

丹参酮 II_A 脂微球与丹参酮 II_A 磺酸钠注射液的药动学与组织分布比较研究

曹运朝¹, 廖正根¹, 梁新丽^{1,2*}, 赵国巍¹, 招丽君¹, 倪斌¹, 朱梦良¹

1. 江西中医学院 现代中药制剂教育部重点实验室, 江西 南昌 330004

2. 成都中医药大学, 四川 成都 610075

摘要: **目的** 比较丹参酮 II_A (TSN) 脂微球与丹参酮 II_A 磺酸钠 (STS) 注射液 iv 给药后在大鼠体内的药动学行为及在小鼠组织中分布的差异。**方法** 建立测定大鼠血浆和小鼠组织中 TSN 和 STS 的 RP-HPLC 方法。比较大鼠及小鼠分别单次 iv TSN 脂微球 5.40 mg/kg 和 STS 注射液 7.27 mg/kg (均相当于 18.35 μmol/kg) 后, TSN 和 STS 在大鼠血浆中的水平和小鼠多个组织中的量, 并对结果进行药动学拟合和统计学分析。**结果** TSN 脂微球在大鼠体内的生物利用度 (AUC_{0-∞})、达峰浓度 (C_{max}) 是 STS 注射液的 2.14、2.22 倍, 清除率 (CL)、表观分布容积 (V) 和滞留时间 (MRT) 也显著低于 STS 注射液 ($P < 0.05$ 、0.01), 其他药动学参数均没有显著性差异; TSN 和 STS 在小鼠组织中分布的检测结果表明, TSN 在心、肝、脾、肺、肾组织中的 AUC_{0-∞} 是等物质的量 STS 的 1.94、0.11、0.98、1.65、0.28 倍, 且 TSN 在脑组织中的量显著增加, STS 在脑组织中未检测到。**结论** 等物质的量剂量下 TSN 与 STS 的药动学行为、组织分布具有显著差异, TSN 脂微球比 STS 注射液生物利用度高、达峰浓度高, 且显著靶向分布于心、脑、肺组织。

关键词: 丹参酮 II_A; 丹参酮 II_A 磺酸钠; 脂微球; 药动学; 组织分布

中图分类号: R969.1 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2013)15-2105-07

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2013.15.015

Comparison on pharmacokinetics and tissue distribution of tanshinone II_A lipid microsphere and sodium tanshinone II_A silate injection

CAO Yun-chao¹, LIAO Zheng-gen¹, LIANG Xin-li^{1,2}, ZHAO Guo-wei¹, ZHAO Li-jun¹, NI Bin¹, ZHU Meng-liang¹

1. Key Laboratory of Modern Preparation of TCM, Ministry of Education, Jiangxi University of TCM, Nanchang 330004, China

2. Chengdu University of TCM, Chengdu 610075, China

Abstract: Objective To compare the pharmacokinetics in rats and tissue distribution in mice of tanshinone II_A (TNS) lipid microsphere and sodium tanshinone II_A silate (STS) injection after iv injection. **Methods** A sensitive and specific RP-HPLC method was established to determine the concentration of TSN and STS in rat plasma and mice tissue. The TSN and STS levels in plasma of rats and tissues of mice were compared after iv single dose administration of TSN lipid microsphere (5.40 mg/kg) and STS injection (7.27 mg/kg), and the results were fitted by pharmacokinetic and statistic analyses. **Results** The bioavailability (AUC_{0-∞}) and peak concentration (C_{max}) values of TSN were 2.14 and 2.22 folds as those of STS, the clearance (CL), apparent volume of distribution (V), and mean repair time (MRT) values of TSN were lower ($P < 0.01$), and other pharmacokinetic parameters had no significant deviation. The results on the tissue distribution of TSN and STS in mice showed that the contents of TSN in heart, liver, spleen, lung, and kidney tissues were 1.94, 0.11, 0.98, 1.65, and 0.28 folds as those of STS with the same molar dose, and the content of TSN in brain tissue increased more significantly than that of STS which has not been detected. **Conclusion** The pharmacokinetics and tissue distribution of TSN and STS at the same molar dose have significant differences, the AUC and C_{max} values of TSN are higher, and the concentration of TSN could be increased in heart, brain, and lung tissues significantly, compared with those of STS.

