

· 药物代谢 ·

胃舒散中重金属铋在大鼠体内药代动力学研究

吴艳萍^{1*}, 林旭楷²

(1. 南方医科大学中医药学院, 广州 510515;

2. 汕头大学医学院第二附属医院, 广东 汕头 515041)

[摘要] 目的:通过研究胃舒散中重金属铋在大鼠血液中的分布代谢情况,为研究该物质在体内的蓄积情况提供实验依据。方法:取健康大鼠,灌服胃舒散混悬液,分别于给药前及给药后 5, 10, 15, 20, 25, 30, 40, 60, 120, 180, 240 min 尾静脉采血。用电感耦合等离子体质谱仪(ICP-MS)检测铋含量,进行分析。结果:测得数据显示铋的血药浓度在 0.5 h 左右达到高峰,达峰浓度在 $15 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 左右,然后快速下降,7 h 降至较低水平。铋在大鼠体内的吸收半衰期 14.691 min,消除半衰期 293.422 min,铋在大鼠体内的血浆药物总清除率 $1\ 571.044 \text{ L}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$ 。AUC $2\ 063.515 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ 。结论:铋在大鼠体内的药代动力学模型符合一房二室模型。

[关键词] 铋;胃舒散;药代动力学;大鼠;ICP-MS

[中图分类号] R285.5 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9903(2011)22-0108-03

Study on Pharmacokinetic of Bismuth in Weishu San in Rat

WU Yan-ping^{1*}, LIN Xu-kai²

(1. School of Traditional Chinese Medicine of Southern Medical University, Guangzhou 510515, China;

2. The Second Affiliated Hospital, Medical College of Shantou University, Shantou 515041, China)

[Abstract] **Objective:** To study the distribution and metabolism of bismuth in Weishu San in rat blood, providing the basis for further clinical studies. **Method:** Blood sample was collected at 5, 10, 15, 20, 25, 30, 40, 60, 120, 180, 240 min after feeding healthy rats with Weishu San suspension solution. The bismuth content detected by inductively coupled plasma mass spectrometry (ICP-MS). **Result:** Measured data show that plasma concentrations of bismuth reached a peak at 0.5 h, peak concentration of $15 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ or so, and then decreased rapidly, down to a lower level at 7 h. The absorption half-life of bismuth in rats was 14.691 min and elimination half-life was 293.422 min. The total body clearance of bismuth in rats achieve $1\ 571.044 \text{ L}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$. AUC was $2\ 063.515 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$. **Conclusion:** Pharmacokinetic model of bismuth in rat meets two-compartment model with first absorption.

[Key words] bismuth; Weishu San; pharmacokinetic; rat; ICP-MS

胃舒散(现名陈香舒胃散)是汕头大学医学院第二附属医院自行研制的中药复方制剂,临床使用近 50 年。胃舒散对消化系统疾病如消化道溃疡、慢性胃炎疗效确切,并能改善肝病患者的腹部疼痛、

嗝气、消化不良等症^[1-2],疗效显著。但其处方中重金属铋的含量是同类药物的 2~3 倍。铋含量过高是否对其安全使用带来影响是悬而未解的问题。本研究以胃舒散为研究材料,以 Wistar 大鼠为研究对象,用电感耦合等离子质谱仪检测铋含量,分析铋在体内的吸收代谢过程。探讨该成分是否会在体内产生蓄积,为临床安全应用提供数据支持。

1 材料

1.1 仪器 赛多利斯 BT25S 电子分析天平(北京

[收稿日期] 2011-08-04

[基金项目] 广东省中医药局课题(2009269)

[通讯作者] * 吴艳萍, Tel: 020-61648263, E-mail: wyp@fimmu.com

赛多利斯科学仪器有限公司),MICROMAX 高速离心机(Thermo),ICP-MS 电感耦合等离子体质谱仪(Thermo scientific 赛默飞世尔科技),KA-1000 离心机(上海安亭科学仪器厂)。

1.2 药品与试剂 胃舒散(由汕头大学医学院第二附属医院提供,批号 20100801),Tl(铊,国家钢铁材料测试中心钢铁研究总院),浓硝酸(分析纯,广州市东方红化工厂,批号 2009111726),铋(广州万谱仪器有限公司,批号 0732309)。

