

苦豆子中生物碱的药物动力学研究

沈阳药科大学药理学系(110015) 王淑君* 陈 丰 姚崇舜

苦豆子 *Sophora alopecuroides* L. 为豆科槐属植物,在我国西北地区分布广泛。国内近年来对其化学、药理和临床应用方面的研究已积累了较丰富的资料,从其全草中提出的苦豆子总生物碱具有消炎^[1]、抗癌^[2]、抗菌^[3]、神经系统及增强免疫功能^[4]等多种药理作用。目前已知生物碱中含有15种以上的单一生物碱^[5],其中槐果碱、苦参碱、槐胺碱、槐定碱、苦豆碱、氧化槐果碱等均已从该植物中得以分离。目前对总生物碱和单一生物碱的药理作用、药物动力学方面已有报道,考虑到药物最终的临床效果多取决于药物动力学作用,笔者对其体内测定方法及药动学特征加以比较综述。

1 体内药物的测定方法

国内外对苦豆子中生物碱的生物样品的测定方法已有报道,最早使用的方法是任清岚等^[6]的³H标记槐果碱,通过放射性测量技术进行观察,该法较为灵敏。崔景斌等^[7]用紫外分光光度法测定了拉马宁碱在家兔体内的药物动力学和生物利用度,该法检测下限为 $0.5\mu\text{g/mL}$ 。血浆回收率在8%以上,基本能满足药物动力学研究的要求。刘晓东等^[8]建立了毛细管气相色谱法,测定槐胺和槐果碱在家兔体内的药物动力学,以苦参碱为内标,回收率在90%以上,最低检测限为 $0.6\mu\text{g/mL}$ 。本法特异性、重复性均符合要求。黄圣凯等^[9-11]亦用气相色谱法对家兔体内槐定碱、氧化槐果碱、苦豆碱进行药物动力学研究。用此法与其他方法比较具有灵敏度高、特异性强、分离效果好、步骤简便等优点。另外李家仁等^[12]建立了用测定药理作用强度来代替测定血药浓度,以体存率作为药理效应指标,进行了总碱注射液在鼠体内的药效动力学研究。此法对成分复杂的中草药制剂的药代动力学研究提供了新的思路。

2 药物动力学研究

2.1 药物在体内的吸收:路洪等^[10]研究表明,小鼠 25mg/kg 苦豆碱灌胃,经不同时间处死,计算吸收百分率。结果为 $\log Y = 1.985 - 0.02829t$ ($r = 0.992$),半量吸收时间为 80.8min 。崔景斌等^[7]研

究表明,家兔一次口服 40mg/kg 拉马宁碱后, K_a 为 0.0436min^{-1} , $t_{1/2}$ 为 53.72min , $T_{\max}$ 为 39.67min , $C_{\max}$ 为 $4.14\mu\text{g/mL}$,生物利用度为43.12%,家兔一次肌注生物利用度为104.43%,说明肌注的吸收和生物利用度均优于口服。

2.2 药物在体内的分布:路洪等^[10]研究表明,苦豆碱在体内分布广。大鼠iv 25mg/kg 后,测得心脏内药物浓度最高,其次为脂肪、肝、肺,iv 60min 后脂肪中药物含量仍较高,表明脂肪中储存大量药物。胡一中等^[13]研究表明,槐定碱在大鼠体内分布亦很广,组织浓度从高到低依次为:肾>脾>子宫>胃肠道>肝>肺>心>肌肉>脑>血,槐定碱在子宫的浓度仅次于肾和脾,提示这可能是它对于子宫宫颈癌有特殊疗效的原因。另外,刘晓东等^[14]还对槐果碱的体内分布作了研究,亦得出该药分布广的结论,其中肾脏含量高,其次是肝脏和小肠,在脑和脂肪中也有较高含量,说明槐果碱可透过血脑屏障,这也暗示槐果碱能透过胎盘屏障。

2.3 药物代谢与消除:任清岚等^[6]研究表明,槐果碱在肝脏中分布规律与在血液中被消除的过程完全一致,说明槐果碱在肝脏中无选择浓集作用,该药主要由肾脏排出体外。胡一中等^[13]对槐定碱的研究表明,该药亦主要由肾脏排泄,尿中排泄百分数为93%。路洪等^[10]对苦豆碱的研究表明,大鼠iv后 36h 内尿排泄量为13.4%,胆汁几乎不排泄,提示大部分药物可能在肝脏代谢。

2.4 药代动力学参数:对槐果碱、槐胺、槐定碱、拉马宁碱、苦豆碱及苦豆子总碱的药代动力学研究表明,其过程均符合双室模型特征,消除为线性一级,无代谢饱和现象。主要药动学参数见表1。由表中可知,槐胺、槐果碱和氧化槐果碱^[8]结构比较类似, $t_{1/2}$ 、 α 均小于 6.0min , $t_{1/3}$ 小于 82.6min ,提示3种药物分布、消除均很迅速。3种药物平均滞留时间(MRT)分别为75.2、106和 29.6min 。比较结果,槐胺、氧化槐果碱均比槐果碱消除快。分析原因,槐果碱在体内平均滞留时间与分布容积有关。

