



# 丹参素钠与丹参注射液中丹参素在小鼠体内的组织分布

王娟, 马张庆, 洪宗元\*, 宋建国

(皖南医学院 药理教研室, 定量药理研究所 中药药理国家三级实验室, 安徽 芜湖 241002)

**[摘要]** 目的:以丹参素为指标,检测丹参素钠与丹参注射液的组织分布,初步探讨丹参注射液中其他成分对丹参素体内分布的影响。方法:小鼠随机分为2组,分别腹腔注射丹参素钠和丹参注射液(含丹参素  $60 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ),给药后30 min处死,HPLC测心、肝、脾、肺、肾等组织丹参素浓度,比较2组差异。结果:丹参素浓度从大到小,丹参素钠组依次为  $C_{\text{肾}} > C_{\text{脾}} > C_{\text{肺}} > C_{\text{心}} > C_{\text{肝}}$ ,丹参注射液组依次为  $C_{\text{肾}} > C_{\text{肺}} > C_{\text{脾}} > C_{\text{心}} \approx C_{\text{肝}}$ 。心、肝、脾、肾等组织丹参素浓度2组间均有差异。结论:丹参注射液中其他成分可影响丹参素的体内分布。

**[关键词]** 丹参素;丹参注射液;组织分布;液相色谱

丹参注射液为丹参提取的灭菌水溶液,具有活血化瘀,通脉养心的功效,是治疗心脑血管疾病常用药物,2009年入选《国家基本药物目录》。近年中药注射液不良反应事件时有发生报道,丹参注射液的不反应及其安全性也受到广泛关注<sup>[1]</sup>。中药注射液以肌肉注射或静脉滴注途径给药,改变了传统中药制剂多以口服方式给药,其体内过程也可能相应发生改变。因此,对中药制剂尤其是注射剂型体内过程的监测亟待加强。鉴于中药成分复杂,目前多以中药材或其制剂的“标识成分”的纯品进行药动力学研究。丹参注射液药动力学的相关研究则多以监测其主要药理成分丹参素等进行表征<sup>[2]</sup>。但无论是复方中药与单味中药,还是提取物中的有效成分和单体有效成分,体内过程常常存在显著差异<sup>[3-4]</sup>。本实验以丹参素为检测指标,考察丹参素钠和丹参注射液的组织分布,并进行比较,初步探讨丹参注射液中其他成分对丹参素组织分布的影响,为临床用药提供药动力学方面参考。

## 1 材料

**1.1 动物** 昆明种小鼠,雌雄兼用,体重18~22 g,

南京青龙山动物繁殖中心提供,许可证号SCXK(苏)2007-0001。

**1.2 仪器** Agilent1100高效液相色谱仪;二元泵、自动进样器(进样量0~100  $\mu\text{L}$ )、柱温箱、紫外检测器;DW-FL262超低温冷冻储存箱;CR22G II日立高速低温离心机;FA1004分析天平;PRO200电动匀浆器。

**1.3 药品与试剂** 丹参素钠(质量分数>98%),南京泽朗医药科技有限公司,批号ZL200806010。丹参注射液浓缩液(含生药  $6.4 \text{ g} \cdot \text{mL}^{-1}$ ),安徽华源制药有限公司提供,经本室测定含丹参素  $51 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ 。甲醇、乙腈为色谱纯,其他试剂为分析纯,配制用水均为重蒸水。

## 2 方法

**2.1 生物样本的制备与处理** 小鼠颈椎脱臼处死,取心、肝、脾、肺、肾等组织,用滤纸吸干表面血迹,精密称重,按1:4加入生理盐水,制备匀浆,取0.2 mL匀浆加入7%高氯酸0.1 mL,涡旋混合3 min,4  $^{\circ}\text{C}$ 下10 000  $\text{r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心15 min,取上清液0.2 mL加2  $\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 氢氧化钠20  $\mu\text{L}$ ,混匀1 min,3 000  $\text{r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心3 min后取上清液进样。

**2.2 色谱条件** Agilent1100 Zorbax- $\text{C}_{18}$ 色谱柱(4.6 mm  $\times$  150 mm,5  $\mu\text{m}$ ),流动相为乙腈-0.01  $\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 磷酸二氢钾(8:92),磷酸调pH 2.8。流速1.0  $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1}$ ,紫外检测波长240 nm,柱温30  $^{\circ}\text{C}$ 。为提高检出最低浓度,实验中进样量为40  $\mu\text{L}$ 。

**2.3 标准曲线的制备** 精密称取丹参素钠适量,分

**[稿件编号]** 20101201014

**[基金项目]** 安徽省高校省级自然科学基金项目(KJ2008B084);教育部科学技术重点项目(208058)

**[通信作者]** \*洪宗元,教授,主要从事定量药理学与神经药理学研究, Tel:13155329861, E-mail:zyhongwnmc@yahoo.com.cn

**[作者简介]** 王娟,硕士,讲师,研究方向为定量药理学, Tel:13855324019, E-mail:wj001126@126.com



别加入小鼠空白组织匀浆,配成 0.5, 1.0, 2.0, 5.0, 25.0, 50.0, 100.0 mg · L<sup>-1</sup> 的一系列标准液。按样本处理方法进行处理,进样测定峰面积。分别以丹参素浓度为横坐标,以峰面积为纵坐标,进行线性回归,得丹参素在心、肝、脾、肺、肾组织中一系列标准曲线(标准方程略),结果表明丹参素在 0.5 ~ 100.0 mg · L<sup>-1</sup> 线性关系良好,最低检出限为 0.2 mg · L<sup>-1</sup>。

