

高车前甘油水分配系数的测定及大鼠在体肠吸收动力学研究

孙启文¹, 陈军², 陈明磊¹, 方芸^{3*}

(1. 南京中医药大学中西医结合鼓楼临床医学院, 南京 210029;
2. 南京中医药大学药学院药剂学教研室, 南京 210046;
3. 南京大学医学院附属鼓楼医院, 南京 210008)

[摘要] **目的:**测定高车前苷的油水分配系数,考察其在大鼠肠道的吸收动力学特性。**方法:**采用高效液相(摇瓶法)测定高车前苷在正辛醇(水、正辛醇)不同 pH 缓冲液体系中的油水分配系数;采用大鼠单向在体肠灌注法研究高车前苷吸收特性,用紫外分光光度法测定酚红浓度以标定体积,用高效液相色谱法测定高车前苷在大鼠不同肠段中的浓度。**结果:**在正辛醇(水体系中,高车前苷的油水分配系数为 18.07($\lg P = 1.26$),在正辛醇(缓冲液体系中分配系数受溶液 pH 值影响不大。高、中、低浓度高车前苷的吸收速率常数(K_a)、有效渗透系数(P_{eff})无显著性差异,且在大鼠各肠段的 K_a 、 P_{eff} 均为空肠 > 十二指肠 > 回肠 > 结肠。**结论:**高车前苷在全肠段均有不同程度的吸收,其吸收机制为被动扩散。

[关键词] 高车前苷; 油水分配系数; 在体肠灌注模型; 吸收

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2012)24-0193-05

[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20121012.0910.007.html>

[网络出版时间] 2012-10-12 9:10

[收稿日期] 20120619(003)

[基金项目] 江苏省中医药管理项目(HZ1016KY)

[第一作者] 孙启文,硕士研究生,从事生物药剂学研究

[通讯作者] * 方芸,主任药师,硕士生导师, Tel:025-83105677 , E-mail:njglfy@163.com

[13] Koop D R. Oxidative and reductive metabolism by cytochrome P450 2E1 [J]. FASEB J, 1992, 6 (2): 724.

[14] 田维毅,王庆学,王文佳,等. 葛根散对急性酒精性肝损伤小鼠肝微粒体 CYP450 含量及 CYP2E1 活性的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18 (4): 183.

[15] Lieber C S. Cytochrome P-4502E1: its physiological and pathological role [J]. Physiol Rev, 1997, 77 (2): 517.

[16] 武佰玲,刘萍,高月,等. 酸枣仁远志和桔梗水提液对大鼠肝 CYP450 酶活性及 mRNA 表达的调控作用 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17 (18): 235.

[17] Tassaneeyakul W, Veronese M E, Birkett D J, et al. Validation of 4-nitrophenol as an *in vitro* substrate probe for human liver CYP2E1 using cDNA expression and microsomal kinetic techniques [J]. Biochem Pharmacol, 1993, 46 (11): 1975.

[18] 周昆,朱桃桃,马志会,等. 乳香没药对细胞色素 P450 活性的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17 (22): 131.

[19] 姚珏成,倪健,韩婧,等. 黄芩提取物对细胞色素 P450 酶的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18 (2): 202.

[20] 王爱红,夏昭林. 细胞色素 P450 活性的测定方法 [J]. 中国工业医学杂志, 2003, 16 (6): 354.

[21] 杜瑜,王峰,朱荣华,等. HPLC-MS/ESI 同时测定人血浆中氯唑沙宗及其代谢物的浓度 [J]. 中国药杂志, 2007, 42 (13): 1011.

[22] 张玮芳,郁韵秋. 血浆氯唑沙宗的反相高效液相色谱法测定 [J]. 郑州大学学报:医学版, 2002, 37 (5): 660.

[23] 李玲,张远. 氯唑沙宗及其代谢物的 HPLC 测定方法和药代动力学研究 [J]. 药学学报, 1998, 33 (10): 731

[24] 齐双岩,金若敏,梅彩霞,等. 川楝子对大鼠肝细胞色素 P450 诱导作用的研究 [J]. 中药药理与临床, 2011, 27 (3): 62.

