

大鼠静脉注射康莱特注射液的药动学研究

于 飞^{1,2}, 高 晶¹, 曾 勇¹, 刘昌孝^{1*}

1 天津药动学与药效动力学省部共建国家重点实验室, 天津 300193

2 天津大学化工学院 制药工程专业, 天津 300072

摘 要 目的: 研究康莱特注射液在正常大鼠体内的药动学。**方法:** 采用甘油三酯试剂盒检测康莱特注射液经尾 iv 后大鼠血清中外源性甘油三酯的浓度变化, 外源性甘油三酯浓度为测定血样中甘油三酯扣除本底后的浓度, 采用 3P97 药代软件计算药动学参数。 $C_{\max}$ 为实测值, AUC 计算采用梯形法。**结果:** 康莱特注射液 10、5 mL/kg 剂量的主要药动学参数: $C_{\max}$ 分别为 (8.532 ± 1.031) 、 (5.418 ± 0.764) mmol/L, AUC_{0-t} 分别为 (13.248 ± 3.692) 、 (5.339 ± 1.219) mmol/L·h, V_c 分别为 (1.030 ± 0.131) 、 (0.756 ± 0.150) L²/(kg·mol), CL_s 分别为 (0.838 ± 0.319) 、 (0.975 ± 0.330) L²/(kg·mol·h), $t_{1/2\alpha}$ 分别为 (0.481 ± 0.168) 、 (0.322 ± 0.109) h, $t_{1/2\beta}$ 分别为 (1.452 ± 0.776) 、 (1.384 ± 0.404) h。**结论:** 康莱特注射液经尾 iv 给药后在大鼠体内的药动学过程经拟合为二室模型。

关键词 康莱特注射液; 静脉注射; 甘油三酯; 药动学

中图分类号: R969.1

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376(2009)02-0092-04

Pharmacokinetics of Kanglaite Injection by intravenous administration in rats

YU Fei^{1,2}, GAO Jing¹, ZENG Yong¹, LIU Chang-xiao^{1*}

1 Tianjin State Key Laboratory of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China

2 Department of Pharmaceutical Engineering, School of Chemical Engineering and Technology, Tianjin University, Tianjin 300072, China

Abstract Objective: To study the *in vivo* pharmacokinetics of Kanglaite Injection in rats. **Methods:** The concentration change of exogenous triglyceride (TG) in rat serum was detected by TG Kit after iv administration of Kanglaite Injection in tail. The concentration of exogenous TG was the concentration after the background subtraction. Pharmacokinetic parameters were calculated by 3P97 software. $C_{\max}$ was the true value, AUC is obtained by the trapezoidal rule. **Results:** At the dosages of 10 and 5 mL/kg the main pharmacokinetic parameters of Kanglaite Injection were as follows: $C_{\max}=(8.532 \pm 1.031)$ and (5.418 ± 0.764) mmol/L, $AUC_{0-t}=(13.248 \pm 3.692)$ and (5.339 ± 1.219) mmol/L·h, $V_c=(1.030 \pm 0.131)$ and (0.756 ± 0.150) L²/(kg·mol), $CL_s=(0.838 \pm 0.319)$ and (0.975 ± 0.330) L²/(kg·mol·h), $t_{1/2\alpha}=(0.481 \pm 0.168)$ and (0.322 ± 0.109) h, $t_{1/2\beta}=(1.452 \pm 0.776)$ and (1.384 ± 0.404) h. **Conclusion:** The *in vivo* pharmacokinetic model of Kanglaite Injection after iv injection in rat tail is two compartment model.

