右莰醇对缺血性脑卒中大鼠体内依达拉奉药代动力学的影响Δ

郝　娟[1,2*]，孟志强[1]，田晓晓[1]，段学礼[1]，侯　苗[1]，王　芳[1]，侯锐钢[1,2#]（1.山西医科大学第二医院药学部，太原 030001；2.山西医科大学药学院，太原　030001）

中图分类号　R965　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2026）20-2706-05
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2026.20.13

摘　要　目的　探究在缺血性脑卒中（CIS）病理状态下，右莰醇对大鼠体内依达拉奉药代动力学参数的影响。**方法**　将20只雄性SD大鼠随机分为依达拉奉组和依达拉奉右莰醇注射用浓溶液（EDB注射液）组，每组10只。采用改良Longa线栓法构建大鼠大脑中动脉阻塞（MCAO）模型，缺血再灌注5 min内尾静脉注射相应药液，给药剂量均为2.5 mg/kg（以依达拉奉计）。分别于注射后0.08、0.5、1、3、6、18、24 h从大鼠眼眶静脉丛采集血液，以卡马西平为内标，采用超高效液相色谱-串联质谱（UPLC-MS/MS）法测定大鼠体内依达拉奉的血药浓度，以DAS软件计算药代动力学参数并进行比较。**结果**　与依达拉奉组比较，EDB注射液组大鼠体内依达拉奉的峰浓度（c_{max}）显著升高（$P<0.05$），半衰期、达峰时间、清除率及曲线下面积差异均无统计学意义（$P>0.05$）。**结论**　在CIS病理状态下，右莰醇可升高依达拉奉在模型大鼠血浆中的c_{max}，但对依达拉奉的全身暴露量与清除能力无明显影响。

关键词　缺血性脑卒中；依达拉奉；右莰醇；药代动力学；超高效液相色谱-串联质谱法

Effects of dexborneol on pharmacokinetics of edaravone in cerebral ischemic stroke rats

HAO Juan[1,2], MENG Zhiqiang[1], TIAN Xiaoxiao[1], DUAN Xueli[1], HOU Miao[1], WANG Fang[1], HOU Ruigang[1,2]（1. Dept. of Pharmacy, The Second Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China; 2. College of Pharmacy, Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China）

ABSTRACT　OBJECTIVE To investigate the effects of dexborneol on the pharmacokinetic parameters of edaravone in rats under the pathological condition of cerebral ischemic stroke (CIS). **METHODS** Twenty male SD rats were randomly divided into the edaravone group and the Edaravone and dexborneol concentrated solution for injection (EDB injection) group, with 10 rats in each group. A middle cerebral artery occlusion (MCAO) rat model was established using the modified Longa suture method. Within 5 min of ischemia-reperfusion, the corresponding drug solutions were injected via the tail vein at a dose of 2.5 mg/kg (calculated by edaravone). Blood samples were collected from the orbital venous plexus at 0.08, 0.5, 1, 3, 6, 18, and 24 h after injection. With carbamazepine as the internal standard, the plasma concentration of edaravone was determined by ultra-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry (UPLC-MS/MS) method. Pharmacokinetic parameters were calculated using DAS software and compared between the two groups. **RESULTS** Compared with the edaravone group, the peak concentration (c_{max}) of edaravone in the EDB injection group was significantly increased ($P<0.05$), while no statistically significant differences were observed in the half life, time to peak, clearance, or area under curve ($P>0.05$). **CONCLUSIONS** Under the pathological condition of CIS, dexborneol can increase the c_{max} of edaravone in the plasma of model rats, but has no significant effect on the systemic exposure or clearance of edaravone.

