

LC-MS/MS 法研究甘草对雷公藤内酯酮药代动力学及组织分布与排泄的影响

张锐¹, 李青¹, 刘芳², 刘建群^{1*}, 张维¹, 何志恒¹, 洪沁¹, 寇晓莉¹, 吴继梅¹

(1. 江西中医学院现代中药制剂教育部重点实验室, 南昌 330004;

2. 江西萍乡高等专科学校化工系, 江西 萍乡 337055)

[摘要] 目的: 研究甘草对雷公藤内酯酮药代动力学及组织分布与排泄的影响, 为阐明甘草对雷公藤的减毒作用机制奠定基础。方法: 采用对比试验, 将 SD 大鼠随机分为雷公藤内酯酮单独给药组和雷公藤内酯酮与甘草联合给药组, 联合给药组提前灌服甘草后, 分别尾静脉注射雷公藤内酯酮 $1.4 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, 采用 LC-MS/MS 法在选择离子监测 (SIM) 模式下测定雷公藤内酯酮单独给药和与甘草联合给药后不同时间大鼠血浆、组织液和排泄物中的雷公藤内酯酮浓度, 比较单独和联合给药后雷公藤内酯酮药代动力学及组织分布与排泄的差异。结果: 雷公藤内酯酮在测定范围内均呈良好线性关系 ($r > 0.99$), 日内和日间精密度 RSD 均小于 15%, 血浆中提取回收率均大于 70%, 各组织中提取回收率均大于 60%, 提取方法稳定可靠; 单独给药和与甘草联合给药的药代动力学参数及组织分布与排泄均有明显差异。联合给药组的 AUC 与 $t_{1/2z}$ 明显小于单独给药组, 而清除率 (CL) 则增大, 说明联合给药组的代谢速度比单独给药组快; 在组织分布中, 单独给药组和联合给药组中雷公藤内酯酮均主要聚集于肺, 联合给药组在组织中的分布浓度比单独给药组低; 在排泄中, 联合给药组中雷公藤内酯酮的排泄总量大于单独给药组约 1 倍。结论: 甘草对雷公藤内酯酮药代动力学及组织分布与排泄均有显著影响, 甘草可加速雷公藤内酯酮体内代谢与排泄, 降低组织分布浓度, 这可能与甘草降低雷公藤毒性有关。

[关键词] 甘草; 雷公藤内酯酮; 药代动力学; 组织分布; 排泄

[中图分类号] R285.5 [文献标识码] B [文章编号] 1005-9903(2010)07-0151-07

Effect of *Glycyrrhiza uralensis* on Metabolism and Distribution and Excretion of Triptonide *in vivo* by LC-MS-MS

ZHANG Rui¹, LI Qing¹, LIU Fang², LIU Jian-qun^{1*}, ZHANG Wei¹, HE Zhi-heng, HONG Qin¹,
KOU Xiao-li¹, WU Ji-mei¹

(1. Key Laboratory of Modern Preparation of Traditional Chinese Medicine, Ministry of Education, Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330004, China;

2. Department of Chemistry, Pingxiang College, Pingxiang 337055, China)

[Abstract] **Objective:** To study the effect of *Glycyrrhiza uralensis* on metabolism, distribution and excretion of triptonide in rat and disclose the attenuation mechanism of *G. uralensis* on triptonide *in vivo*. **Method:** The SD rats were divided into single and combined administration groups. The combined group was injected with triptonide after orally treated with extracts of *Glycyrrhiza*, while the single group was injected only with triptonide. The concentration of triptonide in plasma, tissue and excreta *in vivo* were determined by LC-MS-MS method to compare with the difference of metabolism, distribution and excretion of triptonide under two administration models. **Result:** The

[收稿日期] 20100223(004)

[基金项目] 江西省教育厅科技项目 (GJJ08332)

[第一作者] 张锐, 硕士, 副研究员, 研究方向: 中药活性成分及质量分析, Tel: (0791) 7118657, E-mail: work037@sohu.com

[通讯作者] * 刘建群, 博士, 副教授, 研究方向: 中药活性成分及相互作用, Tel: (0791) 7118657, E-mail: liu5308@sina.com

determination methods with good precision and stability were suitable for the assay of triptonide in biological samples. The difference of metabolism, distribution and excretion of triptonide under single and combined administration models were significant. AUC and $t_{1/2z}$ of triptonide under combined administration model were decreasing, while CL was increasing compared with single administration model. The concentration of triptonide in tissue under combined administration model was decreasing, while excretion of triptonide was accelerated compared with single administration model. Triptonide was mainly distributed in the lung under two administration models. **Conclusion:** *Glycyrrhiza* can decrease the concentration of triptonide in tissue and accelerate the excretion of triptonide in rats. It may be one of the attenuation mechanisms of *Glycyrrhiza* on triptonide.

