

张青, 李梦婷, 李梅, 等. 杜仲提取物多次给药后在正常大鼠和 SHR 模型体内的药动学比较研究 [J]. 中国比较医学杂志, 2022, 32(1): 41-47.

Zhang Q, Li MT, Li M, et al. Pharmacokinetic comparison of active components in an *Eucommia ulmoides* extract by multiple administrations between normal and spontaneously hypertensive rats [J]. Chin J Comp Med, 2022, 32(1): 41-47.

doi: 10. 3969/j.issn.1671-7856. 2022. 01. 005

杜仲提取物多次给药后在正常大鼠和 SHR 模型体内的药动学比较研究

张 青¹, 李梦婷¹, 李 梅¹, 鲍红松¹, 黄 勇¹, 郑 林¹, 李月婷¹, 陈颖², 巩仔鹏^{1*}

(1. 贵州医科大学贵州省药物制剂重点实验室 民族药与中药开发应用教育部工程研究中心 药学院, 贵阳 550004;

2. 中国中医科学院中药研究所, 北京 100700)

【摘要】 目的 研究杜仲提取物多次给药后松脂醇二葡萄糖苷((+)-pinoresinol di-O-β-D-glucopyranoside, PDG)、京尼平苷酸(genipinic acid, GA)、绿原酸(chlorogenic acid, CA)、原儿茶酸(protocatechuic acid, PCA)、新绿原酸(neochlorogenic acid, NCA)、隐绿原酸(cryptochlorogenic acid, CCA)和松脂醇单葡萄糖苷((+)-pinoresinol 4'-O-β-D-glucopyranoside, PG) 7 个活性成分在正常大鼠和自发性高血压大鼠机体内的药代动力学差异。**方法** 采用正常大鼠和自发性高血压大鼠为实验对象, 以 5.4 g/kg 的给药剂量灌胃杜仲提取物, 每天 1 次, 连续 7 d, 比较杜仲提取物中的 7 个活性成分在正常大鼠与 SHR 模型体内的药代动力学和组织蓄积情况差异。**结果** 药代动力学研究结果发现, CCA 和 NCA 在 SHR 模型体内的药动学参数与正常组比较无明显差异。在 SHR 模型组体内 PDG 的 $T_{1/2}$ 为正常组的 0.26 倍; GA 的 $T_{1/2}$ 、 T_{max} 、 AUC_{0-4} 在 SHR 模型组中分别为正常组的 2.20、0.04、0.50 倍; PG 在 SHR 模型组体内的 $T_{1/2}$ 为正常组的 0.55 倍; PCA 在 SHR 模型组内的 $T_{1/2}$ 为正常组的 2.04 倍; CA 的 $T_{1/2}$ 、 AUC_{0-4} 分别为正常组的 1.93、0.64 倍。蓄积实验结果发现, GA 等 7 种活性成分主要分布在胃、小肠、心、肝和肺中。除 CCA 外, CA、NCA、PCA、GA、PDG 和 PG 在 SHR 模型体内与正常组相比, 含量存在显著差异的组织器官数量分别为 2~7 个不等。**结论** 自发性高血压病理状态下的机体能够显著改变杜仲降压活性成分在血浆中药动学行为以及组织中的蓄积情况, 而对于需要长期服药的高血压患者而言, 药物在体内的药动学行为尤为重要, 本研究可为杜仲在临床上的长期使用剂量调整提供一定的参考。

【关键词】 自发性高血压大鼠; 杜仲提取物; 药代动力学; 松脂醇二葡萄糖苷

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2022) 01-0041-07

Pharmacokinetic comparison of active components in an *Eucommia ulmoides* extract by multiple administrations between normal and spontaneously hypertensive rats

ZHANG Qing¹, LI Mengting¹, LI Mei¹, BAO Hongsong¹, HUANG Yong¹, ZHENG Lin¹, LI Yueting¹,
CHEN Ying², GONG Zipeng^{1*}

(1. Guizhou Medical University Guizhou Provincial Key Laboratory of Pharmaceutics, Guizhou Provincial Engineering Research Center for the Development and Application of Ethnic Medicine and TCM, School of Pharmacy, Guiyang 550004, China.

2. Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700)

【基金项目】 国家自然科学基金资助项目(81703661, 81560683, 82160789); 国家大学生创新创业计划项目(202010660023)。

【作者简介】 张青(1997—), 女, 硕士研究生, 研究方向: 中药药代动力学研究。E-mail: 3034997930@qq.com

【通信作者】 巩仔鹏(1985—), 男, 博士, 教授, 博士生导师, 研究方向: 中药药代动力学及其 PK-PD 结合模型研究。

E-mail: gzp4012607@126.com

【Abstract】 Objective To investigate differences in pharmacokinetics and accumulation of seven bioactive constituents, namely (+)-pinoresinol di-O- β -D-glucopyranoside (PDG), genipinic acid (GA), chlorogenic acid (CA), protocatechuic acid (PCA), neochlorogenic acid (NCA), cryptochlorogenic acid (CCA) and (+)-pinoresinol 4'-O- β -D-glucopyranoside (PG) in *Eucommia ulmoides* after multiple intragastric administrations between normal rats and spontaneously hypertensive rats (SHRs). **Methods** Normal rats and SHRs received intragastric *Eucommia ulmoides* extract at a dose of 5.4 g/(kg·d) for 7 consecutive days. Then, the pharmacokinetic parameters and tissue distribution were compared between normal rats and SHRs. **Results** Pharmacokinetic tests showed no obvious differences in all pharmacokinetic parameters of NCA and CCA between normal and model groups. The $T_{1/2}$ value of PDG in SHRs was 0.26 times that of normal rats. In model group, the $T_{1/2}$, T_{max} and AUC_{0-4} of GA were 2.20, 0.04 and 0.50 times those of normal group, respectively. For model group, the $T_{1/2}$ value of PG was 0.55 times that of normal group. Compared with normal rats, the $T_{1/2}$ of PCA in SHRs was increased by 2.04 times. The $T_{1/2}$ and AUC_{0-4} of CA in SHRs were 1.93 and 0.64 times of normal rats, respectively. Accumulation analysis showed that all representative active components were mainly distributed in the stomach, intestines, heart, liver and lungs. Except for CCA, the contents of the others in SHRs presented notable differences in tissues of two to seven compared with normal group. **Conclusions** The pharmacokinetics and accumulation of active anti-hypertensive components in *Eucommia ulmoides* extract after multiple administrations in rats were influenced remarkably by the pathological state of spontaneous hypertension. Moreover, it is important to learn about the pharmacokinetic characteristics of drugs for those who suffer from hypertension and need to take medicine persistently. This study provides a reference for clinical dosage adjustment of *Eucommia ulmoides* when used long-term.

【Keywords】 spontaneously hypertensive rats; *Eucommia ulmoides*; pharmacokinetics; (+)-pinoresinol di-O- β -D-glucopyranoside

杜仲为被子门杜仲科 (*Eucommiaceae*) 杜仲属 (*Eucommia*) 植物杜仲 (*Eucommia ulmoides* Olive.) 的干燥树皮, 其在我国已拥有悠久的用药历史。据报道, 杜仲的主要活性成分包括木脂素类、环烯醚萜类、苯丙素类和黄酮类, 并且木脂素类中的松脂醇二葡萄糖苷, 环烯醚萜类中的京尼平苷酸、京尼平苷和桃叶珊瑚苷, 苯丙素类中的绿原酸等成分都具有较好的血管舒张作用^[1-2]。各成分降压机制主要与维持 NO 系统的平衡, 进而保护内皮细胞功能、拮抗 Ca^{2+} 通道、抑制肾素-血管紧张素-醛固酮以及作用血管平滑肌等有关^[3]。目前关于杜仲活性成分的药代动力学研究依然很欠缺, 本研究基于其降压活性成分经多次给药后在正常和自发性高血压大鼠 (spontaneously hypertensive rats, SHRs) 模型体内的蓄积情况进行考察, 以期对杜仲药材的临床长期合理安全使用提供一定的参考依据。

药物的组织分布常用于评价药物的靶向性和判断药物在体内蓄积的有无以及程度, 其主要受到药物性质和机体状况两个因素的影响^[4], 这些因素将导致药物的组织分布差异, 最终影响到药物疗效。对于需多次长期用药的慢性疾病, 药物的蓄积和毒副作用等安全性问题不容小觑, 因此药物蓄积的研究显得至关重要。

课题组前期通过调研发现杜仲潜在的降压活

性成分主要包括松脂醇二葡萄糖苷 (PDG)、松脂醇单葡萄糖苷 (PG)、京尼平苷酸 (GA)、原儿茶酸 (PCA)、绿原酸 (CA)、新绿原酸 (NCA)、隐绿原酸 (CCA) 等。因此本实验选用 Wistar 大鼠与 SHR 模型, 通过多次灌胃给予杜仲提取物后研究上述 7 种降压活性成分在生理和自发性高血压病理状态下大鼠体内的药动学行为, 通过比较京尼平苷酸等 7 个代表成分在正常大鼠和 SHR 模型体内的药动学和蓄积差异, 初步探究自发性高血压对杜仲提取物药动学和蓄积情况的影响, 以期为指导杜仲在临床上对于治疗原发性高血压长期合理安全用药的方案设计提供一定的参考依据。

