

杜仲的活性成分及其药动学研究进展

穆文碧¹, 陈启洪¹, 段灿灿², 张建永^{1*} (1.遵义医科大学药学院, 贵州 遵义 563009; 2.遵义医科大学基础药理教育部重点实验室暨特色民族药教育部国际合作联合实验室, 贵州 遵义 563003)

摘要: 杜仲中主要含有木脂素类、环烯醚萜类、苯丙素类、黄酮类等化学成分, 现代研究发现杜仲呈现多种显著的生物活性, 因此具有较强的药用价值。本文总结了近年来国内外发现的杜仲中化学成分, 进一步梳理活性成分, 对杜仲及其活性成分的药动学行为进行归纳分析, 为今后杜仲的深入研究提供参考。

关键词: 杜仲; 化学成分; 活性成分; 药动学

中图分类号: R282.71 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2019)20-2598-07

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2019.20.024

引用本文: 穆文碧, 陈启洪, 段灿灿, 等. 杜仲的活性成分及其药动学研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(20): 2598-2604.

Advances in Research on Active Ingredients and Pharmacokinetics of *Eucommia Ulmoides* Oliv

MU Wenbi¹, CHEN Qihong¹, DUAN Cancan², ZHANG Jianyong^{1*} (1.School of Pharmacy, Zunyi Medical University, Zunyi 563009, China; 2.Key Laboratory of Basic Pharmacology of Ministry of Education and Joint International Research Laboratory of Ethnomedicine of Ministry of Education, Zunyi Medical University, Zunyi 563003, China)

ABSTRACT: The chemical components found in *Eucommia ulmoides* Oliv mainly includes lignans, iridoids, phenylpropanoids, flavonoids and et al. Modern research showed *Eucommia ulmoides* Oliv exhibits various biological activities and strong medicinal value. This paper reviewed the chemical constituents of *Eucommia ulmoides* Oliv in recent years, and the active ingredients were screened. Further the pharmacokinetics of these components from *Eucommia ulmoides* Oliv were summarized and analyzed, which will provide a new reference for the further study of *Eucommia ulmoides* Oliv.

KEYWORDS: *Eucommia ulmoides* Oliv; chemical composition; activity component; pharmacokinetic

杜仲(*Eucommia ulmoides* Oliv)是杜仲科杜仲属的干燥树皮, 又名思仲、思仙等, 为我国传统名贵滋补中药材, 药用价值较高。《神农本草经》将其列为上品, 其味甘、性温, 归肝、肾、胃经, 具有强筋骨、补肝肾等功效, 被用于治疗筋骨无力、肝肾不足等症^[1-2]。现代研究发现, 杜仲中的化学成分主要包括木脂素类、环烯醚萜类、苯丙素类、黄酮类、甾类和萜类等, 成分结构的多样性决定了其广泛的生物活性, 如抗肿瘤、降血脂、降血糖、降血压等^[3]。近年来, 杜仲成分的提取分离和生物活性研究得到了进一步丰富。现代药理研究也从杜仲药材及提取物逐步深入到活性成分上, 并取得了一些有益的结果^[4]。本文拟总结目前发现

的杜仲化学成分, 进一步梳理报道的活性组分, 归纳总结杜仲及活性成分的体内药动学行为, 为杜仲药材及其活性成分的深入研究和开发提供参考。

1 化学成分及活性成分

研究发现杜仲中含有多种化学成分, 主要结构类型包括木脂素类、环烯醚萜类、苯丙素类、黄酮类、甾类和萜类等, 其中许多成分已被证实具有较好的生物活性。

1.1 木脂素类

目前从杜仲中分离得到约 32 种木脂素类成分, 主要是单、双环氧木脂素类, 新、倍半木脂素类等, 具有降血压、抗氧化和增强免疫力等药理作用^[5-6]。见表 1。

基金项目: 国家自然科学基金项目(81560736); 贵州省国内一流学科建设(药学)(YLXKJS-YS-05); 贵州省教育厅科技拔尖人才支持项目(黔教合 KY 字[2017]078)

作者简介: 穆文碧, 女, 硕士生 Tel: 18311544717 E-mail: 1779575853@qq.com
18183469626 E-mail: 512353466@qq.com