[Key words] *Glycyrrhiza uralensis*; triptonide; metabolism; distribution; excretion

雷公藤内酯酮(triptonide)是从卫矛科雷公藤属植物雷公藤 *Tripterygium wilfordii* 中分离出来的一种环氧二萜内酯化合物,1972 年 Kupchan^[1] 首次报道了雷公藤内酯酮的抗肿瘤活性,后来的研究发现它还具有明确的抗炎和免疫抑制活性,其效价远高于雷公藤多苷^[2-3]。雷公藤内酯酮也是雷公藤的毒性成分之一^[4]。文献[5-7]报道甘草与雷公藤配伍能显著降低雷公藤的毒性。虽然甘草对雷公藤的减毒作用确切,但是关于其减毒作用机制缺少深入研究,一般只是推测认为甘草的抗炎、免疫调节和护肝作用等多种药理作用是甘草对雷公藤产生减毒效果的作用机制之一^[6]。研究表明甘草具有肝药酶诱导作用,与其他药物联用后,可能改变药物代谢行为,如半衰期、代谢成分和排泄等,从而影响药物药效和毒性^[8-10],因此笔者认为甘草很可能通过影响雷公藤甲素和雷公藤内酯酮等二萜内酯毒性成分的药代行为,降低它们的毒性,从而降低雷公藤的整体毒性。

文献[11]报道了雷公藤内酯酮在大鼠体内的药代动力学和体内处置,但是有关中药干预雷公藤内酯酮药代行为的研究还未见报道。本文采用 LC-MS-MS 法测定雷公藤内酯酮单独及与甘草联合给药后大鼠体内的药代动力学、组织分布及排泄的变化,首次报道了甘草对雷公藤内酯酮在大鼠体内行为的影响,从药代动力学角度探讨了甘草对雷公藤的减毒作用机制。

1 材料与方 法

1.1 仪器与试药及动物 液相色谱-质谱联用仪(Agilent 6410 HPLC-MS/MS, 美国 Agilent 公司);漩涡混合器(XW-80A, 上海医科大学仪器厂),台式离心机(TL-5.0W, 上海市离心机械研究所),氮气吹干仪(BF-2000, 北京八方世纪科技有限公司)。雷公藤内酯酮对照品(成都普瑞法高科技发展有限公司,批

号 111567-200502, 纯度 99%);地西洋(中国药品生物制品检定所,批号 100142-199503, 纯度 98%);甘草(购自江西药都樟树中药饮片有限公司,产地内蒙,品种为 *Glycyrrhiza uralensis*, 批号 20070101);乙腈,甲酸铵(色谱纯,美国默克公司);乙酸乙酯、盐酸(分析纯,国药集团化学试剂有限公司)。健康清洁级 SD 大鼠(江西中医学院动物实验中心提供,合格证号 JZDWN0:2009-0314)甘草溶液的制备:精密称取甘草浸膏适量,用蒸馏水配制成甘草溶液,以 $30 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ (生药量)灌胃给予大鼠。雷公藤内酯酮注射液的制备:精密称取雷公藤内酯酮对照品 0.003 00 g,置 10 mL 量瓶中,加入无水乙醇 1 mL,超声溶解后,加入 1 mL 聚氧乙烯氢化蓖麻油 40(RH40),混匀后,加入 0.9% NaCl 溶液至刻度。

雷公藤内酯酮组空白溶剂:10%乙醇 + 10% RH40 生理盐水溶液。

1.2 色谱条件 色谱柱:Phenomenex Luna 3U C₁₈ (2 mm × 150 mm, 3 μm);流动相乙腈-甲酸铵溶液 ($10 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$) (45:55);流速 $0.3 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$;柱温 30 。

1.3 质谱条件 采用电喷雾离子源(ESI),正离子模式,喷射电压为 3 500 V,离子源温度为 350,干燥气(N₂)的流速为 $10 \text{ L} \cdot \text{min}^{-1}$,扫描方式为多反应监测(SIM),用于检测的离子为 m/z 359 (雷公藤内酯酮), m/z 285 (地西洋,内标)。

