

· 药物代谢 ·

# 阿里红活性成分3-酮基-去氢硫色多孔菌酸在大鼠体内的 药物代谢动力学及组织分布

冯爽, 包海鹰\*, 池梦怡, 图力古尔

(吉林农业大学 中药材学院, 食药菌教育部工程研究中心, 长春 130118)

**[摘要]** 目的:研究维族药阿里红中主要活性成分3-酮基-去氢硫色多孔菌酸(3-keto-DSA)在大鼠体内的药代动力学特征及其组织分布状况。方法:健康大鼠按 $12.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 灌胃及 $5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 尾静脉注射给予3-keto-DSA后,收集不同时间点的含药血浆,采用HPLC检测大鼠血浆中3-keto-DSA的血药浓度,运用3P97药动学软件拟合房室模型,计算其药动学参数;大鼠按 $25 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 灌胃给予3-keto-DSA后,研究该成分在主要组织器官中的分布情况。结果:3-keto-DSA灌胃给药后在大鼠体内呈二室模型分布,吸收半衰期( $t_{1/2ka}$ ) $0.381 \text{ h}$ ,分布半衰期( $t_{1/2\alpha}$ ) $0.415 \text{ h}$ ,表明口服3-酮基-去氢硫色多孔菌酸后,在大鼠体内吸收分布较快;达峰时间( $t_{\max}$ ) $0.690 \text{ h}$ ,最大血药浓度( $C_{\max}$ ) $0.059 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ ,消除半衰期( $t_{1/2\beta}$ ) $3.852 \text{ h}$ ,绝对生物利用度 $32.84\%$ 。大鼠按 $25 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 口服3-keto-DSA后,主要组织中该成分的达峰时间约 $30 \text{ min}$ ,达峰时,各组织中含量从高到低排序为肝>脾>心>肾,3 h后接近完全消失。结论:3-keto-DSA灌胃给药后在大鼠体内吸收、分布快,生物利用度低,并且广泛分布于各组织中。

**[关键词]** 3-酮基-去氢硫色多孔菌酸;药代动力学;生物利用度;组织分布;阿里红

**[中图分类号]** R969.1;R945;R284.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2016)10-0084-04

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.2016100084

**[网络出版地址]** <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20160331.1435.006.html>

**[网络出版时间]** 2016-03-31 14:35

## Pharmacokinetic and Tissue Distribution of 3-Keto-dehydrosulfurenic from *Fomes officinalis* in Rats

FENG Shuang, BAO Hai-ying\*, CHI Meng-yi, BAU Tolgor

(Engineering Research Center of Chinese Ministry of Education for Edible and Medicinal Fungi,  
College of Chinese Medicinal Material, Jilin Agricultural University, Changchun 130118, China)

**[Abstract]** **Objective:** To investigate pharmacokinetics and tissue distribution of 3-keto-dehydrosulfurenic (3-keto-DSA) from *Fomes officinalis* in rats. **Method:** After oral administration of  $12.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  and intravenous administration of  $5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  to rats, blood concentration at different time point of 3-keto-DSA were determined by HPLC, parameters and bioavailability were calculated by 3P97 software. Tissue distribution of 3-keto-DSA in rats was studied after oral administration with dose of  $25 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ . **Result:** Two compartment model was fitted to 3-keto-DSA, its main pharmacokinetic parameters of 3-keto-DSA were as follows:  $t_{1/2ka}$  of  $0.381 \text{ h}$ ,  $t_{1/2\alpha}$  of  $0.415 \text{ h}$ ,  $t_{1/2\beta}$  of  $3.852 \text{ h}$ ,  $t_{\max}$  of  $0.690 \text{ h}$ ,  $C_{\max}$  of  $0.059 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ ,  $F$  of  $32.84\%$ . The 3-keto-DSA was rapidly, extensively distributed to various rat tissues after oral administration of  $25 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ , time to reach maximum tissues concentration was about  $30 \text{ min}$  and it almost eliminated after  $3 \text{ h}$ . The concentration of

