

参考文献:

- [1] 吴 牧,龙超峰.双黄连制剂在儿科呼吸道感染的临床应用[J].中药新药与临床药理,1998,9(4): 242-244.
- [2] 林国珍,刘冬梅,朱 霖,等.注射用双黄连治疗小儿病毒性心肌炎疗效观察[J].中国中西医结合杂志,1998,18(10): 601-603.
- [3] 陈双璐,路国金.注射用双黄连与几种抗生素联合体外抑药活性的研究[J].现代应用药学,1998,15(4): 58-60.
- [4] 黄红兰,李 凡,姜春玲,等.柯萨奇 B4病毒感染对小鼠胰岛的影响及黄芪对其保护作用[J].微生物学杂志,1999,19(2): 28-30.
- [5] 杜 平.医学实验病毒学[M].上海:上海人民出版社,1982.
- [6] 李 凡,田同春,石艳春,等.龙牙藤木总甙抗病毒作用研究[J].中国中药杂志,1994,19(9): 562-564.

中药复方有效成分淫羊藿苷的药代动力学研究

邹节明¹,孟 杰¹,颜正华²,龙致贤²,施雪筠^{2*}

(1. 桂林三金药业集团公司中药研究所,广西 桂林 541004 2. 北京中医药大学,北京 100029)

摘 要:目的 探讨中药复方有效成分的变化,了解复方配伍后药物成分之间的相互作用。方法 放射性同位素追踪技术,观察复方中有效成分淫羊藿苷在动物体内的分布状态。结果 ³H淫羊藿苷在复方状态,经 ig 给予小鼠后,体内动力学行为符合开放性二室模型,并发现复方中其他成分有促进³H淫羊藿苷的吸收和促进与其靶器官结合的作用。结论 证实了中医复方配伍应用的科学性与合理性,也为淫羊藿的归经理论提供了科学依据。

关键词: 中药复方;有效成分;淫羊藿苷;体内分布;药代动力学

中图分类号: R285. 61 文献标识码: A 文章编号: 0253-2670(2002)01-0055-04

Pharmacokinetic studies of icariin in Chinese formulated medicine

ZOU Jie-ming¹, MENG Jie¹, YAN Zheng-hua², LONG Zhi-xian², SHI Xue-jun²

(1. Guilin Sanjin Pharmaceutical Group CO., Guilin Guangxi 541004, China;

2. Beijing University of TCM, Beijing 100029, China)

Key words Chinese formulated medicine; active constituents; icariin; internal distribution; pharmacokinetics

中药有效成分是发挥药效的物质基础,中药复方配伍应用后,体外过程中的化学成分之间的相互作用可概括为增溶、络合、化合三种现象。但复方药物进入体内后,成分之间有无这种现象尚不清楚。由于复方中药的成分繁多,成分之间在体内的相互作用更是复杂多样。目前对复方中药的体内过程的研究还较少,本研究用放射性同位素追踪技术,观察了复方中有效成分淫羊藿苷在动物体内的分布状态,研究了³H淫羊藿苷在复方状态下,经 ig 在动物体内的分布和各种动力学参数的差异,并发现复方中其他成分有促进³H淫羊藿苷的吸收和促进与其靶器官结合的作用,实验结果也为淫羊藿的归经理论提供了科学依据。

1 材料

1.1 动物:二级 NIH 雄性小鼠,体重 16~18 g,由卫生部北京生物制品研究所提供,合格证号:医动字(01)第(3071)号。

1.2 淫羊藿苷:由中国药品生物制品检定所提供,纯度大于 96%。³H淫羊藿苷:用微波激活法作氚标记,放射性比活度为 74 MBq/mg,放射性浓度为 37 MBq/mg·mL 甲醇,由原子能科学研究院 401 所提供。

1.3 示踪剂:取³H淫羊藿苷用生理盐水按 1:1 稀释。剂量:0.74 GBq/只,ig 给药。闪烁液:取 PPO 15 g,POPOP 0.3 g,加二甲苯 3 000 mL,混匀避光保存备用。

