

• 药理与临床 •

痰热清注射液中主要活性成分在大鼠体内的药动学研究

胡杰利¹, 刘绍勇², 张振华², 易月², 张基¹, 刘晓东^{1*}

1. 中国药科大学药学院 药物代谢动力学重点实验室, 江苏 南京 210009

2. 上海凯宝药业股份有限公司, 上海 201401

摘要: **目的** 研究痰热清注射液在大鼠体内药动学特征。**方法** 以痰热清注射液中的主要活性成分黄芩苷、熊去氧胆酸和鹅去氧胆酸的血液浓度经时过程, 表征痰热清注射液在大鼠体内药动学特征。大鼠单次 iv 给予 (1.25、2.5、5.0 mL/kg) 或多次 iv 给予 (5.0 mL/kg) 痰热清注射液, LC-UV 法测定黄芩苷的血药浓度, LC-MS 法测定熊去氧胆酸和鹅去氧胆酸的血药浓度。采用 WinNonlin 6.3 软件计算药动学参数。**结果** 单次 iv 痰热清注射液 2.5 mL/kg 后, 黄芩苷、熊去氧胆酸和鹅去氧胆酸的 $t_{1/2}$ 分别为 (48.19±12.74)、(56.19±33.33)、(109.96±58.39) min; AUC_{0-6h} 分别为 (1 718.02±656.49)、(1 150.83±371.53)、(541.52±403.69) $\mu\text{g}\cdot\text{min/mL}$; 给药量在 1.25~5.0 mL/kg 时, 3 种成分的 $t_{1/2}$ 无剂量相关性, 黄芩苷和熊去氧胆酸的 AUC_{0-6h} 均与剂量呈良好的线性关系 ($r>0.99$), 而鹅去氧胆酸的 AUC_{0-6h} 与剂量呈正相关性。多次给予痰热清注射液 5.0 mL/kg 后, 黄芩苷、熊去氧胆酸和鹅去氧胆酸的 AUC_{0-6h} 分别为 (2 872.37±476.45)、(3 339.63±939.94)、(1 241.29±408.38) $\mu\text{g}\cdot\text{min/mL}$; 蓄积常数分别为 83.3%、118.5%、168.0%。**结论** 单次给予痰热清注射液 1.25~5.0 mL/kg 后, 黄芩苷和熊去氧胆酸在大鼠体内的消除过程是线性的, 而鹅去氧胆酸可能是线性的。多剂量 iv 后, 黄芩苷和熊去氧胆酸的血药浓度无明显蓄积现象, 而鹅去氧胆酸有一定的蓄积倾向。

关键词: 痰热清注射液; 黄芩苷; 熊去氧胆酸; 鹅去氧胆酸; 药动学; 血药浓度

中图分类号: R969.1

文献标志码: A

文章编号: 0253-2670(2013)13-1779-07

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2013.13.015

In vivo pharmacokinetics of major bioactive components from Tanreqing Injection in rats

HU Jie-li¹, LIU Shao-yong², ZHANG Zhen-hua², YI Yue², ZHANG Ji¹, LIU Xiao-dong¹

1. Key Laboratory of Drug Metabolism and Pharmacokinetics, School of Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China

2. Shanghai Kaibao Pharmaceutical Co., Ltd., Shanghai 201401, China

Abstract: **Objective** To investigate the *in vivo* pharmacokinetic characteristics of Tanreqing Injection in rats. **Methods** Using baicalin (BC), ursodeoxycholic acid (UDCA), and chenodeoxycholic acid (CDCA) in Tanreqing Injection as biomarkers to characterize the *in vivo* pharmacokinetics. Rats were received an iv administration of Tanreqing Injection in single dose (1.25, 2.5, and 5.0 mL/kg) or multiple doses (5.0 mL/kg), and the blood concentration of BC was determined using LC-UV method, and the concentration of UDCA and CDCA was determined using LC-MS method. The pharmacokinetic parameters were analyzed by WinNonlin 6.3 software. **Results** After a single iv administration of Tanreqing Injection (2.5 mL/kg) to rats, the values of $t_{1/2}$ for BC, UDCA, and CDCA were (48.19±12.74), (56.19±33.33), and (109.96±58.39) min, and AUC_{0-6h} were (1 718.02±656.49), (1 150.83±371.53), and (541.52±403.69) $\mu\text{g}\cdot\text{min/mL}$. Within the tested dose range from 1.25 to 5.0 mL/kg, the values of $t_{1/2}$ for the three major bioactive components were not affected by the dose, and AUC_{0-6h} for BC and UDCA showed a good linearity to the dosage ($r>0.99$), but AUC_{0-6h} of CDCA was positively correlated with the dosage. After multiple iv administration of Tanreqing Injection (5.0 mL/kg), the

