补骨脂中 11 种成分在骨质疏松大鼠与正常大鼠体内的药动学比较研究

王金煜[1]，成丽媛[1]，王爱习[1]，裘恒豫[1]，朱　娜[1]，张　玥[1,2]，周　昆[1,2*]

1. 天津中医药大学　药物安全评价中心，天津　301617
2. 现代中药创制全国重点实验室，天津　301617

摘　要：目的　采用超高效液相色谱-串联质谱（UPLC-MS/MS）技术，对比研究补骨脂中 11 种活性成分在正常大鼠与骨质疏松模型大鼠体内的药动学特征，明确病理状态对补骨脂成分体内过程的影响，为补骨脂治疗骨质疏松的临床合理用药提供参考。**方法**　采用双侧卵巢摘除法构建雌性 SD 大鼠骨质疏松模型，同时设置假手术组；2 组大鼠均按临床等效剂量（1.07 g·kg^{-1}）ig 给予补骨脂药液，分别于给药前及给药后多个时间点经眼眶静脉采集血样；通过 UPLC-MS/MS 技术定量检测血浆中 11 种补骨脂成分的血药浓度，采用 DAS 3.0 软件以非房室模型计算各成分的药动学参数，比较两组参数的统计学差异。**结果**　与假手术组相比，骨质疏松模型大鼠 ig 给予补骨脂后，多数成分的主要药动学参数发生显著改变：补骨脂素的血药浓度时间曲线下面积（$AUC_{0\sim t}$、$AUC_{0\sim\infty}$）、平均滞留时间（$MRT_{0\sim\infty}$）均显著降低（$P<0.05$、0.001），提示其体内暴露水平降低、清除加快；异补骨脂素 $AUC_{0\sim\infty}$、$AUC_{0\sim t}$、峰浓度（C_{max}）、达峰时间（t_{max}）均显著降低（$P<0.05$、0.01），提示吸收加快，但总暴露量与峰浓度下降；补骨脂酚、补骨脂甲素、巴库查尔酮、corylifol A、新补骨脂异黄酮的 AUC 相关指标显著降低（$P<0.05$、0.01），体内暴露量减少；补骨脂乙素 $AUC_{0\sim\infty}$、$AUC_{0\sim t}$ 显著降低且 t_{max} 显著缩短（$P<0.05$、0.01），提示吸收加快但吸收总量下降；仅补骨脂宁的各项药动参数无统计学差异。**结论**　骨质疏松病理状态会显著改变补骨脂中多数活性成分的体内过程，临床应用补骨脂治疗骨质疏松时，应充分考虑患者疾病状态的差异，必要时结合血药浓度监测实施个体化给药，以保障用药的安全性与有效性。

关键词：补骨脂；骨质疏松；UPLC-MS/MS；药动学；补骨脂素；异补骨脂素

中图分类号：R285.5　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1674 - 6376(2026)11 - 3959 - 09

DOI:10.7501/j.issn.1674-6376.2026.11.013

Comparative study on pharmacokinetics of 11 components in *Psoraleae Fructus* between osteoporotic and normal rats

WANG Jinyu[1], CHENG Liyuan[1], WANG Aixi[1], XI Hengyu[1], ZHU Na[1], ZHANG Yue[1,2], ZHOU Kun[1,2]

1. Center of Drug Safety Evaluation, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China
2. National Key Laboratory of Modernization of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China

Abstract: Objective　To compare the pharmacokinetic characteristics of 11 active components in *Psoraleae Fructus* between normal and osteoporotic model rats using ultra-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry (UPLC-MS/MS), and to clarify the impact of pathological conditions on the *in vivo* disposition of these components, thereby providing reference for rational clinical use of *Psoraleae Fructus* in treating osteoporosis. **Methods**　Ovariectomized female SD rats were used to establish an osteoporosis model, with a sham-operated group as control. Both groups received an oral administration of *Psoraleae Fructus* extract at a clinically equivalent dose (1.07 g·kg^{-1}). Blood samples were collected via orbital venipuncture at multiple time points before and after dosing. Plasma concentrations of the 11 components were quantified by UPLC-MS/MS. Pharmacokinetic parameters were calculated using DAS 3.0 software based on a non-compartmental model, and statistical differences between the two groups were analyzed. **Results**　In contrast to the sham-operated group, intragastric administration of *Psoraleae Fructus* in osteoporosis model rats led to significant changes in the major pharmacokinetic parameters of multiple constituents. The area under the plasma concentration-time curve ($AUC_{0\sim t}$, $AUC_{0\sim\infty}$) and mean residence time ($MRT_{0\sim\infty}$) of psoralen were significantly reduced ($P < 0.05$, 0.001), indicating decreased

收稿日期：2026-05-26

基金项目：国家自然科学基金资助项目（81673826）

作者简介：王金煜（2000—），女，山东淄博人，硕士研究生，主要从事中药毒代动力学研究。E-mail: wxiaoyu0310@163.com

***通信作者**：周　昆，男，研究员，主要从事中药安全性及毒性机制研究。E-mail: z.k.ken@263.net

systemic exposure and accelerated clearance. For isopsoralen, $AUC_{0\sim t}$, $AUC_{0\sim\infty}$, peak concentration (C_{max}), and time to peak (t_{max}) were all significantly lower ($P < 0.05, 0.01$), suggesting faster absorption but reduced total exposure and peak concentration. AUC-related parameters for bakuchiol, bavachin, bakuchalcone, corylifol A, and neobavaisoflavone were also significantly reduced ($P < 0.05, 0.01$), indicating decreased systemic exposure. For isobavachalcone, both $AUC_{0\sim t}$ and $AUC_{0\sim\infty}$ were significantly reduced, and t_{max} was significantly shortened ($P < 0.05, 0.01$), suggesting enhanced absorption but reduced total absorption. Only corylin showed no significant difference in any pharmacokinetic parameter. **Conclusion** The osteoporotic pathological state significantly alters the *in vivo* disposition of most active components in *Psoraleae Fructus*. In clinical practice, when using *Psoraleae Fructus* for osteoporosis treatment, patient disease status should be fully considered, and individualized dosing guided by therapeutic drug monitoring may be necessary to ensure safety and efficacy.

