

文章编号：(2009)03-0143-11

## 丹参酮 IIA 与丹参酮 IIA 磺酸钠体内药动学与药效学

石 远<sup>1</sup>, 李秀英<sup>1</sup>, 王天怡<sup>2</sup>, 常 笛<sup>1</sup>, 郑 力<sup>1</sup>, 王思玲<sup>1</sup>

(1. 沈阳药科大学 药学院, 辽宁 沈阳 110016; 2. 沈阳药科大学 生命科学与生物制药学院, 辽宁 沈阳 110016)

**摘要:**目的 将注射用丹参酮 IIA (tanshinone IIA, 简称 Tan IIA) 制剂在大鼠体内过程和对急性心肌缺血的保护作用与市售药品诺新康 (丹参酮 IIA 磺酸钠注射液) 相比较, 初步评价 2 种药物制剂的药动学与药效学。方法 以大鼠为模型动物, 测定注射用丹参酮 IIA 制剂及诺新康在尾静脉注射给药后不同时间下的血药质量浓度, 以描述体内的药动学过程。以垂体后叶素致急性心肌缺血大鼠的心电图 T 波高度变化、PR 间期变化和 PP 间期变化为指标, 比较 2 种药物制剂的药效和注射用丹参酮 IIA 的量效关系。结果 药动学实验表明, 2 种药物制剂均符合二室开放模型, 注射用丹参酮 IIA 及诺新康药时曲线的 AUC 无明显差异, 平均体内滞留时间 (MRT) 分别为 29.14 min 和 39.17 min, 平均分布半衰期 ( $t_{1/2(\alpha)}$ ) 分别为 11.64 min 和 18.00 min, 平均消除半衰期 ( $t_{1/2(\beta)}$ ) 分别为 34.92 min 和 54.00 min, 推测注射用丹参酮 IIA 比其磺酸钠制剂在体内的吸收分布消除稍快。初步药效学实验显示, 注射用丹参酮 IIA 的中、高剂量组及诺新康组对垂体后叶素所致的大鼠急性心肌缺血有保护作用, 2 种药物制剂相同剂量下, 注射用丹参酮 IIA 药效在一定程度上优于诺新康。结论: 注射用丹参酮 IIA 与诺新康相比, 在体内有相似的药动学过程, 具有更好的药效。

**关键词:** 药剂学; 注射用丹参酮 IIA; 丹参酮 IIA 磺酸钠; 药动学; 药效学; 评价

**中图分类号:** R94      **文献标志码:** A

丹参酮 IIA (tanshinone IIA, Tan IIA) 是丹参中的脂溶性有效成分, 临床上在心血管疾病治疗方面有广泛的应用。市售丹参酮 IIA 磺酸钠注射液中的主药为丹参酮 IIA 磺酸钠 (sodium tanshinone IIA sulfonate, STS), 其在体内转化为丹参酮 IIA 而发挥药效 (丹参酮 IIA 和丹参酮 IIA 磺酸钠的结构式见图 1)。丹参酮 IIA 磺酸钠提高了药物溶解性能, 但在长期放置过程中, 由于丹参酮 IIA 磺酸钠的水解会产生丹参酮 IIA 磺酸沉淀, 同时据文献[1]报道丹参酮 IIA 磺酸钠注射液在 pH 值小于 4.0 时析出砖红色沉淀, 因此在稀释和配伍用药过程中存在安全隐患, 引起发热、浅静脉炎和过敏性休克等不良反应 [2-7]。作者将丹参酮 IIA 包合后冻干直接制成注射用丹参酮 IIA, 避免贮存过程中物理稳定性发生变化, 也不会因临床稀释和配伍过程中环境 pH 值的变化而发生化学稳定性的改变。防止了上述潜在危险的发生。

**收稿日期:** 2009-05-27

**作者简介:** 石远 (1982-), 女 (汉族), 江西南昌人, 硕士研究生, Tel. 23986346, E-mail echossyy@163.com; 王思玲 (1962-), 女 (汉族), 辽宁沈阳人, 教授, 博士, 主要从事生物大分子给药系统及微粒分散药物制剂的研究, Tel. 024-23986348, E-mail silingwang@hotmail.com.

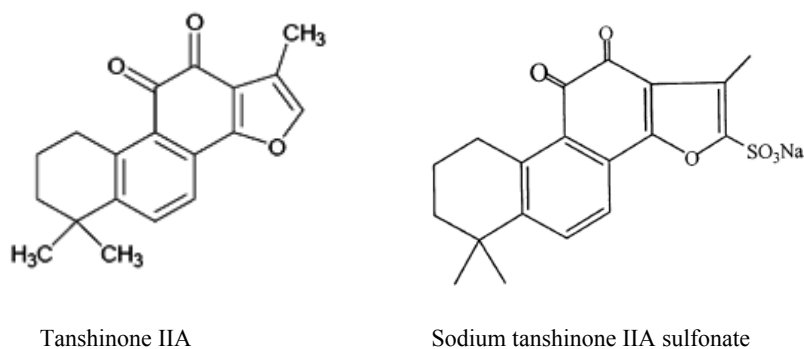


Fig. 1 The chemical structure of tanshinone IIA and sodium tanshinone IIA sulfonate

