

# 丹参酮 II A 对茶碱在大鼠体内药动学特征的影响

熊建华<sup>1</sup>, 杨金招<sup>1</sup>, 叶华<sup>2</sup>, 陈鼎文<sup>1</sup>, 范录平<sup>2</sup>, 陈连国<sup>1</sup>, 林玉仙<sup>1</sup>(1.温州市人民医院药剂科, 浙江 温州 325000; 2.温州市人民医院神经内科, 浙江 温州 325000)

**摘要:** 目的 研究丹参酮 II A 对大鼠体内茶碱药动学特征的影响。方法 将 24 只大鼠随机分成 3 组, I 组: 生理盐水, ip×7 d; II 组: 丹参酮 II A 7 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>, ip×7 d; III 组: 丹参酮 II A 20 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>, ip×7 d。于第 7 天给药后 3 组均灌胃给予氨茶碱(20.8 mg·kg<sup>-1</sup>), 分别于给药前后的 0.17, 0.33, 0.5, 1.0, 1.5, 2.0, 4.0, 6.0, 8.0, 10.0, 12.0 h 尾静脉采血。用 HPLC 测定血浆中茶碱的血药浓度, 并用 DAS 计算药动学参数。结果 茶碱在大鼠体内主要药动学参数, C<sub>max</sub> 为 (29.43±1.53) mg·L<sup>-1</sup>、AUC<sub>0→∞</sub> 为 (156.95±10.22) mg·h·L<sup>-1</sup>、MRT<sub>0→∞</sub> 为 (4.44±0.42) h、CLz/F 为 (0.13±0.01) L·h<sup>-1</sup>·kg<sup>-1</sup>。与 I 组比较, II 组各参数无显著性差异, III 组主要参数 AUC<sub>0→12h</sub>、AUC<sub>0→∞</sub>、C<sub>max</sub>、MRT<sub>0-t</sub>、MRT<sub>0→∞</sub>、CLz/F 等有显著性差异(P<0.05), 其中 C<sub>max</sub>、AUC<sub>0→∞</sub> 分别下降了 7.54% 和 14.69%, CLz/F 增加了 23.08%。结论 高剂量的丹参酮 II A 能影响茶碱在大鼠体内药动学特征, 而低剂量无影响。

**关键词:** 茶碱; 丹参酮 II A; 药动学

中图分类号: R917.101

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2015)08-0966-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2015.08.017

## Effects of Tanshinone II A on the Pharmacokinetics of Theophylline in Rats

XIONG Jianhua<sup>1</sup>, YANG Jinzhao<sup>1</sup>, YE Hua<sup>2</sup>, CHEN Dingwen<sup>1</sup>, FAN Luping<sup>2</sup>, CHEN Lianguo<sup>1</sup>, LIN Yuxian<sup>1</sup>  
(1.Department of Pharmacy, Wenzhou People's Hospital, Wenzhou 325000, China; 2.Department of Neurology, Wenzhou People's Hospital, Wenzhou 325000, China)

**ABSTRACT: OBJECTIVE** To study the effects of tanshinone II A on the pharmacokinetics of theophylline in rats. **METHODS** A total of 24 rats were randomly divided into three groups: Group I (the same volume of saline, ip×7 d), Group II (tanshinone II A 7 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>, ip×7 d) and Group III (tanshinone II A 20 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>, ip×7 d). The 3 groups were given a single dose of 20 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup> aminophylline with intragastric administration after intraperitoneal injection for 7 d. Blood samples were collected from the tail vein before administration and at 0.17, 0.33, 0.5, 1.0, 1.5, 2.0, 4.0, 6.0, 8.0, 10.0 and 12.0 h points after administration. The concentration of theophylline in plasma was detected by HPLC method. The pharmacokinetic parameters were analyzed by DAS program. **RESULTS** After administration, the main pharmacokinetic parameters of theophylline for Group I were as follows respectively: C<sub>max</sub> was (29.43±1.53) mg·L<sup>-1</sup>, AUC<sub>0→∞</sub> was (156.95±10.22) mg·h·L<sup>-1</sup>, MRT<sub>0→∞</sub> was (4.44±0.42)h, CLz/F was (0.13±0.01) L·h<sup>-1</sup>·kg<sup>-1</sup>. Compared with Group I, there was no significant difference in the pharmacokinetic parameters of theophylline for Group II, but the AUC<sub>0→12h</sub>, AUC<sub>0→∞</sub>, C<sub>max</sub>, MRT<sub>0-t</sub>, MRT<sub>0→∞</sub>, CLz/F of theophylline for Group III were a significant difference(P<0.05). The C<sub>max</sub> and AUC<sub>0→∞</sub> of theophylline for Group III decreased 7.54% and 14.69%, respectively and the CLz/F was increased 23.08%. **CONCLUSION** The higher dosage of tanshinone II A affects the pharmacokinetics of theophylline in rats, while the lower dosage does not.