收稿日期: 2012-11-07

基金项目: 国家重点基础研究发展计划 (“973” 计划) (2011CB505300, 2011CB505303); 江苏省高等学校优秀科技创新团队资助项目

作者简介: 胡杰利 (1987—), 女, 安徽阜阳人, 在读硕士研究生, 研究方向为中药药物代谢动力学。

Tel: (025)83271006 Fax: (025)83271060 E-mail: jerry2006tom@gmail.com

*通信作者 刘晓东 Tel: (025)83271006 E-mail: xdlu@cpu.edu.cn

values of AUC_{0-6h} for BC, UDCA, and CDCA were $(2\,872.37 \pm 476.45)$, $(3\,339.63 \pm 939.94)$, and $(1\,241.29 \pm 408.38)$ $\mu\text{g}\cdot\text{min}/\text{mL}$, and the accumulation index values were 83.3%, 118.5%, and 168.0%, respectively. **Conclusion** The elimination of BC and UDCA after single iv administration ($1.25\text{--}5.0$ mL/kg) is linear, and CDCA is probably linear after the administration. There is no significant accumulation in blood concentration for BC and UDCA, but CDCA has a tendency of accumulation after the multiple injection.

Key words: Tanreqing Injection; baicalin; ursodeoxycholic acid; chenodeoxycholic acid; pharmacokinetics; blood concentration

痰热清注射液具有清热解毒、化痰镇惊的作用,临床上用于风温肺热病属痰热阻肺证,对肺炎早期、急性支气管炎、慢性支气管炎急性发作及上呼吸道感染属上述证候者的疗效确切,临床用药安全,不易产生抗药性^[1-3]。该处方以黄芩为君药,熊胆粉和山羊角合为臣药,金银花为佐药,连翘为使药,5味药相配,共奏清热化痰、解毒利胆之功效。

痰热清注射液主要活性成分是黄芩苷、熊去氧胆酸和鹅去氧胆酸,质量分数分别为6.1、6.6、1.1 mg/mL。本实验iv给予大鼠痰热清注射液,以处方中上述3个主要活性成分的血药浓度经时过程研究痰热清注射液在大鼠体内的药动学特征,为痰热清注射液的临床合理用药及代谢研究提供实验依据。

1 材料

1.1 药品与试剂

痰热清注射液(批号110212),上海凯宝药业有限公司提供,10 mL/支;黄芩苷(批号110715-201016)、熊去氧胆酸(批号110755-9003)、鹅去氧胆酸(批号110806-200704)、内标芦丁(批号110080-200707)、双氯芬酸(批号110334-200302)对照品,质量分数>99%,均购于中国药品生物制品检定所。甲醇、乙腈,色谱纯,德国Merck公司;其余试剂均为市售分析纯。

1.2 动物

SD大鼠,雌雄各半,体质量 (190 ± 10) g,上海西普尔-必凯实验动物有限公司提供,合格证号:SCXK(沪)2008-0016。

1.3 仪器

LC-20ADVP 高效液相色谱仪、SPD-20A 紫外检测器、LC-MS2020 液相色谱-质谱联用仪、ESI 离子源,日本岛津公司;Milli-Q Gradient A10 超纯水器,美国Millipore公司;SPD-2010-230 台式真空浓缩仪、Sorvall Stratos 台式高速冷冻离心机,美国Thermo公司;5810R 高速离心机,德国Eppendorf公司;Vortex-2 旋涡混合器,美国Scientific Industries公司。

2 方法

2.1 给药及样品采集

2.1.1 大鼠内源性胆酸的时间节律性检测 取大鼠6只,雌雄各半,实验前禁食12 h,自由饮水。从9:00~21:00,每隔2 h从眼底静脉丛取血150 μL ,置肝素化的Eppendorf管中,4 000 r/min离心10 min,分离血浆,置 -20 $^{\circ}\text{C}$ 冰箱保存待测。

2.1.2 痰热清注射液药动学参数检测

(1) 单次给药药动学参数检测 大鼠实验前禁食12 h,自由饮水。取大鼠18只,随机分为痰热清注射液低、中、高剂量(1.25、2.5、5.0 mL/kg)组,iv给药。各组分别于给药前及给药后5、10、15、20、30、60、120、240、360 min从眼底静脉丛取血150 μL ,处理过程同“2.1.1”项。