自制的注射用丹参酮 IIA 是以羟丙基-β-环糊精 (HPCD) 为包合材料, 采用不饱和水溶液法制得丹参酮 IIA-HPCD 包合物溶液, 经冷冻干燥后制得<sup>[8]</sup>。HPCD 作为一种水溶性极好、低毒的辅料, 在体内不被代谢也不积累<sup>[9]</sup>, 与丹参酮 IIA 形成包合物后使药物的溶解度大幅度提高。本实验通过对自制注射用丹参酮 IIA 静脉注射后的药动学和初步药效学考察, 对制剂在体内的释药行为和抗急性心肌缺血效果进行评价, 并以市售丹参酮 IIA 磺酸钠注射液为对照进行比较, 研究两种药物制剂在药动学和抗急性心肌缺血药效方面的异同, 为自制注射用丹参酮 IIA 临床应用的可能性提供依据。

## 1 仪器与材料

HITACHI 高效液相色谱仪(日本 Hitachi 公司), RM6240BD 型多通道生理信号采集处理系统(成都仪器厂), Kromasi 色谱柱(150 mm×4.6 mm, 5 μm)(Phenomenex 科技有限公司), TGL-168 高速台式离心机(TGL-168 高速台式离心机), FDU-1100 真空泵(日本 Eyela 公司), WH861 漩涡混合器(太仓市科教器材厂)。

注射用丹参酮 IIA(自制), 诺新康(上海第一生化药业有限公司), 丹参酮 IIA 磺酸钠(天津力生制药股份有限公司), 乌来糖(中国医药上海化学试剂公司), 垂体后叶素注射液(上海第一生化药业有限公司), 非诺贝特(开封制药), 丙磺舒(北京市燕京药业有限公司), 肝素钠注射液(天津生物化学制药厂), 质量分数为 0.9% 的氯化钠注射液(沈阳志鹰制药厂), 色谱纯甲醇(山东禹王实业有限公司)。

雄性SD大鼠(200~250 g)[沈阳药科大学实验动物中心, 批准文号: SCXK(辽) 2003-008 号]。

## 2 方法与结果

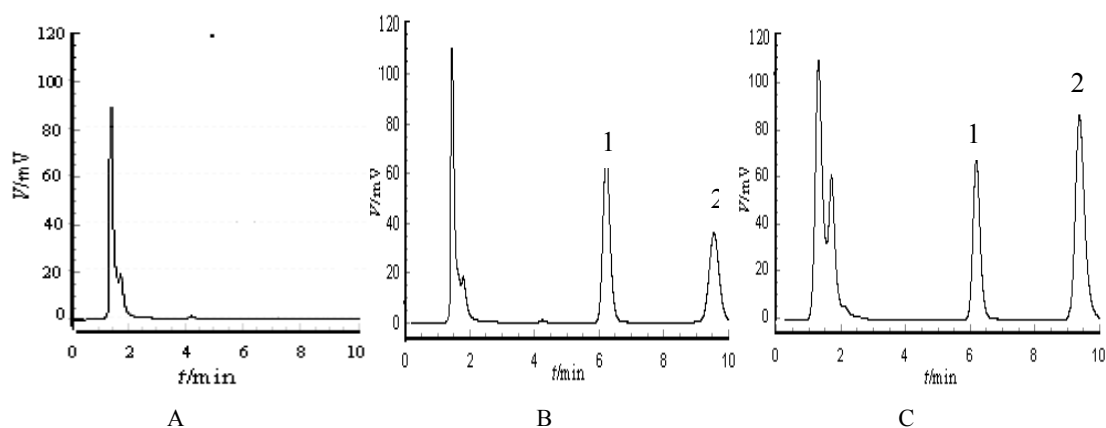
### 2.1 大鼠体内药动学实验

#### 2.1.1 色谱条件

丹参酮 IIA: 色谱柱为 Kromasil C<sub>18</sub>(150 mm×4.6 mm, 5 μm), 流动相为甲醇-水(体积比为 75:25)<sup>[10-12]</sup>, 流速为 1.0 mL·min<sup>-1</sup>, 检测波长为 269 nm, 柱温为 37℃, 进样量为 20 μL。色谱图见图 2。丹参酮 IIA、内标非诺贝特与血浆中的内源性物质分离良好, 保留时间分别为 9.418 和 6.872 min。

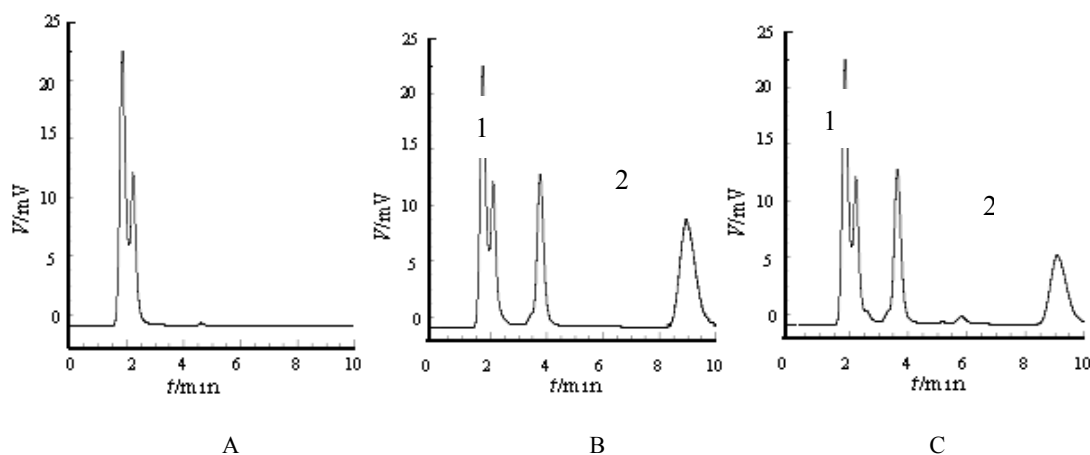
丹参酮 IIA 磺酸钠: 色谱柱为 Kromasil C<sub>18</sub>(150 mm×4.6 mm, 5 μm), 流动相为甲醇-pH4.8 磷酸盐缓冲液(体积比为 55:45)<sup>[13-15]</sup>, 流速为 1.0 mL·min<sup>-1</sup>, 检测波长 269 nm, 柱温为 37℃, 进样