**KEY WORDS:** theophylline; tanshinone II A; pharmacokinetics

多种药物的联合使用在临床上非常普遍, 药物间的相互作用也越来越受到人们的重视。近年来随着中草药的日益广泛应用, 与西药合并使用亦趋增多, 由此产生的对疗效的影响及严重的不良反应报告也随之增加, 其中中草药对肝药酶 CYP450 的诱导或抑制作用所产生的药物代谢性相互作用是中西药相互作用的重要组成部分<sup>[1-3]</sup>。

丹参酮 II A(tanshinone II A, TS II A)为是丹参根中的二萜醌类脂溶性有效成分, 具有多种药理作用, 如心血管作用、抗肿瘤、抗氧化、抗菌消炎作用等, 有良好的应用前景<sup>[4]</sup>。TS II A 难溶于水, 口服吸收差, 其经磺化后得到的丹参酮 II A 磺酸钠具有很好的水溶性, 易于制成注射剂。临床广泛用于冠心病、心绞痛、心肌梗死和室性心脏早

基金项目: 2012 年浙江省药学会医院药学专项科研基金项目(2012ZYY22)

作者简介: 熊建华, 男, 硕士生, 副主任药师 Tel: (0577)88059585 E-mail: xjhwszrmmy@163.com

搏等心血管疾病的治疗<sup>[5]</sup>。氨茶碱为茶碱与乙二胺的复盐,在体内转化为茶碱,主要靠茶碱来发挥药理作用<sup>[6]</sup>。由于茶碱存在治疗窗窄,影响其药动学的因素较多和血药浓度个体差异大等缺点,容易引起毒性反应,临床常常需要监测血药浓度及时调整剂量以保证用药的安全有效<sup>[7]</sup>。由于TS II A药理作用广泛,临床上2种药物合并使用的机会很多,目前国内外尚无两者相互作用的研究报道。因此,本试验通过动物实验,考察TS II A对氨茶碱在大鼠体内的药动学的影响,以期为临床合理用药提供参考。

## 1 材料

### 1.1 仪器

JASCOLC-1500型高效液相色谱仪(日本分光光度公司),包括JASCO PU-1580二元泵、ASCOHG-980-30在线脱气机、JASCO-UV-1575可变波长紫外检测器、7725i型手动进样器(USA);CHROMTECH色谱工作站(大连华洋科学仪器有限公司,Version 6.1.1);TGL-16G型高速离心机(TGL-16G,上海安亭科学仪器厂);XW-280A型旋涡混合器(XW-80,原上海医科大学仪器厂);BS210S型电子天平(AB204-A,梅特勒-托利多仪器公司, $d=0.0001\text{ mg}$ );负压过滤系统(天津市津腾实验设备有限公司);大鼠采血固定器(自制)。

### 1.2 药品与试剂

茶碱对照品(中国药品生物制品检定所,批号:10121-9903,供含量测定用);咖啡因对照品(中国药品生物制品检定所,批号:1215-0104,供含量测定用),丹参酮II A注射液(上海第一生化药业有限公司,规格:2 mL:10 mg,批号:120116);氨茶碱片(浙江瑞新制药,规格:0.1 g,批号:20111006),乙腈、甲醇(天津市四友精细化学品有限公司,色谱纯),水为重蒸馏水,其余化学试剂均为市售分析纯。

### 1.3 动物

健康Sprague-Dawley(SD)大鼠,清洁级,♂,体质量300~359 g,由温州医科大学实验动物中心提供,动物许可证号:SCXK(沪)2007-0005。试验前动物禁食12 h,自由饮水。

## 2 方法与结果

### 2.1 色谱条件

色谱柱:Hypersil-ODS2(250 mm×4.6 mm,5 μm);流动相为乙腈-三乙胺磷酸溶液(取三乙胺

5 mL和磷酸2 mL,加水定容到1 000 mL)(10:90),流速为1.0 mL·min<sup>-1</sup>,检测波长为273 nm;进样量为20 μL,柱温为室温。

