

· 药物代谢 ·

## 不同剂量川芎对天麻有效成分在大鼠体内的药动学影响

王强<sup>1</sup>, 沈岚<sup>1,2\*</sup>, 马诗瑜<sup>1</sup>, 赵立杰<sup>2</sup>, 赵梦娴<sup>1</sup>, 冯怡<sup>2</sup>

(1. 上海中医药大学 中药学院, 上海 201203;

2. 上海中医药大学 中药现代制剂技术教育部工程中心, 上海 201203)

**[摘要]** 目的:探讨不同剂量川芎对天麻素(GAS)及天麻苷元(HBA)在偏头痛大鼠体内药动学的影响。方法:234只大鼠随机等分为3组,川芎-天麻配比分别为1:3(川芎、天麻剂量分别为0.163,0.484 g·kg<sup>-1</sup>),2:3(川芎、天麻剂量分别为0.326,0.484 g·kg<sup>-1</sup>),4:3(川芎、天麻剂量分别为0.652,0.484 g·kg<sup>-1</sup>),于给药后不同时间点采血和脑组织。采用HPLC测定GAS和HBA含量,血浆中天麻素、天麻苷元检测流动相乙腈-0.01%磷酸水(2:98),柱温35℃;脑组织中天麻苷元检测流动相乙腈-水(3:97),柱温30℃。利用DAS 2.0软件计算药动学参数。结果:GAS在3组大鼠血浆中的药时曲线下面积[AUC<sub>(0-t)</sub>]分别为(1 984.41±89.91),(1 708.74±108.96),(1 862.76±82.11) mg·L<sup>-1</sup>·min,平均滞留时间[MRT<sub>(0-t)</sub>]分别为(63.62±2.04),(61.69±2.40),(75.04±4.29) min,清除率(CL)分别为(0.034 3±0.002 4),(0.039 9±0.002 3),(0.031 6±0.003 2) L·min<sup>-1</sup>·kg<sup>-1</sup>。HBA在3组大鼠的脑匀浆中AUC<sub>(0-t)</sub>分别为(72 891.70±12 075.24),(64 201.77±5 921.88),(97 046.82±11 002.49) μg·L<sup>-1</sup>·min,MRT<sub>(0-t)</sub>分别为(82.15±15.34),(68.33±11.22),(96.68±8.87) min,CL分别为(0.395 5±0.072 8),(0.450 7±0.049 2),(0.301 2±0.036 7) L·min<sup>-1</sup>·kg<sup>-1</sup>。结论:川芎-天麻(4:3)时GAS及HBA在血、脑中生物利用度较高,滞留时间延长,消除速率减缓,这与古方中川芎-天麻药对的常用剂量相符,从药动学角度证明了古方用药的合理性和科学性。

**[关键词]** 川芎-天麻; 剂量配比; 天麻素; 天麻苷元; 药代动力学

**[中图分类号]** R945;R283.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)02-0103-07

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfx.2015020103

**Effects of Different Doses of Chuanxiong Rhizoma on Pharmacokinetics of Active Ingredients from Gastrodiae Rhizoma in Rats** WANG Qiang<sup>1</sup>, SHEN Lan<sup>1,2\*</sup>, MA Shi-yu<sup>1</sup>, ZHAO Li-jie<sup>2</sup>, ZHAO Meng-xian<sup>1</sup>, FENG Yi<sup>2</sup> (1. College of Chinese Materia Medica, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine (TCM), Shanghai 201203, China; 2. Engineering Research Center of Modern Preparation Technology of TCM, Ministry of Education, Shanghai University of TCM, Shanghai 201203, China)

**[Abstract]** **Objective:** To investigate influence of different dose of Chuanxiong Rhizoma (LC) on pharmacokinetics of gastrodin (GAS) and gastrodigenin (HBA) from Gastrodiae Rhizoma (GE) in migraine model rats. **Method:** Rats were randomly divided into LC-GE (1:3) group (doses of LC and GE extracts were 0.163, 0.484 g·kg<sup>-1</sup>), LC-GE (2:3) group (doses of LC and GE extracts were 0.326, 0.484 g·kg<sup>-1</sup>) and LC-GE (4:3) group (doses of LC and GE extracts were 0.652, 0.484 g·kg<sup>-1</sup>), plasma and brain tissue was collected at different times after drug administration. Concentrations of GAS and HBA were determined by HPLC, a mixture of acetonitrile-0.01% phosphoric acid (2:98) was employed as mobile phase for determination of GAS and HBA in rats plasma with temperature of column oven was maintained at 35℃. While mobile phase of acetonitrile-water (3:97) was used for quantification of HBA in rats brain, column temperature was heated at 30℃. DAS 2.0 software was used to calculate pharmacokinetic parameters. **Result:** Area under curve [AUC<sub>(0-t)</sub>] of GAS in rats plasma from these three groups were (1 984.41±89.91), (1 708.74±108.96), (1 862.76±

**[收稿日期]** 20140514(005)

**[基金项目]** 上海市教育委员会科研创新重点项目(12ZZ124);上海市科委科技创新行动计划项目(12401900402);国家教育部科学技术研究重点项目(211060);国家教育部高等学校博士学科点专项科研基金项目(20123107120009)

