

愈风宁心片与滴丸在冠心病模型大鼠中的多成分药动学比较研究

刘新华^{1,2}, 田颖颖², 梅余琪³, 赵莉莉¹, 王淑萍¹, 尹志成¹, 王子健⁴, 张加余^{2*}, 李亚男^{1,5,6*}

1. 山东中医药大学 药学院, 山东 济南 250355
2. 滨州医学院 中医学院, 山东 烟台 264003
3. 滨州医学院 药学院, 山东 烟台 264003
4. 北京同仁堂股份有限公司科学研究所, 北京 100079
5. 山东中医药大学 药物研究院, 山东 济南 250355
6. 山东省数字中药重点实验室, 山东 济南 250355

摘要: **目的** 系统比较愈风宁心片与滴丸在冠心病模型大鼠体内的多成分药动学特征, 为该制剂的临床合理选剂型提供实验依据。**方法** 采用冠状动脉结扎法构建冠心病心肌缺血大鼠模型, 先通过超声心动图验证愈风宁心片与滴丸对模型大鼠心功能改善作用; 将造模成功大鼠随机分为片剂组与滴丸组, 分别 ig 给予临床等效剂量的愈风宁心片和滴丸, 建立并验证超高效液相色谱-三重四极杆串联质谱 (UPLC-QQQ-MS/MS) 法, 同步测定大鼠血浆中 3'-羟基葛根素、3'-甲氧基葛根素、大豆苷元、大豆苷、葛根素、葛根素-6"-O-木糖苷、葛根素芹菜糖苷 7 种异黄酮类成分的含量, 采用 DAS 2.0 软件计算达峰时间 (t_{max})、最大血药浓度 (C_{max})、药时曲线下面积 (AUC) 等药动学参数, 对比分析 2 种剂型的药动学差异。**结果** 超声心动图结果显示, 与模型组相比, 愈风宁心片与滴丸组大鼠左心室收缩末期内径、舒张末期内径显著降低, 射血分数、缩短分数及心室壁厚度显著升高 ($P < 0.05, 0.01$), 2 种剂型均能显著改善冠心病模型大鼠损伤的心功能。所建立的 UPLC-QQQ-MS/MS 方法线性关系良好, 精密度、准确度、提取回收率、基质效应及稳定性均符合生物样品分析要求。药动学结果显示, 与片剂组相比, 滴丸组除大豆苷和葛根素芹菜糖苷外, 其余 5 种异黄酮成分的 t_{max} 均显著缩短 ($P < 0.05, 0.01$), 其中大豆苷元滴丸组 t_{max} 仅 0.16 h, 较片剂组缩短超 50%; 3'-羟基葛根素、3'-甲氧基葛根素、大豆苷元的滴丸组 C_{max} 显著升高, 其中 3'-羟基葛根素提升超 20 倍、3'-甲氧基葛根素提升 3 倍, 大豆苷、葛根素-6"-O-木糖苷、葛根素芹菜糖苷的滴丸组 C_{max} 显著降低 ($P < 0.01$)。仅 3'-羟基葛根素、大豆苷的滴丸组 $AUC_{0-\infty}$ 显著高于片剂组 ($P < 0.05$), 其余 5 种成分滴丸组 $AUC_{0-\infty}$ 均显著降低 ($P < 0.05, 0.01$), 其中葛根素-6"-O-木糖苷、葛根素芹菜糖苷降低超 90%。滴丸组多数成分呈短滞留、快消除特征, 3'-羟基葛根素、大豆苷元、葛根素-6"-O-木糖苷的平均滞留时间 (MRT)、消除半衰期 ($t_{1/2}$) 显著缩短 ($P < 0.05, 0.01$), 3'-甲氧基葛根素、大豆苷的滞留及消除相关参数略有升高; 且 3'-甲氧基葛根素、大豆苷元、大豆苷在 2 种剂型下均出现血药浓度双峰现象。**结论** 愈风宁心片与滴丸均能有效改善冠状动脉结扎所致冠心病模型大鼠的心功能损伤。剂型差异可在吸收与消除层面, 对 7 种异黄酮类活性成分的体内处置过程进行差异化调控。基于此药动学差异, 滴丸更适用于冠心病急性发作期的快速干预, 片剂更适合慢性稳定期的长期维持治疗, 为临床根据疾病阶段与治疗需求合理选择剂型提供了实验依据。**关键词:** 愈风宁心片; 愈风宁心滴丸; 冠心病; 药动学; 超高效液相色谱-三重四极杆串联质谱; 3'-羟基葛根素; 3'-甲氧基葛根素; 大豆苷元; 大豆苷; 葛根素; 葛根素-6"-O-木糖苷; 葛根素芹菜糖苷

中图分类号: R969.1; R285.5 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2026)04-1258-13

DOI:10.7501/j.issn.1674-6376.2026.04.015

A comparative multi-component pharmacokinetic study of Yufeng Ningxin Tablets and Dripping Pills in a rat model of coronary heart disease

LIU Xinhua^{1,2}, TIAN Yingying², MEI Yuqi³, ZHAO Lili¹, WANG Shuping¹, YIN Zhicheng¹, WANG Zijian⁴, ZHANG Jiayu², LI Yanan^{1,5,6}

收稿日期: 2026-01-15

基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金项目 (82505122); 山东省泰山学者青年专家项目 (tsqn202103110); 国家中医药管理局科技司共建科技项目 (GZY-KJS-SD-2023-093); 山东省数字中药重点实验室项目 (22202526)

作者简介: 刘新华 (1999—), 女, 硕士研究生, 研究方向为中药分析。E-mail: 19862125954@163.com

*通信作者: 李亚男 (1995—), 女, 讲师, 博士, 研究方向为中药制剂新技术与新剂型研究。E-mail: victor_lyn@163.com

张加余 (1981—), 男, 教授, 博士, 研究方向为中药生物转化技术。E-mail: zhangjiayu0615@163.com

1. School of Pharmacy, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China
2. School of Traditional Chinese Medicine, Binzhou Medical University, Yantai 264003, China
3. School of Pharmacy, Binzhou Medical University, Yantai 264003, China
4. Scientific Research Institute of Beijing Tongrentang Co., Ltd., Beijing 100079, China
5. Institute of Pharmaceutical Research, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China
6. Shandong Key Laboratory of Digital Traditional Chinese Medicine, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China

Abstract: Objective To systematically compare the multi-component pharmacokinetic characteristics of Yufeng Ningxin Tablets and Dropping Pills in rat model of coronary heart disease, providing experimental evidence for the rational selection of dosage forms in clinical practice. **Methods** A rat model of myocardial ischemia due to coronary artery ligation was established. The effects of Yufeng Ningxin Tablets and Dropping Pills on the heart function of the model rats were verified by echocardiography. The rats were randomly divided into tablet and dropping pill groups after successful modeling. The rats were ig administered with the clinically equivalent doses of Yufeng Ningxin Tablets and Dropping Pills, respectively. A UPLC-QQQ-MS/MS method was established and validated to simultaneously determine the contents of seven isoflavone components, including 3'-hydroxy puerarin, 3'-methoxy puerarin, daidzein, daidzin, puerarin, puerarin-6"-O-xyloside, and puerarin apioside, in rat plasma. The pharmacokinetic parameters such as time to peak (t_{max}), maximum plasma concentration (C_{max}), and area under the curve (AUC) were calculated using DAS 2.0 software, and the pharmacokinetic differences between the two dosage forms were compared and analyzed. **Results** Echocardiography results showed that compared with the model group, the left ventricular end-diastolic diameter and end-systolic diameter of the rats in the Yufeng Ningxin Tablet and Dropping Pill groups were significantly reduced, while the ejection fraction, fractional shortening, and ventricular wall thickness were significantly increased ($P < 0.05, 0.01$). Both dosage forms could significantly improve the heart function injury in the coronary heart disease model rats. The established UPLC-QQQ-MS/MS method had good linearity, and the precision, accuracy, extraction recovery, matrix effect, and stability all met the requirements for biological sample analysis. Pharmacokinetic results showed that, compared with the tablet group, the t_{max} of the five isoflavone components except daidzein and puerarin apioside in the drop pill group were significantly shortened ($P < 0.05, 0.01$), among which the t_{max} of daidzein in the drop pill group was only 0.16 h, which was shortened by more than 50% compared with the tablet group; the C_{max} of 3'-hydroxy puerarin, 3'-methoxy puerarin and daidzein in the drop pill group were significantly increased, among which the C_{max} of 3'-hydroxy puerarin was increased by more than 20 times, and that of 3'-methoxy puerarin was increased by 3 times, while the C_{max} of daidzein, puerarin-6"-O-xyloside and puerarin apioside in the drop pill group were significantly decreased ($P < 0.01$). Only the $AUC_{0-\infty}$ of 3'-hydroxy puerarin and daidzein in the drop pill group were significantly higher than those in the tablet group ($P < 0.05$), while the $AUC_{0-\infty}$ of the other five components in the drop pill group were significantly decreased ($P < 0.05, 0.01$), among which the $AUC_{0-\infty}$ of puerarin-6"-O-xyloside and puerarin apioside were decreased by more than 90%. Most components in the drop pill group showed the characteristics of short retention and rapid elimination, and the MRT and $t_{1/2}$ of 3'-hydroxy puerarin, daidzein and puerarin-6"-O-xyloside were significantly shortened ($P < 0.05, 0.01$), while the retention and elimination related parameters of 3'-methoxy puerarin and daidzein slightly increased. Moreover, 3'-methoxy puerarin, daidzein, and daidzin showed a double-peak phenomenon in plasma concentration in both dosage forms. **Conclusion** Both Yufeng Ningxin Tablets and Dropping Pills can effectively improve the heart function injury in the rat model of coronary heart disease caused by coronary artery ligation. The differences in dosage forms can differentially regulate the *in vivo* disposition process of the seven isoflavone active components at the absorption and elimination levels. Based on these pharmacokinetic differences, Dropping Pills are more suitable for rapid intervention during the acute attack of coronary heart disease, while Tablets are more suitable for long-term maintenance treatment during the chronic stable period, providing experimental evidence for the rational selection of dosage forms according to the disease stage and treatment needs in clinical practice.

