

基于合理给药时间的口服植物药制剂的临床药学研究

赵婷婷, 朱玲玲, 丁国英, 周权* (浙江大学医学院附属第二医院, 杭州 310009)

摘要: 目的 促进口服植物药制剂的临床合理使用和科研工作。方法 查阅药品说明书和检索新编临床用药参考软件, 找出注明食物-药物相互作用或对服药时间有特殊要求的信息。检索 CNKI 和 PubMed 有关进食与植物药制剂疗效或有效成分生物利用度关系的文献。结果 说明书明确要求空腹服用的进口植物药制剂有 4 种, 包括草木犀流浸液片、桃金娘油肠溶胶囊、帕歌斯片和非洲臀果木提取物胶囊。说明书明确要求空腹服用的国产植物药制剂有 10 种。空腹服用对植物药生物利用度影响的文献涉及绿茶提取物制剂(空腹吸收更好)、齿叶乳香树脂提取物制剂、四物汤和知母皂苷 B-II (餐后吸收更好)。植物药有效成分的生物利用度可能与脂溶性大小、胃酸中稳定性以及系统前肠道代谢有关。有 12 种中成药的服药有时辰要求。结论 植物药制剂说明书中有关食物-药物相互作用信息的标注率低, 植物药正确服药时间(特别是空腹还是餐后)还没有引起临床医务人员和科研人员足够的重视, 有必要在该领域加强临床药学和科研工作。

关键词: 植物药制剂; 临床药学; 给药时间; 口服生物利用度; 合理用药

中图分类号: R969.3

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2014)01-0103-04

Clinical Pharmacy Study of Oral Botanic Medications Based on Rational Dosing Time

ZHAO Tingting, ZHU Lingling, DING Guoying, ZHOU Quan* (Department of Pharmacy, the Second Affiliated Hospital, School of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou 310009, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To promote the rational use of oral botanic medications and relevant academic research. **METHODS** By retrieving the package inserts and New Clinical Drug Reference Database, relevant food-drug information was identified. Literatures on the influence of dosing conditions (fasted or after meal) on oral bioavailability of botanic medications were reviewed by CNKI and PubMed search (Jan 1989-March 2013). **RESULTS** There were four imported botanic medications which required administration at the fasted status, i.e., Melilotus Extract tablets, Myrtol standardized enteric coated soft capsules, Pagosid tablets and Pygeum African Extract capsules. There were 10 domestic prepared traditional Chinese medicines (TCMs) which required administration with the empty stomach. Botanic medications whose bioavailability could be influenced by meal involved Polyphenon E capsules (fasted>non-fasted), frankincense extract formulation, Samul-tang and Timosaponin B-II (together with a standardized high-fat meal>fasted state). Bioavailability of some active ingredients of botanic medications were related to lipophilicity, stability in acidic conditions and presystem loss due to biotransformation. There were 12 prepared TCMs with requirements of circadian rhythm. **CONCLUSION** There is a very poor information on food-drug interaction in current package inserts of botanic medications and poor awareness of special dosing time (fasted or non-fasted) among physicians, nurses and pharmacists. It is necessary to strengthen clinical pharmacy and research in this respect in order to warrant clinical efficacy and avoid toxicity.

KEY WORDS: botanic medications; clinical pharmacy; dosing time; oral bioavailability; rational drug use

口服药物需要正确服用, 其中部分药物对服药时间有明确的要求。笔者对临床常用的西药曾进行过总结, 发现有的药品须空腹或餐前服用, 有的须餐中服用, 有的须餐后服用。这些例子均涉及到药动学(进食影响生物利用度)和/或药效学的考虑^[1]。对于 1 日 1 次服用的药物, 由于时辰治疗学要求, 有的须在特定的时间服用^[2]。

植物药包括中药制剂和植物提取物, 在临床中应用广泛。有关口服植物药制剂与服药时间之间关系的实验研究鲜有报道, 系统综述也尚未见文献报道。有调查表明, 中成药说明书中标注食物-药物相互作用信息的百分率仅占 8.3%^[3]。而对于这些已标注信息的中成药, 临床医师、护士和药师的知晓度也不高, 也就是说, 植物药服药时

基金项目: 浙江省中医药管理局科技计划(2011ZB075)

