

# 石吊兰素在生物样品中的测定及其药代动力学研究

韩国柱 苏成业 张毅 (遵义医学院药理教研室, 遵义 552000)

**提要** 本文建立了以聚酰胺薄层层析及 UV 分光光度法分离、测定生物样品中石吊兰素的定量方法。大鼠、狗和猴 iv 以及大鼠 ig 石吊兰素溶液后的药一时曲线属二室开放模型。该药在上述动物体内分布及消除颇为迅速。其淀粉混悬剂及阿拉伯胶混悬剂吸收很差, 溶液剂吸收极快, 但生物利用度较低。

**关键词** 石吊兰素; 药代动力学; 薄层层析; UV 分光光度法; 生物利用度

石吊兰素(nevadensin; lysionotinum)系自吊石苣苔(*Lysionotus pauciflorus* Maxim)全草中提得的一种脂溶性黄酮甙元, 结构式为 5,7-二羟基-4',6,8-三甲氧基黄酮(图 1)。目前国内已能人工合成, 临床用于支气管炎, 淋巴结核的治疗<sup>(1,2)</sup>。

本文报道石吊兰素在生物样品中的测定方法, 并对该药在大鼠、狗及猴的药代动力学进行了研究。

## 材 料

大鼠, ♂, 体重 178±(SD) 8 g; 狗, ♀ ♂ 兼用, 体重 11.3±2.7 kg; 猴, ♀, 体重 5.2±0.6 kg。灌胃(ig)前禁食一夜, 自由饮水。石吊兰素系贵阳市卫生学校提供并经贵州省中医研究所精制, 纯度 99.80%。以 1% 淀粉糊或 1% 阿拉伯胶配成混悬剂供 ig 用, 或以 0.4 N NaOH 配成水溶液(pH 7.5-8.5)供 iv 或 ig 用。

## 方法和结果

### 一、测定方法

1. 石吊兰素的 UV 吸收特征及薄层层析条件 取石吊兰素 0.01 mg/ml EtOH 测定 UV 吸收光谱, 其 λ<sub>max</sub> nm(logε): 287(4.37), 332(4.32)。点样于聚酰胺薄层板上, 以 CHCl<sub>3</sub>:

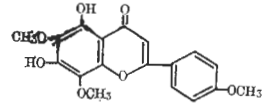


图 1. Structural formula of nevadensin

MeOH: 石油醚(4:1:12)的混合溶剂上行展开 20 cm 时 R<sub>F</sub>=0.45, UV 灯下显棕褐色荧光。

2. 生物样品中石吊兰素的测定 尿及血浆各 1.0 ml、胆汁 0.5 ml 或 EtOH 制成的肝匀浆 (1:5) 及粪匀浆 (1:20) 分别为 2.5 ml 及 1.0 ml, 各以 EtOH 提取 2 次, 每次 10 ml, 离心, 上清液置水浴上减压蒸干, 加 0.50 ml EtOH 搅匀后离心, 吸取上清液 100 μl 作薄层层析, 收集石吊兰素斑带, 加 EtOH 4.0 ml, 振荡洗脱, 离心后取上清液用 751 G 分光光度计于 287 nm 处测定吸收度, 减去组织空白值, 由标准曲线求含量。标准石吊兰素 1.94 μg/ml

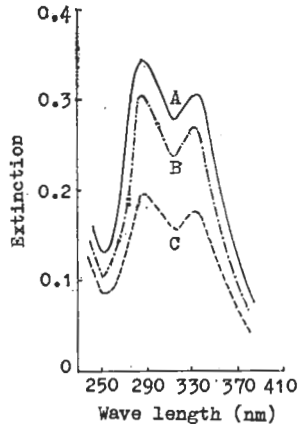


图 2. UV absorption spectrum of nevadensin isolated from plasma and urine of rats  
A. nevadensin  
B. nevadensin isolated from plasma  
C. nevadensin isolated from urine

相当于吸收度 0.10。含石吊兰素标准品 0.05-0.25 mg 的 EtOH 溶液 0.50 ml 加入上述样品中, 各 5 组, 测得本品在尿(血)、肝及胆汁(粪)中的回收率分别为  $96.6 \pm (SD) 0.4\%$ ,  $93.3 \pm 0.6\%$  及  $85.8 \pm 0.7\%$ 。从大鼠血浆及尿中分离出的物质的 UV 吸收光谱均与石吊兰素标准品完全一致(图 2), 狗和猴血浆中分离出的物质与石吊兰素标准品相同。