量为 20  $\mu\text{L}$ 。色谱图见图 3。STS、内标丙磺舒与血浆中的内源性物质分离良好，保留时间分别为 9.170 和 3.982 min。



A - Blank plasma; B - Blank plasma added with Tan IIA standard solution and internal standard solution; C - Plasma sample obtained from one rat ; 1- Internal standard ; 2- Tan IIA

**Fig.2 HPLC chromatograms of Tan IIA in different plasma samples**



A - Blank plasma; B - Blank plasma added with STS standard solution and internal standard solution;  
C - Plasma sample obtained from one rat ; 1- Internal standard ; 2- STS

**Fig.3 HPLC chromatograms of STS in different plasma samples**

### 2.1.2 血浆样品的处理与分析

丹参酮 IIA：精密吸取血浆样品 200  $\mu\text{L}$  置于具塞离心试管中，加入内标溶液(120  $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$  非诺贝特的甲醇溶液)20  $\mu\text{L}$ ，加入甲醇 400  $\mu\text{L}$ ，涡旋 3 min，10 000  $\text{r}\cdot\text{min}^{-1}$  离心 15 min，吸取上清液，取 20  $\mu\text{L}$  进入高效液相色谱仪，记录色谱图及峰面积<sup>[10-12]</sup>。

丹参酮 IIA 磺酸钠 精密吸取血浆样品 200  $\mu\text{L}$  置于具塞离心试管中，加入内标溶液 (104.0  $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$  丙磺舒的甲醇溶液) 20  $\mu\text{L}$ ，加入甲醇 400  $\mu\text{L}$ ，涡旋 3 min，10 000  $\text{r}\cdot\text{min}^{-1}$  离心 15 min，吸取上清液，取 20  $\mu\text{L}$  进入高效液相色谱仪，记录色谱图及峰面积<sup>[13-15]</sup>。

### 2.1.3 标准曲线

丹参酮 IIA：精密称取丹参酮 IIA 104.0 mg，置于 100 mL 量瓶中，加适量甲醇，超声使溶解，

用甲醇稀释至刻度,摇匀,得到浓度为  $1.04 \text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$  的母液。将其稀释后配成 1.04、2.08、5.20、10.40、20.80、52.00、104.00、208.00 和 520.00  $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$  的系列标准溶液。精密吸取空白血浆  $200 \mu\text{L}$  置于具塞离心试管中,分别加入上述 Tan IIA 系列标准溶液  $20 \mu\text{L}$ ,配制成相当于质量浓度为 0.104、0.208、0.520、1.040、2.080、5.200、10.400、20.800 和 52.000  $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$  的血浆样品,加入内标溶液(120  $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$  非诺贝特的甲醇溶液)  $20 \mu\text{L}$ ,按“2.1.2”条操作。取  $20 \mu\text{L}$  进入高效液相色谱仪,记录色谱图及峰面积。以 Tan IIA 峰面积与内标非诺贝特峰面积的比值( $A_s/A_i$ )对丹参酮 IIA 的质量浓度  $\rho$  ( $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ ) 进行线性回归,得标准曲线方程:  $\rho = 6.16 A_s/A_i - 0.0315$  ( $r = 0.9982$ )。在  $0.104 \sim 52.0 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$  的质量浓度内,丹参酮 IIA 峰面积与内标非诺贝特峰面积的比值( $A_s/A_i$ )对丹参酮 IIA 的质量浓度  $\rho$  ( $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ ) 线性相关性良好。

丹参酮 IIA 磺酸钠:精密称取 STS 103.0 mg,置于 100 mL 量瓶中,加适量甲醇,超声使溶解,用甲醇稀释至刻度,摇匀,得到浓度为  $1.030 \text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$  的母液。将其稀释后配成 2.06、5.15、10.30、20.60、51.50、103.00、206.00 和 515.00  $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$  的系列标准溶液。精密吸取空白血浆  $200 \mu\text{L}$  置于具塞离心试管中,分别加入上述 Tan IIA-SO<sub>3</sub>Na 系列标准溶液  $20 \mu\text{L}$ ,配制相当于质量浓度为 0.206、0.515、1.030、2.060、5.150、10.300、20.600 和 51.500 修改同前  $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$  的血浆样品,加入内标溶液(104.0  $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$  丙磺舒的甲醇溶液)  $20 \mu\text{L}$ ,按“2.1.2”条操作。取  $20 \mu\text{L}$  进样,记录色谱图。以 STS 峰面积与内标丙磺舒峰面积的比值( $A_s/A_i$ )对 STS 的质量浓度修改同前  $\rho$  ( $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ ) 进行线性回归,得标准曲线方程:  $\rho = 9.60 A_s/A_i + 0.0147$  ( $r = 0.9980$ )。在  $0.206 \sim 51.500 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$  的质量浓度内,STS 峰面积与内标丙磺舒峰面积的比值( $A_s/A_i$ )对 STS 的质量浓度  $\rho$  ( $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ ) 线性相关性良好。

