

# 金丝桃苷油水分分配系数及大鼠在体肠吸收动力学研究

贾媛<sup>1</sup>, 马兴苗<sup>1</sup>, 恽菲<sup>1</sup>, 范玲<sup>1</sup>, 王宁<sup>1</sup>, 刘志辉<sup>2\*</sup>

1. 南京中医药大学药学院, 江苏 南京 210046

2. 江苏省中医院, 江苏 南京 210036

**摘要:**目的 测定金丝桃苷的油水分分配系数, 并考察金丝桃苷的大鼠在体肠吸收情况。方法 采用经典摇瓶法测定金丝桃苷的油水分分配系数; 采用大鼠在体肠吸收模型研究金丝桃苷的肠吸收情况, 考察其在小肠各段的吸收情况及药物浓度对吸收的影响。结果 在正辛醇-水体系中, 金丝桃苷的油水分分配系数  $\log P$  为 0.43; 在正辛醇-缓冲液体系中, 油水分分配系数随 pH 值的升高而逐渐降低。质量浓度为 5、10、20  $\mu\text{g/mL}$  的金丝桃苷在大鼠肠道内均有较好的吸收, 在不同质量浓度下金丝桃苷吸收不具有显著性差异 ( $P>0.05$ )。结论 应用摇瓶法能准确测定金丝桃苷的油水分分配系数, 由此推测的体内吸收情况通过大鼠肠灌注试验得到验证。

**关键词:** 金丝桃苷; 油水分分配系数; 在体单向肠灌注模型; 肠吸收; 摇瓶法

中图分类号: R285.61

文献标志码: A

文章编号: 0253-2670(2012)05-0934-06

## Apparent oil/water partition coefficients of hyperoside and its *in situ* intestinal absorption kinetics in rats

JIA Yuan<sup>1</sup>, MA Xing-miao<sup>1</sup>, YUN Fei<sup>1</sup>, FAN Ling<sup>1</sup>, WANG Ning<sup>1</sup>, LIU Zhi-hui<sup>2</sup>

1. School of Pharmacy, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210046, China

2. Jiangsu Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210036, China

**Abstract: Objective** To determine the apparent oil/water partition coefficients of hyperoside and to investigate its *in situ* intestinal absorption characteristics in rats. **Methods** The apparent oil/water partition coefficients of hyperoside was determined by shaking flask method; *In situ* perfused rat intestinal model was performed to study its absorption at different concentration and different intestinal regions. **Results** The  $\log P$  of hyperoside in *n*-octanol/water system was 0.43, and its distribution coefficients decreased with the increase of pH value in *n*-octanol/buffer-solution system. Hyperoside was well absorbed at different concentration (5, 10, and 20  $\mu\text{g/mL}$ ) in general intestinal tract and had no significant difference ( $P>0.05$ ). **Conclusion** The shaking flask method could be used to determine the apparent oil/water partition coefficients of hyperoside accurately and the prediction of its intracorporal absorption has been proved by *in situ* perfused rat intestinal model.

**Key words:** hyperoside; apparent oil/water partition coefficients; *in situ* rats single pass perfusion model; intestinal absorption; shaking flask method

金丝桃苷(hyperoside), 又名槲皮素-3-*O*- $\beta$ -D-吡喃半乳糖苷, 属于黄酮醇苷类化合物, 对循环系统、神经系统、消化系统、免疫系统等具有调节活性。油水分分配系数(以 $\log P$ 表示)是研究药物亲水亲脂性, 预测药物在肠道吸收的重要参数之一, 一般认为 $\log P$ 为2~3的药物在肠道中较易被吸收,  $\log P<0$ 时则极不易被肠道吸收<sup>[1]</sup>。长期以来金丝桃苷的研究工作主要集中在药理方面, 对其理化性质、药动学和药效学研究仍有待进一步深入。

本实验拟研究金丝桃苷在小肠不同部位的吸收情况, 测定金丝桃苷在正辛醇-水体系中的油水分分配系数, 从而为制备有效的金丝桃苷制剂提供处方依据。

### 1 材料

#### 1.1 动物

SD 大鼠, 雄性, 体质量(250±20)g, 南京中医药大学实验动物中心提供, 动物许可证号SCXK(苏)2008-0010。

收稿日期: 2012-02-15

基金项目: 江苏省政府财政专项(省直中医 08)

