

## 2种方法分析白花蛇舌草组分胶囊在大鼠体内的药代动力学

胡悦, 赖宏强, 范哲贤, 李孝栋\*  
(福建中医药大学药学院, 福州 350122)

**[摘要]** **目的:**建立中药复杂体系中多成分在大鼠体内药代动力学研究的评价方法。**方法:**大鼠口服灌胃白花蛇舌草组分胶囊内容物混悬液,在不同时间点眼眶取血,血浆样品经紫外-可见分光光度扫描,计算吸光度-波长曲线下面积(吸波面积),得各时间点大鼠体内混合药物的血药总质量浓度,结合 DAS2.0 软件计算药代动力学参数,并与高效液相色谱法(HPLC)获得的槲皮素、齐墩果酸、豆甾醇各单一成分的血药浓度和体内参数相比较,确定2种方法应用的可行性。**结果:**吸波面积法显示组分胶囊中混合总药物在大鼠体内药-时过程符合一室模型,达峰时间( $T_{max}$ ),药峰浓度( $C_{max}$ )和药时曲线下面积  $AUC_{0-\infty}$  分别为 0.5 h, 2.85  $mg \cdot L^{-1}$  和 26.81  $mg \cdot L^{-1} \cdot min^{-1}$ 。HPLC 显示槲皮素、齐墩果酸和豆甾醇的药-时过程均呈一室模型,槲皮素、齐墩果酸、豆甾醇的  $T_{max}$  分别为 1.0, 0.5, 0.5 h,  $C_{max}$  分别为 0.17, 0.69, 3.84  $mg \cdot L^{-1}$ ,  $AUC_{0-\infty}$  分别为 0.71, 10.69, 12.49  $mg \cdot L^{-1} \cdot min^{-1}$ 。**结论:**吸波面积法可用于白花蛇舌草组分胶囊中多成分在大鼠体内药代动力学的研究,与 HPLC 联用可较好地解决中药制剂中整体和个体成分同步测试的问题,且两者具有较好的互补性。

**[关键词]** 组分胶囊; 吸波面积法; 白花蛇舌草; 槲皮素; 齐墩果酸; 豆甾醇

**[中图分类号]** R969.1; R283.6; R284.1; R945 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)16-0083-05

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.2015160083

**[网络出版地址]** <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20150702.1006.003.html>

**[网络出版时间]** 2015-07-02 10:06

### Two Analytical Methods for Pharmacokinetics of Capsules with Components from *Hedyotis diffusain* Rats

HU Yue, LAI Hong-qiang, FAN Zhe-xian, LI Xiao-dong\* (College of Pharmacy, Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou 350122, China)

**[Abstract]** **Objective:** To build an evaluation method for *in vivo* pharmacokinetic study on multicomponents in a complex system of traditional Chinese medicines (TCMs) in rats. **Method:** After mixed suspension of capsules with components from *Hedyotis diffusa* was orally administered to rats, blood samples were collected from eye of rats at different time points. Plasma samples were scanned by ultraviolet-visible spectrophotometer to calculate area under the absorbance-wavelength curve (AUAWC) and then produce total plasma concentration in rats at each time point. Pharmacokinetic parameters were calculated with DAS2.0 software and compared with data of every single component-quercetin, oleanolic acid and stigmasterol in plasma samples obtained by high performance liquid chromatography (HPLC), in order to determine feasibility of the above two methods. **Result:** With method of AUAWC, mixed total concentration of capsules conformed to one-compartment model in rats, with  $T_{max}$  at 0.5 h,  $C_{max}$  of 2.85  $mg \cdot L^{-1}$ ,  $AUC_{0-\infty}$  of 26.81  $mg \cdot L^{-1} \cdot min^{-1}$ . HPLC method also showed a one-compartment model for quercetin, oleanolic acid and stigmasterol, with  $T_{max}$  at 1 h,  $C_{max}$  of 0.17  $mg \cdot L^{-1}$ ,  $AUC_{0-\infty}$  of 0.71  $mg \cdot L^{-1} \cdot min^{-1}$  for quercetin;  $T_{max}$  at 0.5 h,  $C_{max}$  of 0.69  $mg \cdot L^{-1}$ ,  $AUC_{0-\infty}$  of 10.69  $mg \cdot L^{-1} \cdot min^{-1}$  for oleanolic acid;  $T_{max}$  at 0.5 h,  $C_{max}$  of 3.84  $mg \cdot L^{-1}$ ,  $AUC_{0-\infty}$  of 12.49  $mg \cdot L^{-1} \cdot min^{-1}$  for stigmasterol, respectively. **Conclusion:** AUAWC can be used to study pharmacokinetics of capsules with components from *H. diffusa* in rats. Its combination with HPLC can better solve synchronous test for whole and

