

注射用丹参多酚酸化学成分及质量控制研究进展

李德坤^{1,2}, 苏志刚³, 苏小琴^{1,2}, 王蕴华^{1,2}, 岳洪水^{1,2}, 鞠爱春^{1,2*}

1. 天津天士力之骄药业有限公司, 天津 300410

2. 天津市中药注射剂安全性评价企业重点实验室, 天津 300410

3. 天津天士力医药商业有限公司, 天津 300410

摘要: 注射用丹参多酚酸是以丹参的水溶性有效部位丹参多酚酸为活性成分制成的冻干粉针剂, 主要化学成分为丹酚酸B、迷迭香酸、紫草酸、丹酚酸D及丹酚酸Y等水溶性酚酸类成分。临床上用于中风病中经络(轻中度脑梗死)恢复期瘀血阻络证, 治疗轻中度脑梗死引起的半身不遂、口舌歪斜、舌强言蹇、偏身麻木的症状。就近10年注射用丹参多酚酸的化学成分、药材质量评价、产品质量控制方法、配伍合理性及药动学研究进展进行综述, 为临床上更加安全合理使用该药提供依据和参考。

关键词: 注射用丹参多酚酸; 化学成分; 质量控制; 配伍; 药动学; 丹酚酸B; 迷迭香酸; 紫草酸; 丹酚酸D; 丹酚酸Y

中图分类号: R969 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2019)02-0362-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2019.02.033

Research progress on chemical composition and quality control of Salvianolic Acids for Injection

LI Dekun^{1,2}, SU Zhigang³, SU Xiaoqin^{1,2}, WANG Yunhua^{1,2}, YUE Hongshui^{1,2}, JU Aichun^{1,2}

1. Tianjin Tasly Pride Pharmaceutical Co., Ltd., Tianjin 300410, China

2. Tianjin Key Laboratory of Safety Evaluation Enterprise of Traditional Chinese Medicine Injections, Tianjin 300410, China

3. Tianjin Tasly Pharmaceutical Commercial Co., Ltd., Tianjin 300410, China

Abstract: Salvianolic Acids for Injection (SAFI) is a traditional Chinese medicinal preparation composed of multiple salvianolic acids from the aqueous extracts of *Salvia miltiorrhiza*. The main chemical components include salvianolic acid B, rosmarinic acid, lithospermic acid, salvianolic acid D, salvianolic acid Y and other aqueous phenolic acids. SAFI is mainly used for the treatment of stroke. In this article, the contents of chemical components, quality control of raw materials and preparation, compatibility, and pharmacokinetics in the past 10 years are reviewed, providing a basis and reference for safer and rational drug use in clinic.

Key words: Salvianolic Acids for Injection; chemical composition; quality control; compatibility; pharmacokinetics; salvianolic acid B; rosmarinic acid; lithospermic acid; salvianolic acid D; salvianolic acid Y

丹参为唇形科植物丹参 *Salvia miltiorrhiza* Bge. 的干燥根及根茎, 味苦, 性微寒, 归心、肝二经, 具有活血祛瘀、通经止痛、清心除烦、凉血消痈的功效^[1]。丹参中有效成分主要为水溶性酚酸类和脂溶性二萜醌类^[2]。现代药理研究表明水溶性酚酸类成分具有保护心脑血管、抗肿瘤、抗氧化等作用, 常用于治疗多种心脑血管疾病^[3]。而注射用丹参多酚酸(以下简称“SAFI”)是以丹参的水溶性有效部位丹参多

酚酸为活性成分, 辅料为甘露醇, 由天津天士力之骄药业有限公司独家生产的冻干粉针剂。SAFI主要化学成分为丹酚酸B、迷迭香酸、紫草酸、丹酚酸D、丹酚酸Y等水溶性酚酸类成分, 具有活血通络功能, 用于中风病中经络(轻中度脑梗死)恢复期瘀血阻络证, 治疗轻中度脑梗死引起的半身不遂、偏身麻木、嘴角歪斜的症状。

本文现就近10年国内外期刊中有关SAFI的化

收稿日期: 2019-01-10

基金项目: 天津市中药注射剂关键技术校企协同创新实验室建设(项目编号: 17PTSJYC00090)

第一作者: 李德坤(1973—), 男, 工程师, 研究方向为中药注射剂工艺及质量控制。Tel: (022) 26736712 E-mail: lidekun@tasly.com

