



福昕PDF编辑器

个人版

• 永久 • 轻巧 • 自由

立即下载

购买会员



永久使用

无限制使用次数



极速轻巧

超低资源占用，告别卡顿慢



自由编辑

享受Word一样的编辑自由



扫一扫，关注公众号

<http://edit.foxitreader.cn>

·药物动力学研究·

朝藿定 B 在大鼠体内的药物代谢研究

高 路¹, 余捷婧^{1,2}, 詹晶晶^{1,2}, 李葆元¹, 许舜军², 杨 柳^{1,2} (1. 广东省中医院 / 广东省中医药科学院, 广东广州 510120; 2. 广州万正药业有限公司, 广东广州 510663)

摘要: 目的 探讨朝藿定 B 在大鼠体内的代谢产物及转化途径。方法 选择 SD 大鼠 12 只, 分为 2 组, 肌肉注射组和口服给药组, 收集给药前和给药后 0~24 h 尿样和粪便样品, 采用高效液相色谱-串联线性离子阱静电场轨道阱质谱仪(LC-LTQ Orbitrap MSn)检测。结果 通过比较给药前后各组总离子流色谱图, 对尿和粪便中推测的代谢物和标准物质的出峰时间及相关化合物的多级串联质谱数据进行了分析, 结果在粪便中发现了 14 种药物代谢物, 系统分析了这些代谢产物的代谢转化规律及可能结构。而尿液中代谢产物的数量和含量远低于粪便, 最终在尿液中找到的 4 种微量代谢物, 其在粪便中均有发现。结论 朝藿定 B 在大鼠体内的主要转化途径为结合、水解、氧化、加成及脱甲基反应等。

关键词: 朝藿定 B; 液相色谱-串联质谱; 代谢产物; 体内代谢转化

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1003-9783(2017)05-

doi: 10.19378/j.issn.1003-9783.2017.05

In vivo metabolism study of **Epimedin B**

GAO Lu¹, YU Jie-jing^{1,2}, ZHAN Jing-jing^{1,2}, LI Bao-yuan¹, XU Shun-jun², YANG Liu^{1,2}

(1.Guangdong Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou University of Chinese Medicine. Guangzhou 510120, China; 2.Guangzhou ImVin Pharmaceutical Co. Ltd., Guangzhou 510663, China)

Abstract: Objective To study the metabolic pathways of **Epimedin B** in rats. Methods 12 Sprague Dawley rats were classed to 2 groups, corresponding to an intermuscular administration and an oral administration group respectively. Rat feces and urine sample were collected before dose and at 24 h after administration. All samples were pretreated and analyzed by LC-LTQ Orbitrap MSn. Results By comparison with the total ion chromatogram of samples after administration from the samples before dose, the possible metabolites in the samples of drug-treated group could be preliminarily screened. These metabolites were further analyzed by multistage product ion scanning and comparison of retention time with reference substances. As a result, fourteen metabolites were identified in rat feces and four metabolites were identified in rat urine. The possible main metabolic pathway and potential structures are elucidated. Conclusion Glycosylation, hydrolysis, oxidation, addition and demethylation were found to be the major metabolic pathway of epimedin B in rats.

Key words: **Epimedin B**; liquid chromatography-tandem mass spectrometry; metabolites; metabolic pathway

中药淫羊藿来源于小檗科植物淫羊藿属 *Epimedium* 多种植物的干燥地上部分, 是一种常用中药材, 具有壮阳、抗衰老、调节免疫机能、镇咳平喘、扩张

血管和降低血压等多种药理作用, 临床应用十分广泛^[1-2]。朝藿定 B 是淫羊藿药材中含量占比较大的黄酮苷类化合物。朝藿定 B 能够促进成骨细胞样细胞

收稿日期: 2017-02-27

作者简介: 高路(1985-)。通讯作者: 许舜军, Email: shjxu2002@hotmail.com。杨柳, Email: yangliu979@hotmail.com。

