

[制 剂]

川芎-天麻配伍对川芎中 2 种成分在大鼠脑内药动学的影响

米雅慧, 郭思宇, 刘明平*, 韦品清, 程欢, 柯国韩
(广州中医药大学中药学院, 广东 广州 510006)

摘要: **目的** 探讨川芎-天麻配伍对川芎中川芎嗪、阿魏酸在大鼠脑内药动学的影响。**方法** 18 只大鼠随机分成川芎组、川芎-天麻 (1 : 0.25) 组、川芎-天麻 (1 : 1) 组, 每组 6 只, 建立血瘀型偏头痛模型。灌胃给药后, 于大鼠脑内插入微透析探针, 收集不同时间点脑透析液, UPLC-MS/MS 法检测川芎嗪、阿魏酸含有量, 绘制血药浓度-时间曲线, 计算药动学参数。**结果** 与单味药组比较, 配伍组 2 种成分 $T_{1/2}$ [川芎-天麻 (1 : 1) 组阿魏酸除外]、 $MRT_{0-\infty}$ 、 C_{max} 、 $AUC_{0-\infty}$ 升高 ($P<0.05$, $P<0.01$); 川芎-天麻 (1 : 0.25) 组两者 $T_{1/2}$ 、 $MRT_{0-\infty}$ 、 $AUC_{0-\infty}$ 高于川芎-天麻 (1 : 1) 组 ($P<0.05$, $P<0.01$), 川芎嗪 C_{max} 降低 ($P<0.05$)。**结论** 天麻可提高川芎中川芎嗪、阿魏酸脑组织吸收程度, 延长作用时间, 减缓消除速率, 增加蓄积, 其作用强度与天麻剂量有关。
关键词: 川芎; 天麻; 川芎嗪; 阿魏酸; 血瘀型偏头痛; 药动学; UPLC-MS/MS
中图分类号: R969.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1001-1528(2020)02-0273-06
doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2020.02.001

Effects of *Chuanxiong Rhizoma-Gastrodiae Rhizoma* compatibility on the pharmacokinetics of two constituents in *Chuanxiong Rhizoma* in rat brain

MI Ya-hui, GUO Si-yu, LIU Ming-ping*, WEI Pin-qing, CHENG Huan, KE Guo-han
(School of Pharmaceutical Sciences, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510006, China)

ABSTRACT: **AIM** To explore the effects of *Chuanxiong Rhizoma-Gastrodiae Rhizoma* compatibility on pharmacokinetics of tetramethylpyrazine and ferulic acid in *Chuanxiong Rhizoma* in rat brain. **METHODS** Eighteen rats were randomly assigned into *Chuanxiong Rhizoma* group, *Chuanxiong Rhizoma-Gastrodiae Rhizoma* (1 : 0.25) group and *Chuanxiong Rhizoma-Gastrodiae Rhizoma* (1 : 1) group, six rats in each group, after which the models of migraine due to Blood Stasis were established. After intragastric administration, microdialysis probe was inserted into rat brain, cerebral dialysates at different time points were collected, UPLC-MS/MS was adopted in the content determination of tetramethylpyrazine and ferulic acid, blood concentration-time curve was drawn, and pharmacokinetic parameters were calculated. **RESULTS** Compared with the single drug group, the compatibility groups demonstrated increased these two constituents' $T_{1/2}$ [except for that of ferulic acid in the *Chuanxiong Rhizoma-Gastrodiae Rhizoma* (1 : 1) group], $MRT_{0-\infty}$, C_{max} and $AUC_{0-\infty}$ ($P<0.05$, $P<0.01$). The $T_{1/2}$, $MRT_{0-\infty}$ and $AUC_{0-\infty}$ of two constituents in the *Chuanxiong Rhizoma-Gastrodiae Rhizoma* (1 : 0.25) group were higher than those in the *Chuanxiong Rhizoma-Gastrodiae Rhizoma* (1 : 1) group ($P<0.05$, $P<0.01$), along with decreased C_{max} of tetramethylpyrazine ($P<0.05$). **CONCLUSION** *Gastrodiae Rhizoma* can enhance the absorption degrees of tetramethylpyrazine and ferulic acid in *Chuanxiong Rhizoma* in brain tissue, prolong the duration of action, slow down elimination rate and increase accumulation, whose action intensity is related to *Gastrodiae Rhizoma* dose.
KEY WORDS: *Chuanxiong Rhizoma*; *Gastrodiae Rhizoma*; tetramethylpyrazine; ferulic acid; migraine due to Blood Stasis Pattern; pharmacokinetics; UPLC-MS/MS

