

双黄连粉针不同剂量给药后黄芩苷的药动学及唾液中的分布

李秋红, 刘佩莉, 冯宇飞, 韩华 (黑龙江中医药大学药学院临床药学教研室, 哈尔滨 150040)

摘要:目的 明确双黄连粉针剂不同剂量给药后有效成分黄芩苷在大鼠体内的动态变化规律及其在唾液中的分布情况。方法 大鼠静脉注射双黄连粉针后, 反相高效液相色谱法测定黄芩苷的血液、唾液浓度, 采用药动学软件 MULTI97V10 程序进行数据处理, 确定药动学参数。结果 双黄连粉针剂高、中、低剂量(740, 555, 370 mg · kg⁻¹) 给药后有效成分黄芩苷在大鼠体内符合二室模型分布, 其高、中、低剂量主要药动学参数分别如下: $t_{1/2} = (0.79 \pm 0.12) \text{ h}$, $AUC = (1.30 \pm 0.13) \text{ mg} \cdot \text{h} \cdot \text{mL}^{-1}$, $V_e = (0.21 \pm 0.036) \text{ L}$, $CL = (0.19 \pm 0.019) \text{ L} \cdot \text{h}^{-1}$; $t_{1/2} = 1.52 \pm 0.14 \text{ h}$, $AUC = (1.22 \pm 0.20) \text{ mg} \cdot \text{h} \cdot \text{mL}^{-1}$, $V_e = (0.36 \pm 0.04) \text{ L}$, $CL = (0.16 \pm 0.030) \text{ L} \cdot \text{h}^{-1}$; $t_{1/2} = (0.34 \pm 0.021) \text{ h}$, $AUC = (0.22 \pm 0.004) \text{ mg} \cdot \text{h} \cdot \text{mL}^{-1}$, $V_e = (0.33 \pm 0.027) \text{ L}$, $CL = (0.66 \pm 0.014) \text{ L} \cdot \text{h}^{-1}$ 。高剂量给药后黄芩苷唾液浓度范围为: 0.11 ~ 0.78 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$, 中、低剂量给药后唾液样品中未检测到黄芩苷。结论 通过高、中、低剂量及相应的 AUC 对比, AUC 随剂量增加不成比例增加, 说明双黄连粉针给药后黄芩苷在体内呈非线性药动学消除过程。另外, 黄芩苷向唾液中分布的浓度较血液低的多。

关键词: 双黄连; 黄芩苷; 药动学; 唾液分布

中图分类号: R969.11

文献标识码: A

文章编号: 1007-7693(2009)01-0003-03

Pharmacokinetics and Salivary Distribution of Baicalin in Shuanghuanglian at Different Doses Administration

LI QiuHong, LIU Peili, FENG Yufei, HAN Hua (Heilongjiang University of Chinese Medicine, Faculty of Pharmacy Department of Clinical Pharmacy, Harbin 150040, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To identify pharmacokinetics and salivary distribution of baicalin after different doses administration of Shuanghuanglian injection to rats. **METHODS** Each rat was given a dose of Shuanghuanglian injection via the vein. An RP-HPLC method was used to determine the concentrations of baicalin in plasma and saliva. Pharmacokinetic model and parameters were analyzed by pharmacokinetics program MULTI97V10. **RESULTS** Baicalin showed two compartment model after administration of Shuanghuanglian at high, medium and low-dose (740, 555, 370 mg · kg⁻¹) and the main parameters of pharmacokinetics in each dose were as follows: $t_{1/2} = (0.79 \pm 0.12) \text{ h}$, $AUC = (1.30 \pm 0.13) \text{ mg} \cdot \text{h} \cdot \text{mL}^{-1}$, $V_e = (0.21 \pm 0.036) \text{ L}$, $CL = (0.19 \pm 0.019) \text{ L} \cdot \text{h}^{-1}$; $t_{1/2} = (1.52 \pm 0.14) \text{ h}$, $AUC = (1.22 \pm 0.20) \text{ mg} \cdot \text{h} \cdot \text{mL}^{-1}$, $V_e = (0.36 \pm 0.04) \text{ L}$, $CL = (0.16 \pm 0.030) \text{ L} \cdot \text{h}^{-1}$; $t_{1/2} = (0.34 \pm 0.021) \text{ h}$, $AUC = (0.22 \pm 0.004) \text{ mg} \cdot \text{h} \cdot \text{mL}^{-1}$, $V_e = (0.33 \pm 0.027) \text{ L}$, $CL = (0.66 \pm 0.014) \text{ L} \cdot \text{h}^{-1}$. The salivary level of baicalin in high-dose was within 0.11-0.78 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$. **CONCLUSION** Because AUC of baicalin was not increased proportionally with the doses of Shuanghuanglian, it was suggested that baicalin would present nonlinear pharmacokinetics. Baicalin was excreted into saliva much more lowly than blood.

