

· 药物代谢 ·

## 大承气汤主要成分在急性胰腺炎大鼠的组织分布特征

李君仪, 竹林, 向瑾, 赵健蕾, 李娟, 郭徽, 唐文富\*

(四川大学 华西临床医学院/华西医院, 华西基础医学与法医学院, 成都 610041)

**[摘要]** **目的:**研究大承气汤主要成分在急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)大鼠体内的组织分布特征,揭示靶器官分布的潜在药效成分。**方法:**雄性 SD 大鼠随机分为假手术组、模型组、正常给药组(正常组)和 AP 给药组(AP 组),用 3.5% 牛磺胆酸钠逆行胰胆管注射建立 AP 模型,造模后 4 h 以大承气汤按  $10 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$  灌胃 1 次,24 h 后处死取血浆和器官,利用高效液相色谱-质谱/质谱(HPLC-MS/MS)分析各成分在血浆及各器官组织分布情况以及对各组织血液的穿透率(penetration ratio, PR)。**结果:**大承气汤中大黄酸、和厚朴酚 [ $(105.5 \pm 57.8), (40.8 \pm 6.7) \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ ] 在 AP 组大鼠胰腺组织的质量浓度高于正常组 [ $(31.9 \pm 19.4), (14.5 \pm 10.4) \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ ] ( $P < 0.05$ ); AP 组大承气汤主要单体对各组织的 PR 小于正常组。**结论:**AP 状态可降低大承气汤中主要成分在各组织内的浓度;大黄酸、和厚朴酚在 AP 状态下有胰腺组织特异性分布特点,可能是大承气汤治疗 AP 大鼠对胰腺起靶向治疗作用的潜在药效成分,为研究该方剂治疗 AP 的机制提供线索。

**[关键词]** 急性胰腺炎; 大承气汤; 器官靶向分布; 大黄酸; 和厚朴酚; 大黄素

**[中图分类号]** R969.1; R945; R284.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2016)01-0082-06

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.2016010082

**[网络出版地址]** <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20151118.1151.016.html>

**[网络出版时间]** 2015-11-18 11:51

## Tissue Distribution of Main Components from Dachengqi Tang in Acute Pancreatitis Rats

LI Jun-yi, ZHU Lin, XIANG Jin, ZHAO Jian-lei, LI Juan, GUO Hui, TANG Wen-fu\*

(College of Basic and Forensic Medicine, West China School of Medicine/West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China)

**[Abstract]** **Objective:** To explore tissue distribution of major constituents from Dachengqi Tang in acute pancreatitis (AP) rats. **Method:** Male SD rats were randomly divided into sham operation group, model group, normal administration group and AP administration group. AP model was established with 3.5% sodium taurocholate retrograding cholangiopancreatography injection. Rats were orally administered Dachengqi Tang with  $10 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$  after 4 hours following model being established. Heart, liver, spleen, lung, kidney, large intestine, pancreas and blood were then collected 24 hours later. Components and their distribution in various tissues and blood plasma were detected by HPLC-MS/MS, and penetration ratio (PR) was analyzed respectively. **Result:** Concentrations of rhein and honokiol [ $(105.5 \pm 57.8), (40.8 \pm 6.7) \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ , respectively] in the pancreas of AP rats was higher than that of the normal group [ $(31.9 \pm 19.4), (14.5 \pm 10.4) \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ , respectively]. Compared to normal rats, PR of blood-to-tissue of main components in AP group was less than that in the normal group. **Conclusion:** Tissue distribution of main components in Dachengqi Tang are inhibited under AP condition,

**[收稿日期]** 20150531(006)

**[基金项目]** 国家自然科学基金项目(81374042,1370091)

**[第一作者]** 李君仪,在读硕士,从事中西医结合治疗重症急性胰腺炎研究, Tel:15680963920, E-mail:lijunyi19901990@sohu.com

**[通讯作者]** \*唐文富,博士,教授,博士生导师,从事中西医结合治疗重症急性胰腺炎研究, Tel:028-85422556, E-mail:wftang900g@126.com

except for rhein and honokiol, which shows these two components targeted distribution in pancreas might be potential pharmacological substances of Dachengqi Tang for AP.

