

· 药物代谢 ·

芪麝丸中多效应组分在大鼠体内的组织分布研究

杜思邈, 李强, 李秋芬, 张忠亮, 张宁*

(上海中医药大学, 上海 201203)

[摘要] **目的:**研究芪麝丸中多种效应组分在大鼠体内的组织分布情况。**方法:**SD 大鼠灌胃给予 $0.675 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 芪麝丸药液后于 30 min, 1, 2, 3, 4, 6 h 采集大鼠心、肝、肺、肾、脑及颈椎周围肌肉组织, 采用 HPLC-MS/MS 检测 11 个效应成分不同时间点的组织浓度。**结果:**芪麝丸中黄酮类主要集中于脑(毛蕊异黄酮 $5.33 \mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$ 、毛蕊异黄酮葡萄糖苷 $4.94 \mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$ 、芒柄花素 $3.61 \mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$ 、芒柄花苷 $1.24 \mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$)和肺(毛蕊异黄酮 $1.38 \mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$ 、毛蕊异黄酮葡萄糖苷 $15.33 \mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$ 、芒柄花素 $0.29 \mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$ 、芒柄花苷 $53.75 \mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$), 生物碱类主要集中于肌肉(青藤碱 $347.06 \mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$ 、防己碱 $706.69 \mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$ 、防己诺林碱 $589.07 \mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$), 萜类及有机酸类主要集中于脑(洋川芎内酯 A $5.75 \mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$ 、洋川芎内酯 I $0.59 \mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$ 、阿魏酸 $2.40 \mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$ 、胆酸 $56.82 \mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$)。 **结论:**芪麝丸中多种有效成分具有病灶部位的趋向性。

[关键词] 芪麝丸; 多效应成分; 组织分布

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)19-0171-06

[doi] 10.11653/syfy2013190171

[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20130807.1119.002.html>

[网络出版时间] 2013-08-07 11:19

Study on Tissue Distribution of Multiple Effective Components Contained In Qishe Pill in Rats

DU Si-miao, LI Qiang, LI Qiu-fen, ZHANG Zhong-liang, ZHANG Ning*

(Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China)

[Abstract] **Objective:** To study the tissue distribution of multiple effective components contained in Qishe pill in rats. **Method:** The heart, liver, lung, kidney, brain and muscle were collected 30 min, 1, 2, 3, 4, 6 h, after SD rats were given $0.675 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ Qishe pills, then HPLC-MS/MS was used to detect 11 components' concentration in tissues. **Result:** Flavonoids in Qishe pill was mainly concentrated in brain (calycosin $5.33 \mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$, calycosin-7-glucoside $4.94 \mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$, formononetin $3.61 \mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$, ononin $1.24 \mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$) and lung (calycosin $1.38 \mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$, calycosin-7-glucoside $15.33 \mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$, formononetin $0.29 \mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$, ononin $53.75 \mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$), alkaloids was in muscles (sinomenine $347.06 \mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$, tetrandrine $706.69 \mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$, fangchinoline $589.07 \mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$), terpenes and organic acids were in brain (senkyunolide A $5.75 \mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$, senkyunolide I $0.59 \mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$, ferulic acid $2.40 \mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$, cholic acid $56.82 \mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$). **Conclusion:** A variety of active ingredients in Qishe pills has a tendency of the lesion site.

[Key words] Qishe pill; multiple effective components; tissue distribution

[收稿日期] 20130322(012)

[基金项目] 上海市教育委员会重点学科项目(J50302);高等学校博士学科点专项科研基金博导类课题(20123107110007)

[第一作者] 杜思邈, 博士研究生, 从事中药制剂新剂型、新技术研究, E-mail: 86942554@qq.com

[通讯作者] * 张宁, 教授, 博士, 博士研究生导师, 从事中药制剂新剂型、新技术研究, E-mail: ningzh18@126.com

芪麝丸^[1]是上海市名中医施杞教授根据“以气为主、以血为先、痰瘀兼顾”的理论,长期实验研究与临床实践总结而成,并于 2009 年获得新药证书(国药证字 Z20090067)。全方由黄芪、人工牛黄、川芎、青风藤、防己等中药组成,具有益气化痰、祛风通络、舒筋止痛的作用。黄芪^[2]为方中君药,其中黄酮类成分(毛蕊异黄酮、毛蕊异黄酮葡萄糖苷、芒柄花素、芒柄花苷)为其主要有效成分,具有改善血液循环,提高免疫力的作用。川芎^[3]同样为本方的君药,其中萜类成分(如洋川芎内酯 I、洋川芎内酯 A)及有机酸类成分(阿魏酸)为其辛香行散,温通血脉作用的主要有效成分。粉防己^[4]、青风藤^[5]为方中佐药,其中生物碱类成分(如粉防己碱、防己诺林碱、青藤碱)为其祛风除湿,利水消肿止痛作用的主要有效成分。人工牛黄^[6]中的有机酸类成分(胆酸)具有清热解毒镇痛之功效。

中药复方具有多成分、多靶点的特点,各有效成分通过相同或不同的作用机制协同或拮抗而产生最终疗效。本文采用 LC-MS/MS 的方法对芪麝丸中 11 种效应成分进行组织分布的研究,以期为该药经络循行,推测其治疗机制提供理论依据。