*通信作者: 鞠爱春, 男, 高级工程师, 研究方向为中药注射剂工艺及质量控制。E-mail: juach@tasly.com

学成分、质量控制、配伍稳定性及药动学等方面的研究成果进行全面总结,为临床上更加安全合理使用该药提供依据和参考。

1 化学成分

近年来,很多学者对SAFI中所含的化学成分进行了大量的研究,目前已经确定SAFI所含的化学成分主要为水溶性酚酸类化合物。此类化合物大多以丹参素和咖啡酸为结构单元,形成不同的聚体。目前从SAFI中分离鉴定的酚酸类化合物有单体、二聚体、三聚体、四聚体及其他衍生物。

1.1 单体

研究者从SAFI共鉴定出9种单体酚酸^[4-8],分别为原儿茶醛(protocatechuic aldehyde, **1**)、咖啡酸(caffeic acid, **2**)、丹参素(danshensu, **3**)、原儿茶酸(protocatechuic acid, **4**)、阿魏酸(ferulic acid, **5**)、4-香豆酸(4-coumaric acid, **6**)、4-羟基苯甲酸(4-hydroxybenzoic acid, **7**)、4-羟基苯乳酸(4-hydroxyphenyllactic acid, **8**)、高原儿茶酸/异构体(homoprotocatechuic acid or isomer, **9**)。

1.2 二聚体

研究者从SAFI共鉴定出6种二聚体酚酸^[4,6-9],分别为迷迭香酸(rosmarinic acid, **10**)、丹酚酸F(salvianolic acid F, **11**)、丹酚酸D(salvianolic acid D, **12**)、丹酚酸G(salvianolic acid G, **13**)、7-epiblechnic acid(**14**)、8-epiblechnic acid(**15**)。

1.3 三聚体

研究者从SAFI共鉴定出12种三聚体酚酸^[4,3,5-9],分别为丹酚酸A(salvianolic acid A, **16**)、丹酚酸C(salvianolic acid C, **17**)、丹酚酸L(salvianolic acid L, **18**)、紫草酸(lithospermic acid, **19**)、紫草酸的非对映体(diastereomer of Lithospermic acid, **20**)、(7'S, 8'S, 8''S)-8''-epi-lithospermic acid(**21**)、丹酚酸U(salvianolic acid U, **22**)、丹酚酸T(salvianolic acid T, **23**)、Yunnaneic acid E(**24**)、丹酚酸H(salvianolic acid H, **25**)、丹酚酸I(salvianolic acid I, **26**)、丹酚酸J(salvianolic acid J, **27**)。

1.4 四聚体

研究者从SAFI共鉴定出8种四聚体酚酸^[4-10],分别为丹酚酸Y(salvianolic acid Y, **28**)、丹酚酸B(salvianolic acid B, **29**)、丹酚酸E(salvianolic acid E, **30**)、丹酚酸E的非对映体(diastereomer of salvianolic acid E, **31**)、(7'R, 8'R, 8''S, 8'''S)-epi-salvianolic acid B(**32**)、7'(Z)-(8''S, 8'''S)-epi-salvianolic acid E(**33**)、4-甲氧基丹酚酸B(4-

methoxyl - salvianolic acid B, **34**)、dedihydrosalvianolic acid B/isomer(**35**)。

1.5 其他衍生物

孙万阳等^[8]采用离线二维HILIC C₁₈反相色谱联用质谱分析SAFI中的化学成分,鉴定出SAFI中多种酚酸衍生物。包括 isomer (25种)、glycosylation (43种)、alkylation (26种)、condensation (24种)、hydrolyzation (18种)、hydration (17种)、deoxygenation (14种)、decarboxylation (4种)、dehydrogenation (7种)、oxidation (7种)、amidation (3种)、hydrogenation (3种)、formylation (3种)和其他4种成分。

2 丹参药材质量评价研究

SAFI是以丹参的水溶性有效部位丹参多酚酸为活性成分制成的冻干粉针剂。为保证制剂的质量稳定,有必要对丹参药材进行全面的质量评价研究。丹参为常用传统中药材,为大宗药材品种,全国大部分地区均有种植,天士力在陕西商洛建立的丹参基地更是作为首家通过了国家GAP认证。近些年来,学者对丹参药材的加工和贮藏方式及质量控制等方面进行了研究。

王小平等^[11]以丹参酮IIa、丹酚酸B和丹参素及药材表面及断面色泽、水分、折干率等为考察指标,对不同加工和贮藏方式丹参药材质量进行研究,结果表明40~60℃烘干为丹参药材最佳加工方法,常温避光贮藏不超过24个月为其最佳贮藏方式。考察丹参鲜药材中酚酸类化合物对于研究有效成分的积累及转化、丹参种植、采收期的确定都有重要意义。李兵等^[12]考察了丹参鲜药材不同预处理方法对丹酚酸B的含量影响,并建立了一种测定丹参鲜药材中丹酚酸B的方法,研究结果认为不同的预处理方法会影响丹酚酸B的提出量,而鲜药材经粉碎后不能提出丹酚酸B,猜测粉碎后可能存在一种转化丹酚酸的物质。王彤等^[13]建立了一种测定丹参药材浊度的方法,可以用于快速评价丹参药材质量。近红外漫反射光谱法作为一种快速分析方法,可以满足大批量药材检测需求。李真等^[14]以丹参药材中丹酚酸B、迷迭香酸、紫草酸、丹参酮II_A、丹参酮I及隐丹参酮等6个成分为指标成分,采集陕西、山西、四川、甘肃等地143批样品的近红外图谱,结果表明运用偏最小二乘回归法所建立的模型R²和RMSECV均较好,可实现对丹参药材中多指标成分的快速检测。