**[第一作者]** 王强,硕士,从事中药复方配伍机制研究,Tel:021-51322685,E-mail:wqiang201203@163.com

**[通讯作者]** \* 沈岚,博士,教授,从事中药制剂关键技术及体内过程研究,Tel:021-51322211,E-mail:alansusu@sina.com

82.11)  $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{min}$ , their mean residence time  $[\text{MRT}_{(0-t)}]$  were  $(63.62 \pm 2.04)$ ,  $(61.69 \pm 2.40)$ ,  $(75.04 \pm 4.29)$  min, their clearance (CL) were  $(0.0343 \pm 0.0024)$ ,  $(0.0399 \pm 0.0023)$ ,  $(0.0316 \pm 0.0032)$   $\text{L} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$ , respectively.  $\text{AUC}_{(0-t)}$  of HBA in rats brain from these three groups were  $(72891.70 \pm 12075.24)$ ,  $(64201.77 \pm 5921.88)$ ,  $(97046.82 \pm 11002.49)$   $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{min}$ , their  $\text{MRT}_{(0-t)}$  were  $(82.15 \pm 15.34)$ ,  $(68.33 \pm 11.22)$ ,  $(96.68 \pm 8.87)$  min, their CL were  $(0.3955 \pm 0.0728)$ ,  $(0.4507 \pm 0.0492)$ ,  $(0.3012 \pm 0.0367)$   $\text{L} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$ , respectively. **Conclusion:** These findings demonstrate LC-GE (4:3) group (equivalent to crude herbs ratio of 4:1) can enhance bioavailability, prolong MRT and reduce elimination speed of GAS in plasma as well as HBA in brain by comparing with other compatibility groups, which is consistent with usual dose in ancient prescriptions. This study demonstrates compatibility connotation at a right dose-ratio of LC and GE through angle of pharmacokinetics.

**[Key words]** Chuanxiong Rhizoma-Gastrodiae Rhizoma; dose ratio; gastrodin; gastrodigenin; pharmacokinetics

中药复方是中医临床用药的主要形式,而配伍理论又是中药复方的核心问题。配伍后,复方产生药效作用物质的量及其药动学参数必然会发生变化,且这种变化与药效呈一定相关性,因此定量分析配伍后化学成分在机体内的药动学变化规律已成为中医配伍理论研究的重要内容<sup>[1-4]</sup>。药对着重阐述两药间的配伍关系,是复方的最小组成单位,药对之所以能够发挥治疗作用,一方面中药的基本性能是根本,但另一方面其剂量配伍亦有不可忽视的作用<sup>[5]</sup>。研究表明在一定范围内随着甘草剂量的增加其对芍药吸收的促进作用存在着“此消彼长”的关系,并从药动学角度证明甘草-芍药(4:4)配伍时疗效最佳<sup>[2,6]</sup>,说明注重中药复方剂量配伍的研究,有助于进一步丰富中医配伍理论内涵。

川芎-天麻是治疗偏头痛的经典药对,方中川芎行气血、熄风止痛,偏行于外以治标;天麻性甘缓,偏行于里以滋阴;二者合用可增强疗效<sup>[7]</sup>。目前,川芎与天麻的剂量配比有1:1,2:1,4:1等,大川芎方由川芎一斤和天麻一两组成,为末,炼密为丸,每两药末作十丸,每服一丸<sup>[8]</sup>。前期研究表明川芎、天麻的醇提取物为该方主要有效部位,证实了按醇提取物4:3配比得到的川芎-天麻药对与二者生药材4:1配比药效相当<sup>[9]</sup>;通过研究川芎-天麻药对在硝酸甘油致实验性偏头痛模型大鼠血内、脑内移行成分的归属,已确认的天麻主要入血成分为天麻素、天麻苷元,后者还为入脑成分<sup>[10]</sup>。

目前,关于川芎-天麻剂量配比的研究仅有药效相关性分析<sup>[11]</sup>,本实验拟比较该药对常用剂量对比对移行自天麻的入血、入脑成分的药动学影响,并进行相关药动学参数分析,从药动学角度提供川芎-天

麻复方剂量配比合理性的合理阐释。

## 1 材料

1200系列高效液相色谱仪(美国安捷伦公司), Millipore-Q Plus型超纯水器(美国Millipore公司)。川芎效应组分(自制,阿魏酸、洋川芎内酯I质量分数分别为6.20%,10.74%),天麻效应组分(自制,天麻素14.85%),天麻素(中国食品药品检定研究院,纯度 $\geq 98\%$ ,批号110807-200205),天麻苷元(国药集团化学试剂有限公司,纯度 $\geq 97\%$ ,批号20120315),肝素钠注射液(上海第一生化药业有限公司,批号111006),水合氯醛(国药集团化学试剂有限公司,批号T20060331),硝酸甘油注射液(北京益民药业有限公司,批号20110608),乙腈为色谱纯,水为超纯水,其他试剂均为分析纯。

健康SD大鼠,雄性,体重 $(200 \pm 20)$ g,由上海中医药大学实验动物中心提供,合格证号SCXK(沪)2008-0016。

## 2 方法与结果

**2.1 对照品溶液的制备** 精密称取天麻素对照品约15.0mg,置于50mL量瓶中,加水稀释至刻度,配成 $300 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 的对照品溶液。另精密称取天麻苷元对照品约9.0mg,置于100mL量瓶中,加水稀释至刻度,得 $90.0 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 的对照品溶液。