#### 2.1.4 回收率与精密度试验

制备低、中、高 3 种质量浓度的血浆样品溶液,取  $20 \mu\text{L}$  上清液进样,各点重复测定 6 次,求得的血浆中药物质量浓度与加入的质量浓度相比,计算相对回收率。另配制相应质量浓度的对照品溶液,依法操作,计算绝对回收率。每个质量浓度连续测定 3 d,每天每个质量浓度重复测定 6 次,计算日间精密度;第一天每个质量浓度重复测定 6 次,计算日内精密度,结果见表 1 和表 2。表明,该分析方法的相对回收率和绝对回收率均符合要求,日内与日间精密度良好。

Table 1 Recovery and precision of Tan IIA from plasma ( $n = 6$ )

Sample	$\rho/(\text{mg}\cdot\text{L}^{-1})$	Recovery/%		$\rho_{\text{precision}}/(\text{mg}\cdot\text{L}^{-1})$	
		Analytical	Absolute	Intra-day	Inter-day
Tan IIA	0.104	$97.7 \pm 2.5$	$92.0 \pm 2.4$	$0.105 \pm 0.005$	$0.105 \pm 0.005$
Tan IIA	2.080	$99.4 \pm 2.4$	$92.4 \pm 1.5$	$2.097 \pm 0.034$	$2.084 \pm 0.052$
Tan IIA	52.000	$100.3 \pm 2.0$	$92.3 \pm 1.9$	$52.030 \pm 1.805$	$51.820 \pm 2.138$

Table 2 Recovery and precision of STS from plasma ( $n = 6$ )

Sample	$\rho/(\text{mg}\cdot\text{L}^{-1})$	Recovery/%		$\rho_{\text{precision}}/(\text{mg}\cdot\text{L}^{-1})$	
		Analytical	Absolute	Intra-day	Inter-day
STS	0.206	99.3 ± 2.6	92.6 ± 2.0	0.207 ± 0.015	0.207 ± 0.014
STS	2.060	101.4 ± 2.6	96.3 ± 2.0	2.083 ± 0.092	2.062 ± 0.076
STS	51.500	100.5 ± 1.8	93.7 ± 2.6	52.120 ± 2.002	51.707 ± 1.961

## 2.1.5 动物实验

取体质量为200~250 g的雄性SD大鼠10只,随机分为2组,每组5只,分别尾静脉注射自制丹参酮 IIA注射液(溶剂为注射用生理盐水)和市售诺新康注射液。给药剂量为 $10 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ,配制质量浓度为 $1 \text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ 丹参酮 IIA注射液,市售诺新康质量浓度为 $5 \text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ ,因此大鼠尾静脉注射容积分别为 $10 \text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}$ 和 $2 \text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}$ 。给药后分别于5、10、15、30、45、60、120和240 min眼眶取血0.3 mL,立刻离心10 min ( $4000 \text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ )分离血浆,按“2.1.2”条处理后,取20  $\mu\text{L}$ 进入HPLC色谱仪,得到样品及内标峰面积,代入相应的标准曲线方程中求得质量浓度。

各时间点下Tan IIA和STS血药质量浓度的测定结果见表3。以血药质量浓度对时间作图,分别得到各自的药时曲线,如图4、5所示。

Table 3 Plasma concentration of Tan IIA and STS in 5 rats after iv. of Tan IIA complexes solution and STS injection solution

$t/\text{min}$	$\rho/(\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}) (\bar{x} \pm s)$	
	Tan IIA	STS
5	33.74±3.69	35.31±4.03
10	15.84±3.07	16.71±5.95
15	11.94±1.55	12.64±3.92
30	4.92±1.24	3.84±1.69
45	2.17±0.62	2.157±0.983
60	1.611±0.651	1.658±0.980
120	0.4882±0.1227	0.6984±0.1635
240	ND	ND

ND-Not determined

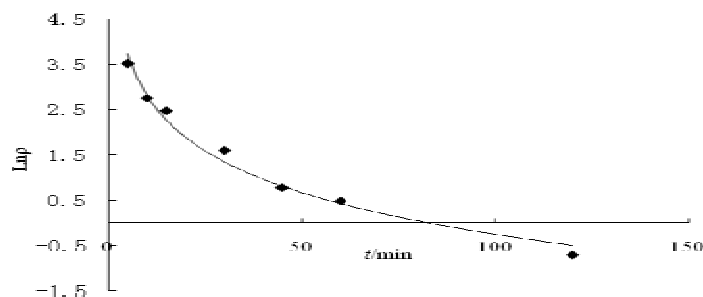


Fig.4 Time-averaged Tan IIA plasma concentration of Tan IIA complexes solution

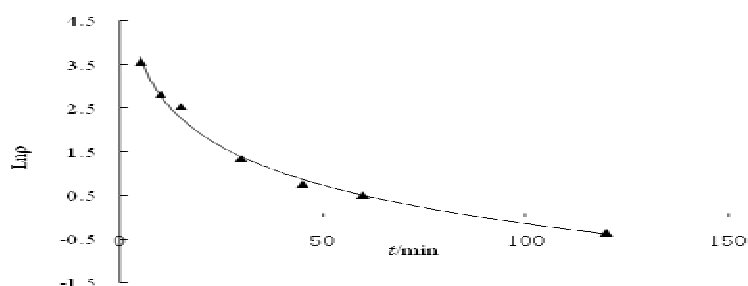


Fig. 5 Time-averaged STS plasma concentration of STS injection

药动学参数的计算 运用BAPP2.0软件拟合药动学参数,采用AIC最小方法判定隔室模型, Tan IIA和STS在体内的过程均符合二室模型,权重为 $1/C^2$ 。药动学参数见表4。

