

# 银可络中芦丁的大鼠体内药代动力学研究

国家医药管理局天津药物研究院(300193)

杨泓 徐为人

魏月芳

深圳海王药业有限公司

冯汉林 严明达

银可络是银杏叶加工而成的天然植物制剂,具有扩张冠脉,改善脑循环和脑代谢,活血化瘀及清除氧自由基的作用。国内外有关银杏叶成分研究报道很多,也有一些测定生物体内黄酮类化合物的报道。芦丁为银杏叶中的黄酮甙,在银可络原料中含量为10%,银杏叶制剂的质量标准中大多以其为代表物,但尚无有关服用银杏叶制剂后芦丁在动物体内药代动力学的报道,笔者以HPLC法研究了大鼠ig银可络后体内芦丁的代谢动力学过程。

## 1 方法与结果

1.1 色谱条件:流动相为甲醇-水=1:1(V:V),用HAc-NaAc缓冲液调pH7.0,流速为1.0 mL/min,固定相:ODS C<sub>18</sub>柱,4.6 mm×250 mm,检测器:UV265 nm,0.01 AUFS,进样量:50 μL。

1.2 血样处理存放:摘眼球取大鼠血约300 μL后,分离血清,立即定量取出0.1 mL放入1.5 mL的塑料离心管中,再加入0.1 mL 10%三氯乙酸水溶液,充分混匀,放置约30 min,以10 000 r/min离心5 min沉淀蛋白,上清液直接进样。

1.3 标准曲线:大鼠空白血清加入芦丁甲醇溶液,配成0.0、0.01、0.02、0.05、0.1、0.2、0.5、1.0、2.0、5.0 μg/mL等的标准血浆样品,处理后测定。峰高对其

浓度作线性回归,得标准曲线  $C = -0.112 + 0.0337H$  ( $r = 0.9996$ ), C: 含量(μg/mL); H: 峰高(mm),检测限量为0.01 μg/mL。

1.4 回收率:0.5、1.0、2.0 μg/mL 3个浓度的标准血清样品各5个复管,测得的峰高与同浓度标准样品水溶液测得的峰高相比得绝对回收率,分别为(93.8±2.2)%、(97.7±4.1)%和(99.5±2.9)%,总回收率为(97.0±2.9)%。

1.5 日内和日间变异系数:0.5、1.0和2.0 μg/mL标准血清样品日内测定的准确性和重现性较好,3 d内浓度无明显变化,变异系数均在5%以内。

1.6 血药浓度测定及药代参数拟合:60只大鼠按体重随机分为10组,每组6只,禁食12 h后,各组ig银可络原料40 mg/kg(1 mL/100g),于给药后0、0.5、1.5、3.0、4.5、6、8、12、24和48 h各取一组采血测定血药浓度,血清芦丁浓度见表1。经3P87软件拟合确定,大鼠给予银可络后,芦丁的平均血清浓度-时间曲线符合一级吸收二房室消除动力学模型,结果见表2。芦丁较容易吸收,达峰时间(T<sub>peak</sub>)为2.5 h(实测为3.0 h),峰浓度(C<sub>max</sub>)为0.88 μg/mL(实测为0.91 μg/mL),至24 h左右仍有吸收。在大鼠体内消除较慢,消除半衰期(t<sub>1/2</sub>)为10.8 h。

表1 大鼠口服单剂量银可络后血中芦丁的浓度时间曲线经时血药浓度(μg/mL)

时间(h)	0.5	1.5	3	4.5	6	8	12	24	48
平均值	0.609	0.836	0.912	0.862	0.825	0.720	0.680	0.545	0.075
标准差	0.468	0.415	0.328	0.365	0.351	0.307	0.397	0.333	0.063

表2 大鼠口服单剂量银可络后的血中芦丁的浓度时间曲线拟合的药代参数

参数	单位	计算值
A	μg/mL	9.0
c	-	2.19
B	μg/mL	2.36
β	-	0.06
Ka	1/h	0.11
V/F	L	0.44
t <sub>1/2α</sub>	h	0.32
t <sub>1/2β</sub>	h	10.85
t <sub>1/2K<sub>a</sub></sub>	h	6.45
Cl(s)	L/h	0.35
T(peak)	h	2.54
C(max)	μg/mL	0.88
AUC	μg·h/mL	22.82

## 2 讨论

目前银杏叶制剂在临床上广泛用于预防和治疗

心脑血管疾病,而且品种繁多,因此有必要制定一种评价质量的方法。银杏叶制剂主要活性成分为黄酮类化合物,其中含量最高的是芦丁,因此其在生物体内的吸收情况在很大程度上能说明银杏叶制剂的质量。笔者研究旨在抛砖引玉,建立一种有利于银杏叶制剂质量规范化的生物等效性的试验方法。本检测方法重现性、准确性及灵敏度较好,结果表明,银可络ig大鼠血中芦丁以原形存在,平均血清浓度-时间曲线符合一级吸收二房室消除的动力学模型,容易吸收,消除较缓。提示以芦丁的吸收情况在很大程度上可以比较不同的银杏叶制剂的质量。

(1996-11-06 收稿)