

甘草提取物促进补骨脂中补骨脂素和异补骨脂素 在鼻腔粘膜的吸收[△]

广东省中医院中心实验室 (广州 510120) 李爱群* 王洪彪**

摘要 目的: 研究甘草提取物对补骨脂中补骨脂素和异补骨脂素在大鼠鼻粘膜吸收的影响。方法: 建立大鼠鼻腔重循环模型, 用 HPLC法测定加与不加甘草提取物的循环液中补骨脂素和异补骨脂素的含量变化。结果: 加甘草提取物后补骨脂素和异补骨脂素在鼻粘膜的吸收有显著增加, 在起始阶段的增加速度尤其明显。结论: 在一定 pH条件下, 甘草提取物具有促进补骨脂素和异补骨脂素鼻粘膜吸收的作用。

关键词 补骨脂素 异补骨脂素 在体鼻腔重循环法 甘草提取物 鼻腔吸收

Effect of the Extract of Root of *Glycyrrhiza uralensis* on the Absorption of Psoralen and Isopsoralen by Nasal Mucosa

Central Laboratory of Guangdong Provincial Hospital of TCM (Guangzhou 510120) Li Aiqun and Wang Hongbiao

Abstract Effects of the extract of root of *Glycyrrhiza uralensis* Fisch. (GE) on nasal absorption of psoralen and isopsoralen isolated from the fruit of *Psoralea corylifolia* Linn. was studied on rat *in situ* nasal recirculation model. Change of psoralen and isopsoralen contents in the circulatory fluid was determined by HPLC after drug administration with or without the addition of GE. Results showed that there was a dramatic increase of both psoralen and isopsoralen absorption after GE supplement, especially in the initial stage of drug administration. It was concluded that GE could accelerate nasal absorption of psoralen and isopsoralen under appropriate pH condition.

Key words psoralen isopsoralen *in situ* nasal recirculation extraction of root of *Glycyrrhiza uralensis* Fisch. nasal absorption

渗透促进剂的研究已成为当前粘膜给药系统中一个十分活跃的领域^[1]。由于鼻腔给药制剂的安全性评价有其特殊性, 即不能对鼻腔纤毛的活动产生不可逆的抑制, 因而许多化学合成的表面活性剂虽然有促吸收作用, 但其对鼻腔纤毛的毒性限制了其应用。有识之士已将开发鼻粘膜吸收促进剂的注意力转移到了中草药方面, 我们在研究补骨脂鼻腔给药制剂时发现: 在一定的 pH条件下甘草提取物对补骨脂中补骨脂素和异补骨脂素的鼻粘膜吸收有促进作用。

1 实验材料

1.1 仪器: Waters HPLC系列 (包括 600泵、996二极管阵列检测器、2010色谱工作站), LDB-M 电子蠕动泵 (浙江定山仪器厂), DF808A 高精度数字 pH计、离子计 (广州市登峰仪器厂)。

1.2 药品: 补骨脂药材, 购自广州市药材公司, 经本

院董玉珍主任中药师检定 为豆科植物 *Psoralea corylifolia* L. 的成熟果实; 补骨脂素标准品 (中国药品生物制品检定所, 批号 739-9203); 异补骨脂标准品 (中国药品生物制品检定所, 批号 738-9404); 甲醇 (色谱纯); 冰醋酸 (分析纯); 甘草提取物 (成都市第一人民医院冯菊农主任药师赠, 大孔树脂提取, 经 HPLC分析, 峰面积归一化法得甘草酸的含量为 70%)。

1.3 动物: SD 大鼠, 雌雄均有, (300±60) g, 广东省实验动物中心。

2 实验方法与结果

2.1 实验动物模型及实验装置: SD 大鼠, 戊巴比妥钠 (40 mg/kg) 麻醉, 然后放在平板上手术^[2]。在颈部作一切口, 气管内插入聚乙烯套管; 另一根管通过食道插至鼻腔后部, 用一根聚乙烯套管同插入大鼠鼻腔后部的管子相连接, 管子的另一端与药液接

* Address: Li Aiqun, Central Laboratory of Guangdong Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou

李爱群 主管药师, 1990年毕业于上海医科大学药学专业, 获理学学士学位, 1995年毕业于中山医科大学临床药理专业, 获医学硕士学位。现主要从事中药生物药剂学和临床药理学研究, 主持和承担省部级以上科研课题 4项, 其中 1项通过省级鉴定, 发表学术论文 10篇。

** 广州中医药大学九八届实习生

△ 广东省科委重点科技攻关项目资助, 粤科字 1996-105号

触以使药液循环 用电子蠕动泵使药液通过鼻腔循环,定时取样,用 HPLC法测定循环液中药物浓度,以确定药物吸收量。实验装置如图 1所示。

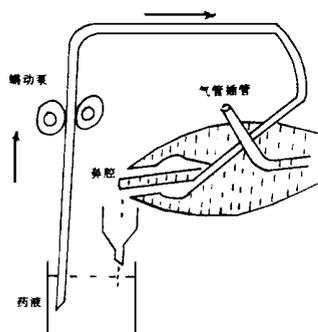


图 1 大鼠鼻腔重循环装置图

2.2 补骨脂素和异补骨脂素的测定方法:用我们已建立的方法^[3]。流动相:甲醇-1%冰醋酸(45:55),流速:1 mL/min, Waters Nova-Pak C₁₈柱, 3.9 mm×150 mm,柱温 35℃;波长 245 nm 在此条件下,补骨脂素的标准曲线为: $Y = -91230.6 + 242781.9X$, 线性范围为 1~100 μg/mL, $r = 0.9999$ ($n = 6$); 异补骨脂素的标准曲线为: $Y =$