* 收稿日期:2000-10-12

作者简介:邹节明(1943-),湖南省常德市人,1966年6月毕业于武汉大学生物系药用植物专业(五年本科),高级工程师,桂林三金药业集团有限责任公司董事长、总裁兼总工程师,中国药典委员会委员,中国中医药管理局中医药工业专家咨询委员会委员,“中草药”杂志副主任编委,广西科协常委,北京中医药大学客座教授、博士生导师。作为第一项目完成人和设计者,研究开发并依法获准生产的新中成药 38 种(其中重组配方制剂新中药 15 种,剂型改进新中药 23 种),已有 9 种列入国家中药保护品种,16 种列入国家基本药物。获国家科学大会重大科技成果奖 1 项,国家科技进步奖三等奖 1 项,广西科学大会优秀成果奖 2 项,广西科技进步二等奖 1 项,广西重奖研制推广科技成果有功人员特等奖 1 项,均排名第一。首创的西瓜霜新工艺,在国内外独家实现工业化规模生产,是我国中药炮制改革的典范。创制的西瓜霜润喉片和三金片是中国中药名牌产品,并通过澳大利亚治疗性药品管理局(TGA)的药品注册审查。发表科技论文 12 篇,主编《中成药的应用与药理》和独著《现代中成药的研究开发》二部专业著作。Tel 0773-5842588 E-mail sanjin@gl.gx.cninfo.net

2 实验方法

动物按不同的给药时相分为给药后 5、10 min 和 1、3、6、12、24、48 h,共 9个时相组,每组 3只。

2.1 取雄性 NIH小鼠称重,随机取 3只为一组,ig 给予单一示踪剂的生理盐水溶液,剂量为 0.74 MBq/只。

2.2 取雄性 NIH小鼠,随机取 3只为一组,ig 给予含示踪剂的淫羊藿的复方(人参、丹参等)水煎液,浓度为 1 g 生药 /mL,剂量以临床用药剂量的 15倍进行折算,每 20 g 体重 ig 0.3 g 生药,示踪剂的剂量仍为 0.74 MBq/只;给药时,把示踪剂先用生理盐水稀释后,再与复方淫羊藿的水煎液一同 ig。

在给药后不同时相,先分别取动物尿液和血液,然后脱颈处死,再称取胆汁、粪便、心脏(心尖部)、支气管、肝、肾、肾上腺、脾、胃、小肠、骨骼肌、睾丸、大脑共 15种器官组织各 50 mg,置于 5 mL带刻度试

管中,加入 98% 甲酸和 2% 过氧化氢各 0.4 mL,再加辛醇 1滴,然后置于 70℃ 恒温水浴中消化脱色 40 min,冷却后用蒸馏水稀释至 2 mL,并从中吸取 0.1 mL置于测量管中,每个测量管中事先加闪烁液 3 mL 无水乙醇 2.5 mL,暗室静置过夜,在 Beckonan Ls9800型液闪计数仪中,测定样品的每分钟相对吸收值 (cpm),再将该值除以机器效率 (56.78%)后,即换成绝对吸收值 (dpm),最后将 dpm 折算为所取组织中的示踪剂含量。折算公式为:

含量 = dpm ÷ (10⁶ × 2.2) ÷ 74 MBq/mg ÷ 组织重量

3 结果

3.1 体内分布: 分别将给予单一成分和复方药物的各组动物的不同组织中所测得示踪剂 dpm 值,换算成药物含量,见表 1、2。

体内药物平均含量从示踪 1 h 的高峰,至示踪

表 1 单一淫羊藿苷 ig 小鼠后体内的含量分布表 (× 10⁻³ μg/g 组织)