Key words: Yufeng Ningxin Tablets; Yufeng Ningxin Dropping Pills; coronary heart disease; pharmacokinetics; UPLC-QQQ-MS/MS; 3'-hydroxy puerarin; 3'-methoxy puerarin; daidzein; daidzin; puerarin; puerarin-6"-O-xyloside; puerarin apioside

冠心病即冠状动脉粥样硬化性心脏病, 其病理本质为冠状动脉发生粥样硬化, 导致管腔狭窄甚至闭塞, 进而引起心肌供血不足, 最终造成心肌功能

性与器质性损伤, 因此亦被称为缺血性心脏病^[1]。在人口老龄化进程加快与生活方式转变的双重背景下, 冠心病发病率持续攀升, 已成为全球重大公

共卫生问题之一^[2]。

中医药在冠心病防治中具有多靶点、多通路、整体调节的独特优势,在改善临床症状、延缓病情进展、提高患者生活质量等方面效果显著^[3-4]。传统药食同源药材葛根及其标准提取物制剂愈风宁心片,便是中医药优势的典型代表。愈风宁心片为葛根提取物制成的中成药,具有解痉止痛、增强脑及冠脉血流量等功效,临床常用于高血压头晕头痛、颈项疼痛及冠心病、心绞痛等疾病的治疗^[5],并已收载于《中国药典》2025 年版。在此基础上,通过剂型优化研制的愈风宁心滴丸属于固体分散体类速效制剂,具有溶出快、吸收迅速、生物利用度高、给药剂量准确等特点,近年来在临床应用中日益受到重视。

愈风宁心制剂中最主要的化学组分群为异黄酮类化合物,该组分群可有效体现其核心化学特征^[6-7],并主要由 3'-羟基葛根素、3'-甲氧基葛根素、大豆苷元、大豆苷、葛根素、葛根素-6"-*O*-木糖苷和葛根素芹菜糖苷等成分组成^[8-9]。现代药理研究证实,上述成分具有降压^[10]、调脂^[11]、改善心脑血管循环^[12]、延缓动脉粥样硬化进程^[13]等作用,为愈风宁心制剂用于冠心病防治提供了物质基础与理论依据。目前,愈风宁心制剂治疗冠心病的临床疗效与安全性已得到广泛认可^[14]。临床研究显示,愈风宁心滴丸可提高机体耐缺氧能力、扩张冠状动脉、减轻心肌缺血,改善冠心病患者心悸、气促等症状^[11];与常规化学药联用可进一步改善临床症状与心功能,且不良反应发生率较低^[15]。此外,愈风宁心片联合化学药常规治疗(如 β 受体阻滞剂与抗心律失常药),在老年冠心病室性早搏及稳定型心绞痛治疗中,亦表现出良好的协同效果与安全性^[17-18],提示其在冠心病综合治疗中具有较高应用价值。

然而,现有研究多聚焦于愈风宁心制剂的临床疗效观察,或单一成分在正常动物体内的药动学特征^[19-20],在病理状态下,尤其是冠心病模型中,对愈风宁心片与滴丸多种活性成分进行系统、同步的体内药动学对比研究仍较为匮乏。这在一定程度上制约了对不同剂型体内过程差异及其作用机制的深入阐释,也不利于临床合理用药与剂型优化。

因此,本研究在药效学验证的基础上,以冠心病模型大鼠为病理背景,固定病理状态、仅以剂型为变量,系统比较愈风宁心片与愈风宁心滴丸的体内药动学特征。首先建立并验证一种快速、灵敏的超高效液相色谱-三重四极杆串联质谱(UPLC-

QQQ-MS/MS)方法,用于同步测定冠心病模型大鼠血浆中上述 7 种主要活性成分的血药浓度。所选 7 种主要活性成分涵盖了不同极性梯度的异黄酮苷元及其糖苷衍生物,可较为全面地反映愈风宁心制剂中异黄酮类成分在体内的整体处置规律。在此基础上,比较 2 种制剂在模型大鼠体内的药动学差异,阐明剂型对活性成分吸收、消除过程的影响,旨在为该制剂的临床精准用药、剂型优化及后续作用机制研究提供实验依据。

1 材料

1.1 仪器

Vevo 3100 型高分辨率小动物超声成像系统(日本 FUJIFILM VisualSonics, Inc.); RED R500 通用型小动物吸入式麻醉机(深圳市瑞沃德生命科技股份有限公司); TSQ Altis Plus 型 UPLC-QQQ-MS/MS(美国 Thermo Fisher Scientific 公司); Sartorius BT25S 型十万分之一电子分析天平(赛多利斯科学仪器北京有限公司); Millipore Synergy UV 型超纯水机(美国 Millipore 公司); TGL20M 型高速冷冻离心机(美国 Thermo Scientific 公司); 漩涡混合器(江苏 Kylin-Bell 公司)。

1.2 试剂

愈风宁心片(批号 21120022)、愈风宁心滴丸(批号 24290005),北京同仁堂科技发展股份有限公司制药厂;葛根素(批号 MUST-24051602)、大豆苷(批号 MUST-24092401)、3'-甲氧基葛根素(批号 MUST-24010418)、葛根素-6"-*O*-木糖苷(批号 MUST-24032919)、葛根素芹菜糖苷(批号 MUST-24121611)、大豆苷元(批号 MUST-23101117)、3'-羟基葛根素(批号 MUST-24080109)、柚皮苷(批号 MUST-25051902),质量分数均 >98%,成都曼思特生物科技有限公司;甲醇,乙腈(LC-MS 级),德国 Merck 公司;甲酸(LC-MS 级),上海 MACKLIN 公司;异氟烷,山东安特牧业科技有限公司。

1.3 动物

SPF 级 SD 大鼠,雄性,体质量(200±10)g,购自济南朋悦实验动物繁育有限公司,动物生产许可证号 SCXK20220006。在(25±2)℃,相对湿度 45%~55%的环境下饲养,自由摄食和饮水。所有研究均根据《Guide for the Care and Use of Laboratory Animals》^[21]的建议进行,并得到滨州医学院动物伦理委员会的批准(批准号 2025-2056)。

2 方法与结果

2.1 超声心动检测

2.1.1 愈风宁心制剂溶液的配制 取愈风宁心片，研磨至细粉，精密称取适量，以 0.5% 羧甲基纤维素钠 (CMC-Na) 溶液混悬，充分研磨，涡旋混匀，配制成质量浓度为 $37.8 \text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的混悬液；取愈风宁心滴丸，研磨成细粉，精密称取适量，以 0.5% CMC-Na 溶液溶解并定容稀释，配制成质量浓度为 $13.4 \text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的混悬液。给药体积 $10 \text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}$ 。

2.1.2 动物分组、造模与给药 选取健康大鼠，适应性饲养后，采用左冠状动脉前降支结扎术制备冠心病心肌缺血大鼠模型^[22-24]。具体操作步骤：所有实验大鼠术前 12 h 开始禁食，通过小动物吸入式麻醉机，用异氟烷持续对实验大鼠进行麻醉。术区备皮、常规消毒后，于第 3~4 肋间开胸，切口约 1 cm。钝性分离肌肉组织，于第 3~4 肋间撑开胸腔，将心脏轻挤出切口，充分暴露左心耳及冠状动脉左前降支。使用 6-0 缝合针线，在左心耳下缘约 0.2 cm 处进针，深度约 0.1 cm、宽度 0.1~0.2 cm，结扎左冠状动脉前降支。造模成功后，将大鼠随机分为模型组、愈风宁心片组与愈风宁心滴丸组，每组 6 只。另设假手术组，以排除模型本身干扰。假手术组只穿线不结扎。手术后迅速将心脏归位，排出胸腔空气，观察生命体征平稳后，逐层缝合关胸。按照临床等效剂量 (片剂 $378 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ，滴丸 $134 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$) 给药，每日 1 次，连续给药 21 d，进行心功能检测。