**2.2 供试品溶液的配制** 称取川芎效应组分0.82g,天麻效应组分2.42g,置于50mL量瓶中,加生理盐水稀释至刻度,振摇使其均匀分散,配制后川芎 $16.40 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ (阿魏酸 $1.02 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ ,洋川芎内酯I $1.76 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ )和天麻 $48.40 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ (天麻素 $7.19 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ ),作为供川芎-天麻组大鼠灌胃用的药物试液LC-GE(1:3),相当于川芎-天麻原药材比例1:1。

称取川芎效应组分1.63g,天麻效应组分2.42g,

置于50 mL量瓶中,加生理盐水稀释至刻度,得川芎 $32.60\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ (阿魏酸 $2.02\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ ,洋川芎内酯I $3.50\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ )和天麻 $48.40\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ (天麻素 $7.19\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ )的混合溶液,临用前充分摇匀,作为供川芎-天麻组大鼠灌胃用的药物试液 LC-GE(2:3),相当于川芎-天麻原药材比例2:1。

称取川芎效应组分 $3.27\text{ g}$ ,天麻效应组分 $2.42\text{ g}$ ,置于50 mL量瓶中,加生理盐水稀释至刻度,得川芎 $65.40\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ (阿魏酸 $4.05\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ ,洋川芎内酯I $7.02\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ )和天麻 $48.40\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ (天麻素 $7.19\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ ),临用前充分摇匀,作为供川芎-天麻组大鼠灌胃用的药物试液 LC-GE(4:3),相当于川芎-天麻原药材比例4:1。

**2.2 色谱条件** Zorbax SB-C<sub>18</sub> 色谱柱(4.6 mm × 250 mm, 5 μm), Phenomenex C<sub>18</sub> 保护柱(3.0 mm × 4.0 mm), 流速 $0.8\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ , 进样量 $20\text{ }\mu\text{L}$ , 检测波长 $221\text{ nm}$ 。血浆中天麻素、天麻苷元检测流动相乙腈-0.01%磷酸水(2:98), 柱温 $35\text{ }^{\circ}\text{C}$ ; 脑组织中天麻苷元检测流动相乙腈-水(3:97), 柱温 $30\text{ }^{\circ}\text{C}$ 。

### 2.3 血浆、脑组织样品的采集和处理

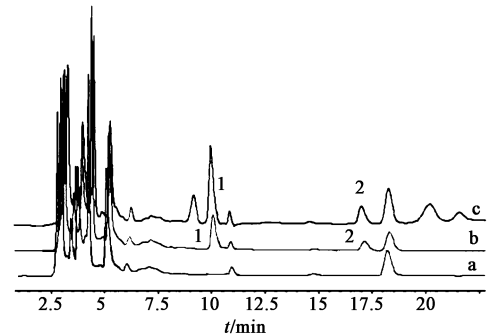
**2.3.1 血浆、脑组织样品的采集** SD大鼠234只, 雄性, 每组各78只。试验前适应性喂养3~4 d, 禁食不禁水12 h, 参考Tassorelli等<sup>[12]</sup>研究方法复制偏头痛动物模型, 各组大鼠按 $10\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 皮下注射硝酸甘油注射液, 30 min后分别按 $10\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 给予药物试液 LC-GE(1:3), LC-GE(2:3), LC-GE(4:3), 给药后2, 5, 10, 15, 30, 45, 60, 75, 90, 120, 150, 180, 360 min共13个时间点( $n=6$ )各断头取血约3~5 mL, 移入加有肝素钠的试管中, 轻轻混匀, 全血于 $4000\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ 离心10 min, 取上清得血浆。取血后随即取脑组织, 去除血丝, 称湿重后置10 mL离心管中。给药前取血及脑组织, 作为空白血浆及脑组织。血浆、脑组织于 $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 保存。

**2.3.2 样品预处理** 取血浆 $100\text{ }\mu\text{L}$ , 加入甲醇-乙腈(1:4)500 μL, 涡旋30 s,  $4000\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ 离心10 min, 上清液常温下氮气吹干, 残渣加流动相 $100\text{ }\mu\text{L}$ 复溶,  $4000\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ 离心10 min, 吸取上清液 $20\text{ }\mu\text{L}$ 进样测定。脑组织则加入1倍量冷生理盐水, 匀浆, 取匀浆液1 mL, 加入4倍量乙腈, 涡旋30 s,  $10000\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ 离心10 min, 上清液于常温下氮气吹干, 残渣加流动相 $50\text{ }\mu\text{L}$ 复溶,  $10000\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ 离心10 min, 吸取上清液 $20\text{ }\mu\text{L}$ 进样测定。

