

马钱子碱的药动学数据符合三室模型,单剂量 iv 马钱子碱溶液后符合二室模型。与马钱子碱溶液相比,Bru-PLA-NPs 给药后,马钱子碱的消除半衰期($t_{1/2\beta}$)提高 6.6 倍;生物利用度提高 8.7 倍。由上述结果可知,与马钱子碱溶液相比,iv 给药 Bru-PLA-NPs 后,马钱子碱在家兔体内的药动学行为发生了显著变化。

3 讨论

本实验比较了沉淀蛋白后萃取和直接用有机试剂萃取两种血浆样品处理方法,前者由于含有较少的杂质,而且回收率更高,故选择沉淀蛋白后萃取法;考察了甲醇、乙腈、氯仿、乙醚、醋酸乙酯、乙腈和氯仿、乙腈和醋酸乙酯、乙腈和乙醚等多种方案,发现用乙腈沉淀蛋白效果最好,氯仿和醋酸乙酯在回收率方面相差不大,但是用醋酸乙酯操作性更好,故选择用乙腈沉淀蛋白,用醋酸乙酯萃取。

与马钱子碱溶液相比,将马钱子碱制成纳米粒可

延长药物在动物体内的循环和作用时间,提高生物利用度。这可解释为:纳米粒进入血液后,定向分布到网状内皮系统丰富的组织,血中循环量减少,进入组织的纳米粒缓慢释放出马钱子碱,一部分重新进入血液,最后达到动态平衡,使血中循环量增加,循环时间延长,生物利用度提高,且血药浓度平稳^[6]。

参考文献:

- [1] 徐睿,吕晓宇,蔡宝昌,等. 马钱子碱对人肝癌细胞 Hep G2 细胞膜电位和通透性的影响 [J]. 中草药, 2008, 39 (11): 1692-1696.
- [2] Jensen A A, Gharagozloo P, Birdsall N J, et al. Pharmacological characterisation of strychnine and brucine analogues at glycine and alpha7 nicotinic acetylcholine receptors [J]. Eur J Pharmacol, 2006, 539(1-2): 27-33.
- [3] 邓旭坤,蔡宝昌,吕晓宇,等. 马钱子碱及其脂质体对移植性荷瘤小鼠抗肿瘤作用的对比研究 [J]. 中草药, 2006, 37 (3): 389-393.
- [4] 王琳,蔡宝昌,杨欢,等. 马钱子碱溶液和马钱子碱脂质体在家兔体内的药代动力学比较研究 [J]. 南京中医药大学学报, 2006, 22(3): 165-167.
- [5] 李晓天,朱燕娜. 马钱子碱的药代动力学 [J]. 河南医科大学学报, 1998, 33(1): 40-42.
- [6] 张典瑞,任天池,姜红祥,等. 冬凌草甲素固态类脂纳米粒在小鼠体内的组织分布及兔体内的药代动力学 [J]. 药学报, 2005, 40(6): 573-576.

藏药佐太对西红花苷-1 大鼠体内药动学的影响

李向阳^{1,2},冯伟力¹,朱俊博¹,尼玛才让³,格日力^{2*}

(1. 青海大学医学院 药理学系,青海 西宁 810001; 2. 青海大学高原医学研究中心,青海 西宁 810001;

3. 青海省藏医院,青海 西宁 810002)

摘要:目的 探讨藏药佐太对西红花苷-1 在大鼠体内药动学特征的影响。方法 对照组(连续 ig 生理盐水 7 d)和实验组(连续 ig 佐太混悬液 7 d 或 21 d)大鼠按 5 mg/kg 剂量 im 西红花苷-1 后,采用反相高效液相色谱法测定给药后大鼠血浆中西红花苷-1 的质量浓度,DAS 2.0 软件计算各组大鼠西红花苷-1 的药动学参数。结果 实验组大鼠分别按 10 mg/(kg·d)连续 ig 佐太 7 d 和 21 d 后,西红花苷-1 的药动学特征发生明显变化,AUC、 C_{max} 和 MRT 显著大于对照组,而 CL 和 Vd 显著小于对照组,并且随着佐太用药时间的延长,西红花苷-1 的 AUC 增大。结论 给予佐太西红花苷-1 在大鼠体内的吸收显著增多、消除显著减慢。

