

苦参碱型生物碱的药代动力学研究

刘培勋, 洪阁, 魏永燕(中国医学科学院中国协和医科大学放射医学研究所, 天津 300192)

中图分类号: R969.1

文献标识码: A

文章编号: 1007-7693(2006)08-0751-03

苦参碱型生物碱均具有以苦参碱为代表的基本结构, 分子骨架可以看作两个喹啉啶环的稠合体, 属于喹诺里西啶类生物碱, 它们广泛的分布于豆科槐属、小檗科牡丹草属等植物中, 目前已经结构确证的各种化合物近 30 种。它们具有广泛的药理作用和生物活性, 如抗肿瘤、抗肝炎、抗心律失常、抑制中枢神经系统等。^[1]近年来, 科技工作者对苦参碱型生物碱中苦参碱、氧化苦参碱、槐定碱、槐果碱、槐胺碱、拉马宁碱等单一生物碱的药物动力学进行了广泛深入的研究, 现综述于后。

1 体内药物分析的方法

1.1 光谱分析法

1.1.1 紫外分光光度法 李雪梅等^[2]用紫外分光光度法, 测定了槐定碱在大鼠体内的药代动力学参数。槐定碱在 30 μg 内药物浓度与吸光度成线性关系, 直线通过原点, 光密度 0.1 相当槐定碱 5.7 μg , 回收率为 90%。崔景斌等^[3]也采用该法测定了拉马宁碱在家兔体内的药物动力学和生物利用度, 该法检测 F 限为 0.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 血浆回收率在 88% 以上, 基本可满足药物动力学研究的要求。

1.1.2 荧光分光光度法 王翔等^[4]用自制 MAA 荧光试剂, 对兔体内苦参碱和氧化苦参碱进行 24h 监测, 检出限分别为 $1.41 \times 10^{-10} \text{g}/\text{mL}$ 和 $4.5 \times 10^{-12} \text{g}/\text{mL}$, 血中苦参碱和氧化苦参碱的浓度在 $10^{-9} \sim 10^{-8} \text{g}/\text{mL}$ 之间, 该法快速、灵敏、效果好。庞光功等^[5]利用苦参碱分子中叔胺能强烈淬灭 MAA 荧光试剂的荧光强度, 对兔血中微量和痕量苦参碱进行监测, 最低检测限为 $1.41 \times 10^{-9} \text{g}/\text{L}$ 。

1.2 色谱分析法

色谱法包括 TLC、GC、HPLC 等, TLC 应用很少, HPLC 应用最多。

1.2.1 HPLC(高效液相色谱法) 孟根达莱等^[6]采用硅胶柱为分离柱, 甲醇-己烷(4:1)为流动相, 测定人血浆中氧化苦参碱含量, 当 S/N=2 时, 最低检出浓度为 $0.1 \text{mg}/\text{L}^{-1}$, 样品在 $1.2 \sim 36 \text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 浓度时, 平均回收率为 98.31% ~ 109.0%, 日内和日间精密度的 RSD 均小于 4%。徐瑾等^[7]采用 HPLC 法, 测定槐果碱静注后的药时曲线, 组织分布进行研究。结果槐果碱的相对回收率 100.7% ~ 108.7%, 日内和日间精密度 RSD < 5%, 血药浓度在 0.625 ~ 20.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 组织浓度在 2.5 ~ 80.0 $\mu\text{g}/\text{g}$ 范围内呈线性关系, 相关性好。

1.2.2 GC(气相色谱法) 刘晓东等^[3]建立了毛细管气相色谱法, 测定槐胺碱和槐果碱在家兔体内的药物动力学, 以苦参碱为内标, 回收率在 90% 以上, 最低检测限为 0.6 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。本法特异性, 重复性均符合要求。黄圣凯等^[3]亦用气

相色谱法对家兔体内槐定碱、氧化槐果碱、苦豆碱进行药物动力学研究, 用此法与其他方法比较具有灵敏度高, 特异性强, 分离效果好, 步骤简便等优点。

1.2.3 HPLC-MS 法 王素军等^[8]采用 LC-MS 法测定了氧化苦参碱在 Beagle 犬体内的药代动力学及绝对生物利用度。结果氧化苦参碱在 2-5000 $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 的范围内呈良好的线性关系, 最低检出限达 0.6 $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, 日内和日间误差均小于 4.2%, 方法回收率大于 96.7%。

