

芍药苷-6-O'-苯磺酸酯体外降解动力学研究

王春袁君魏伟

摘要 目的 考察芍药苷-6-O'-苯磺酸酯(CP-25)体外降解动力学。方法 制备大鼠肝匀浆液和肠匀浆液,采用高效液相色谱法(HPLC)法测定匀浆液中CP-25的浓度。结果 CP-25在肝匀浆液和肠匀浆液中均显著降解,降解半衰期随匀浆液浓度升高而显著降低;肠道不同区段匀浆液对CP-25代谢作用有差异,十二指肠和结肠代谢作用相对较弱,空肠和回肠相对较强。结论 CP-25口服给药受到小肠和肝脏双重首过消除,通过合适的药物制剂可能会进一步提高CP-25口服吸收。

关键词 芍药苷-6-O'-苯磺酸酯;芍药苷;肝药酶;酯酶;降解动力学

中图分类号 R 945; R 927; R 961

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2014)09-1269-06

白芍总苷(total glucosides of paeony, TGP)是第一个用于治疗类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis, RA)的抗炎免疫调节药,其治疗RA疗效肯定、不良反应较少,但起效较慢^[1]。芍药苷(Paeoniflorin, Pae)是TGP主要活性成分,两者均具有明显的抗炎和免疫调节活性^[2-4]。研究^[5]显示TGP起效较慢与Pae体内吸收较差具有一定关系。由于Pae亲脂性较弱是其口服吸收较差的原因之一^[6],课题组前期研究通过对Pae进行酯化修饰,获得了酯化产物Pae-6-O'-苯磺酸酯(代号CP-25)。已有结果表明CP-25口服吸收和抗炎免疫调节活性均好于Pae。基于CP-25是Pae酯化产物,其口服给药可能会受到肠酯酶或肝药酶的代谢作用。故该研究对CP-25体外肝匀浆液和肠匀浆液的降解动力学进行初步考察,为其口服制剂的选择以及设计提供一定的实验依据。

2014-04-22 接收

基金项目:国家自然科学基金(编号:81330081、81302845、81173075);安徽省高等学校省级自然科学基金项目(编号:KJ2013A158);安徽医科大学博士科研资助基金(编号:XJ201211)

作者单位:安徽医科大学临床药理研究所 抗炎免疫药物教育部重点实验室 合肥 230032

作者简介:王春男,讲师;

魏伟,男,教授,博士生导师,责任作者, E-mail: wwei@ahmu.edu.cn

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 药物及试剂 CP-25:白色结晶状粉末,自制,纯度>98%;HEPES:购自韩国Biosharp公司;甲醇:色谱级,购自德国Merck公司;葡萄糖、碳酸氢钠、磷酸二氢钾、氯化钠、氯化钾、磷酸二氢钠均购自上海试剂一厂和上海试剂四厂;Hanks平衡盐溶液制备:磷酸二氢钾0.06 g,氯化钠8.0 g,碳酸氢钠0.35 g,氯化钾0.40 g,葡萄糖1.0 g,磷酸二氢钠0.06 g,加水至1 000 ml,高压灭菌,4℃下保存;TM液:葡萄糖3.5 g,HEPES 2.383 g,加入1 000 ml Hanks平衡盐混匀既得。

1.1.2 实验动物 SD大鼠,清洁级,雄性,体重(180±20)g,由安徽医科大学实验动物中心提供。在恒温(24±2)℃、光照周期12 h:12 h环境中饲养1周后实验。

1.1.3 仪器设备 Agilent 1200 高效液相色谱仪:美国安捷伦公司;GL20A 高速冷冻离心机:湖南仪器仪表总厂离心机厂;AA-200DS 电子分析天平:Denver 仪器公司;斡旋仪:海门市其林贝尔仪器制造有限公司。

1.2 实验方法

1.2.1 肝匀浆液CP-25定量分析方法的建立

1.2.1.1 色谱条件及其专属性 Agilent 1200 高效液相色谱仪,包括G1322A真空脱气机,G1311A四元梯度泵,G1316A柱温箱,G1365A多波长检测器,ChemStation化学工作站;色谱柱:Agilent HC-C18(4.6 mm×250 mm,粒径5 μm);流速:0.6 ml/min;检测波长:230 nm;柱温:30℃;进样量:20 μl;流动相:0 min(甲醇:水—47:53)→8 min(甲醇:水—47:53)→9 min(甲醇:水—50:50)→10 min(甲醇:水—53:47)→11 min(甲醇:水—56:44)→12 min(甲醇:水—60:40),在该条件下CP-25的色谱峰与相邻峰基线分离度较好,峰形对称。