**[Key words]** acute pancreatitis; Dachengqi Tang; organ targeted distribution; rhein; honokiol; emodin

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是指多种病因引起的胰酶激活,继以胰腺局部炎症反应为主要特征,伴或不伴有其他器官功能改变的疾病,总体病死率 5% ~ 10%<sup>[1]</sup>。目前,中西医结合已成为非手术治疗 AP 的主要手段,其中益活清下疗法更被认为具有保护肠道黏膜屏障、抑制肠源性感染、抑制全身炎症反应、促进胰腺修复和胰周炎症吸收等多种作用<sup>[2]</sup>。大承气汤作为这类方剂的代表方,组方简单,在 AP 的治疗中疗效确切,得到了广泛认可<sup>[3-6]</sup>。但大承气汤成分众多,口服或灌肠后经过肠道吸收及肝脏的分解,有效成分形式可能改变,组织分布各异,难以确定其药效成分。前期实验对大黄游离醌类化合物在 AP 大鼠的组织药理学研究发现,熟大黄中大黄素和大黄酸能靶向分布于 AP 状态下的胰腺组织内<sup>[7]</sup>,提示这 2 个成分可能是大黄为主的中药方剂治疗 AP 的有效成分,但大承气汤复方治疗 AP 发挥靶向治疗胰腺炎性损伤的物质基础尚不明确。

大承气汤出自《伤寒杂病论》<sup>[8]</sup>,以大黄为君药,芒硝为臣药,厚朴、枳实为佐使,君臣佐使相互为用,方剂组织药理学假说<sup>[9]</sup>提出,分布于病变靶组织的方剂成分可能是复方的药效物质基础,因此要阐明大承气汤的作用机制,需先了解其进入体内后的器官靶向分布特点。已有研究证明大黄素治疗 AP 的作用机制<sup>[10]</sup>、厚朴酚对 AP 大鼠急性肺损伤的保护作用<sup>[11]</sup>、和厚朴酚对 AP 大鼠胰腺腺泡细胞的坏死-凋亡调控机制<sup>[12]</sup>,但大承气汤作为复方治疗 AP 的潜在药效成分并无确切研究。在大承气汤目前能检测到的 37 个成分中<sup>[13]</sup>,能被稳定测定的 10 个主要单体分别为大黄素、大黄酸、芦荟大黄素、大黄酚、大黄素甲醚、柚皮苷、柚皮素、橘皮苷、厚朴酚、和厚朴酚,并有相关研究已阐明其在犬和大鼠 AP 模型体内的药动学过程<sup>[14-15]</sup>。本实验以大承气汤为研究方剂,采用高效液相色谱-质谱/质谱(HPLC-MS/MS)测定上述 10 个成分在血浆和各器官组织中的质量浓度,分析各成分组织血液穿透比率和器官靶向分布特点,揭示大承气汤治疗 AP 靶器官分布的潜在药效成分。

## 1 材料

T10 basic ultra-turrax 型组织匀浆器和 C-MAG

MS 7 型磁力搅拌器(德国 IKA 公司),BSA-224S-CW 型电子分析天平(德国 Sartorius 公司),SIL-HTc 型高效液相色谱仪(日本岛津公司),API 3000 型三重四极杆串联质谱仪(美国 Applied Biosystems 公司),TGL-16B 型离心机(上海安亭科学仪器厂),Rios™ 16 型纯水机(美国 Millipore 公司)。

大黄、厚朴、芒硝、枳实购自四川新绿色药业科技发展股份有限公司,经四川大学华西中药药理研究室主任黄文教授鉴定分别为蓼科植物掌叶大黄 *Rheum palmatum*, 木兰科植物厚朴 *Magnolia officinalis*, 硫酸盐类矿物芒硝族芒硝和芸香科植物酸橙 *Citrus aurantium*, 四者按质量比 4:8:3:4 制备大承气汤免煎制剂;10% 水合氯醛,0.9% 生理盐水和 4% 多聚甲醛(成都宝科生物科技有限公司);3.5% 牛磺胆酸钠(美国 Sigma 公司),淀粉酶试剂盒(上海士峰生物科技有限公司),高效 RIPA 组织/细胞裂解液(北京索莱宝科技有限公司),1,8-二羟基蒽醌、大黄酚、大黄酸、厚朴酚、橘皮苷、柚皮苷、芦荟大黄素、和厚朴酚对照品(中国食品药品检定研究院,批号分别为 110829-9702, 110796-20041, 0757-200206, 0730-200206, 110721-200309, 110721-200309, 110795-200806, 110730-200609),大黄素甲醚(南京崇原生物科技有限公司,批号 110758-200610),柚皮素对照品(成都曼斯特生物公司,批号 13041107),扎托布洛芬(内标,百灵威科技有限公司,批号 090307),甲醇、乙酸乙酯为色谱纯,水为自制超纯水。