Keywords Kanglaite Injection; intravenous injection; triglyceride (TG), pharmacokinetics

薏苡仁是薏苡 *Coix lacryma-jobi* L. var. *Ma-yuen* (Roman.) Stapf 的籽实经过脱壳后的种仁部分。李时珍的《本草纲目》中记载, 薏苡仁既是滋养强壮剂, 又是养命药, 具有利尿、健脾益胃、

消炎和抗肿瘤等功能。康莱特注射液是一种含 10% 薏苡仁油的静脉注射乳剂, 经主要药效学研究证实具有广谱抑杀癌细胞的祛邪作用和调整机体免疫功能的扶正作用, 已应用于临床晚期癌症患者

收稿日期: 2009-04-20

基金项目: 国家重点基础研究计划项目(973 计划)(2004BC581902)

* 通讯作者 刘昌孝, E-mail: liuchangxiao@163.com

的辅助治疗^[1~5]。康莱特注射液主要成分为甘油三酯类化合物,包括1,2-油酸-3-亚油酸-甘油三酯、甘油三油酸酯、1,2-油酸-3-棕榈酸-甘油三酯^[6]。根据康莱特注射液成分特点,本实验通过测定大鼠体内外源性甘油三酯的变化研究康莱特注射液的药动学,了解其在体内的代谢过程。

1 材料

1.1 动物

Wistar 大鼠,雄各半,体质量(200 ± 20) g,清洁级,中国医学科学院放射医学研究所实验动物中心提供,适应性饲养3 d后用于实验。

1.2 药品与试剂

康莱特注射液,规格10 g油/100 mL注射液,浙江康莱特药业有限公司提供,批号:0708311-2。甘油三酯(TG)测定试剂盒,购自中生北控生物科技股份有限公司,批号:082281。

1.3 仪器

岛津UV-190型紫外/可见分光光度计,日本岛津公司生产。

2 方法

2.1 生物样本的采集

选取22只Wistar大鼠,随机分为3组,空白组(6只)、康莱特注射液5 mL/kg剂量组(8只)、10 mL/kg剂量组(8只),每组雌雄各半,禁食16 h后,单次尾iv给药,分别于给药前0 h和给药后0.083、0.25、0.5、0.75、1、1.5、2、3、4、6 h

自眼眶取血0.1 mL,12 000 r/min离心2 min,取血清进行血药浓度测定。

2.2 测定方法

按照甘油三酯试剂盒使用说明书提供的方法^[7,8]对血清进行一系列处理,测定其在500 nm波长下的吸光度(A)值,计算血样中TG浓度。外源性TG浓度为测定血样中TG扣除本底后的浓度。本底浓度为空白组6只大鼠所有时间点内源性TG浓度的平均值。

血样总TG浓度 = 样品 A 值 / 校准 A 值 $\times$ 校准浓度(2.26 mmol/L)

2.3 数据处理

所有实验数据结果均以 $\bar{x} \pm s$ 表示。

采用中国药理学学会数学药理专业委员会编制的3P97药代动力学计算软件(1997年版)对血清中外源性TG浓度数据进行统计分析,计算药动学参数。

3 结果

如表1所示,空白组大鼠体内的内源性TG浓度在0~6 h无显著性改变,经计算得本底浓度为(0.553 ± 0.108) mmol/L。

大鼠单次尾iv 5、10 mL/kg康莱特注射液的血药浓度测定结果见表1,血药浓度时间曲线见图1。5、10 mL/kg康莱特注射液经尾iv给药后在大鼠体内的药动学过程经拟合均为二室模型。按二室模型、权重为 $1/C^2$ 计算出主要药动学参数,结果见表2。

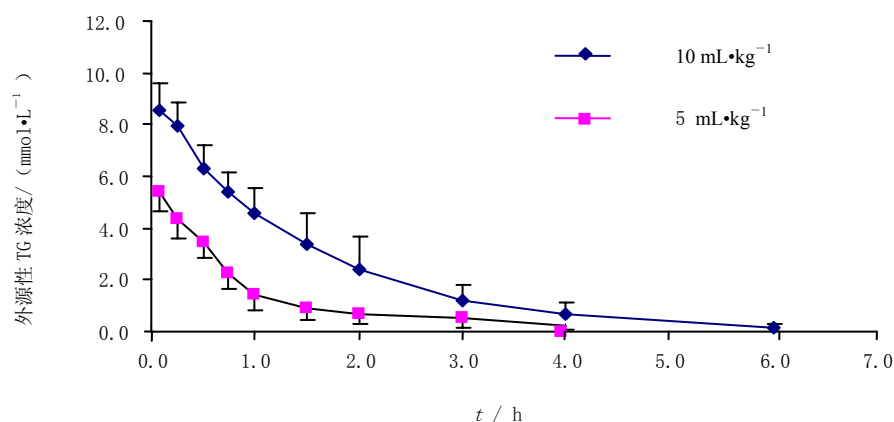


图1 大鼠iv康莱特注射液平均血药浓度-时间曲线($\bar{x} \pm s, n=8$)

