

(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

which blood collection was made at different time points, then blood concentration-time curve was fitted by DAS 3.0 software, and pharmacokinetic parameters was calculated. **RESULTS** Ferulic acid, isoflavonein, formononetin, astragaloside A showed good linear relationships within their own ranges ($r>0.9951$), whose extraction recoveries were 91.42% – 124.83%. These four constituents demonstrated the $C_{\max}$ of 312.30, 799.39, 149.19, 120.46 ng/mL, $T_{\max}$ of 19.29, 21.43, 53.57, 70.71 min, $t_{1/2}$ of 192.37, 173.95, 185.34, 408.77 min, AUC_{0-t} of 19 220.97, 111 546.04, 29 073.89, 18 401.73 $\mu\text{g}/(\text{L} \cdot \text{min})$, and $AUC_{0-\infty}$ of 20 136.85, 118 807.61, 34 089.10, 19 921.64 $\mu\text{g}/(\text{L} \cdot \text{min})$, respectively. **CONCLUSION** This rapid, sensitive and accurate method can provide references for the clinical application and quality monitoring of Danggui Buxue Decoction. **KEY WORDS:** Danggui Buxue Decoction; ferulic acid; isoflavonein; formononetin; astragaloside A; pharmacokinetics; UPLC-MS/MS

当归补血汤源自李东垣《内外伤辨惑论》，由黄芪、当归2味药材按5：1比例组成，是补益剂代表方，主治血虚阳浮发热证，对劳倦内伤、气血两虚、浮阳外越、女人行经、产后血虚发热、长阳久溃不愈有明显疗效^[1]，具有促进骨折愈合^[2-3]、治疗再生障碍性贫血^[4]、调节免疫^[5]、减少2型糖尿病引起的肾脏损伤、抗炎、抗氧化等作用。

药代动力学是应用动力学原理与数学处理方法，定量描述药物通过各种途径（如静脉注射、静脉滴注、口服给药等）进入体内后吸收、分布、代谢、排泄过程“量时”或血药浓度“经时”变化动态规律的一门学科，在阐明中药进入体内的动态变化规律、指导临床合理用药、对某些药理现象作出准确解析等方面发挥着越来越重要的作用。因此，本实验在文献[6]的基础上通过UPLC-MS/MS法研究当归补血汤在大鼠血浆中的药代动力学，为该方临床应用提供参考。

1 材料

1.1 试剂与药物 黄芪为蝶形花科植物内蒙古黄芪 *Astragalus membranaceus* (Fisch.) Bunge. 的根，当归为伞形科植物当归 *Angelica sinensis* (Oliv.) Diels 的根，均购自北京同仁堂大药房，经南京中医药大学药理教研室卞勇老师鉴定为正品。

阿魏酸（批号 MUST-17010908）、毛蕊异黄酮（批号 MUST-14070923）、芒柄花黄素（批号 MUST-14091205）、黄芪甲苷（批号 MUST-15072911）、橙皮素（批号 MUST-17040814）对照品均由成都曼斯特生物科技有限公司提供（质量分数>99%）。甲醇、乙腈、甲酸均为色谱纯，购自上海安谱实验科技股份有限公司；水为超纯水（Milli-Q 纯水机生产）。

1.2 仪器 Acquity™ UPLC 色谱仪（配置四元泵溶剂系统、在线脱气机、自动进样器）、Acquity™

UPLC BEH C₁₈ 色谱柱（2.1 mm × 100 mm, 1.7 μm ）、Xevo™TQ 质谱系统、Mass Lynx4.1 质谱工作站软件（美国 Waters 公司）；Milli-Q 超纯水器（美国 Millipore 公司）；涡旋仪（海门市齐林贝尔仪器制造有限公司）；SPD-2010 离心浓缩装置、SL16R 高性能台式冷冻离心机（美国 Thermo Fisher Scientific 公司）；RC 2 Basic 低温冷却循环泵（德国 IKA 公司）；Freezone-12 L 冷冻干燥机（美国 Labconco 公司）；旋转蒸发仪（巩义市予华仪器有限公司）；MS7-H550-Pro 加热型磁力搅拌器（美国赛洛捷克公司）。