SPF 级雄性 SD 大鼠 24 只,体重 280 ~ 300 g,购自成都达硕生物科技有限公司,合格证号 SCXK(川)2013-24,饲养于华西科技园 SPF 动物房,控制温度 20 ~ 24 °C,湿度 45% ~ 55%,明暗周期 12 h/12 h。

## 2 方法

**2.1 色谱和质谱条件** Ultimate XB-C<sub>18</sub> 色谱柱(4.6 mm × 50 mm, 5 μm),柱温为室温,流动相甲醇-水(92:8),流速 0.3 mL·min<sup>-1</sup>,进样量 20 μL。采用多反应离子检测模式(MRM),负离子模式,离子源为电喷雾电离(ESI)源,大黄素、大黄酸、芦荟大黄素、大黄酚、大黄素甲醚、柚皮苷、柚皮素、橘皮

苷、厚朴酚、和厚朴酚、扎托布洛芬(内标)的测定离子对分别为  $m/z$  269.0/241.2, 283.2/238.8, 269.0/239.9, 253.2/224.7, 283.2/239.9, 579.1/271.0, 271.2/150.9, 609.4/301.2, 265.1/247.0, 265.1/224.1, 297.0/218.9。

**2.2 分组及急性胰腺炎(AP)模型制备** 实验前 1 d 禁食不禁水,以排除食物对药物吸收的影响。动物随机分 4 组,包括假手术组、模型组、正常组和 AP 给药组(简称 AP 组),每组 6 只。假手术组和正常组于开腹后翻动胰腺数次后关腹,模型组和 AP 组采用牛磺胆酸钠逆行胰胆管注射法<sup>[16-18]</sup>,参照《重症急性胰腺炎大鼠模型制作方法的改进》<sup>[19]</sup>建立模型,主要步骤为称重标记后按  $3 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$  腹腔注射 10% 水合氯醛麻醉;开腹,先后找出十二指肠环和胰胆管在十二指肠的开口,血管夹夹闭胰胆管入肝处;在十二指肠乳头开口对侧肠壁处扎一小孔,经肠壁针孔,沿乳头开口处缓慢插入无菌静脉留置针约 1 cm;使用微泵按  $1 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$  推注 3.5% 牛磺胆酸钠,速率  $6 \text{ mL} \cdot \text{h}^{-1}$ ,完毕后 5 min 除去血管夹,关腹。术后限制进食,可自由饮水,笼中自由活动。

**2.3 给药及标本采集** 假手术组和模型组不给药,于术后 4 h 按  $3 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$  腹腔注射 10% 水合氯醛麻醉并处死,取胰腺组织送检病理、心脏取血后离心 ( $3\ 000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ ,下同) 10 min 后取血清测淀粉酶。正常组和 AP 组选用大承气汤免煎制剂,制成  $1 \text{ g} \cdot \text{mL}^{-1}$  药液,按  $10 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$  于模型组造模后 4 h 灌胃。灌胃 24 h 后按  $3 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$  腹腔注射 10% 水合氯醛麻醉,心脏取血,离心后分离得到血浆,并取大肠、肺、肝、脾、肾、心、胰腺组织剪碎,分别加入裂解液 0.1 mL,按  $1 \text{ mL} \cdot \text{g}^{-1}$  加水进行组织匀浆,离心 15 min 后取上清液,  $-80 \text{ }^\circ\text{C}$  冰箱保存备测,部分胰腺组织用 10% 多聚甲醛固定。