**[收稿日期]** 20150722(017)

**[基金项目]** 国家自然科学基金项目(31270088)

**[第一作者]** 冯爽,在读硕士,从事菌物化学及药理方面研究,E-mail:fengshuangaah@163.com

**[通讯作者]** \*包海鹰,教授,从事生药学研究,Tel:0431-84533295,E-mail:baohaiying2008@126.com

3-keto-DSA in each tissues was in the order of liver > spleen > heart > kidney. **Conclusion:** After oral administration, 3-keto-DSA can be absorbed rapidly and distributed widely in blood and tissues, but its bioavailability is low.

**[Key words]** 3-keto-dehydrosulfurenic; pharmacokinetics; bioavailability; tissue distribution; *Fomes officinalis*

阿里红是我国新疆地区维吾尔族的一种常用民族药材,是一种大型真菌,为多孔菌科层孔菌属植物苦白蹄的子实体<sup>[1-2]</sup>。阿里红药性燥、热,功效祛痰平喘、除湿消肿<sup>[3]</sup>,常用于治疗慢性支气管炎和各种癌症<sup>[4]</sup>。其主要成分为萜烯类、皂苷类、多糖类<sup>[5-7]</sup>,三萜酸是阿里红中含量最多的一类物质。研究表明阿里红中三萜酸具有抗肿瘤、抑制凝血酶等作用<sup>[8-10]</sup>,但关于阿里红中三萜类物质的药代动力学特征研究国内外尚未见报道。本实验选取含量较高,活性好的 3-酮基-去氢硫色多孔菌酸为研究对象<sup>[5,8]</sup>,通过建立定量测定大鼠血浆、组织液中这个成分含量的方法,研究 3-酮基-去氢硫色多孔菌酸在大鼠体内的药代动力学特征及组织分布情况,为阿里红的进一步研究和开发提供参考。

### 1 材料

1100 系列高效液相色谱仪(美国安捷伦科技有限公司),CP214 型电子天平(奥豪斯仪器上海有限公司),MiniSpin 型离心机(德国 Eppendorf 公司)。3-酮基-去氢硫色多孔菌酸(分离自药用拟层孔菌子实体,经 HPLC 检测,纯度 97%),聚山梨酯-80(tween-80,天津市光复精细化工有限公司),乙睛为色谱级,水为娃哈哈纯净水,其他试剂均为分析纯。

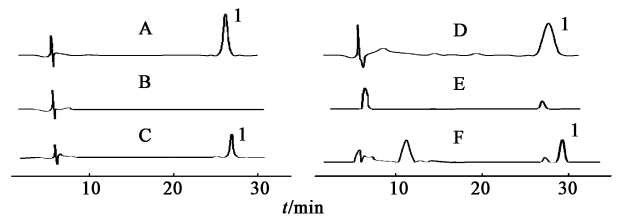
雄性清洁级 SD 大鼠,体重 200 ~ 230 g,购自吉林大学实验动物研究中心,合格证号 SCXK(吉)2011-0003。

### 2 方法及结果

**2.1 供试样品的制备** 将 3-酮基-去氢硫色多孔菌酸用流动相配成终质量浓度 10 mg·L<sup>-1</sup>的母液,4 ℃ 低温保存备用。

**2.2 色谱条件** Agilent Eclipse XDB-C<sub>18</sub> 色谱柱(4.6 mm × 250 mm, 5 μm),流动相 乙睛-水(58:42),流速 0.8 mL·min<sup>-1</sup>,检测波长 242 nm,柱温 25 ℃,记录时间 40 min<sup>[11-12]</sup>。