1.4 药代动力学试验 健康 SD 大鼠共 24 只,体重在 200 ~ 220 g,随机分成联合用药组和单独用药组,空白组,以及甘草空白组,每组 6 只。于实验室饲养数日以适应本实验室环境,实验前禁食 12 h,自由饮水。单独给药组于实验前直接尾静脉注射雷公藤内酯酮(剂量 $1.4 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)。联合给药组静脉注射雷公藤甲素 24 h 前灌胃给予甘草溶液(剂量为 30

mg · kg⁻¹), 于注射 2 h 前再给予同等剂量甘草溶液。空白组只注射给予空白溶剂, 甘草空白组灌服甘草溶液后注射给予空白溶剂。给药后 1, 5, 10, 15, 30, 45, 60, 75, 90 min 大鼠眼眶采血, 肝素抗凝, 离心, 分离血浆, 备用。

1.5 组织分布试验 健康 SD 大鼠共 60 只, 体重在 200 ~ 220 g。随机分为联合给药组与单独给药组, 每组 30 只。联合给药组和单独给药组再分别分为 5 组, 每组 6 只。给药方式同 1.4 项下操作。给药后 10, 30 min, 1, 3, 6 h 大鼠断头处死后, 取肝、心、脾、肺、肾、脑各组织样品, 用生理盐水洗去表面浮血, 用滤纸吸干残余液体, 称重, 按重加入 4 倍量生理盐水, 进行组织匀浆, 得各组织匀浆液。

1.6 排泄试验 健康 SD 大鼠 12 只, 体重 180 ~ 220 g, 分成 2 组, 每组 6 只, 各饲养于标准代谢鼠笼中, 保持室温(25 ± 1), 相对湿度为 60%, 自由进食标准数量级及饮水, 并于实验前 12 h 禁食, 但自由饮水。给药方式同 1.4 项下操作。分别于给药后 1, 3, 6, 9 h 收集大鼠尿液。

1.7 血浆样品的处理 准确吸取血浆 200 μL, 置 1.5 mL EP 管中, 加入地西洋(内标 360 μg · L⁻¹) 25 μL, 乙酸乙酯 1.2 mL, 于涡旋液体混合器上振荡 2 min, 离心 10 min(4 500 r · min⁻¹), 吸取上清液 1 mL 置于另一 EP 管中, 于 40 °C 氮气吹干。用 200 μL 流动相定溶, 超声溶解后于 18 000 r · min⁻¹ 高速离心, 取上清液 10 μL 进样, 进行 HPLC-MS-MS 分析。

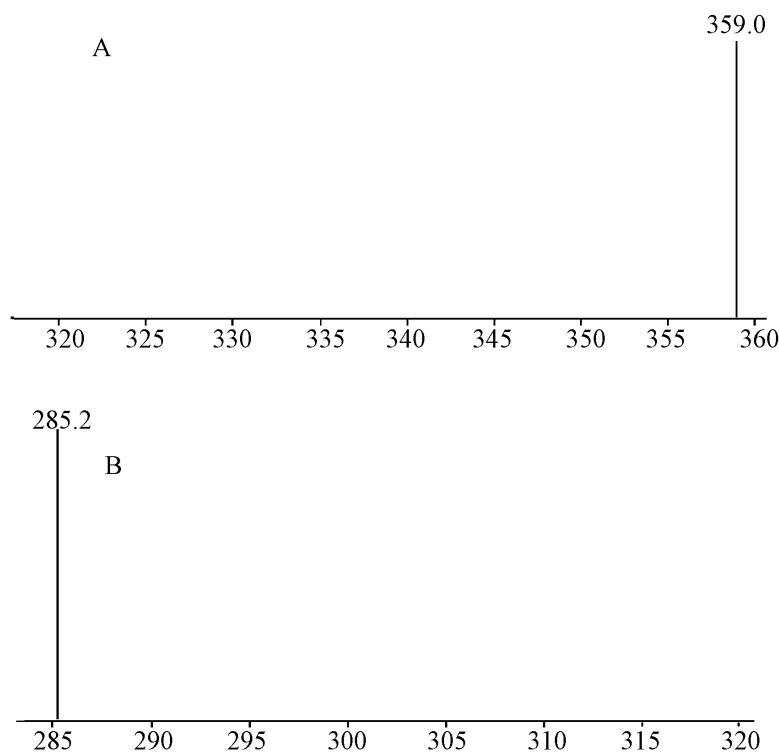
1.8 组织样品的处理 取组织样品(肝、心、脾、肺、肾、脑), 精密称定, 加入生理盐水(4 mL · g⁻¹ 组织), 用匀浆机制备组织匀浆。准确吸取组织匀浆液 1 mL, 置 5 mL EP 管中, 加入地西洋(内标 1 mg · L⁻¹) 50 μL, 乙酸乙酯 3 mL, 于涡旋液体混合器上震荡 2 min, 离心 10 min(3 500 r · min⁻¹), 吸取上清液 2 mL 置于另一 EP 管中, 于 40 °C 氮气吹干。用 200 μL 流动相定溶, 超声溶解后于 18 000 r · min⁻¹ 高速离心, 取上清液 10 μL 进样, 进行 HPLC-MS-MS 分析。