**二、石吊兰素 iv 后自血浆中的消失** 大鼠 40 只, 尾 iv 150 mg/kg 后不同时间断头取血, 肝素抗凝, 离心分取血浆, 测定药物含量。狗及猴各 3 只, 上肢 iv 30 mg/kg, 不同时间由对侧上肢静脉抽血, 同法测定血浆药物含量, 绘制平均血浆药物浓度—时间曲线(图 3)。

由图 3 可见, 大鼠、狗及猴的血浆药物浓度初期下降很快, 后期下降缓慢, 曲线在 15 min (猴、狗) 或 30 min (大鼠) 有一转折, 故可认为本品的药—时曲线为符合下列方程式的双指数衰减曲线, 其药—时资料可按二室开放模型处理。

$$C = Ae^{-\alpha t} + Be^{-\beta t} \quad [1]$$

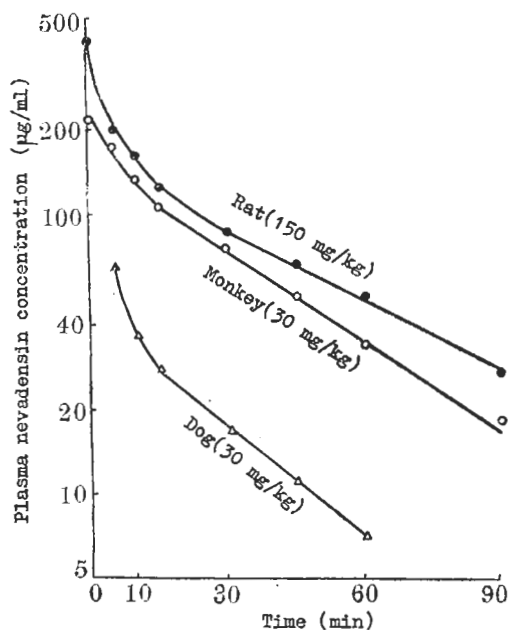


图 3. Decline of plasma levels after iv nevadensin

按文献方法<sup>(3,4)</sup>求出  $\alpha$ ,  $\beta$  及  $A$  和  $B$  后代入 [1] 式得该药在 3 种动物中的血浆药物浓度—时间方程式:

$$\text{大鼠 } C = 210.86e^{-0.222t} + 164.36e^{-0.020t}$$

$$\text{狗 } C = 113.66e^{-0.270t} + 40.02e^{-0.029t}$$

$$\text{猴 } C = 74.40e^{-0.151t} + 148.70e^{-0.024t}$$

然后计算得药代动力学参数如表 1。

**三、大鼠 ig 石吊兰素后的血浆和肝脏中药物浓度** 大鼠 78 只, 匀分 26 组, ig 本品淀粉混悬剂及阿拉伯胶混悬剂 750 mg/kg 后 5, 10, 30, 45 min 及 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24 h 分别断头取血, 测定血浆药物浓度, 结果各血浆样品均测不出原形药, 但此时肝脏中可测得石吊兰素, 其含量随 ig 后不同时间波动在 8.0-23.2  $\mu\text{g/g}$  湿组织(淀粉混悬剂)及 12.0-26.1  $\mu\text{g/g}$  湿组织(阿拉伯胶混悬剂)。

大鼠 49 只, ig 石吊兰素水溶液 300 mg/kg 后于不同时间测定血浆药物浓度, 结果见图 4。

结果表明, ig 石吊兰素溶液后 1.5 min 即可测得药物, 5 min 平均血浆药物水平最高, 此后血浆药物浓度呈双指数衰减。由图 4 看出, 其药—时曲线属二室口服吸收曲线, 可按下列三指数方程作数据处理。

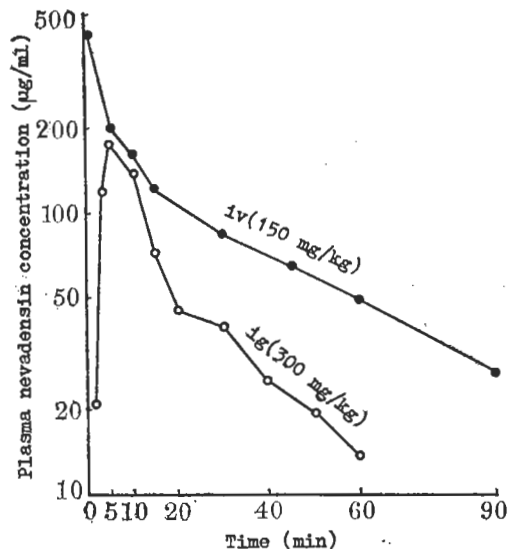


图 4. Plasma concentration of nevadensin after iv and ig aqueous solution of nevadensin to rats