KEY WORDS: Shuanghuanglian; baicalin; pharmacokinetics; salivary distribution

双黄连粉针常用治疗急性上呼吸道感染等病症, 高剂量治疗小儿麻疹、急性胃肠炎^[1], 黄芩苷是主要成分之一。随之在临床上广泛应用, 双黄连粉针剂不良反应报道逐年增多且居于中药注射剂首位^[2], 尤其在高剂量应用时, 不良反应程度及数量明显增加, 甚至有死亡的报道^[3]。而不良反应与体

内的血药浓度直接相关, 为保证临床安全用药, 掌握双黄连粉针高、中、低剂量给药后有效成分在体内的动态变化规律十分重要。

唾液中药物浓度可代表血中具有药理作用的游离型药物浓度, 其采集具有无创伤、经济简便等优点。本实验将对双黄连粉针高、中、低剂量给药后黄

基金项目: 黑龙江省自然科学基金项目 (D2007-22)

作者简介: 李秋红, 女, 教授, 硕士 Tel: (0451) 82196183

E-mail: liqiuHong64@163.com

芩苷的体内药动学展开研究,并首次利用唾液样品对其在唾液分布情况进行探讨,为利用唾液进行双黄连粉针的药动学研究提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 药品与试剂

黄芩苷对照品(中国药品生物制品检定所,批号:110715-200514);双黄连粉针剂(哈药集团中药二厂生产,批号:0609229,规格:600 mg·支⁻¹);甲醇(色谱纯,迪马公司),冰醋酸(分析纯),水为超纯水。

1.2 仪器

高效液相色谱仪(LC-2010,日本岛津),UV 检测器、Class-VP 色谱工作站;氮吹仪(KL512 型,北京);高速冷冻离心机(TGL16M,长沙);恒速给药泵(D-34209,德国)。

1.3 动物实验

雄性 Wistar 大鼠,周龄 12-14 周(北京维通利华实验动物技术有限公司,SCXK(京)2007-0001)。大鼠在乌拉坦麻醉下,分别施行静脉、气管及唾液腺插管,以匹罗卡品(5 mg·kg⁻¹·h⁻¹)刺激唾液分泌。

1.4 给药及样品采集

双黄连粉针溶于生理盐水中,经颈静脉插管快速注射(按照人体高、中、低剂量^[4-5]等效量折算相应实验动物剂量为 740,555,370 mg·kg⁻¹),在给药前和给药后 3,5,10,15,20,30,45,60,75,90,105,120 min 经颈静脉采集血液样品 200 μL,立即离心分离得血浆。唾液样品收集于给药后 0~10,10~30,30~60,60~90,90~120 min5 个时间段。血浆与唾液样品在-20℃冷冻保存待分析。

1.5 黄芩苷浓度测定

用 HPLC 测定生物样品中黄芩苷含量。色谱条件参考文献方法^[6]修改为:色谱柱为 Diamonsil C₁₈(150 mm×4.6 mm,5 μm),流动相为甲醇-冰醋酸水溶液(55:45,pH 3.0),流速:1.0 mL·min⁻¹,柱温:25℃,检测波长:274 nm。改进后的样品处理方法为:取血浆及唾液样品均 20 μL,加入甲醇 1.0 mL 漩涡混合 1 min 后,离心(3 000 r·min⁻¹,10 min),取上清液 0.8 mL,50℃水浴下氮气吹干甲醇,流动相 200 μL 溶解,进样分析。

1.6 数据分析

以测得血药浓度绘制药时曲线,根据 AIC 法判别隔室模型,用药动学软件 MULTI97V10 程序(日本神户大学)进行混杂参数和二次参数(A、B、α、β、V_c、K₂₁)的计算。将测得的唾液药物浓度及血药浓

