

## · 药理实验与临床观察 ·

方剂配伍的临床药动学研究 I : 川芎与川芎芍药汤的比较<sup>△</sup>

第四军医大学西京医院(西安 710032) 任平\* 黄熙 张莉 王邴丽

**摘要** 目的:为进一步验证“复方效应成分动力学”假说提供临床药物动力学(PK)研究依据。方法:用已建立的方法<sup>[1]</sup>,研究健康自愿者一次口服川芎汤(1 g/kg)、川芎芍药(1:1)汤(2 g/kg)后血清中阿魏酸(FA)的药动学。结果:两组的血药-时曲线均表现为双峰现象,属开放性一室模型。川芎汤和川芎芍药汤组 FA 的主要药动学参数分别如下:  $K_a$  (L/min) =  $0.2816 \pm 0.1327$  和  $0.1206 \pm 0.0621$ ;  $C_{max}$  (ng/mL) =  $100.0844 \pm 34.6955$  和  $47.5676 \pm 28.2358$ ;  $AUC$  (ng/min · mL) =  $15734.88 \pm 7063.77$  和  $5717.92 \pm 5590.99$ ;  $Cl/F$  (s) (L/min) =  $0.0028 \pm 0.0014$  和  $0.0416 \pm 0.0254$ ;  $V/F(c)$  (ng/mL) =  $0.6108 \pm 0.2800$  和  $2.0415 \pm 1.1063$ 。结论:川芎配伍芍药明显影响川芎在血清中 FA 的吸收、分布和排泄等。

**关键词** 川芎 川芎芍药汤 血药浓度 药动学 配伍

## Studies on the Effect of Drug Combination on the Clinical Pharmacokinetics of Compound Chinese Herbal Prescriptions

### I. A Comparison Between the Pharmacokinetics of Decoctions of *Ligusticum wallichii* (LW) Alone Versus LW in Combination with *Paeonia veitchii* (PV)

Xijing Hospital of Fourth Military Medical University (Xi'an 710032) Ren Ping, Huang Xi, Zhang Li and Wang Lili

**Abstract** To provide further clinical pharmacokinetic evidence in support of the hypothesis "Pharmacokinetic Effect of Compound Herbal Prescriptions." Healthy volunteers were given either a single oral dose (1 g/kg) of LW decoction or a single oral dose (2 g/kg) of LW and PV (1:1) decoction, followed by the determination of serum ferulic acid (FA), one of the active principle in LW, as described in our previously published report<sup>[1]</sup>. Both groups gave serum FA concentration-time curves with two peaks showing their open one-compartment model nature. The main pharmacokinetic parameters of LW and LW + PV decoctions were:  $K_a$  (L/min) =  $0.2816 \pm 0.1327$  and  $0.1206 \pm 0.0621$ ;  $C_{max}$  (ng/mL) =  $100.0844 \pm 34.6955$  and  $47.5676 \pm 28.2358$ ;  $AUC$  (ng/min · mL) =  $15734.88 \pm 7063.77$  and  $5717.92 \pm 5590.99$ ;  $Cl/F$  (s) (L/min) =  $0.0028 \pm 0.0014$  and  $0.0416 \pm 0.0254$ ;  $V/F(c)$  (ng/mL) =  $0.6108 \pm 0.2800$  and  $2.0415 \pm 1.1063$ . The above results indicated that PV could influence the absorption, distribution and elimination of FA when LW was prescribed in combination with PV. This provided an evidence in support of the hypothesis of "Pharmacokinetic Effect of Compound Herbal Prescriptions".

