

六一散配伍规律的药动学研究

王文萍^{1*}, 曹琦琛¹, 高晶晶², 吕玉萍²

(1. 辽宁中医药大学附属医院 辽宁省中药临床药代动力学重点实验室, 辽宁 沈阳 110032;
2. 辽宁中医药大学, 辽宁 沈阳 110032)

[摘要] 目的: 研究甘草及六一散在大鼠血浆中甘草次酸药动学参数的差异, 以探索六一散配伍的合理性。方法: 将甘草及六一散制成水煎液, 分别灌胃给予 SD 大鼠, 采用 HPLC/MS/MS 法测定大鼠血浆中甘草次酸的血药浓度, 并计算主要药动学参数。结果: 给予六一散或甘草后大鼠血浆中甘草次酸的 T_{max} , C_{max} , $T_{1/2}$, AUC_{0-480} : 给六一散后分别为: (45.0 ± 10.6) min, (532.8 ± 257.7) ng·mL⁻¹, (72.6 ± 36.5) min, (26 568.7 ± 7 682.7) ng·mL⁻¹·min⁻¹; 给甘草后分别为 (240.0 ± 30.4) min, (480.7 ± 157.6) ng·mL⁻¹, (141.4 ± 26.7) min, (100 447.4 ± 58 896.2) ng·mL⁻¹·min。结论: 相对于单用甘草, 给予六一散水煎液后大鼠血浆中的甘草次酸达峰时间提前, 达峰浓度提高, 有利于复方快速而集中的发挥药效。

[关键词] 六一散; 药物代谢动力学; 配伍规律; 甘草次酸

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** B **[文章编号]** 1005-9903(2009)12-0070-02

六一散出自《伤寒标本》, 原名益元散, 由滑石、

甘草以 6: 1 比例配制而成。甘草次酸是甘草中固有的一种成分, 它具有肾上腺皮质激素样作用, 抗溃疡、解痉作用, 抗炎、抗变态反应, 抗病毒、解毒等药理作用^[1]。本实验通过采用 HPLC/MS/MS 法测定分别给予六一散及甘草后大鼠血浆中甘草次酸的血药

[收稿日期] 2009-03-02

[通讯作者] * 王文萍, Tel: (024) 86291549; E-mail: wenpingwang@ hotmail. com

浓度, 从而研究甘草单用或伍用为六一散后, 动物血浆中甘草次酸参数的变化规律, 以期为六一散配伍合理性的研究提供实验依据。

1 材料

1.1 药品与试剂 甘草次酸对照品(中国药品生物制品检定所提供, 批号: 110723-200411)。甘草、滑石饮片, 购于辽宁中医药大学附属医院中药局, 由辽宁中医药大学药学院杨松教授鉴定为正品。试剂: 甲醇为色谱纯(购于天津大茂化学试剂厂), 甲酸为分析纯(购于国药集团化学试剂有限公司), 其它所用试剂均为市售, 水为自制双蒸水。

1.2 仪器 Finnigan TSQ Quantum Access 三重四极杆质谱仪(配备电喷雾离子源 ESI), Finnigan Surveyor LC Pump Plus 四元泵及 Finnigan Surveyor autosampler Plus 自动进样器, 均为美国热电公司产品; XS225A 电子分析天平, 瑞士 Precisa 产品; LG10-2.4A 高速离心机, 北京雷勃尔离心机有限公司; DAS2.0 药代动力学数据处理软件。

1.3 动物 SD 大鼠, 雄性, 108 只, 体重 200~220 g, 沈阳药科大学实验动物中心提供, 许可证号: SYXK(辽)2003-0019。

2 实验方法

2.1 药品制备 ①六一散组: 取滑石 432 g, 甘草 72 g, 加水 2 000 mL, ②单用甘草组: 取甘草 72 g, 加水 700 mL, 室温浸泡 30 min。煎煮保持微沸 1.5 h, 倒出煎液, 药渣加等量水继续煎煮 1 h, 分别合并煎液并加热浓缩制成相当于含甘草为 1 g 生药/mL 的水煎液。

2.2 动物实验及含药血浆的收集 取 SD 大鼠随机分为六一散组和甘草组。禁食 12 h 后, 分别灌胃给予六一散和甘草水煎液 30 生药 g·kg⁻¹。于给药前及给药后 15, 30, 45, 60, 120, 240, 360, 480 min 乙醚麻醉, 腹主动脉取血 5 mL 并置于肝素化试管(每时间点采集 6 只大鼠血液)。血样经 5 000 × g 离心 6 min 取血浆, 于 -70 °C 冰箱中冷冻备用。