(2) 多次给药药动学参数检测 大鼠实验前处理同(1)。取大鼠12只,随机分为对照组和给药组,每组6只,雌雄各半。给药组每天早晚2次ip痰热清注射液5.0 mL/kg,连续7 d;对照组大鼠ip生理盐水,最后1次iv生理盐水。第8天2组均iv 5.0 mL/kg痰热清注射液。血样采集及处理同(1)。

2.2 色谱条件

2.2.1 测定血浆样品中黄芩苷的HPLC-UV色谱条件^[4] 色谱柱为Waters Symmetry C₁₈ (150 mm $\times$ 4.6 mm, 5 μm);流动相水相(A)为5 mmol/L磷酸二氢钠(含0.05%磷酸),有机相(B)为乙腈;体积流量1.5 mL/min;柱温40 $^{\circ}\text{C}$;紫外检测波长276 nm;进样量20 μL 。梯度洗脱程序:0~2 min, 85% A; 2~3 min, 76% A; 3~10 min, 76% A; 10~11 min, 40% A; 11~13.5 min, 40% A; 13.5~16 min, 85% A; 16~19 min, 85% A平衡色谱柱。

2.2.2 测定血浆样品中熊去氧胆酸和鹅去氧胆酸的LC-MS色谱条件^[5] 色谱柱为Waters Atlantis T3 (150 mm $\times$ 2.1 mm, 5 μm);预柱为Phenomenex Security Guard Cartridges C₁₈ (4.0 mm $\times$ 2.0 mm);流动相为甲醇-水(含1 mmol/L乙酸铵、0.01%甲酸)(24:76),等度洗脱;体积流量0.2 mL/min;柱温40 $^{\circ}\text{C}$;进样量5 μL 。

2.2.3 LC-MS 质谱条件 离子化方式为 ESI; 扫描方式为 SIM; 离子模式为负离子; 检测离子: 熊去氧胆酸 $[M-H]^-$ 为 m/z 391.05, 鹅去氧胆酸 $[M-H]^-$ 为 m/z 391.05, 内标双氯芬酸 $[M-H]^-$ 为 m/z 293.80; 加热块温度 350 °C; DL 管温度 250 °C; 干燥气体积流量 10.0 L/min; 雾化气体积流量 1.5 L/min, 接口电压 -4.5 kV。

2.3 对照品溶液的制备

精密称取黄芩苷、熊去氧胆酸、鹅去氧胆酸等对照品各适量, 用甲醇配制成混合对照品溶液, 三者的质量浓度均为 0.6 mg/mL。

2.4 内标溶液的配制

精密称取内标芦丁、双氯芬酸对照品各适量, 用甲醇配制成 1.0 mg/mL 贮备液, 临用时用甲醇分别稀释到 25、4 μ g/mL。

2.5 血浆样品处理^[6]

取痰热清注射液给药后 1 h 血浆样品 50 μ L, 加混合内标 10 μ L (双氯芬酸 4 μ g/mL, 芦丁 25 μ g/mL)

混匀后, 加甲醇-醋酸乙酯-甲酸 (50:50:1) 混合溶剂 900 μ L, 涡旋 10 min, 18 000 r/min 离心 2 次, 每次 10 min, 取 800 μ L 上清 45 °C 真空浓缩挥干, 甲醇-水 (1:1) 100 μ L 复溶, 涡旋 5 min, 18 000 r/min 离心 2 次, 每次 10 min, 取 20 μ L 上清进样, LC-UV 法测定黄芩苷的量, 取 5 μ L 上清 LC-MS 进样测定熊去氧胆酸和鹅去氧胆酸的量。

2.6 方法学考察

2.6.1 专属性和基质效应实验 在本实验条件下, 大鼠血浆样品和内标能较好地分离, 血浆中内源性物质与其他药物代谢物不干扰测定, 基线噪音小, 表明该方法专属性较好。熊去氧胆酸、鹅去氧胆酸及内标双氯芬酸的基质效应为 85%~115%, 表明 2 种胆酸和内标无明显基质效应, 符合生物样本的 LC-MS 法测定。LC-UV 测定黄芩苷及内标芦丁的保留时间分别为 9.2、5.6 min (图 1)。LC-MS 测定熊去氧胆酸、鹅去氧胆酸及内标双氯芬酸的保留时间分别为 6.2、14.3、5.3 min (图 2)。

