

脑核团分布动力学在研究脑功能调节中药中的应用*

□杜力军** 刘瑞凝 王雪莉 张陆军 何希辉 邢东明

(清华大学生物科学与技术系药物药理研究室 北京 100084)

摘要:由于脑核团功能有所不同,因此药物在不同核团的分布则对其药理作用产生一定的影响。对于药物脑核团分布动力学进行观察,将有助于更好的了解药物调节脑功能的作用,同时也为临床合理用药提供有价值的实验数据。对于具有复杂体系特点的中药来说,更是如此。

关键词:药代动力学 脑核团 中药

药物在脑内的分布动力学可以明确的揭示药物在脑内分布,对于阐明药物的脑功能调节作用提供了物质基础。过去的研究较多是从脑脊液,或全脑观察,只是证明其能否透过血脑屏障,及在脑内有无分布。然而大脑不同脑区的功能划分是很精细的,药物在不同核团区域内特异性分布,很大程度上决定了该药物的神经药理作用。由于脑内核团所属功能不同,同一药物在不同核团的分布,所影响脑功能也不同。例如:海马与学习记忆有关,丘脑与情绪活动有关等。因此动态地观察药物在脑内不同核团的分布,对于探讨其对脑功能的影响有着重要的理论和指导意义,同时也有利于更好地指导临床用药。中药有许多具有调节脑功能的作用,但多数没有从脑核团分布动力学研究,因此利用这一技术和方法,将会有利于对具有调节脑功能中药的深入研究。为此我们对黄芩苷,芍药苷和小檗碱在大鼠

脑内核团分布进行了动态观察,取得了一些有益的结果,证明了这些成分调节脑功能的物质性。

一、黄芩苷脑内核团动力学分布

黄芩苷(Baicalin)是常用中药黄芩的主要活性成分之一,近来研究表明黄芩苷具有中枢镇静作用,缺血时对脑的保护作用。有报道静脉给予黄芩苷后能够在脑脊液内测出黄芩苷,提示黄芩苷能够透过血脑屏障。但是透过血脑屏障能否在脑核团分布,分布的动力学变化如何。对此进行研究,对于证实黄芩苷脑功能作用的物质性,以及对该成分对脑血管疾病及脑功能的影响的直接阐释,都具有重要的理论意义^[1-3]。

实验结果表明,静脉注射黄芩总苷(其中含黄芩苷81.27%)后,血浆中黄芩苷浓度迅速下降,60min已接近底线。在脑核团中,黄芩苷浓度先逐渐上升,2h左右达高峰,峰浓度约为0.37~2.04 mg/g,然后逐渐降低,8h左右都降至底线。黄芩苷在血浆和脑核团浓度经时曲

收稿日期:2005-12-08

修回日期:2006-06-01

* 清华大学基础科学基金(JC2001061),中药复方药代动力学的方法学研究负责人:杜力军;北京科技攻关项目(No. Z0004 105 040311),先导物和中药的ADMET性质快速集成评价实验平台负责人:杨秀伟。

** 联系人:杜力军,本刊编委,教授,主要研究方向:心脑血管药理学, Tel/Fax: 010-62773630, E-mail: pharm@mail.tsinghua.edu.cn.

线见图 1。

采用 3P87 软件对血浆和脑核团中黄芩苷药时曲线数据进行处理,得到主要药动学参数。从血药浓度经时曲线与各个核团药物浓度经时曲线相比,可以发现静脉给予黄芩总苷后 5~10min 大鼠各个脑核团中即可检测出黄芩苷,表明黄芩苷能够较快地透过血脑屏障,分布至脑组织。药后血药浓度下降很快,60min 时已接近底线,此时脑核团内黄芩苷浓度在逐渐上升,至 120min 左右时才达到峰值。可见黄芩苷从血中向脑内分布有一个明显的滞后时间。脑核团中黄芩苷达峰后很快下降,并以 0.18~0.34 mg/kg/min 的速率清除,药后 8h 脑内各核团黄芩苷亦达底线。如以药物浓度的 50% 为药效阈剂量(有待于实验确定),脑核团中黄芩苷有效分布持续时间为 4~5h,提示黄芩苷在脑内有较为充足的作用时间。

