维普资讯 http://www.cqvip.com

局解手术学杂志 2004年第13卷第6期
J Regional Anat & Operative Surg, 2004, Vol.13, No.6

复方芦丁的药代动力学研究

肖小华
(重庆医科大学卫生学校药理教研室,重庆 400016)

[摘 要] **目的** 研究复方芦丁中各成份的药物代谢动力学。**方法** 采用高效液相色谱法(HPLC),以CLC-ODS柱为分析柱,乙腈:甲醇:磷酸液为流动相,检测波长为UV230 nm,分离和检测静脉注射及灌服复方芦丁后的大鼠血浆中芦丁和阿司匹林成份;用原子吸收分光光度法检测血浆 Mg^{2+} 浓度。**结果** 芦丁的血浆最低检测浓度为0.748 μg/ml,平均回收率为95.5%~96.6%;阿司匹林的血浆最低检测浓度为0.222 μg/ml,平均回收率为94.2%~96.6%。**结论** HPLC法特异性好,精密度及回收率高,能同时检测血浆样品中的芦丁和阿司匹林成份;复方芦丁中各成份在大鼠体内的药代动力学过程符合二室模型。

[关键词] 复方芦丁;药物代谢动力学;高效液相色谱法;原子吸收分光光度法
[中图分类号] R969.1 [文献标识码] A [文章编号] 1672-5042(2004)06-0367-03

Pharmacokinetic study of compound Lutin in rats

XIAO Xiao-hua
(Department of Pharmacology, Health School, Chongqing University of Medical Sciences, Chongqing 400016, China)

Abstract: Objective To investigate the pharmacokinetics of compound Lutin in rats. **Methods** The high performance liquid chromatography (HPLC) method was used to determine Lutin and aspirin in rat plasma. The analytical column was a CLC-ODS (5 μm, 6 mm × 150 mm). The mobile phase was a mixture of acetonitrile, methanol, and phosphoric acid. Detection was performed at UV230 nm. Atomic absorption spectrophotometry (AAS) was used to determine the plasma concentration of Mg^{2+}. **Results** The detected minimum concentration of Lutin was 0.748 μg/ml in rat plasma, and the average recovery was 95.3% - 97.8%. The detected minimum concentration of aspirin was 0.222 μg/ml in rat plasma, and the average recovery was 94.2% - 6.6%. **Conclusion** HPLC method with better specificity and high degree of precision and recovery ratio could detect the plasma concentrations of Lutin and aspirin at the same time. The results suggest that the pharmacokinetics of each component of compound Lutin accord with the two-compartment model.

Keywords: compound Lutin; pharmacokinetics; high performance liquid chromatography; atomic absorption spectrophotometry

芦丁具有维生素P样作用,抗菌抗炎作用,防止血管脆性和清除超氧离子自由基的作用[1-2];小剂量阿司匹林具有预防血栓形成的作用[3];Mg^{2+} 则对血管有扩张作用[4]。复方芦丁的主要成份为芦丁(74.8%)、阿司匹林(22.2%)和硫酸镁(3%),是预防和治疗脑血栓形成的复方制剂。对其临床前药物代谢动力学的研究,目的在于了解该药在动物体内动态变化的规律,为临床合理用药提供参考。

1 材料与方法

1.1 药品与试剂

复方芦丁、芦丁标准品和阿司匹林标准品由吉林省解放军空军465医院药剂科提供;甲醇(重庆东方试剂厂,重蒸分析纯);乙腈(北京化工厂,分析纯);邻苯二甲酸(北京化工厂,重结晶分析纯);磷酸(武汉化学试剂厂,分析纯);纯水(由重庆医科大学中心实验室提供)。

[作者简介] 肖小华(1963-),女,四川省岳池县人,主管药师,大学本科,主要从事药理学科研和教学工作。电话:(023)68713100

[收稿日期] 2004-09-10 [修回日期] 2004-10-18

1.2 实验动物

Wistar大鼠,体重为(200±20)g,雌雄各半,由重庆医科大学实验动物中心提供。

1.3 仪器

LC-9A高效液相色谱仪配SPD-6A-VIS紫外检测器和色谱C-R3A,数据处理装置(岛津,日本),固定相为CLC-ODS分析柱(5 μm,6 mm × 150 mm)及YWG预柱(10 μm,4.6 mm × 50 mm),A-646型原子吸收分光光度计(岛津,日本),UV-265紫外分光光度计(岛津,日本)。

1.4 色谱条件

流动相为乙腈:甲醇:磷酸液(0.03%,pH为2.5±0.1),成份比例为10:20:70,波长为UV230 nm,柱温为50 ℃,流速为1 ml/min。

1.5 生物样品预处理

将所得动物血样3 ml,于3 000 r/min离心10 min,取血清上清液1 ml,加入邻苯二甲酸20 μl,加入4倍体积甲醇,混合器上混合1.5 min,3 000 r/min离心5 min,取上清液,50 ℃水浴下氮气挥干,残留物用流动相稀释后进样。

1.6 药品检测方法

Wistar大鼠126只,随机分成3组,每组42只动物,分别给予复方芦丁的剂量为:每日5、20、80 mg/kg;将每组动物随机分

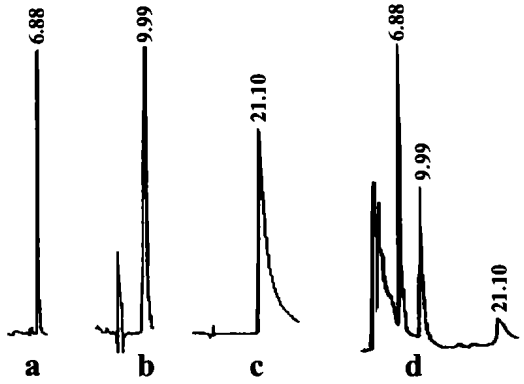
维普资讯 http://www.cqvip.com

成两个不同给药途径组：iv(舌下静脉注射给药)和ig(灌胃给药，灌胃前禁食12 h)；将每个给药途径组21只动物随机分成3个重复小组，每组7只动物，供7个不同时间点采血，用摘除眼球法取血。血样用HPLC法检测芦丁和阿司匹林成份，以峰面积定量，采用内标标准曲线法求芦丁和阿司匹林的含量；取血浆100 μl，稀释，直接用原子吸收分光光度计测定Mg^{2+}的浓度。

2 结果

2.1 HPLC法分离检测

用UV-265紫外分光光度计对芦丁、阿司匹林标准品作紫外扫描，选择紫外检测波长为230 nm，芦丁、阿司匹林在紫外有吸收。将芦丁、阿司匹林标准品以及内标(邻苯二甲酸)用流动相配成溶液，分别进样，得内标的保留时间为6.88 min；芦丁的保留时间为9.99 min；阿司匹林的保留时间为21.1 min(图1a、b、c)。将复方芦丁制剂用流动相溶解，进样，测得色谱图(图1d)。从图中可见，在此色谱条件下各成份分离良好，几乎可达基线分离。从量上计算，内标、芦丁和阿司匹林对检测器的响应是一致的。



a:邻苯二甲酸标准品；b:芦丁标准品；c:阿司匹林标准品；d:复方芦丁

图1 标准品及复方芦丁的HPLC色谱图

2.2 标准曲线与检测限

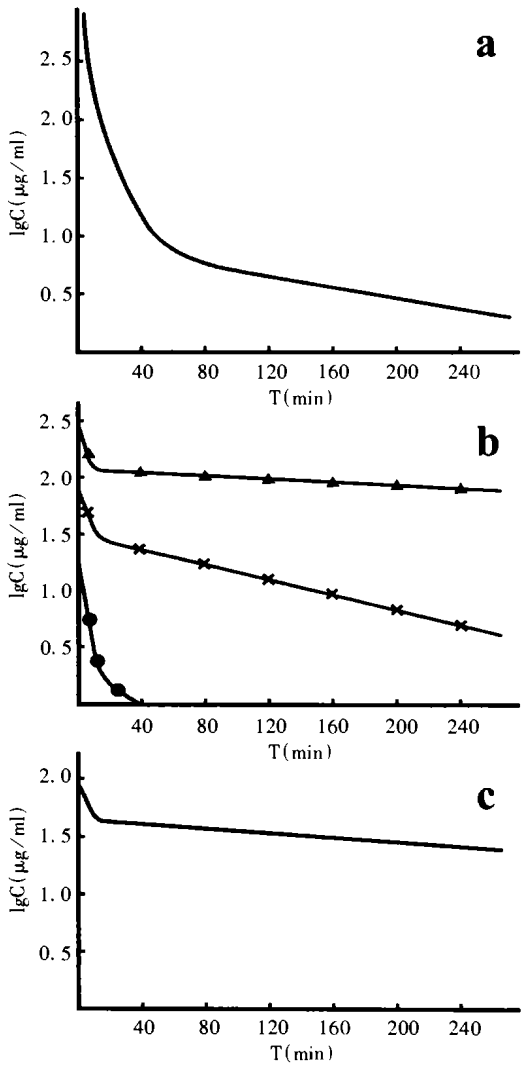
用生理盐水配制不同浓度的复方系列标准溶液。取空白血浆1 ml，共7份。分别加10 μl不同浓度的标准溶液使血浆药物浓度分别为含复方药1 000、500、100、50、10、5和1 μg/ml。按上述生物样品预处理过程作HPLC分析。由数据处理器给出峰面积，以M_R/M_I为横坐标(M_R为样品的质量，M_I为内标的质量)，A_R/A_I为纵坐标(A_R为样品的峰面积，A_I为内标的峰面积)，得标准曲线回归方程为$A_R/A_I = 0.1562 + 0.1247M_R/M_I$(R:芦丁，I:内标)，$r = 0.9955$；$A_a/A_I = 0.1258 + 0.1248M_A/M_I$(a:阿司匹林)，$r = 0.9973$。信噪比(S/N)为3时，芦丁的最低检测浓度为0.748 μg/ml，阿司匹林的最低检测浓度为0.222 μg/ml。

2.3 精密度和回收率

准确配制浓度为10、100、1 000 μg/ml的复方芦丁血浆样品各4管，一日内经提取进行分析后测定并计算上述3浓度的绝对回收率和标准差。结果表明，上述3浓度中芦丁的平均回收率分别为95.3%、97.8%和97.1%，标准差分别为2.2、3.6和4.8；阿司匹林的平均回收率分别为96.6%、94.2%和95.7%，标准差分别为0.8、0.8和0.7。

2.4 血药浓度—时间曲线

经HPLC法测定的芦丁和阿司匹林的血药浓度观测值，以及用原子吸收分光光度法测定的Mg^{2+}的血药浓度观测值，用"药代动力学3P87"计算机程序进行曲线拟合，判定复方中各成份在大鼠体内的药代动力学过程，计算出药代动力学参数，结果显示复方中芦丁、阿司匹林和Mg^{2+}的药代动力学过程符合二室模型(图2、图3)。



a:芦丁，给药剂量为80 mg/kg；b:阿司匹林，给药剂量为80 mg/kg(▲)，20 mg/kg(×)，5 mg/kg(●)；c:Mg^{2+}，给药剂量为80 mg/kg

图2 静脉注射给药后，复方中各成份的血药浓度—时间曲线

维普资讯 http://www.cqvip.com

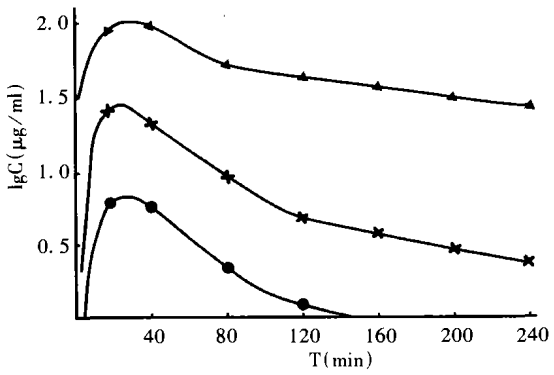


图3 灌服复方芦丁后，阿司匹林的血药浓度－时间曲线，灌服剂量为80 mg/kg(▲)，20 mg/kg(×)，5 mg/kg(●)

3 讨论

本实验结果表明，采用高效液相色谱法可以有效地分离复方芦丁制剂中的各成份，且回收率和精密度高。血药浓度—时间曲线反映出复方芦丁制剂中芦丁、阿司匹林和Mg^{2+}在大鼠体内的药代动力学过程符合二室模型。

芦丁的血药浓度除iv组每日80 mg/kg剂量可测到变化外，其他各个剂量组的血浆中均未测到芦丁，可能的原因有：①芦丁在血中迅速被酶代谢成为代谢产物，此代谢产物在本实验HPLC条件下不能分离和测定其含量；②芦丁可能迅速分布到组织中，使血药浓度由于过低而不能测出(但此原因的可能性较小)。具体原因有待进一步探讨。

[参考文献]

[1] 林启寿. 中草药成份化学[M]. 北京：科学出版社，1997. 343.

[2] 郑学钦，胡 春. 用化学发光法检测芦丁等物质清除超氧阴离子自由基的作用[J]. 中国药学杂志，1997，32(3)：140－142.

[3] Folts JD. Inhibition of platelet activity in vivo by amlodipine alone and combined with aspirin[J]. Int J Cardiol, 1997, 62(Suppl 2): S111－117.

[4] 何高琴，张渝娟，周启新，等. $MgCl_2$和ATP对犬离体冠脉条的协同解痉作用[J]. 中华心血管病杂志，1992，20(5)：302.

(编辑：余汇洋)

(上接366页)

表1 94例病人需要陪伴的原因

调查内容	例 次	百分比(%)
有亲人陪伴感到安全	90	95.74
吃饭及大、小便等生活需要	78	82.98
没人陪感到孤独、冷清	56	59.57
离家太远、亲属太忙，希望职业陪伴	25	26.60
不太信任护理人员	10	10.64

3 对策

3.1 根据病人需要与病房管理实际相结合开陪伴证

随着现代医院的不断发展和完善，有些医院实施家庭病房的设计和管理，也有些医院提出无陪伴病房的提案，但由于医院护理人员编制受床位数制约，护理人力不足导致护患比例不协调，护理质量受到影响，在目前的大环境下还不太适应这种发展方向。调查结果显示：94%的病人希望住院期间有亲人陪伴，其中95.74%的病人认为有亲人陪伴有安全与归属感，反映出病人在住院期间心理上较为孤独，需要亲人的安慰、照顾[1]。有些病人由于亲属太忙或家离医院较远不能陪伴时，希望有职业陪护陪伴，占26.60%。这一结果提示我们在工作中应重视病人的这种心理需求，做好陪伴管理工作。为此，我们根据病人需要及病房管理实际相结合开陪伴证，满足其生理、心理、社会需求，以消除病人孤独、恐惧心理，增加病人安全感，同时又可促进病情的康复。

3.2 陪伴的科学管理

实施根据病人需要开陪伴证的措施，势必会给病房管理带来一定的难度。为此，我们制定以下相应措施：①做好陪伴管理的宣传、教育工作，让病人及亲属能自觉遵守医院及科室的各项规章制度，理解制度对病人和陪伴适当的约束是为了让医护人员更好地为病人进行治疗和护理；②陪伴不能替代护士的护理操作，护士可以指导陪伴做一些简单的生活护理，如：洗脸、洗手、喂饭等；③对一些重危病人，应采取保护性隔离措施，减少出入病房的人次数，必要时可以请职业陪护进行精心的照料，防止交叉感染；④在查房及治疗检查时间，陪伴人员应主动离开病房。如需了解病人情况时，待查房结束后，向医护人员询问；⑤做好健康教育，鼓励病人及亲属与医护人员密切配合，使病人和亲属对其疾病的治疗和护理有一定的了解，解除其心理负担，促进疾病的康复。通过以上措施，增加了护患沟通，很大程度上增强了医护工作的主动性，提高了病人的满意度。

3.3 提高护士自身素质

此次调查结果显示，有10.64%的病人不太信任护理人员，应引起我们的重视与反思。服务是打造医院品牌的后盾，因此要重视服务的重要性，病人对护理人员不信任，主要的原因是有些护士服务意识不强、态度不认真、缺乏沟通技巧、说话语气稍嫌生硬，不能赢得病人的信赖，所以护理人员要不断提高自身的知识水平，用"以病人为中心"的理念，正确运用护理程序更好的为病人服务，这样才能有高质量的护理服务，才会赢得病人的信赖。

[参考文献]

[1] 黎贵湘，向代群. 住院病人对陪伴需求的调查分析[J]. 护士进修杂志，2001，16(1)：76－77.

[2] 林菊英，巩玉秀. 整体护理概论与模式病房建设[M]. 北京：中国科学技术出版社，1998. 73.

(编辑：黄春霞)