酸镁体内过程符合一级消除二室模型。 $V_d$  (分别为 ( $3.3 \pm 0.5$ ) L、( $2.9 \pm 0.4$ ) L、( $2.9 \pm 0.6$ ) L) 数值小, 说明该药对组织分布少, 基本分布于细胞外液。分布半衰期 ( $T_{1/2\alpha}$ ) [分别为 ( $1.72 \pm 0.27$ ) h、( $1.46 \pm 0.34$ ) h、( $1.13 \pm 0.32$ ) h] 时间较短, 说明该药分布较为迅速。 $T_{1/2\beta}$  [分别为 ( $23 \pm 3$ ) h、( $24 \pm 5$ ) h、( $24 \pm 4$ ) h] 远比 GL 的 3.5 h 长, 消除速度缓慢。多剂量 (每日 1 次, 连续 9 d) 静脉滴注 100 mg 异甘草酸镁, 稳态后的药动学参数: 最小稳态血浆药物浓度为 ( $13 \pm 3$ )  $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 、最大稳态血浆药物浓度为 ( $43 \pm 6$ )  $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 、平均稳态浓度为 ( $21 \pm 4$ )  $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 、 $T_{1/2\alpha}$  为 ( $1.6 \pm 0.4$ ) h、 $T_{1/2\beta}$  为 ( $24 \pm 4$ ) h、稳态血药浓度 - 24 h 曲线下面积为 ( $513 \pm 108$ )  $\text{mg} \cdot \text{h} \cdot \text{L}^{-1}$ 。表明每天静脉滴注 100 mg, 血药浓度可稳定在  $13 \sim 43 \text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ , 在人体内的分布和消除速度不随连续给药而变化。可惜此文献没交待异甘草酸这一重要代谢物。

## 2 甘草酸的吸收

GL 系极性大分子化合物 (分子量为 823),

口服后 GL 本身在小肠不易吸收, 吸收率 < 2%, 故短时间内在血液难以测得 GL。但腹腔注射给药, GL 本身可被充分吸收<sup>[1,2]</sup>。GL 需在胃肠道微生物中的  $\beta$ -葡萄糖醛酸酶作用下水解成 GA 后被吸收, 其中少量 GA 再经微生物中的  $3\beta$ -羟基固醇脱氢酶催化成 3-酮基 GA, 最后在  $3\alpha$ -羟基 GA 脱氢酶作用下转变成  $3\alpha$ -羟基 GA, 即 3-表 GA, 并被吸收。GA 在小肠中的吸收大于大肠。用在位循环灌流法研究大鼠小肠对 GL 的吸收, 发现灌流 2 h, 有 20% 被吸收; 灌流 6 h, 有 34% 被吸收。如将 GL 制成 W/O/W 型复乳后进行 6 h 灌流, 吸收率可达 66%<sup>[1,2,11]</sup>。

$18\alpha$ -GL 的口服吸收虽然较 GL 好些, 但也不理想。杨劲等报告<sup>[12,13]</sup>  $18\alpha$ -GL 在离体灌流大鼠肠中的表观通透系数和吸收速率常数分别为  $0.36 \text{ cm} \cdot \text{min}^{-1}$  和  $0.35 \text{ min}^{-1}$ , 而  $18\alpha$ -GA 分别为  $5.73 \text{ cm} \cdot \text{min}^{-1}$  和  $1.53 \text{ min}^{-1}$ 。与  $18\alpha$ -GL 相比,  $18\alpha$ -GA 易被肠吸收。磷脂能将  $18\alpha$ -GL 和  $18\alpha$ -GA 的肠表观通透系数分别提高到  $0.68 \text{ cm} \cdot \text{min}^{-1}$  ( $P > 0.05$ ) 和  $7.98 \text{ cm} \cdot \text{min}^{-1}$  ( $P < 0.05$ ), 提示磷脂能显著促进  $18\alpha$ -GL 的肠道菌群代谢物  $18\alpha$ -GA 吸收。如将  $18\alpha$ -GL 制成其脂质配位体, 则相对生物利用度提高 3.87 倍, 抗大鼠肝损伤作用明显提高<sup>[14]</sup>。如将  $18\alpha$ -GL 环糊精混合物给大鼠灌胃, 相对生物利用度提高 30%<sup>[15]</sup>。如将  $18\alpha$ -GL 制成胃内滞留漂浮型缓释片灌胃予兔, 可以提高生物利用度, 与市售胶囊剂比较, 相对生物利用度为  $(149 \pm 11)\%$ <sup>[16]</sup>。