1.9 尿样的处理 准确吸取大鼠尿液 1 mL, 置 5 mL EP 管中, 加入地西洋(内标 1 mg · L⁻¹) 50 μL, 加入乙酸乙酯 3 mL, 于涡旋液体混合器上震荡 2 min, 离心 10 min(3 500 r · min⁻¹), 吸取上清液 2 mL 置于另一 EP 管中, 于 40 °C 氮气吹干。用 200 μL 流动相定溶, 超声溶解后于 18 000 r · min⁻¹ 高速离

心, 吸取上清液 10 μL 进样, 进行 HPLC-MS-MS 分析。

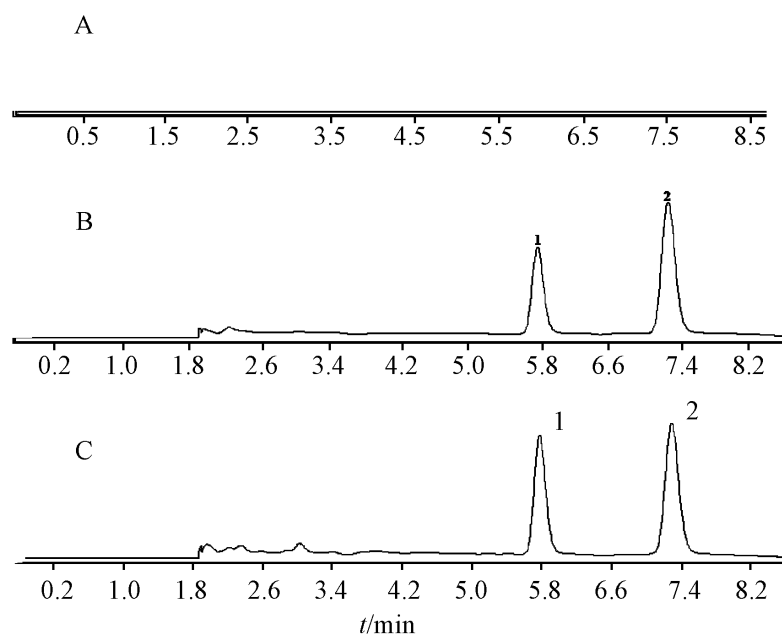
2 结果

2.1 专属性试验 图 1-A, B 分别为雷公藤内酯酮和地西洋的 SIM 图。图 2 为空白血浆、空白血浆加对照品雷公藤甲素和内标地西洋、大鼠给药后血浆样品的代表性色谱图。从图中可以看出, 血浆中内源性物质不干扰测定。



A. 雷公藤内酯酮; B. 地西洋

图 1 雷公藤内酯酮和地西洋的特征离子



A. 空白血浆; B. 空白血浆加雷公藤内酯酮和地西洋;
C. 血浆样品加地西洋; 1. 雷公藤内酯酮; 2. 地西洋。

图 2 空白血浆、空白血浆加雷公藤内酯酮和地西洋、
血浆样品加地西洋在选择离子监测模式下的离子流图

2.2 线性范围及最小检出浓度 取空白血浆配制雷公藤内酯酮浓度分别为 1, 10, 50, 100, 250, 500, 1 000 μg · L⁻¹ 的系列血浆样品, 各加入地西洋(360

ng/mL) 25 μ L, 照 1.7 项下方法操作并测定。记录色谱图, 以雷公藤内酯酮与内标峰面积比 (Y) 与血药浓度 (X) 进行线性回归, 得回归方程。血浆中雷公藤内酯酮浓度在 1 ~1 000 μ g \cdot L⁻¹ 范围内线性良好, 最低定量浓度为 1 μ g \cdot L⁻¹。

取空白组织匀浆配制成雷公藤内酯酮浓度分别为 1, 10, 100, 200, 400, 800, 1 000 μ g \cdot L⁻¹ 的系列组织样品, 各加入地西洋 (1 mg \cdot L⁻¹) 50 μ L, 照 “1.8” 项下方法操作并测定。记录色谱图, 以雷公藤内酯酮与内标面积比 (Y) 与浓度 (X) 进行线性回归, 得雷公藤内酯酮在各组织中的回归方程。各组织中雷公藤内酯酮浓度在 1 ~1 000 μ g \cdot L⁻¹ 范围内线性良好, 最低定量浓度为 1 μ g \cdot L⁻¹。

表 1 雷公藤内酯酮在血浆和各组织中的标准曲线 ($n=6$)