1.3 动物 清洁型雄性 SD 大鼠，体重质量（250±10）g，购于南京市江宁区青龙山动物繁殖场，动物生产许可证号 SCXK（苏）2017-0001，自由摄食饮水。环境温度 22~24℃，相对湿度 50%，12 h 白天/12 h 黑夜模式，每天 7：00 至 19：00。大鼠适应性饲养 1 周后，开始实验。

2 方法与结果

2.1 分析条件 Waters BEH C₁₈ 色谱柱（2.1 mm×50 mm, 1.7 μm ）；柱温 30℃；流动相 0.1% 甲酸（A）-乙腈（B），梯度洗脱（0~1 min, 95% A, 5% B；1~4 min, 95% A~0, 5%~100% B；4~6 min, 100% B）；体积流量 0.4 mL/min；样品盘温度 10℃；进样量 2 μL 。电喷雾正离子源（ESI⁺）；MRM 采集方式；毛细管电压 3 kV；离子源温度 150℃；去溶剂气温度 350℃。主要 MS 参数见表 1。

2.2 溶液制备 精密称取阿魏酸、毛蕊异黄酮、芒柄花黄素、黄芪甲苷对照品适量，甲醇分别制成 1.980、4.540、1.332、1.100 g/L，精密量取适量，甲醇制成每 1 mL 分别含四者 495.00、1 135.00、333.13、275.00 μg 的混合标准品溶液。精密称取橙皮素（内标）对照品适量，加甲醇制

表 1 各成分主要 MS 参数

Tab. 1 Main MS parameters for various constituents			
成分	MRM 转换 m/z	锥孔电压/V	碰撞能/eV
阿魏酸	195.03~88.83	14.00	28.00
毛蕊异黄酮	285.22~270.01	42.00	30.00
芒柄花黄素	269.16~197.03	42.00	46.00
黄芪甲苷	785.73~142.98	14.00	18.00
橙皮素(内标)	303.16~177.14	36.00	36.00

成 0.332 mg/mL，再进一步稀释成 3.32 μg/mL 内标溶液。上述溶液均置于 4 ℃ 冰箱中保存备用。

2.3 样品准备

2.3.1 当归补血汤冻干粉制备 黄芪、当归按 5 : 1 比例称取 300 g，置于烧杯中，8 倍量纯水室温下浸泡 60 min，置于加热型磁力搅拌器上，设定温度为 550 ℃，加热至沸腾后 380 ℃ 下继续煎煮 30 min，8 层脱脂纱布过滤，得到汤剂药液 A，残渣再倒入 6 倍量水，重复上述方法煎煮过滤，得到汤剂药液 B，合并 2 次药液，60 ℃ 下浓缩至 300 mL，冷冻干燥 24 h，即得。得率（冻干粉量/生药量）为 40.55%（121.6 g/300 g），取出后将其迅速转移至自封袋中，置于低温、干燥避光处保存备用。另外，课题组前期^[7]测得当归补血汤中阿魏酸、毛蕊异黄酮、芒柄花黄素、黄芪甲苷质量分数分别为 0.34、0.64、0.67、0.113 mg/g。

2.3.2 灌胃药液制备 取适量冻干粉置于烧杯中，加入 80 ℃ 热水溶解，制成相当于 2 g/mL 生药量的汤剂，灌胃体积为 10 mL/kg，相当于生药量 20 g/kg（为临床用量的 5 倍，约含阿魏酸 6.8 mg/kg、毛

蕊异黄酮 12.8 mg/kg、芒柄花黄素 13.4 mg/kg、黄芪甲苷 2.26 mg/kg）^[7]。

2.3.3 血浆样品采集 取 6 只雄性大鼠，给药前 12 h 禁食，自由饮水，在灌胃给予当归补血汤后 0.083、0.167、0.25、0.5、0.75、1、1.5、2、3、4、6、8、10、12 h 眼眶采血各 0.3 mL，肝素钠抗凝，4 ℃ 下 13 000 r/min 离心 5 min，取上层血浆，置于 -80 ℃ 冰箱中保存备用，其间每取血 4 次，即皮下注射生理盐水 1 mL 以保持循环血量稳定。