收稿日期: 2019-07-18
基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81274107)
作者简介: 米雅慧 (1993—), 女, 硕士生, 从事免疫中药开发与应用。Tel: 13570258452, E-mail: myhyjs@163.com
* 通信作者: 刘明平 (1969—), 男, 博士, 教授, 从事免疫中药开发与应用。Tel: 13416182852, E-mail: liumingpingfly@163.com

偏头痛是一种搏动性中度或重度原发性头痛，通常单侧发生^[1]，影响至少 15% 的一般人群^[2]，中医药治疗该疾病时表现出良好的疗效。天麻丸收载于《御药院方》，由川芎、天麻 2 味药材组成，主治首风眩晕弦急、偏正头疼、外合阳气、风寒相搏、胃膈痰饮、身体拘倦^[3]，方中川芎及其主要化合物具有增加冠状动脉血流量、改善微循环、抗血小板聚集、镇静、神经保护等作用^[4-5]，而天麻功效镇痛、镇静、抗氧化等^[6]。川芎嗪、阿魏酸是前者代表性活性成分，而天麻素、天麻苷元是后者主要有效成分，两者配伍是治疗偏头痛的常用药对^[7]。课题组前期进行了川芎-天麻不同配比对血瘀型偏头痛大鼠的药效学分析及体内药动学研究，本实验在此基础上，探讨其对川芎中川芎嗪、阿魏酸在血瘀偏头痛大鼠脑内药动学影响，以期揭示古方配伍的科学内涵。

1 材料

微透析系统，配置 MD-1001 推进器、MD-1000 单注射泵控制器、MDN-0100 气密性注射器（1 mL）、MF-5164 连接管、MD-1002 三注射器支架、MD-2310 脉管探针、MD-1510 接头（美国 BASI 公司）；Surveyor 超高效液相色谱仪，配置 Xcalibur 2.0 工作站、TSQ QUANTUM AC-CESS 三级四极杆质谱仪（美国 Thermo Fisher 公司）；Kinetex C₁₈ 色谱柱（100 mm×2.1 mm，2.6 μm）；XR205SM-DR 型分析天平（瑞士 Precisa 公司）。

盐酸川芎嗪、阿魏酸（批号 110817-201006、110773-201313）对照品购自中国食品药品检定研究院；川芎嗪、阿魏酸（批号 150615，质量分数 88%、85%）及天麻苷元、天麻素（批号 150515，质量分数 86%、89%）对照品均购自成都克洛玛生物科技有限公司。乙腈、甲醇均为色谱纯，分别购自美国 CNW 公司、德国 Merck 公司；甲酸为分析纯，购自美国 Sigma 公司。SPF 级雄性 SD 大鼠 18 只，体重（200±20）g，由广州中医药大学实验动物中心提供，动物生产许可证号 SCXK（粤）2013-0020。

2 方法

2.1 对照品、内标溶液制备 精密称取对照品川芎嗪 3 mg、阿魏酸 2 mg，分别加入格林氏液、人工脑脊液，定容至 100 mL，作为母液，再分别精密称取两者 3、2 mg，置于 100 mL 量瓶中，超纯水定容至刻度，得对照品溶液。精密吸取新诺明 1 mL，加入林格氏液和人工脑脊液，定容至 100 mL，得内标溶液。

2.2 川芎嗪、阿魏酸含有量测定

2.2.1 质谱条件 喷雾电压，正离子模式 4 500 V，负离子模式-4 500 V；大气压电喷雾离子源，温度 450 ℃；正离子检测电压 46 eV，负离子检测电压 32 eV；川芎嗪正离子模式检测，*m/z* 137.1 ~ 80.05；阿魏酸负离子模式检测，*m/z* 193.1 ~ 134.2。质谱图见图 1。