作者简介: 贾媛(1986—), 女, 硕士研究生。Tel: (025)86529291 E-mail: jnjjny@126.com

\*通讯作者 刘志辉 Tel: (025)86529291

## 1.2 仪器

Waters 2695 高效液相色谱仪, BT100—1L 电子蠕动泵 (保定兰格恒流泵有限公司), HZ—C 型台式恒温振荡皿 (太仓市科教仪器厂), 电子分析天平 (BP—211D 型, 德国赛多利斯公司)。

## 1.3 药品及试剂

金丝桃苷原料药 (实验室自制, 质量分数 98%); 金丝桃苷对照品 (中国药品生物制品检定所, 批号 111521-200303); 盐酸维拉帕米 (中国药品生物制品检定所, 批号 100223-200102); 水合氯醛 (中国医药集团上海化学试剂公司); 酚红 (上海试剂三厂); 乙腈为色谱纯; 其他试剂均为分析纯。

## 2 方法

### 2.1 金丝桃苷油水分配系数的测定

**2.1.1 色谱条件** 色谱柱为 C<sub>18</sub> 色谱柱 (250 mm × 4.6 mm, 5 μm, Heder ODS-3 填料, 江苏汉邦科技有限公司生产); 流动相为乙腈-0.1% 磷酸水 (20 : 80); 柱温 30 °C; 体积流量 1 mL/min; 进样量 10 μL; 检测波长 360 nm。

#### 2.1.2 溶液的配制

金丝桃苷贮备液: 精密称取金丝桃苷对照品 5 mg, 至 25 mL 量瓶中, 加甲醇稀释至刻度, 摇匀, 得质量浓度为 200 μg/mL 的贮备液。

磷酸盐缓冲液: 按《中国药典》2010 年版二部附录 XVD 缓冲液的配制方法, 配制 pH 值分别为 2.0、4.0、5.5、6.8、7.0、7.4、8.0 的磷酸盐缓冲液。

pH 1.2 的盐酸溶液: 按《中国药典》2010 年版二部附录配制 0.1 mol/mL 盐酸, 经测定 pH 值为 1.2。

pH 9.0 的碳酸氢钠溶液: 称取碳酸氢钠固体 1.26 g, 加水至 100 mL, 经测定, 该溶液 pH 值为 9.0。

**2.1.3 标准曲线的制备** 精密量取贮备液适量, 用甲醇稀释得 4.7、9.4、15.63、23.4、39.1、62.52、93.8 μg/mL 的一系列对照品溶液, 分别精密吸取各对照品溶液 10 μL 注入液相色谱仪, 记录峰面积, 以金丝桃苷的质量浓度 (μg/mL) 为横坐标 (X), 峰面积积分值为纵坐标 (Y) 进行线性回归, 得金丝桃苷的线性回归方程为  $Y = 2 \times 10^6 X - 22\ 852$ ,  $r^2 = 0.999\ 5$ , 结果表明, 金丝桃苷在 4.7~93.8 μg/mL 质量浓度和峰面积积分值之间呈良好的线性相关。

**2.1.4 金丝桃苷油水分配系数的测定**<sup>[2-3]</sup> 取金丝桃苷 0.005 g 置 25 mL 量瓶中, 加入水饱和的正辛醇溶解并稀释至刻度, 制成药物的正辛醇溶液, 精密量取该溶液 1 mL 置试管中, 再分别加入正辛醇

饱和的水溶液, pH 1.2 盐酸溶液, pH 2.0、4.0、5.5、6.8、7.0、7.4、8.0 的盐酸盐缓冲液, pH 9.0 的碳酸氢钠溶液 1 mL, 放入恒温振荡器中, 于 37 °C 振摇 24 h 平衡, 以 3 000 r/min 离心 30 min, 取下层水溶液, 注入液相色谱仪测定金丝桃苷的量。计算油水分配系数<sup>[4]</sup>。

$$P = (W_1/V_{\text{油}}) / (W_2/V_{\text{水}})$$

P 为油水分配系数;  $W_1$  为末时油相中药量 (初始油相中药量—末时水相中药量);  $W_2$  为末时水相中药量;  $V_{\text{油}}$  和  $V_{\text{水}}$  分别为油相和水相的体积