2.3.4 血浆样品处理 上述冷冻血浆室温下溶解，取 100 μL 置于 1.5 mL EP 管中，加内标溶液 10 μL、甲醇 1 mL，涡旋 2 min 后 4 ℃ 下 15 000 r/min 离心 10 min，取全部上清液转移至另一 EP 管中，40 ℃ 下离心浓缩至完全干燥，加入 100 μL 甲醇涡旋 5 min 复溶干燥沉淀物，4 ℃ 下 15 000 r/min 离心 10 min 后取上清 2 μL，注入 UPLC-MS/MS 系统进样分析。

2.3.5 统计学分析 数据以 ($\bar{x} \pm s$) 表示。血药浓度-时间数据通过 DAS 3.0 软件按房室模型处理，计算药动力学参数，再通过 SPSS 22.0 软件进行处理。

2.4 方法学考察

2.4.1 专属性试验 取大鼠空白血浆、空白血浆+混标溶液+内标溶液、含药血浆+内标溶液，按“2.3.3”项下方法处理，在“2.1”项条件下进样测定，结果见图 1，可知大鼠血浆内源性物质不干扰测定，专属性良好。

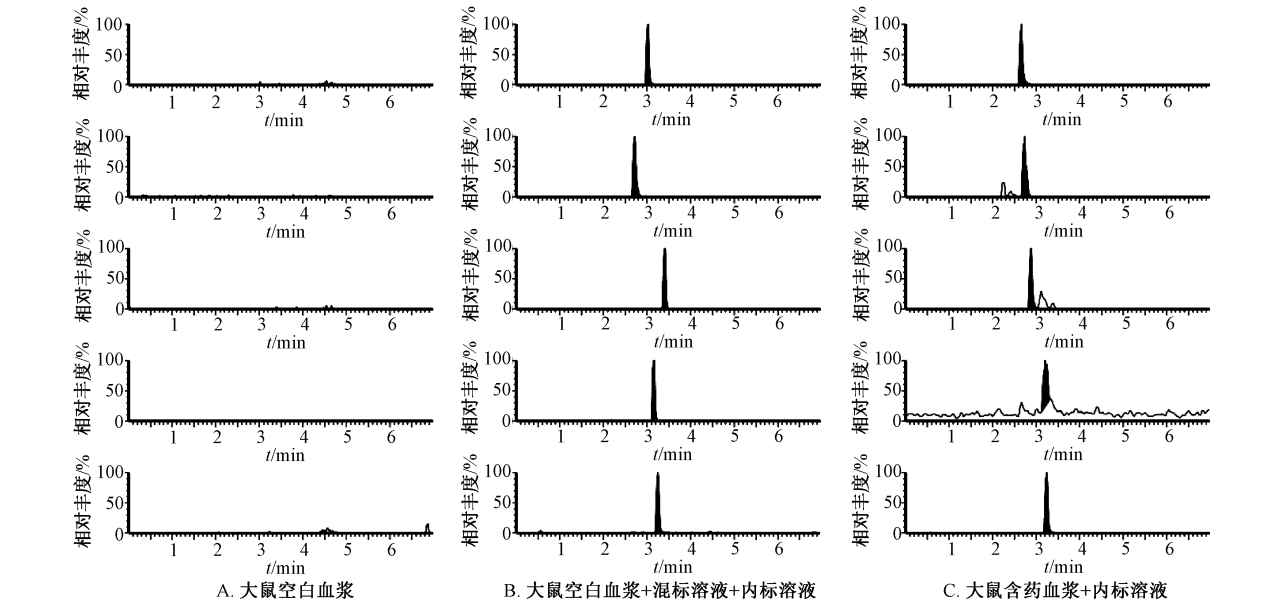


图 1 专属性试验色谱图
Fig. 1 Specific test chromatograms

2.4.2 线性关系考察 取大鼠空白血浆 80 μL，加入“2.2”项下不同质量浓度溶液各 10 μL，涡旋混匀2 min，配制成含阿魏酸 1.93~495.00 ng/mL、毛蕊异黄酮 2.22~1 135.00 ng/mL、芒柄花黄素2.60~333.13 ng/mL、黄芪甲苷 2.15~275.00 ng/mL 6 个

