

## 射干提取物在大鼠体内的药动学研究

李国信, 王光函, 姜 鸿, 邹桂欣, 邱子真  
(辽宁省中医药研究院, 辽宁 沈阳 110034)

**摘要:**目的 研究射干提取物中鸢尾苷及鸢尾黄素在大鼠体内的药动学。方法 Wistar 大鼠一次性 ig 给予相当于 32 倍临床等效剂量即 10.8 g/kg 射干提取物(每 1 g 提取物相当于 5 g 生药量),采用高效液相色谱法对血浆中鸢尾苷及鸢尾黄素进行定量测定,应用 DAS 软件计算主要药动学参数。结果 鸢尾苷及鸢尾黄素在大鼠体内的药时过程符合二室模型,  $t_{max}$  均为 1.5 h,  $C_{max}$  分别为 0.89、3.35  $\mu\text{g/mL}$ ,  $AUC_{0-t}$  分别为 0.983、19.769  $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{h}$ ,  $AUC_{(0-\infty)}$  分别为 1.034、23.927  $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{h}$ ; 鸢尾苷及鸢尾黄素的  $t_{1/2}$  分别为 1.05、8.863 h。结论 鸢尾黄素与鸢尾苷的达峰时间相同,但鸢尾黄素的消除半衰期比鸢尾苷消除半衰期长,说明鸢尾黄素在体内的药效有可能发挥得更持久。

**关键词:**射干提取物; 鸢尾苷; 鸢尾黄素; 药动学

中图分类号: R285.61

文献标识码: A

文章编号: 0253-2670(2010)12-2052-02

射干为鸢尾科植物射干 *Belamcanda chinensis* (L.) DC. 的干燥根茎,具有清热解毒,消痰,利咽之功效。射干中的主要成分鸢尾苷及其苷元鸢尾黄素均具有抗炎作用<sup>[1]</sup>。本实验对射干提取物中鸢尾苷和鸢尾黄素在大鼠体内药动学进行研究。

## 1 材料

1.1 药品与试剂:射干提取物,自制,以蒸馏水配制成 0.54 g/mL(每 1 g 提取物相当于 5 g 生药量,其中含鸢尾苷及鸢尾黄素分别为 21.36、83.01 mg/g)。鸢尾苷,购于中国药品生物制品检定所,鸢尾黄素,购于上海融禾医药科技有限公司。乙腈为色谱纯,甲醇、磷酸、醋酸乙酯为分析纯,水为娃哈哈纯净水。

1.2 实验动物:Wistar 大鼠,购于吉林省动物质量检测中心,合格证号:SCXK(吉)2003-0001,辽宁省中医药研究院动物观察室适应性饲养 1 周后使用,合格证号:SYXK(辽)2003-0010,饲料购于沈阳市实验动物饲料厂。

1.3 实验仪器:Agilent 1100 液相色谱仪(美国 Agilent 科技公司);色谱工作站(Agilent Chemstation 工作站);W-80 涡旋混合器(上海第一医学院仪器厂);SLJ II 型电动离心机(沈阳理化仪器厂);TG-328A 光电分析天平(上海天平仪器厂)。

## 2 方法

2.1 色谱条件:色谱柱为 Kromasil C<sub>18</sub>(200 mm × 4.6 mm, 5  $\mu\text{m}$ ) 翡纳米科技发展有限公司(天津);

柱温 30  $^{\circ}\text{C}$ ,流动相为乙腈(A)和 0.2% 磷酸水溶液(B)两相梯度洗脱,洗脱程序:0~10 min, A 为 15%~25%;10~15 min, A 为 25%~35%;15~30 min, A 为 35%~50%;30~55 min, A 为 50%。体积流量 1.0 mL/min,检测波长为 260 nm,进样量为 20  $\mu\text{L}$ 。