Key words: tanshinone II_A; sodium tanshinone II_A silate; lipid microsphere; pharmacokinetics; tissue distribution

丹参酮是中药丹参中脂溶性有效成分, 其中丹参酮 II_A (tanshinone II_A, TSN) 是丹参酮中量最高的活性成分, 具有抗心脑血管疾病、抗炎抑菌、抗氧化、抗自由基等药理作用^[1-5]。但 TSN 水溶性差,

收稿日期: 2013-01-30

基金项目: 江西省科技支撑计划 (2010BSB02602)

*通信作者 梁新丽 Tel: (0791)87119190 Fax: (0791)87118658 E-mail: paln7@163.com

口服生物利用度低,且因其水溶性差难以直接以原形药制备成注射用制剂,目前临床上仅有丹参酮 II_A 磺酸钠(sodium tanshinone II_A silate, STS)注射液。该注射液将 TSN 磺化成盐得到 STS,水溶性大大增强,在治疗心血管疾病方面效果良好^[6]。但由于存在以下问题导致其临床应用受到限制:(1)改变了 TSN 的结构,药理作用有所改变;(2)极性较大而无法穿过血脑屏障^[7];(3)由于磺酸钠的水解,在长期的储存过程中会有轻微的 TSN 磺酸沉淀产生;(4)给药时常出现局部疼痛、皮疹等不良反应^[8-9]。脂微球是一种以脂肪油为软基质并被磷脂膜包封的微粒体分散系,作为脂溶性药物的一种载体,其具有靶向定位、提高药物溶解度和稳定性、减少不良反应等优点^[10-14]。本实验比较研究了 TSN 脂微球和 STS 注射液在大鼠体内的药动学行为及在小鼠体内组织分布的差异,为 TSN 脂微球的进一步研究开发提供药理实验依据。

1 材料

1.1 药品与试剂

TSN 脂微球,自制;STS 注射液,上海第一生化药业有限公司,规格 5 mg/mL,批号 120205;TSN 原料药,质量分数≥98%,西安昊轩生物有限公司,批号 DST-110105;TSN 对照品,质量分数≥99%,中国药品生物制品检定所,批号 110766-200518;STS 对照品,质量分数≥99%,中国药品生物制品检定所,批号 111605-200301;注射用大豆油,铁岭北亚药用油有限公司,批号 y11030103-2-01;注射用中链脂肪酸甘油酯(批号 940031)、蛋黄卵磷脂(Lipoid E80)、注射用油酸钠(Lipoid sodium oleate B,批号 204352-1),上海东尚生物科技有限公司;注射用聚山梨酯-80,上海申宇医药化工有限公司,批号 110405M;注射用甘油,江西益谱生药业有限公司,批号 20100601;泊洛沙姆 F68,珠海远城医药化工公司。

1.2 动物

SD 大鼠,雌雄各半,体质量 180~200 g,湖南斯莱克景达有限公司,生产许可证号为 SCXK(湘)2009-0004。清洁级 Km 小鼠,雌雄各半,体质量 18~22 g,江西中医学院实验动物中心,生产许可证号为 SCXK(赣)2011-0001。

1.3 仪器

Agilent 1200 高效液相色谱仪,安捷伦科技有限公司;高速冷冻离心机,德国 Sigma 公司;BT-2000

氮气吹干仪,北京八方世纪科技有限公司;XW-80A 微型涡旋混合仪,上海沪西分析仪器厂。

2 方法

2.1 TSN 脂微球的制备

将 12 g 蛋黄卵磷脂加到 200 g 混合油相(大豆油-中链脂肪酸甘油酯,1:1),70 ℃搅拌至全部溶解后加入 TSN 400 mg,搅拌均匀,作为油相。将注射用甘油 22.5 g、聚山梨酯 80 0.2 g、油酸钠 0.3 g、泊洛沙姆 6.0 g 分散于 700 mL 注射用水中,70 ℃混合均匀,作为水相。恒速缓慢将油相加入到水相中,13 000 r/min 高速剪切 10 min,制得初乳。初乳用注射用水定容至 1 000 mL,在高压均质机中 70 MPa 循环 8 次,得均一乳液,灌装于棕色安瓿,充氮熔封,100 ℃高压灭菌 45 min,即得 TSN 脂微球。自制 TSN 脂微球的平均粒径为 197 nm、Zeta 电位为-36.5 mV、载药量 0.4 mg/mL、包封率 95%。

2.2 色谱条件

色谱柱为依利特 Hypersil ODS2 柱(250 mm×4.6 mm,5 μm),柱温 30 ℃,体积流量 1.0 mL/min,进样量 20 μL。大鼠血浆样品测定用流动相:TSN,甲醇-水(82:18);STS,甲醇-乙腈-0.05%三乙胺(37:2:61),检测波长 270 nm;小鼠组织样品检验用流动相:TSN,甲醇-水(脑、肝、肺、脾测定 85:15;心、肾测定 82:18);STS,甲醇-乙腈-0.05%三乙胺(39:2:59),检测波长 271 nm。