Fig.1 Average blood concentration-time curve of rats after iv administered by Kanglaite Injection ($\bar{x} \pm s, n=8$)

表 1 大鼠静脉注射康莱特注射液血药浓度测定结果 ($\bar{x} \pm s$)Table 1. Detection of blood concentration of rats after iv administered by Kanglaite Injection ($\bar{x} \pm s$)

t/h	内源性 TG 浓度/ ($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	外源性 TG 浓度/ ($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	
	空白 ($n=6$)	$5 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$ ($n=8$)	$10 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$ ($n=8$)
0	0.553 ± 0.108	—	—
0.0083	0.578 ± 0.117	5.418 ± 0.764	8.532 ± 1.031
0.25	0.612 ± 0.112	4.337 ± 0.710	7.941 ± 0.937
0.5	0.583 ± 0.088	3.438 ± 0.571	6.276 ± 0.942
0.75	0.522 ± 0.141	2.229 ± 0.588	5.425 ± 0.704
1	0.467 ± 0.090	1.426 ± 0.618	4.547 ± 0.989
1.5	0.554 ± 0.103	0.877 ± 0.438	3.348 ± 1.243
2	0.565 ± 0.141	0.657 ± 0.360	2.373 ± 1.301
3	0.556 ± 0.092	0.517 ± 0.344	1.165 ± 0.602
4	0.554 ± 0.047	0.224 ± 0.184	0.652 ± 0.442
6	0.539 ± 0.063	—	0.185 ± 0.119

表 2 大鼠静脉注射康莱特注射液的药动学参数 ($\bar{x} \pm s, n=8$)Table 2 Pharmacokinetic parameters of rats after iv administered by Kanglaite Injection ($\bar{x} \pm s, n=8$)

参数	单位	康莱特注射液	
		$5 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$	$10 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$
$C_{\max}$	$\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$	5.418 ± 0.764	8.532 ± 1.031
V_c	$\text{L}^2 \cdot (\text{kg}^{-1} \cdot \text{mol}^{-1})$	0.756 ± 0.150	1.030 ± 0.131
$t_{1/2\alpha}$	h	0.322 ± 0.109	0.481 ± 0.168
$t_{1/2\beta}$	h	1.384 ± 0.404	1.452 ± 0.776
K_{21}	h^{-1}	0.983 ± 0.294	1.320 ± 0.868
K_{10}	h^{-1}	1.377 ± 0.650	0.834 ± 0.386
K_{12}	h^{-1}	0.562 ± 0.334	0.060 ± 0.177
CL_s	$\text{L}^2 \cdot (\text{kg}^{-1} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{h}^{-1})$	0.975 ± 0.330	0.838 ± 0.319
AUC_{0-t}	$\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{h}$	5.339 ± 1.219	13.248 ± 3.692

4 讨论

目前对薏苡仁油的药动学研究很少, 李大鹏等^[9]根据薏苡仁油结构特点用氘标记薏苡仁油研究其静脉制剂在大鼠体内的药动学过程, 发现单次尾 iv 0.25 g 油/kg 薏苡仁油静脉制剂在大鼠体内的药动学过程经拟合为二室开放模型, 主要药动学参数为: $t_{1/2\alpha} = 0.135 \text{ h}$, $t_{1/2\beta} = 15.84 \text{ h}$ 。本实验根据康莱特注射液主要成分为甘油三酯, 采用甘油三酯试剂盒研究康莱特注射液在大鼠体内的药动学过程。实验结果表明, 康莱特注射液静脉注射后在大鼠体内的药动学过程均拟合为二室开放模型。康莱特注射液 10、5 mL/kg 剂量的主要药动学参数 $t_{1/2\alpha}$ 分别为 (0.481 ± 0.168)、(0.322 ± 0.109) h, $t_{1/2\beta}$