1.3 毛细管电泳法(CE 或 HPCE 法)

陈亚飞等^[9]建立了兔血浆中苦参类生物碱的毛细管电泳分离测定法, 血浆中氧化槐果碱的最低检测浓度为 0.2 $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, 氧化苦参碱的最低检测浓度为 1.0 $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, 本测定方法的提取回收率为 94.64%~98.78%, 氧化槐果碱和氧化苦参碱的线性范围分别为 0.41 ~ 72.5 $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 和 1.96 ~ 268.5 $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, 相关系数分别为 0.9992 和 0.9994。

2 药代动力学研究

2.1 药物在体内的吸收

2.1.1 药物在动物体内的吸收 祝经平等^[10]用 HPLC 法测定了大鼠灌胃后苦参碱在大鼠血浆内的浓度, 对 15, 30, 60mg/kg 三个剂量组进行生物利用度研究, 结果表明苦参碱在大鼠体内 15 ~ 30mg/kg 剂量组生物利用度为 43% ~ 47%, 高剂量组 60mg/kg 吸收减少, 绝对生物利用度仅为 31.6%。王素军等^[8]建立了 Beagle 犬血浆中氧化苦参碱的 LC-MS 测定法, 测定其绝对生物利用度。单剂量 30mg \cdot kg⁻¹ 灌胃给药。氧化苦参碱吸收快、分布快, 但其绝对生物利用度较低, 仅为 19.4%。崔景斌等^[3]采用家兔一次口服 40mg \cdot kg⁻¹ 拉马宁碱给药后, 生物利用度为 43.12%, 而一次肌注生物利用度为 104.43%, 说明肌注的吸收和生物利用度均优于口服。

2.1.2 药物在人体内的吸收 常萍等^[11]将健康志愿者 20 名分为两组, 分别于试验当日晨空腹 1 次口服苦参素片或苦参素胶束 600mg, 于药前和药后取经时肘静脉血 4mL, 采用 HPLC 法测定氧化苦参碱血药浓度, 计算试验制剂苦参素片相对生物利用度 F 为 (99.56 \pm 12.32)%, 两制剂无显著性差异, 为生物等效制剂。钱方等^[12]研究了苦参碱胶束和注射剂的生物利用度, 苦参碱胶束经杂种犬口服后生物利用度可达 (74.55 \pm 14.11)%, 表明苦参碱口服吸收良好。

2.1.3 药物的经皮吸收 李中文等^[13]建立了家兔血清苦参碱的反相 HPLC 分析法, 测定苦参碱乳膏剂药动学参数和绝对生物利用度, 结果表明, 乳膏剂中苦参碱以零级动力学透过皮肤, 可提供比注射剂稳定的血药浓度, 生物利用度为 80.82%。

2.1.4 吸收促进剂对药物吸收的作用 何盛江等^[14]采用离体小肠翻转肠束实验,考察了卵磷脂、脱氧胆酸钠、吐温-80、波洛沙姆 188 和十二烷基硫酸钠对苦参碱小肠吸收的促进效果。结果表明苦参碱在空肠、十二指肠、回肠吸收速率没有显著性差异。几种促进剂中,以 0.2% SDS 对苦参碱的吸收促进作用最为明显。

2.2 药物在体内的分布

徐瑾等^[7]研究了大鼠静注槐果碱(20/kg)后,槐果碱在大鼠体内血、组织和脏器中的浓度。大鼠静注槐果碱后,组织分布以肾最高,多数脏器给药后 15h 仍能测到,与组织有特异性结合。

胡中一等^[15]研究了槐定碱在大鼠体内的分布。实验证实,槐定碱在大鼠体内分布很广,其稳态表现分布容积($V = 3.91\text{Lkg}^{-1}$),比较槐定碱在血液和各组织器官的 AUC 值,发现其组织浓度从高到低依次为:肾>脾>子宫>胃肠道>肝>肺>心>肌肉>脑>血。槐定碱在子宫的浓度仅次于肾和脾,提示这可能是它对子宫颈癌有特殊疗效的原因。