作者简介: 赵婷婷, 女, 硕士, 药师 Tel: (0571)87784615
(0571)87784615 E-mail: zhouquan142602@zju.edu.cn

E-mail: tokkira@163.com

*通信作者: 周权, 男, 博士, 主任药师

Tel:

间受临床和研究者的关注度不够。本研究总结了现有对服药时间有特殊要求的口服植物药制剂,以促进临床合理用药和相关的研究。

1 资料与方法

查阅浙江大学医学院附属第二医院药剂科在销或曾经使用过的植物药品种,其中中成药 207 种。查阅《新编临床用药参考》(北京金叶天翔科技有限公司)“条件检索”(用法用量或注意事项中有服药时间特殊要求的药品)。查阅中国知网(CNKI),检

索策略为“中药+食物”、“中药+药动学”、“食物+药动学”。查阅 PubMed 数据库,检索策略为“bioavailability and herbal (or natural product)”、“fasted and food and bioavailability”,找出有关进食与植物药制剂有效成分生物利用度关系的论文。

2 结果

2.1 说明书明确要求空腹服用的进口植物药制剂
说明书明确要求空腹服用的进口植物药制剂见表 1。

表 1 说明书明确要求空腹服用的植物药制剂

Tab 1 Herbal formulations with prescribing information specifying medication administration on an empty stomach

通用名/规格	厂家	有效成分	适应证
草木犀流浸液片(消脱止-M)	Seiko Eiyo Yakuhin Co., LTD, Japan	香豆素	1.治疗因创伤、外科手术等引起的软组织损伤肿胀。2.治疗各期内痔、混合痔、炎性外痔、血栓性外痔等各种类型痔引起的出血、脱出、疼痛、肿胀、瘙痒等。也用于痔手术肿胀、疼痛的治疗。
桃金娘油肠溶胶囊(吉诺通,成人、儿童规格)	R.P. Scherer GmbH & Co. KG, Germany	标准桃金娘油(含桉油精、柠檬烯、 α -蒎烯)	粘液溶解性祛痰药。适用于急、慢性鼻窦炎和支气管炎。亦适用于支气管扩张、慢性阻塞性肺疾病、肺部真菌感染、肺结核、矽肺等。并可在支气管造影术后使用,以利于造影剂的排出。
帕歌斯片	Swiss Caps AG, Switzerland	魔鬼爪提取物	用于骨关节炎所致的关节疼痛、肿胀、活动受限等症
非洲臀果木提取物胶囊(太得恩)	Laboratoires FOURNIER S.A., France	非洲臀果木提取物	治疗前列腺增生引起的排尿障碍

2.2 进食与植物药生物利用度关系的文献报道

2.2.1 主张空腹服用的植物药制剂 Kapetanovic 等^[4]利用 Beagle 狗中的动力学实验证明,进食后服用绿茶提取物制剂获得的血浆暴露远低于空腹服用的数据。标准茶多酚制剂每粒胶囊含 416.7 mg 茶多酚,其中含表没食子儿茶素没食子酸酯 200 mg, 48.5 mg 表没食子儿茶素, 34.2 mg 表儿茶素, 20 mg 表儿茶素没食子酸酯等。Chow 等^[5]研究发现,空腹服用与餐后服用相比,志愿者服用标准茶多酚制剂(相当于表没食子儿茶素没食子酸酯 400, 800, 1 200 mg)后,表没食子儿茶素没食子酸酯的血浆峰浓度(C_{max})增加 3.5 倍多,空腹服用可增加生物利用度。推测空腹状态下表没食子儿茶素和表儿茶素较少经受系统前葡醛化和硫酸化反应,使得有较多的游离儿茶素类躲避了系统前降解。另外,绿茶儿茶素类通常在酸性条件下稳定,在 pH 高于 6.5 时降解迅速。进食后胃液 pH 从 1.1~1.6 上升到 5.8~6.7,同时食物也延缓了胃排空速率。因此,绿茶儿茶素类在禁食空腹状态下比饱食状态下稳定。这些机制导致空腹服用比饱食服用生物利用度要高。

