

· 药物代谢 ·

不同配伍比例对麻黄-甘草 药对中麻黄类生物碱成分血浆药动学的影响

卫平¹, 郑芳昊², 霍慧灵², 陈飞龙², 罗佳波^{2*}

(1. 深圳市坪山新区妇幼保健院, 广东 深圳 518122;

2. 南方医科大学中医药学院, 广东省中药制剂重点实验室, 广州 510515)

[摘要] 目的:研究麻黄-甘草(MH-GC)药对不同配比水煎液灌胃给予大鼠后,血浆中麻黄类生物碱含量的变化。方法:大鼠按体重随机等分成4组,分别为MH, MH-GC(12:3), MH-GC(12:6)和MH-GC(12:12),于给药后不同时间点采血,给药量分别为7.42, 9.28, 11.13, 14.84 g·kg⁻¹。利用液液萃取法处理血浆样品,以盐酸金刚烷胺为内标,采用UPLC-MS/MS测定血浆样品中盐酸去甲基麻黄碱(NME), 盐酸去甲基伪麻黄碱(NMP), 盐酸麻黄碱(E), 盐酸伪麻黄碱(PE)和盐酸甲基麻黄碱(ME)的血药浓度,利用DAS 3.0软件计算药动学参数。结果:与MH组相比, MH-GC(12:3)组中NME和NMP的MRT_{0-t}得到显著缩短, PE的t_{1/2α}和V_z/F也显著降低; MH-GC(12:6)组中NME, E和PE的AUC_{0-t}均得到显著提高, PE的CL_z/F和V_z/F显著降低; MH-GC(12:12)组中E和PE的MRT_{0-t}则显著延长, ME的CL_z/F显著提高。结论:麻黄与不同比例的甘草配伍后, 5种麻黄类生物碱的部分药动学参数具有显著性差异。随着甘草用量的不同, 所表现出的减毒或增效侧重点则不同, 从药动学角度证明了古方用药针对不同病症药物用量不同的科学性与合理性。

[关键词] 麻黄-甘草药对; 配伍; 生物碱; 药动学; 麻黄碱; 伪麻黄碱

[中图分类号] R969.1; R945; R283.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2016)07-0100-06

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2016070100

[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20160215.1132.018.html>

[网络出版时间] 2016-02-15 11:32

Effect of Different Compatibility Proportion of Drug Pair of Ephedrae Herba-Glycyrrhizae Radix et Rhizoma on Plasma Pharmacokinetics of Alkaloids from Ephedrae Herba

WEI Ping¹, ZHENG Fang-hao², HUO Hui-ling², CHEN Fei-long², LUO Jia-bo^{2*}

(1. Shenzhen Pingshan Maternal and Child Health Hospital, Shenzhen 518122, China;

2. Key Laboratory of Chinese Drugs Pharmaceutics of Guangdong Province, College of Traditional Chinese Medicine, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China)

[Abstract] **Objective:** To research change of the content of alkaloids of Ephedrae Herba in plasma after oral administration of different compatibility proportion of drug pair of Ephedrae Herba-Glycyrrhizae Radix et Rhizoma aqueous extracts in rats. **Method:** Rats were randomly divide into Mahuang (MH) group, MH-GC (12:3) group, MH-GC (12:6) group and MH-GC (12:12) group by weight, plasma samples were collected at different time after drug administration. Plasma samples were treated with liquid-liquid extraction, with amantadine as internal standard, concentrations of norephedrine hydrochloride (NME), norpseudoephedrine hydrochloride

[收稿日期] 20150820(011)

[基金项目] 国家自然科学基金重点项目(81030066)

[第一作者] 卫平, 博士, 药师, 从事中药药代动力学与中药制剂研究, Tel:0755-66832333, E-mail: weiping1238@126.com

[通讯作者] * 罗佳波, 博士生导师, 教授, 从事中药复方制剂组方原理及配伍规律研究, Tel:020-61648266, E-mail: luojb_smu@163.com

(NMP), ephedrine hydrochloride (E), pseudoephedrine hydrochloride (PE), methylephedrine hydrochloride (ME) in plasma samples at different time were determined by UPLC-MS/MS, DAS 3.0 software was used to calculate pharmacokinetic parameters. **Result:** Compared with MH group, MRT_{0-t} of NME and NMP were significantly reduced in MH-GC (12:3) group, $t_{1/2z}$ and V_z/F of PE had the same trend; AUC_{0-t} of NME, E and PE were significantly increased, CL_z/F and V_z/F of PE were significantly reduced in MH-GC (12:6) group; MRT_{0-t} of E and PE were significantly extended, CL_z/F of ME were significantly increased in MH-GC (12:12) group. **Conclusion:** After compatibility with Glycyrrhizae Radix et Rhizoma, main pharmacokinetic parameters of five alkaloids in Ephedrae Herba have significant differences. And follow the amount of Glycyrrhizae Radix et Rhizoma, focus of attenuated or efficiency is different. This study demonstrates rationality of ancient prescriptions from pharmacokinetics.