* 王淑君 女,28岁,沈阳药科大学药剂教研室教师,药剂学硕士,从事中药新剂型的开发及药物动力学方面的研究。

表 1 苦豆子中生物碱的药物动力学参数

生物碱	$T_{1/2\alpha}$ (min)	$T_{1/\beta}$ (min)	MRT (min)	V _{dss} (L/kg)	V _{area} (L/kg)	V _c (L/kg)	Cl (L/kg·h)
槐胺	5.5	55.2	75.2	1.18	1.25	0.72	0.017
槐果碱	6.0	82.6	106	2.99	3.35	1.40	0.028
氧化槐果碱	3.69	30.1	29.6	1.08	1.71	0.358	0.0371
槐定碱	10.1	70.9	113	2.02	—	1.32	—
拉马宁碱	13.1	42.9	—	0.629	2.04	1.411	0.032
苦豆碱	—	114	199.3	1.32	3.08	1.67	0.014
苦豆子总碱	28.2	187	—	—	—	—	—

槐果碱在中央室分布容积为 1.4 L/kg,可以认为该药分布以外周为主,而槐胺分布容积 V_{dss}与中央室 V_c接近,表明槐胺以中央室为主。另外,氧化槐果碱 $t_{1/\beta}$ 、MRT 比槐果碱小,可能由于结构中增加了氧原子,极性增加,药物在体内的消除速度也相应增大,分布范围变窄。槐定碱、拉马宁碱^[7,9]研究结果表明,药物分布消除均很迅速,药物分布较广,其中槐定碱在中央室和外周室分布较均衡,以中央室稍多。苦豆碱^[10]消除半衰期为 114 min,相对较长,分布容积较大,提示该药分布较广,并且分布以中央室为主。对总碱^[12]的研究结果表明, $t_{1/\beta}$ 为 187 min,比单一生物碱作用时间长,可能是综合作用的结果。

总之,国内对苦豆子中生物碱的药物动力学研究已有了一定进展,各生物碱具有体内分布快且广、

消除快、不易蓄积、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 李炳生,等.兰州医学院学报,1979,5(2): 85

2 李炳生,等.中草药通讯,1979,10(9): 26

3 Sheiner L B, *et al.* Chin Pharmacol Ther, 1979, 25(3): 358

4 李新芳,等.兰州医学院学报,1985,11(1): 1

5 赵博光.药学报,1980,15(2): 182

6 任清岚,等.中国医院药学杂志,1985,5(7): 1

7 崔景斌,等.中国医药工业杂志,1991,22(6): 257

8 刘晓东,等.中国药理学报,1987,8(5): 474

9 黄圣凯,等.药学报,1988,23(8): 561

10 路洪,等.中国药科大学学报,1990,21(6): 361

11 路洪,等.中国药科大学学报,1991,22(1): 36

12 李家仁,等.中国医院药学杂志,1987,7(6): 244

13 胡一中,等.中国药理学与毒理学杂志,1995,9(2): 133

14 刘晓东,等.药学报,1988,23(7): 481

(1999-11-01收稿)

复方丹参滴丸临床应用简介

天津市口腔医院 (300041) 杨连举*

心血管疾病是临床的常见疾病,严重威胁着人类的健康。据统计,每 5 个死亡者中就有 1 个死于冠心病,全世界每分钟有 20 人因患心血管病而死亡。我国心血管病发病率约为 6%,也就是说,全国有 6 000 多万心血管病患者,因此,此病已引起人们的高度重视。目前治疗此病的药品种类甚多,复方丹参滴丸(CDDP)是一种新的丹参复合制剂,临床用于治疗各种心血管疾病疗效显著。动物实验研究表明,它可以改善心肌缺血,清除氧自由基,有保护心肌细胞膜,减少心肌细胞凋亡等功效^[1]。CDDP是在复方丹参片的基础上研制而成的纯中药制剂,为进一步阐明其药理作用,我们对其临床应用作一简介。

1 临床应用

1.1 治疗心绞痛: CDDP自临床治疗心绞痛以来已被证实具有速效、高效、安全和毒副作用小等特点,其疗效不仅优于传统的抗心绞痛药,如消心痛等,而且目前尚无产生耐药性的报道^[2]。该药可显著降低总胆固醇(TC),低密度脂蛋白胆固醇(LDL-Ch),可显著改善血液流变性,从而改善冠心病患者的心绞痛和心电图异常^[3],有效地起到祛瘀养血、活血通络、抗脂质过氧化、抑制血小板聚集及改善血液流变学的作用^[4]。

1.2 治疗高脂血症和动脉粥样硬化: 高脂血症能引起动脉粥样硬化及血小板粘附聚集,形成血栓,伴有慢性肾功能不全(CRF)。CDDP中的三七皂苷等有效成分有利于改善 CRF 患者的自由基代谢紊乱,清

* 杨连举 男,主任医师,天津市口腔医院院长,毕业于第四军医大学口腔系(大本),现任全国牙病防治指导组成员,中国医院管理学会口腔专业委员会委员,中华口腔医学会医院管理委员会委员,天津市口腔医学会副主任、委员,天津市生物医学工程学会理事,《现代口腔医学杂志》常务编委,《口腔颌面修复学杂志》特邀编委。从事口腔医学临床、教学、科研工作 30 余年,曾获得 3 项科技成果,发表论文 20 余篇。