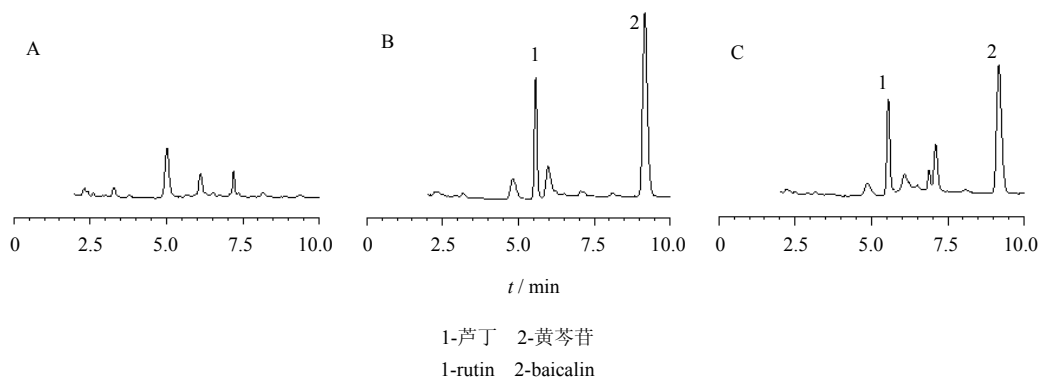


图 1 空白血浆 (A)、空白血浆+芦丁 (内标) + 黄芩苷对照品 (B) 和给药后 1 h 血浆样品 (C) 的 HPLC 图
Fig. 1 HPLC chromatograms of bank plasma (A), blank plasma + rutin (IS) + BC reference substance (B), and plasma sample 1 h after iv administration (C)

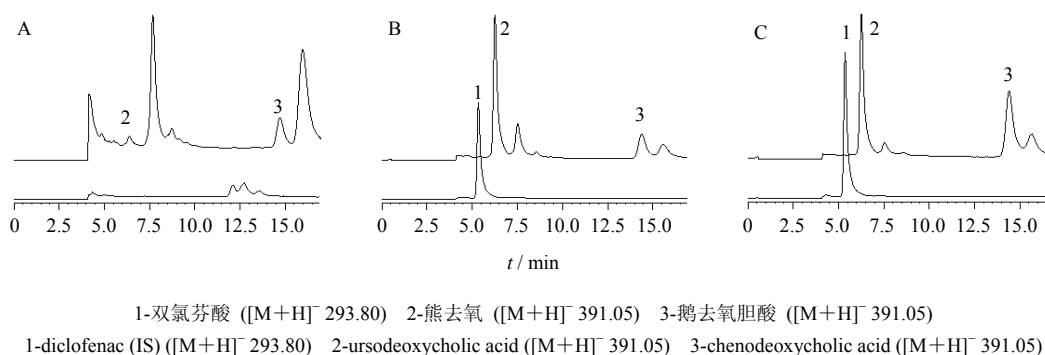


图 2 空白血浆 (A)、空白血浆+双氯芬酸 (内标)+熊去氧胆酸与鹅去氧胆酸混合对照品 (B) 和给药后 1 h 血浆样品 (C) 的 LC-MS 图
Fig. 2 LC-MS chromatograms of bank plasma (A), blank plasma + diclofenac (IS) + mixed reference substances of UDCA and CDCA (B), plasma sample 1 h after iv administration (C)

2.6.2 标准曲线的绘制 取大鼠空白血浆 40 μL ，加入不同质量浓度的对照品黄芩苷、熊去氧胆酸和鹅去氧胆酸 10 μL ，使质量浓度分别为 0、0.078、0.156、0.312、0.625、1.250、2.500、5.000、10.000、20.000 $\mu\text{g/mL}$ ，按“2.5”项下方法处理，用对照品峰面积与内标峰面积比值 (Y) 对血药浓度 (X) 作线性回归。黄芩苷、熊去氧胆酸和鹅去氧胆酸均在 0.078~20.000 $\mu\text{g/mL}$ 具有良好的线性关系，定量下限为 0.078 $\mu\text{g/mL}$ 。回归方程分别为：黄芩苷 $Y=1.890\ 8\ X+0.022\ 3$ ；熊去氧胆酸 $Y=1.703\ 1\ X-0.072\ 3$ ；鹅去氧胆酸 $Y=2.130\ 4\ X+0.013\ 2$ 。

