

· 药物代谢 ·

黄芩与五味子配伍对黄芩苷、五味子酯甲代谢动力学的影响

韩敏^{1,2}, 黄志芳¹, 易进海¹, 谭正怀^{1*}

(1. 四川省中医药科学院, 成都 610041; 2. 成都中医药大学, 成都 610072)

[摘要] **目的:** 研究黄芩与五味子配伍对黄芩苷和五味子酯甲的大鼠药代动力学规律的影响。**方法:** 大鼠灌胃黄芩提取物 2.5 g·kg⁻¹、五味子提取物 2.5 g·kg⁻¹ 和黄芩提取物加五味子提取物各 2.5 g·kg⁻¹, 分别于 0.25, 1, 2, 4, 8, 12, 24 h 取血分离血浆, 采用 HPLC 测定其黄芩苷、五味子酯甲的含量, 结果运用 DAS 3.0 计算其药动学参数。**结果:** 测定黄芩组黄芩苷的药动学参数分别为 $t_{1/2} = (6.203 \pm 3.324) \text{ h}$, $AUC = (41.868 \pm 28.254) \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$, $C_{\max} = (2.883 \pm 0.684) \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, $MRT = (11.697 \pm 4.108) \text{ h}$, $V_d = (568.112.69 \pm 81.364.658) \text{ L} \cdot \text{kg}^{-1}$, $CL = (98.526.569 \pm 93.774.892) \text{ L} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$; 黄芩 + 五味子组黄芩苷的药动学参数分别为 $t_{1/2} = (10.686 \pm 1.533) \text{ h}$, $AUC = (53.064 \pm 30.047) \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$, $C_{\max} = (3.168 \pm 1.312) \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, $MRT = (16.147 \pm 1.79) \text{ h}$, $V_d = (2.240.724.1 \pm 1.824.718.9) \text{ L} \cdot \text{kg}^{-1}$, $CL = (139.855.27 \pm 107.995.59) \text{ L} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$; 黄芩 + 五味子组五味子酯甲的药动学参数分别为 $t_{1/2} = (21.544 \pm 14.611) \text{ h}$, $AUC = (11.554 \pm 5.516) \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$, $C_{\max} = (0.311 \pm 0.074) \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, $MRT = (34.139 \pm 18.532) \text{ h}$, $V_d = (12.153.917 \pm 5.806.489.8) \text{ L} \cdot \text{kg}^{-1}$, $CL = (564.758.71 \pm 384.128.86) \text{ L} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$; 五味子组五味子酯甲的药动学参数分别为 $t_{1/2} = (4.926 \pm 5.371) \text{ h}$, $AUC = (4.988 \pm 3.029) \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$, $C_{\max} = (0.287 \pm 0.071) \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, $MRT = (12.002 \pm 6.854) \text{ h}$, $V_d = (3.091.656 \pm 1.585.602) \text{ L} \cdot \text{kg}^{-1}$, $CL = (615.571 \pm 250.643) \text{ L} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$ 。**结论:** 黄芩与五味子配伍, 可以促进黄芩苷和五味子酯甲在血液中的吸收, 并可延长这两种成分的半衰期, 使其血药浓度维持在较高水平, 达到协同增效的目的。

[关键词] 黄芩; 五味子; 黄芩苷; 五味子酯甲; 药动学

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2012)03-0109-05

Effect of Radix Scutellariae and Fructus Schisandrae on Pharmacokinetic Parameters of Baicalin and Wuweizi Ester A Indica in Rats

HAN Min^{1,2}, HUANG Zhi-fang¹, YI Jin-hai¹, TAN Zheng-huai^{1*}

(1. Sichuan Academy of Chinese Medicine Sciences, Chengdu 610041, China;

2. Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610072, China)

