

紫辛鼻鼈颗粒在大鼠体内的药动学研究

康 雨, 谢 燕, 黄丽姣, 胡军华, 章晨峰, 林 夏*, 王振中*

中药制药过程控制与智能制造技术全国重点实验室, 江苏康缘药业股份有限公司, 江苏 连云港 222001

摘要: 目的 探究紫辛鼻鼈颗粒主要入血成分木兰花碱、水合氧化前胡素、木兰脂素、五味子醇甲在大鼠体内的药动学特征。方法 采用 UPLC-MS/MS 技术, 测定 SD 大鼠单次 ig 给予紫辛鼻鼈颗粒 2.52、5.04、10.08 g·kg⁻¹, 以及多次 ig 给予 5.04 g·kg⁻¹ 后, 上述 4 个成分在不同时间点的血药浓度; 利用 DAS3.2.8 软件计算药动学参数, 分析其药动学行为。结果 建立的 UPLC-MS/MS 分析方法可同时测定大鼠血浆中 4 种指标成分, 该方法专属性、准确度、精密度、提取回收率、基质效应和稳定性结果均符合生物样本定量分析要求。大鼠单次给药后, 水合氧化前胡素、木兰脂素和五味子醇甲的药时曲线下面积 (AUC_{0~t}) 与给药剂量呈良好的线性关系 ($R^2 > 0.9$); 与单次给药相比, 多次给药后 4 个成分的药动学行为基本一致, AUC_{0~t} 和半衰期 ($t_{1/2}$) 均无显著性差异。结论 大鼠单次 ig 紫辛鼻鼈颗粒后, 水合氧化前胡素、木兰脂素和五味子醇甲在体内呈线性动力学特征, 木兰花碱则表现为非线性动力学过程; 多次给药后各成分在体内无蓄积现象。

关键词: 紫辛鼻鼈颗粒; 药动学; 木兰花碱; 水合氧化前胡素; 木兰脂素; 五味子醇甲

中图分类号: R969.1 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2025) 08- 2224 - 09

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2025.08.016

Pharmacokinetic study of Zixin Biqu Granules in rats

KANG Yu, XIE Yan, HUANG Lijiao, HU Junhua, ZHANG Chenfeng, LIN Xia, WANG Zhenzhong

State Key Laboratory on Technologies for Chinese Medicine Pharmaceutical Process Control and Intelligent Manufacture, Jiangsu Kanion Pharmaceutical Co., Ltd., Lianyungang 222001, China

Abstract: Objective To investigate the pharmacokinetic characteristics of the main blood components of Zixin Biqu Granules, namely magnoflorine, hydrated oxypeucedanin, magnolin, and schisandrin, in rats. **Methods** UPLC-MS/MS technology was used to determine the blood concentrations of the four components at different time points after single oral administration of 2.52, 5.04, and 10.08 g·kg⁻¹ and multiple oral administration of 5.04 g·kg⁻¹ of the granules to SD rats. The pharmacokinetic parameters were calculated using DAS3.2.8 software, and their pharmacokinetic behaviors were analyzed. **Results** The established UPLC-MS/MS analytical method could simultaneously determine the four indicator components in plasma. The specificity, accuracy, precision, extraction recovery, matrix effect, and stability results of the method all met the requirements for quantitative analysis of biological samples. After single administration to rats, the area under the plasma concentration-time curve (AUC_{0~t}) of hydrated oxypeucedanin, magnolin, and schisandrin showed a good linear relationship with the dose ($R^2 > 0.9$). Compared with single administration, the pharmacokinetic behaviors of the four components after multiple administrations were basically the same, and there were no significant differences in AUC_{0~t} and half-life ($t_{1/2}$). **Conclusion** After single oral administration of Zixin Biqu Granules to rats, hydrated oxypeucedanin, magnolin, and schisandrin showed linear pharmacokinetic characteristics *in vivo*, while magnoflorine exhibited nonlinear pharmacokinetic processes. There was no accumulation of the components *in vivo* after multiple administrations.

Key words: Zixin Biqu Granules; pharmacokinetics; magnoflorine; hydrated oxypeucedanin; magnolin; schisandrin

过敏性鼻炎 (AR) 是易感个体接触变应原后, 表现具有突发、阵发、季节性发作的特点, 且全球由免疫球蛋白 E 介导的鼻黏膜慢性炎症^[1], 其临床发病率呈逐年上升趋势。紫辛鼻鼈颗粒是根据国医

收稿日期: 2025-04-01

基金项目: 国家工信部重点创新中药/新型天然药物项目 (2440STCZB2614)

作者简介: 康 雨 (1998—), 女, 硕士研究生, 从事中药新药研发与应用研究。E-mail: 1799547166@qq.com

*通信作者: 林 夏 (1985—), 女, 高级工程师, 副主任中药师, 从事中药质量标准研究。E-mail: linxia297125856@163.com

王振中 (1968—), 男, 研究员, 硕士生导师, 从事中药新药研发与应用研究。E-mail: kyywzz@163.com

大师晁恩祥教授的 60 年治疗 AR 的临床实践和总结研制开发的中药制剂。由辛夷、紫苏叶、荆芥、白芷、炒苍耳子、牛蒡子、五味子、太子参、甘草 9 味药组成，方中辛夷、紫苏叶共为君药，具有疏风宣肺、通利鼻窍的功效；荆芥疏风宣肺，白芷散风通窍，治疗鼻不通，炒苍耳子温和疏达散风，牛蒡子通窍利咽，四者为臣药；五味子宣肺生津，具敛肺之功，太子参补肺生津，防护固卫，二药共为佐药；甘草为使药。能抗过敏、抗炎、提高免疫功能，可用于鼻鼽证属风邪犯肺，证见鼻塞、鼻痒、喷嚏、流涕者或 AR 见上述症候者^[2]。

课题组前期研究^[3]发现该制剂主要含有黄酮类、有机酸类、木脂素类、香豆素类、氨基酸类、生物碱类等成分，对其入血成分进行研究，其中木兰花碱、水合氧化前胡素、木兰脂素、五味子醇甲 4 种成分含量较高。袁安蕾等^[2]通过网络药理学研究紫辛鼻鼽颗粒治疗 AR 的作用机制，发现其主要通过抗炎、调节免疫等作用发挥疗效。文献报道^[4-6]木兰脂素具有良好的抗炎、抗 AR、调节免疫的作用；木兰花碱作为辛夷中主要生物碱具有良好的抗炎、抗氧化、免疫调节、降糖等活性^[7-8]；水合氧化前胡素能通过抑制炎症细胞因子基因的表达，减轻过敏性炎症^[9]；五味子醇甲具有抗氧化、抗炎等作用，能减少氧化应激和气道炎症，治疗过敏性哮喘^[10-12]。上述 4 种成分可能是紫辛鼻鼽颗粒治疗 AR 的潜在药效物质，但目前缺乏上述 4 种成分同时在大鼠体内的药动学研究。