示踪时相	血液	尿液	胆汁	粪便	心脏	支气管	肝脏	肾脏	肾上腺	脾脏	胃	小肠	骨骼肌	睾丸	大脑	合计	平均	百分比
5 min	0.41	7.4	8.13	0.53	0.65	0.51	1.51	1.83	4.54	0.84	9.39	6.06	0.58	0.61	0.35	43.34	2.89	6.86
10 min	0.61	11.4	19.3	2.10	0.80	2.99	1.86	2.05	9.05	0.86	9.08	3.91	0.63	0.64	0.41	65.69	4.38	10.40
30 min	0.63	53.4	28.7	9.86	1.92	4.32	1.32	1.37	4.52	0.76	2.12	3.72	0.64	0.57	0.44	114.3	7.62	18.10
1 h	0.99	73.9	43.6	22.8	0.47	3.29	2.18	1.35	2.77	0.61	1.57	3.05	0.46	0.52	0.45	158.0	10.5	25.01
3 h	0.49	20.3	14.6	81.4	0.42	1.88	3.15	1.05	2.28	0.41	1.25	1.61	0.42	0.36	0.53	130.2	8.68	20.61
6 h	0.48	7.57	12.2	34.7	0.40	1.00	1.01	0.75	1.47	0.38	1.22	0.88	0.39	0.40	0.40	63.25	4.22	10.01
12 h	0.41	4.38	9.72	15.3	0.39	0.50	0.51	0.50	1.46	0.35	1.12	0.53	0.30	0.27	0.38	36.12	2.41	5.72
24 h	0.10	1.18	3.86	6.0	0.34	0.36	0.35	0.33	0.78	0.29	0.46	0.41	0.23	0.36	0.29	15.34	1.02	2.43
48 h	0.06	0.50	0.60	1.82	0.26	0.18	0.15	0.14	0.31	0.17	0.14	0.25	0.16	0.37	0.27	5.38	0.36	0.85
合计	4.18	180	140.7	174.5	5.65	15.0	12.0	9.37	27.2	4.67	26.35	20.4	3.18	4.10	3.52	631.6		
平均	0.46	20	15.63	19.39	0.63	1.67	1.34	1.04	3.02	0.52	2.93	2.67	0.42	0.46	0.39			
百分比	0.66	28.5	22.28	27.63	0.89	2.37	1.90	1.48	4.31	0.74	4.17	3.23	0.60	0.65	0.56			

表 2 复方中淫羊藿苷 ig 小鼠后体内的含量分布表 (× 10⁻³ μg/g 组织)

示踪时相	血液	尿液	胆汁	粪便	心脏	支气管	肝脏	肾脏	肾上腺	脾脏	胃	小肠	骨骼肌	睾丸	大脑	合计	平均	百分比
5 min	1.52	9.05	10.1	0.34	0.43	1.75	0.65	0.85	0.81	0.41	7.59	6.03	0.56	0.30	0.16	40.55	2.70	4.56
10 min	0.87	54.0	22.4	0.54	0.79	3.82	0.93	3.04	1.37	0.70	10.9	7.65	0.58	0.32	0.17	108.1	7.21	12.2
30 min	0.83	49.0	63.0	0.83	2.63	3.22	1.98	2.25	1.30	0.76	5.03	3.11	0.63	0.65	0.32	135.5	9.04	15.2
1 h	0.45	32.4	16.1	1.61	0.61	2.52	12.8	8.99	16.6	0.51	3.72	1.28	1.41	0.52	14.30	113.8	7.59	12.8
3 h	0.41	24.4	14.4	44.7	0.54	1.78	44.5	0.97	58.1	0.44	3.52	1.07	0.63	0.42	18.0	213.9	14.3	24.0
6 h	0.40	12.3	9.73	26.5	0.48	1.56	39.6	0.61	68.2	0.34	2.39	0.88	0.49	0.33	17.0	180.8	12.1	20.3
12 h	0.29	2.23	8.16	25.0	0.36	1.38	22.3	0.59	1.86	0.32	1.29	0.54	0.34	0.32	0.45	65.43	4.36	7.35
24 h	0.26	0.59	6.8	10.2	0.32	1.34	2.75	0.55	1.23	0.30	0.35	0.52	0.30	0.27	0.26	26.04	1.74	2.93
48 h	0.22	0.66	0.80	0.38	0.29	0.79	0.46	0.35	0.26	0.27	0.31	0.29	0.27	0.27	0.24	5.86	0.39	0.66
合计	5.25	184.6	151.5	110.1	6.45	18.2	126	18.2	149.7	4.05	35.1	21.37	5.21	3.40	50.9	890.03		
平均	0.58	20.51	16.83	12.23	0.72	2.02	14.0	2.02	16.64	0.45	3.90	2.37	0.59	0.38	5.66			
百分比	0.59	20.74	17.02	12.37	0.73	2.05	14.2	2.05	16.82	0.46	3.94	2.40	0.59	0.38	5.72			

