

# 苦杏仁甙在兔体内的药物动力学

张国明、金宝琴 (上海市中药研究所, 上海 200002)

**提要** 用气相色谱法和 uv 法间接测定生物样品中苦杏仁甙含量。兔快速 iv 苦杏仁甙 500 mg/kg, 血药-时曲线呈二项指数函数关系。按二室开放模型公式计算其药物动力学参数, 主要参数为  $t_{1/2(\alpha)} = 3.5 \text{ min}$ ,  $t_{1/2(\beta)} = 43 \text{ min}$ ,  $V_c = 131 \text{ ml/kg}$ ,  $V_d = 246 \text{ ml/kg}$ 。此结论与兔恒速 iv 同剂量苦杏仁甙结果一致。兔在 48 h 内尿排出原形药占 62%。

**关键词** 苦杏仁甙; 药物动力学; 二室开放模型; 气相色谱法; 紫外分光光度测定法; 静脉内注射; 胃肠外输注

苦杏仁甙(amygdalin)是蔷薇科植物杏仁、櫻桃等种子中的一个芳香族氰甙, 已用于临床抗癌<sup>(1)</sup>、抗肝腹水。为对临床用药提供参考, 本文报道用气相色谱和 uv 分光光度法, 在兔上作了药物动力学研究。

## 材料与 方法

**动物与药品** 兔♀♂各半, 体重  $2.3 \pm \text{SD}$  0.1 kg。苦杏仁甙由本所化学室提供, 含量为

95.38%<sup>(2)</sup>。苦杏仁甙酶由上海第一医学院肿瘤医院临床药理学室提供。

**血药浓度测定** 兔给药后, 由心脏采血分出血浆 0.5-1.0 ml, 按文献<sup>(3)</sup>法酶解血浆中苦杏仁甙, 然后用 AcOEt 萃取酶解生成的苯甲醛, 提取液用岛津 GC-RIA 型气相色谱仪和氢火焰离子化检测器进行气相色谱分析。担体 Chromosorb W-HP 80-100 目, 固定相 10% 丁二酸新戊二醇聚酯。长 2 m,  $\phi 4 \text{ mm}$  玻璃柱。载气和柱温同文献法。

**尿药浓度测定** 用代谢笼收集给药家兔 48 h 内尿样, 经  $500 \times g$  离心 5 min 后, 取出上清液, 用水稀释, 按 uv 法测定<sup>(4)</sup>。

## 结 果

**苦杏仁甙在兔血浆中的消失** 4 兔(2♀、2♂) iv 苦杏仁甙 500 mg/kg, 15 s 后, 血药浓度高达 4.1 mg/ml, 随后迅速下降。停药后血药-时曲线呈先迅速, 后缓慢下降的趋势, 两段时相可以清楚识别, 提示苦杏仁甙的体内过程

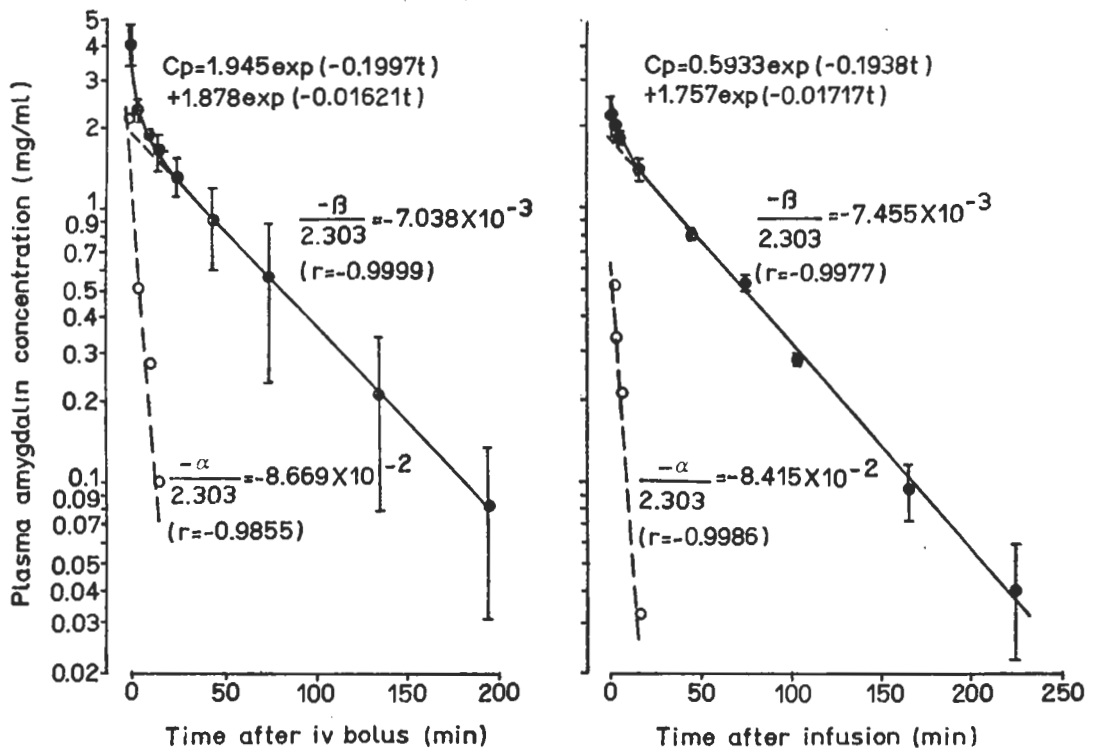


Fig 1. Disappearance of amygdalin from plasma after iv bolus and iv infusion of 500 mg/kg in 4 rabbits each ( $\bar{x} \pm SD$ )

