【探讨&交流】

红花黄色素在糖尿病合并肾功能受损患者中的药物代谢动力学研究

吕国栋，孙晓东，李媛媛，刘莎莎，王阿娇
（廊坊市人民医院药剂科，廊坊 065000）

摘要：目的 探讨红花黄色素在糖尿病合并肾功能受损患者中的药物代谢动力学特征。**方法** 收集自 2013 年 1 月至 2017 年 6 月我院确诊的 2 型糖尿病住院患者 90 例，根据是否存在肾功能受损分为糖尿病合并肾功能受损组（n = 60）和糖尿病肾功能正常组（n = 30），两组均缓慢静滴红花黄色素（100 mg，加入 0.9% 氯化钠注射液 250 ml 稀释）。采用高效液相色谱法（HPLC）检测两组患者给予红花黄色素前及给药后 5、10、20、30、40 min 和 1、1.5、2、3、4、5、6、8、10 和 12 h 外周血羟基红花黄色素 A 浓度。根据血药浓度，计算峰浓度（C_{max}）、分布半衰期（$t_{1/2\alpha}$）、消除半衰期（$t_{1/2\beta}$）、表观分布容积（Vd）、清除率（CL）和药 - 时曲线下面积（AUC）。并检测所有患者的全血和血浆黏度，分析两组药物代谢动力学特征。**结果** 与糖尿病肾功能正常组比，糖尿病合并肾功能受损组的全血黏度和血浆黏度均较高（P < 0.01）。与糖尿病肾功能正常组比，糖尿病合并肾功能受损组给药后各时间点外周血的羟基红花黄色素 A 浓度均升高（P < 0.05）。与糖尿病肾功能正常组相比，糖尿病合并肾功能受损组 C_{max}、 AUC 和 $t_{1/2\beta}$ 升高，$t_{1/2\alpha}$、Vd 和 CL 降低（P < 0.05，P < 0.01）。**结论** 糖尿病合并肾功能受损患者体内红花黄色素的分布和转运等药物代谢动力学指标发生改变。

关键词：红花黄色素；糖尿病；肾功能；药物代谢动力学
中图分类号：R587.1；R932　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1672-9188(2018)09-0625-05
DOI：10.13683/j.wph.2018.09.010

Pharmacokinetics of safflower yellow in the diabetes mellitus patients with renal impairment

LYU Guo-dong, SUN Xiao-dong, LI Yuan-yuan, LIU Sha-sha, WANG A-jiao
(*Department of Pharmacy, Langfang People's Hospital, Langfang 065000, China*)

Abstract: ***Objective*** To investigate the pharmacokinetics of safflower yellow in the diabetes mellitus patients with renal impairment. ***Methods*** A total of 90 patients with type 2 diabetes mellitus, who were admitted to our hospital from January 2013 to June 2017, were divided into diabetes mellitus with renal impairment group (n=60) and diabetes mellitus with normal renal function group (n=30). Both groups were intravenously administrated with safflower yellow injection (100 mg safflower yellow was diluted with 250 ml of 0.9% sodium chloride solution). HPLC was used to detect hydroxysafflower yellow A before and after administration 5, 10, 20, 30, 40 min and 1, 1.5, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10 and 12 h in two groups. According to the blood concentration, the C_{max}, $t_{1/2\alpha}$, $t_{1/2\beta}$, Vd, CL and AUC were calculated. The blood and plasma viscosity of all patients were measured. ***Results*** Compared with the diabetes mellitus with normal renal function group, the whole blood viscosity and plasma viscosity of the diabetes mellitus with renal impairment group were higher (P<0.01). Compared with the diabetes mellitus with normal renal function group, the hydroxysafflower yellow A in the diabetes mellitus with renal impairment group at each time point after administration was higher (P<0.05). Compared with

收稿日期：2018-03-10；**修回日期**：2018-04-16
作者简介：吕国栋，主管药师，博士研究生，主要研究方向：临床药学。
基金项目：廊坊市科技支撑计划项目(2017013048)。

the diabetes mellitus with normal renal function, the $C_{max,}$ AUC and $t_{1/2\beta}$ were higher, and the $t_{1/2\alpha}$, Vd, and CL were decreased in the diabetes mellitus with renal impairment group ($P<0.05$, $P<0.01$). ***Conclusion*** The pharmacokinetics indexes (distribution and transportation) of safflower yellow in diabetes mellitus patients with renal impairment are changed and different from those patients without renal impairment.