### 2.2 标准贮备液的配制

将茶碱对照品和咖啡因对照品于干燥器干燥至恒重。精密称取茶碱对照品12.5 mg于25 mL量瓶中,用流动相溶解并定容至25 mL,得浓度为0.5 g·L<sup>-1</sup>的茶碱标准贮备液,用流动相稀释成系列标准溶液。精密称取咖啡因对照品12.5 mg于25 mL量瓶中,用流动相溶解并定容至25 mL,得浓度为0.5 g·L<sup>-1</sup>的咖啡因标准贮备液,用流动相稀释并定容,得50 μg·mL<sup>-1</sup>的咖啡因内标溶液。将上述溶液放于4℃冰箱保存备用。

### 2.3 血浆样品的处理

精密量取空白血浆0.1 mL置于带盖的5 mL离心管中,加入内标溶液(50 μg·L<sup>-1</sup>)10 μL和流动相10 μL,摇匀。精密加入三氯甲烷-异丙醇(95:5)1.5 mL,旋涡混合2 min,10 000 r·min<sup>-1</sup>离心10 min,弃去上层液,取下清液1.0 mL,于尖底离心管中,置于40℃水浴中用氮气吹干,残留物加流动相100 μL溶解,10 000 r·min<sup>-1</sup>离心10 min,取20 μL进样分析。

### 2.4 标准曲线的制备

精密量取空白血浆0.1 mL置于带盖的5 mL离心管中,分别加入茶碱系列标准溶液以及内标溶液各10 μL,摇匀,使样品中茶碱血药浓度分别为0.5,1.0,2.0,4.0,10.0,20.0,50.0 mg·L<sup>-1</sup>。依“2.3”项下操作,进样HPLC分析。以待测药物质量浓度( $\rho$ )为横坐标,以待测药物峰面积与内标峰面积之比( $A$ )为纵坐标,进行回归运算,得回归方程为 $A=0.2191\rho-0.0705$ , $r=0.9998(n=7)$ 。结果表明,茶碱浓度在0.5~50.0 mg·L<sup>-1</sup>内线性关系良好。

### 2.5 方法的专属性

取大鼠空白血浆0.1 mL,除不加内标外,按“2.3”项下操作,得色谱图1(A);将内标溶液(50 μg·L<sup>-1</sup>)加入空白血浆中,同法操作,得色谱图1(B);将一定浓度的茶碱标准溶液和内标溶液加入空白血浆中,同法操作,得色谱图1(C)。取受试大鼠用药后3 h的血浆样品,同法操作,得色谱图1(D)。结果表明,茶碱和内标的保留时间分别约为7.6 min和11.4 min,空白血浆中内源性物质、用药后的代谢产物以及合并用药均对测定无干扰。色谱图见图1。

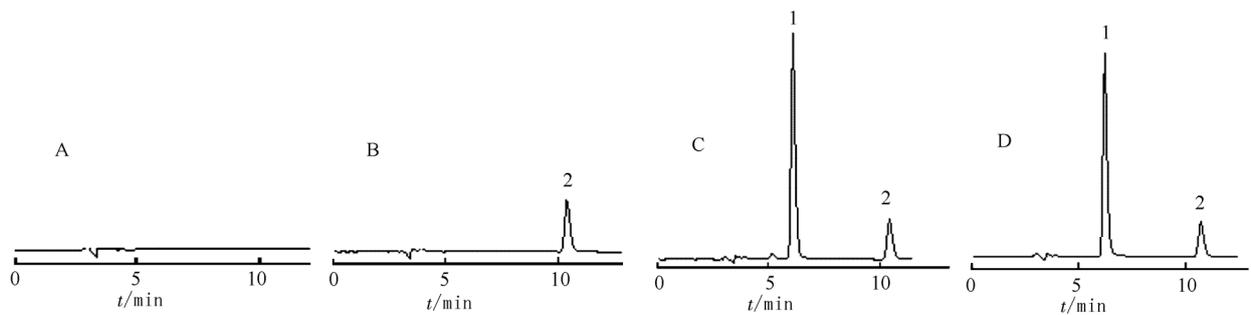


图1 茶碱高效液相色谱图

A-空白血浆样品; B-加内标的血浆样品; C-加内标和茶碱的血浆样品; D-服药3 h后血浆样品; 1-茶碱; 2-内标咖啡因。

Fig. 1 HPLC chromatograms of theophylline

A-blank plasma; B-plasma spiked with caffeine; C-plasma spiked with theophylline and caffeine; D-plasma after 3 h administration; 1-theophylline; 2-the internal standard (caffeine).