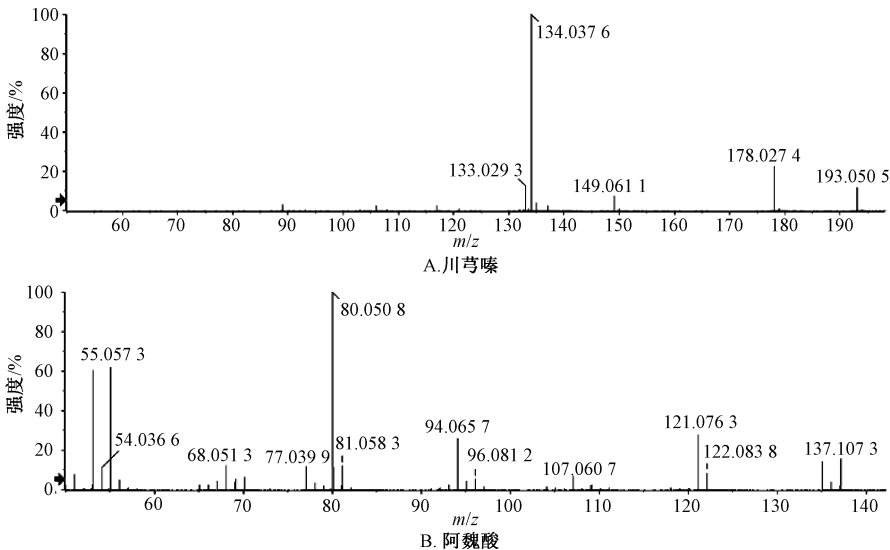


图 1 各成分二级质谱图

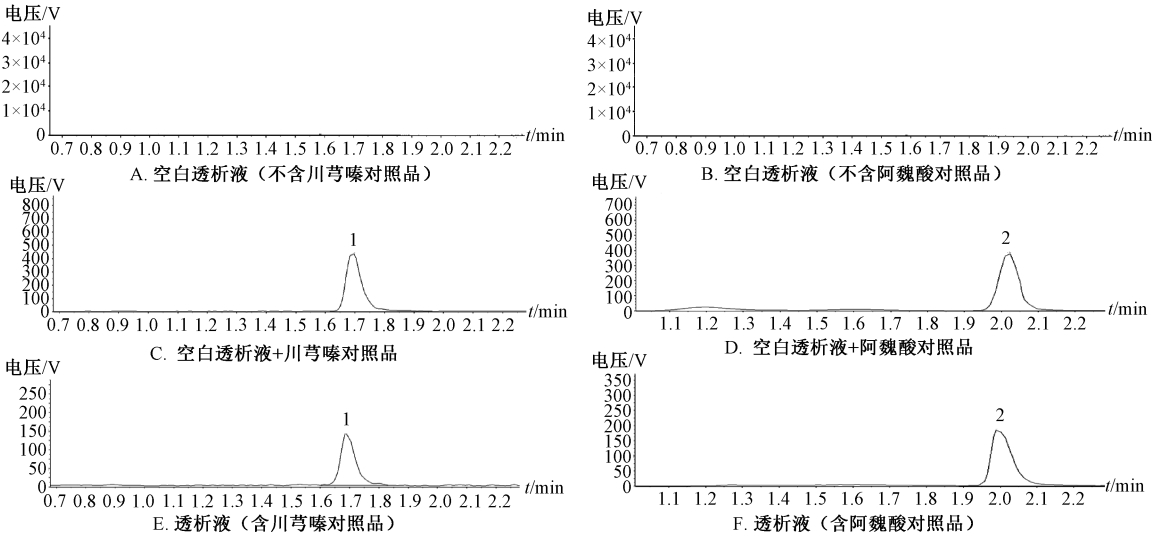
Fig. 1 Secondary mass spectrograms of various constituents

2.2.2 色谱条件 Kinetex C₁₈ 色谱柱（100 mm×2.1 mm，2.6 μm）；流动相乙腈（A）-0.005% 甲酸（B），梯度洗脱（0~5 min，20% A，80% B；

5~10 min，20% ~ 90% A，80% ~ 10% B；5.1 ~ 10 min，20% A，80% B）；体积流量 0.3 mL/min；柱温 25 ℃；进样量 2 μL；托盘温度 4 ℃。

2.2.3 专属性考察 将空白透析液、对照品溶液、给药后平衡 0.5 h 透析液在“2.2.1”和“2.2.2”项条件下进样测定，结果见图 2。由此可知，空白透析液基线平稳，对照品溶液、透析液中阿魏酸峰