2.1.3 心功能指标检测 对大鼠心脏区域脱毛，并使用小动物麻醉机持续吸入异氟烷维持麻醉，控制

心率于 $300\sim 350 \text{ 次}\cdot\text{min}^{-1}$ 。采用小动物超声成像系统，于左室短轴切面乳头肌水平切换至 M 型超声模式，测量左室相关指标，计算射血分数 (EF)、缩短分数 (FS)、左心室收缩末期内径 (LVIDs)、左心室舒张末期内径 (LVIDd)、左心室前壁收缩期厚度 (LVAWs)、左心室前壁舒张期厚度 (LVAWd)、左心室后壁收缩期厚度 (LVPWs) 及左心室后壁舒张期厚度 (LVPWd)。测量过程对操作者隐瞒分组信息，且所有操作由同 1 人完成，以保证数据的真实性与客观性。

结果见图 1、表 1。与假手术组相比，模型组大鼠左心室前壁明显变薄，心尖部圆钝，心室腔显著扩大；LVIDs、LVIDd 显著升高 ($P<0.01$)，EF、FS、LVAWs、LVAWd、LVPWs、LVPWd 显著降低 ($P<0.05$ 、 0.01)，表明左心室收缩功能严重受损，提示冠心病模型构建成功。与模型组相比，愈风宁心片与滴丸组大鼠给药后左心室前壁厚度显著增加，心尖部的圆钝膨大形态得到明显改善，心室腔扩张程度被有效遏制，心功能显著提升；LVIDs、LVIDd 明显降低 ($P<0.05$ 、 0.01)，LVAWs、LVAWd、LVPWs、LVPWd、EF、FS 显著升高 ($P<0.05$ 、 0.01)。提示 2 种制剂均可改善冠心病所致的心室重构及心功能障碍，且药效显著。

2.2 药动学研究

2.2.1 色谱条件 采用 ACQUITY UPLC BEH C₁₈ (100 mm×2.1 mm, 1.7 μm) 型色谱柱；流动相 0.1% 甲酸水溶液 (A)-乙腈 (B)，梯度洗脱 0~4 min, 10%→12% B; 4.0~4.5 min, 12%→20% B; 4.5~

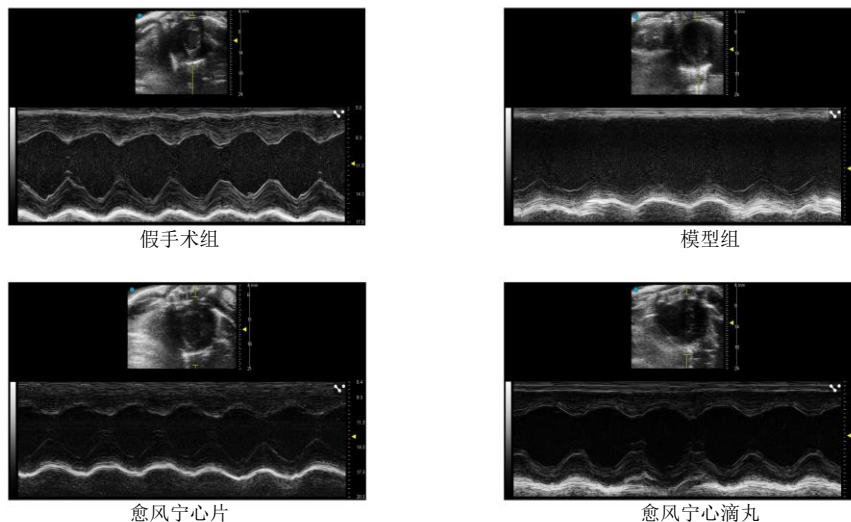


图 1 大鼠心脏超声图

Fig. 1 Echocardiogram of rat heart

表 1 各组大鼠心脏功能参数 ($\bar{x} \pm s, n=6$)
Table 1 Cardiac function among different groups in rats ($\bar{x} \pm s, n=6$)

组别	EF/%	FS/%	LVIDs/mm	LVIDd/mm	LVAWs/mm	LVAWd/mm	LVPWs/mm	LVPWd/mm
假手术	84.60±3.35	55.06±4.07	2.69±0.54	5.94±0.76	2.74±0.34	1.75±0.21	3.31±0.18	2.27±0.42
模型	43.89±4.86**	22.81±2.89**	6.79±0.94**	9.26±0.62**	1.44±0.62**	1.25±0.32*	2.02±0.32**	1.25±0.20**
片剂	65.42±3.60###	37.35±2.75###	4.97±0.44#	7.92±0.48###	2.53±0.31#	1.65±0.11###	2.88±0.37#	1.78±0.29#
滴丸	63.99±1.54###	36.20±1.15###	5.04±0.47#	7.89±0.70#	2.53±0.33#	1.57±0.08#	2.99±0.56#	2.01±0.42#

与假手术组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$; 与模型组比较: # $P < 0.05$ ### $P < 0.01$ 。
* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ vs sham operation group; # $P < 0.05$ ### $P < 0.01$ vs model group.

6.0 min, 20%→35% B; 6~9 min, 35%→45% B; 9~10 min, 45%→70% B; 10~12 min, 70%→90% B; 12~19 min, 90% B; 19~20 min, 90%→10% B; 体积流量 0.2 mL·min⁻¹; 柱温 25 °C; 进样量 2 μL。

2.2.2 质谱条件 采用电喷雾离子源 (ESI) 正离子扫描模式; 电压 4 kV; 离子传输管温度 325 °C; 蒸发器温度 350 °C; 鞘气与辅助气体积流量分别设为 40 arb 与 10 arb; 数据采集选择多反应监测模式 (MRM)。优化后的质谱参数如表 2 所示。

2.2.3 对照品及内标溶液的制备 精密称取 3'-羟基葛根素、3'-甲氧基葛根素、大豆苷元、大豆苷、葛根素、葛根素-6"-O-木糖苷、葛根素芹菜糖苷及柚皮苷 (内标) 对照品适量, 分别溶于甲醇, 配制对照品储备液。其中葛根素质量浓度为 30 mg·mL⁻¹, 其余对照品质量浓度均为 5 mg·mL⁻¹, 于 4 °C 避光保存备用。分别吸取上述 7 种对照品储备液适量, 用甲醇稀释制得一系列梯度混合对照品溶液, 各成分质量浓度依次为: 3'-羟基葛根素 640、320、160、80、40、20 ng·mL⁻¹, 3'-甲氧基葛根素 1 408、704、352、176、88、44 ng·mL⁻¹, 大豆苷元 2 048、1024、512、256、128、64 ng·mL⁻¹, 大豆苷 1 088、544、272、136、68、34 ng·mL⁻¹, 葛根素 22 400、11 200、5 600、2 800、1 400、700、350 ng·mL⁻¹, 葛根素-6"-O-木糖苷 2 240、1 120、560、280、140、70、35

ng·mL⁻¹, 葛根素芹菜糖苷 880.0、440.0、220.0、110.0、55.0、27.5 ng·mL⁻¹。另精密称取柚皮苷 (内标) 对照品适量, 以甲醇稀释至质量浓度为 100 ng·mL⁻¹, 作为内标溶液备用。

2.2.4 给药与血浆样品采集 取愈风宁心片, 研磨至细粉, 精密称定, 以 0.5% CMC-Na 溶液混悬, 充分研磨, 涡旋混匀, 配制成质量浓度 189 mg·mL⁻¹ 的混悬液; 取愈风宁心滴丸, 研磨成细粉, 精密称取适量, 以 0.5% CMC-Na 溶液溶解并稀释定容, 配制成质量浓度为 67 mg·mL⁻¹ 的混悬液。给药体积均为 10 mL·kg⁻¹。

取 12 只造模成功的冠心病模型大鼠, 随机分为愈风宁心片组和愈风宁心滴丸组, 每组 6 只。两组分别单次 ig 给药, 片剂组 ig 给予 1 890 mg·kg⁻¹ (5 倍临床等效剂量), 滴丸组 ig 给予 670 mg·kg⁻¹ (5 倍临床等效剂量), 随后进行药动力学测定。给药前 (0 min) 经眼眶静脉取血约 0.5 mL, 作为空白样本; 并于给药后 0.167、0.500、1.000、2.000、4.000、6.000、8.000、12.000、24.000、36.000 h 依次眼眶静脉取血约 0.3 mL, 各时间点均于同一组大鼠取样。所有血样立即置于含肝素钠的 1.5 mL 微量离心管中, 4 °C 条件下以 3 500 r·min⁻¹ 离心 10 min, 取上清, 即得血浆样品, 于 -80 °C 保存备用。