度比值(S/P)作 S/P-t 图,各实验结果数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示。

2 结果

静脉注射高、中、低剂量双黄连粉针后,黄芩苷血药浓度随时间呈二次幂形式下降,见图 1,符合二室模型。药动学参数计算结果见表 1。双黄连高剂量给药后唾液药物浓度范围为 0.11~0.78 μg·mL⁻¹,见图 2。以唾液药物浓度与血药浓度比值(S/P)对时间(t)作图,见图 3,中、低剂量双黄连给药后黄芩苷在唾液中未检测到。

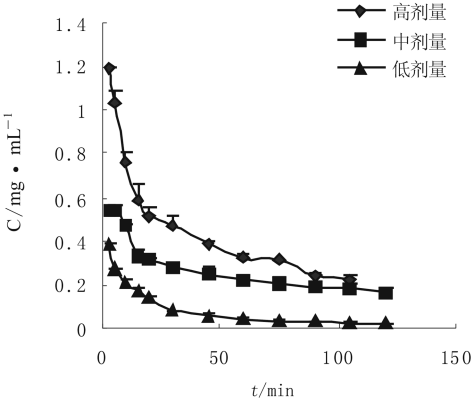


图1 大鼠静脉注射双黄连粉针剂高、中、低剂量(740,555,370 mg·kg⁻¹)后有效成分黄芩苷的血液药时曲线(n=3)

Fig 1 Plasma levels of baicalin after bolus iv administration of Shuanghuanglian injection (740,555,370 mg·kg⁻¹) in rats (n=3)

3 讨论

3.1 本研究对双黄连粉针中黄芩苷的药动学研究与已有报道^[5-7]在剂量及给药方式上有所不同,由药动学参数可知,随剂量增加药时曲线下面积 AUC 不成比例的增加,高、中剂量 AUC 基本相同,显著高于表 1 双黄连粉针中黄芩苷的药物动力学参数(n=3, $\bar{x} \pm s$)

Tab 1 Pharmacokinetic parameters of baicalin in Shuanghuanglian injection (n=3, $\bar{x} \pm s$)

剂量参数	高	中	低
α/h^{-1}	6.35 ± 0.30	3.78 ± 0.18	5.11 ± 0.5
β/h^{-1}	0.48 ± 0.08	0.25 ± 0.08	0.43 ± 0.057
A/μg·mL ⁻¹	587.5 ± 175	282.1 ± 107	376.5 ± 39.0
B/μg·mL ⁻¹	573.9 ± 48	274.4 ± 54	61.7 ± 9.0
K ₂₁ /h ⁻¹	3.47 ± 0.70	2.03 ± 0.6	1.09 ± 0.13
AUC/mg·h·mL ⁻¹	1.30 ± 0.13	1.22 ± 0.20	0.22 ± 0.004
V _c /L	0.21 ± 0.036	0.36 ± 0.04	0.33 ± 0.027
CL/L·h ⁻¹	0.19 ± 0.019	0.16 ± 0.030	0.66 ± 0.014
t _{1/2} /h	0.79 ± 0.12	1.52 ± 0.14	0.34 ± 0.021

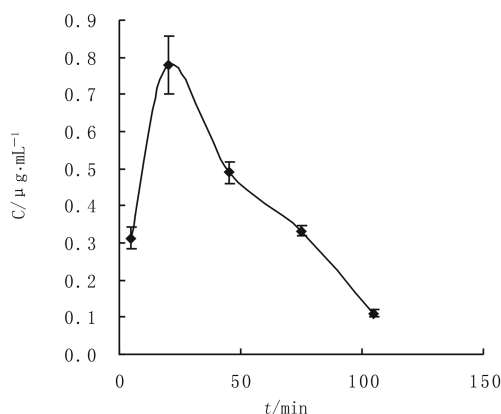


图2 大鼠静脉注射双黄连粉针剂(740 mg·kg⁻¹)后有效成分黄芩苷的唾液药物浓度-时间曲线(n=3)

Fig 2 Salivary levels of baicalin after bolus iv administration of Shuanghuanglian injection (740 mg·kg⁻¹) in rats (n=3)