## 2.2 金丝桃苷在体肠吸收研究

### 2.2.1 溶液配制

Krebs-Ringer 营养液 (简称 K 氏液, 调 pH 6.0): 取 CaCl<sub>2</sub> 0.37 g, 葡萄糖 1.4 g, 分别加少量蒸馏水使溶解, 再称取 NaCl 7.8 g、KCl 0.35 g、NaHCO<sub>3</sub> 1.37 g、NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 0.32 g、MgCl<sub>2</sub> 0.02 g, 加蒸馏水溶解后与溶解的 CaCl<sub>2</sub> 及葡萄糖混匀, 蒸馏水定容至 1 L, 再用 1 mol/L HCl 或 NaOH 调至 pH 值为 5.0、6.0、7.0、8.0。

金丝桃苷对照品贮备液: 精密称取金丝桃苷对照品 10.33 mg 于 50 mL 量瓶中, 甲醇超声溶解并稀释至刻度, 作为金丝桃苷对照品贮备液。

金丝桃苷原料贮备液: 精密称取金丝桃苷原料药 20 mg 于 10 mL 量瓶中, 甲醇超声溶解并稀释至刻度, 作为金丝桃苷原料药贮备液。

肠灌流液配制: 分别精密吸取金丝桃苷原料药贮备液 1、2、4 mL 于 200 mL 量瓶中, K 氏液溶解并稀释至刻度, 配制质量浓度为 5、10、20 μg/mL 的肠灌流液。

空白肠灌流液: K 氏液灌流液按下述“2.2.2”方法灌流并收集流出液, 用同样方法收集分离出的每个肠段流出液即得不同肠段空白灌流液。

**2.2.2 大鼠在体单向肠灌流试验**<sup>[5]</sup> 取禁食 12 h 的大鼠, 自由饮水, 称体质量, 10% 水合氯醛麻醉。沿腹中线打开腹腔, 分离出十二指肠、空肠、回肠和结肠, 均取约 10 cm 肠段两端插管, 用线扎紧, 37 °C 预热的生理盐水将肠内容物冲洗干净, 排净生理盐水。实验过程中分别取预热 37 °C 的低、中、高 3 个浓度的肠灌流液 200 mL, 先以 1.0 mL/min 的体积流量灌流 10 min, 再将体积流量调为 0.2 mL/min, 平衡 30 min 后, 于 30~60、60~90、90~120、120~150 min 时间段收集灌流液样品, 最后测量肠内径以及长度。收集液 3 000 r/min 离心 30

min 后, 经 0.45  $\mu\text{m}$  微孔滤膜滤过, 进样, 测定峰面积, 计算各个时间段灌流液样品中金丝桃苷的量。

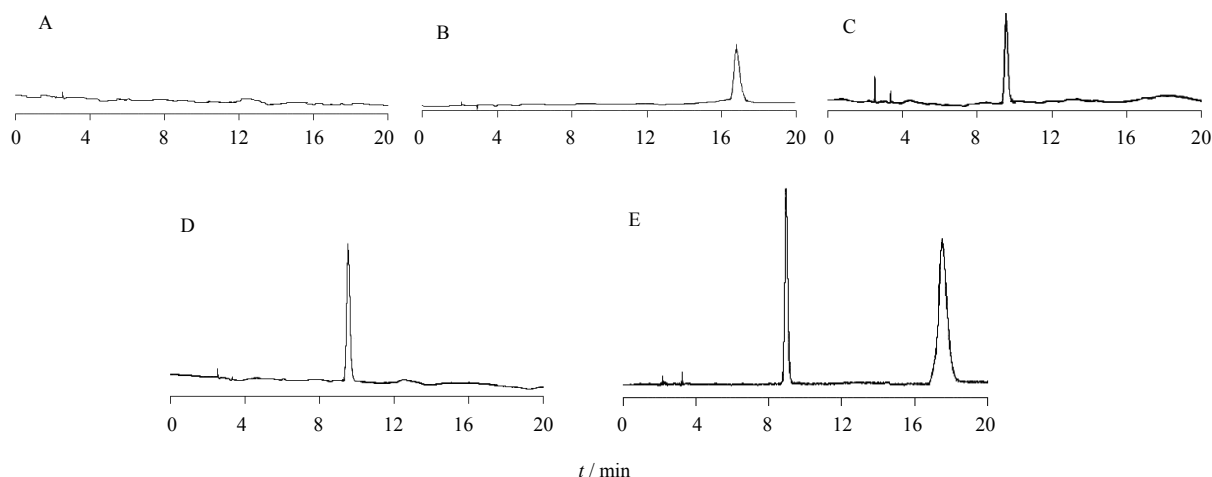
### 2.2.3 肠灌流液中金丝桃苷的测定

(1) 色谱条件: 同“2.1.1”项, 金丝桃苷和酚红的检测波长均为 360 nm。

(2) 系统适应性考察: 分别取空白肠灌流液、

空白肠灌流液加酚红 (14.12  $\mu\text{g/mL}$ )、空白肠灌流液加金丝桃苷对照品、空白肠灌流液加金丝桃苷原料药 (3.81  $\mu\text{g/mL}$ )、供试液 (含金丝桃苷 5.12  $\mu\text{g/mL}$ 、酚红 20.01  $\mu\text{g/mL}$ ), 进样, 在上述的色谱条件下进样测定, 色谱图见图 1。

