

# 红景天苷脂质体在大鼠体内药代动力学研究

毛志峰<sup>1</sup>, 刘兰英<sup>1</sup>, 刘建明<sup>2</sup>, 余松华<sup>2</sup>, 顾刚妹<sup>2\*</sup>

(1. 南昌市第三医院药剂科, 南昌 330009; 2. 江西医学院上饶分院, 江西 上饶 334000)

[摘要] 目的: 研究红景天苷脂质体在大鼠体内的药代动力学特征。方法: 采用 SD 大鼠, 随机分为红景天苷脂质体实验组和红景天苷溶液对照组, 分别灌胃给予实验组及对照组制剂, 用反相高效液相色谱法测定不同时间血浆中红景天苷的浓度, 采用 DAS2.0 程序计算药代动力学参数, 并进行统计学分析。结果: 红景天苷脂质体制剂和溶液制剂经灌胃给药后,  $t_{1/2}$  分别为 (13.19 ± 0.60), (5.16 ± 0.19) h,  $AUC_{0-12}$  分别为 (4.75 ± 0.69), (2.68 ± 0.74)  $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ , 2 种制剂的  $t_{1/2}$  和  $AUC_{0-12}$  均存在显著性差异 ( $P < 0.05$ ), 脂质体剂型显著增加了红景天苷的 AUC, 提高了红景天苷的生物利用度, 延长了其在血液循环中的时间。结论: 与非脂质体相比, 红景天苷脂质体灌胃给药后, 具有缓释作用。

[关键词] 红景天苷; 脂质体; 药代动力学; 高效液相色谱法

[中图分类号] R285.6 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9903(2011)03-0202-03

## Pharmacokinetics of Salidroside Liposomes in Rats

MAO Zhi-feng<sup>1</sup>, LIU Lan-ying<sup>1</sup>, LIU Jian-ming<sup>2</sup>, YU Song-hua<sup>2</sup>, GU Gang-mei<sup>2\*</sup>

(1. Department of Pharmacy, Third Hospital of Nanchang, Nanchang 330009, China;

2. Shangrao Branch of Jiangxi Medical College, Shangrao 334000, China)

[Abstract] **Objective:** To study the pharmacokinetics of salidroside liposomes in rats. **Method:** SD rats were divided into control group with salidroside solution and experimental group with liposomes. Plasma concentrations of salidroside in rats after intragastric administration were determined by HPLC. The pharmacokinetics parameters were calculated by DAS2.0. **Result:** The main pharmacokinetic parameters of liposomes and solution of salidroside were as the followings:  $t_{1/2}$  were (13.19 ± 0.60), (5.16 ± 0.19) h;  $AUC_{0-12}$  were (4.75 ± 0.69) and (2.68 ± 0.74)  $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ . **Conclusion:** Salidroside liposomes could release the drug slowly.

[Key words] salidroside; liposomes; pharmacokinetics; high performance liquid chromatography; HPLC

红景天苷 (salidroside) 是中药红景天 *Rhodiola rosea* L. 中的重要有效成分, 具有耐缺氧、抗衰老、降血脂、降血糖、增强免疫功能等作用, 目前主要用于治疗糖尿病、肺心病、风湿、类风湿及冠心病、高血压等心血管疾病<sup>[1-3]</sup>, 已经被广泛应用于医药、食品、化妆品等领域。但开发红景天苷的产品仍存在纯度低和体内生物利用度低等问题。将药物包载于脂质体中可使药物在体内缓慢释放, 有效延长药物在体内

的半衰期<sup>[4]</sup>。本实验以红景天苷溶液为对照, 对红景天苷脂质体在大鼠体内的药代动力学特征进行了研究, 为红景天苷的剂型设计、剂型评价和临床应用提供了科学依据。

### 1 材料

**1.1 药品与试剂** 红景天苷对照品(中国药品生物制品检定所, 批号 110818-20040), 内标茶碱 (theocin) 对照品(中国药品生物制品检定所, 批号 060806), 红景天苷脂质体(江西中医学院药学院), 红景天苷溶液剂(自制提取液), 甲醇(色谱纯, 南京化学试剂一厂), 纯净水, 其余试剂均为分析纯。

**1.2 仪器** LC-10AD 高效液相色谱仪与 SPD-10Avp 紫外检测器(日本 Shimadzu 公司); 高效液相

[收稿日期] 20100915(011)