形良好，与内标互不干扰；脑组织透析液中川芎嗪、阿魏酸保留时间分别为 1.67、2.03 min，表明该方法专属性良好。



1. 川芎嗪 2. 阿魏酸
1. tetramethylpyrazine 2. ferulic acid

图 2 各成分 UPLC 色谱图

Fig. 2 UPLC chromatograms of various constituents

2.2.4 线性关系考察 精密称取对照品盐酸川芎嗪 6.06 mg (相当于川芎嗪 5.08 mg)、阿魏酸 4.11 mg，人工脑脊液定容于 100 mL 量瓶中，将其倍比稀释后得到阿魏酸质量浓度分别为 1 052.16、526.08、263.04、131.52、65.76、32.88、16.44、8.22、4.11、2.05 ng/mL，川芎嗪质量浓度分别为 1 300.48、650.24、325.12、162.56、81.28、40.64、20.32、10.16、5.08、2.54 ng/mL，作为对照品溶液，在“2.2.1”和“2.2.2”项条件下进样测定。以峰面积为纵坐标 (Y)，溶液质量浓度为横坐标 (X) 进行回归，得方程分别为川芎嗪 $Y = 0.005\,957X + 0.038\,16$ ($R^2 = 0.998\,9$)，线性范围 3.21~1 444.5 ng/mL；阿魏酸 $Y = 0.004\,25X + 0.021\,86$ ($R^2 = 0.999\,5$)，线性范围 5.47~2 461.5 ng/mL。表明各成分在各自范围内线性关系良好。

2.2.5 精密度的试验 配制低、中、高质量浓度对照品溶液，在“2.2.1”和“2.2.2”项条件下进样测定 6 次，测得川芎嗪日间精密度 RSD 分别为 1.93%、2.65%、2.94%，日内精密度 RSD 分别为 3.67%、2.17%、3.06%；阿魏酸前者 RSD 分别为 2.94%、3.42%、1.73%，后者 RSD 分别为 3.69%、2.81%、3.14%，表明该方法精密度良好。

2.2.6 稳定性试验 配置低、中、高质量浓度对照品溶液，在“2.2.1”和“2.2.2”项条件下进样测定 6 次，测得川芎嗪峰面积 RSD 分别为 4.32%、2.08%、2.75%，阿魏酸分别为 2.78%、4.01%、3.62%。另外，样品在 25 ℃ (室温)、-80 ℃ 下保存 30 d 及 -80~25 ℃ 循环冻融条件下，川芎嗪峰面积 RSD 分别为 4.97%、2.54%、2.13%；3.06%、2.45%、2.67%；2.33%、2.21%、2.34%，而阿魏酸分别为 2.12%、3.32%、2.64%；2.82%、3.49%、2.45%；2.55%、2.41%、1.98%，表明样品稳定性良好。

2.2.7 加样回收率试验 分别取川芎嗪 (5.08 ng/mL)、阿魏酸 (4.11 ng/mL) 对照品溶液 100、40、10 μL，加到空白人工脑脊液中，使其总体积为 200 μL，在“2.2.1”和“2.2.2”项条件下进样测定，测得川芎嗪平均加样回收率分别为 98.82%、101.64%、99.15%，RSD 分别为 2.42%、3.12%、2.98%；阿魏酸平均加样回收率分别为 101.21%、99.32%、100.52%，RSD 分别为 2.42%、2.56%、3.31%。

2.2.8 体积流量对相对损失率的影响 空白、含药人工脑脊液及林格氏液在 25 ℃ 下以不同体积流

量灌注, 探针置于其中, 平衡后各收集 6 份样品, UPLC-MS/MS 法测定接收样品质量浓度 $C_{\text{透析}}$ 和含药人工脑脊液中药物质量浓度 $C_{\text{灌注}}$, 计算相对损失率, 公式为相对损失率 = $[(C_{\text{灌注}} - C_{\text{透析}}) / C_{\text{灌注}}] \times 100\%$ 。结果, 人工脑脊液中川芎嗪、阿魏酸相对损失率分别为 40.11%、36.50%、30.73%、28.99%、27.07%; 39.58%、36.00%、33.19%、32.02%、29.52%, 而林格氏液中两者相对损失率分别为 41.02%、37.37%、32.85%、28.44%、24.91%; 40.02%、37.57%、33.93%、30.28%、28.41%。