1 材料和方法

1.1 实验动物

SPF 级健康 Wistar 大鼠与 SHR 模型各 6 只, 雄性, 周龄 7~9 周, 体重 (275±25) g, 由北京维通利华实验动物技术有限公司提供 [SCXK (京) 2016-0006], 饲养于贵州医科大学实验动物中心 [SYXK (黔) 2018-001]。实验经贵州医科大学实验动物伦理委员会批准 (1702077), 遵循 3R 原则。

饲养条件: 购入的大鼠进入动物房后, 按每笼 6 只分装饲养管理, 以标准饲料喂养并每天更换新鲜纯净水。动物房光照充足, 通风良好, 室温 18℃ ~

25℃,相对湿度 50%~70%,动物饲养室按常规要求定期消毒。

1.2 主要试剂与仪器

杜仲药材购于贵阳市药材公司,由贵州医科大学药学院药用植物与生药学教研室刘春花副教授鉴定为杜仲科植物杜仲 *Eucommia ulmoides* Oliv. 的干燥树皮。松脂醇二葡萄糖苷(PDG)、京尼平苷酸(GA)、绿原酸(CA)、原儿茶酸(PCA)、葛根素对照品(中国食品药品检定研究院,批号分别为 111537-201204、111828-201403、110753-201415、110809-201205、110752-201514,纯度分别 $\geq 90.9\%$ 、 $\geq 94.6\%$ 、 $\geq 96.2\%$ 、 $\geq 99.9\%$ 、 $\geq 95.5\%$);新绿原酸(NCA)、隐绿原酸(CCA)对照品(四川维克奇生物科技有限公司,批号分别为 160318、160304,纯度均 $\geq 98\%$);松脂醇单葡萄糖苷(PG)对照品(上海源叶生物科技有限公司,批号 P09J7F8760,纯度 $\geq 98\%$);甲醇(天津市科密欧化学试剂有限公司,色谱纯);乙腈(德国 Merck 公司,色谱纯);甲酸(北京迪科马科技有限公司,批号为 6040672);实验用水为屈臣氏纯净水。

UPLC Xevo TQ-S 型超高效液相三重四级杆质谱联用仪(ACQUITY UPLC I-Class 系统,MassLynx 质谱工作站,美国沃特世公司);低温高速离心机(Allegra X-30 R,美国贝克曼公司);大鼠无创血压计(美国);超声波清洗器(KQ-300DE,昆山市超声仪器有限公司);氮气吹干仪装置(MTN-2800D,天津奥特塞恩斯仪器有限公司);多管涡旋振荡器(VX-III,北京踏锦科技有限公司);万分之一电子天平(EL204,上海 METTLER TOLEDO 公司),玻璃匀浆器(上海垒固仪器有限公司)。

1.3 方法

1.3.1 大鼠血压的测定

实验前对所购买的 SHR 模型进行血压测定,选取合格的大鼠进行本部分的实验(大鼠的 3 次收缩压值的平均值 ≥ 150 mmHg 为合格标准)。测压方法:测压前将随机选取的 SHR 模型置于 37℃ 预热箱中 10 min,之后用 MRBP 无创血压计测定大鼠尾动脉收缩压(SBP),记录大鼠安静状态下较稳定的 3 次结果,取其平均值,即得。

1.3.2 多次给药的药代动力学和蓄积实验研究

健康 Wistar 大鼠和合格 SHR 模型各 6 只,每天灌胃给予杜仲提取物溶液 1 次,给药剂量为 5.4 g/kg,连续灌胃 7 d,第 6 天晚上分别进行颈静脉插管

手术,待大鼠恢复 12 h 以上后,对其灌胃给予最后 1 次杜仲提取物溶液,给药剂量为 5.4 g/kg,于给药前和给药后 5 min、15 min、30 min、45 min、1 h、1.5 h、2 h、4 h、6 h、8 h、10 h、12 h、和 24 h 从颈静脉插管处采血约 250 μ L 放入肝素化的 EP 管中,同时补充 250 μ L 肝素溶液(1 mg/mL)。将获得的全血离心(4500 r/min, 5 min),取血浆 100 μ L 于 -80℃ 冰箱中保存以备分析。于末次采血后迅速取出心、肝、脾、肺、肾、脑、胃、小肠、肌肉及睾丸组织,置于冰生理盐水中清洗干净,并用滤纸将其沾干。对各组织进行称重、装袋后置于冰箱(-80℃)保存备用。采用 UPLC-MS/MS 方法测定 7 个代表成分在大鼠主要脏器中的含量以及在血浆中的药动学参数,并就此分析模型组和正常组之间的差异。组织和血浆的前处理以及测定方法详见课题组前期发表论文^[5-6]。

