

· 药物代谢 ·

雷公藤多苷片的抗炎作用及体内药效动力学研究

张秋萍¹, 田振^{1,2}, 刘志宏¹, 宋洪涛^{1*}

(1. 南京军区福州总医院 药学科, 福州 350025; 2. 福建中医药大学药学院, 福州 350108)

[摘要] 目的: 采用药理效应法探讨雷公藤多苷片的药效动力学参数。方法: 将 8 组雄性 Wistar 大鼠, 皮内注射 0.1 mL 完全弗氏佐剂(CFA)第 14 天后, 制得佐剂性关节炎模型。然后, 分别以白细胞介素-1(IL-1)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)含量变化率为效应指标测定雷公藤多苷片的药效动力学参数。结果: 雷公藤多苷片大鼠 ig 给药后, 以 IL-1 和 TNF- α 变化率为指标, 时间体内存量均符合二室开放模型, 主要药代动力学参数分别为 $t_{1/2\alpha}$ 0.230 和 0.196 h, $t_{1/2\beta}$ 0.283 和 0.246 h, V_1/F 2.174, 1.798 L·kg⁻¹, $AUC_{0-\infty}$ 1.236, 1.578 mg·L⁻¹·h⁻¹。结论: 雷公藤多苷片在大鼠体内药动学行为符合线性二室模型, 在体内的分布和消除均较快。

[关键词] 雷公藤多苷片; 抗炎; 佐剂性关节炎; 药效动力学

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2012)06-0122-03

Anti-inflammation and Pharmacodynamics of Leigongteng Duogan Tablet

ZHANG Qiu-ping¹, TIAN Zhen^{1,2}, LIU Zhi-hong¹, SONG Hong-tao^{1*}

(1. Department of Pharmacy, Fuzhou General Hospital of Nanjing Military Area Command, Fuzhou 350025, China;
2. School of Pharmacy, Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou 350108, China)

[Abstract] **Objective:** To study the anti-inflammation and pharmacodynamics of Leigongteng Duogan Pian. **Method:** The model of adjuvant arthritis in mice was established with complete Freund's adjuvant (CFA) and the changes of interleukin-1 (IL-1) and tumor necrosis factor- α (TNF- α) were determined to estimate the pharmacodynamics. **Result:** The results showed that concentration-time curves after iv leigongteng duogan tablet were fit to a two-compartment model, The $t_{1/2\alpha}$ was 0.230, 0.196 h, $t_{1/2\beta}$ was 0.283, 0.246 h, V_1/F was 2.174, 1.798 L·kg⁻¹, $AUC_{0-\infty}$ was 1.236, 1.578 mg·L⁻¹·h⁻¹. **Conclusion:** Pharmacodynamics of anti-inflammation conforms to linear two-compartment model and the distribution and elimination are both fast in mice *in vivo*.

[Key words] Leigongteng Duogan Pian; anti-inflammation; adjuvant arthritis; pharmacodynamics

雷公藤多苷片是目前临床上使用较多的非甾体类免疫抑制剂^[1]。雷公藤多苷片的有效部位为雷公藤多苷, 是从卫矛科植物雷公藤的根中提取精制而成的一种极性较大的脂溶性成分混合物, 其生理

活性是由多种成分(二萜内酯、生物碱、三萜等)协同产生^[2-3]。研究证明, 雷公藤多苷具有显著的抗炎作用, 但其药效动力学的研究尚未见报道。

由于中药制剂的药效是多种化学成分相互作用、中药与机体相互作用所产生的综合结果^[4-5], 以其中某一个或几个化学成分为指标测得的药动学特征不能反映中药整体的体内过程, 而药理效应法则能反映中药制剂的整体药效动力学过程, 体现了中药的整体性, 所得参数对临床用药具有指导意义^[6]。本研究以抗炎作用的多指标评价系统, 研究了雷公藤多苷片在大鼠体内的药效动力学过程, 得出相应的动力学参数, 为临床合理用药提供了依据。

[收稿日期] 20110919(029)

[基金项目] 福建省卫生厅中医药科研课题(wzzd0906)

