

黄芩甙及其在清开灵注射液中的药代动力学研究

阴 健(中国中医研究院中药研究所 北京 100700)

任天池 曹春林(北京中医药大学 北京 100029)

摘要 采用 HPLC 方法测定了家兔血浆中黄芩甙的浓度。结果表明黄芩甙 40mg/kg 静脉给药后在兔体内符合三室开放模型。给与清开灵注射液后,黄芩甙的血药浓度经计算机自动拟合符合二室模型,黄芩甙单用和在复方中使用所发生的房室模型的转变认为是由于清开灵注射液中栀子、胆酸影响了黄芩甙的体内过程,但在两种条件下的统计矩参数无明显变化。

关键词 黄芩甙 清开灵注射液 HPLC 药代动力学

Pharmacokinetics of Baicalin and It in Qingkailing Injection in Rabbits

Yin Jian(Institute of Chinese Materia Medica,China Academy of TCM,Beijing,100700)

Ren Tianchi,Cao Chunlin(Beijing University of TCM,Beijing,100029)

Abstract: Pharmacokinetics of baicalin was studied in rabbits. The plasma concentration of baicalin was determined by HPLC. The concentration time data for baicalin with a three compartment open model was found. For Qingkailing injection, complex prescription containing baicalin, the pharmacokinetic pattern of baicalin was shown to fit a two compartment open model. The results show no significant difference between baicalin and Qingkailing injection's. Baicalin in the statistical moment parameters.

Key words: baicalin, Qingkailing injection, HPLC, pharmacokinetics

中药有效成分的体内过程研究是阐明中药作用机制的重要内容,特别是复方中各味中药相互配伍,产生协同或拮抗作用,有效成分体内过程如何变化,对于阐明中药作用机制具有重要意义。本文采用黄芩甙及其复方清开灵注射液为例,对其体内过程进行了探讨。黄芩甙(baicalin)是黄芩中的主要有效成分,药理研究证明有抗菌、保肝、利胆等作用^[1]。清开灵注射液是由安宫牛黄丸进行剂型改革制成的中药复方注射液,具有清热解毒,镇静安神,芳香开窍的作用,主要成分有黄芩甙、胆酸、栀子和水牛角提取物等。对病毒性肝炎、中风等有显著的疗效。黄芩甙是清开灵注射液中清热解毒的主要有效成分。关于黄芩甙的体内命运,毛凤斐等^[2]采用口服给药测定尿药浓度的方法研究其生物利用度,而对黄芩甙血药浓度的变化,国内外尚未

见报道。本文采用 HPLC 方法测定了静脉给药后黄芩甙的血药浓度变化过程;为考查在复方中黄芩甙的体内过程是否有变化,研究了给与清开灵注射液后其血药浓度变化过程,并以两种情况下的药代动力学参数进行了比较。

1 材料方法

1.1 动物 新西兰兔 6 只,体重 2.5kg,雄性,本院动物室提供。

1.2 药品与试剂 黄芩甙(含量高于 98%)、清开灵注射液(每 ml 含黄芩甙 5.3mg)均购自北京中医药大学制药厂,内标物芦丁购自北京市药检所,其它试剂为分析纯。

1.3 仪器及测试条件 Waters 高效液相色谱仪 244 系列,色谱柱 YWG RP18, 4.6mm ϕ \times 250mm;流动相为甲醇-水-四氢呋喃-磷酸(25 : 60 : 10 : 33 $\times 10^{-3}$);检测波长 280nm。

1.4 给药剂量及途径 健康家兔耳缘静脉注射 40mg/kg 黄芩甙或清开灵注射液 7.6ml/kg (含黄芩甙 40mg/kg), 给药后于 10、20、30、40、50、60、70、80、100、120、150、180、210、420min 分别耳静脉取血 0.5ml 供测定用。黄芩甙注射液浓度为 10mg/ml, pH7.2。

1.5 血药浓度测定方法 上述全血离心取血浆 0.1ml 加入 1ml 芦丁甲醇液(芦丁为内标物)及 1M KH₂PO₄ 50μl, 充分混合后离心, 除去蛋白, 上清液用微孔滤膜过滤, 在 45℃ 以下用氮气流吹干, 用 50μl 流动相溶解, 进样, 测定峰高, 并用内标法计算含量。