3 质量控制

产品质量的均一和稳定是保障中药注射剂安全有效的前提。SAFI的有效成分为丹参酚酸类成分,目前针对丹参多酚酸类的分析方法主要包括紫外分光光度法、近红外光谱法、一测多评法和比色法等^[15]。研究者运用多种检测方法,通过高效液相色谱、近红外光谱及UPLC-MS/MS等手段,对SAFI生产工艺、制剂控制等方面开展了很多研究工作。

3.1 工艺过程控制

在SAFI生产的提取过程中,丹参药材经水提后,提取液经过酸沉、聚酰胺柱色谱、大孔树脂柱色谱、浓缩、干燥等工序制得以酚酸类成分为主的提取物。再通过制剂过程中的活性炭吸附和超滤工序进行纯化。在产品生产制备工艺中会有多个参数影响其提取效率及产品质量,因此有必要对其生产工艺过程进行监控和研究。目前已对相关生产工艺进行了研究,为其细化工艺、优化参数及精准过程控制都提供了参考。

针对SAFI生产过程中酸沉工艺中出现的浑浊现象,造成过滤困难,阻碍生产进程这一问题,王彤等^[13]以丹酚酸B和浊度为考察指标,对酸沉工艺中的冷藏温度、搅拌速度、溶液pH等3个工艺点进行了参数范围考察,最终明确工艺参数:提取液经酸沉后冷却温度为8~11℃、搅拌速度为800 r/min、pH为2左右。超滤是一种膜分离技术,能起到除杂、除热原等作用,在制药行业的应用,可以提高制剂的质量和安全性,从而预防不良反应的发生。学者^[16]据此对SAFI的制剂工艺进行了优化,考察了8 K和30 K的两种不同截留分子量的超滤膜,以超滤前后丹酚酸B含量、总酚酸含量、指纹图谱及溶液颜色变化为参考,结果表明超滤膜用于SAFI制剂过程中,有效成分损失量低,溶液澄明度好,并能够去除部分杂质。

过程分析技术(PAT)通过及时测定原料、过程中物料及生产过程的关键质量及性能指标,来设计、分析和控制生产过程。近红外(NIR)光谱技术作为无损、快速检测技术,近年来已经成为构建中药过程分析系统的一项关键技术。值得一提的是,在SAFI工艺中已经进行了近红外光谱分析系统构建工作的研究^[17]。将近红外光谱分析技术应用于SAFI生产过程质量控制,一方面需要建立生产全过程近红外光谱分析系统平台。另一方面是要开发近红外光谱分析方法。在SAFI生产全过程近红外光谱分析系统的构建中,期望能够实现水提、聚酰

胺柱色谱、大孔树脂柱色谱及浓缩工序过程的在线监测。同时能在生产现场对提取过程的酸沉工序以及制剂过程的活性炭吸附和超滤工序中间体物料进行快速检测。侯湘梅等^[18]目前已完成聚酰胺柱色谱洗脱过程中丹酚酸B、迷迭香酸和紫草酸含量的近红外定量分析方法,可以用于预测聚酰胺柱色谱过程中紫草酸、丹酚酸B的含量。建立了基于NIR的大孔树脂柱色谱洗脱工序中丹酚酸B、迷迭香酸和紫草酸含量检测方法,可以用于丹参多酚酸大孔吸附树脂柱色谱过程的实时监测^[19]。随着研究工作的不断开展,水提、浓缩、活性炭吸附及超滤等工序的近红外光谱分析方法也将被建立,可进一步完善SAFI生产过程分析技术体系。

3.2 制剂质量控制

2011年4月国家食品药品监督管理局批准SAFI的质量标准YBZ00252011。质量标准符合注射剂安全、有效、均一的要求,能够全面地、灵敏地反映药品质量的变化情况。质控项目包括《中国药典》四部附录制剂通则“注射剂”项下要求的装量差异、可见异物、不溶性微粒、注射剂有关物质(蛋白质、鞣质、树脂、草酸盐、钾离子)、重金属及有害元素残留量、无菌、热原等指标;符合《中药、天然药物注射剂基本技术要求》中过敏反应、溶血与凝聚、异常毒性、肌肉刺激性、血管刺激性、水分等质量控制指标;同时根据药品本身特点,含量测定项有大类成分多酚酸和丹酚酸B含测。

