

· 药物代谢 ·

滋肾清肝代平方中7种成分血药浓度的测定 及其在大鼠体内的药代动力学分析

田春雨^{1,2}, 薄海美¹, 喇孝瑾¹, 朱亮¹, 曹慧娟¹, 闫昕¹, 李继安¹
(1. 华北理工大学, 河北 唐山 063000; 2. 天津中医药大学, 天津 300193)

[摘要] 目的:建立 UPLC-MS-MS 同时测定大鼠血浆中 2,3,5,4'-四羟基二苯乙烯-2-O-β-D-葡萄糖苷,1-脱氧野尻霉素和决明子苷、红镰霉素龙胆二糖苷、橙黄决明素、甲基钝叶决明素、白藜芦醇的分析方法,研究大鼠服用滋肾清肝代平方后的药代动力学特征。方法:采用 Waters Acquity UPLC BEH C₁₈ 色谱柱,流动相 0.1% 甲酸水溶液-乙腈梯度洗脱,采用电喷雾电离源,扫描方式为多反应离子监测。结果:7 种成分在大鼠血浆中线性关系良好,提取回收率 94.83% ~ 106.58%,日内、日间精密度和准确度良好。7 种成分在模型组大鼠中的药时曲线下面积、末端半衰期、达峰时间、清除率、表观分布容积、药峰浓度分别为 (326.65 ± 26.66) μg·L⁻¹·h⁻¹, (3.64 ± 1.69) h, 0.33 h, (60.56 ± 5.32) L·h⁻¹·kg⁻¹, (325.13 ± 167.18) L·kg⁻¹, (169.25 ± 18.02) μg·L⁻¹。结论:该方法特异、快速、准确、灵敏,可用于滋肾清肝代平方在大鼠体内的药代动力学研究。

[关键词] 滋肾清肝代平方; 药代动力学; 二苯乙烯苷; 决明子苷; 白藜芦醇

[中图分类号] R969.1; R284.1; R289.9 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)13-0077-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2015130077

[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20150512.1116.003.html>

[网络出版时间] 2015-05-12 11:16

Determination of Plasma Concentrations of Seven Constituents in Zishen Qinggan Daiping Formula and Their Pharmacokinetics in Rats

TIAN Chun-yu^{1,2}, BO Hai-mei¹, LA Xiao-jin¹, ZHU Liang¹, CAO Hui-juan¹, YAN Xin¹, LI Ji-an¹ (1. North China University of Science and Technology, Tangshan 063000, China; 2. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China)

[Abstract] **Objective:** To establish a UPLC-MS-MS analytical method for simultaneous determination of concentrations of 2, 3, 5, 4'-tetrahydroxystilbene-2-O-β-D-glucopyranoside, 1-deoxynojirimycin, cassiaside, rubrofusarin gentiobioside, aurantio-obtusin, chryso-obtusin, resveratrol in rat plasma and to study their pharmacokinetic characteristics after taking Zishen Qinggan Daiping formula in rats. **Method:** Acidified plasma samples were precipitated for protein with methanol. Waters Acquity UPLC BEH C₁₈ column was employed with mobile phase of 0.1% formic acid-water and acetonitrile for gradient elution. Detection was carried out by multiple reaction monitoring (MRM) positive ion mode with ESI ionization source. **Result:** Seven constituents showed a good linear relationship with extraction recovery ranging between 94.83% -106.58% and a high intra-and inter-day precisions and accuracy. Their pharmacokinetic parameters in model group rats were AUC_{0-∞} of (326.65 ± 26.66) μg·L⁻¹·h⁻¹, t_{1/2} of (3.64 ± 1.69) h, T_{max} of 0.33 h, CL_Z/F of (60.56 ± 5.32) L·h⁻¹·kg⁻¹, V_Z/F of (325.13 ± 167.18) L·kg⁻¹, C_{max} of (169.25 ± 18.02) μg·L⁻¹. **Conclusion:** This mentioned method is specific, rapid, sensitive and suitable for pharmacokinetic studies of Zishen Qinggan Daiping formula in rats.