[Abstract] **Objective:** To explore the absorption, distribution, metabolism and excretion (ADME) of baicalin from Radix Scutellariae and wuweizi ester A from Fructus Schisandrae in rats. **Method:** SD rats were orally administration of the extracts from Radix Scutellariae 2.5 g·kg⁻¹, Fructus Schisandrae 2.5 g·kg⁻¹, or Radix Scutellariae 2.5 g·kg⁻¹ with Fructus Schisandrae 2.5 g·kg⁻¹ once separately. Then the blood samples were collected at 0.25, 1, 2, 4, 8, 12, 24 h after treatment. Baicalin and wuweizi ester A were analyzed by HPLC. The data were processed with DAS 3.0 pharmacokinetic program. **Result:** The pharmacokinetic parameters of baicalin of Radix Scutellariae group were as follows: $t_{1/2} = (6.203 \pm 3.324) \text{ h}$, $AUC = (41.868 \pm 28.254) \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$, $C_{\max} = (2.883 \pm 0.684) \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, $MRT = (11.697 \pm 4.108) \text{ h}$, $V_d = (568.112.69 \pm 81.364.658) \text{ L} \cdot \text{kg}^{-1}$, $CL = (98.526.569 \pm 93.774.892) \text{ L} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$, and the Radix Scutellariae with Fructus Schisandrae

[收稿日期] 20110825(010)

[基金项目] 国家“十一五”支撑计划重大新药创制项目(2009zx09103-430)

[第一作者] 韩敏, 在读硕士研究生, 从事中药药理与毒理研究, Tel: 13551218253, E-mail: hanmin_829@yahoo.com.cn

[通讯作者] * 谭正怀, 博士, 研究员, 从事新药开发与内分泌药理研究, E-mail: tanzhh616@sohu.com

group: $t_{1/2} = (10.686 \pm 1.533) \text{ h}$, $AUC = (53.064 \pm 30.047) \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$, $C_{\max} = (3.168 \pm 1.312) \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, $MRT = (16.147 \pm 1.79) \text{ h}$, $V_d = (2240724.1 \pm 1824718.9) \text{ L} \cdot \text{kg}^{-1}$, $CL = (139855.3 \pm 107995.6) \text{ L} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$. The pharmacokinetic parameters of wuweizi ester A of the Radix Scutellariae with Fructus Schisandrae group were as follows: $t_{1/2} = (21.544 \pm 14.611) \text{ h}$, $AUC = (11.554 \pm 5.516) \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$, $C_{\max} = (0.311 \pm 0.074) \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, $MRT = (34.139 \pm 18.532) \text{ h}$, $V_d = (12153917 \pm 5806489.8) \text{ L} \cdot \text{kg}^{-1}$, $CL = (564758.71 \pm 384128.86) \text{ L} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$; And the fructus schisandrae group were as follows: $t_{1/2} = (4.926 \pm 5.371) \text{ h}$, $AUC = (4.988 \pm 3.029) \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$, $C_{\max} = (0.287 \pm 0.071) \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, $MRT = (12.002 \pm 6.854) \text{ h}$, $V_d = (3091.656 \pm 1585.602) \text{ L} \cdot \text{kg}^{-1}$, $CL = (615.571 \pm 250.643) \text{ L} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$. **Conclusion:** The results indicated that the compatibility of Radix Scutellariae with Fructus Schisandrae can increase the blood concentration and prolong half-life of baicalin and wuweizi ester A, it may be related to the synergy protective action of Radix Scutellariae with Fructus Schisandrae on liver fibrosis.

[Key words] Radix Scutellariae; Fructus Schisandrae; baicalin; wuweizi ester A; pharmacokinetics

黄芩为唇形科植物黄芩 *Scutellaria baicalensis* Georgi 的根, 主含黄芩苷、黄芩素、汉黄芩素、汉黄芩苷等黄酮类成分。黄芩具有明显的保肝利胆作用, 其乙醇提取物及黄芩素、黄芩苷可促进家兔胆汁分泌, 并可显著抑制乙醇所致实验动物血清谷丙转氨酶 (ALT), 谷草转氨酶 (AST) 升高^[1]。五味子为木兰科植物华中五味子 *Scutellaria sphenanthera. et* Wils. 的干燥成熟果实, 习称“南五味子”。南五味子的主要活性成分包括五味子甲素、五味子酯甲、五味子酯乙等联苯环辛烯类木脂素, 并以五味子甲素、酯甲为主^[2], 具有明显的保肝利胆作用, 五味子酯甲可显著降低 CCl_4 小鼠、大鼠以及硫代乙酰胺大鼠的转氨酶^[3]。