***通信作者:** 张建永, 男, 博士, 副教授 Tel:

表 1 杜仲中木脂素类成分

Tab. 1 Lignans in *Eucommia ulmoides* Oliv

序号	中文名	英文名	参考文献
1	中松脂醇 4',4''-二吡喃葡萄糖苷	(+)-Medioresinol 4',4'' di-i-O- β -D-glucopyranoside	[7]
2	杜仲素 A	(+)-EucommninA(medioresinol 4'-O- β -D-glucopyranoside)	[8]
3	中松脂醇	(+)-Medioresinol	[9]
4	中松脂醇 4',4''-二吡喃葡萄糖苷	(+)-Medioresinol 4',4'' di-O- β -D-glucopyranoside	[10]
5	松脂醇葡萄糖苷	(+)-Pinoresinoldi-O- β -D-glucopyranoside	[10]
6	松脂醇 4',4''-二吡喃葡萄糖苷	(+)-Pinoresinol 4',4'' di-O- β -D-glucopyranoside	[10]
7	松脂醇	(+)-Pinoresinol	[9]
8	丁香脂素 4'-葡萄糖苷	(+)-Syringaresinol 4'-O- β -D-glucopyranoside	[7]
9	丁香脂素 4',4''-二吡喃葡萄糖苷	(+)-Syringaresinoldi 4',4'' di-O- β -D-glucopyranoside	[11]
10	丁香脂素	(+)-Syringaresinol	[9]
11	1-羟基松脂醇 4',4''-二吡喃葡萄糖苷	(+)-1-Hydroxypinoresinol 4',4'' di-O- β -D-glucopyranoside	[7]
12	1-羟基松脂素 4''-吡喃葡萄糖苷	(+)-1-Hydroxypinoresinol 4''-O- β -D-glucopyranoside	[11]
13	1-羟基松脂素 4'-吡喃葡萄糖苷	(+)-1-Hydroxypinoresinol 4'-O- β -D-glucopyranoside	[11]
14	1-羟基松脂醇	(+)-1-Hydroxypinoresinol	[11]
15	表松脂醇	(+)-1-Epipinoresinol	[9]
16	橄榄素	(-)-Olivil	[9]
17	环橄榄素	(-)-Cyclo olivil	[9]
18	橄榄素-4'-吡喃葡萄糖苷	(-)-Olivil-4'-O- β -D-glucopyranoside	[11]
19	橄榄素-4''-吡喃葡萄糖苷	(-)-Olivil-4''-O- β -D-glucopyranoside	[11]
20	橄榄素 4',4''-二吡喃葡萄糖苷	(-)-Olivil 4',4'' di-O- β -D-glucopyranoside	[11]
21	柑桔素 B	Erythro and theroguaiacyl glycerol- β -conifery aldehyde ether	[11]
22	二氢脱氢二松柏醇	(+)-Dihydroxydehydrodiconiferyl alcohol	[7]
23	苏式二氢脱氢二松柏醇	Threo-dihydroxydehydrodiconiferyl alcohol	[9]
24	赤式二氢脱氢二松柏醇	Erythro-dihydroxydehydrodiconiferyl alcohol	[9]
25	脱氢二松柏醇二葡萄糖苷	(-)-Dehydrodiconiferylalcohol 4',4''-di-O- β -D-glucopyranoside	[9]
26	苏式甘油- β -松柏醇醛醚	(+)-Threo-guaiacylglycerol- β -conifery aldehyde ether	[9]
27	赤式甘油- β -松柏醇醛醚	(+)-Erythro-guaiacylglycerol- β -conifery aldehyde ether	[9]
28	耳草醇-C-4',4''-二吡喃葡萄糖苷	(-)-Hedyotol-C-4',4'' di-O- β -D-glucopyranoside	[11]
29	(+)-松脂醇香草酸醚二吡喃葡萄糖苷	(+)-Pinoresinol vanillic acid ether diglucopyranoside	[12]
30	(+)-丁香脂素香草酸醚二吡喃葡萄糖苷	(+)-Syringaresinol vanillic acid ether diglucopyranoside	[12]
31	(-)-丁香丙三醇- β -丁香脂素醚二糖苷	(+)-Syringaresinol- β -syringaresinol ether-4',4''-di-O- β -D-glucopyranoside	[9]
32	甘油- β -丁香脂素乙醚 4',4''-二吡喃葡萄糖苷	Guaiacylglycerol- β -syringaresinol ether-4',4''-di-O- β -D-glucopyranoside	[12]

1.2 环烯醚萜类

环烯醚萜类成分主要分布于杜仲的皮和叶^[13-14], 目前从中分离的该类化学成分约 29 种, 其中京尼平可促进合成性激素^[15], 京尼平苷和京尼平苷酸能够降血压、抗衰老及抗肿瘤^[16-17], 桃叶珊瑚苷具有抗炎、抗肿瘤等生物活性^[18-19]。见表 2。

表 2 杜仲中环烯醚萜类成分

Tab. 2 Iridoids in *Eucommia ulmoides* Oliv

序号	中文名	英文名	参考文献
1	京尼平苷	Geniposide	[11]
2	京尼平苷酸	Geniposide acid	[11]
3	京尼平	Genipin	[11]
4	桃叶珊瑚苷	Aueubin	[19]
5	杜仲苷	Ulmoxide	[20]
6	鸡屎藤苷-10-O-乙酸酯	Scandoside-10-O-acetate	[21]
7	筋骨草苷	Ajugoside	[19]
8	哈帕苷乙酸酯	Harpagide acetate	[19]
9	车叶草甘酸	Asperulosidic acid	[22]
10	去乙酰基车叶草甘酸	Deacetyl asperulosidic acid	[22]
11	雷朴妥苷	Reptoside	[23]
12	杜仲醇	Eucommiol	[23]
13	杜仲醇 1	Eucommiol 1	[11]
14	杜仲醇 2	Eucommiol 2	[11]
15	杜仲醇苷	Eucommioside	[20]
16	杜仲醇苷 1	Eucommioside 1	[11]
17	脱氧杜仲醇	1-deoxyeucommiol	[11]
18	京尼平苷酸三聚体	Ulmoidoside A	[23]
19	京尼平苷酸四聚体	Ulmoidoside B	[23]
20	京尼平苷酸三聚体乙酸酯	Ulmoidoside C	[23]
21	京尼平苷酸四聚体乙酸酯	Ulmoidoside D	[23]
22	车叶草苷	Asperuloside	[21]
23	-	Eucomoside A	[21]
24	-	Eucomoside B	[21]
25	-	Eucomoside C	[21]
26	梓醇	Catalpol	[24]
27	1-去氧杜仲醇	1-deoxyeucommiol	[21]
28	二氢查尔酮	Dihydrochalcone	[25]
29	表杜仲醇	Epieucommiol	[12]

1.3 苯丙素类

杜仲的茎、根等富含苯丙素类成分^[26-27], 目前从杜仲中分离得此类成分约 17 种, 现代药理研究认为, 苯丙素类化合物具有降血压、降血脂及提高免疫力等活性。其中绿原酸对自发性高血压大鼠具有一定降血压作用^[28], 咖啡酸和阿魏酸对体外微血管内皮细胞损伤有保护作用^[29]。见表 3。