Key words：*Psoraleae Fructus*; osteoporosis; UPLC-MS/MS; pharmacokinetics; psoralen; isopsoralen

骨质疏松症（OP）是一种以骨量减少、骨组织微结构恶化为病理特征的代谢性骨骼疾病。可导致骨骼脆性显著增加，患者极易发生髋部、脊柱等部位的脆性骨折，严重危害人体健康[1]。补骨脂是临床治疗 OP 的常用中药[2-5]，常与淫羊藿配伍使用，协同改善 OP 相关病症[6]。补骨脂为豆科植物补骨脂 *Psoralea corylifolia* L. 的干燥成熟果实，传统中医理论认为其具有温肾助阳、温脾止泻、纳气平喘的功效。现代药理研究证实，补骨脂兼具抗肿瘤、抗炎、抗抑郁、促骨生长、调节机体雌激素水平及调控肝脏功能等多种药理活性[7-9]。

目前，关于补骨脂及其活性成分的相关研究多基于正常动物模型开展[10-11]，针对 OP 病理模型的研究报道较少，且暂无明确数据反映补骨脂在 OP 病理状态下的体内药动学特征。基于此，本研究通过摘除雌性 SD 大鼠卵巢构建 OP 动物模型[12]，采用超高效液相色谱-串联质谱法（UPLC-MS/MS）分析补骨脂 11 种活性成分在 OP 模型大鼠体内的药动学参数，对比分析正常生理状态与 OP 病理状态下补骨脂在大鼠体内的药动学行为差异，为补骨脂治疗 OP 的临床应用提供参考。

1 材料

1.1 主要仪器

AB 4500 Qtrap 三重四极杆串联质谱仪、Exion LC 超高效液相色谱仪，美国 AB SCIEX 公司；LEGEND MICRO 21R 低温高速离心机，美国 Thermo Fisher Scientific 公司；CVE-3000 低温离心浓缩仪，日本 EYELA 公司；Ultra Focus 双能射线小动物骨密度仪，美国 Faxitron Bioptics 公司；MS 205DU 电子分析天平，瑞士梅特勒-托利多国际公司；Q-2000B 高速多功能粉碎机，上海冰都电器有限公司。

1.2 试剂与药材

梯度级色谱纯甲醇（批号 I1163207138）和乙腈（批号 I1145630112），德国 Merck KGaA 公司；分析纯醋酸乙酯（批号 20201113），天津汇杭化工科技有限公司；0.9%氯化钠溶液（批号 2012250508），石家庄四药有限公司；三溴乙醇（批号 D2112090），上海阿拉丁生物技术有限公司；注射用青霉素钠（批号 0241808109），中诺药业（石家庄）有限公司；甲醛溶液（批号 20210817），天津市津东天正精细化学试剂厂。

补骨脂药材（批号 170201cp0313）购自河北光明饮片有限公司，经天津中医药大学李天祥教授鉴定为豆科植物补骨脂 *P. corylifolia* L. 的干燥成熟果实；对照品补骨脂素（批号 19101703）、补骨脂酚（批号 18041103）、新补骨脂异黄酮（批号 16091201）、补骨脂甲素（批号 16110701）、补骨脂乙素（批号 16061203）、异补骨脂素（批号 19101704）、corylifol A（批号 17031402）、蛇床子素（批号 16061303）均购自成都普菲德生物技术有限公司，质量分数均为 98%。补骨脂查尔酮、巴库查尔酮均由河南大学康文艺教授课题组提供，质量分数均为 98%。补骨脂宁（批号 M1012AS）、补骨脂二氢黄酮甲醚（批号 O0505AS）均购自大连美仑生物技术有限公司，质量分数均为 98%。

1.3 实验动物

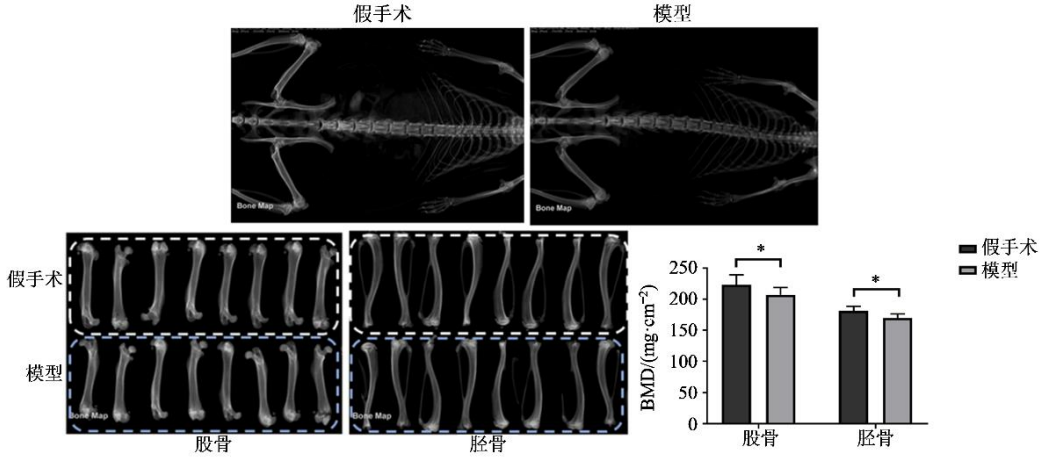
雌性 SD 大鼠，SPF 级，体质量 200～220 g，购自北京维通利华实验动物技术有限公司，实验动物生产许可证号 SCXK（京）2016-0006。实验动物饲养于天津中医药大学动物实验中心，动物实验伦理批号 TCM-LAEC 2021180，饲养环境温度 20～24 ℃，相对湿度 40%～60%。