[Key words] Zishen Qinggan Daiping formula; pharmacokinetics; stilbene glycoside; cassiaside; resveratrol

[收稿日期] 20141125(013)

[基金项目] 河北省中医药管理局科研计划项目(2013070);河北省卫生厅医学科学研究重点课题(20130058)

[第一作者] 田春雨,副教授,博士,从事中药防治糖尿病研究, Tel:13722533361, E-mail:tcy4479@sina.com

滋肾清肝代平方(自拟方)由制何首乌、桑椹、桑叶、决明子组成,临床治疗 2 型糖尿病属肝肾阴虚、阳热偏亢证候的患者疗效较好。前期研究表明该方具有调节糖脂代谢的作用^[1],主要有效成分为黄酮类、蒽醌类及二苯乙烯苷类物质,采用液相色谱-质谱联用技术对方中 7 种成分进行了含量测定,其中 2,3,5,4'-四羟基二苯乙烯-2-*O*- β -D-葡萄糖苷来源于制何首乌,白藜芦醇来源于桑椹,1-脱氧野尻霉素可能来源于桑叶及桑椹,决明子苷、橙黄决明素、甲基钝叶决明素来源于决明子,红镰霉素龙胆二糖苷在 4 味药材中均不含有,7 种成分均有不同程度的调节糖脂代谢作用。本实验选择这 7 种有效成分为指标成分,采用现代检测手段测定 7 种成分在正常大鼠和 2 型糖尿病模型大鼠体内的血浆药物浓度,计算药代动力学参数,为滋肾清肝代平方的临床应用提供参考。

1 材料

Acquity 型 UPLC-MS-MS 系统和 Quattro Premier XE 型质谱仪(电喷雾离子源,MassLynx V4.1 工作站)均购自美国沃特世公司,TB-215D 型电子分析天平(北京赛多利斯仪器系统有限公司),D-37520 型台式冷冻离心机(德国 Thermo 公司)。

2,3,5,4'-四羟基二苯乙烯-2-*O*- β -D-葡萄糖苷(二苯乙烯苷)、白藜芦醇、橙黄决明素、虎杖苷(中国食品药品检定研究院,批号分别为 110844-201310,111535-200502,111900-201303,110844-200906),红镰霉素龙胆二糖苷(上海永恒生物科技有限公司,批号 20120614),1-脱氧野尻霉素(上海源叶生物科技有限公司,批号 20110405),决明子苷、甲基钝叶决明素对照品(自制,结构经波谱鉴定,利用 HPLC 测得纯度均 >98%),甲醇、乙腈为色谱纯,其余试剂均为分析纯。桑叶、桑椹、制何首乌、决明子饮片均购于唐山市同仁堂药店,经河北联合大学田春雨副教授鉴定,均符合 2010 年版《中国药典》相关项下要求。

清洁级雄性 Wistar 大鼠,体重(200 ± 20) g,购自北京华阜康生物科技股份有限公司,合格证号 SCXK(京)2013-0003。

2 方法与结果

2.1 血浆样品分析^[2-4] 液相条件为流动相 0.1% 甲酸水(A)-乙腈(B)梯度洗脱(0 ~ 2 min,95% A; 2 ~ 5 min,95% ~ 85% A; 5 ~ 7 min,85% ~ 75% A; 7 ~ 13.5 min,75% A; 13.5 ~ 14 min,75% ~ 40% A; 14 ~ 15 min,40% ~ 35% A; 15 ~ 16 min,35% ~ 25% A),