## 2.6 方法回收率

精密量取空白血浆 0.1 mL 置于带盖的 5 mL 离心管中, 配制高、中、低浓度(20, 4.0, 1.0 mg·L<sup>-1</sup>)的茶碱血浆样品各 5 份, 按未知样品随标准曲线同时测定, 以实测浓度与加入的浓度之比计算茶碱的相对回收率, 高、中、低浓度(20, 4.0, 1.0 mg·L<sup>-1</sup>)茶碱血浆样品相对回收率分别为 96.54%±2.96%, 102.36%±5.37%, 107.07%±3.35%。

## 2.7 绝对回收率

精密量取空白血浆 0.1 mL 置于带盖的 5 mL 离心管中, 配制高、中、低浓度(20, 4.0, 1.0 mg·L<sup>-1</sup>)的茶碱血浆样品各 5 份, 除不加内标溶液外, 按照血浆样品处理方法处理后测定。同时另取空白血浆 0.1 mL, 除不加内标溶液外, 按“2.3”项下方法操作, 残留物以相应浓度的标准溶液溶解, 直接进样 20 μL 检测。以峰面积计算茶碱绝对回收率, 高、中、低浓度(20, 4.0, 1.0 mg·L<sup>-1</sup>)的茶碱血浆样品绝对回收率分别为 71.17%±1.29%, 71.19%±6.59%, 72.40%±2.85%。

## 2.8 精密度试验

精密量取空白血浆 0.1 mL 置于带盖的 5 mL 离心管中, 配制高、中、低浓度(20, 4.0, 1.0 mg·L<sup>-1</sup>)的茶碱血浆样品各 5 份, 按血浆样品处理方法处理, 1 d 内连续测定 5 次计算日内精密度; 连续测定 5 d, 以当日的标准曲线求算质控样品的浓度, 计算日间精密度, 结果见表 1。

## 2.9 稳定性试验

分别配制高、中、低浓度(20, 4.0, 1.0 mg·L<sup>-1</sup>)的血浆样品各 4 份, 分别在 0, 4, 8, 12 h 放置后按“2.3”项下方法操作, 低、中、高浓度下茶碱的 RSD 分别为 2.36%、3.34%、3.13%; 同法配制

表1 血浆中茶碱的精密度(n=5)

Tab. 1 Precision of theophylline in plasma(n=5)

加入量/ mg·L <sup>-1</sup>	日内精密度		日间精密度	
	测得量/mg·L <sup>-1</sup>	RSD/%	测得量/mg·L <sup>-1</sup>	RSD/%
1.00	1.088 2±0.027 1	2.49	1.145 3±0.082 1	7.17
4.00	3.967 0±0.084 3	2.12	3.991 9±0.083 6	2.09
20.00	19.708 2±0.385 1	1.95	19.754 8±0.480 5	2.43

低、中、高浓度的血浆样品各 4 份, 置于-20 °C 冰箱中, 冻融 3 次, 并分别加以测定, 低、中、高浓度下茶碱的 RSD 分别为 5.87%、4.02%、3.29%。测定结果 RSD 均<15%, 表明样品可满足方法学验证的要求。

## 2.10 药动学研究

**2.10.1 实验设计** 24 只大鼠随机分为 3 组, 每组 8 只。单用组(I 组): 给予等量的生理盐水; 联用丹参酮 II A 低剂量组(II 组): 7 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>; 联用丹参酮 II A 高剂量组(III 组): 20 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>, 3 组均腹腔注射给药, 连续 7 d。禁食 12 h, 于第 7 天给药后 3 组均灌胃给予氨茶碱(20.8 mg·kg<sup>-1</sup>), 分别于给药前后的 0.17, 0.33, 0.5, 1.0, 1.5, 2.0, 4.0, 6.0, 8.0, 10.0, 12.0 h 尾静脉采血 0.4 mL, 肝素抗凝, 3 000 r·min<sup>-1</sup> 离心 10 min, 分离血浆, 于-20 °C 保存待测。