不同质量浓度的血浆样品，按“2.3.4”项下方法处理后在“2.1”项条件下进样测定。以待测成分、内标峰面积比值（Y）对溶液质量浓度（X）进行回归，最低定量限以 S/N≥10 计，结果见表 2，可知各成分在各自范围内线性关系良好。

表 2 各成分线性关系

Tab. 2 Linear relationships of various constituents				
成分	回归方程	r	线性范围/(ng·mL ⁻¹)	最低定量限/(ng·mL ⁻¹)
阿魏酸	Y=0.018 6X-0.048 6	0.999 4	1.93~495.00	1.93
毛蕊异黄酮	Y=0.024X+0.460 8	0.997 2	2.22~1 135.00	2.22
芒柄花黄素	Y=0.071 7X-0.453 6	0.998 3	2.60~333.13	2.60
黄芪甲苷	Y=0.000 4X-0.002 5	0.995 1	2.15~275.00	2.15

2.4.3 基质效应、提取回收率 在按“2.3.3”项下方法预处理后的空白血浆中加入“2.2”项下不同质量浓度溶液，在“2.1”项条件下进样测定，计算基质效应；配制不同质量浓度混合标准品，平行 3 份，按“2.3.3”项下方法处理，在“2.1”项条件下进样测定，计算提取回收率，结果见表 3。

表 3 各成分基质效应、提取回收率测定结果
Tab. 3 Results of matrix effect and extraction recovery determination of various constituents

成分	质量浓度/(ng·mL ⁻¹)	基质效应/%	提取回收率/%
芒柄花黄素	5.21	105.48	91.42
	41.64	101.19	96.83
	166.56	74.78	124.83
阿魏酸	3.87	104.86	100.84
	30.94	100.81	94.28
	247.50	102.84	104.23
毛蕊异黄酮	4.43	103.91	95.29
	35.47	101.42	93.35
	567.50	94.04	93.41
黄芪甲苷	4.30	91.54	107.63
	34.38	98.15	95.16
	137.50	99.61	117.93

2.4.4 精密度、准确度试验 配制“2.2”项下不同质量浓度混合标准品，平行 3 份，按“2.3.3”项下方法处理，在“2.1”项条件下进样测定，同一天内于不同时间点各进行 1 次，计算日内精密度；连续几天进行，每天 1 次，计算日间精密度，将进样后所得峰面积与内标峰面积的比值代入回归方程，所得质量浓度与实际质量浓度的比值即为准确度。结果，不同质量浓度下各成分日内、日间精密度 RSD 均小于 11.79%，准确度在 94.41%~110.46%之间，表明该方法精密度、准确度良好。

浓度混合标准品，平行 3 份，分别考察室温下放置 6 h、4℃下自动进样器内放置 24 h、冷冻-解冻 3 个循环时的稳定性，结果见表 4，可知该方法稳定性良好。

