

· 综述 ·

大黄化学成分的药动学及其代谢的研究进展

容悦莹¹, 冯素香², 吴纯伟¹, 刘冬云¹, 王淑美^{1*}

- (1. 广东药科大学 中药学院, 国家中医药管理局中药数字化质量评价技术重点实验室,
广东高校中药质量工程技术研究中心, 广州 510006;
2. 河南中医学院 呼吸疾病诊疗与新药研发河南省协同创新中心, 郑州 450046)

[摘要] 大黄是临床常用中药之一, 当前关于其药动学和代谢研究主要关注游离蒽醌类成分。本文综述近年来关于大黄药动学与代谢的文献, 梳理大黄化学成分的药动学研究(应用的分析技术、药味配伍对大黄蒽醌药动学影响、在不同机体状态下对大黄蒽醌药动学影响、大黄复方中蒽醌药动学研究), 大黄化学成分在体内的代谢研究(应用的分析手段、借助的信息技术、体内的代谢途径)和大黄化学成分在体外的代谢研究。总结其吸收和代谢的特征, 为该药物的后期研究奠定基础 and 提供参考。研究发现大黄蒽醌吸收快而消除慢, 而药味配伍和机体状态都会影响其吸收和代谢。大黄化学成分在体内的和体外代谢途径主要是葡萄糖醛酸化、硫酸酯化、甲基化等, 其代谢物主要来源于蒽醌类成分。

[关键词] 大黄; 药物代谢动力学; 葡萄糖醛酸化; 硫酸酯化; 甲基化; 蒽醌

[中图分类号] R969.1; R945; R284.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2016)10-0199-06

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2016100199

[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20160331.1451.020.html>

[网络出版时间] 2016-03-31 14:51

Research Progress of Pharmacokinetics and Metabolism of Chemical Compositions in Rhei Radix et Rhizoma

RONG Yue-ying¹, FENG Su-xiang², WU Chun-wei¹, LIU Dong-yun¹, WANG Shu-mei^{1*}

- (1. *Engineering Technology Research Center for Chinese Materia Medica Quality of Universities in Guangdong Province, Key Laboratory of Digital Quality Evaluation of Chinese Materia Medica, State Administration of Traditional Chinese Medicine (TCM), School of Chinese Materia Medica, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, China;*
2. *Collaborative Innovation Center for Respiratory Disease Diagnosis and Treatment & Chinese Medicine Research Development of Henan Province, Henan University of TCM, Zhengzhou 450046, China*)

[Abstract] Rhei Radix et Rhizoma is a widely used crude herb. Currently, pharmacokinetic and metabolism studies of chemical components in Rhei Radix et Rhizoma was focused on free anthraquinones. This paper focused on current reports of pharmacokinetic and metabolism studies of Rhei Radix et Rhizoma, and illuminated its characteristics of pharmacokinetic and metabolism. Based on related references, anthraquinones were absorbed rapidly, but eliminated slowly. However, its absorption and elimination was easily affected by formula compatibility and body status. According to reports on *in vivo* and *in vitro* metabolism of Rhei Radix et Rhizoma, its major metabolic pathway was glucuronidation, sulfation, methylation, etc. Besides, its metabolites was mainly derived from anthraquinones.

[Key words] Rhei Radix et Rhizoma; pharmacokinetics; glucuronidation; sulfation; methylation; anthraquinone

[收稿日期] 20150812(015)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81473413, 81274060)

[第一作者] 容悦莹, 在读硕士, 从事中药质量控制研究, E-mail: 1174648987@qq.com

[通讯作者] *王淑美, 博士, 教授, 从事中药质量控制和中药有效成分物质基础研究, Tel: 020-39352559, E-mail: shmwang@sina.com