[25] Frye R F, Stiff D D. Determination of chlorzoxazone and 6-hydroxychlorzoxazone in human plasma and urine by high-performance liquid chromatography [J]. J Chromatogr B Biomed Appl, 1996, 686 (2): 291.

[责任编辑 邹晓翠]

Determination of Oil/Water Partition Coefficient and
Absorption Characteristics of Homoplantagin in Rat Intestine *in situ*

SUN Qi-wen¹, CHEN Jun², CHEN Ming-lei¹, FANG Yun^{3*}

(1. Nanjing Drum Tower Hospital Clinical College of Traditional Chinese and Western Medicine, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210029, China;
2. Pharmacy Section, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210046, China;
3. Department of Pharmacy, Affiliated Drum Tower Hospital of Nanjing University, Nanjing 210008, China)

[Abstract] **Objective:** To determine the oil/water partition coefficient of homoplantagin and to investigate its absorption characteristics in various intestinal segments in rats. **Method:** A HPLC (shake flask method) was established to determine *n*-octanol/water partition coefficient of homoplantagin in *n*-octanol (water and *n*-octanol) different pH solution; the intestinal absorption characteristics were detected by the *in situ* perfused rat intestinal model, the concentration of phenol red was determined by UV method while those of homoplantagin was analysed by HPLC method. **Result:** The allocation ratio of homoplantagin in octanol/water system was 18.07 ($\lg P = 1.26$) and the PH of buffer solution had no influence on its distribution coefficient. The K_a and P_{eff} of homoplantagin showed jejunum > duodenum > ileum > colon in four regions of intestine. The values of K_a and P_{eff} of different drug concentrations had no significant influence, furthermore, the values of K_a and P_{eff} of different intestines showed to be jejunum > duodenum > ileum > colon. **Conclusion:** Homoplantagin can be absorbed in whole intestinal segment, the absorption mechanism may be related to passive diffusion.

[Key words] homoplantagin; oil/water partition coefficient; *in situ* perfused rat intestinal model; absorption

中药荔枝草在《本草纲目》中记载为唇形科鼠尾草属植物荔枝草 *Salvia plebeia* R. Brown 的地上部分。该草性凉、性苦、辛,功能有清热、解毒、凉血、利尿。用于治疗咽喉肿痛、支气管炎、肾炎水肿等^[1]。现代药理研究表明其具有平喘、抑菌以及抗氧化等作用^[2]。荔枝草中主要含有二萜类、三萜类和黄酮类化合物,其中黄酮类化合物是主要活性成分之一。已有文献报道,高车前苷为其主要的黄酮成分,具有抗氧化、护肝、抑菌等作用^[3-4]。

药物的表观油水分配系数是确定药物能否有效透过生物膜从而发挥疗效的重要参数。研究药物的油水分配系数,有助于预测其在体内的药动学(ADME)性质^[5]。肠道是药物吸收的主要部位,研究药物的肠道吸收特性可以指导剂型选择,从而控制药物的溶出、释放部位以及在体内的滞留时间,从而提高生物利用度^[6]。本实验建立了摇瓶-液相色谱法,测定高车前苷的油水分配系数,预测其体内吸收情况,并通过大鼠单向在体肠灌注实验进行验证。

1 材料

1.1 仪器 Agilent 1100 高效液相色谱仪, Agilent

ChemStation 色谱工作站(美国安捷伦公司);岛津 UV-2450 型紫外分光光度计(日本岛津公司);TGL-20bR 型高速离心机(上海安亭科学仪器厂);雷磁 PHS-3C 型 PH 计(上海精密科学仪器有限公司);AG204 电子天平(日本岛津公司);HWS12 型恒温水浴锅(上海一恒科技有限公司);BT100-1F 型恒流蠕动泵(保定兰格恒流泵有限公司);DKZ 型恒温振荡水槽(上海精宏实验设备有限公司)。

1.2 试剂 高车前苷(实验室自制,HPLC 归一化法测定纯度为 98.2%);酚红(上海易利原装试剂专卖);水合氯醛(湖北和昌化工有限公司);甲醇为色谱纯,其他试剂均为分析纯。

