

• 综 述 •

中药药动学——血药浓度法在方剂配伍合理性研究中的应用进展

李 嬛^{1,2,3}, 王文倩⁴, 郭 辉^{1,2}, 刘 晓^{1,2*}, 蔡 皓^{1,2}, 蔡宝昌^{1,2,3*}

1. 南京中医药大学药学院, 江苏 南京 210046
2. 南京中医药大学 国家教育部中药炮制规范化及标准化工程研究中心, 江苏 南京 210029
3. 南京海昌中药集团, 江苏 南京 210061
4. 天津药物研究院, 天津 300193

摘 要: 近年来, 中药药动学——血药浓度法为方剂配伍合理性研究提供了方法学上的崭新思路。从机体对药物的处置规律, 包括吸收速率、吸收程度、消除速率的改变及正常和模型动物体内的药动学差异 4 个方面阐述了该方法在方剂配伍合理性研究方面的应用进展, 并探讨了在该领域存在的问题和对策, 以及进一步研究的主要方向和思路。

关键词: 中药药动学; 血药浓度法; 方剂; 配伍; 合理性

中图分类号: R285.61 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253 - 2670(2012)11 - 2289 - 06

Advance in application of blood concentration method in pharmacokinetics of Chinese materia medica to studies on rationality of prescription compatibility

LI Huan^{1,2,3}, WANG Wen-qian⁴, GUO Hui^{1,2}, LIU Xiao^{1,2}, CAI Hao^{1,2}, CAI Bao-chang^{1,2,3}

1. College of Pharmacy, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210046, China
2. Engineering Center of State Ministry of Education for Standardization of Chinese Medicine Processing, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210029, China
3. Nanjing Haichang Chinese Medicine Group Corporation, Nanjing 210061, China
4. Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China

Key words: pharmacokinetics of Chinese materia medica; blood concentration method; formula; compatibility; rationality

中药药动学是在中医药理论指导下, 借助于动力学原理和现代分析手段, 研究中药活性成分、有效部位、单味药及复方在体内吸收、分布、代谢、排泄 (ADME) 的动态变化规律及时量-时效关系, 并用数学函数加以定量描述的一门学科^[1]。研究方法主要有血药浓度法、生物效应法等。中药血药浓度法与化学药物的药动学研究原理与方法相似, 都是通过测定中药及复方中一个或几个已知成分在体液中的浓度, 使用相关软件计算各种药动学参数, 拟合药-时曲线, 确定药动学模型, 以此来反映中药及复方中成分的体内行为与规律^[2]。

方剂是中医在辨证论治的基础上, 按照组方原

则, 通过选择合适药物、酌定适当剂量、规定适宜剂型及用法等一系列过程而拟定的治疗处方^[3]。方剂组方配伍合理性的研究是关键问题, 揭示方剂配伍规律是中医药现代化研究的重要组成部分。“方剂配伍合理性”的研究集中在药物间的相互作用。在体外, 方剂的煎制过程可能导致药物之间的相互作用而发生复杂的成分变化^[4]; 在体内, 组方药物成分的吸收、分布、代谢等转运环节也会因为成分之间的相互作用而发生变化。大量研究表明, 仅在体外寻求配伍导致的化学物质结构与量的变化难以深入阐明方剂配伍的原理和合理性。因此, 深入探讨化学成分在体内的经时过程, 定量表达方剂中各种

收稿日期: 2012-07-10

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81073022)

作者简介: 李 嬛 (1986—), 女, 博士研究生, 研究方向为中药药物代谢动力学。Tel: 13505154283 E-mail: lihuan817@126.com

*通讯作者 刘 晓 Tel: (025)86798281 E-mail: liuxiao04_0@163.com

蔡宝昌 Tel: (025)86798281 E-mail: bccai@126.com

化学成分在体内的相互作用与变化显得十分必要。即应用血药浓度法, 提供科学客观的药动学参数, 揭示配伍的合理性, 为方剂配伍的优化和临床应用提供科学依据。

复方配伍的目的在于去除无效物质, 优化组合处方, 增效、减毒, 扩大治疗范围, 适应复杂病情等。目前应用血药浓度法研究配伍合理性的工作主要集中在揭示配伍对吸收速率、吸收程度、消除速率以及正常与模型动物体内药动学差异的影响。本文就血药浓度法在上述各方面研究的应用进展进行归纳和总结。