大黄功效泻下攻积、清热泻火、凉血解毒、逐瘀通经、利湿退黄^[1],具有泻下^[2]、肾间质纤维化^[3]、抗癌^[4]、抗炎^[5-6]、抗氧化^[7-8]、抗脑损伤和保护神经细胞^[9-11]的生物活性。脑脉通在临床上用于治疗脑中风,具有抗脑损伤的作用^[12],大黄是复方脑脉通的君药。为更深入地探究大黄对脑中风疾病的起效物质(活性成分),同时为后期实验研究奠定基础,拟对近 10 年来大黄化学成分的药动学及其代谢研究进行归纳和总结。

目前,已从大黄中分离出了蒽苷、芪苷、鞣苷、有机酸和多糖等化学成分^[13]。蒽苷又分为蒽醌、蒽酮和蒽酚,但蒽酮和蒽酚在贮藏过程会逐渐氧化成蒽醌,故该类成分在贮藏多年的大黄饮片难以检出。大黄蒽醌主要以大黄素、芦荟大黄素、大黄酸、大黄素甲醚、大黄酚以及其单糖苷和双糖苷为代表性成分,此外还有双蒽核类,如番泻苷 A 和大黄蒽酮 A。芪苷是二苯乙烯的衍生物,如丹叶大黄素、土大黄苷(食用大黄苷)。萜苷,如尼泊尔羊蹄素(酸模素)。在结构上,鞣苷含有多元酚,如没食子酸、原儿茶酸(属于黄烷醇类)及其糖苷类成分。Zhang 等^[14]运用 UPLC-Q-TOF 对《中国药典》2010 年版收录的 3 种大黄化学成分检测,从 104 个共有峰中鉴定出 88 个成分(包括同分异构体),其中 24 个蒽醌类,18 个番泻苷,5 个芪类,8 个苯基丁酮葡萄糖苷类,16 个单宁类,6 个酰基葡萄糖苷,5 个萜类,5 个色酮类和 1 个其他成分。

1 大黄化学成分的药动学研究

1.1 应用的分析技术 目前,大黄化学成分药动学研究多集中于大黄酸、大黄素、芦荟大黄素、大黄酚和大黄素甲醚,主要采用液质联用^[15-16]、高效液相紫外检测器^[17-19]、高效液相荧光检测器^[20-21]等分析技术。

1.2 大黄蒽醌类成分的药动学特征 无论是单味大黄给药还是复方给药,大黄游离蒽醌类成分在体内吸收快,大多数在 1 h 左右达到最大血药浓度(C_{max}),但消除较慢。在 5 个游离蒽醌中,关于大黄素甲醚的药动学研究较少,部分报道指出该成分在体内的含量较低^[22]。Wu 等^[22]报道了对大鼠灌胃给予大黄提取液,检测大鼠血浆中 5 个大黄游离蒽醌,发现大黄酚和大黄素甲醚的浓度太低难以连续被检测到;芦荟大黄素和大黄酸在 1 h 内达到 C_{max} ,而大黄素达 C_{max} 需要的时间最长(2.44 h);根据蒽醌的药时曲线下面积(AUC_{0-t})和 C_{max} 由大到小排序为大黄酸 > 大黄素 > 大黄酚 > 大黄素甲醚 > 芦荟大

黄素。此外,大黄素、大黄酸和芦荟大黄素在给药后 24 h 可检测到。黄金秋等^[20]运用 HPLC-荧光法检测灌服栀子大黄汤后大鼠血浆中芦荟大黄素、大黄酸、大黄酚和大黄素甲醚,游离蒽醌在血浆中达到 C_{max} 所需的时间由短到长排序为大黄素甲醚 < 大黄酸 < 芦荟大黄素 < 大黄酚,大黄酚达到 C_{max} 需要 1.2 h;在 4 个游离蒽醌中,大黄素甲醚的 C_{max} 是最小,仅(0.028 ± 0.008) mg · L⁻¹;四者在血浆中的半衰期($t_{1/2}$)为 3 ~ 6 h。

