

欧前胡素的药代动力学研究进展

张娟 潘颖 东磊磊

(河北医科大学第三医院药剂科 河北 石家庄 050051)

摘要: 欧前胡素属于 6, 7-呋喃香豆素类化合物, 主要存在于伞形科、毛茛科和芸香科等科属植物, 尤以伞形科植物最多。近年有大量研究证明, 欧前胡素具有呋喃香豆素类化合物大部分的药理作用, 比如抗炎、心血管作用、保护神经系统和抗癌作用等, 另外, 已经有许多欧前胡素治疗某些疾病的专利申请得到批准。由于欧前胡素广泛的药理作用以及巨大的新药开发潜力, 该化合物能否开发为新药成为研究的重点, 因此, 欧前胡素的药代动力学研究越来越受到重视, 研究结果为欧前胡素能否被临床开发提供理论支持。笔者查阅了研究欧前胡素药代动力学相关的相关文献, 以欧前胡素药代动力学研究结果及分析时采用的检测方法为重点进行总结, 期望为广大的科研者提供可以思路, 为其是否可被临床开发提供有益参考。

关键词: 欧前胡素; 药代动力学; 液质联用技术; 高效液相技术

[中图分类号] R917

1 药代动力学结果

1.1 化合物单体灌胃

张笑恺等^[1]将欧前胡素(20 mg/kg, 溶于 0.3% CMC-Na)口服给药后, 在大鼠体内药动学过程符合二室模型, 作者首次对欧前胡素在 SD 大鼠各主要器官的动态分布进行了研究, 结果表明欧前胡素口服给药后, 能迅速分布到各个器官, 其中肝脏含量最高, 说明欧前胡素主要在肝中进行代谢。另外, 该研究还首次发现欧前胡素在生殖器官子宫和卵巢也有较高分布, 这可能为白芷治疗妇科疾病物质基础研究提供部分依据。郑辉等^[2]分别灌胃和静脉给予大鼠含欧前胡素和异欧前胡素剂量分别为 30 mg/kg 和 20 mg/kg 的混合溶液, 并将两种方式的药代动力学特征进行比较, 欧前胡素与异欧前胡素消除速率常数差异不明显, 表明欧前胡素与异欧前胡素的消除与给药途径没有明显的关系。灌胃给药后欧前胡素和异欧前胡素的生物利用度较低(<10%), 表明欧前胡素与异欧前胡素在肝及胃肠道中消除快, 首先消除显著, 致使进入血液循环的药量较少。Juan Zhang^[3]灌胃大鼠欧前胡素后, 检测大鼠血浆中欧前胡素及其代谢物花椒毒酚, 采用非房室模型计算欧前胡素的药动学参数, 结果显示, 欧前胡素和花椒毒酚的 $t_{1/2}$ 分别是 7.9 h 和 9.13 h, 大鼠口服欧前胡素以后吸收迅速, 在 1.01 h 即达到最大浓度。大鼠口服欧前胡素 5 min 后即可检测到花椒毒酚, 并且在两个 2 h 内迅速增多, 在 4 h 达到最大浓度, 这说明欧前胡素被吸收后迅速被代谢为花椒毒酚, 而花椒毒酚在大鼠体内代谢速率也较快。将欧前胡素灌胃大鼠后, 尿液中的欧前胡素和花椒毒酚也被测定^[4]。

