

· 中药研究与开发 ·

川白芷提取物异欧前胡素大鼠体内药动学研究

胡 荣, 李祖伦

(成都中医药大学, 四川 成都 610075)

摘要: 目的 探讨经灌胃给药后川白芷提取物异欧前胡素大鼠体内的药物动力学特征。方法 采用高效液相色谱法, 测定灌胃给药后大鼠血浆中异欧前胡素血药浓度变化, 用 DAS2.0 药动学软件处理, 计算其药物动力学参数。结果 异欧前胡素在大鼠体内过程符合二室模型特征, 主要药动学参数为 $T_{max} = (1.6 \pm 0.000)h$, $C_{max} = (15.842 \pm 0.35)mg/L$, $AUC_{0-t} = (80.761 \pm 10.03)mg/(L \cdot h)$, $AUC_{0-\infty} = (89.45 \pm 9.34)mg/(L \cdot h)$, $t_{1/2} = (5.101 \pm 0.24)h$ 。结论 该方法适用于异欧前胡素的药物动力学研究。

关键词: 白芷; 异欧前胡素; 高效液相色谱法; 药动学参数; 大鼠

中图分类号: R285.5 **文献标识码:** A **文章编号:** 1005-5304(2009)06-0040-02

Pharmacokinetic Study of Isoimperatorin in Rats After Drug Administration HU Rong, LI Zu-lun (Chengdu University of TCM, Chengdu 610075, China)

Abstract: Objective To establish a HPLC method for the determination of serum concentration of isoimperatorin in rats and study pharmacokinetic characteristic of isoimperatorin in rat after drug administration. Method The concentrations of isoimperatorin in rats were determined after drug administration and the pharmacokinetic parameters of isoimperatorin were estimated by DAS2.0 computer program. Result The concentration-time profiles were fitted with open two compartment model system. The main pharmacokinetic parameters were as follows: $T_{max} = (1.6 \pm 0.000)h$, $C_{max} = (15.842 \pm 0.35)mg/L$, $AUC_{0-t} = (80.761 \pm 10.03)mg/(L \cdot h)$, $AUC_{0-\infty} = (89.45 \pm 9.34)mg/(L \cdot h)$, $t_{1/2} = (5.101 \pm 0.24)h$. Conclusion The method is appropriate for the determination and pharmacokinetic study of isoimperatorin in rats after drug administration.

Key words: Radix angelicae dahuricae; isoimperatorin; HPLC; pharmacokinetic parameters; rat

川白芷为川产道地药材, 为伞形科植物杭白芷的根。白芷中香豆素类物质为重要的活性成分, 其中异欧前胡素为重要成分之一。虽有异欧前胡素大鼠体内部分药物动力学特征^[1-2]的报道, 但对血浆中异欧前胡素含量检测方法的报道较少, 亦未见以异欧前胡素单体为研究对象的相关报道。本研究以川白芷提取物异欧前胡素单体为研究对象, 通过建立相关的测定方法, 确定了异欧前胡素在大鼠体内的主要药物动力学特征。

1 材料

1.1 仪器与试剂

瓦里安 Prostar 210 高效液相色谱仪; 赛多利斯 BP211DP (1/10 万) 电子天平; 日本三洋超低温冰箱 (-80 ℃)。白芷购于银发集团白芷 GAP 基地; 异欧前胡素对照品购于四川省药品检验所。甲基叔丁基醚 (MTBE) 为色谱纯 (美国 TEDIA 公司), 水为双蒸水, 甲醇为色谱纯, 吐温-80 为分析纯。

1.2 动物

Wistar 雌性大鼠 12 只, 体重 (200 ± 20) g, 购于成都中医药大学动物中心 (动管号: 川实动管质第 8 号)。

2 方法与结果

2.1 色谱条件

色谱柱: Agilent Eclipse XDB-C₁₈ (150 mm × 4.6 mm, 5 μm); 柱温: 室温; 流动相: 甲醇-水 = 65 : 35; 流速: 1.0 mL/min, 检测波长 310 nm。