1.4 统计学方法

采用 WinNonLin 6.4(Phoenix,美国 Pharsight 公司)数据处理软件中的非房室模型(NCA)分析方法拟合各药动学参数,AUC、MRT 等参数选用统计矩方法进行计算。采用 SPSS 17.0 统计软件进行数据分析,实验结果用平均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,用独立样本 *t* 检验进行组间比较, $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 多次给药的药代动力学实验结果

正常大鼠和 SHR 模型多次灌胃给予杜仲提取物后各时间点血药浓度,平均血药浓度-时间曲线见图 1。采用 WinNonLin 6.4 软件计算药动学参数,并对药物在大鼠体内的动力学过程进行非房室模型拟合,相关药动学参数见表 1~表 4。对杜仲提取物中 GA 等 7 种成分在 SHR 模型和正常大鼠血浆中的药动学参数包括生物半衰期($T_{1/2}$)、血药浓度达峰时间(T_{max})、达峰浓度(C_{max})、药时曲线下面积(AUC)、表观分布容积(V_d/F)、清除率(CL/F)以及平均滞留时间(MRT)进行考察。结果表明,GA 在 SHR 模型组中的 $T_{1/2}$ 、 V_d/F 、 CL/F 、 $MRT_{0-\infty}$ 明显高于正常组,而 T_{max} 、 AUC_{0-4} 以及 $AUC_{0-\infty}$ 显著低于正常组;PCA 在 SHR 模型组中的 $T_{1/2}$ 和 V_d/F 相较于正常组显著增高;与正常组相比,CA 的 $T_{1/2}$ 、 V_d/F 和 $MRT_{0-\infty}$ 在 SHR 模型组中表现更高,而 AUC_{0-4} 则明显降低;在 SHR 模型组中,

PDG 的 $T_{1/2}$ 、 V_d/F 和 $MRT_{0-\infty}$ 显著低于正常组; PG 在 SHR 模型组中的 $T_{1/2}$ 明显低于正常组; CCA 和 NCA 在两组中的各药动学参数无明显差异。在 0~24 h 内, 自发性高血压病理状态降低了 GA 的入血浓度, 其余 6 种成分中 CA、PCA、PDG、PG 在 SHR 模型中的 C-t 曲线变化趋势与正常组相比基本一致, 而 NCA 和 CCA 在两组之间的 C-t 曲线则有所差异。GA 在 SHR 组内整体的药动学参数与正常组相比差异最为明显。

2.2 杜仲提取物多次给药后其 7 个活性成分在正常大鼠和 SHR 模型体内的蓄积实验结果

大鼠灌胃给予杜仲提取物溶液 24 h 后, GA 等 7 种被测成分在正常大鼠和 SHR 体内各组织中的含量见表 5~表 7。

7 种活性成分在正常大鼠体内各组织器官中的含量排列顺序为 (1) PCA: 肠>胃>肾>肺>肝>心>脾>睾丸>脑>肌肉。(2) GA: 肠>肾>胃>肺>心>肝>脾>肌肉>睾丸>脑。(3) PG: 胃>肠>肺>肌肉>心>睾

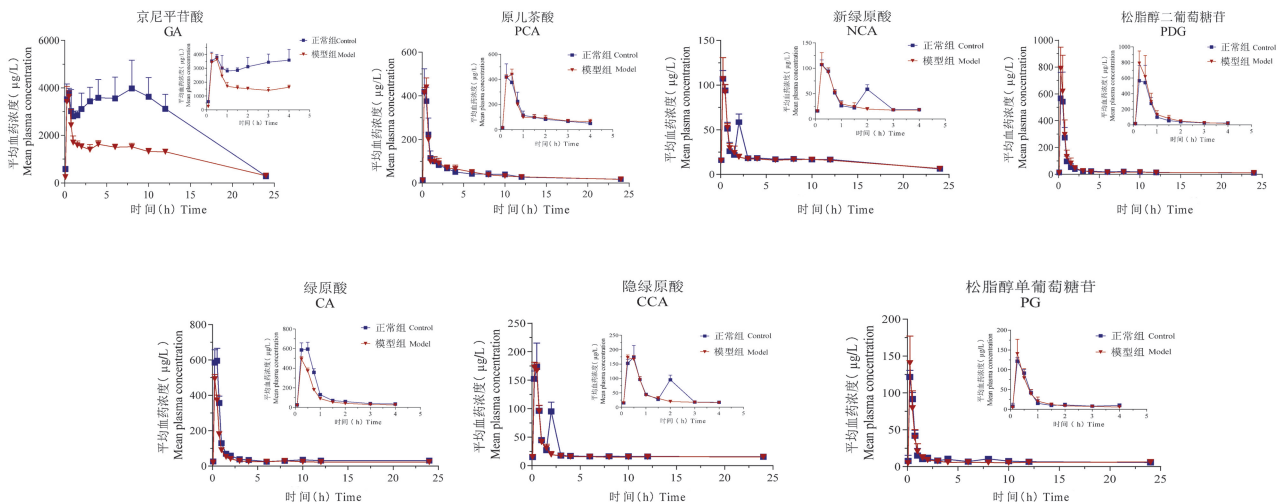


图 1 大鼠多次灌胃给予杜仲提取物后 GA、PG、CA、PCA、PDG、NCA、CCA 的 C-t 药时曲线 ($\bar{x} \pm s, n=6$)