(3) 标准曲线: 精密吸取金丝桃苷对照品储备



A-空白肠灌流液 B-空白肠灌流液加酚红 C-空白肠灌流液加金丝桃苷对照品 D-空白肠灌流液加金丝桃苷原料药 E-供试液  
A-blank intestine juice B-blank intestine juice with phenol red C-blank intestine juice with hyperoside reference substance  
D-blank intestine juice with hyperoside crude drug E-sample

图 1 金丝桃苷 HPLC 图

Fig. 1 HPLC chromatograms of hyperoside

液适量, 用 K 氏液稀释成质量浓度分别为 2.87、6.02、10.33、15.59、26.06、36.99  $\mu\text{g/mL}$  的一系列对照品溶液, 分别精密吸取各对照品溶液 10  $\mu\text{L}$  注入液相色谱仪, 记录峰面积, 以金丝桃苷的质量浓度 ( $\mu\text{g/mL}$ ) 为横坐标, 峰面积积分值为纵坐标进行线性回归, 得金丝桃苷的线性回归方程为  $Y=21\,388\,X-2\times 10^{-10}$ ,  $r^2=1.000\,0$ 。结果表明, 金丝桃苷在 2.87~36.99  $\mu\text{g/mL}$  和峰面积积分值之间呈良好的线性关系。用 K 氏液配制酚红 3.02、6.03、10.08、15.08、20.16、30.16  $\mu\text{g/mL}$  的一系列对照品溶液, 分别吸取 0.5 mL, 加入 1 mol/L NaOH 溶液 1 mL、K 氏液 3.5 mL, 混匀, 分别精密吸取各对照品溶液 10  $\mu\text{L}$  注入液相色谱仪, 记录峰面积, 以酚红的质量浓度 ( $\mu\text{g/mL}$ ) 为横坐标, 峰面积积分值为纵坐标进行线性回归, 得酚红的线性回归方程为  $Y=7\,348.3\,X+1\,499$ ,  $r^2=0.999\,2$ 。结果表明, 酚红在 3.00~30.16  $\mu\text{g/mL}$  和峰面积积分值之间呈良好的线性相关。

(4) 精密度试验: 精密吸取金丝桃苷对照品贮备液和酚红试液, 分别用空白肠灌流液配制成质量浓度

为低、中、高 3 个质量浓度的供试品溶液。同一样品, 以 1 d 内测定 6 次的峰面积结果和连续 6 d 测定的峰面积结果计算日内和日间精密度。金丝桃苷低、中、高 3 个质量浓度日内精密度的 RSD 分别为 1.73%、2.23%、0.63%; 日间精密度的 RSD 分别为 1.97%、1.43%、1.36%。酚红低、中、高 3 个质量浓度日内精密度的 RSD 分别为 2.50%、1.22%、0.84%; 日间精密度的 RSD 分别为 2.73%、1.15%、2.60%。

(5) 加样回收率试验: 在低、中、高 3 个质量浓度的金丝桃苷肠循环液中加入定量的对照品溶液后测定 ( $n=5$ ), 金丝桃苷和酚红的低、中、高 3 个质量浓度加样回收率分别为  $(94.93\pm 2.19)\%$ 、 $(97.74\pm 1.66)\%$ 、 $(94.93\pm 0.71)\%$ ;  $(96.04\pm 2.50)\%$ 、 $(99.26\pm 1.22)\%$ 、 $(98.05\pm 0.84)\%$ 。

2.2.4 金丝桃苷在不同 pH 值的 K 氏液中稳定性考察 分别用 pH 5.0、6.0、7.0、8.0 的 K 氏液配制浓度为 10  $\mu\text{g/mL}$  的金丝桃苷原料药溶液, 37  $^{\circ}\text{C}$  水浴下放置, 分别于 0、3 h 取样测定。计算降解残存率。

