

黄连解毒汤中指标性成分药动学与药效学相关性的初步研究

钱智磊, 李欢, 朱华旭*, 潘林梅, 郭立玮

(南京中医药大学 中药复方分离工程重点实验室, 南京 210029)

[摘要] 目的:研究黄连解毒汤中指标性成分在火热证脑缺血损伤模型大鼠的时量关系与抗火热证脑缺血效应的相关性。方法:火热证电凝法建立局灶性脑缺血模型,给药组,假手术组。给药组大鼠复制火热证脑缺血模型成功后灌胃给予黄连解毒汤,按 0.083,0.25,0.5,0.75,1,2,3,4,6,8,12,24 h 时间点取血,测定各指标性成分在大鼠体内的药时变化,绘制药-时曲线;取模型组,给药组,假手术组 0.083,0.25,0.5,1,2,3,4,6,8,12,24 h 时间点的脑组织,测定脑组织中白细胞介素(IL-6),肿瘤坏死因子(TNF- α)的变化,绘制时-效曲线。结合药时曲线和时效曲线,评价黄连解毒汤指标性成分在黄连解毒汤治疗火热证脑缺血疾病中所发挥的作用。结果:黄连解毒汤指标性成分的药动学行为不同;药效实验表明 3 种指标性成分的起效时间不同,持续时间亦不相同;黄连解毒汤的抗火热证缺血性脑损伤作用与其指标性成分的血药浓度密切相关。结论:黄连解毒汤全方能发挥抗火热证缺血性脑损伤作用,其作用的强弱与方中主要指标性成分在体内的含量相关,且各主要指标性成分发挥效应的时效存在差异。其对火热证脑缺血的保护作用机制可能与其抗炎作用相关,与传统中医上认为的黄连解毒汤有清热解毒的功效相一致。

[关键词] 黄连解毒汤;药-时曲线;时-效曲线;火热证;抗脑缺血

[中图分类号] R285;R283 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2011)11-0122-07

Preliminary Study on Correlation between Pharmacokinetics and Pharmacodynamics with Index Components of Huanglian Jiedu Decoction

QIAN Zhi-lei, LI Huan, ZHU Hua-xu*, PAN Lin-mei, GUO Li-wei

(Separation Engineering of Chinese Traditional Medicine Compound, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210029, China)

[Abstract] **Objective:** To study the time-quantity relationship of index components of Huanglian Jiedu (HLJD) and its connection with the effect in ischemic brain injury in rats with syndrome of fire-heat after oral of Huanglian Jiedu decoction. **Method:** By electrocoagulation established model of focal cerebral ischemia with syndrome of fire-heat, after treatment group were orally administered Huanglian Jiedu decoction, catch blood at different time are as follows, 0.083, 0.25, 0.5, 0.75, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24 h, determination of index components in rats draw the time-quantity curve; Caught brains at the points mentioned above, determined the changes of IL-6, TNF- α , and draw the time-effect curve. Combined with time-quantity curve and time-effect curve, evaluate the function of index components in Huanglian Jiedu decoction treat ischemic disease with Syndrome of fire-heat. **Result:** Pharmacokinetics of index components of HLJD are different, which have a effect on its pharmacodynamics. Geniposide made a marked effect at prophase times after administration, while baicalin and baicalein made a lasting effect. **Conclusion:** Huanglian Jiedu decoction to play anti-ischemic brain with syndrome of fire-heat injury, the function connected with index components relevant content in the body, different components

[收稿日期] 20110124(012)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(30873450)

[第一作者] 钱智磊, 硕士研究生, 从事中药复方生物药剂学研究及新药研发, Tel:13814046333, E-mail:qianzhilei0205@163.com

[通讯作者] *朱华旭, 副研究员, 从事中药复方物质基础与生物药剂学研究, E-mail:huaxu72@yahoo.com.cn

produced various time bar.