尽管黄芩苷在各个脑核团内地分布规律有很高的相似性,但是其差异也不容忽视。具体分析如下:首先在峰浓度和分布速率上差异较为明显。峰浓度按下降顺序排列依次为纹状体、丘脑、海马、脑干和皮层,降低的比例维持在 0.6~0.7。达峰时间变化较小,仅仅从 110~160min。如果以 C_{max}/T_{peak} 表示黄芩苷向脑核团内分布的速度,结果显示其差异性与峰浓度的差异很相似。其次,黄芩苷从纹状体、丘脑、海马、脑干和皮层中的清除速率呈上升趋势,从 0.18~0.75 mg/kg/min。这一趋势与峰浓度和分布速率的变化趋势正好相反。第三,黄芩苷在各个核团内的平均驻留时间变化较小,最大的是纹状体,仅仅比最小的皮层多 40min。最后,曲线下面积差异较大。黄芩苷在纹状体、丘脑、海马、脑干和皮层中的曲线下面积分别为 483.72、396.37、306.69、232.60 和 115.01 (mg/g)·min。所有的数据显示当黄芩苷透过血脑屏障向脑内分布时,有向纹状体、丘脑和海马富集的倾向。比较血浆药物峰浓度(给药后 5min 测值 17.72 mg/L)与脑内峰浓度(0.37 mg/g),可以发现皮层组织中黄芩苷的含量并不算低。如果以本实验所用大鼠平均体重 205g、皮层、海马、纹状体、丘脑

和脑干的平均湿重 720.5、108.4、33.6、188.8 和 287.4 mg(n=45)计,则每只大鼠黄芩苷实际给药量为 18.45 mg,达峰时每只大鼠大脑各个核团内黄芩苷含量为 0.268、0.100、0.069、0.245 和 0.192mg,共 0.874mg,约占总给药量 18.45mg 的 4.737%。提示静脉给药后,黄芩苷在脑内的长时间较高浓度的分布。此为黄芩苷对脑功能的直接影响提供了初步的证据。然而黄芩苷在各个核团内的分布规律有很大差异,每个核团在脑功能中的作用亦不相同。所以可以看出黄芩苷对脑功能的影响是十分复杂的。当设计给药计划的时候既要考虑血中的动力学数据又要考虑具体的脑核团内的分布规律,这样可以得到较好的药效同时可以降低不良反应。

二、芍药苷脑核团动力学分布

研究提示芍药提取物对神经元损伤具有保护作用,并可用于脑卒中的治疗。芍药苷(Paeoniflorin)明显降低神经细胞死亡率,增加细胞存活数量。芍药苷对咖啡因、氯化钾、N 甲基 D 门冬氨酸诱导 3 种钙超载所致的细胞损伤模型具有显著的保护作用,并芍药苷可显著提高 3 种钙超载损伤模型中大鼠神经细胞的存活数。芍药苷增强认知作用,能改善老年大鼠的学习缺失。本文探讨了静脉注射芍药总苷(含芍药苷 50.88%)后其主要成分芍药苷在大鼠皮层、海马及其它脑区的分布情况^[4-5]。

实验结果表明,静脉给予芍药总苷(60mg/kg)后,其

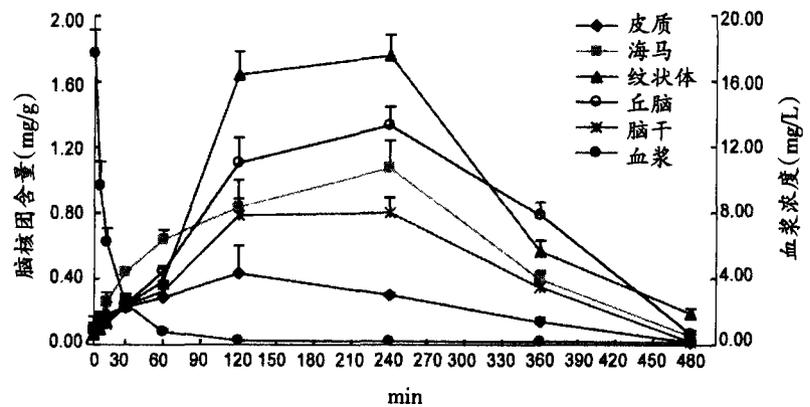


图 1 静脉单剂量给予黄芩总苷(90mg/kg 黄芩苷)后大鼠血浆和脑核团内黄芩苷的浓度经时曲线($\bar{X} \pm S$), (n=5)

中的主要成分芍药苷能迅速渗透血脑屏障,达到大脑各个区域,这为芍药苷对大脑的药理作用比如对认知的增强作用提供了物质基础。缺血再灌对芍药苷在大脑中的分布的影响并不如预期的明显,与正常动物相比,除个别时间点外,总的来说,并不明显(图2~图4)。与芍药苷单体给药相比,在给药后相同的时间点,脑内浓度明显高于单体给药,表明芍药总苷中的芍药苷更易进入脑内,提示给予有效部位后,其中一些成分能促进芍药苷穿透血脑屏障,在进入大脑的速度和程度上,均明显高于单体,这对于临床以有效成分或复方给药具有重要意义。