**2.3 方法专属性考察** 以样品溶液、空白血浆、加样血浆、灌胃给药后的血浆样品、空白肝组织液及加样肝组织液,按 2.2 项下色谱条件分析,结果 3-酮基-去氢硫色多孔菌酸峰形良好,基线平稳,内源性物质不干扰测定,见图 1。



1. 3-酮基-去氢硫色多孔菌酸;A. 样品;B. 空白血浆;C. 加样血浆;D. 灌胃给药后的血浆;E. 空白肝组织液;F. 加样肝组织液

图 1 大鼠血浆样品 HPLC

Fig.1 HPLC chromatograms of rat plasma samples

**2.4 样品处理** 精密量取血浆或组织液 40 μL,加入二氯甲烷 40 μL 后振荡摇匀,离心 10 min(10 000 r·min<sup>-1</sup>,下同),分取有机层,重复 3 次,合并有机层,使试剂挥发(低温条件下),得干燥样品。向样品中加入甲醇 40 μL,离心 3 min,得成品。取 10 μL 按 2.2 项下条件检测<sup>[13-16]</sup>。

**2.5 标准曲线绘制** 取 2.1 项下 3-酮基-去氢硫色多孔菌酸母液适量,分别加至空白血浆、空白组织液中,配成质量浓度分别为 0.04, 0.75, 1.00, 1.25, 1.50, 2.00, 2.50, 3.00 mg·L<sup>-1</sup> 的系列溶液,按 2.4 项下方法处理,以受试单体化合物的质量浓度为横坐标,峰面积为纵坐标,得血液、肝脏、心脏、肾脏、脾脏回归方程分别为  $Y = 176.16X + 4.518 (r = 0.9986)$ ,  $Y = 152.34X + 9.874 (r = 0.9987)$ ,  $Y = 360.04X + 3.440 (r = 0.9996)$ ,  $Y = 400.66X + 0.499 (r = 0.9974)$ ,  $Y = 159.70X + 4.568 (r = 0.9828)$ , 线性范围均为 0.04 ~ 3.00 mg·L<sup>-1</sup>。

**2.6 精密度和回收率考察** 取 2.1 项下 3-酮基-去氢硫色多孔菌酸母液适量,分别加至空白血浆、空白组织液中,配制成质量浓度 0.04, 0.75, 3.00 mg·L<sup>-1</sup> 的溶液,按 2.4 项下方法处理,同一质量浓度的血浆药液在 24 h 内重复测定 5 次,连续测定 3 d,计算精密度(日内及日间)及回收率<sup>[17-18]</sup>,见表 1。结果显示 RSD 均 < 15%,准确度均在 85% ~ 115%,符合生物样本分析的要求。

### 2.7 分组给药与样品采集

**2.7.1 药代动力学研究** 取健康 SD 大鼠 18 只,适应环境 1 周,随机分为 3 组,每组 6 只。在给药前对

表 1 3-酮基-去氢硫色多孔菌酸的精密度及回收率试验

Table 1 Recovery test and precision test of 3-keto-dehydrosulfurenic

组织脏器	样品质量浓度 /mg·L <sup>-1</sup>	日内精密度			日间精密度			回收率 /%
		测得值( $\bar{x} \pm s$ ) /mg·L <sup>-1</sup>	RSD/%	准确度/%	测得值( $\bar{x} \pm s$ ) /mg·L <sup>-1</sup>	RSD/%	准确度/%	
血浆	0.04	0.039 ± 0.087	2.2	97.52	0.034 ± 0.076	2.3	85.21	96.15
	0.75	0.78 ± 1.54	2.0	104.25	0.83 ± 2.58	3.1	110.58	95.38
	3.00	3.21 ± 1.67	0.5	107.56	2.84 ± 4.06	1.4	94.67	98.77
肝脏	0.04	0.038 ± 0.057	1.5	95.21	0.033 ± 0.049	1.5	82.56	97.21
	0.75	0.74 ± 1.15	1.6	98.66	0.69 ± 0.87	1.3	92.34	96.54
	3.00	3.08 ± 5.05	1.6	102.66	3.05 ± 5.52	1.8	101.67	95.88
心脏	0.04	0.042 ± 0.05	1.2	105.01	0.035 ± 0.047	1.3	87.56	96.37
	0.75	0.70 ± 1.45	2.1	93.33	0.71 ± 1.07	1.5	94.66	96.96
	3.00	2.87 ± 8.93	3.1	95.67	2.87 ± 4.59	1.6	95.67	97.11
肾脏	0.04	0.043 ± 0.051	1.2	107.50	0.035 ± 0.046	1.3	87.58	98.05
	0.75	0.78 ± 1.03	1.3	104.23	0.77 ± 1.16	1.5	102.66	97.73
	3.00	3.07 ± 4.48	1.5	102.33	2.71 ± 3.44	1.3	90.33	95.14
脾脏	0.04	0.037 ± 0.038	1.0	92.56	0.039 ± 0.055	1.4	97.51	97.36
	0.75	0.78 ± 1.01	1.3	104.24	0.73 ± 0.98	1.4	97.33	96.22
	3.00	3.03 ± 3.85	1.3	101.12	2.87 ± 5.34	1.9	95.64	96.95