**2.4 回收率试验** 取 0.5, 5.0, 100.0 mg · L<sup>-1</sup> 3 个质量浓度心、肝、脾、肺、肾组织样本各 5 份,测定峰面积,按实测值与加入量之比计算相对回收率。3 种浓度的回收率均大于 90%,表明该方法合理、可行。

**2.5 精密度试验** 取 0.5, 5.0, 100.0 mg · L<sup>-1</sup> 3 个质量浓度心、肝、脾、肺、肾组织标准液,于日内和日间各测定 5 次,连续测定 5 d,计算精密度。日内精密度与日间精密度均小于 10%,表明该方法精密度良好。

**2.6 丹参素钠与丹参注射液在小鼠的体内分布** 分别取丹参素钠和丹参注射液浓缩液适量,以 5% 葡萄糖溶液稀释,配成含丹参素 3.0 g · L<sup>-1</sup> 的丹参素钠溶液和丹参注射液。用前充分混匀。小鼠 16 只,随机分为 2 组,给药前禁食 12 h,自由饮水。分别腹腔注射丹参素钠、丹参注射液,2 组用量均含丹参素 60 mg · kg<sup>-1</sup> (按 20 mL · kg<sup>-1</sup> 体重给药)。分别于给药后 30 min 处死,立即取出心、肝、脾、肺、肾等组织,按 2.1 项方法处理,测定组织中丹参素浓度。

**2.7 数据处理** 实验数据以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用 *t* 检验。

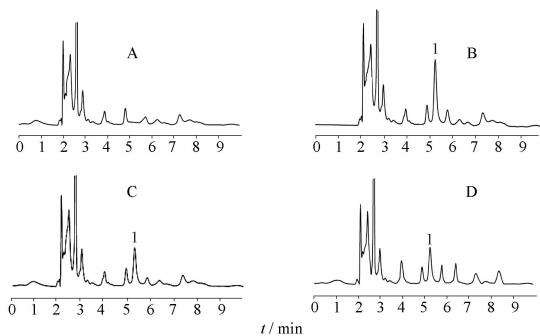
### 3 结果

**3.1 色谱行为及专属性** 以心脏组织样品为例,色谱图见图 1。丹参素与组织中其他组分分离完全,峰形良好,组织中内源性物质不干扰丹参素的测定。丹参素保留时间约为 5.2 min。

**3.2 脏器丹参素含量测定** 分别腹腔注射丹参素钠和丹参注射液 30 min, 2 组小鼠各组织丹参素浓度见表 1,丹参素浓度从大到小,丹参素钠组依次为 C<sub>肾</sub> > C<sub>脾</sub> > C<sub>肺</sub> > C<sub>心</sub> > C<sub>肝</sub>,丹参注射液组依次为 C<sub>肾</sub> > C<sub>肺</sub> > C<sub>脾</sub> > C<sub>心</sub> ≈ C<sub>肝</sub>。结果显示,2 组动物心、肝、脾、肾等组织中丹参素浓度差异显著 (*P* < 0.05 或 *P* < 0.01)。

### 4 讨论

本实验中,腹腔注射丹参注射液后丹参素的组织浓度依次为 C<sub>肾</sub> > C<sub>肺</sub> > C<sub>脾</sub> > C<sub>心</sub> ≈ C<sub>肝</sub>,与范菲等



A. 空白匀浆; B. 空白匀浆 + 丹参素钠对照品;  
C. 丹参素钠给药; D. 丹参注射液给药; 1. 丹参素。

图 1 丹参素 HPLC 图

表 1 丹参素在小鼠的组织分布 ( $\bar{x} \pm s, n = 8$ )

组织	丹参素钠组 / $\mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$	丹参注射液组 / $\mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$	<i>P</i>
心脏	10.86 ± 1.86	8.14 ± 2.81	0.043 0
肝脏	5.47 ± 1.28	7.85 ± 1.08	0.000 2
脾脏	18.24 ± 4.69	10.93 ± 2.55	2.56E-05
肺脏	16.10 ± 3.22	15.39 ± 4.44	0.655 1
肾脏	68.87 ± 32.36	118.03 ± 56.00	0.023 7

报道家兔灌胃丹参煎液所测浓度 C<sub>肾</sub> > C<sub>心</sub> > C<sub>脑</sub> > C<sub>肝</sub> 基本一致<sup>[5]</sup>。丹参素为水溶性物质,主要经肾排出。本研究证实,丹参素在肾组织浓度明显高于其他组织 (*P* < 0.05)。提示临床用药应注意避免过量造成蓄积。