1.3 动物 Sprague-Dawley 大鼠,雄性,体重为 280 ~ 300 g。购自浙江省实验动物中心,合格证号 SCXK(苏)2008-0033。

2 方法

2.1 高车前苷油水分配系数的测定

2.1.1 色谱条件 Agilent 1100; Agilent C₁₈-HC (2) 色谱柱 (250 mm × 4.6 mm, 5 μm);流动相甲醇:水:冰醋酸 (45:50:5);柱温 25 ℃;流速 0.8 mL·

min^{-1} ;进样量 $20\ \mu\text{L}$;检测波长为 $335\ \text{nm}$ 。

2.1.2 标准曲线的绘制 精密称取高车前苷 $10.9\ \text{mg}$,置于 $10\ \text{mL}$ 量瓶中,甲醇溶解并定容至刻度,配成 $1.09\ \text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 高车前苷储备液。精密吸取该储备液适量,分别用甲醇稀释,得质量浓度 $1.09, 2.18, 4.36, 8.72, 17.44, 34.88, 69.76\ \text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 的标准系列溶液,按照 **2.1.1** 项下色谱条件进样,以高车前苷的质量浓度 ($C, \text{g}\cdot\text{L}^{-1}$) 为横坐标,峰面积 (A) 为纵坐标进行线性回归,求得标准曲线方程。

2.1.3 油水分分配系数的测定 取适量高车前苷溶解于被水饱和的正辛醇中,制成药物的正辛醇溶液。精密量取该溶液 $5\ \text{mL}$ 置于锥形瓶中,再分别加入被正辛醇饱和的水、 $\text{pH}\ 1.2$ 的盐酸溶液, $\text{pH}\ 2.0, 3.0, 4.0, 5.0, 6.0, 6.8, 7.0, 7.4, 8.0$ 的磷酸盐缓冲液 $5\ \text{mL}$,放入恒温水浴振荡器中振荡 $24\ \text{h}$,温度保持在 $37\ ^\circ\text{C}$,静置后分离上层油相和下层水相,取油相 $12\ 000\ \text{r}\cdot\text{min}^{-1}$ 离心 $10\ \text{min}$ 后按照 **2.1.1** 项下进样;将药物的正辛醇溶液用甲醇适量稀释后进样。按照公式计算高车前苷的油水分分配系数:

$$P = \frac{\rho_w}{(\rho - \rho_w)}$$

上式中 P 为高车前苷的油水分分配系数; ρ 为高车前苷在正辛醇中的初始浓度; ρ_w 为药物分配平衡时在油相中测得的高车前苷浓度。

2.2 高车前苷在体肠吸收研究

2.2.1 溶液的配制 高车前苷储备液的配制:精密称取高车前苷 $13.6\ \text{mg}$,置于 $10\ \text{mL}$ 量瓶中,甲醇溶解并定容至刻度,配成 $1.36\ \text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 的储备液, $4\ ^\circ\text{C}$ 放置,备用。含酚红的 Krebs-Ringer 试液 (K-R 试液) 配制^[7]:称取 $\text{CaCl}_2\ 0.37\ \text{g}$,葡萄糖 $1.4\ \text{g}$,分别加少量蒸馏水使溶解,再称取酚红 $20\ \text{mg}$, $\text{NaCl}\ 7.8\ \text{g}$, $\text{KCl}\ 0.35\ \text{g}$, $\text{NaHCO}_3\ 1.37\ \text{g}$, $\text{NaH}_2\text{PO}_4\ 0.32\ \text{g}$, $\text{MgCl}_2\ 0.02\ \text{g}$,加蒸馏水溶解后与溶解的 CaCl_2 及葡萄糖混匀,蒸馏水定容至 $1\ \text{L}$ 。高车前苷灌流液的配制:精密称取高车前苷适量,加少量 DMSO 溶解,配成 $10\ \text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 的储备液。精密吸取该储备液适量,用含酚红的 K-R 试液稀释定容至 $200\ \text{mL}$,配制成质量浓度为 $5, 10, 20\ \text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 的供试液。

