

· 药物代谢 ·

金丝桃苷在大鼠体内的药代动力学研究

艾国^{1,2}, 黄正明^{2*}, 王德文¹, 刘昌孝³

(1. 军事医学科学院放射与辐射医学研究所, 北京 100850;

2. 解放军 302 医院药学部, 北京 100039; 3. 天津药物研究院, 天津 300193)

[摘要] **目的:**研究金丝桃苷灌胃给药后在 Wistar 大鼠体内的吸收、分布和排泄。**方法:**大鼠分别灌胃和静脉注射金丝桃苷,于给药后不同时间收集大鼠血浆、组织和排泄物。生物样品先用 β -葡萄糖苷酸酶将样品水解成苷元槲皮素,再以山奈酚为内标,HPLC 测定槲皮素浓度并折算成金丝桃苷。**结果:**大鼠灌胃给药 12.5, 25, 50 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 金丝桃苷后测得的 $t_{1/2e}$ 分别为 (3.47 ± 0.76) , (3.52 ± 0.87) , (4.17 ± 1.02) h; t_{\max} 均为 0.5 h; C_{\max} 分别为 (0.528 ± 0.230) , (1.136 ± 0.451) , (2.033 ± 1.147) $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$; AUC 分别为 (2.67 ± 0.28) , (4.11 ± 0.37) , (6.72 ± 0.83) $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ 。 C_{\max} 和 AUC 均与剂量呈正相关,相关系数分别为 0.998, 0.999, 表明其消除符合线性动力学特征。与静脉注射相比,大鼠灌胃给药金丝桃苷的绝对生物利用度为 26.0%。大鼠灌胃给药 25 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 金丝桃苷后 0.5, 3, 6 h 的药物组织分布由高到低的顺序大致是胃 > 肠 > 肾、肝、肌肉、肺、心 > 脑、子宫 > 脾、睾丸 > 脂肪。排泄试验结果显示,72 h 内由尿排出的总量约占给药剂量的 $(0.71 \pm 0.13)\%$,粪排泄量占所给药剂量的 $(2.04 \pm 0.36)\%$;给药后 24 h 内,由胆汁排出的总量约占给药剂量的 $(1.56 \pm 0.22)\%$ 。**结论:**灌胃给药后,金丝桃苷在大鼠体内吸收迅速,消除半衰期较长,血液及主要脏器无药物蓄积,金丝桃苷的主要排泄方式不是以原形或苷元(包括苷元的其他糖基化衍生物)形式从尿、粪或胆汁排泄。

[关键词] 金丝桃苷; 药代动力学; 吸收; 分布; 排泄

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)01-0157-05

[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20121029.1642.006.html>

[网络出版时间] 2012-10-29 16:42

Pharmacokinetics Study of Hyperoside in Rats

AI Guo^{1,2}, HUANG Zheng-ming^{2*}, WANG De-wen¹, LIU Chang-xiao³

(1. Institute of Radiation Medicine, Academy of Military Medical Sciences, Beijing 100850, China;

2. Department of Pharmacy, 302 Hospital of PLA, Beijing 100039, China;

3. Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China)

[Abstract] **Objective:** To study the absorption, distribution and excretion of hyperoside after intragastric administration to rats. **Method:** Hyperoside was fed to rats by intragastric and intravenous administration, respectively. Plasma, tissues and excretion samples were collected at different time. The samples were analyzed by HPLC for the detection of quercetin after enzymatic hydrolysis treatment with combined β -glucuronidase and sulphatase, using kaempferol as internal standard. **Result:** After intragastric administration of hyperoside (12.5, 25, 50 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$) to rats, the main pharmacokinetic parameters $t_{1/2e}$ was (3.47 ± 0.76) , (3.52 ± 0.87) , (4.17 ± 1.02) h⁻¹, respectively; t_{\max} was 0.5 h; C_{\max} was (0.528 ± 0.230) , (1.136 ± 0.451) , (2.033 ± 1.147) $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$, respectively; AUC was (2.67 ± 0.28) , (4.11 ± 0.37) , (6.72 ± 0.83) $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$,

[收稿日期] 20120612(007)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(30572350);国家中医药管理局新药开发专项(DIX005A)