武静等^[6]考察了食物对丹皮酚人体药动学的

影响。16 名健康志愿者随机分为 A 组及 B 组,第 1 周期 A 组禁食 12 h 后进餐,餐后即给药 160 mg 丹皮酚片。B 组禁食 12 h 后即给药 160 mg 丹皮酚片。进食组达峰时间(T_{max})较禁食组明显延长,而消除半衰期、 C_{max} 、血药浓度-时间曲线下面积(AUC_{0-1})则明显减少。提示食物能延缓和减弱丹皮酚的体内吸收,对丹皮酚的药动学有影响,可能与首过效应有关,也可能与消化液的破坏有关。

2.2.2 主张餐后服用的植物药制剂 Sterk 等^[7]研究了进食对健康志愿者口服齿叶乳香树脂(*Boswellia serrata* gum resin)提取物制剂中有效成分乳香酸生物利用度的影响。与空腹服用相比,与高脂食物共服后, β -乳香酸、11-酮基- β -乳香酸和乙酰-11-酮基- β -乳香酸的 C_{max} 和 AUC 均增加几倍,乙酰- α -乳香酸仅在高脂食物进食组的血浆中发现。Skarke 等^[8]研究也发现,与空腹服用相比,志愿者在进食后服用 800 mg 乳香提取物(Frankincense extract)胶囊后,可获得更高的 11-酮基-乳香酸的 $AUC_{(0-12\text{ h})}$ [空腹: $(786.2 \pm 363.4)\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}\cdot\text{h}$,标准餐餐后: $(1\,058.3 \pm 582.8)\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}\cdot\text{h}$],但消除半衰期、 C_{max} 和 T_{max} 均无显著改变。

Hwang 等^[9]考察了禁食和饱食不同状态下四

物汤(由当归、川芎、芍药、熟地组成)主要有效成分芍药苷的口服生物利用度。给予大鼠单剂量四物汤(相当于 $80 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 芍药苷),与空腹服用相比,进食后服药可获得更高的芍药苷 $C_{\max}$ [$(0.47 \pm 0.29) \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ vs $(1.10 \pm 0.35) \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$], $AUC_{(0 \rightarrow \infty)}$ [$(1.41 \pm 0.89) \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{h}$ vs $(3.12 \pm 1.61) \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{h}$] ($P < 0.05$), 相对生物利用度为 2.21, $T_{\max}$ 和消除半衰期均无显著改变。

宋海峰等^[10]考察了知母皂苷 B-II 在 SD 大鼠体内药动学行为, 分别测定空腹和饱食下灌胃 $80 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 知母皂苷 B-II 后血药浓度。发现饱食灌胃组和空腹灌胃组的 $C_{\max}$ 分别是 $(243.40 \pm 140.02) \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 和 $(66.6 \pm 65.4) \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, 餐后给药较空腹给药平均血药浓度明显提高。2 组的 $T_{\max}$ 分别是 $(0.116 \pm 0.072 \text{ h})$ 和 $(1.5 \pm 1.0) \text{ h}$, 两者存在统计学差异 ($P < 0.05$)。饱食灌胃组大鼠多数血药浓度在给药 5~15 min 后达峰, 而禁食灌胃组血药浓度在给药 5~30 min 达峰, 结果提示食糜可能促进知母皂苷 B-II 的口服吸收。2 组暴露水平(AUC)没有显著统计学差异。

2.2.3 与进食无关的植物药制剂 唐波^[11]考察了食物对中药一类新药 RS 胶囊(主要活性成分为异黄酮类化合物染料木素)体内过程的影响。对 10 例健康受试者采用早餐后口服(50 mg)与空腹口服(50 mg)交叉试验方法, 比较 50 mg 剂量组空腹与餐后给药后原型和葡萄糖醛结合型染料木素的药动学参数, 发现无显著性差异, 表明食物对该药吸收无影响。

2.3 说明书明确要求餐前空腹服用的国产中成药

桉柠蒎肠溶软胶囊(切诺, 北京九和药业有限公司)的主要成分为桉柠蒎油, 适应证同桃金娘油肠溶胶囊, 要求餐前口服。参一胶囊为我国自主开发的中药单体新药, 含人参皂苷 Rg3, 适应证为“培元固本, 补益气血。与化疗配合用药, 有助于提高原发性肺癌、肝癌的疗效, 可改善肿瘤患者的气虚症状, 提高机体免疫功能”, 用法用量要求餐前口服。荆花胃康胶丸、大补阴丸、生脉胶囊、龙血竭片、前列倍喜胶囊、荷丹片、胚宝胶囊说明书中均要求餐前给药。消渴丸含葛根、地黄、黄芪、天花粉、玉米须、五味子、山药等, 要求饭前用温水送服。