1.2 中药提取物灌胃

陈丹霞等^[5]采用非房室模型法分析了蛇床子提取物在大鼠体内的药动学过程, 大鼠口服蛇床子提取物后, 欧前胡素在大鼠体内的 t_{max} 为 (2.03 ± 0.34) , C_{max} 为 (7.03 ± 1.27) , $t_{1/2}$ 为 (2.27 ± 0.55) 。由于给药方式、取血时间点和考察时间范围不同, 所以 $t_{1/2}$ 、血浆浓度-时间曲线(AUC)与以往文献不具有可比性。另外, 在整个配制过程中, 欧前胡素应注意避光, 以免受光分解, 影响分析的准确性药动学数据和以往的研究。Zhang You-Bo^[6]对大鼠口服白芷后欧前胡素等 14 种香豆素物质的组织分布进行了研究, 本研究结果表明, 这 14 种香豆素迅速分布于大鼠组织中, 经口服后可在所有选定的组织中检测到。香豆素在肾、肝、胃组织中的浓度明显升高, 在睾丸、大脑和肌肉组织中的浓度明显降低。作为药代动力学行为的重要组成部分, 大鼠口服白芷后多种香豆素在大鼠体内的组织分布, 为更好地评价白芷在体内的代谢和处置过程提供了重要的依据。Hwang Youn-Hwan^[7]建立了灵敏快速的 UPLC/MS/MS 方法用于测定在正常大鼠和结肠炎大鼠体内氧化前胡素、欧前胡素和异欧前胡素的血浆浓度, 并且用于他们的药代动力学研究。研究表明, 在结肠炎大鼠中, 欧前胡素和异欧前胡素达到峰值浓度 t_{max} 的时间明显延迟($p < 0.05$)。与正常大鼠相比, 所有呋喃香豆素的峰值血浆浓度(C_{max})

较低, 平均停留时间较长($p < 0.05$)。血浆浓度-时间曲线下面积和消除半衰期无显著差异。因此, 延迟的 t_{max} 和降低的 C_{max} 在不影响消除半衰期的情况下, 可能是药物吸收阶段大肠杆菌相关的改变。因此, 白芷的处方和使用在结肠炎患者中应得到更多的关注。Yan-xu Chang 等^[8]同时测定了灌胃白芷提取物后大鼠血浆中的东莨菪亭、补骨脂素、佛手柑内酯、花椒毒酚、二氢山芹醇乙酸酯、IM、王草素和 ISOIM, 并对其药代动力学做了研究, 结果显示欧前胡素和异欧前胡素在大鼠体内吸收较快, 这与同年 Wan Lili 等^[9]在灌胃小鼠独活后的药代动力学结果相同。Sicen Wang^[10]将白芷提取物灌胃给予 SD 大鼠, 使用气象-质谱进行检测, 考察 IM 的药代动力学特征, 实验结果显示 IM 的药代动力学符合二室模型。此外, 作者还比较了 IM 与 SD 大鼠、人血浆蛋白和人血清白蛋白的血浆蛋白结合率, 结果显示, IM 与大鼠和人血浆蛋白结合率高于人血清白蛋白的蛋白结合率。John Teye Azietaku 等^[11]将羌活提取物灌胃大鼠后, 欧前胡素在大鼠体内吸收迅速, 在 2 h 内达到浓度高峰, 而后, 从大鼠胆汁中缓慢排泄、从尿液和粪便中在 72 h 内排泄完全, 从排泄比例来看, 欧前胡素的主要排泄途径是粪便。

1.3 药物剂型灌胃

潘京京等^[12]在研究中制备了欧前胡素亲水凝胶缓释骨架片, 家兔分别口服普通制剂和缓释制剂, 实验采用灵敏度高的气质联用技术测定方法, 结果显示缓释制剂在兔体内达峰浓度较低, 达峰时间延迟且吸收较普通制剂缓慢, 生物利用度与普通制剂无显著性差异。此缓释制剂在比格犬体内的药动学正在研究中, 而是否在人体内有相同的缓释效果还有待进一步的药物动力学研究。Wang Yuanji^[13]建立了高效液相方法, 测定白鸽胶囊灌胃正常大鼠和大脑中动脉闭塞(MCAO)大鼠后血浆中欧前胡素、异欧前胡素、葛根素和黄豆苷元的含量。结果显示, 欧前胡素和异欧前胡素在 MCAO 大鼠血液中的含量高于正常大鼠的血液含量, 且可以保持恒定的含量持续 10 个小时。刘严宏^[14]建立了灵敏度高、专属性好的液质联用技术法用于测定犬血浆中延胡索乙素和欧前胡素, 并应用于口服给药元胡止痛片后 Beagle 犬的药动学研究。结果显示, 元胡止痛片给药后, 犬体内延胡索乙素的 t_{max} 为 1.08h, C_{max} 为 48.70ng/mL, AUC_{0-4} 为 170.0 h · ng/mL, $t_{1/2}$ 为 7.71 h。Ping Wang^[15]测定了灌胃大鼠延胡和白芷后的生物碱和香豆素化合物的含量, 研究结果表明, 延胡和白芷联合给药降低三种香豆素成分的 AUC, 这可能为临床联合给药作为 YZP 制剂提供科学依据, 从而提高其疗效, 降低毒性。欧前胡素和异欧前胡素的 AUC 值在口服白芷后 3 小时预测, 理论值与观察到的实验值的偏倚率分别为 0.61%~11.4%, 平均偏倚率分别为 5.8% 和 8.0%。该研究使用电脑模拟模型进行预测, 结果预示了计算预测值与实验值之间的偏倚, 该模型为中药药代动力学预测提供了一种可行的方法。