2.2.5 血浆样品处理方法 取血浆样品 100 μL, 加入 10 μL 柚皮苷内标溶液, 使样品中内标终质量浓

表 2 分析物和内标物的 MRM 参数
Table 2 MRM parameters for analyte and internal standard

成分	母离子(m/z)	子离子(m/z)	碰撞能量/V	射频透镜电压/V
3'-羟基葛根素	433.11	313.05	25.19	84
3'-甲氧基葛根素	447.13	327.05	25.05	98
大豆苷元	255.06	198.09	24.41	86
大豆苷	417.12	254.97	19.61	49
葛根素	417.12	297.05	25.48	73
葛根素-6"-O-木糖苷	549.16	297.05	33.00	86
葛根素芹菜糖苷	549.16	417.13	21.11	78
柚皮苷(内标)	581.19	272.88	14.38	103

度为 $100 \text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$, 加入 $1000 \mu\text{L}$ 甲醇-乙腈溶液(1:1) 作为蛋白沉淀剂, 涡旋震荡 5 min 以沉淀蛋白。于 $4 \text{ }^{\circ}\text{C}$ 、 $12000 \text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ 离心 10 min, 吸取上清液转移至离心管, 于 $4 \text{ }^{\circ}\text{C}$ 氮气流下吹干。残渣用 $100 \mu\text{L}$ 甲醇复溶, 涡旋震荡 5 min, 于 $4 \text{ }^{\circ}\text{C}$ 、 $12000 \text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ 离心 10 min, 取上清即得。

2.2.6 专属性考察 对空白血浆、血浆对照品(3'-羟基葛根素、3'-甲氧基葛根素、大豆苷元、大豆苷、葛根素、葛根素-6"-O-木糖苷、葛根素芹菜糖苷的质量

浓度分别为 1.0 、 2.0 、 3.0 、 1.5 、 15.0 、 1.5 、 $1.5 \text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$)、给药 0.167 h 后的血浆样品按照“2.2.5”项下方法处理后分别进样分析, 结果表明(图 2), 7 种异黄酮的保留时间分别为 2.81 min (3'-羟基葛根素)、 5.49 min (3'-甲氧基葛根素)、 8.63 min (大豆苷元)、 6.84 min (大豆苷)、 4.76 min (葛根素)、 4.81 min (葛根素-6"-O-木糖苷) 和 5.54 min (葛根素芹菜糖苷); 内标柚皮苷的保留时间为 7.76 min 。各成分分离良好, 在相应保留时间处未见干扰, 表明该方法专属性良好。

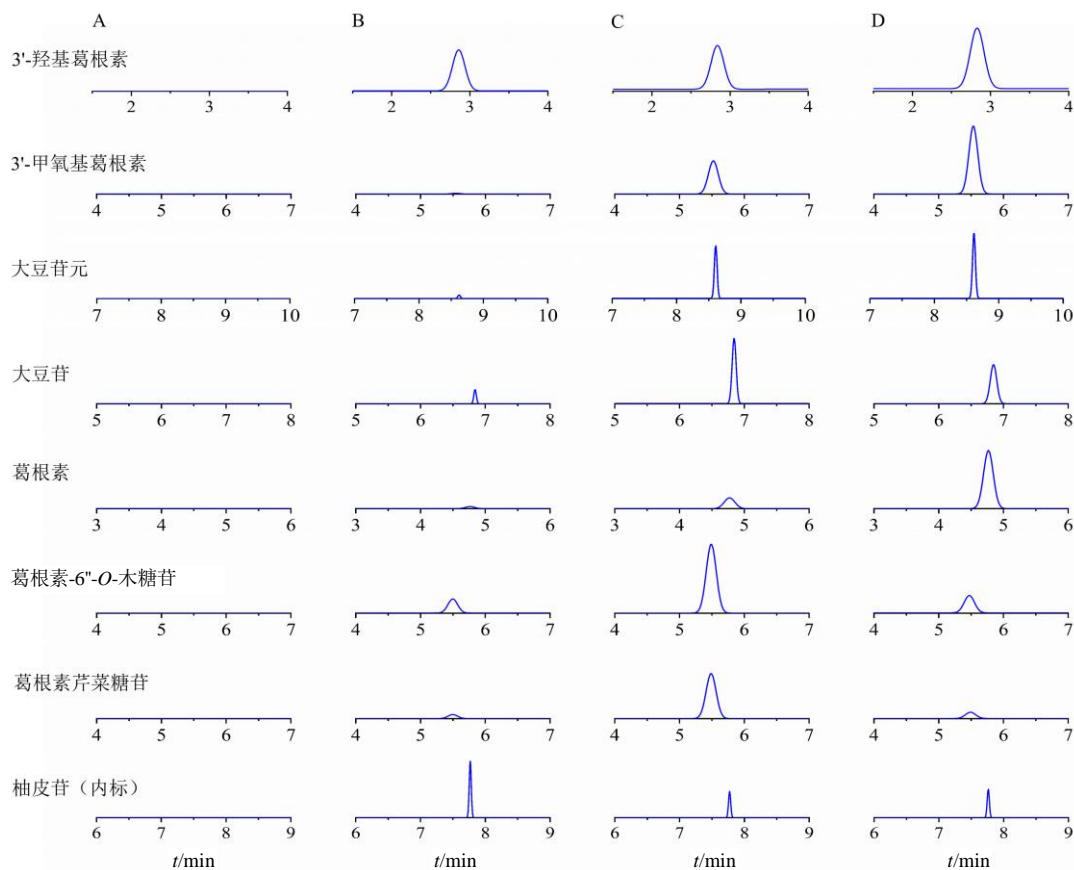


图 2 空白血浆 (A)、血浆对照品溶液 (含内标, B)、ig 片剂后的血浆样品溶液 (含内标, C)、ig 滴丸的血浆样品溶液 (含内标, D) 的 MRM 图

Fig. 2 MRM chromatograms of blank plasma (A), plasma reference solution (with internal standard, B), plasma sample solution after ig tablets (with internal standard, C), and plasma sample solution after ig drop pills (with internal standard, D)

2.2.7 线性关系考察 分别取 6 份空白血浆各 $90 \mu\text{L}$, 加入 6 个不同质量浓度的混合对照品溶液和内标溶液(终质量浓度 $100 \text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$), 按照“2.2.5”项方法处理样品。以溶液浓度为横坐标 (X), 对应异黄酮与内标的色谱峰面积比值为纵坐标 (Y), 求得相应的线性方程, 并据此评价线性关系及定量下限结果见表 3。结果显示, 7 种异黄酮类成分线性关系良好, 相关系数 (R^2) 均大于 0.995 。

2.2.8 准确度与精密度 取空白血浆, 加对照品制备低、中、高 3 个质量浓度水平的质控 (QC) 样品, 每个质量浓度平行制备 6 份, 随后按“2.2.5”项下方法处理样品并进样分析。连续测定 3 d, 分别考察方法的日内与日间准确度和精密度。精密度结果用相对标准偏差 (RSD) 表示, 准确度结果用相对误差 (RE) 表示。结果表明(表 4), 日内和日间的 RSD 均小于 15% , RE 均在 $85\% \sim 115\%$, 满足测定生物

表 3 7 种异黄酮的线性关系及定量下限

Table 3 Linear relationships and quantitative lower limits of seven kinds of isoflavones

成分	线性方程	R ²	定量下限/(ng·mL ⁻¹)	线性范围/(ng·mL ⁻¹)
3'-羟基葛根素	Y=0.165 457 X+0.213 266	0.997 9	1.0	1~533
3'-甲氧基葛根素	Y=0.370 719 X-0.808 846	0.997 5	2.0	2~1 173
大豆苷元	Y=0.011 929 X+0.117 123	0.998 8	3.0	3~1 707
大豆苷	Y=0.708 388 X+0.629 265	0.996 7	1.5	1.5~907.0
葛根素	Y=0.228 678 X+1.064 890	0.997 1	15.0	15~9 333
葛根素-6"-O-木糖苷	Y=0.138 851 X+0.212 024	0.998 5	1.5	1.5~934
葛根素芹菜糖苷	Y=0.206 614 X-0.166 195	0.998 0	1.5	1.5~734

表 4 血浆中 7 个目标成分的精密性与准确度

Table 4 Precision and accuracy for determination of seven target compounds in plasma