基金项目: 广东省中医药局广东省名优中成药二次开发项目(编号: 粤中医函[2016]238)。

增殖,具有防治骨质疏松的作用^[3-4],而其在动物体内的药物代谢研究较少, Li C 等^[5]采用超高效液相色谱/串联四极杆飞行时间质谱仪检测技术研究了大鼠口服给药的体内代谢产物,在粪便、尿液、胆汁和血浆样品中鉴别了一系列相关代谢产物,发现朝藿定 B 的代谢途径以水解为主,原型药在体内生物利用度极低,但水解后更利于机体吸收。本文采用高效液相色谱-串联线性离子阱静电场轨道阱质谱仪检测技术,研究口服和肌肉注射给药后朝藿定 B 在大鼠的体内代谢,探讨和比较不同给药途径下朝藿定 B 的代谢转化及其转化途径。

1 材料与仪器

朝藿定 B 对照品(纯度 98 %,批号: 121109),上海融禾医药科技有限公司;甲醇、乙腈、乙酸均为 HPLC 级,美国 Fisher 公司;超纯水使用 Milli-Q 系统制备纯化。

LTQ Orbitrap 液质联用仪,配有电喷雾离子源(ESI); Thermo ACCELA 液相色谱系统,美国 Thermo 公司; AB 135-S 型电子分析天平(十万分之一),瑞士梅特勒-托利多公司;台式高速离心机,德国 Eppendorf 公司;美国 Techne DB-30 型样品浓缩仪,美国 Thermo 公司; Branson8510 型超声波清洗仪,美国 Branson 补制造商; IKA MS3 型涡旋混匀器,德国 IKA 公司。

雄性 Sprague-Dawley 大鼠 12 只,体质量(220 ± 20)g,广州中医药大学实验动物中心。饲养于室温为 22~26 ℃,湿度为 40 %~70 %, 12 h 昼夜更替的动物室内,实验前适应性喂养 1 周,受试前禁食 12 h,全程不禁水。

2 方法

2.1 动物实验与样品处理 12 只大鼠分为 2 组,其中一组肌肉注射给予朝藿定 B 20 mg·kg⁻¹,另一组大鼠灌胃给予朝藿定 B 50 mg·kg⁻¹。置于代谢笼中,分别收集给药前 12 h 和给药后 0~24 h 的尿样和粪便。尿液样品处理方法:精密移取 2 mL 大鼠给药后尿液样品,通过已活化好的 ODS-C₁₈ 固相萃取小柱,1 mL 水淋洗,抽干弃去,再用 1 mL 甲醇洗脱,收集洗脱液,40 ℃ 氮气流吹干,残渣以 0.5 mL 甲醇溶解,通过 0.22 μm 微孔滤膜,取滤液进行分析,进样量 5 μL。粪便样品处理方法,精密称取 0.2 g 大鼠给药后粪便样品,加入 1 mL 甲醇溶液,常温超声 90 min 后,14 800 r·min⁻¹ 离心 10 min,上清液通过

0.22 μm 微孔滤膜,取滤液进样分析,进样量 5 μL。

2.2 色谱与质谱条件

2.2.1 色谱条件 色谱柱为 Agilent SB-C₁₈ 柱(100 mm × 2.1 mm, 1.8 μm);柱温度保持在 40 ℃;流动相为乙腈(A)和 0.1 % 甲酸-水(B),线性梯度洗脱程序(0~35 min, 85 %~70 % B; 35~55 min, 70 %~50 % B; **55~70 min, 50 % B**; 70~80 min, 50 %~0 % B; 80~90 min, 0 % B; ~~90~91 min, 0~85 % B;~~ ~~91~110 min, 85 % B~~);流速为 0.2 mL·min⁻¹;进样量: 5 μL。

2.2.2 质谱条件 负离子模式检测。鞘气流量: 40 arb;辅助气流量: 5 arb;离子源电压: 3.5 kV;毛细管电压: -32 V;毛细管温度: 300 ℃。

