



图 3 兔 iv 石菖蒲挥发油 0.1 g/kg 后 β -细辛醚的血药浓度-时间曲线

Fig. 3 Blood concentration-time curve of β -asarone after iv 0.1 g/kg of volatile oil from *A. tatarinowii* to rabbits

表 4 兔 ig 及 iv 给药后的药动学参数

Table 4 Pharmacokinetic parameters of β -asarone after ig or iv administration to rabbits

参数	单位	iv 0.1 g/kg	ig 0.1 g/kg	ig 0.2 g/kg	ig 0.4 g/kg
A	$\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$	125.4	4.6	14.2	23.6
α	min^{-1}	0.061 8	0.036 7	0.042 8	0.043 5
B	$\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$	4.22	1.23	1.58	2.56
β	min^{-1}	0.008 8	0.006 6	0.006 9	0.005 2
K_a	min^{-1}		0.103	0.102	0.103
$t_{1/2\alpha}$	min	11.2	20.3	17.4	17.1
$t_{1/2\beta}$	min	78.5	105.7	100.7	137.1
$t_{1/2k_a}$	min		7.56	6.85	7.01
K_{21}	min^{-1}	0.010 6	0.017 3	0.013 4	0.011 6
K_{10}	min^{-1}	0.051 7	0.014 0	0.023 1	0.019 5
K_{12}	min^{-1}	0.008 4	0.012 0	0.013 1	0.017 7
AUC	$\mu\text{g} \cdot \text{min} \cdot \text{mL}^{-1}$	2 508	227	422	737
t_{max}	min		23.3	19.1	19.2
C_{max}	$\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$		1.93	5.55	7.83

要有效成分之一,所以,本实验选取 β -细辛醚作为研究对象。石菖蒲挥发油中的另一有效成分 α -细辛醚与 β -细辛醚互为顺反异构体,两者性质极为相近。本实验条件下,两者分离很好,且两者与内标物 α -萘酚亦分离完全。空白血浆无杂质峰干扰。

4.2 经兔 ig α -细辛醚对照品(Fluka 试剂,纯度为 99%) 试验证明,在本实验剂量下,石菖蒲挥发油中的 α -细辛醚在体内不会转化成 β -细辛醚,所以不会影响 β -细辛醚的药动学研究。

4.3 本法在样品预处理步骤中加入 0.5 mL 水, 150 mg 氯化钠, 25 mg 氟化钠摇匀后提取,目的是使血细胞破裂,从而使与血细胞结合的 β -细辛醚释放出来。结果证明,不经过此处理的提取回收率仅为 81.6%, 远远低于本实验预处理方法的回收率。

4.4 石菖蒲挥发油中 β -细辛醚的药动学特征可以归纳为以下几点: (1) 用 3P87 药动学程序处理血药浓度-时间数据,经模型拟合,以 AIC 最小原则结合相关系数等指标进行最佳模型判别,石菖蒲挥发油中 β -细辛醚经 ig 给药,在兔体内过程符合一级吸收二室模型。(2) 兔 ig 3 种剂量(0.1、0.2、0.4 g/kg) 的石菖蒲挥发油后,各剂量组的半衰期与剂量无关, AUC 及 C_{max} 与剂量基本成线性关系。说明 β -细辛醚在 0.1~0.4 g/kg 属于线性动力学。(3) 兔 ig 石菖蒲挥发油后, β -细辛醚在体内吸收迅速, 20 min 左右血药浓度达峰值。 $t_{1/2\alpha}$ 为 18 min, $t_{1/2\beta}$ 为 114 min 左右,说明 β -细辛醚在体内吸收、分布均较快。(4) 兔 ig 石菖蒲挥发油后, β -细辛醚的绝对生物利用度很低, 仅为 9.0%。

小半夏加茯苓汤中药效物质的正交试验筛选

刘文,冯泳*

(贵阳中医学院,贵州 贵阳 550002)

摘要: 目的 确定小半夏加茯苓汤中药效物质。方法 采用 $L_9(3^4)$ 正交试验制成不同提取工艺的处方,测定呕吐潜伏期、呕吐次数和总生物碱的质量分数,对数据进行线性回归。结果 呕吐潜伏期与总生物碱呈良好线性关系,呕吐次数与总生物碱也呈良好线性关系。结论 小半夏加茯苓汤中总生物碱是其药效物质。

关键词: 小半夏加茯苓汤; 正交试验; 生物碱

中图分类号: R284; R286.4

文献标识码: A

文章编号: 0253-2670(2005)01-0051-02

* 收稿日期: 2004-04-06

作者简介: 刘文(1968—), 辽宁鞍山人, 硕士, 贵阳中医学院副教授, 主要从事中药新药的研究与开发。

Tel: (0851) 5929169 Fax: (0851) 5930605 E-mail: lw@gycetm.edu.cn

Selecting for effective substance in Xiaobanxia Plus Fuling Decoction by orthogonal test

LIU Wen, FENG Yong

(Guiyang College of Traditional Chinese Medicine, Guiyang 550002, China)

Key words: Xiaobanxia Plus Fuling Decoction; orthogonal test; alkaloids

小半夏加茯苓汤出自《金匱要略》，临床广泛用于止吐，疗效甚佳。全方由半夏、生姜、茯苓组成。该方药理已有研究报道^[1]，但对该方的药效物质基础研究未见报道，为此，本实验进行了这方面的探索。