[Key words] Huanglian Jiedu decoction; time-quantity; time-effect; syndrome of fire-heat; anti-cerebral ischemia

黄连解毒汤由黄连、黄柏、黄芩、栀子4味药组成,始载于《外台秘要》,具有清热、泻火、解毒的功效^[1]。黄连解毒汤是治疗火热证的经典方剂,在现代临床应用中常用于治疗火热证脑缺血。现代研究表明,火热证可能由炎症因子引起,与白细胞介素(IL)-6和肿瘤坏死因子(TNF- α)具有相关性^[2]。脑缺血损伤与多种脑血管疾病的发生、发展有关,其作用机制与炎性因子释放密切相关。在以往的研究中发现,黄连解毒汤具有抗脑缺血、抗炎作用^[1]。本实验旨在通过测定黄连解毒汤中主要指标性成分药动学变化及其对火热证脑缺血损伤大鼠的保护作用,探讨其抗脑缺血损伤的可能作用机制。

1 材料

1.1 药材及供试液的制备 灌胃用黄连解毒汤药液由本实验室自制。全方由黄连、黄芩、黄柏、栀子4味药组成,按古方比例3:2:2:3组方,加10倍量水煎煮1.5 h,取一煎液,再加8倍量水煎煮1.5 h后,取二煎液,二液合并后浓缩成含生药2 g·mL⁻¹备用。

灌胃用黄芪、党参药液由本实验室自制。黄芪、党参按1:1组方,加10倍量水煎煮2 h,取一煎液,再加8倍量水煎煮1 h后,取二煎液,二液合并后浓缩成含生药1 g·mL⁻¹备用。

以上6味药材经南京中医药大学吴启南教授鉴定,符合2010年版《中国药典》规定。

1.2 试剂 栀子苷(中国药品生物制品检定所,批号110749-200613,供含量测定用);黄芩苷(中国药品生物制品检定所,批号110715-200212,供含量测定用);盐酸小檗碱(中国药品生物制品检定所,批号110713-200609,供含量测定用);甲醇为色谱纯(Merck公司);乙腈为色谱纯(Merck公司)。水为娃哈哈纯净水;磷酸等其余试剂均为分析纯。肝素钠购自Sigma公司。

1.3 仪器 Agilent 1200 高效液相色谱(Agilent 1200 四元泵;DAD 检测器;Agilent 1200 LC 色谱工作站);TGL-16C 型离心机(上海安亭科学仪器制造厂);微量移液器20,200,1 000 μ L(德国,Eppendor 公司);1411 治疗仪(上海医疗器械高新技术有限公

司);MTN-2000W 氮气浓缩仪(天津奥特赛恩斯仪器有限公司);Libror AEL-40SM 型1/10万电子分析天平(日本岛津);WH-90A 型微型混合器(上海亚荣生化仪器厂);KQ3200nE 型医用数控超声波清洗器(昆山市超声仪器有限公司);海尔-40 $^{\circ}$ C 超低温冰箱。

1.4 动物 SD 清洁级雄性大鼠,由南京中医药大学实验动物中心提供,体重250~280 g,合格证号SCXK(沪)2007-0005。

2 方法

2.1 模型制备 火热证脑缺血动物模型^[3-5]:大鼠连续灌胃给药黄芪、党参(黄芪-党参1:1的水煎液)生药20 g·kg⁻¹,1日1次,持续2周,结束后采用电凝法制备大鼠脑缺血模型。先将大鼠以10%水合氯醛麻醉(350 mg·kg⁻¹, ip),用电凝法制备大鼠脑缺血模型。具体操作方法为:大鼠侧卧位固定于手术台上,沿右外耳道与右眼外眦连线的中点,垂直于连线切开皮肤约2 cm,然后沿颞肌中线,依次切断颞肌和咬肌,暴露出颞弓。用咬骨钳除去颞弓,并沿露骨剪开筋膜,暴露出颞前窝。用小牵张器将颞弓和下颌骨的距离撑大,暴露鳞状骨的大部分,在颞骨和鳞状骨前联合的前下方约2 mm处开一颅窗,暴露大脑中动脉(MCA)。分离血管,使之游离。用电刀电凝烧灼嗅束内1 mm至大脑下静脉之间的一段大脑中动脉。阻断大脑中动脉后用小块肌肉组织轻敷于颅窗上,给予青霉素注射液,然后逐层缝合伤口,术后回笼饲养。术后4 h后进行行为学评分,按Bederson等^[6]的方法,对动物进行神经症状评分。将行为学评分 ≥ 2 分并且体温升高 ≥ 0.8 $^{\circ}$ C的大鼠,作为复制成功的脑缺血模型。次日实验前再皮下注射松节油2 mL/只。