**2.10.2 药动学参数** 根据血药浓度-时间曲线(图 2), 采用 DAS2.0 软件通过非房室模型分析方法计算药动学参数, 结果见表 2。峰浓度(C<sub>max</sub>)和达峰时间(t<sub>max</sub>)均为实测值; AUC<sub>0→12h</sub> 按每个时间点的血药浓度以梯形法计算; AUC<sub>0→∞</sub>=AUC<sub>0→12h</sub>+ρ<sub>12h</sub>/λ。ρ<sub>12h</sub> 为最后一点的血药浓度, λ 为末端消除速度常数; λ 用对数血药浓度-时间曲线末端直线部分的斜率求得, t<sub>1/2</sub>=0.693/λ; MRT 为平均滞留时间。

表 2 3 组大鼠茶碱的药动学参数(n=8)

Tab. 2 Pharmacokinetic parameters of theophylline in 3 groups of rats(n=8)

药动学参数	I 组	II 组	III 组
$AUC_{0-t}/mg \cdot h \cdot L^{-1}$	148.27±8.12	141.27±9.39	129.45±3.94 <sup>1)2)</sup>
$AUC_{0-\infty}/mg \cdot h \cdot L^{-1}$	156.95±10.22	147.58±10.03	133.90±4.75 <sup>1)2)</sup>
$MRT_{0-t}/h$	3.77±0.18	3.72±0.07	3.60±0.08 <sup>1)2)</sup>
$MRT_{0-\infty}/h$	4.44±0.42	4.24±0.29	3.98±0.17 <sup>1)</sup>
$t_{1/2}/h$	2.63±0.39	2.35±0.53	2.17±0.28
$CLz/F/L \cdot h^{-1} \cdot kg^{-1}$	0.13±0.01	0.14±0.01	0.16±0.01 <sup>1)2)</sup>
$Vz/F/L \cdot kg^{-1}$	0.50±0.06	0.48±0.10	0.49±0.05
$C_{max}/mg \cdot L^{-1}$	29.43±1.53	28.70±0.91	27.21±1.18 <sup>1)2)</sup>

注: 与 I 组比较, <sup>1)</sup> $P < 0.05$ ; 与 II 组比较, <sup>2)</sup> $P < 0.05$ 。

Note: Compared with Group I, <sup>1)</sup> $P < 0.05$ ; compared with Group II, <sup>2)</sup> $P < 0.05$ .

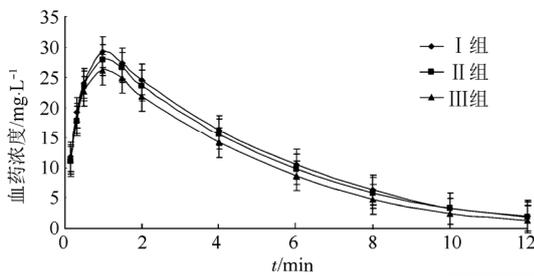


图 2 3 组大鼠血浆茶碱平均血药浓度-时间曲线

Fig. 2 Mean blood concentration-time curve of theophylline in three groups of rat plasma

### 2.11 统计学处理

将 3 组间药动学参数采用 SPSS 17.0 统计学软件处理, 其中  $t_{max}$  采用非参数秩和检验, 其余参数采用 2 组样本独立 t 检验, 当  $P < 0.05$  时差异具有统计学意义。统计学分析结果显示, 与 I 组比较, II 组各参数无显著性差异, III 组主要参数  $AUC_{0-12h}$ 、 $AUC_{0-\infty}$ 、 $C_{max}$ 、 $MRT_{0-t}$ 、 $MRT_{0-\infty}$ 、 $CLz/F$  等有显著性差异( $P < 0.05$ ), 其中  $C_{max}$ 、 $AUC_{0-\infty}$  分别下降了 7.54% 和 14.69%,  $CLz/F$  增加了 23.08%。III 组与 II 组比较,  $AUC_{0-12h}$ 、 $AUC_{0-\infty}$ 、 $C_{max}$ 、 $CLz/F$  有显著性差异。

### 3 讨论

本研究采用的血药浓度检测方法是在作者前期工作<sup>[8]</sup>的基础上建立的。实验中将流动相的比例稍加调整, 药物的洗脱能力强, 峰型变尖。实验考察表明, 血浆杂质、代谢产物及内标峰对茶碱峰无干扰, 专属性强。茶碱的绝对提取率  $> 70\%$ , 精密度  $RSD < 10\%$ , 提示该法科学、可靠, 可用于氨茶碱药动学研究。