柱温 50 °C,流速 0.3 mL·min⁻¹,进样量 5 μ L,波长(0 ~ 1.5 min,400 nm;1.5 ~ 3.5 min,210 nm;3.5 ~ 4.5 min,320 nm;4.5 ~ 5.5 min,203 nm;5.5 ~ 7.0 min,278 nm;7.0 ~ 9.0 min,306 nm;9.0 ~ 11.0 min,285 nm;11.0 ~ 16.0 min,280 nm)。质谱条件为离子源为电喷雾离子源(ESI),毛细管电压 2.8 kV,离子源温度 110 °C,负离子方式检测,脱溶剂温度 350 °C,脱溶剂气大小 700 L·h⁻¹,锥孔气大小 50 L·h⁻¹。信号采集方式为多反应监测(MRM),用于定量的离子分别为二苯乙烯苷 *m/z* 405.31,1-脱氧野尻霉素 *m/z* 164.01,决明子苷 *m/z* 419.32,红镰霉素龙胆二糖苷 *m/z* 595.43,橙黄决明素 *m/z* 329.24,甲基钝叶决明素 *m/z* 357.29,白藜芦醇 *m/z* 227.00。

2.2 溶液配制

2.2.1 对照品溶液 精密称取二苯乙烯苷,1-脱氧野尻霉素和决明子苷、红镰霉素龙胆二糖苷、橙黄决明素、甲基钝叶决明素、白藜芦醇对照品适量,分别置于 10 mL 量瓶中,加甲醇溶解并定容,配成质量浓度分别为 0.998 6,0.989 6,1.004 0,1.028 5,1.060 5,1.017 0,1.065 5 g·L⁻¹ 的储备液。精密量取各储备液适量,置于 10 mL 量瓶中,加甲醇-水(1:1)定容至刻度,得混合对照品溶液,这 7 种对照品在混合液中的质量浓度分别为 279.608,7.991,30.120,82.280,13.256,7.119,257.296 mg·L⁻¹。

2.2.2 内标溶液 精密称取虎杖苷对照品 10.0 mg,置于 10 mL 量瓶中,用甲醇-乙腈(1:1)溶解并定容,得 1 g·L⁻¹ 内标储备液。精密吸取储备液 10 μ L 置 10 mL 量瓶中,得 1 mg·L⁻¹ 内标溶液。

2.3 滋肾清肝代平方药液的制备 按制何首乌-桑椹-桑叶-决明子(3:2:2:1)称取各药材,共 1.6 kg,粉碎过 80 目筛,加水煎煮 3 次,每次 2 h,滤过,浓缩成 5.05 g·mL⁻¹ 药液。

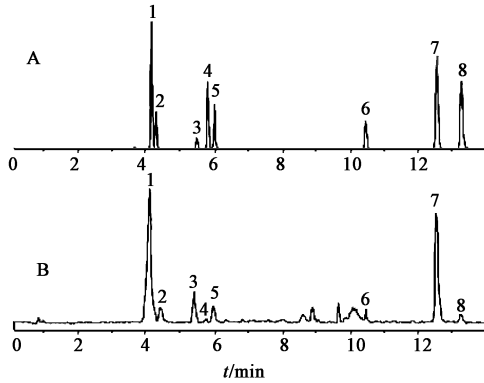
2.4 2 型糖尿病大鼠模型制作 Wistar 大鼠适应性喂养 2 周,随机分为 2 组,正常组 10 只大鼠给予普通饲料喂养;模型组 10 只大鼠给予高糖高脂饲料(含 70% 普通饲料,15% 蔗糖,10% 猪油,2.5% 胆固醇,0.5% 胆酸钠,2% 食盐),喂养 4 周后,按 30 mg·kg⁻¹ 腹腔注射链脲佐菌素(STZ,STZ 溶于 0.1 mol·L⁻¹ 柠檬酸缓冲液中,pH 4.5),继续给予高糖高脂饲料 2 周,禁食 12 h 后测定空腹血糖(fasting blood-glucose,FBG),FBG \geq 11.1 mmol·L⁻¹ 及胰岛素敏感指数下降者视为造模成功^[5]。

2.5 血浆样品处理 大鼠眼眶取血至肝素化试管

中,5 000 r·min⁻¹离心 5 min 得血浆,取血浆样品 80 μL,加入内标溶液 250 μL,涡旋 30 s,12 000 r·min⁻¹离心 10 min,取上清液进样。