药物经口服后吸收入血的成分及其代谢产物可能是发挥药效的成分，这些成分的体内暴露量及其药动学规律是中药有效性表达的物质基础和客观依据^[13]。通过研究其在体内代谢规律，可以解决药物临床有效性和安全性问题。本实验在前期研究的基础上，建立能快速、灵敏分析大鼠血浆中木兰花碱、水合氧化前胡素、木兰脂素、五味子醇甲的 UPLC-QQQ-MS/MS 分析方法，实现大鼠血浆中 4 种成分的快速、灵敏检测，并阐明其体内药动学特征，为紫辛鼻鼽颗粒的临床合理应用及安全性评价提供科学依据。

1 材料

1.1 仪器

ExionLC 高效液相色谱仪、AB5500 质谱仪，美国 AB 公司；Mettler Toledo XP6 型电子分析天平、AL204 型万分之一电子分析天平，瑞士梅特勒公司；

3-18KS 型低温低速台式离心机，德国 SIGMA 公司；VORTEX Genius 3 型涡旋混匀器，德国 IKA 集团；FORMA 900 型超低温冰箱，美国赛默飞世尔科技公司；Milli-Q Academic 型纯水仪，美国密理博公司。

1.2 药品与试剂

紫辛鼻鼽颗粒（江苏康缘药业股份有限公司，批号 220103，木兰花碱 $0.631 \text{ mg} \cdot \text{g}^{-1}$ 、水合氧化前胡素 $0.231 \text{ mg} \cdot \text{g}^{-1}$ 、木兰脂素 $0.225 \text{ mg} \cdot \text{g}^{-1}$ 、五味子醇甲 $0.311 \text{ mg} \cdot \text{g}^{-1}$ ）；对照品木兰花碱（批号 PRF23032002，质量分数 98%）购自成都普瑞法科技开发有限公司；水合氧化前胡素（批号 112082-202101，质量分数 99.8%）、木兰脂素（批号 110882-201909，质量分数 98.4%）、五味子醇甲（批号 110857-201815，质量分数 98.1%）、卡马西平（批号 100142-202207，质量分数 99.9%）均购自中国食品药品检定研究院；色谱乙腈（德国默克公司）；色谱甲醇（北京迈瑞达科技有限公司）；色谱甲酸（美国赛默飞世尔科技有限公司）。

1.3 动物

SPF 级 SD 大鼠，雌雄各半，体质量 $200 \sim 220 \text{ g}$ ，购自斯贝福（苏州）生物技术有限公司，生产许可证号 SCXK（苏）2022-0006，饲养于江苏康缘药业股份有限公司药理研究中心。在温度 $(25 \pm 2) ^\circ\text{C}$ 、相对湿度 $(50 \pm 10) \%$ 、光照/黑暗（12 h/12 h）条件下饲养，自由饮食、饮水。本实验的动物饲养和实验操作均严格遵循江苏康缘药业股份有限公司实验动物伦理委员会的规章和制度，伦理委员会批号 2023101701。

2 方法与结果

2.1 色谱条件

采用 Agilent SB-C₁₈ 色谱柱（ $100 \text{ mm} \times 2.1 \text{ mm}$ ， $1.8 \mu\text{m}$ ）；柱温 $40 ^\circ\text{C}$ ；体积流量 $0.3 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ ；以 0.2% 甲酸水溶液（A）-乙腈（B）为流动相，梯度洗脱 $0 \sim 0.5 \text{ min}$ ，5% B； $0.5 \sim 1.5 \text{ min}$ ，5%~30% B； $1.5 \sim 5.0 \text{ min}$ ，30%~80% B； $5 \sim 7 \text{ min}$ ，80%~95% B； $7.0 \sim 7.5 \text{ min}$ ，95%~5% B； $7.5 \sim 8.0 \text{ min}$ ，5% B；进样量 $2 \mu\text{L}$ 。

2.2 质谱条件

采用 ESI 离子源，多反应检测（MRM），正离子模式扫描；离子源参数为碰撞气模式（CAD）：Medium；气帘气（CUR）：241 kPa；离子化电压（IS）：5 000 V；温度（TEM）：500 $^\circ\text{C}$ ；雾化气（GS1）：345 kPa；辅助气（GS2）：414 kPa。4 个待测成分及内标的质谱参数如表 1 所示。

表 1 4 个成分及内标的质谱参数

Table 1 Mass parameters of four components and internal standard

成分	母离子 m/z	子离子 m/z	去簇电压/V	碰撞能量/V
木兰花碱	342.3	265.1	72.5	29.5
水合氧化前胡素	305.2	203.1	161.9	29.1
木兰脂素	417.4	151.2	74.9	41.4
五味子醇甲	433.3	415.3	73.5	16.2
卡马西平 (内标)	237.0	193.6	150.0	27.0

2.3 对照品及内标品溶液的制备

2.3.1 对照品储备液的制备 分别取木兰花碱、水合氧化前胡素、木兰脂素、五味子醇甲对照品适量,精密称定,加甲醇溶解,制成质量浓度分别为 210、500、500、500 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的对照品储备液, $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 保存备用。

2.3.2 混合对照品溶液的制备 分别吸取木兰花碱、水合氧化前胡素、木兰脂素、五味子醇甲对照品储备液适量,用甲醇稀释成混合对照品溶液(各成分质量浓度:木兰花碱 4 200.0、2 100.0、1 050.0、525.0、262.5、131.3、65.6、32.8 $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$,水合氧化前胡素 12 000.0、6 000.0、3 000.0、1 500.0、750.0、375.0、187.5、93.8 $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$,木兰脂素 8 000.0、4 000.0、2 000.0、1 000.0、500.0、250.0、125.0、62.5 $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$,五味子醇甲 6 500.0、3 250.0、1 625.0、812.5、406.3、203.1、101.6、50.8 $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$)。