杨云等^[16]用荧光熄灭法研究苦参碱在兔体内脏的分布,连续测定 11 次,测得苦参碱在兔体内脏心、肝、肾、肺、胃中的含量分别为 0.0117,0.0108,0.0116,0.0162,0.0026 $\mu\text{g/g}$ 。

王平全等^[17]用 HPLC 对苦参碱在大鼠体内的药物动力学进行研究,结果发现,给药后 48h 大多数脏器仍能测得药物,药物含量以肾为最高,依次为肝、脾、肺、脑、心、血,脏器药物含量在 0.5h 达峰。

2.3 药物的代谢与消除

王明雷等^[18]通过离体和整体实验观察人肠内菌对氧化苦参碱的代谢及吸收入血的代谢物。离体实验结果表明,氧化苦参碱可被人肠内菌代谢成苦参碱。整体实验大鼠按 $100\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 灌胃氧化苦参碱 3h 后,取血用 HPLC 检测,苦参碱和氧化苦参碱在血中均有发现,但苦参碱的浓度高于氧化苦参碱。证明在肠道内氧化苦参碱逐渐转化为苦参碱,两种生物碱均可吸收入血。

胡中一等^[15]对槐定碱的 24h 内大鼠尿药排泄数据表明,iv 槐定碱后,以原形从尿中排泄的百分数为 $93.0 \pm 8.7\%$,即药物肾清除分数为 0.93 ± 0.09 。

王平全等^[17]研究苦参碱大鼠灌胃给药后的排泄率,24、48h 粪排泄率为 $0.102 \pm 0.037\%$ 和 $0.183 \pm 0.035\%$,尿排泄率为 $25.91 \pm 4.72\%$ 和 $28.59 \pm 4.81\%$,胆汁排泄率 6h 原形药物排泄率仅为 0.274%,说明苦参碱灌胃给药后,药物主要经肾脏排泄。

王毅等^[19]选择 10 名健康男性为志愿受试者,研究肌肉注射氧化苦参碱的人体药代动力学。单剂量肌肉注射 400mg 后,其药代动力学特征为一级吸收双指数消除,人体消除半衰期为 133min。比文献报道的家兔 iv 氧化苦参碱消除半衰期 40~50min 要长。

王平全等^[20]以健康男性为志愿受试者,静滴苦参碱注射液,定时收集 32h 内的尿液,尿中原形药排泄率 32h 为

52.75%,原形药从尿中排泄量较少,原因有待于进一步研究。

王素军等^[8]研究了氧化苦参碱在 Beagle 犬中的消除。灌胃和静注氧化苦参碱后其消除半衰期均比文献报道氧化苦参碱大鼠、兔和人静注、肌注消除半衰期长。作者认为这种现象的出现可能与动物种属差异、检测灵敏度低、采用时间短等原因有关。

2.4 药代动力学参数

2.4.1 动物药代动力学参数 王平全等^[17]用 HPLC 法对苦参碱的大鼠药物动力学进行研究,大鼠灌胃给药(50mg/kg),其药时曲线符合 2 室开放模型, K_a 为 $3.400/\text{h}$, K_e 为 $0.523/\text{h}$, $T_{1/2}$ 为 3.971h 。脏器药物浓度约在 0.5h 达峰值(肺在 1h 达峰值)。庞光功等^[5]用荧光淬灭法研究家兔口服苦参碱的药代动力学。结果显示,口服苦参碱在兔体内的处置过程为二房室模型。吸收速率常数 K_a 值(0.7766h^{-1})比消除速率 K_{10} 值(0.1674)大 4.5 倍,说明苦参碱在兔体内吸收快,消除慢。消除半衰期 $t_{1/2}$ 为 4.611h ,应属于快速吸收,中速消除药物。达峰时间为 2.5h ,AUC 为 $33.364\text{mg}\cdot\text{h/L}$,具有较大的曲线下面积,表明口服苦参碱能够很好的吸收。仇峰等^[21]建立了家兔血浆中测定氧化苦参碱离子对反相高效液相色谱法,家兔 iv 氧化苦参碱(40mg/kg)后,测定其浓度并计算其药代动力学参数, $t_{1/2\alpha} = (9.45 \pm 4.84)\text{min}$, $t_{1/2\beta} = (143.60 \pm 171.80)\text{min}$, $\text{AUC} = (1408.98 \pm 377.36)\mu\text{g}\cdot\text{min/mL}$, $\text{CL} = (0.034 \pm 0.015)\text{L/kg}\cdot\text{min}$ 。