降解残存率 = 测得金丝桃苷浓度 / 初始金丝桃苷浓度

**2.2.5** 金丝桃苷在空白大鼠肠灌流液中稳定性考察  
取 pH 6.0 的空白肠灌流液配制含 10 μg/mL 的金丝桃苷原料药溶液, 37 °C 水浴恒温, 分别于 0、3 h 取样测定, 考察金丝桃苷在空白肠灌流液中的稳定性。

**2.2.6** 数据分析<sup>[6]</sup> 采用酚红法, 在体大鼠单向灌流液试验中所测得的出口处金丝桃苷浓度用公式 (1) 校正。

$$C_{out (corrected)} = \frac{C_{out} \cdot PR_{in}}{PR_{out}} \quad (1)$$

$PR_{in}$ 、 $PR_{out}$  分别为入口和出口处的酚红浓度,  $C_{out (corrected)}$  和  $C_{out}$  分别为出口校正后金丝桃苷浓度和实测金丝桃苷的浓度  
金丝桃苷的有效渗透系数 ( $P_{eff}$ ) 用公式 (2), 吸收速率参数 ( $K_a$ ) 用公式 (3) 计算。

$$P_{eff} = \frac{Q \ln(C_{in} / C_{out (corrected)})}{2\pi r L} \quad (2)$$

$$K_a = \frac{1 - C_{out (corrected)} / C_{in}}{\pi r^2 L} Q \quad (3)$$

$r$  和  $L$  分别指灌流肠段的内径和长度,  $Q$  为灌流体积流量,  $C_{in}$  为入口处金丝桃苷浓度

采用 SPSS 统计软件方差分析, 对实验数据进行统计分析, 组间比较采用单因素方差分析。

### 3 结果

#### 3.1 金丝桃苷油水分配系数测定

金丝桃苷在正辛醇-水中的分配系数为 2.71 ( $\log P=0.43$ ), 一般认为药物的最佳油水分配系数在  $-1 < \log P < 2$ <sup>[7]</sup>。金丝桃苷在不同的 pH 溶液中油水分配系数见图 2。可知, 金丝桃苷在正辛醇-水中分配系数随着溶液 pH 值增大而降低。

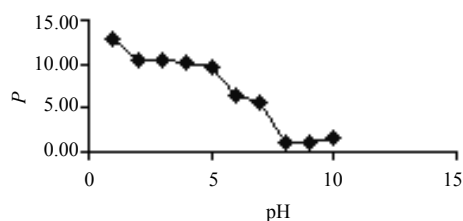


图 2 金丝桃苷在 37 °C 条件下正辛醇-缓冲液中的油水分配系数

Fig. 2 Oil/water partition coefficients of hyperoside in *n*-octanol/buffer solution system at 37 °C

#### 3.2 稳定性考察

**3.2.1** 金丝桃苷在不同 pH 值的 K 氏液中稳定性  
10 μg/mL 的金丝桃苷在不同 pH 的 K 试液中的稳定

性结果见表 1。由表 1 可知, 金丝桃苷在 pH 6.0 的条件下稳定性最好。

**3.2.2** 金丝桃苷在空白大鼠肠灌流液中稳定性  
用 pH 6.0 的 K 氏液配制含 10 μg/mL 金丝桃苷药液, 考察在不同肠段的空白肠灌流液的稳定性, 结果见表 2。可知, 金丝桃苷在空白肠灌流液中 3 h 内基本稳定。

表 1 金丝桃苷在不同 pH 值的 K 氏液中的稳定性  
( $\bar{x} \pm s, n=3$ )

Table 1 Stability of hyperoside in Krebs-Ringer solution with different pH values ( $\bar{x} \pm s, n=3$ )

| pH | 3 h 降解残存率 / % |
|----|---------------|
| 5  | 51.10 ± 1.03  |
| 6  | 86.10 ± 0.97  |
| 7  | 70.00 ± 0.51  |
| 8  | 70.60 ± 1.12  |

表 2 金丝桃苷在空白大鼠肠灌流液中稳定性  
( $\bar{x} \pm s, n=3$ )

Table 2 Stability of hyperoside in blank intestinal perfusate solution of rats ( $\bar{x} \pm s, n=3$ )

| 肠 段  | 3 h 降解残存率 / % |
|------|---------------|
| 十二指肠 | 93.66 ± 0.14  |
| 空肠   | 98.89 ± 1.03  |
| 回肠   | 97.85 ± 2.17  |
| 结肠   | 98.27 ± 2.34  |