[Key words] drug pair of Ephedrae Herba-Glycyrrhizae Radix et Rhizoma; compatibility; alkaloids; pharmacokinetics; ephedrine; pseudoephedrine

麻黄具有发汗散寒、宣肺平喘、利水消肿的功效^[1],常用于治疗发热、哮喘等症^[2-4],主要有效成分为生物碱类^[5-6]。甘草具有补脾益气、清热解毒、祛痰止咳、缓急止痛、调和诸药的功效^[1]。麻黄常与甘草配伍以达到增效减毒的作用,二者合用具有利水消肿之功效,该药对散见于内、外各科医著中。课题组前期研究发现麻黄-甘草药对的毒性拮抗作用明显,麻黄-甘草(12:6)具有较好的抗炎、利尿作用,在代谢组学层面具有协同作用^[7-10]。

目前国内外关于麻黄-甘草药对的研究主要集中在煎液中化学成分含量的变化,或某一药效学指标等方面^[11-12],暂无该药对药代动力学方面的报道。中医不传之密在于量,张仲景选药组方时采用相同的药物,因配比不同其主治病证也不尽相同。本实验选取《金匱要略》中甘草麻黄汤[麻黄-甘草(12:6)]为研究对象,动态调整甘草的用量,设计麻黄和麻黄-甘草药对(12:3),(12:6),(12:12)共4个实验组,运用UPLC-MS/MS分析血浆样品中去甲基麻黄碱、去甲基伪麻黄碱、麻黄碱、伪麻黄碱和甲基麻黄碱的血药浓度,研究不同配伍比例对麻黄-甘草药对中5种生物碱类成分血浆药动学特征的影响,从体内药效成分动态变化角度探求麻黄与甘草药对配伍的变化规律和作用机制,为其他方剂配伍的科学内涵解析提供参考。

1 材料

1290Infinity-G6410型UPLC-MS/MS联用仪(美国安捷伦公司),HC-3018R型高速冷冻离心机(安徽中科中佳科学仪器有限公司),XW-80A型旋涡混合仪(上海沪西分析仪器厂),CP225D型1/10万和CP3243型1/1万电子天平(美国丹佛仪表公司),氮气吹干装置(自制)。

麻黄、甘草均经南方医科大学中药鉴定教研室马骥教授鉴定,分别为麻黄科植物草麻黄 *Ephedra sinica* 的干燥草质茎(广州市致信药业有限公司,产地吉林,批号20101002)和豆科植物甘草 *Glycyrrhiza uralensis* 的干燥根及根茎(广东省药材公司,产地内蒙古,批号20101201),本文选用炙甘草。盐酸麻黄碱(E),盐酸伪麻黄碱(PE),盐酸甲基麻黄碱(ME)和盐酸金刚烷胺对照品(中国食品药品检定研究院,批号分别为171241-201007,171237-200807,171247-200301,100426-201002);盐酸去甲基麻黄碱(NME)和盐酸去甲基伪麻黄碱(NMP)对照品(赤峰艾克制药科技股份有限公司,批号分别为20100412,20100309,纯度均 $\geq 98\%$),水为自制双蒸水,乙腈、甲酸为色谱纯,其他试剂均为分析纯。

雄性SD大鼠,体重(250 \pm 20)g,由南方医科大学实验动物中心提供,合格证号SCXK(粤)2011-0015。

2 方法与结果

2.1 对照品溶液的配制 精密称取NME,NMP,E,PE和ME对照品适量,置于10 mL量瓶中,加甲醇溶解并定容至刻度,得质量浓度分别为212.40,219.90,2044.10,1022.40,407.10 mg \cdot L⁻¹的混合对照品储备液。同法配制11.32 mg \cdot L⁻¹盐酸金刚烷胺内标储备液。取内标储备液适量,加甲醇稀释成2.26 mg \cdot L⁻¹内标溶液。所有溶液均保存于4 $^{\circ}$ C冰箱,备用。