2.3 血药浓度检测 HPLC/MS/MS 条件: 色谱柱为 SHISEIDO 公司 CAPCELL C18(2.1 mm × 50 mm, 5 μm); 保护柱为 Agilent 公司 Analytical HC-C18(4.6 mm × 12.5 mm, 5 μm); 流动相: 乙腈: 水 = 70: 30(V/V); 流速 0.2 mL·min⁻¹; 柱温为室温。离子化方式: 电喷雾离子化(ESI); 选择离子监测(SRM)模式: [M-H]⁻ 469.3- > 425.3, 碰撞能 39 eV; 喷雾电压 -4 000 V;

壳气压力: 35 Arb; 辅助气压力 30 Arb; 碰撞气压力 1.7 mTorr; 毛细管温度: 300 °C。

2.4 血样处理方法 取血浆 0.5 mL, 加入甲醇 50 μL 后加入乙酸乙酯 4 mL, 涡旋 30 s 并水平震荡 15 min, 3 000 r·min⁻¹ 下离心 5 min 后转移上层有机相, 有机相于 45 °C 氮气下吹干, 残渣用 100 μL 甲醇溶解, 涡旋 30 s, 取上清液 20 μL 进样。

2.5 统计学方法 将甘草次酸血药浓度-时间数据输入 DAS2.0 药物动力学分析软件, 计算统计矩参数。应用 SPSS13.0 统计软件对药动学参数进行方差分析。

3 结果

血药浓度-时间曲线如图 1 所示, 甘草次酸药动学参数见表 1。

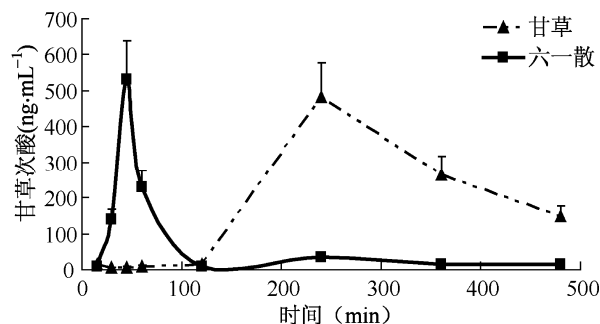


图 1 灌胃六一散或甘草后 SD 大鼠血浆中甘草次酸的药-时曲线

表 1 灌胃六一散或甘草后 SD 大鼠血浆中甘草次酸的药动学参数($\bar{x} \pm s, n=6$)

参数	甘草	六一散
$T_{1/2}$ (min)	141.4 ± 26.7	72.6 ± 36.5 ¹⁾
T_{max} (min)	240.0 ± 30.3	45.0 ± 10.6 ¹⁾
C_{max} (ng·mL ⁻¹)	480.7 ± 157.6	532.8 ± 257.7
$AUC_{(0-t)}$ (ng·mL ⁻¹ ·min)	100 447.4 ± 58 896.2	26 568.7 ± 7 682.7 ¹⁾
$AUC_{(0-\infty)}$ (ng·mL ⁻¹ ·min)	130 559.5 ± 60 126.6	26 990.5 ± 7 754.5 ¹⁾

注: 与单用甘草比较¹⁾ $P < 0.05$

4 讨论

本实验研究结果提供了大鼠分别灌胃给予六一散及甘草水煎液后体内甘草次酸的重要药动学参数。相对于甘草单独给药, 甘草-滑石配伍为六一散后大鼠血浆中甘草次酸的 T_{max} , C_{max} 均有非常明显的提前和提高, 这非常有利于复方快速而集中的发挥药效。而 $AUC_{(0-t)}$ 和 $T_{1/2}$ 则显著减小, 提示合用后甘草在机体内代谢加快、生物利用度下降。由于六一散中甘草次酸的半衰期 ($T_{1/2}$: 72.7 ± 36.5 min) 较短,

故推测该药应频繁给药方能到稳定的疗效,但这与临床给药间隔^[2~3]有所不符,具体原因应进一步深入研究。本实验从药动学角度初步探讨了六一散的配伍合理性,以上结果对六一散配伍合理性的全面解释尚显不足,还需进行深入的研究以探究六一散配伍的精髓所在。

[参考文献]

- [1] 刘 彬,齐 云.甘草酸及甘草次酸的药理学研究进展[J].国外医药·植物药分册,2006,21(3) 10-104.
- [2] 高 华.六一散治疗小儿暑泻 150 例[J].河南中医.2005,25(3):58.
- [3] 周守谦.六一散治疗急性前列腺炎[J].浙江中医杂志.1996,12:546.