2 方法和结果

2.1 OP 大鼠模型的建立及验证

雌性 SD 大鼠适应性饲养 1 周后，随机分为假手术组与模型组，每组各 8 只。所有实验手术均在

大鼠 ip 三溴乙醇（7.5 mL·kg^{-1}）麻醉状态下开展。假手术组大鼠于背部两侧做切口，暴露卵巢部位并剔除少量周围脂肪组织，随后逐层缝合创口，并 ip 0.1 mL 8 万 U 青霉素钠溶液预防感染；模型组[13]大鼠采用相同背部切口方式，充分暴露术区后，结扎双侧输卵管并完整摘除卵巢，术毕缝合创口，同样注射 0.1 mL 含 8 万 U 青霉素钠的 0.9%氯化钠溶液抗感染处理。2 组大鼠术后均置于标准饲养条件下连续喂养 8 周。饲养周期结束后，随机抽取模型组与假手术组大鼠各 1 只用小动物双能 X 射线骨密度仪进行活体检测，发现模型组大鼠全身骨骼的显影密度降低，骨质在影像上呈低密度影改变，提示模型组大鼠骨密度下降，模型成功。随后对所有大鼠 ig 给予补骨脂，并按设计时间点采集血液样本，用于药动学研究。为进一步验证造模效果，采血结束后将参与药动学研究的 8 只大鼠麻醉处死，分离股骨与胫骨进行骨密度检测。分离所得骨骼标本经 0.9%氯化钠溶液冲洗，去除表面残留软组织与血迹后，置于 10%甲醛固定液中固定 7 d。固定完成后，采用小动物双能 X 射线骨密度仪扫描检测股骨及胫骨的骨密度（BMD），获取对应的骨密度图，并对 BMD 检测结果进行统计分析。统计结果显示，与假手术组相比，模型组大鼠股骨、胫骨的 BMD 均显著降低（P＜0.05），确证 OP 大鼠模型构建成功，结果见图 1。



与假手术组比较：*P＜0.05。

*P < 0.05 *vs* sham operation group.

图 1　各组大鼠 BMD 结果（$\bar{x}$ ±s，n＝8）

Fig. 1　BMD results of each group ($\bar{x}$ ±s，n＝8)

2.2　给药与血浆样品采集

2.2.1　给药剂量　根据《中国药典》2025 年版规定，补骨脂的成人用量上限为每天 10 g，经计算，模型组大鼠与假手术组大鼠 ig 给予补骨脂药材的临床等效剂量为 1.07 g·kg^{-1}。补骨脂经高速多功能粉碎机粉碎，过 80 目筛，得补骨脂粉末，备用。称取补骨脂药材粉末，加 0.5% CMC-Na 溶液，研磨定容，配制成补骨脂药液[14-15]，4 ℃储存备用。

2.2.2　药动学研究血浆样品采集　造模后的 SD 大鼠在实验前 12 h 禁食不禁水，各组大鼠分别在给药前及给药后 0、0.167、0.250、0.500、0.750、1.000、1.500、2.000、4.000、6.000、8.000、12.000、24.000、48.000 h 经眼眶静脉取血 0.3 mL，置于含有肝素钠的抗凝管中，轻摇混匀后，以 4 ℃、3 500 r·min^{-1} 离心 10 min，取上层血浆分装于 EP 管中，置于 −20 ℃冰箱中保存。

2.3　血浆样品处理

取 1.5 mL EP 管，依次加入 100 μL 大鼠血浆、10 μL 内标溶液（300 ng·mL^{-1} 蛇床子素）和 1 mL 醋酸乙酯，涡旋震荡 3 min；于 4 ℃、8 000 r·min^{-1} 离心 10 min，取上清 1 mL，使用低温离心浓缩仪进行挥干；残渣加入 400 μL 50%乙腈复溶，涡旋震荡 3 min，4 ℃、14 000 r·min^{-1} 离心 10 min，取上清液后以相同条件再次离心 10 min，取最终上清液进样分析。

2.4　检测条件及对照品制备

2.4.1　色谱条件　参考前期建立的研究方法[16-17]，采用 Hypersil GOLD C_{18}（100 mm×2.1 mm，1.9 μm）色谱柱，柱温 40 ℃；流动相为水（A）-乙腈（B）梯度洗脱，0～2 min，5%→12% B；2～3 min，12%→20% B；3～7 min，20%→36% B；7～9 min，36% B；

9～11 min，36%→58% B；11～15 min，58%→78% B；15～16 min，78% B；16.0～16.1 min，78%→5% B；16.1～20.0 min，5% B；体积流量 0.2 mL·min^{-1}；进样体积 3.0 μL。

2.4.2 质谱条件 采用电喷雾离子源（ESI），多反应监测（MRM）模式及正、负离子快速反应切换模式。电压分别为 4 500 V 和−4 500 V。气帘气压力为 69 kPa、离子源 Gas I压力为 276 kPa、加热器 Gas II 压力为 345 kPa，均为 N_2，离子源温度为 500 ℃。各成分质谱参数详见表 1。

表 1 11 种成分及内标的质谱参数

Table 1 Mass spectrometry parameters for eleven components and internal standards