Figure 1 Concentration-time profiles of GA, PG, CA, PCA, PDG, NCA, CCA in normal and SHR model after multiple intragastrically administered *Eucommia ulmoides* extract

表 1 多次灌胃给药后 PDG 和 GA 在正常及模型大鼠体内的 PK 参数 ($\bar{x} \pm s, n=6$)

Table 1 Pharmacokinetic parameters of PDG and GA in normal and SHR model after multiple intragastrically administered *Eucommia ulmoides* extract

药动参数 Pharmacokinetic parameters	松脂醇二葡萄糖苷 PDG		京尼平苷酸 GA	
	正常组 Control	模型组 Model	正常组 Control	模型组 Model
$T_{1/2}$ (h)	37.15±15.33	9.65±3.49 *	7.41±0.98	16.27±7.45 *
T_{max} (h)	0.15±0.09	0.12±0.07	5.65±3.48	0.21±0.09 ***
C_{max} (μg/L)	666.07±185.26	862.02±183.39	4852±1343.82	4703.71±1282.64
AUC_{0-t} ((h·μg)/L)	735.15±216.65	800.46±230.71	66450.43±12635.04	33284.00±16490.31 **
$AUC_{0-\infty}$ ((h·μg)/L)	1346.46±386.24	970.15±174.63	77155.00±14796.21	37851.00±12383.17 **
V_d/F (L/kg)	1243.20±356.00	490.41±130.56 ***	9.12±2.05	37.78±13.84 *
CL/F (L/(h·kg))	28.36±13.24	34.51±6.13	0.85±0.15	1.67±0.17 ***
MRT_{0-t} (h)	6.42±2.20	5.48±1.09	9.37±0.65	9.72±1.65
$MRT_{0-\infty}$ (h)	41.52±15.78	12.13±7.03 **	12.89±1.65	25.43±5.17 *

注:与正常组相比, * $P<0.05$, ** $P<0.01$, *** $P<0.001$ 。

Note. Compared with the control group, * $P<0.05$, ** $P<0.01$, *** $P<0.001$.

表 2 多次灌胃给药后 PG 和 PCA 在正常及模型大鼠体内的 PK 参数($\bar{x}\pm s, n=6$)

Table 2 Pharmacokinetic parameters of PG and PCA in normal and SHR model after multiple intragastrically administered *Eucommia ulmoides* extract

药动参数 Pharmacokinetic parameters	松脂醇单葡萄糖苷 PG		原儿茶酸 PCA	
	正常组 Control	模型组 Model	正常组 Control	模型组 Model
$T_{1/2}$ (h)	30.53±10.96	16.64±5.55 *	12.09±2.33	24.62±11.70 *
T_{max} (h)	0.12±0.07	0.12±0.07	0.15±0.09	0.15±0.09
C_{max} (μg/L)	134.44±76.79	150.99±37.12	508.75±330.99	543.04±389.56
AUC_{0-1} ((h·μg)/L)	226.86±73.12	202.58±29.15	1066.52±431.19	1096.68±422.56
$AUC_{0-\infty}$ ((h·μg)/L)	494.62±148.33	347.68±27.21	1381.12±303.59	1690.24±740.91
Vd/F (L/kg)	2209.39±877.16	1903.07±552.52	56.86±12.96	79.65±17.88 *
CL/F (L/(h·kg))	67.47±28.36	80.20±6.36	3.18±0.72	2.88±1.15
MRT_{0-1} (h)	8.88±1.82	8.93±0.87	7.61±1.60	7.38±1.89
$MRT_{0-\infty}$ (h)	24.50±7.58	25.58±5.97	17.32±5.75	27.93±10.44

注:与正常组相比, * $P<0.05$ 。

Note. Compared with the control group, * $P<0.05$.