2.2.9 质量浓度对相对损失率的影响 将探针分别置于川芎嗪/阿魏酸质量浓度 30/80、140/300、460/800、1 000/1 800 ng/mL 的含药、空白人工脑脊液和林格氏液中, 25℃下以 1.5 $\mu\text{L}/\text{min}$ 体积流量灌注探针, 平衡后各收集 6 份样品, 按“2.2.8”项下方法计算相对损失率。结果, 人工脑脊液中川芎嗪和阿魏酸相对损失率分别为 36.54%、41.90%、37.92%、40.38% 和 38.63%、36.73%、38.92%、34.50%, 而林格氏液中两者相对损失率分别为 37.74%、38.42%、40.86%、42.27% 和 41.06%、39.42%、38.93%、32.19%。

2.2.10 温度对相对损失率的影响 脑探针分别置于 25、30、35、40℃下, 将 140、460 ng/mL 川芎嗪、阿魏酸含药、空白人工脑脊液和林格氏液以 1.5 $\mu\text{L}/\text{min}$ 体积流量灌注探针, 平衡后各收集 6 份样品, 按“2.2.8”项下方法计算相对损失率。结果, 在不同温度下, 人工脑脊液中川芎嗪和阿魏酸相对损失率分别为 33.91%、33.46%、35.77%、39.28% 和 32.31%、34.68%、36.85%、40.08%, 而林格氏液中两者相对损失率分别为 31.30%、36.20%、37.76%、41.58% 和 27.31%、34.68%、36.85%、40.08%。

2.3 药动学研究

2.3.1 模型制备 大鼠随机分为川芎组、川芎-天麻 (1:0.25) 组、川芎-天麻 (1:1) 组, 皮下注射 0.8 mL/kg 盐酸肾上腺素, 2 h 后置于 0℃冰水中冷刺激 5 min, 2 h 后再注射盐酸肾上腺素, 复制血瘀型偏头痛大鼠模型, 然后禁食不禁水; 另取大鼠, 皮下注射硝酸甘油以复制偏头痛模型。

2.3.2 模型评估 大鼠从冰水中取出后, 其表现为蜷缩少动, 爪、尾部出现紫暗淤血, 耳色暗红, 喜扎堆、静处, 呼吸减弱, 被毛无光泽, 畏寒喜暖等。激光多普勒血流仪检测发现其灌注量较正常大鼠显著降低, 见图 3; 大鼠注射硝酸甘油后 30 min,

出现前肢频繁挠头、焦躁不安、爬笼次数增多的症状, 表明模型复制成功^[8]。

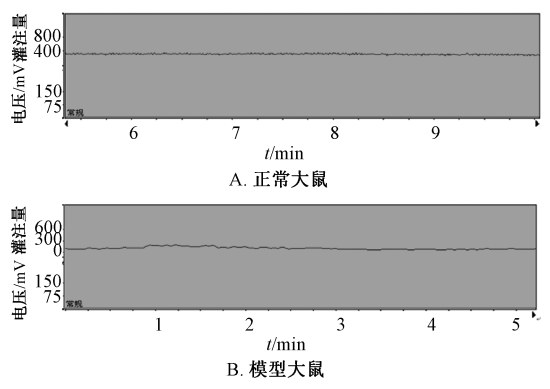


图 3 激光多普勒血流仪检测大鼠结果
Fig. 3 Results of laser Doppler flowmeter detection of rats

2.3.3 探针植入 大鼠腹腔注射 20% (0.8 mL/100 g) 乌拉坦麻醉, 俯卧位固定于脑立体定位仪中, 剔除头部被毛, 分离大鼠头皮和脑外膜, 暴露头骨, 将脑探针固定于坐标 AP+0.2 mm、MR +3.5 mm (人字交叉点为坐标中心) 处, 植入脑组织探针后, 空白人工脑脊液以 1.5 $\mu\text{L}/\text{min}$ 体积流量灌注平衡^[9-10]。