1 实验材料

半夏、茯苓购于贵阳市药材公司，生姜为市售，半夏为天南星科植物半夏 *Pinellia ternata* (Thunb.) Breit. 的干燥块茎，茯苓为多孔菌科真菌 *Poria cocos* (Schw.) Wolf 的干燥菌核，生姜为姜科植物姜 *Zingiber officinale* Rosc. 的新鲜根茎，均经本校鉴定教研室刘凡副教授鉴定。化学试剂均为分析纯。家鸽，体重(330.0 ± 20.0) g，雌雄各半。

2 方法与结果

2.1 家鸽呕吐模型的建立及筛选：采用 ig 硫酸铜制备呕吐动物模型^[2]。取家鸽 90 只，随机分为 9 组，每组 10 只，禁食 4 h，用 2% 硫酸铜水溶液 140 mg/kg ig。以家鸽 2 h 内呕吐潜伏期、呕吐次数为指标，作实验记录。结果表明：造模成功且每组家鸽的呕吐潜伏期及呕吐次数经 *t* 检验差异无显著性，将家鸽饲养 1 周，待药物代谢完后再进行实验。

2.2 提取工艺的正交试验考察：选用煎煮时间、加水量倍数、粉碎度作为可变因素，每个因素各取 3 个水平，考察因素见表 1。

表 1 因素水平表

Table 1 Factors and levels

水平	因 素				
	A 煎煮时间/min		B 加水量倍数		C 粉 碎度
	第 1 次	第 2 次	第 1 次	第 2 次	
1	30	20	5	3	粗粉
2	45	30	7	4	中粉
3	60	40	9	5	细粉

按《金匱要略》原方剂量折算后称取小半夏加茯苓汤各味药材：半夏 18 g、生姜 15 g、茯苓 9 g，按因素和水平的要求，将药物粉碎成适当粒度，分两次煎煮，煎煮时间以微沸计，煎煮完后趁热滤过，合并滤液并于 5 ℃ 冰箱内冷藏 24 h，滤过，再将滤液水浴浓缩至含生药 1 g/mL，备用。

给药前，将 9 组家鸽禁食 4 h 后，各组家鸽先 ig 硫酸铜水溶液 140 mg/kg，然后分别 ig 9 种提取液 20 g/kg，观察家鸽 2 h 内的呕吐潜伏期、呕吐次数。

将提取液用盐酸调至 pH 3.5，移入分液漏斗中，用氯仿 90 mL 分 3 次萃取，弃去氯仿层，在分液漏斗中用氨水调至 pH 9，再用氯仿 150 mL 分 5 次萃取，每次 30 mL，合并氯仿层，40 ℃ 真空干燥至恒重，减量法计算总生物碱的质量分数。结果见表 2。

表 2 L₉(3⁴) 正交试验设计及结果

Table 2 Design and results of L₉(3⁴) orthogonal test

实验号	A	B	C	D	呕吐潜 伏期/min	呕吐 次数	总生 物碱/%
1	1	1	1	1	41.86	3.71	0.250
2	1	2	2	2	36.60	3.10	0.238
3	1	3	3	3	41.90	2.80	0.246
4	2	1	2	3	54.50	2.10	0.251
5	2	2	3	1	59.11	2.22	0.260
6	2	3	1	2	24.50	3.60	0.210
7	3	1	3	2	29.11	4.89	0.202
8	3	2	1	3	27.33	4.67	0.219
9	3	3	2	1	55.90	2.40	0.252

将呕吐潜伏期(Y_1)和呕吐次数(Y_2)与总生物碱质量分数(X) 在 PEMS 软件上进行线性回归，结果 $Y_1 = 554.9437X + 90.1234$, $r = 0.9011$, $Y_2 = -37.0852X + 11.9997$, $r = 0.8154$ 。其中自由度 $f = n - 2 = 7$ ，取 $\alpha_{0.01} = 0.798$ 。可以看出：呕吐潜伏期与总生物碱质量分数、呕吐次数与总生物碱质量分数呈良好线性关系，相关性极显著。

3 讨论

3.1 小半夏加茯苓汤中总生物碱质量分数与呕吐潜伏期呈正相关；总生物碱质量分数与呕吐次数呈负相关。说明总生物碱是小半夏加茯苓汤中药效物质基础之一，是否是唯一的药效物质基础，还需进一步研究。

3.2 由于中药复方化学成分的复杂性，其药效物质基础研究存在一定难度，本实验对小半夏加茯苓汤的药效物质基础进行研究，并结合统计学方法，确立了总生物碱为小半夏加茯苓汤的药效物质基础，为复方药效物质基础的研究提供了一种方法。

References:

- [1] Sui Y H, Qiu D W, Li J, et al. Experimental studying on effect of stoppying vomit with Xiaobanxia plus fuling [J]. *China J Basic Med Tradit Chin Med* (中国中医基础医学杂志), 1998, 4(3): 26.
- [2] Li Y Q. *Methodology in Pharmacological Experiment of Chinese Meteria Medica* (中药药理实验方法学) [M]. Shanghai: Shanghai Scientific and Technical Publishers, 1991.