2.2 标准液的配制

精密称取异欧前胡素对照品 3.98 mg, 用甲醇溶解并定容于 50 mL 容量瓶中作为对照品储备液, 置于冰箱中保存备用。

2.3 供试品溶液的配制

川白芷药材由醇提、柱色谱分离制备并多次重结晶, 得针状结晶; 经四川大学华西药学院测试分析中心核磁共振检测, 确认为异欧前胡素单体。

精密称取 100 mg 样品, 用吐温-80 乳化并定容于 25 mL 容量瓶中备用。

2.4 给药采血及样品处理

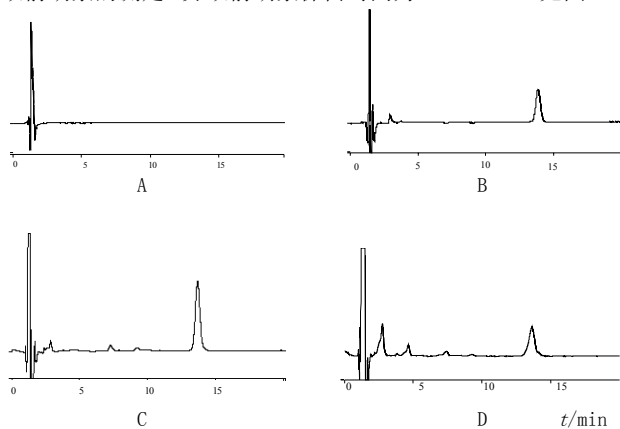
大鼠禁食不禁水 12 h, 80 mg/kg 灌胃给药后, 分别于 0.3、0.5、1、1.2、1.6、1.8、2、3、4、6、8、24 h 时间点, 大鼠眼眶取血 0.5 mL, 肝素抗凝。每管血中加入 MTBE 2 mL, 振荡 5 min, 3 000 r/min 离心 10 min。置于超低温冰箱中冷冻至下层冰冻后, 倾出上清液并挥干, 用 20 μL 甲醇溶解残留物进行检测。

基金项目: 四川省科技厅攻关项目 (2006Z08-076)

记录色谱峰面积,以外标法定量。

2.5 专属性考察

按前述方法操作,在相同的实验条件下,血浆中杂质不干扰异欧前胡素的测定。异欧前胡素保留时间为 13.48 min。见图 1。



注: A. 空白血样; B. 对照品; C. 空白血样+对照品; D. 含药血样

图 1 异欧前胡素 HPLC 图谱

2.6 线性范围及最小可定量浓度

用空白血样将对照品溶液分别稀释成浓度为 15.92、7.96、3.98、1.99、0.995 mg/L 样品,按“2.4”项下方法操作并测定。以峰面积对浓度进行线性回归,得回归方程: $Y=0.027X-0.2454$, $R=0.998$,样品在 0.995~15.92 mg/L 内线性关系良好,定量检测下限为 0.995 mg/L。

2.7 回收率及精密度试验

取空白血样,按“2.6”项下方法制备低、中、高 3 个浓度(2、6、10 mg/L)的质量控制样品,每一浓度平行操作 3 份,代入线性方程计算浓度,以测定值与加入的比值计算回收率,并计算日内精密度。连续 3 d 配制并测定上述浓度样品,考察方法日间精密度。见表 1。

表 1 回收率测定结果 ($n=3$)

加入量 (mg/L)	测得量 ($\bar{x} \pm s$, mg/L)	平均回收率 (%)	RSD (%)	RSD (%)	
				日内	日间
2	1.861 ± 0.083 0	93.05	4.00	7.20	8.40
6	5.706 ± 0.551 0	95.75	3.21	6.32	7.03
10	9.649 ± 0.897 1	96.88	5.80	5.40	5.60