**2.4 大承气汤各单体含量测定**<sup>[20-22]</sup> 基于课题组已建立的分析方法<sup>[23-24]</sup>,分别取血浆、匀浆后组织上清液 0.2 mL,加入内标工作液 0.05 mL 及 0.1 mol·L<sup>-1</sup> 盐酸 0.1 mL,混匀,加入乙酸乙酯 3 mL 涡旋混合 7 min,低温离心 7 min,转移上清液 2.4 mL 置于尖底管中,45 °C 水浴,空气流挥干,加复溶剂 0.1 mL 复溶,取上清液进样 20  $\mu\text{L}$ 。记录大黄素、大黄酸、芦荟大黄素、大黄酚、大黄素甲醚、柚皮苷、柚皮素、橘皮苷、厚朴酚、和厚朴酚峰面积及内标峰面积。以组织药物浓度/血浆药物浓度计算各成分的组织血液穿透率(PR)<sup>[25]</sup>。

**2.5 胰腺病理评分、血清淀粉酶测定** 胰腺病理评

分采用苏木精-伊红(hematoxylin-eosin, HE)染色法。常规二甲苯脱蜡,酒精脱水,苏木素染色,水洗,分化,反蓝,伊红染色,脱水,二甲苯透明后封片,显微镜下观察进行胰腺组织病理评分,胰腺组织病理评分标准参考改良 Grewal 标准<sup>[26-27]</sup>。血清淀粉酶采用碘-淀粉比色法测定。

**2.6 统计学方法** 观察指标均为定量资料,采用 PEMS 3.1 统计软件分析数据,数据均以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用单因素方差分析,  $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

### 3 结果

**3.1 AP 模型的建立** 模型组血清淀粉酶 [ $(724.2 \pm 42.8) \text{ IU} \cdot \text{L}^{-1}$ ] 明显高于假手术组 [ $(273.7 \pm 93.2) \text{ IU} \cdot \text{L}^{-1}$ ], 差异有统计学意义。模型组胰腺病理评分 ( $1.8 \pm 1.3$ ) 与假手术组 ( $0.07 \pm 0.067$ ) 相比, 差异亦有统计学意义,提示 AP 模型建立成功。

**3.2 正常组与 AP 组大承气汤中单体成分的器官分布特点**

**3.2.1 正常组** 除大黄酸、柚皮素及和厚朴酚,大承气汤其他单体成分在大肠组织内的质量浓度都高于其他器官组织。而大黄酸在胰腺组织内的质量浓度高于肺、脾、心组织,和厚朴酚在胰腺组织中的质量浓度高于除肺以外其他 5 个组织,且有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 柚皮素在肝、心组织中浓度高于其他单体,见表 1。

**3.2.2 AP 组** AP 模型大鼠肠组织中只有大黄素、芦荟大黄素、厚朴酚浓度远远高于胰腺组织。大黄素、大黄酚、柚皮苷、柚皮素在肾组织中的质量浓度高于胰腺组织,大黄酸和和厚朴酚在 AP 组大鼠胰腺组织中的浓度显著高于其他 6 个组织,具有统计学意义; 柚皮素较其他单体在大肠、肺、肾、心、胰腺组织中质量浓度高,芦荟大黄素在肝、脾组织的质量浓度高于其他各单体,见表 2。

**3.3 正常大鼠与 AP 大鼠胰腺组织内大承气汤成分的分布特点比较** 正常组胰腺组织中大黄素、芦荟大黄素、大黄素甲醚、柚皮素的质量浓度高于 AP 组,差异有统计学意义; AP 组胰腺组织中大黄酸、和厚朴酚质量浓度明显高于正常组,差异有统计学意义。

**3.4 大黄酸、和厚朴酚在 AP 大鼠器官组织中的分布特点** 对胰腺组织中各单体在 2 种状态下的分布特点分析发现,大黄酸、和厚朴酚相比其他单体对 AP 状态的胰腺有一定趋向性的分布趋势。对大黄酸、和厚朴酚在 AP 大鼠各器官组织中分布特点进行分析,

表 1 大承气汤中单体成分在正常大鼠胰腺与其他组织中的质量浓度比较 ( $\bar{x} \pm s, n=6$ )