与灌服单纯 GL 相比, 给大鼠灌服含 GL 的甘草粗提物, 血浆 GL 和 GA 的 AUC 显著较小, 即甘草中的其他成分明显减少 GL 的吸收。有趣的是, 甘草中的亲脂成分减少胃排空和小肠对 GL 本身的吸收, 而甘草中的亲水成分不影响胃排空和小肠对 GL 本身的吸收, 但提高小肠对 GL 水解及水解产物 GA 的吸收<sup>[17]</sup>。将不引起泻下剂量的番泻苷 A 与 GL 一起给大鼠灌服, 血中 GA 的  $C_{\text{max}}$  和 AUC 减少。体外培养实验发现番泻苷 A 不影响

肠道细菌代谢 GL。在位大鼠结肠实验发现蒽醌类化合物都显著提高 GA 的残留率, 对 GA 吸收的抑制活性与它们的浓度相关, 大黄酸、番泻苷 A、番泻苷元的最大吸收抑制率分别约为 75%、60% 和 25%<sup>[18]</sup>。

利血平化 (脾虚证) 大鼠对 GL 本身的吸收显著减少, 这是因为利血平化大鼠血浆和下丘脑胃动素和生长抑素水平下降, 胆囊收缩素水平上升, 造成胃、十二指肠平滑肌收缩运动功能减弱, 胃排空减慢所致<sup>[19-21]</sup>。

### 3 甘草酸的分布

GL 的血浆白蛋白结合率很高, 在浓度不高于  $2 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$  (常用量 GL 在人血浆中的浓度为  $2 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$  以下) 时可达 98%<sup>[11]</sup>。也有人报道<sup>[22]</sup> GL 与人血浆蛋白结合率为  $(95.4 \pm 2.0)\%$ , 说明 GL 在血液中绝大部分以结合状态存在, 游离药物浓度很低。 $18\alpha$ -GL 和  $18\alpha$ -GA 的人血浆蛋白结合率分别为 92.5% 和 98.4%, 其结合率不受药物浓度的影响, 但因血浆蛋白浓度变化而改变<sup>[6]</sup>。测得 GA 的血浆/全血浓度比为 1.79, 且不随 GA 浓度而改变, 提示 GA 不易为红细胞摄取<sup>[11]</sup>。异甘草酸镁在大鼠体内的血浆蛋白结合率为 87.7%<sup>[9]</sup>。

给大鼠静脉注射 GL  $100 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  或 GA  $60 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ , 发现二者均以血中浓度最高, 其他组织中 GL 以肝脏最高, 肾、皮肤、肺、脂肪、胃、心、肌肉、脾、小肠、胰含量依次降低, 脑中未能测出 GL。GA 在肺中较高皮肤、肝、肾、心、肌肉、脾、小肠、胃、脂肪、脑、胰含量依次降低, 与 GL 不同的是 GA 在脑组织中还有些分布。GL 在组织中含量远低于血液, 这与其在体内的分布容积很小相一致<sup>[1]</sup>。

给大鼠灌服  $50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$   $18\alpha$ -GL, 30 min 后各组织浓度为肺、肝、肾最高, 约为  $160 \sim 180 \text{ ng} \cdot \text{g}^{-1}$ , 其次分布在心、脾、胃、小肠及肌肉, 8 h 后各组织浓度明显下降, 脑、脂肪、睾丸内分布均较少。灌服 4 ~ 8 h 后代谢物  $18\alpha$ -GA 在各组织