### 2.4 方法学验证

**2.4.1 专属性试验** 将空白血浆, 含混合对照品

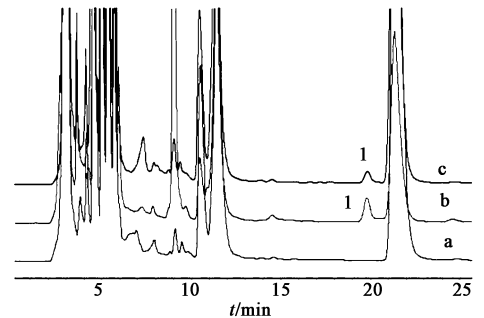
(天麻素 $0.50\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ , 天麻苷元 $0.20\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ )的空白血浆和 LC-GE(4:3)灌胃90 min的血浆样品, 按2.3.2项下方法处理, 按2.2项下色谱条件测定, 见图1。另将空白脑匀浆, 含 $0.20\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 天麻苷元对照品的空白脑匀浆和 LC-GE(4:3)灌胃90 min的脑匀浆样品, 按2.3.2项下方法处理, 按2.2项下色谱条件测定, 见图2。结果显示血浆和脑匀浆中内源性物质对指标成分的测定均无干扰, 色谱峰的分离度均较好。



a. 空白血浆; b. 空白血浆 + 对照品; c. 供试品; 1. 天麻素; 2. 天麻苷元

图1 川芎-天麻(4:3)给药90 min后大鼠血浆 HPLC

Fig. 1 HPLC of rats plasma after oral administration of LC-GE (4:3) at 90 min



a. 空白脑组织; b. 空白脑组织 + 对照品; c. 供试品; 1. 天麻苷元

图2 川芎-天麻(4:3)给药90 min后大鼠脑组织 HPLC

Fig. 2 HPLC of rats brain tissue after oral administration of LC-GE (4:3) at 90 min

**2.4.2 线性关系考察、检测限及定量限** 精密量取天麻素、天麻苷元对照品储备液适量, 分别用相应流动相稀释成系列对照品溶液, 加至空白血浆中, 制成血浆中分别含天麻素、天麻苷元 $0.15\sim 12.00$ ,  $0.08\sim 6.00\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 的混合样品。按2.3.2项下方法处理, 按2.2项下色谱条件测定, 以峰面积为纵坐标, 质量浓度为横坐标, 得回归方程, 见表1。另将制备的系列对照品溶液加至空白脑匀浆中, 制成脑匀浆中含天麻苷元 $0.08\sim 6.00\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 的样品, 与

血浆样品同法处理,得回归方程,见表 1。检测限、定量限分别以信噪比 3,10 计算。

表 1 天麻素和天麻苷元的线性关系、检测限及定量限  
Table 1 Regression equations, lowest detectable limits and limits of quantification of gastrodin and gasterodigenin

样品	成分	回归方程	r	检测限 / $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$	定量限 / $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$
血浆	天麻素	$Y=97.227X-9.585$	0.999 8	24.16	80.52
	天麻苷元	$Y=84.898X+8.029$	0.999 6	11.97	39.90
脑匀浆	天麻苷元	$Y=87.116X+3.629$	0.999 8	12.69	42.29

**2.4.3 精密度和准确度** 取空白血浆,各精密加入天麻素和天麻苷元对照品溶液适量,配成天麻素 0.20,1.00,10.0  $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$  和天麻苷元 0.08,1.00,5.00  $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$  的不同质量浓度血浆样品,按 2.3.2 项下方法处理,按 2.2 项下色谱条件同 1 d 内平行测定 6 次,连续测定 3 d,计算天麻素的日内精密度 RSD(准确度)分别为 10.7% (100.29%),3.7% (109.64%),11.5% (87.05%),日间精密度 RSD(准确度)依次为 5.8% (111.12%),3.0% (104.61%),2.2% (85.05%);天麻苷元的日内精密度 RSD(准确度)分别为 8.8% (99.45%),8.5% (88.27%),1.5% (113.81%),日间精密度 RSD(准确度)依次为 11.1% (111.06%),3.0% (99.95%),0.4% (113.31%)。另取空白脑匀浆,各精密加入天麻苷元对照品溶液适量,配制成质量浓度分别为 0.08,1.00,5.00  $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$  的脑匀浆样品,按 2.3.2 项下方法处理,按 2.2 项下色谱条件同 1 d 内平行测定 6 次,连续测定 3 d,计算日内精密度 RSD(准确度)分别为 12.9% (111.74%),3.0% (88.01%),5.0% (96.63%),日间精密度 RSD(准确度)依次为 5.5% (110.11%),3.9% (91.89%),3.7% (99.69%)。均符合生物样品处理要求。

**2.4.4 回收率** 取 2.4.3 项下高、中、低质量浓度的血浆样品各 6 份,另平行配制相应质量浓度的混合对照品溶液 3 份,按 2.2 项下色谱条件测定,计算绝对回收率;另取 2.4.3 项下高、中、低质量浓度的血浆样品各 3 份,按 2.2 项下色谱条件测定,计算相对回收率。取空白脑匀浆,同法计算,见表 2。结果表明各物质回收率均符合要求。

**2.4.5 稳定性** 取 2.4.3 项下高、中、低质量浓度的血浆样品,分别考察室温放置 12,24 h 的稳定性,并考察样品在 48 h 内反复冻融 2 次的稳定性,按 2.3.2 项下方法处理,按 2.2 项下色谱条件测定,与

表 2 天麻素、天麻苷元在大鼠血浆及脑组织中回收率 (n=6)