KEYWORDS　cerebral ischemic stroke; edaravone; dexborneol; pharmacokinetics; UPLC-MS/MS method

缺血性脑卒中（cerebral ischemic stroke，CIS）是脑血管闭塞造成局部脑组织血流中断，继而引发脑损伤的严重神经系统疾病。CIS具有高发病率、高致残率、高复发率和高病死率的“四高”特征[1]。静脉溶栓是CIS的主要治疗手段，但存在治疗时间窗狭窄、可能发生出血转化等局限性[2]。已有研究提示，神经保护剂可减轻脑缺血再灌注损伤，有望改善溶栓患者的预后[3]。依达拉奉右莰醇注射用浓溶液（Edaravone and dexborneol concentrated solution for injection，EDB注射液）是我国自主研

Δ **基金项目** 中国高校产学研创新基金-产业协会智慧医疗创新专项（No.2025XH094）

* **第一作者** 主管药师。研究方向：神经药理学。E-mail：haojuan5257@163.com

\# **通信作者** 主任药师。研究方向：中药药效与药理机制。E-mail：ruiganghou9966@163.com

发的Ⅰ类新药，由依达拉奉与右莰醇按4∶1质量比组成，具有多靶点神经保护作用，已被临床指南推荐用于改善CIS患者临床结局、减轻缺血再灌注损伤[3-4]。其中，依达拉奉是经典抗氧化剂和自由基清除剂，可减轻CIS后脑损伤、脑水肿及缺血症状；右莰醇作为右旋冰片主要活性成分，属于双环单萜类化合物，可抑制CIS后炎症因子释放并保护血脑屏障[5]。从复方配伍特征来看，EDB注射液以依达拉奉为核心药效组分，右莰醇为辅助活性组分且配比较低。有研究发现，冰片类活性成分可通过调控体内肝药酶与膜转运体功能，干预联用药物的体内处置[6]，这提示右莰醇可能对EDB注射液中依达拉奉的体内药代动力学行为产生影响。临床应用中，部分医师将EDB注射液简单等同于依达拉奉单药，沿用依达拉奉单用的剂量与给药思路，忽略了右莰醇在复方中的潜在作用。EDB注射液说明书提示，生理状态下右莰醇对依达拉奉药代动力学无明显影响；但CIS发生后，血脑屏障通透性、葡萄糖醛酸转移酶及转运体的表达与活性可发生显著改变，进而影响药物体内处置特征[7]。现有相关研究多在正常动物中开展，在缺血模型中的研究多关注神经保护药效，较少从药代动力学角度考察右莰醇对依达拉奉体内暴露水平的影响。基于此，本研究以CIS模型大鼠为对象，考察右莰醇对依达拉奉药代动力学的影响，以期为EDB注射液的临床合理用药及剂量优化提供实验依据。

1 材料

1.1 主要仪器

本研究所用主要仪器包括LC-30A型超高效液相色谱仪（日本Shimadzu公司）、Q-TRAP 5500型三重四极杆质谱仪（美国AB Sciex公司）、SQP型电子天平（德国Sartorius公司）、Biofuge系列高速冷冻离心机（美国Thermo Fisher Scientific公司）、Vortex-5型涡旋混合器（海门市其林贝尔仪器制造有限公司）、DZF-6050型真空干燥箱（苏州江东精密仪器有限公司）等。

1.2 主要药品与试剂

EDB注射液（批号181-231125，规格为依达拉奉10 mg、右莰醇2.5 mg）、依达拉奉注射液（批号11-220607，规格10 mg）均购于江苏先声药业有限公司；卡马西平对照品（内标，批号B24479，纯度≥98%）购于上海源叶生物科技有限公司；依达拉奉对照品（批号SE8870，纯度≥98%）购于北京索莱宝科技有限公司；大鼠大脑中动脉阻塞（middle cerebral artery occlusion，MCAO）线栓（货号A5-203220）购于北京西浓科技有限公司；异氟烷（货号R510-22-2）购于深圳瑞沃德生命科技股份有限公司；甲醇和甲酸（色谱级）均购于美国Thermo Fisher Scientific公司；水为超纯水。