器官	大黄素	芦荟大黄素	大黄酸	大黄酚	大黄素甲醚
大肠	117.1 ± 76.1 <sup>1)</sup>	5 104.9 ± 4 169.1 <sup>1)</sup>	334.2 ± 319.7	870.8 ± 691.3 <sup>1)</sup>	214.0 ± 189.7 <sup>1)</sup>
肺	5.4 ± 4.0 <sup>1)</sup>	90.7 ± 60.5	2.3 ± 0.7 <sup>1)</sup>	22.6 ± 13.6	2.3 ± 1.4 <sup>1)</sup>
肝	17.9 ± 11.6	550.0 ± 291.1	48.6 ± 26.1	63.0 ± 42.1	21.5 ± 19.3
脾	5.2 ± 4.0 <sup>1)</sup>	165.7 ± 153.7	1.4 ± 0.7 <sup>1)</sup>	22.7 ± 19.2	2.7 ± 1.5 <sup>1)</sup>
肾	26.7 ± 18.2	961.0 ± 843.3	204.5 ± 166.0	111.6 ± 55.5	18.0 ± 13.0
心	3.8 ± 2.1 <sup>1)</sup>	81.1 ± 68.7	0.9 ± 0.3 <sup>1)</sup>	17.0 ± 9.2	3.6 ± 2.2 <sup>1)</sup>
胰	23.6 ± 19.5	295.5 ± 210.0	31.9 ± 19.4	77.7 ± 65.6	10.2 ± 3.4

器官	柚皮苷	柚皮素	橘皮苷	厚朴酚	和厚朴酚
大肠	2 466.3 ± 2 241.0 <sup>1)</sup>	980.0 ± 718.0	1 641.9 ± 1 276.0 <sup>1)</sup>	23.6 ± 10.6 <sup>1)</sup>	1.2 ± 0.9 <sup>1)</sup>
肺	15.0 ± 10.0 <sup>1)</sup>	585.0 ± 479.0	0.7 ± 0.5 <sup>1)</sup>	0.7 ± 0.5	3.7 ± 2.6
肝	162.0 ± 126.3	2 061.7 ± 290.2 <sup>1)</sup>	44.3 ± 19.7	5.4 ± 3.9 <sup>1)</sup>	1.7 ± 0.3 <sup>1)</sup>
脾	67.3 ± 49.2	466.6 ± 418.5	79.6 ± 49.1	0.6 ± 0.4	2.7 ± 1.1 <sup>1)</sup>
肾	27.3 ± 14.4	2 667.0 ± 1 870.0	110.1 ± 66.7 <sup>1)</sup>	0.9 ± 0.7	1.0 ± 0.6 <sup>1)</sup>
心	10.1 ± 8.1 <sup>1)</sup>	550.6 ± 366.6 <sup>1)</sup>	30.5 ± 0.8	0.6 ± 0.4	1.5 ± 0.4 <sup>1)</sup>
胰	41.4 ± 22.2	1 030.9 ± 219.5	26.1 ± 16.6	0.7 ± 0.2	14.5 ± 10.4

注:与同组胰腺中药物浓度比较<sup>1)</sup> $P < 0.05$ (表 2 同)。

表 2 大承气汤中单体成分在 AP 组胰腺与其他组织中的质量浓度比较 ( $\bar{x} \pm s, n=6$ )

器官	大黄素	芦荟大黄素	大黄酸	大黄酚	大黄素甲醚
大肠	21.8 ± 15.4 <sup>1)</sup>	98.7 ± 24.5 <sup>1)</sup>	14.8 ± 11.1 <sup>1)</sup>	25.1 ± 15.4	3.3 ± 1.6
肺	2.1 ± 1.7	20.9 ± 16.5	45.9 ± 23.0 <sup>1)</sup>	15.5 ± 11.1	1.4 ± 0.4
肝	5.8 ± 3.9 <sup>1)</sup>	48.4 ± 27.2	1.7 ± 1.4 <sup>1)</sup>	40.4 ± 33.5	1.6 ± 1.4
脾	1.8 ± 0.5	115.3 ± 41.2 <sup>1)</sup>	1.7 ± 0.4 <sup>1)</sup>	7.0 ± 3.4	0.1 ± 0.01
肾	19.4 ± 15.1 <sup>1)</sup>	37.4 ± 17.3	11.9 ± 3.8 <sup>1)</sup>	181.2 ± 32.1 <sup>1)</sup>	25.4 ± 22.9
心	1.2 ± 0.4	22.0 ± 23.7	0.9 ± 0.5 <sup>1)</sup>	5.9 ± 2.9	0.6 ± 0.5
胰	1.3 ± 0.8	31.0 ± 9.9	105.5 ± 57.8	10.2 ± 3.1	2.3 ± 1.3