三、黄连生物碱中小檗碱脑核团动力学分布

黄连生物碱及其主要成分小檗碱(Berberine)的脑功能活性引起了我们的兴趣,它们很可能是黄连解毒汤治疗脑部疾病的物质作用基础。但是生物膜是镶嵌着蛋白的类脂双分子层结构,非离子型药物可以自由穿透,而离子型药物就被限制在膜的一侧,即“离子障”现象。因此研究黄连中生物碱类成分是否可以透过血脑屏障,对阐明黄连在脑部药效的物质作用基础是十分必要的^[6-9]。

实验结果表明,静脉注射黄连生物碱(含小檗碱 29.38%)10.2 mg/kg 后,小檗碱在血浆中消除很快, $t_{1/2\beta}$ 为 1.13h。然而,小檗碱在脑核团中消除却很缓慢, $t_{1/2\beta}$ 为 11~15h。总体而言,小檗碱在脑核团中分布较快,为 2.5~4h 达峰,消除缓慢,在体内滞留时间较长,体内平均驻留时间为 19~22h。其在脑核团和血浆中药时曲线见图 5 和图 6。

大鼠静脉注射黄连生物碱后,盐酸小檗碱在血浆中消除较快,在海马、纹状体、下丘脑和皮质分布较快,而消除缓慢,在海马的浓度最高。在大鼠侧脑室灌流模型中,我们在脑室灌流液中检测到了盐酸小檗碱。这些结果表明,静脉注射黄连生物碱后,盐酸小檗碱可以透过血脑屏障,在脑核团呈特异性分布。这

几个脑核团参与调节学习记忆、情感等行为,阿尔采默病、帕金森病、老年痴呆精神障碍性疾病的产生均与这些脑核团的病变密切相关。小檗碱可以在这些脑区达到一定的浓度,为治疗这些疾病打下了物质基础。

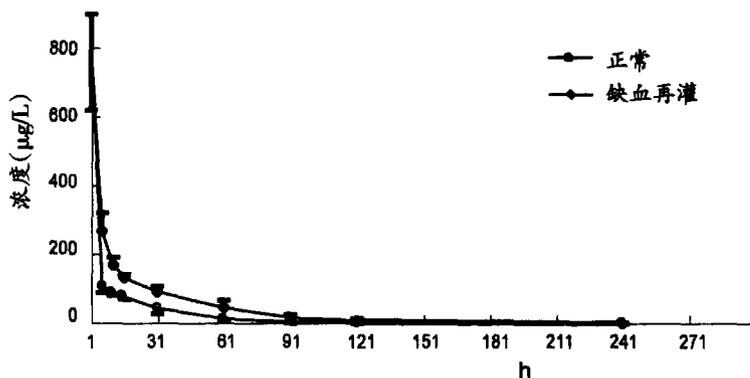


图2 静脉注射芍药总苷(60mg/kg)后正常和缺血再灌大鼠血浆芍药苷经时浓度变化曲线。(X±S,n=5)

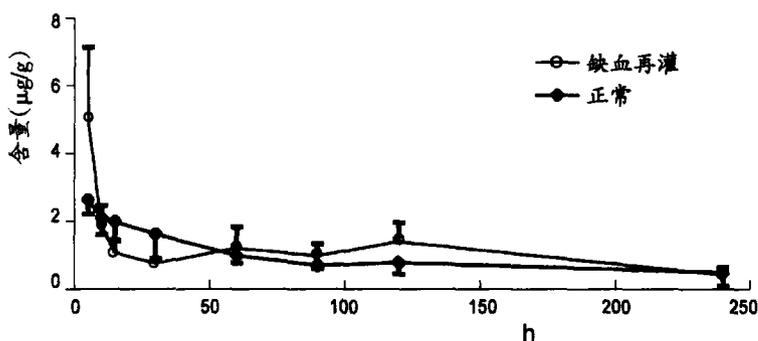


图3 静脉注射芍药总苷(60mg/kg)后正常和缺血再灌大鼠海马芍药苷经时浓度变化曲线。(X±S,n=5)