编号	成分	离子模式	*m/z*		去簇电压/V	碰撞能/V
			母离子	子离子		
1	补骨脂素	＋	187.0	131.0	100	34
2	异补骨脂素	＋	187.0	131.0	100	32
3	补骨脂酚	−	255.1	172.0	−110	−23
4	补骨脂查尔酮	−	337.0	119.0	−110	−41
5	补骨脂二氢黄酮甲醚	＋	339.2	147.0	100	32
6	补骨脂宁	−	319.0	303.0	−110	−47
7	补骨脂甲素	−	323.0	203.1	−120	−27
8	补骨脂乙素	−	323.0	119.0	−115	−35
9	新补骨脂异黄酮	−	321.0	265.0	−150	−40
10	巴库查尔酮	−	339.1	119.0	−110	−40
11	corylifol A	＋	391.2	267.1	120	26
12	蛇床子素(内标)	＋	245.1	189.1	95	22

2.4.3 对照品溶液的制备 分别精密称取补骨脂 11 种成分及蛇床子素对照品适量，用甲醇配制成质量浓度为 1 mg·mL^{-1} 的对照品母液，置于 4 ℃冰箱中保存备用。

2.5 方法学考察

应用本课题组前期研究已建立的方法[16]，对 OP 大鼠 ig 补骨脂后血浆中的 11 种主要入血成分进行方法学考察，包括专属性、线性关系和定量下线、准确度与精密度、提取回收率和基质效应以及样品稳定性。方法学验证结果表明，该检测方法专属性良好。以各成分的血浆浓度为横坐标，分析成分和内标的色谱峰面积比值为纵坐标，采用加权（$1/\chi^2$）最小二乘法进行回归分析，各待测成分在对应检测浓度范围内线性关系良好，r＞0.99。精密度和准确度良好，各待测成分回收率和基质效应的 RSD 值均≤15%。样品稳定性实验分别考察 25 ℃放置 4 h、4 ℃放置 24 h、−20 ℃反复冻融 3 次、−20 ℃冻存 7 d，4 种条件，结果显示各成分在不同储存条件下稳定性良好，RSD 均≤15%。综上，11 种补骨脂入血成分的各项方法学考察指标均符合生物样品分析检测的技术规范与标准要求，可用于后续样品定量检测。

2.6 药动学研究结果

药-时曲线见图 2，采用 DAS 3.0 软件非房室模型计算药动学参数，结果见表 2。由图 2 可知，所有成分均能 10 min 内在血浆中检出。测得峰浓度（C_{max}）最高的成分为补骨脂素，其次是异补骨脂素，且 2 者均有明显的双峰现象；在给药 48 h 时测得异补骨脂素、补骨脂素、巴库查尔酮、新补骨脂异黄酮、补骨脂甲素、补骨脂乙素等成分血药浓度趋近于零，提示上述成分在大鼠体内 48 h 后血药浓度已低于定量下限，结果见图 2。

与假手术组相比，在 OP 模型大鼠中，补骨脂中多种成分的药动学特征存在显著差异，具体表现为：补骨脂素在 ig 给药后血药浓度-时间曲线下面积（$AUC_{0\sim t}$、$AUC_{0\sim\infty}$）、平均滞留时间（$MRT_{0\sim\infty}$）均显著降低（P＜0.05、0.001），提示其暴露水平降低和清除速度加快；异补骨脂素的 $AUC_{0\sim t}$、$AUC_{0\sim\infty}$、C_{max}、达峰时间（t_{max}）均显著降低（P＜0.05、0.01），提示该成分的吸收速度加快但总暴露量和达峰的最高血药浓度均降低；补骨脂酚 $AUC_{0\sim t}$ 显著降低（P＜0.05），补骨脂甲素、巴库查尔酮、新补骨脂异黄酮、