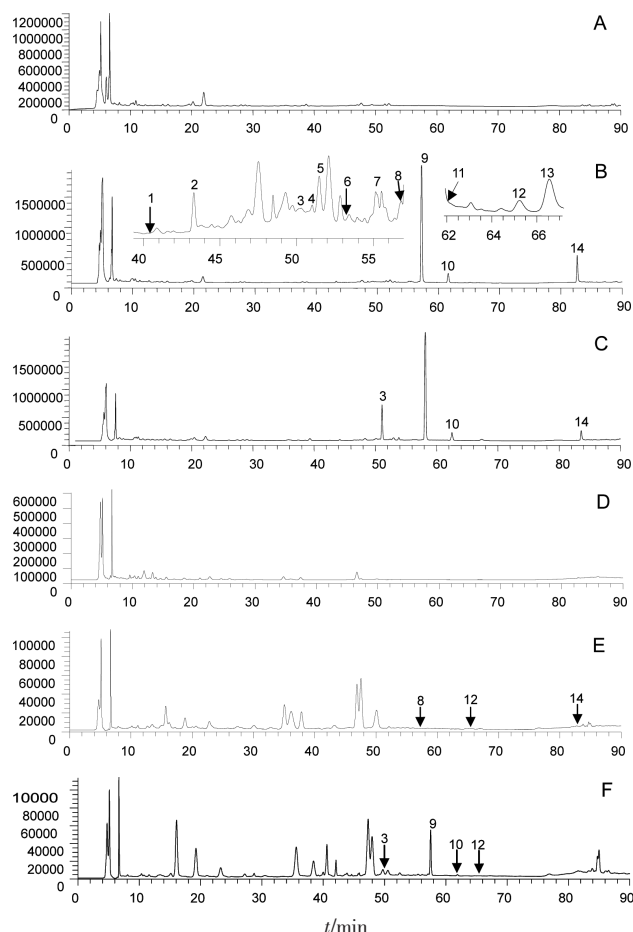
3 结果

3.1 2 种给药途径不同样品的代谢物情况 取 2 种给药途径大鼠空白和给药后的粪便、尿液样品进行 LC-MS 检测,给药后尿液和粪便样品的~~液相色谱和总离子流色谱图~~见图 1。2 种给药途径药物代谢物有一定差别,而同一给药途径下大鼠粪便和尿液样品中所检测的代谢物有显著不同。整体看来,给药后大鼠粪便样品中所检测到的药物代谢物种类多,转化形式多样,且含量高;而尿液样品中可检测到的代谢物少且含量低;此外,在所收集的粪便和尿液样品中,原型药物含量均很低或难以检测。说明不同给药途径下,朝藿定 B 在体内均很少以原型药物的形式吸收和排泄,该类化合物进入体内后主要通过胃肠道和肝脏代谢,以代谢物的形式吸收,而后主要通过粪便排出体外。

3.2 代谢产物的鉴定 根据代谢产物分子离子峰,与对照品和已有标准物质色谱保留时间和质谱行为比较,并参考有关文献^[6-7],推测这些化合物为朝藿定 B 的氧化、结合、水解及脱甲基代谢产物。朝藿定 B 二级质谱图及质谱裂解路径如图 2 所示,代谢途径如图 3 所示,多级串联质谱数据见表 1。

代谢物 M₁ ~~精确质量数为~~ m/z 661.21271,分子式为 C₃₂H₃₇O₁₅,结合色谱保留时间及质谱行为信息推断 M₁ 为鼠李糖上的甲基发生羟基化反应,为朝藿定 B 脱去葡萄糖后羟基化的代谢产物。M₁ 二级质谱的主要碎片为 m/z 368 (丢失葡萄糖和木糖),三级质谱 [m/z 661→368]的主要碎片为 m/z 296 (丢失异丁烯和甲基及游离氢), ~~284~~ (丢失异戊烯和甲基)。

代谢物 M₂ ~~精确质量数为~~ m/z 663.22815,分子式为 C₃₂H₃₉O₁₅,为朝藿定 B 脱去葡萄糖后异戊烯基上加合水的产物,鉴别为异戊醇箭藿苷 B。其二级质谱的