2.4.2 人体药代动力学参数 粟志文等^[22]研究健康人口服苦参素胶囊的剂型的药代动力学,结果该制剂的 $t_{1/2}$, T_{\max} , C_{\max} ,AUC 0-6 分别为 $(2.48 \pm 0.86)\text{h}$, $(1.69 \pm 0.69)\text{h}$, $(0.79 \pm 0.31)\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 和 $(2.41 \pm 0.71)\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}\cdot\text{h}$ 。王毅等^[23]研究氧化苦参碱注射液在乙肝患者体内药代动力学,并和健康受试者比较。结果发现,肌注氧化苦参碱后其体内过程符合药代动力学二室模型。乙型肝炎患者和健康受试者的主要药代动力学参数分别为: $T_{1/2}(K_a)$ (7.2 ± 4.0), $(4.6 \pm 2.0)\text{min}$; $T_{1/2}(\alpha)$ (24.9 ± 13.3), $(29.8 \pm 13.8)\text{min}$; $T_{1/2}(\beta)$ (141.8 ± 22.5), $(133.3 \pm 19.1)\text{min}$; t_{\max} (23.8 ± 12.2), $(19.0 \pm 5.4)\text{min}$; C_{\max} (6.80 ± 1.48), $(7.09 \pm 0.88)\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$; AUC (847.18 ± 137.89), $(934.49 \pm 159.06)\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}\cdot\text{min}$; $\text{CL}(s)$ (0.48 ± 0.07), $(0.44 \pm 0.07)\text{L}\cdot\text{min}^{-1}$ 。经统计学处理,氧化苦参碱在乙肝患者和健康人体内的药代动力学过程无显著性差异。

2.5 药效学与药代动力学关系

刘瑞林等^[24]研究了苦参碱 50,100,150mg/kg 三个剂量口服给药利胆作用药代动力学的关系。结果发现,三个剂量组中以 100mg/kg 组的利胆作用最强,持续时间也最长。三个剂量的最大效应时间均在给药后的 60min 左右,与达峰时间基本一致(T_{\max} 为 $58.0 \pm 13.4\text{min}$)。说明当苦参碱的血药浓度达峰时其利胆作用最强,且随血药浓度的降低而减弱。

宋磊等^[25]研究了苦参碱的利尿作用及作用时间与其药代动力学特征之间的相关性。应用家兔导尿管集尿法,观察灌服苦参碱后家兔尿量的变化。苦参碱 90mg/kg 灌服可显

著增加家兔的尿量($P < 0.01$),最大效应出现在灌服的60min后,且维持时间可达灌服后的186min,家兔口服后血浆药物浓度达峰时间 T_{max} 平均为55min, $t_{1/2\beta}$ 平均为102min,说明苦参碱对家兔有显著的利尿作用,且效应的维持相对滞后于药物在血浆中的衰减。王进等^[26]研究了静脉注射氧化苦参碱(5mg/kg,10mg/kg)对麻醉猫血流动力学多项指标的影响。表明氧化苦参碱能增加心肌收缩性能,增加心输出量,降低心率,改变心脏泵血功能,产生有益的血流动力学效应。氧化苦参碱近年来用于治疗乙型肝炎、肿瘤等疾病,其对血流动力学的改善,无疑对疾病治疗起到支持作用。

总之,国内对苦参碱型生物碱药代动力学分析方法和吸收、分布、代谢、消除和药代动力学参数研究取得了一定进展。苦参碱型生物碱具有相同的母核,有其药代动力学的共性,如体内分布快且广,消除快,不易蓄积等特点。又因其取代基的不同,表现出各自药代动力学参数不尽相同,进一步开展苦参碱型生物碱结构与药代动力学之间相关性的研究,可为临床合理用药和创制新药提供重要依据。