Table 2 Recovery tests of gastrodin and gasterodigenin in rats plasma and brain tissue (n=6)

样品	成分	质量浓度 / $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$	绝对回收率 /%	相对回收率 /%	RSD /%
血浆	天麻素	0.20	99.24 ± 10.60	104.56 ± 11.17	10.7
		1.00	103.04 ± 3.82	107.88 ± 4.00	3.7
		10.00	87.81 ± 10.05	112.62 ± 12.89	11.5
	天麻苷元	0.08	91.71 ± 11.92	97.40 ± 12.96	13.0
		1.00	92.47 ± 8.79	104.71 ± 2.53	9.5
		5.00	97.52 ± 4.93	102.16 ± 1.31	5.1
脑匀浆	天麻苷元	0.08	93.03 ± 12.03	94.54 ± 12.22	12.9
		1.00	92.56 ± 2.75	95.25 ± 2.83	3.0
		5.00	93.55 ± 4.66	95.60 ± 4.76	5.0

0 h 测得结果进行比较,计算 RSD。另取空白脑匀浆,同法考察稳定性,见表 3。结果各样品稳定性的 RSD 1.7% ~ 14.2%,表明血浆和脑匀浆样品室温放置 24 h 或经 2 次冻融后稳定性良好。

**2.5 数据分析** 计量资料用均数 ± 标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示。数据应用 DAS 2.0 药动学软件处理,按非房室模型进行曲线拟合。川芎-天麻不同配伍组在相同成分上进行单因素方差分析,不同组别间两两比较用 t 检验。经 SPSS 15.0 统计软件进行分析,以  $P < 0.01$  或  $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

**2.6 剂量配比后天麻移行成分的血浆药动学变化** 测定不同配伍组中各大鼠血浆中天麻素含量后绘制的平均药物浓度-时间曲线,见图 3,主要药动学参数见表 3。测定不同配伍组中各大鼠血浆内天麻苷元含量后绘制平均药物浓度-时间曲线,见图 4,主要药动学参数见表 4。

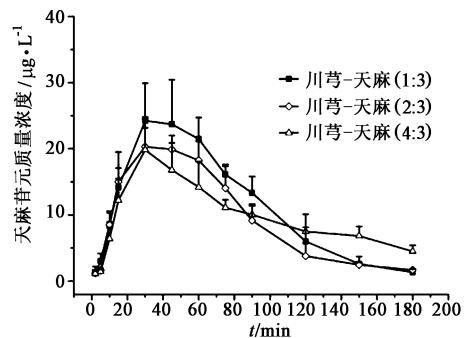


图 3 不同剂量川芎-天麻配伍给药后大鼠血浆内天麻素的药-时曲线 ( $\bar{x} \pm s, n=6$ )

Fig. 3 Plasma concentration-time profiles of gastrodin from various doses of LC-GE groups in rat plasma ( $\bar{x} \pm s, n=6$ )

表 3 不同剂量川芎-天麻配伍给药后大鼠血浆内天麻素的主要药动学参数 ( $\bar{x} \pm s, n = 6$ )

Table 3 Pharmacokinetic parameters of gastrodin from various doses of LC-GE groups in rat plasma ( $\bar{x} \pm s, n = 6$ )

药动学参数	单位	川芎-天麻(1:3)	川芎-天麻(2:3)	川芎-天麻(4:3)
AUC <sub>(0-t)</sub>	mg·L <sup>-1</sup> ·min	1 984.41 ± 89.91 <sup>4)</sup>	1 708.74 ± 108.96 <sup>2,5)</sup>	1 862.76 ± 82.11 <sup>3)</sup>
AUC <sub>(0-∞)</sub>	mg·L <sup>-1</sup> ·min	2 102.98 ± 165.77 <sup>4)</sup>	1 806.98 ± 106.08 <sup>2,6)</sup>	2 284.18 ± 223.67 <sup>4)</sup>
MRT <sub>(0-t)</sub>	min	63.62 ± 2.04 <sup>6)</sup>	61.69 ± 2.40 <sup>6)</sup>	75.04 ± 4.29 <sup>2,4)</sup>
MRT <sub>(0-∞)</sub>	min	67.58 ± 4.23 <sup>6)</sup>	71.38 ± 2.06 <sup>6)</sup>	104.65 ± 15.06 <sup>2,4)</sup>
t <sub>1/2</sub>	min	27.13 ± 4.85 <sup>4,6)</sup>	40.98 ± 6.41 <sup>2,5)</sup>	55.32 ± 14.31 <sup>2,3)</sup>
Vd	L·kg <sup>-1</sup>	1.33 ± 0.17 <sup>4,6)</sup>	2.35 ± 0.32 <sup>2,6)</sup>	3.06 ± 0.64 <sup>2,4)</sup>
CL	L·min <sup>-1</sup> ·kg <sup>-1</sup>	0.03 ± 0.002 <sup>4)</sup>	0.04 ± 0.002 <sup>2,6)</sup>	0.03 ± 0.003 <sup>4)</sup>
t <sub>max</sub>	min	34.29 ± 7.32	40.71 ± 14.28	36.43 ± 11.80
C <sub>max</sub>	mg·L <sup>-1</sup>	26.59 ± 4.26 <sup>3,5)</sup>	21.32 ± 2.66 <sup>1)</sup>	20.88 ± 3.67 <sup>1)</sup>