此外,学者用HPLC、UPLC-MS、NIR等方法对除法定标准之外的其他指标进行了定量、指纹图谱等更深入的研究。

薛静等^[20]建立HPLC-UV法对丹参多酚酸中丹酚酸D、迷迭香酸、紫草酸、丹酚酸B等4个水溶性成分进行了定量分析,并对6批样品进行了测定,结果表明6批样品中4种成分平均含量为丹酚酸D 2.38%;迷迭香酸 2.74%;紫草酸 3.28%;丹酚酸B 60.38%。徐静瑶等^[4]采用HPLC-UV法对SAFI中迷迭香酸、紫草酸、丹酚酸B、丹参素钠、原儿茶醛、丹酚酸D等6种水溶性成分进行定量分析,为兼顾不同成分间最大吸收波长的差异及分析时间的适宜性,作者建立了两种方法分别用于测定迷迭香酸、紫草酸和丹酚酸B;丹参素钠、原儿茶醛、丹酚酸D,这6种成分总含量约占67.4%。刘丽等^[21]建立HPLC-UV法对SAFI中丹酚酸Y、迷迭香酸、紫草酸、丹酚酸B等4种成分进行定量分析,结果表明四种成分的平均含量为丹酚酸Y 3.85%、迷迭香酸

3.83%、紫草酸 4.12%、丹酚酸 B 59.32%。薛静等^[22]建立 HPLC-ELSD 法对 SAFI 中甘露醇进行含量测定,并对 6 批样品进行测定,结果表明 6 批 SAFI 中甘露醇含量波动范围为 22.90%~23.13%,RSD 为 0.38%,说明 SAFI 工艺稳定。

刘君动等^[23]采用近红外透射光谱法测定丹酚酸提取物中的丹酚酸 B 含量,采用 42 份样品进行原始光谱预处理并结合偏最小二乘法对丹酚酸 B 建立定量校正模型,并用校正模型对 17 份样品进行了预测。建立的方法可以用于检测丹酚酸提取物中丹酚酸 B 含量。学者^[24]以 53 份样品的原始光谱进行二阶导数预处理,采用偏最小二乘法建立定量校正模型,并用 10 份样品用于外部验证,结果表明可用近红外漫反射光谱分析技术对 SAFI 中水分进行大批量样品测定。

许磊等^[25]采用 ¹H NMR 法同时测定 SAFI 中迷迭香酸、紫草酸、丹酚酸 B 和辅料甘露醇的含量,对 3 批样品进行了含量测定,结果表明 4 种成分平均含量为迷迭香酸 3.29%、紫草酸 2.78%、丹酚酸 B 63.2%、甘露醇 22.5%,¹H NMR 法解决了普通 C₁₈ 色谱柱不能同时定量多种结构相似的化合物的弊端。还有学者^[7]采用 ¹H qNMR 法同时测定 SAFI 中原儿茶醛、迷迭香酸、丹酚酸 B、丹酚酸 D、丹酚酸 E、丹酚酸 Y、紫草酸、丹酚酸 E 异构体及紫草酸异构体 9 种成分,并测定了 10 批 SAFI 样品,并用夹角余弦法和偏最小二乘法对数据进行了评估,结果表明 ¹H qNMR 法可以被用于 SAFI 的质量控制。

单一指标成分或者大类成分的测定并不能有效评价制剂质量,中药指纹图谱信息量丰富,可以较全面反映制剂质量。目前,SAFI 指纹图谱研究多采用高效液相色谱法。徐静瑶等^[6]对 21 批 SAFI 样品进行分析,建立了 SAFI 的 UPLC 指纹图谱,结果表明不同批样品相似度大于 0.960,确定了指纹图谱中 23 个共有峰,并通过 Q-TOF-MS 和 IT-TOF-MS 联用技术对 23 个色谱峰进行了结构确认。

2016 年,刘昌孝院士首次提出用于评价和控制中药质量的质量标志物(Q-marker)概念,认为中药 Q-marker 是存在于中药材和中药产品(如中药饮片、中药煎剂、中药提取物、中成药制剂)中固有的或加工制备过程中形成的、与中药的功能属性密切相关的化学物质,作为反映中药安全性和有效性的标志性物质进行质量控制^[26]。李伟等^[9]在研究 SAFI 质量评价方法中引入质量标志物概念,筛选 SAFI 的质量标志物并据此建立质控方法。对 SAFI