2.2 供试品溶液的配制^[10] 精密称取麻黄120 g,加水1.8 L浸泡30 min,煎煮20 min,加入相应比例甘草(质量分别为0,30,60,120 g)继续煎煮30 min,保持微沸,4层纱布过滤,60 $^{\circ}$ C减压浓缩,残渣用适量水溶解,分别制成相当于麻黄药材生药量

1.00 g·mL⁻¹的水煎液,于 4 ℃ 冰箱保存备用。水煎液中生物碱类成分的含量测定采用文献[11]中方法测定。

2.3 色谱及质谱条件 Agilent Zorbax SB-C₁₈ 色谱柱(2.1 mm×100 mm,3.5 μm),配备 Agilent Zorbax SB-C₈ 保护柱(2.1 mm×12.5 mm,5 μm),流速 0.4 mL·min⁻¹,柱温 35 ℃,流动相乙腈(A)-0.1% 甲酸水溶液(B)梯度洗脱(0~3 min,97% B;3~5 min,97%~96% B;5~7 min,96% B;7~7.5 min,96%~82% B;7.5~9 min,82% B;9~9.1 min,82%~97% B),进样量 1 μL。

离子源为 ESI,毛细管电压 4 kV,雾化器压力 207 kPa,干燥气流温度 350 ℃,干燥气流速度 8.0 L·min⁻¹,碰撞气为高纯氮气,采集模式为多反应监测(MRM)模式,扫描离子为正离子。用于定量分析的离子对分别为 NME 与 NMP *m/z* 152.1~134.1,E 与 PE *m/z* 166.1~148.1,ME *m/z* 180.1~162.1,盐酸金刚烷胺 *m/z* 152.2~135.1,毛细管出口电压 75,88,110,95 V,碰撞能 8,12,12,20 eV。

2.4 血浆样品的采集与处理

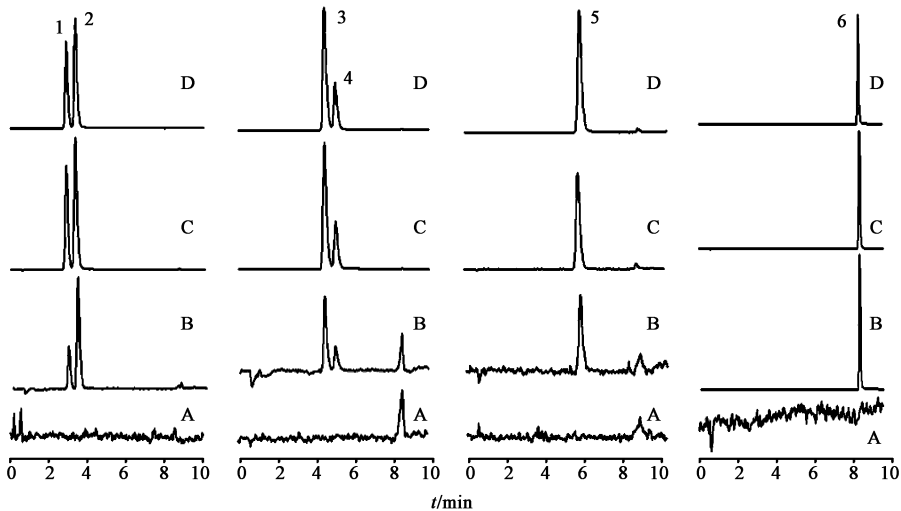
2.4.1 血浆样品采集 SD 大鼠 24 只,实验前禁食 12 h,自由饮水,按体重随机分为麻黄组(MH),麻黄-甘草组(12:3)[MH-GC(12:3)],MH-GC(12:6)和

MH-GC(12:12),分别按 7.42,9.28,11.13,14.84 g·kg⁻¹灌胃给予水煎液(折合成 NME,NMP,E,PE 和 ME 为 0.76,1.14,19.10,7.49,1.97 mg·kg⁻¹)^[10],分别于给药后 0,0.08,0.25,0.5,0.75,1.5,3,4,6,8,12,24,48 h 眼眶静脉丛采血约 0.7 mL,置于预先肝素化的离心管中,于 4 ℃ 离心(4 000 r·min⁻¹,10 min),分离血浆,-20 ℃ 保存待测。