**[收稿日期]** 20150413(016)

**[基金项目]** 福建省科技平台建设项目(2010Y2004)

**[第一作者]** 胡悦,在读硕士,从事中药制剂与质量控制研究, Tel:18860131537, E-mail:247132703@qq.com

**[通讯作者]** \*李孝栋,博士,教授,硕士生导师,从事中药物质基础、药物制剂及药代动力学研究, Tel:0591-22861135, E-mail:lxdtcm@163.com

individual components in TCM preparations with a better complementarity between them.

**[Key words]** capsules with components; area under the absorbance-wavelength curve; *Hedyotis diffusa*; quercetin; oleanolic acid; stigmasterol

白花蛇舌草性寒,味苦、甘,具有清热解毒、活血化瘀、消肿止痛等功效,主要有效成分有槲皮素、齐墩果酸和豆甾醇等,临床常作为保肝与抗肿瘤药物或辅助药物<sup>[1-3]</sup>。中药药代动力学是应用动力学的原理与数学处理方法,定量描述药物通过各种给药途径进入机体后吸收、分布、代谢和排泄等过程的动态变化规律,对中药制剂安全性和有效性的确定具有重要意义。但目前能体现多成分复杂体系的中药复方制剂药代动力学的研究方法极少,相关文献报道多与化学药物药代动力学的研究方法一致,主要包括血药浓度法、药理效应法、毒理效应法等<sup>[4-7]</sup>,这些方法都不能较好地定量反映中药复方制剂整体成分的体内动态过程。

基于前期已探索了吸波面积法在体内外研究中的应用情况<sup>[8-13]</sup>,本实验以白花蛇舌草中槲皮素、齐墩果酸、和豆甾醇按一定比例制成的组分胶囊为研究对象,采用吸波面积-高效液相色谱相结合的方法,观察组分胶囊中混合总药物与各单一药物在大鼠体内动态变化的规律,探索吸波面积法用于中药复杂体系中多成分药代动力学评价方法的可行性,分析2种方法的关联性与互补性。

## 1 材料

LC-20AT型高效液相色谱仪(日本岛津公司),TU-1901型双光束紫外-可见分光光度计(北京普析通用仪器有限责任公司),AR2140型1/10万电子天平(梅特勒-托利多仪器上海有限公司),VXH-3型微型旋涡混合器(上海跃进医疗器械厂),TDL80-2B型高速和TDL-4型低速台式离心机(上海安亭科学仪器厂),85-2型恒温磁力搅拌器(常州国华电器有限公司)。

白花蛇舌草组分胶囊[自制,槲皮素-齐墩果酸-豆甾醇(1:3:26),将内容物放入盛有含0.5%吐温-80的氯化钠溶液的烧杯中,混匀,超声30 min,配成 $7.5\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ 的混悬液],槲皮素、齐墩果酸、豆甾醇原料药(西安小草植物科技公司,质量分数均为98%,批号分别为20130926,20140312,20131210),槲皮素、齐墩果酸对照品(中国食品药品检定研究院,批号分别为100081-200406,110709-200306),豆甾醇对照品(北京世纪奥科生物技术有限公司,批号MUST-11030901),聚山梨酯-80(tween-80,天津市福