1 配伍对吸收速率的影响

1.1 吸收速率加快

一些中药制剂需发挥急救作用, 客观要求其有效成分短时间内吸收入血从而发挥疗效, 如用于治疗心绞痛的复方丹参滴丸和复方丹参片。Lai 等^[5]研究发现丹参与冰片配伍后可使丹酚酸 B 的达峰时间由原来的 30 min 缩短到 5 min, 吸收速率明显加快, 并且使得丹酚酸 A、B 的 AUC、 $t_{1/2}$ 和 MRT 增加, 推测其机制可能与冰片抑制了 CYP3A 酶对两种成分的代谢或者抑制了 P-糖蛋白的外排有关。药动学参数的改变充分说明, 在治疗心绞痛方面, 丹参与冰片配伍合理, 使得复方制剂能够更快、更好地发挥疗效, 充分体现了方剂配伍的科学内涵。当归补血汤主治血虚阳浮发热证, 全方含有黄芪、当归两味药。研究发现 ig 给予大鼠当归补血汤后, 血浆中黄芪甲苷的达峰时间与给予单味药相比提前 1 倍, 达峰浓度提高 1 倍, 表明黄芪与当归配伍增强了黄芪中黄芪甲苷在体内的活性, 使黄芪甲苷发挥功效的时间提前, 体现了当归臣药的辅佐之功, 从药动学角度验证了当归补血汤配伍的合理性^[6]。万琳琳等^[7]研究发现 ig 给予大鼠黄连、木香药对提取物后, 与单味药黄连相比, 有效成分盐酸小檗碱达峰时间加快, 最大血药浓度增大。

1.2 吸收速率减慢

毒性中药的治疗窗普遍较窄, 连续服用可能出现肝、肾、血液系统和生殖系统的损害, 需严格控制剂量。然而这些中药中的毒性成分往往亦是有效成分, 方剂配伍后, 在不影响其生物利用度的情况下, 能够延迟其达峰时间, 使毒效成分不在体内产生突释现象, 引发中毒反应, 用药更为安全。如附子与甘草配伍后, 附子中次乌头碱在大鼠体内的吸收程度明显高于单煎液, 但是吸收达峰时间明显迟

于单煎液, 同时其血浆消除率明显低于单煎液。附子与甘草合煎时, 附子双酯型生物碱被大量结合而逐渐沉淀, 但是汤液在温服条件下, 双酯型生物碱的结合成分也同时进入了胃肠道, 推测附子配伍甘草后吸收和消除速率均相对减慢的原因可能是结合成分次乌头碱进入体内后经胃肠道酸碱环境和肠道菌群的作用而缓慢转化成游离态从而被吸收, 实现减毒作用。研究者从药物动力学角度进一步阐释了附子配伍甘草毒解而效不减的作用机制, 为深入阐明“附子之性急, 得甘草而后缓; 附子之性毒, 得甘草而后解”的中医配伍理论提供科学依据^[8]。土的宁和马钱子碱既是中药马钱子中的毒性成分也是有效成分。许妍妍等^[9]按照中药复方配伍的君、臣、佐、使原则, 对痹祺胶囊进行拆方配伍的药动学研究, 结果表明臣药组和佐药组均能显著延长土的宁和马钱子碱的达峰时间, 延缓吸收, 避免过快产生不良作用, 体现了痹祺胶囊复方配伍的科学性。

2 配伍对吸收程度的影响

2.1 吸收程度增加

方剂配伍后使有效成分在体内的吸收程度增加为常见现象, 臣药、使药与君药之间体内和体外的相互作用, 增加了君药有效成分在体内的吸收程度, 提高了有效成分的生物利用度, 使组方达到协同作用的目的。与单味药相比, 给予芍药甘草汤后大鼠血浆中甘草次酸的达峰时间提前, 达峰浓度增加; 芍药苷达峰浓度升高, 相对生物利用度增加; 同时两成分均出现半衰期缩短现象。上述现象表明, 臣药甘草促进了君药芍药中芍药苷的吸收, 提高了其体内浓度, 为复方芍药甘草汤解痉、镇痛、镇静等功效提供了强有力的体内药动学依据。君药芍药加快了臣药甘草中甘草次酸在体内出现的时间, 并增加了其体内的数量, 也为复方芍药甘草汤抗溃疡、解痉、抗炎等功效提供了体内药动学依据, 近而从药动学角度证明了芍药甘草汤配伍的合理性^[10]。黄连丸由黄连和生地黄两味药组成, 主治消渴。原方配伍比列为 1:1, 但临床工作者发现采用黄连与大剂量的生地黄配伍能明显增强黄连丸的降糖功效, 有研究表明黄连的主要有效成分小檗碱具有降糖及改善胰岛素抵抗作用。王晓强等^[11]研究了黄连和生地黄不同比例配伍的水煎剂 ig 给予大鼠后小檗碱的药动学行为, 发现 C_{max} 与 AUC 显著增加, 其中, 黄连与生地黄 1:8 组的达峰时间最快, 生物利用度最高。从而为采用黄连配伍大剂量生地黄能明显增