1.2.1.2 CP-25标准曲线建立 精密称取适量的CP-25标准品,用TM液溶解并定容成质量浓度为50 mg/L的母液。母液用TM液稀释成质量浓度依次为2.5、5.0、12.5、25.0 mg/L的一系列对照品溶

液。分别将母液和对照品溶液与等体积灭活的50%肝匀浆液混合并涡旋2 min,得质量浓度分别为1.25、2.50、6.25、12.50、25.00 mg/L的一系列工作液,从工作液中吸取200 μl 并与225 μl 甲醇混合后,离心15 min (12 000 r/min 4 $^{\circ}\text{C}$),然后吸取上清液过0.45 μm 微孔滤膜,取续滤液20 μl 按照1.2.1.1项下操作,以峰面积(Y)对质量浓度(X, mg/L)进行线性回归,并计算相关回归方程。

1.2.1.3 CP-25 稳定性实验 精密称取适量的CP-25标准品,用TM液溶解并定容至15 mg/L,将该溶液置于恒温水浴锅中37 $^{\circ}\text{C}$ 保温,分别在0、2、4 h取样200 μl 后,与225 μl 甲醇混合,离心15 min (12 000 r/min 4 $^{\circ}\text{C}$)吸取20 μl 上清液按照1.2.1.1项下操作,记录其峰面积。

1.2.1.4 CP-25 精密度实验 取线性范围内低、中、高3个浓度样品,即2.25、4.50、9.00 mg/L,按1.2.1.1项下操作,每个浓度的样品制备3份。日内变异:1 d之内重复检测3次;日间变异:连续检测3 d。

1.2.1.5 CP-25 回收率实验 取线性范围内低、中、高3个浓度样品,即9.0、15.0、25.0 mg/L,按1.2.1.1项下操作并记录其峰面积。另外用流动相制备相同浓度的CP-25样品溶液,直接进样并记录其峰面积,两峰面积之比即为相对回收率。

1.2.2 肠匀浆液 CP-25 定量分析方法的建立

1.2.2.1 色谱条件及其专属性 色谱条件参照1.2.1.1项。

1.2.2.2 CP-25 标准曲线建立 精密称取适量的CP-25标准品,用TM液溶解并定容成质量浓度为120 mg/L的母液。母液用TM液稀释成质量浓度依次为6、8、12、24、60 mg/L的一系列对照品溶液。分别将母液和对照品溶液与等体积灭活的25%全肠匀浆液混合并涡旋2 min,得质量浓度分别为3、4、6、12、30、60 mg/L的一系列工作液,从工作液中吸取200 μl 与225 μl 甲醇混合,离心15 min (12 000 r/min 4 $^{\circ}\text{C}$)吸取上清液过0.45 μm 微孔滤膜,取续滤液20 μl 按照1.2.1.1项下操作,以峰面积(Y)对质量浓度(X, mg/L)进行线性回归,并计算相关回归方程。

1.2.2.3 CP-25 精密度实验 取线性范围内低、中、高3个浓度样品,即4、12、30 mg/L,按照1.2.2.2项下操作,每个浓度的样品制备3份。日内变异:1 d之内重复检测3次;日间变异:连续检测3 d。

1.2.2.4 CP-25 回收率实验 取CP-25线性范围内低、中、高3个浓度的样品,即4、12、30 mg/L,按照1.2.2.2项下操作并记录其峰面积。另用流动相制备相同浓度的CP-25样品,直接进样并记录其峰面积,两峰面积之比即为相对回收率。