[第一作者] 艾国,博士后,从事中药药理与新药研究,Tel: 010-66933233,E-mail: guoair@yahoo.cn

[通讯作者] * 黄正明,教授,从事中药药理与新药研究,Tel: 010-66933233,E-mail: huang_zhengming@sohu.com

respectively. Based on the weighted regression analysis of the pooled data, C_{max} and AUC values increased as the dose increased in a linear manner (r was 0.998 and 0.999, respectively), consistent with the linear pharmacokinetics. As compared to the intravenous administration at a single dose of ($25 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$), the absolute bioavailability after intragastric administration of hyperoside was estimated to be 26.0%. After intragastric administration to rats, the rank order of normalized tissue distribution was stomach > intestines > kidney, liver, muscle, lung, heart > cerebrum, uterus > spleen, testis > fat. After intragastric administration hyperoside ($25 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$), excretion amount was only (0.71 ± 0.13)% from urine and (2.04 ± 0.36)% from faeces during 72 h, only (1.56 ± 0.22)% from bile during 24 h, respectively. **Conclusion:** Hyperoside was rapidly absorbed in rats with a long $t_{1/2e}$. There was no accumulation in blood and main tissues of hyperoside. The main excretion way of hyperoside was not prototype or glucoside forms from urine, faeces or bile excretion.

[**Key words**] hyperoside; pharmacokinetics; absorption; distribution; excretion

金丝桃苷属于黄酮醇苷类化合物,结构式为槲皮素-3- O - β - D -吡喃半乳糖苷,是多种中草药的有效成分,包括黄蜀葵花^[1]、普通鹿蹄草^[2]、吴茱萸^[3]等。药理研究表明,金丝桃苷在镇痛、抗自由基损伤及免疫调节等方面具有良好的作用^[4]。在以往的抗乙型肝炎病毒(HBV)研究中,我们发现金丝桃苷体内均具有良好的抗 HBV 作用^[5]和保肝降酶作用^[6-7],能明显抑制鸭乙型肝炎病毒脱氧核糖核酸(DHBV-DNA)复制,降低细胞内 HBV 共价闭合环状 DNA(cccDNA)水平^[8],很有潜力开发成新的治疗乙肝药物。

金丝桃苷这类以槲皮素为苷元的黄酮苷类,口服给药后在小肠中主要是以苷元形式吸收,而在血中主要以槲皮素的多种糖苷结合物形式存在^[9]。我们的预试验也证实了这一点,大鼠灌胃金丝桃苷后在血清里几乎测不到金丝桃苷原型,经 β -葡萄糖苷酸酶水解后可测出槲皮素。因此,我们建立了用 β -葡萄糖苷酸酶酶解生物样品,以山奈酚作内标,测定金丝桃苷苷元槲皮素血药浓度的 HPLC 研究了金丝桃苷灌胃给药后的吸收、分布和排泄。

1 材料

1.1 药物及试剂 金丝桃苷由解放军 302 医院提供,含量 96.0%,批号 040428;山奈酚由天津药物研究院中药现代研究部制备,纯度 98.3%;槲皮素由中国药品生物制品检定所出品,批号 100081-200406,含量 97.3%; β -葡萄糖苷酸酶购自 Sigma 公司(含 β -葡萄糖苷酸酶 98 000 units \cdot mL⁻¹,硫酸酯酶 2 400 units \cdot mL⁻¹);色谱纯甲醇为天津南开大学精益教育技术装备公司产品。

1.2 动物 健康 Wistar 大鼠,雌雄兼用,体重 200 ~ 250 g,由军事医学科学院卫生环境医学研究所动物房提供,动物合格证号军医动字第 B98014。

1.3 仪器 HPLC 系统(HI-TECH P4000 泵、SHIMADZU-10A 紫外检测器、LabAlliance AS1000 自动进样器以及 ANASTAR 色谱数据工作站),LD-5 型低速离心机(北京医用离心机厂),赛多利斯 BS124S 型分析天平(Sartorius 公司),TGL-16C 型台式高速离心机(上海安亭科学仪器厂),高速分散器(上海金达生化仪器厂)。