2.3.3 内标溶液的制备 取卡马西平对照品适量,精密称定,置于 50 mL 棕色量瓶中,加甲醇溶解定容至刻度,制成质量浓度为 100 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的内标储备液。 $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ 储存,临用前精密吸取卡马西平储备液适量,用乙腈稀释至 20 $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。

2.4 给药与血浆样品采集

紫辛鼻鼈颗粒临床用量为每日 14 g,经体表面积法以 70 kg 成人标准换算后,大鼠等效剂量确定为 1.26 $\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 。基于预试验结果,最终选取 2.52、5.04、10.08 $\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 3 个给药剂量,分别对应临床等效剂量的 2、4、8 倍。将紫辛鼻鼈颗粒研成粉末,加入蒸馏水,溶解混匀,分别配制成质量浓度为 0.252、0.504、1.008 $\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的样品溶液。SPF 级 SD 大鼠 40 只,随机分为 4 组,每组 10 只,雌雄各半,实验前 12 h 禁食不禁水。其中 3 组大鼠分别按低、中、高剂量 (2.52、5.04、10.08 $\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$) ig 给予紫辛鼻鼈颗粒溶液,分别于给药前及给药后 0.083、0.167、0.330、0.500、0.750、1.000、2.000、4.000、

6.000、8.000、10.000、24.000、30.000、48.000 h 从眼眶采血,取约 300 μL 血液于 1.5 mL 肝素钠处理过的离心管,所得血液于 $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下 8 000 $\text{r}\cdot\text{min}^{-1}$ 离心 10 min,取上清液得到血浆样品, $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 保存备用。第 4 组大鼠连续 ig 给予紫辛鼻鼈颗粒溶液 ($5.04\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$) 7 d,于第 7 天按上述相同时间点采集血浆样品。

2.5 血浆样品的处理

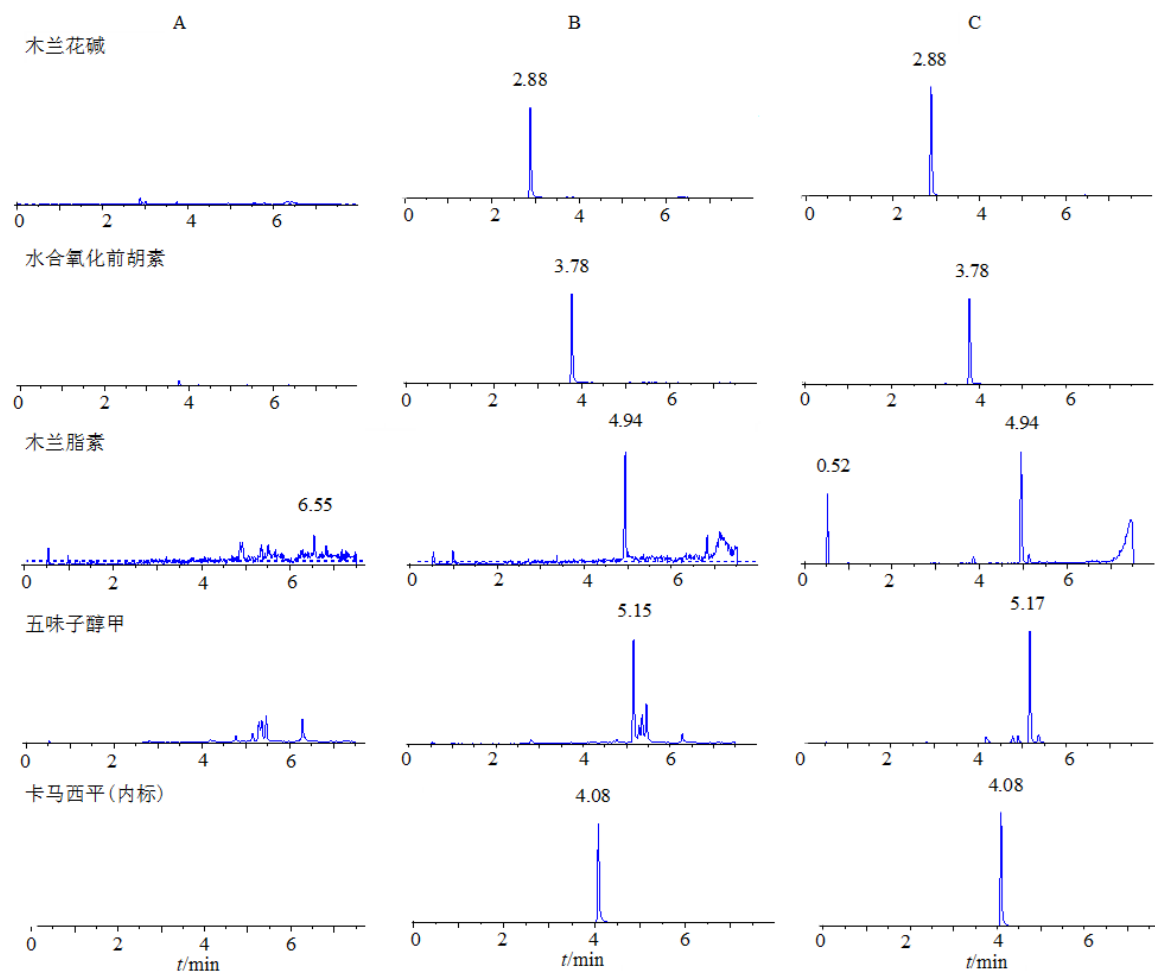
精密吸取 100 μL 血浆样品置于 1.5 mL 离心管,加入 400 μL 乙腈溶液(含 20 $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的卡马西平),涡旋 3 min,于 $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下 15 000 $\text{r}\cdot\text{min}^{-1}$ 离心 10 min,取上清进样分析。

2.6 方法学验证

2.6.1 专属性考察 取大鼠空白血浆、空白血浆+混合对照品溶液(木兰花碱、水和氧化前胡素、木兰脂素、五味子醇甲的质量浓度分别为 3.28、9.38、6.25、5.08 $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$)、给药 0.167 h 后的含药血浆适量,按照“2.5”项下方法处理,在“2.1”“2.2”条件下进样测定。结果显示(图 1),在该分析条件下,血浆样品中 4 个成分及内标的分离效果、峰形良好,大鼠血浆样品中的内源性物质无干扰,表明该分析方法满足专属性要求。

