

川芎嗪体内药动力学研究进展

满羽, 于勇

(中国医科大学第一附属临床学院 药剂科, 辽宁 沈阳 110011)

中图分类号: R285.61

文献标识码: A

文章编号: 0253-2670(2001)08-附 1-02

川芎嗪(tetramethylpyrazine, TMPZ)化学名为四甲基吡嗪,为伞形科藁本属川芎 *Ligusticum chuanxiong* Hort和姜科植物温莪术 *Curcuma aromatica* Salisb根茎及大戟科植物通风麻风树 *Jatropha podagrica* Hook茎中的主要化学成分之一。据报道有改善微循环、抑制血小板聚集、防止血栓形成、改善肾脏缺血及保护肾功能等作用^[1]。从70年代中期以来, TMPZ成为国内临床治疗缺血性脑血管病的常用药物。动物和临床药代动力学研究表明, TMPZ有吸收迅速、分布广泛和主要在肝内迅速消除的特点。近年来对 TMPZ的体内药代动力学研究也逐渐深入展开,笔者拟对此作一综述。

1 房室模型

樊亚萱等用 HPLC法研究和分析了 TMPZ在正常和急性局部血瘀症犬动物模型体内临床药代动力学特征。结果测定前者与后者冠脉血流量 (GBF)分别为 (28.6±2.8)和 (8.2±2.4) mL/min,与正常血象比,急性血瘀症犬动物模型的 GBF显著减小 ($P < 0.01$),符合血瘀症国际诊断标准。发现 TMPZ在两组体内处置、代谢均为二房室开放模型,只是一些药动学参数显著不同,如与正常血象比, TMPZ在急性局部血瘀症犬体内代谢半衰期 ($t_{1/2}$) β 非常显著延长 ($P < 0.01$),总消除率 (CL_p)非常显著减小 ($P < 0.01$),而相同时间段曲线下的面积 (AUC)非常显著地增大 ($P < 0.01$)。据分析导致以上原因为急性局部血瘀症犬因 GBF的非常显著减少 (与正常组相比 $P < 0.01$),进而影响了心输出量和药动学参数^[2]。刘晓勤对大鼠静注磷酸川芎嗪 (TMPP)^[3]和黄志力等对大鼠静注盐酸川芎嗪 (TMPH)得出了川芎嗪处置、代谢为二房室模型这一相同的结果。黄熙等人通过对脾虚大鼠的川芎嗪药动学进行研究,得出结论:对照组与实验组拟合曲线时,赤池信息判据 (AIC)与残差平方和 (RE)值在单室时分别为 2.5079, 0.543 和 -26.2264, 0.0223;双室时分别为: -11.2878, 0.075 2和 23.7175, 5.7393 拟合参数证明健康鼠为双室,实验鼠为单室模型。这种药动学特征可能是因为脾失健运,脾虚消瘦,使房室概念的周边室几乎消失;同时血流变得“浓、粘、聚、凝”状态,使血瘀不畅,以致 TMPZ在体内重新分布,房室改变及转运速率改变所致。这一研究证明,房室模型并不绝对,它会受一定的物理等因素影响而改变^[4-6]。同时以上结果也初步验证了1991年黄熙等提出

的“辩证药动学”,即同一药物不同的药动学参数经统计学处理有显著差别,这种差别明显影响药物疗效和毒副反应,经用辩证施治后,这种差别可消失或减轻的理论。

2 药动学参数测定

江骥等以氘标记 TMPZ为标准,根据同位置反稀释法原理,采用 GS/MS定量技术测定了恒速静脉输注 TMPZ后正常人的血浆川芎嗪浓度,并进行了药代动力学计算^[7]。而黄熙用川芎汤剂给大鼠灌胃,取得被测大鼠萃取后血清样品加入川芎嗪对照进行 HPLC测定,得出一系列结论及药动学参数。说明了 TMPZ随川芎汤剂进入大鼠体内后吸收很快,分布快,排泄亦快,并且给汤剂作用快的中药理论提供了定量的依据^[8]。

