

## 银屑灵与肿节风中异嗪皮啉的药代动力学比较

余靖宏<sup>1</sup>, 楼步青<sup>2</sup>, 赵瑞芝<sup>3</sup>, 卢传坚<sup>2\*</sup>

(1. 广州中医药大学 第二临床医学院, 广州 510405; 2. 广东省中医院, 广州 510120;  
3. 广东省中医药科学院, 广州 510006)

**[摘要]** **目的:**建立检测大鼠血清中异嗪皮啉的方法,探讨中药复方银屑灵与单味药肿节风相比较对异嗪皮啉药代动力学参数的影响。**方法:**用银屑灵与肿节风的水煎剂 ig 给药,用 HPLC 检测给药后的血清样品中的异嗪皮啉含量,并用 DAS (2.0) 药代动力学软件对结果进行分析。**结果:**异嗪皮啉的线性范围为 0.25 ~ 12 mg·L<sup>-1</sup>;检测限 0.25 mg·L<sup>-1</sup>;提取回收率 70.4% ~ 71.9% (RSD 1.1%)。日内、日间精密度 RSD 小于 8.9%。与肿节风组相比,银屑灵组异嗪皮啉药代动力学参数无显著性差异。**结论:**该方法专属性强、灵敏度高、准确性好;复方中的其他成分不影响异嗪皮啉的体内过程。

**[关键词]** 银屑灵;肿节风;异嗪皮啉;药代动力学研究

**[中图分类号]** R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2011)07-0224-03

## Pharmacokinetic Comparison of Isofraxidin after Oral Administration with Yinxieling or Decoction of *Sarcandra glabra*

YU Jing-hong<sup>1</sup>, LOU Bu-qing<sup>2</sup>, ZHAO Rui-zhi<sup>3</sup>, LU Chuan-jian<sup>2\*</sup>

(1. The Second Clinical Medical College, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, China;  
2. Guangdong Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou 510120, China;  
3. Guangdong Science Academy of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou 510006, China)

**[Abstract]** **Objective:** To establish the method for analyzing isofraxidin in rat blood serum and investigate pharmacokinetic indexes of isofraxidin after oral administration of Yinxieling or *Sarcandra glabra* (Thumb.) Nakai. **Method:** Sprague-Dawley rats were administrated Yinxieling or decoction of *S. glabra* respectively. Serum concentration of isofraxidin was measured by HPLC. The results were analyzed by pharmacokinetic software DAS (2.0). **Result:** The linearity of the calibration curve was good in the range of 0.25-12 mg·L<sup>-1</sup> for isofraxidin and the detection limit for isofraxidin were 0.25 mg·L<sup>-1</sup>. The extraction recoveries of isofraxidin were 70.9% -71.9% with RSD was 1.1%. The intra-day precision and inter-day precision of isofraxidin were lower than 8.9%. The difference of pharmacokinetic parameters between the group of Yinxieling and *S. glabra* were unremarkable. **Conclusion:** The method is exclusive, sensitive and accurate. Compound prescription of Chinese medicine did not affect the pharmacokinetics of isofraxidin.

**[Key words]** Yinxieling; *Sarcandra glabra*; isofraxidin; pharmacokinetics

银屑灵是全国名老中医禩国维教授经验方,由 赤芍、肿节风、甘草等构成。作用为清热解毒,通络

**[收稿日期]** 20101104(006)

**[基金项目]** 广东省自然科学基金项目(10251040701000001);广东省科技厅项目(2010A03010008);广州市科技开发项目(2010J-E031);广东省中医药科学院中医特色与优势临床专项,2010 年第二批

**[第一作者]** 余靖宏,硕士研究生,研究方向:中药质量控制, Tel:020-39318571

**[通讯作者]** \* 卢传坚, Tel:020-81887233-31223, E-mail: luchuanjian888@vip.sina.com

化痰。主要用于治疗血虚风燥型银屑病。方中肿节风具有抗菌消炎,清热解毒、活血止痛等功效。药理研究发现肿节风中所含异嗪皮啉具有抑菌消炎、抗肿瘤作用,是银屑灵的活性成分之一。

异嗪皮啉(7-羟基-6,8-二甲基香豆素)的文献多见于体外分析,主要测定方法是高效液相色谱法。其药代动力学研究未见报道。实验通过建立异嗪皮啉体内检测方法并比较复方和单味药中异嗪皮啉的药代动力学特征,研究复方配伍对药效成分体内作用的影响。