2.4.2 血浆样品的预处理 向 5 mL 离心管中加入血浆样品 100 μL 和内标溶液 30 μL,涡旋 30 s,加入饱和碳酸钠溶液 40 μL,涡旋 30 s,加入乙醚-二氯甲烷(6:4)1.2 mL,涡旋 2 min,离心(14 000 r·min⁻¹,下同)10 min,分取上层溶液;加乙醚-二氯甲烷(6:4)1.2 mL 重复萃取 1 次,合并上层溶液于氮气流下吹干,残留物用流动相初始配比溶液[(乙腈-0.1% 甲酸水溶液(3:97)]200 μL 复溶,涡旋 2 min,离心 20 min,取上清进行 UPLC-MS/MS 检测。

2.5 方法学验证

2.5.1 专属性考察 将大鼠空白血浆、空白血浆加混合对照品溶液制成的血浆样品(含 NME,NMP,E,PE,ME 依次为 0.11,0.11,1.23,0.51,0.21 μg·L⁻¹),MH 和 MH-GC 药对水煎液灌胃 1.5 h 时的血浆样品,按 2.4.2 项下方法处理,按 2.3 项下条件检测,结果见图 1,表明该方法专属性良好。



A. 空白血浆;B. 空白血浆 + 混合对照品;C. 麻黄水煎液;D. 麻黄-甘草水煎液;1. 盐酸去甲基麻黄碱;2. 盐酸去甲基伪麻黄碱;3. 盐酸麻黄碱;4. 盐酸伪麻黄碱;5. 盐酸甲基麻黄碱;6. 盐酸金刚烷胺

图 1 灌胃给药后 1.5 h 血浆样品 UPLC-MS/MS

Fig. 1 UPLC-MS/MS chromatograms of 1.5 h plasma sample after oral administration

2.5.2 线性关系及定量下限考察 取混合对照品储备液适量,用甲醇稀释成系列对照品溶液,将各对照品溶液 100 μL 经氮气吹干后分别用空白血浆 100 μL 复溶,按 2.4.2 项下方法处理,按 2.3 项下

条件检测,以待测物的峰面积与内标峰面积之比为纵坐标,待测物质量浓度为横坐标,得 NME,NMP,E,PE,ME 标准曲线依次为 $Y = 0.0014X + 0.0039$ ($R^2 = 0.9919$), $Y = 0.0016X - 0.0035$ ($R^2 = 0.9971$),

$Y = 0.001X + 0.1212 (R^2 = 0.9982)$, $Y = 0.0015X + 0.0439 (R^2 = 0.9995)$, $Y = 0.0006X + 0.0037 (R^2 = 0.9998)$, 线性范围依次为 $0.11 \sim 1062$, $0.11 \sim 1099.5$, $1.23 \sim 12205$, $0.51 \sim 5112$, $0.21 \sim 2035.5 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, 定量下限分别为 0.11 , 0.11 , 1.23 , 0.51 , $0.21 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 。

2.5.3 基质效应和提取回收率 取空白血浆 $100 \mu\text{L}$, 按 2.4.2 项下方法处理, 分别加入 E (12.21 , 610.25 , $6102.50 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$), PE (5.11 , 255.60 , $2556.00 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$), ME (2.04 , 101.78 , $1017.75 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$), NME (1.06 , 53.10 , $531.00 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$), NMP (1.10 , 54.98 , $549.75 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$) 低、中、高质量浓度混合对照品溶液复溶, 按 2.3 项下色谱与质谱条件测定, 计算 NME, NMP, E, PE, ME, IS 基质效应分别为 $94.06\% \sim 100.96\%$, $91.23\% \sim 100.98\%$, $89.02\% \sim 96.16\%$, $87.17\% \sim 94.91\%$, $96.87\% \sim 102.41\%$, 95.52% , RSD 均 $< 9.7\%$ ($n = 5$), 提取回收率依次为 $94.6\% \sim 96.4\%$, $90.9\% \sim 98.6\%$, $89.3\% \sim 96.3\%$, $81.9\% \sim 99.5\%$, $82.8\% \sim 96.1\%$, 91.8% , RSD 均 $< 5.6\%$ ($n = 5$)。