2.6.2 线性关系考察 取大鼠空白血浆 90 μL ,分别加入“2.3.2”项下的混合对照品溶液 10 μL ,制成不同浓度的含药血浆样品,按“2.5”项下方法处理。以各成分质量浓度为横坐标,各成分峰面积与内标化合物峰面积比值为纵坐标,运用加权最小二乘法,权重系数为 $1/\chi^2$ 进行线性回归,得到各个待测物的线性回归方程,最低定量下限的信噪比 (S/N) 不小于 10。4 个待测成分的线性范围、回归方程、定量限、相关系数 (r) 见表 2。

2.6.3 精密度和准确度考察 取大鼠空白血浆 90 μL ,加入定量下限、低、中、高质量浓度的混合对照品溶液 10 μL ,按“2.5”项下方法处理,配制成



A-空白血浆样品; B-加入混合对照品溶液的血浆样品; C-给药 0.167 h 后的血浆样品。

A-blank plasma; B-plasma with mixed standards; C-plasma after 0.167 h of administration.

图 1 大鼠血浆中 4 个成分及内标 MRM 色谱图

Fig. 1 MRM chromatograms of four components and internal standard in rat plasma

表 2 大鼠血浆中 4 种成分的线性范围和定量限

Table 2 Linear ranges and quantification limits of four components in plasma of rats

化合物	回归方程	<i>r</i>	线性范围/(ng·mL ⁻¹)	定量限/(ng·mL ⁻¹)
木兰花碱	$Y=0.0118X+0.00324$	0.9988	3.28~420.00	3.28
水合氧化前胡素	$Y=0.013X+0.0113$	0.9970	9.38~1200.00	9.38
木兰脂素	$Y=0.000537X+0.000502$	0.9975	6.25~800.00	6.25
五味子醇甲	$Y=0.0172X+0.0209$	0.9969	5.08~650.00	5.08

木兰花碱、水合氧化前胡素、木兰脂素、五味子醇甲的定量下限 (3.28、9.38、6.25、5.08 ng·mL⁻¹)，低质量浓度 (6.56、18.75、12.5、10.16 ng·mL⁻¹)，中质量浓度 (52.5、150、100、81.25 ng·mL⁻¹)，高质量浓度 (315、900、600、487.5 ng·mL⁻¹) 的质控样本溶液，每个质量浓度平行制备 6 份，连续测定 3 批 (分 3 d 进行)，根据每批随行标准曲线，计算质控样本中待测物的质量浓度，考察批

内和批间的精密度与准确度。精密度和准确度考察结果见表 3，4 个成分的批内和批间精密度 RSD 均小于 15%，准确度均在 85%~115%，表明该检测方法在大鼠血浆中的准确度和精密度良好，符合生物样本定量分析要求。

2.6.4 提取回收率和基质效应考察 取空白血浆 90 μL，加入低、中、高质量浓度的混合对照品溶液 10 μL，平行制备 6 份，按“2.5”项下方法处

表 3 大鼠血浆中 4 种成分的精密度和准确度

Table 3 Precision and accuracy of four components in plasma of rats

成分	质量浓度/ (ng·mL ⁻¹)	日内精密度(n=6)			日间精密度(n=18)		
		实测质量浓度/ (ng·mL ⁻¹)	RSD/%	准确度/%	实测浓度质量度/ (ng·mL ⁻¹)	RSD/%	准确度/%
木兰花碱	3.28	3.05±0.14	4.6	93.1	3.05±0.21	6.9	93.1
	6.56	6.18±0.47	7.6	94.4	6.26±0.47	7.5	95.5
	52.50	51.91±1.84	3.5	98.9	52.09±1.90	3.6	99.2
	315.00	318.66±15.01	4.7	101.2	313.04±13.30	4.2	99.4
水合氧化前胡素	9.38	9.24±0.25	2.7	98.5	9.26±0.63	6.8	98.8
	18.75	17.73±0.50	2.8	94.5	18.96±1.16	6.1	101.1
	150.00	147.24±5.08	3.5	98.2	154.43±12.17	7.9	103.0
	900.00	815.00±32.09	3.9	90.6	837.44±44.64	5.3	93.0
木兰脂素	6.25	6.72±0.50	7.4	107.5	6.63±0.48	7.2	106.2
	12.50	12.07±0.96	8.0	96.5	12.61±1.10	8.7	100.9
	100.00	92.04±4.48	4.9	92.0	97.70±9.50	9.7	97.7
	600.00	617.13±28.32	4.6	102.9	632.00±29.73	4.7	105.3
五味子醇甲	5.08	4.80±0.10	2.1	94.5	4.82±0.25	5.2	94.5
	10.16	9.65±0.39	4.0	95.0	10.35±0.72	7.0	101.9
	81.25	78.83±5.04	6.4	97.0	83.83±7.25	8.6	103.2
	487.50	455.72±31.54	6.9	93.5	461.24±21.41	4.6	94.6

理, 取上清液, 按“2.1”“2.2”项下条件进样分析, 测定各成分峰面积, 记为 A; 取空白血浆 90 μ L, 按“2.5”项下方法处理后, 取上清液分别加入低、中、高质量浓度的混合对照品溶液, 涡旋混匀, 平行制备 6 份, 按“2.1”“2.2”项下条件进样分析, 测定各成分峰面积, 记为 B; 取 90 μ L 纯化水加入低、中、高质量浓度的混合对照品溶液 10 μ L, 再加入 400 μ L 含 20 ng·mL⁻¹ 内标的乙腈溶液, 涡旋混匀, 按“2.1”“2.2”项下条件进样分析, 测定各成分峰面积, 记为 C。计算提取回收率(A/B)和基质效应(A/C)。4 个成分的提取回收率和基质效应的考察结果见表 4, 可见各种成分的提取回收率较高且稳定, 并且血浆样品对待测成分没有明显的基质干扰。

2.6.5 稳定性 取大鼠空白血浆 90 μ L, 分别加入不同质量浓度混合对照品溶液, 制成低、高质量浓度的含药血浆样本, 按“2.5”项下方法处理, 按“2.1”“2.2”项下方法进样分析, 考察不同储存条件下(室温放置 1 h、-80 $^{\circ}$ C 3 次冻融循环、-80 $^{\circ}$ C 存放 40 d、4 $^{\circ}$ C 自动进样器中放置 24 h)样品的稳定性, 结果如表 5 所示, 可见血浆样品在上述条件下稳定性良好。