1.2.3 CP-25 在肝匀浆液和肠匀浆液降解动力学^[7] 健康雄性大鼠8只,自由饮水,实验前一晚禁食。将所用的试剂和用具置于4 $^{\circ}\text{C}$ 预冷。4只大鼠股动脉放血,开腹取出肝脏后,立即取出十二指肠、空肠、回肠和结肠各10 cm,剩余大鼠同前操作仅取出全肠段。取出的肝脏用滤纸吸干水分并称重;立即放于预冷的HBSS缓冲液中清洗,用剪刀剪碎,反复清洗至无血色;纱布滤干后称取2.0 g,添加4.0 ml TM液制备50%组织液,在冰浴中用玻璃匀浆器充分研磨,离心10 min (10 000 r/min 4 $^{\circ}\text{C}$)后吸取上清液。取出的各个肠段纵向剪开,用预冷的HBSS缓冲液洗去内容物,剪碎,加4.0 ml TM液制备25%的肠组织液,在冰浴中充分研磨,离心10 min (10 000 r/min 4 $^{\circ}\text{C}$)后吸取上清液,取出的全肠段测量长度,加入适量TM液制备25%肠组织液,剩下操作同前。所取得的组织匀浆液-80 $^{\circ}\text{C}$ 度冷冻备用。不同浓度的肝匀浆液反应体系分别如下:CP-25溶液(50 mg/L, TM液配制)500 μl + 50%肝匀浆液500 μl ; CP-25溶液(50 mg/L)500 μl + 20%肝匀浆液500 μl ; CP-25溶液(50 mg/L)500 μl + 10%肝匀浆液500 μl 。不同浓度全肠匀浆液反应体系分别如下:CP-25溶液(80 mg/L)500 μl + 25%全肠段匀浆液500 μl ; CP-25溶液(80 mg/L)500 μl + 10%全肠段匀浆液500 μl ; CP-25溶液(80 mg/L)500 μl + 5%全肠段匀浆液500 μl 。不同肠段匀浆液反应体系分别如下:CP-25溶液(80 mg/L)500 μl + 10%十二指肠匀浆液500 μl ; CP-25溶液(80 mg/L)500 μl + 10%空肠匀浆液500 μl ; CP-25溶液(80 mg/L)500 μl + 10%回肠匀浆液500 μl ; CP-25溶液(80 mg/L)500 μl + 10%结肠匀浆液500 μl 。所有样本37 $^{\circ}\text{C}$ 水浴锅保温,分别在15、30、60、120和240 min取样200 μl 与225 μl 甲醇混合,参照1.2.1.2和1.2.2.2项下操作,记录峰面积,计算表观降解系数 K_d 和半衰期 $t_{1/2}$,其中 $t_{1/2} = 0.693 / K_d$,每个反应体系平行测定4个样本。

1.3 统计学处理 采用SPSS 13.0统计软件进行分析,数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,以CP-25剩余药量的对数值对取样时间做线性回归,两两比较采用Dunnnett's C检验。

2 结果

2.1 HPLC 图谱专属性 当前色谱条件下, TM 液、肠匀浆液和肝匀浆液中均没有杂质峰干扰 CP-25 的分析, CP-25 峰形良好, 保留时间适中(约为 19.5 min), 适合定量分析, 见图 1。

2.2 HPLC 方法学小结 CP-25 在肝匀浆液和肠匀浆液中线性关系良好, 线性方程依次为 $11.407 X - 5.6287 (R^2 = 0.9999, 1.25 \sim 25.00 \text{ mg/L})$, $9.8428 X - 1.704 (R^2 = 0.9985, 3.0 \sim 60.0 \text{ mg/L})$; CP-25 在空白 TM 液 (37 °C 4 h 内) 中稳定; 当前测定方法有较高回收率, 低、中、高 3 个浓度的 CP-25 在肝匀浆液和肠匀浆液中回收率依次为 95.6%、99.2%、97.0%、97.2%、103.1% 和 93.2%; 此外当前建立的分析方法日间和日内精密度良好 (RSD < 15%) , 提示连续分析样品差异较小。

2.3 CP-25 在肝匀浆液的降解动力学 肝匀浆液能明显降解 CP-25, 代谢速度随着肝匀浆浓度的升高而加快 ($P < 0.01$); 在浓度为 5%、10% 和 25% 的

肝匀浆液中, 其半衰期分别为 4.60、4.07 和 3.45 h, 见表 1、图 2。

表 1 CP-25 在不同浓度肝匀浆液中表观降解系数和降解半衰期 ($n=4, \bar{x} \pm s$)

匀浆液浓度	表观降解系数 (h^{-1})	降解半衰期 (h)	线性回归方程	r 值
5%	0.151 ± 0.015	4.60 ± 0.47	$Y = -0.1507X + 3.0264$	0.9971
10%	0.170 ± 0.034	4.07 ± 1.38	$Y = -0.1703X + 2.9493$	0.9929
25%	$0.201 \pm 0.048^{**}$	$3.45 \pm 0.89^{**}$	$Y = -0.2011X + 2.8680$	0.9962

与 5% 匀浆液比较: ** $P < 0.01$

2.4 CP-25 在肠匀浆液的降解动力学 肠匀浆液能明显降解 CP-25, 代谢速度随匀浆液浓度的升高而加快 ($P < 0.01$); 在浓度为 2.5%、5% 和 12.5% 的肠匀浆液中, 其半衰期分别为 9.05、8.46 和 4.12 h; 在肠道各个区段中, 十二指肠和结肠对 CP-25 的降解作用较弱, 降解半衰期分别为 17.50 h 和 19.69 h, 而空肠和回肠对 CP-25 的降解作用明显强于十二指肠和结肠 ($P < 0.01$), 两者降解半衰期相对较短, 分别为 6.64 h 和 6.14 h, 见表 2、3 和图 3、4。