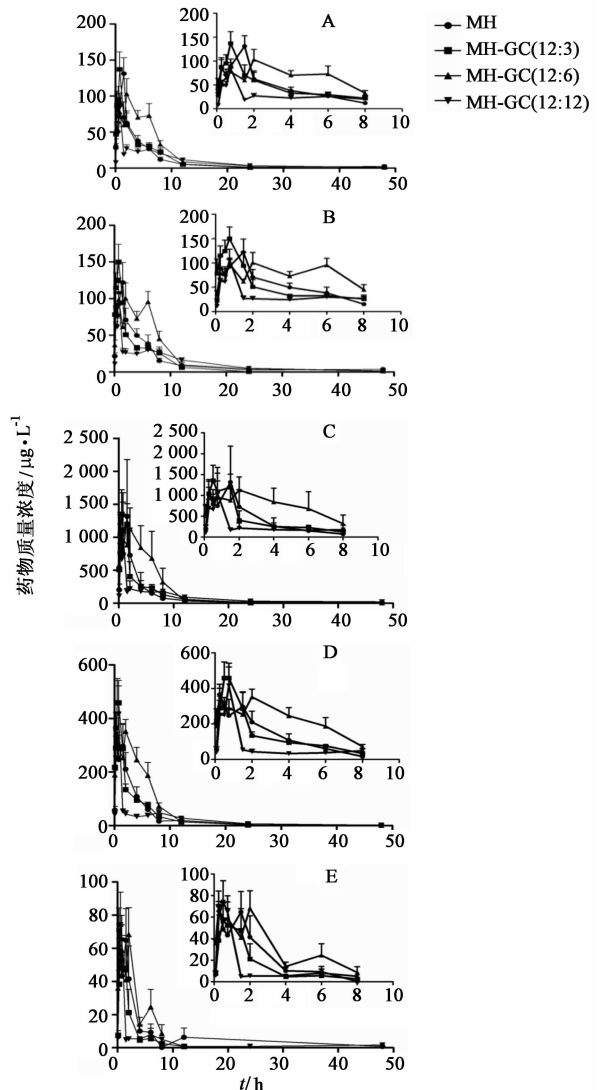
2.5.4 精密度与准确度 按 2.5.2 项下方法配制 2.5.3 项下低、中、高质量浓度的质控样品, 按 2.4.2 项下方法处理 ($n = 5$), 按 2.3 项下条件连续考察 3 d, 计算 5 种成分的日内 RSD $< 10.9\%$, 日间 RSD $< 13.1\%$, 准确度 $-8.1\% \sim 8.2\%$ 。

2.5.5 稳定性考察 按 2.5.2 项下方法配制 2.5.3 项下低、中、高质量浓度的质控样品, 按 2.4.2 项下方法处理 ($n = 5$), 按 2.3 项下条件考察血浆样品室温放置 10 h, 血浆样品反复冻融 3 次, 血浆样品在 $-20 \text{ }^\circ\text{C}$ 放置 30 d 的稳定性, 结果准确度分别为 $-3.9\% \sim 1.2\%$, $-5.6\% \sim 3.8\%$, $-2.8\% \sim 1.0\%$, 说明样品在这 3 种条件下稳定。

2.6 药动学分析 SD 大鼠灌胃给予 MH, MH-GC (12:3), MH-GC (12:6) 和 MH-GC (12:12) 水煎液后, 测定不同配伍比例组中各大鼠血浆中生物碱类成分的含量, 绘制平均药物浓度-时间曲线和主要药动学非房室模型参数, 见图 2 和表 1~5。血浆药物浓度-时间数据运用 DAS 3.0 软件处理, 采用非房室模型计算药动学参数。多组之间主要药动学参数的均数比较采用 SPSS 13.0 统计软件单向方差分析计算, 各配伍组与麻黄组相比采用 Dunnett 法; 2 组之间主要药动学参数的均数比较采用独立样本的 t 检验。

3 讨论

本文采用 UPLC-MS/MS 测定 5 种生物碱类成



A. 盐酸去甲基麻黄碱; B. 盐酸去甲基伪麻黄碱; C. 盐酸麻黄碱; D. 盐酸伪麻黄碱; E. 盐酸甲基麻黄碱

图 2 灌胃给予不同配伍比例麻黄-甘草药对后大鼠体内各成分的药-时曲线 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

Fig. 2 Mean plasma concentration-time curves of ingredients after oral administration of decoction of Ephedrae Herba-Glycyrrhizae Radix et Rhizoma ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

分的含量, 方法简便、快速、灵敏, 经方法学考察其符合生物样品的测定要求, 能实现高通量的血浆样品的检测分析, 满足 SD 大鼠给药后血浆药动学的研究^[13-14]。麻黄-甘草是张仲景方剂中常用的药对^[15], 二者同用, 可缓和麻黄燥烈之性, 增强麻黄发汗散水之功和止咳平喘之效, 主要用治太阳伤寒表实证、水饮内停证、肺热实喘证、风湿在表证等。药对在临床使用中, 疗效与配比具有密切关系, 药物组成相同的方剂在剂量或配比不同时疗效各有差异^[16]。