表 3 杜仲中苯丙素类成分

Tab. 3 Phenylpropanoids in *Eucommia ulmoides* Oliv

序号	中文名	英文名	参考文献
1	咖啡酸	Caffeic acid	[9]
2	咖啡酸乙酯	Caffeic acid ethyl ester	[16]
3	二氢咖啡酸	3,4-dihydroxyphenyl propionoc acid	[23]
4	绿原酸甲酯	Methyl chlorogenate	[9]
5	绿原酸	Chlorogenic acid	[21]
6	异绿原酸 A	Isochlorogenic acid A	[30]
7	异绿原酸 C	Isochlorogenic acid C	[30]
8	紫丁香苷	Syringin	[31]
9	松柏苷	Coniferin	[31]
10	松柏醇	Coniferol	[9]
11	3-(3-羟基苯基)丙酸	3-(3-Hydroxy phenyl)-propionic acid	[30]
12	阿魏酸	Ferulic acid	[32]
13	新绿原酸	Neochlorogenic acid	[33]
14	隐绿原酸	4-dicaffeoylquinic acid	[33]
15	抗坏血酸	Ascorbic acid	[17]
16	对香豆酸	P-coumaric acid	[34]
17	愈创木基丙三醇	Guaiacyl-glycerol	[11]

1.4 黄酮类

黄酮类化合物是杜仲的主要成分之一，目前从杜仲中分离出 19 种黄酮类化合物，大量现代药理学证据表明，该类成分具有止咳祛痰、平喘护肝、抗菌、抗衰老、抗氧化和调节心血管系统等多种活性，如紫云英苷能够降低实验大鼠血糖^[35]，山奈酚具有一定的抗氧化作用^[6]。见表 4。

表 4 杜仲中黄酮类成分

Tab. 4 Flavonoids in *Eucommia ulmoides* Oliv

序号	中文名	英文名	参考文献
1	槲皮素	Quercetin	[36]
2	山奈酚	Kaempferol	[37]
3	山奈酚-3-O-6''-乙酰葡萄糖苷	3-O-6''-acetyl-glucoside	[22]
4	山奈酚-3-O-芸香苷	Kaempferol 3-O-rutinoside	[21]
5	紫云英苷	Astragalin	[21]
6	异槲皮素	Isoquercetin	[21]
7	槲皮素-3-O-桑布双糖苷	Quercetin 3-O-sambubioside	[21]
8	黄芪苷	Astragalin	[21]
9	黄芩素	Baicalein	[37]
10	汉黄芩苷	Wogonside	[38]
11	汉黄芩素	Wogonin	[37]
12	槲皮素-3-O-半乳糖苷	Quercetin 3-O-galactoside	[21]
		(hyperin)	
13	槲皮素-3-O-α-L 吡喃阿拉伯糖-(1-2)-葡萄糖苷	Quercetin 3-O-α-L-arabinopyranosyl-(1-2)-glucopyranoside	[22]
14	芦丁	Rutin	[21]
15	陆地锦苷	Hrisutin	[21]
16	金丝桃苷	Hyperoside	[37]
17	木犀草素	Luteolin	[39]
18	烟花苷	Nicotiflorin	[39]
19	木蝴蝶素	Oroxylin A	[40]

1.5 甾类、萜类

杜仲中化学成分还包括甾类和萜类，至今发现并鉴定的主要有 7 种。其中白桦脂酸对乳腺癌细胞有较好的抑制作用^[41]，熊果酸具有一定的抗肿瘤活性^[42]。见表 5。

表 5 杜仲中甾类、萜类成分

Tab. 5 Steroids and terpenes in *Eucommia ulmoides* Oliv

序号	中文名	英文名	参考文献
1	胡萝卜苷	Daucosterol	[33]
2	β-谷甾醇	β-Sitosterol	[42]
3	白桦脂酸	Betulic acid	[42]
4	熊果酸	Ursolic acid	[42]
5	地支普内酯	Loliolide	[43]
6	地黄素 C	Rehmaglutin C	[44]
7	—	Ulmoidol	[10]

1.6 其他类成分

杜仲中还有多糖、杜仲胶、抗真菌蛋白、人体必需氨基酸及大量维生素等其他成分^[45]。研究发现杜仲多糖可抗小鼠运动性疲劳，且能有效降低糖尿病小鼠的血糖^[46]。杜仲胶具有较强绝缘性和热塑性，可开发为新型医用材料^[47]。此外有学者在杜仲中还发现了 3 种酚类化合物，分别是(+)-赤-7-O-乙基愈酰基甘油、(-)-赤-7-O-乙基愈酰基甘油和 1,3-丙二醇-2-O-4α-(3α,5'-二甲氧基-1'-羟甲基)苯基醚^[48]。

2 药动学研究

2.1 杜仲相关药物的体内过程

2.1.1 吸收 吸收是药物体内过程的起点，受多种因素影响。有学者研究了杜仲提取物在大鼠体内吸收的影响因素，当 pH 7.4 时京尼平苷酸吸收较差；pH 值显著影响新绿原酸与隐绿原酸的吸收；3 h 累计吸收率显示，新绿原酸与绿原酸的高浓度样品明显低于中浓度，提示存在吸收饱和现象。各成分在胆汁的吸收均被抑制，吸收速度因肠段而异：十二指肠>空肠>回肠>结肠，由此判断其主要吸收部位是小肠^[49]。杜仲醇提物在体肠循环灌注的大鼠体内吸收不同，其中原儿茶酸的累积吸收率随 pH 减小而增加(pH 5.0 时降低)，且与给药浓度正相关；松脂醇二葡萄糖苷累积吸收率与 pH、给药浓度正相关，高浓度时存在吸收饱和现象；松脂醇葡萄糖苷的累积吸收率与 pH 无明显相关，吸收随给药浓度升高而增加^[50]。大鼠灌胃给药后，