1 材料

1.1 仪器 高效液相色谱仪(日本岛津公司)、电喷雾-四极杆质谱仪(Thermo 公司, TSQ Quantum ULTRA)、离心机(上海安亭科学仪器厂, Anke TGL-16G)、自动快速浓缩仪(北京金科精华苑技术研究所, DSY-II 型)、涡旋混合器(上海琪特分析仪器有限公司, QT-1)。

1.2 动物 SD 大鼠, 清洁级, (200 ± 5) g, 雄性, 上海中医药大学动物实验中心提供, 动物许可证号 SCXK(沪)2008-0016。

1.3 药品与试剂 芪麝丸(上海黄海制药有限公司, 批号 101101)、甲醇(分析纯, 国药集团化学试剂有限公司)、乙腈(色谱纯, Spectrum 公司)、甲酸(色谱纯, Sigma 公司)、洋川芎内酯 I 对照品(senkyunolide I, 自制纯品, 油状物, 经¹H-NMR、¹³C-NMR, IR, UV, MS 鉴定为洋川芎内酯 I, 纯度为 98%)、毛蕊异黄酮对照品(calycosin, 201104)、毛蕊异黄酮葡萄糖苷对照品(calycosin-7-glucoside, 201101)、芒柄花素对照品(formononetin, 201005)、芒柄花素苷对照品(ononin, 201006)、洋川芎内酯 A 对照品(senkyunolide A, 201103)以上对照品均购自四川省维克奇生物科技有限公司, 纯度 ≥ 98%。粉防己碱对照品(tetrandrine, 711-9304)、防己诺林碱

对照品(fangchinoline, 0793-9203)、青藤碱对照品(sinomenine, 0774-200206)、异补骨脂素对照品(isopsoralen, 110738-200511)、胆酸(cholic acid, 100078-200414)、阿魏酸(ferulic acid, 110773-201012), 以上对照品均购自中国药品生物制品检定所, 含量测定用。

2 方法与结果

2.1 HPLC-MS/MS 条件

2.1.1 HPLC 色谱条件 Kromasil C₁₈ 色谱柱, 4.6 mm × 150 mm, 5 μm; 流动相 A(0.2% 甲酸水)-B(乙腈), 采用梯度洗脱方式, 流速 0.3 mL·min⁻¹, 具体洗脱程序见表 1, 进样 10 μL。

表 1 梯度洗脱程序

溶剂	容积/%			
	0 ~ 6 min	>6 ~ 9 min	>9 ~ 10 min	>10 ~ 15 min
乙腈	20 ~ 30	60 ~ 95	95	20
0.2 甲酸水溶液	80 ~ 70	40 ~ 5	5	80

2.1.2 MS/MS 质谱条件^[8-11] 采用四极杆质谱多级反应模式, 各化合物 *m/z* (母离子, 子离子) 分别为: 毛蕊异黄酮(285.1, 270.3)、毛蕊异黄酮葡萄糖苷(447.2, 285.3)、芒柄花素(269.1, 197.3)、芒柄花苷(431.2, 197.3)、青藤碱(330.2, 152.3)、洋川芎内酯 A(193.2, 91.0)、洋川芎内酯 I(225.2, 91.1)、防己碱(623.4, 174.3)、防己诺林碱(609.3, 367.4)、阿魏酸(193.0, 134.2)、胆酸(407.2, 343.4)、异补骨脂素(187.1, 131.3); 离子源为 ESI 电喷雾离子源, 检测方式为正负离子切换模式, 喷雾电压分别为 ±3 000 V, 雾化温度为 300 °C, 鞘气为 35 psi, 辅助气为 10 psi, 离子传输毛细管温度为 300 °C。质谱扫描时间为 15 min。

2.2 各对照品贮备液的制备 精密称取各对照品, 置 10 mL 量瓶中, 用甲醇溶解并稀释至刻度, 摇匀, 制备成毛蕊异黄酮、毛蕊异黄酮葡萄糖苷、芒柄花素、芒柄花苷、青藤碱、洋川芎内酯 A、洋川芎内酯 I、防己碱、防己诺林碱、阿魏酸、胆酸质量浓度分别为 60, 36, 180, 40, 1 100, 200, 2 057, 1 069, 20, 106 mg·L⁻¹ 的溶液。

2.3 空白组织供试品溶液的制备 健康大鼠 6 只, 断颈处死后, 迅速摘取心、肝、肺、肾、脑及颈椎周围肌肉, 液氮冷冻, 称重, 加入 4 倍量生理盐水, 置组织匀浆机中进行匀浆, 将匀浆后的组织样品置离心机中 6 000 r·min⁻¹ 离心 10 min, 取上清液 200 μL, 加

入 5 倍量甲醇沉淀蛋白,涡旋 3 min,16 000 r·min⁻¹ 离心 10 min,取上清液,氮气吹干,冷藏备用。

2.4 含药组织样品供试液的制备 健康大鼠禁食 12 h 后,按 0.675 g·kg⁻¹灌胃给与芪麝丸药液,大鼠分别在给药后 30 min,1,2,3,4,6 h 迅速摘取心、肝、肺、肾、脑及颈椎周围肌肉,每时间点 6 只,称重、匀浆取上清液后加入 100 μL 6 mg·L⁻¹异补骨脂素内标液,再按 2.3 项下样品制备方法制备样品,即得含药组织样品供试液的制备。

2.5 检测限的测定 取空白组织供试品溶液,加入

各对照品溶液适量,测定蕊异黄酮、毛蕊异黄酮葡萄糖苷、芒柄花素、芒柄花苷、青藤碱、洋川芎内酯 A、洋川芎内酯 I、防己碱、防己诺林碱、阿魏酸、胆酸检测限分别为 0.5,0.5,0.5,0.5,1.58,0.5,0.5,0.47,0.5,0.5,1.32 μg·L⁻¹ (S/N = 3)。

2.6 专属性试验 取空白组织供试品溶液加流动相溶解,进行 LC-MS-MS 分析,结果见图 1,可见组织中的内源性物质不干扰芪麝丸中 11 种成分的测定。其他组织的 LC-MS/MS 图中各成分的出峰时间与心脏的色谱图相同。

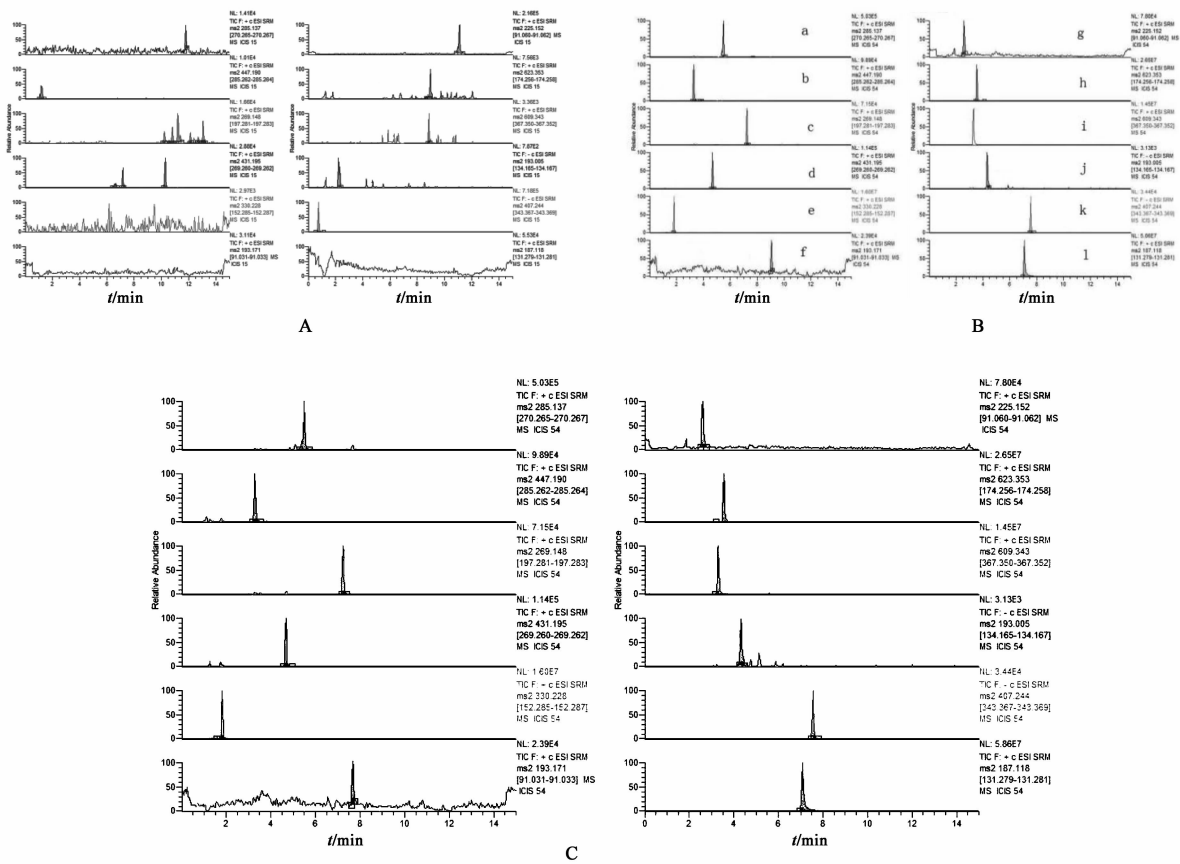


图 1 大鼠心脏组织 LC-MS/MS 图谱
A. 心脏空白样品; B. 心脏空白组织 + 对照品; C. 心脏样品; a. 毛蕊异黄酮; b. 毛蕊异黄酮葡萄糖苷; c. 芒柄花素; d. 芒柄花苷; e. 青藤碱; f. 洋川芎内酯 A; g. 洋川芎内酯 I; h. 防己碱; i. 防己诺林碱; j. 阿魏酸; k. 胆酸; l. 异补骨脂素 (内标)

2.7 标准曲线的绘制 将不同组织样品分别加入不同浓度的对照品混合液,每一浓度样品进行 5 样本分析,进样 10 μL,记录色谱图,以各对照品组织中药物浓度为横坐标,各对照品与内标物峰面积的比值为纵坐标,计算标准曲线。回归方程及线性范围见表 2。

2.8 回收率试验 取各组织样品溶液各 3 份,加入各对照品溶液适量,按组织样品制备方法制备成低、中、高浓度的含对照品组织样品供试品溶液,在 2.1

项分析条件下,进样 10 μL,计算方法回收率在 83.6% ~ 98.9%。

2.9 精密度试验 取各组织样品溶液各 3 份,加入各对照品溶液适量,按组织样品制备方法制备成低、中、高浓度的含对照品组织样品供试品溶液,在 1 d 内按样品测定法重复测定 6 次,求得日内 RSD 在 3.2% ~ 12.1%。将上述 3 个浓度的样品在 6 d 内陆续各重复测定 6 次,计算每天的平均值,以 6 d 的平均值得求日间 RSD 在 4.3% ~ 12.3%。

表 2 组织中 11 种成分的标准曲线及线性范围 (n=5)

mg·L⁻¹

组织名称	项目	化合物名称					
		calycosin	calycosin-7-glucoside	formononetin	ononin	sinomenine	senkyunolide A
心	方程	$Y=0.0021X+0.0079$	$Y=0.0005X+0.0006$	$Y=0.0017X+0.0002$	$Y=0.0014X+0.0002$	$Y=0.0011X+0.001$	$Y=0.0002X+0.0004$
	r	0.9992	0.9990	0.9990	0.9990	0.9991	0.9994
	范围	0.01~11.9	0.03~3.29	0.01~1.28	0.01~1.53	3.40~408.4	0.01~0.65
肝	方程	$Y=0.0016X+0.0108$	$Y=0.0006X+0.001$	$Y=0.0004X+0.0002$	$Y=0.0002X+0.0007$	$Y=0.0012X+0.0038$	$Y=8 \times e^{-5}X+0.0002$
	r	0.9991	0.9992	0.9991	0.9991	0.9997	0.9990
	范围	0.12~14.1	0.02~2.53	0.06~7.39	0.02~2.33	5.55~666.6	0.03~3.20
肾	方程	$Y=0.0014X+0.019$	$Y=0.0006X+0.0007$	$Y=4 \times e^{-5}X+0.0003$	$Y=0.0017X+0.0007$	$Y=4 \times e^{-5}X+0.0045$	$Y=0.0005X+0.0002$
	r	0.9995	0.9993	0.9984	0.9994	0.9992	0.9997
	范围	0.26~31.5	0.03~4.00	0.05~6.58	0.01~0.98	9.17~1100.6	0.01~1.52
肺	方程	$Y=0.0019X+0.0146$	$Y=0.0001X+0.0006$	$Y=2 \times e^{-5}X+0.0002$	$Y=0.0001X+0.0006$	$Y=6 \times e^{-5}X+0.0029$	$Y=3 \times e^{-5}X+0.0001$
	r	0.9995	0.9992	0.9993	0.9998	0.9990	0.9997
	范围	0.13~15.6	0.03~3.50	0.15~18.3	0.03~4.08	6.96~834.9	0.08~10.1
脑	方程	$Y=0.0003X+0.0072$	$Y=0.0003X+0.0015$	$Y=0.0005X+0.0003$	$Y=0.0031X+0.0018$	$Y=0.0011X-0.0024$	$Y=0.0003X+2 \times e^{-5}$
	r	0.9993	0.9994	0.9995	0.9995	0.9991	0.9990
	范围	0.10~11.5	0.03~3.02	0.01~1.69	0.003~0.38	1.00~119.8	0.007~0.82
肌肉	方程	$Y=0.0006X+0.0068$	$Y=0.0002X+0.0014$	$Y=0.0011X+0.0002$	$Y=0.0019X+0.0017$	$Y=0.0004X-0.0011$	$Y=0.0012X+3 \times e^{-5}$
	r	0.9997	0.9993	0.9992	0.9992	0.9990	0.9990
	范围	0.09~10.4	0.03~3.38	0.006~0.75	0.01~0.69	2.21~265.3	0.003~0.40

组织名称	项目	化合物名称				
		senkyunolide I	tetrandrine	fangchinoline	ferulic acid	cholic acid
心	方程	$Y=0.0002X+0.0005$	$Y=0.002X-0.0111$	$Y=0.0013X-0.0058$	$Y=0.0056X+2 \times e^{-5}$	$Y=2 \times e^{-5}X+0.0004$
	r	0.9991	0.9990	0.9990	0.9990	0.9995
	范围	0.01~1.21	2.83~339.9	1.68~201.2	0.001~0.14	0.16~19.6
肝	方程	$Y=0.001X+0.0011$	$Y=0.0015X+0.03$	$Y=0.0019X-0.0046$	$Y=0.0117X+5 \times e^{-5}$	$Y=9 \times e^{-5}X+0.0003$
	r	0.9992	0.9990	0.9995	0.9994	0.9995
	范围	0.01~0.96	7.16~858.8	4.67~560.1	0.002~0.35	0.03~3.69
肾	方程	$Y=0.001X+0.0009$	$Y=9 \times e^{-5}X+0.0068$	$Y=2 \times e^{-5}X+0.0056$	$Y=0.0097X+3 \times e^{-5}$	$Y=6 \times e^{-5}X+0.0006$
	r	0.9995	0.9996	0.999	0.9991	0.9999
	范围	0.01~1.49	7.66~919.5	5.91~709.4	0.02~2.14	0.45~53.6
肺	方程	$Y=0.0002X+0.0009$	$Y=7 \times e^{-5}X-0.0021$	$Y=2 \times e^{-5}X-7 \times e^{-5}$	$Y=0.021X-2 \times e^{-6}$	$Y=0.0002X+0.0003$
	r	0.9990	0.9991	0.9991	0.9991	0.9994
	范围	0.10~11.8	17.1~2057.2	16.4~1969.1	0.008~1.06	0.19~22.4
脑	方程	$Y=0.0008X+0.0004$	$Y=0.0003X+0.0004$	$Y=0.0002X+0.0001$	$Y=0.0017X+2 \times e^{-7}$	$Y=0.0001X+0.0002$
	r	0.9990	0.9990	0.9990	0.9992	0.9992
	范围	0.006~0.73	0.79~94.2	1.50~179.7	0.001~0.16	0.02~1.80
肌肉	方程	$Y=0.0009X+0.0004$	$Y=0.0002X-7 \times e^{-5}$	$Y=0.0002X-0.0008$	$Y=0.0591X+3 \times e^{-5}$	$Y=9 \times e^{-5}X+0.0007$
	r	0.9992	0.9991	0.9990	0.9994	0.9990
	范围	0.005~0.54	2.48~297.9	1.41~168.8	0.001~0.12	0.04~4.78

2.10 稳定性试验 取各组织样品溶液各 3 份,加入各对照品溶液适量,按组织样品制备方法制备成低、中、高浓度的含对照品组织样品供试品溶液,在反复冻融、室温放置 12 h 和长期放置 (-80 ℃ 放置 1 个月)的稳定性 (n=5) 进行了考察,结果表明 11 种成分血浆样品在室温下放置 12 h (86.7%~116.7%)、经 3 次冻融循环 (83.3%~105.0%) 或 -80 ℃ 放置 1 个月 (88.8%~105.0%) 均很稳定。

2.11 组织样品的测定 将 2.4 项下制备的组织供试品溶液在 2.1 项分析条件下进行分析,计算不同

组织中各成分含量,见表 3。

3 讨论

药物的组织分布与药物本身的理化性质,药物与组织的亲和力及各组织器官的血流量等有密切的关系,因而在组织中的分布也不尽相同。根据芪麝丸中各有效成分的化学结构,笔者将其分为 4 大类,分别为黄酮类(毛蕊异黄酮、毛蕊异黄酮葡萄糖苷、芒柄花素、芒柄花苷)、生物碱类(青藤碱、防己碱、防己诺林碱)、萜类(洋川芎内酯 A、洋川芎内酯 I)、有机酸类(阿魏酸、胆酸)。其中,黄酮类成分可以

表3 芪麝丸多效应组分在大鼠体内各组织的含量(n=5)

μg·g⁻¹

组织名称	时间/min	化合物名称										
		calycosin	calycosin-7-glucoside	formononetin	ononin	sinomenine	senkyunolide A	senkyunolide I	tetrandrine	fangchinoline	ferulic acid	cholic acid
心	30	2.32 ± 0.26	0.94 ± 0.03	0.15 ± 0.03	0.52 ± 0.02	45.93 ± 2.54	0.33 ± 0.05	0.10 ± 0.00	33.74 ± 3.12	34.17 ± 2.61	1.29 ± 0.18	0.08 ± 0.02
	60	2.34 ± 0.20	1.30 ± 0.19	0.45 ± 0.02	0.94 ± 0.02	65.54 ± 2.65	1.56 ± 0.30	0.55 ± 0.03	45.85 ± 3.20	45.39 ± 2.48	1.54 ± 0.32	0.44 ± 0.03
	120	3.29 ± 0.16	1.28 ± 0.36	0.65 ± 0.03	1.17 ± 0.31	55.43 ± 2.99	1.44 ± 0.41	0.11 ± 0.02	75.27 ± 2.32	24.06 ± 2.89	1.34 ± 0.22	0.24 ± 0.03
	180	4.43 ± 0.26	2.21 ± 0.16	0.45 ± 0.03	0.56 ± 0.02	34.54 ± 2.67	0.94 ± 0.03	0.24 ± 0.01	57.25 ± 2.39	24.54 ± 3.46	1.45 ± 0.23	0.24 ± 0.03
	240	3.36 ± 0.27	2.27 ± 0.12	0.16 ± 0.03	0.31 ± 0.12	14.91 ± 3.54	0.74 ± 0.02	0.15 ± 0.02	32.97 ± 2.12	12.31 ± 1.82	0.83 ± 0.04	0.14 ± 0.03
	360	1.38 ± 0.26	1.33 ± 0.26	0.04 ± 0.00	0.24 ± 0.02	11.44 ± 0.95	0.07 ± 0.00	0.07 ± 0.00	23.97 ± 2.56	7.47 ± 0.25	0.24 ± 0.04	0.08 ± 0.00
肝	30	3.45 ± 0.25	0.15 ± 0.02	1.53 ± 0.34	1.46 ± 0.10	747.06 ± 16.82	0.03 ± 0.00	2.46 ± 0.34	338.35 ± 31.63	267.35 ± 24.13	0.66 ± 0.02	0.12 ± 0.03
	60	7.39 ± 0.32	0.85 ± 0.04	2.69 ± 0.27	1.54 ± 0.40	438.73 ± 21.50	0.05 ± 0.00	3.50 ± 0.40	338.69 ± 19.04	232.98 ± 33.97	0.78 ± 0.02	0.61 ± 0.01
	120	4.44 ± 0.32	1.28 ± 0.24	4.69 ± 0.22	2.57 ± 0.27	242.67 ± 24.58	0.03 ± 0.00	3.41 ± 0.19	333.25 ± 33.06	264.30 ± 34.60	0.84 ± 0.02	1.02 ± 0.04
	180	2.18 ± 0.17	2.50 ± 0.23	5.63 ± 0.35	1.45 ± 0.31	127.96 ± 22.72	0.01 ± 0.00	4.41 ± 0.32	446.85 ± 28.81	261.53 ± 27.25	1.41 ± 0.26	0.21 ± 0.01
	240	1.25 ± 0.16	1.33 ± 0.27	1.31 ± 0.27	0.37 ± 0.12	65.51 ± 3.19	0.01 ± 0.00	3.39 ± 0.37	246.09 ± 20.17	268.82 ± 14.25	1.51 ± 0.19	0.11 ± 0.02
	360	0.36 ± 0.09	0.81 ± 0.08	0.86 ± 0.09	0.24 ± 0.03	41.92 ± 2.42	0.00 ± 0.00	1.53 ± 0.28	136.45 ± 21.21	256.25 ± 33.77	0.44 ± 0.03	0.12 ± 0.02
肾	30	2.82 ± 0.19	2.54 ± 0.35	0.03 ± 0.00	3.22 ± 0.36	19.76 ± 0.20	1.87 ± 0.03	1.48 ± 0.34	7.51 ± 0.36	33.78 ± 2.82	0.73 ± 0.03	0.53 ± 0.03
	60	3.54 ± 0.25	2.47 ± 0.27	0.04 ± 0.00	3.24 ± 0.25	16.64 ± 0.24	1.51 ± 0.10	2.39 ± 0.37	7.46 ± 0.26	33.65 ± 3.30	0.75 ± 0.03	0.44 ± 0.03
	120	2.59 ± 0.31	2.39 ± 0.30	0.04 ± 0.00	3.32 ± 0.32	13.49 ± 0.39	1.16 ± 0.02	2.36 ± 0.22	7.53 ± 0.28	35.43 ± 2.69	2.22 ± 0.19	0.32 ± 0.01
	180	2.26 ± 0.29	2.35 ± 0.20	0.06 ± 0.00	4.40 ± 0.36	4.60 ± 0.55	2.43 ± 0.33	2.37 ± 0.19	7.45 ± 0.24	23.89 ± 2.92	3.46 ± 0.40	0.75 ± 0.03
	240	1.63 ± 0.28	3.71 ± 0.27	0.09 ± 0.00	3.40 ± 0.43	2.27 ± 1.00	1.34 ± 0.03	0.86 ± 0.02	11.13 ± 0.68	44.99 ± 1.85	1.30 ± 0.36	0.44 ± 0.03
	360	1.59 ± 0.36	3.41 ± 0.23	0.06 ± 0.00	3.31 ± 0.34	0.84 ± 0.04	0.64 ± 0.02	0.84 ± 0.02	14.72 ± 0.34	74.93 ± 2.80	0.44 ± 0.03	0.14 ± 0.03
肺	30	1.50 ± 0.32	13.51 ± 0.39	0.36 ± 0.02	56.38 ± 0.25	11.55 ± 0.34	0.10 ± 0.00	7.39 ± 0.16	18.50 ± 0.25	73.50 ± 0.25	0.24 ± 0.04	32.42 ± 0.34
	60	1.47 ± 0.31	13.44 ± 0.33	0.33 ± 0.03	57.38 ± 0.34	9.63 ± 0.21	0.05 ± 0.00	5.30 ± 0.25	106.51 ± 0.29	106.51 ± 0.29	0.32 ± 0.01	37.83 ± 16.14
	120	1.35 ± 0.31	13.51 ± 0.37	0.34 ± 0.02	55.19 ± 0.19	7.53 ± 0.26	0.05 ± 0.00	5.53 ± 0.34	64.57 ± 24.64	64.57 ± 24.64	0.53 ± 0.02	84.53 ± 0.26
	180	1.18 ± 0.18	14.38 ± 0.29	0.24 ± 0.02	60.43 ± 0.36	5.60 ± 0.33	0.03 ± 0.00	5.16 ± 1.62	64.55 ± 0.34	64.55 ± 0.34	0.33 ± 0.02	124.57 ± 2.26
	240	1.28 ± 0.26	18.66 ± 0.24	0.24 ± 0.03	55.62 ± 0.20	4.34 ± 0.25	0.05 ± 0.01	6.53 ± 0.37	85.56 ± 0.33	85.56 ± 0.33	0.23 ± 0.02	95.36 ± 3.36
	360	1.51 ± 0.30	18.47 ± 0.29	0.23 ± 0.02	37.48 ± 0.38	1.49 ± 0.30	0.00 ± 0.00	2.41 ± 0.28	65.57 ± 0.44	65.57 ± 0.44	0.12 ± 0.00	94.89 ± 3.81
脑	30	1.50 ± 0.33	3.42 ± 0.28	1.37 ± 0.27	1.24 ± 0.31	76.19 ± 1.66	0.45 ± 0.04	0.66 ± 0.02	175.80 ± 3.22	135.23 ± 28.53	0.00 ± 0.00	7.44 ± 0.30
	60	9.43 ± 0.28	3.42 ± 0.20	1.52 ± 0.27	2.13 ± 0.09	64.37 ± 3.21	8.37 ± 0.32	1.27 ± 0.13	265.70 ± 3.67	251.35 ± 32.07	0.33 ± 0.01	7.46 ± 0.27
	120	7.40 ± 0.30	5.39 ± 0.22	1.50 ± 0.35	1.14 ± 0.09	55.26 ± 2.94	14.01 ± 3.22	0.96 ± 0.03	738.12 ± 1.28	535.61 ± 28.87	0.45 ± 0.02	23.01 ± 3.44
	180	5.58 ± 0.30	5.70 ± 0.18	6.27 ± 0.16	1.14 ± 0.12	174.02 ± 1.81	9.42 ± 0.34	0.34 ± 0.03	530.12 ± 18.78	625.79 ± 33.56	3.55 ± 0.04	109.18 ± 18.04
	240	4.58 ± 0.23	6.24 ± 0.24	5.54 ± 0.30	1.33 ± 0.39	64.72 ± 2.86	2.28 ± 0.20	0.23 ± 0.03	347.88 ± 18.54	736.48 ± 33.92	5.59 ± 0.20	102.03 ± 3.36
	360	3.48 ± 0.37	5.50 ± 0.27	5.48 ± 0.24	0.43 ± 0.03	24.07 ± 2.43	0.00 ± 0.00	0.08 ± 0.00	249.95 ± 18.02	949.24 ± 29.35	4.50 ± 0.08	91.81 ± 2.32
肌肉	30	2.47 ± 0.27	3.29 ± 0.27	0.45 ± 0.03	3.34 ± 0.32	557.11 ± 28.92	0.00 ± 0.00	1.30 ± 0.21	738.87 ± 19.20	665.04 ± 23.03	-	0.12 ± 0.03
	60	3.53 ± 0.24	4.61 ± 0.32	0.54 ± 0.03	5.23 ± 0.13	453.96 ± 28.47	0.00 ± 0.00	1.37 ± 0.37	763.64 ± 28.42	645.47 ± 34.23	-	0.06 ± 0.00
	120	4.61 ± 0.32	5.62 ± 0.23	0.65 ± 0.03	4.34 ± 0.29	636.33 ± 18.38	0.00 ± 0.00	1.38 ± 0.36	746.39 ± 37.33	674.82 ± 20.73	-	0.03 ± 0.00
	180	4.51 ± 0.23	8.42 ± 0.34	0.84 ± 0.03	4.29 ± 0.16	144.20 ± 11.93	0.00 ± 0.00	1.29 ± 0.17	779.39 ± 22.92	665.14 ± 16.02	-	0.03 ± 0.00
	240	5.28 ± 0.19	5.44 ± 0.18	1.41 ± 0.31	4.37 ± 0.22	225.92 ± 14.08	0.93 ± 0.02	1.26 ± 0.21	655.01 ± 24.29	536.66 ± 26.82	-	0.02 ± 0.00
	360	2.62 ± 0.29	5.46 ± 0.33	0.43 ± 0.03	4.43 ± 0.29	64.82 ± 2.84	0.74 ± 0.03	0.35 ± 0.03	556.83 ± 33.46	347.29 ± 28.31	-	0.02 ± 0.00

清除体内的氧自由基,改善血液循环及抑制炎性物质渗出^[12];生物碱及有机酸则具有良好的抗炎镇痛的作用^[13-14];萜类则有活血、抗炎、抗病毒的作用^[15]。

从上述结果可以看出,黄酮类中的苷元主要集中于脑、肌肉及肝;苷主要集中于肺、肌肉及肾;生物碱类主要集中于肌肉、脑及肝;萜类主要集中于脑和肾;有机酸类主要集中于脑和肾,但在肌肉组织中并未检测到阿魏酸,黄酮类和生物碱类对病灶部位具有趋向性。结合各成分相应功效,初步推测芪麝丸的治疗主要是药物中多效应组分通过足厥阴肝经、足少阴肾经及手太阴肺经在体内交互作用后经过督

脉的循行起到全身调理、病灶部位重点突破而发挥疗效。

此外,生物碱类组织中的含量多呈现双峰,相关文献报道^[16-18]引起双峰的可能情况有4种:①药物在体内存在肝肠循环;②药物本身蛋白结合率高;③药物进入体内可能存在双部位吸收的情况;④药物可能会在脂肪组织或特定的组织器官中产生蓄积。而本试验具体基于哪种原因尚需进一步研究。

[参考文献]

[1] 卞琴,梁倩倩,侯炜,等. 芪麝丸对直立大鼠腰椎骨质增生的影响[J]. 中西医结合学报,2010,8(2):173.

- [2] 张冬青,王德清. 黄芪总黄酮生物学活性作用研究进展[J]. 中国中药杂志, 2010, 35(2):253.
- [3] 谢秀琼,詹珂,尹蓉莉,等. 川芎挥发油的研究进展[J]. 时珍国医国药, 2007, 18(6):1508.
- [4] 闫艳,杜晨晖,张淑蓉,等. 防己黄芪汤合煎与分煎药理作用比较研究[J]. 山西中医学院学报, 2011, 12(1):23.
- [5] 陈曦,王艳龙. 青风藤研究现状及展望[J]. 江西中医药, 2011, 42(338):69.
- [6] 罗晓茹,曹红,邢俊波,等. 人工牛黄及其制剂中胆酸含量测定的研究进展[J]. 解放军药科学报, 2009, 25(3):247.
- [7] 郝海平,郑超楠,王广基. 多组分、多靶点中药整体药代动力学研究的思考与探索[J]. 药科学报, 2009, 44(3):270.
- [8] Naining Song, Shaoyu Zhang, Quansheng Li, et al. Establishment of a liquid chromatographic/mass spectrometry method for quantification of tetrandrine in rat plasma and its application to pharmacokinetic study [J]. J Pharm Biomed Anal, 2008, 48(3):974.
- [9] H L Koh, H Wang, S Zhou, et al. Detection of aristolochic acid I, tetrandrine and fangchinoline in medicinal plants by high performance liquid chromatography and liquid chromatography/mass spectrometry [J]. J Pharm Biomed Anal, 2006, 40(3):653.
- [10] Xiaoyuan Lei, Liang Kong, Hanfa Zou, et al. Evaluation of the interaction of bioactive compounds in Cortex Pseudolarix and Radix Stephaniae by the microdialysis probe coupled with high performance liquid chromatography-mass spectrometry [J]. J Chromatogr A, 2009, 1216(11):2179.
- [11] Tao Yi, Kelvin Sze-Yin LEUNG, Guang-Hua LU, et al. Identification and comparative determination of senkyunolide A in traditional Chinese medicinal Plants ligusticum chuanxiong and angelica sinensis by HPLC coupled with DAD and ESI-MS[J]. Chem Pharm Bull, 2005, 53(11):1480.
- [12] 肖海龙,高尔,胡晓丽. 银杏叶总黄酮药理作用研究进展[J]. 中国药房, 2005, 16(12):947.
- [13] 周军,梅艳,易丽. 苦参生物碱药理作用研究进展[J]. 儿科科学杂志, 2008, 14(1):61.
- [14] 罗俊,林志彬. 灵芝三萜类化合物药理作用研究进展[J]. 药科学报, 2002, 37(7):574.
- [15] 张军,田子罡,王建华,等. 有机酸抑菌分子机理研究进展[J]. 畜牧兽医学报, 2011, 42(3):323.
- [16] 陈淑娟,杨毅梅,刘奕明,等. 蝙蝠葛碱大鼠体内药物代谢动力学研究[J]. 中国药理学通报, 2001, 17(2):225.
- [17] 王莉. 知母皂苷 B-II 在大鼠体内药代动力学研究[D]. 合肥:安徽医科大学, 2010:69.
- [18] 刘晓燕. 淫羊藿苷体内处置及代谢动力学研究[D]. 济南:山东大学, 2009:98.

[责任编辑 聂淑琴]

欢迎订阅 2014 年《中国中医药信息杂志》

《中国中医药信息杂志》是由国家中医药管理局主管、中国中医科学院中医药信息研究所主办的中医药学术期刊。1994 年创刊,2002 年,被中国科学技术信息研究所的"中国科技论文统计源期刊"收录,成为中国科技核心期刊。随着期刊影响力的不断提升,已相继被《中国科学引文数据库》、波兰《哥白尼索引》、美国《化学文摘》、美国《乌利希期刊指南》、《世界卫生组织西太平洋地区医学索引》及英国《农业与生物科学研究中心文摘》、英国《全球健康》等知名检索系统收录。

本刊是中医药行业一本独具特色的学术期刊,其内容较全面地反映了我国中医药发展水平。主要栏目有:中医动态、专题论坛、改革与管理、中医药信息学、流行病学调查、临床论著、实验研究、中药研究与开发、临床报道、专家经验、临证心得、思路与方法、中医教育、医院药学、综述等。

本刊为月刊,大 16 开国际开本,136 页,国内外公开发行,每册定价 10 元,全年 120 元。国内邮发代号:82-670;国外代号:M4564。也可直接汇款至本刊编辑部订阅。地址:北京市东直门内南小街 16 号《中国中医药信息杂志》编辑部,邮编:100700,电话:010-64014411-3278, E-mail:Lxx@mail.cintem.ac.cn。