

UPLC-MS-MS 同时测定比格犬血浆中阿魏酸、 香草酸、芍药苷和芍药内酯苷的含量及其药动学研究

罗年翠¹, 王川², 钱大玮^{1*}, 段金庵¹, 唐于平¹, 郭建明¹, 丁雯¹
(1. 南京中医药大学江苏省方剂高技术研究重点实验室, 南京 210046;
2. 中国药科大学药学院, 南京 211198)

[摘要] 目的: 建立利用超高效液相质谱联用色谱(UPLC-MS-MS)同时测定比格犬血浆中阿魏酸、香草酸、芍药苷和芍药内酯苷的分析方法, 并研究比格犬灌胃当归-白芍药对提取物后以上 4 种成分的药动学特征。方法: 采集比格犬灌胃当归-白芍药对提取物后不同时间点的血浆样本, 甲醇沉淀蛋白, 色谱采用 Waters BEH C₁₈ 反相柱, 流动相为水(含 0.1% 的甲酸)-乙腈梯度洗脱, 采用电喷雾离子化三重四级杆串联质谱, 以多反应监测(MRM)方式进行检测。正离子条件下用于定量分析的离子对分别为 m/z 195.3 ~ 144.5 (阿魏酸)、 m/z 169.0 ~ 92.9 (香草酸)、 m/z 481.3 ~ 197.1 (芍药内酯苷), 负离子条件下用于定量分析的离子对为 m/z 525.4 ~ 449.2 (芍药苷)。DAS 2.0 软件计算主要药动学参数。结果: 阿魏酸、香草酸、芍药苷和芍药内酯苷分别在 1.13 ~ 1 089, 1.23 ~ 1 080, 0.82 ~ 787.5, 0.36 ~ 337.5 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 线性关系良好, 样品提取回收率、精密度、准确度及稳定性等均符合要求。阿魏酸和香草酸 2 种酚酸类成分在比格犬体内吸收均较迅速, 阿魏酸消除较快, 香草酸消除相对较慢; 芍药苷和芍药内酯苷 2 种单萜苷类成分药动学特征相似, 在比格犬体内吸收和消除均较慢。结论: UPLC-MS-MS 法选择性好、灵敏度高、专属性强, 可用于当归-白芍药对中主要化学成分的体内药动学研究, 为当归-白芍配伍研究提供一定科学依据。

[关键词] 当归; 白芍; 阿魏酸; 香草酸; 芍药苷; 芍药内酯苷; 药动学; 超高效液相质谱联用色谱

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)14-0168-06

[doi] 10.11653/syfyj2013140168

Simultaneous Determination of Ferulic Acid, Vanillic Acid, Peoniflorin and Albiflorin in Beagle Plasma and Pharmacokinetics by UPLC-MS-MS

LUO Nian-cui¹, WANG Chuan², QIAN Da-wei^{1*}, DUAN Jin-ao¹,
TANG Yu-ping¹, GUO Jian-ming¹, DING Wen¹

(1. Jiangsu Key Laboratory for High Technology Research of Traditional Chinese Medicine Formulae,

[收稿日期] 20120929(003)

[基金项目] 江苏省高校自然科学基金重大基础研究项目(10KJA360039); 国家科技支撑计划项目(2008BAI51B01)

[第一作者] 罗年翠, 硕士, 从事生物药剂学研究, Tel: 13770673226, E-mail: luoniancui000@126.com

[通讯作者] * 钱大玮, 研究员, 从事中药质量控制与生物药剂学研究, Tel: 025-85811916, Fax: 025-85811916, E-mail: Qiantdwnj@126.com