2.3 对照品溶液的制备

精密称取 TSN 对照品 4.48 mg,加至 10 mL 的棕色量瓶中,加无水乙醇定容至刻度,作为储备液。精密称取 STS 对照品 8.30 mg,加至 10 mL 的棕色量瓶中,加 50%甲醇定容至刻度,作为储备液。

2.4 在大鼠体内药动学研究

2.4.1 分组、给药与样品采集 大鼠按性别及体质量随机为 2 组,每组 6 只,给药前禁食 12 h 以上,自由饮水。分别尾 iv TSN 脂微球 5.40 mg/kg 和 STS 注射液 7.27 mg/kg(均相当于 18.35 μmol/kg,STS 临用前以 0.9%氯化钠注射液稀释至 0.50 mg/mL),分别于给药后 2、5、10、15、20、30、45、60、90、120 min 眼眶取血约 0.5 mL,置于涂有肝素钠的离心管中,4 000 r/min 离心 10 min,取上清液,-80 ℃储存备用。

2.4.2 血浆样品处理与测定 分别精密吸取各组大鼠给药后的血浆各 200 μL,置于 2 mL 的离心管中,加入 1 mL 乙腈(沉淀剂),漩涡混合 3 min,

于 4 000 r/min 条件下离心 10 min。精密吸取上清液 1 mL, 40 ℃ 水浴中氮气吹干, TSN 用 200 μ L 乙腈复溶, STS 用 50% 甲醇 200 μ L 复溶, 于 16 000 r/min 条件下离心 15 min, 取上清液 20 μ L, 按“2.2”项下色谱条件测定。

2.4.3 数据处理 采用 DAS 2.0 药动学软件对药时数据进行处理, 采用统计矩法计算药动学参数, 采用 SPSS 11.5 软件对数据进行统计分析, 数据以

$\bar{x} \pm s$ 表示。

2.4.4 方法学考察

(1) 专属性试验: 取大鼠空白血浆, 空白血浆分别加入 TSN、STS 对照品, TSN 脂微球和 STS 注射液给药后血浆样品, 进样分析, 色谱图见图 1。可见 TSN 和 STS 与血浆内源性杂质分离良好, 不干扰待测物的测定。

(2) 线性关系考察: 取空白血浆(肝素钠抗凝)

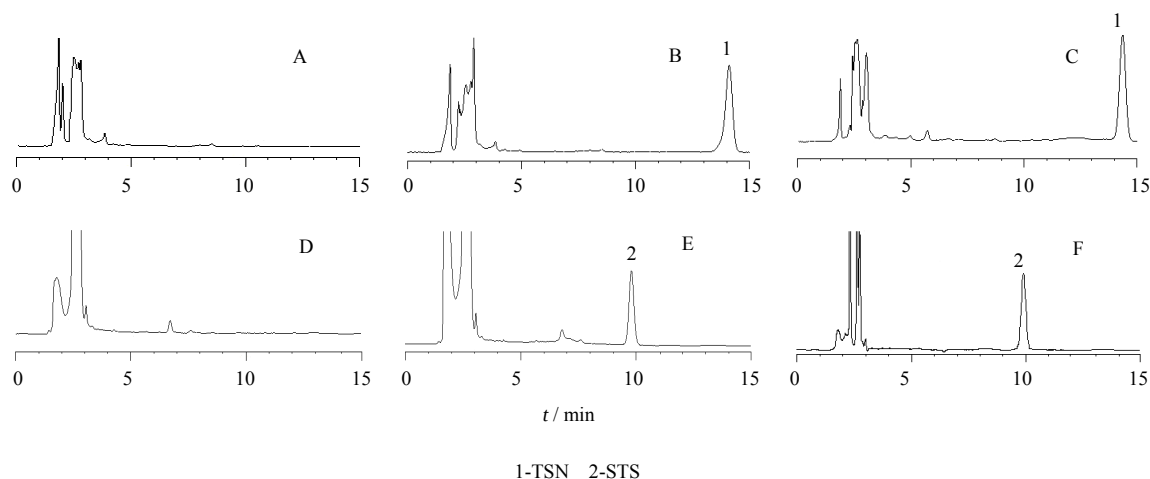


图1 TSN 检测用空白血浆 (A)、空白血浆+TSN 对照品 (B)、TSN 脂微球给药后血浆样品 (C)、STS 检测用空白血浆 (D)、空白血浆+STS 对照品 (E)、STS 注射液给药后血浆样品 (F) 的 HPLC 图谱