A. 空白粪便样品; B. 口服给药粪便样品; C. 肌注给药粪便样品; D. 空白尿样; E. 口服给药尿样; F. 肌注给药尿样

图1 粪便与尿液样品代表性图谱

Figure 1 Representative chromatograms of epimedin B and its metabolites

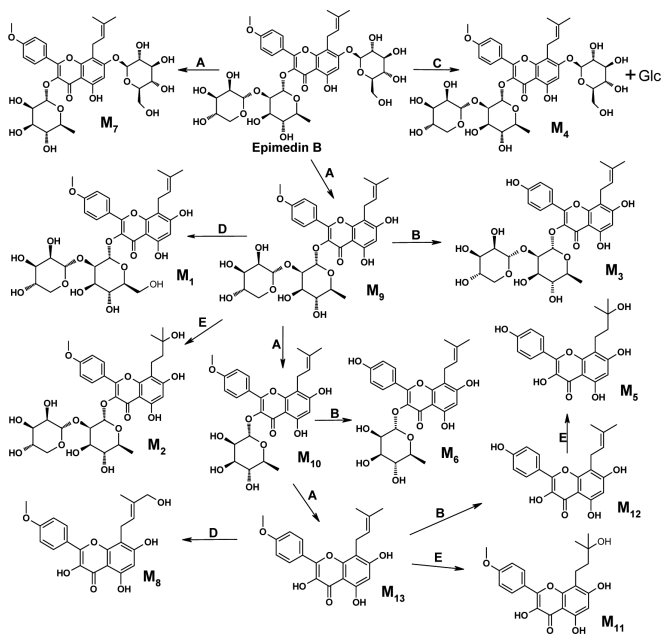


图3 朝藿定B代谢途径 (A. 水解; B. 脱甲基; C. 结合; D. 氧化; E. 加成)

Figure 3 Metabolic pathway of Epimedin B

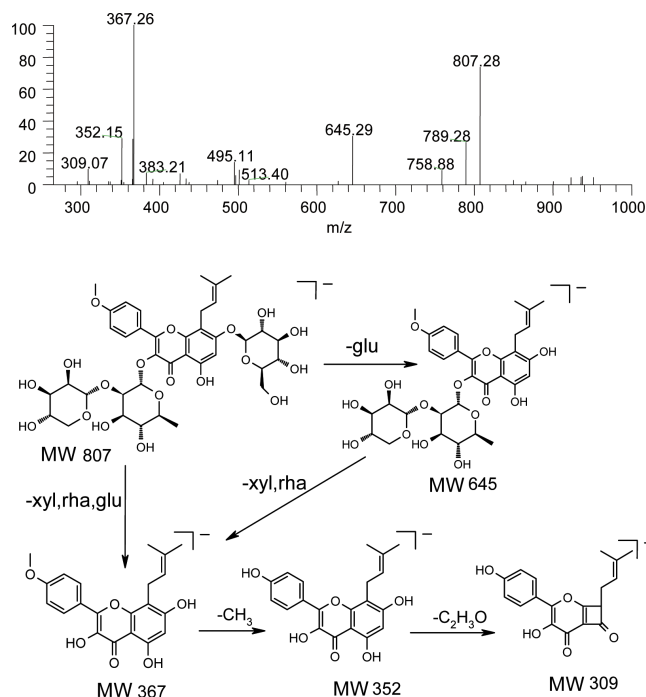


图2 朝藿定B二级质谱及裂解图

Figure 2 MS² mass spectrum and fragmentation pathway of epimedin B

主要碎片为 m/z 384 (丢失鼠李糖基和木糖基), 三级质谱 [m/z 663 $\rightarrow$ 384] 的主要碎片为 m/z 369 (丢失甲基), 341 (丢失一氧化碳和甲基)。

代谢物 M_3 鉴别为去甲箭藿苷 B, 精确质量数为 m/z 631.20227, 分子式为 $C_{31}H_{35}O_{14}$, 为朝藿定 B 脱去葡萄糖后又脱去甲基的产物, 其二级质谱的主要碎片为 m/z 352 (丢失鼠李糖基和木糖基), 三级质谱 [m/z 631 $\rightarrow$ 352] 的主要碎片为 m/z 323 (丢失一氧化碳和游离氢), 309 (A 环 RDA 裂解丢失 C_2H_2O 和游离氢), 295 (丢失异丁烯和游离氢), 281 (A 环 RDA 裂解丢失 C_2H_2O 、游离氢和一氧化碳) 和 267 (丢失异丁烯、一氧化碳和游离氢)。

代谢物 M_4 精确质量数为 m/z 969.32349, 分子式为 $C_{44}H_{57}O_{24}$, 鉴别为葡萄糖基朝藿定 B。 M_4 质量数比朝藿定 B 增加 162, 结合质谱行为推断为朝藿定 B 结合一个葡萄糖的产物。其二级质谱的主要碎片为 m/z 807 (丢失葡萄糖基), 645 (丢失 2 个葡萄糖基), 367 (丢失鼠李糖基和木糖基及 2 个葡萄糖基), 三级质谱 [m/z 969 $\rightarrow$ 367] 的主要碎片为 m/z 352 (丢失甲基), 309 (A 环 RDA 裂解丢失 C_2H_2O 和游离氢及甲基)。