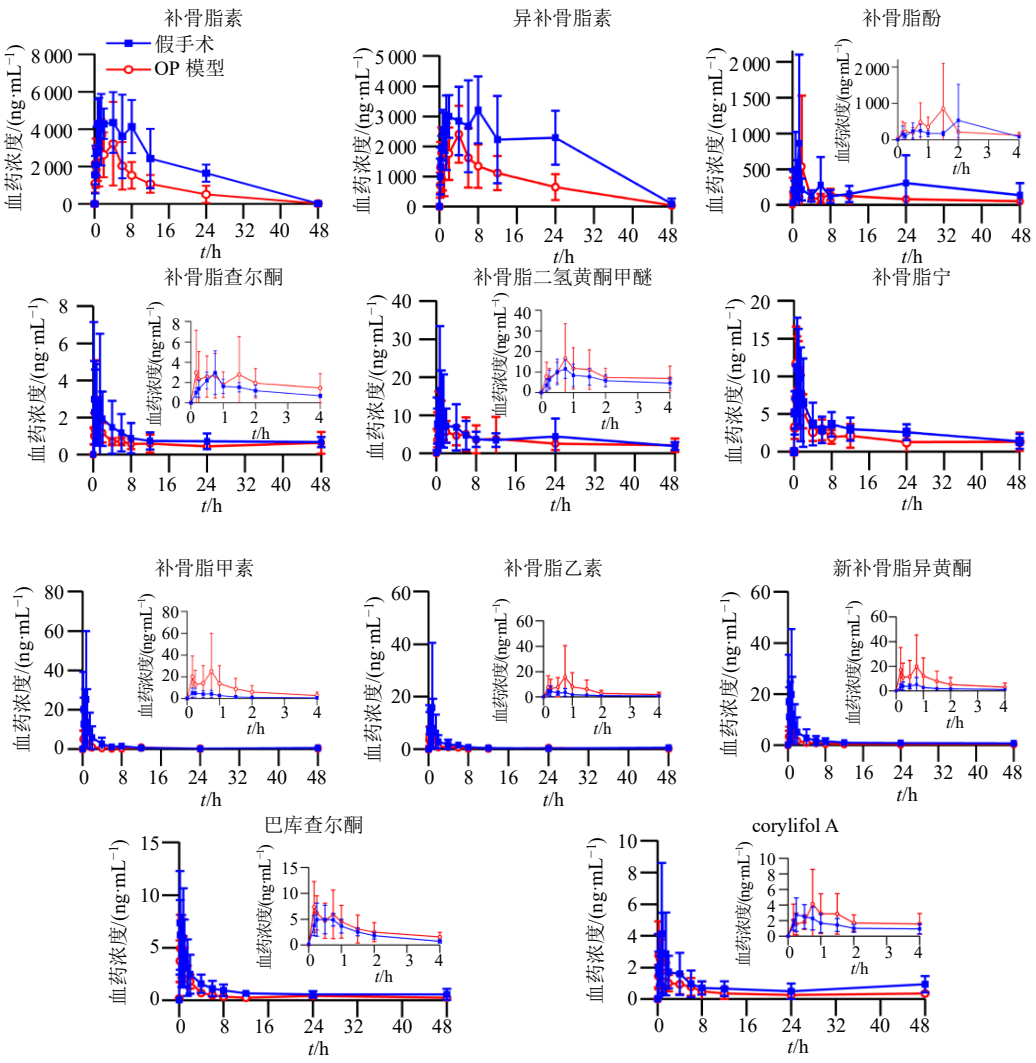


图 2　OP 大鼠与正常大鼠 ig 补骨脂后各成分的血药浓度-时间曲线（$\bar{x}\pm s$，n=8）

Fig. 2　Blood concentration-time curves of each component after oral administration of *Psoraleae Fructus* in OP rats and normal rats ($\bar{x}\pm s$, n=8)

corylifol A 的 $AUC_{0\sim t}$、$AUC_{0\sim\infty}$均显著降低（$P<0.05$）提示上述成分暴露量降低；补骨脂乙素的 $AUC_{0\sim\infty}$、$AUC_{0\sim t}$ 均显著降低（$P<0.05$、0.01），t_{max} 更短（$P<0.01$），提示吸收速度加快、但吸收的总量下降；补骨脂宁测定结果均无统计学差异。提示补骨脂相关成分在 OP 模型大鼠体内的暴露水平降低，药物入血量低于正常大鼠。

2.7　数据处理

借助 Sciex OX 软件计算各时间点的血药浓度，使用 GraphPad 8.0 软件绘制 48 h 血药浓度-时间曲线，使用 DAS 3.0 软件非房室模型统计矩法计算各成分的药动学参数，用 $\bar{x}\pm s$ 表示。采用 Graphpad 8.0 软件进行统计学分析，两组比较采用 t 检验，$P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

3　讨论

OP 是危害我国中老年健康的高发慢性疾病。国家卫生健康委员会公布的全国 OP 流行病学调查结果显示：我国 50 岁以上人群患 OP 患病率存在显著性别差异，女性患病率达 32.1%，而男性仅 6.0%；65 岁以上女性患病率进一步攀升至 51.6%，同龄男性患病率仅为 10.7%。上述数据证实，女性为 OP 的高发人群，且绝经后雌激素水平下降是诱发女性 OP 的主要危险因素[18-20]。基于此，本研究采用去势雌大鼠构建 OP 模型，贴合临床绝经后 OP 的特征。

药动学结果表明，补骨脂素和异补骨脂素的血药浓度显著高于其他成分，提示二者可能是补骨脂

表 2 OP 大鼠与正常大鼠口服补骨脂后的药动学参数（$\bar{x}\pm s$，$n=8$）

Table 2 Pharmacokinetic parameters after oral administration of *Psoraleae Fructus* in OP and normal rats ($\bar{x}\pm s$, $n=8$)

参数	单位	补骨脂素		异补骨脂素		补骨脂酚	
		假手术	模型	假手术	模型	假手术	模型
AUC_{0-t}	μg·h·L^{-1}	89 444.19±26 953.67	42 679.98±14 818.44***	117 434.03±38 164.36	37 973.75±10 796.16*	13 305.93±7 613.48	5 160.32±2 210.30*
$AUC_{0-\infty}$	μg·h·L^{-1}	91 428.84±28 600.40	42 864.70±14 915.09***	145 990.18±46 424.90	40 345.46±12 120.69**	35 635.26±55 527.60	7 134.38±2 399.47
MRT_{0-t}	h	13.10±1.22	10.64±3.22	16.93±2.66	12.78±4.02	20.40±6.79	18.57±3.82
$MRT_{0-\infty}$	h	14.03±1.90	10.82±3.37*	37.02±14.40	16.13±7.98	103.8±199.77	42.87±19.52
$t_{1/2}$	h	6.84±3.56	5.97±0.82	24.46±11.99	10.01±7.58	12.83±2.69	32.55±18.61
t_{max}	h	2.03±1.30	1.44±1.10	8.09±2.91	2.31±2.06*	5.67±9.19	4.16±8.03
C_{max}	μg·L^{-1}	5 372.42±1 054.07	4 648.85±1 856.95	4 551.57±813.48	2 788.90±908.52*	1 286.30±1 199.54	739.08±1 052.91