颈总静脉血浆中松脂醇二葡萄糖苷和松脂醇葡萄糖苷的 $C_{\max}$ 均小于肝门静脉 ($26.4 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ vs $64.3 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$, $0.66 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ vs $8.31 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$), 推断肝门静脉是以上 2 种成分的主要吸收部位^[51]。另有学者^[52]灌胃大鼠单体松脂醇二葡萄糖苷, 达峰时间为 5.34 min, 消除相半衰期为 1.17 h, 表明其在体内吸收迅速且快速消除。不同浓度的异绿原酸 A 在大鼠离体肠外翻模型和单向肠灌流模型中均发现具有一定的浓度依赖性, 回肠吸收显著优于其他肠段, 据此推断回肠是其最佳吸收部位^[53]。绿原酸在大鼠原位灌注实验中十二指肠与回肠的吸收优于空肠和结肠^[54]。灌胃松脂醇二葡萄糖苷和松脂醇葡萄糖苷后, 在大鼠血浆中的达峰时间分别为 40~41.14 min 和 23.33~25.83 min, 吸收迅速, 且松脂醇葡萄糖苷的吸收随给药浓度升高而增加^[55]。

炮制影响药物吸收, 大鼠口服给药后, 杜仲生品与盐炙品中京尼平苷酸的达峰时间相同, 盐炙品的峰浓度较生品更高 ($517.59 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ vs $733.292 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$), 表明盐炙更利于活性成分的吸收^[56]。

2.1.2 分布 大鼠口服杜仲醇提取物后, 考察其中 3 个活性成分在不同时间点的组织分布, 结果发现京尼平苷酸在 70 min 时药物浓度含量高, 主要分布在肾脏, 其次为肝、肺、心及脾; 绿原酸在 300 min 时药物浓度含量高, 主要分布在脑, 肾、脾、心、肝、肺次之; 松脂醇二葡萄糖苷在 50 min 时药物浓度含量高, 主要分布在肝, 然后是肾、心、肺、脾和脑^[57]。另有学者灌胃杜仲醇提取物后, 研究 5 种活性成分在卵巢切除小鼠体内的分布, 其中桃叶珊瑚苷只能在正常小鼠血浆中检出, 组织无法检出。此外, 除绿原酸外, 松脂醇二葡萄糖苷、京尼平苷、京尼平苷酸在卵巢切除小鼠的各组织中分布浓度高于正常小鼠^[58]。桃叶珊瑚苷静脉给药后在大鼠体内分布迅速且范围较广, 主要分布于肝脏和肾脏, 其次为肺、脾、心和睾丸^[59]。大鼠静脉注射绿原酸后, 主要分布在肾脏, 然后是心、肺、脾、胃、肌肉、脂肪和骨髓, 较少存在于肝、脑及肠^[60]。

2.1.3 代谢 赵晔^[59]采用人工胃液温孵桃叶珊瑚苷的方法, 发现其在胃液中易水解而产生苷元, 且苷元不稳定易发生氧化聚合。进一步采用肝微粒体体外温孵法测定桃叶珊瑚苷在大鼠肝脏中的代谢, 结果表明该成分无明显代谢变化, 提示其在大鼠体内主要以原型存在。

2.1.4 排泄 大鼠灌胃杜仲醇提取物后, 松脂醇二葡萄糖苷及其代谢产物松脂醇葡萄糖苷在胆汁中的排泄量均随时间累积不断增加, 4 h 时达顶峰, 6 h 后保持平稳状态^[35]。刘星^[56]考察了单次灌胃大鼠杜仲醇提取物后上述活性成分 48 h 的粪便排泄率, 两成分在高浓度时排泄率最好, 低浓度时松脂醇葡萄糖苷的排泄率更好。灌胃给予大鼠京尼平苷后, 血浆中检出京尼平苷的代谢产物京尼平, 但血药浓度很低。京尼平苷在大鼠体内大部分发生转化, 少量以原形物形式经尿液和粪便排出体外^[61]。

2.2 房室模型及药动学参数

2.2.1 杜仲中主要化学成分 杜仲的代表性成分主要有桃叶珊瑚苷、松脂醇二葡萄糖苷和松脂醇葡萄糖苷、京尼平苷与京尼平苷酸以及绿原酸等, 药动学研究也多以上述成分作为药代标志物来分析, 此部分将对已研究杜仲及活性成分的药动学参数, 按照检测的药代标志物进行归纳总结, 以期对杜仲及其活性成分药动学的深入研究提供参考。

2.2.1.1 桃叶珊瑚苷 灌胃大鼠杜仲提取物后, 桃叶珊瑚苷的达峰时间 ($t_{\max}$)=0.88 h, 半衰期 ($t_{1/2}$)=2.68 h, 表明其在体内分布迅速, 特征符合一室模型^[62]。给药方式影响桃叶珊瑚苷在家兔体内的药代参数, 灌胃时吸收半衰期 ($t_{1/2\alpha}$)=27.78 min, 消除半衰期 ($t_{1/2\beta}$)=52.27 min; 静脉注射时 $t_{1/2\alpha}$ =10.34 min, $t_{1/2\beta}$ =40.27 min, 综上可知 2 种给药方式吸收均较快, 符合二室模型^[63]。同样采用静脉注射方式, 大鼠给予单体桃叶珊瑚苷后, $t_{1/2\alpha}$ =16.92 min, $t_{1/2\beta}$ =32.23 min, 其在体内的吸收和消除均较快, 符合二室模型^[59]。