强黄连丸降糖效应的现象提供了药动学依据,并从一定程度上阐明了千金黄连丸方剂配伍的科学内涵。厚朴三物汤由厚朴、大黄、枳实3味药组成,和厚朴酚为君药厚朴的主要有效成分之一。药动学研究结果显示厚朴三物汤较厚朴组 AUC、 C_{max} 均显著增大, $t_{1/2}$ 、 t_{max} 、CL 均明显下降,表明复方增加了和厚朴酚吸收入血的程度,提高其生物利用度,并减慢清除率,提示该复方中的成分对和厚朴酚有协同增效作用,证明了方剂配伍可明显影响药物化学成分在体内的药动学参数,进而阐明在中医辨证理论指导下的复方配伍原则的科学内涵^[12]。化痰通脉方由丹参、鸡血藤、当归、川芎组成。给予大鼠君药、君药+臣药、全方(含有的相同成分生药量相等)后的血浆样品的药动学参数经非房室模型拟合,在全方组中,有效成分丹参素、丹酚酸 B、原儿茶醛、阿魏酸的 AUC 增加,体内作用时间延长^[13]。Wu 等^[14]对单体成分芍药苷、牡丹皮提取液、双丹汤(均含有等量的芍药苷)ig 给予大鼠后的药动学参数进行了比较,应用 LC-MS 测定芍药苷在血浆中的量。与单体芍药苷组相比,牡丹皮提取液和双丹汤组的 AUC_{0-t} 、 $AUC_{0-\infty}$ 、MRT 显著增加,但牡丹皮提取液组与双丹汤组比较, AUC_{0-t} 、 $AUC_{0-\infty}$ 、MRT、 k_e 和 $t_{1/2}$ 并没有显著性差异,表明芍药苷在体内消除的延迟和生物利用度的增加可能是牡丹皮中成分的相互作用的结果。生脉散由五味子、人参、麦冬组成,煎煮过程可使木脂素类成分的量增加。与五味子素单体和五味子单味药提取液相比,复方配伍使五味子素在体内的 AUC、 t_{max} 显著增加,该结果表明五味子与人参、麦冬的配伍能够更好地发挥生脉散的临床疗效,体现了复方配伍的合理性^[15]。Xiao 等^[16]比较了茯苓提取液和桂枝茯苓胶囊中的去氢茯苓酸、茯苓酸和多孔菌酸 C 在大鼠体内的药动学参数。与桂枝提取液组相比,桂枝茯苓胶囊中3种四环三萜类成分的 AUC 均显著增加,表明桂枝茯苓胶囊能够更好地发挥药效。茵陈蒿与栀子、大黄配伍组成茵陈蒿汤,主治湿热发黄,配伍之后,其中有效成分 6,7-二甲氧香豆素在体内的 AUC 增加, t_{max} 无变化,消除速率减缓^[17]。泻心汤由大黄、黄连、黄芩组成。Yan 等^[18-19]在研究泻心汤体内药动学时发现,与大黄单味药相比,大黄、黄连配伍降低了蒽醌类成分的 C_{max} 和 AUC,但是配伍使大黄中蒽醌类成分的 AUC 增加,表明该方剂中的黄芩增加了大黄有效成分的生物利用度,并减弱了黄