1.2.1 药味配伍对大黄蒽醌药动学影响 大黄与部分药味配伍后,大黄游离蒽醌在机体的吸收呈减少趋势,且消除延缓;而与某些药味配伍后,其在体内吸收增加。韩刚等^[23]比较大鼠分别灌服大黄和大黄甘草汤后,大黄酸在大鼠体内的药动学变化。无论是大黄甘草汤组还是大黄组,大黄酸在均在 32 min 时血药浓度达最大值;大黄甘草汤组的 C_{max} 和 AUC 均比大黄单味药组的低,而且大黄配伍甘草后,大黄酸的清除率增大。吴斌等^[24]比较了大黄与配伍黄芩的大鼠体内有效成分的药时曲线差异。结果发现配伍后,大黄素、大黄酸的第 2 次吸收峰比单味大黄组早出现,而且大黄酸的血药浓度比单味大黄组高。李帆帆^[25]研究发现大黄与黄芩配伍后,大黄酸在内毒素大鼠体内吸收增加。

1.2.2 在不同机体状态下对大黄蒽醌药动学影响 大黄蒽醌吸收代谢还与动物的机体状况有关,但无明显规律。在病理状态下,机体对某些蒽醌吸收会增加而代谢延缓,但对其他蒽醌的吸收却减少。Dai 等^[26]研究正常家兔和血瘀证家兔灌胃给予祛瘀清热颗粒后,发现造模给药组大黄酸和大黄酚的吸收加快且增加。Feng 等^[27]研究表明大黄的 5 个游离蒽醌在正常组和模型组中都呈现吸收快而代谢慢的特征;大黄蒽醌在病理状态下吸收增加,代谢消除延缓。Zhu 等^[28]比较正常大鼠与胆汁阻塞性肝损伤大鼠灌服栀子大黄汤后大黄酸和大黄素的药代动力学变化,结果发现与正常组对比,模型组的大黄酸吸收显著减少;但大黄素在模型组大鼠中的吸收增加。

1.3 大黄复方中蒽醌药动学研究 探究大黄复方中大黄蒽醌药动学,诸多因素会影响其在体内的吸收代谢,如药味之间的配伍,其作用机制可能为①药味与大黄在煎煮中发生成分变化或者量的变化,而影响其药动学。王磊等^[29]研究发现胃肠安组方中枳壳与大黄配伍后,蒽醌类成分含量不同程度增加。②药味与大黄在体内相互作用,而改变其吸收和代

谢。③前两者共同作用。武琴园^[17]根据大承气汤中君、臣、佐、使进行分组,探究了大承气汤不同配伍对大黄蒽醌在大鼠体内的药动学影响。结果发现大黄配伍臣药芒硝后,芦荟大黄素吸收减少而消除延缓;佐使药厚朴和枳实可促进芦荟大黄素吸收;全方给药,与大黄+芒硝+厚朴组比较,芦荟大黄素达峰时间延迟。此外,大承气汤不同配伍对大黄酸、大黄酚、大黄素的药动学参数也有显著性影响。王文永等^[30]发现调胃承气汤中,大黄与甘草和芒硝配伍后,大黄酸在大鼠体内血药浓度降低。此外,对于大黄复方制剂,剂型等因素可能会影响其在体内的药动学。周彩虹等^[31]比较了三黄片与生药大黄提取物中大黄素在体内的药动学差异。结果发现与大黄组对比,大黄素在三黄片组大鼠体内吸收增加, t_{max} 增大,生物利用度提高。这可能是复方中其余成分和大黄素相互作用的结果,或是制剂工艺的影响。

2 大黄化学成分在体内的代谢研究

2.1 应用的分析手段 现阶段,关于大黄在机体的代谢研究主要借助高效液相质谱联用仪和高效液相色谱紫外检测仪。但仅借助紫外检测器对代谢物进行辨析是较困难且欠准确。郭辉等^[32]采用 HPLC 分析给予大黄附子汤后的大鼠血清,发现了 14 个代谢产物,并推断出代谢产物的来源,但难以对其进一步确认。由于目前对外源性代谢物的研究较少,而且代谢物是在原型入血成分的结构上发生改变,例如结合了葡萄糖醛酸或者硫酸酯,确定结合的位置还需要借助核磁共振(NMR)。