2.3.4 给药 将“2.3.1”项下各组大鼠分别灌胃给予川芎嗪 5.25 mg/kg、阿魏酸 63.75 mg/kg; 川芎嗪 5.25 mg/kg、阿魏酸 63.75 mg/kg、天麻素 183 mg/kg + 天麻苷元 24 mg/kg; 川芎嗪 5.25 mg/kg、阿魏酸 63.75 mg/kg、天麻素 45.75 mg/kg + 天麻苷元 6 mg/kg, 2 min 后开始接收样品以排除空白人工脑脊液的干扰。在预定时间点 (川芎嗪 5、10、20、40、60、...、480 min, 阿魏酸 5、10、20、40、...、240 min) 接受透析液, -70℃冰箱中保存, UPLC-MS/MS 法测定川芎嗪、阿魏酸含量。

2.3.5 数据分析 按公式相对损失率 = $[(C_{\text{灌注}} - C_{\text{透析}}) / C_{\text{灌注}}] \times 100\%$ 校正体内回收率, 体内有效成分实际质量浓度 ($C_{\text{实际}}$) = 测定值 ($C_{\text{测}}$) / 相对损失率。通过 PKSolver 软件^[11] 计算主要药动学参数, SPSS 23.0 软件^[12] 对其进行 LSD 检验。

3 结果

3.1 川芎嗪血药浓度-时间曲线、药动学研究 图 4、表 1 显示, 与单味药组比较, 配伍组 $T_{1/2}$ 、 $\text{MRT}_{0-\infty}$ 、 C_{max} 、 $\text{AUC}_{0-\infty}$ 升高 ($P < 0.05$, $P < 0.01$); 与川芎-天麻 (1:1) 组比较, 川芎-天麻 (1:0.25) 组 $T_{1/2}$ 、 $\text{MRT}_{0-\infty}$ 、 $\text{AUC}_{0-\infty}$ 升高 ($P < 0.05$, $P < 0.01$), C_{max} 降低 ($P < 0.05$)。

3.2 阿魏酸血药浓度-时间曲线、药动学研究 图

4、表2显示,与单味药组比较,配伍组 $T_{1/2}$ [川芎-天麻(1:1)组差异无统计学意义($P>0.05$)]、 $MRT_{0-\infty}$ 、 C_{max} 、 $AUC_{0-\infty}$ 升高($P<0.05$, $P<0.01$);与川芎-天麻(1:1)组比较,川芎-天麻(1:0.25)组 $T_{1/2}$ 、 $MRT_{0-\infty}$ 、 $AUC_{0-\infty}$ 升高($P<0.01$)。

4 讨论

川芎、天麻效应成分川芎嗪、阿魏酸在脑组织中的药动拟合情况根据拟合优度 R^2 、AIC等指标确定最佳房室模型,发现两者在血液、脑组织中均符合一室模型。根据拟合结果的药动学参数可知,配伍天麻后川芎嗪、阿魏酸 T_{max} 延长, C_{max} 升高, MRT 减慢, $AUC_{0-\infty}$ 延长,吸收程度增加;与川芎-天麻(1:1)组比较,川芎-天麻(1:0.25)组 MRT 进一步减慢, $AUC_{0-\infty}$ 进一步延长,表明天麻可促进两者透过血脑屏障、到达脑组织来发挥治疗偏头痛的作用,其原因可能为它可使血脑屏障通透性降低,增加两者脑内生物利用度和滞留时间,并延缓了脑内消除速率。

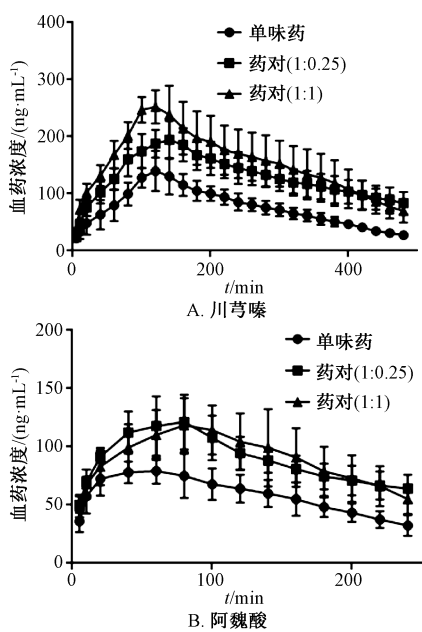


图4 大鼠血浆中各成分血药浓度-时间曲线
Fig. 4 Blood concentration-time curves for various constituents in rat plasma

表1 大鼠血浆中川芎嗪主要药动学参数 ($\bar{x}\pm s$)