2.2.1.2 松脂醇二葡萄糖苷和松脂醇葡萄糖苷 大鼠灌胃杜仲醇提取物后, 松脂醇葡萄糖苷在血浆中分布较慢、达峰时间长且浓度低, $t_{1/2\alpha}$ =4.24 h, $t_{\max}$ =1.57 h, $C_{\max}$ =18.57 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$, 其特征属于一室模型^[44]。静脉注射大鼠杜仲醇提取物, 松脂醇二葡萄糖苷和松脂醇葡萄糖苷的 $t_{1/2}$ 分别为 46.53 min 和 43.49 min, 排泄较快, 药代特征符合二室模型^[64]。将单体松脂醇二葡萄糖苷灌胃给予大鼠后, $t_{1/2\alpha}$ =1.17 h, $t_{1/2\beta}$ =4.55 h, $t_{\max}$ =0.089 h, $C_{\max}$ =638.43 $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$, 表明其在体内吸收迅速、消除较快, 符合二室模型^[52]。

2.2.1.3 京尼平苷与京尼平苷酸 灌胃大鼠杜仲醇提取物, 京尼平苷的 $t_{\max}$ 和 $C_{\max}$ 均明显小于京尼

平昔酸(0.96 h vs 2.08 h, $113.44 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ vs $1\,020.42 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$),符合一室模型特征^[62]。大鼠尾静脉注射杜仲醇提物后,京尼平昔酸的 $t_{1/2}$ 为 25.69 min,体内药动学特征符合二室模型^[64]。性别影响单体京尼平昔在大鼠体内的药动学参数,灌胃给药后,雄性组: $\text{AUC}_{0-t}=17\,860 \mu\text{g}\cdot\text{h}\cdot\text{L}^{-1}$, $C_{\text{max}}=3\,059 \text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$, $t_{1/2}=7.4 \text{ h}$; 雌性组: $\text{AUC}_{0-t}=17\,197 \mu\text{g}\cdot\text{h}\cdot\text{L}^{-1}$, $C_{\text{max}}=3\,904 \text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$, $t_{1/2}=5.3 \text{ h}$,由此表明京尼平昔的药动学特征无明显性别差异,但其代谢产物京尼平的药动学特征存在性别差异,应引起重视^[65]。

2.2.1.4 绿原酸 目前大量研究已经表明绿原酸的药动学多为二室模型^[66]。大鼠尾静脉注射杜仲醇提物后,绿原酸的 $t_{1/2\alpha}=38.73 \text{ min}$,滞留时间为 20.98 min, $\text{AUC}_{0-\infty}=99.33 \text{ mg}\cdot\text{min}\cdot\text{mL}^{-1}$,提示其在大鼠体内的滞留时间短、消除较快,且表现出线性药动学特征,符合二室药动学模型^[64]。单体绿原酸经鼻腔和静脉 2 种给药方式导致其在大鼠体内的药动学参数明显不同,其中静脉注射的 $C_{\text{max}}=442.498 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, $\text{AUC}_{0-24\text{h}}=7\,194.085 \mu\text{g}\cdot\text{min}\cdot\text{mL}^{-1}$; 鼻腔给药的 $C_{\text{max}}=128.140 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, $\text{AUC}_{0-24\text{h}}=1\,803.355 \mu\text{g}\cdot\text{min}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。对比鼻腔给药,静脉注射后血浆中 C_{max} 和 $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ 分别高出 3.5 和 4.0 倍,但两者药动学特征符合非房室模型^[67]。

2.2.2 杜仲中其他成分 杜仲中成分较多,除上述代表性活性成分外,还有一些含量较低的成分,但其药动学并不能准确反映杜仲的特征。如单体异绿原酸 A 经静注和灌胃给予大鼠后,消除半衰期分别为 29.49 min 和 44.48 min, $\text{AUC}_{0-\infty}$ 分别为 $355.40 \text{ mg}\cdot\text{min}\cdot\text{mL}^{-1}$ 和 $319.91 \text{ mg}\cdot\text{min}\cdot\text{mL}^{-1}$,其在体内代谢快、半衰期短,符合二室模型^[68]。大鼠经灌胃给药紫云英苷后, $t_{1/2}=0.5 \text{ h}$, $C_{\text{max}}=231.1 \text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$, $t_{\text{max}}=3.9 \text{ h}$,可知其吸收较快^[69]。灌胃给予大鼠熊果酸后,其药动学参数特征符合一室模型,其中 $t_{1/2}=4.42 \text{ h}$, $C_{\text{max}}=35.64 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, $t_{\text{max}}=1.0 \text{ h}$,说明在体内吸收较慢^[70]。槲皮素主要存在于果蔬及草本植物中,近年来对其药动学的研究颇多^[71]。除此之外,杜仲还有许多其它成分,如咖啡酸^[72]、山奈酚^[73-74]等,因其在杜仲中含量较低,且在其他药物中相关的药动学研究较多,故本文不再赘述。

3 结语与展望

杜仲作为我国传统的滋补名贵药材,是很多

中成药的重要药味,如强力天麻杜仲胶囊及杜仲降压片^[75]。近年来国内外学者对其研究较多,目前已经发现了一系列化合物,如木脂素类、环烯醚萜类、苯丙素类和黄酮类等。其中一些提取物表现出一定的生物活性,如抗肿瘤、降血压等。杜仲叶也发现了一系列有活性的成分,如桃叶珊瑚苷、松脂醇二葡萄糖苷、松脂醇葡萄糖苷、京尼平苷和京尼平昔酸等。本文首先归纳总结杜仲中的化学成分,然后分析了其中主要活性成分及其药动学特征,一方面有助于分析其对机体的作用机制,另一方面有助于加快提取物、活性成分的深入研究,通过体内过程明确药效物质基础。当然目前药动学研究的活性成分仍有限,杜仲中还有许多入药成分,包括活性成分及其代谢物仍未明确,但可从血清药物化学及体内代谢角度去解析杜仲在体内的形式,进而了解其体内药动学过程,为其机制和开发提供更好的依据。