2.4.5 稳定性试验 配制“2.2”项下不同质量

表 4 各成分稳定性试验结果

Tab. 4 Results of stability tests for various constituents							
成分	质量浓度/(ng·mL ⁻¹)	室温下放置 6 h		4℃下自动进样器内放置 24 h		冷冻-解冻 3 个循环	
		精密度 RSD/%	准确度/%	精密度 RSD/%	准确度/%	精密度 RSD/%	准确度/%
芒柄花黄素	5.21	14.60	5.81	0.82	14.13	2.59	-2.20
	41.64	1.84	0.22	5.42	5.04	10.36	-4.07
	166.56	3.63	-2.72	6.01	-3.45	9.09	-0.41
阿魏酸	3.87	6.65	-11.03	12.22	-11.67	5.49	-11.66
	30.94	13.83	2.41	11.71	-3.99	7.11	-5.95
	247.50	13.24	-9.09	4.63	-4.52	5.97	-10.90
毛蕊异黄酮	4.43	8.07	-5.40	5.00	-7.13	4.46	-14.12
	35.47	7.27	-2.92	9.80	-6.20	8.81	-10.23
	567.50	3.82	-9.06	2.37	-8.04	4.85	-6.52
黄芪甲苷	4.30	11.37	-3.68	9.48	-5.67	0.21	-0.97
	34.38	8.34	-5.73	12.24	-11.42	11.14	-8.20
	137.50	4.62	-7.72	7.98	-11.90	12.91	-9.94

2.5 药动学研究 图 2 显示，芒柄花黄素吸收代谢相对较慢，60 min 才达到最大血药浓度；阿魏酸

吸收基本呈单峰，20 min 左右血药浓度即达到最高；毛蕊异黄酮吸收也呈单峰；黄芪甲苷在体内有

2 个吸收高峰，在 60 min 时血药浓度达到最高峰，之后缓慢下降，但在 240 min 左右又出现另 1 个高峰。具体参数见表 5。

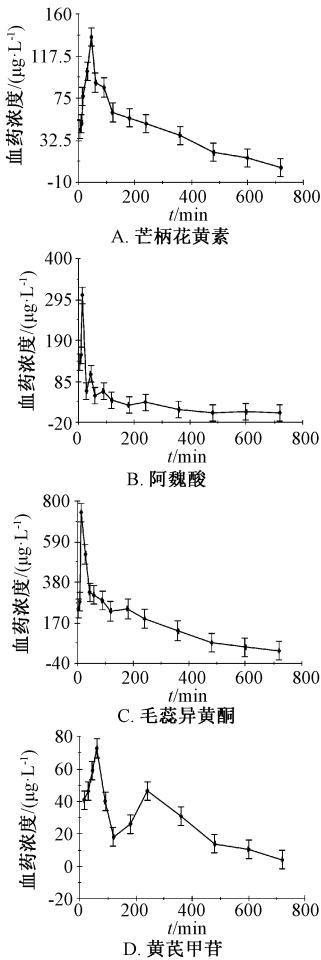


图 2 各成分血药浓度-时间曲线

Fig. 2 Blood concentration-time curves for various constituents

表 5 各成分主要药动学参数 (n=6)
Tab. 5 Main pharmacokinetic parameters for various constituents (n=6)

参数	单位	阿魏酸	毛蕊异黄酮	芒柄花黄素	黄芪甲苷
C _{max}	μg·L ⁻¹	312.30	799.39	149.19	120.46
T _{max}	min	19.29	21.43	53.57	70.71
t _{1/2}	min	192.37	173.95	185.34	408.77
AUC _{0-t}	μg·L ⁻¹ ·min	19 220.97	111 546.04	29 073.89	18 401.73
AUC _{0-∞}	μg·L ⁻¹ ·min	20 136.85	118 807.61	34 089.10	19 921.64
MRT _{0-t}	min	161.58	213.32	225.26	261.81
MRT _{0-∞}	min	197.89	262.68	327.57	386.53
CL _z /F	L·h ⁻¹ ·kg ⁻¹	1 046.93	173.59	645.50	1 116.51

3 讨论

中药方剂体内吸收多种物质的药动学一直是中药方剂药效研究的重点和指导临床中药方剂使用的关键^[8]。王文萍等^[6]报道了当归补血汤不同药材

配伍比例中阿魏酸、黄芪甲苷药动学差异，但考虑到中药方剂成分的复杂性，这仍不足以为临床用药提供一个较为可靠的用药模型。

阿魏酸具有抗炎、抗氧化、抗抑郁作用^[9-10]，本实验发现该成分含有量在大鼠灌胃给药20 min后即达到最高，同时 MRT_{0-∞} 也相较于其他成分短，与文献 [11] 报道一致，表明其体内吸收代谢过程较快，可能与其较小的分子量、组织内广泛的分布、首过效应^[12-13] 有关。黄芪甲苷体内吸收慢，含有量、利用率低，但出现 2 个吸收高峰，Yi 等^[14] 发现肝肠循环和肠道微生物群是二次吸收高峰出现的主要原因。