成分	质量浓度/ (ng·mL ⁻¹)	日内			日间		
		实测质量浓度/ (ng·mL ⁻¹)	RSD/%	RE/%	实测质量浓度/ (ng·mL ⁻¹)	RSD/%	RE/%
3'-羟基葛根素	2.50	2.28±0.24	10.53	91.13	2.33±0.17	7.11	93.19
	20.00	20.46±0.59	2.89	102.29	19.56±1.60	8.20	97.80
	400.00	386.38±15.60	4.04	96.59	413.38±36.31	8.78	93.95
3'-甲氧基葛根素	5.50	5.82±0.24	4.19	105.88	5.85±0.24	4.16	106.44
	44.00	42.71±1.35	3.17	97.07	41.22±1.77	4.30	93.68
	880.00	915.09±27.25	2.98	103.99	882.20±43.17	4.89	100.25
大豆苷元	8.00	8.69±0.95	10.94	108.57	8.30±1.06	12.80	103.79
	64.00	68.21±3.41	5.00	106.57	72.58±5.24	7.22	113.41
	1 280.00	1 268.43±18.52	1.46	99.10	1 305.59±41.67	3.19	102.00
大豆苷	4.25	4.33±0.32	7.31	101.85	4.11±0.26	6.21	96.76
	34.00	36.00±2.86	7.95	105.87	36.04±1.91	5.30	106.01
	680.00	644.19±9.14	1.42	94.73	638.97±15.50	2.43	93.97
葛根素	43.75	43.78±2.73	6.24	100.07	46.30±5.12	11.06	105.83
	350.00	313.36±26.93	8.59	89.53	331.72±23.67	7.14	94.78
	7 000.00	6 952.91±126.58	1.82	99.33	7 011.55±167.31	2.39	100.17
葛根素-6"-O-木糖苷	4.375	4.08±0.33	7.98	93.30	4.24±0.29	6.82	97.01
	35.00	32.66±2.36	7.23	93.32	32.73±1.73	5.29	93.52
	700.00	660.10±10.49	1.59	94.30	667.30±15.32	2.30	95.33
葛根素芹菜糖苷	3.44	3.27±0.10	3.12	95.12	3.16±0.32	10.06	91.88
	27.52	28.06±1.75	6.22	101.98	26.30±1.65	6.28	95.56
	550.40	501.76±10.27	2.05	91.09	501.76±11.73	2.34	91.16

样品要求。

2.2.9 提取回收率和基质效应 为了考察方法在不同浓度水平下的提取回收率和基质效应,取 100 μL 空白血浆,加入低、中、高 3 个质量浓度的混合对照品溶液,按“2.2.5”项下方法处理样品,进样分析得到各分析物的色谱峰面积 A;另取 100 μL 空白血浆,同法操作至提取完成后,在上清液中加入相同质量浓度的混合对照品溶液(含内标),进样分

析,测定各成分峰面积,记为 B;再取相同质量浓度的混合对照品溶液(含内标),直接进样分析,得到峰面积 C,计算提取回收率(A/B)和基质效应(B/C)。结果显示(表 5),低、中、高 3 个质量浓度各成分的提取回收率均在 85%~115%,基质效应亦介于 85%~115%,且 RSD≤15%。符合生物样品分析学的可接受标准,表明该方法具有良好的提取效率和基质耐受性,能够满足血浆样品中目标

表 5 血浆中 7 个目标成分的提取回收率和基质效应

Table 5 Extraction recovery and matrix effect for seven target compounds in plasma

成分	质量浓度/(ng·mL ⁻¹)	提取回收率/%	提取回收率 RSD/%	基质效应/%	基质效应 RSD/%
3'-羟基葛根素	2.50	98.51±5.52	5.61	108.76±3.48	3.20
	20.00	97.94±13.57	13.86	107.03±7.34	6.86
	400.00	98.60±6.01	6.09	96.39±1.66	1.72
3'-甲氧基葛根素	5.50	97.26±3.94	4.05	114.39±2.91	2.54
	44.00	106.82±8.47	7.93	88.97±4.80	5.40
	880.00	99.09±9.89	9.98	114.44±1.73	1.51
大豆苷元	8.00	99.37±7.13	7.18	102.26±5.82	5.69
	64.00	88.95±3.69	4.15	102.90±3.72	3.61
	1 280.00	106.74±4.20	4.48	107.87±3.75	3.48
大豆苷	4.25	99.29±3.41	3.43	110.45±2.87	2.60
	34.00	97.54±3.52	3.61	86.79±2.51	2.90
	680.00	103.35±1.55	1.50	89.88±1.76	1.96
葛根素	43.75	92.97±6.23	6.70	113.08±4.16	3.68
	350.00	104.26±5.94	5.69	112.98±6.70	5.93
	7 000.00	105.19±4.78	4.54	96.55±6.69	6.52
葛根素-6"-O-木糖苷	4.375	90.41±8.68	9.60	113.55±4.02	3.54
	35.00	108.12±6.64	6.14	103.63±7.70	7.43
	700.00	91.76±2.60	2.83	100.81±1.46	1.45
葛根素芹菜糖苷	3.44	95.56±2.48	2.59	112.27±2.14	1.90
	27.52	105.61±5.34	5.06	102.14±6.09	5.96
	550.40	110.53±12.27	11.10	95.90±8.36	8.02

化合物的准确定量分析要求。

2.2.10 残留效应 取定量上限的混合对照品溶液直接进样分析,随后连续进样 6 针甲醇(空白溶剂)。以甲醇中各成分色谱峰面积与定量下限样品对应色谱峰面积的比值为评价指标,考察方法的残留效应。结果显示,定量上限混合对照品溶液进样后,甲醇中未检测到明显的分析物色谱峰,且各成分残留峰面积均小于定量下限样品对应峰面积的 20%,表明本方法残留效应可忽略不计,无明显残留干扰。

2.2.11 稳定性 在多种存储和处理条件下,通过分析低、中、高 3 个质量浓度下 6 个重复 QC 样品,评估各成分在大鼠血浆中的稳定性。稳定性考察条件包括:在室温下放置 6 h、在-20℃保存 1 个月、在-20℃3 次冻融循环,结果如表 6 所示,血浆样品在上述条件下稳定性良好。

2.2.12 药动学研究 血浆药物浓度-时间数据通过 DAS 2.0 软件进行处理。用二室模型计算达峰时间(t_{max})、峰浓度(C_{max})、药时曲线下面积(AUC)、平均滞留时间(MRT)以及消除半衰期

($t_{1/2}$)等参数。所有数据实验使用 Origin 软件进行统计学分析,不同组间比较采用 t 检验, $P<0.05$ 表示具有统计学意义。建立的 UPLC-QQQ-MS/MS 方法成功用于冠心病大鼠体内愈风宁心片剂和滴丸中 7 种异黄酮的药动学研究。各成分的血浆浓度-时间曲线见图 3,药动学参数如表 7、8 所示。

滴丸组仅大豆苷、葛根素芹菜糖苷的 t_{max} 与片剂组相近,其余 5 种成分的 t_{max} 均显著缩短,其中大豆苷元滴丸组 t_{max} 仅 0.16 h,较片剂组缩短超 50%。 C_{max} 方面,滴丸组对 3'-羟基葛根素、3'-甲氧基葛根素的提升效果尤为显著,前者提升超 20 倍、后者提升 3 倍,大豆苷元的 C_{max} 也显著升高($P<0.05$),大豆苷、葛根素-6"-O-木糖苷、葛根素芹菜糖苷的 C_{max} 显著降低,体现出剂型对成分吸收程度的选择性提升,而短时间内的低浓度血药暴露,也为快速发挥改善心肌缺血、扩张冠脉的药理作用奠定了物质基础。

从 AUC 反映的体内总暴露量来看,仅 3'-羟基葛根素、大豆苷 2 种成分的滴丸组 $AUC_{0-\infty}$ 显著高于片剂组,其余 5 种成分均显著降低($P<0.05$ 、

表 6 大鼠血浆中 7 种成分的稳定性 ($\bar{x} \pm s, n=6$)
Table 6 Stability of seven components in plasma of rats ($\bar{x} \pm s, n=6$)

成分	质量浓度/ (ng·mL ⁻¹)	室温存储 6 h		-20 °C 保存 1 个月		3 次冻融循环	
		实测质量浓度/ (ng·mL ⁻¹)	RSD/%	实测质量浓度/ (ng·mL ⁻¹)	RSD/%	实测质量浓度/ (ng·mL ⁻¹)	RSD/%
3'-羟基葛根素	2.50	2.44±0.26	10.71	2.67±0.15	5.60	2.16±0.05	2.27
	20.00	19.74±2.87	14.55	22.31±2.75	12.31	13.39±1.15	8.60
	400.00	504.72±47.07	9.33	431.43±49.51	11.48	472.13±5.77	1.22
3'-甲氧基葛根素	5.50	4.76±0.21	4.46	4.69±0.04	0.82	5.26±0.07	1.40
	44.00	44.19±1.46	3.32	43.67±3.88	8.89	46.07±3.42	7.42
	880.00	867.81±47.59	5.48	871.77±43.23	4.96	809.43±27.08	3.35
大豆苷元	8.00	9.73±0.53	5.49	9.46±1.35	14.25	7.62±0.29	3.83
	64.00	71.30±3.06	4.30	67.33±9.71	14.42	73.23±3.54	4.83
	1 280.00	1 264.60±56.49	4.47	1 284.23±42.66	3.32	1 238.81±78.32	6.32
大豆苷	4.25	4.28±0.21	4.86	4.34±0.12	2.68	3.91±0.05	1.18
	34.00	28.52±2.91	10.22	30.58±0.94	3.09	36.10±3.16	8.75
	680.00	708.05±58.58	8.27	760.81±27.36	3.60	727.83±7.51	1.03
葛根素	43.75	40.46±5.35	13.23	42.37±0.46	1.09	42.34±2.37	5.60
	350.00	333.60±17.45	5.23	323.53±36.32	11.23	347.18±18.36	5.29
	7 000.00	8 346.97±364.85	4.37	7 824.46±608.44	7.78	7 473.00±99.41	1.33
葛根素-6"-O-木糖苷	4.375	4.02±0.35	8.64	3.71±0.09	2.37	4.22±0.14	3.36
	35.00	32.02±4.39	13.71	35.28±4.43	6.27	35.03±1.82	5.20
	700.00	813.62±43.74	5.38	766.10±48.66	6.35	780.26±14.21	1.82
葛根素芹菜糖苷	3.44	3.01±0.20	6.62	3.18±0.09	2.77	3.25±0.17	5.30
	27.52	27.59±1.81	6.57	29.45±2.36	8.01	28.01±1.79	6.38
	550.40	580.41±29.62	5.10	565.06±23.90	4.23	553.82±76.00	13.72