表 4 提取回收率和基质效应结果 ($\bar{x} \pm s$, n=6)

Table 4 Results of recovery and matrix effect ($\bar{x} \pm s$, n=6)

成分	质量浓度/ (ng·mL ⁻¹)	提取回收率/%	基质效应/%
木兰花碱	6.56	91.8±3.3	105.5±8.4
	52.50	93.1±4.2	94.3±8.8
	315.00	96.7±5.8	92.5±4.2
水合氧化前胡素	18.75	102.0±8.9	89.5±7.7
	150.00	97.9±4.7	98.5±7.2
	900.00	96.6±3.7	101.9±7.4
木兰脂素	12.50	95.9±7.5	98.3±6.9
	100.00	96.1±3.7	100.7±8.3
	600.00	95.3±6.2	96.5±2.1
五味子醇甲	10.16	94.5±7.9	85.6±3.3
	81.25	97.5±4.4	89.5±5.4
	487.50	97.7±6.6	93.9±10.7

2.7 药动学研究

按“2.4”项下方法给药、收集样品, 测定前于室温溶解血浆样品, 涡旋, 按“2.5”项下方法处理, 按“2.1”“2.2”项下条件检测所得数据利用 GraphPad Prism 9.0 绘制血浆中药物浓度-时间曲线, 采用 DAS3.2.8 软件非房室模型计算药动学参数, 实验结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示。运用 Excel 对大鼠单次给药剂

表 5 大鼠血浆中 4 种成分的稳定性 ($\bar{x} \pm s$, $n=6$)Table 5 Stability of four components in plasma of rats ($\bar{x} \pm s$, $n=6$)

成分	质量浓度/ (ng·mL ⁻¹)	室温放置 1 h		4 °C 放置 24 h		-80 °C 冻融 3 次		-80 °C 放置 40 d	
		实测质量浓度/ (ng·mL ⁻¹)	准确 度/%	实测质量浓度/ (ng·mL ⁻¹)	准确 度/%	实测质量浓度/ (ng·mL ⁻¹)	准确 度/%	实测质量浓度/ (ng·mL ⁻¹)	准确 度/%
木兰花碱	6.56	7.34±0.45	111.9	7.49±0.34	114.4	7.32±0.61	111.5	6.60±0.45	100.6
	315.00	300.55±25.76	95.4	313.33±11.66	99.5	305.07±25.44	96.8	292.74±7.31	92.9
水合氧化前 胡素	18.75	20.59±0.87	109.8	20.36±1.84	108.6	20.37±2.86	108.6	17.53±0.45	93.5
	900.00	819.92±26.03	91.1	858.75±21.44	95.4	862.58±42.2	95.8	810.00±34.77	90.0
木兰脂素	12.50	12.98±0.60	103.8	12.86±0.92	102.8	13.94±1.02	111.5	11.13±0.95	89.0
	600.00	599.92±21.44	100.0	614.25±17.61	102.4	638.15±33.17	106.4	605.33±25.79	100.9
五味子醇甲	10.16	10.28±0.56	101.2	9.86±0.56	97.0	10.49±1.47	103.3	10.76±0.40	105.9
	487.50	436.98±12.39	89.6	457.44±16.41	93.8	471.76±18.82	96.8	430.53±20.37	88.3

量与药时曲线下面积 ($AUC_{0\sim t}$)、达峰浓度 (C_{max}) 进行线性回归分析。运用 SPSS 25.0 进行统计学分析, 单次给药与多次给药比较采用 t 检验, $P<0.05$ 表示具有统计学意义。各成分的药时曲线见图 2, 药动学参数见表 6。各成分血药浓度在 0.4~3.2 h 均达到峰值, 各成分均能较快吸收入血, 其中水和氧化前胡素、木兰脂素的体内暴露量相对较高。由于五味子醇甲在大鼠体内存在性别代谢差异, 雄性大鼠体内的血药浓度较低, 大部分在定量下限以下, 因此不进行

药动学参数计算。将大鼠单次给药剂量与 $AUC_{0\sim t}$ 、 C_{max} 进行线性回归分析, 见表 7, 木兰花碱在大鼠体内的血药浓度较低, 且 $AUC_{0\sim t}$ 与给药剂量不呈线性关系; 水合氧化前胡素、木兰脂素在大鼠 $AUC_{0\sim t}$ 与给药剂量呈良好的线性关系 ($R^2>0.9$); 五味子醇甲在雌鼠体内的 $AUC_{0\sim t}$ 、 C_{max} 与给药剂量均呈良好的线性关系。提示单次给药后, 在所选择的剂量范围内, 水合氧化前胡素、木兰脂素、五味子醇甲在大鼠体内呈线性动力学特征, 而木兰花碱呈非线性动力学过程。

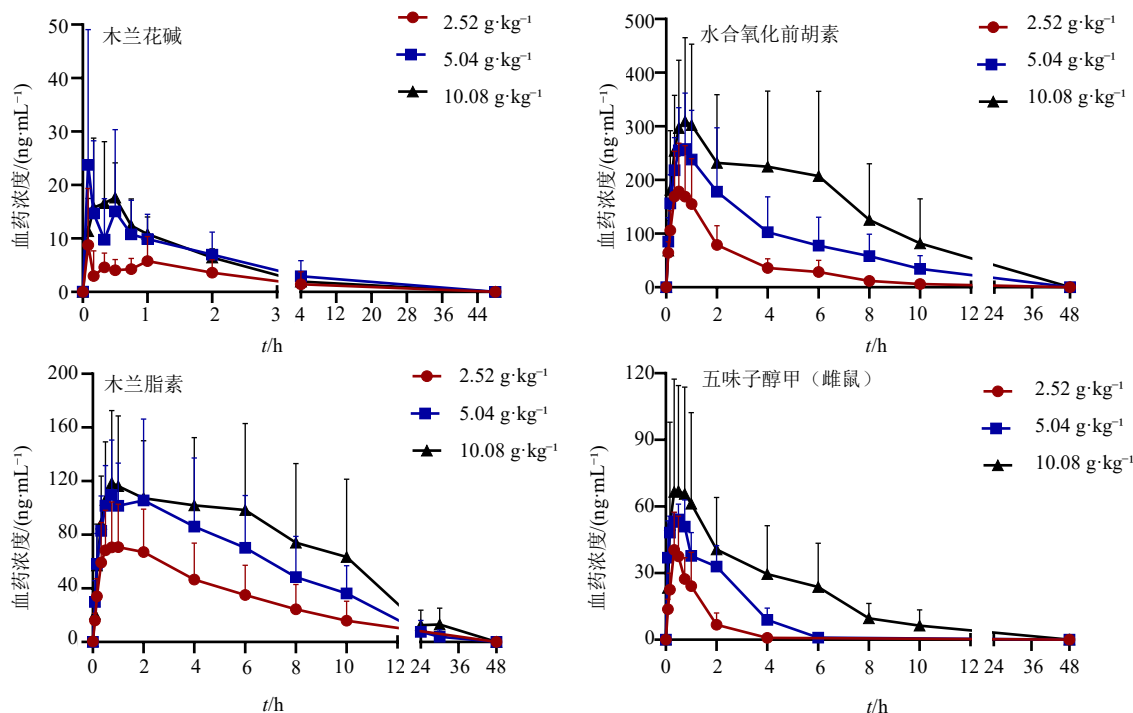
图 2 大鼠单次给药后 4 个成分的血药浓度-时间曲线 ($\bar{x} \pm s$, $n=10$)/($\bar{x} \pm s$, $n=5$)Fig. 2 Blood concentration-time curves of four components after single administration in rats ($\bar{x} \pm s$, $n=10$)/($\bar{x} \pm s$, $n=5$)