Fig. 1 HPLC chromatograms of blank plasma for TSN detection (A), blank plasma + TSN reference substance (B), plasma sample after TSN lipid microsphere treatment (C), blank plasma for STS detection (D), blank plasma + STS reference substance (E), and plasma sample after STS injection treatment (F)

200 μ L, 加入 TSN 对照品溶液, 使血浆中的 TSN 质量浓度分别为 0.179、0.358、0.717、1.79、4.48、9.96、22.4 μ g/mL, 按“2.4.2”项下方法处理。以 TSN 的血药浓度为横坐标 (X), 峰面积为纵坐标 (Y), 得回归方程为 $Y=68.801 X-17.021$, $r^2=0.999 6$, 线性范围 0.179~22.4 μ g/mL。采用逐步稀释法测得定量下限 ($S/N \geq 10$) 为 0.179 μ g/mL, 检测限为 0.06 μ g/mL ($S/N \geq 3$)。取空白血浆(肝素钠抗凝)200 μ L, 加入 STS 对照品溶液, 使血浆中 STS 质量浓度分别为 0.125、0.747、1.25、2.49、9.96、16.6、41.5 μ g/mL, 按“2.4.2”项下方法处理。以 STS 的血药浓度为横坐标 (X), 峰面积为纵坐标 (Y), 得回归方程为 $Y=62.058 X-18.459$, $r^2=0.998 9$, 线性范围 0.125~22.4 μ g/mL。同法测定 STS 的定量下限为 0.125 μ g/mL, 检测限为 0.05 μ g/mL。

(3) 回收率试验: 用空白血浆配制 0.179、4.48、22.4 μ g/mL 的 TSN 对照品溶液和 0.125、2.49、41.5

μ g/mL 的 STS 对照品溶液各 5 份, 按“2.4.2”项下方法操作。将测得的 2 个化合物的峰面积与相应对照品溶液直接进样所得的峰面积进行比较, 计算绝对回收率; 将测得的 2 个化合物的峰面积代入回归方程计算相应药物质量浓度, 与理论值比较, 计算方法回收率。结果 TSN 质量浓度分别为 0.179、4.48、22.4 μ g/mL 时, 绝对回收率分别为 71.2%、75.0%、80.5%, 方法回收率为 91.8%~104%; STS 质量浓度分别为 0.125、2.49、41.5 μ g/mL 时, 绝对回收率分别为 84.5%、86.1%、85.7%, 方法回收率为 91.1%~115%。

(4) 精密度试验: 按“回收率试验”中 TSN 和 STS 质量浓度, 每隔 1 h 测定 1 次, 测定 5 次, 计算日内精密度; 每隔 1 d 测定 1 次, 连续测定 3 d, 计算日间精密度。结果 TSN 日内、日间精密度的 RSD 均小于 7.50%, STS 的 RSD 均小于 8.80%。

(5) 稳定性试验: 配制质量浓度为 1.79 μ g/mL

TSN 和 2.49 $\mu\text{g/mL}$ STS 的血浆样品, 即时测定; 在置于室温及 $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 反复冻融 3 次后测定, 所有样品的测量值与即时测定值进行比较。结果 2 个化合物血浆样品质量浓度均在即时测定值的 90%~103% 内, 表明血浆样品在上述条件下较稳定。

2.5 在鼠体内组织分布研究

2.5.1 分组、给药与样品采集 将 60 只小鼠按性别及体质量均分为 2 组, 给药前处理与给药方法同大鼠。分别于给药后 5、15、30、60、120 min 各取 6 只小鼠, 断颈处死, 迅速解剖并取心、肝、脾、肺、肾、脑组织, 用生理盐水洗净, 滤纸吸干, 精密称质量, $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 保存待测。

2.5.2 组织样品的处理与测定 脑组织加 2 倍量的生理盐水、脾加 4 倍量的生理盐水、其余各组织均加 3 倍量的生理盐水, 用匀浆器制备组织匀浆液。

取组织匀浆液 200 μL , 分别置于 2 mL 的离心管中, TSN 匀浆液加入 1 mL 的乙腈作沉淀剂, STS 匀浆液加入 1 mL 的甲醇作沉淀剂, 其后操作同“2.4.2”项中加入沉淀剂后。