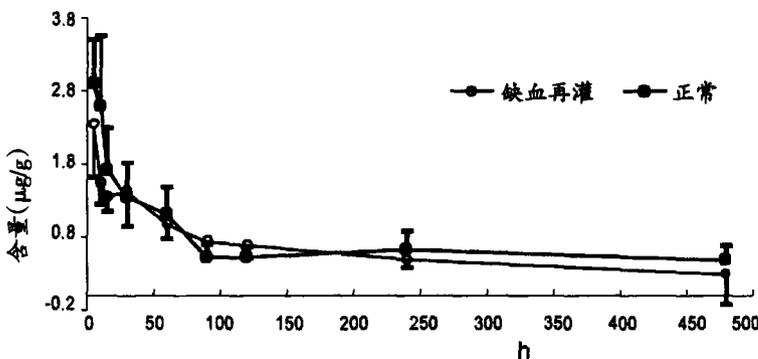


图4 静脉注射芍药总苷(60mg/kg)后正常和缺血再灌大鼠皮质芍药苷经时浓度变化曲线。(X±S,n=5)

四、结 语

上述研究表明,对药物在脑不同核团分布进行动力学观察,将有助于全面认识所研究药物对脑功能的作用。同时由于药物生物跨膜及脑核团分布速率的不同,其与外周血药物消除的速率也不完全相同,如此,脑内动力学的观察也有助于对所观察药物的合理使用。

在进行脑核团动力学研究时首先要证明其能通过血脑屏障。一般来说,脑内成分与外周血浆成分不一致者,多为脑内特异性分布。如果与外周血浆分布消除一致者,则应做一些方法学观察以确证其在脑内分布

的可能性。常用方法如脑室灌流,或采脑脊液以证明能通过血脑屏障。也可以通过灌流脑血管,以排除血管内药物成分污染。

参考文献

- 1 L.J.Zhang, D.M.Xing, Y.Ding,R.F.Wang,L.J.Du. Determination of Baicalin in Rat Hippocampus by Reversed-Phase High-Performance Liquid Chromatography with UV Detection after Intravenous Administration of Flavonoids from Scutellariae Radix. *Chromatographia*, 2005, 61: 465~469.
- 2 Lujun Zhang,Dongming Xing, Yi Ding, Rufeng Wang, Xueli Wang, Lijun Du.A chromatographic method for baicalin quantification in rat thalamus. *Biomedical Chromatography*. 2005,19(7):494~497.
- 3 Lujun Zhang, Dongming Xing, Rufeng Wang, Wei Wang, Lijun Du. Kinetic difference of baicalin in rat blood and cerebral nuclei after intravenous administration of Scutellariae Radix extract. *Journal of Ethnopharmacology*, 2005, (in press).
- 4 Xihui He, Dongming Xing, Yi Ding, Yaping Li, Lan Xiang, Wei Wang, Lijun Du. Determination of paeoniflorin in rat hippocampus by HPLC after intravenous administration of Paeoniae Radix extract. *Journal of Chromatography B*, 2004,802: 277~281.
- 5 Xihui He, Dongming Xing, Yi Ding, Yaping Li, Lizhan Xu, Lijun Du.Effects of cerebral ischemia-reperfusion on pharmacokinetic fate of paeoniflorin after intravenous administration of Paeoniae Radix extract in rats. *Journal of Ethnopharmacology*.2004,94:339~344.
- 6 Xueli Wang, Dongming Xing, Wei Wang, et al. The uptake and transport behavior of berberine in Coptidis Rhizoma extract through rat primary cultured neurons. *Neurosciences Letters*, 2005, 379:132~137.
- 7 Xueli Wang, Rufeng Wang, Dongming Xing, et al. Kinetic difference of berberine between hippocampus and plasma in rat after intravenous administration of Coptidis Rhizoma extract. *Life Sciences*, 2005, 77: 3058~3067.
- 8 Xueli Wang, Dongming Xing, Wei Wang, et al. Pharmacokinetics of berberine in rat thalamus after intravenous administration of Coptidis Rhizoma extract. *The American Journal of Chinese Medicine*, 2005, 33 (6): 1~9.