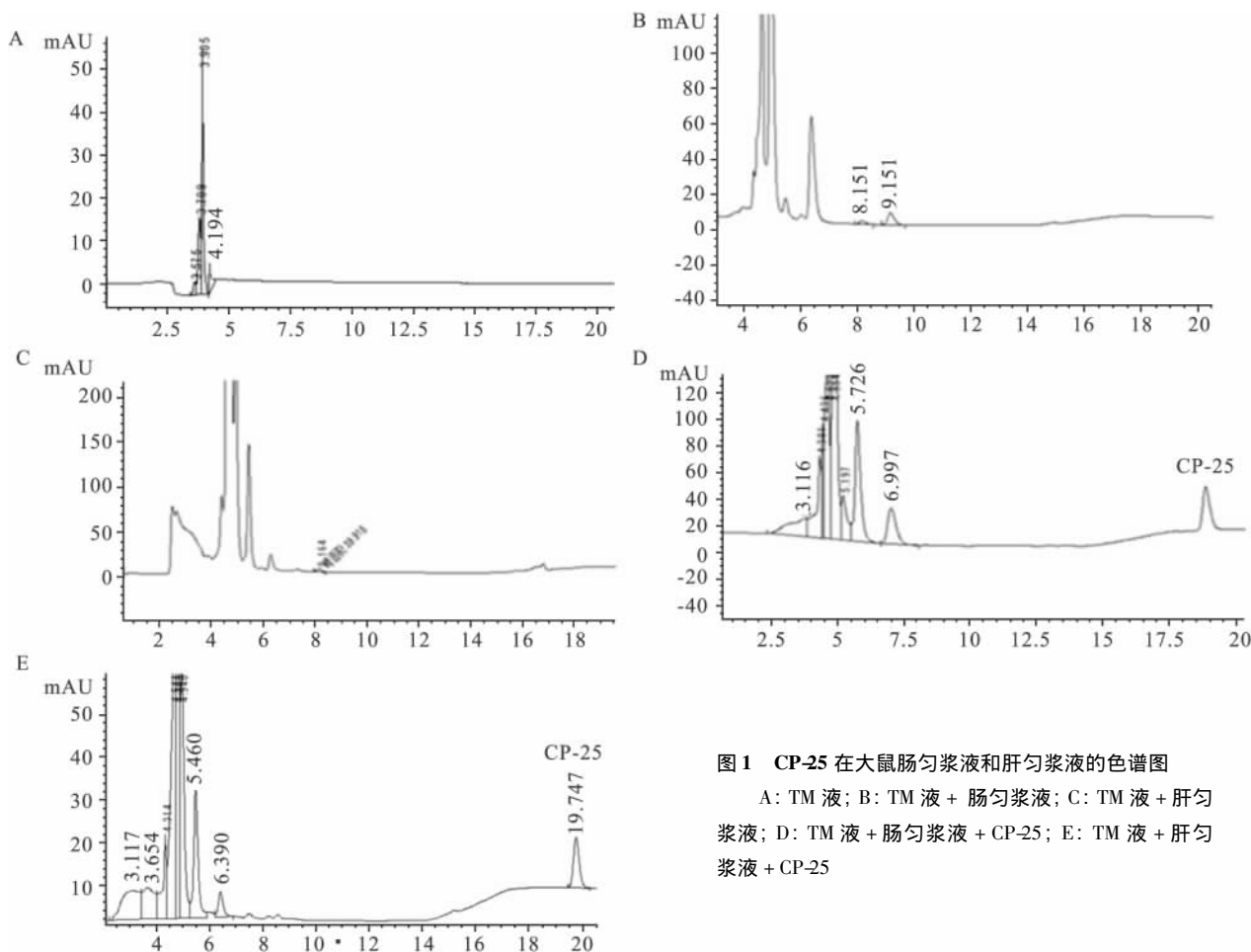


图 1 CP-25 在大鼠肠匀浆液和肝匀浆液的色谱图

A: TM 液; B: TM 液 + 肠匀浆液; C: TM 液 + 肝匀浆液; D: TM 液 + 肠匀浆液 + CP-25; E: TM 液 + 肝匀浆液 + CP-25