大鼠禁食 24 h, 但不禁水。给药组分别按 5 mg·kg<sup>-1</sup> 静脉注射及按 12.5 mg·kg<sup>-1</sup> 灌胃给予 3-酮基-去氢硫色多孔菌酸, 于给药前和给药后 5, 10, 15, 30, 60, 90, 120, 240, 360 min 分别于大鼠眼底静脉丛取血 0.2 mL。空白组一次性取血, 以制备空白血浆。血样经肝素抗凝, 离心(10 000 r·min<sup>-1</sup>, 10 min), 得血浆, 备用。运用 3P97 药代动力学软件对大鼠体内的血药浓度-时间数据进行处理, 判断房室模型并计算药代动力学参数。采用 SPSS 18.0 软件对数据进行统计分析, 以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。血药浓度-时间曲线见图 2。药代动力学过程符合血管外给药二室模型, 药代动力学参数见表 2。口服 3-酮基-去氢硫色多孔菌酸后, 吸收半衰期( $t_{1/2ka}$ ) 0.381 h, 分布半衰期( $t_{1/2\alpha}$ ) 0.415 h, 表明口服 3-酮基-去氢硫色多孔菌酸后, 在大鼠体内吸收、分布较快; 达峰时间( $t_{max}$ ) 0.690 h, 最大血药浓度( $C_{max}$ ) 0.059 mg·L<sup>-1</sup>, 消除半衰期( $t_{1/2\beta}$ ) 3.852 h, 表明 3-酮基-去氢硫色多孔菌酸在体内消除较快, 并且绝对生物利用度较低, 仅 32.84%。

**2.7.2 组织分布研究** 取健康 SD 大鼠 30 只, 适应环境 1 周, 随机分为 5 组, 每组 6 只。在给药前对大鼠禁食 24 h, 但不禁水。给药组按 25 mg·kg<sup>-1</sup> 灌胃给予 3-酮基-去氢硫色多孔菌酸, 分别于给药后 15, 30, 60, 120, 180 min 大鼠断头处死, 取肝、心、脾、肾组织样品, 空白组同样取以上组织样品, 以制备空白组织液。组织样品用冷生理盐水漂洗, 称重后进行组织匀浆, 得各组织匀浆液, 备用<sup>[13-14]</sup>。按 2.4 项下方法

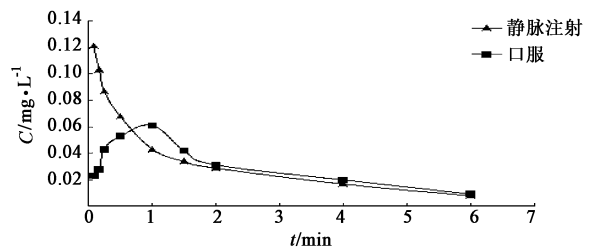


图 2 3-酮基-去氢硫色多孔菌酸平均血药浓度-时间曲线  
Fig. 2 Average plasma concentration-time curves of 3-keto-dehydrosulfurenic after oral and intravenous administration