## 1 材料

**1.1 动物** 雄性SD大鼠10只,体重(350±50)g,由广东省医学实验动物中心提供[动物合格证号:0068727]。

**1.2 药品和试剂** 赤芍、肿节风、甘草等药材购自康美药业股份有限公司,异嗪皮啉对照品(中国药品生物制品检定所,批号110837-200304);甲醇(HPLC级,迪马公司);冰乙酸(HPLC级,天津市科密欧化学试剂有限公司)。

**1.3 仪器** Agilent1200型高效液相色谱仪(VWD/RID);超低温冰箱(NEW BRUNSWICK 英国);电子天平(BS224S 北京赛多利斯仪器系统有限公司);IKA涡旋震荡仪(GENIUS3);白洋台式离心机(G20 河北省安新县白洋离心机厂);Waters20管型固相萃取仪(美国Waters公司);WatersHLB固相萃取小柱(1cc/30mg,美国Waters公司);Milli-Q纯水机(美国Millipore公司)。

## 2 方法

**2.1 色谱条件** 色谱柱Diamonsil C<sub>18</sub>(2)(4.6mm×250mm,5μm,迪马公司);流动相甲醇-水-冰乙酸(35:65:0.1);流速1.0mL·min<sup>-1</sup>;柱温30℃;检测波长300nm;进样量40μL。

**2.2 样品处理** 取血清200μL,加入双蒸水200μL,涡旋混匀;上样于SPF小柱(使用前用甲醇活化并用双蒸水平衡),完全吸附后用1.0mL双蒸水洗涤,弃洗涤液,再用甲醇0.5mL洗脱,收集洗脱液;加入0.5mL甲醇-0.1%冰乙酸(1:1),涡旋混匀,用0.22μm微型滤器过滤并离心(12000r·min<sup>-1</sup>)3min,取滤液进行分析。

### 2.3 方法学考察

**2.3.1 专属性** 从血清色谱图(图1)可以看出,异嗪皮啉在血清中的保留时间为10.5min,空白血浆

在与对照品相同保留时间处没有检出色谱峰,血清中的内源性物质不干扰异嗪皮啉的测定。

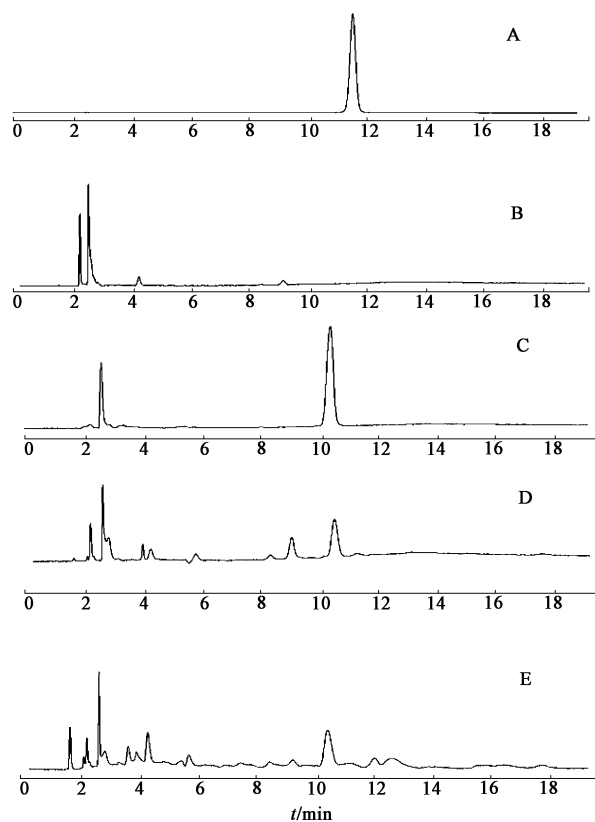


图1 HPLC

A. 异嗪皮啉对照品; B. 空白血清; C. 空白血清加异嗪皮啉对照品; D. 肿节风给药后30min血清; E. 银屑灵给药后30min血清

**2.3.2 线性范围及检测限** 制备含异嗪皮啉质量浓度分别为0.25,0.5,1,2,4,8,12mg·L<sup>-1</sup>的对照品血清,用2.2项所述方法处理样品。以样品浓度(X)对峰面积(Y)做线性回归,得到标准曲线 $Y=4.3803X-0.5922$ ( $r=0.998$ , $n=7$ )。异嗪皮啉在0.25~12mg·L<sup>-1</sup>线性良好,检测限为0.25mg·L<sup>-1</sup>。

**2.3.3 日间、日内精密性与提取回收率** 制备2,6,12mg·L<sup>-1</sup>3个质量浓度的异嗪皮啉血清样品。每个质量浓度平行5份,按2.2项处理,日内进样,求算日内精密性,连续测3d,求算日间精密性。样品峰面积平均值与对应浓度样品比较,得提取回收率。结果见表1。标准偏差小于15%,提取回收率大于50%,符合生物样品方法学考察标准。

**2.3.4 稳定性** 配制2,6,12mg·L<sup>-1</sup>3个浓度的异嗪皮啉血清样品,进行反复冻融,常温放置8h及4℃冰箱放置6h稳定性的考察。结果见表2。该考

察方法下,异嗪皮啉血清样品较为稳定。

表 1 方法的精密度与提取回收率 (n=5)