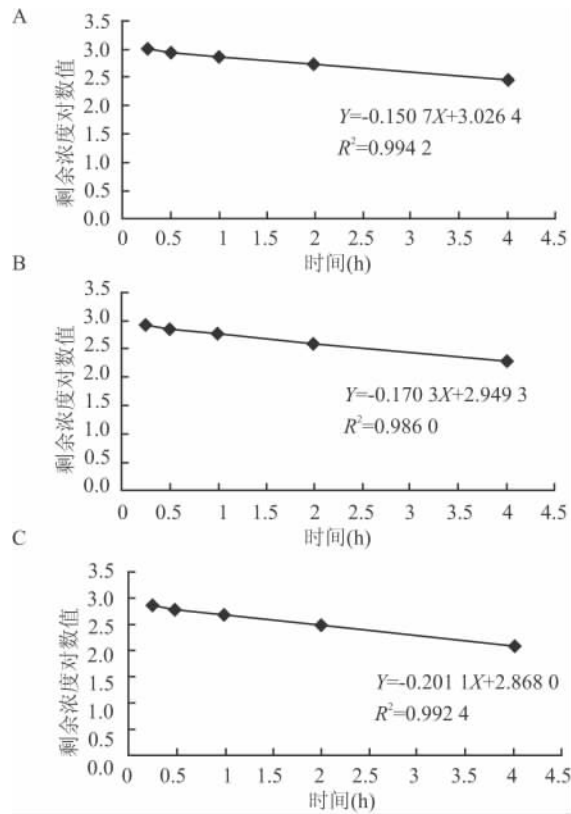


图2 CP-25 在不同浓度肝匀浆液中的降解曲线 (n=4)

A: 5% 肝匀浆液; B: 10% 肝匀浆液; C: 25% 肝匀浆液

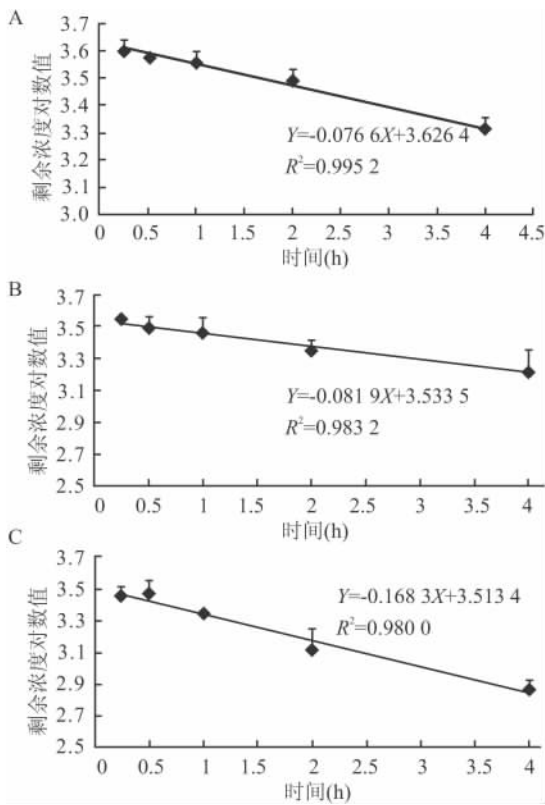


图3 CP-25 在不同浓度全肠匀浆中降解曲线 (n=4)

A: 2.5% 全肠匀浆液; B: 5.0% 全肠匀浆液; C: 12.5% 全肠匀浆液

浆液

表2 CP-25 在不同浓度全肠匀浆液中表现降解系数和降解半衰期 (n=4, $\bar{x} \pm s$)

匀浆液浓度	表观降解系数 (h ⁻¹)	降解半衰期 (h)	线性回归方程	r 值
2.5%	0.077 ± 0.013	9.05 ± 1.12	Y = -0.0766X + 3.6264	0.9976
5.0%	0.082 ± 0.034	8.46 ± 3.12	Y = -0.0819X + 3.5335	0.9916
12.5%	0.168 ± 0.012 ^{***}	4.12 ± 0.31 ^{***}	Y = -0.1683X + 3.5134	0.9899

与2.5%匀浆液比较: **P<0.01; 与5%匀浆液比较: ^{##}P<0.01

表3 CP-25 在十二指肠, 空肠, 回肠, 结肠匀浆液中表现降解系数和降解半衰期 (n=3, $\bar{x} \pm s$)

匀浆液区段	表观降解系数 (h ⁻¹)	降解半衰期 (h)	线性回归方程	r 值
十二指肠	0.040 ± 0.005 ^{***}	17.50 ± 3.00 ^{***}	Y = -0.0396X + 3.4880	0.9877
空肠	0.104 ± 0.058	6.64 ± 3.25	Y = -0.1043X + 3.4904	0.9910
回肠	0.113 ± 0.066	6.14 ± 3.12	Y = -0.1128X + 3.4852	0.9934
结肠	0.035 ± 0.018 ^{***}	19.69 ± 6.23 ^{***}	Y = -0.0352X + 3.6356	0.9917