$44347.2 + 170920.2X$, 线性范围为 1~100 μg/mL, $r = 0.9991$ ($n = 6$)。

2.3 试验用药液的配制:将补骨脂粉碎过 20目筛,醇提水沉法提取有效部位,加适当的增溶剂配成供试药液,补骨脂素浓度为 0.550 mg/mL,异补骨脂素浓度为 0.616 mg/mL,用 pH计测得其 pH值为 5.5 在一部分药液加入适量的甘草提取物使成 0.25% 的溶液(为饱和溶液),另一部分药液不加甘草提取物。

2.4 甘草提取物对鼻粘膜吸收的影响:分别取上述药液 5 mL,以 1.0 mL/min流速在大鼠鼻腔循环,于 0, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 40, 50, 60 min 各取样 20 μL,用流动相稀释至 1 mL,用 2.2所述 HPLC法测定药物浓度,将循环前(0 min)的药液浓度分别减去其他不同时间点的药液浓度再乘以循环液体积 5 mL(此处假定循环液体积不变),得药物的鼻腔吸收量,单位为 mg,将不同药液中补骨脂素的经时积累吸收量列于表 1,异补骨脂素的经时吸收量列于表 2

表 1 甘草提取物对补骨脂素鼻粘膜吸收的影响 (mg, $\bar{x} \pm s, n = 4$)

| 时间 (min) | 5 | 10 | 15 | 20 | 25 | 30 | 40 | 50 | 60 |
|----------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| 加甘草提取物 | 0.442 ± 0.068 | 0.586 ± 0.173 | 0.629 ± 0.101 | 0.706 ± 0.127 | 0.766 ± 0.171 | 0.837 ± 0.220 | 0.890 ± 0.242 | 1.046 ± 0.227 | 1.266 ± 0.306 |
| 无甘草提取物 | 0.114 ± 0.014 | 0.256 ± 0.024 | 0.306 ± 0.002 | 0.381 ± 0.003 | 0.492 ± 0.041 | 0.598 ± 0.019 | 0.641 ± 0.073 | 0.771 ± 0.119 | 0.900 ± 0.116 |
| 增加 (%) | 287.7 | 128.9 | 105.6 | 85.3 | 55.7 | 40.4 | 38.9 | 35.7 | 40.7 |

表 2 甘草提取物对异补骨脂素鼻粘膜吸收的影响 (mg, $\bar{x} \pm s, n = 4$)

| 时间 (min) | 5 | 10 | 15 | 20 | 25 | 30 | 40 | 50 | 60 |
|----------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| 加甘草提取物 | 0.463 ± 0.087 | 0.624 ± 0.159 | 0.666 ± 0.154 | 0.708 ± 0.156 | 0.763 ± 0.161 | 0.845 ± 0.188 | 0.902 ± 0.209 | 1.065 ± 0.236 | 1.300 ± 0.295 |
| 无甘草提取物 | 0.106 ± 0.013 | 0.161 ± 0.062 | 0.295 ± 0.019 | 0.381 ± 0.005 | 0.418 ± 0.066 | 0.501 ± 0.055 | 0.618 ± 0.136 | 0.732 ± 0.198 | 0.852 ± 0.217 |
| 增加 (%) | 336.8 | 287.6 | 125.8 | 85.8 | 82.5 | 68.7 | 46.0 | 45.5 | 52.6 |

时间点补骨脂素和异补骨脂素在大鼠鼻粘膜的吸收都明显增加,在开始时增加得尤其显著,10 min 内可以增加 2至 3倍。

3 讨论

本实验的结果提示,在 pH 5.5 时,甘草提取物可显著促进补骨脂素和异补骨脂素在大鼠鼻腔粘膜的吸收,实验中还考察了 pH 6.5 时的情况,发现甘草提取物的促粘膜吸收作用不明显,似乎表明甘草提取物的促粘膜吸收作用与药液的 pH 值有关,其作用机制有待于进一步探讨。

日本学者报道:中药甘草中的有效成分甘草次酸具有促吸收作用^[4]。而本实验中用到的甘草提取

物经用 HPLC 分析,与甘草次酸标准品对照,检不出甘草次酸,因此,提取物中促吸收作用的物质基础尚待研究。

致谢:成都市第一人民医院冯菊农主任药师赠送甘草提取物,特此致谢。

参考文献

- 何林,蒋学华,李. 中国药学杂志, 1998, 33(2): 68
- Hussain M A, Hirai S, Bawarshi R, et al. J Pharm Sci, 1980, 69(12): 1411
- 李爱群,欧润妹,张北泉. 广州中医药大学学报, 1999, 16(1): 52
- 三崎基弘,中野真汎. 医学のあみ, 1988, 145(7): 471

(1999-12-03收稿)