1.4 注射给药

多巴胺-9805 (DA-9805) 是一种新型的植物抗帕金森药物候选剂, 由柴胡根、芍药根、白芷根的乙醇提取物配制而成, 柴胡皂苷、丹皮酚和欧前胡素是 DA-9805 在血浆中的三种代谢物。Kwon Mi Hye^[16]研究了单独静脉注射和口服给药三种化合物后在大鼠体内的药动学和脑分布特征, 研究证明在静脉给药后, AUC 下都有更大的剂量归一化区域, 且在高剂量时清除速度更慢。在口服给药时, 欧前胡素的吸收在服用 DA-9805 后出现延迟, 该结果进一步了解了欧前胡素在大鼠体内的综合特性。Lu Wang^[17]灌胃给予比格犬欧前胡素后, 考察其血浆内欧前胡素及其代谢物羟基化欧前胡素和氧化欧前胡素 (IME) 的药代动力学特征, 研究结果显示, 欧前胡素和 IME 在雄性比格犬体内比在雌性比格犬体内的曲线下面积和清除率高得多, 但 IME 在雄性和雌性犬体内的代谢常数差异不大。Gang Zhao 等^[18]初次研究了口服和静脉注射欧前胡素后的药代动力学和生物利用度研究, 结果表明, 欧前胡素的两相代谢物为花椒毒酚和独活素, 活性成分的药代动力学研究 代谢物正在进行中。欧前胡素的体外蛋白结合率为 90.1% 和 92.6% 血浆浓度分别为 1.0 和 50.0 $\mu\text{g/ml}$ 。

2. 总结与展望

为了便于进一步将欧前胡素的临床研究提上日程, 本文将近年来对于欧前胡素的药代动力学研究及其检测方法进行了总结, 望可以为以后找到更合适的药代动力学检测方法及特征提供基础。

综上所述, 欧前胡素具有广阔的研究空间, 期待通过进一步挖掘其药理作用, 明确其治疗相关疾病的关键作用靶点, 为其早日实现临床应用提供坚实的理论依据。

参考文献:

- [1] 张笑恺, 曹蔚, 谢艳华, 等. 欧前胡素在大鼠体内的药动学与组织分布研究[J]. 中国药房, 2013, 24 (3): 216-219.
- [2] 郑辉, 谷道宗, 蒋宝安, 等. 高效液相色谱法测定大鼠血浆中欧前胡素与异欧前胡素的浓度及药动学研究[J]. 中国医院药学杂志, 2017, 37 (17): 1692-1696.
- [3] Juan Zhang, Min Zhang, Shan Fu, et al. Simultaneous determination of Imperatorin and its metabolite xanthotoxin in rat plasma by using HPLC - ESI-MS coupled with hollow fiber liquid phase microextraction[J]. Journal of Chromatography B, 2014, 50 (11): 185-192.
- [4] Lien Ngo, Phuong Tran, Seong-Ho Ham, et al. Simultaneous determination of Imperatorin and its metabolite xanthotoxin in rat plasma and urine by LC - MS/MS and its application to pharmacokinetic studies[J]. Journal of Chromatography B, 2017, 1044-1045 (15): 30-38.
- [5] 陈丹霞, 何志高, 金丽, 等. RP-HPLC 法测定大鼠血浆中香柑内酯、欧前胡素和蛇床子素及其药动学研究[J]. 中国药房, 2013, 47 (24): 4433-4435.
- [6] Zhang You-Bo, Deng Gai-Gai, Wang Tian-Xia, et al. Tissue distribution study of Angelica dahurica cv. Yubaizhi in rat by ultra-performance liquid chromatography with tandem mass spectrometry[J]. Journal of pharmaceutical and biomedical analysis, 2019, 174 (10): 43-49.
- [7] Youn-Hwan Hwang, Hye Jin Yang, Jin Yeul Ma, et al. Simultaneous Determination of Three Furanocoumarins by UPLC/MS/MS: Application to Pharmacokinetic Study of Angelica dahurica Radix after Oral Administration to Normal and Experimental