2.2 借助的信息技术 由于机体内源性成分的信号会掩盖含量较低的血中移行成分,致使无法从图谱中直观辨识出血中移行成分^[33],故需要借助数据处理软件。Wang 等^[34]对大鼠分别灌胃给予生大黄和酒制大黄汤剂并采集血清,采用 LC-IT-TOF-MS 对血样检测,运用代谢物结构分析软件 Met ID,以没食子酸,1,8-二羟基蒽醌,儿茶素,5-甲氧基鞣素和二萘酮为代表性成分作为模板,寻找血中移行成分。结果辨识出 16 个成分,其中 15 个成分是代谢物;大部分成分为蒽醌类,其代谢途径有葡萄糖醛酸化和硫酸酯化;儿茶素类的代谢途径有甲基化和葡萄糖醛酸化。目前,应用较多的代谢物分析的信息技术有①质量短缺过滤技术^[33](mass defect filter, MDF),该技术利用设定的质量短缺范围(质量短缺指的是化合物或离子的精确质量与整数质量之间的差值),将背景信号过滤,使目标化合物信号突显;②LC-MS 数据处理软件,如 MetaboLynx^[35];③主成

分分析^[33,36]是对给药组与空白组质谱数据进行比较,获取离散程度的得分图,选取对离散趋势贡献较大且在给药组出现的离子进行结构解析。

2.3 体内的代谢途径 大黄蒽醌类成分的代谢途径有葡萄糖醛酸化、硫酸酯化、甲基化、甲氧基化,其中以前两者为主。黄烷醇类(包括儿茶素)和没食子酸的代谢途径有甲基化、葡萄糖醛酸化和硫酸酯化。芪类的主要代谢途径有葡萄糖醛酸化、谷胱甘肽结合。Song 等^[37]采用 HPLC-DAD/MS² 分离鉴别大黄汤剂在大鼠血浆、胆汁和尿液中的代谢物,鉴别出 91 个成分,主要为蒽醌、没食子酸、表儿茶素、儿茶素的代谢物。结果表明蒽醌类成分的主要代谢途径是葡萄糖醛酸化和硫酸酯化;其余 3 类成分的代谢途径主要为甲基化、葡萄糖醛酸化和硫酸酯化。刘爽^[38]应用液质联用技术研究大黄体内成分,在血清、肾组织及尿液中分别鉴定了 3,5,18 个成分,肾组织和血清中找到的都是代谢物。蒽醌类成分的代谢途径主要是葡萄糖醛酸化,其次是甲基化、甲氧基化。儿茶素的代谢途径主要是甲基化和葡萄糖醛酸化。芪类成分的代谢途径主要是葡萄糖醛酸化,其次是与谷胱甘肽结合,还检测到发生两步代谢反应的产物——去甲基二氢丹叶大黄素葡萄糖醛酸苷。Zhu 等^[39]运用 UHPLC-Q-TOF-MS 在给药后的大鼠血浆中寻找栀子大黄汤的原型成分及其代谢物,结果来源于大黄的代谢物找到了 8 个,主要是大黄酸-O-葡萄糖醛酸苷、大黄酸-O-硫酸酯、大黄素-O-葡萄糖醛酸苷、大黄素-O-硫酸酯,说明蒽醌的代谢途径主要是葡萄糖醛酸化和硫酸酯化。

3 大黄化学成分在体外的代谢研究

目前,大黄化学成分的体外代谢研究主要利用肠道菌群与大黄提取物或大黄某单体化合物孵育,再利用液质联用技术对其检测并鉴定代谢物,大黄化学成分的体外代谢途径与体内基本相似。

3.1 在体外细胞和微粒体 在体外,大黄蒽醌与细胞或微粒体孵育后,生成的代谢物有甲基化代谢物、羟基化代谢物及葡萄糖醛酸苷。Koyama 等^[40]探究大黄素在 Raji 细胞中产生的代谢物,共鉴别出 5 个成分,分别为 8-O-甲基大黄素, ω -羟基大黄素,3-O-甲基- ω -羟基大黄素,大黄素甲醚和大黄酚。Wu 等^[41]研究发现在肝和肠道微粒体孵育下,大黄游离蒽醌的代谢途径主要是单葡萄糖醛酸化;除了大黄酸外,其他蒽醌的被取代位置较为明确,葡萄糖醛酸基优先取代位置为 β -OH,其次是 α -OH,再是 β -醇基。