[第一作者] 毛志峰, 主管药师, 药学学士, 从事药代动力学及临床药理学研究, Tel: 13607098226

[通讯作者] \* 顾刚妹, 副教授, 副主任药师, 从事药代动力学研究, E-mail: wm667788@163.com

色谱柱为 Diamonsil C<sub>18</sub> 柱 (4.6 mm × 150 mm, 5 μm); 迪马公司; SIGMA1-13 离心机 (Sigma 公司); GS-15R 型高速冷冻离心机、N-EVAP112 干浴氮吹仪 (美国 Organomation 公司); KL-UP-10/20 分析型实验室专用超纯水器 (台湾艾柯公司)。

**1.3 动物** SD 大鼠, 雄性, 体重 (200 ± 20) g, 江西中医学院实验动物中心提供, 合格证号 SCXK(赣) 2006-0001。

## 2 方法

**2.1 色谱条件** 紫外检测波长为 275 nm, 柱温 30 ℃, 流动相水-甲醇 (85:15), 流速 1 mL·min<sup>-1</sup>, 进样量 10 μL。

**2.2 血浆样品的处理** 精密吸取肝素抗凝血浆样品 200 μL, 置于 10 mL 离心管中, 分别加入茶碱内标液 20 μL, 异丙醇-氯仿 (1:1) 萃取液 3 mL, 充分振荡 5 min, 4 000 r·min<sup>-1</sup> 离心 10 min, 取澄清上清液 2 mL 于 0.45 μm 微孔滤膜, 滤液于 60 ℃ 水浴中氮气吹干, 残渣加入甲醇 100 μL 溶解, 取 10 mL 进样。

**2.3 血浆样品的采集** SD 大鼠 10 只随机分成 2

组, 实验前禁食 12 h 后, 分别灌胃红景天苷提取液 (红景天苷 10 mg·kg<sup>-1</sup>) 和相应剂量的红景天苷脂质体悬浮液。灌胃后分别在 0.25, 0.5, 1.0, 2, 4, 6, 8, 10, 12 h 大鼠眼眶取血 0.3 mL 于肝素抗凝的试管中 (每个取样点 5 只), 1 万 r·min<sup>-1</sup> 离心 10 min, 小心吸取血浆, -20 ℃ 低温保存。

**2.4 统计学分析及药动学数据处理** 将所得血药浓度时间数据输入, 采用 DAS 2.0 软件处理, 计算主要药动学参数  $t_{1/2}$ ,  $T_{max}$ ,  $C_{max}$ ,  $AUC_{0-168}$ ,  $AUC_0$ 。所得参数用交叉试验设计的方差分析。

相对生物利用度是同剂型或同种剂型不同制剂之间的比较。本文计算红景天苷脂质体与红景天苷提取液的相对生物利用度用下式计算:

$$F = AUC_{\text{红景天苷纳米脂质体}} / AUC_{\text{红景天苷提取液}} \times 100\%$$

## 3 结果

**3.1 色谱行为** 血浆中杂质对测定无明显干扰, 且茶碱与红景天苷分离效果良好。茶碱峰保留时间为 12.9 min, 红景天苷峰保留时间为 8.8 min。专属性色谱图见图 1。

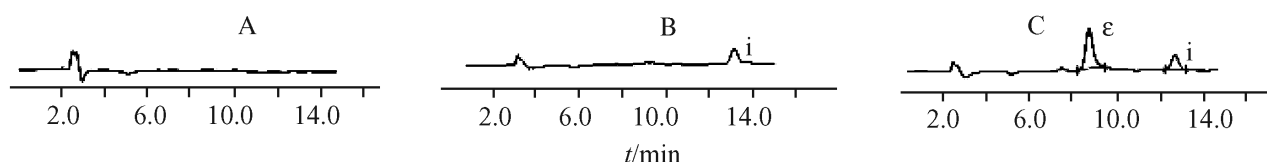


图 1 红景天苷血浆样品 HPLC

A. 空白血浆; B. 空白血浆加入内标; C. 灌胃红景天苷脂质体后血浆样品加入内标

**3.2 线性范围及最低定量下限** 对照品溶液: 精确称取红景天苷标准品, 配成 0.6 g·L<sup>-1</sup> 的甲醇溶液, 分别从其中取出 250, 500, 1 000, 2 000, 5 000 μL 于 10 mL 量瓶中, 甲醇定容至刻度, 得 15 ~ 300 mg·L<sup>-1</sup> 的红景天苷标准溶液。按 2.2 项操作进样, 计算红景天苷峰面积 ( $A_a$ ) 和内标峰面积 ( $A_i$ ) 的比值  $f$ 。以  $f$  对  $c$  作回归计算, 得回归方程  $Y = 0.01343X - 0.06263$  ( $r = 0.9957$ )。线性范围为 1.5 ~ 30 mg·L<sup>-1</sup> 按上述条件测得红景天苷在血浆中的最低定量限为 1.5 mg·L<sup>-1</sup>。