组织	回归方程	r
血浆	$Y=0.0015X+0.0281$	0.9985
肝	$Y=0.0013X-0.0014$	0.9993
心	$Y=0.0026X-0.0345$	0.9950
脾	$Y=0.0010X-0.0003$	0.9993
肺	$Y=0.0014X-0.0277$	0.9961
肾	$Y=0.0009X-0.0075$	0.9985
脑	$Y=0.0011X-0.0177$	0.9972

2.3 回收率与精密度

2.3.1 血浆样品的回收率和精密度试验 配制高、中、低 3 种浓度 (50, 250, 500 μ g \cdot L⁻¹) 的对照品血浆溶液各 5 份, 按照血浆处理方法制备, 得高、中、低浓度的日内精密度, 均小于 15%; 每天配制高、中、低浓度对照品血浆各 5 份, 连续测定 3 d, 得高、中、低浓度的日间精密度。

配制上述 3 个浓度对照品血浆溶液各 5 份, 按血浆处理方法制备, 与 3 个血浆浓度对应相同浓度的对照品溶液进行分析, 计算血浆样品的绝对回收率 [绝对回收率 (%) = 血浆样品处理后进样所得峰面积 / 对应浓度的对照品峰面积 \times 100%]。见表 2。

2.3.2 组织样品的回收率和精密度试验 配制高、中、低 3 种浓度 (50, 250, 500 μ g \cdot L⁻¹) 的对照品各组织液 (肝、心、脾、肺、肾、脑) 各 5 份, 按照组织样品处理方法制备, 得高、中、低浓度的日内精密度。每天配制高、中、低浓度对照品组织液各 5 份, 连续测定 3 d, 得日间精密度。

配制上述浓度的各种组织液对照品各 5 份, 按组织样品处理方法制备, 与 3 个组织浓度对应相同浓度的对照品进行分析, 计算组织样品的绝对回收

率。见表 3。

表 2 大鼠血浆中雷公藤内酯酮精密度与回收率试验
($\bar{x} \pm s, n=5$)

加入量 μ g \cdot L ⁻¹	日内		日间		绝对回 收率 / %
	测得量	RSD%	测得量	RSD%	
50	51.34 \pm 5.78	8.9	49.17 \pm 4.98	11.2	68.1
250	248.53 \pm 13.67	9.7	247.58 \pm 14.37	12.9	70.9
500	507.38 \pm 22.23	8.3	496.18 \pm 25.47	13.8	71.6

表 3 组织中雷公藤内酯酮的回收率及精密度试验
($\bar{x} \pm s, n=5$)

组 织	加入量 μ g \cdot L ⁻¹	日内		日间		绝对回 收率 / %
		测得量	RSD%	测得量	RSD%	
肝	50	49.37 \pm 3.89	6.4	47.59 \pm 4.32	6.2	60.2
	250	250.37 \pm 12.69	4.9	248.37 \pm 13.97	5.1	59.4
	500	502.73 \pm 25.38	6.9	497.61 \pm 26.37	8.7	61.7
心	50	48.47 \pm 5.47	7.1	49.78 \pm 6.78	8.3	63.7
	250	251.81 \pm 14.98	8.2	247.23 \pm 12.03	7.8	65.3
	500	497.46 \pm 23.17	9.8	497.65 \pm 25.26	9.7	66.6
脾	50	50.32 \pm 2.94	4.3	48.91 \pm 3.68	4.9	61.5
	250	253.45 \pm 21.46	7.6	251.54 \pm 22.57	8.5	58.9
	500	501.74 \pm 24.87	9.9	496.65 \pm 27.85	12.3	60.3
肺	50	49.58 \pm 3.89	4.1	48.97 \pm 3.87	4.1	65.2
	250	248.35 \pm 17.96	8.7	247.84 \pm 18.36	9.3	64.9
	500	503.93 \pm 28.38	11.3	498.74 \pm 28.97	11.8	62.2
肾	50	50.24 \pm 4.93	6.2	49.88 \pm 5.32	7.2	64.6
	250	253.14 \pm 12.93	8.5	248.85 \pm 13.97	8.9	67.8
	500	504.28 \pm 34.07	13.8	496.74 \pm 33.5	14.1	65.4
脑	50	49.33 \pm 6.67	5.9	48.78 \pm 5.98	5.1	61.4
	250	251.37 \pm 12.76	7.8	247.43 \pm 14.23	8.7	59.8
	500	503.41 \pm 33.19	12.4	500.47 \pm 32.14	11.6	60.4