假手术对照模型:大鼠连续灌胃生理盐水2 mL,1日1次,持续2周,按火热证脑缺血动物模型复制法操作,但开颅后不进行中动脉电凝,用小块肌肉组织轻敷于颅窗上,给予青霉素注射液,然后逐层缝合伤口,术后回笼饲养,1日1次,持续2周。

2.2 分组 实验动物随机分入以下3组,每组120只,每个时间点10只。治疗组:按火热证脑缺血动

物模型复制模型成功后给予黄连解毒汤药液灌胃治疗, $20 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 。模型组:按火热证脑缺血动物模型复制模型成功后给予生理盐水灌胃 $2 \text{ mL}/\text{只}$ 。对照组:按假手术对照模型复制成功后给予生理盐水灌胃 $2 \text{ mL}/\text{只}$ 。

2.3 样品采集 分别于给药后 0.083, 0.25, 0.5, 0.75, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24 h 颈动脉取血, $5\ 000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心 5 min 取上清液, 备用, 同时采集脑组织, 备用。

2.4 色谱条件 采用 HPLC 色谱法同时测定黄连解毒汤复方提取物中 5 个有效成分的含量, 色谱条件为 Agilent ZORBAX, SB-C₁₈ 色谱柱 ($4.6 \text{ mm} \times 250 \text{ mm}, 5 \mu\text{m}$); 流动相 A(乙腈)-B(0.1% H₃PO₄ 水溶液), 进行梯度洗脱, 洗脱程序见表 1; 柱温为 30 ℃; 流速 $1.0 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$, 进样量 $20 \mu\text{L}$; 检测波长程序 10 min, 238 nm; 15 min, 280 nm; 24.5 min, 345 nm; 30 min, 280 nm。理论塔板数以栀子苷、黄芩苷、巴马汀、小檗碱、黄芩素的计算不低于 5 000。

表 1 流动相梯度洗脱程序

t/min	乙腈/%	水-0.1% H ₃ PO ₄ 水溶液/%
0 ~ 13	12	88
13 ~ 15	12 ~ 26	88 ~ 74
15 ~ 28	26	74
28 ~ 35	26 ~ 45	74 ~ 55
35 ~ 45	45 ~ 95	55 ~ 5
45 ~ 48	95	5
48 ~ 50	95 ~ 12	5 ~ 88
50 ~ 52	12	88

2.5 方法学建立与考证

2.5.1 标准溶液配制 精密称取小檗碱 5.16 mg、黄芩苷 4.69 mg、栀子苷对照品 4.63 mg, 分别置于 10 mL 量瓶中, 用甲醇定容, 得小檗碱质量浓度为 $0.516 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$, 黄芩苷质量浓度为 $0.469 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$, 栀子苷质量浓度为 $0.463 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ 。

分别吸取上述的标准液各 1 mL 置于 10 mL 量瓶中, 用甲醇定容, 得小檗碱、黄芩苷、栀子苷的混标。再吸取此混标溶液 5 mL 至 25 mL 量瓶中, 得混标 1(小檗碱 $10.32 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$, 黄芩苷 $9.38 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$, 栀子苷 $9.26 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$), 再依次稀释 2, 4, 8, 16, 32, 64, 128, 256 倍, 得混标 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 放置于 4 ℃ 保存。

2.5.2 血浆样品的处理 取 $200 \mu\text{L}$ 血浆样品置于具塞离心管中, 加入 $100 \mu\text{L}$ $0.01 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 冰醋酸溶液, $800 \mu\text{L}$ 无水甲醇沉淀蛋白, 涡旋混匀 2 min, $8\ 000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心 10 min。将上清液转移至另一离心管中, 于 40 ℃ 水浴 N₂ 挥发至干。残渣定量加入甲醇 $200 \mu\text{L}$ 溶解, 涡旋混匀 2 min, 混匀后, $8\ 000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心 10 min, 取上清液, 作为样品液, 制备进样。

2.5.3 线性范围及检测限 取 9 份 $200 \mu\text{L}$ 空白血浆, 置具塞试管中并加入不同浓度的混标对照溶液各 $200 \mu\text{L}$, 按 2.5.2 操作, 依法测定, 以峰面积(Y)对浓度(X)做各对照品的标准曲线, 见表 2。