黄酮类物质在中药化学成分中占据重要位置^[15]，本实验对黄芪中含有量较高的 2 种代表性黄酮——毛蕊异黄酮、芒柄花黄素进行准确定量分析，从 AUC_{0-∞} 来看，前者体内吸收量远大于后者，这与文献 [14] 报道一致。大量研究表明，除了毛蕊异黄酮外，黄芪中还含有大量毛蕊异黄酮葡萄糖苷^[16-17]，Ruan 等^[18] 认为它可在肠道菌群的作用下水解为苷元——毛蕊异黄酮，后者高渗性可促进其吸收，并在体内水解为游离毛蕊异黄酮^[19]，增加体内总量，可能是两者体内含有量差异的主要原因。

综上所述，本实验建立了 UPLC-MS/MS 法来对大鼠灌胃当归补血汤后血浆中酚酸类、黄酮类、皂苷类成分进行快速、高效、准确的定量分析，并通过 DAS 软件拟合出药时曲线，可为该方临床应用和质量监控提供参考。

参考文献:

[1] 张孟之, 管连城, 陈雨佳, 等. 当归补血汤的研究进展[J]. 湖南中医杂志, 2018, 34(8): 241-243.

[2] Choi R C, Gao Q T, Cheung A W, et al. A Chinese herbal decoction, Danggui Buxue Tang, stimulates proliferation, differentiation and gene expression of cultured osteosarcoma cells: genomic approach to reveal specific gene activation [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2011, 2011: 307548.

[3] Wang W L, Sheu S Y, Chen Y S, et al. Evaluating the bone tissue regeneration capability of the Chinese herbal decoction Danggui Buxue Tang from a molecular biology perspective[J]. *Biomed Res Int*, 2014, 2014: 853234.

[4] Yang M, Chan G C F, Deng R X, et al. An herbal decoction of *Radix Astragali* and *Radix Angelicae sinensis* promotes hematopoiesis and thrombopoiesis[J]. *J Ethnopharmacol*, 2009, 124 (1): 87-97.

[5] Gao Q T, Cheung J K H, Li J, et al. A Chinese herbal decoc-

tion, Danggui Buxue Tang, activates extracellular signal-regulated kinase in cultured T-lymphocytes [J]. *FEBS Lett*, 2007, 581(26): 5087-5093.

[6] 王文萍, 曹琦琛, 王华伟, 等. 当归补血汤不同配伍的药动学研究 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2009, 14(6): 659-663.

[7] 薛梅, 卞勇, 周俊杰, 等. 当归补血汤主要吸收成分对 GK 大鼠肾保护作用研究 [J]. 南京中医药大学学报, 2018, 34(2): 190-193.

[8] 李 媛, 王文倩, 郭 辉, 等. 中药药动学——血药浓度法在方剂配伍合理性研究中的应用进展 [J]. 中草药, 2012, 43(11): 2289-2294.

[9] Liu Y M, Shen J D, Xu L P, *et al.* Ferulic acid inhibits neuro-inflammation in mice exposed to chronic unpredictable mild stress [J]. *Int Immunopharmacol*, 2017, 45: 128-134.

[10] Zduńska K, Dana A, Kolodziejczak A, *et al.* Antioxidant properties of ferulic acid and its possible application [J]. *Skin Pharmacol Physiol*, 2018, 31(6): 332-336.

[11] 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): 744-745.

[12] Tian X T, Chen S J, Zhang Y Y, *et al.* Absorption, liver first-pass effect, pharmacokinetics and tissue distribution of calycosin-7-*O*- β -*D*-glucopyranoside (C7G) and its major active metabolite, calycosin, following oral administration of C7G in rats by LC-MS/MS [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2018, 148: 350-354.