Table 4 Pharmacokinetic parameters of Tan IIA and STS in rats after iv. of Tan IIA complexes solution and STS injection solution ( $n=5$ )

Parameters	Tan IIA ( $\bar{x} \pm s$ )	STS ( $\bar{x} \pm s$ )
$\rho(A) / (\text{mg} \cdot \text{L}^{-1})$	40.810 $\pm$ 5.347	50.170 $\pm$ 14.520
$\alpha / \text{h}^{-1}$	3.684 $\pm$ 0.689	2.473 $\pm$ 0.706
$t_{1/2(\alpha)} / \text{min}$	11.640 $\pm$ 2.400	18.000 $\pm$ 5.240
$\rho(B) / (\text{mg} \cdot \text{L}^{-1})$	6.000 $\pm$ 2.769	4.272 $\pm$ 2.902
$\beta / \text{h}^{-1}$	1.228 $\pm$ 0.230	0.824 $\pm$ 0.236
$t_{1/2(\beta)} / \text{min}$	34.920 $\pm$ 7.190	54.000 $\pm$ 15.710
$K_a / \text{h}^{-1}$	6.479 $\pm$ 0.753	6.795 $\pm$ 0.92
$\rho_{\max} / (\text{mg} \cdot \text{L}^{-1})$	33.740 $\pm$ 3.693	35.310 $\pm$ 4.029
$t_{\max} / \text{min}$	5.000 $\pm$ 0.000	5.000 $\pm$ 0.000
$V_z / (\text{mg} \cdot \text{L}^{-1})$	0.044 $\pm$ 0.006	0.040 $\pm$ 0.011
$\text{AUC}_{(0-t)} / (\text{mg} \cdot \text{h} \cdot \text{L}^{-1})$	9.195 $\pm$ 1.216	9.395 $\pm$ 2.736
$t(\text{MRT}) / \text{min}$	29.140 $\pm$ 3.200	39.170 $\pm$ 5.830

使用SPSS13.0对各项试验数据进行统计、分析,各项参数以均值 $\pm$ 标准差表示,应用 $t$ 检验 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。结果表明:注射用丹参酮IIA与市售丹参酮IIA磺酸钠注射液相比,在大鼠体内药时曲线的AUC无明显差异;平均体内滞留时间(MRT)分别为29.14 min和39.17 min,平均分布半衰期( $t_{1/2(\alpha)}$ )分别为11.64 min和18.00 min,平均消除半衰期( $t_{1/2(\beta)}$ )分别为34.92 min和54.00 min,推测注射用丹参酮IIA比其磺酸钠盐制剂在体内的分布消除稍快。

## 2.2 抗急性心肌缺血药效学实验

### 2.2.1 动物实验

将18只大鼠随机均分为6组:正常对照组、模型组、丹参酮 IIA高剂量组(7.5 mg·kg<sup>-1</sup>)、丹参酮 IIA中剂量组(5 mg·kg<sup>-1</sup>)、丹参酮 IIA低剂量组(2.5 mg·kg<sup>-1</sup>)和市售丹参酮IIA磺酸钠注射液组(5 mg·kg<sup>-1</sup>)。将大鼠腹腔注射10%乌拉坦(10 mL·kg<sup>-1</sup>)麻醉,背位固定于大鼠手术台上,以针型电极与RM6240生物信号记录分析系统相连记录标导联,记录正常心电图<sup>[16-18]</sup>。然后各组按0.1 mL·kg<sup>-1</sup>尾静脉注射给药,正常对照组和模型组分别给同体积溶剂,5 min后所有大鼠均尾静脉注射垂体后叶素,剂量为0.8 U·kg<sup>-1</sup>,5 s内均匀注射完,造成大鼠急性心肌缺血病理模型。注射后记录并观察0、15、30、60、120、300、600 s时大鼠的心电图,比较各组大鼠心电图T波、PR间期和PP间期的变化情况<sup>[7-9]</sup>。

### 2.2.2 实验结果

由于大鼠ST段不明显,本实验对心肌缺血程度的观察指标主要定为T波的变化以及PR间期和PP间期的改变。T波高度测量以PR段为基线,每时间点测5个连续波形,取其平均值。记录并计算T波的变化值(无论升高或降低,取变化的绝对值)以及PR间期和PP间期的变化值。结果见表5-7。

由表5中数据可知,模型组在与正常对照组比较,模型组动物注射Pit后各时间点测得心电T波高度变化值均增大,其中15、30 s时变化显著表明造模成功。与模型对照组比较,丹参酮 IIA中、高剂量组在15、30 s时T波高度变化显著降低,低剂量组在30 s时T波高度变化降低;与STS组比较,丹参酮 IIA中、高剂量组在15、30 s使T波高度变化降低的效果无显著性差异,说明丹参酮 IIA中剂量以上与STS具有同等药效。丹参酮 IIA各剂量间药效存在差异,低剂量对T波变化基本无降低作用,中、高剂量作用较明显。