#### 3.3 金丝桃苷大鼠在体肠吸收试验结果

**3.3.1** 不同质量浓度金丝桃苷在不同肠段的吸收参数  
低、中、高 3 个质量浓度的金丝桃苷在不同肠段的吸收参数见表 3。对各个肠段的吸收参数进行  $t$  检验分析, 结果显示, 不同质量浓度金丝桃苷吸收不具有显著性差异 ( $P>0.05$ )。同一质量浓度下金丝桃苷在各肠段均有较好吸收, 金丝桃苷  $P_{eff}$  依次为: 十二指肠>空肠>结肠>回肠, 并且十二指肠的  $P_{eff}$  与回肠具有显著性差异 ( $P<0.05$ )。

**3.3.2** P-糖蛋白(P-gp)对金丝桃苷吸收的影响  
取 pH 6.0 的 20 μg/mL 金丝桃苷溶液 (含 100 μmol/L 盐酸维拉帕米) 为灌流液, 考察金丝桃苷的吸收是否受到 P-gp 外排作用的影响, 结果见表 4。对结果进行  $t$  检验分析, 金丝桃苷的  $P_{eff}$  差异无显著性差异 ( $P>0.05$ ), 提示金丝桃苷可能不是 P-gp 的底物。

#### 4 讨论

本实验选择单向肠灌流模型, 因为单向肠灌流模型以较低的体积流量在较短时间内进行灌流, 不

表 3 不同质量浓度的金丝桃苷在不同肠段的吸收参数 ( $\bar{x} \pm s, n = 6$ )Table 3 Absorption parameters of different concentration of hyperoside in different intestinal segments ( $\bar{x} \pm s, n = 6$ )

| $\rho / (\text{mg} \cdot \text{L}^{-1})$ |    | $K_a / (\times 10^{-3} \text{ min}^{-1})$ |           |           |           | $P_{\text{eff}} / (\times 10^{-3} \text{ cm} \cdot \text{min}^{-1})$ |           |           |           |
|------------------------------------------|----|-------------------------------------------|-----------|-----------|-----------|----------------------------------------------------------------------|-----------|-----------|-----------|
|                                          |    | 十二指肠                                      | 空肠        | 回肠        | 结肠        | 十二指肠                                                                 | 空肠        | 回肠        | 结肠        |
| 金丝桃苷                                     | 5  | 0.65±0.18                                 | 0.87±0.38 | 0.95±0.27 | 0.55±0.14 | 0.61±0.33                                                            | 0.56±0.72 | 0.34±0.33 | 0.44±0.43 |
|                                          | 10 | 0.30±0.09                                 | 0.33±0.17 | 0.35±0.19 | 0.42±0.24 | 0.40±0.17                                                            | 0.30±0.18 | 0.35±0.13 | 0.38±0.18 |
|                                          | 20 | 0.45±0.05                                 | 0.54±0.09 | 0.44±0.16 | 0.41±0.17 | 0.39±0.05                                                            | 0.37±0.05 | 0.27±0.09 | 0.31±0.09 |

表 4 加入 P-gp 抑制剂后金丝桃苷的吸收参数 ( $\bar{x} \pm s, n = 6$ )Table 4 Absorption parameters of hyperoside inhibited by P-gp ( $\bar{x} \pm s, n = 6$ )

| 组 别         | $K_a / (\times 10^{-3} \text{ min}^{-1})$ |           |           |           | $P_{\text{eff}} / (\times 10^{-3} \text{ cm} \cdot \text{min}^{-1})$ |           |           |           |
|-------------|-------------------------------------------|-----------|-----------|-----------|----------------------------------------------------------------------|-----------|-----------|-----------|
|             | 十二指肠                                      | 空肠        | 回肠        | 结肠        | 十二指肠                                                                 | 空肠        | 回肠        | 结肠        |
| 金丝桃苷        | 0.30±0.09                                 | 0.33±0.17 | 0.35±0.19 | 0.42±0.24 | 0.40±0.17                                                            | 0.30±0.18 | 0.34±0.33 | 0.34±0.43 |
| 金丝桃苷+盐酸维拉帕米 | 0.84±0.34                                 | 0.72±0.28 | 0.31±0.09 | 0.33±0.06 | 1.00±0.65                                                            | 0.70±0.32 | 0.22±0.21 | 0.36±0.25 |