0.01), 其中葛根素-6"-O-木糖苷、葛根素芹菜糖苷滴丸组 AUC_{0-∞}降低超 90%, 葛根素降低 63%, 提示滴丸虽能加快吸收、提升血药峰值, 但多数成分在体内的持续暴露时间较短; 而片剂因溶出与释放过程缓慢, 可更长时间维持有效血药浓度, 体内总暴露量更高。

体内滞留与消除特征上, 滴丸组呈现短滞留、快消除与部分成分消除特征特异性改变并存的特点: 3'-羟基葛根素、大豆苷元、葛根素-6"-O-木糖苷的 MRT 与 t_{1/2} 较片剂组显著缩短 (P<0.05、0.01), 体现出滴丸成分快进快出的体内处置规律; 而 3'-甲氧基葛根素、大豆苷的滴丸组 MRT_{0-∞} 与 t_{1/2} 略高于片剂组, 大豆苷滴丸组 MRT_{0-∞} 更是从 30.18 h 升至 119.88 h, 这与不同成分的极性、代谢途径及肠肝循环差异相关, 使其体内消除过程对剂型的响应存在显著特异性。此外, 3'-甲氧基葛根素、大豆苷元、大豆苷在 2 种剂型下均出现血药浓度双峰现象, 提示病理状态下肠肝循环、吸收部位差异等因素, 也

会影响成分的体内消除过程。

3 讨论

本研究以冠状动脉结扎法构建的冠心病大鼠为模型, 先通过超声心动图检测证实, 愈风宁心片与滴丸均能显著改善模型大鼠的心功能损伤指标, 明确 2 种剂型对冠心病均具有良好的治疗作用。基于此病理模型, 本研究进一步系统对比了 2 种剂型中 7 种异黄酮类活性成分的体内整体药动学特征, 结果发现, 从传统片剂到现代滴丸的剂型优化, 并非单纯加快药物吸收速率, 而是对异黄酮类成分的体内吸收处置过程实现了系统性重塑, 使滴丸呈现出独特的“快速吸收-快速消除”药动学模式, 且不同成分对该剂型改变的响应存在显著差异^[25-26]。

本研究中, 3'-甲氧基葛根素、大豆苷元及大豆苷在 2 种剂型给药后, 血药浓度-时间曲线均出现双峰现象, 提示在冠心病病理状态下, 肠肝循环^[27]、肠道吸收部位差异^[28]或成分间的体内相互转化^[29]等因素, 可能共同影响愈风宁心剂中有效成分的

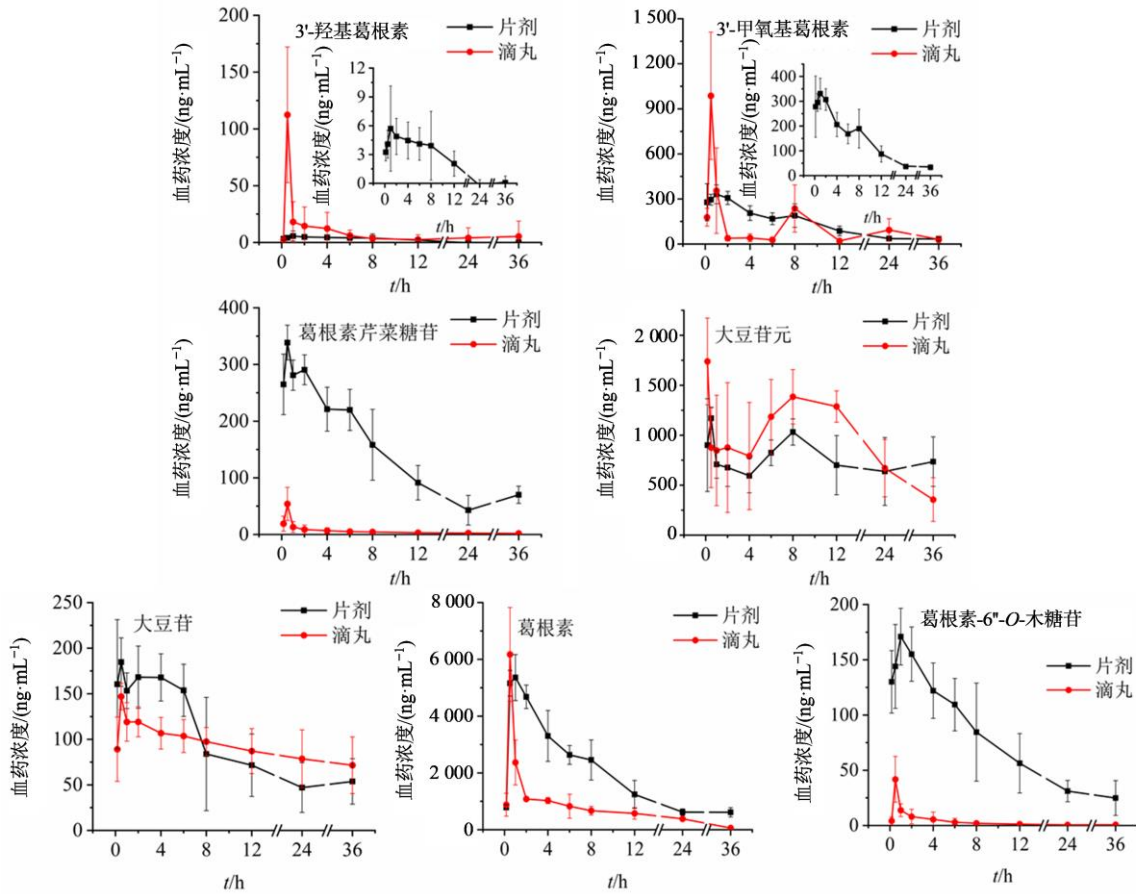


图 3 7 种分析物在愈风宁心片和愈风宁心滴丸中的血药浓度-时间曲线 ($\bar{x} \pm s, n=6$)

Fig. 3 Plasma concentration-time profiles of seven analytes following administration of Yufeng Ningxin Tablets and Dropping Pills ($\bar{x} \pm s, n=6$)

表 7 愈风宁心片与滴丸中 7 种异黄酮的吸收及暴露药动学参数 ($\bar{x} \pm s, n=6$)

Table 7 Absorption and exposure pharmacokinetic parameters of seven isoflavones in Yufeng Ningxin Tablets and Dropping Pills ($\bar{x} \pm s, n=6$)

成分	剂型	t_{max}/h	$C_{max}/(ng \cdot mL^{-1})$	$AUC_{0-t}/(h \cdot \mu g \cdot L^{-1})$	$AUC_{0-\infty}/(h \cdot \mu g \cdot L^{-1})$
3'-羟基葛根素	片剂	1.00±0.32	6.28±3.91	75.55±2.59	79.89±49.22
	滴丸	0.50±0.00*	131.05±36.84**	174.87±117.36*	175.67±117.90*
3'-甲氧基葛根素	片剂	0.92±0.20	333.99±57.32	3 726.07±1 044.78	4 116.67±1 085.11
	滴丸	0.58±0.20*	1 033.85±362.10**	2 595.45±995.99*	3 070.57±1 262.98*
大豆苷元	片剂	0.39±0.18	1 245.58±127.99	26 710.08±3 413.20	53 815.40±6 713.28
	滴丸	0.16±0.00*	1 739.10±433.50*	30 819.11±9 744.25	44 036.93±3 879.78*
大豆苷	片剂	0.44±0.14	187.05±24.19	2 989.62±1 146.26	4 026.35±1 854.23
	滴丸	0.50±0.00	146.91±14.55**	3 161.76±891.35	13 534.88±9 157.44*
葛根素	片剂	0.83±0.26	5 409.88±758.54	57 128.05±13 537.88	62 475.49±16 257.22
	滴丸	0.50±0.00*	6 175.02±1 651.74	20 804.36±2 409.47**	23 186.29±2 415.95**
葛根素-6''-O-木糖苷	片剂	1.00±0.00	170.98±25.64	2 230.43±756.66	2 690.45±948.72
	滴丸	0.50±0.00**	41.80±20.73**	78.02±59.16**	78.95±59.99**
葛根素芹菜糖苷	片剂	0.44±0.14	345.29±27.89	4 051.01±421.89	4 736.66±837.10
	滴丸	0.50±0.00	53.94±29.19**	163.29±108.42**	265.76±124.72**

与愈风宁心片比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$.

* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ vs Yufeng Ningxin Tablet.

表 8 愈风宁心片与滴丸中 7 种异黄酮的滞留及消除药动学参数 ($\bar{x} \pm s, n=6$)

Table 8 Retention and elimination pharmacokinetic parameters of seven isoflavones in Yufeng Ningxin Tablets and Dropping Pills ($\bar{x} \pm s, n=6$)

成分	剂型	MRT _{0-t} /h	MRT _{0-∞} /h	t _{1/2} /h
3'-羟基葛根素	片剂	7.41 ± 1.30	8.14 ± 2.15	11.04 ± 2.50
	滴丸	4.06 ± 1.00**	4.98 ± 1.49*	1.85 ± 0.75**
3'-甲氧基葛根素	片剂	9.88 ± 0.41	15.52 ± 2.22	39.24 ± 32.95
	滴丸	13.28 ± 3.21	16.37 ± 6.82	41.46 ± 33.28
大豆苷元	片剂	17.37 ± 0.89	49.39 ± 10.88	69.32 ± 0.00
	滴丸	14.19 ± 0.52**	22.61 ± 5.85**	39.43 ± 14.91**
大豆苷	片剂	12.85 ± 1.37	30.18 ± 8.44	59.33 ± 24.46
	滴丸	15.93 ± 1.88**	119.88 ± 71.45*	60.62 ± 21.30
葛根素	片剂	10.51 ± 0.32	16.79 ± 1.03	10.27 ± 1.71
	滴丸	10.16 ± 0.92	11.22 ± 1.32**	30.33 ± 11.72**
葛根素-6"-O-木糖苷	片剂	11.23 ± 1.20	20.56 ± 6.57	40.07 ± 32.12
	滴丸	6.58 ± 1.21**	10.99 ± 4.16**	2.16 ± 0.60*
葛根素芹菜糖苷	片剂	11.70 ± 0.61	22.09 ± 4.57	59.41 ± 24.26
	滴丸	11.32 ± 0.83	41.25 ± 23.06	62.06 ± 17.78

与愈风宁心片比较: *P<0.05 **P<0.01。

*P<0.05 **P<0.01 vs Yufeng Ningxin Tablet.

体内吸收速率与生物利用度。与片剂相比,滴丸中绝大多数成分的 t_{max} 显著缩短,这一结果直接印证了固体分散体技术在改善中药有效成分体内吸收方面的显著剂型优势^[30]。滴丸将药物以分子或微晶态高度分散于水溶性基质中,大幅增加了药物的溶出比表面积,使其在胃肠液中可快速溶出、释放并被机体吸收^[31]。而大豆苷与葛根素芹菜糖苷在 2 种剂型中的 t_{max} 无明显差异,提示滴丸虽能整体促进多数异黄酮成分的体内吸收,但对个别成分的吸收速率无显著影响,这可能与二者在小肠吸收过程中受 II 相代谢酶催化,转化为大豆苷元、葛根素后被吸收有关^[32],也进一步证实中药复方中不同成分对同一剂型工艺改变的响应存在高度特异性。值得关注的是,3'-羟基葛根素、3'-甲氧基葛根素在滴丸给药后的 C_{max} 呈数量级提升,说明滴丸对该类成分不仅能加快吸收,还可显著提高其吸收程度,这种“快速吸收-高浓度暴露”的药动学特征,为其快速缓解冠心病急性症状提供了关键的药动学依据^[33]。

滴丸在体内呈现典型的“快进快出”药动学特征,多数活性成分 $AUC_{0-∞}$ 显著低于片剂。进一步分析发现,3'-羟基葛根素、葛根素-6"-O-木糖苷、葛根素芹菜糖苷的 C_{max} 与 $AUC_{0-∞}$ 变化趋势一致,而其余成分的 2 项参数变化方向存在分歧。这一结果表明,单一的剂型工艺优化,对复方中不同成分的体

内处置过程可产生增强、无影响甚至抑制的差异化调控效应,充分证实中药复方中各成分对制剂工艺的响应具有显著的成分相关性,提示研究中药复方的体内药动学特征时,不应仅凭单一成分的药动学行为推断整体制剂的体内效应^[34]。此外,除 3'-甲氧基葛根素和大豆苷外,滴丸中其余 5 种成分的 MRT 均显著低于片剂,究其原因,片剂需经历崩解、溶出的过程,药物释放速率相对缓慢,因此能更长时间维持多数成分在血液中的有效浓度。

综上,愈风宁心滴丸凭借起效迅速、可在短时间内达到较高血药浓度的药动学特点,更适用于冠心病急性发作期的快速临床干预^[35-36];而愈风宁心片具有药物释放平缓、体内作用持久的特征,更适合冠心病慢性稳定期患者的长期维持治疗,以持续改善心肌微循环^[37-38]。临床实践中,可根据患者的疾病阶段与治疗目标,个体化选择适宜剂型。本研究通过系统对比愈风宁心片与滴丸在冠心病模型大鼠体内的药动学行为差异,为该制剂在冠心病治疗中的临床合理用药提供了直接的实验依据与科学参考。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Chen W W, Gao R L, Liu L S, et al. Outline of the report

- on cardiovascular diseases in China, 2014 [J]. Eur Heart J Suppl, 2016, 18(Suppl F): F2-F11.
- [2] Dalen J E, Alpert J S, Goldberg R J, et al. The epidemic of the 20(th) century: Coronary heart disease [J]. Am J Med, 2014, 127(9): 807-812.
- [3] Wu G S, Li H K, Zhang W D. Metabolomics and its application in the treatment of coronary heart disease with traditional Chinese medicine [J]. Chin J Nat Med, 2019, 17(5): 321-330.
- [4] 周嘉澍, 韩金洹, 魏陵博. 中医药治疗冠心病的研究进展 [J]. 光明中医, 2025, 40(18): 4122-4126.
Zhou J S, Han J H, Wei L B. Research progress of traditional Chinese medicine in treating coronary heart disease [J]. Guangming J Chin Med, 2025, 40(18): 4122-4126.
- [5] 中国药典 [S]. 一部. 2025.
Pharmacopoeia of the People's Republic of China [S]. Volume I. 2025.
- [6] Reppert A, Yousef G G, Rogers R B, et al. Isolation of radiolabeled isoflavones from kudzu (*Pueraria lobata*) root cultures [J]. J Agric Food Chem, 2008, 56(17): 7860-7865.
- [7] Prasain J K, Peng N, Rajbhandari R, et al. The Chinese *Pueraria* root extract (*Pueraria lobata*) ameliorates impaired glucose and lipid metabolism in obese mice [J]. Phytomedicine, 2012, 20(1): 17-23.
- [8] 吴文娟, 吕伯龙. 葛根中异黄酮类化学成分鉴定及其网络药理学研究 [J]. 中南药学, 2024, 22(12): 3193-3199.
Wu W J, Lv B L. Identification of isoflavonoids from *Pueraria lobata* and their network pharmacology study [J]. Central South Pharmacy, 2024, 22(12): 3193-3199.
- [9] 洪方, 闫艳, 赵雷, 等. 基于 UHPLC-Q-TOF-MS 鉴定葛根汤的入血成分及其代谢产物 [J]. 中国中药杂志, 2021, 46(22): 5944-5952.
Hong F, Yan Y, Zhao L, et al. Identification of the absorbed components and metabolites of Gegen Decoction in rat plasma by UHPLC-Q-TOF-MS [J]. China J Chin Mater Med, 2021, 46(22): 5944-5952.
- [10] Fang X X, Dong S, Wu Y, et al. Ameliorated biomechanical properties of carotid arteries by puerarin in spontaneously hypertensive rats [J]. BMC Complement Med Ther, 2021, 21(1): 173.
- [11] 李泽桦, 曾宇宏, 郝卿璠, 等. 葛根素对动脉粥样硬化模型小鼠的粪便代谢组学的影响 [J]. 中国病理生理杂志, 2025, 41(10): 1910-1919.
Li Z H, Zeng Y H, Hao Q J, et al. Effects of puerarin on fecal metabolomics of atherosclerosis model mice [J]. Chin J Pathophysiol, 2025, 41(10): 1910-1919.
- [12] 李远辉, 刘佃飞, 杨永福. 葛根提取物的化学成分及其临床应用研究综述 [J]. 中药与临床, 2015, 6(4): 47-48.
Li Y H, Liu T F, Yang Y F. Research review of chemical compositions and clinical application of extracts from *Pueraria lobata* [J]. Pharm Clin Chin Mater Med, 2015, 6(4): 47-48.
- [13] 潘洪平. 葛根总黄酮和葛根素的药理作用和临床应用研究进展 [J]. 广西医学, 2003, 25(10): 1941-1944.
Pan H P. Research progress on pharmacological action and clinical application of pueraria total flavonoids and puerarin [J]. Guangxi Med J, 2003, 25(10): 1941-1944.
- [14] 张本凯, 汪和贵. 愈风宁心辅助治疗冠心病疗效的系统分析 [J]. 牡丹江医学院学报, 2019, 40(5): 23-25, 35.
Zhang B K, Wang H G. Systematic analysis of the efficacy of Yufengningxin in the treatment of coronary heart disease [J]. J Mudanjiang Med Univ, 2019, 40(5): 23-25, 35.
- [15] 梁李恒, 谢刚, 敬叶, 等. 愈风宁心滴丸治疗冠心病 60 例 [J]. 现代中西医结合杂志, 2011, 20(22): 2860.
Liang L H, Xie G, Jing Y, et al. 60 cases of coronary heart disease treated by Yufeng Ningxin Dropping Pills [J]. Mod J Integr Tradit Chin West Med, 2011, 20(22): 2860.
- [16] 陈靖, 王素梅. 愈风宁心滴丸联合曲美他嗪治疗冠心病的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2018, 33(6): 1371-1375.
Chen J, Wang S M. Clinical study of Yufeng Ningxin Dripping Pills combined with trimetazidine in treatment of coronary heart disease [J]. Drugs Clin, 2018, 33(6): 1371-1375.
- [17] 邢桂英, 邓在喜, 张晓华. 莫雷西嗪与愈风宁心片治疗老年冠心病室性早搏的疗效观察 [J]. 临床和实验医学杂志, 2013, 12(17): 1402-1403, 1405.
Xing G Y, Deng Z X, Zhang X H. Clinical observation on effect of moricizine and Yufeng Ningxin Tablets in treatment of ventricular premature in elderly patients with coronary heart disease [J]. J Clin Exp Med, 2013, 12(17): 1402-1403, 1405.
- [18] 陈雪, 张波, 田乃佳, 等. 愈风宁心片联合比索洛尔治疗稳定型心绞痛的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2023, 38(11): 2742-2745.
Chen X, Zhang B, Tian N J, et al. Clinical study on Yufeng Ningxin Tablets combined with bisoprolol in treatment of stable angina pectoris [J]. Drugs Clin, 2023, 38(11): 2742-2745.
- [19] 刘小艳, 李晓媛, 陈旭, 等. 丹参葛根对药中 8 种主要成分在大鼠体内的药代动力学研究 [J]. 中国中药杂志, 2021, 46(24): 6530-6541.
Liu X Y, Li X Y, Chen X, et al. Pharmacokinetics of eight active ingredients of *Salviae Miltiorrhizae* Radix et *Rhizoma-Puerariae Lobatae* Radix combination in rats [J]. China J Chin Mater Med, 2021, 46(24): 6530-6541.
- [20] 韦柳婷. 基于 UHPLC-MS/MS 技术的中药葛根和千里光多种成分在大鼠体内的药代动力学和组织分布研究 [D]. 南宁: 广西大学, 2020.