与空肠比较: **P<0.01; 与回肠比较: ^{##}P<0.01

3 讨论

通常情况下, 药物口服吸收到达循环系统前, 肝药酶可对经肝门静脉吸收的药物具有代谢作用, 从而减少进入血液循环原型药的含量。而对于结构中含有酯键的药物, 在经小肠上皮细胞吸收之前, 会额外的在肠道经历肠酯酶的代谢作用。CP-25 是 Pae 酯化产物, 其口服给药在肠道和肝脏可能会受到肠酯酶和肝药酶的双重代谢作用, 从而减弱酯化修饰提高 Pae 吸收的作用。本研究结果表明肝匀浆液和肠匀浆液均能降解 CP-25, 降解速度随着代谢酶浓度的升高而加快, 提示 CP-25 口服给药受到肠酯酶和肝药酶双重首过效应。早先研究^[6,8]表明 Pae 在肠酯酶作用下代谢产物是芍药代谢素-I (Paeonimetalbolin-I, PM-I) 和 PM-II。最近有研究^[9]进一步阐明 Pae 灌胃大鼠后, 血浆和尿液的代谢物主要有 PM-I、PM-I-葡萄糖醛酸酯、PM-II、Desbenzoyl paeoniflorin 和 4-O-甲基-desbenzoyl paeoniflorin。此外还有一些结构未完全明确代谢物, 主要有: C₁₀H₁₈O₂-葡萄糖醛酸酯、C₁₀H₁₈O₄-葡萄糖醛酸酯和 C₁₀H₁₄O₃-硫酸酯。提示 Pae 体内经历 I 相代谢反应有: 酯键水解、糖苷键水解和甲基化反应; II 相代谢反应有: 葡萄糖醛酸化和硫酸酯化反应。基于 CP-25 是 Pae 酯化产物, 其体内代谢途径可能与 Pae 具有一定相似性。

酯酶是分子结构中含有酯键的药物口服吸收主要屏障之一, 寻找酯酶活性较低的肠段给药可明显提高酯类药物吸收, 对口服剂型设计具有一定指导意义。本研究结果表明空肠和回肠对 CP-25 降解作

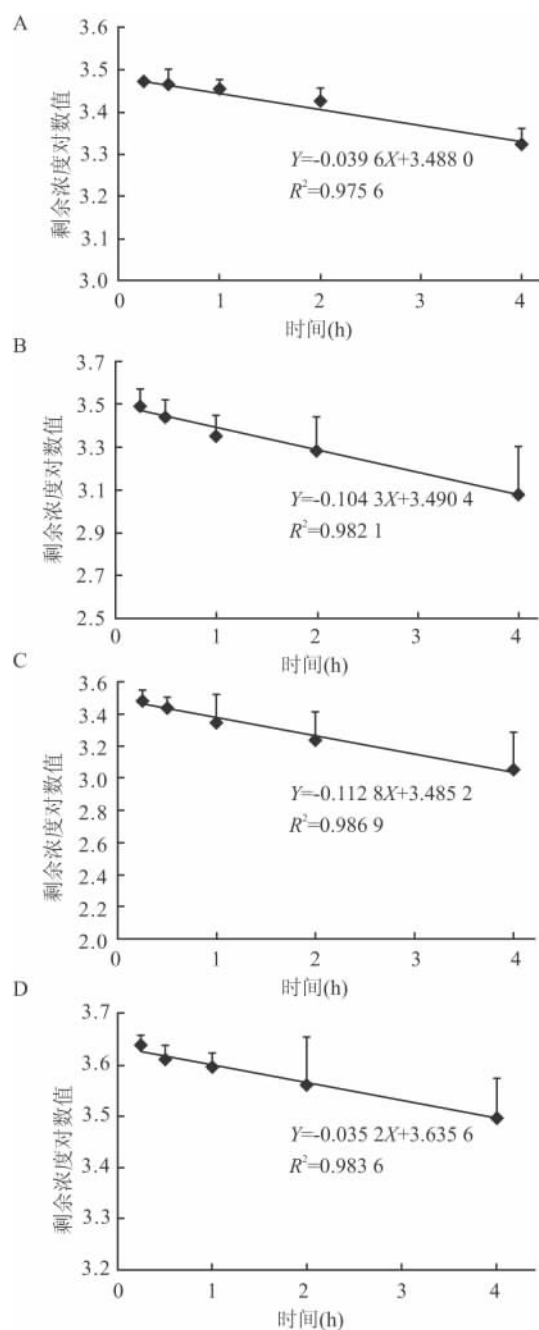


图4 CP-25在十二指肠、空肠、回肠、结肠匀浆液中的降解曲线($n=3$)