表 2 3-酮基-去氢硫色多孔菌酸的药动学参数( $\bar{x} \pm s, n = 6$ )

Table 2 Pharmacokinetic parameters of 3-keto-dehydrosulfurenic ( $\bar{x} \pm s, n = 6$ )

参数/单位	5 mg·kg <sup>-1</sup> 静脉注射	12.5 mg·kg <sup>-1</sup> 灌胃
$t_{1/2ka}$ /h	-	0.381 ± 0.015
$t_{1/2\alpha}$ /h	-	0.415 ± 0.023
$t_{1/2\beta}$ /h	-	3.852 ± 0.213
$t_{1/2}$ /h	3.232 ± 0.108	-
$t_{max}$ /h	0.083 ± 0.034	0.690 ± 0.042
$C_{max}$ /mg·L <sup>-1</sup>	0.121 ± 0.015	0.059 ± 0.006
AUC <sub>0-∞</sub> /mg·h·L <sup>-1</sup>	0.225 ± 0.022	0.189 ± 0.018
AUC <sub>0-t</sub> /mg·h·L <sup>-1</sup>	0.201 ± 0.051	0.165 ± 0.015

处理后检测, 见图 3。结果显示大鼠口服 3-酮基-去氢硫色多孔菌酸后, 3-酮基-去氢硫色多孔菌酸在主要组织中吸收分布较快, 约 30 min 即可达峰, 达峰时, 各组织中含量从高到低为肝 > 脾 > 心 > 肾。

### 3 讨论

大鼠口服 3-酮基-去氢硫色多孔菌酸后, 生物利用率低, 仅 32.84%。可能是因为 3-酮基-去氢硫色多孔菌酸自身脂溶性较大而溶解度差, 导致生物利用度低<sup>[19-20]</sup>; 另一可能是由于该成分在大鼠体内以

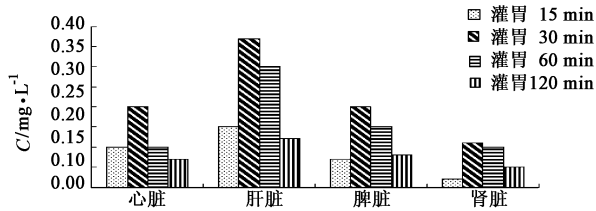


图 3 3-酮基-去氢硫色多孔菌酸灌胃给药后在大鼠脏器中的分布  
Fig. 3 Tissue distribution of 3-keto-dehydrosulfurenic after oral administration

非原药形式发挥生物功效作用。口服 3-酮基-去氢硫色多孔菌酸在体内代谢过程及产生的代谢产物是下一步实验研究的重点。值得注意的是在各时间点检测都是在肝脏中有较高的浓度,然后是心脏或脾脏,原因可能是在口服给药后药物经胃肠吸收入门静脉系统,首先经过肝脏并在肝脏积累代谢,然后进入全身的血液,再随血液进入其他脏器,故肝脏中的含药量最大<sup>[21-22]</sup>。

国内外对阿里红三萜类化学成分进行了系统研究,药理活性也不断地被发掘,但关于该药物的体内代谢动力学研究尚处于空白阶段。阿里红中三萜酸是一类羊毛甾烷型四环三萜化合物,其含量丰富,结构多样,生物活性广泛,是新药研究和开发的一个重要领域,特别是关于该类三萜抗癌功能研究已成为一个研究热点。但羊毛甾烷型三萜的抗癌作用机制非常复杂,至今未被充分阐明。药物代谢动力学研究可以体现机体对药物的处置过程及药物发挥作用的形式,故通过三萜类物质药代动力学特征研究可以更好地理解羊毛甾烷型三萜发挥作用的机制。

[参考文献]