2.4 稳定性试验

2.4.1 血浆样品稳定性试验 取大鼠空白血浆配制高、中、低 3 个浓度 (50, 250, 500 μ g \cdot L⁻¹) 的雷公藤内酯酮对照品血浆溶液若干份, 分别 0 h、室温放置 10 h、样品处理后流动相复溶室温放置 10 h、冻融 2 次、冰冻 1 个月后, 按血浆样品处理方法制备, 测定雷公藤内酯酮的浓度无明显降低 (RSD < 10%), 结果稳定。

2.4.2 组织样品精密度与回收率试验 取大鼠空白组织匀浆液配制高、中、低 3 个浓度 (50, 250, 500 μ g \cdot L⁻¹) 的对照品组织溶液若干份, 分别 0 h、室温放置 10 h、样品处理后流动相复溶室温放置 10 h、冻融 2 次、冰冻 1 个月后, 按组织样品制备方法制备, 测定雷公藤内酯酮的浓度无明显降低 (RSD <

10%)，结果稳定。

2.5 药代动力学研究 大鼠雷公藤内酯酮单独给药和与甘草联合给药后血浆中雷公藤内酯酮的药—时曲线(见图 3)。采用 DAS ver1.0 药代动力学智能分析软件(中国药理学会数学药理专业委员会编制)计算药代动力学参数和房室模型,并采用 SPSS 11.5 版统计学分析软件对组间药代参数进行统计学分析,主要药代动力学参数结果见表 4。

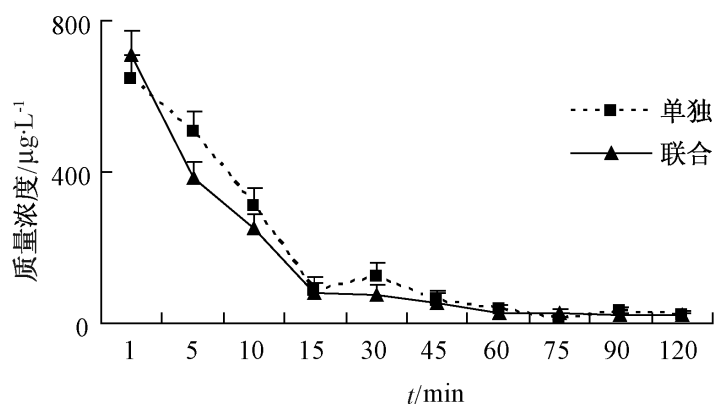


图 3 雷公藤内酯酮单独给药和与甘草联合给药的药时曲线

结果表明,联合给药组与单独给药组的主要药代动力学参数均有显著性差异($P < 0.05$)。联合给药组的 AUC 及 $t_{1/2z}$ 小于单独给药组,而清除率大于单独给药组。原因可能是甘草加速了雷公藤内酯酮

表 4 雷公藤内酯酮单独给药和与甘草联合给药主要药代动力学参数($\bar{x} \pm s, n=6$)

参数	单独	联合
$t_{1/2z}/\text{min}$	55.36 \pm 9.58	31.46 \pm 5.77
AUC(0-t) / $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$	11 172.23 \pm 1 858.56	9 331.61 \pm 1 203.97
AUC(0- ∞) / $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$	12 996.28 \pm 1 894.29	9 797.71 \pm 1 189.77
MRT(0-t) / min	25.84 \pm 8.97	25.03 \pm 7.88
MRT(0- ∞) / h	50.27 \pm 9.46	31.71 \pm 5.74
CLz/L/(h·kg)	0.11 \pm 0.018	0.14 \pm 0.08
$T_{\text{max}}/\text{min}$	1	1
$C_{\text{max}}/\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$	647.62 \pm 61.76	708.06 \pm 66.98

注:组间比较, $P < 0.05$ 。

在大鼠体内的代谢速度,消除加快,从而使雷公藤甲素在血液中的浓度降低,导致其 AUC 也明显减少。

2.6 组织分布研究 大鼠联合给药与单独给药后,雷公藤内酯酮在大鼠体内不同时间点(30 min, 1, 3, 8 h)各组织中的浓度分别见表 5 和表 6。结果表明,雷公藤内酯酮分布集中在肺部,其余各脏器分布均较少。而联合给药组中雷公藤内酯酮在肺中的分布不到单独给药组的 1/5,可能是因为甘草加速了雷公藤内酯酮的代谢速度造成的。

表 5 单独给药时雷公藤内酯酮在各组织中的分布($\bar{x} \pm s, n=6, \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)