3 体内分布与代谢

黄志力等通过对 TMPZ静注后大鼠组织中药物浓度的经时变化的观察,用统计矩分析结果发现:肝脏摄取率最高,其他依次为心脏、脾、脑、睾丸、肺、肾、肌肉、血浆。而消除速度则依次为脾、血浆、肌肉、肺、脑、肾、肝、睾丸及心脏^[9]。由此可以得出川芎嗪主要分布于血流丰富的大循环和组织,肾脏排泄少,肝脏为主要消除器官的结论。以此为判据,肝脏损伤应对川芎嗪的体内药代动力学影响很大。刘晓勤等通过研究发现肝损伤后,川芎嗪的 $t_{1/2}$ β 延长, Kel(肾排泄速度常数)变小, CL_p下降,血药浓度明显上升^[3]。

对于川芎嗪在体内的代谢产物,陈欣用 HPLC将 TMPZ在家兔血液中的代谢产物进行分离,得到两种代谢产物,并对其进行了光谱分析^[10]。江骥等则采用了不同方法,即使用氘代川芎嗪为示踪剂,结合稳定同位素和 GS/MS分析的离子簇技术发现了灌胃给药后的大鼠 24 h尿中存在川芎嗪的 3种代谢产物^[11]。

4 复方中川芎嗪的药动学研究

为了研究方剂中君臣佐使对药代动力学的影响,对复方中川芎嗪的药动学研究作一简述。

川芎单煎液 (3 g/mL),川芎丹参共煎液 (2 g/mL,川芎-丹参 = 4:1),补阳还五汤 (16 g/mL,川芎-当归-黄芪-赤芍-地龙-红花-桃仁 = 1:2:40:2:1:1:1),四物汤 (14 g/mL,当归-川芎-白芍-熟地 = 3:3:4:4),以上几组中川芎用量相等,均为 3 g。两项研究结果与黄熙等对川芎伍用丹参

收稿日期: 2001-02-26

作者简介: 满羽,女,1996年毕业于沈阳药科大学药物制剂专业,工作于中国医科大学第一附属医院,药师。现正攻读药剂学硕士学位。

Tel 13604023014

共煎剂的血药浓度研究结果相似^[12-14]。表明川芎伍用丹参后引起川芎嗪吸收减慢和生物利用度降低,且川芎伍用当归、白芍、熟地及伍用当归、红花、桃仁等后都明显降低了川芎嗪在大鼠体内的血药浓度,且都低于川芎丹参组,说明方剂中君臣佐使已明显影响彼此的血药浓度。

5 其它

“血瘀辩证药理学”新假说指的是血瘀证的病理、生理状态对药理学参数有显著影响的理论。根据这一假说的局部血瘀症模型已广泛地用于冠心病的机制、诊断和治疗研究^[15]。而黄熙等就此选择了冠状动脉定量狭窄动物和磷酸川芎嗪作为工具模型和工具药,对这一新假说进行了验证^[16]。王玉柱等则通过大鼠肾囊川芎嗪肾内转运动态研究发现,肾囊注射川芎嗪后肾囊可作为药物的储存与向肾内释放的场所^[17]。

6 结语

动物和临床药代动力学研究表明,TMPZ具有吸收迅速、分布广泛和主要在肝内迅速消除的特点。由于中药方剂中能被萃取的有效成分低,干扰因素多,分离困难,而且在共煎时产生挥发、分解、共溶、助溶等一系列变化,使有效成分更不易溶出,所以测定中药的有效成分十分复杂。但用HPLC方法测定血浆中TMPZ用氘标记后,采用GS/MS方法测定TMPZ的血浆浓度,开辟了TMPZ的药理学的新途径,对掌握TMPZ与机体的相互作用具有重大贡献,有利于更合理、更有效、更安全的使用。

参考文献:

- [1] 韩风云,段金虹,程锦轩,等.川芎嗪对实验性慢性肾功能衰竭大鼠的治疗作用及机理[J].基础医学与临床,1992,12(2): 117.
- [2] 樊亚萱,楼雅卿,黄熙,等.正常急性局部血瘀症犬动物模型静注磷酸四甲基川芎嗪的药理学[J].第四军医大学学报,1995,16(6): 479-480.