Colitis-Induced Rats[J]. Molecules, 2017, 22(3): 416-427.

[8] Yan-xu Chang, Qiu-Hong Zhang, Jin Li, et al. Simultaneous determination of scopoletin, psoralen, bergapten, xanthotoxin, columbianetin acetate, imperatorin, osthole and isoimperatorin in rat plasma by LC - MS/MS for pharmacokinetic studies following oral administration of Radix Angelicae Pubescentis extract[J]. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 2013, (77): 71-75.

[9] Wan Lili, Sun Yehong, Yu Qi, et al. In vitro permeability analysis, pharmacokinetic and brain distribution study in mice of Imperatorin, Isoimperatorin and cnidilin in Radix Angelicae Dahuricae[J]. Fitoterapia, 2013, 85, 144-153.

[10] Sicen Wang, Qinhua Chen, Lan Wang. Development and Validation of a Gas Chromatography-Mass Spectrometry Method for the Determination of Imperatorin in Rat Plasma and Tissue: Application to Study Its Pharmacokinetics[J]. Analytical Sciences, 2009, (25): 869-873.

[11] John Teye Azieta, Xie-an Yu, Jin Li, et al. Simultaneous Determination of Bergapten, Imperatorin, Notopterol, and Isoimperatorin in Rat Plasma by High Performance Liquid Chromatography with Fluorescence Detection and Its Application to Pharmacokinetic and Excretion Study after Oral Administration of Notopterium incisum Extract[J]. International Journal of Analytical Chemistry, 2016, (2016): 1-9.

[12] 潘京京, 吴培培, 李汉文, 等. 欧前胡素缓释片的制备及家兔血浆药动学研究[J]. 西安交通大学学报 (医学版), 2010, 31 (5): 584-587.

[13] Yuanji Wang, Nan Wang, Lei Wu, et al. Simultaneous determination of four components in Baige capsule by HPLC: application to pharmacokinetics and tissue distribution of normal and middle cerebral artery occlusion rats[J]. Biomedical chromatography, 2014, 28(4): 541-547.

[14] 刘严宏, 刘延平, 耿雅杰, 等. LC-MS/MS 法同时测定犬血浆中延胡索乙素和欧前胡素及其在元胡止痛片药动学研究中的应用[J]. 中草药, 2016, 47 (15): 2668-2675.

[15] Ping Wang, Ke Li, Ye Tao, et al. TCM-ADMEpred: A Novel Strategy for Poly-Pharmacokinetics Prediction of Traditional Chinese Medicine Based on Single Constituent Pharmacokinetics, Structural Similarity, and Mathematical Modeling[J]. Journal of Ethnopharmacology, 2019, 236(23): 277-287.

[16] Kwon Mi Hye, Jeong Jin Seok, Ryu Jayoung, et al. Pharmacokinetics and Brain Distribution of the Active Components of DA-9805, Saikosaponin A, Paeonol, and Imperatorin in Rats[J]. Pharmaceutics, 2018, 10 (3): 133-140.

[17] Lu Wang, Wen Lu, Qi Shen, et al. Simultaneous determination of Imperatorin and its 2 metabolites in dog plasma by using liquid chromatography - tandem mass spectrometry[J]. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 2012, 70: 640-646.

[18] Gang Zhao, Cheng Peng, Wei Du, et al. Simultaneous determination of imperatorin and its metabolites in vitro and in vivo by a GC-MS method: application to a bioavailability and protein binding ability study in rat plasma[J]. Biomedical Chromatography, 2014, (28): 947-956.