中含量明显增高,其中以肺、肝、小肠及肾中分布较多。静脉注射  $18\alpha$ -GL 后 30min 也以肺、肝、肾中分布较多,脾、心、肌肉、胃、小肠、脂肪及睾丸中分布较低,脑中未检出。4 h 后这些组织中药物含量明显下降<sup>[6]</sup>。

给小鼠静脉注射同样剂量 ( $53 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ) 的顺式或反式甘草酸,注射后 GL 和  $18\alpha$ -GL 分布均迅速,除血外肝中含量最高,肺、肾、脂肪、心、卵巢、肠、脾、睾丸、肌肉中药物含量依次减小,脑中最低。血中所见的肠肝循环的第二峰现象出现在 30 min 时。 $18\alpha$ -GL 静脉注射后早期 (0.5 h) 肝药物含量显著高于 GL。静脉注射 1 h 以后,除肠组织内  $18\alpha$ -GL 含量显著高于 GL 外,血及其余组织脏器药物含量几乎都明显低于 GL。只有  $18\alpha$ -GL 的肠组织浓度是随着时间的延长,含量在逐渐升高。静脉注射后  $18\alpha$ -GL 在小鼠体内呈肝分布特异性,但 30 min 后呈迅速下降,180 min 时血和肝中  $18\alpha$ -GL 含量下降至几乎测不出来,而此时的 GL 仍有相当高的含量,提示  $18\alpha$ -GL 转化成苷元的速率高于 GL。与  $18\alpha$ -GL 比较,GL 在体内组织分布较多,代谢较慢<sup>[23]</sup>。可惜未比较各自的代谢物 GA 和  $18\alpha$ -GA 的分布-时间变化,因为药效也与它们的苷元分布特点有关。

#### 4 甘草酸的代谢

大鼠、小鼠、牛肝溶酶体中的酸性  $\beta$ -D-葡萄糖醛酸酶将 GL 水解成 3-单葡萄糖醛酸甘草次酸 ( $3\beta$ -D-(monoglucuronyl)  $18\beta$ -glycyrrhetic acid, 3MGA), 该酶又缓慢地将 3MGA 进一步水解成 GA。人和猪肝溶酶体  $\beta$ -D-葡萄糖醛酸酶只水解 GL 成 3MGA, 不再水解 3MGA<sup>[24]</sup>。正常人应用 GL, 血中 3MGA 水平很低,提示在人体中还有其他途径代谢和消除 3MGA。而在 GL 所致假性醛固酮增多症病人中 3MGA 水平显著升高。口服多剂量 GL, 血中 3MGA 水平持续高于单剂量组,而它们之间血中 GL 和 GA 水平并无差异。静脉注射 3MGA 可以引起血钾水平低下。将不影响血钾水平的低剂量呋塞米与 GL 多次联合应用,其血钾

水平较单用 GL 显著降低,单剂量联合应用和单独应用,血钾水平无差异。3MGA 是强力的  $11\beta$ -羟基类固醇脱氢酶抑制剂,抑制体内氢化可的松转化成无活性的可的松,造成体内氢化可的松增多而表现出盐皮质激素样作用。提示 3MGA 累积是长时间应用 GL 引起假性醛固酮增多症的致病原因<sup>[25,26]</sup>。

经胃肠道细菌转化成的 GA 或 3-表 GA 在肝内可与硫酸形成结合物,也可与葡萄糖醛酸形成各种结合物 (3MGA 和 GL) 并经胆汁排入肠道,再经肠道细菌转化成 GA 或 3-表 GA 参与肠肝循环,此乃药-时曲线呈双峰现象的原因。3-表 GA 在肝微粒体中也可转化成 GA。GA 在肝脏也可发生羟化代谢,形成  $22\alpha$ -或  $24$ -羟基 GA。3-酮 GA 和 3-表 GA 也可羟化成  $22\alpha$ -或  $24$ -羟基 3-酮 GA 和  $22\alpha$ -或  $24$ -羟基 3-表 GA。 $18\alpha$ -GA 无论对于  $22\alpha$ -羟化还是  $24$ -羟化都是弱的底物。GA 及其类似物在肝中的羟化代谢将促进 GA 失活和排泄。肝微粒体细胞色素  $P_{450}$  氧化酶参与这些代谢, GL 有诱导该酶系作用,可促进 GL 自身代谢<sup>[1,27]</sup>。