化学成分进行鉴定并分析其来源,研究了 SAFI 对大鼠缺血再灌注的药理作用,对靶细胞提取预测活性成分及药动学进行了研究,最后建立基于质量标志物的指纹图谱及含量测定方法用于 SAFI 质量控制。结果表明综合化学成分、药理研究、药代研究结果最终确定丹酚酸 B、迷迭香酸、紫草酸和丹酚酸 D 是 SAFI 的质量标志物,并基于质量标志物建立了用于质量控制的指纹图谱及含量测定方法。

3.3 其他

鞣质、色素类物质及其他大分子物质均可能成为临床发生致敏反应的物质,而中药注射剂常为静脉给药,起效快,一旦发生不良反应,后果较为严重,因此结合各产品独有的工艺过程,建立其色泽控制、鞣质限度检查等方法显得尤为重要。

鞣质不仅会影响制剂的稳定性和澄明度,还会引起一些严重的不良反应,在中药制剂中常作为杂质去除。在丹参药材中存在鞣质类物质,虽然 SAFI 制备工艺中采用聚酰胺色谱柱对鞣质类成分进行了去除,学者还是对该类成分进行了排除性检测。薛静等^[27]通过对 SAFI 进行水解,建立高效液相色谱法测定其水解产物没食子酸、儿茶素和鞣花酸成分。结果表明 SAFI 中没有鞣质类物质存在。丹参经水提后会产生水溶性色素,王雨华等^[28]通过凝胶色谱柱分离得到丹参提取物中的水溶性色素,并对其理化性质进行初步研究,结果表明丹参提取物水溶性色素易受温度、溶液 pH 值变化、氧化剂、还原剂及不同金属离子不同程度的影响。刘君动等^[29]利用《中国药典》附录中的“溶液颜色检查法”中的色差计法测定 SAFI 溶液的颜色,结果客观,避免了传统目测法的主观性,可用于控制产品质量,提高中药注射剂的安全性。

SAFI 在工艺过程中使用了聚酰胺树脂进行分离纯化,而聚酰胺树脂是一种由己内酰胺聚合而成的一类高分子化合物,己内酰胺的开环聚合反应产物含有一定量的己内酰胺和环状低聚物,而这些产物可对人体眼睛和中枢神经有刺激作用等不良反应,因此有必要对其残留量进行控制。聚酰胺树脂可以在酸水解条件下水解成己内酰胺,进一步水解成氨基己酸,刘君动等^[30]通过酸水解对丹参多酚酸进行研究,开发产品中测定氨基己酸的液相测定方法,最低检测量为 4.522 3 ng,最低检测浓度为 4.522 3 mg/L,结果表明 10 批丹参多酚酸提取物中均没有检测到氨基己酸,说明丹参多酚酸提取物中不存在聚酰胺树脂中残留的己内酰胺和低聚物,或

者含量很低在检测限以下。

4 配伍稳定性研究

国家食品药品监督管理总局发布的《关于开展中药注射剂安全性再评价工作的通知》基本技术要求中也明确指出,使用前需要用其他溶剂稀释、配液的,应对稀释液种类、浓度及与临床常用药品的配伍稳定性进行研究。配伍稳定性的研究关系到中药注射剂的使用安全。中药注射剂在临床使用上常与其他药物联合使用,联合使用时易产生不良反应,因此亦有必要对联合使用的配伍合理性进行研究。

张慧杰等^[31]利用经典恒温加速试验考察丹酚酸B和迷迭香酸在不同pH和温度下含量的变化,通过化学动力学法计算降解动力学参数。实验结果制剂中这两种成分在常温下较难降解,二者在SAFI中更为稳定。

0.9%氯化钠注射液是SAFI药品说明书中要求使用的溶媒,除0.9%氯化钠注射液,临床上常使用的溶剂还包括5%葡萄糖注射液等,周岩等^[32-33]为增加SAFI配伍溶剂的可选择性及与其他注射剂联合使用时的合理性,考察了SAFI与临床常用的8种溶剂、12种注射剂配伍使用情况,通过观察配伍溶液外观变化、pH值、不溶性微粒、紫外吸收、主要成分含量变化等,研究结果表明,可与0.9%氯化钠注射液、10%葡萄糖注射液、复方氯化钠注射液、葡萄糖氯化钠注射液配伍使用;与5%葡萄糖注射液配伍后应在4 h内使用;临床应避免将SAFI与甘露醇注射液、乳酸钠林格注射液和甘油果糖氯化钠注射液配伍使用。与碳酸氢钠注射液、盐酸普罗帕酮注射液、盐酸左氧氟沙星氯化钠注射液、盐酸法舒地尔注射液、氨茶碱注射液、二羟丙茶碱注射液配伍使用时,有些会产生颜色和pH值的改变,有些会产生沉淀,紫外图谱发生变化,有的会不溶性微粒超标及指纹图谱变化,这些改变可能会使药物失效甚至引发不良反应,在临床配伍使用中,应予以注意。