参数	单位	补骨脂查尔酮		补骨脂二氢黄酮甲醚		补骨脂宁	
		假手术	模型	假手术	模型	假手术	模型
AUC_{0-t}	μg·h·L^{-1}	28.33±21.16	12.9±4.50	106.54±54.31	72.18±26.84	78.67±45.00	60.80±20.85
$AUC_{0-\infty}$	μg·h·L^{-1}	60.23±47.89	20.33±8.97*	158.45±59.09	89.78±48.76*	170.77±155.79	72.44±24.55
MRT_{0-t}	h	9.93±3.42	7.46±2.80	9.59±1.67	9.73±3.00	8.54±3.05	7.82±1.67
$MRT_{0-\infty}$	h	58.68±90.34	20.37±13.44	31.46±37.96	14.47±6.05	36.25±40.96	13.74±5.15
$t_{1/2}$	h	55.14±73.34	15.06±11.43	24.43±28.62	8.58±5.80	25.17±27.72	11.20±6.17
t_{max}	h	3.99±8.82	0.81±0.31	0.93±0.57	4.13±8.12	0.78±0.17	0.81±0.17
C_{max}	μg·L^{-1}	9.82±17.28	3.38±2.23	19.88±16.29	12.19±5.26	11.61±6.42	12.52±3.65

参数	单位	补骨脂甲素		补骨脂乙素		新补骨脂异黄酮	
		假手术	模型	假手术	模型	假手术	模型
AUC_{0-t}	μg·h·L^{-1}	45.65±42.62	9.34±4.07*	37.96±28.62	12.50±6.79*	54.21±47.38	16.82±4.47*
$AUC_{0-\infty}$	μg·h·L^{-1}	50.68±44.15	12.16±4.89*	47.39±21.98	16.30±7.41**	75.83±47.21	19.70±6.19**
MRT_{0-t}	h	4.42±2.23	2.79±2.35	5.83±2.94	5.72±3.82	6.96±3.03	6.14±2.29
$MRT_{0-\infty}$	h	8.49±5.57	7.35±9.28	19.36±17.76	11.43±7.92	24.32±22.80	9.84±7.21
$t_{1/2}$	h	8.31±4.78	5.81±6.93	14.86±12.59	8.34±7.21	18.07±15.58	7.02±5.46
t_{max}	h	0.31±0.28	0.40±0.28	0.79±0.37	0.28±0.20**	0.39±0.31	0.43±0.34
C_{max}	μg·L^{-1}	27.95±33.06	7.52±5.15	22.08±26.62	5.74±4.58	21.34±24.61	7.35±6.36

参数	单位	巴库查尔酮		corylifol A	
		假手术	模型	假手术	模型
AUC_{0-t}	μg·h·L^{-1}	26.02±13.69	13.86±4.02*	23.26±14.20	9.43±5.20*
$AUC_{0-\infty}$	μg·h·L^{-1}	37.20±24.75	16.56±6.05*	26.21±15.08	11.72±5.63*
MRT_{0-t}	h	6.41±3.00	3.93±1.50	6.63±2.38	5.02±1.64
$MRT_{0-\infty}$	h	17.14±18.36	9.44±9.73	10.66±6.65	10.13±5.29
$t_{1/2}$	h	14.24±12.95	9.51±11.46	7.59±5.57	8.21±4.75
t_{max}	h	0.34±0.25	0.49±0.28	0.79±0.40	0.59±0.42
C_{max}	μg·L^{-1}	8.12±4.92	6.20±2.43	5.45±4.70	3.41±2.09

与假手术组比较：*P<0.05 **P<0.01 ***P<0.001。

*P < 0.05 **P < 0.01 ***P < 0.001 *vs* sham operation group.

治疗 OP 的主要药效成分。同时补骨脂素和异补骨脂素的血药浓度-时间曲线均出现明显的双峰特征，推测该现象与胃肠道重吸收、肝肠循环有关[21]。新补骨脂异黄酮、补骨脂甲素、补骨脂乙素均为黄酮类成分，化学结构具有相似性。整体药动学结果表明，与假手术组相比，OP 模型组大鼠体内除补骨脂宁外的其余 10 种成分在体内暴露量显著降低。究其原因，推测卵巢摘除可导致大鼠体内雌激素水平骤然下降，进而调控肠道微生物群的丰度和结构，使新杆菌属、副拟杆菌属和乳酸杆菌属等菌群丰度

显著升高[22-23]。肠道菌群的异常增殖增强了对药物的水解作用，从而导致机体对药物成分吸收减少。此外，补骨脂中的多种成分可能诱导体内药物代谢酶活化，加速药物代谢，减少进入体循环的药物总量，最终导致体内药物暴露量下降[24]，但其具体调控机制仍待进一步验证。此外，补骨脂宁为本研究中唯一无显著差异的成分，可能与补骨脂宁表观口服生物利用度极低、吸收受外排转运蛋白调控[25]有关，该成分基础吸收效率低、体内暴露水平低，组间微小的吸收差异易被个体差异掩盖，难以达到统计学显著。

值得说明的是，从本研究药动学结果来看，正常生理状态下大鼠体内补骨脂中多种成分暴露量显著高于 OP 病理状态，提示补骨脂相关成分的吸收、代谢过程存在显著的病理状态差异性，但体内暴露量的高低并不能直接判断药效的强弱。结合已有文献，异补骨脂素、补骨脂酚以及补骨脂素等多种成分具备明确的抗 OP 药理活性[26-28]，提示补骨脂多种活性成分可能通过作用于不同靶点、调控多条信号通路，产生多靶点、多通路的协同药效，有效弥补因药物暴露量下降导致的药效损耗。同时，研究证实补骨脂素、补骨脂甲素、补骨脂乙素、补骨脂酚、补骨脂定和异补骨脂素等多种成分可以诱导动物肝损伤[29-30]，本研究发现上述成分在 OP 模型大鼠体内的暴露量仅为对照组大鼠的 1/2 甚至更低，提示 OP 病理状态下毒性成分的系统暴露量可能降低，但暴露量降低是否影响整体药效、能否降低临床肝损伤风险，仍需后续药效学、有效-安全剂量范围研究及肝毒性终点指标的检测予以确认。

综上，补骨脂在 OP 病理状态与正常生理状态大鼠体内药动学行为存在差异，提示在临床使用补骨脂时应考虑患者疾病状态、中医证型差异对药物体内过程的影响，必要时可结合血药浓度监测实现个体化给药，从而保障临床用药的有效性与安全性。

利益冲突　所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Zheng B, Chen J, Li Y H. Recent advances in the mechanisms and rehabilitation strategies of exercise interventions for osteoporosis in older adult women [J]. Front Physiol, 2025, 16: 1631817.