关键词:藏药;佐太;西红花苷-1;药动学

中图分类号:R285.61

文献标识码:A

文章编号:0253-2670(2009)09-1425-04

Effect of Tibetan medicine Zuotai on in vivo pharmacokinetics of crocin-1 in rats

LI Xiang-yang^{1,2}, FENG Wei-li¹, ZHU Jun-bo¹, NIMA Cai-rang³, GE Ri-li²

(1. Department of Pharmacy, Medical College of Qinghai University, Xining 810001, China; 2. Research Center of High Altitude Medicine, Qinghai University, Xining 810001, China; 3. Qinghai Tibetan Hospital, Xining 810002, China)

Abstract: **Objective** To study the effect of Tibetan medicine Zuotai on *in vivo* pharmacokinetics of crocin-1 in rats. **Methods** After im injection of crocin-1 (5 mg/kg) in control (continuously ig normal saline for 7 d) and experimental (continuously ig Zuotai suspension for 7 d or 21 d) rats, The plasma concentration of crocin-1 was determined by RP-HPLC, and plasma concentration-time data were analyzed by DAS 2.0 software to get the related pharmacokinetic parameters of crocin-1. **Results** After continuously

* 收稿日期:2009-01-20

基金项目:国家中医药管理局中医药科学技术研究专项(国中管 04-05ZM04)

作者简介:李向阳(1974—),男,甘肃省会宁县人,博士,副教授,研究方向为药物代谢动力学研究。

Tel: (0971) 3868473 E-mail: qhmclxy@163.com

ig administration of Zuotai [10 mg/(kg·d)] for 7 d and 12 d in experimental rats, the pharmacokinetic parameters of crocin-1 changed significantly. The AUC, C_{max} , and MRT were significantly greater in experimental rats than those in control rats, and the CL and Vd were significantly lower than those in control rats, and the AUC of crocin-1 was greater in the 21 d administration group than that in the 7 d administration group. **Conclusion** The result demonstrates that Tibetan medicine significantly affects the pharmacokinetics of crocin-1 in rats. After administration of Zuotai in rats, the absorption degree of crocin-1 is significantly increased and the clearance rate is significantly decreased.

Key words: Tibetan medicine; Zuotai; crocin-1; pharmacokinetics

藏药佐太为藏语译音,也称为佐塔,“佐”义为煮煎,“太”义为灰或炭,译成中文是“煮炼之灰”的意思^[1]。佐太是在金属汞中加入多种辅助药物,经过洗、涤、煮等多道复杂炮制工艺,去垢、去锈、去毒后再加入金、银等多种重金属煅烧而成的水银灰药^[2]。佐太是生产二十五味松石丸、七十味珍珠丸等名贵藏药的主要原料和配合普通药物增中疗效的常用药品,也是藏药中重金属的主要来源,其安全性一直是人们关注的焦点。近年来的研究表明,经过特殊工艺处理的佐太对机体的一般状态、生长发育、血液指标、肝肾功能等无不良作用,其安全性较好^[3,4]。有关佐太的药理作用,至今相关文献报道较少,曾勇等^[5]研究了佐太对中枢神经系统的部分药理作用,结果表明其具有一定的镇静和催眠作用。有关佐太对复方中其他药物的吸收和代谢的影响,文献报道较少,笔者曾对佐太对龙胆苦苷药代动力学特征的影响进行了研究^[6]。西红花具有疏经活络、通经化瘀、散瘀开结、消肿止痛等作用^[7~9],同佐太一样是藏成药中常用的原料和药材,本研究参考相关文献报道采用 RP-HPLC 法^[10],测定大鼠给予西红花主要成分西红花苷-1 后的血浆药物浓度,通过比较各