2 实验结果

2.1 黄芩甙静脉注射的药代动力学参数

表 1 家兔静脉注射黄芩甙的药代动力学参数

参数名称	$\bar{x} \pm s$	参数名称	$\bar{x} \pm s$
P(μg/ml)	455.05 ± 230.29	K ₁₀ (1/min)	0.1252 ± 0.0506
Pi(1/min)	0.1953 ± 0.0826	CL(s)(mg/min/μg/ml)	0.0260 ± 0.0036
A(μg/ml)	38.650 ± 38.890	AUC(μg/ml * min) _{0~∞}	3787.6 ± 296.8
α(1/min)	0.0582 ± 0.0108	AUMC _{0~∞}	4.04 × 10 ⁵ ± 1.85 × 10 ⁵
B(μg/ml)	1.7696 ± 0.4790	S _{20~∞}	3.68 × 10 ⁸ ± 3.61 × 10 ⁸
β(1/min)	0.0018 ± 0.0007	MRT(min) _{0~∞}	107.36 ± 51.46
V(C)(mg/μg/ml)	0.2474 ± 0.1214	VRT(min * min) _{0~∞}	84526.4 ± 83907.3
t _{1/2} Pi(min)	4.2240 ± 2.0340	AUC(μg/ml * min) _{0~tn}	3468.3 ± 296.8
t _{1/2} α(min)	12.250 ± 2.2780	AUMC _{0~tn}	1.21 × 10 ⁵ ± 11634.6
t _{1/2} β(min)	447.87 ± 180.09	S _{20~tn}	2.60 × 10 ⁷ ± 9.33 × 10 ⁵
K ₂₁ (1/min)	0.0673 ± 0.0178	MRT(min) _{0~tn}	34.89 ± 3.18
K ₁₂ (1/min)	0.0155 ± 0.0178	VRT(min * min) _{0~tn}	6317.79 ± 446.54
K ₁₃ (1/min)	0.0449 ± 0.0229		
K ₃₁ (1/min)	0.0024 ± 0.0009		

表 2 清开灵注射液中黄芩甙的药代动力学参数

参数名称	$\bar{x} \pm s$	参数名称	$\bar{x} \pm s$
A(μg/ml)	362.80 ± 163.33	AUC(μg/ml * min) _{0~∞}	5079.3 ± 1817.2
α(1/min)	0.1050 ± 0.0237	AUMC _{0~∞}	4.56 × 10 ⁵ ± 1.11 × 10 ⁵
B(μg/ml)	2.6819 ± 0.9049	S _{20~∞}	3.33 × 10 ⁸ ± 1.55 × 10 ⁸
β(1/min)	0.0024 ± 0.0007	MRT(min) _{0~∞}	96.37 ± 27.31
V(C)(mg/μg/ml)	0.3509 ± 0.2256	VRT(min * min) _{0~∞}	60989.2 ± 28578.3
t _{1/2} α(min)	6.8732 ± 1.4986	AUC(μg/ml * min) _{0~tn}	4729.3 ± 1822.6
t _{1/2} β(min)	308.12 ± 87.36	AUMC _{0~tn}	1.66 × 10 ⁵ ± 48024.1
K ₂₁ (1/min)	0.0033 ± 0.0010	S _{20~tn}	3.68 × 10 ⁷ ± 9.73 × 10 ⁶
K ₁₀ (1/min)	0.0785 ± 0.0209	MRT(min) _{0~tn}	37.26 ± 12.07
K ₁₂ (1/min)	0.0257 ± 0.0075	VRT(min * min) _{0~tn}	6831.8 ± 1787.7
CL(s)(mg/min/μg/ml)	0.0245 ± 0.0093		

2.3 单用黄芩甙和用清开灵注射液后药代动力学参数的比较 为克服不同房室模型数

由上述方法测定各时间点黄芩甙的血药浓度值, 采用中国数学药理学学会编写的《实用药代动力学程序》进行房室模型拟合, 结果表明黄芩甙静脉给药后血药浓度变化符合三室开放模型(权重参数为 1/c), 主要药代动力学参数见表 1。