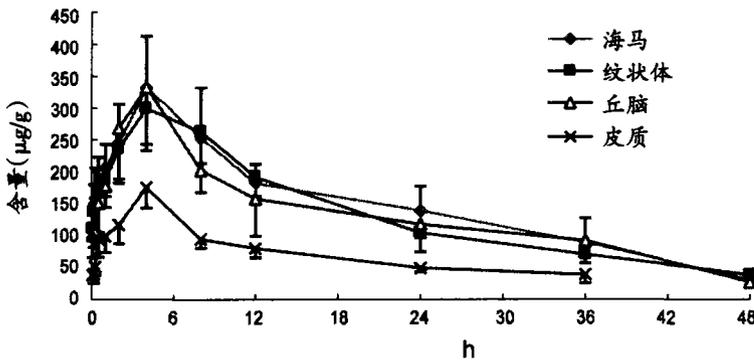


图5 静脉注射黄连生物碱(10.2mg/kg)后盐酸小檗碱大鼠脑核团经时浓度变化曲线($\bar{X} \pm S, n=5$)

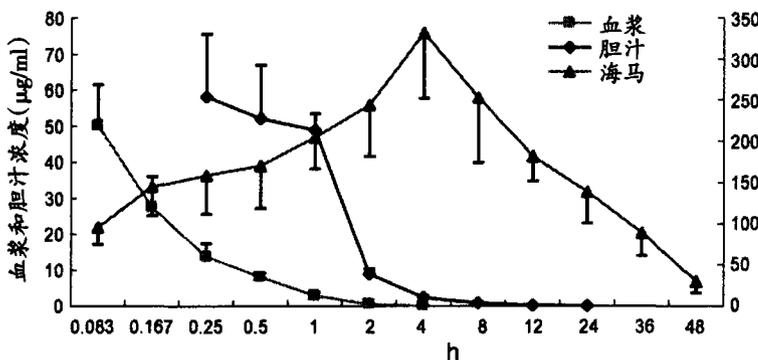


图6 大鼠静脉给予黄连生物碱(10.2mg/kg)后盐酸小檗碱在血浆、海马和胆汁内经时变化曲线($\bar{X} \pm S, n=5$)。血浆浓度=实际浓度×30

(Continued on page 13)

- 质性问题的探讨(一). 世界科学技术-中药现代化. 2001; 3 (3): 18-23.
- 3 国家药典委员会. 中国药典 [一部]. 北京: 中国化工出版社, 2005, 69、109、598.
- 4 颜玉贞, 谢培山, 卢平华, 等. 生脉饮传统煎剂与成药制剂有效成分的比较研究-薄层色谱指纹图谱对人参皂苷的变化情况考察. 中药色谱指纹图谱(谢培山主编). 北京: 人民卫生出版社, 2005, 396~404.
- 5 李忠红, 杜冠华. 中药质量监控之我见. 世界科学技术- 中医药现代化, 2005, 6(6): 67~71.
- 6 Frank R. Stermitz, Peter Lorenz, Lewis K, et al. Proceedings of National Academic Sciences of U.S.A. 2000; 97 (4): 1433~1437.
- 7 George Tegos, Frank R. Stermitz, Kim Lewis, et al. Antibacterial Agents and Chemotherapy, 2002, Oct., 3133~3141.

Based on Classical Modernization of TCM and Quality Assessment —Inheritance and Innovation

Xie Peishan

Zhuhai Chromap Institute of Herbal medicine Research

At present time, it is obvious that imitating the western quality control approach of chemical synthetic pharmaceuticals, the inherent quality of the complexity matrices like Chinese herbal medicine can not be controlled properly. Although the chemical and biological fingerprint is a feasible strategy to reserve and express the intact quality-related information of herbal medicine, but there are still some problems how to inherit (or to preserve at least) the reality of ancient Chinese culture deposited in TCM. Discussion and study on this issue was made in this paper.

Keywords: Inherence of tradition of Chinese medicine, Innovation in TCM modernization, Westernization of TCM, Quality evaluation.

(责任编辑: 张志华, 责任编审: 张志华, 责任译审: 凌仰之)

(Continued from page 17)

Application of Cerebral Nuclei Kinetic Distribution in Study of Chinese Herbs for Modulating Brain Function

Du Lijun Liu Ruining Wang Xueli Zhang Lujun He Xihui Xing Dongming
(Laboratory of Pharmaceutical Sciences, Department of Biomedical Sciences and
Biotechnology, Tsinghua University, Beijing 100084)

Due to different functions of cerebral nuclei, the pharmacological effects could be affected while the drugs distribute in different nuclei. Studying the kinetic behavior of drugs will help discover the impact of drugs in modulating brain function and provide significant data for rational clinical using of drugs, especially for the Chinese herbs which are quite complex.

Keywords: kinetics, cerebral nuclei, Chinese herbs

(责任编辑: 付建华, 责任编审: 张志华, 责任译审: 熊艳艳)

[World Science and Technology/Modernization of Traditional Chinese Medicine and Materia Medica] 13