2.2.2 大鼠在体单向肠灌流实验 取禁食 (不禁水) $16\ \text{h}$ 的大鼠,称重, 10% 水合氯醛麻醉 ($3.4\ \text{mL}\cdot\text{kg}^{-1}$),沿腹中线打开腹腔,分离并截取约 $10\ \text{cm}$ 的十二指肠、空肠、回肠和结肠,于两端切口插管后手术线结扎,用预热至 $37\ ^\circ\text{C}$ 的生理盐水冲洗肠道中的内容物,再推注一定体积的空气排净生理盐水。4

个肠段插管完毕后用纱布覆盖住大鼠腹腔,并保持纱布的湿度,同时使用加热器保持大鼠的体温。实验时取不同浓度的供试液 (预热至 $37\ ^\circ\text{C}$) $200\ \text{mL}$,先以 $1.0\ \text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$ 的流速灌流 $10\ \text{min}$,再将流速调为 $0.2\ \text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$,预平衡 $30\ \text{min}$ 后,于 $30\sim 45, 45\sim 60, 60\sim 75, 75\sim 90, 90\sim 115, 115\sim 120\ \text{min}$ 时间段收集灌流液样品。空白肠灌流液:取 K-R 试液适量,按上述方法灌流,收集流出液,即得。取样品 $0.5\ \text{mL}$ 测定酚红浓度,其余样品经 $12\ 000\ \text{r}\cdot\text{min}^{-1}$ 离心 $10\ \text{min}$ 后按 **2.1.1** 色谱条件进样,测定峰面积,计算各个时间段灌流液样品中高车前苷的含量。最后剪取各个被灌流的肠段,测量肠内径以及长度。

实验考察的肠段区间各取 $10\ \text{cm}$,十二指肠段为距幽门 $1\ \text{cm}$ 处开始取 $10\ \text{cm}$;空肠段为距幽门 $15\ \text{cm}$ 处开始取 $10\ \text{cm}$;回肠段为盲肠上 $20\ \text{cm}$ 处开始取 $10\ \text{cm}$;结肠段为紧邻盲肠处开始取 $10\ \text{cm}$ 。

2.2.3 灌流液中酚红浓度的测定^[7] 取不含酚红的空白大鼠肠灌流液、含酚红的空白大鼠肠灌流液以及不含酚红的高车前苷灌流液各 $0.5\ \text{mL}$,加入 $1\ \text{mol}\cdot\text{L}^{-1}\ \text{NaOH}$ 溶液 $1\ \text{mL}$, K-R 试液 $3.5\ \text{mL}$,摇匀,于 $400\sim 700\ \text{nm}$ 扫描,确定测定波长及方法的专属性。采用 K-R 缓冲液配制含酚红 $10, 20, 30, 40, 50\ \text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 的系列标准液,分别吸取 $0.5\ \text{mL}$,加入 $1\ \text{mol}\cdot\text{L}^{-1}\ \text{NaOH}$ 溶液 $1\ \text{mL}$, K-R 试液 $3.5\ \text{mL}$,摇匀,测定吸光度 (A),以酚红质量浓度 ($C, \text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$) 对 A 进行线性回归,得标准曲线方程。取酚红质量浓度为 $10, 30, 50\ \text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 样品进样回收率试液。于不同时间点移取灌流液样品 $0.5\ \text{mL}$,加入 $1\ \text{mol}\cdot\text{L}^{-1}\ \text{NaOH}$ 溶液 $1\ \text{mL}$, K-R 试液 $3.5\ \text{mL}$,摇匀,测定 A ,代入标准曲线方程,计算酚红浓度。

2.2.4 灌流液中高车前苷浓度的测定 HPLC 色谱条件为 Agilent HC-C₁₈(2) 色谱柱 ($4.6\ \text{mm}\times 150\ \text{mm}, 5\ \mu\text{m}$);流动相为甲醇:水:冰醋酸 ($45:50:5$);流速 $0.8\ \text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$,柱温 $25\ ^\circ\text{C}$,检测波长 $335\ \text{nm}$,进样量 $20\ \mu\text{L}$ 。在上述色谱条件下,将空白、含药灌流液分别进样,考察方法的专属性。精密吸取高车前苷储备液,用适量的 K-R 液将其稀释为 $43.6, 21.8, 10.9, 5.45, 2.72, 1.36\ \text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 的系列标准溶液,按上述色谱条件进样,以质量浓度 ($C, \text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$) 对峰面积 (A) 进行线性回归,求得标准曲线方程。取质量浓度为 $43.6, 10.9, 1.36\ \text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 的对照品溶液,以 $1\ \text{d}$ 内测定同一样品 5 次的结果计算日内精密密度,以连续 $5\ \text{d}$ 测定同一样品的结果计算日内精密密度。