[2] 邱世明, 袁鹏, 杨攀, 等. 浅析补骨脂防治老年性骨质疏松症的中医理论机制 [J]. 中医临床研究, 2023, 15(18): 144-148.
Qiu S M, Yuan P, Yang P, et al. The theoretical mechanism of *Psoralea corylifolia* in preventing and treating senile osteoporosis [J]. Clin J Chin Med, 2023, 15(18): 144-148.

[3] 颜冬梅, 高秀梅. 炮制方法对补骨脂中抗骨质疏松效应成分肠吸收的影响研究 [J]. 时珍国医国药, 2020, 31(12): 2911-2914.
Yan D M, Gao X M. Effect of processing methods on intestinal absorption of anti-osteoporosis components in *Psoralea corylifolia* L [J]. Lishizhen Med Mater Med Res, 2020, 31(12): 2911-2914.

[4] Hu L T, Luo M M, Zhu X Y, et al. *Psoraleae Fructus* combined with Walnut kernels improves postmenopausal osteoporosis by inhibiting ferroptosis through the Nrf2/GPX4/SLC7A11 pathway [J]. Phytomedicine, 2025, 148: 157319.

[5] Yang A N, Kong L P, You Z B, et al. A review of *Psoralea corylifolia L.*: A valuable plant with profound biological significance [J]. Front Pharmacol, 2025, 15: 1521040.

[6] 杨岩冰, 郭云鹏, 柴爽. 补骨脂-淫羊藿药对抗绝经后骨质疏松症的网络药理学分析 [J]. 西部中医药, 2023, 36(10): 35-39.
Yang Y B, Guo Y P, Chai S. Network pharmacology analysis of Buguzhi-Yinyanghuo couplet medicines against postmenopausal osteoporosis [J]. West J Tradit Chin Med, 2023, 36(10): 35-39.

[7] 张潇予, 王丹妮, 柴欣, 等. 补骨脂的质量特征解析及其在减毒工艺中的应用 [J]. 中草药, 2024, 55(8): 2784-2791.
Zhang X Y, Wang D N, Chai X, et al. Illumination on quality features of *Psoraleae Fructus* and its application in detoxification process [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2024, 55(8): 2784-2791.

[8] 王静宜, 吕明月, 殷佳, 等. 补骨脂炮制历史沿革和机制研究进展及质量标志物 (Q-Marker) 预测 [J]. 中草药, 2023, 54(17): 5759-5772.
Wang J Y, Lyu M Y, Yin J, et al. Research progress on processing historical evolution and mechanism of *Psoralea Fructus* and its quality marker predictive analysis [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2023, 54(17): 5759-5772.

[9] 高杨, 魏蒙蒙, 吴思琇, 等. 给药补骨脂提取物后大鼠体内补骨脂素、异补骨脂素、补骨脂苷及异补骨脂苷的药代动力学研究 [J]. 中国中药杂志, 2021, 46(16): 4244-4251.
Gao Y, Wei M M, Wu S Y, et al. Pharmacokinetic characteristics of psoralen, isopsoralen, psoralenoside and isopsoralenoside in rats after oral administration of

Psoraleae Fructus extract [J]. China J Chin Mater Med, 2021, 46(16): 4244-4251.

[10] Huang Y X, Liu E W, Huang X H, et al. Pharmacokinetic study about compatibility of *Eucommia ulmoides* and *Psoralea corylifolia* [J]. Chin Herb Med, 2023, 15(2): 263-270.

[11] 魏蒙蒙, 孙学燕, 吴思玢, 等. UPLC-MS/MS 快速同时测定犬血浆中补骨脂的10个活性成分及补骨脂犬药代动力学研究 [J]. 中国中药杂志, 2021, 46(2): 444-453.
Wei M M, Sun X Y, Wu S Y, et al. Rapid and simultaneous determination of 10 active components of *Psoraleae Fructus* in beagle dog plasma using UPLC-MS/MS and its application in pharmacokinetic study [J]. China J Chin Mater Med, 2021, 46(2): 444-453.

[12] 杨晓江, 刘凯, 孙绍裘, 等. 补肾活血方对去卵巢大鼠骨质疏松症模型大鼠 OPG/RANK/RANKL 信号通路的影响 [J]. 山西中医, 2022, 38(9): 59-61, 66.
Yang X J, Liu K, Sun S Q, et al. Effect of Bushen Huoxue formula on OPG/RANK/RANKL signaling pathway in ovariectomized model rats with osteoporosis [J]. Shanxi J Tradit Chin Med, 2022, 38(9): 59-61, 66.

[13] 苏辉, 闫炳翰, 王若冲, 等. 补肾壮骨方干预去卵巢骨质疏松模型大鼠骨代谢及骨密度的变化 [J]. 中国组织工程研究, 2023, 27(28): 4507-4512.
Su H, Yan B H, Wang R C, et al. Effect of Bushen Zhuanggu Fang on bone metabolism and bone mineral density in rats with ovariectomized osteoporosis [J]. Chin J Tissue Eng Res, 2023, 27(28): 4507-4512.