Tab. 1 Main pharmacokinetic parameters for tetramethylpyrazine in rat plasma ($\bar{x}\pm s$)					
参数	单位	川芎单味药	川芎-天麻(1:0.25)	川芎-天麻(1:1)	
T_{max}	min	127.34±17.12	139.64±25.74	125.77±21.46	
$T_{1/2}$	min	97.18±12.86	198.16±52.17**△	156.77±52.11*	
$MRT_{0-\infty}$	min	256.67±33.59	366.01±60.58**△△	309.53±64.74*	
C_{max}	ng·mL ⁻¹	120.52±20.80	180.10±20.46**△	229.15±27.98**	
$AUC_{0-\infty}$	ng·mL ⁻¹ ·min	36 641.80±10 274.96	67 592.42±21 296.63**△△	48 029.69±16 903.36**	

注:与川芎单味药比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与川芎-天麻(1:1)比较,△ $P<0.05$,△△ $P<0.01$ 。

表2 大鼠血浆中阿魏酸主要药动学参数 ($\bar{x}\pm s$)

Tab. 2 Main pharmacokinetic parameters for ferulic acid in rat plasma ($\bar{x}\pm s$)					
参数	单位	川芎单味药	川芎-天麻(1:0.25)	川芎-天麻(1:1)	
T_{max}	min	43.59±19.19	51.36±19.03	90.56±22.82	
$T_{1/2}$	min	97.15±42.58	186.45±28.08**△△	136.39±35.52	
$MRT_{0-\infty}$	min	194.87±51.16	334.72±57.44**△△	254.93±23.66*	
C_{max}	ng·mL ⁻¹	85.41±10.29	120.01±16.94**	122.33±24.19**	
$AUC_{0-\infty}$	ng·mL ⁻¹ ·min	24 306.32±10 672.86	46 555.78±12 718.87**△△	35 334.69±11 468.20**	

注:与川芎单味药比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与川芎-天麻(1:1)比较,△△ $P<0.01$ 。

同时还发现,川芎-天麻比例1:0.25时生物利用度最大,而1:1时脑组织 C_{max} 最高,这可能与天麻素可提高血流速度变化指数^[13]、加快川芎效应成分透过血脑屏障速度、增加脑组织中川芎嗪和阿魏酸蓄积量有关。

参考文献:

[1] Anon. Headache disorders [EB/OL]. (2016-04-08). <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs277/en/>.
[2] Robbins M S, Lipton R B. The epidemiology of primary headache disorders[J]. *Semin Neurol*, 2010, 30(2): 107-119.
[3] 孙一奎. 赤水玄珠全集[M]. 凌天翼, 点校. 北京: 中国中

医药出版社, 2015: 69-70.
[4] 高海军, 白焕焕, 雷 廷, 等. 川芎嗪在脑缺血再灌注损伤中的保护作用[J]. *中国老年学杂志*, 2015, 35(17): 5019-5023.
[5] Shan C S, Xu Q Q, Shi Y H, et al. Chuanxiong formulae for migraine: A systematic review and meta-analysis of high-quality randomized controlled trials [J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 589.
[6] 李 燕, 谢 森, 邵明莎, 等. 近 10 年来天麻的药理作用及化学成分研究进展[J]. *中华中医药学刊*, 2017, 35(12): 2987-2993.
[7] Liu Z K, Ng C F, Shiu H T, et al. A traditional Chinese formula composed of *Chuanxiong Rhizoma* and *Gastrodiae Rhizoma*

(Da Chuanxiong Formula) suppresses inflammatory response in LPS-induced RAW 264.7 cells through inhibition of NF- κ B pathway[J]. *J Ethnopharmacol*, 2017, 196: 20-28.

[8] Tassorelli C, Greco R, Wang D, *et al*. Nitroglycerin induces hyperalgesia in rats—a time course study[J]. *Eur J Pharmacol*, 2003, 464(2-3): 159-162.

[9] Inselsbacher E, Öhlund J, Jämtgård S, *et al*. The potential of microdialysis to monitor organic and inorganic nitrogen compounds in soil[J]. *Soil Biol Biochem*, 2011, 43(6): 1321-1332.

[10] Inselsbacher E. Recovery of individual soil nitrogen forms after sieving and extraction[J]. *Soil Biol Biochem*, 2014, 71: 76-86.