2 方法与结果

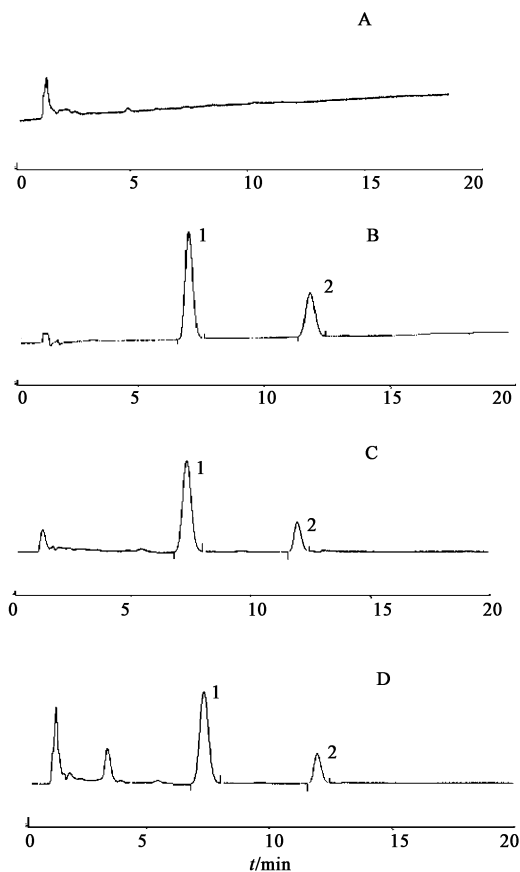
2.1 样品处理 取血清样品 0.2 mL,置于 5 mL 具塞试管中,加入 50 μ L 0.5% 维生素 C 溶液、50 μ L 0.58 mol \cdot L⁻¹ 乙酸溶液和 10 μ L β -葡萄糖苷酸酶溶液,混匀后 37 $^{\circ}$ C 水浴中反应 1 h,加入 25 μ L 内标液(40 mg \cdot L⁻¹ 山奈酚甲醇溶液)混匀,然后加入 5 mL 乙酸乙酯,涡旋震荡 60 s 后,2 500 r \cdot min⁻¹ 离心 10 min,取有机相 4 mL,转移至另一试管中,40 $^{\circ}$ C 水浴中用氮气流吹干,以 150 μ L 甲醇复溶,12 000 r \cdot min⁻¹ 离心 5 min,取上清液进样。

组织分布试验中,取组织样品(心、肝、脾、肺、肾、脑等),精密称定,加适量去离子水,用匀浆机制成 20% 匀浆,准确吸取组织匀浆液 0.2 mL,按上述血样处理方法处理后进样。排泄试验中,分别取大鼠尿、粪(加适量去离子水制成 20% 匀浆)、胆汁 0.2 mL,按上述血样处理方法处理后进样。

2.2 色谱条件 流动相为甲醇-缓冲液(0.1 mol \cdot L⁻¹ NH₄AC + 0.3 mmol \cdot L⁻¹ EDTA-Na₂)-乙酸(60:40:1),脱气后经 0.45 μ m 微孔滤膜滤过。色谱柱为迪马 ODS C₁₈ 柱(4.6 mm \times 250 mm,5 μ m),测定波长 370 nm,进样量 20 μ L,流速 1 mL \cdot min⁻¹,柱温 35 $^{\circ}$ C。

在上述色谱条件下,空白血浆(A),空白血浆加槲皮素和内标山奈酚(B),空白血浆加金丝桃苷(经 β -葡萄糖苷酸酶处理)和内标山奈酚(C),大鼠灌胃

金丝桃苷后 0.5 h 血浆测定的 HPLC 图见图 1。槲皮素和内标山奈酚的保留时间分别为 7.5, 11.8 min 左右, 色谱峰分离良好, 不受内源性杂质峰的干扰。



A. 空白血浆; B. 空白血浆加槲皮素和内标山奈酚;
C. 空白血浆加金丝桃苷(经 β -葡萄糖苷酸酶处理)
和内标山奈酚; D. 给药血浆; 1. 槲皮素; 2. 山奈酚

图 1 金丝桃苷 HPLC

2.3 方法学考察 将金丝桃苷用甲醇配成 $1 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ 储备液, 用空白大鼠血清将金丝桃苷储备液分别稀释成 $0.0375, 0.15, 0.75, 3, 10, 30, 100 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$, 按样品处理方法处理后测定样品峰和内标峰面积, 计算样品峰面积和内标峰面积比值, 以峰面积比值(Y)与血药浓度(C)进行线性回归, 得回归方程, 标准曲线方程为 $Y = 0.36733C + 0.10151$ ($0.0375 \sim 100 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$, $r = 0.9999$)。本方法测定的最低检测限为 $0.01 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 。血浆样品浓度为 $0.15, 3.0$ 和 $30 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 的平均回收率为 $(98.5 \pm 3.1)\%$, 日内和日间 RSD 分别为 $3.80\% \sim 9.01\%$ 和 $5.05\% \sim 9.05\%$, -80°C 保存 30 d 后对金丝桃苷测定没有明显影响。