表 6 大鼠单次给药后 4 个成分的药动学参数

Table 6 Pharmacokinetic parameters of four components of single administration

成分	剂量/ (g·kg ⁻¹)	t _{max} /h	C _{max} / (ng·mL ⁻¹)	AUC _{0~t} / (h·μg·L ⁻¹)	AUC _{0~∞} / (h·μg·L ⁻¹)	t _{1/2} /h	CL/ (L·h ⁻¹ ·kg ⁻¹)	V/(L·kg ⁻¹)	MRT/h
木兰花碱	2.52	0.4±0.4	12.1±9.3	62±3.6	102±8.5	1.8±2.3	277.8±197.3	179.9±92.5	0.7±0.5
	5.04	0.4±0.4	29.7±24.8	33.9±24.5	39.0±24.4	1.6±0.8	155.0±182.8	244.6±157.3	1.5±0.6
	10.08	0.4±0.2	21.9±9.6	29.2±13.6	33.1±12.4	1.1±0.3	225.1±115.9	336.9±84.7	1.2±0.4
水合氧化前胡素	2.52	0.5±0.2	186.8±95.3	497.9±229.2	525.5±241.6	2.0±0.7	1.4±0.7	3.6±1.1	2.4±0.7
	5.04	0.7±0.5	277.3±97.8	1 272.9±785.5	1 482.8±881.3	4.8±3.0	1.3±1.0	6.4±2.9	4.0±1.4
	10.08	1.5±1.9	344.9±145.4	2 560.5±1 759.4	2 593.3±1 765.6	3.9±2.3	1.4±0.9	8.0±8.1	5.4±1.7
木兰脂素	2.52	1.6±1.3	79.6±33.3	52.7±31.99	55.3±31.36	3.6±1.5	1.5±1.0	6.8±4.4	4.5±1.7
	5.04	1.2±0.7	121.5±48.7	1 041.2±583.3	1 150.0±640.4	5.8±2.5	1.5±1.2	11.5±9.7	6.6±2.4
	10.08	3.2±2.3	133.2±50.0	1 463.1±1 000.5	1 572.4±1 097.4	5.2±2.6	2.4±1.6	14.0±10.6	6.7±2.1
五味子醇	2.52	0.4±0.1	41.7±17.1	47.5±21.5	51.1±25.1	0.5±0.1	1.93±10.9	13.1±5.4	0.9±0.2
甲(雌)	5.04	0.5±0.1	57.7±7.5	130.6±27.5	139.1±30.2	1.2±0.3	11.8±3.2	19.1±4.1	1.5±0.2
	10.08	0.8±0.7	71.9±47.7	305.1±257.0	326.5±253.9	2.9±1.3	16.2±13.9	59.2±46.4	3.2±1.2

表 7 AUC_{0~t}、C_{max} 与给药剂量的关系

Table 7 Results of linear relationship between AUC_{0~t}, C_{max} and dosages

成分	AUC _{0~t}		C _{max}	
	线性关系	R ²	线性关系	R ²
水合氧化前胡素	$Y=1\ 170.6 X-145.9$	0.997 7	$Y=85.911 X+153$	0.927 0
木兰脂素	$Y=524.55 X+316.65$	0.940 4	$Y=28.483 X+73.75$	0.766 2
五味子醇甲	$Y=109.82 X-39.751$	0.999 9	$Y=12.303 X+34.602$	0.950 3