本实验室前期研究发现黄芩与五味子配伍在防治肝损伤、肝纤维化方面具有显著的协同增效作用。本文通过对比研究大鼠分别灌胃黄芩提取物、五味子提取物、黄芩提取物加五味子提取物后不同时间血液中黄芩苷、五味子酯甲的浓度变化, 分析其药动学参数, 以期找到其协同防治肝纤维化的内在机制。

1 材料

1.1 试药 黄芩提取物: 每克提取物相当于 11.1 g 原生药, 由四川省中医药科学院药学所易进海博士提供。本实验剂量按原生药每公斤含克计算。临用前用 0.5% CMC-Na 配制成混悬液。

五味子提取物: 每克提取物相当于 16.67 g 原生药, 由四川省中医药科学院药学所易进海博士提供。临用前用 0.5% CMC-Na 配制成混悬液。

黄芩苷对照品储备液: 精密称取黄芩苷对照品 (批号 110715-200212, 中国药品生物制品检定所) 5.69 mg, 置于 25 mL 量瓶中, 加甲醇溶解并稀释至

刻度, 摇匀。

五味子酯甲对照品储备液: 精密称取五味子酯甲 (批号 1529-200001, 中国药品生物制品检定所) 5.49 mg, 置于 25 mL 量瓶中, 加甲醇溶解并稀释至刻度, 摇匀。

黄芩苷对照品溶液的制备: 准确吸取对照品储备液适量, 用甲醇逐步稀释成不同质量浓度 (0.227 6, 0.569, 1.138, 2.276, 4.552, 9.104 $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$) 黄芩苷对照品溶液。

五味子酯甲对照品溶液的制备: 准确吸取对照品储备液适量, 用甲醇逐步稀释成不同质量浓度 (0.054 9, 0.109 8, 0.219 6, 0.329 4, 0.549, 1.098 $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$) 五味子酯甲对照品溶液。

乙腈、甲醇、四氢呋喃为美国 Fisher 色谱纯; 其余试剂均为国产分析纯。

1.2 仪器 Agilent 1200 型高效液相色谱仪 (包括四元泵, DAD 检测器, 柱温箱, 自动进样器, 工作站); 岛津 AUW220D 型 1/10 万电子天平。

2 动物及饲养条件

雄性 SD 大鼠 [SPF 级, 体重 300 ~ 400 g, 合格证号 SCXK(川)2008-19 号, 由四川省中医药科学院实验动物中心提供] 饲养在 SPF 屏障系统中, 室内温度控制在 20 ~ 22 $^{\circ}\text{C}$, 相对湿度 52% 左右, 照明 12 h 明亮, 12 h 黑暗。饲料为四川省中医药科学院实验动物中心提供的全价颗粒饲料。

3 方法

3.1 动物处理 取 15 只雄性大鼠, 随机分成 3 组, 分别为黄芩组、五味子组和黄芩 + 五味子组, 在禁食不禁水 12 h 后, 分别灌胃黄芩 2.5 $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 、五味子 2.5 $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 、黄芩 2.5 $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ + 五味子 2.5 $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$

kg^{-1} 。给药剂量为药效剂量,由前期试验决定。给药体积均为 $0.010 \text{ mL}\cdot\text{g}^{-1}$,并分别于给药后 0.25, 1, 2, 4, 8, 12, 24 h 取血约 1 mL(取血管预先加入肝素钠溶液 $37\text{ }^\circ\text{C}$ 烘干)。3 500 $\text{r}\cdot\text{min}^{-1}$ 离心 15 min, 分离得血浆于 $-20\text{ }^\circ\text{C}$ 保存备用。

3.2 血中黄芩苷、五味子甲测定 各取血浆 200 μL , 加入甲醇 400 μL , 旋涡震荡 3 min 后, 1 万 $\text{r}\cdot\text{min}^{-1}$ 离心 5 min, 取上清液进行 HPLC 测定^[4-5]。