Table 5 Changes of T wave height (mV) ( $\bar{x} \pm s, n = 3$ )

Group	Dose/ (mg·kg <sup>-1</sup> )	t/s						
		0	15	30	60	120	300	600
Normal	—	0.022±	0.023±	0.020±	0.020±	0.017±	0.016±	0.017±
		0.003	0.004 <sup>b</sup>	0.004 <sup>b</sup>	0.005 <sup>b</sup>	0.004 <sup>b</sup>	0.003 <sup>b</sup>	0.003 <sup>b</sup>
Model	—	0.036±	0.100±	0.108±	0.052±	0.047±	0.035±	0.030±
		0.025	0.048	0.039	0.044	0.044	0.029	0.022
STS	5.0	0.026±	0.073±	0.085±	0.039±	0.034±	0.042±	0.050±
		0.34	0.062 <sup>a</sup>	0.050 <sup>a</sup>	0.026 <sup>a</sup>	0.014	0.021	0.029
Tan IIA	7.5	0.024±	0.042±	0.052±	0.046±	0.031±	0.031±	0.030±
		0.014	0.059 <sup>**</sup>	0.029 <sup>**</sup>	0.030	0.039	0.027	0.032
Tan IIA	5.0	0.028±	0.056±	0.063±	0.035±	0.036±	0.031±	0.026±
		0.014	0.047 <sup>a</sup>	0.054 <sup>a</sup>	0.029 <sup>a</sup>	0.102	0.139	0.032
Tan IIA	2.5	0.028±	0.099±	0.071±	0.063 ±	0.051±	0.040±	0.030±
		0.020	0.044	0.053 <sup>*</sup>	0.064	0.034	0.040	0.022

a-  $P < 0.05$ , b- $P < 0.01$  vs model group

由表6中数据可知,模型组动物注射Pit后,15s后测得心电图PR间期延长。丹参酮IIA各剂量组与模型组比较,中、高剂量组在15 s、30 s、60 s、120 s、300 s时PR间期显著缩短,推测丹参酮IIA的抗心肌缺血的效果迅速持久。丹参酮IIA各剂量组与STS组比较,中、高剂量组在15、30、60、120、300 s时使PR间期显著缩短的效果无显著性差异,说明丹参酮IIA中剂量以上与STS具有同等药效。丹参酮IIA各剂量间药效存在差异,低剂量对PR间期的延长基本无抑制作用,中、高剂量作用较明显。

Table 6 Changes of PR interval (ms) ( $\bar{x} \pm s, n = 6$ )

Group	Dose/ (g·kg <sup>-1</sup> )	t/s						
		0	15	30	60	120	300	600
Normal	—	1.93±	2.31±	2.69±	1.94±	2.31±	2.19±	2.24±
		1.02	0.89	1.16 <sup>b</sup>	1.47 <sup>b</sup>	0.97 <sup>b</sup>	0.92 <sup>b</sup>	0.94 <sup>b</sup>
Model	—	2.93±	29.47±	16.13±	19.57±	24.90±	13.84±	11.15±
		2.75	6.30	7.51	2.95	3.16	6.77	3.62
STS	5.0	4.00±	24.16±	10.36±	8.86±	6.79±	12.09±	10.70±
		1.60	34.62	2.60 <sup>b</sup>	5.20 <sup>b</sup>	4.29 <sup>b</sup>	5.21	6.13
Tan IIA	7.5	6.47±	11.03±	9.91±	5.56±	9.14±	10.03±	5.83±
		4.54	4.06 <sup>b</sup>	4.30**	3.46 <sup>b</sup>	4.29 <sup>b</sup>	5.57	5.02
Tan IIA	5.0	2.09±	12.11±	5.23±	6.37±	7.21±	6.03±	3.17±
		1.45	5.26 <sup>b</sup>	3.37 <sup>b</sup>	2.86 <sup>b</sup>	2.18 <sup>b</sup>	3.05 <sup>b</sup>	5.59
Tan IIA	2.5	6.23±	19.20±	16.00±	15.67±	13.53±	9.40±	7.03±
		4.36	6.54	2.05	5.87	6.30 <sup>a</sup>	6.14	2.51

a-  $P < 0.05$ , b-  $P < 0.01$  vs model group

由表7中数据可知,与正常对照组比较,模型组动物注射垂体后叶素后,15 s后各时间点测得心电PP间期均显著延长。与模型对照组比较,丹参酮IIA中、高剂量组在15、30、60、120 s时可显著缩短PP间期。推测丹参酮IIA的抗心肌缺血的效果迅速持久。丹参酮IIA各剂量组与STS组比较,中、高剂量组在15、30、60、120 s时使PP间期显著缩短的效果无显著性差异,说明丹参酮IIA中剂量以上与STS具有相当的药效。丹参酮IIA各剂量间药效存在差异,低剂量对垂体后叶素所致的PP间期延长基本无抑制作用,中、高剂量作用较明显。



Table 7 Changes of PP interval (ms) ( $\bar{x} \pm s, n = 6$ )