A: 十二指肠; B: 空肠; C: 回肠; D: 结肠

用相对较强,十二指肠和结肠对CP-25的代谢作用较弱。因此可考虑设计十二指肠或者结肠定位释药系统^[10-11]提高CP-25在这些部位的分布以及延长滞留时间。此外有一些研究^[12]显示水包油型乳剂可将酯类药物包裹在油相中增加在肠道的稳定性,同时乳剂的一些油性成分,如大豆油、橄榄油和油酸^[13-15]相对容易以淋巴途径进行吸收,这对减少CP-25口服首过效应、进一步提高吸收具有积极作用,具体有待于进一步研究阐明。

参考文献

- [1] 王燕,邢华燕.白芍总甙联合甲氨蝶呤治疗类风湿关节炎临床分析[J].中国中西医结合杂志,2007,27(9):839-40.
- [2] Chang Y, Zhang L, Wang C, et al. Paeoniflorin inhibits function of synoviocytes pretreated by rIL-1 α and regulates EP4 receptor expression[J]. J Ethnopharmacol, 2011, 137(3):1275-82.
- [3] 贾晓益,常艳,张磊,等.白芍总苷对胶原性关节炎滑膜组织MAPKs信号通路的调控作用[J].安徽医科大学学报,2013,48(9):1067-70.
- [4] 王春,李传应,袁军,等.白芍总苷联合强的松治疗豚鼠变应性接触性皮炎[J].安徽医科大学学报,2012,47(11):1315-9.
- [5] Wang C, Yuan J, Yang Z Y, et al. Pharmacokinetics of paeoniflorin microemulsion after repeated dosing in rats with adjuvant arthritis[J]. Pharmazie, 2012, 67(12):997-1001.
- [6] Liu Z Q, Jiang Z H, Liu L, et al. Mechanisms responsible for poor oral bioavailability of paeoniflorin: role of intestinal disposition and interactions with sinomenine[J]. Pharm Res, 2006, 23(12):2768-80.
- [7] Puleo A, Niemi R, Järvinen T, et al. Chemical and enzymatic stability evaluation of lipoamino acid esters of idebenone[J]. Eur J Pharm Biopharm, 2004, 57(2):343-6.
- [8] He J X, Akao T, Tani T. Influence of co-administered antibiotics on the pharmacokinetic fate in rats of paeoniflorin and its active metabolite paeonimetabolin-I from Shaoyao-Gancao-tang[J]. J Pharm Pharmacol, 2003, 55(3):313-21.
- [9] Liang J, Xu F, Zhang Y Z, et al. The profiling and identification of the absorbed constituents and metabolites of Paeoniae Radix Rubra decoction in rat plasma and urine by the HPLC-DAD-ESI-IT-TOF-MS(n) technique: a novel strategy for the systematic screening and identification of absorbed constituents and metabolites from traditional Chinese medicines[J]. J Pharm Biomed Anal, 2013, 83: 108-21.
- [10] Xu Q, Zhang N, Qin W, et al. Preparation, *in vitro* and *in vivo* evaluation of budesonide loaded core/shell nanofibers as oral colonic drug delivery system[J]. J Nanosci Nanotechnol, 2013, 13(1): 149-56.
- [11] Zhou D, Zhu X, Wang Y, et al. Preparation and characterization of a novel pH-sensitive coated microsphere for duodenum-specific drug delivery[J]. Arch Pharm Res, 2012, 35(5): 839-50.
- [12] Gao F, Zhang Z, Bu H, et al. Nanoemulsion improves the oral absorption of candesartan cilexetil in rats: Performance and mechanism[J]. J Control Release, 2011, 149(2):168-74.
- [13] Li P, Yu H Z, Zhang X X, et al. Absorption enhancement of adenosine dipivoxil by incorporating MCT and ethyl oleate complex oil phase in emulsion[J]. Acta Pharmacol Sin, 2010, 31(7):881-8.
- [14] Trevaskis N L, Porter C J, Charman W N. An examination of the interplay between enterocyte-based metabolism and lymphatic drug transport in the rat[J]. Drug Metab Dispos, 2006, 34(5):729-33.
- [15] Trevaskis N L, Porter C J, Charman W N. The lymph lipid precursor pool is a key determinant of intestinal lymphatic drug transport[J]. J Pharmacol Exp Ther, 2006, 316(2): 881-91.