色谱条件 黄芩苷: Agilent Eclipse XDB- C_{18} 色谱柱(4.6 mm \times 150 mm, 5 μm), 流动相甲醇-0.2% 磷酸水溶液(38:62), 流速 1.0 $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$, 检测波长 280 nm, 柱温 $35\text{ }^\circ\text{C}$, 进样量 20 μL , 理论塔板数按黄芩苷峰计算不少于 3 000。五味子酯甲: Phenomenex Luna C_{18} (2) 色谱柱(4.6 mm \times 150 mm, 5 μm), 流动相乙腈-四氢呋喃-水(12:17:51), 流速 1.0 $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$, 检测波长 220 nm, 柱温 $35\text{ }^\circ\text{C}$, 进样量 50 μL , 理论塔板数按五味子酯甲峰计算不少于 3 000。

将测定结果运用 DAS 3.0 药动学软件进行数据分析, 并绘制黄芩苷及五味子酯甲各时间点平均药-时曲线(见图 1~2), 以非房室模型分别计算黄

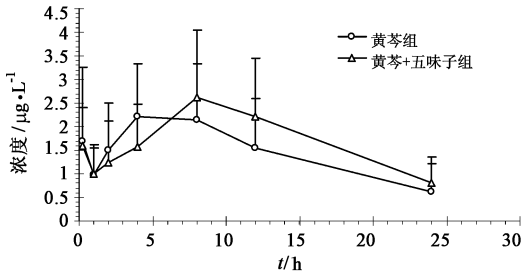


图1 大鼠单剂量口服黄芩药液和黄芩加五味子药液后血浆中黄芩苷的药-时曲线($\bar{x} \pm s, n=5$)

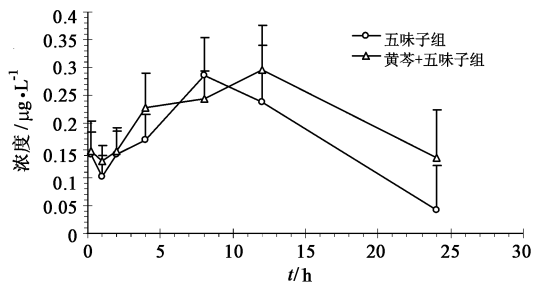


图2 大鼠单剂量口服五味子药液和黄芩加五味子药液后血浆中五味子酯甲的药-时曲线($\bar{x} \pm s, n=5$)

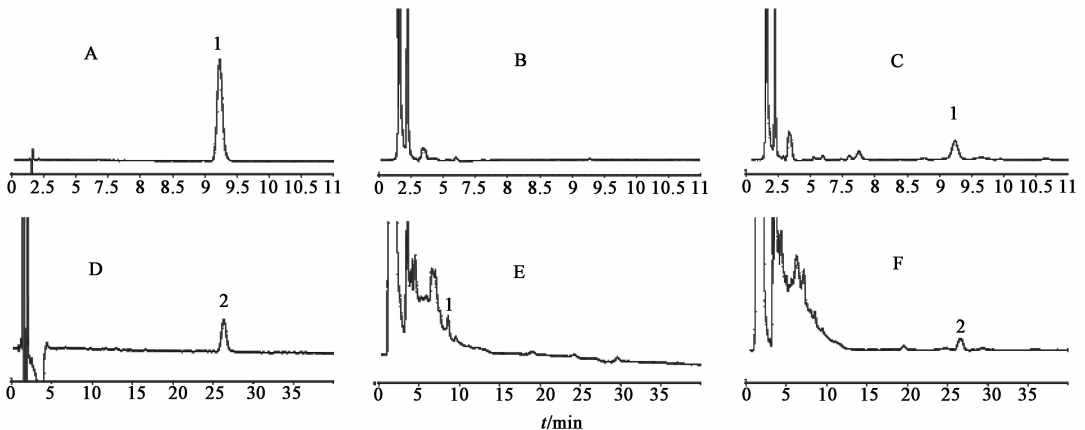
芩苷、五味子酯甲的药动学参数, 包括峰浓度(C_{max})、血药浓度-时间曲线下面积(AUC)、消除半衰期($t_{1/2}$)、表观分布容积(V_d)、血浆清除率(CL)及平均滞留时间(MRT)等。