#### 5 甘草酸的排泄

GL 主要经胆汁排泄。胆瘻大鼠静脉注射  $100 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  GL 和  $60 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  GA, 24 h 胆汁中的累积排泄量为剂量的 88.53% (GL) 和 0.36% (GA), 尿中累积排泄量为 4.83% (GL) 和 0.39% (GA)。GL 极性大,经胆汁及尿排泄远超过 GA。而非胆瘻大鼠静脉注射 GL  $100 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ , 48 h 尿中排出总量的 9.8%, 为胆瘻大鼠的 2 倍,提示胆汁排泄的 GL, 大多参与了肠肝循环。静脉注射的 GL 也可从粪便排泄,约为 5.5%, 尿、粪共排出剂量的 15.3%, 说明约 85% 剂量的 GL 在大鼠体内被代谢消除<sup>[1]</sup>。给人静脉注射 GL, 发现注射量的 80% 是以 GL 的形式出现于胆汁, 4.5% 出现于尿中。人口服 GL, 尿中排泄量占剂量的 1.1% ~ 2.5%<sup>[2]</sup>。可见尿排泄是 GL 的次要消除途径。

给大鼠静脉注射 3H-GA 后 72 h 粪中放射活性排出量占剂量的 42%, 尿中排出占 10.5%, 总计

排出量约占 55%；胆汁 24 h 排出剂量的 70%<sup>[1]</sup>。因此 GA 也是以肝消除为主。人口服 GA 后的尿 GA 及其葡萄糖醛酸结合物的 24 h 排泄量低于剂量的 1%<sup>[4]</sup>。

给大鼠静脉注射 4C-18 $\alpha$ -GL 180mg·kg<sup>-1</sup>，2 d 后其放射活性物排出 81.4%，3 d 后达 99.4%，其中 76.8% 和 1.2% 分别经粪和尿排泄，21.4% 以 CO<sub>2</sub> 经呼吸排出。口服给予约 70% 通过胆汁从粪便排出，20% 从呼吸道以 CO<sub>2</sub> 形式排出，尿中原形排出约为 2%<sup>[6]</sup>。离体灌流大鼠肝脏对 18 $\alpha$ -GL 和 18 $\alpha$ -GA 的摄取率分别为 (0.22 ± 0.01) 和 (0.44 ± 0.15)。分别给大鼠门静脉注射 18 $\alpha$ -GL 和 18 $\alpha$ -GA，18 $\alpha$ -GL 的 7 h 累积胆汁排泄率高达 96%，而 18 $\alpha$ -GA 的 7 h 累积胆汁排泄极少，可以忽略不计，说明 18 $\alpha$ -GL 主要以原形从胆汁排入肠道，而 18 $\alpha$ -GA 几乎不以原形从胆汁排出<sup>[12]</sup>。