表 3 多次灌胃给药后 CA 和 CCA 在正常及模型大鼠体内的 PK 参数($\bar{x}\pm s, n=6$)

Table 3 Pharmacokinetic parameters of CA and CCA in normal and SHR model after multiple intragastrically administered *Eucommia ulmoides* extract

药动参数 Pharmacokinetic parameters	绿原酸 CA		隐绿原酸 CCA	
	正常组 Control	模型组 Model	正常组 Control	模型组 Model
$T_{1/2}$ (h)	12.33±3.23	23.80±16.42 *	55.78±18.71	36.42±15.18
T_{max} (h)	0.17±0.09	0.12±0.08	0.17±0.09	0.12±0.07
C_{max} (μg/L)	850.88±291.03	638.01±125.39	239.05±104.91	244.82±96.69
AUC_{0-1} ((h·μg)/L)	1206.93±381.46	772.37±90.93 *	512.45±118.75	480.14±98.37
$AUC_{0-\infty}$ ((h·μg)/L)	1742.18±373.00	1634.97±464.82	1694.51±515.95	1295.87±375.05
Vd/F (L/kg)	62.54±23.61	112.84±24.57 *	201.81±84.95	157.50±80.29
CL/F (L/(h·kg))	3.42±0.51	3.81±1.03	3.04±1.32	4.40±1.93
MRT_{0-1} (h)	7.84±2.05	7.64±0.34	9.28±1.36	9.73±1.76
$MRT_{0-\infty}$ (h)	18.82±7.25	34.15±10.53 *	78.29±21.39	54.35±15.03

注:与正常组相比, * $P<0.05$ 。

Note. Compared with the control group, * $P<0.05$.

表 4 多次灌胃给药后 NCA 在正常及模型大鼠体内的 PK 参数($\bar{x}\pm s, n=6$)

Table 4 Pharmacokinetic parameters of NCA in normal and SHR model after multiple intragastrically administered *Eucommia ulmoides* extract

药动参数 Pharmacokinetic parameters	新绿原酸 NCA	
	正常组 Control	模型组 Model
$T_{1/2}$ (h)	50.47±18.16	38.40±10.96
T_{max} (h)	0.12±0.08	0.12±0.07
C_{max} (μg/L)	155.71±40.10	119.52±54.30
AUC_{0-1} ((h·μg)/L)	483.00±31.38	448.82±42.28
$AUC_{0-\infty}$ ((h·μg)/L)	1645.22±377.43	1377.90±622.31
Vd/F (L/kg)	99.13±16.07	86.01±20.80
CL/F (L/(h·kg))	1.47±0.43	1.89±0.66
MRT_{0-1} (h)	10.12±0.85	10.68±0.96
$MRT_{0-\infty}$ (h)	71.78±24.35	57.74±15.65

丸>脾>肾。(4)PDG:肠>胃>肝>心>肺>脾>肌肉>脑>睾丸。(5)CA:心>肝>胃>肠>肺>脑>脾>肾>肌肉>睾丸。(6)NCA:胃>心>肺>肝>肠>脾>肾>肌肉>睾丸>脑。(7)CCA:肝>心>肠>胃>肺>脾>脑>肾>睾丸>肌肉。

7 种活性成分在 SHR 模型体内各组织器官中的含量排列顺序为(1)PCA:胃>肠>肺>肝>肾>脑>心>脾>睾丸>肌肉。(2)GA:胃>肠>肺>心>肝>肾>脾>睾丸>肌肉>脑。(3)PG:胃>肠>肺>心>肌肉>脾>睾丸>肾。(4)PDG:胃>肠>心>肝>肺>脾>脑>肌肉>睾丸。(5)CA:肠>胃>心>肝>肺>肾>脾>睾丸>肌肉>脑。(6)NCA:胃>肠>肺>心>肝>脾>肌肉>睾丸>肾>脑。(7)CCA:心>肝>肠>胃>肺>肾>脑>脾>睾丸>肌肉。

表 5 多次给予杜仲提取物后 CA、NCA、CCA 在正常大鼠和 SHR 模型体内各组织的含量 ($\bar{x} \pm s, n=6$)Table 5 Content of CA, NCA, CCA in rat different tissues homogenate of normal and SHR model at 24 h after multiple intragastrically administered *Eucommia ulmoides* extract

组织 Tissue	绿原酸 CA		新绿原酸 NCA		隐绿原酸 CCA	
	正常 Control	SHR 模型 Model	正常 Control	SHR 模型 Model	正常 Control	SHR 模型 Model
心 Heart	10.24±2.20	8.94±2.10	4.20±1.85	3.78±0.57	39.90±10.88	43.43±12.23
肝 Liver	8.29±2.48	7.87±1.98	3.28±0.64	3.38±0.90	42.56±13.54	29.41±1.92
脾 Spleen	2.07±0.46	1.83±0.42	1.51±0.17	1.48±0.10	1.96±0.52	1.29±0.39
肺 Lung	2.76±0.88	3.47±0.94	3.65±0.19	4.08±0.75	4.79±0.27	4.90±0.40
肾 Kidney	1.86±0.47	2.81±0.43*	1.18±0.36	0.79±0.10*	1.71±0.54	1.82±0.41
胃 Stomach	8.04±1.67	9.52±2.52	12.78±0.83	12.98±1.43	5.12±1.16	5.05±0.28
脑 Brain	2.18±0.66	0.92±0.20*	0.93±0.27	0.63±0.20	1.35±0.27	1.55±0.34
肠 Intestine	5.74±0.96	10.14±3.30	3.04±0.88	5.83±1.07**	8.57±2.73	7.67±0.99
肌肉 Muscle	1.49±0.44	1.13±0.23	1.04±0.13	0.97±0.08	0.83±0.10	1.00±0.12
睾丸 Testis	1.44±0.30	1.30±0.20	1.03±0.07	0.91±0.06*	0.92±0.14	1.09±0.24