金丝桃苷在主要组织中的标准曲线和线性范围分别是, $Y_{\text{心}} = 0.31639C + 0.03356$ ($r = 0.9929$), 线性范围 $0.01 \sim 50 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$; $Y_{\text{肝}} = 0.32985C +$

0.00289 ($r = 0.9995$), 线性范围 $0.01 \sim 50 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$; $Y_{\text{肺}} = 0.32348C - 0.00075$ ($r = 0.9998$), 线性范围 $0.01 \sim 50 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$; $Y_{\text{肾}} = 0.31833C + 0.02188$ ($r = 0.9964$), 线性范围 $0.01 \sim 50 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$; $Y_{\text{脑}} = 0.36256C + 0.00981$ ($r = 0.9990$), 线性范围 $0.01 \sim 50 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$; $Y_{\text{肌肉}} = 0.31689C + 0.03421$ ($r = 0.9912$), 线性范围 $0.01 \sim 50 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 。

金丝桃苷在尿、粪和胆汁中的标准曲线分别是: $Y_{\text{尿}} = 0.40281C - 0.03798$ ($r = 0.9971$), 线性范围 $0.03 \sim 10 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$; $Y_{\text{粪}} = 0.38427C - 0.04235$ ($r = 0.9964$), 线性范围 $0.03 \sim 10 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$; $Y_{\text{胆汁}} = 0.33143C - 0.01977$ ($r = 0.9997$), 线性范围 $0.05 \sim 10 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 。

2.4 药代动力学试验 取 Wistar 大鼠 24 只, 随机分为 4 组, 每组 6 只, 雌雄各半。根据金丝桃苷的药效学及长期毒性实验结果, 本试验设计了大鼠灌胃给药的高、中、低剂量分别为 $50, 25, 12.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, 给药体积为 $5 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$ 体重, 金丝桃苷以羧甲基纤维素钠 (CMC-Na) 制成 $100 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ 的混悬液。灌胃给药组分别于给药前和给药后 0.083, 0.167, 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12 h 眼眶取血, 分离出血清。静脉注射剂量为 $25 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, 给药体积为 $2.5 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$ 体重, 给药后 0.033, 0.083, 0.167, 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12 h 眼眶取血, 分离出血清。以上得到的血清样品立即放 -80°C 低温冰箱保存备用。按上述样品处理方法处理样品, HPLC 测定金丝桃苷浓度。大鼠血浆中金丝桃苷的 $C-t$ 曲线见图 2, 数据用 3P97 药代计算程序进行拟合处理, 灌胃给药和静脉给药后的药物吸收分别符合一室模型和二室模型, 灌胃给药的绝对生物利用度为 26% , 主要药代动力学参数见表 1。灌胃给药 3 个剂量的 C_{max} , AUC 的相关性分析结果表明与剂量呈线性关系 (图 3), 表明其消除符合线性动力学特征。

2.5 组织分布试验 大鼠 18 只, 分为 3 组, 每组 6 只, 雌雄各半。灌胃给药金丝桃苷 $25 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, 给药体积为 $5 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$, 分别于给药后 0.5, 3, 6 h 处死 1 组动物, 取心、肝、脾、肺、肾、脑、胃、小肠、肌肉、脂肪、睾丸 (雄鼠)、子宫 (雌鼠) 等组织脏器, 洗去表面浮血, 用滤纸吸干残余液体, 精密称重后用去离子水按 1:5 的比例制成匀浆, -80°C 低温冰箱保存待用。按上述样品处理方法处理样品, HPLC 测定金丝桃苷浓度。脏器药物含量的排序是胃 > 肠 > 肾、肝、肌肉、肺、心 > 脑、子宫 > 脾、睾丸 > 脂肪, 见图 4。

2.6 排泄试验 尿、粪排泄试验中, 6 只大鼠 (雌雄

表 1 金丝桃苷经灌胃给药和静脉注射后的药代动力学参数 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