注:川芎-天麻(1:3)与其他配伍比较,<sup>1)</sup>表示  $P < 0.05$ ,<sup>2)</sup>表示  $P < 0.01$ ;川芎-天麻(2:3)与其他配伍比较,<sup>3)</sup>表示  $P < 0.05$ ,<sup>4)</sup>表示  $P < 0.01$ ;川芎-天麻(4:3)与其他配伍比较,<sup>5)</sup>表示  $P < 0.05$ ,<sup>6)</sup>表示  $P < 0.01$ (表 4,5 同)。

表 4 不同剂量川芎-天麻配伍给药后大鼠血浆内天麻苷元的主要药动学参数 ( $\bar{x} \pm s, n = 6$ )

Table 4 Pharmacokinetic parameters of gastrodigenin from various doses of LC-GE groups in rat plasma ( $\bar{x} \pm s, n = 6$ )

药动学参数	单位	川芎-天麻(1:3)	川芎-天麻(2:3)	川芎-天麻(4:3)
AUC <sub>(0-t)</sub>	mg·L <sup>-1</sup> ·min	54.00 ± 6.86	48.01 ± 13.03	53.50 ± 13.64
AUC <sub>(0-∞)</sub>	mg·L <sup>-1</sup> ·min	59.12 ± 5.89	51.20 ± 14.69	56.38 ± 13.59
MRT <sub>(0-t)</sub>	min	26.31 ± 1.72 <sup>3,6)</sup>	30.21 ± 3.14 <sup>1)</sup>	31.43 ± 3.60 <sup>2)</sup>
MRT <sub>(0-∞)</sub>	min	35.08 ± 5.52	35.58 ± 9.27	36.01 ± 4.95
t <sub>1/2</sub>	min	24.26 ± 8.20	19.26 ± 8.38	18.50 ± 2.13
Vd	L·kg <sup>-1</sup>	15.04 ± 5.27	15.20 ± 5.60	16.19 ± 4.58
CL	L·min <sup>-1</sup> ·kg <sup>-1</sup>	0.51 ± 0.06	0.63 ± 0.20	0.56 ± 0.14
t <sub>max</sub>	min	10.00 ± 0.00	12.00 ± 5.29	13.33 ± 2.58
C <sub>max</sub>	mg·L <sup>-1</sup>	2.26 ± 0.42 <sup>4,6)</sup>	1.25 ± 0.18 <sup>2)</sup>	1.34 ± 0.32 <sup>2)</sup>

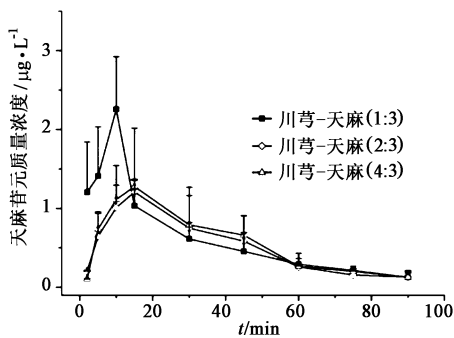


图 4 不同剂量川芎-天麻配伍给药后大鼠血浆内天麻苷元的药-时曲线 ( $\bar{x} \pm s, n = 6$ )

Fig. 4 Plasma concentration-time profiles of gastrodigenin from various doses of LC-GE groups in rat plasma ( $\bar{x} \pm s, n = 6$ )

**2.7 剂量配比后天麻移行成分的脑组织药动学变化**  
测定不同配伍组中大鼠脑组织中天麻苷元含量后绘制平均药物浓度-时间曲线,见图 5,主要药动学参数见表 5。

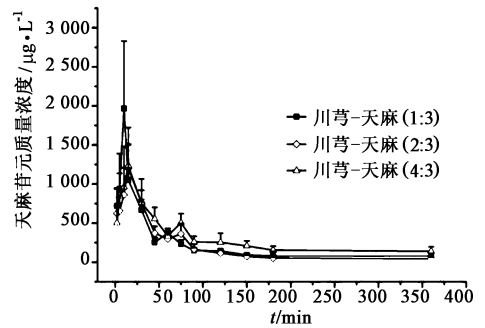


图 5 不同剂量川芎-天麻配伍给药后大鼠脑匀浆内天麻苷元的药-时曲线 ( $\bar{x} \pm s, n = 6$ )

Fig. 5 Brain tissue concentration-time profiles of gastrodigenin from various doses of LC-GE groups in rat brain ( $\bar{x} \pm s, n = 6$ )

### 3 讨论

药对在临床配伍使用时,疗效与配比有极其密切的关系,药物组成相同的方剂在剂量或配比不同时疗效迥异<sup>[13]</sup>。本文同时测定了不同剂量川芎与

表 5 不同剂量川芎-天麻配伍给药后大鼠脑匀浆内天麻昔元的主要药动学参数 ( $\bar{x} \pm s, n = 6$ )

Table 5 Pharmacokinetic parameters of gastrodigenin from various doses of LC-GE groups in rat brain ( $\bar{x} \pm s, n = 6$ )

