



苦参碱肌肉注射给药在大鼠体内的药动学研究

赵晨光, 廖丹丹, 何小燕, 李逐波*

(西南大学药学院, 重庆 400716)

[摘要] **目的:**研究苦参碱肌肉注射给药在大鼠体内的药代动力学。**方法:**采用高效液相色谱法测定苦参碱的血药浓度, Shim-pack VP-ODS 色谱柱(4.6 mm × 150 mm, 5 μm); 流动相乙腈-0.02 mol · L⁻¹ 乙酸铵水溶液-三乙胺(30:70:0.04); 流速 1 mL · min⁻¹; 检测波长 220 nm; 柱温 40 °C; 进样量 20 μL。用 DAS 2.1.1 药动学程序处理苦参碱的血药浓度-时间数据。**结果:**苦参碱在大鼠体内的药代动力学符合二室开放模型, C_{max} 为 21.113 9 mg · L⁻¹, t_{max} 为 0.75 h, t_{1/2α} 为 1.34 h, t_{1/2β} 为 3.509 h, AUC_{0-t} 为 90.984 mg · h⁻¹ · L⁻¹, AUC_{0-∞} 为 100.346 mg · h⁻¹ · L⁻¹。**结论:**与口服给药相比,肌肉注射给药的苦参碱吸收较好,从中央室到周边室的分布也较快;其绝对生物利用度也比口服给药高,推测其药理作用的强度比口服给药强,维持时间也比口服给药长。

[关键词] 苦参碱;肌肉注射;药动学

苦参碱是中药苦参 *Sophora favescescens* Ait 的主要有效成分^[1],现代药理学研究发现其具有抗肿瘤、镇痛、强心、抗病毒等广泛的药理作用^[2]。目前对苦参碱药动学的研究以口服和静注给药为主,而对苦参碱肌肉注射给药药动学的研究甚少,但临床上肌肉注射苦参碱的应用比较多,同时肌肉注射的剂量准确,生物利用度高,因此苦参碱肌肉注射给药在临床上较有优势,对其进行药动力学的研究亦具有重要意义,通过对肌肉注射给药的药代动力学研究也为苦参碱的临床用药提供参考和依据。

1 材料

1.1 药物与试剂 苦参碱(陕西昂盛生物医药科技有限公司,纯度为 98.6%,重结晶后纯度达到 99.6%)。甲醇、乙腈为色谱纯,其余为分析纯。

1.2 动物 SD 大鼠 8 只,雌雄各半,体重(200 ± 15) g,购于重庆医科大学实验动物中心,许可证号 SCXK(渝)2007-0001。

1.3 仪器 LC-20A 岛津液相色谱仪(Shimadzu), SPD-20A 检测器, LC-20AB 泵, CTO-10AS vp 柱温箱; H1650-W 台式微量高速离心机(长沙湘仪离心机有限公司); FA2004A 电子天平(上海精天电子仪

器有限公司); DHG-9140A 电热恒温鼓风干燥箱(上海齐欣科学仪器有限公司); QL-901 型涡旋混匀器(海门市其林贝尔仪器制造有限公司)。

2 方法

2.1 给药方法及样品采集 SD 大鼠,实验前禁食 12 h,自由饮水。按 30 mg · kg⁻¹ 剂量肌肉注射给药。给药后于 0.08, 0.17, 0.33, 0.5, 0.75, 1, 2, 3, 4, 6, 9, 12, 24 h 眼眶采血 0.5 mL, 1 万 r · min⁻¹ 离心 5 min, 移取血浆至 1.5 mL 的离心管中,放入 -20 °C 冰箱保存待用。

2.2 生物样品制备 精密吸取血浆样品 100 μL 于 1.5 mL 的离心管中,加入 200 μL 乙腈,涡旋振荡 2 min, 1 万 r · min⁻¹ 离心 5 min, 将上清液转移至 1.5 mL 的离心管中,并添加 50 ~ 60 mg NaCl, 涡旋振荡 2 min, 1 万 r · min⁻¹ 离心 5 min, 此时样品溶液分层,移取上层乙腈层于离心管中,然后 50 °C 水浴氮气吹干,所得残渣用流动相溶解,用 0.22 μm 微孔滤膜过滤,取 20 μL 进样检测。

2.3 色谱条件 Shim-pack VP-ODS 色谱柱(4.6 mm × 150 mm, 5 μm); 流动相乙腈-0.02 mol · L⁻¹ 乙酸铵水溶液-三乙胺(30:70:0.04); 流速 1 mL · min⁻¹; 检测波长 220 nm; 柱温 40 °C; 进样量 20 μL。色谱图见图 1。在此色谱条件下苦参碱的检测限是 200 μg · L⁻¹。