1.3 实验动物

SPF级雄性SD大鼠20只，体重180～230 g，购于北京斯贝福生物技术有限公司，实验动物生产许可证号为SCXK（京）2024-0001。大鼠饲养在温度（25±2）℃、相对湿度40%～60%、昼12 h/夜12 h交替的环境下，自由摄食、饮水。本实验方案经山西医科大学第二医院实验动物伦理委员会批准（伦理备案号：DW2024062）。

2 方法与结果

2.1 依达拉奉血药浓度测定方法的建立

2.1.1 对照品溶液的制备

取依达拉奉对照品适量，精密称定，用甲醇配制成质量浓度为10 mg/mL的对照品贮备液，于－20 ℃下保存备用，临用前用甲醇稀释至目标浓度，即可。

2.1.2 内标溶液的制备

取卡马西平对照品适量，精密称定，加甲醇配制成质量浓度为10 mg/mL的内标储备液，临用前用甲醇稀释至2 000 ng/mL。

2.1.3 血浆样品的处理

取血浆样品100 μL，加入10 μL内标溶液、300 μL甲醇后，涡旋混匀，于4 ℃下以13 000 r/min离心15 min，取上清液，相同条件下再次离心30 min，取上清液，进样测定。

2.1.4 色谱条件与质谱条件

采用超高效液相色谱-串联质谱（UPLC-MS/MS）法进行检测。以ACQUITY UPLC BEH C_{18}（2.1 mm×100 mm，1.8 μm）为色谱柱；以水（A）-甲醇（B）为流动相进行梯度洗脱（0～4 min，25%B→75%B）；流速为0.3 mL/min；柱温为40 ℃；进样量为5 μL。采用电喷雾离子源，在正离子模式下进行多反应监测；离子化电压为5 500 V，离子源温度为500 ℃，喷雾气压力为50 psi（1 psi＝6.895 kPa），气帘气压力为40 psi，辅助加热气压力为50 psi，其余质谱条件见表1。

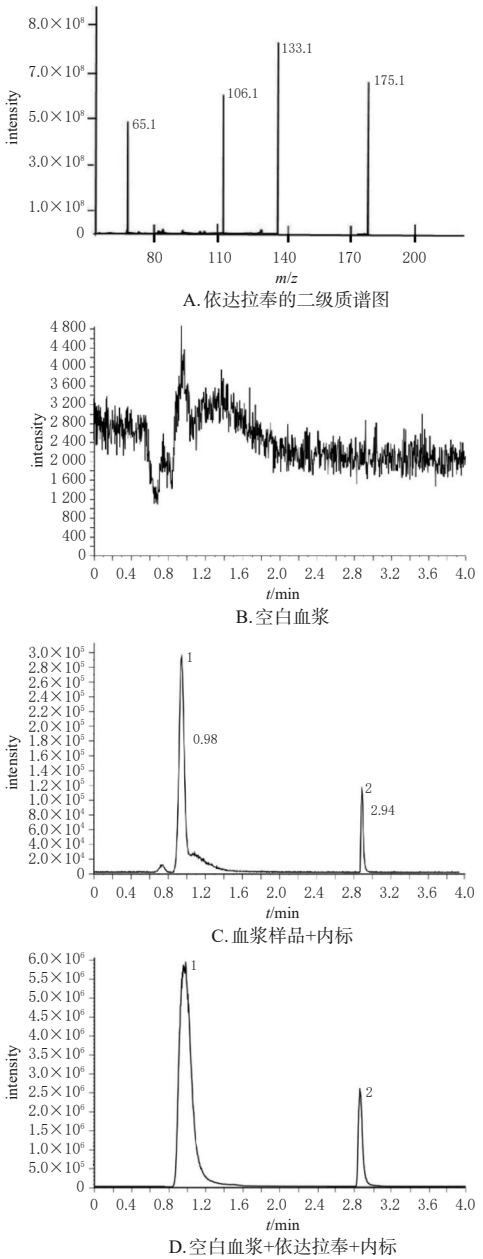
表1 依达拉奉与内标的质谱检测参数

分析物	保留时间/min	母离子 *m/z*	子离子 *m/z*	去簇电压/V	入口电压/V	碰撞能量/V	碰撞室出口电压/V
依达拉奉	0.98	175.1	133.1	120.07	10	17.43	10
卡马西平（内标）	2.94	237.1	194.1	70.12	10	8.54	10