4 结果

4.1 方法专属性 照上述色谱条件, 取空白血浆, 按 3.2 项下方法操作, 考察血浆中其他成分对黄芩苷及五味子酯甲的干扰, 由图 3 可见, 血浆中的其他物质不干扰黄芩苷及五味子酯甲的测定。

4.2 检测限与定量限 当信噪比为 3 时, 测得黄芩苷的检测限为 1 ng, 五味子酯甲的检测限为 0.6 ng。当信噪比为 10 时, 测得黄芩苷的定量限为 3 ng, 五味子酯甲的定量限为 1.8 ng。

4.3 标准曲线与线性范围 黄芩苷: 精密吸取空白血浆 0.2 mL 于 1.5 mL 离心管中, 在每管中分别定量加入 0.4 mL 不同浓度的黄芩苷对照品甲醇溶液, 使黄芩苷的质量浓度分别为 0.151 7, 0.379 3, 0.758 7, 1.517, 3.035, 6.069 $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$, 旋涡震荡 3 min 后, 1 万 $\text{r}\cdot\text{min}^{-1}$ 离心 5 min, 取上清液, 测定。



A. 空白血浆 + 黄芩苷; B. 空白血浆; C. 样品血浆; D. 空白血浆 + 五味子酯甲; E. 空白血浆; F. 样品血浆; 1. 黄芩苷; 2. 五味子酯甲

图3 大鼠血浆黄芩苷和五味子酯甲色谱

分别精密吸取上述溶液 20 μL 注入液相色谱仪, 记录峰面积, 以峰面积为纵坐标, 相对应的浓度值为横坐标进行线性回归, 得到黄芩苷回归方程 $Y = 70.82X + 0.72$ ($r = 0.9992$), 血浆中黄芩苷在 $0.1517 \sim 6.069 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 质量浓度与峰面积呈良好的线性关系。

五味子酯甲: 精密吸取空白血浆 0.2 mL 于 1.5 mL 离心管中, 在每管中分别定量加入 0.4 mL 不同浓度的五味子酯甲对照品甲醇溶液, 使五味子酯甲的质量浓度分别为 0.036 6, 0.073 2, 0.146 4, 0.219 6, 0.366, 0.732 $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$, 旋涡震荡 3 min 后, 1 万 $\text{r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心 5 min, 取上清液, 测定。分别精密吸取上述溶液 50 μL 注入液相色谱仪, 记录峰面积, 以峰面积为纵坐标, 相对应的浓度值为横坐标进行线性回归, 得到五味子酯甲回归方程 $Y = 273.26X + 0.84$ ($r = 0.9990$), 血浆中五味子酯甲在 $0.0366 \sim 0.732 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 质量浓度与峰面积呈良好的线性关系。

4.4 精密度试验 黄芩苷: 配制含黄芩苷低、中、高 3 种质量浓度 ($0.3793, 1.517, 6.069 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$) 的血浆样品各 5 份, 按 3.2 项操作, 每个样品进样 3 次, 结果低、中、高 3 种浓度的日内精密度的 RSD 分别为 3.2%, 2.2%, 1.6%; 日间精密度同 3.2 项制备血浆样品, 每天测定 1 次, 连续测定 3 d, 结果低、中、高 3 种浓度的日间精密度的 RSD 分别为 4.7%, 3.0%, 2.3%。

五味子酯甲: 配制含五味子酯甲低、中、高 3 种质量浓度 ($0.0732, 0.2196, 0.732 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$) 的血浆样品各 5 份, 按 3.2 项操作, 每个样品进样 3 次, 结果低、中、高 3 种质量浓度的日内精密度的 RSD 分别为 3.8%, 2.7%, 1.9%; 日间精密度同 3.2 项制备血浆样品, 每天测定 1 次, 连续 3 d, 结果低、中、高 3 种质量浓度的日间精密度的 RSD 分别为 5.3%, 3.3%, 2.5%。