药动学参数	单位	川芎-天麻(1:3)	川芎-天麻(2:3)	川芎-天麻(4:3)
AUC <sub>(0-t)</sub>	μg·L <sup>-1</sup> ·min	72 891.70 ± 12 075.24 <sup>6)</sup>	64 201.77 ± 5 921.88 <sup>6)</sup>	97 046.82 ± 11 002.49 <sup>2,4)</sup>
AUC <sub>(0-∞)</sub>	μg·L <sup>-1</sup> ·min	78 068.67 ± 14 995.19 <sup>6)</sup>	67 210.84 ± 7 139.05 <sup>6)</sup>	100 791.80 ± 10 738.56 <sup>2,4)</sup>
MRT <sub>(0-t)</sub>	min	82.15 ± 15.34	68.33 ± 11.22 <sup>6)</sup>	96.68 ± 8.87 <sup>4)</sup>
MRT <sub>(0-∞)</sub>	min	106.70 ± 39.89	86.36 ± 28.52	111.32 ± 9.15
t <sub>1/2</sub>	min	85.16 ± 18.33	101.59 ± 34.84	87.30 ± 6.13
Vd	L·kg <sup>-1</sup>	36.52 ± 13.43 <sup>3)</sup>	64.22 ± 23.25 <sup>1,3)</sup>	38.49 ± 2.39 <sup>3)</sup>
CL	L·min <sup>-1</sup> ·kg <sup>-1</sup>	0.40 ± 0.07 <sup>6)</sup>	0.45 ± 0.05 <sup>6)</sup>	0.30 ± 0.04 <sup>2,4)</sup>
t <sub>max1</sub>	min	10.00 ± 0.00	16.67 ± 6.83	15.83 ± 7.36
t <sub>max2</sub>	min	60.00 ± 0.00 <sup>4,6)</sup>	72.50 ± 6.12 <sup>2)</sup>	75.00 ± 0.00 <sup>2)</sup>
C <sub>max1</sub>	μg·L <sup>-1</sup>	1 965.47 ± 668.68 <sup>3,5)</sup>	1 302.65 ± 260.02 <sup>1)</sup>	1 377.36 ± 382.04 <sup>1)</sup>
C <sub>max2</sub>	μg·L <sup>-1</sup>	386.01 ± 32.33 <sup>6)</sup>	358.79 ± 19.65 <sup>6)</sup>	504.61 ± 103.06 <sup>2,4)</sup>

天麻配伍后天麻素、天麻昔元在血内及脑内的药动学变化规律,旨在说明川芎对天麻的影响规律。

LC-GE(4:3)中天麻素在血浆中 MRT<sub>(0-t)</sub> 分别为 LC-GE(1:3)和 LC-GE(2:3)的 1.18,1.22 倍;CL 为 LC-GE(2:3)的 79.20%。研究表明天麻素口服后吸收迅速,肾脏分布及代谢较高,主要从尿中排泄<sup>[14]</sup>;当川芎-天麻(4:3)配伍时,天麻素可能与川芎中主要活性成分竞争性或非竞争性结合代谢酶而使天麻素代谢减慢<sup>[15]</sup>,导致该成分肾排泄率降低,使得平均滞留时间明显高于其他剂量组,但川芎与天麻的这种相互作用的具体机制目前尚不清楚。LC-GE(4:3)中天麻昔元在血浆中 MRT<sub>(0-t)</sub> 是 LC-GE(1:3)的 1.19 倍,而与 LC-GE(2:3)组无显著性差异,表明在 LC-GE(4:3)时天麻昔元在血浆中滞留时间较高。本文研究证实,LC-GE(4:3)对天麻素及天麻昔元在偏头痛大鼠血浆内的药动学行为影响较大,与其他剂量配伍组相比,可使 2 种成分在血浆中滞留时间和半衰期显著延长,消除速率显著减慢。

鉴于天麻素透过血脑屏障的含量极少,加上内源性物质对其干扰较大,因此对其不再研究。LC-GE(4:3)组天麻昔元在脑匀浆中的 AUC<sub>(0-t)</sub> 分别为 LC-GE(1:3)配伍和 LC-GE(2:3)配伍的 1.33,1.51 倍;在 LC-GE(4:3)组脑中天麻昔元的 MRT<sub>(0-t)</sub> 为 LC-GE(2:3)的 1.41 倍,并且其 CL 又分别为 LC-GE(1:3)配伍和 LC-GE(2:3)的 76.16% 和 66.83%,表明 LC-GE(4:3)配伍时天麻昔元在脑内有较高的生物利用度、较长的滞留时间和较低的消除速率。研究表明药物在脑内含量及存留时间是影响其发挥中枢治疗功效的重要因素,天麻素和天麻昔元的跨

膜转运主要以被动转运为主<sup>[16-17]</sup>,推断天麻有效成分进入脑部可能受血脑屏障通透性的影响。川芎、天麻的有效成分可通过调节 5-羟色胺、谷氨酸等相关神经递质的含量而降低血脑屏障的通透性<sup>[18-20]</sup>,进而增加了天麻昔元在脑内的生物利用度和滞留时间,并延缓了其在脑内的消除速率。另有研究表明<sup>[21]</sup>大鼠脑中天麻昔元部分来源于天麻素在外周系统的代谢转化,故脑中天麻昔元出现药-时双峰现象,同时对川芎-天麻不同配伍下血中天麻素和脑中天麻昔元的变化趋势基本一致,表明川芎-天麻(4:3)配伍后可明显增加天麻素在血中的生物利用度及滞留时间,由此增加天麻昔元在脑中的分布量及滞留时间,延缓消除速率。