[第一作者] 张秋萍, 硕士, 中药学专业, Tel: 0591-22859972, E-mail: tztasd@163.com

[通讯作者] * 宋洪涛, 主任药师, 博士, 博士生导师, 从事药物新剂型与制剂新技术、药物基因组学与个体化给药研究, Tel: 0591-22859459, E-mail: sohoto@vip.sohu.com

1 材料

1.1 动物 Wistar 大鼠,雄性,(200 ± 20)g,南京军区福州总医院实验动物科提供,合格证号 SCXK(沪)2007-0005。

1.2 药物与试剂 雷公藤多苷片(江苏美通制药有限公司,批号 080825);弗氏完全佐剂(天津市百奥科生物技术公司);肿瘤坏死因子- α (TNF- α) ELISA 试剂盒(美国 R&D 公司,批号 20080816);白细胞介素-1(IL-1) ELISA 试剂盒(美国 R&D 公司,批号 20080901);YP-202 型电子天平(上海精密仪器科学有限公司);MK3 型酶标仪(热电上海仪器有限公司)。

2 方法

2.1 动物分组及给药 将健康雄性 Wistar 大鼠 80 只,按体重随机分为 8 组(A~H),每组 10 只。临床上人的用药量为 $1 \sim 1.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,人鼠换算比例为 6.3 倍,可得大鼠的等效剂量约为 $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 。其中,A 组与 G 组为模型组,B~F 组(剂量依次为 $2.5, 5, 10, 20, 40 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)用于建立剂量-效应曲线,H(剂量为 $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)组用于建立时间-效应曲线。

2.2 模型的制备及效应值的测定 对各组大鼠进行右后足足跖部无菌皮内注射 0.1 mL 完全弗氏佐剂(CFA,其中卡介苗终质量浓度为 $10 \text{ g} \cdot \text{mL}^{-1}$)诱导关节炎。各组大鼠于接种 CFA 第 14 天左右,出现继发性症状后,开始给予雷公藤多苷^[7]。分别于给药后规定时间点对大鼠眼眶取血 0.5 mL ,置于 EDTA 抗凝管中,离心取上清液,按 ELISA 试剂盒操作方法,测其血浆中 IL-1, TNF- α 的含量。计算各指标的变化率及效应值 E 。

$$\text{含量变化率} = (\text{给药后含量} - \text{给药前含量}) / \text{给药前含量} \times 100\%$$

$$\text{效应值 } E = \text{模型组含量变化率} - \text{给药组含量变化率}$$

3 结果

3.1 时间-效应曲线的建立 G, H 组大鼠在给药或致炎后 $0, 0.25, 0.5, 1.0, 2.0, 3.0, 4.0, 6.0, 8.0 \text{ h}$,按 2.2 项下测定各抗炎指标,计算出给药后不同时间点的效应值,建立时间-效应曲线,见图 1~2。

3.2 剂量-效应曲线的建立 A~F 组在给药或致炎后,于达峰时间测定不同剂量下的效应值,以对数剂量为横坐标,各抗炎指标的效应值为纵坐标,建立剂量-效应曲线(图 3~4),雷公藤多苷片影响 IL-1, TNF- α 的量效方程分别为 $E_1 = 89.30 \log D - 33.60$, $r = 0.9995$; $E_2 = 31.37 \log D + 20.05$, $r = 0.9933$ 。

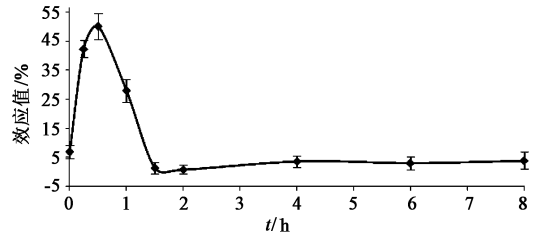


图 1 雷公藤多苷片抑制 IL-1 的时间-效应曲线 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

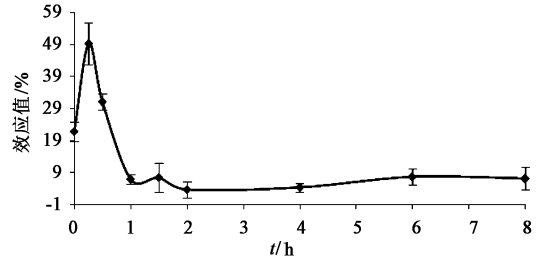


图 2 雷公藤多苷片抑制 TNF- α 的时间-效应曲线 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