- [3] 刘晓勤,楼雅卿.川芎嗪药代动力学与药效学相关性及其肝功能损伤对其药代动力学的影响[J].北京医科大学学报,1991,23(3): 185-187.
- [4] 任平,黄熙,马援.脾虚的大鼠肠道菌群和川芎嗪的药代动力学特征[J].中药药理学与临床,1994,10(2): 40-42.
- [5] 黄熙,任平,文爱东.脾虚大鼠的药代动力学特征与血液流变学研究[J].中国中西医结合杂志,1994,14(3): 159-161.
- [6] 黄熙,任平,文爱东.脾虚大鼠的药代动力学特征与血液流变学[J].第四军医大学学报,1994,15(1): 71-72.
- [7] 江骥,胡蓓.人体内川芎嗪药代动力学参数的稳定同位素法测定[J].中国药理学杂志,1994,29(7): 416-417.
- [8] 黄熙,文爱东,马援.川芎丹参煎剂灌胃大鼠后体内川芎嗪的药物动力学研究[J].中药药理学与临床,1993,9(4): 37-39.
- [9] 黄志力,桂常奇,孙瑞元.盐酸川芎嗪静脉注射的药物动力学的研究[J].中国药理学通报,1994,10(4): 297-299.
- [10] 陈欣,董善年.川芎嗪在兔体内代谢产物的研究[J].药理学学报,1996,31(8): 617-621.
- [11] 江骥,姜国辉,叶云,等.川芎嗪的体内代谢[J].中国医学科学院学报,1993,15(2): 79-82.
- [12] 张琰,宋国增,张中惠,等.川芎煎剂、川芎丹参煎剂与四物汤在大鼠体内川芎嗪的血药浓度测定[J].中医研究,1994,7(4): 20-21.
- [13] 张新昌.川芎单煎液、川芎丹参共煎液和在大鼠体内川芎嗪的血液浓度的比较[J].中药药理学与临床,1996,12(5): 37-38.
- [14] 黄熙,文爱东,夏天,等.川芎伍用丹参煎剂对川芎嗪药物动力学的影响[J].中国中西医结合杂志,1994,14(5): 288-291.
- [15] 陈士良,臧益民,朱沙章,等.冠状动脉狭窄对血流量的影响[J].生理学报,1989,41(1): 91.
- [16] 黄熙,蒋永培,臧益民,等.血瘀症犬的川芎嗪药物动力学特征与血液动力学研究[J].中国中西医结合杂志,1996,16(6): 352-354.
- [17] 王玉柱,蔡美顺,于仲元,等.大鼠肾囊川芎嗪肾内转运动态研究[J].北京医科大学学报,1996,28(4): 292-294.

葛根素在临床应用中的不良反应

王春革

(天津市第一中心医院,天津 300192)

中图分类号: R994.1

文献标识码: A

文章编号: 0253-2670(2001)08-附 2-02

葛根素为豆科植物野葛根中的主要活性成分之一,经提取分离出的葛根素制成注射液已在临床上广泛应用。它可以舒张冠脉及脑血管平滑肌,降低心肌耗氧量,改善心肌收缩功能及微循环。主要治疗冠心病、心绞痛、脑梗死等疾病,但在临床用药过程中也出现一些不良反应。笔者对其作一综述,以引起临床医生重视。

1 发热

兰州军区总医院曾对院内1997年7-12月份使用葛根素注射液的92份病例进行回顾性分析,发现有18人出现发热的反应,且发热与性别及用药时间有明显的关系。男性高于女性,用药时间超过10d,总用量>6000mg者发热反应发生率高^[1]。另有报道,在葛根素注射液治疗心血管疾病

收稿日期: 2001-03-11

作者简介: 王春革(1967-),男,天津人,1986年毕业于天津市第二医学院药理学系,现任天津市第一中心医院药学部部长助理,主管药师。研究方向: 临床药理学。Tel (022) 23613557