[13] Bresciani L, Scazzina F, Leonardi R, *et al.* Bioavailability and metabolism of phenolic compounds from wholegrain wheat and aleurone-rich wheat bread [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2016, 60(11): 2343-2354.

[14] Jin Y, Guo X J, Yuan B, *et al.* Disposition of astragaloside IV via enterohepatic circulation is affected by the activity of the intestinal microbiome [J]. *J Agric Food Chem*, 2015, 63(26): 6084-6093.

[15] 张 丽, 徐国兵, 陈卫东. 中药黄酮类化合物分析方法研究进展 [J]. 安徽中医学院学报, 2011, 30(6): 76-80.

[16] 陈 莉, 王 盛, 孟 楣. HPLC 法测定含黄芪中药制剂中毛蕊异黄酮葡萄糖苷的含量 [J]. 中国药房, 2018, 29(15): 2041-2045.

[17] 王东博, 赵漫佳, 代云桃, 等. 黄芪分析方法的优化和黄芪标准汤剂的质量评价 [J/OL]. 中国中药杂志: 1-7 [2019-08-16]. <https://doi.org/10.19540/j.cnki.cjcmm.20190630.302>.

[18] Ruan J Q, Li S, Li Y P, *et al.* The presystemic interplay between gut microbiota and orally administered calycosin-7-*O*- β -*D*-glucoside [J]. *Drug Metab Dispos*, 2015, 43(10): 1601-1611.

[19] Shi J, Zheng H H, Yu J, *et al.* SGLT-1 transport and deglycosylation inside intestinal cells are key steps in the absorption and disposition of calycosin-7-*O*- β -*D*-glucoside in rats [J]. *Drug Metab Dispos*, 2016, 44(3): 283-296.

厚朴乙醇提取物固体分散体的制备

王 潇, 王 婷, 成颜芬, 何 单, 刘 芳*, 傅超美*
(成都中医药大学药学院, 中药材标准化教育部重点实验室, 四川省中药资源系统研究与开发利用重点实验室——省部共建国家重点实验室培育基地, 四川 成都 611137)

摘要: **目的** 制备厚朴乙醇提取物固体分散体。 **方法** 药材经 70% 乙醇提取后, 溶剂法制成固体分散体。在单因素试验基础上, 以载体 (PEG6000-F68) 比、药载比、搅拌时间为影响因素, 厚朴酚、和厚朴酚总溶出度为评价指标, Box-Behnken 响应面法优化制备工艺。然后, 通过扫描电镜 (SEM)、差示量热扫描分析 (DSC)、傅里叶变换红外光谱 (FT-IR) 进行体外表征。 **结果** 最佳条件为载体比 0.9 : 1, 药载比 1 : 5.4, 搅拌时间 115 min, 60 min 内总溶出度为 97.12%。所得固体分散体以无定型状态存在, 制备过程中发生了化学反应。 **结论** 固体分散体可明显改善厚朴乙醇提取物中有效成分的溶解性。

关键词: 厚朴; 乙醇提取物; 固体分散体; 制备; 表征; 溶剂法; Box-Behnken 响应面法

中图分类号: R944 **文献标志码:** A **文章编号:** 1001-1528(2020)02-0283-07

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2020.02.003

收稿日期: 2019-09-13
基金项目: 国家自然科学基金青年基金项目 (81603300); 四川省教育厅重点项目 (16ZA0107); 成都中医药大学“杏林学者”计划项目 (QNXZ2018006)
作者简介: 王 潇 (1995—), 女, 硕士生, 从事中药炮制与中药制剂研究。E-mail: wangxiao12643@126.com
* **通信作者:** 刘 芳 (1986—), 女, 博士, 高级实验师, 从事中药炮制与中药制剂研究。Tel: (028) 61800107, E-mail: bittercaffe1@126.com
傅超美 (1961—), 男, 博士, 教授, 博士生导师, 从事中药新制剂和新剂型研究。E-mail: chaomeifu@126.com