2.6 方法学考察

2.6.1 专属性考察 取大鼠空白血浆 100 μL,空白血浆加一定量对照品溶液,给药后大鼠血样,以上 3 份样品按 2.5 项下方法处理,按 2.1 项下条件测定,见图 1。结果显示血浆中内源性物质不干扰测定。



1. 二苯乙烯苷;2. 虎杖苷;3. 1-脱氧野尻霉素;4. 决明子苷;5. 红链霉素龙胆二糖苷;6. 橙黄决明素;7. 甲基钝叶决明素;8. 白藜芦醇;A. 空白血浆 + 对照品;B. 供试品

图1 大鼠给予滋肾清肝代平方后血浆样品的总离子流
Fig.1 Ion chromatogram of plasma sample after rats being given Zishen Qinggan Daiping formula

2.6.2 基质效应 配制 0.05, 1.00, 4.00 mg·L⁻¹ 系列对照品溶液,精密量取 10 μL,加水 100 μL 和内标溶液 250 μL,涡旋 30 s,12 000 r·min⁻¹离心 10 min,取上清液按 2.1 项下方法测定,结果 7 种成分的基质效应介于 93.32% ~ 104.58%,表明在此色谱和质谱检测条件下,未发现基质对 7 种成分有明显的离子抑制或离子增强效应。

2.6.3 标准曲线的绘制 配制质量浓度为 0.02, 0.05, 0.10, 0.20, 0.50, 1.00, 2.00, 5.00 mg·L⁻¹ 的系列对照品溶液,精密量取 10 μL,按 2.5 项下方法处理,按 2.1 项下条件测定,以质量浓度为横坐标,对照品与内标的峰面积比为纵坐标,得二苯乙烯苷, 1-脱氧野尻霉素和决明子苷、红链霉素龙胆二糖苷、橙黄决明素、甲基钝叶决明素、白藜芦醇的回归方程分别为 $Y = 0.0008X + 0.0033$ ($r = 0.9989$), $Y = 0.0003X + 0.0007$ ($r = 0.9982$), $Y = 0.0015X + 0.0238$ ($r = 0.9991$), $Y = 0.0013X + 0.0409$ ($r = 0.9995$), $Y = 0.001X + 0.0042$ ($r = 0.9991$), $Y = 0.0007X - 0.0218$ ($r = 0.9987$), $Y = 0.0031X +$

0.0178 ($r = 0.9989$),线性范围均为 0.02 ~ 5.00 mg·L⁻¹,含量限度均为 20 μg·L⁻¹。

2.6.4 精密度和准确度 配制 0.05, 1.00, 4.00 mg·L⁻¹ 系列对照品溶液,精密量取 10 μL,按 2.5 项下方法处理,按 2.1 项下条件测定,计算日内精密度;连续测定 3 d,计算日间精密度。结果 7 种成分各质量浓度的日内、日间精密度 RSD 均分别 < 5.0% 和 < 6.5%,准确度 97.69% ~ 104.52% ($n = 6$),均符合检测要求。

2.6.5 提取回收率 配制 0.05, 1.00, 4.00 mg·L⁻¹ 系列对照品溶液。另取正常血浆 100 μL,加入甲醇-水(1:1)混合液 10 μL 和内标溶液 250 μL,涡旋 30 s,12 000 r·min⁻¹离心 10 min,取上清液 260 μL,加入对照品溶液 10 μL,涡旋 30 s,按 2.1 项下方法测定,计算 7 种成分的提取回收率在 94.83% ~ 106.58%,RSD 均 < 6.0% ($n = 6$)。

2.6.6 稳定性试验 配制 1.00 mg·L⁻¹ 对照品溶液,精密量取 10 μL,按 2.5 项下方法处理,按 2.1 项下条件测定室温放置 2 h,自动进样器内放置 4, 8, 12, 14, 16, 24 h 和反复冻融 3 次的稳定性。结果表明 7 种成分在各条件下质量浓度变化介于 96% ~ 105%,符合检测要求。