3.2 在肠道菌群 利用肠道菌群探究大黄化学成分体外代谢,发现大黄蒽醌产生的代谢物是较主要的成分。结合蒽醌的代谢路径主要是先水解,后加氢和(或)乙酰化;而游离蒽醌是羟基化。Song 等^[42]利用大鼠肠道菌群研究大黄提取液的代谢,发现 14 个成分被转化,有芦荟大黄素苷、大黄素苷、大黄酚苷、大黄素甲醚苷及相应的游离蒽醌。这表明结合蒽醌的主要代谢路径为糖苷键水解,紧接着是蒽醌上加氢和(或)乙酰化。宋瑞等^[43]比较大黄的 4 种炮制品饮片水提液在体外肠道菌群中转化情况,结果发现蒽醌类化合物在众多类成分中占有优势,在 17 个代谢物中有 12 个成分是由蒽醌转化而来的。此外,随着孵育时间增加,对于不同炮制品的同一成分,其代谢转化趋势是不尽相同的。Song 等^[44]利用 HPLC-ESI-MS/MS 对大黄的体外代谢物进行结构解析,找了 6 个代谢物,分别是 3 个单羟基化的代谢物 ω -羟基大黄素,2-羟基大黄素和 4-羟基大黄素及 3 个其他代谢物。

4 总结与展望

目前对大黄化学成分的药动学与代谢物研究主要集中于蒽醌,而关于大黄中其他成分的研究较少。有文献报道了大黄酚苷在大鼠体内药代动力学^[17]。但也有大量文献报道指出在体内未检测到蒽醌苷类成分^[22,45]。说明在体内能否检测到蒽醌苷类成分存在较大争议,需要进一步追踪蒽醌苷类成分在服用后如何被吸收进入体内。诸多因素会影响大黄蒽醌的体内药动学过程,目前研究较多的药味配伍。但究竟是在药味煎煮过程中,还是在体内药物相互作用,或是二者共同作用,还有待发掘。当前鉴定大黄体内的代谢物较为困难。因药物进入机体后,可能会刺激机体产生内源性成分,仅比较空白组与给药组的差异,难以判断新成分(空白组没有)的来源,需要利用同位素对相关成分追踪确认。该综述将为大黄化学成分的临床应用提供理论依据,并为其后期研究提供参考。

[参考文献]

[1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典[S]. 一部. 北京:中国医药科技出版社,2010:22-23.
[2] 李燕,隋峰,刘亮亮,等. 大黄各炮制品提取物泻下作用的比较研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2011,17(17):151-154.
[3] Xiang Z, Sun H, Cai X, et al. The study on the material basis and the mechanism for anti-renal interstitial fibrosis efficacy of rhubarb through integration of metabonomics and network pharmacology [J]. Mol