2.2.5 高车前苷在不同 pH 的 K-R 液中稳定性考察 用 1 mol·L⁻¹HCl 和 4 mol·L⁻¹ NaOH 溶液调节 pH,得到 pH 分别为 6.03,7.47,8.03 的 K-R 缓冲液,加入中浓度(10 mg·L⁻¹)高车前苷标准液适量,置于 37 ℃ 恒温水浴槽中,于 0,1,2,3 h 时间点取样并测定高车前苷的峰面积,计算降解残存百分率。

2.2.6 高车前苷在空白大鼠肠灌流液中稳定性考察 向 2.2.2 述 4 个肠道的空白肠灌流液中加入中浓度(10 mg·L⁻¹)高车前苷标准液适量,置于 37 ℃ 恒温水浴槽中,于 0,3 h 时间点取样并测定高车前苷的峰面积,计算其降解残存百分率。

2.2.7 数据分析^[7] 本文采用酚红法对灌流液的流入和流出的体积进行校正,消除其体积变化的影响。在体大鼠单向肠灌流实验中所测定的出口处的高车前苷的浓度用公式(1)校正;高车前苷的有效渗透系数 P_{eff} 用公式(2),吸收速率参数 K_a 用公式(3)计算:

$$C_{\text{out}}(\text{corrected}) = \frac{C_{\text{out}}PR_{\text{in}}}{PR_{\text{out}}} \tag{1}$$

$$P_{\text{eff}} = \frac{Q\ln(C_{\text{in}}/C_{\text{out}}(\text{corrected}))}{2\pi rL} \tag{2}$$

$$K_a = (1 - \frac{C_{\text{out}}(\text{corrected})}{C_{\text{in}}})Q/\pi r^2L \tag{3}$$

式中 $C_{\text{out}}(\text{corrected})$ 和 C_{out} 分别为出口处经校正后的高车前苷的浓度和实际测得的高车前苷的浓度; C_{in} 为灌流液中高车前苷的浓度; $PR_{\text{in}},PR_{\text{out}}$ 分别为入口处和出口处酚红的浓度; Q 为肠道灌流液的流速(0.2 mL·min⁻¹); L 和 r 分别为被灌流肠段的长度和半径(cm)。

实验数据用 SPSS 16.0 的 ANOVA 进行统计分析,数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示。采用 LSD 检验进行组间的两两比较。 $P < 0.05$ 为有统计学意义。

3 结果

3.1 高车前苷油水分分配系数的测定 高车前苷的标准曲线方程为 $A = 67.028C - 55.378, R = 0.999\ 1$ ($n = 7$)。结果表明,高车前苷在 1.09 ~ 69.76 g·mL⁻¹ 浓度和峰面积线性关系良好。高车前苷在正辛醇-水体系中的分配系数为 18.07($\lg P = 1.26$),在不同 pH 的溶液中表观油水分分配系数见图 1。由图可知,高车前苷在正辛醇-缓冲液体系中分配系数受溶液的 pH 影响不大。

3.2 灌流液中酚红浓度的测定 酚红的测定波长为 558 nm,肠灌流液中高车前苷对酚红的测定没有干扰。酚红的标准曲线方程为 $A = 0.018\ 1C + 0.051\ 3, r = 0.999\ 2$ ($n = 5$)。酚红在 10 ~ 50 mg·