2.7 血浆样品采集 选取大鼠 12 只,随机等分为正常组和 2 型糖尿病模型组,每组设置 13 个取样点,按剂量 33.63 mg·kg⁻¹ 灌胃给予滋肾清肝代平方溶液,分别于给药后 2, 5, 10, 20, 40 min 和 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 12 h 眼眶采血 0.3 mL,按 2.5 项下方法处理,按 2.1 项下条件测定,计算各成分在不同时间点的药物浓度,见表 1, 2。根据滋肾清肝代平方给药后的血药浓度-时间数据,利用 DAS 软件计算药动学参数,获得 7 种成分的药时曲线下面积(AUC_{0-∞})数据,根据各成分在 7 种成分总 AUC_{0-∞} 中所占比值定义权重系数(w_j),将每一时间点下 7 种成分的血药浓度赋以各自的权重系数,计算大鼠血浆中滋肾清肝代平方的综合浓度,整合药代动力学参数^[6]。

$$w_j = \text{AUC}_{0-\infty(j)} / \sum_{i=1}^7 \text{AUC}_{0-\infty(i)}, C_T = C_{T1} \times w_1 + C_{T2} \times w_2 + \dots + C_{T7} \times w_7$$

式中 $j = 1, 2 \dots 7$, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 分别为二苯乙烯苷, 1-脱氧野尻霉素, 决明子苷, 红链霉素龙胆二糖苷, 橙黄决明素, 甲基钝叶素, 白藜芦醇。 C_T 为自定义权重系数校正后滋肾清肝代平方的综合浓度。将血药浓度时间曲线数据用药动力学软件 DAS2.0 处理,采用总量统计矩药代动力学数学模型计算药代

表 1 滋肾清肝代平方中各成分在正常组大鼠血浆中的血药浓度 ($\bar{x} \pm s, n=6$)

Table 1 Plasma concentrations of seven ingredients from Zishen Qinggan Daiping formula in normal group rats ($\bar{x} \pm s, n=6$) $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$

<i>t</i>	质量浓度							综合质量浓度
	二苯乙烯苷	1-脱氧野尻霉素	决明子苷	红镰毒素龙胆二糖苷	橙黄决明素	甲基钝叶决明素	白藜芦醇	
2 min	32.39 ± 11.59	15.42 ± 4.83	1.85 ± 0.92	3.98 ± 1.45	24.02 ± 5.91	10.42 ± 5.01	22.71 ± 10.12	17.78 ± 3.98
5 min	65.63 ± 25.53	38.16 ± 19.81	2.94 ± 1.36	11.81 ± 4.62	34.74 ± 12.21	12.42 ± 4.62	52.14 ± 19.33	38.47 ± 10.87
10 min	58.53 ± 20.42	54.61 ± 22.94	4.61 ± 2.15	16.22 ± 4.92	19.12 ± 6.38	19.23 ± 8.56	87.95 ± 41.65	53.73 ± 18.18
20 min	52.76 ± 22.76	76.38 ± 34.21	6.96 ± 2.66	21.51 ± 4.72	14.73 ± 4.17	41.84 ± 4.97	122.86 ± 52.12	72.51 ± 20.96
40 min	42.19 ± 18.21	71.69 ± 29.37	5.37 ± 2.19	28.54 ± 4.52	11.34 ± 4.32	26.75 ± 5.78	70.87 ± 28.82	54.62 ± 12.97
1 h	25.58 ± 12.45	53.45 ± 25.01	4.08 ± 1.71	37.68 ± 5.50	8.82 ± 2.96	21.11 ± 6.94	62.48 ± 24.21	44.73 ± 10.38
1.5 h	15.52 ± 6.31	43.60 ± 16.03	3.03 ± 1.45	22.84 ± 5.04	7.51 ± 2.85	11.71 ± 2.05	39.64 ± 11.31	31.22 ± 6.75
2 h	10.05 ± 3.94	36.91 ± 17.52	1.22 ± 1.93	13.91 ± 3.50	5.52 ± 1.21	8.22 ± 1.15	28.85 ± 13.71	24.33 ± 8.43
3 h	6.39 ± 3.10	24.81 ± 11.91	0.97 ± 1.48	9.91 ± 2.84	4.93 ± 1.13	7.03 ± 1.16	23.06 ± 11.42	17.77 ± 6.74
4 h	4.88 ± 2.51	15.08 ± 7.40	0.48 ± 1.18	6.25 ± 2.25	4.04 ± 1.08	6.04 ± 1.17	17.23 ± 7.73	12.23 ± 4.35
6 h	3.70 ± 2.31	12.15 ± 5.57	0.31 ± 0.78	4.14 ± 2.03	3.45 ± 0.78	4.74 ± 1.33	11.94 ± 3.05	9.03 ± 2.62
8 h	2.86 ± 2.04	8.76 ± 4.45	0.12 ± 0.41	2.58 ± 1.51	2.53 ± 0.67	3.68 ± 1.36	7.05 ± 1.87	6.08 ± 1.92
12 h	0.88 ± 0.67	5.11 ± 2.44	0.08 ± 0.12	1.51 ± 1.21	1.02 ± 0.54	1.03 ± 0.52	1.85 ± 1.35	2.62 ± 0.94