中西药联合用于治疗疾病在临床上日趋普遍,中药成分复杂,可能会与西药发生相互作用,因此研究其配伍合理性很有必要。张文静等^[34]从体内药动学和药效学两方面对SAFI与阿司匹林联合应用进行了研究。12只Wistar大鼠随机分为阿司匹林组、SAFI与阿司匹林联合用药组,用LC-MS/MS法测定不同时间大鼠血浆中水杨酸浓度。另将24只Wistar大鼠随机分为正常对照组、阿司匹林组、SAFI组、联合用药组,采血测定凝血时间、血小板聚

集率、剪尾法测定出血时间。结果表明与单用阿司匹林组相比,联合用药组水杨酸药代参数以及凝血、出血时间均未有显著性差异,而血小板抑制率有明显的增高,说明SAFI不会对阿司匹林在大鼠体内的代谢造成显著影响,二者联用能有效增强血小板抑制率,但不会造成出血风险。

5 药动学研究

药动学是研究药物及其他外源性物质在体内动态行为的量变规律,即药物的吸收、分布、代谢、消除和排泄等的处置,数量(浓度)与时间的关系。药动学对临床合理用药具有重大的实用价值^[35]。研究药物入血成分在体内的吸收分布过程可以有助于阐明其药效物质及为临床合理应用奠定基础。在2007年颁布的《中药、天然药物注射剂基本技术要求》中更明确指出,由有效成分制成的注射剂,应全面研究其药动学参数;多成分制成的注射剂,应对其药动学特征进行探索性研究,必要时,尚应研究主要成分之间的相互影响。

Miao等^[36]对静脉注射SAFI后的大鼠血浆、胆汁、尿液和粪便里的主要成分的代谢情况进行了研究。采用UPLC/Q-TOF-MS检测研究代谢产物情况,共鉴定出8个原型成分及52个代谢物,其中45种是寡聚体,15种是单体,SAFI中酚酸类成分的体内主要代谢途径为甲基化、硫酸化和葡萄糖醛酸化。

张慧杰等^[37]用UPLC-DAD-MS/MS法测定了大鼠静脉注射SAFI后迷迭香酸和丹酚酸B在大鼠体内的药动学情况。SAFI以低(10 mg/kg)、中(25 mg/kg)、高(60 mg/kg)剂量以及累积剂量(25 mg/kg,连续给药7 d)对大鼠进行静脉注射给药。研究结果表明不同剂量给药后,迷迭香酸和丹酚酸B的药动学行为均符合开放性二室模型一级动力学过程,迷迭香酸和丹酚酸B在大鼠体内分布消除均较快, C_{max} 和AUC均与剂量成正比。Xie等^[38]用UPLC-MS/MS法测定了大鼠静脉注射SAFI后丹酚酸D、迷迭香酸、紫草酸和丹酚酸B在大鼠体内的药动学情况。SAFI以低(14 mg/kg)、中(28 mg/kg)、高(56 mg/kg)剂量对大鼠进行静脉注射给药,研究结果表明静脉注射SAFI,这4种成分可以快速从血液里消除。这4种成分的半衰期没有明显区别,表明药物剂量对这4种成分的消除半衰期没有影响。 $AUC_{0-\infty}$ 和 C_{max} 值和剂量成正比,这4种成分在给药剂量14~56 mg/kg内时,SAFI的药代行为与剂量正相关。李伟等^[9]研究了大鼠静脉注射SAFI后丹酚酸B、紫草

酸、迷迭香酸、丹酚酸D、丹参素的药动学情况,SAFI以13.65 mg/kg的临床剂量对大鼠进行静脉注射给药,采用UPLC-MS/MS法检测血浆中各成分的浓度,绘制药时曲线计算药动学参数。结果表明丹酚酸B、紫草酸、迷迭香酸和丹酚酸D的平均 AUC_{0-t} 和 C_{max} 值分别在332.5~5 371.6 ng·h/mL和615~5 434 ng/mL,但是丹参素的平均 AUC_{0-t} 和 C_{max} 值是12.1 ng·h/mL和27.3 ng/mL。这说明丹酚酸B、紫草酸、迷迭香酸和丹酚酸D的体内暴露量远高于丹参素。