分别为 (1.452 ± 0.776)、(1.384 ± 0.404) h。

近年来对中药的药动学研究已成为一种新的研究方向和攻克目标。本实验对具有复杂成分的中药康莱特注射液的药动学做了进一步的探索性研究, 为康莱特注射液研究提供了一种新的方法, 增加了药动学资料, 对临床应用康莱特注射液具有一定的参考意义。

参考文献

- [1] Li DP. Research advance on ethnopharmacology, pharmacodynamics, pharmacokinetics and clinical therapeutics of Coix seed and its preparation Kanglaite injection [J]. *Asian J Pharmacody and Pharmacoki*, 2006, 6(2): 83-102.

- [2] Normile D. The new face of traditional Chinese medicine[J]. *Science*, 2003, 299: 188-190.
- [3] 陈永东, 王远东, 邵中夫. 康莱特联合新辅助化疗对ⅢA期非小细胞肺癌术后并发症的临床观察[J]. *现代肿瘤医学*, 2004, 12(4): 326-327
- [4] 林育红, 王芳, 陈萍, 等. 康莱特注射液联合CAP方案治疗晚期非小细胞肺癌临床疗效观察[J]. *肿瘤防治杂志*, 2004, 11(6): 647-649
- [5] 谢晓冬, 郑振东, 李京宁, 等. 康莱特联合卡莫氟改善晚期胃癌患者的生活质量: 随机对照观察[J]. *中国临床康复*, 2004, 8(14): 2608-2609
- [6] 向智敏, 祝明, 陈碧莲, 等. HPLC-MS分析薏苡仁油中的甘油三酯成分[J]. *中国中药杂志*, 2005, 30(18): 1436-1438.
- [7] 叶应妩, 王毓三. 全国临床检验操作规程(第二版)[M]. 南京市: 东南大学出版社, 1997
- [8] 王抒, 李健斋, 李培瑛, 等. 假单胞菌胆固醇酯酶的性能及其在血清总胆固醇测定中的应用[J]. *中华医学检验杂志*, 1990, 13(2): 65-70.
- [9] 李大鹏, 沈康克, 马远鸣. 薏苡仁油制剂药动学研究及其生物利用度实验研究[J]. *中华中医药杂志*, 2005, 20(2): 81-88.

中草药杂志社 售过刊信息

天津中草药杂志社, 经国家新闻出版总署批准, 于2009年8月在天津滨海新区注册成立。编辑出版《中草药》、Chinese Herbal Medicines、《现代药物与临床》(2009年由《国外医药·植物药分册》改刊)、《药物评价研究》(2009年由《中文科技资料目录·中草药》改刊)。欢迎投稿, 欢迎订阅。

《中草药》杂志合订本: 1974-1975年、1976年、1979年、1988-1993年(80元/年), 1996、1997年(110元/年), 1998年(120元/年), 1999年(135元/年), 2000年(180元/年), 2001-2003年(200元/年), 2004年(220元/年), 2005年(260元/年), 2006-2008年(280元/年), 2009年(400元/年);

《中草药》增刊: 1996年(50元), 1997年(45元), 1998年(55元), 1999年(70元), 2000、2001年(70元), 2002-2007年(65元/年), 2008、2009年(55元/年)。

《现代药物与临床》合订本: 2009年(100元/年)。

《国外医药·植物药分册》合订本: 1996~2008年(80元/年), 2006~2008年(90元/年)。

《药物评价研究》2009年单行本, 每册15.00元

《中文科技资料目录·中草药》: 1993-2006年合订本(全套2040元), 2007-2008年单行本, 每册定价30.00元, 全年订价210.00元(6期+年索引),

天津中草药杂志社

地址: 天津市南开区鞍山西道308号

电话: (022) 27474913 23006821

电子信箱: zcy@tiprpress.com

邮编: 300193

传真: (022) 23006821

网址: www.中草药杂志社.中国
www.tiprpress.com