2.1.5 专属性考察

取空白血浆、空白血浆+依达拉奉对照品溶液，以及正常大鼠尾静脉注射依达拉奉注射液后0.5 h的血浆样

品，除空白血浆不加内标外，其余按“2.1.3”项下方法处理，再按“2.1.4”项下条件进样测定，记录色谱图。结果（图1）显示，该条件下，依达拉奉和内标的色谱峰峰形良好，保留时间分别是0.98 min和2.94 min，与血浆内源性杂质及代谢产物分离完全，无显著干扰峰出现。



1：依达拉奉；2：内标。

图1　大鼠血浆中依达拉奉的二级质谱图及典型色谱图

2.1.6　线性关系考察

将10 μL不同质量浓度的依达拉奉对照品溶液加入至90 μL大鼠空白血浆中，配制成质量浓度分别为3.9、7.81、15.625、31.25、62.5、125、250、500 ng/mL的质控血浆样品，每个浓度平行5份，按“2.1.3”项下方法处理后，再按“2.1.4”项下条件进样测定，记录峰面积。以峰面积（y）为纵坐标、药物质量浓度（x）为横坐标进行线性回归。结果显示，依达拉奉的回归方程为y=491.91x+4 350.2（R^2=0.992 7），线性范围为3.9～500 ng/mL，定量下限为3.9 ng/mL。

2.1.7　准确度与精密度试验

按“2.1.6”项下方法制备定量下限和低、中、高质量浓度（3.90、4.69、200.00、375.00 ng/mL）的质控血浆样品，每个浓度平行6份，按“2.1.3”项下方法处理后，再按“2.1.4”项下条件进样测定，记录峰面积，考察批内准确度和精密度[分别以相对误差（relative error，RE）、相对标准偏差（relative standard deviation，RSD）评价]。由不同操作人员同法操作，考察批间准确度和精密度。结果见表2。

表2　准确度与精密度试验结果（n=6）

理论质量浓度/（ng/mL）	批内			批间		
	实测质量浓度/（ng/mL）	RE/%	RSD/%	实测质量浓度/（ng/mL）	RE/%	RSD/%
3.90	3.87±0.30	−0.77	7.75	3.78±0.46	−3.08	12.17
4.69	4.74±0.20	1.07	4.22	4.65±0.07	−0.85	1.51
200.00	203.53±4.12	1.76	2.02	204.94±3.45	2.47	1.68
375.00	376.78±5.33	0.47	1.41	377.35±6.29	0.63	1.67

2.1.8　提取回收率与基质效应考察

按“2.1.6”项下方法制备低、中、高质量浓度（4.69、200.00、375.00 ng/mL）的质控血浆样品，每个浓度平行6份，按“2.1.3”项下方法处理后，再按“2.1.4”项下条件进样测定，记录峰面积为A。另取不同来源的大鼠空白血浆，按“2.1.3”项下方法处理后，加入相应浓度的依达拉奉对照品溶液，配制成与上述质控血浆样品理论浓度一致的样品，进样测定，记录峰面积为B。以甲醇替代空白血浆，配制与上述质控血浆样品理论浓度一致的依达拉奉+内标纯溶液，进样测定，记录峰面积为C。按公式[提取回收率（%）=A/C×100%，基质效应（%）=B/C×100%]计算提取回收率和基质效应。结果见表3。

表3　提取回收率与基质效应考察结果（n=6）

理论质量浓度/（ng/mL）	提取回收率/%		基质效应/%	
	$\bar{x}\pm s$	RSD	$\bar{x}\pm s$	RSD
4.69	89.63±1.97	2.20	99.03±2.27	2.29
200.00	98.44±0.97	0.99	99.71±1.16	1.17
375.00	99.93±1.83	1.84	100.26±0.56	0.56