晨化学试剂厂),甲醇为色谱纯,其余试剂均为分析纯。

清洁级健康雄性SD大鼠,体质量( $260\pm 25$ )g,由上海斯莱克实验动物有限责任公司提供,合格证号SCXK(沪)2007-0005。

## 2 方法与结果

**2.1 血浆样品处理** 健康雄性大鼠48只,按采血时间点(0,0.5,1,2,4,6,8,10 h)随机分为8组,每个时间点6只,每只大鼠只采血1次,给药前禁食不禁水12 h,按 $10\text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}$ 灌胃给与白花蛇舌草组分胶囊内容物混悬液( $75\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ),记录给药时间,根据分组眼眶采血2.5 mL,置于含乙二胺四乙酸(EDTA)的采血管中,离心( $3\ 800\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ ,10 min,下同),吸取上清液, $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 保存备用。

### 2.2 吸波面积法

**2.2.1 血浆样品的制备与测定** 精密吸取血浆样品0.4 mL置离心管中,加入甲醇3.6 mL,涡旋2 min,离心,吸取上清液置比色皿中,以甲醇作参比在200~600 nm全波长扫描,得吸光度A-波长曲线。

**2.2.2 数据分析** 将全波长扫描的A导入Origin8.0软件进行拟合和处理,将各时间点的吸波面积(AUAWC)均值减去空白血浆的AUAWC均值,得各时间点大鼠血浆中药物的 $\Delta\text{AUAWC}$ ,分别带入线性方程中,求得各时间点大鼠血浆中混合药物总质量浓度,以总质量浓度为纵坐标,时间为横坐标,绘制药-时曲线。采用DAS2.0软件进行房室模型拟合及药代动力学参数计算。

**2.2.3 标准曲线绘制** 分别精密称取槲皮素、齐墩果酸及豆甾醇对照品0.5,1.5,13 mg,置于50 mL量瓶中,加甲醇溶解并定容至刻度,摇匀,得混合药物总质量浓度 $300\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 对照品储备液。精密吸取该储备液稀释至 $30\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ ,加甲醇梯度稀释,得混合药物总质量浓度分别为0.15,3,6,9,12,18,21  $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 的系列对照品溶液。精密吸取大鼠空白血浆0.4 mL,加入系列对照品溶液3.6 mL,涡旋2 min,离心,配得0.14,2.7,5.4,8.1,10.8,18.9  $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 混合药物血浆样品。以甲醇作为参比,按紫外-可见分光光度法在200~600 nm进行全波长扫描,按2.2.2项下方法计算,以混合药物总质量浓度为横坐标, $\Delta\text{AUAWC}$ 为纵坐标,得回归方程 $Y=16.521X+0.300(r=0.999)$ ,线

性范围  $0.14 \sim 18.9 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 。

**2.2.4 大鼠体内药代动力学分析** 不同时间点大鼠血浆供试品的 AUAWC 平均值见表 1。各时间点 (0, 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 10 h) 时混合药物总质量浓度分别为  $0, (2.85 \pm 0.06), (1.75 \pm 0.04), (1.13 \pm 0.07), (0.96 \pm 0.02), (1.18 \pm 0.01), (0.87 \pm 0.03), (0.86 \pm 0.04) \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 。药动学参数半衰期 ( $t_{1/2}$ ), 达峰时间 ( $T_{\max}$ ), 表观清除率 ( $CL/F$ ), 表观分布容积 ( $V_d/F$ ), 药峰浓度 ( $C_{\max}$ ), 药时曲线下面积  $AUC_{0-10 \text{ h}}$  和  $AUC_{0-\infty}$  分别为  $(69.32 \pm 0.88) \text{ h}, 0.50 \text{ h}, (2.80 \pm 0.88) \text{ L} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}, (279.77 \pm 0.53) \text{ mL} \cdot \text{g}^{-1}, (2.85 \pm 0.24) \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}, (9.89 \pm 0.61) \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}, (26.81 \pm 0.66) \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 。结果表明白花蛇舌草组分胶囊混合药物在大鼠体内药-时过程符合一室模型。

表 1 各组大鼠给予白花蛇舌草组分胶囊后的 AUAWC 平均值 ( $n=6$ )

Table 1 Average values of AUAWC in each group rats after given capsules with components from *Hedyotis diffusa* ( $n=6$ )