• 196 •

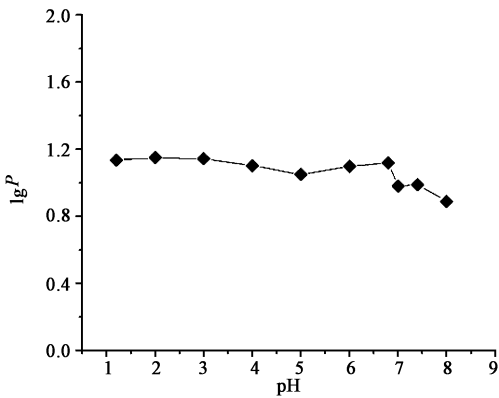


图 1 高车前苷在 37 ℃ 条件下正辛醇-缓冲液中的油水分分配系数

L⁻¹ 线性关系良好。平均回收率为 99.41%, RSD 0.98%。

3.3 灌流液中高车前苷的测定 空白肠灌流液对高车前苷的测定没有干扰,高车前苷的标准曲线方程为 $A = 67.837C + 0.342, r = 0.999\ 4$ ($n = 6$)。高车前苷在 1.36 ~ 43.6 mg·L⁻¹ 线性关系良好。质量浓度为 43.6,10.9,1.36 mg·L⁻¹ 的药液回收率均在 98% ~ 102% ($n = 5$)。日内、日间精密度良好, RSD 均小于 1.4% ($n = 5$)。

3.4 稳定性考察

3.4.1 高车前苷在不同 pH 的 K-R 液中稳定性考察 10 mg·L⁻¹ 高车前苷在不同 pH 的 K-R 液中稳定性见表 1。结果表明高车前苷在 pH 6.03,7.47,8.03 的 K-R 液中均较为稳定。

表 1 不同 pH 对高车前苷在 K-R 液中稳定性的影响

pH	高车前苷/%		
	1 h	2 h	3 h
6.03	97.12 ± 1.02	100.89 ± 1.37	102.32 ± 1.12
7.47	97.65 ± 1.01	104.72 ± 1.36	95.67 ± 3.67
8.03	99.26 ± 1.94	100.86 ± 2.51	97.51 ± 2.03

3.4.2 高车前苷在空白大鼠肠灌流液中稳定性考察 10 mg·L⁻¹ 高车前苷在不同肠段的空白大鼠肠灌流液中的稳定性见表 2。结果表明 3 h 内高车前苷在不同肠段的灌流液中稳定,因此可以排除药物因肠道理化环境等因素及循环装置对药物吸附性的影响。

表 2 高车前苷在空白大鼠各肠段灌流液中的稳定性 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

肠段	3 h 高车前苷/%
十二指肠	94.74 ± 3.77
空肠	93.23 ± 1.35
回肠	95.80 ± 5.92
结肠	96.70 ± 5.13

3.5 浓度对高车前苷肠吸收的影响 将药物各浓度吸收参数进行 ANOVA 分析。结果显示,在实验浓度范围内高车前苷在大鼠全肠段的吸收无显著性差异($P>0.05$),说明在 $5\sim20\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 内高车前苷的吸收不存在自身浓度抑制作用,提示药物在肠黏膜的转运可能是被动扩散过程。见表 3。

3.6 高车前苷在不同肠段的吸收 在中浓度下,高车前苷在整个肠段均有吸收,在各肠段的 P_{eff} 和 K_a 依次为空肠>十二指肠>回肠>结肠,其中高车前苷在结肠段的吸收与其他肠段之间存在显著性差异($P<0.05$),均小于其他肠段;空肠与回肠之间也存在差异($P<0.05$)。见表 3。

表 3 不同浓度的高车前苷在大鼠不同肠段的吸收($\bar{x}\pm s,n=5$)