2.2 对照品溶液的制备:精密称取鸢尾苷适量,置 25 mL 量瓶中,用 70% 甲醇溶解并稀释至刻度,摇匀,质量浓度为 0.432 mg/mL;精密称取鸢尾黄素适量,置 50 mL 量瓶中,用 70% 甲醇溶解并稀释至刻度,摇匀,质量浓度为 0.259 mg/mL,作为标准储备液,冰箱(4  $^{\circ}\text{C}$ )内保存备用。

2.3 血浆样品处理:取血浆 1 mL,置具塞试管中,分别用 2 mL 醋酸乙酯提取 2 次,每次涡旋混合 3 min,合并有机相,60  $^{\circ}\text{C}$  水浴挥干,残渣加 70% 甲醇 200  $\mu\text{L}$  使溶解,离心后进样 20  $\mu\text{L}$ 。

### 2.4 方法学考察

2.4.1 线性范围及检测限:取空白血浆 1 mL,依次加入鸢尾苷及鸢尾黄素对照品溶液,使鸢尾苷及鸢尾黄素质量浓度分别为 0.27、0.54、1.08、2.16、4.32、8.64  $\mu\text{g/mL}$  及 1.62、3.23、6.46、12.94、25.87、51.74  $\mu\text{g/mL}$  模拟血浆样品,共 6 份。按“2.3 血浆样品处理”项下的方法操作,以所测峰面积(A)对质量浓度(C)作加权线性回归分析,得回归方程,鸢尾苷:  $C = 0.01755A - 0.058$ ,  $r = 0.997$ ,线性范围为 0.27~8.64  $\mu\text{g/mL}$ ;鸢尾黄素:  $C = 0.0376A - 0.3944$ ,  $r = 0.9997$ ,线性范围为

收稿日期:2010-04-09

基金项目:科技部重大专项“十一五”重大新药创制项目(2009ZX09103-330)

作者简介:李国信(1963—),男,博士,教授,从事临床药理研究工作多年,获辽宁省政府科技进步一等奖 1 项,三等奖 3 项。

Tel: (024) 86803318 E-mail: syyljdlx024@126.com

1. 62~ 51. 74  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。

2. 4. 2 精密度与准确度: 取空白血浆 1 mL, 按照标准曲线制备方法分别制成含有鸢尾苷和鸢尾黄素高、中、低 3 个质量浓度的 QC 样品 (鸢尾苷质量浓度分别为 8. 64、1. 08、0. 27  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ; 鸢尾黄素质量浓度分别为 51. 74、6. 46、1. 62  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ), 每一个质量浓度进行 5 样本分析, 连续测定 3 d, 根据当日的标准曲线, 计算 QC 样品的测得质量浓度。结果表明鸢尾苷和鸢尾黄素的日内精密度 RSD 均小于 5%, 日间精密度 RSD 均小于 6%, 相对回收率在 96%~ 107%, 均符合目前生物样品分析方法指导原则的有关规定。

2. 5 给药方法及样品采集: 取体质量 220~ 250 g 健康 Wistar 大鼠, 随机分为 14 组, 每组 6 只, 雌雄

各半。空白对照组 ig 等体积蒸馏水, 其余 13 组为不同时间点采血组, 一次性 ig 给予相当于 32 倍临床等效剂量即 10. 8 g/kg 射干提取物, 给药体积均为 20 mL/kg, 给药前各组大鼠禁食不禁水 16 h, 分别于给药后 10、20、30、60、90、120、150、180、240、360、480、720、1440 min 时采血。各组大鼠以乙醚吸入麻醉后腹主动脉采血 3 mL, 放置 30 min 后, 3500 r/min 离心 10 min, 取血浆, 待测。