组织分布研究对理解药物的生物效应和安全性有很重要的作用。Li等^[39]对SAFI在大鼠体内的组织分布进行了研究。对大鼠进行静脉注射给药,采用UPLC-MS/MS法测定迷迭香酸、丹酚酸D、紫草酸、丹酚酸B在心、肝、脾、肺、肾、脑各组织中的浓度。结果表明这4种成分可以快速分布在各组织中,在所有组织中在0.033 h(T_{max})达到 C_{max} ,表明SAFI在体内可以快速起效;除了在脑中半衰期长一些,其余组织中这4种成分半衰期($t_{1/2}$)均 <2 h,在静脉注射2 h后各组织中浓度较低,表明在这些组织中没有长期蓄积。

6 结语

SAFI作为临床广泛使用的现代创新中药,具有质量稳定、起效迅速、便于保存和运输等特点。临床上用于中风病中经络(轻中度脑梗死)恢复期瘀血阻络证,治疗轻中度脑梗死引起的半身不遂、偏身麻木、嘴角歪斜的症状。很多学者应用现代科学技术手段,对其化学成分、药材及产品的质量、配伍稳定性和非临床药动学进行了深入研究。化学成分研究表明SAFI所含化学成分明确,包括丹酚酸B、迷迭香酸、紫草酸、丹酚酸D、丹酚酸Y等活性成分。对丹参药材、制剂生产过程及产品质量评价进行了多方面研究,可有效保障所选药材的质量可靠,并从多层面综合评价SAFI的内在质量,确保产品批次间质量均一性和稳定性。SAFI的配伍稳定性和非临床药动学可以为保障临床合理用药提供参考。大量文献研究表明SAFI成分明确、质量可控、不良反应少,可用于治疗中风病中经络(轻中度脑梗死)瘀血阻络证。

参考文献

- [1] 中国药典[S].一部.2015.
- [2] 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(4): 155-160.
- [3] 梁文仪,陈文静,杨光辉,等.丹参酚酸类成分研究进展

- [J]. 中国中药杂志, 2016, 41(5): 806-812.
- [4] 徐静瑶,刘小琳,佟玲,等.高效液相色谱法测定注射用丹参多酚酸中6种水溶性成分的含量[J].中国新药杂志, 2015, 24(14): 1599-1603.
- [5] Si Y, Li N, Tong L, et al. Bioactive minor components of the total salvianolic acids injection prepared from *Salvia miltiorrhiza*, Bge [J]. Bioorg Med Chem Lett, 2015, 26 (1): 82-86.
- [6] 徐静瑶,刘小琳,佟玲,等.注射用丹参多酚酸UPLC的指纹图谱与组分分析[J].沈阳药科大学学报, 2016, 33 (2): 131-139.
- [7] Chen X, Guo Y, Hu Y, et al. Quantitative analysis of highly similar salvianolic acids with 1H qNMR for quality control of traditional Chinese medicinal preparation Salvianolate Lyophilized Injection [J]. J Pharmaceut Biomed, 2016, 124: 281-287.
- [8] Sun W, Tong L, Miao J, et al. Separation and analysis of phenolic acids from *Salvia miltiorrhiza* and its related preparations by off-line two-dimensional hydrophilic interaction chromatography $\times$ reversed-phase liquid chromatography coupled with ion trap time-of-flight mass spectrometry [J]. J Chromatogr A, 2015, 1431: 79-88.
- [9] Li W, Polachi N, Wang X, et al. A quality marker study on salvianolic acids for injection [J]. Phytomedicine, 2018, 44: 138-147.
- [10] Gong J, Ju A, Zhou D, et al. Salvianolic acid Y: a new protector of PC12 cells against hydrogen peroxide-induced injury from *Salvia officinalis* [J]. Molecules, 2015, 20(1): 683-692.
- [11] 王小平,白吉庆,寇文龙,等.不同加工与贮藏方法对商洛产丹参药材品质的影响[J].中草药, 2013, 44(11): 1407-1411.
- [12] 李兵,刘丽,周大铮,等.丹参鲜药材中丹酚酸B含量测定[J].中国现代中药, 2016, 18(10): 1296-1299.
- [13] 王彤,刘丽,李德坤,等.基于浊度测量技术的丹参药材质量快速评价方法[J].现代中药研究与实践, 2017, 31(5): 41-44.
- [14] 李真,周立红,杨功俊,等.近红外漫反射光谱法快速测定丹参药材中多指标成分的含量[J].中国药房, 2017 (30): 4247-4251.
- [15] 王雨华,周学谦,李德坤,等.丹参多酚酸类分析方法及制备工艺的研究进展[J].药物评价研究, 2017, 40(7): 1013-1018.
- [16] 刘君动,叶正良,李德坤,等.超滤法应用于注射用丹参多酚酸制剂工艺中的研究[J].陕西中医, 2012, 33(2): 231-233.
- [17] 张磊,岳洪水,鞠爱春,等.基于近红外光谱技术的注射用丹参多酚酸生产过程分析系统构建及相关探讨[J].