#### 【参考文献】

- [1] 韩国柱. 中草药药代动力学. 北京, 中国医药科技出版社, 1999, 334-341
- [2] 王鹏丽, 黄熙, 张莉. 甘草甜素药代动力学. 世界华人消化杂志, 2000, 8 (5): 567-569
- [3] 袁琼英, 刘厚钰, 周康, 等. 甘草甜素脂质体和甘草甜素的药理学比较. 中国新药杂志, 2005, 14 (7): 903-905
- [4] Krahenbuhl S, Hasler F, Frey BM, et al. Kinetics and dynamics of orally administered 18 $\beta$ -glycyrrhetic acid in humans. J Clin Endocrinol Metab, 1994, 78 (3): 581-585
- [5] 郝飞. 甘草酸国外研究进展. 中国药房, 2001, 12 (8): 500-501
- [6] 吴锡铭. 甘利欣——一种新型抗肝炎剂的研究. 现代应用药学, 1995, 12 (4): 52-53
- [7] 金悠, 杨俊, 魏磊, 等. 甘草酸二铵胶囊人体相对生物利用度研究. 医药导报, 2008, 27 (8): 915-917
- [8] 赵文静, 王本杰, 魏春敏, 等. 高效液相色谱-质谱法测定人血浆中甘草次酸浓度及人体药代动力学研究. 山东大学学报 (医学版), 2008, 46 (11): 1110-1112, 1114
- [9] 孙黎, 曹惠明, 沈金芳, 等. 静滴异甘草酸镁注射液的人体药代动力学研究. 中国药理学通报, 2005, 21 (11): 1348-1351
- [10] Shen JF, Sun L, Li D. Pharmacokinetic of magnesium isoglycyrrhizinate after a single and multiple intravenous dose in healthy volunteers. Chin J New Drugs Clin Rem, 2005, 24 (2): 85-89
- [11] 高晓黎, 孙殿甲, 邱洪卓. W/O/W 型甘草酸单铵盐口服复乳的大鼠小肠吸收研究. 中成药, 1995, 17 (10): 1-3
- [12] Yang J, Zhou L, Wang J, et al. The disposition of diammonium glycyrrhizinate and glycyrrhetic acid in the isolated perfused rat intestine and liver. Planta Med, 2008, 74 (11): 1351-1356
- [13] 周亮, 杨劲, 张雪莹, 等. 磷脂对甘草酸二铵小肠吸收的影响. 药学学报, 2008, 43 (1): 71-75
- [14] 茹仁萍, 吴锡铭. 18 $\alpha$  甘草酸及其脂质配位体的生物利用度与抗肝损害作用的比较. 浙江医学, 2001, 23 (8): 466-468
- [15] 方红英, 吕坚, 吴锡铭.  $\beta$  环糊精对甘草酸二铵胶囊体外溶出度和生物利用度的影响. 现代应用药学, 1995, 12 (3): 56-57
- [16] 李松龙, 茹仁萍, 上官盈盈, 等. 甘草酸二铵胃内滞留漂浮型缓释片兔体内的药理学. 中国医院药学杂志, 2008, 28 (13): 1078-1082
- [17] Wang Z, Nishioka M, Kurosaki Y, et al. Gastrointestinal absorption characteristics of glycyrrhizin from glycyrrhiza extract. Bio Pharm Bull, 1995, 18 (9): 1238-1241
- [18] Mizuhara Y, Takizawa Y, Ishihara K, et al. The influence of the sennosides on absorption of glycyrrhetic acid in rats. Bio Pharm Bull, 2005, 28 (10): 1897-1902
- [19] 任平, 黄熙, 张莉, 等. 不同脾虚时期大鼠甘草甜素药理学特征及其机制的探讨. 成都中医药大学学报, 2000, 23 (2): 30-32
- [20] 封吉化, 任平, 肖青林, 等. 脾虚证大鼠甘草甜素药理学特征及其机制的探讨. 武警医学, 2003, 14 (6): 326-328
- [20] 任平, 黄熙, 张莉, 等. 脾虚证大鼠甘草甜素药理学特征与胃肠动力的关系研究. 安徽中医学院学报, 2000, 19 (4): 47-49
- [21] 贺平, 贾随旺, 吴孟超, 等. 小鼠甘草酸的药代动力学及其与人血浆蛋白结合率. 中国药理学通报, 1998, 14 (1): 89
- [22] 范益, 丁建花, 刘苏怡, 等.  $\alpha$ -与  $\beta$ -甘草酸在小鼠体内分布的研究. 中国临床药理学与治疗学, 2004, 9 (6): 619-622
- [23] Akao T, Hattori M, Yamamoto K, et al. Hydrolysis of glycyrrhizin to 18 $\beta$ -glycyrrhetyl monoglucuronide by lysosomal  $\beta$ -D-glu-

curonidase of animal livers. *Biochem Pharmacol*, 1991, 41 (6-7): 1025-1029

- [24] Kato H, Kanaoka M, Yano S, et al. 3-Monoglucuronyl - glycyrrhetic acid is a major metabolite that causes licorice - induced pseudoaldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab*, 1995, 80 (6): 1929-1933