- Wei L T. Pharmacokinetics and tissue distribution of multiple components of *Pueraria lobata* and *Senecio Scandens* in rats based on UHPLC-MS/MS [D]. Nanning: Guangxi University, 2020.
- [21] National Research Council (US) Committee for the Update of the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals. *Guide for the Care and Use of Laboratory Animals*. [M]. 8th Ed. Washington: National Academies Press, 2011.
- [22] 姜彤伟, 郭慧文, 王冰梅, 等. 心肌缺血发生机制的中西医研究进展 [J]. 吉林中医药, 2020, 40(1): 133-136. Jiang T W, Guo H W, Wang B M, et al. Research progress of mechanism of myocardial ischemia in traditional Chinese and western medicine [J]. Jilin J Tradit Chin Med, 2020, 40(1): 133-136.
- [23] Ma C H, Long H Y, Zhu W N, et al. Dang Gui Bu Xue Tang ameliorates coronary artery ligation-induced myocardial ischemia in rats [J]. Biomed Pharmacother, 2017, 88: 617-624.
- [24] Zhao M F, Sun L F, Xie X L, et al. Proteomic study of Tianxiangdan intervention in rats with myocardial ischemia [J]. J Physiol Pharmacol, 2022, 73(2).
- [25] Lin S S, Liu C X, Zhang J H, et al. Efficacy and safety of oral Chinese patent medicine combined with conventional therapy for heart failure: An overview of systematic reviews [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2020, 2020: 8620186.
- [26] Guan Q X, Zhang G Y, Sun S L, et al. Enhanced oral bioavailability of pueraria flavones by a novel solid self-microemulsifying drug delivery system (SMEDDS) dropping pills [J]. Biol Pharm Bull, 2016, 39(5): 762-769.
- [27] 刘雪艳, 查代君. 黄酮类活性成分的代谢研究进展 [J]. 福建医科大学学报, 2021, 55(4): 358-366. Liu X Y, Zha D J. Research advances on metabolism of flavonoids [J]. J Fujian Med Univ, 2021, 55(4): 358-366.
- [28] 陈淑娟, 张斌, 杨毅梅, 等. 蝙蝠葛碱犬体内药代动力学研究 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2000, 5(3): 213-217. Chen S J, Zhang B, Yang Y M, et al. Pharmacokinetics of dauricine in dogs [J]. Chin J Clin Pharmacol Ther, 2000, 5(3): 213-217.
- [29] 胡江玲, 周睿, 吴睿, 等. 葛根芩连片配伍后葛根素在大鼠体内药代动力学研究 [J]. 中南药学, 2023, 21(11): 2932-2937. Hu J L, Zhou R, Wu R, et al. Pharmacokinetics of puerarin in Gegen Qinlian tablets in compatibility with other drugs [J]. Cent South Pharm, 2023, 21(11): 2932-2937.
- [30] 王琳. 药剂学 [M]. 北京: 化学工业出版社, 2024: 373. Wang L. *Pharmaceutics* [M]. Beijing: Chemical Industry Press, 2024: 373.
- [31] 梁镇标, 林深常, 刘锐锋, 等. 滴丸制剂的工艺特点、临床应用及创新研究展望 [J]. 中国处方药, 2025, 23(21): 111-114. Liang Z B, Lin S C, Liu R F, et al. The process characteristics, clinical application and innovative research prospect of dropping pills preparation [J]. J China Prescr Drug, 2025, 23(21): 111-114.
- [32] 范昕. 葛根总黄酮中葛根素及其他异黄酮肠吸收变化的研究 [J]. 陕西中医, 2012, 33(5): 609-612. Fan X. Study on intestinal absorption changes of puerarin and other isoflavones in total flavonoids of *Pueraria Lobata* [J]. Shaanxi J Tradit Chin Med, 2012, 33(5): 609-612.
- [33] 路振凯, 张旭明, 崔鑫, 等. 愈风宁心滴丸治疗稳定型心绞痛的临床综合评价 [J]. 北京中医药, 2025, 44(8): 1075-1081. Lu Z K, Zhang X M, Cui X, et al. Comprehensive clinical evaluation of Yufeng Ningxin Dripping Pills in the treatment of stable angina pectoris [J]. Beijing J Tradit Chin Med, 2025, 44(8): 1075-1081.
- [34] 马晓毅. 双黄连制剂的物质基础与药代动力学研究 [D]. 西安: 西北大学, 2016. Ma X Y. Material basis and pharmacokinetics of Shuanghuanglian preparations [D]. Xi'an: Northwest University, 2016.
- [35] Lewis C V, Taylor W R. Intestinal barrier dysfunction as a therapeutic target for cardiovascular disease [J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2020, 319(6): H1227-H1233.
- [36] 邝计霞, 李晋生, 张瀚涛, 等. 基于 AMPK 信号通路探讨愈风宁心滴丸调节自噬细胞存活率对高糖诱导的 H9c2 细胞损伤的影响 [J]. 现代中西医结合杂志, 2025, 34(18): 2493-2498. Kuang J X, Li J S, Zhang H T, et al. Yufengningxin dropping pills ameliorats H9c2 cardiomyocyte injury induced by high glucose via regulating autophagy based on AMPK signaling pathway [J]. Mod J Integr Tradit Chin West Med, 2025, 34(18): 2493-2498.
- [37] 程辉, 贾晓斌. 愈风宁心片联合硝苯地平治疗慢性稳定型心绞痛的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2019, 34(11): 3255-3259. Cheng H, Jia X B. Clinical study on Yufeng Ningxin Tablets combined with nifedipine in treatment of chronic stable angina pectoris [J]. Drugs Clin, 2019, 34(11): 3255-3259.
- [38] 张嘉家, 易荆丽, 周毅生, 等. 葛根总黄酮分散片的药代动力学研究及其与愈风宁心片的比较 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(1): 107-110. Zhang J J, Yi J L, Zhou Y S, et al. Comparison of pharmacokinetics between Yufeng ningxin tablet and disperible tablets of *Pueraria Lobata* flavone [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2014, 20(1): 107-110.

[责任编辑 孙英杰]