《中国中医药信息杂志》为月刊,大 16 开国际开本,112 页,每月 15 日出版,国内外公开发售,每册定价 10 元。国内邮发代号: 82-670; 国外发行代号: M4564。也可直接汇款至本刊编辑部订阅。地址: 北京市东直门内南小街 16 号,邮编: 100700;《中国中医药信息杂志》编辑部。电话: 010-64058131, 010-64014411-3278; 传真: 010-64058131。网址: <http://xxzz.cintcm.com>; E-mail: Lxx@mail.cintcm.ac.cn。

《国际中医中药杂志》为双月刊,大 16 开本,96 页,国内外公开发售,每册定价 12.00 元,全年 72.00 元。国内邮发代号: 2-611; 国外发行代号: BM6563。也可直接汇款至本刊编辑部订阅。地址: 北京东直门内南小街 16 号; 邮编: 100700; 中

2.8 药动力学测定

经灌胃给药后,大鼠体内异欧前胡素平均血药浓度-时间曲线见图 2。数据采用 DAS2.0 软件处理,主要药动力学参数见表 2。

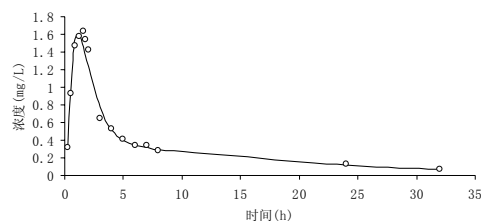


图 2 异欧前胡素平均血药浓度-时间曲线

表 2 异欧前胡素主要药动力学参数 ($n=6$)

药动力学指标	参数值
T_{max} (h)	1.600 ± 0.000
C_{max} (mg/L)	15.842 ± 0.350
AUC_{0-1} [mg/(L·h)]	80.761 ± 10.030
$AUC_{0-\infty}$ [mg/(L·h)]	89.450 ± 9.340
$t_{1/2}$ (h)	5.101 ± 0.240
$t_{1/2Ka}$ (h)	0.451 ± 0.220

3 讨论

本研究结果表明,异欧前胡素在大鼠体内呈二室开放模型,其血药浓度在 1.6 h 达到峰值,与文献[2]报道相近;主要药动力学参数表明,异欧前胡素与白芷中其他香豆类成分相似^[3],吸收迅速,消除较快。另外,用 MTBE 处理含药血样,具有安全低毒、干扰小的优点。MTBE 熔点低,冷冻后分离完全;MTBE 沸点低,易于挥干,因而操作简便。

参考文献:

- [1] 龚志南. 中药白芷乳剂大鼠鼻腔给药的体内研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2001, 10(6): 370.
- [2] 潘龙刚. 白芷光敏胶囊加黑光治疗银屑病的研究[J]. 中成药研究, 1983, (3): 30.
- [3] 黄玉伟, 陈晓辉, 霍艳双, 等. 白芷提取物欧前胡素在大鼠体内的药动力学[J]. 沈阳药科大学学报, 2008, 25(3): 215-218.

(收稿日期: 2008-11-12, 编辑: 华强)

中国中医科学院中医药信息研究所《国际中医中药杂志》编辑部。电话: 010-64014411-3225。E-mail: guowaiyixue@yahoo.com.cn。

《中国医学文摘—中医》是当前国内外唯一的中医药文献检索期刊。本刊为双月刊,16 开本,88 页,每册定价: 15.60 元。国内邮发代号: 2-633, 国外发行代号: BM299。亦可向本刊编辑部办理邮购。地址: 北京市东直门内南小街 16 号; 邮编: 100700; 中国中医科学院中医药信息研究所《中国医学文摘—中医》编辑部。电话: 010-64014411-3212; 传真: 010-64013995。网址: <http://www.cintcm.ac.cn>; E-mail: lwz@mail.cintcm.ac.cn。