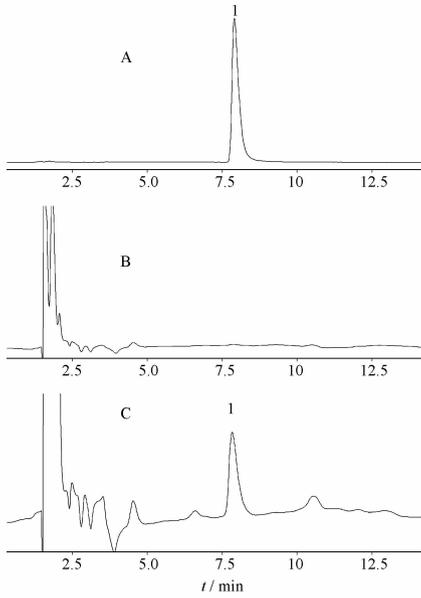
2.4 标准曲线的制备 取空白血浆 8 份,每份 90 μL,分别加入苦参碱对照品标准液使血浆中苦参碱为 0.5, 1, 5, 10, 20, 30, 40, 50 mg · L⁻¹,按血浆样

[稿件编号] 20091029004

[基金项目] 重庆市科委重大攻关项目(CSTC, 2008AA1001)

[通信作者] *李逐波,教授, E-mail: zb63@163.com

[作者简介] 赵晨光,主要从事药理学与毒理学研究, E-mail: zcg831217@163.com



A. 对照品; B. 空白血浆; C. 样品; 1. 苦参碱。
图1 苦参碱含量测定色谱图

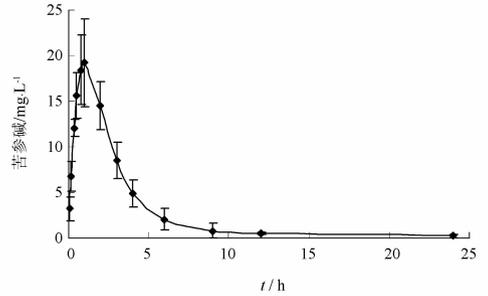


图2 肌肉注射给药 $30 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 苦参碱后在大鼠体内的拟合药-时曲线 ($n=8$)

表1 大鼠肌肉注射给药后血浆中苦参碱的药动学参数

参数	苦参碱
$C_{\max}/\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$	21.113 9
t_{\max}/h	0.75
$t_{1/2\alpha}/\text{h}$	1.34
$t_{1/2\beta}/\text{h}$	3.509
$V1/\text{L} \cdot \text{kg}^{-1}$	1.147
$CL/\text{L} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$	0.300 5
$AUC_{0-t}/\text{mg} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{L}^{-1}$	90.984
$AUC_{0-\infty}/\text{mg} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{L}^{-1}$	100.346
K_{10}/h^{-1}	0.263
K_{12}/h^{-1}	0.312
K_{21}/h^{-1}	0.058 5
K_a/h^{-1}	2.825

品处理方法处理后进样。以血药浓度(X)对峰面积(Y)进行线性回归,得回归方程 $Y = 6\ 106.7X - 4\ 274.5$, $R^2 = 0.999\ 1$,苦参碱在血药浓度 $0.5 \sim 50 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 线性关系良好。

2.5 回收率试验 精密吸取空白血浆3份,分别加入 $10, 20, 40 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 的苦参碱标准液,使血药浓度为 $1, 20, 40 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$;然后按样品处理方法处理后进样,每个样品进3针。得到样品的回收率分别为 $79.2\%, 83.5\%, 81.7\%$,平均回收率为 81.5% 。

2.6 精密度试验 精密吸取空白血浆3份,加入苦参碱标准液,使其血药浓度分别为 $5, 20, 50 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$,按样品处理方法处理进样,每天测3次,连续测5 d,日内精密度 RSD 分别为 $3.3\%, 2.5\%, 3.0\%$,日间精密度 RSD 分别为 $4.7\%, 4.3\%, 4.0\%$ 。

3 结果

血药浓度-时间曲线见图2。将试验所得血药浓度-时间数据用 DAS 2.1.1 药动学程序进行处理,即得苦参碱药动学参数,见表1。

4 结论与讨论

本实验运用 HPLC 作为测定方法,简单方便,灵敏度高,具有较好的重现性和稳定性。目前对苦参碱类生物碱的检测主要运用 HPLC-UV,对苦参碱的检测多采用文献[3]的色谱条件或在其基础上的改进,即乙腈- $0.02 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 的乙酸铵溶液-三乙胺