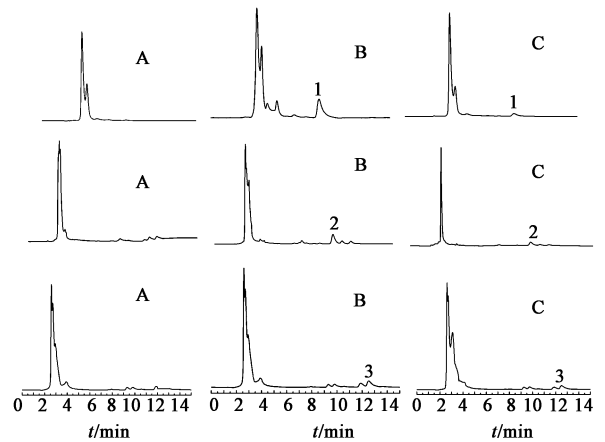
$t/\text{h}$	药物组 AUAWC	$\Delta\text{AUAWC}$	总质量浓度 $/\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$
0	50.77	0	0
0.5	98.09	47.32	$2.85 \pm 0.06$
1	80.01	29.24	$1.75 \pm 0.04$
2	69.71	18.94	$1.13 \pm 0.07$
4	66.99	16.22	$0.96 \pm 0.02$
6	75.51	19.74	$1.18 \pm 0.01$
8	65.39	14.62	$0.87 \pm 0.03$
10	65.23	14.46	$0.86 \pm 0.04$

### 2.3 高效液相色谱法 (HPLC)

**2.3.1 色谱条件** Vision HT  $C_{18}$  色谱柱 ( $4.6 \text{ mm} \times 250 \text{ mm}, 5 \mu\text{m}$ ), 槲皮素、齐墩果酸及豆甾醇的流动相分别为甲醇-0.5% 磷酸水溶液 (55:45), 甲醇-0.5% 磷酸水溶液 (88:12) 及 100% 甲醇, 检测波长 210 nm, 流速  $1.0 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ , 柱温  $30 \text{ }^\circ\text{C}$ , 进样量  $20 \mu\text{L}$ 。见图 1, 结果表明空白血浆中的内源性物质不干扰各成分的测定。

**2.3.2 血浆样品预处理** 精密吸取血浆样品  $0.1 \text{ mL}$  置  $1.5 \text{ mL}$  具塞塑料离心管中, 加入甲醇  $0.2 \text{ mL}$ , 涡旋  $2 \text{ min}$ , 离心 ( $14000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}, 10 \text{ min}$ , 下同), 吸取上清液作为 HPLC 检测样品。

**2.3.3 标准曲线的制备** 精密称取槲皮素照品  $0.2 \text{ mg}$  和齐墩果酸对照品  $0.6 \text{ mg}$ , 分别置于  $50 \text{ mL}$



A. 空白血浆; B. 空白血浆 + 对照品; C. 含药血浆; 1. 槲皮素; 2. 齐墩果酸; 3. 豆甾醇

图 1 白花蛇舌草组分胶囊 HPLC

Fig. 1 HPLC chromatograms of capsules with components from *Hedyotis diffusa*

量瓶中, 量取豆甾醇对照品  $2.6 \text{ mg}$  置  $100 \text{ mL}$  量瓶中, 加甲醇溶解并定容至刻度, 得质量浓度依次为  $4, 12, 26 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$  的对照品储备液。加甲醇稀释并定容, 配得槲皮素/齐墩果酸/豆甾醇质量浓度分别为  $0.01/0.03/0.26, 0.05/0.15/1.3, 0.1/0.3/2.6, 0.2/0.6/5.4, 0.4/1.2/10.4, 0.5/1.5/13, 1/3/18, 2/6/26 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$  的对照品溶液。精密吸取空白血浆  $0.1 \text{ mL}$ , 加入上述各对照品溶液  $0.2 \text{ mL}$ , 涡旋  $2 \text{ min}$ , 离心, 吸取上清液进样测定。以血浆样品质量浓度为横坐标, 峰面积为纵坐标, 得槲皮素、齐墩果酸、豆甾醇标准曲线分别为  $Y = 73754C - 884.27$  ( $r = 0.9994$ ),  $Y = 30159C - 6299.4$  ( $r = 0.9999$ ),  $Y = 14753C - 6654.3$  ( $r = 0.9996$ ), 线性范围依次为  $0.007 \sim 1.33, 0.02 \sim 4.00, 0.17 \sim 17.33 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 。