表 1. Pharmacokinetic parameters of iv aqueous solution of nevadensin to rats, dogs and monkeys

		Rate constants			Half-lives		Apparent volume of distribution	Total body clearance	Area under concentration-time curve
		$k_{12}$ ( $\text{min}^{-1}$ )	$k_{21}$ ( $\text{min}^{-1}$ )	$k_e$ ( $\text{min}^{-1}$ )	$t_{\frac{1}{2}\alpha}$ (min)	$t_{\frac{1}{2}\beta}$ (min)	$V_d$ ( $\text{ml}\cdot\text{kg}^{-1}$ )	$k_{\text{cel}}$ ( $\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$ )	AUC ( $\text{mg}\cdot\text{ml}^{-1}\cdot\text{min}$ )
Rat	$\bar{x}$	0.09	0.11	0.041	3.1	35	682	14	9.2
	SD	0.07	0.03	0.013	1.7	5	38	3	1.6
Dog	$\bar{x}$	0.12	0.09	0.089	2.6	23.7	573	17	1.8
	SD	0.03	0.05	0.007	1.5	0.8	220	5	0.5
Monkey	$\bar{x}$	0.033	0.11	0.033	4.6	29	187	4.5	6.7
	SD	0.019	0.04	0.007	1.3	6	64	2.7	3

表 2. Pharmacokinetic parameters of ig aqueous solution of nevadensin to rats

$\alpha$	$0.16 \pm 0.06 \text{ min}^{-1}$	$\text{AUC}_{0 \rightarrow \infty}$	$3.8 \pm 0.9 \text{ mg}\cdot\text{ml}^{-1}\cdot\text{min}$
$\beta$	$0.030 \pm 0.013 \text{ min}^{-1}$	$V_d$	$640 \pm 347 \text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}$
$k_a$	$0.73 \pm 0.20 \text{ min}^{-1}$	$k_{\text{cel}}$	$17.29 \pm 0.015 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$
$t_{\frac{1}{2}\alpha}$	$4.2 \pm 0.6 \text{ min}$	$T_{\text{lag}}$	$0.63 \pm 0.13 \text{ min}$
$t_{\frac{1}{2}\beta}$	$23 \pm 14 \text{ min}$	$t_m$	$6.8 \pm 2.2 \text{ min}$
$t_{\frac{1}{2}k_a}$	$1.0 \pm 0.6 \text{ min}$	$c_m$	$189 \pm 30 \mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$

$k_a$ : absorption rate constant,  $t_{\frac{1}{2}k_a}$ : absorption half-life.

$c_m$ : maximum plasma concentration,  $T_{\text{lag}}$ : lag time.

$t_m$ : time of maximum plasma concentration.

$$C = Ae^{-\alpha t} + Be^{-\beta t} - (A+B)e^{-k_a t} \quad [2]$$

按文献方法<sup>(3,4)</sup>算得其药一时方程式为

$$C = 279.25e^{-0.164t} + 84.08e^{-0.030t} - 363.33e^{-0.729t}$$

各药代动力学参数如表 2。

## 讨 论

本实验指出,大鼠、狗及猴 iv 石吊兰素后血浆药物浓度的衰减均呈快( $\alpha$ )、慢( $\beta$ )两个时相。为验证房室数,曾用 F 测验值,  $r_1^2$  值以及加权残差对血药浓度的散点图等方法比较单室及二室的契合程度<sup>(5)</sup>, 三种方法均表明大鼠和狗的药一时数据属二室开放模型。对于猴, 虽然 F 测验值差异不显著, 但  $r_1^2$  值以二室较大, 二室模型散点图的离散程度有较明显

的改善, 另以两种模型的计算值与实测值直观比较, 以二室模型的符合程度较佳。因此我们认为猴 iv 石吊兰素后的药一时曲线亦以二室开放模型来描述更为恰当。另从所求得的  $\alpha$  与  $\beta$  值相差较大,  $k_{12}$ ,  $k_{21}$  及  $k_e$  均为正值, 又  $k_{12} + k_{21} < 20 k_e$ , 进一步说明本实验药一时数据可用二室模型加以处理<sup>(3,4)</sup>。