大鼠多次 ig 给予紫辛鼻鼹颗粒后, 4 个化合物的药时曲线见图 3, 将单次给药与多次给药后的药动学参数(表 8)进行比较, 并采用 SPSS 25.0 软件

进行 *t* 检验分析。结果显示, 单次给药和多次给药(给药剂量均为 5.04 g·kg⁻¹)后木兰花碱、水合氧化前胡素、木兰脂素和五味子醇甲的药动学规律基

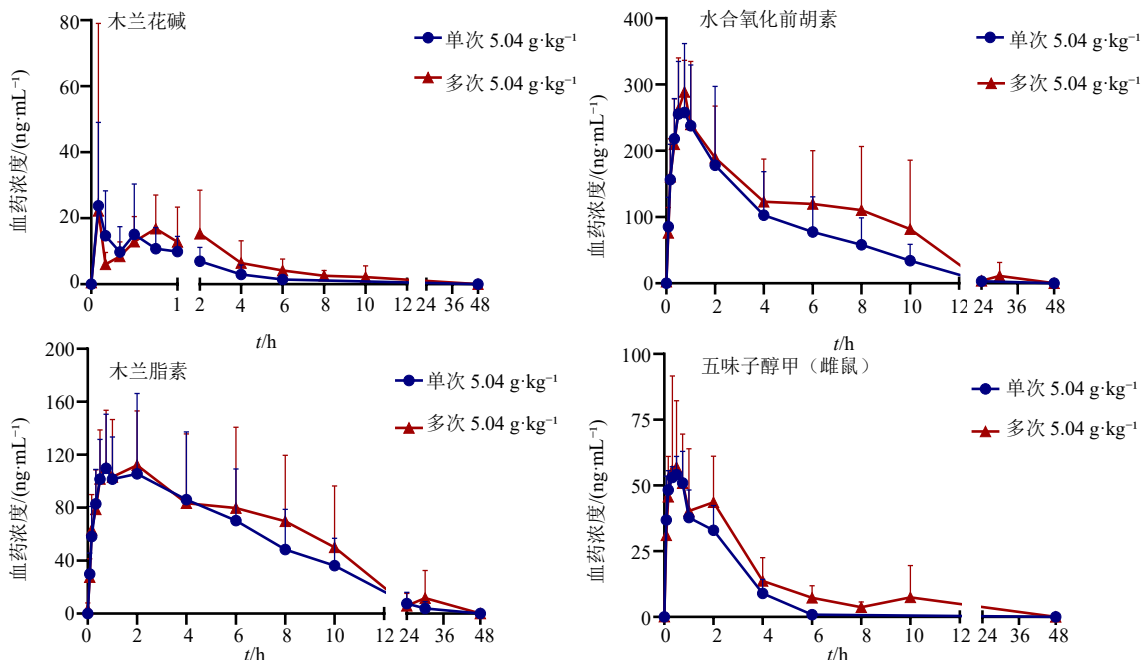


图 3 单次给药与多次给药的血药浓度时间曲线 ($\bar{x} \pm s, n=10$)/($\bar{x} \pm s, n=5$)

Fig. 3 Plasma concentration-time curve of single administration and multiple administration ($\bar{x} \pm s, n=10$)/($\bar{x} \pm s, n=5$)

表 8 单次与多次给药的药动学参数比较

Table 8 Comparison of pharmacokinetic parameters between single administration and multiple administration

参数	单位	木兰花碱		水合氧化前胡素	
		单次	多次	单次	多次
$t_{\max}$	h	0.4±0.4	1.4±0.7	0.7±0.5	1.5±2.3
$C_{\max}$	ng·mL ⁻¹	29.7±24.8	23.2±10.6	277.3±97.8	300.3±53.1
$AUC_{0\sim t}$	h·μg·L ⁻¹	33.9±24.5	61.8±52.5	1 272.9±785.5	1 965.0±1 351.5
$AUC_{0\sim\infty}$	h·μg·L ⁻¹	39.0±24.4	71.6±53.2	1 482.8±881.3	2 004.7±1 368.0
$t_{1/2}$	h	1.6±0.8	2.5±1.5	4.8±3.0	3.0±1.9
CL	L·h ⁻¹ ·kg ⁻¹	155.0±182.8	62.5±32.5	1.3±1.0	0.9±0.5
V	L·kg ⁻¹	244.6±157.3	197.9±122.6	6.4±2.9	3.8±4.6
MRT	h	1.5±0.6	2.4±0.7	4.0±1.4	5.0±1.9

参数	单位	木兰脂素		五味子醇甲（雌）	
		单次	多次	单次	多次
$t_{\max}$	h	1.2±0.7	1.9±1.8	0.5±0.1	1.0±0.9
$C_{\max}$	ng·mL ⁻¹	121.5±48.7	136.5±33.7	57.7±7.5	62.7±27.5
$AUC_{0\sim t}$	h·μg·L ⁻¹	1 041.2±583.3	1 154.9±817.3	130.6±27.5	176.0±46.5
$AUC_{0\sim\infty}$	h·μg·L ⁻¹	1 150.0±640.4	1 250.4±842.3	139.1±30.2	185.8±44.7
$t_{1/2}$	h	5.8±2.5	4.2±2.9	1.2±0.3	1.6±0.4
CL	L·h ⁻¹ ·kg ⁻¹	1.5±1.2	1.5±1.0	11.8±3.2	8.8±2.1
V	L·kg ⁻¹	11.5±9.7	6.7±3.4	19.2±4.1	20.0±6.5
MRT	h	6.6±2.4	5.3±2.5	1.5±0.2	2.2±0.5

本一致, $t_{1/2}$ 、 $AUC_{0\sim t}$ 无显著差异 ($P>0.05$), 停止给药后, 各成分在 48 h 内均降至定量下限以下, 能够迅速消除, 表明 4 个成分多次给药后在体内无蓄积现象。

3 讨论

本课题组前期对紫辛鼻鼬颗粒的体外成分谱进行研究, 在含药血浆中能检测到含量较高的仅 4 个成分, 分别为木兰花碱、木兰脂素、水合氧化前胡素和五味子醇甲。样品前处理方法考察了甲醇蛋白沉淀法、乙腈蛋白沉淀法和醋酸乙酯-正丁醇(1:1)萃取法, 液液萃取法木兰花碱的响应值较低, 乙腈沉淀蛋白和甲醇相比, 响应值较高且提取回收率较稳定, 因此选择乙腈沉淀蛋白作为血浆样品的前处理方法。

药动学结果显示, 大鼠单次 ig 紫辛鼻鼬颗粒后, 4 个成分在血浆中能迅速吸收达峰, 吸收较快, 不同剂量下, 各成分的体内暴露量 (AUC) 从高至低为水合氧化前胡素>木兰脂素>五味子醇甲>木兰花碱, 其中木兰花碱含量最高, 但 $AUC_{0\sim t}$ 较小, 能快速吸收并容易消除, 据报道其口服后生物利用度较低而吸收和消除率高^[14]; 五味子醇甲在雌鼠体内的

$AUC_{0\sim t}$ 、 $C_{\max}$ 与给药剂量均呈良好的线性关系, 但在雄鼠体内血药浓度较低, 可能与参与五味子醇甲代谢酶的性别差异有关, 有研究表明雌性大鼠肝中 CYP450 酶含量比雄性大鼠低 10%~30%, 五味子醇甲在雌鼠肝微粒体中清除速率比雄鼠低得多^[15-17]。比较单次给药与多次给药的药动学结果, 可以看出, 2 者的血药浓度变化规律基本一致, 多次给药后各成分在大鼠体内达峰时间均有增加, 但在整个采样周期内, 各成分的 AUC 及消除半衰期无明显差异 ($P>0.05$), 表明多次给药后 4 个成分在体内无蓄积现象, 提示在所选择的剂量内用药安全。