易造成肠黏膜损伤。同时利用加入不被肠道吸收的酚红对肠道本身水分吸收和排泄导致供试液体积变化的校正,减少测定值的误差。在选择肠灌流液时,由于金丝桃苷属于弱酸性物质,在碱性条件下不稳定,而十二指肠至结肠的 pH 值变化在 5~8,所以本实验对金丝桃苷灌流液进行不同 pH 值下稳定性考察,发现金丝桃苷在 pH 6.0 的 K 氏液中最稳定,接着考察了 pH 6.0 的金丝桃苷在空白肠灌流液中的稳定性,结果显示金丝桃苷在各肠段稳定性均较好,所以最终选择 pH 6.0 的金丝桃苷肠灌流液。

根据药物油水分配系数可以预测其在肠段中吸收的情况。可以用来表达药物吸收阶段的跨膜吸收能力以及某些药理活性。当  $\log P < -2$  时化合物不能穿过脂质膜,当  $\log P > 3$  时水溶性太低,更难吸收。因此药物的最佳  $P$  值范围为  $-1 < \log P < 2$ <sup>[7]</sup>。体内胃肠道 pH 值一般在 1.4~8<sup>[8]</sup>,所以本实验考察了 pH 1~9 的油水分分配系数,结果显示金丝桃苷油水分配系数在上述 pH 值范围内均在最佳  $P$  值范围内。所测得的金丝桃苷的油水分分配系数  $\log P$  为 0.43,表明金丝桃苷易被吸收。用 ChemDraw 软件对金丝桃苷进行了  $\log P$  预测,其  $\log P$  值为 -1.39,同时对文献报道中的雷公藤甲素<sup>[2]</sup>、栀子苷<sup>[4]</sup>等油水分分配系数进行预测,结果显示预测值均比测得值低。随着 pH 增大,虽然油水分分配系数有所减少,但均在最佳  $P$  值范围内,根据此结果可以预测金丝桃苷在整个胃肠道均有较好的吸收。并且通过金丝桃苷大鼠在体肠吸收研究,结果验证了油水分分配系

数的预测。

药物胃肠道吸收研究可以为选择药物剂型提供指导,当某化合物在大鼠平均  $P_{\text{eff}}$  小于  $3 \times 10^{-6} \text{ cm/s}$  或大于  $2 \times 10^{-5} \text{ cm/s}$  时,可以预测该化合物在人体内分别为吸收差或吸收完全<sup>[9-10]</sup>。根据实验结果可知,金丝桃苷易被吸收,  $3 \times 10^{-6} \text{ cm/s} < \text{平均 } P_{\text{eff}} < 2 \times 10^{-5} \text{ cm/s}$ ,  $P_{\text{eff}}$  依次为十二指肠 > 空肠 > 结肠 > 回肠,表明金丝桃苷在大鼠体内能够吸收完全。药物在肠黏膜细胞中的转运主要包括:被动扩散、主动转运、促进扩散及胞饮作用。除被动扩散外,其他 3 种转运过程存在饱和和性<sup>[11]</sup>。本实验结果显示,金丝桃苷在不同质量浓度下  $K_a$  和  $P_{\text{eff}}$  不存在显著性差异 ( $P > 0.05$ ),说明金丝桃苷不存在自身浓度抑制作用,不存在高浓度饱和现象。考察 P-gp 抑制剂对金丝桃苷吸收的影响,结果显示加入 P-gp 抑制剂盐酸维拉帕米后与不加 P-gp 抑制剂比较,金丝桃苷的  $K_a$  和  $P_{\text{eff}}$  无显著性差异 ( $P > 0.05$ ),表明金丝桃苷可能不是 P-gp 的底物。根据本实验结果并结合金丝桃苷药理作用,可以在今后的制剂研究中考虑将其制成缓控释制剂,以延长金丝桃苷在肠道内停留时间,使其被较大程度吸收。

#### 参考文献

- [1] 吴义辉, 伍玉甜. 药物在辛醇-水体系分配系数的应用 [J]. 广东药学, 2000, 10(4): 12.
- [2] 薛 璟, 贾晓斌, 谭晓斌, 等. 雷公藤甲素表观油水分分配系数的测定及其对吸收预测的研究 [J]. 中国药杂志, 2009, 44(20): 1561-1563.