2.6.3 稳定性试验 血浆样品室温放置 24 h， $-20\ ^\circ\text{C}$ 反复冻融 3 次； $-20\ ^\circ\text{C}$ 冷冻放置 1 个月。结果表明血浆样品在储存及测定过程中均稳定。进样器放

置 24 h 样品无明显变化。对照品溶液及储备液在甲醇溶剂中很稳定，3 个月内无显著变化。

2.6.4 准确度、精密度和回收率试验 分别配制含黄芩苷 0.312、2.500、10.000 $\mu\text{g/mL}$ ，含熊去氧胆酸或鹅去氧胆酸 0.156、1.250、10.000 $\mu\text{g/mL}$ 的 3 种对照品溶液，按“2.5”项处理，记录对照品峰面积与内标峰面积比值。根据当日标准曲线方程计算质量浓度，测得的质量浓度与加入质量浓度的比值即为准确度。在批内和批间精密度试验中，对 3 个质量浓度各做 5 份样品，测得黄芩苷、熊去氧胆酸和鹅去氧胆酸 3 个质量浓度的批内和批间相对标准偏差 (RSD)。按照“2.5”项处理 3 个质量浓度的含药血浆，并将对应质量浓度的对照品挥干复溶后进样分析，计算提取回收率。结果见表 1。

表 1 痰热清注射液中黄芩苷、熊去氧胆酸、鹅去氧胆酸的提取回收率、批内和批间的精密度和准确度 ($\bar{x} \pm s, n=5$)

Table 1 Extraction recovery, inter- and intra-batch precision, and accuracy of three active components in Tanreqing Injection ($\bar{x} \pm s, n=5$)

分析物	$\rho / (\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1})$	回收率 / %	批间		批内	
			精密度 / %	RSD / %	精密度 / %	RSD / %
黄芩苷	0.312	61.70 $\pm$ 10.66	96.1	16.9	103.5	8.9
	2.500	58.57 $\pm$ 6.23	99.8	11.7	100.7	3.5
	10.000	63.36 $\pm$ 8.23	94.2	7.3	95.9	5.4
熊去氧胆酸	0.156	80.59 $\pm$ 4.37	100.2	2.3	98.7	9.8
	1.250	72.51 $\pm$ 1.69	100.1	4.3	99.1	4.3
	10.000	63.94 $\pm$ 1.49	92.7	3.7	92.0	4.7
鹅去氧胆酸	0.156	78.54 $\pm$ 7.84	101.8	4.2	100.0	7.5
	1.250	78.35 $\pm$ 7.52	97.7	6.7	95.0	3.9
	10.000	67.65 $\pm$ 3.04	91.8	4.1	92.4	3.5

2.7 数据处理与统计学分析

采用 WinNonlin 6.3 软件对大鼠体内的药时曲线进行非房室模型拟合，并采用 SPSS 17.0 软件对多次给药和单次给药间的药动力参数进行比较。

3 结果

3.1 大鼠内源性胆酸的时间节律性

由于熊去氧胆酸和鹅去氧胆酸也为内源性物质，其血浆水平存在时间节律性，因此首先考察这 2 种胆酸在正常大鼠体内的时间节律性^[7]。选取内源性胆酸水平较低的时间段进行实验，以尽量减少其对痰热清注射液中熊去氧胆酸和鹅去氧胆酸在大鼠体内药动学过程的干扰。结果表明，大鼠内源性胆酸血药浓度呈现时间节律性，上午略高，下午有所下降，但个体差异性较大 (图 3)。熊去氧胆酸血

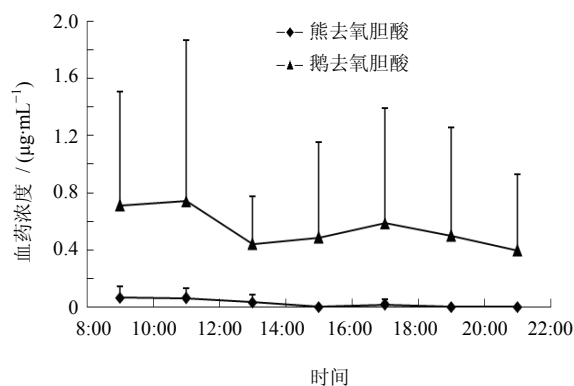


图 3 大鼠内源性熊去氧胆酸和鹅去氧胆酸血药浓度-时间曲线 ($\bar{x} \pm s, n=6$)

Fig. 3 Concentration-time profiles of endogenous UDCA and CDCA ($\bar{x} \pm s, n=6$)