参数	灌胃/ $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$			静注/ $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$
	12.5	25	50	25
$A/\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$	0.610 ± 0.121	0.904 ± 0.188	1.187 ± 0.342	138.08 ± 18.77
k_e/h^{-1}	0.200 ± 0.008	0.197 ± 0.014	0.166 ± 0.017	-
k_a/h^{-1}	4.70 ± 0.82	5.21 ± 1.33	1.95 ± 0.32	-
$t_{1/2(ka)}/t_{1/2a}/\text{h}$	0.147 ± 0.021	0.133 ± 0.015	0.356 ± 0.067	0.02 ± 0.001
$t_{1/2(ke)}/t_{1/2\beta}/\text{h}$	3.47 ± 0.76	3.52 ± 0.87	4.17 ± 1.02	2.01 ± 0.55
t_{max}/h	0.5	0.5	0.5	-
$C_{\text{max}}/\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$	0.528 ± 0.230	1.136 ± 0.351	2.033 ± 1.147	-
$AUC/\text{mg} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$	2.67 ± 0.28	4.11 ± 0.37	6.72 ± 0.83	15.80 ± 3.17
$CL/\text{L} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$	4.28 ± 0.42	5.66 ± 0.73	7.66 ± 1.06	1.57 ± 0.24
$V/\text{L} \cdot \text{kg}^{-1}$	21.39 ± 2.33	28.74 ± 2.42	46.05 ± 3.81	0.18 ± 0.02
F/%	-	26	-	-

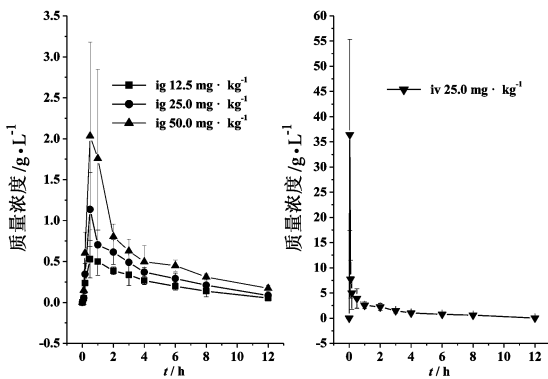


图 2 金丝桃苷经灌胃给药和静脉注射后的血药浓度-时间曲线 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

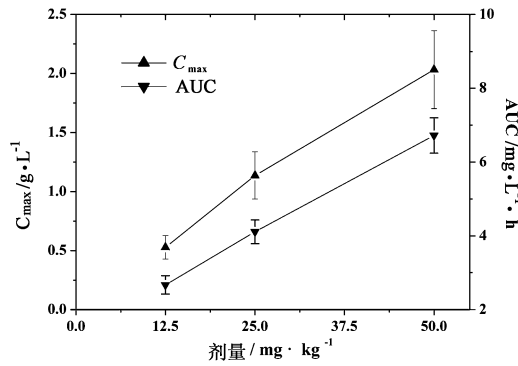
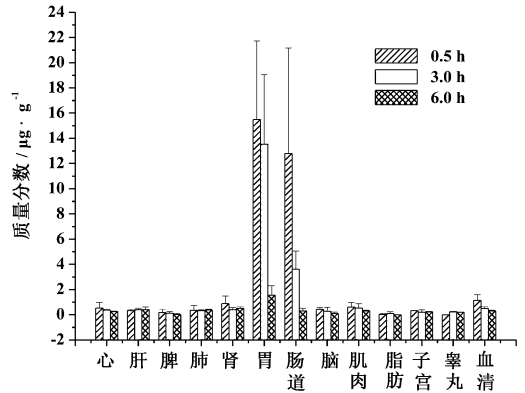


图 3 金丝桃苷灌胃给药 3 个剂量的 C_{max} , AUC 的相关性分析

各 3 只)灌胃给药金丝桃苷 $25 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 后放入代谢笼内,收集 0 ~ 2, 2 ~ 4, 4 ~ 6, 6 ~ 8, 8 ~ 10, 10 ~ 12, 12 ~ 24, 24 ~ 32, 32 ~ 48, 48 ~ 72 h 的尿和粪。不同时间段的粪样,加适量去离子水制成 20% 匀浆, $-80 \text{ }^\circ\text{C}$ 低温冰箱保存待用。胆汁排泄试验中,6 只大鼠(雌雄各 3 只),用 20% 乌拉坦($1.2 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$)麻醉后,进行胆管插管,灌胃给药金丝桃苷 $25 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 后收集 0 ~ 2, 2 ~ 4, 4 ~ 6, 6 ~ 8, 8 ~ 10, 10 ~ 12, 12 ~ 24 h 的胆汁,用适量去离子水稀释并计量,