**2.3.4 精密度试验** 制备槲皮素/齐墩果酸/豆甾醇低、中、高质量浓度 ( $0.007/0.02/0.17, 0.13/0.4/3.6, 1.33/4/17.33 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ ) 的质量控制 (QC) 样品 ( $n=5$ ), 按 2.3.2 项下方法操作, 连续测定  $3 \text{ d}$ , 计算低、中、高质量浓度槲皮素的日内精密度 RSD 分别为  $12.0\%, 1.7\%, 1.8\%$ , 日间精密度 RSD 分别为  $11.7\%, 5.5\%, 3.4\%$ ; 齐墩果酸的日内精密度 RSD 分别为  $16.4\%, 5.5\%, 5.3\%$ , 日间精密度 RSD 分别为  $13.3\%, 6.8\%, 6.8\%$ ; 豆甾醇的日内精密度 RSD 分别为  $10.3\%, 2.0\%, 1.2\%$ , 日间精密度 RSD 分别为  $7.2\%, 3.0\%, 2.6\%$ 。

**2.3.5 提取回收率和方法回收率试验** 以空白血浆配制低、中、高质量浓度血浆样品 ( $n=5$ ), 按 2.3.2 项下方法操作, 同时加甲醇制备相应质量浓

度的对照品溶液,按 2.3.1 项下条件测定各成分的峰面积,结果低、中、高质量浓度槲皮素的提取回收率分别为 84.07%, 85.72%, 87.69%, 齐墩果酸的提取回收率分别为 83.93%, 85.02%, 88.14%, 豆甾醇的提取回收率分别为 85.37%, 89.02%, 87.38%。低、中、高质量浓度槲皮素的方法回收率分别为 89.10%, 87.36%, 90.28%, 齐墩果酸的方法回收率分别为 88.73%, 90.27%, 89.36%, 豆甾醇的方法回收率分别为 91.25%, 89.42%, 90.28%。

**2.3.6 稳定性试验** 制备低、中、高质量浓度槲皮素/齐墩果酸/豆甾醇(0.007/0.02/0.17, 0.13/0.4/3.6, 1.33/4/17.33 mg·L<sup>-1</sup>)的 QC 样品,按 2.3.2 项下方法操作,分别于室温放置 24, 48, 72 h 后按 2.3.1 项下条件重复进样,结果槲皮素 3 个质量浓度水平的 RSD 分别为 6.2%, 5.6%, 4.4%; 齐墩果酸 3 个质量浓度水平 RSD 分别为 7.9%, 7.4%,

5.8%; 豆甾醇 3 个质量浓度水平 RSD 分别为 2.3%, 2.3%, 1.4%, 表明样品溶液在 72 h 内较稳定。

**2.3.7 大鼠体内药代动力学** 大鼠灌胃口服白花蛇舌草组分胶囊后,不同时间点(0, 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 10 h)血浆中槲皮素质量浓度分别为(0.05 ± 0.02), (0.17 ± 0.001), (0.07 ± 0.02), (0.11 ± 0.001), (0.06 ± 0.015), (0.03 ± 0.01), (0.03 ± 0.01) mg·L<sup>-1</sup>, 齐墩果酸(0.69 ± 0.05), (0.50 ± 0.02), (0.39 ± 0.06), (0.34 ± 0.02), (0.30 ± 0.01), (0.27 ± 0.003), (0.24 ± 0.002) mg·L<sup>-1</sup>, 豆甾醇(3.84 ± 0.17), (2.65 ± 0.13), (1.84 ± 0.05), (1.28 ± 0.14), (0.85 ± 0.02), (0.55 ± 0.01), (0.52 ± 0.002) mg·L<sup>-1</sup>。结合 DAS2.0 软件确定房室模型,计算 3 种成分在大鼠体内各药代动力学参数,见表 2。结果表明大鼠口服白花蛇舌草组分胶囊后 3 种成分的药-时曲线均符合一室模型。

表 2 白花蛇舌草组分胶囊中各成分在大鼠体内的药代动力学参数( $\bar{x} \pm s, n = 6$ )