4.5 加样回收率试验 黄芩苷: 取空白血浆作底物, 在每管中分别定量加入 0.4 mL 低、中、高 3 个质量浓度的黄芩苷对照品甲醇溶液 ($0.569, 2.276, 9.104 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$), 按 3.2 项下进行血样预处理方法进行含量测定, 与不经过处理的黄芩苷对照品峰面积进行比较, 计算回收率^[6-7]。结果表明大鼠血浆高、中、低浓度的平均回收率为 93.6%, RSD 3.6% ($n = 5$)。

五味子酯甲: 取空白血浆作底物, 在每管中分别定量加入 0.4 mL 低、中、高 3 个质量浓度的五味子

酯甲对照品甲醇溶液 ($0.1098, 0.3294, 1.098 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$), 按 3.2 项下方法进行测定, 与不经过处理的五味子酯甲对照品峰面积进行比较, 计算回收率^[6-7]。结果表明大鼠血浆高、中、低浓度的平均回收率为 90.2%, RSD 4.4% ($n = 5$)。

4.6 稳定性试验 黄芩苷: 取黄芩苷对照品溶液适量, 制成含黄芩苷低、中、高 3 种质量浓度 ($0.3793, 1.517, 6.069 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$) 的血浆样品, 在 $-20 \text{ }^\circ\text{C}$ 条件下存放 3 d, 室温放置 6 h, 冻融 3 次。按 3.2 项下进行血浆样品预处理并进行含量测定。结果低、中、高 3 种浓度的血浆样品的平均 RSD 为 5.9%。

五味子酯甲: 取五味子酯甲对照品溶液适量, 制成含五味子酯甲低、中、高 3 种质量浓度 ($0.0732, 0.2196, 0.732 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$) 的血浆样品, 在 $-20 \text{ }^\circ\text{C}$ 条件下存放 3 d, 室温放置 6 h, 冻融 3 次。按 3.2 项下操作, 进行测定。结果低、中、高 3 种质量浓度的血浆样品的平均 RSD 为 6.4%。

4.7 药动学实验 从表 1 可见, 与黄芩组比较, 黄芩 + 五味子组的消除半衰期 $t_{1/2}$ 明显延长 ($P < 0.05$), 血药浓度-时间曲线下面积 $\text{AUC}_{(0-\infty)}$ 与血药浓度高峰值 C_{max} 都有增大的趋势。说明黄芩与五味子配伍, 可以明显延长黄芩苷在大鼠血中停留的作用时间, 提高血药浓度。

表 1 大鼠单剂量口服黄芩提取物和复方制剂后黄芩苷的相关动力学参数 ($\bar{x} \pm s, n = 5$)

参数	单位	黄芩组	黄芩 + 五味子组
$\text{AUC}_{(0-\infty)}$	$\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$	41.868 ± 28.254	53.064 ± 30.047
C_{max}	$\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$	2.883 ± 0.684	3.168 ± 1.312
$\text{MRT}_{(0-\infty)}$	h	11.697 ± 4.108	16.147 ± 1.79
$t_{1/2}$	h	6.203 ± 3.324	$10.686 \pm 1.533^{(1)}$
V_d	$\text{L} \cdot \text{kg}^{-1}$	$568.112.690 \pm 81.364.658$	$2240.724.100 \pm 1.824.718.9$
CL	$\text{L} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$	$98.526.569 \pm 93.774.892$	$139.855.270 \pm 107.995.59$

注: 与黄芩组比较¹⁾ $P < 0.05$ 。

从表 2 可见, 与五味子组比较, 黄芩 + 五味子组的消除半衰期 $t_{1/2}$ 明显延长 ($P < 0.05$), 药物在体内

表 2 大鼠单剂量口服五味子提取物和复方制剂后五味子酯甲的相关动力学参数 ($\bar{x} \pm s, n = 5$)

参数	单位	五味子组	黄芩 + 五味子组
$\text{AUC}_{(0-\infty)}$	$\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$	4.988 ± 3.029	$11.554 \pm 5.516^{(1)}$
C_{max}	$\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$	0.287 ± 0.071	0.311 ± 0.074
$\text{MRT}_{(0-\infty)}$	h	12.002 ± 6.854	$34.139 \pm 18.532^{(1)}$
$t_{1/2}$	h	4.926 ± 5.371	$21.544 \pm 14.611^{(1)}$
V_d	$\text{L} \cdot \text{kg}^{-1}$	$3.091.656 \pm 1.585.602$	$12.153.917.000 \pm 5.806.489.800$
CL	$\text{L} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$	615.571 ± 250.643	$564.758.710 \pm 384.128.86$