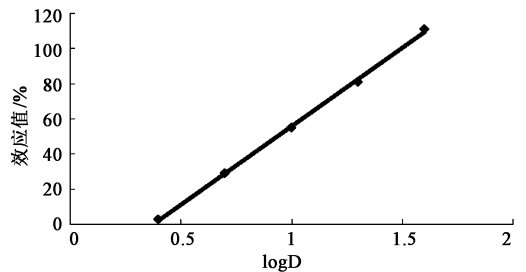


图 3 雷公藤多苷片抑制 IL-1 的剂量-效应曲线 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

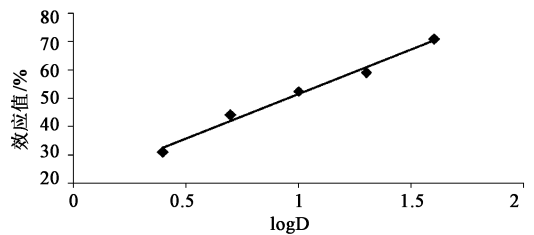


图 4 雷公藤多苷片抑制 TNF- α 的剂量-效应曲线 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

3.3 时间-体存量曲线的建立 在时间-效应试验中,将各时间点的效应值代入剂量-效应方程,求出相应的“剂量值”,作为体存的生物相当药量(简称体存量),以时间和相应的体存量绘制时间-体存量曲线,见图 5~6。

3.4 药效动力学参数的计算 采用 3p97 软件对时间-体存量数据进行房室模型拟合,并求出药动学参数。通过不同房室模型的拟合,最后确定为二室模型,计算得到相关的药动学参数见表 4。

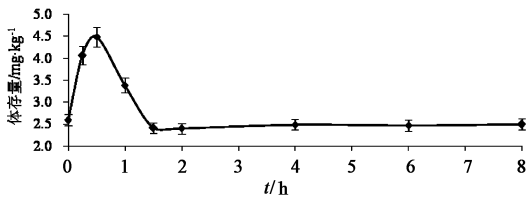


图 5 雷公藤多苷片抑制 IL-1 的时间-体存量曲线 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

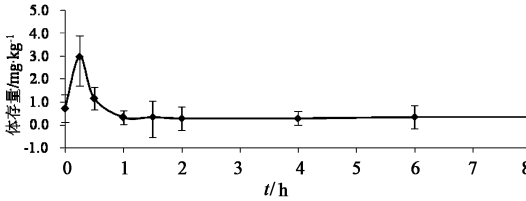


图 6 雷公藤多苷片抑制 TNF- α 的时间-体存量曲线 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

表 4 雷公藤多苷片抗炎作用的药效动力学参数 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

参数	单位	以 IL-1 含量变化	以 TNF- α 含量
		率为效应值所 得参数值	变化率为效应值 所得参数值
$t_{1/2\alpha}$	h	0.230 \pm 0.061	0.196 \pm 0.036
$t_{1/2\beta}$	h	0.283 \pm 0.121	0.246 \pm 0.045
Vd/F	L·kg ⁻¹	2.632 \pm 0.890	2.246 \pm 0.523
V_1/F	L·kg ⁻¹	2.174 \pm 0.125	1.798 \pm 0.986
CL/F	L·h ⁻¹ ·kg ⁻¹	0.053 \pm 0.025	6.338 \pm 1.248
AUC ₀₋₈	mg·L ⁻¹ ·h ⁻¹	1.222 \pm 0.750	1.460 \pm 0.221
AUC _{0-∞}	mg·L ⁻¹ ·h ⁻¹	1.236 \pm 0.951	1.578 \pm 0.559
k_{10}	h ⁻¹	3.621 \pm 1.560	3.525 \pm 1.622
k_{12}	h ⁻¹	0.162 \pm 0.123	0.052 \pm 0.037
k_{21}	h ⁻¹	2.852 \pm 0.520	2.829 \pm 0.759
A	mg·kg ⁻¹	42.874 \pm 11.201	7.109 \pm 1.926
α, ke	h ⁻¹	3.014 \pm 0.985	3.534 \pm 1.021
B	mg·kg ⁻¹	2.441 \pm 0.691	0.070 \pm 0.061
β	h ⁻¹	2.449 \pm 0.751	2.822 \pm 0.496