Biosyst, 2015, 11(4):1067-1078.
[4] Hong J Y, Chung H J, Bae S Y, et al. Induction of cell cycle arrest and apoptosis by physcion, an anthraquinone isolated from rhubarb (rhizomes of *Rheum tanguticum*), in MDA-MB-231 human breast cancer cells [J]. J Cancer Prev, 2014, 19(4):273-278.
[5] Lee W, Ku S K, Lee D, et al. Emodin-6-O- β -D-glucoside inhibits high-glucose-induced vascular inflammation[J]. Inflammation, 2014, 37(2):306-313.
[6] Cuellar M J, Giner R M, Recio M C, et al. Topical anti-inflammatory activity of some Asian medicinal plants used in dermatological disorders [J]. Fitoterapia, 2001, 72(3):221-229.
[7] Tan L, Geng D D, Hu F Z, et al. Rapid identification and quantification of natural antioxidants in the seeds of rhubarb from different habitats in China using accelerated solvent extraction and HPLC-DAD-ESI-MSⁿ-DPPH assay [J]. J Chromatogr Sci, 2016, 54(1):48-57.
[8] Iizuka A, Iijima O T, Kondo K, et al. Evaluation of Rhubarb using antioxidative activity as an index of pharmacological usefulness [J]. J Ethnopharmacol, 2004, 91(1):89-94.
[9] Lu K, Zhang C, Wu W, et al. Rhubarb extract has a protective role against radiation-induced brain injury and neuronal cell apoptosis [J]. Mol Med Rep, 2015, 12(2):2689-2694.
[10] Zhang N, Zhang X, Liu X X, et al. Chrysophanol inhibits NALP3 inflammasome activation and ameliorates cerebral ischemia/reperfusion in mice [J]. Mediat Inflamm, 2014, doi:10.1155/2014/370530.
[11] 王树,张海红,薛贵平. 大黄素对脑缺血-再灌注小鼠探索认知功能的改善作用[J]. 神经药理学报, 2013, 3(4):8-13.
[12] 任小巧,李建生,封银曼,等. 脑脉通对老龄大鼠脑缺血/再灌注损伤脑保护作用的研究[J]. 中国中药杂志, 2004, 29(1):67-70.
[13] 焦东海,杜上鉴. 大黄研究[M]. 上海:上海科学技术出版社,2000:291.
[14] Zhang L, Liu H Y, Qin L L, et al. Global chemical profiling based quality evaluation approach of rhubarb using ultra performance liquid chromatography with tandem quadrupole time-of-flight mass spectrometry [J]. J Sep Sci, 2015, 38(3):511-522.
[15] 桂蜀华,祝晨霞,梁远园,等. 不同工艺大黄提取物在大鼠体内的药动学研究 [J]. 中草药, 2005, 36(5):687-689.
[16] 申峰云,魏惠珍,孙勇兵,等. UPLC-MS/MS 同时测定大承气汤大鼠血浆中 9 种活性成分的含量 [J]. 中国中药杂志, 2014, 39(12):2345-2350.
[17] 武琴园. 大黄蒽醌类成分大鼠体内药代动力学研究 [D]. 兰州:兰州大学,2010.
[18] 翟冠钰. 甘草与 大黄配伍主要化学成分在体外及体

- 内相互作用研究[D]. 唐山:华北煤炭医学院,2010.
- [19] 缪舒益. 大黄游离蒽醌的肠吸收动力学研究[D]. 成都:成都中医药大学,2009.
- [20] 黄金秋,严雪梅,冯芳. HPLC-荧光法测定大鼠血浆中4种蒽醌类成分及其药代动力学研究[J]. 中国中药杂志,2014,39(19):3850-3854.
- [21] 张锦雯,王广基,孙建国,等. HPLC-荧光检测法测定大鼠血浆中大黄酸的浓度及其药代动力学[J]. 中国天然药物,2005,3(4):238-241.
- [22] Wu W J, Yan R, Yao M C, et al. Pharmacokinetics of anthraquinones in rat plasma after oral administration of a rhubarb extract [J]. Biomed Chromatogr, 2014, 28(4):564-572.
- [23] 韩刚,康欣,翟冠钰,等. 甘草与大黄配伍对大黄酸在大鼠体内药动学的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2010,16(9):72-74.
- [24] 吴斌,刘爽,孙兆林,等. 大鼠口服大黄、黄芩及其配伍后的血液和尿液成分分析[J]. 世界科学技术—中医药现代化,2010,12(4):652-656.
- [25] 李帆帆. 大黄黄芩配伍前后对胆碱能抗炎通路的作用及药物动力学差异性研究[D]. 成都:成都中医药大学,2013.
- [26] Dai X Y, Yan Y L, Wu Q F, et al. Comparative pharmacokinetics of rhein and chrysophanol after oral administration of Quyu Qingre granules in normal and acute blood stasis rabbits [J]. J Ethnopharmacol, 2014, 153(2):338-343.
- [27] Feng S X, Li J S, Qu L B, et al. Comparative pharmacokinetics of five rhubarb anthraquinones in normal and thrombotic focal cerebral ischemia-induced rats [J]. Phytother Res, 2013, 27(10):1489-1494.
- [28] Zhu H, Bi K, Han F, et al. Simultaneous determination of two iridoid glycosides, two anthraquinones and four flavonoid glycosides of Zhi-Zi-Da-Huang decoction in rat plasma by UFLC-MS/MS; application to a comparative pharmacokinetic study in normal and cholestatic liver injury rats [J]. J Chromatogr B, 2014, 960:116-125.
- [29] 王磊,张静泽,高文远,等. 胃肠安丸组方中枳壳大黄配伍的化学成分研究[J]. 中成药,2012,34(10):1949-1954.
- [30] 王文永,刘莉,刘东新,等. 调胃承气汤中大黄酸在大鼠体内的药动学研究[J]. 中药药理与临床,2011,27(5):8-10.
- [31] 周彩虹,姚永中,张毕奎,等. 三黄片及大黄中大黄素大鼠体内药动学研究[J]. 实用预防医学,2010,17(6):1193-1195.
- [32] 郭辉,刘晓,蔡皓,等. 大黄附子汤血清药物化学初步研究[J]. 中草药,2013,44(5):528-531.
- [33] 王喜军. 中药血清药物化学[M]. 北京:科学出版社,2010:59.
- [34] Wang M, Fu J, Lv M, et al. Effect of wine processing and acute blood stasis on the serum pharmacology of rhubarb: a possible explanation for processing mechanism [J]. J Sep Sci, 2014, 37(18):2499-2503.
- [35] Du L Y, Qian D W, Shang E X, et al. UPLC-Q-TOF/MS-based screening and identification of the main flavonoids and their metabolites in rat bile, urine and feces after oral administration of *Scutellaria baicalensis* extract [J]. J Ethnopharmacol, 2015, 169, 156-162.
- [36] Zhang A, Zou D, Yan G, et al. Identification and characterization of the chemical constituents of Simiao Wan by ultra high performance liquid chromatography with mass spectrometry coupled to an automated multiple data processing method [J]. J Sep Sci, 2014, 37(14):1742-1747.
- [37] Song R, Xu L, Xu F, et al. *In vivo* metabolism study of rhubarb decoction in rat using high-performance liquid chromatography with UV photodiode-array and mass-spectrometric detection; a strategy for systematic analysis of metabolites from traditional Chinese medicines in biological samples [J]. J Chromatogr A, 2010, 1217(45):7144-7152.
- [38] 刘爽. 液质联用技术应用中药大黄、黄芩和黄蜀葵体内成分的研究[D]. 哈尔滨:哈尔滨商业大学,2011.
- [39] Zhu H, Bi K, Han F, et al. Identification of the absorbed components and metabolites of Zhi-Zi-Da-Huang decoction in rat plasma by ultra-high performance liquid chromatography coupled with quadrupole-time-of-flight mass spectrometry [J]. J Pharm Biomed Anal, 2015, 111:277-287.
- [40] Koyama J, Takeuchi A, Morita I, et al. Characterization of emodin metabolites in Raji cells by LC-APCI-MS/MS [J]. Bioorg Med Chem, 2009, 17(21):7493-7499.
- [41] Wu W, Hu N, Zhang Q, et al. *In vitro* glucuronidation of five rhubarb anthraquinones by intestinal and liver microsomes from humans and rats [J]. Chem Biol Interact, 2014, 219:18-27.
- [42] Song R, Xu L, Xu F, et al. Metabolic analysis of rhubarb extract by rat intestinal bacteria using liquid chromatography-tandem mass spectrometry [J]. Biomed Chromatogr, 2011, 25(3):417-426.
- [43] 宋瑞,田媛,张尊建. 大黄4种饮片水提液体外肠道菌群转化比较研究[J]. 中国中药杂志,2012,37(12):1755-1760.
- [44] Song R, Xu F, Zhang Z, et al. Structural elucidation of *in vitro* metabolites of emodin by liquid chromatography-tandem mass spectrometry [J]. Biomed Chromatogr, 2008, 22(11):1230-1236.
- [45] Shia C S, Juang S H, Tsai S Y, et al. Metabolism and pharmacokinetics of anthraquinones in *Rheum palmatum* in rats and *ex vivo* antioxidant activity [J]. Planta Med, 2009, 75(13):1386-1392.

[责任编辑 刘德文]

藏族药治疗消化性溃疡的研究进展

胡婷婷, 代良萍, 彭成, 董艳红, 谢晓芳, 饶朝龙*

(成都中医药大学药学院, 四川省中药资源系统研究与开发利用重点实验室
——省部共建国家重点实验室培育基地, 成都 611137)

[摘要] 消化性溃疡是常见的慢性消化系统疾病,因其明显影响患者生活质量且具有癌变性而备受关注。藏族药不仅是我国藏区居民防病治病的重要药,也是中国民族医药中不可或缺的一部分。随着人们对藏族药了解的增加,关于藏族药治疗消化性溃疡的研究报道也越来越多,为了进一步研究藏族药治疗消化性溃疡的作用,通过文献整理、药理研究和临床应用3个方面总结藏族药治疗消化性溃疡的特点,显示藏族药治疗消化性溃疡具有悠久的历史。藏族药在现代临床上可以单味药或复方使用,可单独使用或与中药、化学药物联合用药,其作用机制主要是抑制胃酸分泌、保护胃黏膜、抗应激和抗氧化损伤等,研究藏族药治疗消化性溃疡的药理作用和临床应用可为其在临床上的进一步开发和使用提供更充足的理论依据。

[关键词] 藏族药; 消化性溃疡; 药理研究; 临床应用

[中图分类号] R656.6+2;R287;R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2016)10-0204-05

[doi] 10.13422/j.cnki.sjfx.2016100204

[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20160331.1453.022.html>

[网络出版时间] 2016-03-31 14:53

Research Progress of Tibetan Medicine on Treatment of Peptic Ulcer

HU Ting-ting, DAI Liang-ping, PENG Cheng, DONG Yan-hong, XIE Xiao-fang, RAO Chao-long*

(Key Laboratory of Systematic Research, Development and Utilization of Chinese Medicine Resources in Sichuan Province, Key Laboratory Breeding Base of Co-founded by Sichuan Province and Ministry of Science and Technology, Pharmacy College, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611137, China)

[Abstract] Peptic ulcer, which has been concerned as its ability of carcinogenesis and reducing patient's quality of life, is a high incidence chronic diseases of the digestive system. Tibetan medicine as main tool of aborigines to heal diseases, is an integral part of medicine and pharmacy of Chinese minorities. With increased understanding of Tibetan medicine, more and more researches reported on Tibetan medicine treatment of peptic ulcer. Tibetan medicine has been revealed to have a long history on dealing with peptic ulcer by concluding its characteristic on treating peptic ulcer by literary records, clinical usage and pharmacological mechanism study. Modern clinical shows that Tibetan medicine can be used as a single medicine or compound, as well as alone or combination therapy with traditional Chinese herb and western medicine. Besides, inhibition of gastric acid secretion, gastric mucosaprotection, anti-stress and anti-oxidative damage has been confirmed as the main ways of Tibetan medicine on peptic ulcer treatment. Research on pharmacological effects and clinical applications of Tibetan medicine may provide adequate theory for its further development and clinical application.

[Key words] Tibetan medicine; peptic ulcer; pharmacological research; clinical application

[收稿日期] 20150723(019)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(J1310034)

[第一作者] 胡婷婷, 硕士, 从事中药药理研究, E-mail:459605074@qq.com

[通讯作者] * 饶朝龙, 博士, 教授, 硕士生导师, 从事中药毒理与食品毒理研究, E-mail:184950883@qq.com