注: 与五味子组比较¹⁾ $P < 0.05$ 。

平均驻留时间 $MRT_{(0-\infty)}$ 也明显增长 ($P < 0.05$), 说明五味子酯甲在体内的作用时间增长; 血药浓度-时间曲线下面积 $AUC_{(0-\infty)}$ 也显著增大, 血药浓度高峰值 C_{max} 有增大的趋势, 说明药物在血液中浓度增大。

5 讨论

黄芩苷为黄芩中的主要有效成分之一, 而五味子酯甲则为五味子中的有效成分之一, 本文选择二者作为研究对象, 具有较好的代表性, 将有利于其药物作用机制的探讨。本研究结果显示: 黄芩提取物灌胃给药后, 黄芩苷在大鼠血液中消除半衰期 ($t_{1/2}$) 和血药浓度峰值分别为 (6.203 ± 3.324) h 和 (2.883 ± 0.684) $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, 与文献报道的情况相似^[8-9]。灌胃给予五味子提取物后, 其五味子酯甲的消除半衰期与文献报道也相似^[10]。

本研究结果表明, 黄芩加五味子组大鼠黄芩苷的 AUC , C_{max} 均高于黄芩组, 说明配伍可以促进黄芩苷的吸收, 提高其生物利用度; 二者配伍还可以明显延长黄芩苷在大鼠血液中的半衰期, 延缓黄芩苷的消除, 延长黄芩苷在血液中停留的时间; 对五味子酯甲的药代动力学研究发现, 黄芩加五味子组五味子酯甲的 AUC 明显大于五味子组, 其 MRT , $t_{1/2}$ 明显延长, 说明黄芩可以促进五味子中五味子酯甲在体内的吸收; 延长五味子酯甲在血液中停留的时间。

上述研究结果表明黄芩与五味子配伍, 可以促进黄芩苷和五味子酯甲的体内吸收, 延长其半衰期, 使其血药浓度维持在较高水平, 这可能是二者配伍在防治肝纤维化中产生协同作用的重要原因, 但引起这种变化的机制还有待进一步阐明。

[参考文献]

- [1] 沈映君, 徐秋萍, 陈奇, 等. 中药药理学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2000: 200.
- [2] 高建平, 王彦涵, 郁韵秋, 等. 南五味子木脂素成分的 HPLC 含量测定及其变异规律[J]. 中国天然药物, 2003, 1(2): 89.
- [3] 国家中医药管理局中华本草编委会. 中华本草. 2 册[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1999: 904.
- [4] 王丽, 周慧芳, 张艳军, 等. 高效液相色谱法测定小鼠血浆中黄芩苷含量及其药代动力学研究[J]. 长春中医药大学学报, 2011, 27(2): 33.
- [5] 罗芬, 池玉梅, 吴皓, 等. 中药代谢动力学研究概述[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(14): 284.
- [6] 韩刚, 肖倩, 索炜, 等. 大承气汤中大黄酸在大鼠体内的药代动力学研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(18): 137.
- [7] 潘莹. 大鼠口服川芎和通脉方后阿魏酸的药动学比较[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(4): 193.
- [8] 秦三海, 刘华钢. 黄芩苷的体内药代动力学研究进展[J]. 广西中医学院学报, 2003, 6(4): 72.
- [9] Zhu Z, Zhao L, Liu X, et al. Comparative pharmacokinetics of baicalin and wogonoside by liquid chromatography-mass spectrometry after oral administration of Xiaochaihu Tang and Radix Scutellariae extract to rats[J]. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci, 2010, 878(24): 2184.
- [10] 黄雅洁, 李雅彬, 袁海龙, 等. 南五味子总木脂素肠溶纳米粒的制备和药代动力学初步研究[J]. 药学学报, 2009, 44(9): 1046.

[责任编辑 邹晓翠]