2. 6 数据处理: 采用 DAS 软件对数据进行处理, 分析鸢尾苷及鸢尾黄素的药动学参数及模型。

### 3 结果

3. 1 专属性考察: 在上述色谱条件下, 空白血浆中的内源性物质和代谢物不干扰血浆中的鸢尾苷和鸢尾黄素色谱测定, 见图 1。

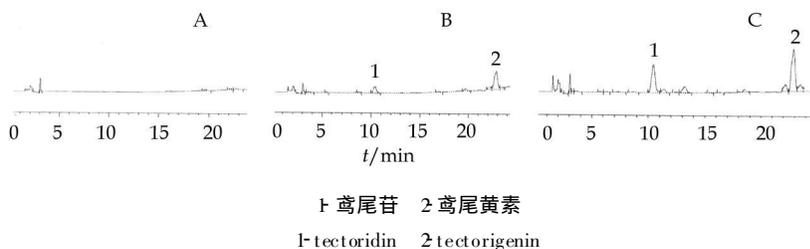


图 1 空白大鼠血浆 (A)、鸢尾苷及鸢尾黄素对照品 (B)、药后 1. 5 h 血浆样品 HPLC 图

Fig. 1 HPLC Chromatograms of blank plasma of rats (A), tectoridin and tectorigenin reference substances (B), and plasma samples obtained after 1. 5 h of administration (C)

3. 2 药动学结果: 见表 1。结果表明, 给药后, 鸢尾苷及鸢尾黄素的吸收较快, 达峰时间相同, 但鸢尾黄素的消除半衰期比鸢尾苷消除半衰期长, 说明鸢尾黄素在体内的药效有可能发挥得更持久。鸢尾苷及鸢尾黄素在大鼠体内的药时过程符合二室模型, 药时曲线见图 2。

表 1 鸢尾苷及鸢尾黄素在大鼠体内的药动学参数 ( $\bar{x} \pm s, n=6$ )

Table 1 Pharmacokinetic parameters of tectoridin and tectorigenin in rats ( $\bar{x} \pm s, n=6$ )

参数	单位	鸢尾苷	鸢尾黄素
$t_{\max}$	h	1. 5	1. 5
$t_{1/2}$	h	1. 05	8. 863
$C_{\max}$	$\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$	0. 89	3. 35
$\text{AUC}_{(0 \rightarrow t)}$	$\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$	0. 983	19. 769
$\text{AUC}_{(0 \rightarrow \infty)}$	$\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$	1. 034	23. 927

### 4 讨论

4. 1 在进行血浆样品分析方法建立时, 根据鸢尾苷及鸢尾黄素属于黄酮类化合物, 采用了通过聚酰胺柱、用醋酸乙酯提取富集的方法, 最终确定用醋酸乙酯提取 2 次的方法, 专属性强, 准确度较高。

4. 2 Zhang 等<sup>[2]</sup> 对大鼠口服鸢尾黄素或其前体药

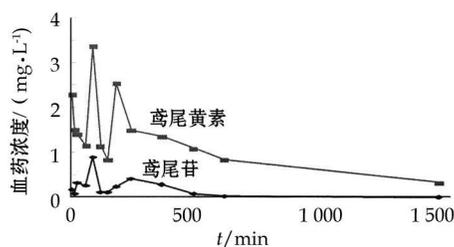


图 2 鸢尾苷及鸢尾黄素药时曲线

Fig. 2 Concentration time curve of tectoridin and tectorigenin 物鸢尾苷后的药动学特征进行研究, 实验中给予大鼠鸢尾苷和鸢尾黄素纯品, 发现二者的吸收特征有明显不同。鸢尾黄素的  $t_{\max}$  远小于鸢尾苷, 即鸢尾黄素在体内的吸收较快。在本实验中给大鼠 ig 含鸢尾黄素和鸢尾苷的射干提取物, 获得鸢尾黄素与鸢尾苷  $t_{\max}$  相近的实验结果, 可能由于中药复杂成分之间存在协同作用, 提取物中有其他成分促进了鸢尾苷的吸收, 而使得鸢尾苷  $t_{\max}$  提前。

#### 参考文献:

[1] 李晓兰. 中药射干的研究概况 [J]. 海峡药学, 2003, 15 (5): 72-74  
 [2] Zhang W D, Qi L W, Yang X L, et al. Determination of tectorigenin in rat plasma: application to a pharmacokinetic study after oral administration of tectorigenin or its prodrug tectoridin [J]. Chromatographia, 2008, 68: 102F-102S