表 2 各指标性成分的标准曲线

组分	线性方程	R ²	线性范围/ $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$
盐酸小檗碱	$Y = 49.971X + 2.0684$	0.9989	0.0403 ~ 10.320
黄芩苷	$Y = 6.9522X - 0.7149$	0.9981	0.1466 ~ 9.3800
栀子苷	$Y = 16.732X - 3.8925$	0.9982	0.1447 ~ 9.2600

2.5.4 回收率试验 配制含有混标 3、混标 5、混标 7 对照品的空白血浆, 按 2.5.2 操作, 依法测定。将各指标性成分的峰面积代入标准曲线方程, 计算出血浆中各指标性成分的浓度, 以测得值与加入值之比计算回收率。结果表明低、中、高 3 种浓度血浆样品的回收率见表 3~5。

表 3 小檗碱的回收率 (n=3)

组分	回收率/%		
	混标 3	混标 5	混标 7
1	97.87	103.56	109.34
2	98.98	101.34	107.12
3	101.12	96.67	99.34

表 4 黄芩苷的回收率 (n=3)

组分	回收率/%		
	混标 3	混标 5	混标 7
1	97.56	102.12	110.89
2	98.46	97.62	108.23
3	96.12	95.34	92.45

2.5.5 精密度试验 配制含有混标 3、混标 5、混标 7 对照品的血浆, 按 2.5.2 操作, 依法测定。计算日内和日间精密度, 结果如表 6~8。数据结果表明, $\text{RSD} < 15\%$ ($n = 5$), 当血浆浓度较低时, 日间差异大, 但能满足生物样品测定的要求。

表 5 栀子苷的回收率(n=3)

组分	回收率/%		
	混标 3	混标 5	混标 7
1	98.08	101.12	112.00
2	101.51	104.22	104.32
3	96.89	108.35	91.45

表 6 小檗碱日内差与日间差精密度(n=5)

质量浓度/mg·L ⁻¹	RSD/%	
	日内差	日间差
混标 3	0.47	0.44
混标 5	0.62	1.24
混标 7	8.00	13.07

表 7 黄芩苷日内差与日间差精密度(n=5)

质量浓度/mg·L ⁻¹	RSD/%	
	日内差	日间差
混标 3	1.74	3.66
混标 5	4.76	6.89
混标 7	13.18	13.09

表 8 栀子苷日内差与日间差精密度(n=5)

质量浓度/mg·L ⁻¹	RSD/%	
	日内差	日间差
混标 3	5.62	7.18
混标 5	7.73	11.29
混标 7	10.51	12.50

2.5.6 专属性试验 在上述色谱条件下,小檗碱、黄芩苷、栀子苷对照品保留时间分别为 27.658, 23.666, 11.583 min, 给药 0.45 h 后血浆样品中小檗碱、黄芩苷和栀子苷分别为 26.911, 23.511, 11.313 min, 空白血浆在相同保留时间处皆无吸收峰, 如图 1。

2.5.7 稳定性考察 考察了反复冻融稳定性。将加入混标 3、混标 5、混标 7 3 种不同浓度的标准工作液的空白血浆样品, 放置 -40 °C 冰箱冷藏 1 周, 用 37 °C 恒温水浴反复冻融 3 次后处理样品, 解冻后测定, 考察稳定性。结果表明小檗碱、黄芩苷、栀子苷 3 个指标性成分在大鼠血浆内反复 3 次冻融稳定, 低、中、高 3 种浓度的 RSD ≤ 15%。