48 h 的低谷,下降幅度为 96.60%,表明³H淫羊藿苷在体内作用较快,不易产生长时间的蓄积,并提示 ig 单一成分淫羊藿后在体内发挥最佳效应的时间可能发生在给药后 1 h。

³H淫羊藿苷在肾上腺中含量较高,示踪 48 h 时仍高于其他任何器官,这一持久高浓度的分布现象,提示肾上腺是淫羊藿苷的最敏感的靶器官,也提示淫羊藿苷的免疫调节作用与其对机体的内分泌器

官,尤其是肾上腺的调节作用密切相关^[1]。

复方中³H淫羊藿苷的示踪高峰为 3 h,至 48 h 降至低谷,下降幅度为 97.25%,表明复方中的淫羊藿苷在体内发挥作用较快,不易产生长时间积蓄,提示复方中的淫羊藿苷 ig 后在体内发挥最佳效应的时间应在给药后 3 h

实验发现,复方中淫羊藿苷在肾上腺中的含量更高,且其分布高峰延长到 3~ 48 h 时,其体内³H-淫羊藿苷的含量仍然较高,提示肾上腺是淫羊藿苷的最敏感靶器官,还提示复方中其他成分对淫羊藿苷在其靶器官的分布有一定的促进作用

3.2 药时曲线及药代动力学参数

3.2.1 ig 单一成分淫羊藿苷的药时曲线及药代动力学参数: 对表 1 中不同时相的血药浓度数据,经计算机曲线拟合后,单一成分淫羊藿苷 ig 后的药代动力学行为符合开放性二室吸收模型,主要药代动力学参数见表 3,拟合曲线见图 1

表 3 单一淫羊藿苷 ig 小鼠后的动力学参数 (n= 3)

参 数	单 位	数 值
A	mg	0.230 25
Alpha	1/min	0.002 60
B	mg	0.626 26
Beta	1/min	0.000 91
Ka	1/min	1.128 20
V/F(c)	(M Bq) /mg	0.879 59
t _{1/2} alpha	min	115.589 59
t _{1/2} beta	min	763.413 09
t _{1/2} ka	min	5.406 82
K ₂₁	1/min	0.004 67
K ₁₀	1/min	0.001 17
K ₁₂	1/min	0.001 07
AUC	mg·min	721.455 93
CL(s)	kBq/min·mg	1.025 64
T(peak)	min	31.199 98
C(max)	mg	0.784 24

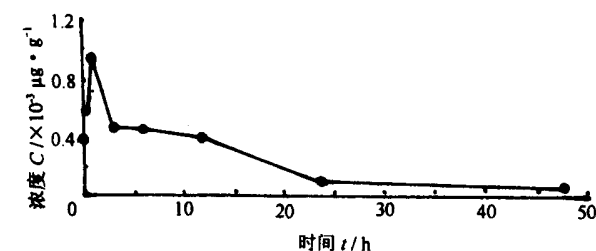


图 1 单一成分淫羊藿苷 ig 后的药-时曲线

3.2.2 复方中淫羊藿苷 ig 后的药-时曲线及药代动力学参数: 对表 2 中不同时相的血药浓度数据经计算机曲线拟合后,发现复方中的淫羊藿苷经 ig 后的药代动力学行为也属开放性二室吸收模型,主要药代动力学参数见表 4,拟合曲线见图 2

