

因此,将化学和药理研究有机地结合起来,寻找其中的有效成分,阐明其药理作用机制,进而开发出更为方便、安全、有效的治疗药物,是我们下一步的研究方向。

参 考 文 献

1 刘法锦,等. 中药通报,1986,11(9):3
2 陈 熾,等. 中草药,1990,21(2):2
3 Greca D,et al. Phytochemistry,1990,29(6):1797
4 Greca D,et al. J Nat Prod,1990,53(6):1430
5 贾世山,等. 药学报,1986,21(6):441
6 杨永华. 湖南中医杂志,1990,6(2):53
7 陈立峰,等. 中草药,1988,19(3):19
8 Zhao J,et al. Thromb Res,1990,57(6):957
9 贾世山,等. 植物学报,1990,32(6):465
10 吴练中. 中草药,1993,24(8):412
11 Ozawa T,et al. Agric Biol Chem,1988,52(2):595
12 廖矛川,等. 中草药,1988,19(8):15
13 Greca D,et al. J Nat Prod,1990,53(4):972

14 Funaguma T,et al. Gakujutsu Hokoku-Meijo Daigaku Nogakuba,1992,28:29
15 黄淑云,等. 中西医结合杂志,1985,5(5):297
16 俞腾飞,等. 中药材,1991,14(2):38
17 耿群美,等. 中西医结合杂志,1985,5(5):299
18 王福云. 核技术,1984,(2):71
19 丁 涛,等. 上海医学,1980(8):53
20 Ishida H,et al. 药学杂志,1989,109(3):179
21 曹旅川,等. 中西医结合杂志,1987,7(4):232
22 宋孝金,等. 湖南医药杂志,1984,11(2):29
23 杨晓慧,等. 中药通报,1987,12(8):48
24 杨晓慧,等. 湖南医药杂志,1983,(1):61
25 彭洪福,等. 中华医学杂志,1990,70(2):77
26 中药临床应用编写小组. 新医学,1972,(7):42
27 湖南省中医药研究所临床研究室第三组. 湖南医药杂志,1977,(6):20

(1996-01-23 收稿

1996-05-17 修回)

葛根中主要成分的药代动力学研究

沈阳药科大学药理学系(110015)

王淑君 姚崇舜 陈济民

葛根为豆科植物野葛 *Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi 或粉葛 *P. thomsonii* Benth. 的根。国内近年来对其化学、药理和临床方面的研究已积累了较丰富的资料^[1~3]。目前已知成分 20 余个^[4~8],有效成分为异黄酮类化合物。其中葛根素(puerarin)和黄豆甙元(daidzein)是其主要有效成分,并已人工合成,临床试用表明具有葛根相似的疗效。为了进一步阐明其体内过程及代谢规律,指导临床合理用药,本文对其体内测定方法及药代动力学特性进行综述。

1 体内药物测定方法

国内外文献对葛根素及黄豆甙元的生物样品测定方法已有报道。最早使用的是薄层-紫外分光光度法^[9,10]。因黄豆甙元分子结构中缺乏特异的显色基团,有报道可利用其酚羟基与磷钨酸-磷钼酸试剂起显色反应的特性^[11],但灵敏度较低,不适于生物样品中甙元的测定。

岳天立^[10]等采用薄层层析及紫外分光光度法建立了一个生物样品定量测定甙元的方法。在

247nm 测定光密度,效果较理想。朱秀媛等^[12]也确立了葛根素在生物样品中的测定方法,基本与甙元相同,唯吸收峰在 253nm 处。用此法研究了黄豆甙元在体内的代谢,表明口服后胃肠道中吸收较差。苏成业等^[12]采用纸片液体闪烁计数法研究了¹⁴C-黄豆甙元在大鼠体内的吸收、分布和消除。为了寻找灵敏度更高的分析方法,相正心等^[13]用薄层层析和荧光分光光度法对大鼠血浆中葛根素的含量进行了测定。其灵敏度比紫外法提高了 60 多倍。但以上几种方法操作均较繁琐,而金昔陆等^[14]建立的薄层-紫外光密度扫描法,操作简便、测定迅速、血浆用量从 2ml 减为 0.1ml,较以前方法有较大改进。随着分析方法及技术的不断进步,又建立了反相高压液相色谱荧光检测法,研究了葛根素在大鼠、家兔、狗及人体内的药代动力学。该法具有灵敏度高、特异性强、分离效果好、步骤简便、测定时间短、用量少等优点^[15~17]。

2 药代动力学研究

2.1 药物在体内的吸收:苏成业等^[12]研究表明,大鼠口服¹⁴C-黄豆甙元 0.5h 后血内显放射性。岳天立等^[10]研究表明,大鼠口服甙元 1h 后,从胃肠道消失 28%,此时尿中已有甙元排出,可见该药吸收较快。灌胃 24h 后,自粪及胃肠道内容物回收的放射性物质占 74.5%,说明该药胃肠道吸收并不完全。另外,大鼠口服 500 与 50mg/kg 后,药物自胃肠道消失率的对比实验未见显著差异,说明上述吸收不完全与剂量关系不大,但增加口服剂量,可提高吸收的绝对量。还有实验证明,人对甙元的吸收较大鼠为好。朱秀媛等^[13]用其它方法对葛根素在体内的吸收也作了研究,并得出了吸收快、口服生物利用度低等相似的结论。