- [25] Ohtake N, Kido A, Kubota K, et al. A possible involvement of 3-monoglucuronyl - glycyrrhetic acid, a metabolite of glycyrrhizin (GL), in GL - induced pseudoaldosteronism. *Life Sci*, 2007, 80 (17): 1545-1552

- [26] 刁亚英, 贺平, 李琳方, 等. 甘草酸在小鼠体内的代谢自诱导作用. *中国中药杂志*, 1999, 24 (9): 564-565

文章编号: 1672-3384 (2009) -02-0049-05

## 甘草抗菌和抗原虫药理研究进展

【作者】 张明发 沈雅琴

上海美优制药有限公司 (上海 201423)

【摘要】 甘草在临床上常被用于治疗虚证细菌感染。实验研究发现甘草对革兰阳性球菌、革兰阳性芽胞杆菌、真菌和利什曼原虫原虫生长有较强抑制活性, 其中对耐药性金黄色葡萄球菌作用具有更大、更现实的中医临床意义。甘草中的黄酮类化合物是甘草抗菌抗原虫的主要活性成分

【中图分类号】 R285.6

【文献标识码】 A

甘草是一味药理作用广泛的中药, 其中一项功效为清热解毒, 主治咽喉肿痛, 咳嗽、痈疽疮疡、疮疖肿毒等虚证细菌感染。本文综述近 10 年来甘草抗菌、抗原虫药理研究进展, 希望能推进甘草及其效成分在感染疾病中的应用。

### 1 抗葡萄球菌作用

甘草水煎剂对葡萄球菌有显著抗菌作用。对金黄色葡萄球菌和表皮葡萄球菌的最低抑菌浓度 (MIC) 分别为生药  $25\text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$  和  $50\text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ <sup>[1]</sup>, 体外抗菌实验发现甘草能使黄连抗金黄色葡萄球菌作用增加 4 倍<sup>[2]</sup>, 与以前的报告相一致。甘草 10% 乙醇提取物对上述两菌的 MIC 均为  $1.25\text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ , 最低杀菌浓度 (MBC) 分别为  $2.50\text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$  和  $1.25\text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ , 而 80% 乙醇提取物抗菌活性更高, MIC 均为  $0.31\text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ , 活性提高 4 倍, MBC 均为  $0.62\text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ , 活性提高 2 倍以上<sup>[3]</sup>。甘草氯仿 - 乙醇提取物对金黄色葡萄球菌和柠檬色葡萄球菌的 MIC 均为  $0.5\text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ <sup>[4]</sup>, 甘草对甲氧西林耐药金葡菌也有抑制作用, 其中甘草己烷部位和氯仿部位的 MIC 分别为  $0.25\text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$  和

$0.10 \sim 0.12\text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$  提示甘草中的抗菌成分具有亲脂性。

甘草中的许多黄酮类成分有抗金葡菌作用。如甘草查尔酮甲 (licochalcone A)、甘草查尔酮乙、光甘草定 (glabridin)、光甘草素 (glabrene)、光甘草酚 (glabrol)、欧甘草定甲 (hispaglabridin A)、欧甘草定乙、光甘草宁 (glabranin)、北美甘草醇甲 (glepidotin A)、北美甘草醇乙、甘草黄酮 (licoflavanone)、环黄酮 (cycloflavanone)、乔松素 (pinocembrin), 其中前 7 种成分对金黄色葡萄球菌的抑制作用与链霉素相当<sup>[5]</sup>。甘草查尔酮甲、光甘草定、甘草香豆素 (glycoumarin)、甘草西定 (licoricidin)、gancaonin G、isoangustone A、glyasperins C、glyasperins D、licocoumarone 对耐甲氧西林的金黄色葡萄球菌的 MIC 均为  $16\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 。8- ( $\gamma$ ,  $\gamma$ -dimethylallyl) - wightone 和 3' - ( $\gamma$ ,  $\gamma$ -dimethyl) - kievitone 对甲氧西林敏感和耐药金黄色葡萄球菌有显著抑菌作用, MIC 均为  $8\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 。甘草西定显著降低耐甲氧西林金黄色葡萄球菌对苯唑西林的耐药性, 在