表 2 滋肾清肝代平方中各成分在模型组大鼠血浆中的血药浓度 ($\bar{x} \pm s, n=6$)

Table 2 Plasma concentrations of seven ingredients from Zishen Qinggan Daiping formula in model group rats ($\bar{x} \pm s, n=6$) $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$

<i>t</i>	质量浓度							综合质量浓度
	二苯乙烯苷	1-脱氧野尻霉素	决明子苷	红镰毒素龙胆二糖苷	橙黄决明素	甲基钝叶决明素	白藜芦醇	
2 min	27.06 ± 6.42	23.35 ± 8.58	6.15 ± 0.88	23.77 ± 11.65	39.57 ± 18.65	19.35 ± 7.24	21.75 ± 9.62	24.43 ± 5.40
5 min	69.39 ± 16.23	43.45 ± 9.95	9.55 ± 0.95	34.88 ± 9.65	52.75 ± 21.82	24.15 ± 9.45	38.01 ± 15.43	44.51 ± 10.61
10 min	111.44 ± 26.04	109.56 ± 17.66	13.83 ± 1.26	76.56 ± 16.03	72.36 ± 21.06	28.66 ± 9.16	114.65 ± 41.85	97.55 ± 14.60 ²⁾
20 min	193.56 ± 57.35	220.52 ± 21.74	23.21 ± 2.13	136.13 ± 33.62	78.84 ± 12.31	31.44 ± 10.23	164.56 ± 78.64	169.23 ± 18.03 ²⁾
40 min	123.35 ± 30.33	171.32 ± 13.64	21.73 ± 1.24	93.66 ± 16.82	45.95 ± 5.42	19.64 ± 4.58	132.71 ± 60.45	125.11 ± 7.99 ²⁾
1 h	81.65 ± 12.71	130.23 ± 16.55	15.14 ± 1.12	76.25 ± 13.44	30.54 ± 9.53	11.45 ± 3.04	103.54 ± 49.64	94.15 ± 13.01 ²⁾
1.5 h	45.34 ± 10.73	101.42 ± 15.36	13.22 ± 2.12	36.67 ± 8.92	20.75 ± 1.71	8.26 ± 1.71	58.78 ± 19.24	60.69 ± 8.09 ²⁾
2 h	17.75 ± 5.42	79.13 ± 17.82	6.33 ± 1.34	16.78 ± 5.63	12.65 ± 2.74	6.93 ± 1.85	43.54 ± 18.73	42.22 ± 7.71 ¹⁾
3 h	12.06 ± 4.03	48.33 ± 9.43	4.97 ± 1.56	14.68 ± 3.55	10.33 ± 3.45	5.42 ± 1.96	34.86 ± 15.55	28.82 ± 5.96 ¹⁾
4 h	9.97 ± 3.72	31.23 ± 5.13	3.88 ± 0.97	7.76 ± 2.16	6.90 ± 3.26	3.30 ± 1.26	23.76 ± 5.98	19.16 ± 2.25
6 h	5.38 ± 1.23	13.33 ± 3.13	2.49 ± 0.85	3.75 ± 2.17	5.00 ± 1.93	1.41 ± 0.86	16.36 ± 4.77	10.31 ± 2.51
8 h	4.76 ± 0.45	6.93 ± 1.83	1.45 ± 0.64	1.35 ± 1.86	3.93 ± 1.58	0.47 ± 0.61	10.76 ± 5.87	6.53 ± 1.08
12 h	1.73 ± 1.33	3.25 ± 1.93	0.72 ± 0.97	0.63 ± 0.68	2.01 ± 1.76	0.08 ± 0.05	4.50 ± 3.74	2.91 ± 1.14