代谢物 M_5 鉴别为 Noricaritin, 精确质量数为 m/z 371.11356, 分子式为 $C_{20}H_{19}O_7$, 为朝藿定 B 脱去葡萄糖、木糖、鼠李糖、甲基后异戊烯基上加合水的产

表 1 朝藿定 B 在大鼠体内代谢物的质谱鉴别

Table 1 Characterization of metabolites of Epimedin B in rat

代谢物 序号	保留时 间 (分)	分子式	检测质量	精确质量	误差 (× 10 ⁻⁶)	多级质谱数据	Identification
1(M1)	40.41	C ₃₂ H ₃₇ O ₁₅	661.21271	661.21269	0.020	MS ¹ [661] 591(40), 368(100), 298(20) MS ² [661-368] 329(10), 296(100), 283(60), 267(25) MS ³ [663] 513(5), 384(100), 369(25), 341(20)	Noricarlin iso.
2(M2)	43.36	C ₃₂ H ₃₉ O ₁₅	663.22815	663.22834	-0.297	MS ³ [663-384] 369(100), 355(20), 341(60) MS ⁴ [663-384-369] 351(10), 341(35), 311(100), 283(10), 177(30) MS ² [631] 613(25), 499(15), 481(35), 352(100)	Hydroxyl sagittoside B
3(M3)	50.30	C ₃₁ H ₃₅ O ₁₄	631.20227	631.20213	0.219	MS ³ [631-352] 352(20), 323(55), 309(95), 295(100), 281(70), 267(40) MS ² [969] 807(50), 789(35), 645(45), 513(10), 367(100), 352(30), 309(20)	Desmethyl sagittoside B
4(M4)	51.10	C ₄₄ H ₅₇ O ₂₄	969.32349	969.32342	0.063	MS ³ [969-807] 645(30), 495(10), 367(100), 352(25), 323(10) MS ³ [969-367] 352(100), 312(15), 309(20), 297(15) MS ² [371] 371(10), 353(100), 313(20), 298(30)	Glu-epimedin B
5(M5)	51.62	C ₃₀ H ₁₉ O ₇	371.11356	371.11252	2.777	MS ³ [371-353] 353(15), 309(5); 298(100) MS ² [499] 499(5), 353(100), 309(5), 219(5)	Noricaritin
6(M6)	53.12	C ₂₆ H ₂₇ O ₁₀	499.16061	499.15987	1.476	MS ³ [499-353] 353(10), 325(15), 298(40), 284(100), 255(30) MS ⁴ [499-353-284] 284(2), 255(100), 227(6) MS ² [675] 675(20), 514(10), 367(100), 352(15)	Baohuoside II
7(M7)	55.39	C ₃₃ H ₃₉ O ₁₅	675.22864	675.22834	0.434	MS ³ [675-367] 367(20), 352(100), 217(5) MS ⁴ [675-367-352] 308(55), 281(100) MS ² [383] 368(15), 313(100), 298(25)	Icaritin
8(M8-1)	56.97	C ₂₁ H ₁₉ O ₇	383.11296	383.11252	1.124	MS ³ [383-313] 298(100) MS ² [645] 645(15), 495(5), 367(100), 352(30), 323(15)	Dehydroicaritin iso.
9(M9)	57.33	C ₃₂ H ₃₇ O ₁₄	645.21844	645.21778	1.020	MS ³ [645-367] 367(30), 352(100), 309(5) MS ⁴ [645-367-352] 352(25), 323(25), 309(100), 296(65), 268(60) MS ² [513] 513(25), 366(100), 351(10)	Sagittoside B
10(M10)	61.66	C ₂₇ H ₂₉ O ₁₀	513.17651	513.17552	1.922	MS ³ [513-366] 366(20), 351(100), 323(85), 311(60), 295(20) MS ⁴ [513-366-351] 351(20), 323(100), 296(30), 217(70) MS ² [513-366-351-323] 323(20), 295(100), 280(30), 268(90) MS ² [383] 365(100), 355(70), 339(40), 311(25), 297(20)	Baohuoside I
11(M8-2)	62.00	C ₂₁ H ₁₉ O ₇	383.11346	383.11252	2.429	MS ³ [383-365] 365(15), 350(100), 257(30), 230(30) MS ⁴ [383-365-350] 350(15), 335(55), 257(100) MS ² [385] 370(100), 311(10), 249(5)	Dehydroicaritin
12(M11)	65.31	C ₂₁ H ₂₁ O ⁷	385.12906	385.12817	2.286	MS ³ [385-370] 370(7), 355(50), 311(100), 297(10) MS ⁴ [385-370-311] 283(55), 267(50), 177(100), 133(10) MS ² [353] 353(10), 298(100), 219(10)	Icaritin
13(M12)	66.58	C ₃₀ H ₁₇ O ₆	353.10300	353.10196	2.932	MS ³ [353-298] 298(30), 279(80), 253(100), 241(40), 163(70) MS ⁴ [353-298-253] 253(20), 225(100), 209(20), 181(10) MS ² [367] 367(20), 352(100), 309(30), 297(20) MS ³ [367-352] 352(10), 309(100), 297(60)	Desmethyl Icaritin
14(M13)	82.81	C ₂₁ H ₁₉ O ₆	367.11838	367.11761	2.084	MS ⁴ [367-352-309] 309(25), 281(100), 265(90), 175(65) MS ² [367-352-309-281] 281(25), 253(100), 237(40), 188(80) MS ² [807] 645(10), 367(100), 352(20) MS ³ [807-367] 367(10), 352(100), 309(15) MS ⁴ [807-367-352] 323(15), 309(100), 297(55), 281(30), 268(20)	Anhydroicaritin
Parent Drug	40.10	C ₃₈ H ₄₇ O ₁₉	807.27075	807.27060	0.179		Epimedin B