2.6 大鼠脑组织样品中 IL-6, TNF-α 的测定 采集得到的脑组织样品, 参照试剂盒方法对脑组织样品

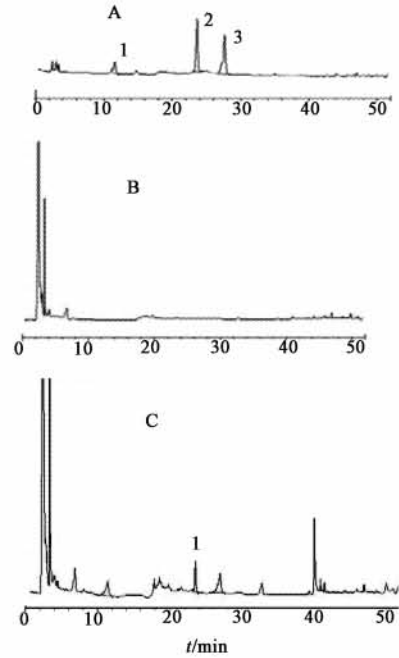


图 1 黄连解毒汤中 3 种成分的 HPLC

A. 对照品; B. 空白样品; C. 给药血浆;
1. 栀子苷; 2. 黄芩苷; 3. 小檗碱

测定 IL-6, TNF-α, 以此作为药效方面指标。

2.7 统计学处理 血浆浓度数据采用药动力学计算程序 DAS2.0, 计算黄连解毒汤各指标性成分的药动力学参数。药效学数据以 Microsoft Excel 软件处理。

3 结果

3.1 药动力学实验 小檗碱常用于作为黄连及黄柏的指标性成分, 栀子苷常用于作为栀子的指标性成分, 黄芩苷常用于作为黄芩的指标性成分, 因此我们选择小檗碱, 栀子苷, 黄芩苷来表征黄连解毒汤。经 HPLC 检测, 其结果见表 9。栀子苷在 0.5 h 时达到峰值, 最高质量浓度 1 333.665 μg·L⁻¹; 黄芩苷在 0.5 h 时达到峰值, 最高质量浓度 447.073 μg·L⁻¹; 小檗碱有双峰现象, 第 1 峰在 0.25 h 处, 质量浓度为 128.316 μg·L⁻¹, 第 2 峰在 3 h 处, 浓度为 78.700 μg·L⁻¹, 见图 2。经过 DAS2.0 统计计算, 得出以上 3 种指标性成分的药代动力学参数, 见表 10。

3.2 药效实验 IL-6, TNF-α 主要表征了炎症反应的状态, 火热证状态下, 其会有显著升高, 脑缺血状况下其也会显著升高。因此选用对 IL-6, TNF-α 的抑制来表征黄连解毒汤的保护作用。经测定, IL-6, TNF-α 的含量均呈现下降趋势, 黄连解毒汤对其下降的作用用效应强度表示, 见表 11。

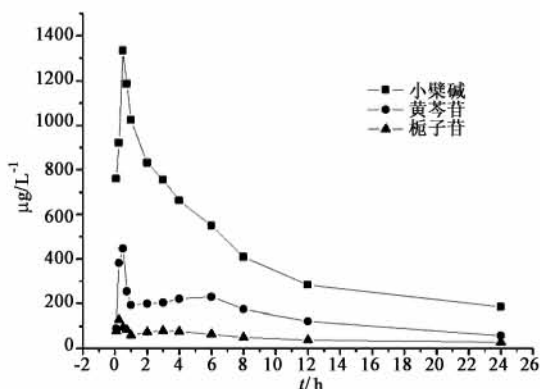


图 2 黄连解毒汤指标性成分的药-时曲线

表 9 黄连解毒汤不同时间点指标性成分的血药浓度

t/h	栀子苷	黄芩苷	小檗碱
0.083	759.42	88.95	77.85
0.25	920.81	380.36	128.32
0.5	1 333.67	447.07	93.81
0.75	1 186.68	253.66	83.26
1	1 023.85	192.12	59.31
2	831.47	198.07	73.00
3	755.10	202.98	78.70
4	661.43	220.05	76.13
6	549.75	229.35	63.30
8	408.53	173.50	49.33
12	282.44	121.27	36.78
24	183.73	57.40	27.66

表 10 黄连解毒汤 3 种指标性成分的药代动力学参数

统计矩参数	栀子苷	黄芩苷	小檗碱
$AUC_{(0-1)}/\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$	9 776.13	3 566.6	1 113.33
$AUC_{(0-\infty)}/\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$	10 503.45	5 603.01	1 249.42
$MRT_{(0-1)}/\text{h}$	8.07	9.54	9.31
$MRT_{(0-\infty)}/\text{h}$	9.82	23.1	12.11
$t_{1/2}/\text{h}$	6.45	15.83	7.63
T_{max}/h	0.50	0.50	0.25
$C_{\text{max}}/\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$	1 333.66	447.07	128.32