连抑制大黄中蒽醌类成分吸收的作用。

2.2 吸收程度减弱

大多数方剂配伍可以使有效成分的吸收程度增加,亦有一些方剂配伍使得有效成分的吸收程度降低,以达到制约方剂中某些药物的药味偏性的目的。左金丸是吴茱萸与黄连粉末(6:1)制成的丸剂,药动学研究表明,与单味药吴茱萸相比,黄连碱的 t_{max} 增加, AUC 稍有减少。这与《本草备要》中记载黄连苦寒泻火为君,佐以辛热之吴茱萸,既能降逆止呕、制约止痛,又能制约黄连之过于寒凉的理论相符^[20]。Wang 等^[21]比较了龙胆苦苷单体、龙胆草提取液及龙胆泻肝汤 ig 给药后龙胆苦苷在大鼠体内的药动学行为,与龙胆草提取液相比,龙胆泻肝汤中的龙胆苦苷生物利用度较差,其很快达峰并消除,表明龙胆泻肝汤中的成分抑制了龙胆苦苷的吸收。该方药物多为苦寒之性,内服易伤脾胃,龙胆苦苷的生物利用度降低可能是通过配伍降低其苦寒之性所致。

3 配伍对消除速率的影响

3.1 消除速率加快

方剂配伍达到减毒作用的目的也可通过加快毒性成分在体内的消除来实现。小柴胡汤中黄芩苷和汉黄芩苷的半衰期和峰浓度均小于单味药黄芪提取液,说明小柴胡汤中其他成分抑制了这两种成分的吸收,黄芩苷因为其较大的极性而难以吸收入血,多是代谢成黄芩素吸收入血,黄芩素与黄芩的毒性有关,而小柴胡汤中黄芩苷的吸收降低,消除加快,表明小柴胡汤的复方配伍使用药更加安全^[22]。大黄甘草汤与单味大黄比较,大黄酸在大鼠体内的清除速率加快,大黄中的游离蒽醌可直接刺激大肠黏膜进而促进大肠的蠕动,产生泻下作用,由于大黄泻下作用猛烈,常引起腹部疼痛,过量摄入大黄会造成一定程度的肝损伤。甘草与大黄配伍后,吸收入血的游离蒽醌通过甘草酸诱导 CYP3A 酶,加快其代谢,减轻大黄酸对肝脏的损伤作用^[23]。

3.2 消除速率减慢

药物体内消除时间的延长说明方剂配伍能够增加药物的作用时间,起到一定的缓释作用。杨园等^[24]对比分析了大鼠 ig 天麻素、复方天麻颗粒提取物和天麻提取物的药动学参数,复方组天麻素的吸收达峰浓度显著降低, $AUC_{0-\infty}$ 无显著性差异,说明配伍延缓了天麻素的吸收,但对其生物利用度无明显影响; $t_{1/2}$ 相对延长, $MRT_{0-\infty}$ 显著延长,说明复方

配伍后可降低天麻素的消除速率,增加其在体内的作用时间,这可能与复方中五味子抑制了大鼠体内 CYP3A 酶活性,从而减缓天麻素在体内的代谢消除有关。吴艳萍等^[25]研究发现葛根芩连汤全方和单煎黄芩组黄芩苷的峰浓度和半衰期没有统计学差异,CL 值变化表明配伍后黄芩苷代谢减慢,可见配伍能降低黄芩苷的吸收总量以及减慢黄芩苷在体内的清除速率。丹参与补阳还五汤的药动学参数有显著性差异,与丹参提取液组相比,在给予补阳还五汤后丹酚酸 B 在体内的滞留时间延长^[26]。双黄连是传统中药制剂,由黄芩、金银花、连翘组成,Di 等^[27]发现复方配伍延长了黄芩素在体内的消除时间并降低了双黄连中黄芩素的生物利用度。