Key words: safflower yellow; diabetes mellitus; renal function; pharmacokinetics

肾功能受损是糖尿病的一种比较常见的并发症，且难以逆转。临床常采用中药进行治疗，特别在控制蛋白尿方面效果较好[1]。研究显示，红花黄色素通过抗氧化、抗炎和活血化瘀途径保护肾功能[2]。虽然，红花黄色素长期应用于临床，但鲜有研究考察红花黄色素在糖尿病合并肾功能受损患者中的药物代谢动力学特征。大鼠的药物代谢动力学研究结果显示，红花黄色素在肾的分布较肝、肺、脾、心和脑均高[3]，提示红花黄色素与肾的关系紧密，而肾若处于功能受损状态，对红花黄色素在患者体内的行为可能也产生影响，进而可能影响药效。为此，本研究拟考察和比较红花黄色素在糖尿病是否存在肾功能受损的两类患者体内药物代谢动力学特征，为临床治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 病例选择

纳入 2013 年 1 月至 2017 年 6 月在我院确诊为 2 型糖尿病的住院患者共 90 例，其中 60 例患者肾功能受损和 30 例肾功能未受损，所有患者以 2010 年美国糖尿病学会提出的糖尿病诊疗标准”[4] 及《肾脏病学（第三版）》关于早期糖尿病肾功能损伤的诊断标准[5] 进行评估。纳入标准：年龄 18 ～ 70 岁；体质量指数 (BMI) 在 25 ～ 35 kg/m^2。排除标准：合并严重的肝、心及胃肠道功能障碍的患者；妊娠糖尿病或继发性糖尿病；1 型糖尿病；精神障碍或精神疾病者；哺乳期女性。本研究经院伦理委员会同意，患者均签署知情同意书。

1.2 药品、试剂与仪器

注射用红花黄色素，商品名：乐坦，浙江永宁药业股份有限公司生产，规格：150 mg/ 支，生产批号：20130201；羟基红花黄色素 A 对照品，批号：111637-200502，中国食品药品检定研究院提供。甲醇为色谱纯，磷酸为分析纯，液相用水为屈臣氏蒸馏水。

FASCO-3010A 型全自动血液流变仪（广州新康医学科技有限公司）；Agilent 1100 系列高效液相色谱仪（美国安捷伦科技公司）；Syncronis C_{18} 色谱柱（美国 Thermo 公司）；XS-205 电子分析天平（瑞士梅特勒 - 托利多公司）；3K15 离心机（Sigma 公司）；AS3120A 型超声清洗器（天津奥特赛恩斯仪器有限公司）。

1.3 检测指标

1.3.1 血液黏稠度

收集所有患者给药前的空腹血 1 ml 置于肝素化管，3 000 rpm 离心 10 min，取上清血浆 , 采用全自动血液流变仪及配套试剂检测所有患者的全血和血浆黏度。

1.3.2 外周血羟基红花黄色素 A 浓度检测

注射用红花黄色素 100 mg，加入 0.9% 氯化钠注射液 250 ml 稀释，静脉滴注，注射速度 20 滴 /min，采血时间点为用药前及开始滴注后 5、10、20、30、40 min 和 1、1.5、2、3、4、5、6、8、10 和 12 h，离心得上清，采用甲醇沉淀蛋白，储于 −70℃冰箱保存备用 [预试验中，反复冻融及稳定性研究结果显示 −70℃保存 8 个月稳定，8 个月的血药浓度的相对标准差 (RSD) 均＜ 10.0%]，每隔 6 个月，采用高效液相色谱法 (HPLC) 检测所有受试者给药后的血药浓度，色谱条件为流动相：甲醇 - 水 - 磷酸 (700 : 300 : 1)，流速：1.0 ml/min，检测波长：403 nm。根据血药浓度，计算峰浓度 (C_{max})、分布半衰期 ($t_{1/2\alpha}$)、消除半衰期 ($t_{1/2\beta}$)、表观分布容积 (Vd)、清除率 (CL) 和药 - 时曲线下面积 (AUC)。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 13.0 统计学软件，BAS 3.0 药物代谢动力学软件处理给药后不同时间测得的血浆顺式阿曲库铵浓度数据，计量资料以均数 ± 标准差（$\bar{x}\pm s$）表示，组间比较采用 t 检验，计数资料以例表示，组间比较采用 χ^2 检验，以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者的一般情况