**3.3 回收率及精密度试验** 配制 3, 15, 30 mg·L<sup>-1</sup> 红景天苷标准血样, 按 2.2 项操作, 每一浓度制备并测定 5 个样品, 3 d 连续制备并测定 3 个分析批。计算其回收率及精密度见表 1。

**3.4 稳定性试验** 精密配制含红景天苷 3, 15, 30 mg·L<sup>-1</sup> 的标准血样, 分别经由血样处理后室温放置 6 h、反复冻融 3 次以及在 -20 ℃ 冷冻保存 30 d 后测定血样中红景天苷的浓度, 考察其稳定性, 结果表

表 1 大鼠血浆中红景天苷提取回收率及精密度 (̄±s, n=5)

质量浓度 /mg·L <sup>-1</sup>	回收率 /%	日内		日间	
		mg·L <sup>-1</sup>	RSD/%	mg·L <sup>-1</sup>	RSD/%
3	89.01 ± 1.34	14.42 ± 0.206	1.4	13.95 ± 0.197	1.4
15	84.18 ± 0.97	7.85 ± 0.153	1.9	6.32 ± 0.106	1.7
30	87.45 ± 3.21	6.68 ± 0.098	1.5	5.65 ± 0.086	1.5

明稳定性良好。

**3.5 药动学参数** 10 只 SD 大鼠单次灌胃 10 mg·kg<sup>-1</sup> 红景天苷脂质体和自制溶液后平均血药浓度-时间曲线见图 2。其主要药代动力学参数见表 2。

表 2 大鼠体内红景天苷主要药动学参数 (̄±s, n=5)

参数	红景天苷溶液剂	红景天苷脂质体
$t_{1/2}$ /h	1.13 ± 0.07	1.46 ± 0.05
$t_{1/2}$ /h	5.16 ± 0.19	13.19 ± 0.60 <sup>1)</sup>
$T_{max}$ /h	2.02 ± 0.05	3.92 ± 0.09 <sup>1)</sup>
$C_{max}$ /mg·L <sup>-1</sup>	0.78 ± 0.13	0.60 ± 0.10
$AUC_{0-12}$ /μg·h <sup>-1</sup> ·mL <sup>-1</sup>	2.68 ± 0.74	4.75 ± 0.69 <sup>1)</sup>
$AUC_0$ /μg·h <sup>-1</sup> ·mL <sup>-1</sup>	2.74 ± 0.79	4.83 ± 0.71 <sup>1)</sup>

注: 与红景天苷溶液剂比较<sup>1)</sup>  $P < 0.05$ 。

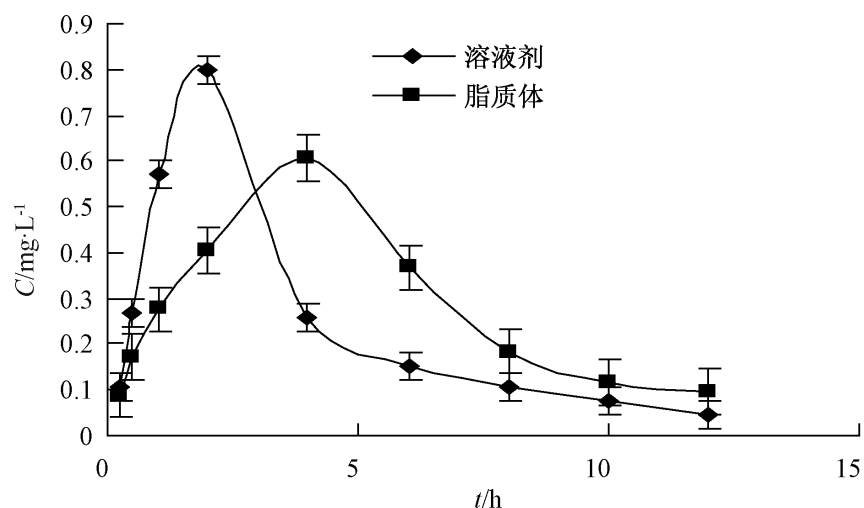


图 2 红景天苷大鼠体内平均药-时曲线(  $\bar{x} \pm s$ ,  $n=5$  )