4 正常与模型动物体内的药动学行为差异

机体在病理状态下会影响其对药物的处置过程,与正常状态下比较,复方中有效成分在病理状态下的体内生物利用度呈现显著性提高趋势。黄连解毒汤由黄连、黄芩、黄柏和栀子组成,为清热解毒代表方。研究发现栀子苷在脑缺血模型动物体内的吸收效果要明显优于正常组大鼠,表明临床应用黄连解毒汤治疗脑缺血疾病的合理性,栀子苷是复方治疗脑缺血“证”的药效物质基础,反映中医理论上的方证对应思想^[28],同时研究中还发现在中脑动脉闭塞组黄连解毒汤中的黄芩苷吸收程度显著高于假手术组,吸收速率显著加快。在阻断中脑动脉后,因为氧化作用,机体在病理状态下需要更多的黄芩苷,药动学参数的显著性差异充分体现了“方证对应论”^[29]。当归芍药散中芍药苷的吸收程度明显增加,与正常组相比,血管痴呆模型组的芍药苷的 C_{\max} 、AUC、MRT 均显著增加,药动学参数的改变与“方证对应论”相符^[30]。黄芩苷和汉黄芩苷在糖尿病大鼠的体内过程发生了明显的改变,与正常组比较,模型组的 C_{\max} 、AUC 明显增加,黄芩苷在糖尿病大鼠中的 $t_{1/2}$ 显著延长^[31]。葛根芩连汤方中各药均有不同程度的降糖和改善糖尿病慢性并发症的药理作用,ig 给予葛根芩连汤后,正常大鼠和糖尿病大鼠体内小檗碱的药动学差异明显,糖尿病组的小檗碱 C_{\max} 和 AUC 比正常组分别提高了 1.3 和 1.5 倍,表明小檗碱在疾病大鼠体内的生物利用度大大增加,有利于其在体内达到治疗浓度和发挥作用,也提示临床上给予糖尿病患者药物时,应注意适当调整剂量,以最大程度地提高药物治疗效果并减少不良反应^[32]。

5 存在问题及对策

目前虽然应用中药药动学——血药浓度法对方剂配伍合理性方面的研究已经广泛开展,但是其展现的药动学参数改变的内在机制仍有待进一步探讨。同时,对于指标性成分的选择,多数研究者只选择了一种有效成分进行体内药动学的研究,而方剂是多成分、多靶点发挥作用,只选择单一成分进行研究并不能完全代表整个复方;并且生物样品的检测手段仍然以高效液相色谱法居多,普遍存在分析时间长、灵敏度低的缺点。

因此,在今后的研究过程中,应当从注重配伍对药动学改变的内在机制入手,应用体内酶代谢,如药物之间的相互作用对 CYP3 酶及其亚型的影响或 P-糖蛋白的竞争作用以及分子生物学角度进行深入研究。中药所含化学成分组成复杂,除待测成分外,其他进入体内的化学成分以及生物样品中含有的内源性物质都可能干扰测定^[33]。同时中药生物样品量一般较少,且变化幅度大,不易重新获得。近年来,随着现代分离和检测技术的不断发展和完善,使中药生物样品中化学成分分析进入准确、灵敏、精密、自动化及智能化的时代,使得复杂生物样品内中药化学成分及其代谢产物的测定更加快速和准确^[34-35]。这些技术包括:超高效液相色谱(UPLC)、气相色谱-质谱联用(GC-MS)、液相色谱-质谱联用(LC-MS)、高效毛细管电泳法(HPCE)、超临界流体色谱(SFC)、胶束色谱法(MC)及柱切换技术(CS)等。Liu 等^[36]应用 UFLC-MS/MS 同时测定了大鼠 ig 萆芩后血浆中胡椒碱和萆芩宁酰胺的量。Tang 等^[37]应用 UPLC-MS/MS 测定了大鼠血浆中的乌头碱的量。同时在取样方式上使用先进的微透析取样方法,实现了在清醒、自由活动的动物体的不同部位取样,通过透析膜除去蛋白质大分子杂质,样品不需复杂的分离、净化处理,即可获得生物体内的游离药物,更具有科学性和实际意义^[38]。

6 结语

血药浓度法为方剂配伍合理性研究提供了科学依据,体内分析方法的不断改进将为方剂配伍合理性的方法学研究提供越来越多的方式和手段,近而为全面阐明复方配伍的科学内涵提供依据。

参考文献

- [1] 刘昌孝. 中药药代动力学研究的难点和热点 [J]. 药学学报, 2005, 40(5): 395-402.
- [2] 洪站英, 罗国安, 王义明, 等. 中药药动学的研究方法