1.3 动物 SPF 级 SD 大鼠 5 只,体质量 150 ~ 220 g,由南方医科大学实验动物中心提供,合格证号 SCXK(粤)2006-0015,置于室温自然光条件下饲养。

2 方法与结果

2.1 测定条件 ICP-MS 的工作参数:以 Li,In,Ce,Tl 调谐液对仪器最优化,工作参数如下:雾化室温度 2 ℃;提升时间 20 s;稳定时间 20 s;采样深度 164 mm;RF 功率 1 400 W。以铊为内标,精密量取铊适量,用去离子水制成 20 μg·L⁻¹ 的溶液。

2.2 血浆样品的处理与测定 精密量取血浆样品 0.5 mL 置于 5 mL EP 管,加入 2% 硝酸(上清液-2% 硝酸 1:10) 稀释,然后再次离心,取上清液于 5 mL EP 管中,待测。

2.3 标准曲线与线性范围 分别精密量取铋适量,制成质量浓度分别为 0,0.5,5,20,50,100 μg·L⁻¹ 的对照品溶液。依次进样,制得标准曲线 $Y = 711.433\ 065X + 18.964\ 727 (n = 5, r = 0.999\ 996)$ 。0.5 ~ 100 μg·L⁻¹ 质量浓度与面积比有良好的线性关系。

2.4 加样回收率试验 取 6 份大鼠空白血浆,分别加入 2% 硝酸(血浆-2% 硝酸 1:10) 稀释,离心,再分别加入等量铋对照溶液,配成 6 份质量浓度为 30 μg·L⁻¹ 铋的血浆样品,测定。结果见表 1。

表 1 重金属加样回收率(n=6)

添加量 / μg·L ⁻¹	测得量 / μg·L ⁻¹	回收率 /%	平均回 收率/%	RSD /%
30.0	31.5	105.0		
30.0	31.4	104.7		
30.0	31.7	105.7	102.6	2.8
30.0	29.7	99.0		
30.0	29.9	99.7		
30.0	30.5	101.7		

2.5 精密度试验 分别于一定量去离子水中加入

不同量的铋对照溶液配成 3 种质量浓度铋的样品(0.5,5,20 μg·L⁻¹),每个浓度配 5 份,测定,结果见表 2。

表 2 不同质量浓度铋样品溶液中测得的铋浓度($\bar{x} \pm s, n = 5$)

质量浓度 / μg·L ⁻¹	测得质量浓度 / μg·L ⁻¹	RSD /%
0.5	0.506 ± 0.009	1.68
2.0	5.029 ± 0.081	1.62
20.0	19.987 ± 0.169	0.84

2.6 稳定性试验 配制质量浓度为 0.5,5,20 μg·L⁻¹ 的含铋血样 5 份,室温下放置不同时间,在测定条件下进样,测定重金属铋含量,考察处理后样品室温放置时的稳定性。处理的血浆样品在室温条件下放置 8 h 内,4,6,8 h RSD 分别为 2.51,2.66,2.85%,提示处理的血浆样品稳定性良好。

2.7 重金属铋在大鼠体内的药代动力学试验 精密称定 3.960 g 胃舒散,加入 18 mL 去离子水配制质量浓度为 0.22 g·mL⁻¹ 的混悬液。取健康大鼠 5 只(实验前禁食 24 h)按 3.0 g·kg⁻¹ ig 胃舒散混悬液,于给药前后尾静脉采血,给药后分别在 10,20,30,45,60,75,90,120,180,300,420 min 采血,每次采血 0.5 mL。按照 2.2 项下血浆样品的处理方法处理血浆样品,按照 2.1 条件对各时间点血浆中铋浓度进行测定,药时曲线见图 1。将不同时间的血药浓度用 DAS(drug and statistics,version1.1) 药代动力学软件进行处理,根据药动学房室模型的判断方法,判断铋在体内的药代动力学模型符合一级吸收二室模型。药动学参数见表 3。