药浓度较低, 15:00 以后其绝大部分在定量限以下; 鹅去氧胆酸血药浓度高于熊去氧胆酸, 13:00 以后有所下降。因此选取内源性胆酸浓度较低的时间段(下午 13:00 后)进行胆酸的药动力学研究。

3.2 痰热清注射液单次给药的药动力学分析

大鼠单次 iv 给予痰热清注射液 1.25、2.5、5.0 mL/kg 后, 3 个主要活性成分的 $t_{1/2}$ 较短, 在 1~2 h, 3 个质量浓度间的 $t_{1/2}$ 接近, 分布容积 (V_d) 较小, 表明药物主要分布在血液中。黄芩苷和熊去氧胆酸的 AUC_{0-6h} 与质量浓度间呈明显的线性关系 ($r > 0.99$), 说明在实验质量浓度范围内, 大鼠 iv 痰热清注射液后这 2 个成分在体内的消除过程是线性的。鹅去氧胆酸的 AUC_{0-6h} 与剂量呈正相关, 说明在实验质量浓度范围内, 大鼠 iv 痰热清注射液后该成分在体内的消除过程可能是线性的。黄芩苷、熊去氧胆酸和鹅去氧胆酸的平均血药浓度-时间曲线见图 4, 主要药动力学参数见表 2。

3.3 痰热清注射液多次给药的药动力学分析

大鼠多次 iv 痰热清注射液后, 黄芩苷、熊去氧

胆酸的 $AUC_{0-\tau}$ 与对照组的 $AUC_{0-\infty}$ 间无统计学差异, 蓄积常数 ($AUC_{0-\tau}/AUC_{0-\infty}$) 分别为 83.3%、118.5%。而鹅去氧胆酸的 $AUC_{0-\infty}$ 与 $AUC_{0-\tau}$ 间差异显著 ($P < 0.05$), 蓄积常数为 168.0%。单次给药与多长给药间相比, 黄芩苷的 $t_{1/2}$ 和 V_d 、鹅去氧胆酸的 AUC_{0-6h} 、清除率 (CL)、 V_d 差异显著 ($P < 0.01$), 而黄芩苷、熊去氧胆酸和鹅去氧胆酸的其他药动力学参数无显著差异。结果见表 3。

4 讨论

由于胆酸结构中缺乏共轭双键系统, 紫外吸收很弱, 在未进行衍生化反应的情况下, HPLC-UV 无法直接测定其血浆中的量。为此, 本实验建立了 LC-MS 方法测定熊去氧胆酸和鹅去氧胆酸在大鼠体内的血药浓度。LC-UV 法测定血浆中黄芩苷的血药浓度。

大鼠单次 iv 痰热清注射液 2.5 mL/kg (相当于 iv 黄芩苷 15.25 mg/kg) 后, 黄芩苷 $t_{1/2}$ 为 48.2 min, 而文献中报道 iv 黄芩苷 16.50 mg/kg 的 $t_{1/2}$ 为 7.2 min^[8]。大鼠单次 iv 痰热清注射液后, 在 1.25~5.0 mL/kg, 鹅去氧胆酸 AUC_{0-6h} 与剂量呈正相关性, 而非线性关系, 因此其在大鼠体内的消除可能是线性的。这可能与内源性胆酸的个体差异性有关, 也可能是由于熊去氧胆酸和鹅去氧胆酸是同分异构体, 存在协同转运现象, 随着给药量的增加, 熊去氧胆酸促进鹅去氧胆酸消除的缘故。因此, 需要进一步研究这 2 种胆酸的药动力学关系。

与单次给药相比, 大鼠多次给予痰热清注射液后, 血浆中黄芩苷和熊去氧胆酸水平无明显蓄积, 而鹅去氧胆酸的 AUC_{0-6h} 表明其有蓄积的倾向, 半衰期 $t_{1/2}$ 延长, CL 降低, 但是 V_d 降低, 可能是由于熊去氧胆酸影响鹅去氧胆酸分布的原因。鹅去氧胆酸的 $t_{1/2}$ 约为熊去氧胆酸的 1.5 倍, 消除相对较慢, 长期给药存在一定的蓄积现象。第 8 天 iv 给药 6 h 后, 鹅去氧胆酸血药浓度接近内源性本底血药浓度, 因此长期给药虽然有一定蓄积现象, 但对于痰热清注射液长期给药的安全性无明显影响。黄芩苷 $t_{1/2}$ 延长, V_d 增加, 药物的消除减慢, 但是长期给药无明显蓄积现象, 可能是由于黄芩苷的 $t_{1/2}$ 相对较短 (1 h 左右)。