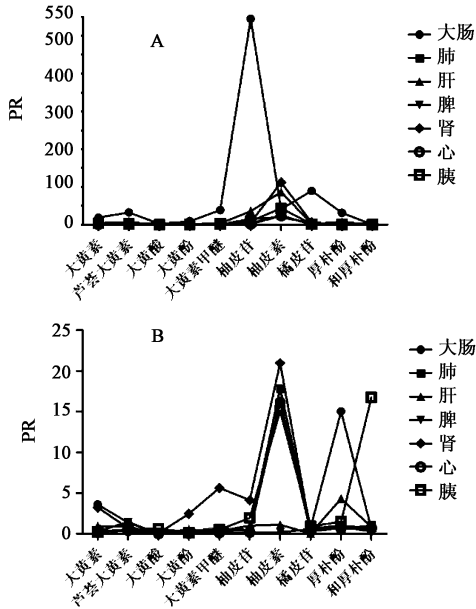
器官	柚皮苷	柚皮素	橘皮苷	厚朴酚	和厚朴酚
大肠	6.2 ± 3.8	413.3 ± 183.6	27.4 ± 18.6	9.8 ± 6.4 <sup>1)</sup>	1.5 ± 0.8 <sup>1)</sup>
肺	6.5 ± 3.4	452.6 ± 360.6	34.9 ± 24.3	0.4 ± 0.2	2.6 ± 1.9 <sup>1)</sup>
肝	13.2 ± 11.7	28.4 ± 11.1	1.2 ± 0.3	2.8 ± 2.2	2.0 ± 1.0 <sup>1)</sup>
脾	1.8 ± 0.2	4.3 ± 1.5	23.3 ± 9.7	0.7 ± 0.5	1.5 ± 0.9 <sup>1)</sup>
肾	54.8 ± 21.4 <sup>1)</sup>	532.2 ± 56.2 <sup>1)</sup>	18.0 ± 8.1	0.5 ± 0.3	0.8 ± 0.6 <sup>1)</sup>
心	2.3 ± 1.4	409.9 ± 106.2	12.0 ± 2.4	0.4 ± 0.3	1.7 ± 1.6 <sup>1)</sup>
胰	25.9 ± 22.3	383.6 ± 121.9	34.9 ± 25.0	1.0 ± 0.6	40.8 ± 6.7

发现大黄酸、和厚朴酚在 AP 状态胰腺组织中的质量浓度大于其他器官组织,差异有统计学意义。

**3.5 单体成分在大鼠主要 PR 分析** 将 24 h 时各组织中单体质量浓度与血浆中各单体质量浓度相比,发现正常组大承气汤的 10 个单体在各组织中的

PR 显著大于 AP 组;正常状态下,柚皮苷对大肠组织的 PR 高于其他组织;AP 状态下,和厚朴酚对胰腺的 PR 大于其他组织;除和厚朴酚,柚皮素对胰腺的 PR 在 2 种状态下都较其他单体高;分析柚皮素对各组织的 PR 发现其对肝肾的 PR 较大,对胰腺并

无较强穿透力,见图 1,2。



A. 正常组; B. AP 组

图 1 大承气汤中单体成分在大鼠各组织中 PR 分析

Fig. 1 PR analysis of components from Dachengqi Tang in rats' tissues

道吸收,肠组织内的大部分单体成分质量浓度较其他组织高;而 AP 组各单体成分的检出浓度较正常组显著减少,可能由于造模后十二指肠迅速水肿、充血,甚至坏死并迁延影响到大肠,对大肠组织造成破坏,影响药物吸收有关,这与临床上 AP 引起的肠道屏障功能障碍<sup>[28]</sup>的模型一致。大黄酸和厚朴酚在 AP 大鼠胰腺的质量浓度高于正常组和其他器官,说明 AP 状态能促进某些成分的组织分布,大黄酸、和厚朴酚可能是大承气汤治疗 AP 大鼠时发挥胰腺靶向治疗作用的主要单体成分。此外,大黄酸、和厚朴酚对 AP 状态下胰腺组织有特异性分布特点,和厚朴酚对胰腺的 PR 大于其他组织,再次提示和厚朴酚可能是大承气汤治疗 AP 的潜在药效成分,可作为大承气汤治疗 AP 方剂组织药理学研究的候选成分。