本文测定结果提示, 麻黄与不同量的甘草配伍

表 1 灌胃给予不同配伍比例麻黄-甘草药对后盐酸去甲基麻黄碱的药动学参数 ($\bar{x} \pm s, n=6$)

Table 1 Pharmacokinetic parameters of NME in rat plasma after oral administration of decoction of Ephedrae Herba-Glycyrrhizae Radix et Rhizoma ($\bar{x} \pm s, n=6$)

参数	单位	MH	MH-GC(12:3)	MH-GC(12:6)	MH-GC(12:12)	F	P
AUC _{0-t}	μg·L ⁻¹ ·h	503.06 ± 127.71	446.35 ± 88.70	756.67 ± 186.35 ¹⁾	411.39 ± 148.71	7.225	0.002
MRT _{0-t}	h	7.01 ± 3.33	3.79 ± 0.86 ¹⁾	6.95 ± 0.93	8.39 ± 2.15	14.930	0
T _{max}	h	1.38 ± 0.59	1.08 ± 0.54	3.13 ± 2.28	0.75 ± 0	4.618	0.013
C _{max}	μg·L ⁻¹	145.42 ± 52.95	143.84 ± 49.84	132.31 ± 26.84	84.33 ± 30.75	2.842	0.064
t _{1/2z}	h	4.67 ± 4.37	2.87 ± 0.94	9.00 ± 4.04	6.82 ± 4.46	5.068	0.025
V _z /F	mL·kg ⁻¹	252.10 ± 178.56	190.07 ± 84.00	385.71 ± 271.69	464.59 ± 207.64	2.396	0.098
CL _z /F	mL·h ⁻¹ ·kg ⁻¹	41.57 ± 10.39	44.56 ± 8.01	27.59 ± 7.69	52.84 ± 19.09	5.740	0.013

注: F 和 P 为单向方差比较结果; ¹⁾ 与麻黄组相比 P < 0.05 (表 2 ~ 5 同)。

表 2 灌胃给予不同配伍比例麻黄-甘草药对后盐酸去甲基伪麻黄碱的药动学参数 ($\bar{x} \pm s, n=6$)

Table 2 Pharmacokinetic parameters of NMP in rat plasma after oral administration of decoction of Ephedrae Herba-Glycyrrhizae Radix et Rhizoma ($\bar{x} \pm s, n=6$)

参数	单位	MH	MH-GC(12:3)	MH-GC(12:6)	MH-GC(12:12)	F	P
AUC _{0-t}	μg·L ⁻¹ ·h	630.85 ± 176.95	480.67 ± 62.53	892.03 ± 261.77	541.76 ± 162.10	6.066	0.004
MRT _{0-t}	h	8.69 ± 2.45	3.56 ± 0.79 ¹⁾	7.13 ± 1.55	9.59 ± 2.07	12.682	0
T _{max}	h	1.88 ± 1.22	0.96 ± 0.43	3.79 ± 2.46	0.67 ± 0.20	4.851	0.027
C _{max}	μg·L ⁻¹	151.45 ± 56.58	168.15 ± 46.23	139.61 ± 23.52	109.50 ± 48.98	1.770	0.185
t _{1/2z}	h	7.11 ± 3.09	3.12 ± 1.28	12.89 ± 5.54	7.95 ± 4.77	5.990	0.004
V _z /F	mL·kg ⁻¹	328.50 ± 120.85	176.48 ± 66.70	432.65 ± 216.63	411.98 ± 189.53	10.075	0.018
CL _z /F	mL·h ⁻¹ ·kg ⁻¹	33.28 ± 8.05	39.76 ± 6.00	23.10 ± 5.50	38.25 ± 10.38	5.694	0.005

表 3 灌胃给予麻黄-甘草药对不同配比药液后大鼠体内盐酸麻黄碱的药动学参数 ($\bar{x} \pm s, n=6$)

Table 3 Pharmacokinetic parameters of E in rat plasma after oral administration of decoction of Ephedrae Herba-Glycyrrhizae Radix et Rhizoma ($\bar{x} \pm s, n=6$)