($35:65:0.035$),检测波长 220 nm 。本实验的色谱条件为乙腈- $0.02 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 乙酸铵水溶液-三乙胺($30:70:0.04$),流速 $1 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$,检测波长 220 nm ,样品分离度好,检测限达到 $200 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$,能够满足对苦参碱进行药动学研究的检测要求。血浆样品处理时,当血浆与乙腈的比例为 $1:2$ 时,蛋白沉淀率能够达到 95% 以上,再通过加入过量的 NaCl 盐析沉淀蛋白,能够更好的去除杂质^[3-4]。

苦参碱肌肉注射在大鼠体内的药动学过程符合二室开放模型,苦参碱肌肉注射给药后 K_a 比 K_{10} 大10倍左右,可知苦参碱进入体内后吸收较快,而从中央室的消除要慢很多; t_{\max} 是 45 min ,而文献对口服苦参碱 $30 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 的大鼠进行药动学的研究显示苦参碱的 t_{\max} 分别为 $(66 \pm 13.4), 55 \text{ min}$ ^[5-6],同时与文献[7-8]的研究相比,苦参碱肌肉注射给药较口服给药吸收快。苦参碱肌肉注射给药的 AUC_{0-t} 为 $90.984 \text{ mg} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{L}^{-1}$,远远大于口服给药的 $(15.43 \pm 6.67) \text{ mg} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{L}^{-1}$ (给药剂量为 30



$\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)^[5],表明苦参碱肌肉注射给药比口服给药吸收更充分,这有可能是由于苦参碱口服给药后的首过效应,以及胃肠道的消耗造成的。刘瑞林等通过研究苦参碱的利胆作用与药代动力学的关系发现单位剂量药时曲线下面积 AUC 越大,其利胆作用强度或维持时间越强或越长^[5]。由此推测苦参碱肌肉注射给药后某些药理作用可能要比口服给药强。

K_{12} 为 0.312 h^{-1} , K_{21} 为 0.058 h^{-1} ,二者相比苦参碱从中央室向周边室转运的速率比从周边室向中央室的转运速率大 5 倍,这显示苦参碱从中央室如心、肝、脾、肺、肾、血能够迅速转运到周边室的其他组织。表观分布容积作为反映药物在体内分布广窄程度的一个重要参数具有重要的意义。肌肉注射苦参碱的表观分布容积为 $1.147 \text{ L} \cdot \text{kg}^{-1}$,在 $0.15 \sim 3.0 \text{ L} \cdot \text{kg}^{-1}$,其容积大小与细胞外液相当^[9],这略小于静注给药的 $2.81 \text{ L} \cdot \text{kg}^{-1}$ (给药剂量为 $40 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)^[10],但就在体内的分布程度来看与静注给药没有太大的差别。

苦参碱肌肉注射给药的 $t_{1/2\beta}$ 为 3.509 h ,大于口服给药的 $(1.558 \pm 0.662) \text{ h}$ (给药剂量 $30 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)^[5]和 1.7 h (给药剂量 $30 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)^[6],这也显示了苦参碱肌肉注射给药可能要比口服给药的半衰期略长。其体内清除率 CL 为 $0.300 \text{ L} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$,属于中速消除的药物。

由于苦参碱肌肉注射给药的 AUC 大于口服给药,所以其绝对生物利用度势必高于口服给药,李晏等对苦参碱缓释片、胶囊、注射液的药代动力学及生物利用度比较研究也证明了这一点,苦参碱缓释片相对于注射剂的生物利用度为 $(73.5 \pm 9.4)\%$,普通胶囊相对于注射剂的绝对生物利用度为 $(48.1 \pm 10.8)\%$ ^[11]。同时肌肉注射给药避免了首过效应,更有利于苦参碱药效的发挥。

苦参碱肌肉注射的 C_{\max} 为 $21.113 \text{ 9 mg} \cdot \text{L}^{-1}$,远远大于口服给药的 $(4.27 \pm 1.63) \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 或 $4.24 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ (给药剂量为 $30 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)^[5-6],所以临床上注射给药要比口服给药具有较大的优势。于岩岩等通过研究苦参素制剂对慢性乙型肝炎的治疗效果发现苦参素静脉滴注和肌肉注射对 HBV DNA 的阴转率分别为 42.0% , 32.7% ,均优于苦参素口服组($P < 0.01$)^[12]。这也更进一步验证了注射剂在临床上治疗效果的优点。但肌肉注射在临床上

注射部位疼痛的不良反应,其发生率为 17.3% ($9/52$),均高于静脉组的 11.93% ($13/109$)(临床不良反应表现为头晕、恶心、手脚麻木、胸闷、心慌等),口服组的 2.65% ($3/113$)(临床不良反应表现为上腹烧灼、过敏性紫癜、恶心等)^[12]。因此对苦参碱类生物碱新剂型的研究开发具有重要的意义。