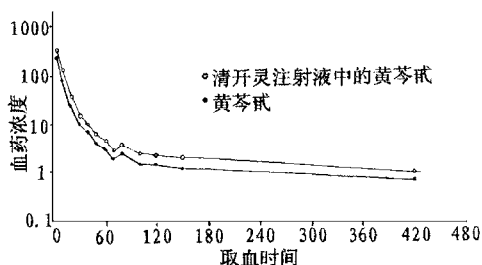
2.2 清开灵注射液中黄芩甙的药代动力学参数 健康家兔静脉注射清开灵注射液 19ml (含黄芩甙 100mg), 测定其中的主要有效成分黄芩甙的血药浓度, 用《实用药代动力学程序》进行药代动力学房室模型拟合, 结果表明清开灵注射液中黄芩甙符合二室开放模型(权重参数 1/c²), 主要药代动力学参数见表 1。

对参数造成的影响, 采用统计矩方法比较单用黄芩甙和在清开灵中黄芩甙主要体内参数

的异同。结果表明,在两种条件下,黄芩甙的统计矩参数无显著差异。

表3 黄芩甙及在清开灵注射液中药代动力学参数比较

参数名称	黄芩甙($\bar{x} \pm s$)	清开灵注射液 中黄芩甙($\bar{x} \pm s$)	t 或 t' 检验
$AUC_{0 \sim \infty}$	3787.6 ± 252.9	5079.3 ± 1817.2	$P > 0.05$ (t' 检验)
$AUC_{0 \sim t_n}$	3468.3 ± 296.8	4729.3 ± 1822.6	$P > 0.05$ (t' 检验)
$MRT_{0 \sim \infty}$	107.36 ± 51.46	96.37 ± 27.31	$P > 0.05$ (t' 检验)
$MRT_{0 \sim t_n}$	34.89 ± 3.18	37.26 ± 12.07	$P > 0.05$ (t' 检验)



附图 黄芩甙及清开灵中黄芩甙的血药浓度

3 讨论

3.1 由实验观察到(见附图)黄芩甙静脉注射后 10~70min 血药浓度下降很快,但 80min 血药浓度平均值(2.372 μ g/ml)却高于 70min 的平均值(1.091),且有 5 只动物高于 70min,提示黄芩甙体内可能存在肝肠循环。黄芩甙是含羟基的黄酮甙类化合物,极性较强,有利于血中的快速消除,而且黄酮类化合物的胆汁排泄是排泄的重要途径^[3],可经小肠再吸收发生肝肠循环,引起血药浓度回升,但上述推测尚需实验证实。

3.2 单纯给予黄芩甙和给予清开灵注射液后黄芩甙的体内平均滞留时间(MRT)无显著差异,说明复方配伍对黄芩甙的体内排泄未产生明显影响。单独静注黄芩甙,其体内过

程符合三室模型,当给予清开灵注射液后黄芩甙体内过程变成二室模型,其主要原因是单独给予黄芩甙时,其血药浓度随时间逐渐下降;而给予清开灵注射液后黄芩甙血药浓度值有较多回升,由计算机自动拟合时总体趋势较为明显,因此黄芩甙的血药浓度曲线形状对其房室模型产生影响。给予清开灵注射液后黄芩甙血药浓度值回升的原因可能是清开灵注射液中其它成分对黄芩甙的体内过程产生干扰所致。清开灵注射液中含有利胆作用较强的栀子和强大表面活性的胆酸,这两种成分都可能对黄芩甙的排泄和小肠再吸收产生某些影响。

3.3 本文曾对黄芩甙给家兔口服进行过研究,但发现口服黄芩甙的血药浓度曲线呈多峰现象,且血药浓度较低,其生物利用度 = $(AUC_{0 \sim 12h口服} / 口服剂量) / (AUC_{0 \sim 12h静注} / 静注剂量) = 8.34\%$,说明黄芩甙吸收较差。为提高其生物利用度,建议采用非口服给药提高血药浓度,提高疗效。

参考文献

- 1 周金黄,王筠默,李仪奎,等. 中药药理学. 上海: 上海科学技术出版社,1986. 97
- 2 毛凤斐,朱家璧,屠锡德,等. 黄芩甙人体内吸收研究. 中成药研究,1981(12):6
- 3 梁克军. 黄酮化合物的代谢(综述). 中草药通讯, 1976(3):39

(收稿:1997-03-20)