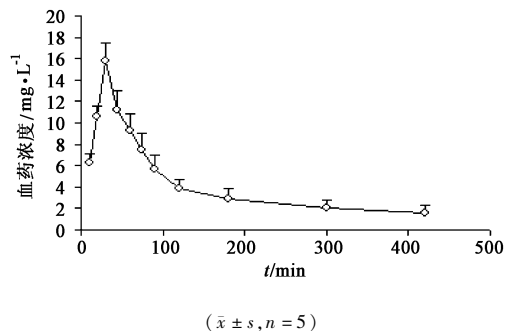


图 1 重金属铋在大鼠体内的药时曲线 ($\bar{x} \pm s, n = 5$)

3 讨论

大鼠灌服胃舒散后,对其铋血药浓度的监测,发现胃舒散在大鼠体内的药代动力学模型符合一房二室模型。通过对实验数据的计算分析发现,铋在大鼠体内 30 min 达到最大吸收浓度,最大吸收浓度

表 3 铋的药代动力学参数($\bar{x} \pm s$)

参数	数据
A	1 434. 097 \pm 2 944. 859
α	0. 096 \pm 0. 127
B	8. 443 \pm 10. 377
β	0. 005 \pm 0. 006
$Ka(1/\text{min})^{-1}$	0. 139 \pm 0. 187
$t_{1/2}\alpha(\text{min})$	14. 691 \pm 7. 085
$t_{1/2}\beta(\text{min})$	293. 422 \pm 188. 295
$V_1/F/L \cdot \text{kg}^{-1}$	70 833. 348 \pm 39 467. 702
$CL/F/L \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$	1 571. 044 \pm 417. 528
$AUC_{(0-\infty)}(\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{min}^{-1})$	2 063. 515 \pm 738. 041
$K_{10}(1/\text{min}^{-1})$	0. 286 \pm 0. 602
$K_{12}(1/\text{min}^{-1})$	0. 012 \pm 0. 009
$K_{21}(1/\text{min}^{-1})$	0. 009 \pm 0. 006
$t_{1/2}Ka/\text{min}^{-1}$	10. 56 \pm 5. 32
$Tlag/\text{min}^{-1}$	0. 00 \pm 0. 00
T_{max}/min^{-1}	30. 00 \pm 0. 00
$C_{max}/\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$	15. 744 \pm 1. 716

(C_{max})15. 744 $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, 铋在大鼠体内的吸收半衰期为 14. 691 min, 消除半衰期为 293. 422 min。铋在大鼠体内的血浆药物总清除率为 1 571. 044 $\text{L} \cdot \text{min}^{-1} \cdot$

kg^{-1} 。铋在体内最大吸收值 $AUC_{(0-\infty)}$ 为 2 063. 515 $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 。该结果有助于对于临床上了解铋在体内的吸收、分布、代谢和排泄过程, 合理调整铋的使用剂量, 同时对于研究铋是否在体蓄积提供了试验依据。

胃舒散作为传统中药复方制剂, 具有价格低廉、服用方便、疗效确切等特点, 临床用量不断增加。与此同时, 由于长期服用胃舒散的人群也在不断增多, 含有高剂量重金属铋的药物是否会对人体健康造成不利的影响, 是本研究所要探讨的最关键问题。胃舒散的药代动力学实验结果表明, 重金属铋在体内的消除时间较长, 是否表明该物质容易引起体内蓄积, 有待进一步考察。本实验数据与后期实验结果综合分析, 将为重金属铋在体内的蓄积情况提供科学的试验依据。

[参考文献]

- [1] 林旭楷, 李德名. 胃舒散治疗湿热内阻型胃脘痛 53 例 [J]. 江苏中医, 1998, 19 (痛证专辑): 79.
- [2] 林旭楷, 许森源, 张奕鹏, 等. 胃舒散对四氯化碳性肝损伤小鼠的影响 [J]. 广州中医药大学学报, 2004, 21 (5): 385.

[责任编辑 何伟]

简 讯

据中国高等学校自然科学学报研究会、中国科学技术期刊编辑学会 2009 年统计结果报道, 2008 年《中国实验方剂学杂志》登载的学术论文中, 有 224 篇被美国化学文摘 (CA) 收录, 标志着《中国实验方剂学杂志》已成为 CA 在国内的主要统计源期刊之一, 也标志着该杂志的学术水平又迈上了一个新台阶。

在此, 谨向热心于《中国实验方剂学杂志》审稿、组稿工作的人员表示衷心感谢, 向各学术论文作者对《中国实验方剂学杂志》工作支持表示诚挚谢意!