[11] Zhang Y, Huo M R, Zhou J P, *et al*. PKSolver: An add-in program for pharmacokinetic and pharmacodynamic data analysis in Microsoft Excel[J]. *Comput Methods Programs Biomed*, 2010, 99(3): 306-314.

[12] 路 庆, 张天成, 唐艳明, 等. Excel 和 SPSS 软件对多选题资料的录入及统计分析中的应用[J]. 现代预防医学, 2017, 44(1): 185-188.

[13] 刘 卫, 王中师, 宋书伟, 等. 钩藤总碱与天麻素联用对自发性高血压大鼠血压和血压变异性的影响[J]. 中华高血压杂志, 2012, 20(6): 570-574.

当归补血汤中 4 种成分在大鼠血浆中的药动学研究

刘雅琳¹, 王文恺², 李秋芳^{1,3}, 薛 梅²

[1. 河南中医药大学, 河南 郑州 450046; 2. 南京中医药大学中医学院·中西医结合学院, 江苏 南京 210023; 3. 河南省中医院 (河南中医药大学第二附属医院), 河南 郑州 450002]

摘要: **目的** 考察当归补血汤中阿魏酸、毛蕊异黄酮、芒柄花黄素、黄芪甲苷在大鼠血浆中的药动学。**方法** UPLC-MS/MS 法测定 4 种成分含量, 分析采用 Waters BHE C₁₈ 色谱柱 (100 mm×2.1 mm, 1.7 μ m); 流动相 0.1% 甲酸-乙腈, 梯度洗脱; 体积流量 0.4 mL/min; 柱温 30 $^{\circ}$ C。大鼠灌胃给予药物冻干粉溶液, 于不同时间点采血, DAS 3.0 软件拟合血药浓度-时间曲线, 计算药动学参数。**结果** 阿魏酸、毛蕊异黄酮、芒柄花黄素、黄芪甲苷在各自范围内线性关系良好 ($r \geq 0.995$), 提取回收率 91.42% ~ 124.83%。四者 $C_{\max}$ 分别为 312.30、799.39、149.19、120.46 ng/mL, $T_{\max}$ 分别为 19.29、21.43、53.57、70.71 min, $t_{1/2}$ 分别为 192.37、173.95、185.34、408.77 min, AUC_{0-1} 分别为 19 220.97、111 546.04、29 073.89、18 401.73 μ g/(L·min), $AUC_{0-\infty}$ 分别为 20 136.85、118 807.61、34 089.10、19 921.64 μ g/(L·min)。**结论** 该方法快速、灵敏、准确, 可为当归补血汤临床应用和质量监控提供参考。

关键词: 当归补血汤; 阿魏酸; 毛蕊异黄酮; 芒柄花黄素; 黄芪甲苷; 药动学; UPLC-MS/MS

中图分类号: R969.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1001-1528(2020)02-0278-06

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2020.02.002

Pharmacokinetics of four constituents in Danggui Buxue Decoction in rat plasma

LIU Ya-lin¹, WANG Wen-kai², LI Qiu-fang^{1,3}, XUE Mei²

[1. Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China; 2. School of Integrated Chinese and Western Medicine, School of Chinese Medicine, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China; 3. Henan Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine (The Second Hospital Affiliated to Henan University of Chinese Medicine), Zhengzhou 450002, China]

ABSTRACT: **AIM** To investigate the pharmacokinetics of ferulic acid, isoflavonein, formononetin and astragaloside A in Danggui Buxue Decoction in rat plasma. **METHODS** UPLC-MS/MS was adopted in the content determination of four constituents, the analysis was performed on a 30 $^{\circ}$ C thermostatic Waters BHE C₁₈ column (100 mm×2.1 mm, 1.7 μ m), with the mobile phase comprising of 0.1% formic acid-acetonitrile flowing at 0.4 mL/min in a gradient elution manner. Rats were given intragastric administration of drug freeze-dried powder solution, after

收稿日期: 2019-09-16

基金项目: 河南省高等学校重点科研项目 (18A350002); 江苏省大学生创新创业训练计划项目 (2019)

作者简介: 刘雅琳 (1984—), 男, 博士, 讲师, 从事药物分析与复方研究。Tel: 15617792288, E-mail: liuyalin_1984@163.com