组大鼠西红花苷-1 的主要药动学参数,分析佐太对西红花苷-1 的药动学特征的影响。

1 材料

高效液相色谱仪 LC-40AT 泵和 SPD-10A 紫外检测器(日本岛津,N2000 型色谱工作站(浙江大学智能信息工程研究所);XW-80A 旋涡混合器(上海精科有限公司),TGL-46B 高速离心机(上海安亭科学仪器厂)。佐太(含汞 52.59%、铜 0.26%、金 0.01%、铅 0.02%,青海省藏医院提供,批号 20040510);西红花苷-1 对照品(Sigma 公司,质量分数 > 98%);甲醇、乙腈为色谱纯;其余试剂为分析纯;水为纯净水。Wistar 大鼠(兰州大学医学实验中心,合格证号为 14-006),体质量 220 ~ 250 g,雌雄各半。

2 方法

2.1 HPLC 条件及色谱行为:流动相为乙腈-甲醇-0.5% 冰乙酸溶液(15:20:50);色谱柱为 Extend C₁₈(250 mm × 4.6 mm, 5 μm);体积流量:1.0 mL/min;检测波长:440 nm;进样量:20 μL。在此色谱条件下,西红花苷-1 峰形良好,出峰时间为 7.0 min,无杂峰干扰,基线平稳(图 1)。

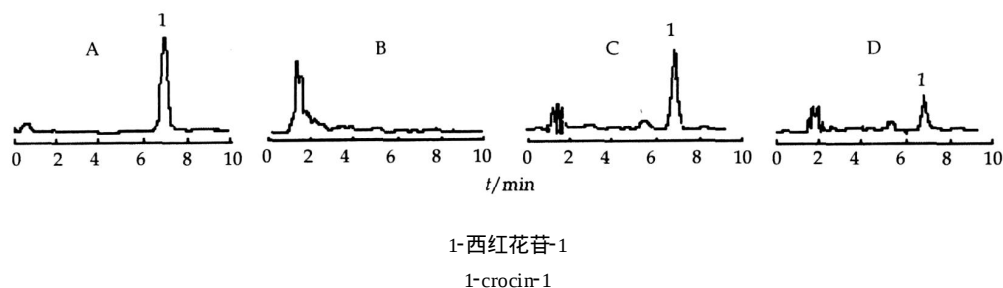


图1 西红花苷-1 对照品(A)、空白血浆(B)、空白血浆+西红花苷-1 对照品(C)和给药后血浆(D)的色谱图

Fig. 1 Chromatograms of crocin-1 (A), blank plasma (B), blank plasma + crocin-1 reference substance (C), and plasma after administration (D)

2.2 溶液的配制

2.2.1 对照品溶液的配制:精密称取 10.8 mg 西红花苷-1,置于 10 mL 量瓶中,加入甲醇溶解并稀释至刻度,摇匀,即得 1.08 mg/mL 西红花苷-1 的

储备液。取储备液 1 mL 置 10 mL 量瓶中,加入甲醇定容,得 108 μg/mL 西红花苷-1 甲醇溶液,依次稀释成 10.8、1.08 μg/mL 的溶液。

2.2.2 佐太混悬液的配制:佐太细粉 2 g 置乳钵

中,用适量甘油润湿,研磨均匀,羧甲基纤维素钠配成浓浆后,缓缓加入乳钵中边混合边研磨,加蒸馏水适量至 1 000 mL,研匀即得 2 mg/mL 佐太混悬液。

2.3 血浆样品处理:于离心管中精密加入血浆样品 0.2 mL,涡旋,加入乙腈 0.2 mL,涡旋 1 min,于 16 000 r/min 离心 10 min,分取上清液,精密吸取 20 μ L 进样分析。