红景天苷脂质体与红景天苷提取液的相对生物利用度为 176.28%，红景天苷脂质体显著增加了红景天苷的 AUC，提高了红景天苷的生物利用度。

#### 4 讨论

通过本实验建立的红景天苷体内药物分析方法准确、简单、灵敏，能满足生物样品分析的要求，并且本研究使用甲醇与水一定比例为流动相，使得内标与待测的红景天苷色谱峰有较好的分离效果，较此前的红景天苷的含量测定方法做了优化<sup>[5]</sup>。

结果计算表明红景天苷脂质体的相对生物利用度  $F$  值达到 176.28%，表明红景天苷脂质体生物利用度得到了增加。这可以从 2 个方面分析：红景天苷是含有酚羟基的酚类化合物，亲水性强，不易透过组织生物膜，因而口服的吸得率较低。而红景天

苷脂质体可提高其脂水分配系数，增强其脂溶性，改善了红景天苷的口服吸收。脂质体将有效成分红景天苷包埋在其内水相中，避免血液中和胃肠道中酶等因素的破坏，消除肝脏等组织首过效应，提高红景天苷在体内的稳定性，进而使其有效的血药浓度时间延长，生物利用度增加。有较长的体内滞后时间和较低的清除率，释放更为缓慢，延长了有效作用时间。本试验为红景天苷新剂型的开发应用提供了较可靠的药理学理论，为其临床应用提供了理论依据。

#### [参考文献]

- [ 1 ] 于学东, 陈虹. 新疆 4 种特色植物药对心血管系统的影响[ J ]. 时珍国医国药, 2009, 20( 6 ): 1357.
- [ 2 ] 刘孟华, 李沛波, 苏薇薇. 红景天化学成分及其药理作用研究进展[ J ]. 中南药学, 2006, 4( 6 ): 163.
- [ 3 ] 杜保生, 颜天华, 马莹, 等. 红景天苷对大鼠和小鼠血液系统的影响[ J ]. 中国实验方剂学杂志, 2009, 15( 2 ): 51.
- [ 4 ] Budai M, Szogyi M. Liposomes as drug carrier system: preparation, classification and therapeutic advantages of liposomes[ J ]. Acta Pharm Hung, 2001, 71( 1 ): 114.
- [ 5 ] 张莉, 刘晓晖, 宋月英, 等. RP-HPLC 内标法测定大鼠血清红景天苷浓度的研究[ J ]. 中国药学杂志, 2009, 44( 12 ): 935.

[责任编辑 邹晓翠]

### 欢迎订阅 2011 年度《中国实验方剂学杂志》

《中国实验方剂学杂志》由国家中医药管理局主管，中国中医科学院中药研究所和中国中西医结合学会中药专业委员会主办的学术刊物，已成为“中国科技论文统计源期刊”(中国科技核心期刊)、“中国中文核心期刊”；“中国学术期刊综合评价数据库来源”期刊、“中国期刊网、中国学术期刊光盘版”全文收录期刊；并被评为“中国中医药优秀期刊”及“中国学术期刊优秀期刊”。本刊创刊于 1995 年 10 月，本着提高为主，提高与普及相结合的办刊方针，主要设置：工艺与制剂、化学与分析、药理、临床、综述、学术交流、基层园地、消息等栏目，交流方剂的药效学、毒理学、药物动力学、药物化学、制剂学、质量标准、配伍研究、临床研究、学术专论以及方剂主要组成药物的研究结果与最新进展。本刊的读者对象是从事中西医药，尤其是方剂教学、科研、医疗、生产的高、中级工作者，以及中医药院校的高年级学生等。

本刊为半月刊，16 开本，240 页，标准刊号：ISSN1005 - 9903；CN11 - 3495/R。2011 年每期定价 25 元，全年 24 期定价为 600 元。国内外公开发行，国内由北京市报刊发行局办理总发行，邮发代号：2 - 417；国外由中国国际图书贸易总公司办理发行，代号：BM4655。欢迎订阅。本编辑部也办理邮购。地址：北京市东直门内南小街 16 号，《中国实验方剂学杂志》编辑部，邮编：100700，联系电话：(010) 84076882，电子邮件：czd@vip.sina.com，网址：www.syfjxzz.com