Group	Dose/ (g·kg <sup>-1</sup> )	t/s						
		0	15	30	60	120	300	600
Normal	—	5.27±	5.04±	4.93±	5.69±	2.04±	5.03±	5.13±
		2.77	2.63	2.65 <sup>b</sup>	2.78 <sup>b</sup>	3.87 <sup>b</sup>	2.89 <sup>b</sup>	2.92 <sup>b</sup>
Model	—	8.92±	108.8±	140.15±	158.13±	197.02±	121.45±	80.75±
		5.07	59.07	80.26	44.90	84.34	44.77	7.98
STS	5.0	20.23±	46.42±	59.57±	78.59±	127.89±	146.90±	105.22±
		7.95	39.53 <sup>a</sup>	16.07 <sup>a</sup>	30.50 <sup>a</sup>	43.67	40.38	62.33
Tan IIA	7.5	16.23±	33.31±	61.20±	91.00±	80.40±	76.40±	60.63±
		9.22±	55.52 <sup>b</sup>	31.45 <sup>a</sup>	26.48 <sup>a</sup>	11.76 <sup>a</sup>	8.20	26.61
Tan IIA	5.0	12.29±	59.57±	77.31±	87.20±	131.77±	134.86±	109.31±
		3.59±	16.07 <sup>a</sup>	27.86 <sup>a</sup>	24.14 <sup>a</sup>	107.24	91.65	76.60
Tan IIA	2.5	19.40±	104.80±	105.34±	166.63±	130.00±	110.66±	95.28±
		15.18	66.17	26.39	46.29	95.50	52.89	29.87

a-  $P < 0.05$ , b-  $P < 0.01$  vs model group

### 3 结论

对药动学数据进行拟合得出,注射用丹参酮IIA与市售丹参酮IIA磺酸钠注射液的体内过程均符合二室开放模型。二者在大鼠体内药时曲线AUC无明显差异;由平均体内滞留时间(MRT)和平均分布、消除半衰期( $t_{1/2(\alpha)}$ 、 $t_{1/2(\beta)}$ )推测,注射用丹参酮IIA比丹参酮IIA磺酸钠注射液在体内的分布消除稍快。

注射用丹参酮IIA溶液高、中剂量组和市售丹参酮IIA磺酸钠注射液组对垂体后叶素所致的大鼠急性心肌缺血具有一定的保护作用。而注射用丹参酮IIA低剂量组基本无这种保护作用。说明注射用丹参酮IIA的药理作用可能存在剂量依赖性。注射用丹参酮IIA中剂量组与市售丹参酮IIA磺酸钠注射液组相比,二组给药剂量相同,而对急性心肌缺血的保护作用注射用丹参酮IIA中剂量组稍强于市售丹参酮IIA磺酸钠注射液组。

初步的药动学和药效学数据显示,注射用丹参酮IIA体内过程略快于市售丹参酮IIA磺酸钠注射液,说明前者起效更快;相同剂量下,注射用丹参酮IIA的药效在一定程度上优于市售丹参酮IIA磺酸钠。综上,与丹参酮IIA磺酸钠注射液相比,注射用丹参酮IIA有起效更快、抗心肌缺血效果更好的趋势,为开发新的丹参酮IIA临床制剂奠定了基础。

### 4 讨论

a. 选用垂体后叶素致心肌缺血模型是由于它所造成的是一种急性发作模型,利于抢救药物注射液的筛选。其模型形成快速,试验周期也较短,药效过后恢复快。而此模型并不能考察药物的长效

作用,仅作为初步考察药理作用的实验模型。

b.从根本上讲,药物发挥药效是药物分子在起作用,即药物分子与某些受体结合或者对某些离子通道进行调节。本文药效学实验中,自制制剂与参比制剂给药剂量相同,由于分子质量不同( $m_{\text{Tan IIA}} < m_{\text{STS}}$ )此时自制制剂中丹参酮IIA的量较大,故自制制剂的药效应该好于参比制剂。

c.探讨丹参酮IIA包合物在注射入血后的释药机制,由于HP- $\beta$ -CD不被机体代谢降解,所以药物的释放不是因HP- $\beta$ -CD被分解破坏、包合物结构瓦解所致。参考其他药物的释放机理,Frijlink<sup>[19-21]</sup>等通过对萘普生、氟比洛芬与HP- $\beta$ -CD的包合物的研究得出,如果药物有一个更大的分布容积,将发生进一步的稀释而与HP- $\beta$ -CD的结合比率减小;同时体内的特定成分也会从包合物中竞争置换出药物如血浆中的胆固醇。因此,推测Tan IIA也是由于血液稀释和小分子蛋白竞争置换的原理从包合物中释放出来的。此推论还有待进一步研究确认。