药理学研究发现丹参注射液中共存成分可加快丹参素的分布和消除<sup>[6]</sup>。本实验中丹参注射液组的肝肾组织浓度均高于丹参素钠组,差异均有统计学意义。初步提示注射液中其他成分可影响丹参素的分布,促进丹参素向肝肾分布,进而易被肝脏代谢和肾脏排泄。本研究与文献报道<sup>[6]</sup>的 *t*<sub>1/2</sub> 减小、CL 增大可相互佐证。

丹参注射液的主要药理活性成分是酚酸类化合物,有丹酚酸 A, B 以及丹参素等众多成分。其药理活性的发挥往往不是某一种成分单独的作用,而是多种成分综合的结果。同理,其体内过程不可避免会相互影响。丹参注射液中其他成分会对其“标识成分”或“药效成分”的体内过程产生影响,可能同时存在协同、拮抗或转化等作用。宋敏等<sup>[7]</sup>发现丹参水溶性提取物中的其他成分使原儿茶醛在大鼠体内吸收减少、消除变快,却促进丹酚酸 B 的吸收,并



使其在体内的消除减缓。也有学者认为丹参素和原儿茶醛可由丹酚酸 B 降解形成<sup>[8]</sup>。本实验中丹参素的浓度变化也不排除有丹酚酸 B 降解。

中药制剂成分复杂,有效成分与毒性成分混杂。生产过程中,原料来源和质量以及生产工艺等条件难以得到有效控制,这些都严重影响了中药制剂的药效和安全性。中药本身是一个天然的复方化学成分,单一组分不能全面反映中药整体的体内过程。应尽快建立反映中药多组分、多靶点的监测方法,认识中药的物质基础,从而促进中药新药的开发和指导临床合理安全用药。

[参考文献]

[1] 赵梅莲. 丹参注射液不良反应临床分析[J]. 临床合理用药,

2010,3(4):81.

- [2] 梁雪丹,范田园,郑颖. 以丹参素为指标成分的丹参制剂及其药动学研究概述[J]. 中国新药杂志,2008,17(21):1838.
- [3] 王勇,张忠义,徐峰,等. 冰片对川芎嗪血药浓度和在脑中分布的影响[J]. 中国药业,2006,15:30.
- [4] 项琪,程刚,陈济民. 芍药甘草汤在大鼠体内药代动力学研究[J]. 中国药理学杂志,2000,35(9):615.
- [5] 范菲,王世祥,房敏峰,等. 降香对丹参素兔药代动力学及组织分布的影响[J]. 第四军医大学学报,2008,29(24):2284.
- [6] 王娟,马张庆,汪五三,等. 丹参素钠及丹参注射液在大鼠体内的药动学比较[J]. 中国中药杂志,2009,34(22):2943.
- [7] 宋敏,杭太俊,张正行. 丹参提取物有效成分在大鼠体内的药代动力学和相互影响研究[J]. 药学报,2007,42(3):301.
- [8] 徐德然,王康才,王峥涛,等. 丹参中丹参素、原儿茶醛来源的初步研究[J]. 中国天然药物,2005,3(3):148.

## Tissue distribution in mice of danshensu from sodium danshensu and *Salvia miltiorrhiza* injection

WANG Juan, MA Zhangqing, HONG Zongyuan\*, SONG Jianguo

(Department of Pharmacology, Wannan Medical College, Institute of Quantitative Pharmacology, Grade III Laboratory, Pharmacology of Traditional Chinese Medical, State of Administration of Traditional Chinese Medicine of China, Wuhu 241002, China)

[Abstract] **Objective:** To determine the concentration in mice of danshensu from sodium danshensu and *Salvia miltiorrhiza* injection and undertake comparative study of them as well as to assess the effect of other components of *S. miltiorrhiza* injection on the tissue distribution of danshensu. **Method:** Mice received intraperitoneal administration of sodium danshensu or *S. miltiorrhiza* injection (equal to danshensu 60 mg · kg<sup>-1</sup>) respectively, and was executed 30 minutes after administration. The concentration of danshensu in different tissues was separately determined by high performance liquid chromatographic method. **Result:** The characteristic profiles of sodium danshensu in different tissues were  $C_{\text{kidney}} > C_{\text{spleen}} > C_{\text{lung}} > C_{\text{heart}} > C_{\text{liver}}$ . The characteristic profiles of danshensu from *S. miltiorrhiza* injection in different tissues were  $C_{\text{kidney}} > C_{\text{lung}} > C_{\text{spleen}} > C_{\text{heart}} \approx C_{\text{liver}}$ . The concentration of danshensu in *S. miltiorrhiza* injection in liver and kidney was higher than sodium danshensu itself. **Conclusion:** It was suggested that the other components in *S. miltiorrhiza* injection influence the distribution profile in tissues of danshensu.

[Key words] danshensu; *Salvia miltiorrhiza* injection; tissue distribution; HPLC

doi:10.4268/cjcm20111124

[责任编辑 张宁宁]