氨茶碱常用注射剂和口服制剂, 口服吸收完

全, 生物利用度高, 临床常为口服用药。临床口服用药剂量为每人每次 200 mg, 转化为大鼠灌胃剂量为  $20.8 mg \cdot kg^{-1}$ , 因此, 本实验的给药剂量采用此浓度。该药人体血药浓度  $> 20 \mu g \cdot mL^{-1}$  时, 可出现心律失常等严重的不良反应<sup>[9]</sup>。因此, 研究其他药物对氨茶碱的药动学影响具有非常重要的临床意义。由于茶碱 90% 是经过 CYP1A2 和 CYP2E1 代谢的<sup>[10]</sup>, 而 CYP1A2 可以被吸烟、十字花科蔬菜、碳烤食物以及某些药物(如奥美拉唑)所诱导<sup>[11]</sup>。体外研究发现<sup>[4]</sup>, TS II A 能显著诱导 CYP1A2 及 CYP2E1 的活性以及基因、蛋白表达, 且呈剂量依赖性。因此, TS II A 有可能通过代谢酶的诱导来影响茶碱的体内过程。

本实验结果表明, 茶碱在大鼠体内主要药动学参数,  $C_{max}$  为  $(29.43 \pm 1.53) mg \cdot L^{-1}$ 、 $AUC_{0-\infty}$  为  $(156.95 \pm 10.22) mg \cdot h \cdot L^{-1}$ 、 $MRT_{0-\infty}$  为  $(4.44 \pm 0.42) h$ 、 $CLz/F$  为  $(0.13 \pm 0.01) L \cdot h^{-1} \cdot kg^{-1}$ , 与文献报道<sup>[11]</sup> 有较大差异, 表明不同种系大鼠, 氨茶碱药动学参数也存在差别。联用给予 TS II A 后, 与 I 组比较, 高剂量茶碱时主要药动学参数  $C_{max}$ 、 $AUC$ 、 $MRT$ 、 $CLz/F$  才有显著性差异, 这一现象与体外实验基本一致, 其可能原因是 TS II A 对 CYP1A2 诱导所致。但由于大鼠给药剂量  $70 mg \cdot kg^{-1}$ , 换算成人(60 kg)用药剂量为 192 mg, 这是 TS II A 注射液临床成人每日最高给药剂量的 2 倍多, 所以, TS II 的这种高剂量诱导作用对临床用药指导意义不大, 有待临床进一步研究。

### REFERENCES

- [1] TANG J, ZHOU X, JI H, et al. Effects of ephedra water decoction and cough tablets containing ephedra and liquorice on CYP1A2 and the pharmacokinetics of theophylline in rats [J]. *Phytother. Res*, 2012, 26(3): 470-474.
- [2] VALLI G, GIARDINA E G. Benefits, adverse effects and drug interactions of herbal therapies with cardiovascular effects [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2002, 39(7): 1083-1095.
- [3] ZHOU S, GAO Y, JIANG W, et al. Interactions of herbs with cytochrome P450 [J]. *Drug Metab Rev*, 2003, 35(1): 35-98.
- [4] 和凡, 钟国平, 赵立子, 等. 丹参酮 II A 对大鼠细胞色素 P450 酶的诱导作用[J]. *中草药*, 2009, 40(6): 938-942.
- [5] HUANG B Y, ZOU Q G, XIANG B R. Determination of tanshinone II A sulfonate and related substances in sulfotanshinone sodium injection by HPLC [J]. *J Chin Pharm Univ(中国药科大学学报)*, 2007, 38(1): 47-50.
- [6] KINBARA T, HAYANO T, OHTANI N, et al. Efficacy of N-acetylcysteine and aminophylline in preventing [J]. *J Cardiol*, 2010, 55(2): 174-179.
- [7] GOLDSTEIN M F, CHERVINSKY P. Efficacy and safety of doxofylline compared to theophylline in chronic reversible

- asthma--a double-blind randomized placebo-controlled multicentre clinical trial [J]. Med Sci Monit, 2002, 8(4): 297-304.
- [8] XIONG J H, HU G X, ZHOU S H. Effect of ambroxol injection on pharmacokinetics of doxophylline in rats [J]. Chin J Clin Pharm(中国临床药理学杂志), 2009, 18(5): 278-282.
- [9] ZHOU Q W. Rational use of aminophylline under the instruction of pharmacokinetic theory [J]. Chin Pharm(中国药

- 房), 2010, 21(40): 3781-3782.
- [10] CHAE J W, BAEK I H, KWON K I. Effect of decursin on the pharmacokinetics of theophylline and its metabolites in rats [J]. J Ethnopharmacol, 2012, 144(2): 248-285.
- [11] ZHOU M Y, CHEN Q C, FU Y Z, et al. Study on pharmacokinetics of aminophylline in rat [J]. Chem Bio(化学与生物工程), 2011, 28(10): 72-74.