2.1.9　稳定性试验

按“2.1.6”项下方法制备低、中、高质量浓度（4.69、200.00、375.00 ng/mL）的质控血浆样品，每个浓度平行6份，分别考察室温下放置2 h、−20 ℃下放置10 d、4 ℃下放置24 h及−80 ℃下冻融3次的稳定性。结果显示，低、中、高质量浓度质控血浆样品在上述条件下，实测质量浓度的RSD均小于15%（n=6），表明稳定性良好。

2.2　药动学实验

2.2.1　分组、造模与给药

将20只SD大鼠随机分为EDB注射液组和依达拉奉组，每组10只。大鼠适应性饲养1周，手术前夜禁食、

不禁水。参照改良Longa线栓法[8]构建大鼠MCAO模型：采用小动物麻醉机吸入异氟烷麻醉大鼠，仰卧固定，颈部脱毛、消毒，沿颈正中做切口，钝性分离皮下组织及肌肉组织；暴露并阻断颈总动脉与颈外动脉，于动脉分叉处切一小口，将线栓经切口向颈内动脉置入，遇阻力则调整重试，至线栓标记端到达预定位置，然后逐层缝合创口并消毒。大鼠缺血2 h后拔出线栓实现再灌注，并在5 min内尾静脉注射相应药液，给药剂量均为2.5 mg/kg（以依达拉奉计，按临床常用剂量换算），再灌注24 h后进行Longa神经功能评分，用以判断模型构建效果。Longa神经功能评分标准[8]见表4，1～4分为造模成功。造模结果显示，EDB注射液组大鼠造模成功6只，造模失败3只，死亡1只；依达拉奉组大鼠造模成功6只，造模失败2只，死亡2只。两组最终纳入药代动力学参数统计的有效样本量均为6只。

表4　Longa神经功能评分标准

评分/分	动物行为
0	无神经功能损伤症状，能自发行走，四肢协调
1	提尾后不能够完全伸展偏瘫侧的前肢
2	行走时向偏瘫侧转圈
3	行走困难或者向偏瘫侧倾倒
4	不能自发行走、意识障碍
5	死亡

2.2.2　样本采集

分别于药物注射后0.08、0.5、1、3、6、18、24 h从大鼠眼眶静脉丛采集血液约0.1 mL，置于预加肝素的离心管中，混匀，于4 ℃下4 000 r/min离心10 min，取上层血浆，于－20 ℃保存备用。

2.2.3　血药浓度测定与数据分析

取“2.2.2”项下各时间点的血浆样品，按“2.1.3”项下方法处理后，再按“2.1.4”项下条件进样测定，记录峰面积，代入回归方程计算血药浓度，并绘制药时曲线。采用DAS软件计算药代动力学参数，包括半衰期（half life，$t_{1/2}$）、达峰时间（time to peak，t_{max}）、峰浓度（peak concentration，c_{max}）、清除率（clearance，CL）及曲线下面积（area under the curve，AUC）等。计量资料以$\bar{x}\pm s$表示，采用SPSS 22.0软件进行独立样本t检验，检验水准$\alpha=0.05$。对于低于定量下限的数据，本研究记为0，并仅作为AUC梯形积分的零值基底，不参与消除相回归参数的计算。药时曲线见图2，药代动力学参数见表5。结果显示，与依达拉奉组比较，EDB注射液组大鼠体内依达拉奉的c_{max}显著升高（$P<0.05$），其余药代动力学参数差异均无统计学意义（$P>0.05$）。