结果表明, 大鼠、狗及猴 iv 石吊兰素  $t_{\frac{1}{2}\alpha}$  及  $t_{\frac{1}{2}\beta}$  分别在 4.6 及 35 min 以下, 说明该药自中央室向周边室的分布极为迅速, 消除亦颇快。该药的  $k_{\text{cel}}$  均较文献<sup>(6)</sup> 记载的菊粉清除率大, 提示本品除从肾小球滤过外, 可能还有其他消除途径。溶液剂给大鼠 ig 后的  $t_{\frac{1}{2}\beta}$  为 23 min, iv 者为 35 min, 但差异不显著 ( $P > 0.10$ ), 表明两种给药途径所致半衰期的差别似无重要

意义。通常,如所用剂量在线性动力学范围内,药物半衰期应不随给药途径而变化,本实验中出现的差别可能系由于实验动物较少,加之个体差异较大等原因所致。

给大鼠 ig 石吊兰素淀粉混悬液或阿拉伯胶混悬液 750 mg/kg 后,不同时间的血浆样品均测不出原形药,但相应时间的肝组织却可测得石吊兰素,这表明该混悬液虽然吸收很差,但尚有少量吸收,吸收后的药物直接为肝脏摄取,以致体循环中测不出原形药。与混悬剂不同,给大鼠 ig 溶液剂 300 mg/kg 后,血浆中石吊兰素在 1.5 min 即可测出,5 min 达峰值,说明溶液剂自胃肠道吸收相当迅速。按 AUC 估计,溶液剂 ig 300 mg/kg 的 AUC 仅为 iv 150 mg/kg 所得 AUC 的  $44 \pm 11\%$ ,前者的 AUC 远较后者为小( $P < 0.01$ ),这表明 ig 石吊兰素水溶液生物利用度较低。实验中发现,本品溶液 ig 后 5 min,胃肠道内已有药物

沉淀析出,由此造成的吸收不完全可能是其生物利用度较低的主要原因之一。

由于 ig 石吊兰素混悬剂及水溶液生物利用度较低,因此,药物剂型改良或化学结构改造以增加药物在胃肠道的吸收乃是值得进一步探索的问题。

**致谢** 石吊兰素由贵阳市卫生学校提供原料并经贵州省中医研究所续俊文同志精制

### 参 考 文 献

- 1 徐 垠、胡之璧、冯胜初、范广进. 药学学报 1979年7月; 14 (7):447
- 2 中华人民共和国药典,一部. 1977年版. 北京:人民卫生出版社, 1978:141
- 3 朱秀媛. 生理科学进展 1979年1月; 10 (1):29
- 4 Saunders L. *The absorption and distribution of drugs*. 1st ed. London: Bailliere Tindall, 1974: 23-8, 261-8
- 5 曾衍霖. 药学学报 1980年9月; 15 (9):571
- 6 Altman PL, Dittmer DS. *Biology data book*, vol 3. 2nd ed. Bethesda: Fed Am Soc Exp Biol, 1974:1991-2006

*Acta Pharmacologica Sinica* 1981 Sep; 2 (3): 182-185

## DETERMINATION OF NEVADENSIN IN BIOLOGICAL SPECIMENS AND ITS PHARMACOKINETIC STUDY

HAN Guo-zhu, SU Chen-ye, ZHANG Yi

(Department of Pharmacology, Zunyi Medical College, Zunyi 552000)

**ABSTRACT** A method was developed for the isolation of nevadensin (5,7-dihydroxy-4',6,8-trimethoxyflavone) from biological specimens and its quantitative determination by polyamide TLC and UV spectrophotometry. By means of this method analysis of pharmacokinetic characteristics of the drug in rats, dogs and monkeys was made.

Patterns of decline of the plasma level of the drug in these animals after iv and ig confer upon the body the characteristics of the two-compartment open model.

Kinetic analysis indicated that nevadensin was distributed fairly rapidly, and eliminated rather quickly. The absorption of ig nevadensin in suspension was very poor. However, when given in aqueous solution, the absorption was fairly rapid, but its bioavailability was low.

**KEY WORDS** nevadensin; pharmacokinetics; UV spectrophotometry; TLC; bioavailability