4 讨论

中药制剂具有多成分、多靶点、整体调节的特点,在药动学研究中,不仅难以选定足以代表全药药代动力学特征的测试成分,而且也很难将全药的治疗作用落实到某一个或某几个药效指标。因此,研究中中药药动学,其药效指标应是中药的主要作用,而且要尽可能与临床用药目的相一致,同时还要注意药效指标要明确易测、特异性好、灵敏度高、重复性好、个体差异小、有良好的量效关系等。

雷公藤多苷片主要功效即抗炎及免疫抑制,临床主要应用于风湿性关节炎,所以本文选择抗炎为药效指标。而研究证实,风湿性关节炎患者及动物模型外周血中 IL-1, TNF- α 活性明显增高^[8],在其发病机制中居中心地位,且变化灵敏,故选其变化率为药效动力学的评价指标。本试验在取血过程中,模型组大鼠在不同时间点的 IL-1 和 TNF- α 含量不同,

可能是由于取血过程中引起机体炎症介质变化。因此,本试验以模型组与给药组的 IL-1 和 TNF- α 变化率的差值为指标,消除机体误差。

从雷公藤多苷片影响佐剂性关节炎大鼠的 IL-1 和 TNF- α 含量变化的时效曲线可以看出,雷公藤多苷片在体内呈二室开放模型特征,结果显示,以 IL-1 和 TNF- α 含量变化率为药效指标所得药动学参数较一致,分布相半衰期 $t_{1/2\alpha}$ 分别为 0.230, 0.196 h, 消除相半衰期 $t_{1/2\beta}$ 分别为均 0.283, 0.246 h, 说明雷公藤多苷片在大鼠体内分布及消除均较快,文献报道^[9]中单体成分雷公藤内酯醇在大鼠体内消除半衰期为 30 min, 本文与其结论相近。

本试验以 IL-1 和 TNF- α 含量变化率为药效指标所得药动学参数均符合二室模型,但具体数值仍有差异,考虑为两方面原因,其一,以药效折算成生物相当体存量所得到药动学参数并不能直接反应血浆药物水平,而只是直接反应药物在作用部位的效量变化规律;其二,中药成分复杂,对药效指标的影响可能来自不同物质,导致不同指标的变化存在差异。本试验所得结果也印证了多指标评价体系在中药药效学研究中的必要性。

【参考文献】

- [1] 姚骥如,孙莹,罗顺葵,等. 雷公藤多苷的临床应用进展 [J]. 中国新药与临床杂志, 2010, 29(3): 179.
- [2] 马哲,梁茂新,张颖. 中药雷公藤化学成分及药理作用研究进展 [J]. 亚太传统医药, 2011, 7(3): 157.
- [3] 李春庆,孙伟,邵家德,等. 雷公藤减毒研究述评 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(10): 263.
- [4] 赵自明,崔景朝. 中药配方颗粒研究进展(III)——药效学研究概况 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(5): 270.
- [5] 束云,李连达. 药代动力学-药效动力学结合模型在中药研究中的应用 [J]. 中国药理学通报, 2008, 24(11): 1404.
- [6] 洪战英,罗国安,王义明,等. 中药药动学的研究方法及其相关理论 [J]. 中国药学杂志, 2005, 40(9): 649.
- [7] 宋晓莉,王措明,吴再旺. 奇任醇对不同大鼠关节炎模型作用的对比 [J]. 中国新药杂志, 2011, 20(3): 258.
- [8] 于孟学,张丽华,史立,等. 风湿性疾病患者滑膜培养上清液中 IL-1、TNF- α 及 PGE2 的动态观察 [J]. 中国医学科学院学报, 1994, 16(3): 192.
- [9] 刘萍霞,刘频健,庄笑梅,等. 抗肿瘤化合物 MC002 的活性代谢产物雷公藤内酯醇在大鼠体内药代动力学与组织分布 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2011, 25(2): 206.

[责任编辑 聂淑琴]