Table 2 Pharmacokinetics parameters of three components from capsules with components from *Hedyotis diffusa* ( $\bar{x} \pm s, n = 6$ )

参数	单位	槲皮素	齐墩果酸	豆甾醇
AUC <sub>0-10 h</sub>	mg·L <sup>-1</sup> ·min <sup>-1</sup>	0.19 ± 0.42	3.98 ± 0.37	8.06 ± 0.40
AUC <sub>0-∞</sub>	mg·L <sup>-1</sup> ·min <sup>-1</sup>	0.71 ± 0.38	10.69 ± 0.29	12.49 ± 0.43
t <sub>1/2</sub>	h	3.72 ± 0.62	69.32 ± 0.42	69.32 ± 0.38
T <sub>max</sub>	h	1.00	0.50	0.50
CL/F	L·kg·h <sup>-1</sup>	92.61 ± 0.24	7.02 ± 0.22	6.01 ± 0.09
V <sub>d</sub> /F	mL·g <sup>-1</sup>	496.73 ± 0.13	701.62 ± 0.41	600.44 ± 0.98
C <sub>max</sub>	mg·L <sup>-1</sup>	0.17 ± 0.14	0.69 ± 0.17	3.84 ± 0.31

由表 1, 2 可知,吸波面积法获得的整体成分和 HPLC 获得的 3 个单一成分药-时过程均呈一室模型,与文献报道一致<sup>[14-16]</sup>;除了槲皮素外, T<sub>max</sub> 均为 0.5 h,表明吸收入血快,分布迅速; t<sub>1/2</sub> 均为 69.32 h,说明消除较慢;混合药物 AUC<sub>0-∞</sub> 26.81 mg·L<sup>-1</sup>·min<sup>-1</sup>与 3 种成分的 AUC<sub>0-∞</sub> 总和 23.89 mg·L<sup>-1</sup>·min<sup>-1</sup>稍大(约 12.2%),可能与整体成分中含有少量增加的代谢产物有关。提示 2 种方法分别表现了多成分药物整体成分和单一成分在大鼠体内的药-时动态变化情况,具有良好的互补性。

### 3 讨论

AUAWC 指药物经紫外-可见吸收光谱全波长扫描后获得的 A 与波长曲线下面积(area under the absorbance-wavelength curve), 公式为 AUAWC = ΔA × λ, 假设波长 λ 可以均分且 λ 均分值 = 1 nm, 则 AUAWC = ΔA, 即 AUAWC 为每隔 1 nm 的 A 的总和;

由于 A 具有加和性,结合比尔定律(A = E × C × l, E 为光被吸收的比例系数, C 为样品浓度, l 为光程), 可得 ΔA = A<sub>1</sub> + A<sub>2</sub> + A<sub>3</sub> + …… A<sub>特定波长</sub> = E × l (C<sub>1</sub> + C<sub>2</sub> + C<sub>3</sub> + …… C<sub>特定波长</sub>), C<sub>总</sub> = C<sub>1</sub> + C<sub>2</sub> + C<sub>3</sub> + …… C<sub>特定波长</sub>, E × l 为常数 m, 则 AUAWC = mC<sub>总</sub>, 即 AUAWC 和药物中整体成分的总质量浓度成正比, 可用于中药复方制剂中多成分的药代动力学研究。研究发现 1 只大鼠如果多个时间点取血, 尤其是吸波面积法所需血浆量相对较大, 虽然具有空白血浆一致的优点, 但会对大鼠造成极大惊吓, 引起生物药剂学上药物药-时浓度的剧烈波动, 导致数据存在很大的误差, 故本文采用 1 只大鼠取样 1 次, 1 个时间点 6 只大鼠的采血方法。经多次实验验证, 该结果可行、准确度良好。

槲皮素等在大鼠体内代谢产物多为原型, 亦包括异鼠李素及怪柳素等。近年关于齐墩果酸与豆甾

醇体内代谢研究较少,有文献报道齐墩果酸代谢方式除原型外主要为母体结构的羟基化,甾甾醇在肠道菌群的作用下代谢为粪甾醇、粪甾酮<sup>[17-19]</sup>,代谢产物中具有类似母核的结构也有紫外吸收,故吸波面积中混合药物  $AUC_{0-\infty}$  较 HPLC 中 3 种成分的  $AUC_{0-\infty}$  总和  $2.92 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ ,药动学参数显示除槲皮素外,  $T_{\max}$  均为 0.5 h,  $t_{1/2}$  均为 69.32 h, 2 种方法的结果相近,说明 2 种方法可互补,且两者结合能更好地阐明复方药物混合成分在动物体内的动态变化特征。