2.4 标准曲线制备及最低可定量浓度测定:取离心管数支,分别精密加入不同量的西红花苷-1 标准液后以氮气流吹干,加入空白血浆 0.2 mL,涡旋 1 min,配成含西红花苷-1 分别为 1.08、2.16、4.32、6.48、8.64、10.80 μ g/mL 的标准血浆,每种质量浓度 5 份样品,按 2.3 项下方法操作,进样分析并记录色谱图,以平均峰面积 (A) 对血药浓度 (C) 作回归计算,得回归方程: $A = 877.6 \times C + 456.5$ ($r = 0.9995$)。按上述条件测得西红花苷-1 在血浆中的最低定量质量浓度为 1.08 μ g/mL ($S/N = 10$)。

2.5 回收率及精密度:取 2.4 项下配制的低、中、高质量浓度的标准血浆 (1.08、4.32、10.08 μ g/mL),按 2.3 项下离心并进样分析,测得峰面积代入回归方程后所得质量浓度测定值与理论值之比计算方法回收率 ($n = 5$);同日和连续 5 d 各处理 5 份样品,求得日内 RSD 和日间 RSD。结果 3 种质量浓度西红花苷-1 的平均回收率分别为 114.16%、94.12%、105.72%;平均日内 RSD 分别为 6.13%、9.75%、2.08%;平均日间 RSD 分别为 12.96%、1.90%、2.25%。

2.6 动物分组及给药:Wistar 大鼠,雌雄各半,随机分为对照组、实验 1 组和实验 2 组,每组各 10 只。对照组连续 ig 生理盐水 7 d,第 8 天早晨 im 西红花苷-1 水溶液;实验 1 组连续 ig 佐太混悬液 7 d,第 8 天早晨 im 西红花苷-1 水溶液;实验 2 组连续 ig 佐太混悬液 21 d,第 22 天早晨 im 西红花苷-1 水溶液。各组佐太给药剂量均为 10 mg/(kg·d),西红花苷-1 给药剂量均为 5 mg/kg。各组大鼠于给药后 5、15、30、60、90、120、150、180、240、360、480 min 由尾静脉采血 0.4 mL 于肝素化 Epedoff 管中,分离出血浆,按 2.3 项方法测定西红花苷-1 血药浓度。

2.7 数据处理:采用非房室模型,将所得血药浓度-时间数据用 DAS 2.0 软件计算各组大鼠西红花苷-1 的药动学参数,结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示。所得参数用 SPSS 12.0 统计软件进行配对样本 t 检验。

3 结果

对照组、实验 1 组和实验 2 组大鼠给药后的平

均血药浓度-时间曲线见图 2,主要药动学参数见表 1。结果显示实验 1 组和实验 2 组大鼠西红花苷-1 的药动学参数 AUC、 C_{max} 、CL 和 Vd 与对照组有显著性差异,其中两个实验组大鼠的 AUC 和 C_{max} 显著大于对照组而 CL 和 Vd 显著小于对照组,且实验 2 组的 C_{max} 和 AUC_{0-t} 显著大于实验 1 组, Vd 显著小于实验 1 组,提示佐太对西红花苷-1 的药动学特征有明显影响。

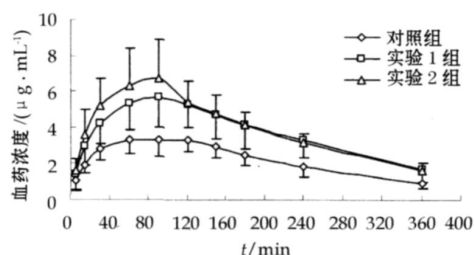


图 2 3 组大鼠西红花苷-1 平均血药浓度-时间曲线

Fig. 2 Mean plasma concentration-time curves of crocin-1 in three groups of rats

表 1 3 组大鼠西红花苷-1 的药动学参数 ($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)

Table 1 Pharmacokinetic parameters of crocin-1 in three groups of rats ($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)