REFERENCES

- [1] WU G H, CHEN Y, ZHENG L H, et al. Chemical constituents of *Eucommia ulmoides* in Guizhou province [J]. *J Chin Med Mater(中药材)*, 2015, 38(5): 980-984.
- [2] MA B, ZHANG Y, ZHANG D Y, et al. Advance at chemical ingredients and pharmacological activity of Duzhong [J]. *Gansu J Tradit Chin Med(西部中医药)*, 2013, 26(12): 153-159.
- [3] FENG H, ZHOU H H, OUYANG D S. Chemical constituents and pharmacology of *Eucommia ulmoides* Oliv [J]. *Chin J Clin Pharmacol Ther(中国临床药理学与治疗学)*, 2015, 20(6): 713-720.
- [4] XIN X M, FENG L, WANG H, et al. Study advancement about chemical composition and pharmacological actions of *Eucommiae ulmoides* Oliv [J]. *Med Recapitul(医学综述)*, 2007, 13(19): 1507-1509.
- [5] 陈敬佳. 杜仲素对断奶仔猪生产性能、免疫功能和抗氧化功能的影响[D]. 福州: 福建农林大学, 2017.
- [6] 程科智. 杜仲化学成分及抗氧化活性研究[D]. 扬州: 扬州大学, 2017.
- [7] DEYAMA T. The constituents of *Eucommia ulmoides* Oliv. I. Isolation of (+)-medioresinol di-*O*- β -D-glucopyranoside [J]. *Chem Pharm Bull*, 1983, 31(9): 2993-2997.
- [8] DEYAMA T, IKAWA T, NISHIBE S. The constituents of *Eucommia ulmoides* Oliv. II. Isolation and structures of three new lignan glycosides [J]. *Chem Pharm Bull*, 1985, 33(9): 3651-3657.
- [9] DEYAMA T, IKAWA T, KITAGAWA S, et al. The constituents of *Eucommia ulmoides* Oliv. V. Isolation of dihydroxydehydrodiconiferyl alcohol isomers and phenolic compounds [J]. *Chem Pharm Bull*, 1987, 35(5): 1785-1789.
- [10] TANAKA C, NAKAMURA T, NAKAZAWA Y, et al. A new triterpenoid from the leaves of *Eucommia ulmoides* Oliv [J]. *Chem Pharm Bull*, 1997, 45(8): 1379-1380.
- [11] DEYAMA T, IKAWA T, KITAGAWA S, et al. The