注:与正常组相比,* $P<0.05$,** $P<0.01$ 。Note. Compared with the control group,* $P<0.05$,** $P<0.01$.表 6 多次给予杜仲提取物后 PCA、GA 在正常大鼠和 SHR 模型体内各组织中的含量 ($\bar{x} \pm s, n=6$)Table 6 Content of PCA, GA in rat different tissues homogenate of normal and SHR model at 24 h after multiple intragastrically administered *Eucommia ulmoides* extract

组织 Tissue	原儿茶酸 PCA		京尼平苷酸 GA	
	正常 Control	SHR 模型 Model	正常 Control	SHR 模型 Model
心 Heart	2.51±0.73	2.41±0.75	166.27±17.36	151.78±46.22
肝 Liver	4.49±1.75	7.69±1.13*	165.60±19.16	147.45±15.58
脾 Spleen	1.90±0.72	2.34±0.37	14.70±1.28	14.53±2.17
肺 Lung	5.47±1.19	10.29±2.75*	183.99±33.66	206.83±58.15
肾 Kidney	9.62±3.13	6.52±2.03	440.89±70.64	118.70±27.50***
胃 Stomach	146.22±20.12	646.99±124.07***	211.08±71.41	1160.87±132.01***
脑 Brain	1.46±0.22	2.88±0.37**	2.93±0.87	2.19±0.38
肠 Intestine	161.81±29.59	172.60±42.62	1514.85±548.69	1157.89±41.46
肌肉 Muscle	1.41±0.33	1.20±0.16	14.42±2.80	3.36±0.95**
睾丸 Testis	1.50±0.47	2.34±0.47*	11.75±2.58	7.07±1.49**

注:与正常组相比,* $P<0.05$,** $P<0.01$,*** $P<0.001$ 。Note. Compared with the control group,* $P<0.05$,** $P<0.01$,*** $P<0.001$.表 7 多次给予杜仲提取物后 PG、PDG 在正常大鼠和 SHR 模型体内各组织中的含量 ($\bar{x} \pm s, n=6$)Table 7 Content of PG, PDG in rat different tissues homogenate of normal and SHR model at 24 h after multiple intragastrically administered *Eucommia ulmoides* extract

组织 Tissue	松脂醇单葡萄糖苷 PG		松脂醇二葡萄糖苷 PDG	
	正常 Control	SHR 模型 Model	正常 Control	SHR 模型 Model
心 Heart	2.39±0.61	5.46±1.65**	104.92±10.54	114.57±31.93
肝 Liver	ND	ND	116.46±7.39	111.61±4.23
脾 Spleen	1.42±0.33	2.86±0.74**	6.06±2.48	9.81±2.97
肺 Lung	13.32±3.13	38.17±8.83*	90.60±7.85	98.05±14.39
肾 Kidney	0.16±0.02	0.17±0.04	ND	ND
胃 Stomach	228.00±72.67	1459.74±218.79***	238.37±70.94	3023.48±702.49**
脑 Brain	ND	ND	3.16±0.97	3.83±0.66
肠 Intestine	103.15±23.23	51.37±3.90**	1430.19±499.56	138.50±17.19**
肌肉 Muscle	2.41±0.45	4.31±0.59**	4.79±0.76	3.11±0.95
睾丸 Testis	1.82±0.57	1.04±0.24*	1.58±0.41	1.91±0.38

注:ND;未检测到。与正常组相比,* $P<0.05$,** $P<0.01$,*** $P<0.001$ 。Note. ND,Not detected. Compared with the control group,* $P<0.05$,** $P<0.01$,*** $P<0.001$.