### 参考文献:

- [1] 韩奇,刘炜. 静滴丹参酮 A磺酸钠及环丙沙星注射液析出沉淀1例[J]. 中国药师, 2007, 10(2):191.
- [2] 韩奇,刘炜. 丹参酮 A磺酸钠注射液与环丙沙星注射液配伍试验[J]. 西北药学杂志, 2006, 22(3):142-143.
- [3] 郑愈梅,张素巧,赵慧波,等. 丹参酮 A磺酸钠注射液与罂粟碱及去甲万古霉素注射液存在配伍禁忌[J]. 现代护理, 2007, 13(2):1906.
- [4] 张静,倪方洲. 丹参酮 A磺酸钠与硫酸依替米星存在配伍禁忌[J]. 中国实用护理杂志, 2006, 22(8):3.
- [5] 费燕,王亮,黄惠丽. 丹参酮 A磺酸钠注射液引起不良反应2例[J]. 海峡药学, 2005, 17(2):154-155.
- [6] 陈丽艳. 丹参酮IIA磺酸钠注射液致浅静脉炎1例[J]. 临床药物治疗杂志, 2007, 5(6):56.
- [7] 雷殷华. 丹参酮IIA磺酸钠注射液致过敏性休克[J]. 内蒙古中医药, 2008, 2:28.
- [8] 石远,石惠,姜同英,等. 注射用丹参酮IIA包合物的制备及性质考察[J]. 沈阳药科大学学报, 2008, 25(10): 765-771.
- [9] GOULD S, SCOTT R C. 2-Hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin (HP- $\beta$ -CD): A toxicology review [J]. Food and Chemical Toxicology, 2005, 43:1 451-1 459.
- [10] LI Jing, WANG Guang-ji, LI Peng, et al. Simultaneous determination of tanshinone IIA and cryptotanshinone in rat plasma by liquid chromatography-electrospray ionisation-mass spectrometry[J]. Journal of Chromatography B, 2005, 826:26-30.
- [11] SONG Ming, HANG Tai-jun, ZHANG Zheng-xing, et al. Effects of the coexisting diterpenoid tanshinones on the pharmacokinetics of cryptotanshinone and tanshinone IIA in rat[J]. European Journal of Pharmaceutical Sciences, 2007, 32:247-253.
- [12] LI Peng, WANG Guang-ji, LI Jing, et al. Identification of tanshinone IIA metabolites in rat liver microsomes by liquid chromatography-tandem mass spectrometry[J]. Journal of Chromatography A, 2006, 1104:366-369.
- [13] JMAO S J, HOUA S X, LIANG Z, et al. Ion-pair reversed-phase HPLC: Assay validation of sodium tanshinone IIA sulfonate in mouse plasma[J]. Journal of Chromatography B, 2006, 831:163-168.
- [14] 王颖,范青. HPLC法测定丹参酮 A磺酸钠血药浓度探讨[J]. 大连医科大学学报, 2007, 29(3):305-306.
- [15] 黄碧云,邹巧根,相秉仁. HPLC法测定注射用丹参酮 A磺酸钠含量及其有关物质[J]. 中国药科大学学报, 2007, 38(1):47-50.
- [16] 徐叔云,卞如濂,陈修. 药理实验方法学[M]. 北京:人民卫生出版社, 1982:413-414
- [17] 李森,孟凡英,关冬梅,等. 冠心丹参口服崩解片对缺血缺氧心肌的保护作用[J]. 沈阳药科大学学报, 2007, 24(12):773-775.
- [18] 王宇华,马世平. 心泰胶囊对垂体后叶素诱发大鼠急性心肌缺血的保护作用[J]. 中药药理与临床, 2007, 23(2):52-54.
- [19] FRIJLINK H W, FRANSSSEN E J F, EISSENS A C, et al. The effects of cyclodextrins on the disposition of intravenously injected drugs in the rat[J]. Pharm Res, 1991, 8:380-384.

- [20] 张秀荣,林天幕,牛青松. 环糊精衍生物的非肠道应用[J]. 中国药学杂志, 2000, 35(20):694-652
- [21] STELLA V J, RAO V M, ZANNOU E A, et al. Mechanisms of drug release from cyclodextrin complexes[J]. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 1999, 36:3-16.

## Pharmacokinetics and pharmacodynamics studies of Tanshinone IIA and tanshinone IIA sulfonate

SHI Yuan<sup>1</sup>, LI Xiu-ying<sup>1</sup>, WANG Tian-yi<sup>2</sup>, CHANG Di<sup>1</sup>, ZHENG Li<sup>1</sup>, WANG Si-ling<sup>1</sup>

(1 *School of Pharmacy, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China*; 2 *School of Life Science and Biological Pharmacy, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China*)

**Abstract** :**Objective** Compare the in vivo behavior and protective effect for acute myocardial ischemia of tanshinone IIA with sodium Tanshinone IIA sulfonate injection, to evaluate the pharmacokinetics and pharmacodynamics of two formulations. **Methods** Determinated the Tanshinone IIA and sodium tanshinone IIA sulfonate concentration in rat plasma, their pharmacokinetic parameters were calculated by BAPP2.0. acute cardiac ischemia induced by pituitrin. The electrocardiogram(ECG) of acute myocardial ischemia rats induced by pituitrin (Pit) were detected after the injection of two preparations. **Results** It was found that the plasma concentration-time curves of two preparations were fit into a two-compartment model. AUCs of two preparations had no significantly antagonized, corresponding MRTs were 29.14 and 39.17 min,  $t_{1/2(\alpha)}$  were 11.64 and 18.00 min,  $t_{1/2(\beta)}$  were 34.92 and 54.00 min. These illustrated the disposition and elimination of tanshinone IIA complex were a little quicker than sodium tanshinone IIA sulfonate injection. Compared with control group, the changes of T wave, PR period and PP period of ECG in tanshinone IIA high/middle groups and sodium tanshinone IIA sulfonate groups were significantly antagonized, the above results revealed tanshinone IIA injection had a better protective effect than the preparation of sodium tanshinone IIA sulfonate. **Conclusions** Tanshinone IIA injection and sodium tanshinone IIA sulfonate injection had similar physiological disposition. For the effect of anti-myocardial ischemia, Tanshinone IIA inclusion complex powder injection was better.

**Key words** : **pharmaceutics**; tanshinone IIA injection ; sodium tanshinone IIA sulfonate ; pharmacokinetics ; pharmacodynamics; evaluation

(责任编辑 曹霞)