物，其二级质谱的主要碎片为 m/z 353(丢失一分子水)，三级质谱[m/z 371→353]的主要碎片为 m/z 298(丢失异丁基)。

代谢物 M₆ 鉴别为宝藿苷 II，精确质量数为 m/z 499.16040，分子式为 C₂₆H₂₇O₁₀，为朝藿定 B 脱去木

糖和葡萄糖及甲基的产物，其二级质谱的主要碎片为 m/z 353(丢失鼠李糖基)，三级质谱[m/z 499→353]的主要碎片为 m/z 325(丢失一氧化碳)，298(丢失异丁烯基)和 284(丢失异戊烯基)，四级质谱[m/z 499→353→284]的主要碎片为 m/z 255(丢失一氧化碳和游

离氢)。

代谢物 M_7 鉴别为淫羊藿苷, 精确质量数为 m/z 675.22864, 分子式为 $C_{33}H_{39}O_{15}$, 其质量数比朝藿定 B 减少 132, 为朝藿定 B 脱去木糖的产物, 其二级质谱的主要碎片为 m/z 513(丢失葡萄糖基)和 367(丢失葡萄糖基和鼠李糖基), 三级质谱[m/z 675 $\rightarrow$ 367]的主要碎片为 m/z 352(丢失甲基), 四级质谱[m/z 675 $\rightarrow$ 367 $\rightarrow$ 352]的主要碎片为 m/z 281(A 环 RDA 裂解丢失 C_2H_2O 、游离氢和一氧化碳)和 308(丢失二氧化碳)。

代谢物 $M_{8-1,2}$ 鉴别为 Dehydroicaritin 及其同分异构体, 精确质量数为 m/z 383.11346, 分子式为 $C_{21}H_{19}O_7$, 为朝藿定 B 脱去葡萄糖、木糖、鼠李糖后羟基化的产物, 结合色谱保留时间(M_{8-1} , 56.97 min; M_{8-2} , 62.00 min)及质谱行为信息可以推断 M_{8-1} 为甲氧基的羟基化产物, M_{8-2} 为异戊烯基上的甲基羟基化的产物, 结构如图 3 所示。 M_{8-1} 二级质谱的主要碎片为 m/z 313(丢失异戊烯), 三级质谱[m/z 383 $\rightarrow$ 313]的主要碎片为 m/z 298(丢失甲基)。 M_{8-2} 二级质谱的主要碎片为 m/z 365(丢失水), 三级质谱[m/z 383 $\rightarrow$ 365]的主要碎片为 m/z 350(丢失甲基)。