本实验首次建立了 UPLC-MS/MS 同时测定紫辛鼻鼬颗粒中木兰花碱、水合氧化前胡素、木兰脂素、五味子醇甲在大鼠血浆中的含量分析方法, 并应用于药动学研究, 阐述了上述 4 种成分在大鼠血浆中的药动学特征, 为紫辛鼻鼬颗粒的质量标准提升及临床合理用药方案提供参考依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会鼻科组, 中华

- 医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会鼻科学组、小儿学组, 陈波蓓, 等. 儿童变应性鼻炎诊断和治疗指南 (2022 年, 修订版) [J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2022, 57(4): 392-404.
- Subspecialty Group of Rhinology, Editorial Board of Chinese Journal of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery; Subspecialty Groups of Rhinology, Pediatrics, Society of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, Chinese Medical Association, Chen B B et al. Guideline for diagnosis and treatment of pediatric allergic rhinitis (2022, revision) [J]. Chin J Otorhinolaryngol Head Neck Surg, 2022, 57(4): 392-404.
- [2] 袁安蕾, 明雨, 张欣怡, 等. 基于网络药理学及分子对接技术探讨紫辛鼻鼈颗粒治疗变应性鼻炎的作用机制 [J]. 中国中药杂志, 2022, 47(19): 5344-5352.
- Yuan A L, Ming Y, Zhang X Y, et al. Mechanism of Zixin Biqu Granules in treatment of allergic rhinitis based on network pharmacology and molecular docking technology [J]. China J Chin Mater Med, 2022, 47(19): 5344-5352.
- [3] 康雨, 胡军华, 章晨峰, 等. UPLC-Q-TOF-MS/MS 法分析紫辛鼻鼈颗粒化学成分及入血成分 [J]. 中成药, 2024, 46(4): 1093-1102.
- Kang Y, Hu J H, Zhang C F, et al. Analyses of chemical constituents and constituents absorbed into blood in Zixin Biqu Granules [J]. Chin Tradit Pat Med, 2024, 46(4): 1093-1102.
- [4] 管政, 马小卓, 吕圭源, 等. 辛夷挥发油对变应性鼻炎大鼠 IL-12、IFN- γ 及组胺的影响 [J]. 中药药理与临床, 2011, 27(2): 70-72.
- Guan Z, Ma X Z, Lv G Y, et al. Effects of VOM bp on IL-12, IFN- γ and histamine levels of rats with allergic rhinitis [J]. Pharmacol Clin Chin Mater Med, 2011, 27(2): 70-72.
- [5] 张晓芳, 刘慧娜. 木兰脂素调控 Fyn-STAT5 通路治疗变应性鼻炎 [J]. 河南中医, 2023, 43(6): 864-871.
- Zhang X F, Liu H N. Study on magnolian in the treatment of allergic rhinitis by regulating the Fyn-STAT5 pathway [J]. Henan Tradit Chin Med, 2023, 43(6): 864-871.
- [6] Ma P Y, Che D L, Zhao T T, et al. Magnolin inhibits IgE/Ag-induced allergy *in vivo* and *in vitro* [J]. Int Immunopharmacol, 2019, 76: 105867.
- [7] Xu T, Kuang T T, Du H, et al. Magnoflorine: A review of its pharmacology, pharmacokinetics and toxicity [J]. Pharmacol Res, 2020, 152: 104632.
- [8] Haque M A, Jantan I, Harikrishnan H, et al. Magnoflorine enhances LPS-activated pro-inflammatory responses *via* MyD88-dependent pathways in U937 macrophages [J]. Planta Med, 2018, 84(17): 1255-1264.
- [9] Li D, Wu L. Coumarins from the roots of *Angelica dahurica* cause anti-allergic inflammation [J]. Exp Ther Med, 2017, 14(1): 874-880.
- [10] 白晓蕾, 宋琳, 郑远武, 等. 五味子醇甲药理研究进展 [J]. 实用中医内科杂志, 2021, 35(2): 18-20.
- Bai X L, Song L, Zheng Y W, et al. Research progress on pharmacology of schisandrin A [J]. J Pract Tradit Chin Intern Med, 2021, 35(2): 18-20.
- [11] 孙靖辉, 吕希, 王春梅, 等. 五味子木脂素对哮喘模型小鼠 Th2 相关炎症因子的影响 [J]. 北京大学学报 (自然科学版), 2020, 21(3): 325-328.
- Sun J H, Lü X, Wang C M, et al. Effects of *Schisandra chinensis* lignans on Th2-related inflammatory factors in asthmatic mice [J]. J Beihua Univ Nat Sci, 2020, 21(3): 325-328.
- [12] Lee M Y, Seo C S, Lee N H, et al. Anti-asthmatic effect of schizandrin on OVA-induced airway inflammation in a murine asthma model [J]. Int Immunopharmacol, 2010, 10(11): 1374-1379.
- [13] 刘昌孝, 张铁军. 基于“物质-药代-功效”关联的中药创新研发思路 [J]. 中草药, 2022, 53(1): 1-7.
- Liu C X, Zhang T J. Innovative research and development ideas of traditional Chinese medicine based on correlation of “substance-pharmacokinetics-effects” [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2022, 53(1): 1-7.
- [14] Xue B J, Zhao Y Y, Miao Q, et al. *In vitro* and *in vivo* identification of metabolites of magnoflorine by LC LTQ-Orbitrap MS and its potential pharmacokinetic interaction in *Coptidis Rhizoma* decoction in rat [J]. Biomed Chromatogr, 2015, 29(8): 1235-1248.
- [15] 杨然, 马晓慧, 郭嘉华, 等. 药物代谢酶的特性 [J]. 中国新药杂志, 2016, 25(7): 751-759.
- Yang R, Ma X H, Guo J H, et al. Characteristics of drug metabolic enzymes [J]. Chin J New Drugs, 2016, 25(7): 751-759.
- [16] 杨树, 李燕. 细胞色素 P450 的性别依赖性表达及生长激素对其调控和机制的研究进展 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2013, 27(5): 893-897.
- Yang S, Li Y. Progress in regulation and mechanism of growth hormone in sex-dependent expression of cytochrome P450 [J]. Chin J Pharmacol Toxicol, 2013, 27(5): 893-897.
- [17] Xu M J, Wang G J, Xie H T, et al. Enzyme kinetics of schizandrin metabolism and sex differences in rat liver microsomes [J]. Acta Pharm Sin, 2007, 42(7): 730-734.

[责任编辑 孙英杰]