

· 药物代谢 ·

附子总生物碱在阳虚便秘模型大鼠体内的整合药动学分析

李燕, 彦培傲, 赵梦杰, 袁岸, 龚小红, 赵梦君, 李芸霞*, 彭成*

(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] **目的:**研究大黄蒽醌类成分与附子总生物碱组分配伍灌胃后,附子总生物碱在阳虚便秘模型大鼠体内的整合药动学特征。**方法:**将大鼠分正常组和便秘组,后者依次灌胃附子总生物碱($19.2 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)和大黄蒽醌类成分($38.4 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$),采用UHPLC-Q/TOF-MS测定7种成分(乌头碱、新乌头碱、次乌头碱、苯甲酰乌头原碱、苯甲酰新乌头原碱、苯甲酰次乌头原碱、乌头原碱)在不同时间点的血药浓度,流动相乙腈-0.1%甲酸水溶液梯度洗脱,流速 $0.25 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$,检测波长 $200 \sim 400 \text{ nm}$,电喷雾离子化源,正离子模式检测,绘制药-时曲线,计算整合药动学参数。**结果:**与正常组比较,便秘组乌头碱、次乌头碱、苯甲酰乌头原碱、苯甲酰新乌头原碱、苯甲酰次乌头原碱和乌头原碱的整合药动学参数药峰浓度(C_{max})和药-时曲线下面积($\text{AUC}_{0-\infty}$)升高,代谢加快;新乌头碱的 $\text{AUC}_{0-\infty}$ 与正常大鼠相近,半衰期($t_{1/2}$)延长,其在正常大鼠体内代谢更快。**结论:**附子总生物碱整合药动学数据仍具有明显的药动学过程特征,且与7种生物碱类成分各自的药动学特征基本一致,可表达上述生物碱类成分整体的药代动力学行为。

[关键词] 附子总生物碱; 大黄蒽醌; 组分配伍; 阳虚便秘; 整合药动学; 盐酸维拉帕米; 乌头碱

[中图分类号] R969.1;R945;R284.1;C37 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2017)01-0079-06

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2017010079

[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20161027.1443.012.html>

[网络出版时间] 2016-10-27 14:43

In vivo Integrated Pharmacokinetics of Total Alkaloids from Aconiti Lateralis Radix Praeparata in Rats with Constipation Due to Insufficiency of Spleen-Yang and Kidney-Yang

LI Yan, YAN Pei-ao, ZHAO Meng-jie, YUAN An, GONG Xiao-hong,
ZHAO Meng-jun, LI Yun-xia*, PENG Cheng*

(Pharmacy College, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, 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, Chengdu 611137, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate *in vivo* integrated pharmacokinetic characteristics of total alkaloids from Aconiti Lateralis Radix Praeparata in rats with constipation due to insufficiency of spleen-Yang and kidney-Yang after compatibility with anthraquinones from Rhei Radix et Rhizoma. **Method:** Rats were equally divided into the normal group and the constipation group. Extracts including $19.2 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ of total alkaloids from Aconiti

[收稿日期] 20160323(001)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81373943,81573583);四川省杰出青年基金项目(2013JQ0018);四川省科技厅省青年科技创新研究团队专项(2014TD0007,2015TD0028)

[第一作者] 李燕,在读博士,从事中药物物质基础以及药动学研究,Tel:15928979634,E-mail:993603736@qq.com

[通讯作者] *李芸霞,博士,研究员,从事中药药效物质基础及其作用、配伍机制研究研究,Tel:13699021135,E-mail:lyxedutem@126.com;