参数	单位	MH	MH-GC(12:3)	MH-GC(12:6)	MH-GC(12:12)	F	P
AUC _{0-t}	μg·L ⁻¹ ·h	4 065.50 ± 1 156.18	4 249.11 ± 597.43	7 339.92 ± 1851.70 ¹⁾	3 789.75 ± 1 064.99	5.262	0.019
MRT _{0-t}	h	4.36 ± 1.26	3.99 ± 0.55	4.40 ± 0.43	9.09 ± 3.09 ¹⁾	4.940	0.023
T _{max}	h	1.25 ± 0.81	1.04 ± 0.51	1.83 ± 1.30	0.58 ± 0.26	2.419	0.096
C _{max}	μg·L ⁻¹	1 537.89 ± 655.30	1 475.52 ± 305.37	1 393.97 ± 178.46	1 086.67 ± 575.92	1.084	0.378
t _{1/2z}	h	11.43 ± 7.68	3.53 ± 0.41	3.84 ± 2.67	8.62 ± 7.79	2.573	0.123
V _z /F	mL·kg ⁻¹	98.81 ± 79.89	23.99 ± 2.91	17.02 ± 14.43	57.50 ± 38.52	2.685	0.113
CL _z /F	mL·h ⁻¹ ·kg ⁻¹	5.18 ± 1.98	4.75 ± 0.66	2.86 ± 0.67 ¹⁾	5.48 ± 1.76	4.205	0.018

表 4 灌胃给予麻黄-甘草药对不同配比药液后盐酸伪麻黄碱的药动学参数 ($\bar{x} \pm s, n=6$)

Table 4 Pharmacokinetic parameters of PE in rat plasma after oral administration of decoction of Ephedrae Herba-Glycyrrhizae Radix et Rhizoma ($\bar{x} \pm s, n=6$)

参数	单位	MH	MH-GC(12:3)	MH-GC(12:6)	MH-GC(12:12)	F	P
AUC _{0-t}	μg·L ⁻¹ ·h	1 336.13 ± 457.54	1 305.90 ± 232.18	2 180.69 ± 511.20 ¹⁾	1 059.39 ± 256.39	9.738	0
MRT _{0-t}	h	4.69 ± 1.60	3.26 ± 0.70	4.55 ± 0.64	7.93 ± 0.69 ¹⁾	43.363	0
T _{max}	h	0.96 ± 0.80	0.88 ± 0.50	1.83 ± 1.30	0.58 ± 0.26	2.638	0.078
C _{max}	μg·L ⁻¹	445.33 ± 136.79	558.01 ± 125.65	450.81 ± 33.03	436.18 ± 232.07	1.214	0.359
t _{1/2z}	h	14.43 ± 9.69	2.72 ± 1.09 ¹⁾	6.42 ± 5.44	7.61 ± 3.93	5.282	0.023
V _z /F	mL·kg ⁻¹	357.46 ± 282.41	59.41 ± 22.89 ¹⁾	95.80 ± 85.04 ¹⁾	201.02 ± 91.47	5.847	0.017
CL _z /F	mL·h ⁻¹ ·kg ⁻¹	15.49 ± 4.33	15.31 ± 2.55	9.52 ± 2.08 ¹⁾	19.49 ± 4.85	7.602	0.001

后,麻黄类生物碱的药动学参数均发生了显著变化,麻黄与甘草以 12:6 配伍可提高麻黄类生物碱成分的生物利用度,提高了药物的疗效,增强了麻黄的药理作用。这个配比恰恰为甘草麻黄汤中麻黄-甘草药对的配比。甘草麻黄汤主治风寒咳嗽,麻黄之开

泄,得甘草以监之,宣肺平喘之功更大^[15]。上述结果恰与这一古方用药配伍理论相吻合,同时也与本课题组前期药效学试验结果相一致^[7-10]。与 MH 相比, MH-GC(12:3) 缩短了 NME 和 NMP 在体内的平均滞留时间,降低了 PE 在体内的分布体积,推测麻

表 5 灌胃给予麻黄-甘草药对不同配比药液后盐酸甲基麻黄碱的药动学参数 ($\bar{x} \pm s, n=6$)

Table 5 Pharmacokinetic parameters of ME in rat plasma after oral administration of decoction of Ephedrae Herba-Glycyrrhizae Radix et Rhizoma ($\bar{x} \pm s, n=6$)