2.5.3 数据处理 TSN 和 STS 在鼠各组织中的 $\text{AUC}_{0\sim\infty}$ 采用 DAS 2.0 经统计矩计算, SPSS 11.5 软件对数据进行统计分析, 数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示。

2.5.4 方法学考察

(1) 专属性试验: 取小鼠各空白组织样品溶液、空白组织样品溶液加 TSN 或 STS 对照品, TSN 脂微球和 STS 注射液分别给药后各组织样品, 按“2.2”项色谱条件测定。结果各组织样品中的内源性物质不干扰 TSN 和 STS 的测定。小鼠脑组织中 TSN 和 STS 测定色谱图见图 2。

(2) 线性关系考察: 取小鼠心、肝、脾、肺、

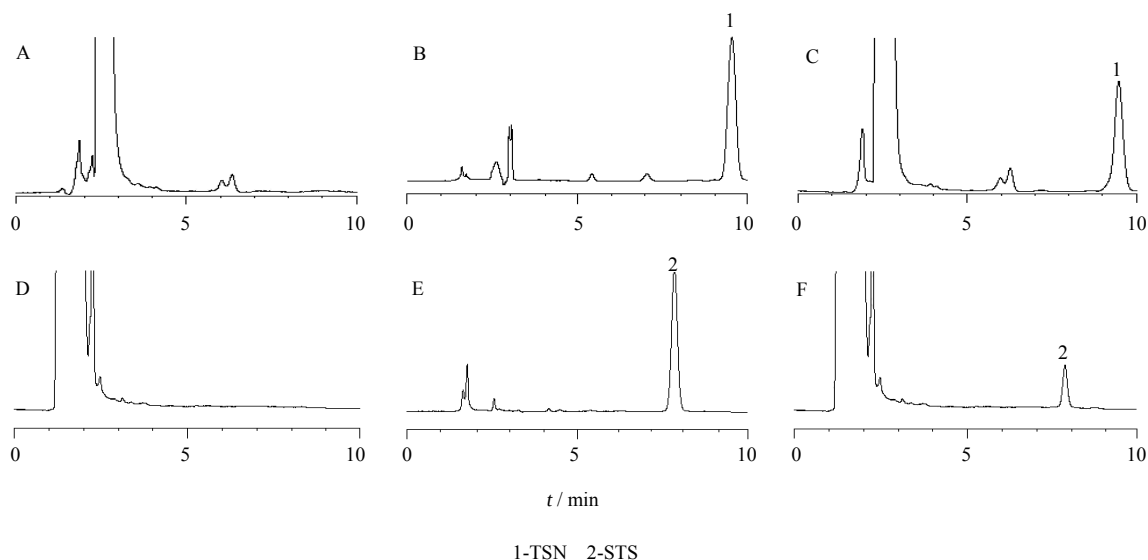


图2 TSN 检测用空白脑组织样品溶液 (A)、空白脑组织样品溶液+TSN 对照品 (B)、TSN 脂微球给药后脑组织样品溶液 (C)、STS 检测用空白脑组织样品溶液 (D)、空白脑组织样品溶液+STS 对照品 (E)、STS 注射液给药后脑组织样品溶液 (F) 的 HPLC 图

Fig. 2 HPLC chromatograms of blank brain tissue solution for TSN detection (A), blank brain tissue solution + TSN reference substance (B), brain tissue solution after TSN lipid microsphere treatment (C), blank brain tissue solution for STS detection (D), blank brain tissue solution + STS reference substance (E), and brain tissue solution after STS injection treatment (F)

肾、脑组织, 按“2.5.2”项下方法操作。测定各组织匀浆中 TNS、STS 的回归方程见表 1。结果表明在肝组织匀浆中, TSN 在 0.179~4.48 $\mu\text{g/mL}$ 线性关系良好; 在心、脾、肺、肾、脑组织匀浆内, TSN 在 0.179~1.79 $\mu\text{g/mL}$ 线性关系良好。在心、脾、肺、脑组织匀浆中, STS 在 0.125~2.49 $\mu\text{g/mL}$ 线性关系

良好; 在肝、肾组织匀浆中, STS 在 0.125~41.5 $\mu\text{g/mL}$ 线性关系良好。TSN 在各组织的定量下限为 0.179 $\mu\text{g/mL}$, 检测限为 0.06 $\mu\text{g/mL}$; STS 在各组织的定量下限为 0.125 $\mu\text{g/mL}$; 检测限为 0.05 $\mu\text{g/mL}$ 。