*彭成,博士,研究员,从事疾病动物模型与中药复方研究,Tel:028-61800018,E-mail:pengchengchengdu@126.com

Lateralis Radix Praeparata and $38.4 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ of anthraquinones from Rhei Radix et Rhizoma were given to the constipation group, respectively. UHPLC-Q/TOF-MS was established to determine plasma concentration of seven ingredients at different time points, several concentration-time curves were drawn and pharmacokinetic parameters were calculated and integrated. **Result:** In addition to mesaconitine, the maximum plasma concentration (C_{\max}) and the area under the plasma concentration-time curve in all time points ($\text{AUC}_{0-\infty}$) of six alkaloids (aconitine, hyaconitine, benzoyleaconitine, benzoylmesaconine, benzoylhyaconitine and aconine) were higher, and the metabolism was faster in the constipation group than these in the normal group. Compared with the constipation group, the metabolism of mesaconitine in the normal group was faster, because its $t_{1/2}$ was shorter, but its $\text{AUC}_{0-\infty}$ was similar to each other. **Conclusion:** At the same time, integrated pharmacokinetic characteristics of total alkaloids in Aconiti Lateralis Radix Praeparata are basically consistent with these of seven alkaloids, it can represent the integrated pharmacokinetic behavior of the above alkaloids.

[Key words] total alkaloids in Aconiti Lateralis Radix Praeparata; anthraquinones in Rhei Radix et Rhizoma; compatibility of component; constipation due to insufficiency of spleen-Yang and kidney-Yang; integrated pharmacokinetics; verapamil hydrochloride; aconitine

附子有“回阳救逆第一品”之称,与大黄、人参、熟地黄并称为“中药四维”,是临床常用的中药之一^[1]。大黄附子汤源自《金匮要略》,具有温阳止痛、通腑化瘀的功效,由大黄、附子、细辛组成,大黄和附子是该方的主药,方中大黄性苦寒,可荡涤肠胃、推陈出新、通利水谷;附子性温热,散寒止痛、温运脾胃^[2-4]。大黄附子汤也是《伤寒杂病论》中辨治寒结证的重要基础代表方,主治胁下偏痛、发热、其脉紧弦,临床常用于治疗阳虚便秘^[5]。疾病模型会影响药动学,不同疾病状态下,体内的药动学呈现不一致。现代有较多关于附子药代动力学的研究报道^[6-7],但关于不同疾病状态下附子总生物碱的体内药动学过程却未见报道。大黄-附子为中医临床应用的常用药对,实验室前期进行了该药对治疗大鼠阳虚便秘的研究,证实在治疗大鼠阳虚便秘时,附子总生物碱为附子的主要有效组分,大黄总蒽醌为大黄的主要有效组分;并开发大黄附子汤的有效组分作为创新药物,但并未深入探讨有效组分在大鼠体内的药动学过程。本实验拟考察大黄蒽醌类成分和附子总生物碱配伍给药后,7种主要指标性成分(乌头碱、新乌头碱、次乌头碱、苯甲酰乌头原碱、苯甲酰新乌头原碱、苯甲酰次乌头原碱、乌头原碱)在正常和阳虚便秘病理状态大鼠体内的药动学过程,并进行整合药动学研究,为大黄附子汤的剂型改进和新药开发提供实验依据。

1 材料

ACQUITY™型超高效液相色谱-SYNAPT G2型四极杆飞行时间质谱(UHPLC-Q/TOF-MS,美国 Waters 公司),BP-211D型电子天平(德国 Sartorius

公司),Vortex-Genie 2型涡旋振荡器(美国 Scientific Industries 公司),MD200-1型氮气吹扫仪(杭州奥盛仪器有限公司),Allegra X-30R型多功能台式离心机(美国 Beckman Coulter 公司)。

附子采自四川省江油市附子基地,大黄购自成都市荷花池中药材市场,经成都中医药大学药学院裴瑾教授鉴定,均符合 2015 年版《中国药典》的要求;附子总生物碱(成都克洛玛生物科技有限公司,批号 140225),大黄总蒽醌(四川什邡华康药物原料厂,批号 20121115),乌头碱、新乌头碱、次乌头碱、苯甲酰乌头原碱、苯甲酰新乌头原碱、苯甲酰次乌头原碱、乌头原碱对照品(成都曼斯特生物科技有限公司,批号分别为 MUST-13012802, MUST-13012207, MUST-13011706, MUST-13052305, MUST-13032801, MUST-13052301, MUST-13051501),盐酸维拉帕米(内标,中国食品药品检定研究院,批号 10223-0102),山西白醋(山西老陈醋集团有限公司,总酸度 $\geq 35 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$,批号 QS140703026057),粉状活性炭(重庆东试化工有限公司,批号 2013008),甲酸、乙腈为色谱纯,其他试剂均为分析纯。

SD 大鼠,清洁级,体重(200 ± 20) g,雌雄各半,由成都中医药大学动物中心提供,合格证号 SYXX(川)2008-049,检疫后用。动物实验环境为成都中医药大学国家中医药管理局中药药理科研三级实验室(TCM-2009-315)。大鼠适应性饲养 1 周,实验前禁食不禁水。

2 方法

2.1 检测条件 ACQUITY UPLC BEH C_{18} 色谱柱($2.1 \text{ mm} \times 50 \text{ mm}, 1.7 \mu\text{m}$),流动相乙腈(A)-0.1%

甲酸水溶液 (B) 梯度洗脱 (0 ~ 2 min, 20% A; 2 ~ 6 min, 20% ~ 30% A; 6 ~ 12 min, 30% ~ 45% A; 12 ~ 13 min, 45% ~ 20% A; 13 ~ 15 min, 20% A), 流速 0.25 mL·min⁻¹, 进样量 5 μL, 分析时间 15 min, 柱温 40 °C, 二极管阵列检测器, 检测波长 200 ~ 400 nm。电喷雾离子化源 (ESI), 正离子模式检测, 扫描时间 0.2 s, 毛细管电压 2.96 kV, 去溶剂温度 400 °C, 锥孔电压 54 V, 萃取锥孔电压 5 V, 离子源温度 120 °C, 脱溶剂气温度 400 °C, 锥气体流速 50 L·h⁻¹, 去溶剂气体流速 700 L·h⁻¹, 定量检测离子乌头碱 *m/z* 646.73, 新乌头碱 *m/z* 632.71, 次乌头碱 *m/z* 615.30, 苯甲酰乌头原碱 *m/z* 604.70, 苯甲酰新乌头原碱 *m/z* 590.67, 苯甲酰次乌头原碱 *m/z* 574.29, 乌头原碱 *m/z* 500.60, 内标 *m/z* 455.40。

2.2 造模及给药 取健康合格的 SD 大鼠 12 只, 雌雄各半, 适应环境后, 随机等分为正常组和便秘组。便秘组第 1 天按 20 mL·kg⁻¹ 灌胃山西白醋, 从第 2 天起按 15 mL·kg⁻¹ 灌胃给予, 连续 9 d, 并于第 7 天起灌胃给予白醋造模的同时按 25 mL·kg⁻¹ 分 2 次灌胃给予 20% 活性炭冰水 (0 °C), 连续 3 d, 灌胃

给予造模药液, 每次间隔时间 4 h^[5]。正常组灌胃等量生理盐水。待造模成功后, 便秘组大鼠依次按 19.2 mg·kg⁻¹ 灌胃附子总生物碱和按 38.4 mg·kg⁻¹ 灌胃大黄蒽醌, 在给药后 0, 5, 10, 20, 30, 40, 60, 120, 180, 300, 420, 540, 720, 1 440 min 时间点眼眶内眦静脉取血 0.25 mL, 于 4 °C, 3 500 r·min⁻¹ 离心 10 min, 分离血浆, 保存, 待测。正常组灌胃等量药物, 与便秘组同法处理。采用 UHPLC-Q/TOF-MS 测定血药浓度, 绘制药-时曲线; 采用 WinNonlin 6.3 软件计算药动力学参数。

3 结果

3.1 药动力学研究

3.1.1 乌头碱、新乌头碱和次乌头碱的药动力学参数变化 见表 1。与正常组比较, 便秘组的乌头碱、新乌头碱和次乌头碱的药峰浓度 (*C*_{max}) 明显增加, 次乌头碱的药-时曲线下面积 (*AUC*_{0-∞}) 明显增加, 差异有统计学意义。乌头碱和次乌头碱在便秘大鼠体内的吸收量增加、代谢加快; 新乌头碱在正常大鼠体内的吸收量与便秘大鼠相似, 但半衰期 (*t*_{1/2}) 缩短, 表明正常大鼠的代谢快。药-时曲线见图 1。

表 1 附子总生物碱和大黄蒽醌配伍对正常和便秘大鼠灌胃后乌头碱、新乌头碱和次乌头碱的药动力学参数 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

Table 1 Pharmacokinetic parameters of aconitine, mesaconitine and hypaconitine after oral administration of total alkaloids from Aconiti Lateralis Radix Praeparata and anthraquinones from Rhei Radix et Rhizoma in normal and constipated rats ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

参数/单位	乌头碱		新乌头碱		次乌头碱	
	正常组	便秘组	正常组	便秘组	正常组	便秘组
<i>C</i> _{max} /μg·L ⁻¹	5.50 ± 0.40	8.29 ± 0.86 ¹⁾	12.25 ± 1.78	20.13 ± 2.37 ¹⁾	30.05 ± 4.19	46.00 ± 6.21 ¹⁾
<i>AUC</i> _{0-∞} /min·μg·L ⁻¹	56.34 ± 7.43	56.87 ± 9.66	80.34 ± 10.79	77.62 ± 8.71	155.46 ± 27.53	218.11 ± 24.13 ¹⁾
<i>V</i> _z /F/L	7.67 ± 0.83	5.57 ± 0.78	45.90 ± 6.29	41.37 ± 7.38	44.58 ± 12.47	32.38 ± 8.27
CL/F/mL·h ⁻¹	114.21 ± 46.83	241.60 ± 56.77	991.74 ± 231.65	417.97 ± 126.01	666.79 ± 116.55	1 016.39 ± 152.87
<i>t</i> _{1/2} /h	11.08 ± 0.37	9.58 ± 0.71	9.98 ± 0.72	10.36 ± 0.14	9.94 ± 0.96	9.55 ± 0.21

注: *T*_{max} 均为 0.67 h; 与正常组比较¹⁾ *P* < 0.05 (表 3 同)。

3.1.2 苯甲酰乌头原碱、苯甲酰新乌头原碱、苯甲酰次乌头原碱和乌头原碱的药动力学参数变化 见表 2。与正常组比较, 便秘组的 4 种指标性成分的 *C*_{max}, *AUC*_{0-∞} 明显增加, 差异有统计学意义 (*P* < 0.05, *P* < 0.01)。苯甲酰乌头原碱、苯甲酰新乌头原碱和苯甲酰次乌头原碱在便秘大鼠体内的吸收量增加、代谢加快; 乌头原碱在便秘大鼠体内的吸收量明显增加 (*P* < 0.01), 但 *t*_{1/2} 略高于正常大鼠, 可能是由便秘大鼠吸收量增加引起的, 表明便秘大鼠的代谢快。药-时曲线见图 2。

3.2 整合 PK 模型的建立和分析 将 7 个成分的血药浓度和时间数据导入 SPSS 19.0 中进行 Kaiser-

Meyer-Olkin (KMO) 和 Barlett 检验, 观察各成分数据之间的相关性。并以 KMO 检验值 > 0.7 和 Barlett 检验值 < 0.05 为标准, 表明各成分之间具有强相关性。采用数据降维的方法。采集 *p* 维随机向量 $x = (x_1, x_2, \dots, x_p)^T$, *n* 个样品 $x_i = (x_{i1}, x_{i2}, \dots, x_{ip})^T, i = 1, 2, \dots, n, n > p, T$ 表示正交阵, 构造样本阵, 对样本阵元进行标准化变换, 得标准化阵 *Z*。对标准化阵 *Z* 求相关系数矩阵, 求出 Σ 的特征值 λ_i 及相应的正交化单位特征向量 *b_i*。解样本相关矩阵 *R* 的特征方程 $|R - \lambda I_p| = 0$ 得 *p* 个特征根, 式中 *I* 表示单位矩阵, 确定主成分, 按 $\frac{\sum_{j=1}^m \lambda_j}{\sum_{j=1}^p \lambda_j} \geq 0.85$ 确定 2 个特征值

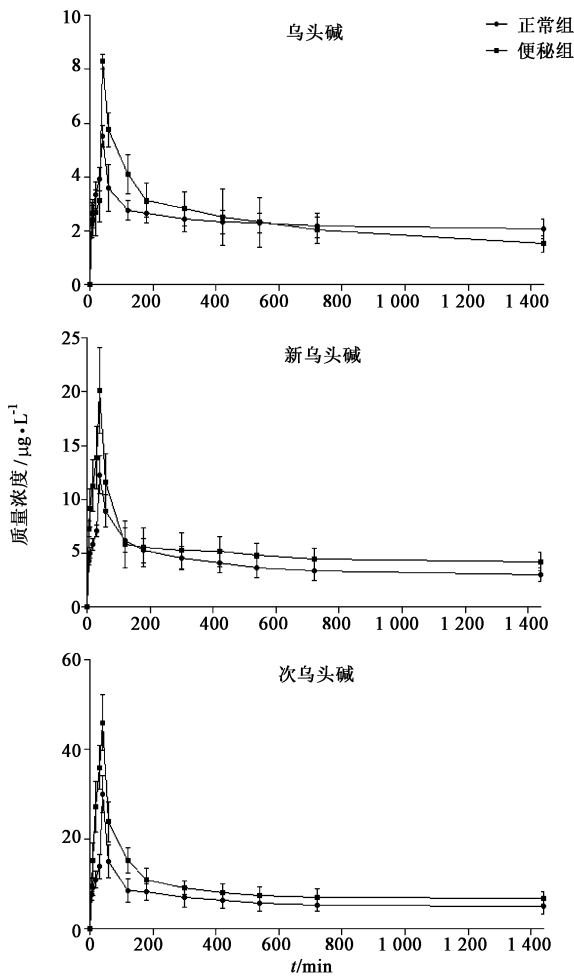


图 1 附子总生物碱和大黄蒽醌配伍对正常和便秘大鼠灌胃后乌头碱、新乌头碱和次乌头碱的药-时曲线 ($\bar{x} \pm s, n=6$)

Fig. 1 Mean plasma concentration-time profiles of aconitine, mesaconitine and hyaconitine after oral administration of total alkaloids from *Aconiti Lateralis Radix Praeparata* and anthraquinones from *Rhei Radix et Rhizoma* in normal and constipated rats ($\bar{x} \pm s, n=6$)

λ_1 和 λ_2 , 使信息的利用率 $> 85\%$, 解方程组 $Rb = \lambda_j b$ 得单位特征向量 α_1 和 α_2 。将标准化后的指标变量转换为主成分。

$$U_{ij} = z_i^T b_j, j = 1, 2, \dots, m$$

$$Z_{ij} = \frac{x_{ij} - \bar{x}_j}{s_j}, i = 1, 2, \dots, n; j = 1, 2, \dots, p$$

$$\bar{x}_j = \frac{\sum_{i=1}^n x_{ij}}{n}, s_j^2 = \frac{\sum_{i=1}^n (x_{ij} - \bar{x}_j)^2}{n-1}$$

$$R = [r_{ij}]_p \times p = \frac{Z^T Z}{n-1}$$

$$r_{ij} = \frac{\sum z_{kj} \cdot z_{ki}}{n-1}, i, j = 1, 2, \dots, p$$

取 U_1 称为第一主成分, U_2 称为第二主成分, 对 2 个主成分进行加权求和, 得最终评价值, 权数为

每个主成分的方差贡献率。将最终评价值作为整合药动学数值, 采用 WinNonlin 6.3 软件计算药动学参数。主成分分析结果显示各成分之间具有强相关性, 经上述数据处理过程, 得整合药动学参数, 见表 3, 整合药-时曲线见图 3。结果与正常组比较, 便秘组的整合的 C_{max} 和 $AUC_{0-\infty}$ 明显增加, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。7 种指标性成分整合的附子总生物碱在便秘大鼠体内的吸收量增加、代谢加快。经整合后的数据仍具有明显的药动学特征, 且与各单一成分的药代动力学行为基本一致。

4 讨论

中药的药效作用是多组分、多靶点的综合效应结果, 某一成分或多成分的孤立药动学特性不能用于表征中药的整体药动学特性, 而整合药动学更能从整体上表征中药药动学行为^[8]。李晓宇等^[9]以三七总皂苷为模型药物, 探讨了中药多组分整合药代动力学的研究方法, 结果显示整合药动学研究模型符合经典药代动力学模型特征, 所获得的整合药动学参数能够最大程度地表征中药的整体处置规律。严云良等^[10]运用总量统计矩分析法获取祛瘀清热颗粒中大黄酸与大黄酚在家兔体内的整体药动学特征, 结果表明总量统计矩可整合 2 个有效成分的药代动力学参数, 能表达该方中这 2 个有效成分整体的药代动力学行为。提示整合药代动力学的研究方法是可行性的。

目前, 大黄附子汤的药动学研究主要局限于考察单个成分的动力学特征, 阳虚便秘状态下的多成分整合药动学研究未见报道。本研究采用整合药动学模型表征附子总生物碱在阳虚便秘大鼠体内的整体药动学规律^[11-12]。结果与正常大鼠相比, 附子总生物碱和大黄蒽醌配伍灌胃后附子总生物碱的 7 种指标性成分在阳虚便秘大鼠体内的总入血量更大、代谢更快, 说明附子总生物碱在阳虚便秘大鼠体内的吸收量增加、代谢加快、生物利用度增加。提示阳虚便秘的疾病状态会影响附子总生物碱在大鼠体内的药动学过程。通过主成分分析, 还发现双酯型生物碱(乌头碱、新乌头碱、次乌头碱)的权重系数小, 醇胺型生物碱(乌头原碱)的权重系数更小, 单酯型生物碱(苯甲酰乌头原碱、苯甲酰新乌头原碱、苯甲酰次乌头原碱)的权重系数较大, 说明单酯型生物碱的贡献率最大, 单酯型生物碱可能是附子总生物碱中最主要的活性成分, 但还需进一步研究证实。

综上所述, 附子总生物碱整合药动学数据仍具有明显的药动学过程特征, 且与单一生物碱成分的

表 2 附子总生物碱和大黄蒽醌配伍对正常和便秘大鼠灌胃后苯甲酰乌头原碱、苯甲酰新乌头原碱、苯甲酰次乌头原碱和乌头原碱的药动学参数 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

Table 2 Pharmacokinetic parameters of benzoyleaconitine, benzoylmesaconine, benzoylhyaconitine and aconine after oral administration of total alkaloids from Aconiti Lateralis Radix Praeparata and anthraquinones from Rhei Radix et Rhizoma in normal and constipated rats ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

参数/单位	苯甲酰乌头原碱		苯甲酰新乌头原碱	
	正常组	便秘组	正常组	便秘组
$C_{max}/\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$	10.00 ± 0.99	15.90 ± 1.54 ¹⁾	132.79 ± 10.52	212.75 ± 14.78 ²⁾
$AUC_{0-\infty}/\text{min}\cdot\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$	90.44 ± 8.27	117.53 ± 22.09 ¹⁾	877.72 ± 130.91	1 576.51 ± 217.34 ²⁾
$V_z/F/L$	10.89 ± 2.24	9.16 ± 4.22	58.42 ± 16.46	22.83 ± 9.22
$CL/F/\text{mL}\cdot\text{h}^{-1}$	308.90 ± 157.40	402.85 ± 130.94	1 233.89 ± 208.70	1 737.82 ± 233.16
$t_{1/2}/\text{h}$	9.46 ± 0.80	8.10 ± 0.60	8.55 ± 0.50	8.22 ± 0.60

参数/单位	苯甲酰次乌头原碱		乌头原碱	
	正常组	便秘组	正常组	便秘组
$C_{max}/\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$	26.15 ± 3.46	38.11 ± 4.10 ¹⁾	9.42 ± 1.21	14.27 ± 1.45 ²⁾
$AUC_{0-\infty}/\text{min}\cdot\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$	178.26 ± 35.18	265.80 ± 43.48 ¹⁾	75.43 ± 12.61	131.03 ± 5.13 ²⁾
$V_z/F/L$	26.74 ± 11.29	12.11 ± 5.81	3.42 ± 0.79	1.85 ± 0.21
$CL/F/\text{mL}\cdot\text{h}^{-1}$	775.60 ± 128.03	925.87 ± 211.96	98.29 ± 7.95	179.53 ± 15.09
$t_{1/2}/\text{h}$	8.37 ± 0.28	7.33 ± 0.21	8.47 ± 0.16	8.97 ± 0.42

注: T_{max} 均为 2.0 h; 与正常组比较¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.01$ 。

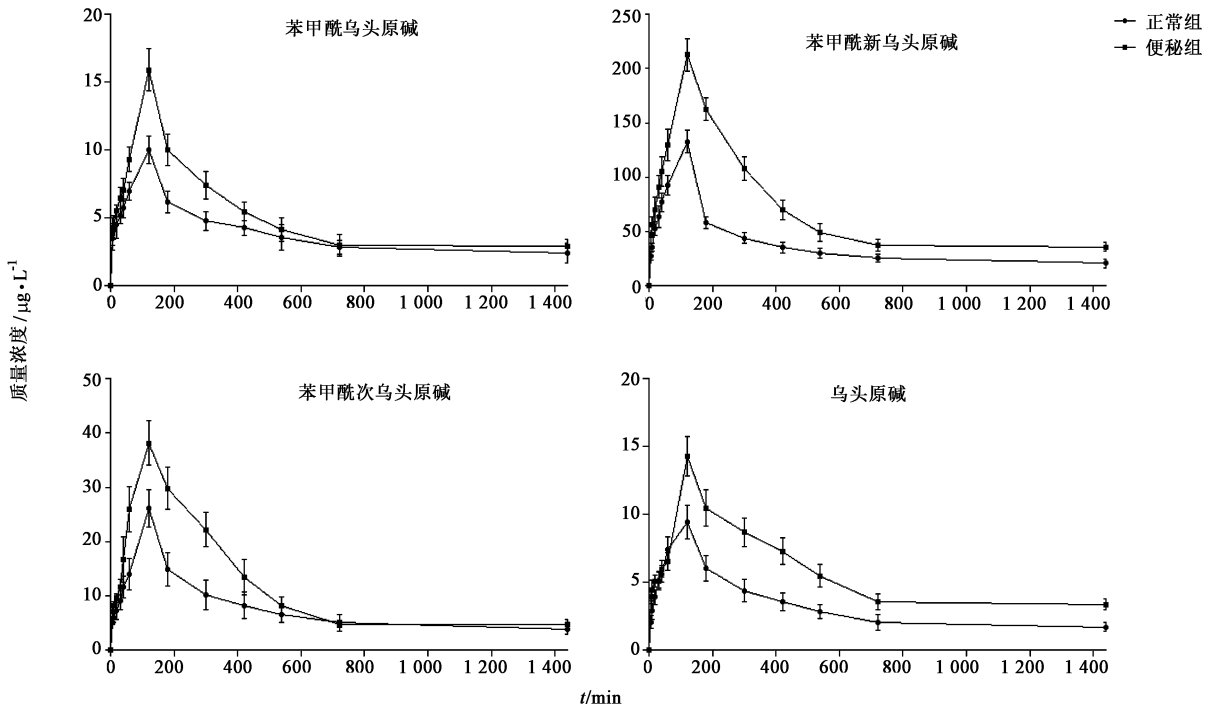


图 2 附子总生物碱和大黄蒽醌配伍对正常和便秘大鼠灌胃后苯甲酰乌头原碱、苯甲酰新乌头原碱、苯甲酰次乌头原碱和乌头原碱的药-时曲线 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

Fig. 2 Mean plasma concentration-time profiles of benzoyleaconitine, benzoylmesaconine, benzoylhyaconitine and aconine after oral administration of total alkaloids from Aconiti Lateralis Radix Praeparata and anthraquinones from Rhei Radix et Rhizoma in normal and constipated rats ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

表 3 大鼠灌胃大黄-附子药对后的整合药动学参数($\bar{x} \pm s, n = 6$)

Table 3 Integrated pharmacokinetic parameters after oral administration of total alkaloids from *Aconiti Lateralis Radix Praeparata* and anthraquinones from *Rhei Radix et Rhizoma* in rat plasma ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

参数/单位	正常组	便秘组
$C_{max}/\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$	7.64 ± 1.40	12.98 ± 2.52 ¹⁾
$AUC_{0-\infty}/\text{min}\cdot\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$	3 501.57 ± 632.60	5 720.70 ± 1 664.67 ¹⁾
$V_z/F/L$	1 700.60 ± 512.37	906.77 ± 408.26
$CL/F/\text{mL}\cdot\text{h}^{-1}$	380.85 ± 220.46	580.19 ± 234.90
$t_{1/2}/\text{h}$	9.59 ± 0.47	8.85 ± 0.46

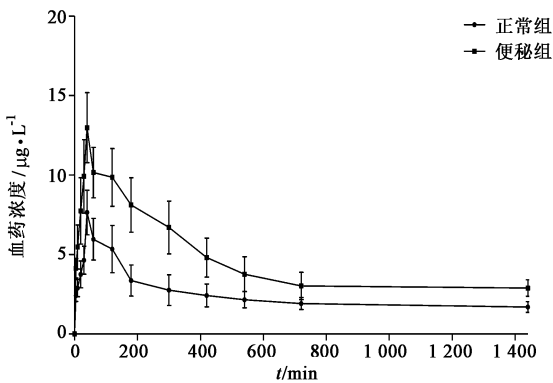


图 3 大鼠灌胃大黄-附子药对后的整合药-时曲线($\bar{x} \pm s, n = 6$)

Fig. 3 Integrated plasma concentration-time profiles after oral administration of total alkaloids from *Aconiti Lateralis Radix Praeparata* and anthraquinones from *Rhei Radix et Rhizoma* in rat plasma ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

药动学特征基本一致。本研究所获得参数可最大程度地表征中药复方多效应成分整体的体内处置规律,提供了一种建立中药复方药代动力学研究的方法。但本研究只进行了药动学方面的评价,并未进行药效学方面的探讨,今后将采用药动学与药效学结合模型建立浓度-时间-效应以评价 7 种生物碱类成分在附子总生物碱发挥温阳作用中的量效关系,以反应整体效应物质在生物体内的存留特性与整体

药效作用的相关性,进一步完善附子的研究体系。

[参考文献]

[1] 邓家刚,范丽丽,郝二伟,等. 附子的回阳救逆量效关系研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(9): 150-154.

[2] 张仲景. 金匮要略[M]. 北京: 中国古籍出版社, 1997;39.

[3] 吴丽,刘晓,蔡皓,等. 大黄附子汤对 BALB/c 小鼠腹腔巨噬细胞功能的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(9): 2679-2681.

[4] 赵平. 大黄附子不同配伍比例灌肠治疗慢性肾衰竭[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(15): 302-304.

[5] 王岚,彭成,郭力. 附子大黄配伍对阳虚便秘动物的治疗作用及其机制研究[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2006, 14(2): 82-85.

[6] 陶长戈,李文军,彭成. 附子总生物碱中乌头碱、新乌头碱、次乌头碱在大鼠体内的药动学研究[J]. 云南中医中药杂志, 2011, 32(3): 49-52.

[7] 肖日平,赖小平,赵亚,等. 附子 6 种生物碱在比格犬体内药动学研究[J]. 中药材, 2014, 37(2): 284-287.

[8] 曹小帅,沙美,欧阳强,等. 黄蜀葵花中 4 种黄酮类成分体内整合药动学研究[J]. 中草药, 2011, 41(2): 255-259.

[9] 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.

[10] 严云良,戴晓燕. 总量统计矩法评价祛瘀清热颗粒中大黄酸与 7-O-大黄酚在家兔体内的药代动力学特征[J]. 中国中药杂志, 2014, 39(3): 520-525.

[11] 王文哲,邱碧菡,周静,等. 黄连解毒汤的组合树脂精制物在脑缺血模型大鼠体内的整合药动学研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(23): 154-158.

[12] 付淑军,冯利民,孙连福,等. 人体中伊曲康唑及其活性代谢产物羟基伊曲康唑的整合药代动力学研究[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2015, 20(1): 56-63.

[责任编辑 刘德文]