组织	0.17 h	0.5 h	1 h	3 h	6 h
肝	34.53 \pm 9.76	22.64 \pm 7.44	-	-	-
心	26.47 \pm 8.21	17.07 \pm 6.94	14.86 \pm 3.78	15.20 \pm 3.93	13.64 \pm 2.74
脾	25.24 \pm 9.46	9.16 \pm 1.74	2.89 \pm 0.97	-	4.76 \pm 1.12
肺	992.16 \pm 87.37	893.17 \pm 79.49	715.06 \pm 66.48	57.72 \pm 22.87	31.47 \pm 15.44
肾	45.63 \pm 19.48	13.58 \pm 3.98	11.20 \pm 2.87	-	-
脑	46.08 \pm 21.74	23.69 \pm 13.97	18.54 \pm 7.78	-	16.99 \pm 6.92

注:“-”表示低于检测限,下同。

表 6 联合给药时雷公藤内酯酮在各组织中的分布($\bar{x} \pm s, n=6, \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)

组织	0.17 h	0.5 h	1 h	3 h	6 h
肝	8.77 \pm 2.93	6.27 \pm 1.71	4.68 \pm 1.37	-	-
心	15.38 \pm 3.97	14.56 \pm 3.34	-	-	-
脾	9.65 \pm 1.93	-	-	-	-
肺	179.60 \pm 56.93	100.71 \pm 44.71	108.90 \pm 45.23	26.49 \pm 11.48	-
肾	11.14 \pm 3.14	11.36 \pm 3.77	-	-	-
脑	26.21 \pm 15.43	20.12 \pm 10.46	18.79 \pm 8.32	-	-

2.7 排泄研究 收集健康 SD 大鼠尿液样品后,按 1.9 项下尿样处理方法处理,取上清液 10 μL 进样,

得各时间点排出雷公藤内酯酮量,给药剂量为 1.4 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$,见表 7。

表 7 联合给药与单独给药排泄对比表($\bar{x} \pm s, n=6$)

ng

组别	1 h 尿	3 h 尿	6 h 尿	9 h 尿	排出总量
单独组	110.16 ±27.89	43.68 ±13.93	39.02 ±12.87	-	192.86 ±28.73
联合组	438.71 ±69.43	-	-	-	438.71 ±69.43

结果表明,联合给药组中雷公藤内酯酮的排泄总量大于单独给药组约一倍,且 3 h 时已检测不到原型排泄物,原型排泄速度快于单独给药组。

3 讨论

雷公藤内酯酮与甘草联合给药后,药代动力学行为有明显变化,主要表现为联合组的 $t_{1/2z}$, AUC 等值较单独组显著性降低,而清除率显著增加,说明甘草能加速雷公藤内酯酮的体内代谢。单独给药组雷公藤内酯酮在组织中的分布浓度较联合给药组高,特别是在肺中,其量约为联合给药组的 5 倍。在尿样中,联合给药组的排泄量是单独给药组的约一倍,且其排泄速度明显高于单独给药组,说明甘草能加速雷公藤内酯酮的排泄。甘草对雷公藤的减毒作用可能与甘草加速雷公藤内酯酮在体内的代谢和排泄以及降低分布浓度有关。

[参考文献]

[1] Kupchan S M, Court W A, Dalley R G, et al. Triptolide and triptonide, novel antileukemic diterpenoid triepoxides from *Tripterygium wilfordii* [J]. *Am Chem Soc*, 1972, 94: 7194.

[2] 郑家润,顾克显,徐兰芳,等.雷公藤抗炎免疫及抗生育活性成份的筛选 .7 个环氧二萜内酯化合物体内抗炎免疫活性的比较 [J]. *中国医学科学院学报*, 1991, 13: 391.

[3] 郑家润,方林,顾克显,等.雷公藤抗炎免疫及抗生育活性成份的筛选 V. 7 个环氧二萜内酯化合物体内外对 T, B 淋巴细胞的影响 [J]. *中国医学科学院学报*, 1994, 16: 24.

[4] 王岚,叶惟三,惠玲,等.雷公藤内酯酮的雄性抗生育作用及其作用机制 [J]. *中国医学科学院学报*, 2000, 22(3): 223.

[5] 李玉洁,王强状,郑晓俊.雷公藤治疗类风湿性关节炎的机制研究现状 [J]. *中国药师*, 2004, 7(8): 639.

[6] 李涯松,童培建,马红珍.甘草对雷公藤治疗类风湿性关节炎的减毒增效作用 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2006, 26(12): 1117.

[7] 张玉,陈伟,甘草和白及对抗雷公藤所致胃黏刺激及免疫抑制作用的实验研究 [J]. *中国药师*, 1999, 2(4): 174.

[8] 朱建华.中西药物相互作用 [M]. 2 版.北京:人民卫生出版社, 2006: 11.