两组患者的性别、年龄、血压、糖尿病病程、血糖及体质量指数（BMI）等一般情况差异无统计学意义（$P > 0.05$），具有可比性。与糖尿病肾功能正常组比，糖尿病合并肾功能受损组的血尿素氮（$P < 0.01$）和血肌酐（$P < 0.05$）均较高，肌酐清除率较低（$P < 0.01$），见表 1。

表 1 两组患者一般情况比较

Table 1 Comparison of baseline charactics between two groups

	糖尿病肾功能正常组（n=30）	糖尿病合并肾功能受损组（n=60）
性别（男:女）/例	13:17	28:32
年龄/岁	45.6±10.5	46.9±8.7
舒张压/mmHg	86.9±10.1	87.5±9.9
收缩压/mmHg	110.4±12.5	110.9±11.8
糖尿病病程/年	6.6±1.2	6.7±1.8
血糖/mmol·L^{-1}	7.2±1.9	7.5±1.8
血尿素氮/mmol·L^{-1}	75.6±15.6	156.8±29.4**
血肌酐/mmol·L^{-1}	6.2±1.5	7.1±2.0*
肌酐清除率/ml·s^{-1}	1.5±0.6	1.1±0.4**
BMI/kg·m^{-2}	23.5±1.3	23.9±0.9
体质量/kg	53.9±4.3	54.9±3.9

与糖尿病肾功能正常组相比，* $P < 0.05$，** $P < 0.01$

vs diabetes with normal renal function group, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

2.2 患者全血黏度和血浆黏度比较

与糖尿病肾功能正常组相比，糖尿病合并肾功能受损组的全血黏度和血浆黏度均更高，差异有统计学意义（$P < 0.01$），见表 2。

表 2 两组患者全血黏度和血浆黏度比较

（$\bar{x}\pm s$，单位：mPa·s）

Table 2 Comparison of blood viscosity and plasma viscosity between two groups（$\bar{x}\pm s$，unit: mPa·s）

	糖尿病肾功能正常组（n=30）	糖尿病合并肾功能受损组（n=60）
全血黏度		
低切	11.2±2.4	14.6±3.8**
高切	4.1±0.9	5.9±1.1**
血浆黏度	1.6±0.4	2.5±0.6**

与糖尿病肾功能正常组相比，** $P<0.01$

vs diabetes with normal renal function group, ** $P<0.01$

2.3 羟基红花黄色素 A 检测方法的可行性检测

羟基红花黄色素 A 的保留时间为 6.2 min，与杂质峰明显分离，可被检测，见图 1。

2.4 患者外周血羟基红花黄色素 A 浓度比较

与糖尿病肾功能正常组比，糖尿病合并肾功能受损组除给药前，其余时间点的羟基红花黄色素 A 浓度均升高（$P < 0.05$），见图 2。

2.5 患者羟基红花黄色素 A 的药物代谢动力学参数

与糖尿病肾功能正常组相比，糖尿病合并肾功能受损组的 C_{max}、AUC 和 $t_{1/2\beta}$ 升高，$t_{1/2\alpha}$、Vd 和 CL 降低（$P < 0.05$，$P < 0.01$），见表 3。

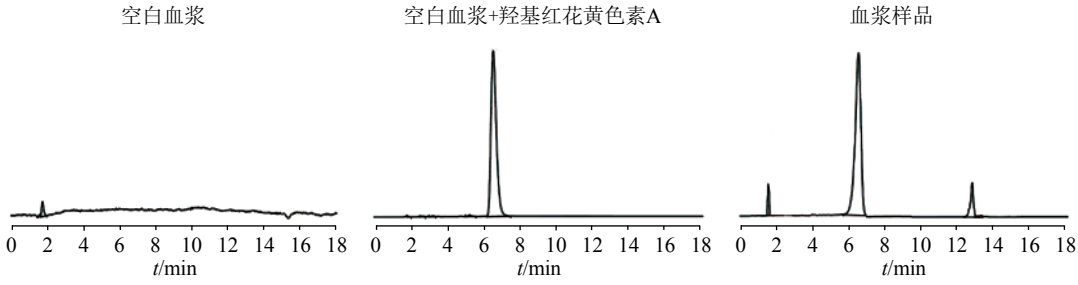
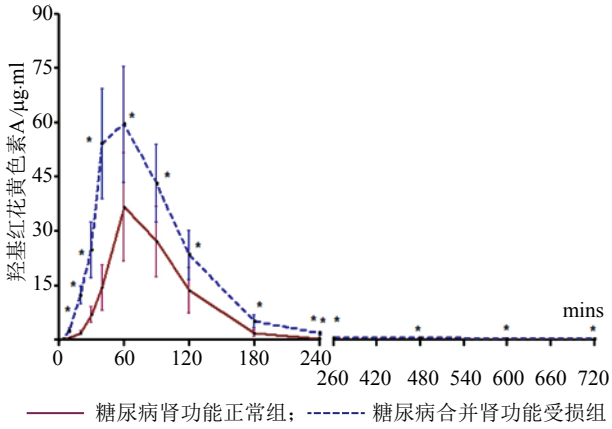