[参考文献]

- [1] 林海,龚又明,邓广海,等. 白花蛇舌草栽培品与野生品有效成分含量测定[J]. 中国现代应用药学, 2013, 20(12):1319-1322.
- [2] 陈妍,姚志红,戴毅,等. 白花蛇舌草药材的 HPLC 指纹图谱研究[J]. 中药材, 2012, 35(6):886-892.
- [3] 杨新周,郝志云,朱以常,等. 白花蛇舌草不同溶剂和方法提取物的抗氧化活性[J]. 贵州农业科学, 2014, 42(2):43-45.
- [4] 余健,辛艳飞,宣尧仙. 中药药代动力学研究进展[J]. 中华中医药学刊, 2014, 32(6):1337-1340.
- [5] 郭志强. 中、西药药代动力学相互作用研究进展[J]. 中国现代药物应用, 2013, 7(15):226.
- [6] 黄慧梅,柳润辉. 中药复方药动学研究进展[J]. 药学实践杂志, 2014, 32(2):88-91.
- [7] 吕莉,孙慧君,韩国柱. 中药药代动力学的研究进展[J]. 药学学报, 2013, 48(6):824-833.
- [8] 李孝栋,李素云,张丽红,等. 吸光度-波长曲线下面积和药物浓度的线性关系及其在中药药动学中的应用[J]. 福建中医药大学学报, 2012, 22(6):26-31.
- [9] 张丽红,肖晓金,杨真真,等. 吸波面积法对养血注射液在大鼠体内药代动力学的研究[J]. 中医临床研究, 2013, 5(22):9-11.
- [10] Zhang L H, Xiao X J, Yang Z Z, et al. A new method of area under the absorbance-wavelength curve for rats total metabolomic pharmacokinetics from Yangxue injection with multicomponents[J]. J Spectrosc, 2013, <http://dx.doi.org/10.1155/2013/919023>.
- [11] 李孝栋,张丽红,肖晓金. 吸波面积-高效液相色谱法联用研究养血注射液在 Beagle 犬体内的药动学[J]. 中国药理学杂志, 2014, 49(16):1442-1447.
- [12] Zhang L H, Li S Y, Li X D, et al. Pharmacokinetic studies of mixture composed of sodium ferulate and tetramethylpyrazine hydrochloride in rats[C]. 上海:上海市研究生学术论坛, 2012.
- [13] 杨真真,姜梦丽,李孝栋,等. 白花蛇舌草抗炎作用及优选组处方[J]. 福建中医药大学学报, 2014, 24(3):49-51.
- [14] 朱红岗,凌明. 大鼠体内槲皮素的血药浓度测定及其药代动力学研究[J]. 中国药业, 2013, 22(2):14-15.
- [15] 陈洪轩,和平,徐志杰,等. 齐墩果酸静脉注射乳剂的制备及大鼠体内药动学研究[J]. 中国药理学杂志, 2011, 46(13):1023-1026.
- [16] 许伯慧,李晓霞,柴劲,等. 齐墩果酸纳米脂质体的制备及其大鼠体内药动学[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(21):170-174.
- [17] 符乃光,陈峰,魏娜,等. LC-MS 法鉴定槲皮素在大鼠体内的主要代谢产物[J]. 药物分析杂志, 2009, 29(5):764-768.
- [18] Jeong D W, Kim Y H, Kim H H, et al. Dose-linear pharmacokinetics of oleanolic acid after intravenous and oral administration in rats[J]. Biopharm Drug Dispos, 2007, 28(2):51-57.
- [19] 陈志飞,高芑,徐海滨,等. 植物甾醇影响胆固醇代谢机制的研究进展[J]. 国外医学:卫生学分册, 2008, 35(6):360-363.

[责任编辑 刘德文]