表 11 黄连解毒汤对 IL-6, TNF- α 的抑制作用的药效强度

t/h	IL-6	TNF- α
0.083	48.99	35.89
0.25	48.11	5.26
0.5	51.22	58.11
0.75	45.31	35.13
1	51.62	33.01
2	29.31	8.63
3	25.33	83.16
4	19.26	9.61
6	32.17	7.60
8	19.60	30.47
12	11.53	9.89
24	3.33	2.43

$$\text{效应强度}(E) = \frac{\text{模型对照组} - \text{给药组}}{\text{模型对照组} - \text{假手术对照组}} \times 100\%$$

3.3 药动学与药效学相关性拟合 根据上述实验结果,对黄连解毒汤中指标性成分的药动学数据与药效学数据进行拟合。分别比较各个时间点 IL-6, TNF- α 的变化,结合药动学拟合时间-浓度-效应强度量效关系,得到图 3~8。

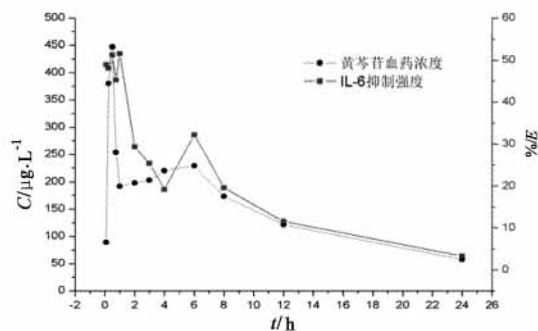


图 3 黄连解毒汤指标性成分与其对 TNF- α 抑制强度的关系

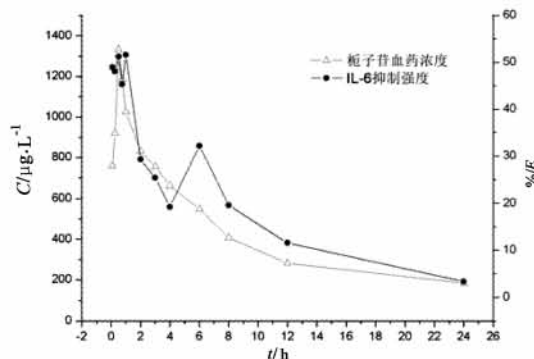


图 4 栀子苷的浓度与 IL-6 抑制强度的相关性

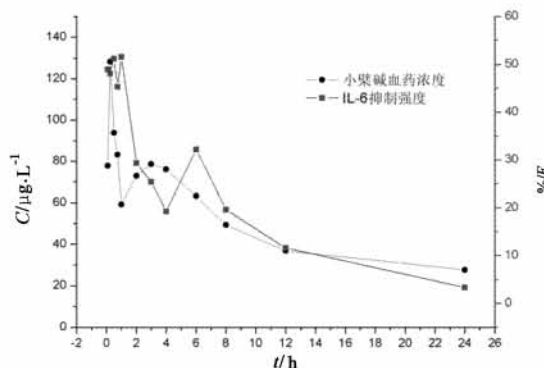


图 5 黄芩苷的浓度与 IL-6 抑制强度的相关性

黄连解毒汤对 IL-6 的抑制强度呈现 3 个峰,3 个峰达峰时间分别为 0.5, 1, 6 h。3 个指标性成分的达峰时间分别为栀子苷在 0.5 h,黄芩苷在 0.5, 6 h,小檗碱在 0.25, 3 h;在 3 个指标性成分中,栀子