苦参碱在临床上应用的剂型有注射剂、片剂、胶囊、栓剂以及软膏剂等^[13]。其中注射剂和口服制剂的应用较为广泛,苦参碱注射给药之后能够被机体迅速吸收,通过血液循环达作用部位,且生物利用度高,无首过效应,不受消化系统及食物的影响,剂量准确^[14];而口服制剂、栓剂、软膏剂等给药比较简单、方便,能够满足一些特定疾病的治疗。在临床用药时各种剂型各有所长,应当根据治疗目的选择合适的给药方式和制剂。

[参考文献]

- [1] 夏丽英. 现代中药毒理学[M]. 天津:天津科技翻译出版公司, 2005:140.
- [2] 刘梅,刘雪英,程建峰. 苦参碱的药理研究进展[J]. 中国中药杂志, 2003, 28(9):801.
- [3] Wu Xinan, Fumiyoshi Yamashita, Mitsuru Hashida, et al. Determination of matrine in rat plasma by high-performance liquid chromatography and its application to pharmacokinetic studies [J]. Talanta, 2003, 59:965.
- [4] 王立,汪正范. 色谱分析样品处理[M]. 北京:化学工业出版社, 2006:192.
- [5] 刘瑞林,辛顺妹,王鲁萍,等. 苦参碱的利胆作用与药代动力学的关系[J]. 中成药, 1996, 18(8):25.
- [6] 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.
- [7] Lei Zhang, Wentao Liu, Ruowen Zhang, et al. Pharmacokinetic study of matrine, oxymatrine and oxysophocarpine in rat plasma after administration of *Sophora flavescens* Ait. extract by liquid chromatography tandem mass spectrometry [J]. J Pharm Biomed Anal, 2008, 47:892.
- [8] 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.
- [9] 奚念朱. 药物动力学[M]. 上海:上海医科大学出版社, 1990.
- [10] 罗学姬,夏炳南. 苦参碱的代谢动力学研究[J]. 贵阳医学院学报, 1991, 16(2):180.
- [11] 李晏,曹尉尉,杨延莉,等. 苦参碱缓释片、胶囊、注射液的药代动力学及生物利用度比较研究[J]. 第二军医大学学报, 2005, 26(6):681.
- [12] 于岩岩,斯崇文,曾争,等. 苦参素制剂治疗慢性乙型肝炎的临床试验[J]. 中华内科杂志, 2001, 40(12):843.



- [13] 张凤玲,唐永,张景梅. 苦参碱、氧化苦参碱的药理作用及其制剂的研究进展[J]. 河南中医学院学报, 2004, 19(12): 84.
- [14] 崔福德. 药剂学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2004.

Study on pharmacokinetics of matrine by intramuscular administration in rat

ZHAO Chenguang, LIAO Dandan, HE Xiaoyan, LI Zhubo*

(College of Pharmaceutical Sciences, Southwest University, Chongqing 400716, China)

[Abstract] **Objective:** To study the pharmacokinetics of matrine (MT) intramuscular administration in rat. **Method:** Plasma concentration of matrine was determined by HPLC under the following conditions: column (Shim-pack VP-ODS, 4.6 mm × 150 mm, 5 μm); eluent (acetonitrile-0.02 mol ammonium acetate buffer-triethylamine 30:70:0.04); flow rate was 1 mL · min⁻¹ and ultraviolet detection wavelength was set at 220 nm; column temperature 40 °C; aliquot injected 20 μL. All data of concentration-time of matrine were treated with pharmacokinetics program DAS 2.1.1. **Result:** A simple, sensitive and reliable method for determining matrine in rat plasma by HPLC was established. The plasma concentration time profiles of MT fitted in with two-compartment models well, and the main pharmacokinetic parameters found for MT after i. m. infusion were as follows: $C_{max} = 21.1139 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$, $t_{max} = 0.75 \text{ h}$, $t_{1/2\alpha} = 1.34 \text{ h}$, $t_{1/2\beta} = 3.509 \text{ h}$, $AUC_{0-t} = 90.984 \text{ mg} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{L}^{-1}$, $AUC_{0-\infty} = 100.346 \text{ mg} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{L}^{-1}$. **Conclusion:** Compare with oral administration, the matrine is absorbed well and distributes fast with intramuscular administration; the absolute bioavailability of matrine is higher. According to this, the pharmacological action is also stronger and duration is longer.

[Key words] matrine; intramuscular injection; pharmacokinetics

doi: 10.4268/cjcm20101021

[责任编辑 张宁宁]