(3) 回收率与精密度试验: 制备含 TSN 为 0.179、0.719、1.79 $\mu\text{g/mL}$ 的小鼠心、脾、肺、肾、

表1 测定小鼠各组织匀浆中 TSN 与 STS 的回归方程

Table 1 Standard curve equations of TSN and STS in tissues of mice

药物	组织	线性方程	r^2
TSN	心	$Y=80.179X+1.9808$	0.9965
	肝	$Y=70.386X+4.8939$	0.9994
	脾	$Y=95.821X-4.4680$	0.9991
	肺	$Y=98.743X-4.0153$	0.9994
	肾	$Y=78.776X+1.8723$	0.9933
	脑	$Y=104.99X-6.6142$	0.9977
STS	心	$Y=40.109X+1.0376$	0.9981
	肝	$Y=50.148X+2.1643$	0.9999
	脾	$Y=49.985X-0.0916$	0.9977
	肺	$Y=50.086X+1.2633$	0.9969
	肾	$Y=51.021X-5.9798$	0.9995
	脑	$Y=48.858X+0.1332$	0.9988

脑组织匀浆样品溶液, 含 TSN 分别为 0.179、1.79、4.48 $\mu\text{g/mL}$ 的肝组织匀浆样品溶液, 每个质量浓度 5 份样品。制备含 STS 分别为 125、2.49、41.5 $\mu\text{g/mL}$ 的小鼠肝、肾组织样品溶液, 含 STS 分别为 0.125、0.747、2.49 $\mu\text{g/mL}$ 的心、脾、肺、肾、脑组织样品溶液, 每个质量浓度各 5 份。按“2.5.2”项下方法操作。绝对回收率、相对回收率按“2.4.4”项中“(3)”方法计算, 精密度的“2.4.4”项中“(4)”方法计算。结果 TSN 和 STS 在小鼠各组织中的绝对回收率分别为 70.9%~103%、70.5%~96.0%; 相对回收率分别为 86.3%~106%、90.5%~104%。TSN 和 STS 在各组织的日内、日间精密度的 RSD 均 $<9.00\%$ 。

(4) 稳定性考察: 配制 TSN 1.79 $\mu\text{g/mL}$ 、STS 2.49 $\mu\text{g/mL}$ 的各组织样品溶液, 即时测定; 将上述样品溶液置于室温及 -80°C 反复冻融 3 次后测定, 所有样品的测量值与即时测定值进行比较。结果 2 个成分在各组织样品中的质量浓度在即时测定值的 93%~102.5%内, 表明各组织样品在上述条件下较稳定。

3 结果

3.1 在大鼠体内药动学研究

TSN 脂微球在大鼠体内的生物利用度($\text{AUC}_{0-\infty}$)、达峰浓度($C_{\max}$)分别是 STS 注射液的 2.14、2.22 倍 ($P<0.05$), 清除率(CL)、表观分布容积(V)和滞留时间(MRT)也显著低于 STS 注射液 ($P<0.05$ 、 0.001), 其他药动学参数 2 组间均无显著差

异。血药半对数浓度-时间曲线见图 3。药动学参数见表 2。

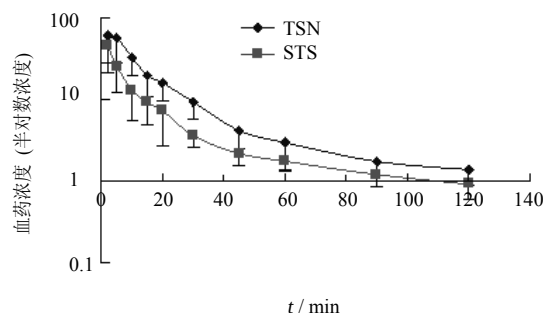
图3 大鼠 iv TSN 脂微球、STS 注射液后的平均血药半对数浓度-时间曲线 ($\bar{x} \pm s, n=6$)Fig. 3 Mean plasma semilogarithmic molar concentration-time curves of TSN and STS after iv injection in rats ($\bar{x} \pm s, n=6$)

表2 TSN 和 STS 在大鼠体内的主要药动学参数

($\bar{x} \pm s, n=6$)Table 2 Main pharmacokinetic parameters of TSN and STS ($\bar{x} \pm s, n=6$)