**Key words** *Ligusticum wallichii* Franch. decoction of *Ligusticum wallichii* and *Paeonia veitchii* Lynch blood drug concentration pharmacokinetics drug combination

国内外学者报道了方剂配伍的动物药物动力学特征<sup>[2~4]</sup>,给复方药效成分动力学假说<sup>[5,6]</sup>提供了实验证据,证明方剂的配伍可明显影响彼此在体内化学成分的动力学参数。但是至今未见支持该假说的临床药物动力学(PK)研究报道。本文以川芎单煎汤和川芎芍药汤为工具进行该方面的研究。

#### 1 药物、试剂与方法学

1.1 药物、试剂与分析方法学:阿魏酸(FA)、血清中方剂来源的 FA 的样品预处理方法、标准曲线、回

收率、精密度和最低检测限均同文献<sup>[1]</sup>。

1.2 汤液煎煮方法:川芎和芍药采取分煎合液和合煎两种方法。川芎和芍药单药煎煮方法同文献<sup>[1]</sup>,然后两种药合并。另外,两药合煎液的煎煮方法同上。川芎单煎液的浓度为 0.5 g/mL,川芎芍药汤的分煎合液和合煎液(均为 1:1)的浓度均为 1 g/mL。

1.3 煎液内 FA 含量的测定(测定方法另报):比较测定川芎芍药分煎合液,合煎液内 FA 含量,了解煎煮方法对药液内 FA 含量的影响。

\* Address: Ren Ping, Xijing Hospital of Fourth Military Medical University, Xi'an

<sup>△</sup>国家自然科学基金资助项目(No. 39870932, 30070912),高等学校骨干教师计划(教育部)

1.4 受试对象:健康自愿者6名,4男2女,年龄17~38岁,平均年龄为(28.7±7.1)岁,体重50.0~72.5 kg,血压、心率和脉搏均正常,无心、肝、肾和胃肠道疾患,服药前14 h未饮含酒精类饮料,未吸烟,受试期间正常饮水。

1.5 实验设计:临床PK研究前进行川芎单煎液、川芎芍药分煎合液和川芎芍药合液内FA含量的测定,然后根据含量测定结果,选择上述川芎单煎液和两种川芎芍药合煎液内的一种进行配伍芍药对吸收如血清中FA的临床PK的影响研究。

1.6 统计学方法:采用成对资料t检验方法进行统计学分析。

2 实验结果

2.1 汤剂中FA含量测定结果:见表1。

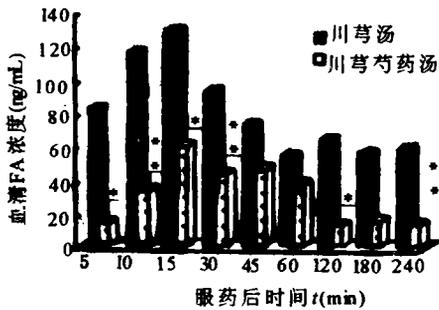
表1 川芎汤、川芎芍药中FA含量的测定(n=3, μg/mL)

汤液类型	FA含量测定			
	1	2	3	$\bar{x} \pm s$
川芎单煎液	288.96	271.58	278.81	279.78 ± 7.13
川芎芍药分煎合液	281.83	279.26	269.38	276.97 ± 6.32 $\Delta$
川芎芍药合煎液	175.40	176.18	180.33	177.30 ± 2.16 $\Delta\Delta$

与川芎单煎液相比:  $\Delta P > 0.05$   $\Delta\Delta P < 0.01$

根据上表测定结果,决定使用川芎芍药分煎合液作为研究制剂。

2.2 药物动力学测定结果:健康人口服川芎单煎液、川芎芍药分煎合液后血清中FA血药时曲线和药动学参数见图1和表2,两组均属于二室开放性模型。



与川芎汤组比较: \*  $P < 0.05$  \*\*  $P < 0.01$

图1 健康人口服川芎汤(1 g/kg)和川芎芍药汤(2 g/kg)后血清FA浓度-时间曲线(n=6)

3 讨论

3.1 表1结果说明川芎芍药合煎时汤剂中FA含量明显少于分煎。这一测定结果及其进行中药制剂在进入体内之前的含量测定,其意义在两方面:一是提示随后进行的方剂PK研究选择分煎;二是如果选择合煎,可以根据合煎后待测成分的变化,与体内相应成分浓度变化进行比较,以有利于方剂生

物药剂学和比较药动学的研究。

表2 健康自愿者一次口服川芎单煎液(1 g/kg)和川芎芍药(1:1)分煎合液后血清中FA中药动学参数(n=6,  $\bar{x} \pm s$ )