参考文献

- [1] 洪阁,刘培勋.槐属植物生物碱化学成分及药理作用研究进展[J].中草药,2005,36(5):783-788.
- [2] 李雪梅,吴运珙,陈绍励,等.槐定的抗癌作用[J].中国药理学报,1987,8(2):153-158.
- [3] 王淑君,陈丰,姚崇舜.苦豆子生物碱的药物动力学研究[J].中草药,2000,31(5):附1-附2.
- [4] 王翔,汪宝琪,庞志功,等.用荧光熄灭法监测苦参碱和氧化苦参碱的血药浓度[J].分析科学学报,1998,14(4):312-314.
- [5] 庞志功,汪宝琪,王翔.口服苦参碱的药代动力学研究[J].西安医科大学学报,1998,19(2):201-203.
- [6] 孟根达莱,王毅,刘拴娣,等.HPLC法测定人血浆中氧化苦参碱含量[J].药物分析杂志,1999,19(2):114-116.
- [7] 徐瑾,陈曙霞,周贤飙等.高效液相色谱法对大鼠体内槐果碱的药代分析[J].上海第二医科大学学报,2004,24(7):549-552.
- [8] 王素军,王广基,李晓天,等.HPLC-MS法测定Beagle犬血浆中氧化苦参碱及其药代动力学[J].中国临床药理学与治疗,2004,9(7):751-754.

- [9] 陈亚飞,田颂力,宋景政,等.苦参总碱注射液的药理学研究[J].中国药学杂志,2002,37(7):524-526.
- [10] 祝经平,辛顺妹,马竹卿.苦参碱大鼠灌胃的生物利用度研究[J].中成药,1998,20(2):2-4.
- [11] 常萍,王本杰.苦参素片人体生物等效性研究[J].山东大学学报,2004,42(4):484-486.
- [12] 钱方,邵元晋,马玉杰,等.苦参碱胶束的药代动力学及生物利用度[J].第二医科大学学报,1999,20(5):333-334.
- [13] 李中文,王维红,宋立清,等.苦参碱乳膏剂的动物药理学及生物利用度研究[J].中国药学杂志,2001,36(3):183-185.
- [14] 何盛江,栾立标.翻转肠束法研究吸收促进剂对小肠吸收苦参碱的作用[J].药学进展,2004,28(3):126-128.
- [15] 胡中一,黄圣凯.槐定碱的生理药理学模型[J].中国药理学与毒理学杂志,1995,9(2):133-136.
- [16] 杨云,庞志功,汪宝琪.用荧光熄灭法研究苦参碱在兔体内脏的分布[J].分析试验室,1998,17(6):41-42.
- [17] 王平全,陈曙霞,周贤飙,等.苦参碱在大鼠体内的药物动力学[J].上海第二医科大学学报,1996,16(4):250-253.
- [18] 王明雷,周秋雨,王本祥.氧化苦参碱肠内菌代谢及吸收入血活性成分的研究[J].中国中药杂志,2001,26(4):272-274.
- [19] 王毅,孟根达莱,郑文艳,等.氧化苦参碱的人体药代动力学[J].中国临床药理学杂志,2003,19(4):301-305.
- [20] 王平全,陆国红,周贤飙,等.苦参碱的人体药代动力学[J].药理学报,1994,29(5):326-329.
- [21] 仇峰,何仲贵,李好枝,等.离子对反相高效液相色谱法测定兔血浆中氧化苦参碱含量[J].沈阳药科大学学报,2002,19(5):328-331.
- [22] 粟志文,马小亚,王美纳,等.苦参素软胶束的人体药代动力学研究[J].西北药学杂志,2004,19(4):149-151.
- [23] 王毅,孟根达莱,郑文艳,等.氧化苦参碱在乙肝患者体内的药理学[J].中国临床药理学杂志,2003,12(4):228-230.
- [24] 刘瑞林,辛顺妹,王鲁萍,等.苦参碱的利胆作用药代动力学的关系[J].中成药,1996,18(8):25-26.
- [25] 宋磊,王鲁萍,何仲海,等.苦参碱的利尿作用及与药代动力学之间的关系[J].河北医学,2001,7(8):678-680.
- [26] 王进,毛小洁,王世久,等.氧化苦参碱的血流动力学[J].沈阳药科大学学报,2000,17(2):140-142.