2.2 药物在体内的分布:在大鼠、兔、狗、人的实验中表明^[16],葛根素在体内分布快且较广。静注后,药物在各组织中的分布以肾、血浆、肝中较高;睾丸、心脏、肌肉和脾脏次之。葛根素可通过血脑屏障进入脑内,但含量较低。蛋白结合实验表明,葛根素同肝、肾、血浆、肺组织蛋白的结合率分别为 32.5±4.4%、27.1±3.1%、24.6±3.5%及 15.8%。岳天立等^[10]从黄豆甙元体内分布的实验中得到相似的结果。对比实验表明,黄豆甙元与血浆蛋白结合能力较葛根素强,有近半量(42.4%)可与血浆蛋白结合,这可能是影响其透过血脑屏障的原因。当用乙醇沉淀血浆蛋白时,95%以上的药物能被乙醇提取出,说明甙元与血浆蛋白的结合较疏松。这种可逆性的结合对延长药物作用时间具有一定意义。

2.3 药物的代谢与消除:对黄豆甙元的代谢研究表明,给药后 1、2h 回收剂量分别为总量的 54.95%及 36.67%,可见甙元在小鼠体内代谢很快。药物经血及组织切片温孵后测定回收量,结果表明,甙元被肝代谢较明显,几乎不被血所代谢。甙元在体内虽能迅速代谢,但药物从机体内完全消除的时间仍较长,除了有肠肝循环这一因素外,可能由于药物和血浆及组织蛋白的结合影响了它的代谢和排泄^[11]。据报道许多黄酮类化合物以原形从尿中排出量很少,大部分在体内被转化;也证明了甙元在体内大部分被代谢,可能由于甙元分子结构中 4' 及 7 位碳原子上的羟基与动物体内葡萄糖醛酸、磺酸形成结合物的结果。据报道,黄豆甙元排泄途径主要有三:静注及口服 24h 后尿排泄量分别为 71.2%及 34.3%;粪排出 17.4%和 34.3%;胆汁排出量为 47.4%及

39.1%。在代谢研究中,葛根素与甙元在大鼠体内代谢,无论是胃肠吸收,还是分布形式及排泄途径等在本质方面基本一致,但在量的方面有差异。葛根素在组织中代谢及排泄均较甙元快,可能与血浆蛋白结合率不同及结构不同有一定关系^[9]。

2.4 药代动力学参数:实验证明葛根素在大鼠、家兔、狗及人体内不同剂量药代动力学过程均为线性一级动力学过程,在大鼠、狗及人体内的药时过程符合开放二房室模型,在家兔体内的药时过程符合开放三房室模型。房室模型程序及统计矩程序计算结果均表明,葛根素的药代动力学参数在种属间存在显著差异。静注 9.0mg/kg,大鼠、家兔、狗和人的 $t_{1/2\alpha}$ 分别为 0.8、3.4、7.6、10.3min; $t_{1/2\beta}$ 分别为 11.4、20.8、66.6、70.0min。MRT 分别为 0.18、0.76、1.29、1.28h。表明动物越小,药物分布越快,对药物代谢和排泄机能越强,反之,越接近人体的处置结果。

总之,国内对葛根中有效成分药代动力学研究有了一定进展。葛根素、黄豆甙元在体内分布广且快,消除也快,不易积蓄,无代谢饱和现象等特点,为临床安全合理用药提供了重要依据。

参考文献

- 1 方起程,等.中华医学杂志,1974,54(5):271
- 2 曾贵云,等.中华医学杂志,1974,54(5):265
- 3 周远鹏.中西医结合杂志,1984,4(11):699
- 4 Shibata S. Chem Pharm Bull, 1959,7(2):134
- 5 编辑部.汉方研究,1978,11(12):411
- 6 谭洪根摘译.国外医学参考资料药学分册,1975,2(1):55
- 7 中本泰正,他.药科学报,1975,95(9):1123
- 8 谭洪根摘译.国外医学参考资料药学分册,1975,2(1):56
- 9 朱秀媛,等.药科学报,1979,14(6):349
- 10 岳天立,等.中国科学,1977,(2):182
- 11 Brodie B B, ed. Concepts in Biochemical Pharmacology. New York:Spring-Verlag, 1971. 384
- 12 苏成业,等.药科学报,1979,14(3):129
- 13 相正心,等.中国医学科学院学报,1981,6(3):48
- 14 金昔陆,等.中国药理学学报,1991,7(6):421
- 15 何伟,等.山东医药工业,1991,10(3):15
- 16 金昔陆,等.中国药理学学报,1992,13(3):284
- 17 金昔陆,等.中国临床药理学杂志,1991,7(2):115

(1995-10-16 收稿)