代谢物 M_9 鉴别为箭藿苷 B, 精确质量数为 m/z 645.21844, 分子式为 $C_{32}H_{37}O_{14}$, 其质量数比朝藿定 B 减少 162, 为朝藿定 B 脱去葡萄糖的产物, 其二级质谱的主要碎片为 m/z 367(丢失鼠李糖基和木糖基), 三级质谱[m/z 645 $\rightarrow$ 367]的主要碎片为 m/z 352(丢失甲基), 四级质谱[m/z 645 $\rightarrow$ 367 $\rightarrow$ 352]的主要碎片为 m/z 323(丢失一氧化碳和游离氢), 309(A 环 RDA 裂解丢失 C_2H_2O 和游离氢), 296(丢失异丁烯), 281(A 环 RDA 裂解丢失 C_2H_2O 、游离氢和一氧化碳)和 268(丢失异丁烯和一氧化碳)。

代谢物 M_{10} 鉴别为淫羊藿次苷 II(宝藿苷 I), 精确质量数为 m/z 513.17651, 分子式为 $C_{27}H_{29}O_{10}$, 其质量数比朝藿定 B 减少 294, 为朝藿定 B 脱去葡萄糖和木糖的产物, 其二级质谱的主要碎片为 m/z 366(丢失鼠李糖基和游离氢), 三级质谱[m/z 513 $\rightarrow$ 366]的主要碎片为 m/z 351(丢失甲基), 四级质谱[m/z 513 $\rightarrow$ 366 $\rightarrow$ 351]的主要碎片为 m/z 323(丢失一氧化碳), 296(丢失异丁烯基)和 268(丢失异丁烯基和一氧化碳)。

代谢物 M_{11} 鉴别为淫羊藿素(Icaritin), 精确质量数为 m/z 385.12906, 分子式为 $C_{21}H_{21}O_7$, 为朝藿定 B 脱去葡萄糖基、木糖基和鼠李糖基后加合水的产物, 结合质谱行为可以推断为异戊烯基上加合水的产物, 其二级质谱的主要碎片为 m/z 370(丢失甲基), 三级

质谱[m/z 385 $\rightarrow$ 370]的主要碎片为 m/z 355(丢失甲基), 311(丢失异丙醇基), 四级质谱[m/z 385 $\rightarrow$ 311]的主要碎片为 m/z 177(C 环 RDA 裂解中性丢失 $C_8H_6O_2$), 283(丢失一氧化碳), 267(丢失二氧化碳)。

代谢物 M_{12} 鉴别为去甲基淫羊藿素(Desmethyl Icaritin), 精确质量数为 m/z 353.10300, 分子式为 $C_{20}H_{17}O_6$, 为朝藿定 B 脱去葡萄糖、木糖、鼠李糖和甲基的产物, 其二级质谱的主要碎片为 m/z 298(丢失异丁烯基), 三级质谱[m/z 353 $\rightarrow$ 298]的主要碎片为 m/z 253(丢失二氧化碳和游离氢), 四级质谱[m/z 353 $\rightarrow$ 298 $\rightarrow$ 253]的主要碎片为 m/z 225(丢失一氧化碳)。

代谢物 M_{13} 鉴别为脱水淫羊藿素(Anhydroicaritin), 精确质量数为 m/z 367.11838, 分子式为 $C_{21}H_{19}O_6$, 质量数比朝藿定 B 减少 440, 为朝藿定 B 脱去葡萄糖、木糖和鼠李糖的产物。其二级质谱的主要碎片为 m/z 352(丢失甲基), 三级质谱[m/z 367 $\rightarrow$ 352]的主要碎片为 m/z 309(A 环 RDA 裂解丢失 C_2H_2O 和游离氢), 四级质谱[m/z 367 $\rightarrow$ 352 $\rightarrow$ 309]的主要碎片为 m/z 281(丢失一氧化碳)和 m/z 265(丢失二氧化碳)。