参数	单位	MH	MH-GC(12:3)	MH-GC(12:6)	MH-GC(12:12)	F	P
AUC _{0-t}	μg·L ⁻¹ ·h	211.40 ± 101.95	131.01 ± 72.18	256.18 ± 88.19	128.46 ± 68.42	3.374	0.039
MRT _{0-t}	h	3.34 ± 2.39	2.07 ± 0.44	2.51 ± 0.86	5.26 ± 3.71	1.972	0.185
T _{max}	h	0.96 ± 0.80	1.04 ± 0.51	2.17 ± 2.02	0.46 ± 0.19	2.485	0.090
C _{max}	μg·L ⁻¹	94.67 ± 35.31	85.75 ± 35.30	98.52 ± 26.55	84.63 ± 39.42	0.233	0.873
t _{1/2z}	h	2.04 ± 1.08	2.79 ± 1.73	1.75 ± 1.18	6.40 ± 5.39	1.564	0.256
V _z /F	mL·kg ⁻¹	300.11 ± 185.45	686.76 ± 443.53	203.12 ± 171.62	1 460.69 ± 1 009.25	3.305	0.064
CL _z /F	mL·h ⁻¹ ·kg ⁻¹	105.52 ± 37.58	170.00 ± 61.64	76.67 ± 20.49	178.05 ± 78.93 ¹⁾	4.941	0.010

黄与甘草按 12:3 配伍可使具有毒效两性的麻黄类生物碱成分浓度不至于过高,维持在一个相对安全的“治疗窗”,从而降低因体内蓄积过多引起毒副作用的风险。而 MH-GC(12:12)则延长了 E 和 PE 在体内的平均滞留时间,增加了 ME 在体内的分布体积,一定程度上也增强了麻黄的药理作用。

针对中药成分的复杂性,有学者^[17]提出“药代 marker”的概念。本文选定的 5 种麻黄类生物碱无论是单味还是配伍给药组内都呈现类似的药动学特征,且有相似的药理学作用,具有一定的类药属性。分析其毒效两性,与麻黄发汗散寒、宣肺平喘、利水消肿的功效相对应,也与其峻烈的性味相关,可作为麻黄临床体内监测的“药代 marker”。药对配伍的中心思想为增效减毒,麻黄与甘草不同配伍所体现减毒或增效的侧重点的不同,在“药代 marker”体内动态变化层面得到了验证,如麻黄-甘草(12:3)侧重于减毒,而麻黄-甘草(12:6)和(12:12)则偏重于增效,揭示了该药对传统用药经验的科学性和合理性,可为中药药对和复方配伍规律的研究和实践提供参考。

[参考文献]

[1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典. 一部[S]. 北京:中国医药科技出版社,2005;5,223.

[2] 王筠默. 中药药理学[M]. 上海:上海科学技术出版社,1985;25-27.

[3] 李海蓉,吴修符. 麻黄功用浅探[J]. 山西中医,2006,22(1):46-47.

[4] 何绍奇. 麻黄浅识[J]. 中国中医药报,2003,15(3):56-57.

[5] 李佳莲,方磊,张永清,等. 麻黄的化学成分和药理活性的研究进展[J]. 中国现代中药,2012,14(7):21-27.

[6] 王艳宏,王秋红,夏永刚,等. 麻黄化学拆分组分的

性味药理学评价——麻黄化学拆分组分“辛苦泄”平喘作用的研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2011,17(24):136-139.

[7] 赵杰,徐文杰,方芳,等. 麻黄-甘草药对的抗炎、利尿作用研究[J]. 中药药理与临床,2012,28(3):12-14.

[8] 赵杰,余林中,方芳,等. 麻黄-甘草药对的抗炎作用及机制研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2012,18(15):163-166.

[9] 赵杰,余林中,方芳,等. 麻黄-甘草药对急性毒性的定量评价[J]. 中药药理与临床,2012,28(4):15-18.

[10] 赵杰. 麻黄类药对组成规律的基础研究——麻黄-甘草药对 I [D]. 广州:南方医科大学,2012.

[11] 徐文杰,赵杰,周慧芳,等. 不同配伍对比麻黄-甘草药对有效成分含量及抗炎活性的影响[J]. 四川中医,2012,30(10):50-54.

[12] 孟翔宇,皮子凤,宋凤瑞,等. 麻黄-甘草药对配伍前后主要药效成分及抗炎活性的变化[J]. 应用化学,2009,26(7):801-806.

[13] Wei P, Huo H L, Ma Q H, et al. Pharmacokinetic comparisons of five ephedrine alkaloids following oral administration of four different Mahuang-Guizhi herb-pair aqueous extracts ratios in rats [J]. J Ethnopharmacol,2014,155(1):642-648.

[14] 霍慧灵,李汉成,卫平,等. 麻黄-石膏配伍前后麻黄类生物碱的血浆药动学和尿排泄特征的变化[J]. 中国中药杂志,2015,40(5):963-970.

[15] 毛淑敏,罗裕兴,陈建萍. 《伤寒杂病论》中麻黄与甘草配伍规律探讨[J]. 新中医,2005,37(12):9-10.

[16] 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.

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

[责任编辑 刘德文]