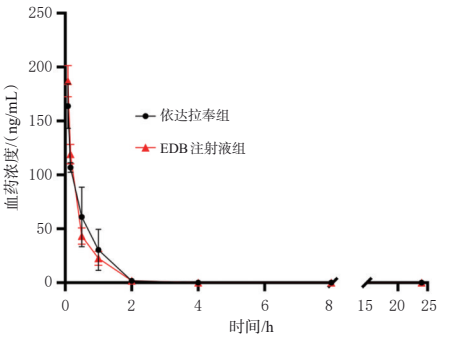


图2　EDB注射液组和依达拉奉组大鼠体内依达拉奉的药时曲线图

表5　EDB注射液组和依达拉奉组大鼠体内依达拉奉的药代动力学参数（$\bar{x}\pm s$，$n=6$）

参数	依达拉奉组	EDB注射液组
$t_{1/2}$/h	0.49±0.32	0.50±0.29
t_{max}/h	0.08±0	0.08±0
c_{max}/(ng/mL)	163.83±20.76	186.93±14.50[a]
AUC_{0-t}/(ng·h/mL)	85.58±20.17	78.57±8.71
$AUC_{0-\infty}$/(ng·h/mL)	99.94±18.42	89.86±13.25
CL/[mL/(h·kg)]	0.025±0.002	0.028±0.001

a：与依达拉奉组比较，$P<0.05$。

3　讨论

本研究采用UPLC-MS/MS法，建立了大鼠血浆中依达拉奉的定量方法。该方法操作简便、灵敏度高、专属性良好，待测物保留时间较短，能够满足CIS模型大鼠体内依达拉奉药代动力学样本的批量检测需求。与已报道的检测方法相比，该方法在保证测定准确度与精密度的前提下，有效缩短了样品分析时长，可为探究疾病状态下右莰醇对依达拉奉体内过程的影响提供可靠的技术支撑。

CIS是因脑部血液灌注不足、脑组织缺血缺氧引发的缺血性脑损伤疾病。本研究采用的大鼠MCAO模型是目前CIS基础研究的经典模型，具有造模稳定性高、梗死病灶均一、可重复性强的优势。依达拉奉是临床常用的脑保护剂，可通过清除氧自由基、抗氧化、抑制神经炎症等作用改善神经损伤，主要用于急性脑梗死的临床干预。结合临床指南，依达拉奉需在脑梗死发病24 h内启动干预，且MCAO再灌注24 h是评价急性期脑损伤与神经功能缺损的经典时间节点。本研究聚焦二者联合用药的急性期药代动力学特征，而非长期药效评价，因此选择再灌注24 h模型开展实验，实验设计贴合临床急性期用药场景。已有研究表明，依达拉奉体内消除较快，人体内$t_{1/2}$为2～3 h，而大鼠体内$t_{1/2}$仅约20 min[9]。本研究测得MCAO模型大鼠依达拉奉的$t_{1/2}$约为0.5 h，与既往动物实验文献报道基本一致，提示本实验药代动力学检测数据真实可靠。

右莰醇为天然右旋冰片的主要活性成分，具有保护血脑屏障、抑制神经炎症的药理作用，同时可调控血脑屏障转运蛋白表达，促进配伍药物入脑蓄积，发挥“引药上行”的协同增效作用。现有临床研究提示，健康志愿者联用右莰醇与依达拉奉时，右莰醇对依达拉奉的体内药代动力学行为无明显影响[10]。但健康机体与脑缺血病理状态的体内微环境存在显著差异，脑缺血再灌注损伤可导致血脑屏障结构破坏、炎症因子大量浸润、脑微血管转运蛋白表达及功能异常，进而改变配伍药物的体内分布、代谢与清除特征[8,11]。因此，明确CIS病理状态下右莰醇对依达拉奉药代动力学的影响，对指导临床合理使用EDB注射液具有重要意义。本实验结果显示，与依达拉奉组比较，EDB注射液组大鼠体内依达拉奉的c_{max}显著升高，但$t_{1/2}$、AUC、CL等核心药代动力学参数差异均无统计学意义。该现象可能与右莰醇的增溶效应有关，EDB注射液改变了依达拉奉的溶解状态，使给药初期入血药物增多，c_{max}升高。此外，有研究证实，右莰醇可上调血脑屏障摄取转运蛋白有机阴离子转运体3的表达，下调外排转运蛋白P-糖蛋白的表达[8,12]。据此推测，尾静脉注射后，右莰醇对P-糖蛋白的急性抑制可能暂时减少了依达拉奉从血浆向组织的清除性外排，最终表现为依达拉奉的c_{max}升高，但不改变依达拉奉的全身总暴露量与整体清除速率。该病理状态下的药代动力学相互作用特征，为右莰醇和依达拉奉联合用药的机制研究及临床转化提供了实验依据。