单次和多次 iv 给予痰热清注射液, 其主要有效成分黄芩苷、熊去氧胆酸和鹅去氧胆酸的药动力学过程未发现有雌雄差异。焦谷氨酸为山羊角中角蛋白水解后的一种氨基酸, 高浓度时有神经毒性, 可加

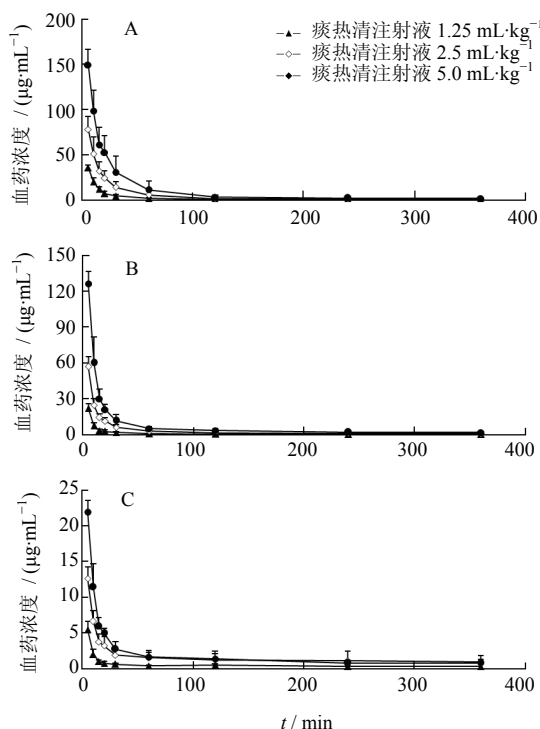


图 4 痰热清注射液单次 iv 给药后黄芩苷 (A)、熊去氧胆酸 (B)、鹅去氧胆酸 (C) 血药浓度-时间曲线 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

Fig. 4 Concentration-time profiles of BC (A), UDCA (B), and CDCA (C) in rats after single iv administration of Tanreqing Injection ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

表2 痰热清注射液单次 iv 给药后黄芩苷、熊去氧胆酸、鹅去氧胆酸在大鼠体内的主要药动学参数 ($\bar{x} \pm s, n=6$)Table 2 *In vivo* pharmacokinetic parameters of BC, UDCA, and CDCA in rats after single iv administration of Tanreqing Injection ($\bar{x} \pm s, n=6$)

分析物	参数	单位	痰热清注射液		
			1.25 mL·kg ⁻¹	2.5 mL·kg ⁻¹	5.0 mL·kg ⁻¹
黄芩苷	$C_{5\text{ min}}$	μg·mL ⁻¹	35.42±2.94	78.26±13.90	144.99±16.72
	$AUC_{0-6\text{ h}}$	μg·min·mL ⁻¹	580.09±144.36	1 718.02±656.49	3 579.72±1671.03
	$t_{1/2}$	min	50.39±10.06	48.19±12.74	49.32±11.93
	CL	L·kg ⁻¹ ·min ⁻¹	0.013±0.003	0.01±0.004	0.01±0.004
	V_d	L·kg ⁻¹	0.96±0.26	0.70±0.36	0.66±0.22
熊去氧胆酸	$C_{5\text{ min}}$	μg·mL ⁻¹	22.22±3.99	57.04±8.20	126.55±10.07
	$AUC_{0-6\text{ h}}$	μg·min·mL ⁻¹	349.29±54.95	1 150.83±371.53	2 372.93±636.11
	$t_{1/2}$	min	66.08±35.92	56.19±33.33	70.94±43.64
	CL	L·kg ⁻¹ ·min ⁻¹	0.023±0.004	0.02±0.004	0.01±0.004
	V_d	L·kg ⁻¹	2.14±1.17	1.10±0.52	1.48±1.32
鹅去氧胆酸	$C_{5\text{ min}}$	μg·mL ⁻¹	5.45±1.17	12.64±1.62	22.02±1.65
	$AUC_{0-6\text{ h}}$	μg·min·mL ⁻¹	180.00±52.63	541.52±403.69	626.81±205.18
	$t_{1/2}$	min	105.12±41.45	109.96±58.39	102.09±12.4
	CL	L·kg ⁻¹ ·min ⁻¹	0.007±0.004	0.01±0.004	0.01±0.003
	V_d	L·kg ⁻¹	1.06±0.63	1.06±0.81	1.22±0.43