*. $n = 3$; *. $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$

图 4 金丝桃苷灌胃给药后的组织分布 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

$-80 \text{ }^\circ\text{C}$ 低温冰箱保存待用。按上述样品处理方法处理样品, HPLC 测定金丝桃苷浓度。给药后 72 h 内,由尿排出的总量约占给药剂量的 (0.71 ± 0.13)%, 累计粪排泄量占所给药剂量的 (2.04 ± 0.22)%, 给药后 24 h 内,由胆汁排出的总量约占给药剂量的 (1.56 ± 0.27)%, 见图 5。

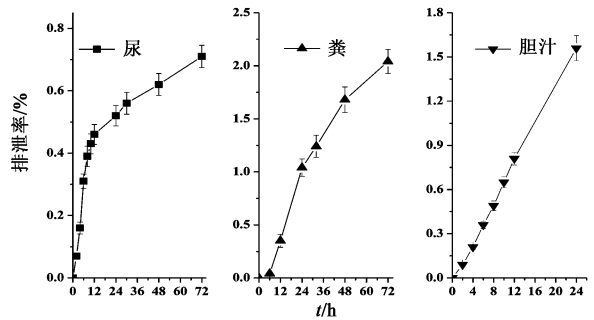


图 5 金丝桃苷灌胃给药后的尿、粪和胆汁排泄 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

3 讨论

王晓剑等^[10]建立 HPLC 对大鼠静脉给药 ($12 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) 后的药动学进行了研究,发现其体内过程符合三室模型, $t_{1/2(p)} = (1.62 \pm 0.54) \text{ min}$, $t_{1/2(a)} =$

(18.67 ± 2.48) min, $t_{1/2(b)}$ = (660.15 ± 155.56) min, AUC 为(200 229 ± 4 397.63) ng·min⁻¹·mL⁻¹, 同时灌胃给药后也未在血浆中检测到金丝桃苷原形药。而 Liu 等^[11]的研究结果发现,大鼠静注金丝桃苷后,3 个剂量(5, 10, 20 mg·kg⁻¹)的 $t_{1/2}$ 分别是(0.208 1 ± 0.126), (0.495 8 ± 0.061 4), (1.154 ± 0.066 8) h, AUC 与剂量呈非线性关系,其消除符合非线性动力学特征。曹小帅等^[12]对大鼠灌胃和静注给予黄蜀葵花提取物浸膏后,采用 HPLC 测定了包括金丝桃苷的 4 种黄酮类成分的血药浓度,发现灌胃和静注后金丝桃苷分别符合一室和三室模型,生物利用度为 12.9%。此外,贾媛等^[13]采用经典摇瓶法测定了金丝桃苷的油水分系数,并用大鼠在体肠吸收模型研究金丝桃苷的肠吸收情况,考察其在小肠各段的吸收情况及药物浓度对吸收的影响。