符合二室开放模型(图1)。根据二室开放模型数学公式,通过最小二乘法处理算出快速iv苦杏仁甙后药物动力学各参数值如下:  $t_{1/2}(\alpha) = 3.5$  min,  $t_{1/2}(\beta) = 43$  min,  $\alpha = 0.1997/\text{min}$ ,  $\beta = 0.0162/\text{min}$ ,  $K_{10} = 0.0291/\text{min}$ ,  $K_{12} = 0.0805/\text{min}$ ,  $K_{21} = 0.106/\text{min}$ ,  $V_c = 131$  ml/kg,  $V_p = 115$  ml/kg,  $V_d = 246$  ml/kg,  $A = 1.95$  mg/ml,  $B = 1.88$  mg/ml,  $Cl_p = 3.98$  ml/min/kg。

4兔(2♀、2♂)恒速iv同剂量药(15min内给完)。停药后血药浓度下降仍较为明显,但很快进入 $\beta$ 相。从血药-时曲线中,尚能区分 $\alpha$ 和 $\beta$ 相(图1),从而旁证符合二室开放模型结论。通过静脉输注停药后的药物动力学计算公式,经最小二乘法计算,算出的恒速iv苦杏仁甙动力学各参数值与快速iv所得的各参数值极其相近。

尿内原药排泄 4兔iv苦杏仁甙500

mg/kg后,48h内尿内排泄原药占注入量的 $62 \pm 18\%$ 。

## 讨 论

比较快速iv给药与恒速iv gtt给药方式,发现后者血药变化的实验重现性优于前者(图1),为了弥补快速iv给药的部分不足,又要获得可计算的信息量,本文设置了15min的iv gtt给药实验。作为快速iv给药所得结论的补充和佐证,恒速iv gtt给药仍不失其积极意义。

为确定房室数,对快速iv苦杏仁甙后所得到的血药浓度和对应时间实验值进行 $r_1^2$ 、 $r_2^2$ 值和加权值的F测验<sup>(6)</sup>,并比较单室与双室数学模型的契合程度。单室与双室 $r_1^2$ 分别为0.9011和0.9936, $r_2^2$ 分别为0.8987和0.9935,自由度分别为7和5,F值为40.76( $F_{0.01} = 13.3$ ),同时实验采用了恒速iv gtt给

药方式进行动力学分析, 所得各参数值与快速 iv 所得各参数很接近, 这些都表明 iv 苦杏仁甙后, 药物的体内过程用二室模型描述较为合适。

由  $t_{1/2(\alpha)} = 3.5 \text{ min}$  和  $t_{1/2(\beta)} = 43 \text{ min}$  可知, 药浓-时间曲线中  $\alpha$  时相较为短暂, 在体内消除也迅速, 提示在一定时间内重复多次用药不易引起蓄积。

药物在体内达到拟平衡状态后,  $V_d$  保持占  $V_d$  的 53%, 说明药物除分布于血液及其血流丰富的器官和组织外, 还有相当部分分布于肌肉组织。

根据 48 h 内尿内原形药排出量分析, 推测部分药物结构已经改变(指断甙键者)。

**致谢** 上海医科大学药学系秦芝玲教授提供宝贵意见, 上海医科大学附属肿瘤医院临床药理室吴复跃、

本所胥保生、周国伟大力协助。

## 参 考 文 献

- 1 Ames MM, Moyer TP, Kovach JS, Moertel CG, Rubin J. Pharmacology of amygdalin (Laetrile) in cancer patients *Cancer Chemother Pharmacol* 1981; 6: 51
- 2 佟莱阁、秦芝玲、吴复跃、芮和恺、余秋妹、朱承伟. 甙甙的分析 1. 苦杏仁甙的紫外吸收光谱法测定. *中成药研究* 1983; (4): 33
- 3 佟莱阁、莫谷强、秦芝玲, 等. 甙甙的分析 2. 苦杏仁甙的气相色谱法测定. 同上 1983; (11): 27
- 4 Flora KP, Craddock JC, Ames MM. A simple method for the estimation of amygdalin in urine. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 1978; 20: 367
- 5 曾衍霖. 药物代谢动力学中二个计算问题——原始数据的权重与线性数学模型中房室数的确定. *药理学报* 1980; 15: 571

*Acta Pharmacologica Sinica* 1986 Sep; 7 (5): 460-462

## Pharmacokinetics of amygdalin in rabbits

ZHANG Guo-ming, JIN Bao-qin

(Shanghai Municipal Institute of Chinese Materia Medica, Shanghai 200002)

**ABSTRACT** The plasma of amygdalin after iv bolus injection of 500 mg/kg into 4 rabbits decreased in 2 phases with half-lives of 3.5 and 43 min for the distributive and eliminative phases, respectively.

The pharmacokinetic parameters calculated according to the two-compartment open model were:  $\alpha = 0.1997/\text{min}$ ,  $\beta = 0.0162/\text{min}$ ,  $K_{10} = 0.0291/\text{min}$ ,  $K_{12} = 0.0805/\text{min}$ ,  $K_{21} = 0.106/\text{min}$ ,  $V_c = 131 \text{ ml/kg}$ ,  $V_p = 115 \text{ ml/kg}$ ,  $V_d = 246 \text{ ml/kg}$ ,  $A = 1.95 \text{ mg/ml}$ ,  $B = 1.88 \text{ mg/ml}$ ,  $Cl_p = 3.98 \text{ ml/min/kg}$ .

The above-mentioned results were similar to that obtained by postinfusion after 15 min of 500 mg/kg in 4 rabbits. The excretion of the original form of amygdalin in urine within 48 h amounted to 62%.

**KEY WORDS** amygdalin; pharmacokinetics; two-compartment open models; gas chromatography; ultraviolet spectrophotometry; intravenous injections; parenteral infusions