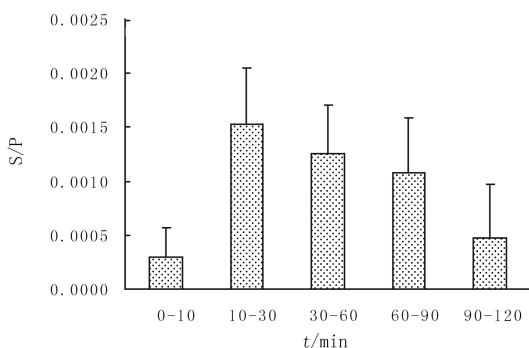


图3 大鼠静脉注射双黄连粉针剂(740 mg·kg⁻¹)后有效成分黄芩苷的S/P-t图(n=3)

Fig 3 S/P-t of baicalin after bolus iv administration of Shuanghuanglian injection (740 mg·kg⁻¹) in rats (n=3)

低剂量AUC,表明高、中、低剂量双黄连粉针给药后黄芩苷在大鼠体内呈现非线性药动学过程,在高剂量给药范围内,剂量微小变化,将使血药浓度与之不成比例的升高或下降,所以双黄连在高剂量给药下应密切监测用药过程,及时调整给药剂量,制定合理给药方案;高、中剂量清除率(CL)基本相同,显著低于低剂量,表明双黄连粉针随剂量增加黄芩苷从体内消除变慢,可能在体内蓄积。

3.2 由图2可知,高剂量双黄连粉针给药后,黄芩苷唾液药物浓度在0~10 min被检测到,表明此剂量下黄芩苷从血液向唾液转运迅速,中、低剂量双黄连粉针中黄芩苷在唾液中未检测到,由此可见,中、低剂量双黄连粉针给药后,有效成分黄芩苷在唾液中并没有分布或分布较低,在本实验的测定条件下还

未能检出。

3.3 在评价药物从血液向唾液中转运情况时,唾液药物浓度与血浆药物浓度比值(S/P)是常用的重要指标。由图3可知,黄芩苷S/P值在10~30 min达到峰值,10~90 min S/P值趋于稳定,但S/P值很小,介于0.001 1~0.001 5之间,说明唾液药物浓度较血液低得多。

黄芩苷极性较大^[8],血浆蛋白结合率约67.9%~83.1%^[9],其与血浆蛋白结合属于高结合率型,不利于黄芩苷从血液向唾液扩散,这可能是造成其在唾液中浓度较低的主要原因。

REFERENCES

- [1] CAO H, SUN B S. Clinical Application of Shuanghuanglian[J]. J Binzhou Med Coll(滨州医学院学报),2000, 23(2): 163.
- [2] WANG B. System review of adverse drug reaction of herbal medicine injection on document in China [J]. J Pharmacoepidemiology(药物流行病学杂志), 2000, 9(4): 189-191.
- [3] WANG D C, ZHANG L, LI A Z. Document Analysis of 39 Death Cases Induced by Traditional Chinese Medicine Injection[J]. J Pharmacoepidemiology(药物流行病学杂志), 2004, 13(2): 77-80.
- [4] CHEN X L. The relation between dosage and adverse reaction in clinical application of Shuanghuanglian[J]. Sichuan Med J(四川医学), 2000, 21(7): 652.
- [5] HE X, SHI C W, LI X, et al. The Pharmacokinetics of Baicalin in Shuanghuanglian Injection Powder[J]. Chin New Drugs J(中国新药杂志), 1998, 7(2): 146-148.
- [6] LI D P. Study on Pharmacokinetics of Shuanghuanglian injection powder [J]. J Harbin Univ Commerce (Nat Sci Ed)(哈尔滨商业大学学报:自然科学版), 2003, 19(4): 391-393.
- [7] CHE Q M, YANG L, CHEN Y, et al. Comparison of pharmacokinetics between different doses of Baicalin in rats[J]. Chin New Drugs J(中国新药杂志), 2007, 16(8): 604-606.
- [8] MA N, LI H, LI M L. Advancement on Metabolism in vivo and analysis methods of Scutellaria and rhubarb[J]. Chin Tradit Pat Med(中成药), 2004, 26(12): 1056-1058.
- [9] WANG H, CHEN J M, ZHANG Q M. High-Performance Liquid Chromatographic Determination of Baicalin in Human Plasma [J]. J Shenyang Pharm Univ(沈阳药科大学学报), 2000, (2): 107-109.

收稿日期:2007-11-27