- [3] 张远杏, 武凤兰, 李玉珍. 莫索尼定的电离常数和分配系数的测定 [J]. 沈阳药科大学学报, 2001, 18(1): 37-39.
- [4] 张倩怡, 杜守颖, 陆 洋, 等. 栀子提取物中栀子甘油水分配系数及大鼠肠吸收动力学研究 [J]. 中国中药杂志, 2009, 34(14): 1840-1844.
- [5] 杜 秋, 狄留庆, 单进军, 等. 在体单向肠灌流模型研究瑞香素的大鼠肠吸收特性 [J]. 药学学报, 2009, 44(8): 922-926.
- [6] 陈新民, 李俊松, 李 文, 等. 五味子有效成分的大鼠在体单向灌流肠吸收 [J]. 药理学, 2010, 45(5): 652-658.
- [7] Abraham D J. *Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery* [M]. 6th ed. New Zealand: John Wiley & Sons Inc., 2003.
- [8] Dressman J B, Amidon G L, Reppas C, *et al.* Dissolution testing as a prognostic tool for oral drug absorption: Immediate release dosage forms [J]. *Pharm Res*, 1998, 15(1): 11-22.
- [9] Fagerholm U, Johansson M, Lennernas H. Comparison between permeability coefficients in rat and human jejunum [J]. *Pharm Res*, 1996, 13(9): 336-342.
- [10] 朱容慧, 赵军宁, 毕岳琦, 等. 中药肠吸收动力学的研究进展 [J]. 药物评价研究, 2010, 33(1): 25-29.
- [11] 游 剑, 李青坡, 于英伟, 等. 运用单向灌流模型研究莪术油中三成分对大鼠在体肠的吸收 [J]. 药理学, 2004, 39(10): 849-853.

## 欢迎订阅《中草药》杂志 1996—2009 年增刊

为了扩大学术交流, 提高新药研究水平, 经国家新闻出版主管部门批准, 我部从1996年起, 每年出版增刊一册。

**1996年增刊:** 特邀了国内知名专家就中药新药研究的方向、法规及如何与国际接轨等热点问题撰文阐述。

**1997年增刊:** 包括紫杉醇的化学成分、提取工艺及组织培养等方面的科研论文, 并特邀国内从事紫杉醇研究的知名专家撰写综述文章, 充分反映了紫杉醇研究方面的新成果、新进展和新动态。

**1998年增刊:** 以当今国际研究的热点银杏叶为专论重点, 包括银杏叶的化学成分、提取工艺、质量控制、药理作用及临床应用等方面, 充分反映了国内银杏叶开发研究方面的新成果、新进展和新动态。

**1999年增刊:** 为“庆祝《中草药》杂志创刊30周年”会议论文集, 特邀中国工程院院士、国家药品监督管理局药品评审中心及知名专家就中药新药研究热点问题撰写了综述文章。

**2000年增刊:** 以“中药新理论、新剂型、新工艺和新技术”为主要内容。

**2001年增刊:** 特邀了中国工程院院士、专家就加快中药现代化的进程, 我国入世后中药产业的发展新对策及西部药用植物资源的保护、开发和利用等撰写综述文章。

**2002年增刊:** 以“中药现代化”和“中药指纹图谱”为主要内容。

**2003—2008年增刊:** 包括中药创新药物开发的思路和方法、中药现代化研究、中药知识产权保护、中药专利的申请及中药走向国际等热点内容。

**2009年增刊:** 为庆祝“《中草药》杂志创刊40周年”和“《中草药》英文版(*Chinese Herbal Medicines*, CHM)创刊”, 以中药创新药物开发的思路和方法、活性天然产物的发现及其作用机制研究、中药代谢组学研究、生药学研究、中药的安全性评价和不良反应监控、中药新药审评法规的最新进展、中药知识产权保护和专利的申请、民族药研究为主要内容; 学术水平高, 内容丰富, 信息量大。

以上各卷增刊选题广泛、内容新颖、学术水平高、科学性强, 欢迎广大读者订阅。以上增刊为我部自办发行, 邮局订阅《中草药》不含增刊, 但能提供订阅凭证者, 购买增刊7折优惠, 款到寄刊。

地址: 天津市南开区鞍山西道308号

邮编: 300193

网址: [www.tiprpress.com](http://www.tiprpress.com); [www.中草药杂志社.中国](http://www.中草药杂志社.中国)

电话: (022)27474913 23006821

传真: (022)23006821

E-mail: [zcy@tiprpress.com](mailto:zcy@tiprpress.com)

《中草药》杂志编辑部