表 4 复方中淫羊藿苷 ig 小鼠后的药代动力学参数 (n= 3)

参 数	单 位	数 值
A	mg	7.594 44
Alpha	1/min	0.272 95
B	mg	0.494 12
Beta	1/min	0.000 38
Ka	1/min	0.437 50
V/F(c)	MBq/mg	0.220 89
t _{1/2} alpha	min	2.539 48
t _{1/2} beta	min	1833.976 07
t _{1/2} ka	min	1.584 35
K ₂₁	1/min	0.040 55
K ₁₀	1/min	0.002 54
K ₁₂	1/min	0.230 24
AUC	mg·min	1316.713 5
CL(s)	kBq/min·mg	0.452 03
T(peak)	min	3.200
C(max)	mg	1.669 84

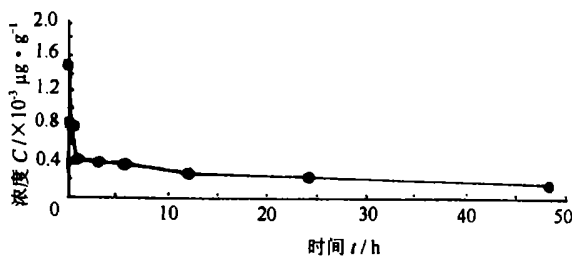


图 2 复方中淫羊藿苷 ig 后的药-时曲线

4 讨论

为了探讨复方作用机制,研究复方有效成分在体内的变化和相互影响,本实验用同位素示踪技术观察了淫羊藿苷在单一状态及与复方成分共存的状态下经口服给予后在体内的吸收、分布、排泄等变化,并通过体内动力学模型和参数,比较分析两种状态下淫羊藿苷的体内变化差异。

郭顺根等^[2]对单一成分淫羊藿苷经静脉注射后在体内的分布情况进行过研究,叶丽卡等^[3]用 HPLC 法观察了复方药物中的淫羊藿苷的体内动力学变化,但用放射性同位素示踪技术比较研究有效成分在单一状态及复方状态下在动物体内的动态分布的研究,目前还未见报道

本研究发现,淫羊藿苷在单一状态及复方状态下,在动物体内的动力学行为均符合开放型二室模型,但两种状态的一些动力参数有所不同。复方状态下³H淫羊藿苷 K₂₁、K₁₂、K₁₀大于单一状态,提示复方中其他成分对³H淫羊藿苷的分布与消除可能有一定促进作用。从可 t_{1/2}来看,复方状态³H淫羊藿苷的分布半衰期 t_{1/2(a)}和吸收 t_{1/2(Ka)}小于单一状态,提示复方中的其他成分对³H淫羊藿苷可能有促进吸收和分布的作用;复方状态³H淫羊藿苷的 t_{1/2(β)}

大于单一状态³H淫羊藿苷的 $t_{1/2(\beta)}$,提示复方中的其他成分可延迟³H淫羊藿苷的消除,长时间保持体内药量,从而延长其发挥作用的时间。复方中的³H-淫羊藿苷的峰浓度 C_{max} 及AUC都约为单一状态的2倍左右,说明复方中其他成分可促进淫羊藿苷的吸收,提高其生物利用度,提示复方成分之间有协同增效的作用。另外,实验表明淫羊藿主要分布在肝、肾、肾上腺,这与淫羊藿的中医归肝肾经的理论一致。

上述研究证明,中药复方成分在体内的变化是

一个复杂的过程,但复方成分之间在体内仍然有相互促进吸收、协同增效的作用,也进一步证实了中药复方配伍应用的科学性所在,同时也为淫羊藿的归经理论提供了科学的依据。

参考文献:

- [1] 刘福春,李菊仙,丁光霞,等.气虚病人微量元素与免疫功能关系初探[J].中医杂志,1985,26(11):56-57.
- [2] 郭顺根,贾长恩,杨美娟,等.³H淫羊藿苷定量分布与淫羊藿归经关系研究[J].北京中医药大学学报,1997,20(1):40-42.
- [3] 叶丽卡,陈济民,刘四海,等.淫羊藿苷在大鼠体内的药代动力学[J].中国临床药理学杂志,1999,34(1):33-35.