参 数	单 位	对照组	实验 1 组	实验 2 组
$t_{1/2}$	min	160 $\pm$ 59.45	172 $\pm$ 54.86	146 $\pm$ 39.16
t_{max}	min	87 $\pm$ 29.83	90 $\pm$ 20.00	87 $\pm$ 22.14
C_{max}	μ g $\cdot$ mL $^{-1}$	3.75 $\pm$ 0.71	6.10 $\pm$ 1.27 **	7.16 $\pm$ 1.95 **
CL	L $\cdot$ min $^{-1}$ $\cdot$ kg $^{-1}$	0.019 $\pm$ 0.005	0.011 $\pm$ 0.005 **	0.011 $\pm$ 0.002 **
Vd	L $\cdot$ kg $^{-1}$	4.01 $\pm$ 1.07	2.62 $\pm$ 0.77 **	2.30 $\pm$ 0.69 **
AUC_{0-t}	μ g $\cdot$ min $\cdot$ mL $^{-1}$	764.06 $\pm$ 26.05	1 341.86 $\pm$ 391.85 **	1 424.82 $\pm$ 290.98 **
$AUC_{0-\infty}$	μ g $\cdot$ min $\cdot$ mL $^{-1}$	1 101.55 $\pm$ 318.35	1 885.08 $\pm$ 603.14 **	1 775.57 $\pm$ 293.69 **
MRT	min	141.92 $\pm$ 23.09	152.66 $\pm$ 12.71	147.97 $\pm$ 10.01

与对照组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$

与实验 1 组比较: $P < 0.05$

* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ vs control group

$P < 0.05$ vs experimental group 1

4 讨论

有关藏药佐太的药理作用,藏药名著《四部医典大详解》中有“佐太作为一个独立的制剂用于临床,服后可强身、防毒、解毒排毒、通脉驻颜、祛病延年等,在复方中不仅发挥其原有的药效,还有使整个方剂协同和增效的作用”的文字记载,但一直没有相关的文献报道。本研究证实长期使用佐太,西红花苷-1 的吸收和代谢发生明显的变化,主要表现为吸收程度增大和清除率降低,且随着佐太用药时间的延长,西红花苷-1 的吸收程度变得更大,其机制值得进一步去探讨。

西红花为藏药复方制剂中的常用药材,西红花苷-1 为其主要有效成分,本实验结果显示给予佐太

后西红花苷-1的Vd发生显著变化,提示佐太对西红花苷-1的药物体内分布也有一定的影响,由于药物体内分布的改变也会影响其疗效,对临床的意义有待进一步研究。

经笔者反复试验,发现采用ig方式给予大鼠西红花苷-1,血浆中未检测到西红花苷-1,而粪便中检测到大量的西红花苷-1,说明采用口服给药方式西红花苷-1在体内吸收甚少或不吸收,与Akira研究结果相似^[11]。

佐太制备工艺复杂,成分多,目前还没有统一的药品质量标准,本实验采用青海省藏医院研制的佐太作为研究对象。关于佐太对复方中其他药物体内吸收和代谢的影响,还需要从西藏、四川、甘肃等藏区抽取佐太样品进行验证。佐太主要成分为汞,对机体有一定的毒性作用。藏药中为什么要加入金属类物质,这些金属在藏药中到底发挥什么作用,将是今后藏药生产销售、质量标准制定和临床合理应用重点研究的核心问题。本实验为研究藏药佐太的药理作用和合理解释藏药中的重金属问题奠定了一定的基础。

参考文献:

- [1] 兰科. 简述藏药佐太[J]. 中国民族医药杂志, 1999, 5(增刊): 86.
- [2] 索郎. 佐太的炮制[J]. 中国民族医药杂志, 2007, 13(5): 40.
- [3] 斗嘎. 佐太及其配伍的藏成药毒性评析[J]. 青海师专学报, 2005, (4): 72-74.
- [4] 杨宝寿, 江吉村, 降拥, 等. 藏药“佐太”中汞的作用特点和安全性研究[J]. 西藏研究, 2004, (1): 74-80.
- [5] 曾勇, 何毓敏, 刘颖, 等. 藏药“佐太”对中枢神经系统的部分药理作用研究[J]. 四川中医, 2005, 24(11): 36-38.
- [6] 李向阳, 冯伟力, 袁明, 等. 藏药佐太对秦艽中龙胆苦苷药物动力学的影响[J]. 华西药学杂志, 2008, 23(6): 668-670.
- [7] 陈书安, 王晓东, 赵兵, 等. 藏红花的研究进展[J]. 中草药, 2001, 32(12): 1137-1139.
- [8] 刘东博, 潘明佳, 张艳军, 等. 西红花酸主要药理作用及其机制研究进展[J]. 中草药, 2007, 38(12): 1915-附1.
- [9] 寇鑫晖, 钱之玉. 西红花酸对大鼠心肌缺血再灌注损伤的保护作用[J]. 中草药, 2008, 39(7): 1049-1053.
- [10] 李向阳, 冯伟力, 袁明, 等. 大鼠血浆中藏红花素的HPLC法测定及其药代动力学研究[J]. 青海医学院学报, 2007, 28(2): 73-77.
- [11] Asai A, Nakano T, Takahisa M, et al. Orally administered crocetin and crocins are absorbed into blood plasma as crocetin and its glucuronide conjugates in mice[J]. J Agric Food Chem, 2005, 53(18): 7302-7306.

复方虎杖蜂房喷雾剂对大鼠小面积 度烧伤创面愈合的影响

赵庆春¹, 文金辉², 颜鸣¹, 郭涛^{1*}

(1. 中国人民解放军沈阳军区总医院 药剂科, 辽宁 沈阳 110016; 2. 大连医科大学, 辽宁 大连 116023)

摘要:目的 探讨复方虎杖蜂房喷雾剂对大鼠小面积 度烧伤创面的愈合作用。方法 蒸气熏蒸方法制备大鼠小面积 度烧伤模型, 观察复方虎杖蜂房喷雾剂对烧伤创面愈合的影响, 同时测定烧伤后不同时间点创面皮肤羟脯氨酸(Hyp)水平及观察病理改变。结果 伤后21d开始, 复方虎杖蜂房喷雾剂对大鼠创面开始呈现明显的促进愈合作用($P < 0.05$)。Hyp在烧伤后3d时最高, 继之下降, 14d之后又持续上升, 直至35d未见下降。自21d后, 复方虎杖蜂房喷雾剂组的Hyp量明显高于基质组($P < 0.05$)。结论 复方虎杖蜂房喷雾剂能提高Hyp水平, 促进胶原合成, 促进小面积 度烧伤大鼠创面愈合。

关键词: 复方虎杖蜂房喷雾剂; 羟脯氨酸(Hyp); 烧伤; 胶原

中图分类号: R285.5

文献标识码: A

文章编号: 0253-2670(2009)09-1428-04

复方虎杖蜂房喷雾剂(Compound Huzhang Fengfang Spray, CHFS)是由沈阳军区总医院研制的外用中药, 由虎杖、蜂房和冰片3味中药组成, 其功能为清热解毒、消肿止痛、散结、祛腐生肌。具有消炎、抗菌、镇痛、促进伤口愈合的疗效, 主治 度及小面积 度烧烫伤。本实验通过制备大鼠小面积 度烧伤模型, 对烧伤创面进行观察, 同时观察其对小

面积 度烧伤大鼠创面羟脯氨酸(Hyp)水平的影响及病理组织学变化。

1 材料

1.1 试剂: Hyp, 美国Sigma公司; 其余试剂均为国产分析纯试剂。

1.2 实验动物: Wistar大鼠, 由沈阳军区总医院动物实验科提供, 许可证号: SYXZ(军2002-019)。

* 收稿日期: 2009-02-17

基金项目: 沈阳军区总医院基金资助课题

作者简介: 赵庆春(1967—), 男, 主任药师, 博士。Tel: (024) 28856205 E-mail: zhaoqc53@yahoo.com.cn