- constituents of *Eucommia ulmoides* Oliv. III. Isolation and structure of a new lignan glycoside [J]. Chem Pharm Bull, 1986, 34(2): 523-527.
- [12] DEYAMA T, NISHIBE S, NAKAZAWA Y. Constituents and pharmacological effects of *Eucommia* and Siberian ginseng [J]. Acta Pharmacol Sin, 2001, 22(12): 1057-1070.
- [13] 刘丽君. 杜仲化学活性成分及其药理学研究概况[J]. 亚太传统医药, 2013, 9(5): 82-83.
- [14] LUAN Q X. Advance in chemical component and pharmacological action of *Eucommia ulmoides* Oliv [J]. J Anhui Agric Sci(安徽农业科学), 2016, 44(9): 153-156.
- [15] TAO Z, HANG S. Regulation effects of eucommia iridoids on sex hormone transformation [J]. Chem Ind Eng Prog(化工进展), 2016, 35(S2): 319.
- [16] CHENG J, BAI Y J, ZHAO Y Y, et al. Studies on the phenylpropanoids from *Eucommia ulmoides* [J]. China J Chin Mater Med(中国中药杂志), 2002, 27(1): 38-40.
- [17] WANG J J, QIN X M, GAO X X, et al. Research progress on chemical compounds, pharmacological action, and quality status of *Eucommia ulmoides* [J]. Chin Tradit Herb Drugs(中草药), 2017, 48(15): 3228-3237.
- [18] HATTORI M, CHE Q M, GEWALI M B, et al. Studies on Du-Zhong leaves-3-constituents of the leaves of *Eucommia ulmoides* [J]. Japan J Pharm, 1988(42): 76-80.
- [19] BIANCO A, IAVARON C, TROGOLO C. Structure of eucommiol, a new cyclopentenoid-tetrol from *Eucommia ulmoides* [J]. Cheminform, 1975, 30(23): 4117-4121.
- [20] ARMANDO D B, CARLO C B, CARLO I E, et al. Structure elucidation of eucommioside (2''-O- β -D-glucopyranosyl eucommiol) from *Eucommia ulmoides* [J]. Phytochemistry, 1982, 21(1): 201-203.
- [21] TAKAMURA C, HIRATA T. Studies on the chemical constituents of green leaves of *Eucommia ulmoides* Oliv [J]. J Nat Med, 2007, 61(2): 220-221.
- [22] NAKAMURA T, NAKAZAWA Y, ONIZUKA S, et al. Antimutagenicity of Tochu tea(an aqueous extract of *Eucommia ulmoides* leaves): 1. The clastogen-suppressing effects of Tochu tea in CHO cells and mice [J]. Mutat Res, 1997, 388(1): 7-20.
- [23] YAHARA S, KATO K, NAKAZAWA Y, et al. New iridoid trimers and tetramers from seeds of *Eucommia ulmoides* [J]. Chem Pharm Bull, 1990, 38(1): 267-269.
- [24] KIM B H, PARK K S, CHANG I M. Elucidation of anti-inflammatory potencies of *Eucommia ulmoides* bark and *Plantago asiatica* seeds [J]. J Med Food, 2009, 12(4): 764-769.
- [25] 高秀梅, 王虹, 苏艳芳, 等. 杜仲化学成分作为植物雌激素的新用途: 中国, CN2009100365.0[P]. 2010-02-17.
- [26] FAN Y B, ZHOU Y, LIU D P, et al. Classified summary of main components in *Eucommia ulmoides* [J]. China Pharm(中国药师), 2014, 17(10): 1756-1760.
- [27] LIU H, LIU Z H, ZHANG S. Active composition of *Eucommia ulmoides* Oliv [J]. Acad Period Farm Prod Process[农产品加工(学刊)], 2011(8): 12-18.
- [28] LI X, LIU T, CHEN S J, et al. Optimization of extraction process for chlorogenic acid from *Eucommia ulmoides* leaves and its hypotensive effect on spontaneously hypertensive rats [J]. Food Sci(食品科学), 2013, 34(14): 30-34.
- [29] ZHOU Y, LI M, YANG F M, et al. Microvascular endothelial cell injury induced by chlorogenic acid, caffeic acid, and ferulic acid [J]. Chin Pharm Bull(中国药理学通报), 2016, 32(10): 1474-1475.
- [30] SI C L, DENG X J, WANG D, et al. Study on chemical compositions of *Eucommia* Oliv. inner bark and its extractives [J]. Chem Ind For Prod(林产化学与工业), 2008, 28(5): 7-10.
- [31] GEWALI M B. Constituents of the Stems of *Eucommia ulmoides* Oliv [J]. J Pharma(生药学杂志), 1988(42): 247-248.
- [32] 罗丽芳, 吴卫华, 欧阳冬生, 等. 杜仲的降压成分及降压机制[J]. 中草药, 2006, 37(1): 150-152.
- [33] HE F, WANG Y L, ZHENG L, et al. Identification of compounds in herb of *Eucommia ulmoides* by UPLC-PDA-ESI-MS [J]. Chin J Exp Tradit Med Form(中国实验方剂学杂志), 2014, 20(3): 59-62.
- [34] 冯锁民. 杜仲化学成分研究及两种新药制剂学研究[D]. 西安: 西北大学, 2007.
- [35] HE X R, WANG J H, LI M X, et al. *Eucommia ulmoides* Oliv. : ethnopharmacology, phytochemistry and pharmacology of an important traditional Chinese medicine [J]. J Ethnopharmacol, 2014, 151(1): 78-92.
- [36] 叶力, 谢笔钧, 胡慰望. 杜仲叶中黄酮类化合物的研究[J]. 中草药, 1998, 29(11): 746-747.
- [37] CHENG J, ZHAO Y Y, CUI Y X, et al. Studies on flavonoids from leave of *Eucommia ulmoides* Oliv [J]. China J Chin Mater Med(中国中药杂志), 2000, 25(5): 284-286.
- [38] 姚丽娜. 杜仲的化学成分研究[D]. 天津: 天津大学, 2010.
- [39] MING F G, YIN W, SHUO Z, et al. Supercritical fluid extraction technology of flavonoids in *Eucommia ulmoides* Oliv. leaves and components analysis by LC-MS [J]. Food Sci(食品科学), 2007(12): 128-131.
- [40] TANG S H, WANG Z G, MA C M, et al. Simultaneous determination of ten bioactive constituents in *Eucommia ulmoides* leaves and tochu tea products by high performance liquid chromatography-diode array detector-mass spectrometry (HPLC-DAD-MS) [J]. J Trad Med, 2008, 25(24): 112-118.
- [41] LIU M C, YANG S J, JIN L H, et al. Chemical constituents of the ethyl acetate extract of *Belamcanda Chinensis*(L.) DC roots and their antitumor activities [J]. Molecules, 2012, 17(5): 6156-6169.
- [42] DING Y X, WANG T Y, ZHANG Y W, et al. Triterpenes constituents from male flowers of *Eucommia ulmoides* [J]. China J Chin Mater Med(中国中药杂志), 2014, 39(21): 4225-4229.
- [43] OKADA N, SHIRATA K, NIWANO M, et al. Immunosuppressive activity of a monoterpene from *Eucommia ulmoides* [J]. Phytochemistry, 1994, 37(1): 281-282.
- [44] WANG J L, LIU E W, ZHANG Y, et al. Validation of a HPLC-tandem MS/MS method for pharmacokinetics study of (+)-pinoresinol-di- β -D-glucopyranoside from *Eucommia ulmoides* Oliv extract in rats' plasma [J]. J Ethnopharmacol, 2012, 139(2): 337-342.
- [45] MA S, LU S H, TIAN J Z. Overview on medicinal ingredients and pharmacological effects of *Eucommia ulmoides* Oliv [J]. Food Drug(食品与药品), 2013, 15(6): 449-451.
- [46] WANG Y M, GUO F, XIONG B, et al. Study of eucommiaulmoides polysaccharide on improvement in exercise fatigue [J]. Chin J Appl Physiol(中国应用生理学杂志), 2016, 32(2): 151-153.
- [47] MU Y X, YANG F, KANG H L, et al. Relationship between crystallization behavior and properties of *Eucommia ulmoides* gum/natural rubber blends [J]. China Synth Rubber Ind(合成橡胶工业), 2018, 41(3): 230-234.
- [48] CHEN J, XU X Q, KANG X D, et al. Three new phenolic