4 讨论

朝藿定 B 在大鼠体内的代谢研究可见报道^[9], 但该研究局限于口服给药后体内代谢产物的鉴别, 还缺乏对该类化合物在不同给药途径下的代谢比较研究, 不同给药途径的代谢比较研究对进一步阐明药物在体内的生物活性形式具有重要意义。本文通过口服和肌肉注射给予大鼠朝藿定 B, 在给药后 0~24 h 的粪便与尿样中发现并鉴定了 14 种代谢物, 其中 5 种在朝藿定 B 的代谢研究中尚未见报道, 同时探讨和比较了 2 种给药途径下各代谢物在粪便和尿液中的分布情况。从整体上分析, 无论是口服给药还是肌肉注射, 大鼠粪便样品中代谢物的量均大于尿液样品, 且 2 种给药途径下大鼠粪便样品中朝藿定 B 的主要代谢产物均为箭藿苷 B(M_9 , 原形药脱去葡萄糖的代谢产物), 说明 2 种不同给药途径下该类药物在体内的主要代谢路径是基本一致的。2 种给药途径下原形药物在粪便和尿液样品中均难以检测, 说明原型药物在体内主要以代谢形式消除。另一方面, 口服给药尿液样品中仅检测到 3 种微量代谢物, 而肌注给药的尿液样品中检测到较多代谢物, 包括含量较大的箭藿苷 B(M_9), 可能是由于朝藿定 B 口服后难于以原型药物的形式吸收, 绝大部分经过胃

肠道和肝脏代谢经由粪便排出,而肌注给药方式下药物通过血液循环进入肾脏的量相对多,因此肌注后尿液样品中代谢产物比口服要更为丰富。

通过分析朝藿定 B 原形药及其代谢物的质谱裂解规律,发现在负离子检测条件下,各化合物的质谱裂解方式存在共性,含糖基化合物的二级质谱易于丢失糖基得到 m/z 367 的碎片,而母核 m/z 367 下一级质谱主要为失去甲基后得到的 m/z 352 碎片。通过研究这些化合物的 MSⁿ、UV、保留时间、精确分子量、分子式、不饱和度、相对极性大小等数据,同时结合文献和已有对照品的相关信息,确认代谢物的化学结构,发现朝藿定 B 在大鼠体内的主要转化途径为氧化、水解、结合及脱甲基反应等。

代谢产物和代谢转化途径的阐明可为寻找朝藿定 B 及其同类化合物在体内的生物活性形式有重要作用,为阐述其体内药效物质基础和作用机理提供依据,对指导临床应用及药品开发具有重要的意义。

参考文献:

- [1] 张玉萱,徐玲玲.淫羊藿总黄酮的药理作用研究进展[J].实用临床医药杂志,2012,16(9):125-128.
- [2] 王焕珍,柴艺汇,陈云志,等.淫羊藿化学成分与药理作用研究进展[J].亚太传统医药,2016,12(7):63-65.
- [3] 马慧萍,贾正平,葛欣,等.淫羊藿总黄酮抗大鼠实验性骨质疏松作用研究[J].华西药理学杂志,2002,17(3):163-167.
- [4] MENG F H, LI Y B, XIONG Z L, et al. Osteoblastic proliferative activity of Epimedium brevicornum Maxim. [J]. Phytomedicine International Journal of Phytotherapy & Phytopharmacology, 2005, 12(3): 189-193.
- [5] LI C, SUN E, ZHENHAI Z, et al. Metabolite profiles of epimedin B in rats by ultra-performance liquid chromatography/quadrupole-time-of-flight mass spectrometry [J]. Journal of Agricultural & Food Chemistry, 2013, 61(15): 3589-3599.
- [6] 徐英,尹亮亮,王弘,等.采用负离子的 ESI-IT-TOF/MSⁿ 方法研究黄酮类苷元的裂解规律[C].第九届全国中药和天然药物学术研讨会大会.南昌,2007:46-50.
- [7] ZHANG Y H, XU F, ZHANG J Y, et al. Investigations of the fragmentation behavior of 11 isoflavones with ESI-IT-TOF-MSⁿ [J]. Journal of Chinese Pharmaceutical Sciences, 2014, 23(9): 631-641.

(编辑:梁进权)

[1] 张玉萱,徐玲玲.淫羊藿总黄酮的药理作用研究进展[J].实用临床