质量浓度 /mg·L <sup>-1</sup>	RSD/%		提取回收率 /%
	日间	日内	
2	3.82	4.17	70.4
6	0.96	5.12	70.7
12	6.67	7.12	71.9

表 2 稳定性考察

质量浓度 /mg·L <sup>-1</sup>	反复冻融	常温放置 8 h	4 °C 放置 6 h
	RSD/%	RSD/%	RSD/%
2	1.13	1.11	1.17
6	0.99	0.97	0.98
12	0.95	0.90	0.92

**2.4 给药与样品采集** 健康雄性 SD 大鼠 10 只,随机分为 2 组,每组 5 只。实验前禁食 12 h,不禁水。分别 ig 银屑灵、肿节风的水提液。其中银屑灵的给药剂量(生药)为 50 g·kg<sup>-1</sup>,肿节风(生药)为 9.4 g·kg<sup>-1</sup>,两者的肿节风生药含量一致。于给药前和给药后 0.5, 1, 1.5, 2, 4, 6, 8 h 眼眶静脉丛采血,所得血样静置 1 h 后离心(3 000 r·min<sup>-1</sup>, 15 min),吸取上清液,于 -80 °C 冰箱保存。

**2.5 数据处理** 用 DAS2.0 药代动力学软件处理数据并求算药代动力学参数。应用 t 检验分析比较 2 个给药组目标成分的血药浓度和药动学参数, P < 0.05。

### 3 结果

**3.1 大鼠口服肿节风和银屑灵后异嗪皮啉的平均血药浓度-时间曲线** 肿节风和银屑灵的含药血清中都能检测到异嗪皮啉,药时曲线均为单房室模型血管外给药典型的单峰型。给药后 0.5 h,二者的异嗪皮啉含量达到峰值(图 2)。

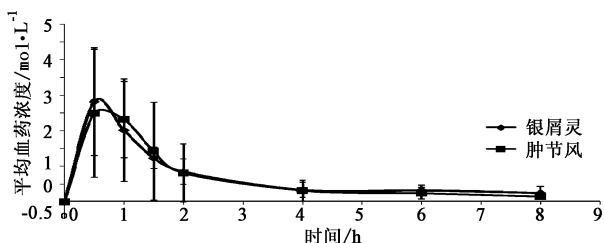


图 2 大鼠口服肿节风和银屑灵后异嗪皮啉的平均血药浓度-时间曲线

**3.2 肿节风与银屑灵给药后异嗪皮啉的药代动力学参数** 肿节风与银屑灵给药后异嗪皮啉的药代动力学参数见表 3。对 2 组数据进行 t 检验,无显著性差异。说明肿节风与银屑灵中异嗪皮啉的体内过程无明显差异。

表 3 异嗪皮啉在大鼠体内药代动力学参数

参数	肿节风	银屑灵
AUC <sub>0-8h</sub> /mg·L <sup>-1</sup> ·h <sup>-1</sup>	542.89 ± 116.86	599.83 ± 130.10
T <sub>1/2</sub> /h	2.31 ± 1.33	3.47 ± 2.81
Ke/h	0.007 4 ± 0.004 9	0.034 ± 0.050

### 4 讨论

异嗪皮啉是肿节风中的主要成分之一,我们的研究发现,异嗪皮啉可抑制角质细胞的过度增殖,可能是其抗银屑病的主要有效成分,因此本文选择其作为考察的指标。

目前关于异嗪皮啉的研究只见于体外分析,体内研究尚无文献报道,本实验建立了异嗪皮啉体内检测的方法,分析时间短,方法的最低检测限、日内和日间精密度、提取回收率以及样品的稳定性考察均符合生物样品检测的标准,可用于血药分析及药代动力学研究。

本复方含有甘草、赤芍等多种药物,据报道这些药材常可影响其他成分的药代,如提高甘草次酸、芍药苷的血药浓度。但这些成分是否影响异嗪皮啉的体内行为,目前尚无文献报道。本实验结果表明,异嗪皮啉在大鼠体内吸收迅速且消除较慢,配伍不影响异嗪皮啉的体内过程,这可为银屑灵复方稳定性控制提供依据并为其提取、制剂工艺的设计奠定基础。

### [参考文献]

- [1] 罗永明,刘爱华,余邦伟,等. 中药草珊瑚的化学成分研究[J]. 中国药学杂志,2005,40(17):1296.
- [2] 董昌平. RP-HPLC 法分别测定肿节风的根、茎、叶中异嗪皮啉的含量[J]. 中国新医药,2004,3(10):93.
- [3] 陈慧慧,孙付军,李贵海. 中药药代动力学测定方法的研究概况[J]. 时珍国医国药,2010,21(1):217.
- [4] 项琪. 芍药甘草汤在大鼠体内药代动力学研究[J]. 中国药学杂志,2000,35(9):615.

[责任编辑 聂淑琴]