PR 分析结果说明 AP 状态对组织的有效成分吸收有抑制效应;除和厚朴酚外,柚皮素对胰腺的 PR 在 2 种状态下都高于其他单体,但分析柚皮素对各器官组织的 PR 发现,其对胰腺并无特异的亲和性,故柚皮素在各状态各组织的高浓度分布与柚皮素药动、药代方式相关。

大承气汤是常用攻下剂代表方,其加减方临床应用广泛,如柴芩承气汤等方剂在临床治疗 AP 中,能促进胃肠动力、排除胃肠积滞、降低腹腔室间隔综合症、清除肠道内的细菌及内毒素、抑制细菌移位、减轻麻痹性肠梗阻和全身炎症反应综合征、减少多脏器功能不全综合征的发生<sup>[29-33]</sup>,这类方剂对中西医结合治疗 AP 提供了重要治疗手段,降低了病死率。但要想更好地运用方剂,必须了解方剂的作用机制和原理。本文总结出大承气汤主要化学成分在急性胰腺炎大鼠体内的组织分布特点,为进一步研究该汤剂治疗 AP 的机制提供线索,按照方剂组织药理学假说,后续将研究大承气汤进入各靶器官的有效成分种类和剂量与其治疗效应的关系。

[参考文献]

[1] 王兴鹏,李兆申,袁耀宗. 中国急性胰腺炎诊治指南(2013,上海)[J]. 中国实用内科杂志,2013,33(7): 530-535.  
[2] 夏庆,黄宗文,蒋俊明,等. 以“益活清下”为主的中西医结合综合疗法治疗重症急性胰腺炎 1161 例疗效报告[J]. 中国中西医结合急救杂志,2006,13(3): 131-132.  
[3] 王学军,曾宪涛,韩斐,等. 大承气汤治疗急性重症胰腺炎效果的 Meta 分析[J]. 世界华人消化杂志,2011,19(36): 3705-3713.

图 2 不同状态下胰腺组织内各成分的 PR 分析(A)和柚皮素在大鼠各组织中 PR 分析(B)

Fig. 2 PR analysis of components from Dachengqi Tang in pancreas of two status (A) and PR of naringenin in tissues of two status (B)