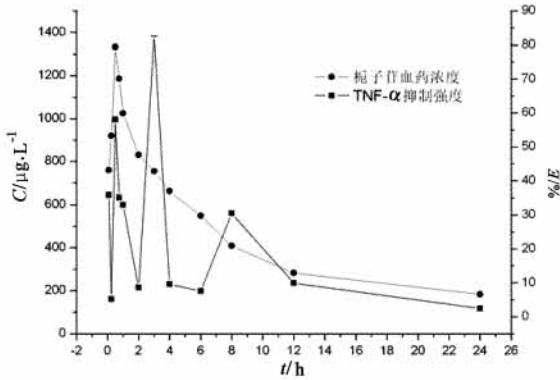


图6 小檗碱的浓度与 IL-6 抑制强度的相关性

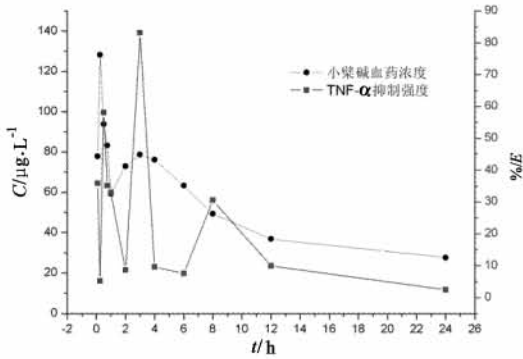


图7 栀子苷的浓度与 TNF-α 抑制强度的相关性

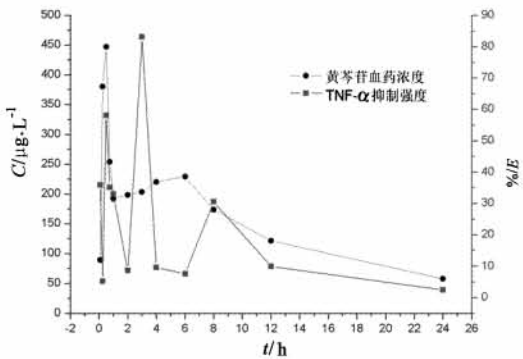


图8 黄芩苷的浓度与 TNF-α 抑制强度的相关性

苷为单峰,其余为双峰,而效应强度有3个峰。在效应强度达到第一峰之前,3个指标性成分均达到第一峰,提示黄连解毒汤对于 IL-6 含量的早期抑制作用的效应强度可能与3种指标性成分均相关。6h以后效应强度开始显著下降,且不再升高,提示黄连解毒汤对 IL-6 的抑制作用从6h开始衰退。栀子苷,黄芩苷,小檗碱的 $t_{1/2z}$ 分别为6.45,15.83,7.63h,提示黄连解毒汤对 IL-6 的抑制作用在后期可能主要与黄芩苷相关,且以上3种指标性成分在6h后血药浓度均不再有上升趋势,提示在6h左右应该给予第2次药物用以抑制 IL-6 的损伤。

黄连解毒汤对 TNF- α 的抑制强度呈现3个峰,3个峰达峰时间分别为0.5,3,8h。第2个峰的强度最大。3个指标性成分的峰的达峰时间分别为栀子苷在0.5h;黄芩苷在0.5,6h;小檗碱在0.25,3h。栀子苷为单峰,其余为双峰,而效应强度有3个峰。在效应强度达到第1峰之前,5个指标性成分均达到第1峰,提示我们黄连解毒汤对于 TNF- α 含量的早期抑制作用的效应强度可能与3种指标性成分均相关。8h以后效应强度开始显著下降,且不再升高,提示我们黄连解毒汤对 TNF- α 的抑制作用从8h开始衰退。栀子苷,黄芩苷,小檗碱的 $t_{1/2z}$ 分别为6.45,15.83,7.63h。提示我们黄连解毒汤对 TNF- α 的抑制作用在后期可能主要与黄芩苷相关且以上3种指标性成分在6h后血药浓度均不再有上升趋势,提示我们在6~8h后应该给予第2次药物用以抑制 TNF- α 的损伤。

综合以上分析,提示我们黄连解毒汤对 IL-6 的抑制作用与3种指标性成分均相关,但是3种成分起效时间有区别。栀子苷主要在给药前期发挥作用,黄芩苷作用时间长。

4 讨论

IL-6 是一种具有广泛生物学活性的多功能单链糖蛋白,其能通过诱导 PLA 基因的表达,刺激致炎因子白介素、前列腺素、血小板活化因子的产生,促进炎症的发展。中枢神经系统均可产生 IL-6,其在血清和脑脊液中的含量水平与病灶大小有关,大面积脑梗死患者血清中的 IL-6 高,而腔隙性梗死患者血清中的较低,说明急性期血清中 IL-6 的升高是潜在脑损害的标志^[7];TNF- α 不仅对肿瘤细胞有细胞毒性和生长抑制作用,且能介导 IL-1,IL-6,前列腺素 E₂ 等多种炎症介质的产生,参与机体的病理生理过程^[8]。同时 IL-6,TNF- α 也是发热的指标,因此我们对其进行测定,用以评价黄连解毒汤对火热证脑缺血的保护作用。