综上所述,LC-GE(4:3)(相当于原药材 4:1)与其他配伍组相比,天麻素在血中及天麻昔元在脑中均有较高的生物利用度、较长的滞留时间及较低的消除速率。这与古方中川芎-天麻药对的常用剂量相符,进一步从药动学角度证明了古方用药的合理性和科学性,即川芎与天麻存在一个最佳剂量比,在此剂量比时,川芎的协同功效即可发挥较好效应。

[参考文献]

[1] 林力,刘建勋,张颖,等.从药代参数 AUC 值探讨中药复方双参通冠的配伍[J].药学学报,2009,44(9):1029-1033.

[2] 胡蓉婉,沈岚,冯怡,等.甘草剂量变化对芍药甘草复方移行入血成分的药动学影响[J].药学学报,2011,46(3):329-332.

[3] 郭文婧,邵青,张玉峰,等.生脉方主要活性成分配伍对其药代动力学行为的影响[J].浙江大学学报:

- 医学版, 2012, 41(1):6-12.
- [4] 王学全, 冯芳, 孙艳清. 栀子大黄汤配伍变化对栀子中京尼平苷药动学的影响[J]. 药学进展, 2010, 34(8):371-376.
- [5] 刘娟, 蒋永光, 刘伟, 等. 中药药对剂量配伍的数据分析研究[J]. 山东中医杂志, 2006, 25(5):340-341.
- [6] 王宇鹏. 甘草剂量变化对芍药甘草复方的药动学影响[J]. 求医问药, 2012, 10(12):624.
- [7] 王洪喜, 丁元庆. 天麻治疗头痛的药对配伍规律[J]. 山东中医杂志, 2006, 25(2):101-103.
- [8] 周明眉, 杨奎, 王一涛. 从血液流变学和血流速度评价大川芎丸方中川芎天麻治疗偏头痛的协同作用[J]. 中药药理与临床, 2008, 24(3):6-8.
- [9] 洪燕龙, 冯怡, 徐德生, 等. 川芎-天麻治疗偏头痛效应组分的提取、纯化工艺研究[J]. 中药材, 2007, 30(6):721-723.
- [10] 王强, 沈岚, 房鑫, 等. 大川芎方沿体外-血浆-脑脊液-脑组织的移行成分研究[J]. 中成药, 2013, 35(11):2364-2371.
- [11] 廖松洁, 周东. 川芎与天麻的不同配伍对体外培养大鼠皮层神经元正常和缺氧状态下 $[Ca^{2+}]_i$ 的影响[J]. 华西药理学杂志, 2003, 18(3):165-169.
- [12] Tassorelli C, Greco R, Wang D, et al. Nitroglycerin induces hyperalgesia in rats—a time-course study[J]. Eur J Pharmacol, 2003, 464(2/3):159-162.
- [13] 施旭光, 王沛坚. 非线性回归分析不同剂量配伍对乌头汤中主要化学成分的影响[J]. 中药新药与临床药理, 2009, 20(1):55-58.
- [14] 陆光伟, 邹元杰, 莫启忠.  $^3H$ -天麻素在大鼠体内的吸收、分布、代谢和排泄[J]. 药学学报, 1985, 20(3):167-172.
- [15] 吴东方, 彭仁. 阿魏酸钠抗溴苯实验性肝损害作用机制的探讨[J]. 中国药理学杂志, 1995, 30(10):597-599.
- [16] 王晓丹, 曾苏. 天麻素在 Caco-2 细胞及 Bcap37、Bcap37/MDR1 细胞模型中的转运和摄取[J]. 药学学报, 2010, 45(12):1497-1502.
- [17] 黄娟, 罗辉, 龚耘, 等. 天麻苷元肠吸收特性的研究[J]. 中国中药杂志, 2012, 37(6):858-861.
- [18] Wang Y H, Liang S, Xu D S, et al. Effect and mechanism of senkyunolide I as an anti-migraine compound from *Ligusticum chuanxiong* [J]. J Pharm Pharmacol, 2011, 63(2):261-266.
- [19] Lin T Y, Lu C W, Huang S K, et al. Ferulic acid suppresses glutamate release through inhibition of voltage-dependent calcium entry in rat cerebrocortical nerve terminals [J]. J Med Food, 2013, 16(2):112-119.
- [20] Xu X, Lu Y, Bie X. Protective effects of gastrodin on hypoxia-induced toxicity in primary cultures of rat cortical neurons [J]. Planta Med, 2007, 73(7):650-654.
- [21] Zhang W, Sheng Y X, Zhang J L. Determination and pharmacokinetics of gastrodin and p-hydroxybenzylalcohol after oral administration of *Gastrodia elata* Bl. extract in rats by high-performance liquid chromatography-electrospray ionization mass spectrometric method [J]. Phytomedicine, 2008, 15(10):844-850.

[责任编辑 刘德文]