4 讨论

研究证明正常组大鼠灌胃大承气汤后,经过肠

- [4] 潘阳梅. 大承气汤治疗重症急性胰腺炎的临床观察及护理[J]. 临床合理用药, 2014, 7(2A):4-6.
- [5] 李波文, 唐凯. 大承气汤治疗重症急性胰腺炎疗效分析[J]. 保健医学研究与实践, 2014, 10(4):47-48.
- [6] 程雪彬. 大承气汤治疗重症急性胰腺炎临床观察[J]. 中国中医急症, 2009, 18(5):715.
- [7] 竹林, 赵健蕾, 彭小航, 等. 大黄中游离蒽醌类化合物在实验性急性胰腺炎大鼠的组织药理学研究[J]. 中国中药杂志, 2014, 39(2):304-307.
- [8] 张仲景. 伤寒学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2010: 167-168.
- [9] 唐文富, 万美华, 黄熙. 方剂组织药理学新假说[J]. 中草药, 2005, 36(1):1-4.
- [10] 楼恺娴, 龚自华, 袁耀宗, 等. 大黄素对急性胰腺炎胰腺组织 TGF $\beta_1$  表达的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2001, 21(6):433-436.
- [11] 梁超, 李贞茂. 厚朴酚对大鼠急性坏死性胰腺炎急性肺损伤的保护作用[D]. 成都: 成都中医药大学, 2006.
- [12] 刘怡玲, 赵先林, 郭徽, 等. 大承气汤成分和厚朴酚调控胰腺腺泡 AR42J 细胞凋亡-坏死转换的机制研究[C]. 南昌: 第二十五届全国中西医结合消化系统疾病学术会议论文集, 2013:379-380.
- [13] Feng G X, Liu X, Son R, et al. Constituents of Da-Cheng-Qi decoction and its parent herbal medicines determined by LC-MS/MS [J]. Nat Prod Commun, 2010, 5(5):789-794.
- [14] Yu Q, Xiang J, Tang W F, et al. Simultaneous determination of the 10 major components of Da-Cheng-Qi decoction in dog plasma by liquid chromatography tandem mass spectrometry [J]. J Chromatogr B, 2009, 877(22):2025-2031.
- [15] Zhao X L, Xiang J, Tang W F, et al. Effect of acute pancreatitis on the pharmacokinetics of Chinese herbal ointment Liu-He-Dan in anaesthetized rats [J]. J Ethnopharmacol, 2013, 145(1):94-99.
- [16] Chan Y C, Leung P S. Acute pancreatitis: animal models and recent advances in basic research [J]. Pancreas, 2007, 34(1):1-14.
- [17] 张喜平, 周益峰. 一种理想的急性坏死性胰腺炎大鼠模型[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2003, 12(6):530-531.
- [18] 谷俊朝, 王宇. 急性胰腺炎动物模型的研究进展[J]. 国外医学·外科学分册, 2005, 32(6):462-464.
- [19] 陈占峰, 陈启龙. 重症急性胰腺炎大鼠模型制作方法的改进[J]. 新疆医科大学学报, 2008, 31(4):461-462.
- [20] Zhu S F, Chen W W, Xiang J, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic comparison of Chinese herbal ointment Liu-He-Dan and micron Liu-He-Dan ointment in rats with acute pancreatitis [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2014, 10:1155/2014/389576.
- [21] Zhao X L, Xiang J, Wan M H, et al. Effect of acute pancreatitis on the pharmacokinetics of Chinese herbal ointment Liu-He-Dan in anaesthetized rats [J]. J Ethnopharmacol, 2013, 145(1):94-99.
- [22] Zhao J, Tang W, Wang J, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic studies of four major phytochemical components of Da-Cheng-Qi decoction to treat acute pancreatitis [J]. J Pharmacol Sci, 2013, 122(2):118-127.
- [23] Gong H L, Tang W F, Yu Q, et al. Effect of severe acute pancreatitis on pharmacokinetics of Da-Cheng-Qi decoction components [J]. World J Gastroenterol, 2009, 15(47):5992-5995.
- [24] Yu Q, Xiang J, Tang W F, et al. Simultaneous determination of the 10 major components of Da-Cheng-Qi decoction in dog plasma by liquid chromatography tandem mass spectrometry [J]. Life Sci, 2009, 877(22):2025-2031.
- [25] 胡夏荣, 郑惊雷, 王在国, 等. 5-氟尿嘧啶在大鼠血液和肝脏中浓度分布的实验研究[J]. 医药前沿, 2012(29):102-104.
- [26] Weber H, Wagner A C, Jonas L, et al. Heat shock response is associated with protection against acute interstitial pancreatitis in rats [J]. Dig Dis Sic, 2000, 45(11):2252-2264.
- [27] Rakonczay Z Jr, Takács T, Iványi B, et al. The effects of hypo- and hyperthermic pretreatment on sodium taurocholate-induced acute pancreatitis in rats [J]. Pancreas, 2002, 24(1):83-89.
- [28] Sakhawat H, Rahman, Basil J, et al. Intestinal hypoperfusion contributes to gut barrier failure in severe acute pancreatitis [J]. J Gastrointest Surg, 2003, 7(1):26-35.
- [29] 魏霞, 钦丹萍, 赖登攀, 等. 大承气汤加味方对重症急性胰腺炎大鼠肠功能衰竭的干预作用[J]. 中医杂志, 2013, 54(16):1407-1411.
- [30] 杨凤蕊, 寇壬花, 阎谨, 等. 活血化痰中药对通里攻下中药治疗大鼠不完全性肠梗阻增效作用的研究[J]. 中药药理与临床, 2010, 26(3):1-3.
- [31] 薛平, 黄宗文, 郭佳, 等. 早期应用柴芩承气汤治疗胆源性重症急性胰腺炎的临床研究[J]. 中西医结合学报, 2005, 3(4):263-265.
- [32] 刘勇, 齐清会. 大承气冲剂治疗对多器官功能不全综合征胃肠 Cajal 间质细胞形态学影响[J]. 中国中西医结合外科杂志, 2007, 13(1):51-55.
- [33] 陈海龙, 吴咸中, 关凤林, 等. 中医通里攻下法对多器官功能不全综合征时肠道屏障功能保护作用的实验研究 [J]. 中国中西医结合杂志, 2000, 20(2):120-122.