- compounds from *Eucommia ulmoides* [J]. Chem Nat Compd, 2017, 53(2): 254-256.
- [49] CHEN P C, HOU J Y, HU J, et al. Intestinal absorption of four main components of cortex eucommiae extract in rats [J]. Chin J Pharm(中国医药工业杂志), 2015, 46(7): 730-735.
- [50] HOU J Y, PAN J, XIE Y M, et al. Characteristics of rat's intestinal absorption of several components from *Eucommia ulmoides* [J]. Chin Pharmacol Bull(中国药理学通报), 2015, 31(6): 885-887.
- [51] 杨忠杰. 松脂醇二葡萄糖苷药代动力学和代谢产物研究[D]. 开封: 河南大学, 2015.
- [52] 曾洁. 异绿原酸 A 大鼠体内吸收特性与代谢动力学研究[D]. 广州: 广东药学院, 2014.
- [53] REN J, DENG S Q, TAO J, et al. Stomach and intestine absorption kinetics of chlorogenic acid in rats [J]. Chin Pharm J(中国药学杂志), 2013, 48(15): 1299-1302.
- [54] JIAN G X, XIANG L Q, XIIN Z, et al. UHPLC-ESI-MS/MS determination and pharmacokinetics of pinoresinol glucoside and chlorogenic acid in rat plasma after oral administration of *Eucommia ulmoides* Oliv extract [J]. Biomed Chromatography(南京中医药大学学报), 2017, 31(11): 469-476.
- [55] GAO Q Q, WENG Z B, ZHAO G H, et al. Evaluation of salt processing on pharmacokinetics of geniposidic acid in *Eucommia ulmoides* Oliver [J]. J Nanjing Univ Tradit Chin Med(南京中医药大学学报), 2015, 31(5): 453-456.
- [56] 刘星. 杜仲药材质量控制及体内代谢过程的研究[D]. 贵阳: 贵阳中医学院, 2015.
- [57] AN J, HU F D, WANG C H, et al. Pharmacokinetics and tissue distribution of five active ingredients of *Eucommiae* cortex in normal and ovariectomized mice by UHPLC-MS/MS [J]. Xenobiotica, 2016, 46(9): 793-804.
- [58] LIU E W, LIN Y P, WANG L, et al. Simultaneous determination of pinoresinol di-glucopyranoside and pinoresinol glucoside in rat plasma by HPLC-tandem MS/MS for pharmacokinetic study [J]. Chin Herb Med, 2016, 8(4): 337-343.
- [59] 赵晔. 桃叶珊瑚苷和龙胆苦苷的热性能与生物代谢研究[D]. 西安: 西北大学, 2008.
- [60] 罗飞, 刘静, 任霞, 等. 绿原酸在大鼠体内的药代动力学、组织分布、代谢和排泄[C]//四川省第十四届色谱技术交流会论文集. 四川大学, 2008: 167-181.
- [61] 成龙, 杨洪军, 梁日欣, 等. 京尼平苷及京尼平的药代动力学研究 II-排泄动力学[C]//第六次全国中西医结合中青年学术研讨会论文集. 长沙, 2008: 420-424.
- [62] HUANG Y X, LIU E W, WANG L, et al. LC/MS/MS determination and pharmacokinetic studies of six compounds in rat plasma following oral administration of the single and combined extracts of *Eucommia ulmoides* and *Dipsacus asperoides* [J]. Chin J Nat Med, 2014, 12(6): 469-476.
- [63] 李杨. 桃叶珊瑚苷及其衍生物的分子结构与药理活性研究[D]. 西安: 西北大学, 2011.
- [64] 兰燕宇, 向文英, 杨武, 等. UPLC-MS/MS 同时测定大鼠血浆中杜仲的五个成分及其药代动力学研究[J]. 时珍国医国药, 2016, 27(4): 827-830.
- [65] SHE D, SU X C, HE Q M, et al. The influences of gender on pharmacokinetics of geniposide in rats [J]. Pharmacol Clin Chin Mater Med(中药药理与临床), 2015, 31(3): 50-52.
- [66] 陈少萍. 绿原酸药代动力学研究进展[J]. 中成药, 2010, 32(4): 645-648.
- [67] KUMAR G, PALIWAL P, MUKHERJEE S, et al. Pharmacokinetics and brain penetration study of chlorogenic acid in rats [J]. Xenobiotica, 2019, 49(3): 339-345.
- [68] CHENG X G, WANG S J, ZENG J, et al. Absolute bioavailability and pharmacokinetics of isochlorogenic acid A in rats [J]. Chin J Exp Tradit Med Form(中国实验方剂学杂志), 2015, 21(16): 79-82.
- [69] LIU H J, YAN C, LI B H. HPLC-MS/MS for determination of astragalin in rat plasma and its pharmacokinetics [J]. J South Med Univ(南方医科大学学报), 2013, 33(7): 1049-1052, 1056.
- [70] WEN J H. Ursolic acid: Pharmacokinetics process *in vitro* and *in vivo*, a mini review [J]. Arch Pharm Chem Life Sci, 2019, 352(3): 1800222.
- [71] XU G R, CHEN Z G, JIANG Y C, et al. Advances in pharmacokinetics and biological activity of quercetin [J]. Chin Agric Sci Bull(中国农学通报), 2016, 32(13): 177-181.
- [72] ZHU Y, ZHANG X Y, LUO X, et al. Study on quality standard for Fufang Fuqing lotion [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2018, 35(7): 1046-1049.
- [73] ZHANG Y L, ZHAN J H, TAN Y, et al. Quantitative determination of three phenolic acids and six flavonoids of *Phragmites communis*(cav.) trin. ex steud from yuanjiang by HPLC [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2018, 35(9): 1317-1321.
- [74] LIU S Y, ZHANG X Q, WANG H Y, et al. Simultaneous determination of five Major flavonoids in *Tetragium hemsleyanum* by HPLC [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2018, 35(12): 1878-1880.
- [75] HE X, YANG X, ZHANG J, et al. Simultaneous determination of five constituents in qiangli Tianma duzhong capsules by UPLC-Q-TOF/MS [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2017, 34(8): 1140-1144.

收稿日期: 2019-02-28

(本文责编: 沈倩)