黄芪甲苷对高糖诱导人肾小球系膜细胞损伤的保护作用及其机制

熊莉¹ 李维组¹ 孙立¹ 李贵平¹ 李卫平^{1,2}

摘要 目的 研究黄芪甲苷(As-IV)对高糖诱导人肾小球系膜细胞(HMC)损伤的保护作用及其机制。方法 用HMC为目的细胞,实验分为正常对照组、甘露醇对照组、高糖组、Tempol(100 μmol/L)组、转化生长因子-β(TGF-β)阻断剂SB431542(10 μmol/L)组与As-IV(25、50、100 μmol/L)组。各组细胞培养48 h后,用MTT法检测HMC增殖状况,二氢二氯荧光素(DCFH-DA)法检测细胞内活性氧(ROS)含量,ELISA法检测细胞上清液中IV型胶原(Col IV)的表达,Western blot法检测细胞中转化生长因子-β1(TGF-β1)、p-Smad2/3、NADPH氧化酶4(NOX4)、瞬时受体电位阳离子通道蛋白6(TRPC6)蛋白的表达。结果 与高糖组比较,Tempol组、SB431542组、As-IV 25、50、100 μmol/L组均能显著抑制高糖诱导的细胞增殖,减少细胞内ROS及上清液中Col IV的含量,降低高糖诱导细胞内TGF-β1、p-Smad2/3、NOX4蛋

白的高表达,并提高TRPC6蛋白的表达($P < 0.05$, $P < 0.01$)。结论 As-IV对高糖诱导HMC损伤具有保护作用,其机制可能与抑制细胞增殖,减少细胞内ROS生成,下调TGF-β1、p-Smad2/3、NOX4蛋白的表达及上调TRPC6蛋白的表达有关。

关键词 肾小球系膜细胞;糖尿病肾病;黄芪甲苷;TGF-β1;TRPC6

中图分类号 R 587.1; R 285.5

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2014)09-1274-05

黄芪为豆科植物蒙古黄芪 [*Astragalus membranaceus* (Fisch.) Bge. var. *mongholicus* (Bge.) Hsiao] 或膜荚黄芪 [*Astragalus membranaceus* (Fisch.) Bge.] 的干燥根^[1]。该课题组多年研究^[2-3]显示,黄芪总苷具有免疫调节、抗炎抗氧化、降低血糖、保护器官等药理作用。黄芪甲苷(*Astragalosides IV*, As-IV)作为从黄芪总苷中分离的一类单体化合物,是其发挥药理作用的有效部位群。该研究采用体外培养人肾小球系膜细胞(human mesangial cell, HMC)的方法,模拟体内高糖环境,观察As-IV对高糖处理的HMC中活性氧(reactive oxygen species, ROS)含量、IV型胶原(collagen type IV, Col IV)以及转化生长因子-β1(transforming growth factor-β1, TGF-β1)、p-

2014-05-04 接收

基金项目:国家自然科学基金(编号:81173624);安徽省自然科学基金(编号:11040606M201);安徽省国际合作项目(编号:1230603007);安徽省教育厅自然科学基金(编号:KJ2012A192)

作者单位:¹安徽医科大学药理学教研室,合肥 230032

²安庆医药高等专科学校,安庆 246052

作者简介:熊莉,女,硕士研究生;

李卫平,男,教授,博士生导师,责任作者,E-mail:lwp19@126.com

Studies on degradation kinetics of paeoniflorin-6-O'-benzenesulfonate *in vitro*

Wang Chun, Yuan Jun, Wei Wei

[Institute of Clinical Pharmacology, Anhui Medical University, Key Laboratory of Anti-inflammatory and Immune Medicine (Anhui Medical University), Ministry of Education, Hefei 230032]

Abstract Objective To investigate the degradation kinetics of paeoniflorin-6-O'-benzenesulfonate (CP-25) *in vitro*. **Methods** The homogenates of liver and intestine were prepared *in vitro*, and concentrations of CP-25 in homogenates were detected by HPLC. **Results** CP-25 was obviously degradable in liver and intestine homogenates, and half life of degradation was decreased when levels of homogenates increased; the metabolisms of CP-25 in different homogenates of intestine were diverse, the metabolic actions in duodenum and colon were weaker than those of jejunum and ileum. **Conclusion** Oral administration of CP-25 suffers first pass elimination from intestine and liver, which suggests the absorption of CP-25 could be further improved by appropriate pharmaceutical preparations **Key words** paeoniflorin-6-O'-benzenesulfonate; paeoniflorin; hepatic microsomal enzyme; esterase; degradation kinetics