参数	单位	TSN	STS
AUC_{0-t}	$\text{nmol} \cdot \text{min} \cdot \text{L}^{-1}$	$1240.85 \pm 405.70^*$	567.46 ± 105.09
$\text{AUC}_{0-\infty}$	$\text{nmol} \cdot \text{min} \cdot \text{L}^{-1}$	$1351.02 \pm 320.00^*$	630.73 ± 96.77
MRT_{0-t}	min	21.37 ± 6.29	23.54 ± 4.19
$\text{MRT}_{0-\infty}$	min	$24.52 \pm 4.77^*$	42.05 ± 11.85
$t_{1/2}$	min	36.01 ± 14.92	54.22 ± 13.41
$t_{\max}$	min	5.00 ± 0.00	5.00 ± 0.00
CL	$\text{L} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$	$14.20 \pm 3.32^{***}$	29.69 ± 4.88
V	$\text{L} \cdot \text{kg}^{-1}$	$664.09 \pm 231.06^*$	2362.70 ± 826.62
$C_{\max}$	$\text{nmol} \cdot \text{L}^{-1}$	$57.54 \pm 22.06^*$	25.89 ± 8.18

与 STS 组比较: * $P<0.05$ *** $P<0.001$, 下同* $P<0.05$ *** $P<0.001$ vs STS group, same as below

3.2 在小鼠体内组织分布研究

TSN 脂微球和 STS 注射液给药后在小鼠体内迅速分布, 二者在各脏器中的药物浓度均在 5 min 内达峰值, 随后迅速下降, 提示药物不易在体内蓄积。TSN 与 STS 在小鼠体内的组织分布行为明显不同, 在脑组织中 TSN 的量显著增加, 而 STS 未检测到, 表明 TSN 对脑组织具有明显靶向性。TSN 在心、肝、脾、肺、肾组织中的 $\text{AUC}_{0-\infty}$ 分别是等浓度 STS 的 1.94、0.11、0.98、1.65、0.28 倍, 在心、肺中的分布也显著高于 STS ($P<0.05$), 表明 TSN 对心、肺组织比 STS 具有更好靶向性。结果见表 3。

表3 TSN与STS在小鼠组织中的分布 ($\bar{x} \pm s, n=6$)
Table 3 Distribution of TSN and STS in tissues of mice ($\bar{x} \pm s, n=6$)

药物	组织	在各组织中的分布 / (nmol·g ⁻¹)					AUC _{0~∞} / (nmol·L ⁻¹ ·min)
		5 min	15 min	30 min	60 min	120 min	
TSN	心	7.17±1.55	2.45±1.06	0.54±0.06	—	—	126.48±32.91*
STS		3.05±0.49	1.24±0.39	0.76±0.53	—	—	65.29±2.52
TSN	肝	14.14±4.28	4.46±1.23	1.61±0.64	0.43±0.21	0.46±0.17	292.50±58.53
STS		116.02±50.62	54.73±25.13	27.88±13.9	1.33±0.45	0.42±0.04	2 639.02±453.54***
TSN	脾	12.91±4.23	3.81±0.19	2.11±0.29	1.61±0.55	1.02±0.10	322.53±47.21
STS		3.38±1.64	2.23±0.71	1.87±0.07	1.76±0.34	1.87±0.21	328.39±47.22
TSN	肺	5.76±1.94	5.29±0.55	2.70±1.41	2.92±0.34	2.13±0.13	727.54±76.39*
STS		10.63±4.11	6.44±2.27	4.13±1.80	2.07±0.67	0.77±0.20	440.88±96.57
TSN	肾	9.36±1.90	4.79±0.86	3.08±1.33	0.51±0.19	0.24±0.06	259.62±48.09***
STS		41.00±14.96	11.45±2.07	5.43±0.58	2.62±0.25	2.91±0.70	917.03±161.54
TSN	脑	8.67±1.38	3.75±0.69	2.22±0.60	—	—	186.95±22.04***
STS		—	—	—	—	—	—

“—”: 未检出

“—”: not determined

4 讨论

由于TSN和STS相对分子质量不同,为确保研究的合理性,采取等物质的量对大鼠和小鼠给药;且由于这2药均对光不稳定,所有操作均应避光。

研究STS注射液在大鼠体内的药动学及小鼠组织中分布,以TSN为检出物,然而用RP-HPLC法均未检测出TSN,表明受试药物在动物体内可能仍以STS的形式存在。在流动相的选择中发现,当流动相pH值为8时,STS在色谱柱内分离良好;在流动相中加入少量乙腈可使STS的峰型达到要求。这与文献报道基本一致^[13]。