浓度/ $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$	参数	十二指肠	空肠	回肠	结肠
5	$K_a\times10^{-3}/\text{s}^{-1}$	0.542 ± 0.161	0.751 ± 0.215	$0.475\pm0.108^{1)}$	$0.214\pm0.089^{2)}$
	$P_{\text{eff}}\times10^{-4}/\text{cm}\cdot\text{s}^{-1}$	0.422 ± 0.171	0.354 ± 0.161	0.540 ± 0.215	$0.259\pm0.092^{2)}$
10	$K_a\times10^{-3}/\text{s}^{-1}$	0.643 ± 0.190	0.815 ± 0.263	$0.602\pm0.114^{1)}$	$0.252\pm0.114^{2)}$
	$P_{\text{eff}}\times10^{-4}/\text{cm}\cdot\text{s}^{-1}$	0.474 ± 0.148	0.383 ± 0.089	$0.607\pm0.179^{1)}$	$0.264\pm0.107^{2)}$
20	$K_a\times10^{-3}/\text{s}^{-1}$	0.753 ± 0.222	0.954 ± 0.383	$0.547\pm0.251^{1)}$	$0.380\pm0.113^{2)}$
	$P_{\text{eff}}\times10^{-4}/\text{cm}\cdot\text{s}^{-1}$	0.512 ± 0.162	0.421 ± 0.105	$0.687\pm0.118^{1)}$	$0.298\pm0.118^{2)}$

注:与空肠段比较¹⁾ $P<0.05$;与十二指肠、空肠、回肠段比较²⁾ $P<0.05$ 。

4 讨论

油水分配系数 P 是表达药物在吸收阶段的跨膜吸收能力的一种参数。过低的 P 值($\lg P<-2$),化合物不能穿过脂质膜;而过高的 P 值($\lg P>3$),化合物因为脂溶性强而难以从细胞另一侧的膜释放出来。因此药物的最佳 P 值在 $1<P<2^{[8]}$ 。本实验测得高车前苷的油水分配系数 $\lg P$ 值为 1.26,表明其透过生物膜的性能较好。此外,高车前苷在胃肠道 pH 范围内的 $\lg P$ 值较接近,推测可能在整个胃肠道均有较好的吸收。

小肠吸收的过程中,不仅吸收药物也吸收水分,故不能用直接计算药物浓度的方法计算剩余药量。因此选择在肠道 pH 条件下不被肠道吸收的酚红来标定灌流液的体积,进而更为准确地计算剩余药量^[7]。

根据文献报道,当某化合物在大鼠平均 P_{eff} 小于 $0.03\times10^{-4}\text{ cm}\cdot\text{s}^{-1}$ 或大于 $0.2\times10^{-4}\text{ cm}\cdot\text{s}^{-1}$ 时,可以预测该化合物在人体内分别为吸收差或吸收完全^[9]。由实验结果可知,高车前苷属于高渗透性药物,且在整个肠段均有较好的吸收,验证了油水分配系数测定结果的推测。此外,其在整个肠段的吸收无自身浓度抑制现象,提示可能以被动扩散机制进入体循环。

[参考文献]

[1] 付永霞. 论荔枝草中黄酮类化学成分[J]. 中国实用医药,2010,5(10): 251.

[2] 沈建飞. 荔枝草的药理作用研究进展[J]. 中国中医药现代远程教育,2008,6(12): 1626.

[3] Jin X F, Lu Y H, Wei D Z, et al. Chemical fingerprint and quantitative analysis of Salvia plebeian R. Br. by high-performance liquid chromatography [J]. J Pharm Biomed Anal, 2008, 48:100.

[4] Qu XJ, Xia X, Wang Y S, et al. Protective effects of Salvia plebeian compound homoplantagin in on hepatocyte injury[J]. Food Chem Toxicol, 2009, 47:1710.

[5] 姚媛,廖琼峰,曾丽英,等. 穿心莲内酯和脱水穿心莲内酯表观油水分配系数的测定及 PH 值对其的影响[J]. 中药材,2009,32(10): 1610.

[6] 林文惠,朱春燕,陈卫,等. 葛根黄酮在大鼠肠道的吸收动力学研究[J]. 中国中药杂志,2008,33(2): 164.

[7] 杜秋,狄留庆,单进军,等. 在体单向肠灌流模型研究瑞香素的大鼠肠吸收特性[J]. 药理学学报,2009,44(8):922.

[8] 雷公藤甲素表观油水分配系数的测定及其对吸收预测的研究[J]. 中国药理学杂志,2009,44(20):1560.

[9] Fagerholm U, Johansson M, Lennernas H. Comparison between permeability coefficients in rats and human jejunum [J]. Pharm Res, 1996, 13:336.

[责任编辑 聂淑琴]