注:与正常组比较¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.01$ (表 4 同)。

动力学参数,见表 3,4。正常组和模型组组间比较采用 *t* 检验。

3 讨论

通过对滋肾清肝代平方中 7 种成分的正、负离子裂解进行比较,发现 7 种成分在负离子模式下灵

敏度较高,根据优选的母离子和碎片离子信息,组建多个 MRM 离子对,最终确定最合适的 MRM 条件,以便更好地进行定量分析。关于中药药代动力学评价时监测成分的选择, Lu 等^[7] 提出了药代动力学标记物的概念,认为如果中药的某些成分具有合适的

表 3 滋肾清肝代平方中各成分在正常组大鼠血浆中的主要药动学参数 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

Table 3 Primary pharmacokinetic parameters of seven ingredients of Zishen Qinggan Daiping formula in normal group rats ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

参数	二苯乙烯苷	1-脱氧野尻霉素	决明子苷	红镰霉素龙胆二糖苷	橙黄决明素	甲基钝叶决明素	白藜芦醇	整合值
$AUC_{0-\infty}/\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$	102.58 ± 36.15	270.95 ± 92.93	10.85 ± 4.43	101.27 ± 22.39	62.25 ± 11.01	104.68 ± 46.81	247.41 ± 68.82	192.05 ± 44.48
$t_{1/2}/\text{h}$	3.42 ± 0.87	4.89 ± 1.18	0.98 ± 0.47	3.20 ± 1.94	4.80 ± 1.17	5.32 ± 4.016	3.02 ± 1.098	3.67 ± 0.90
t_{max}/h	0.15 ± 0.09	0.51 ± 0.18	0.33 ± 0	1.00 ± 0	0.08 ± 0	0.33 ± 0	0.33 ± 0	0.33 ± 0
$CL_z/F/L\cdot\text{h}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$	622.43 ± 156.05	170.69 ± 56.02	1 558.42 ± 746.66	155.95 ± 35.71	45.36 ± 7.07	15.04 ± 4.03	4.80 ± 1.03	119.58 ± 27.33
$V_z/F/L\cdot\text{kg}^{-1}$	3 122.01 ± 1 270.65	1 147.43 ± 260.95	2 022.72 ± 963.84	676.45 ± 342.93	321.29 ± 119.73	97.17 ± 25.45	21.41 ± 9.71	644.25 ± 247.11
$C_{\text{max}}/\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$	79.25 ± 24.29	83.63 ± 33.59	6.97 ± 2.66	37.66 ± 5.51	34.71 ± 12.27	41.83 ± 4.96	122.86 ± 52.11	72.58 ± 20.93

表 4 滋肾清肝代平方中各成分在模型组大鼠血浆中的主要药动学参数 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

Table 4 Primary pharmacokinetic parameters of seven ingredients of Zishen Qinggan Daiping formula in model group rats ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