收稿日期: 2014-11-28

## 基于近红外光谱的疏血通注射液浸提过程总固体含量分析

倪开岭<sup>1</sup>, 吴春艳<sup>2</sup>, 刘雪松<sup>2\*</sup> (1.牡丹江友搏药业有限责任公司, 黑龙江 牡丹江 157011; 2.浙江大学药学院, 杭州 310058)

**摘要:** 目的 建立一种快速测定疏血通注射液浸提过程中总固体含量的近红外光谱法。方法 以水蛭和地龙 2 种药材浸提过程为例, 采用偏最小二乘法(PLS)建立总固体含量的近红外光谱分析校正模型, 实现对总固体含量的快速测定。结果 近红外光谱在一阶导数结合 Karl Norris 平滑滤波处理下, 建模效果最佳。水蛭总固体含量校正集相关系数( $R$ )为 0.810 8, 校正集和验证集预测误差均方根(RMSEC、RMSEP)分别为 0.583 和 0.495, 交叉验证误差均方根(RMSECV)为 0.81, 校正集和验证集相对偏差(RSEC、RSEP)分别为 6.11%和 5.25%; 地龙总固体含量校正集  $R$  值为 0.975 5, RMSEC 和 RMSEP 分别为 1.10 和 1.85, RMSECV 为 1.61, RSEC 和 RSEP 分别为 4.68%和 7.80%。结论 近红外光谱可用于快速测定疏血通注射液浸提过程中总固体含量, 有望推广应用于中药浸提过程的在线质量控制。

**关键词:** 近红外光谱; 疏血通注射液; 浸提过程; 总固体含量

中图分类号: R917 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2015)08-0970-06

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2015.08.018

### Quantitative Analysis of Total Solid Content in Lixivating Process of Shuxuetong Injection Using Near-infrared Spectroscopy

NI Kailing<sup>1</sup>, WU Chunyan<sup>2</sup>, LIU Xuesong<sup>2\*</sup> (1.Mudanjiang Youbo Pharmaceutical Co., Ltd., Mudanjiang 157011, China; 2.College of Pharmaceutical Sciences, Zhejiang University, Hangzhou 310058, China)

**ABSTRACT: OBJECTIVE** To develop a method for total solid content determination of Shuxuetong injection in lixivating process based on near-infrared spectroscopy. **METHODS** Taking the lixivating process of *Hirudo* and *Earthworm* for examples, the quantitative calibration models for the total solid content were established by partial least squares (PLS). And the established PLS calibration models were used to rapidly analyze the total solid content in lixivating process of Shuxuetong injection. **RESULTS** Optimal models were obtained when raw spectra were processed with first derivative combined with Karl Norris smoothing. The correlation coefficient of total solid content was 0.810 8 for lixivating process of *Hirudo*. Root mean square error of calibration and prediction were 0.583 and 0.495, respectively. Root mean square error of cross validation was 0.81, and relative standard errors of calibration and prediction was 6.11% and 5.25%, respectively. The correlation coefficient of total solid content was 0.975 5 for lixivating process of *Earthworm*. Root mean square error of calibration and prediction were 1.10 and 1.85, respectively. Root mean square error of cross validation was 1.61, and relative standard errors of calibration and prediction was 4.68% and 7.80%, respectively. **CONCLUSION** NIR spectroscopy was successfully applied to determine total solid content in lixivating process of *Hirudo* and *Earthworm*. It can be used for the quality control in manufacturing process of Shuxuetong Injection.

**KEY WORDS:** near infrared spectroscopy; Shuxuetong injection; lixivating process; total solid content

作者简介: 倪开岭, 男, 硕士, 高级工程师 Tel: 13763606977  
Tel: (0571)88208621 E-mail: liuxuesong@zju.edu.cn

E-mail: ybyynkl@163.com \*通信作者: 刘雪松, 男, 博士, 研究员