[1] 戴玉成. 中国多孔菌名录[J]. 菌物学报, 2009, 28(3):315-327.  
 [2] 戴玉成,杨祝良. 中国药用真菌名录及部分名称的修订[J]. 菌物学报, 2008, 27(6):801-824.  
 [3] 江苏新医学院. 中药大词典[M]. 上海:上海科学技术出版社, 1977:2404.  
 [4] Grienke U, Zöll M, Peintner U, et al. European medicinal polypores-a modern view on traditional uses [J]. J Ethnopharmacol, 2014, 154(3):564-583.  
 [5] 吴霞,徐硕,罗容,等. 阿里红中总三萜酸及去氢硫色多孔菌酸的测定[J]. 中草药, 2010, 41(9):1546-1547.  
 [6] 王佩佩,许培源,王哲,等. 药用拟层孔菌石油醚提取物的GC-MS分析及各相提取物生物活性[J]. 菌物学报, 2015, 34(3):482-489.  
 [7] Hu M D, Zhang H F, Feng B, et al. Extraction of polysaccharides from *Fomes officinalis* Ames and their

antitumor activity [J]. Exp Ther Med, 2013, 6(2):451-454.  
 [8] 迟梦怡,贾力耕,包海鹰. 药用拟层孔菌子实体的化学成分及其对肿瘤细胞增殖抑制[J]. 食用菌学报, 2014, 21(2):72-77.  
 [9] 张慧峰. 阿里红三萜酸类化合物抗肿瘤作用及分子机制研究[D]. 长春:吉林大学, 2013.  
 [10] 吴霞,杨峻山,董悦生. 阿里红化学成分的研究[J]. 中草药, 2009, 36(6):811-814.  
 [11] 吴霞,杨俊山,闫明,等. 阿里红药材 HPLC 特征图谱研究[J]. 药物分析杂志, 2008, 28(9):1429-1433.  
 [12] 刘纪杉. 阿里红药材质量标准研究[D]. 乌鲁木齐:新疆医科大学, 2013.  
 [13] Zhang X Y, Liu J P, Qiao H, et al. Determination and pharmacokinetics of isoliquiritigenin in rat plasma by RP-LC after intravenous administration [J]. Chromatographia, 2009, 70(3/4):423-430.  
 [14] Hwang Y H, Kim T, Cho W K, et al. Food and gender-dependent pharmacokinetics of paeoniflorin after oral administration with Samultang in rats [J]. J Ethnopharmacol, 2012, 142(1):161-167.  
 [15] Lva G Y, Lou Z H, Chen S H, et al. Pharmacokinetics and tissue distribution of 2,3,5,4'-tetrahydroxystilbene-2-O-beta-D-glucoside from traditional Chinese medicine *Polygonum multiflorum* following oral administration to rats[J]. J Ethnopharmacol, 2011, 137(1):449-456.  
 [16] Chen J, Yan X, Kim T J, et al. Metabolic pharmacokinetics in rats: differences between pure amygdalin and amygdalin in a decoction of peach seeds [J]. B Kor Chem Soc, 2012, 33(5):1470-1474.  
 [17] 张立雯,晁若冰. 高效液相色谱法测定大鼠血浆和子宫中黄体酮及其代谢物的浓度[J]. 药理学学报, 2004, 39(8):613-617.  
 [18] 王强,沈岚,马诗瑜,等. 不同剂量川芎对天麻有效成分在大鼠体内的药动学影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(2):103-109.  
 [19] 李艳玲,王锦玉,仝燕,等. 中药制剂生物利用度研究概况[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(6):372-377.  
 [20] 杜天琼,林巧平,许向阳,等. 制剂技术在提高 BCS IV 类药物生物利用度中的应用及此类药物体内相关性研究现状[J]. 药学进展, 2013, 37(12):628-634.  
 [21] Song J, Park K U, Park H D, et al. High-through put liquid chromatography-tandem mass spectrometry assay for plasma theophylline and its metabolites [J]. Clin Chem, 2004, 50(11):2176-2179.  
 [22] Choi D B, Park S S, Ding J L, et al. Effects of *Fomitopsis pinicola* extracts on antioxidant and antitumor activities [J]. Biotechnol Bioproc E, 2007, 12(5):516-521.

[责任编辑 刘德文]