2.4 服药时间有时辰要求的中成药

茯苓通便液(睡前或清晨)、活力苏口服液(睡

前)、血脂康片(早晚饭后, 轻中度高血脂患者晚饭后服用)、舒眠胶囊(晚饭后、临睡前各服 1 次)、坐珠达西丸(清晨)。参蛤胶囊、黄何口服液(开水冲服)、双参安神糖浆、益元黄精糖浆(早晨或晚上睡前空腹服用); 香菊活血丸、甘露酥油丸、固本延龄丸(用淡盐水冲服)要求清晨空腹服用。

3 讨论

从中医理论的角度看, 通常认为, 滋补药宜清晨空腹或睡前半空腹; 健胃消食药宜饭前半小时左右服, 可助脾胃运化; 安神类方药宜睡前服用; 补阴养血药宜傍晚服用^[12-13]。

从现代药理的角度看, 口服药服药时间的讲究基于食物对药动学的影响、效学要求或药物对胃肠道的反应。植物药制剂也不例外。例如, 血脂康片用于高血脂症和动脉粥样硬化引起心脑血管疾病的辅助治疗, 每粒胶囊含有效成分洛伐他汀不少于 2.5 mg 。洛伐他汀是 HMG-CoA 还原酶抑制剂, 而 HMG-CoA 还原酶活性有明显的昼夜节律。黄昏前后开始升高, 深夜达峰值, 随后逐渐下降。整个白天保持较低水平。根据时辰治疗学要求, 洛伐他汀宜傍晚给药。

植物药制剂往往含有多种化学活性成分, 这些有效成分的生物利用度可能与脂溶性大小、胃酸中稳定性以及系统前肠道代谢有关。文献调研发现, 探究食物与植物药之间相互作用、进食或时辰治疗对植物药药动学和疗效影响的实验研究极为少见。这说明有关植物药的正确服药时间还没有引起药品管理部门、临床医务人员和科研人员的足够重视。对于目前药品说明书中要求空腹服用的药品如“2.1”和“2.3”所列药品, 也未见其实验研究的文献报道。为保障合理用药, 发挥药物疗效, 降低不良反应, 有必要在该领域加强临床药学和科研。

REFERENCES

- [1] YE Y E, ZHU L L, ZHOU Q, et al. Discussion on the optimal dosing time for oral medications [J]. Chin J Pract Nurs(中国实用护理杂志), 2004, 20(7): 45-46.
- [2] ZHU L L, ZHOU Q, YAN X F, et al. Optimal time to take once-daily oral medications in clinical practice [J]. Int J Clin Pract, 2008, 62(10): 1560-1571.
- [3] XIA Y H, ZHANG L C, FU N F, et al. Analysis of the warning remarks for "Drug and Food Interactions" in 363 package Inserts [J]. Chin Pharm(中国药房), 2011, 22(45): 4300-4302.
- [4] KAPETANOVIC I M, CROWELL J A, KRISHNARAJ R, et al. Exposure and toxicity of green tea polyphenols in fasted