参数	川芎汤	川芎芍药汤
A(ng/mL)	107.299 6 ± 48.550 7	130.222 4 ± 90.941 2
Ke(1/min)	0.005 2 ± 0.002 6	0.027 5 ± 0.021 4
Ka(1/min)	0.281 6 ± 0.132 7	0.120 6 ± 0.062 1*
$t_{1/2ka}$ (min)	0.724 4 ± 0.928 9	7.403 8 ± 3.845 2**
$t_{1/2ke}$ (min)	165.782 8 ± 65.071 7	64.861 2 ± 57.539 5*
$T_{peak}$ (min)	12.045 1 ± 5.633 0	23.667 8 ± 9.368 3*
$C_{max}$ (ng/mL)	100.084 4 ± 34.695 5	47.567 6 ± 28.235 8*
AUC(ng/min · mL)	15 734.88 ± 7 063.77	5 717.92 ± 5 590.99*
Cl/F(s)(L/min)	0.002 8 ± 0.001 4	0.041 6 ± 0.025 4**
V/F(c)(ng/mL)	0.610 8 ± 0.280 0	2.041 5 ± 1.106 3*

与川芎汤比: \*  $P < 0.05$  \*\*  $P < 0.01$

3.2 6例健康人口服两种川芎复方后全面出现了血清中FA浓度-时间曲线的双峰(图1)。可能预示着机体存在尚不为人知的对多成分方剂的特殊处置机制。比较肯定的原因是由于川芎复方中FA以外的其他成分使然。因为当口服阿魏酸钠单体时,血中FA并不出现双峰曲线<sup>[7,8]</sup>。

双峰现象的主要机制是由于肠-肝循环(EHC)、肠-肠循环(EEC)和胃-肠循环(GFC)所致。EHC时由于循环药物进入胆汁,随胆汁排入肠道,经肠道菌群水解,随胆汁再吸收入血循环,重吸收药物即形成第二峰。EEC时由于循环血药转运至胃液中浓集,一旦随胃液排入肠腔,因该处的pH接近中性,使大量的药物转变成非离子型,易于跨膜转运又被重吸收而形成第二峰<sup>[9,10]</sup>。本文川芎复方吸收入血中FA双峰曲线机制属于哪一种仍然不清楚,但是有一点比较清楚,FA单独进入体内并在血循环中单独运行时并不出现双峰,而与川芎复方中其他成分伴行时并出现了双峰,至于是哪一种成分促使的并不清楚,但其中之一肯定存在川芎这味药材中。探明其造成双峰的成分具有重要的理论与实践意义。

3.3 PK参数(表2)表明健康人服较大剂量川芎汤后,血清中FA吸收非常迅速( $K_a, t_{1/2ka}$ 和 $T_p$ ),消除缓慢( $K_e, t_{1/2ke}$ 和 $Cl/F_s$ 值)。配伍用赤芍后降低FA的吸收( $K_a, t_{1/2ka}, C_{max}, AUC, P < 0.05 \sim 0.01$ )和加快了FA的消除( $K_e, t_{1/2ke}$ 和 $Cl/F_s$ 值,  $P < 0.05 \sim 0.01$ )。上述方剂配伍对人体(临床)药动学参数的影响的研究工作未见文献报道。为“复方效应成分动力学”假说提供了临床药动学证据。但上述配伍导致的FA参数的变化的临床意义有待于进一步研究。

参考文献

1 黄 熙,任 平,张 莉,等. 中草药,1999,30(3):175

- 2 Huang X, Ren P, Wen A D, *et al.* World Journal of Gastroenterology, 1999, 5 (11):1
- 3 黄 熙, 夏 天, 任 平, 等. 中国中西医结合杂志, 1994, 14 (5):288
- 4 寺泽捷年. 国外医学-中医中药分册, 1988, 10(3):59
- 5 Huang X, Jiang Y P, Wen A D. CJIM, 1995, 1(4):297
- 6 黄 熙, 陈可冀, 任 平, 等. 中国中药杂志, 1997, 22(4):250
- 7 Fujiwara S, Noumi K, Sugimoto I, *et al.* Chem Pharm Bull. 1982, 30(3):973
- 8 Fujiwara S, Hamadea T, Sugimoto I, *et al.* Chem Pharm Bull. 1983, 31(3):1079
- 9 Lennernas H, Regardh C G. Pharm Res. 1993, 10(6):879
- 10 Mummaneni V, Dressman J B. Pharm Res. 1994, 11(11):1599