8种中药注射剂体外抗内毒素作用的观察

刘志峰^{1,2},李桂生¹,傅风华¹,刘珂^{1*}

(1. 山东省天然药物工程技术研究中心,山东烟台 264003; 2. 烟台大学生化系,山东烟台 264003)

摘要:目的 观察板蓝根、双黄连、清开灵等8种中药注射剂的体外抗内毒素作用。方法 注射剂经稀释后取0.2 mL与内毒素0.2 mL(1 EU/mL)温孵,然后利用鲎试剂定量测定内毒素含量,计算各注射剂对内毒素的清除率,比较不同注射剂的抗内毒素作用。结果 双黄连粉针剂、清开灵注射液、板蓝根注射液、穿琥宁注射液和鱼腥草注射液都有明显的体外抗内毒素作用,其中双黄连、清开灵和板蓝根的抗内毒素作用最强,稀释2500倍仍能够清除70%以上的内毒素;穿琥宁、鱼腥草和鱼金注射液其次;复方大青叶注射液和抗腮腺炎注射液的体外抗内毒素作用较弱。结论 在清热解毒中药中寻找抗内毒素作用的制剂将有一定的发展前景。

关键词: 内毒素;中药;注射剂

中图分类号: R286.8

文献标识码: A

文章编号: 0253-2670(2002)1-0058-02

Studies of anti-endotoxin effect of eight Chinese herb injections *in vitro*

LIU Zhi-feng^{1,2}, LI Gui-sheng¹, FU Feng-hua¹, LIU Ke¹

(1. Shandong Engineering Research Center of Natural Drug, Yantai Shandong 264003, China;

2. Department of Biochemistry, Yantai University, Yantai Shandong, 264003, China)

Key words endotoxin; Chinese herb; injection

近年来严重的败血症或脓毒血症的死亡率还比较高,其中原因之一是内毒素引起的休克。因此抗内毒素药物的研究受到广泛关注,我们的实验观察了目前临床上常用的8种清热解毒中药注射剂的体外抗内毒素作用,旨在为探讨抗内毒素药物提供实验依据。

1 材料与方法

1.1 试剂和试药: 鲎试剂盒,上海伊华临床医药科技公司,批号: 200001; 细菌内毒素, Sigma公司O111:B4,批号: 63H4010; 氯化钠注射液,河北宏宝药业股份有限公司,批号: 9907530; 复方大青叶注射液,山东鲁南制药厂,批号: 9903022; 鱼金注射液,陕

西省黄河制药厂,批号: 980503; 鱼腥草注射液,南方制药厂 & 雅安三九药业有限公司,批号: 970707; 复方板蓝根注射液,江西清风制药厂,批号: 98062102; 清开灵注射液,北京中医药大学药厂,批号: 97103407; 穿琥宁注射液,四川宜宾制药厂,批号: 981209; 抗腮腺炎注射液,北京第四制药厂,批号: 910943; 双黄连粉针剂,哈尔滨医药股份有限公司中药二厂,批号: 9901250

1.2 方法

1.2.1 药物作用: 用2 mL无热原水(氯化钠注射液)溶解双黄连粉针剂,得300 ng/mL的贮液。分别将鱼金注射液、鱼腥草注射液、大青叶注射液、板蓝

* 收稿日期: 2001-06-12

作者简介: 刘志峰(1957-),女,山东省平度市人,山东省天然药物工程技术研究中心毒理室主任,烟台大学生物系副教授,硕士,主要从事动物生理和毒理学研究。Tel 6717618-8652 E-mail lzh@luye-pharm.com