- 中国中药杂志, 2016, 41(19): 3569-3573.
- [18] 侯湘梅, 张磊, 岳洪水, 等. 近红外光谱分析技术在线监测丹参多酚酸聚酰胺柱色谱过程 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(3): 80-85.
- [19] 侯湘梅, 张磊, 岳洪水, 等. 基于近红外光谱分析技术的丹参多酚酸大孔吸附树脂柱色谱过程监测方法 [J]. 中国中药杂志, 2016, 41(13): 2435-2441.
- [20] 薛静, 叶正良, 李德坤, 等. HPLC同时测定丹参多酚酸中丹酚酸D、迷迭香酸、紫草酸、丹酚酸B的含量 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(3): 70-73.
- [21] 刘丽, 侯相梅, 宫俊, 等. HPLC-UV同时测定丹参多酚酸提取物中丹酚酸Y及其他3种酚酸类成分含量 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2016, 18(12): 35-37.
- [22] 薛静, 叶正良, 李德坤, 等. HPLC-ELSD测定注射用丹参多酚酸中甘露醇含量 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2013, 15(5): 46-48.
- [23] 刘君动, 叶正良, 李德坤, 等. 近红外透射光谱法测定丹酚酸提取物中的丹酚酸B [J]. 光谱实验室, 2012, 29(2): 1008-1012.
- [24] 刘君动, 叶正良, 李德坤, 等. 近红外漫反射光谱法快速测定注射用丹参多酚酸中的水分 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(4): 91-94.
- [25] 许磊, 温时媛, 王跃飞, 等. NMR法同时测定注射用丹参多酚酸中的迷迭香酸、紫草酸、丹酚酸B和甘露醇 [J]. 中成药, 2015, 37(10): 2185-2189.
- [26] 刘昌孝, 陈士林, 肖小河, 等. 中药质量标志物(Q-Marker): 中药产品质量控制的新概念 [J]. 中草药, 2016, 47(9): 1443-1457.
- [27] 薛静, 叶正良, 李德坤, 等. 注射用丹参多酚酸中鞣质类物质的排除性检测 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(4): 93-95.
- [28] 王雨华, 苏小琴, 李德坤, 等. 丹参提取物水溶性色素性质初步研究 [J]. 现代中药研究与实践, 2017, 31(1): 61-65.
- [29] 刘君动, 叶正良, 李德坤, 等. 色差计法测定注射用丹参多酚酸溶液的颜色 [J]. 辽宁中医杂志, 2013, 40(1): 143-145.
- [30] 刘君动, 叶正良, 李德坤, 等. 丹参多酚酸中己内酰胺和低聚物的残留测定 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(5): 62-65.
- [31] 张慧杰, 任晓亮, 崔明磊, 等. 注射用丹参多酚酸中主要成分的降解动力学分析 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(14): 1-5.
- [32] 周岩, 李德坤, 周大铮, 等. 注射用丹参多酚酸与8种常用溶剂的配伍稳定性考察 [J]. 中国药房, 2017, 28(17): 2350-2356.
- [33] 周岩, 李德坤, 周大铮, 等. 注射用丹参多酚酸与12种常用注射剂的配伍稳定性 [J]. 中成药, 2018, 40(2): 494-498.
- [34] 张文静, 褚扬, 刘万卉, 等. 注射用丹参多酚酸对阿司匹林在大鼠体内的药动学与药效学影响 [J]. 中国新药杂志, 2018, 27(7): 761-766.
- [35] 刘昌孝. 我国药代动力学研究发展的回顾 [J]. 中国药理学杂志, 2010, 45(02): 81-89.
- [36] Miao J, Sun W, Huang J, et al. Characterization of metabolites in rats after intravenous administration of salvianolic acid for injection by ultra-performance liquid chromatography coupled with quadrupole-time-of-flight mass spectrometry [J]. Biomed Chromatogr, 2016, 30(9): 1487-1497.
- [37] 张慧杰, 刘亚男, 王萌, 等. 注射用丹参多酚酸大鼠体内药物代谢动力学研究 [J]. 时珍国医国药, 2016, 27(10): 2309-2312.
- [38] Xie X, Miao J, Sun W, et al. Simultaneous determination and pharmacokinetic study of four phenolic acids in rat plasma using UFLC-MS / MS after intravenous administration of salvianolic acid for injection [J]. J Pharmaceut Biomed, 2017, 134: 53-59.
- [39] Li S, Xie X, Li D, et al. Simultaneous determination and tissue distribution studies of four phenolic acids in rat tissue by UFLC-MS/MS after intravenous administration of salvianolic acid for injection [J]. Biomed Chromatogr, 2018, 32(3): 1-9.