图 1 羟基红花黄色素 A 的 HPLC 色谱图

Figure 1 HPLC chromatogram of hydroxysafflower yellow A



与糖尿病肾功能正常组相比，*P < 0.05

vs diabetes with normal renal function group, *P < 0.05

图 2 两组患者不同时间点外周血的羟基红花黄色素 A 浓度

Figure 2 Concentration of hydroxysafflower yellow A in peripheral blood between two groups at different time points

表 3 两组患者羟基红花黄色素 A 的药物代谢动力学参数（$\bar{x}\pm s$）

Table 3 Pharmacokinetics parameters of hydroxysafflower yellow A between two groups（$\bar{x}\pm s$）

	糖尿病肾功能正常组（n=30）	糖尿病合并肾功能受损组（n=60）
C_{max}/μg·ml^{-1}	41.95±9.85	62.35±13.69**
$t_{1/2\alpha}$/min	15.62±6.10	12.05±5.17**
$t_{1/2\beta}$/min	42.62±12.10	47.90±10.50*
Vd/ml·kg^{-1}	26.31±10.30	21.36±9.50*
CL/ml·(min·kg)$^{-1}$	12.69±6.29	9.21±4.11**
AUC/μg·(ml·h)$^{-1}$	7 759.12±412.63	9 538.36±566.84**

与糖尿病肾功能正常组相比，* P<0.05，** P<0.01

vs diabetes with normal renal function group, *P<0.05, **P<0.01

3 讨论

红花黄色素是红花的主要有效成分，其结构属于醌式查尔酮类化合物，临床常用于冠心病的治疗。近年来研究发现，红花黄色素可用于治疗糖尿病，且对肾脏具有一定的保护作用[6-7]，因此考察红花黄色素在糖尿病合并肾功能受损患者的体内药物代谢动力学特征具有明显的临床意义。

本研究结果显示，红花黄色素在糖尿病肾功能正常及糖尿病合并肾功能受损患者中的 $t_{1/2\alpha}$ 和 $t_{1/2\beta}$ 的均值分别为（15.62±6.10）对（12.05±5.17）min、（42.62±12.10）对（47.90±10.50）min，该结果与多项文献报道结果相似[8-10]。但与 Yang 等[11] 的研究结果不同，可能与给药剂量不同有关，本研究给予注射用红花黄色素 100 mg，而 Yang 等[11] 给予红花黄色素 35、70 和 140 mg。另外本研究结果还显示，红花黄色素在糖尿病肾功能正常组和糖尿病合并肾功能受损组患者虽然均属于二室模型，但两者的动力学特点不同。与糖尿病肾功能正常组比，糖尿病合并肾功能受损患者的红花黄色素的 C_{max}、AUC 和 $t_{1/2\beta}$ 升高，$t_{1/2\alpha}$、Vd 和 CL 明显减少（P < 0.05，P < 0.01），提示肾功能受损影响了糖尿病患者的生理状况，致使红花黄色素的分布和转运等药物代谢动力学指标差异较大。肾功能受损又导致血液流变学指标改变，本研究结果也显示，与糖尿病肾功能正常组比，糖尿病合并肾功能受损组的全血黏度及血浆黏度均明显增高，且差异存在统计学意义（P < 0.01）。