[9] 夏成云,高月,周京国,等.大戟配伍甘草对大鼠肝功能及肝脏微粒体中 CYP3A2 的影响 [J]. *中国中医急症*, 2006, 15(9): 1013.

[10] 刘斌,付正涛.甘草与西药的配伍 [J]. *山西医药杂志*, 2006, 35(7): 615.

[11] 岗艳云,张正行,张胜强,等.雷公藤内酯酮在大鼠体内的药代动力学和体内处置研究 [J]. *药学学报*, 1996, 31(12): 901.

[责任编辑 邹晓翠]

半夏白术天麻汤化裁方治疗高脂血症的实验研究

孙付军¹, 黄伟克², 李晓晶¹, 王建凤¹, 陈慧慧¹, 王春芳¹, 王庆兰^{1*}

(1. 山东省中医药研究院, 济南 250014; 2. 济南军区培训基地门诊部, 济南 250001)

[摘要] 目的: 实验观察半夏白术天麻汤化裁方对高血脂模型大鼠相关指标的影响, 为临床用药提供药效学依据。方法: 给予大鼠高脂饲料 4 周, 造成高血脂大鼠模型, 同时给予受试药半夏白术天麻汤化裁方, 测定给药过程中大鼠体重变化, 及给药后高脂模型大鼠甘油三酯(TG)、胆固醇(CHOL)、高密度脂蛋白(HDL)、低密度脂蛋白(LDL)、载脂蛋白 A1(apoA1)、载脂蛋白 B(apoB), 超氧化物歧化酶(SOD), 丙二醛(MDA) 的变化。结果: 半夏白术天麻汤化裁方 3 个剂量组体重与模型组比较, 高剂量组体重较同期模型对照组比较有所增加。3 个剂量组对血清甘油三酯均具有显著地降低作用, 高剂量组对血清 CHOL, LDL 水平亦具有显著地降低作用, 与模型组比较具有显著性差异 ($P < 0.05$)。3 个剂量组能不同程度提高血清 HDL 水平, 但与模型组比较无显著性差异。各组大鼠血清 apo A1 水平均无显著性差异, 各剂量组和血脂康对照组不同程度降低 Apo B 水平, 其中高剂量组最为明显。3 个剂量组不同程度提高 SOD 活性, 降低 MDA 含量, 其中以高剂量作用最为明显。结论: 半夏白术天麻汤化裁方具有明确的改善高血脂相关指标的作用。

[关键词] 半夏白术天麻汤化裁方; 大鼠高血脂模型; 实验研究

[中图分类号] R285.5 [文献标识码] B [文章编号] 1005-9903(2010)07-0157-04

Experimental Studies on Modified Banxia Baizhu Tianma Tang for Treating Hyperlipidemia

SUN Fu-jun¹, HUANG Wei-ke², LI Xiao-jing¹, WANG Jian-feng¹,
CHEN Hui-hui¹, WANG Chun-fang¹, WANG Qing-lan^{1*}

(1. ShanDong Academy of Chinese Medicine, Jinan 250014, China;

2. Out-patient Department, Tan Training Base of Jinan Military Region, Jinan 250001, China)

[Abstract] **Objective:** To observe influences of the modified Banxia Baizhu Tianma Tang on experimental hyperlipidemia in rats. **Method:** Rats were given high fat diet for 4 weeks, resulting in model of hyperlipidemia, meanwhile the modified Banxia Baizhu Tianma Tang was given in three doses. During the drug administration, body weight, and the levels of TG, CHOL, LDL, HDL, apoA1, apoB, SOD, MDA were measured. **Result:** Compared with the model group, body weight in the rats of the high-dose group increased significantly. In the three drug dosage groups, serum triglyceride was significantly reduced. In the high-dose group, the serum CHOL and LDL levels were significantly reduced, compared with the model group ($P < 0.05$). The serum HDL levels in the drug groups were elevated to some degree, but compared with the model group there was no significance. No significant difference in levels of serum apo A1 was found. The drug groups and the positive control of Xuezhikang lowered apo B levels, the high dose group showed the most obvious effect compared with the model group. The drug groups increased SOD activity, reduced MDA content to various degrees, among them the effect of high doses was most obvious. **Conclusion:** The modified Banxia Baizhu Tianma Tang shows clear improvement for hyperlipidemia-related in-

[收稿日期] 20100128(004)

[基金项目] 山东省中医药科技发展计划项目(2007-117)

[作者简介] 孙付军, 助理研究员, 主要从事中药药理研究, Tel: (0531) 82949848, Fax: (0531) 82968473, E-mail: sunfujun01@126.com

[通讯作者] * 王庆兰, Tel: (0531) 82949806, Fax: (0531) 82968473, E-mail: wqL0103@hotmail.com