本实验通过手术方式阻断一侧大鼠大脑中动脉,所形成的局灶性脑缺血模型与人类脑血管病相似,并通过前期的黄芪、党参提取物的灌胃及松节油的注射复制了火热证模型。术后通过行为学评价及体温的测定,可以认为造模成功。通过模型组给予黄连解毒汤后能够显著降低 IL-6,TNF- α 含量,证明黄连解毒汤能够改善由于缺血损伤导致的炎症反应。

pH 敏感双层型苦参结肠靶向微丸在大鼠体内的药代动力学研究

谢兴亮¹, 杨明^{2*}, 韩丽³

(1. 成都医学院药学院, 成都 610083; 2. 江西中医学院现代中药制剂教育部重点实验室, 南昌 330004;
3. 成都中医药大学药学院, 成都 611137)

[摘要] 目的: 比较苦参结肠靶向微丸与苦参溶液中苦参碱的药动学行为差异, 以明确该靶向制剂在体内的药动学特征。
方法: 采用反相高效液相法, 检测给药后血浆、结肠内容物中苦参碱含量; 用 DAS 药动学软件统计程序处理, 提取 PK 参数。
结果: 微丸与溶液中苦参碱在血浆及结肠内容物中 t_{max} , C_{max} , AUC 等参数均有明显差异, 微丸中苦参碱吸收存在明显的迟滞效应, 且大部分未被吸收进入体循环, 而在结肠中显示出高浓度分布。
结论: 制备的苦参微丸具有良好结肠靶向分布特征, 达到了预期设计目标。

[关键词] pH 敏感双层型结肠靶向微丸; 苦参碱; 药代动力学

[中图分类号] R285 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2011)11-0128-04

Pharmacokinetic Study in Rats on pH-triggered Double Layer Colon Target Pellets of Sophora Flavescens

XIE Xing-liang¹, YANG Ming^{2*}, HAN Li³

(1. Pharmaceutical College, Chengdu Medical College, Chengdu 610083, China;

2. Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Key Lab. of Modern

Preparation of Tradition Chinese Medicine, Ministry of Education, Nanchang 330004, China;

3. Pharmaceutical College, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu Sichuan 611173, China)

[收稿日期] 20110112(004)

[基金项目] 重大新药创制项目(2009ZX09103-307)

[第一作者] 谢兴亮, 博士, 讲师, 研究方向: 中药学及中药新制剂, Tel: 028-68289192, E-mail: xiexing-liang1@sina.com

[通讯作者] * 杨明, 教授, 博士生导师, Tel: 0791-7118658, E-mail: yangming16@126.com

通过以上研究, 我们认为黄连解毒汤抗火热证脑缺血的疗效发挥与其指标性成分的血药浓度相关。黄连解毒汤对火热证脑缺血的保护作用机制可能与其抗炎作用相关, 与传统中医上认为的黄连解毒汤有清热解毒的功效相一致。

[参考文献]

- [1] 付晓春, 王敏伟, 彭亮. 黄连解毒胶囊防治脑缺血的药理学[J]. 沈阳药科大学学报, 2003, 20(1): 41.
- [2] 关少侠, 谌剑飞, 马雅玲. 急性脑梗塞始发状态火热证与免疫细胞因子的关系研究[J]. 放射免疫学杂志, 2000, 13(6): 331.
- [3] 梁月华. 寒热本质研究的进展[J]. 中医杂志, 1988(2): 63.
- [4] Longa E Z, Weinstein P R, Carlson S, et al. Reversible

middle cerebral artery occlusion without craniectomy in rats[J]. Stroke, 1989, 20: 84.

- [5] Nagasawa H, Kogure K. Correlation between cerebral blood flow and histologic changes in a new rat model of middle cerebral artery occlusion [J]. Stroke, 1995, 26(9): 1037.
- [6] Bederson J B, Pittis L H, Tsuji M, et al. Rat middle cerebral artery occlusion: evaluation of the mode and development of a neurologic examination [J]. Stroke, 1986, 17(3): 472.
- [7] Vasthare U S, Heinel L A, Rosenwasser R H, et al. Leukocyte involvement in cerebral ischemia and reperfusion injury[J]. Surg Neurol, 1990, 33(4): 261.
- [8] 刘孟元. 细胞因子在神经内分泌免疫调节网络中的作用[J]. 国外医学·免疫学分册, 1993, 6(5): 239.

[责任编辑 邹晓翠]