- [6] 高会丽, 李贻奎, 全燕, 等. 冠心 II 号系列组方对大鼠心肌梗死的实验研究[J]. 陕西中医, 2008, 29(2): 231.
- [7] 黄敬群, 黄熙, 张莉, 等. 测定人血清中阿魏酸浓度的改进方法[J]. 中草药, 2002, 33(9): 792.
- [8] 陈国广, 孟蕾, 王永禄, 等. 当归补血汤中阿魏酸的药物流动力学研究[J]. 时珍国医国药, 2006, 17(5): 744.
- [9] 甘洪全, 梅其炳, 屈扬, 等. 冠心 II 号煎剂的质量研究[J]. 中国药房, 2005, 16(22): 1695.
- [10] Chuan Li. Plasma & urinary tanshinol, PK markers for cardiotonic pills. 2008, doi: 10.1124/dmd.108.021592.
- [11] 陈平, 路通, 吴伯通, 等. 应用液相色谱-质谱联用技术检测血浆样品中丹参酚酸类成分的浓度[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2007, 12(7): 748.
- [12] 甘洪全, 屈扬, 梅其炳, 等. 冠心 II 号不同配伍对丹参素血药浓度的影响[J]. 中国药房, 2009, 20(6): 404.

[责任编辑 聂淑琴]

Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210046, China;

2. College of Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China)

[Abstract] Objective: To develop a UPLC-MS-MS method to simultaneously determine the concentration of ferulic acid, vanillic acid, peoniflorin and albiflorin in beagle plasma and study the pharmacokinetics of these four components after ig administration of Angelicae Sinensis Radix-Paeoniae Radix Alba drug pair extract to beagle dogs. **Method:** Following a protein precipitation with methanol for plasma samples at different time after ig Angelicae Sinensis Radix-Paeoniae Radix Alba drug pair extract to Beagle dogs. The analysis was achieved by BEH C₁₈ column and the mobile phase was consisted of water (0.1% formic acid included) and acetonitrile followed step gradient elution. A TQ tandem mass spectrometry equipped with electrospray ionization source was used as detector and operated by multiple reaction monitoring (MRM). The ion pairs for quantitation were m/z 195.3-144.5 for ferulic acid, m/z 169.0-92.9 for vanillic acid, and m/z 481.3-197.1 for albiflorin in positive ion mode and m/z 525.4-449.2 for peoniflorin in negative ion mode. The pharmacokinetic parameters were calculated by DAS 2.0 program. **Result:** Ferulic acid, vanillic acid, peoniflorin and albiflorin showed a good liner relationship of 1.13-1 089, 1.23-1 080, 0.82-787.5, 0.36-337.5 $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, respectively. The method was validated according to the requirements. The pharmacokinetic characteristics of ferulic acid and vanillic acid were similar, both of their absorption was very fast. Elimination of ferulic acid was fast while the elimination of vanillic acid was slower. The pharmacokinetic characteristics of peoniflorin and albiflorin were very similar, both of their absorption and elimination were slow in beagle dogs. **Conclusion:** The method is proved to be sensitive, selective, rapid and successfully applied to a pharmacokinetic study of major components of Angelicae Sinensis Radix-Paeoniae Radix Alba drug pair in beagle dogs. This research laid a good foundation for the study of compatibility of Angelicae Sinensis Radix-Paeoniae Radix Alba drug pair.

[Key words] Angelicae Sinensis Radix-Paeoniae Radix Alba; Paeoniae Radix Alba; ferulic acid; vanillic acid; peoniflorin; albiflorin; pharmacokinetics; UPLC-MS-MS

当归-白芍为临床常用药对,许多中药复方是在此基础上加减而成的。现代研究表明,当归中阿魏酸、香草酸等酚酸类成分,白芍中芍药苷、芍药内酯苷等单萜苷类成分是当归-白芍药对主要活性成分,具有显著抗血小板聚集、改善贫血及提高机体免疫的作用^[1-4]。目前当归-白芍2药配伍后上述各成分在比格犬体内的药动学研究未见报道。本实验选取阿魏酸和香草酸2种酚酸类成分、芍药苷和芍药内酯苷两种单萜苷类成分为检测指标,建立UPLC-MS-MS同时测定比格犬血浆中以上4种成分的检测方法,并将其应用于比格犬灌胃当归-白芍药对提取物后相应成分的药动学研究,为当归-白芍配伍研究提供一定科学依据。

1 材料

1.1 仪器 ACQUITY™ UPLC超高效液相色谱系统, Xevo™ TQ质谱系统(美国Waters公司); EPED超纯水机(南京易普易达科技发展有限公司); Startorius BT1250型电子天平(北京赛多利斯科学仪器有限公司); TDL240B型离心机(上海安亭科

学仪器厂), LABCONCO CentriVap型离心浓缩仪(美国LABCONCO公司)。

1.2 试药 对照品阿魏酸、香草酸(中国药品生物制品检定所,批号分别为110773-200611, 110776-200402), 对照品芍药内酯苷(上海融禾医药科技有限公司,批号101226), 对照品芍药苷(实验室自制,纯度 $\geq 98\%$, HPLC归一化法); 内标克拉霉素、氯霉素(中国药品生物制品检定所,批号分别为130356-200403, 110555-200602); 乙腈、甲醇(色谱纯, Tedia), 甲酸(色谱纯, Merck), 乙酸乙酯(分析纯, 南京化学试剂有限公司), 超纯水(自制)。当归购自甘肃岷归中药材科技有限公司, 白芍购自安徽丰原铜陵中药饮片公司, 产地分别为甘肃岷县、安徽亳州。药材由南京中医药大学段金廛教授鉴定符合2010年版《中国药典》规定。

1.3 动物 比格犬6只, 雌雄各半, 体重(10 \pm 2) kg, 许可证号SCXK(苏)2007-0013。

1.4 当归-白芍药对提取物制备 称取当归、白芍药材各200 g, 加10倍量水浸泡2 h后煮沸煎煮2

h, 滤过; 药渣加 8 倍量水微沸煎煮 1.5 h, 滤过。合并 2 次滤液, 加热浓缩制成每毫升相当 1.0 g 生药的当归-白芍提取液。同时收集挥发油, 混入以上浓缩液中, 经 UPLC-MS-MS 检测, 每毫升提取液含阿魏酸 269.7 μg , 香草酸 28.3 μg , 芍药苷 228.5 μg , 芍药内酯苷 67.2 μg 。当归-白芍药对临床用量为 20 $\text{g}\cdot\text{d}^{-1}$, 按其 6 倍量并经体表面积换算, 比格犬给药剂量为 3.2 $\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 。

2 方法

2.1 对照品溶液的制备 取阿魏酸、香草酸、芍药苷、芍药内酯苷对照品适量, 精密称量, 用甲醇溶解配置成 363 $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 的阿魏酸、350 $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 的香草酸、262 $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 的芍药苷、112 $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 的芍药内酯苷储备液; 取上述储备液适量, 置于 10 mL 量瓶中, 加甲醇稀释至刻度, 配制成混合对照品溶液, 其中阿魏酸、香草酸、芍药苷和芍药内酯苷的质量浓度分别为 36.3, 35.0, 26.2, 11.2 $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 。取上述混合对照品溶液并稀释成 8 个不同浓度; 取内标克拉霉素、氯霉素适量, 精密称量后用甲醇溶解配置成含克拉霉素 237 $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 、氯霉素 212 $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 内标储备液, 再取适量储备液用甲醇稀释, 配成混合内标液, 其中克拉霉素、氯霉素的质量浓度分别为 2.37, 2.12 $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 。

2.2 液质条件 色谱柱为 ACQUITY™ UPLC BEH C₁₈ 柱 (1.7 μm , 2.1 mm \times 100 mm, 美国 Waters 公司); 流动相 A: 水 (0.1% 甲酸), B: 乙腈 (0 ~ 5 min, 10% ~ 30% B; 5 ~ 7 min, 30% ~ 100% B; 7 ~ 8 min, 100% B; 8 ~ 9 min, 100% ~ 10% B; 9 ~ 10 min, 10% B), 流速 0.4 $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$, 进样体积 2 μL , 柱温 35 $^{\circ}\text{C}$, 质谱条件离子源, 正负离子检测, 多反应监测 (MRM) 方式扫描, 正离子模式下选择监测的离子反应分别为 m/z 748.3 ~ 158.4 (克拉霉素), m/z 195.3 ~ 144.5 (阿魏酸), m/z 169.0 ~ 92.9 (香草酸), m/z 481.3 ~ 197.1 (芍药内酯苷); 负离子模式下选择监测的离子反应分别为 m/z 320.8 ~ 151.9 (氯霉素), m/z 525.4 ~ 449.2 (芍药苷); 毛细管电压为 1 kV, 椎孔电压 30 V, 离子源温度 150 $^{\circ}\text{C}$, 去溶剂气温度 550 $^{\circ}\text{C}$, 数据处理采用 Target Lynx 及 DAS 2.0 软件。

2.3 血浆样品采集 比格犬于实验前一天禁食 12 h, 不禁水, 给药 8 h 后统一进食。给药前前肢静脉取空白血, 按体重给予适量药物后分别于 5, 15, 30, 60, 120, 240, 360, 480, 1 440 min 取血 2 mL, 置于肝素钠抗凝管中, 离心 15 min (3 500 $\text{r}\cdot\text{min}^{-1}$), 分离血浆, 于 -80 $^{\circ}\text{C}$ 冷冻保存。

2.4 血浆样品处理 精密吸取 200 μL 血浆样品, 加入 20 μL 内标工作液、600 μL 甲醇, 涡旋 2 min, 13 000 $\text{r}\cdot\text{min}^{-1}$ 离心 10 min, 吸取上清液于 37 $^{\circ}\text{C}$ 旋转浓缩仪中浓缩至干。残渣用 200 μL 甲醇复溶, 涡旋 2 min, 13 000 $\text{r}\cdot\text{min}^{-1}$ 离心 10 min 后, 取上清液用于分析。

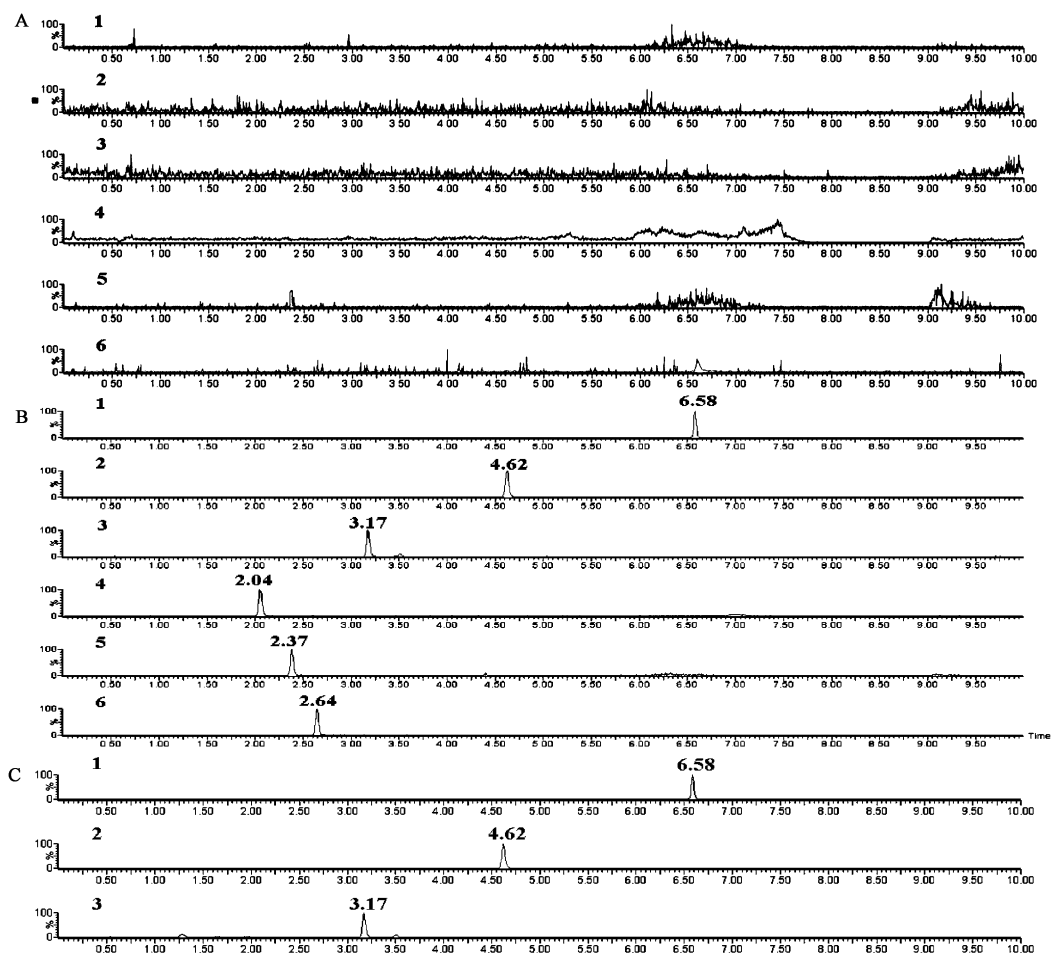
3 结果

3.1 专属性实验 取空白血浆、空白血浆加混合对照品和当归-白芍提取物灌胃比格犬 30 min 后的血浆样品, 按 2.4 项下方法处理, 并用 2.2 项所述液质条件进行检测, 考察方法的专属性。结果表明, 空白血浆中的内源性物质不干扰阿魏酸、香草酸、芍药苷、芍药内酯苷及内标克拉霉素、氯霉素的测定, 方法的专属性良好。各成分典型 MRM 色谱图见图 1。

3.2 标准曲线与定量限 取空白血浆 180 μL , 分别加入不同浓度的混合对照品溶液 20 μL , 配置成相当于阿魏酸质量浓度 1 089, 363, 36.3, 18.15, 9.08, 4.54, 2.27, 1.13 $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$, 香草酸质量浓度 1 080, 360, 36, 18, 9, 4.5, 2.25, 1.23 $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$, 芍药苷质量浓度 787.5, 262.5, 26.3, 13.1, 6.55, 3.28, 1.63, 0.82 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$, 芍药内酯苷质量浓度 337, 112.5, 11.25, 5.63, 2.81, 1.41, 0.71, 0.36 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 的血浆样品。按 2.4 项下方法处理后进行 UPLC-MS-MS 检测, 以被测化合物与内标的峰面积之比 (Y) 对质量浓度 (X) 进行线性回归, 并以 $1/X$ 为加权系数计算回归方程, 同时按信噪比 (S/N) = 10 计算被测化合物的定量限。结果见表 1。

3.3 精密度与准确度 取空白血浆 180 μL , 加入不同浓度的混合对照品溶液 20 μL , 配制成高、中、低浓度的质控 (QC) 样品, 按 2.4 项下方法处理后进行 UPLC-MS-MS 检测, 连续测定 3 d ($n=5$), 求得方法的日内、日间精密度和准确度, 结果见表 2。经测定, 4 种成分的日内、日间精密度 RSD 分别小于 14.7%, 13.1%, 准确度在 65.1% ~ 94.2%。

3.4 提取回收率与基质效应 取空白血浆 180 μL , 加入不同浓度的混合对照品溶液 20 μL , 配制成阿魏酸质量浓度 363, 36.3, 1.13 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$, 香草酸质量浓度 360, 36.0, 1.23 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$, 芍药苷质量浓度 262.5, 26.3, 0.82 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$, 芍药内酯苷质量浓度 112.5, 11.3, 0.36 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 高、中、低浓度 QC 样品, 按 2.4 项下方法处理后进行 UPLC-MS-MS 检测, 记录峰面积; 同时取空白血浆 200 μL , 沉淀蛋白, 吹干后用含相同质量浓度混合对照品的甲醇溶液复溶, 检测并记录峰面积。以前后 2 次峰面积之比计算提



A. 空白血浆; B. 空白血浆加入对照品和内标; C. 比格犬灌胃药液 30 min 后的血浆样品;
 1. 内标克拉霉素 ($t_R = 6.58$ min); 2. 内标氯霉素 ($t_R = 4.62$ min); 3. 阿魏酸 ($t_R = 3.17$ min);
 4. 香草酸 ($t_R = 2.04$ min); 5. 芍药内酯苷 ($t_R = 2.37$ min); 6. 芍药苷 ($t_R = 2.64$ min)

图 1 比格犬血浆中 4 种成分典型 MRM 色谱

表 1 比格犬血浆中 4 种成分的标准曲线及定量限

成分	线性方程	r	线性范围/ $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$	定量限/ $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$
阿魏酸	$Y = 0.029X + 0.010$	0.996 3	1.13 ~ 1 089.00	1.13
香草酸	$Y = 0.033X + 0.011$	0.998 4	1.23 ~ 1 080.00	1.23
芍药苷	$Y = 0.019X + 0.014$	0.997 2	0.82 ~ 787.50	0.82
芍药内酯苷	$Y = 0.022X + 0.004$	0.998 9	0.36 ~ 337.50	0.36

取回收率。同时计算内标克拉霉素、氯霉素的提取回收率,结果见表 3。内标克拉霉素的平均提取回收率为 $(86.05 \pm 2.01)\%$, 氯霉素的平均提取回收率为 $(94.40 \pm 1.79)\%$ 。

取空白血浆 $200 \mu\text{L}$, 沉淀蛋白吹干后用含高、中、低浓度混合对照品的甲醇溶液复溶,检测并记录峰面积;用含高、中、低浓度混合对照品的甲醇溶液直接进样,记录相应的峰面积。以前后两次峰面积之比考察基质效应。结果见表 3。内标克拉霉素的平均基质效应为 $(97.30 \pm 8.33)\%$; 氯霉素的平均

基质效应为 $(92.15 \pm 1.64)\%$ 。

3.5 稳定性 考察阿魏酸、香草酸、芍药苷和芍药内酯苷的高、中、低质量浓度样品在不同条件下的稳定性。经测定,样品在室温条件下放置 12 h、冷藏 ($4 \text{ }^\circ\text{C}$) 条件下放置 24 h, $20 \text{ }^\circ\text{C}$ 反复冻融 3 次, $80 \text{ }^\circ\text{C}$ 保存 20 d 后 4 种成分的峰面积与零时间点的 $\text{RSD} < 15\%$, 提示实验条件下血浆样品稳定性良好。

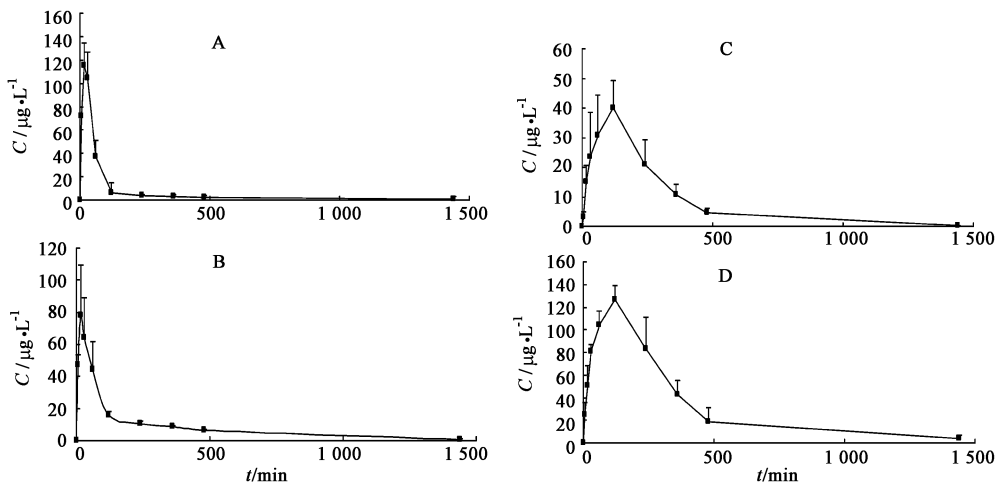
3.6 药时曲线 样品检测后记录相应数据,代入标准曲线计算血药浓度,绘制平均血药浓度时间曲线,见图 2。

表 2 比格犬血浆中 4 种成分的精密性与准确度 ($\bar{x} \pm s, n = 5$)

成分	质量浓度 $/\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$	日内精密性		日间精密性		准确度/%
		均值/ $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$	RSD/%	均值/ $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$	RSD/%	
阿魏酸	363	336.30 \pm 27.16	11.5	325.45 \pm 24.12	10.8	91.0
	36.3	33.04 \pm 2.21	6.7	30.09 \pm 2.53	8.4	91.4
	1.13	1.02 \pm 0.15	14.4	0.94 \pm 0.19	10.5	86.7
香草酸	360	313.04 \pm 25.20	8.3	306.36 \pm 37.07	12.1	86.0
	36.0	35.47 \pm 3.80	9.4	31.29 \pm 2.44	7.8	92.7
	1.23	0.84 \pm 0.14	14.7	0.71 \pm 0.09	13.1	65.1
芍药苷	262.5	256.71 \pm 20.54	8.0	226.71 \pm 18.59	8.2	91.8
	26.3	25.02 \pm 2.48	9.8	23.61 \pm 2.46	10.4	94.2
	0.82	0.74 \pm 0.03	4.3	0.64 \pm 0.05	7.3	84.1
芍药内酯苷	112.5	110.35 \pm 16.74	14.2	100.95 \pm 15.74	11.6	93.8
	11.3	9.59 \pm 0.62	9.4	9.68 \pm 0.44	7.7	85.3
	0.36	0.22 \pm 0.02	8.9	0.28 \pm 0.02	6.3	70.0

表 3 比格犬血浆中 4 种成分的提取回收率及基质效应 ($\bar{x} \pm s, n = 5$)

成分	提取回收率/%			基质效应/%		
	高浓度	中浓度	低浓度	高浓度	中浓度	低浓度
阿魏酸	66.00 \pm 5.14	95.82 \pm 5.01	97.11 \pm 2.33	95.00 \pm 1.44	95.67 \pm 2.75	110.85 \pm 4.20
香草酸	69.80 \pm 4.22	85.31 \pm 3.97	74.21 \pm 7.55	90.71 \pm 0.87	93.71 \pm 3.64	104.26 \pm 1.83
芍药苷	68.38 \pm 6.27	87.53 \pm 2.07	87.09 \pm 1.03	97.86 \pm 3.56	107.75 \pm 7.38	82.75 \pm 5.64
芍药内酯苷	70.24 \pm 4.21	77.89 \pm 6.12	83.22 \pm 2.16	93.33 \pm 2.24	95.27 \pm 5.52	99.36 \pm 6.28



A. 阿魏酸; B. 香草酸; C. 芍药苷; D. 芍药内酯苷

图 2 比格犬灌胃当归-白芍药对后血浆中 4 种成分平均药时曲线 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

3.7 主要药代动力学参数 用 DAS 2.0 软件对血药浓度数据进行智能化分析,采用非房室模型方法计算统计矩参数^[5],主要参数见表 4。

4 讨论

4.1 样品前处理方法的选择 比较了甲醇沉淀、乙腈沉淀和酸化后乙酸乙酯萃取提取血浆中成分的方法,结果表明甲醇和乙腈蛋白沉淀法比酸化后乙酸乙酯萃取法提取回收率高且操作简便;甲醇沉淀法

较乙腈沉淀更能均匀去除血浆蛋白,色谱响应较高。因此选用甲醇沉淀蛋白法处理血样。

4.2 内标物的选择 生物样品机制复杂、量少且成分含量低,处理过程较繁琐^[6],因此,为保证分析质量,选择合适的内标物加入血浆样品中进行检测以提高分析的准确度,克拉霉素和氯霉素性质稳定、易溶于甲醇,分别在正负电离模式下有良好响应,且干扰其他成分测定,可满足测试需要。

表4 比格犬血浆中4种成分非房室模型药动学参数($\bar{x} \pm s, n=6$)

成分	$C_{\max}/\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$	T_{\max}/min	$T_{1/2}/\text{min}$	$\text{AUC}_{0-T}/\text{ng}\cdot\text{min}\cdot\text{mL}^{-1}$	$\text{MRT}_{0-T}/\text{min}$
阿魏酸	115.35 ± 30.02	14.55 ± 0.29	45.61 ± 14.01	7 155.76 ± 618.61	60.11 ± 3.47
香草酸	79.68 ± 17.95	15.00 ± 0.00	170.40 ± 17.12	5 813.06 ± 1 126.47	105.71 ± 4.57
芍药苷	40.13 ± 5.12	120.00 ± 0.00	149.57 ± 20.17	8 873.55 ± 1 625.63	154.82 ± 18.14
芍药内酯苷	126.45 ± 12.92	120.00 ± 0.00	210.81 ± 65.47	31 235.52 ± 5 019.45	159.90 ± 18.83

4.3 药动学特征 数据显示比格犬灌胃给予当归-白芍药对提取物后,阿魏酸吸收和消除均较快 $T_{\max} = (14.55 \pm 0.29) \text{ min}$, $T_{1/2} = (45.61 \pm 14.01) \text{ min}$,几乎观察不到吸收相,与文献报道一致^[7-9]。香草酸在比格犬体内药动学特征与阿魏酸相似,吸收迅速 $T_{\max} = (15.00 \pm 0.00) \text{ min}$,但消除较阿魏酸缓慢 $T_{1/2} = (170.40 \pm 17.12) \text{ min}$,与文献报道一致^[10]。 AUC_{0-T} 及 C_{\max} 数据表明阿魏酸在比格犬体内吸收程度稍高于香草酸。

芍药苷和芍药内酯苷2种单萜苷类成分在比格犬体内药动学特征相似,吸收和消除均较慢 [T_{\max} 均为 $(120.00 \pm 0.00) \text{ min}$, $T_{1/2}$ 分别为 $(149.57 \pm 20.17) \text{ min}$, $(210.81 \pm 65.47) \text{ min}$],与文献报道一致^[11]。前期研究结果显示,在当归-白芍药对提取物中芍药苷的含量约为芍药内酯苷的3倍,但 AUC_{0-T} 及 C_{\max} 数据表明芍药内酯苷在比格犬体内吸收程度和血药浓度显著高于芍药苷,说明以上2种成分的血药浓度并不与对应中药提取物中的含量成正比。相关研究表明芍药苷在微生物的作用下可转化为芍药内酯苷,其转化可能与微生物所含有的内酯化酶有关^[12],推测比格犬体内也可能发生上述转化。

[参考文献]

- [1] 陈慧珍. 当归的研究进展 [J]. 海峡药学, 2008, 20 (8):83.
- [2] 黄瑾, 胡晋红, 朱全刚. 阿魏酸及其衍生物的药理作用 [J]. 中药材, 2011, 24 (7):522.
- [3] 马丽, 李作孝. 白芍总苷的免疫调节功能及其临床

应用 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16 (17):244.

- [4] 郑琳颖, 潘竞镛, 吕俊华, 等. 白芍总苷药理作用研究进展 [J]. 广州医药, 2011, 42 (3):67.
- [5] 王广基. 药物代谢动力学 [M]. 北京: 化学工业出版社, 2006:143.
- [6] 周欣, 张敏新, 张晶, 等. 阿魏酸钠 Beagle 犬血药浓度测定及药物动力学研究 [J]. 药学实践杂志, 2009, 27 (6):454.
- [7] Yanhong Li, Changhui Liu, Yinqing Zhang, et al. Pharmacokinetics of ferulic acid and potential interactions with Honghua and clopidogrel in rats [J]. J Ethnopharmacol, 2011, 137:562.
- [8] 李辉, 任平, 黄熙, 等. 高效液相色谱法同时测定健康人口服加味逍遥散后血清阿魏酸和芍药苷含量及其药动学研究 [J]. 中西医结合学报, 2008, 11 (6):1183.
- [9] 陈林霖, 戚进, 寇俊萍, 等. 当归芍药散配伍对主要成分体内吸收影响的研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18 (1):123.
- [10] Kang Li, Xiaohui Chen, Ying Jia, et al. Reverse-phase HPLC determination and pharmacokinetics study of vanillic acid in the plasma of rats treated with the traditional Chinese medicinal preparation Di-Gu-Pi decoction [J]. Yakugaku Zasshi, 2002, 124 (7):465.
- [11] 朱克近, 孙晓萍, 常秀娟, 等. 桂枝茯苓胶囊主要效应成分在比格犬体内的药代动力学 [J]. 中国中药杂志, 2011, 36 (8):1018.
- [12] 刘鑫鑫, 马骁驰, 霍长虹, 等. 芍药苷和芍药内酯的相关转化 [J]. 中国中药杂志, 2010, 35 (7):874.

[责任编辑 邹晓翠]