有文献报道，红花黄色素在肾脏的浓度较其他组织要高，该结果提示红花黄色素可靶向肾脏，减少肾小管细胞过度凋亡及抗氧化等途径改善肾功能[12]。但红花黄色素的浓度与药效存在一定的争议：一方面，红花黄色素对血小板活化因子介导的人中性粒细胞聚集、黏附及超氧化物产生明显的抑制作用，且呈剂量依赖性关系[13]，红花萃取液可降低内皮细胞 3H- 胸腺嘧啶核苷掺入率且呈剂量依赖关系，阻止内皮细胞过度增生，稳定血管内膜[14]；另一方面，高浓度的红花黄色素对培养人脐静脉血管内皮细胞存在一定毒性[15]。从本研究药 - 时曲线结果可见，糖尿病合并肾功能受损组患者给药 10 h 时外周血羟基红花黄色素 A 的浓度较低（0.16±0.08 μg/ml），提示红花黄色素一日 1 次连续给药可能不会产生药物蓄积效应，但仍需重复多次给药的红花黄色素的体内特征数据再予以验证。

本研究共纳入 90 例糖尿病患者，人数相对较多，原因可能有以下几点：①课题持续时间较长，自

2013 年 1 月至 2017 年 6 月，近四年半时间，可纳入的病例较多；②糖尿病患者常需要连续多次地测定动态血糖，这也为药物代谢动力学检测血药浓度提供便利。

4 结论

综上所述，肾功能受损可影响糖尿病患者的生理状况，增加全血和血浆黏度，改变红花黄色素的分布和转运等药物代谢动力学指标。

参考文献：

[1] 肖宇霞, 顾毅峰. 红花黄色素对糖尿病肾病患者炎性反应和蛋白尿的影响[J]. 承德医学院学报, 2016, 33(3): 194-196.
[2] 张国强, 张杰, 夏阳, 等. 红花黄色素的研究进展[J]. 世界临床药物, 2015, 36(7): 491-494.
[3] 邹恬. 红花黄色素粉针剂的药代动力学研究[D]. 黑龙江中医药大学, 2011.
[4] American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes—2010[J]. Diabetes Care, 2009, 30(Suppl 1): S11-S61.
[5] 王海燕. 肾脏病学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 1414-1424.
[6] 高燕, 袁鲁亮, 刘占全, 等. 红花黄色素在早期糖尿病肾病中的应用价值[J]. 陕西医学杂志, 2015, 44(3): 297-299.
[7] 颜季华, 王宜媛. 红花黄色素氯化钠联合金水宝对原发性肾病综合征患者血脂及血液流变学的影响[J]. 广州中医药大学学报, 2013, 30(1): 9-11.
[8] 徐宁, 董娟妮, 吴一振, 等. 苏木对羟基红花黄色素 A 在寒凝血瘀大鼠体内药代动力学的影响[J]. 第二军医大学学报, 2013, 34(4): 458-461.
[9] 孙燕雯, 何昱, 刘文洪, 等. 红花水提物中羟基红花黄色素 A 和脱水红花黄色素 B 在大鼠体内的药代动力学研究[J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(12): 4287-4291.
[10] 马冠男, 喻芳邻, 张慧, 等. 羟基红花黄色素 A 的药代动力学及生物药剂学研究进展[J]. 国际药学研究杂志, 2014, 41(2): 195-199, 220.
[11] Yang Z, Yang J, Jia Y, *et al*. Pharmacokinetic properties of hydroxysafflor yellow A in healthy Chinese female volunteers[J]. J Ethnopharmacol, 2009, 124(3): 635-638.
[12] Ramagiri S, Taliyan R. Neuroprotective effect of hydroxy safflor yellow A against cerebral ischemia-reperfusion injury in rats: putative role of Mptp[J]. J Basic Clin Physiol Pharmacol, 2016, 27(1): 1-8.
[13] 赵剑锋. 红花注射液生物活性成分及质量标准研究[D]. 中国食品药品检定研究院, 2014.
[14] 徐露, 董志. 注射用羟基红花黄色素 A 对家兔血小板聚集、超微结构及血小板活化因子诱导后富血小板血浆中 GMP-140 含量的影响[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2012, 17(3): 269-273.
[15] 刘永刚, 李芳君. 羟基红花黄色素 A 对Ang Ⅱ诱导的人脐静脉内皮细胞凋亡的抑制作用[J]. 中药材, 2013, 36(7): 1128-1131.

（责任编辑：赵绪韬）