- and non-fasted dogs [J]. *Toxicology*. 2009, 260(1-3): 28-36.
- [5] CHOW H H, HAKIM I A, VINING D R, et al. Effects of dosing condition on the oral bioavailability of green tea catechins after single-dose administration of polyphenon E in healthy individuals [J]. *Clin Cancer Res*, 2005, 11(12): 4627-4633.
- [6] WU J, HAN H, GUO R C. The influence of food on pharmacokinetics of paeonol in healthy volunteers [J]. *Chin Pract Med(中国实用医药)*, 2011, 6 (30): 235-236.
- [7] STERK V, BÜCHELE B, SIMMET T. Effect of food intake on the bioavailability of boswellic acids from a herbal preparation in healthy volunteers [J]. *Planta Med*, 2004, 70(12): 1155-1160.
- [8] SKARKE C, KUCZKA K, TAUSCH L, et al. Increased bioavailability of 11-keto- β -boswellic acid following single oral dose frankincense extract administration after a standardized meal in healthy male volunteers: modeling and simulation considerations for evaluating drug exposures [J]. *J Clin Pharmacol*, 2012, 52(10): 1592-1600.
- [9] HWANG Y H, KIM T, CHO W K, et al. Food- and gender-dependent pharmacokinetics of paeoniflorin after oral administration with Samul-tang in rats [J]. *J Ethnopharmacol*, 2012, 142(1): 161-167.
- [10] WANG L. Study on pharmacokinetic of compound timosaponin B-II in rats [C]. *Anhui Medical University*: 2010.
- [11] TANG B. Phase I clinical trial of RS capsule and the gene polymorphisms research of drug metabolism enzyme [C]. *Guangzhou University of Chinese Medicine*: 2007.
- [12] XIE Y T, HU M, WU L, et al. Relationship of clinical curative effect of Chinese medicine and dosing time [J]. *Chin J Ethnomed Ethnopharm(中国民族民间医药)*, 2011, 20(11): 45.
- [13] JIANG X Y. Effectiveness of Chinese medicines with different administrations to ease the stomach pain [J]. *J Nurs Sci(护理学杂志)*, 2006, 21(7): 27.

收稿日期: 2013-03-24

住院患者质子泵抑制剂使用情况调查

陈子安, 葛红星, 雷招宝* (丰城市人民医院, 江西 丰城 331100)

摘要: 目的 调查住院患者质子泵抑制剂(PPIs)的使用情况, 为临床合理用药及制定管理措施提供参考。方法 通过医院计算机信息管理系统, 统计 2011 年 1 月—12 月的住院总人次及药品销售总金额; 使用 PPIs 人次及销售金额; PPIs 针剂使用人次及销售金额; PPIs 片剂使用人次及销售金额; 各病区住院总人次及使用 PPIs 人次。然后随机抽取 20 个临床科室使用了 PPIs 的病历 240 份进行统计与分析。结果 36 741 例住院患者中 PPIs 使用率 34.86%, 药占比为 4.29%; 使用率超过 50% 的科室有消化内科、急诊科、重症监护病房、肿瘤科、神经外科、呼吸内科和神经内科等; PPIs 使用人次及销售金额以泮托拉唑肠溶片居首; 不合理使用的病历数 161 份(67.08%, 161/240), 其中以超适应症用药最多(占 80.74%, 130/161)。结论 住院患者中 PPIs 的使用情况存在不少不合理使用情况, 严格按药品说明书用药, 国家和医院制定 PPIs 使用指南或行政规定是规范 PPIs 使用的根本措施。

关键词: 质子泵抑制剂; 住院患者; 合理用药; 分析

中图分类号: R969.3

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2014)01-0106-04

Investigation of Proton Pump Inhibitors Usage in Hospitalized Patients

CHEN Zi'an, GE Hongxing, LEI Zhaobao* (*Fengcheng People's Hospital, Fengcheng 331100, China*)

ABSTRACT: OBJECTIVE To investigate proton pump inhibitor (PPIs) use in inpatients and provide the references for clinical rational drug use and formulate the management measures. **METHODS** The hospital computer information management system was used to count the total number of hospitalization and the total amount of PPIs sales; the number of patient using PPIs and the amount of sales; the number of patient using PPIs for injections and the amount of sales; the number of patient using PPIs tablets and the amount of sales; the total number of patients in wards of the hospital and the use times of PPIs from January to December in 2011. Then 240 medical records had been extracted randomly from 20 departments and had been completed statistics and analysis. **RESULTS** In 36 741 records, the percent of patients was 34.86% using PPIs, the amount of sales of PPIs accounted for 4.29% of the total amount of drug sales. The use rate of more than 50% in that departments and they

基金项目: 宜春市科技计划项目(JXYC2011KSB034)

作者简介: 陈子安, 男, 副主任药师 Tel: 13507956126
(0795)6600073 E-mail: fcszlz@163.com

E-mail: c2a0618@163.com

*通信作者: 雷招宝, 男, 主任药师 Tel: