维普资讯 http://www.cqvip.com

论 著 文章编号:0253-3626(2008)07-0868-03

青藤碱在家兔体内的药代动力学研究

张斯汉,周远大,何海霞

(重庆医科大学附属第一医院临床药理研究室,重庆 400016)

【摘 要】目的:建立高效液相色谱法测定青藤(Sinomenine)碱在家兔体内的血药浓度并研究其药动学。方法:6 只家兔分别给予青藤碱 45mg/kg 灌胃,于给药后 0.25h、0.5h、1.0h、1.5h、2.0h、3.0h、4.0h、6.0h、8.0h、10.0h、12.0h 分别取血 2ml,采用高效液相色谱法检测血药浓度,3P97 软件处理数据并进行药代动力学研究。结果:$T_{1/2}$(Ka)为(0.31 ± 0.26)h,$T_{1/2}$(Ke)为(3.15 ± 0.82)h,T_{max} 为(1.05 ± 0.53)h,C_{max} 为(15.09 ± 4.15)μg/ml,$AUC_{0\to\infty}$ 为(84.27 ± 13.02)(μg·h)/L,$AUC_{0\to T}$ 为(78.29 ± 13.46)(μg·h)/L。结论:家兔灌服青藤碱后药物吸收和消除快,达峰时间短,血药浓度高。

【关键词】青藤碱;家兔;高效液相色谱;药代动力学

【中国图书分类法分类号】R969.1 【文献标识码】A 【收稿日期】2007-09-21

Pharmacokinetics of sinomenine in rabbits

ZHANG Si-han, et al

(*Clinical Pharmacology Laboratory, the First Affiliated Hospital, Chongqing Medical University*)

【Abstract】 *Objective*: To establish a HPLC method for measurement of serum concentration of sinomemine in rabbits and explore it's pharmacokinetics. *Methods*: 6 rabbits were intragastricly administrated sinomenine with the dosage of 45mg/kg, 2 ml blood were collected at 0.25h、0.5h、1.0h、1.5h、2.0h、3.0h、4.0h、6.0h、8.0h、10.0h and 12.0h after oral administration. concentrations of drug were determined by HPLC, datas were calculated with 3P97 software and pharmacokinetics was explored. *Results*: $T_{1/2}$(Ka) was(0.31 ± 0.26)h, $T_{1/2}$(Ke) was(3.15 ± 0.82)h, Tmax was(1.05 ± 0.53)h, Cmax was(15.09 ± 4.15)μg/ml, $AUC_{0\to\infty}$ was (84.27 ± 13.02)(μg·h)/L, $AUC_{0\to T}$ was (78.29 ± 13.46)(μg·h)/L. *Conclusion*: absorption and elimination of Sinomenine were quickly and Tmax is short, concentration of drug is high in rabbits after intragastric administration.

【Key words】 Sinomenine; Rabbit; HPLC; Pharmacokinetics

青藤碱是从传统治疗风湿、类风湿疾病的中药青风藤中提取出来的单体药物,具有抗炎抗风湿、免疫抑制、镇静、镇痛的作用,广泛应用于临床。以青藤碱为原料的制剂有片剂,肠溶胶囊,注射剂等,含有青藤碱的中药复方制剂也很多。已有文献探讨青藤碱的药代动力学,但多数研究对象是啮齿类动物如大、小鼠等,个体差异大。本实验选取非啮齿类家兔作为实验对象,经灌胃给药,建立高效液相法检测青藤碱在家兔体内的血药浓度,用 3P97 软件拟合药代动力学参数,为青藤碱在临床的使用提供了可靠的依据。

1 材料和方法

1.1 药品和试剂

青藤碱标准品,西安赛邦医药科技有限公司生产,白色结晶粉末,无臭,味苦,易溶于水,溶解于乙醇,纯度 98%,批号 20070402。吗啡(内标),青海制药厂生产,批号,20020613,磷酸二氢钠,三乙胺,甲醇,氯仿等均为色谱纯。重蒸水由重庆医科大学附属医院药剂科提供。

1.2 仪器

Angilent1100 高效液相色谱仪,色谱柱 Phenomenex Gemini C_{18} 柱,250mm × 4.6mm,酸度计 PHS-3C,上海精密科学仪器有限公司。快速混合器 VXH-3 型,上海跃进医疗器械厂。离心机,B160A 型医用低速离心机,河北省安新县白洋离心机厂。电子天平,BP61 型,德国 Sartorius 公司。

1.3 受试动物

健康合格新西兰家兔 6 只,雌雄各半,由重庆医科大学实验动物中心提供,合格证号 SCXK(渝)20020001。

1.4 色谱条件

色谱柱,Phenomenex Gemini C18 柱,250 × 4.6mm。流动相[1],甲醇—磷酸二氢钠(0.01mol/L)—三乙胺(60 : 40 : 0.1,

作者介绍:张斯汉(1976-),男,硕士,研究方向:临床药理学。

通讯作者:周远大,男,教授,联系电话:023-89012346。

维普资讯 http://www.cqvip.com

表 1 精密度和回收率($\bar{x} \pm s$, n=5)

加入量(μg/ml)	测得量(μg/ml)		RSD		相对回收率
	日内	日间	日内	日间	
30.00	31.29 ± 1.14	30.52 ± 1.67	3.64%	5.47%	104.30%
7.50	7.31 ± 0.44	7.28 ± 0.53	6.02%	7.28%	97.47%
1.88	1.92 ± 0.08	1.78 ± 0.11	4.17%	6.18%	102.13%

V/V),用盐酸调 pH 为 7,流速为 0.6ml/min。检测波长 262nm。柱温为室温,进样量 50μl。内标为吗啡。

1.5 对照品储备液的制备

精密称取 98%的青藤碱 30.6mg,用适量甲醇溶解,加入 100ml 容量瓶,用甲醇稀释至刻度,配成浓度为 300μg/ml 的储备液待用。

1.6 样品的处理

6 只家兔雌雄各半,实验前 12h 禁食不禁水。青藤碱结晶粉末用 5%的羧甲基纤维素钠(CMC)配成 15g/ml 溶液,每只家兔给予青藤碱 45mg/kg 灌胃,于给药后 0.25h、0.5h、1.0h、1.5h、2.0h、3.0h、4.0h、6.0h、8.0h、10.0h、12.0h,每次分别取血 2ml,置于加入肝素的试管中,于 3 500r/min 离心,分离血清,取 300μl 血清,加入 3.6×10^{-4}mol/L 内标吗啡 50μl,并加二氯甲烷 4ml 萃取,快速混匀 1min,然后置 3 500r/min 离心 5min,静置分层。取二氯甲烷层清液,50℃水浴中氮气吹干,流动相复溶 100μl,每次进样 50μl。

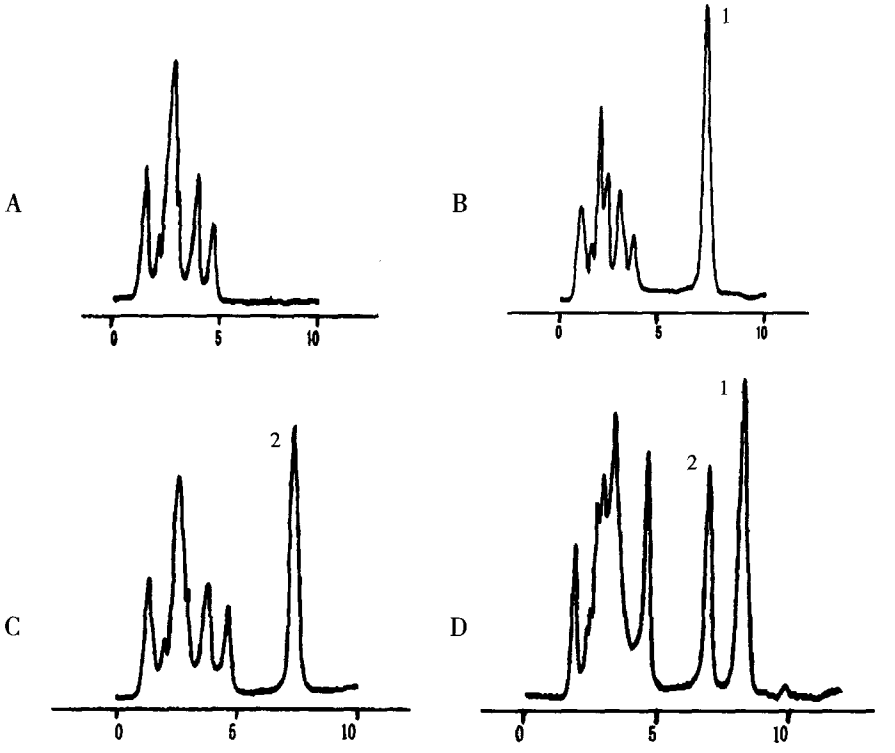
1.7 方法学评价

1.7.1 色谱行为(见图 1)

1.7.2 标准曲线的制备 在空白血浆中分别加入青藤碱标准储备液适量,使之浓度为 30.00μg/ml、15.00μg/ml、7.50μg/ml、3.75μg/ml、1.88μg/ml、0.93μg/ml,按样品处理项下操作,所得数据经回归处理,得到标准曲线方程,Y=0.232 8+8.416 7X,R=0.999 9。

1.7.3 精密度和回收率 精密称取青藤碱标准品若干,加入空白血浆,按样品处理项下操作,配成高、中、低 3 个浓度,每个浓度各进 5 针。测定其日间、日内差见精密度及回收率见表 1。

2 结 果



1.青藤碱 2.吗啡

A.空白血浆; B.空白血浆 + 青藤碱; C.空白血浆 + 吗啡; D.家兔服药后 0.5h 的样本

图 1 家兔灌服青藤碱后血药浓度 HPLC 图

维普资讯 http://www.cqvip.com

表 2 青藤碱在家兔体内的药代动力学参数

参数	单位	($\bar{x} \pm s$,n=6)
A	-----	22.25 ± 8.75
Ke	h^{-1}	0.23 ± 0.054
Ka	h^{-1}	3.26 ± 1.60
Lag time	h	0.024 ± 0.015
$T_{1/2}(Ka)$	h	0.31 ± 0.26
$T_{1/2}(Ke)$	h	3.15 ± 0.82
T_{max}	h	1.05 ± 0.53
C_{max}	μg/ml	15.09 ± 4.15
$AUC_{0\to\infty}$	μg/ml	84.27 ± 13.02

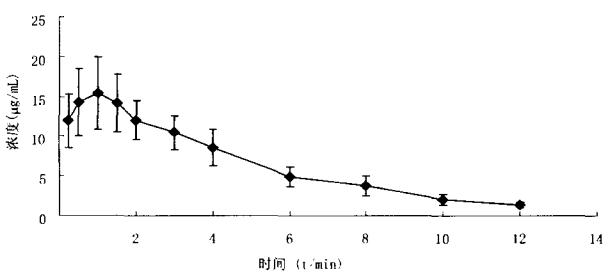


图 2 家兔单剂量口服青藤碱后的平均药时曲线

家兔灌服 45mg/kg 青藤碱后所测血药浓度数据经 3P97 软件拟合，青藤碱在家兔体内的药时曲线符合一室模型，结果表明青藤碱在家兔体内的吸收、分布和消除都很快，不易发生蓄积。青藤碱药代动力学参数见表 2。

家兔口服青藤碱后的平均药时曲线见图 2。

3 讨 论

建立高效液相色谱法检测青藤碱含量已有较多文献发表，内标法和外标法兼有，其中以外标法多见。相比而言，内标法具有更高的准确度和可信度。在内标法检测方法学中，有文献指出用氨基比林[1]，也有文献用氯霉素[2]作为内标，但在本实验室条件下效果都不理想，经过多次预试验，我们根据吗啡和青藤碱具有类似的化学结构而选用吗啡作为内标，取得很好的效果。本实验色谱行为显示空白血浆对实验药品和内标均无干扰，青藤碱约在 8min 出峰，吗啡约在 7min 出峰，出峰快且能达到基线分离。关于流动相的选择，主要有甲醇(乙腈)加磷酸二氢钠(磷酸二氢钾)[2-5]，以及甲醇(乙腈)加乙二胺[6-8]，在本实验中我们首选前者，用三乙胺和 1 mol/L 的盐酸调节 pH 值在 7 左右时，药品和内标峰形均很理想，无拖尾，分离完全。本实验作为研究青藤碱药代动力学的方法学，具有更准确、快速的优点，青藤碱制剂在临床以口服药为主，因此本实验采用灌胃给药的方式，而以往的文献多以注射的方式给药，本实验采用家兔灌胃给药的方式研究青藤碱的药代动力学，尚未见报道。青藤碱在家兔体内的药代学参数和文献报道基本相符[2]。

参 考 文 献

[1] 杨广德，刘军保，王志军，等.反相高效液相法测定血浆中青藤碱的含量[J]. 中国药学杂志，1993；28(3)：152-153.

[2] 张先洲，周延安，罗顺德，等.青藤碱凝胶剂的质量标准研究[J]. 医药导报，2003；22(8)：571-572.

[3] 唐石山，钟庆元.HPLC 法测定盐酸青藤碱含量及有关物质[J]. 华夏医药，2006；3：197-200.

[4] 严 华，马双成.RP-HPLC 法测定清风藤中青藤碱的含量[J]. 药物分析杂志，2002；26(2)：201-203.

[5] 谢元超，祝金芬，范治云，等.RP-HPLC 测定盐酸青藤碱不同给药途径德血药浓度及药动学研究[J]. 中国药学杂志，2005；40(1)：54-55.

[6] 常新全，李瑞峰，康 静.HPLC 测定秦芪消痹颗粒中的青藤碱含量[J]. 中成药，2004；26(10)：23-24.

[7] 许乾丽，茅向军.HPLC 法测定追风活络胶囊中青藤碱的含量[J]. 药物分析杂志，2001；21(6)：402-403.

[8] 周 昊，彭国平.HPLC 法测定复方青藤片中青藤碱的含量[J]. 中国中医急症，2006；15(12)：1382-1383.

(责任编辑：谭乐勤)