(2000-05-08 收稿)

## 葡萄籽原花青素抗促癌作用的实验研究<sup>△</sup>

南京中医药大学中药学院(210029) 赵万洲\* 陆 茵\*\* 闫新琦 阮君山 张世玮  
江苏省中医院消化内科 孙志广

**摘 要** 以二甲基苯蒽(DMBA)作为启动剂,以巴豆油作为促癌剂诱发小鼠皮肤乳头状瘤,原花青素(PV2000)能显著性对抗巴豆油对皮肤乳头状瘤形成的促进作用,使小鼠生瘤百分率降低,平均每鼠生瘤个数显著减少,但对DMBA启动阶段的抑制不强。并发现NO与小鼠皮肤乳头状瘤的形成呈正相关,原花青素对巴豆油促癌过程的抑制作用与降低皮肤组织中NO含量有一定关系。此外,原花青素尚能显著性抑制促癌物巴豆油所致的小鼠耳廓肿胀。葡萄籽原花青素小鼠ip给药的LD<sub>50</sub>为144.7 mg/kg,ig给药的LD<sub>50</sub>为3 535 mg/kg。

**关键词** 原花青素 葡萄 乳头状瘤 抗促癌作用

### Inhibitory Effect of Grape Seed Procyanidins on Tumor Promotion

College of Traditional Chinese Materia Medica, Nanjing University of TCM (Nanjing 210029) Zhao Wanzhou, Lu Yin, Yan Xinqi, Ruan Junshan and Zhang Shiwei

Department of Internal Medicine of Digestion, Jiangsu Hospital of TCM Sun Zhiguang

**Abstract** To study the effect of procyanidins obtained from the seed of *Vitis vinifera* L. in preventing tumor initiation and promotion induced by dimethyl benz [ $\alpha$ ] anthracene (DMBA) and croton oil. Two stage mouse skin papilloma was initiated by DMBA and promoted by croton oil, and procyanidin (PV2000) was used to assess its inhibitory effect on the initiation and promotion of the tumor. It was found that PV2000 could obviously decrease the incidence of papilloma during the croton oil promotion stage, but without effect on the DMBA initiation stage. It was found for the first time that nitric oxide (NO) is positively related to the promotion of mice papilloma, and procyanidins were found to be able to decrease the level of NO in the infected skin during croton oil promotion stage, as shown by its inhibitory effect on mice ear edema induced by croton oil. Acute toxicity tests on procyanidins showed that its LD<sub>50</sub>, ig mice was 3 535 mg/kg and ip mice 144.7 mg/kg. Procyanidins from grape seed proved to be safe and worth for further development.

**Key words** procyanidins *Vitis vinifera* L. papilloma inhibitory effect on tumor promotion

原花青素(procyanidins)是植物王国中广泛存在的一大类多酚化合物的总和,是由不同数量的儿茶素或表儿茶素缩合而成。最简单的原花青素是儿茶素或表儿茶素形成的二聚体。按聚合度的大小,通常将二~四聚体称为低聚物(Procyanidlic oligomers),将五聚体以上的称为高聚体(Pro-

cyanidolic polymers)。50年代以来,人们从葡萄果实、叶和其它部位分离、鉴定的成分达100多种。在众多成分之中,人们最感兴趣的是原花青素<sup>[2]</sup>。到目前为止,已从葡萄籽和皮中分离、鉴定了16种原花青素,其中有8个二聚体、4个三聚体、其它为四聚体、五聚体和六聚体。葡萄(籽和皮)作为原花青素的

\* Address: Zhao Wanzhou, College of Chinese Materia Medica, Nanjing University of TCM, Nanjing

赵万洲 男,27岁,博士研究生,原为南京中医药大学中药药理学硕士,现在中国协和医科大学中国医学科学院药物研究所药理学第一研究室攻读博士学位,方向为肿瘤药理学。

\*\*现在江苏省海洋药物研究中心

<sup>△</sup>中国博士后基金资助项目