参数	二苯乙烯苷	1-脱氧野尻霉素	决明子苷	红镰霉素龙胆二糖苷	橙黄决明素	甲基钝叶决明素	白藜芦醇	整合值
$AUC_{0-\infty}/\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$	244.79 ± 62.69	457.56 ± 67.32	57.82 ± 12.10	183.45 ± 24.54	162.12 ± 62.85	51.99 ± 13.09	392.64 ± 115.33	326.65 ± 26.66 ²⁾
$t_{1/2}/\text{h}$	3.13 ± 0.37	2.75 ± 1.37	2.84 ± 1.04	1.76 ± 0.55	4.95 ± 3.79	2.07 ± 0.78	4.17 ± 2.72	3.64 ± 1.69
t_{max}/h	0.33 ± 0	0.33 ± 0	0.33 ± 0	0.38 ± 0.13	0.27 ± 0.08	0.38 ± 0.13	0.33 ± 0.18	0.33 ± 0
$CL_z/F/L\cdot\text{h}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$	204.92 ± 53.25	74.87 ± 11.26	203.53 ± 38.73	67.07 ± 9.19	14.88 ± 4.06	22.79 ± 5.16	2.52 ± 0.88	60.56 ± 5.32 ²⁾
$V_z/F/L\cdot\text{kg}^{-1}$	918.17 ± 222.98	283.18 ± 105.48	814.67 ± 296.68	168.28 ± 48.69	89.63 ± 30.95	69.68 ± 38.37	13.43 ± 6.66	325.13 ± 167.18 ²⁾
$C_{\text{max}}/\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$	193.06 ± 57.38	220.52 ± 21.80	23.31 ± 2.14	136.38 ± 33.55	84.40 ± 12.36	31.61 ± 9.97	179.45 ± 73.35	169.25 ± 18.02 ²⁾

药代动力学性质(体内暴露显著、剂量依赖性良好、消除半衰期合适等)就能够作为药代动力学标记物以表征中药整体的药代动力学行为。本文研究结果表明二苯乙烯苷等 7 种成分可作为药代动力学标记物表征滋肾清肝代平方在人体内的暴露情况,各成分药动学规律与整合后整体药动学规律相似,直接反映了该方在体内的暴露程度及驻留情况。

在模型组大鼠中药峰浓度 (C_{max}) (169.25 ± 18.02) $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 极显著高于正常组的 (72.58 ± 20.93) $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$, 说明滋肾清肝代平方在模型组大鼠体内药物作用增强;模型组大鼠体内 $AUC_{0-\infty}$ 极显著大于正常组,说明滋肾清肝代平方在模型组大鼠体内吸收量增大;模型组大鼠体内清除率 (CL_z/F) 极显著低于正常组,说明滋肾清肝代平方在模型大鼠体内消除减慢。结果表明滋肾清肝代平方在 2 型糖尿病模型大鼠体内吸收量增大,作用增强,消除减慢,生物利用度提高。

【参考文献】

[1] 田春雨,薄海美,喇孝瑾,等. 滋肾清肝代平方对 2 型糖尿病大鼠糖、脂代谢作用的研究[J]. 辽宁中医杂

志,2014,41(8):1745-1747.

[2] 赵艳丽,黄亦琦,胡珊梅,等. HPLC 测定家蚕中 1-脱氧野尻霉素的含量[J]. 中国实验方剂学杂志,2013,19(22):124-126.

[3] 徐义龙,唐力英,周喜丹,等. HPLC 测定决明子中 3 种萜吡喃酮苷含量[J]. 中国实验方剂学杂志,2014,20(5):54-56.

[4] 孙东东,徐晓芳,刘丽萍,等. 基于 UPLC-TQ-MS 分析法同时测定补肾活血方中 12 种活性成分含量[J]. 中华中医药杂志,2014,29(5):1587-1590.

[5] 田春雨,刘志霞,王亚,等. 双益降糖方对 2 型糖尿病大鼠糖、脂代谢的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2013,19(9):177-180.

[6] 李晓宇,赫海平,王广基,等. 三七总皂苷多效应成分整合药代动力学研究[J]. 中国天然药物,2008,6(5):377-381.

[7] Lu T, Yang J, Gao X, et al. Plasma and urinary tanshinol from *Salvia miltiorrhiza* (Danshen) can be used as pharmacokinetic markers for cardiotoxic pills, a cardiovascular herbal medicine[J]. Drug Metab Dispos, 2008,36(8):1578-1586.

【责任编辑 刘德文】