[14] 李宇辉, 张明亮, 陈小菲, 等. 基于“异类相制”理论探讨淫羊藿和女贞子对补骨脂诱导肾阴虚大鼠肝损伤的影响及作用机制 [J]. 中草药, 2026, 57(1): 126-137.
Li Y H, Zhang M L, Chen X F, et al. Effect and mechanism of *Epimedii Folium* and *Ligustri Lucidi Fructus* on *Psoraleae Fructus*-induced liver injury based on theory of “heterogeneous medicinals mutual restriction” [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2026, 57(1): 126-137.

[15] 张明亮, 赵旭, 李伟霞, 等. 补骨脂“大燥伤肝”的客观性及生物学机制研究 [J]. 药学学报, 2023, 58(4): 1014-1023.
Zhang M L, Zhao X, Li W X, et al. Study on the objectivity and biological mechanism of *Psoralea corylifolia* Linn.'s 'Great dryness damages the liver' [J]. Acta Pharm Sin, 2023, 58(4): 1014-1023.

[16] Zhou Z X, Yang L, Cheng L Y, et al. Simultaneous characterization of multiple *Psoraleae Fructus* bioactive compounds in rat plasma by ultra-high-performance liquid chromatography coupled with triple quadrupole mass spectrometry for application in sex-related differences in pharmacokinetics [J]. J Sep Sci, 2020, 43(14): 2804-2816.

[17] 朱娜, 成丽媛, 张孝莹, 等. 补骨脂中11种活性成分在正常和糖尿病大鼠体内的药代动力学研究 [J]. 中国中药杂志, 2024, 49(5): 1369-1377.
Zhu N, Cheng L Y, Zhang X Y, et al. Pharmacokinetics of 11 active components of *Psoraleae Fructus* in normal and diabetic rats [J]. China J Chin Mater Med, 2024, 49(5): 1369-1377.

[18] Kerschan-Schindl K. Prevention and rehabilitation of osteoporosis [J]. Wien Med Wochenschr, 2016, 166(1/2): 22-27.

[19] Eastell R, O'Neill T W, Hofbauer L C, et al. Postmenopausal osteoporosis [J]. Nat Rev Dis Primers, 2016, 2: 16069.

[20] Ibarra M, Trocóniz I F, Fagiolino P. Enteric reabsorption processes and their impact on drug pharmacokinetics [J]. Sci Rep, 2021, 11: 5794.

[21] 曲敬蓉, 王玉龙, 王波, 等. 网络药理学及体内外实验探讨补骨脂素治疗绝经后骨质疏松症的作用机制 [J]. 现代药物与临床, 2025, 40(10): 2445-2455.
Qu J R, Wang Y L, Wang B, et al. Mechanism of psoralen in treatment of postmenopausal osteoporosis based on network pharmacology combined with *in vivo* and *in vitro* experiments [J]. Drugs Clin, 2025, 40(10): 2445-2455.

[22] Zhao H, Wang Q, Hu L Q, et al. Dynamic alteration of the gut microbiota associated with obesity and intestinal inflammation in ovariectomy C57BL/6 mice [J]. Int J Endocrinol, 2022, 2022(1): 6600158.

[23] He J Q, Xu S B, Zhang B Z, et al. Gut microbiota and metabolite alterations associated with reduced bone mineral density or bone metabolic indexes in postmenopausal osteoporosis [J]. Aging, 2020, 12(9): 8583-8604.

[24] Zhou Q H, Zhu Y D, Zhang F, et al. Interactions of drug-metabolizing enzymes with the Chinese herb *Psoraleae Fructus* [J]. Chin J Nat Med, 2019, 17(11): 858-870.

[25] Li X Q, Xing H, Qin Z F, et al. Potential metabolism determinants and drug-drug interactions of a natural flavanone bavachinin [J]. RSC Adv, 2020, 10(58): 35141-35152.

[26] 李想, 王剑, 岑利民, 等. 异补骨脂素影响骨代谢研究进展及其药物安全性 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2021, 27(11): 1637-1640.
Li X, Wang J, Cen L M, et al. Research progress of the effect of isopsoralen on bone metabolism and the drug safety [J]. Chin J Osteoporos, 2021, 27(11): 1637-1640.

[27] 张盼阳, 王昭昕, 袁晓美, 等. 补骨脂酚对去势导致雄性小鼠骨质疏松的治疗 [J]. 实验动物科学, 2019,

36(3): 1-5.
Zhang P Y, Wang Z X, Yuan X M, et al. The therapeutic effect of bakuchiol on osteoporosis in male mice [J]. Lab Anim Sci, 2019, 36(3): 1-5.

[28] 陈露华, 唐宏宇. 补骨脂素对绝经后大鼠骨质疏松及 PI3K/Akt/mTOR 信号通路的影响 [J]. 中国药房, 2021, 32(6): 697-701.
Chen L H, Tang H Y. Effect of psoralen on osteoporosis in postmenopausal rats and PI3K/Akt/m TOR signaling pathway [J]. China Pharm, 2021, 32(6): 697-701.

[29] 冯科冉, 吴娅丽, 李伟霞, 等. 补骨脂肝毒性及其减毒方法的研究进展 [J]. 中华中医药学刊, 2024, 42(7): 162-165.
Feng K R, Wu Y L, Li W X, et al. Research progress on hepatotoxicity of Buguzhi (*psoraleae fructus*) and its attenuation methods [J]. Chin Arch Tradit Chin Med, 2024, 42(7): 162-165.

[30] 彭敏, 罗美美, 张慰, 等. 基于代谢组学研究补骨脂提取物致氨基酸代谢紊乱造成大鼠肝损伤 [J]. 药物评价研究, 2026, 49(5): 1485-1496.
Peng M, Luo M M, Zhang W, et al. Study on mechanism of amino acid metabolism disorder and liver injury caused by *Psoralea corylifolia* extract based on metabolomics [J]. Drug Eval Res, 2026, 49(5): 1485-1496.

[责任编辑　孙英杰]