由药动学参数可知,TSN脂微球和STS注射液都属于半衰期较短的药物,在体内的代谢和排泄较快。但TSN脂微球比STS注射液在大鼠体内有更高的AUC和C_{max},表明TSN脂微球比STS注射液具有更高的生物利用度,其原因可能是由于STS是相对分子质量较小的水溶性物质,可直截经肾脏排出体外,在药物的分布相就开始消除,导致STS注射液在分布相的药物浓度一开始就低于TSN脂微球。受试药物在小鼠组织中分布实验表明,TSN和STS在肝、肾中均在5 min之内达到峰值,5 min时STS在肝、肾中浓度是TSN的8.21、4.38倍,这进一步证实了上面的推测。

受试药物在小鼠组织中分布实验显示,TSN在肺中的分布最高,一般认为粒径>7 μm的乳剂可被

肺毛细管机械地截留,而TSN脂微球的平均粒径为197 nm,原因可能是由于TSN的高亲脂性(logP为5.2)^[15]所致,药物主要经淋巴途径转运,而肺部富含淋巴组织;其次脂微球容易被富含网状内皮系统的组织吞噬。所以TSN脂微球在肺部的靶向性可能是由于上面2种原因综合作用的结果。STS在肝、肾中分布较高,这可能是由于肝肾组织的血液循环快,相对分子质量较小的水溶性物质可直截经肝脏、肾脏排出体外。TSN能穿过血脑屏障,可能是由于其脂微球保持了原型药物的脂溶性,使其容易透过脑组织的脂质屏障的缘故。与STS相比,TSN在心、脑和肺组织中的量显著增加,这使得将其原型药物制备成可供注射的脂微球,用于临床治疗的可能性大大增加。

综上,TSN脂微球的生物利用度更高,且显著靶向于心、脑组织,这为TSN脂微球的进一步研究、开发提供了药理实验依据。

参考文献

- [1] 赵娜,郭治昕,赵雪,等. 丹参的化学成分与药理作用[J]. 国外医药:植物药分册,2007,22(4):155-160.
- [2] 叶龙彬,奚涛,陈峰,等. 丹参酮II_A对大鼠局灶性脑缺血再灌注损伤的保护作用[J]. 中国药科大学学报,2004,35(3):267-270.
- [3] 国家医药管理局中草药情报站. 植物药有效成分手册[M]. 北京:人民卫生出版社,1986.

- [4] 王剑江, 袁汇宁, 钱晓园. 等. 丹参酮 II_A 的主要药理作用及临床应用现状 [J]. 杭州师范学院学报, 2007, 27(6): 408-411.
- [5] 李瑞环, 王 玲. 丹参酮 II_A 的药理研究进展 [J]. 现代中西医结合杂志, 2006, 15(23): 3303-3305.
- [6] 张万玉, 赵春景. 丹参酮 II_A 及其钠盐的药理研究进展 [J]. 中国药业, 2008, 17(1): 1-2.
- [7] 邵鹤生, 景锡南, 殷兰琴, 等. ³H-丹参酮 II_A 磺酸钠在大鼠体内的分布、排泄和代谢研究 [J]. 核技术, 1981(5): 55-57.
- [8] 孔飞飞, 谭兴起, 郭良君, 等. 丹参酮 II_A 磺酸钠注射液引起不良反应文献分析 [J]. 中国药房, 2011, 22(35): 2484-2488.
- [9] 李立红, 孙支芳, 李秀斌. 丹参酮 II_A 磺酸钠注射液引起不良反应 [J]. 实用药物与临床, 2010, 13(1): 55-56.
- [10] 翟 文, 陈庆华, 朱宝泉. 脂质纳米球的研究进展 [J]. 中国药理学杂志, 2001, 36(11): 724-728.
- [11] Norden T P, Siekmann B, Lundquist S, *et al.* Physicochemical characterisation of a drug-containing phospholipid-stabilised O/W emulsion for intravenous administration [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2001, 13(4): 393-401.
- [12] Heinemann V, Kahny B, Jehn U, *et al.* Serum pharmacology of amphotericin B applied in lipid emulsions [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 1997, 41(4): 728-732.
- [13] Nasirideen S, Kas H S, Oner F, *et al.* Naproxen incorporated lipid emulsion. I. Formulation and stability study [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 1998, 23(1): 57-65.
- [14] Medina J, Salvado A, del Pozo A. Use of ultrasound to prepare lipid emulsions of lorazepam for intravenous injection [J]. *Int J Pharm*, 2001, 216(1/2): 1-8.
- [15] 范广俊, 范 青, 赵 珊, 等. 丹参酮 II_A 理化性质的研究 [J]. 药学服务与研究, 2008(8): 295-296.