3 讨论

药物一般作用于疾病患者,而机体的疾病状态对药物的药代动力学有着不同程度的影响,这对于临床用药是否安全有效而言至关重要^[7]。对于口服给药,药物首先从给药部位吸收进入血液循环,随血流分布到全身各个组织器官、体液和细胞,这种药物在血液和组织之间的转运现象称为分布^[8]。了解药物的体内分布特征对于保证安全用药和新药开发意义重大。而通过研究病理生理状态下不同成分在不同组织器官之间的蓄积差异情况可以作为合理安全用药的参考。

在药动力学实验研究中,杜仲提取物中的 NCA 和 CCA 两种成分的药动力学参数未见明显的组间差异。PDG 在 SHR 模型组中的 $T_{1/2}$ 、 $MRT_{0-\infty}$ 、 V_d/F 分别较正常组显著降低;除了 C_{max} 、 MRT_{0-1} 外,GA 在 SHR 模型组中的 $T_{1/2}$ 、 V_d/F 、 CL/F 、 $MRT_{0-\infty}$ 与正常组相比明显上升,而其 T_{max} 、 AUC_{0-1} 、 $AUC_{0-\infty}$ 则表现相反;PG 在 SHR 模型组中 $T_{1/2}$ 与正常组相比下降显著;相比正常组,PCA 在 SHR 模型组中的 $T_{1/2}$ 和 V_d/F 增加明显;与 AUC_{0-1} 相反,CA 的 $T_{1/2}$ 、 V_d/F 、 $MRT_{0-\infty}$ 在 SHR 模型组中相比正常组显著升高(均 $P < 0.05$)。以上结果提示病理状态下的机体会影响杜仲中 PDG、GA、PG、PCA 和 CA 在体内消除的快慢以及吸收的速度和程度。

在组织蓄积实验中,结果显示,杜仲提取物中的 7 种活性成分主要分布在胃、肠、心、肝、肺。相较于其它 4 种成分,CA、NCA、CCA 在各个器官中的含量整体很低,推测 3 种成分消除较快,无累积现象。CCA 的组织含量在 SHR 模型组中与正常组相比无明显差异。PCA 在 SHR 体内肝、肺、胃、脑、睾丸中的含量均高于正常组,提示自发性高血压病理状态会增加其体内蓄积;GA 在 SHR 模型体内肾、肌肉、睾丸中的含量均小于正常组,而在胃中的含量显著高于正常组,同时其在正常组中 24 h 肾中的含量仍然很高,推测 GA 在肾中可能发生累积,而 SHR 并无此特征;PG 在 SHR 模型体内的心、脾、肺、胃和肌

肉中含量均大于正常组,而在肠和睾丸内含量小于正常组;与肠内含量相反,PDG 在 SHR 模型体内胃中含量明显大于正常组;在两个组的肾和脑组织中,CA 的含量存在差异;NCA 在 SHR 模型体内肾、肠、睾丸含量与正常组相比存在差异。PCA、GA、PG、PDG 在 SHR 模型体内胃中的含量明显大于正常组,说明疾病状态对这几种成分在胃中的分布有影响。本实验的研究结果表明杜仲提取物中的原儿茶酸、京尼平苷酸、松脂醇二葡萄糖苷、新绿原酸和绿原酸 5 种降压活性成分在大鼠体内的药动力学和蓄积情况会受到自发性高血压病理状态的影响,这将为指导杜仲临床长期合理用药提供一定的参考依据。

参考文献:

- [1] 吴林霖,李梅,巩仔鹏,等.基于大鼠离体外翻肠囊模型考察杜仲提取物在正常和自发性高血压状态下的肠吸收特性差异[J].中国实验方剂学杂志,2018,24(9):15-21.
- [2] 高宏伟,李玉萍,李守超.杜仲的化学成分及药理作用研究进展[J].中医药信息,2021,38(6):73-81.
- [3] 梅蛟,杨帆.杜仲治疗高血压研究进展[J].世界最新医学信息文摘,2018,18(81):35-36.
- [4] Celestin MN, Musteata FM. Impact of changes in free concentrations and drug-protein binding on drug dosing regimens in special populations and disease states [J]. Pharm Sci, 2021, 110(10): 3331-3344.
- [5] Li M, Hu HJ, Wu LL, et al. A comparative pharmacokinetic study of seven active components after oral administration of an *Eucommia ulmoides* barks extract in normal rats and SHR [J]. Lat Am J Pharm, 2020, 39(1): 63-72.
- [6] Hu HJ, Xiao HQ, Bao HS, et al. Tissue distribution comparison of six active ingredients from an eucommiae cortex extract between normal and spontaneously hypertensive rats [J]. Evid-based Compl Alt, 2020, 2020: 2049059.
- [7] 王韵,柴逸峰,朱臻宇.基于疾病动物模型的中草药药理学研究进展[J].药学实践杂志,2017,35(2):108-111,140.
- [8] 刘晨希.齐墩果酸衍生物 HA-19 在大鼠体内药代动力学及其组织分布研究[D].南京:南京大学,2018.

[收稿日期]2021-10-28