本研究中大鼠在灌胃金丝桃苷后,在血液中未能检测到原型药物,与以前的报道相符^[9-10]。生物样品经酶水解后可以检测出苷元槲皮素,所以我们以苷元为检测对象再折算成金丝桃苷研究了其在大鼠体内的药代动力学。大鼠灌胃给药 12.5, 25, 50 mg·kg⁻¹ 金丝桃苷后测得的消除半衰期 $t_{1/2e}$ 分别为(3.47 ± 0.76), (3.52 ± 0.87), (4.17 ± 1.02) h; 达峰时间 t_{max} 均为 0.5 h; 最大浓度 C_{max} 分别为(0.528 ± 0.230), (1.136 ± 0.451), (2.033 ± 1.147) mg·L⁻¹; AUC 分别为(2.67 ± 0.28), (4.11 ± 0.37), (6.72 ± 0.83) mg·L⁻¹·h⁻¹。 C_{max} 和 AUC 均与剂量呈正相关,相关系数分别为 0.998, 0.999, 表明其消除符合线性动力学特征。大鼠静注金丝桃苷 25 mg·kg⁻¹ 后测得的消除半衰期 $t_{1/2\beta}$ = 2.01 h, AUC = (15.80 ± 3.17) mg·L⁻¹·h⁻¹。大鼠灌胃给药金丝桃苷的绝对生物利用度为 26.0%, 比较于其他黄酮苷类药物,金丝桃苷的口服吸收较好^[14], 比较适于临床上对于乙肝病人的口服治疗。大鼠灌胃给药 25 mg·kg⁻¹ 金丝桃苷后 0.5, 3, 6 h 的药物组织分布由高到低的顺序大致是胃 > 肠 > 肾、肝、肌肉、肺、心 > 脑、子宫 > 脾、睾丸 > 脂肪,表明胃、肠是金丝桃苷的主要吸收部位。排泄试验结果显示,大鼠灌胃给药 25 mg·kg⁻¹ 金丝桃苷后,72 h 内由尿排出的总量约占给药剂量的(0.71 ± 0.13)%, 粪排泄量占所给药剂量的(2.04 ± 0.36)%; 给药后 24 h 内,由胆汁排出的总量约占给药剂量的(1.56 ± 0.22)%。表明该药的主要排泄方式不是以原形或苷元(包括苷元的其他糖基化衍生物)形式从尿或粪排泄,与先前关于肾脏在槲皮素等黄酮类物质代谢中只是作

为一种排泄器官而非主要代谢器官的报道相符^[15]。

[参考文献]

- [1] 王先荣,周正华,杜安全,等. 黄蜀葵花黄酮成分的研究[J]. 中国天然药物, 2004, 2(2): 91.
- [2] 张园园,陈晓辉,金哲史,等. 普通鹿蹄草的化学成分研究 II [J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(1): 96.
- [3] 杨志欣,孟永海,王秋红,等. 吴茱萸苦味拆分组分物质基础研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(21): 74.
- [4] 黄凯,杨新波,黄正明. 金丝桃苷药理作用研究进展[J]. 医药导报, 2009, 28(8): 1046.
- [5] Wu L L, Yang X B, Huang Z M, et al. *In vivo* and *in vitro* antiviral activity of hyperoside extracted from *Abelmoschus manihot* (L) medic. [J]. Acta Pharmacol Sin, 2007, 28(3): 404.
- [6] 鲁小杰,黄正明,杨新波,等. 金丝桃苷对鸭乙型肝炎病毒感染的保肝作用[J]. 中药药理与临床, 2007, 23(2): 10.
- [7] 孔华丽,胡克章,杨新波,等. 金丝桃苷对小鼠四氯化碳肝损伤的保护作用 [J]. 中国新药杂志, 2010, 19(19): 1794.
- [8] 耿森,王建华,陈红艳,等. 金丝桃苷对鸭乙型肝炎病毒 cccDNA 清除及免疫调节作用探讨 [J]. 药学学报, 2009, 44(12): 1440.
- [9] Graefe E U, Derendorf H, Veit M. Pharmacokinetics and bioavailability of the flavonol quercetin in humans [J]. Int J Clin Pharmacol Ther, 1999, 37(5): 219.
- [10] 王晓剑,郝旭亮,梁泰刚,等. HPLC 测定金丝桃苷的血药浓度及其在药动学研究中的应用 [J]. 中国现代应用药学, 2009, 26(3): 231.
- [11] Liu X, Wang D, Wang S Y, et al. LC determination and pharmacokinetic study of hyperoside in rat plasma after intravenous administration [J]. Yakugaku Zasshi, 2010, 130(6): 873.
- [12] 曹小帅,沙美,欧阳强,等. 黄蜀葵花中 4 种黄酮类成分体内整合药动学研究 [J]. 中草药, 2010, 41(2): 255.
- [13] 贾媛,马兴苗,恽菲,等. 金丝桃苷油水分系数及大鼠在体肠吸收动力学研究 [J]. 中草药, 2012, 43(5): 934.
- [14] 葛庆华,周臻,支晓瑾,等. 灯盏花素在犬体内的药动学和绝对生物利用度研究 [J]. 中国医药工业杂志, 2003, 34(12): 618.
- [15] Chovdhury R, Srail S K, Debnam E. Urinary excretion of hydroxycinnamates and flavonoids after oral and intravenous administration [J]. Free Radic Biol Med, 1999, 27(3/4): 278.

[责任编辑 邹晓翠]