本研究亦存在一定局限性：MCAO再灌注24 h模型仅模拟脑缺血急性期病理改变，无法覆盖卒中后期炎症级联反应、血脑屏障修复、神经重塑等长期病理过程。从动物实验中观察到的药代动力学相互作用，能否转化为临床患者的实际获益，仍需通过系统性临床药代动力学研究及确证性临床试验进一步验证。

综上所述，CIS病理状态下，右莰醇可升高依达拉奉的c_{max}，但不改变依达拉奉的全身暴露量与清除能力，提示右莰醇可影响依达拉奉在脑缺血模型大鼠的体内分布过程，为二者复方制剂的临床应用及机制探究提供了实验数据支撑。

利益冲突 本文所有作者声明不存在利益冲突

参考文献

[1] 邓敏，禹红，周祥，等. 穿心莲内酯调节Nrg-1/ErbB4信号通路对缺血性脑卒中大鼠神经元凋亡的影响[J]. 中国药房，2024，35(21)：2634-2639.

[2] 王娇. 重组组织型纤溶酶原激活剂溶栓治疗脑梗死患者的临床效果观察[J]. 中国医药指南，2022，20(16)：92-94.

[3] 黄洁，梁英琴，卜子清. 依达拉奉右莰醇治疗急性缺血性脑卒中的临床效果[J]. 中国当代医药，2025，32(17)：37-40.

[4] XU J，WANG A X，MENG X，et al. Edaravone dexborneol versus edaravone alone for the treatment of acute ischemic stroke：a phase Ⅲ，randomized，double-blind，comparative trial[J]. Stroke，2021，52(3)：772-780.

[5] 赵魁，林日清，陈志国，等. 依达拉奉右莰醇在放射性脑损伤中的潜在治疗价值[J]. 中国现代医生，2023，61(35)：120-122，126.

[6] 王恩莹，金成婷，王俊俊，等. 冰片对大鼠体内长春西汀药动学的影响[J]. 药学学报，2019，54(11)：2064-2068.

[7] 杨琼英，冯晋，徐娅玲，等. 缺血性脑卒中病理状态下的药物代谢动力学研究进展[J]. 云南中医中药杂志，2022，43(3)：93-97.

[8] Wang X，Liu J J，Zheng X R，et al.(+)-Borneol enhances the protective effect of edaravone against cerebral ischemia/reperfusion injury by targeting OAT3/P-gp transporters for drug delivery into the brain[J]. Phytomedicine，2025，139：156521.

[9] O’Neill R，Yoo O，Burcham P，et al. Edaravone for the treatment of motor neurone disease：a critical review of approved and alternative formulations against a proposed quality target product profile[J]. Pharmaceutics，2024，16(8)：993.

[10] 刘佳琪，米玉霞，侯志刚，等. 依达拉奉右莰醇治疗急性脑卒中临床观察[J]. 中国药业，2024，33(3)：101-104.

[11] 穆海舰，赵丹琪，王淑梅. 缺血性脑卒中患者CYP2C19基因多态性分布与预后的相关性研究[J]. 中国医院用药评价与分析，2026，26(3)：270-275，281.

[12] Mizuno N，Takahashi T，Kusuhara H，et al. Evaluation of the role of breast cancer resistance protein（BCRP/ABCG2）and multidrug resistance-associated protein 4（MRP4/ABCC4）in the urinary excretion of sulfate and glucuronide metabolites of edaravone（MCI-186；3-methyl-1-phenyl-2-pyrazolin-5-one）[J]. Drug Metab Dispos，2007，35(11)：2045-2052.

（收稿日期：2026-06-01 修回日期：2026-09-30）

（本文责编：邹丽娟）