表3 痰热清注射液多次 iv 给药后黄芩苷、熊去氧胆酸、鹅去氧胆酸在大鼠体内的主要药动学参数 ($\bar{x} \pm s, n=6$)Table 3 *In vivo* pharmacokinetic parameters of BC, UDCA, and CDCA in rats after multiple iv administration of Tanreqing Injection ($\bar{x} \pm s, n=6$)

分析物	参数	单位	对照	痰热清注射液
黄芩苷	$C_{5\text{ min}}$	μg·mL ⁻¹	132.27±24.72	131.495±21.028
	$AUC_{0-6\text{ h}}$	μg·min·mL ⁻¹	3 817.47±1386.33	2 872.37±476.45
	$t_{1/2}$	min	50.87±8.22	67.26±8.10**
	CL	L·kg ⁻¹ ·min ⁻¹	0.01±0.003	0.01±0.002
	V_d	L·kg ⁻¹	0.64±0.23	1.01±0.15**
熊去氧胆酸	$C_{5\text{ min}}$	μg·mL ⁻¹	137.10±39.59	140.77±16.33
	$AUC_{0-6\text{ h}}$	μg·min·mL ⁻¹	2 670.59±411.64	3 339.63±939.94
	$t_{1/2}$	min	64.11±19.38	60.90±8.73
	CL	L·kg ⁻¹ ·min ⁻¹	0.01±0.002	0.01±0.003
	V_d	L·kg ⁻¹	1.07±0.26	0.83±0.16
鹅去氧胆酸	$C_{5\text{ min}}$	μg·mL ⁻¹	22.29±5.63	21.27±2.31
	$AUC_{0-6\text{ h}}$	μg·min·mL ⁻¹	648.28±86.65	1 241.29±408.38**
	$t_{1/2}$	min	103.85±12.74	121.15±19.70
	CL	L·kg ⁻¹ ·min ⁻¹	0.01±0.001	0.004±0.002**
	V_d	L·kg ⁻¹	1.12±0.10	0.65±0.27**

与对照组比较: ** $P<0.01$ ** $P<0.01$ vs control group

速兴奋性中毒^[9]。在测定痰热清注射液复方中主要有效成分的同时,也尝试测定血浆中焦谷氨酸的量,由于焦谷氨酸在血浆中本底量较高,在痰热清注射液中的量很低,给药后焦谷氨酸的血药浓度变化很小,且焦谷氨酸的半衰期很短,只有几分钟,对痰热清注射液在大鼠体内的药动学过程影响不大,因此可以不检测给药后焦谷氨酸的血药浓度。

参考文献

- [1] 王春全. 痰热清注射液的方解及功效 [J]. 现代医药卫生, 2006, 22(5): 720.
- [2] 雷载权. 中药学 [M]. 第1版. 上海: 上海科学技术出版社, 1998.
- [3] 薛东升, 李小利, 宋庆宏. 痰热清注射液作用机理与临床应用 [J]. 上海医药, 2007, 28(11): 521-522.
- [4] 路通, 宋珏, 谢林, 等. HPLC法同时测定灌胃黄芩水煎剂后大鼠血浆中黄芩苷和汉黄芩苷的质量浓度及药动学研究 [J]. 中草药, 2005, 36(6): 870-873.
- [5] Trottier J, Caron P, Straka R J, *et al.* Profile of serum bile

acids in noncholestatic volunteers: gender-related differences in response to fenofibrate [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2011, 90(2): 279-286.

- [6] Ye J X, Wei W, Quan L H, *et al.* An LC-MS/MS method for the simultaneous determination of chlorogenic acid, forsythiaside A and baicalin in rat plasma and its application to pharmacokinetic study of Shuang-huang-lian in rats [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2010, 52(4): 625-630.
- [7] 赵艳红. 几种中药与复方中胆汁酸的药代动力学研究 [D]. 北京: 军事医学科学院毒物药物研究所, 2007.
- [8] Xing J, Chen X Y, Zhong D F. Absorption and enterohepatic circulation of baicalin in rats [J]. *Life Sci*, 2005, 78: 140-146.
- [9] Pederzoli C D, Sgaravatti A M, Braum C A, *et al.* 5-Oxoproline reduces non-enzymatic antioxidant defenses *in vitro* in rat brain [J]. *Metab Brain Dis*, 2007, 22(1): 51-65.