- 及其相关理论 [J]. 中国药学杂志, 2005, 40(9): 649-652.
- [3] 谢 鸣. 方剂学 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2009.
- [4] 唐于平, 段金廛, 丁安伟, 等. 中医方剂物质基础现代研究的策略 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2007, 9(5): 20-24.
- [5] Lai X J, Li J S, Cai B C. Comparative pharmacokinetic and bioavailability studies of three salvianolic acids after the administration of *Salviae miltiorrhizae* alone or with synthetical borneol in rats [J]. *Fitoterapia*, 2011, 82(6): 883-888.
- [6] 王文萍, 曹琦琛, 王 华, 等. 当归补血汤不同配伍的药动学研究 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2009, 14(6): 659-663.
- [7] 万琳琳, 刘文君, 刘泽华, 等. 黄连、木香药对提取物中盐酸小檗碱在大鼠血浆中的药动学研究 [J]. 中国现代应用药学杂志, 2009, 26(6): 443-446.
- [8] 章津铭, 傅超美, 秦素红, 等. LC-MS/MS 比较研究附子配伍甘草对大鼠体内次乌头碱药动学影响 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2011, 13(6): 1048-1053.
- [9] 许妍妍, 司端运, 刘昌孝. 痹祺胶囊配伍土的宁在大鼠体内的药动学比较 [A]. 第九届国际药物和化学异物代谢学术会议论文集 [C]. 武汉: 第九届国际药物和化学异物代谢学术会议, 2009.
- [10] Wang W P, Wang C J, Gu S, *et al.* Pharmacokinetic studies of the significance of herbaceous compatibility of peony liquorice decoction [J]. *Moderniz Tradit Chin Med Mater Med*, 2009, 11(3): 382-387.
- [11] 王晓强, 杨明炜, 刘芳芳, 等. 黄连与生地黄不同比例配伍对小檗碱在大鼠体内药动学的影响 [J]. 中国中药杂志, 2007, 32(17): 1795-1797.
- [12] 苏文娟, 黄 熙, 秦 峰, 等. 大鼠灌胃厚朴及厚朴三物汤后和厚朴酚的药动学比较 [J]. 中药材, 2008, 31(2): 255-258.
- [13] 王 萍, 王 洋, 李 进, 等. 配伍对化瘀通脉方中丹参在大鼠体内的药动学影响 [J]. 天津中医药, 2011, 28(3): 244-247.
- [14] Wu H, Zhu Z Y, Zhu D L, *et al.* Comparative pharmacokinetic study of paeoniflorin after oral administration of pure paeoniflorin, extract of *Cortex Moutan* and Shuang-Dan prescription to rats [J]. *J Ethnopharmacol*, 2009, 125(3): 444-449.
- [15] Xu M J, Wang G J, Xie H T, *et al.* Pharmacokinetic comparisons of schizandrin after oral administration of *Schizandrin monomer*, *Fructus Schisandrae* aqueous extract and Sheng-Mai-San to rats [J]. *J Ethnopharmacol*, 2008, 115(3): 483-488.
- [16] Xiao F, Li Q, Liang K, *et al.* Comparative pharmacokinetics of three triterpene acids in rat plasma after oral administration of *Poria* extract and its formulated herbal preparation: Guizhi-Fuling capsule [J]. *Fitoterapia*, 2012, 83(1): 117-124.
- [17] Yu Z G, Wang Q, Gao X H, *et al.* Determination and pharmacokinetics of 6, 7-dimethoxycoumarin in rat plasma after intragastric administration of different decoctions of yinchenhao tang [J]. *J Chromatogr Sci*, 2007, 45(8): 544-548.
- [18] Yan D M, Ma Y M, Shi R, *et al.* Anthraquinone pharmacokinetics in Xiexin decoction and the different combinations of its constituent herbs [J]. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*, 2008, 33(2): 69-75.
- [19] Yan D M, Ma Y M, Zhang N. Pharmacokinetics of anthraquinones in Xiexin decoction and in different combinations of its constituent herbs [J]. *Phytother Res*, 2009, 23(3): 317-323.
- [20] Rui Y, Wang Y, Shen W J, *et al.* Comparative pharmacokinetics of dehydroevodiamine and coptisine in rat plasma after oral administration of single herbs and Zuojinwan prescription [J]. *Fitoterapia*, 2011, 82(8): 1152-1159.
- [21] Wang C H, Cheng X M, Wang Z T, *et al.* Pharmacokinetics and bioavailability of gentiopicroside from decoctions of *Gentianae* and *Longdan Xiegan Tang* after oral administration in rats-comparison with gentiopicroside alone [J]. *J Pharm Biomed*, 2007(44): 1113-1117.
- [22] Zhu Z Y, Zhao L, Liu X F, *et al.* Comparative pharmacokinetics of baicalin and wogonoside by liquid chromatography-mass spectrometry after oral administration of Xiaochaihu Tang and *Radix Scutellariae* extract to rats [J]. *J Chromatogr B*, 2010, 878(24): 2184-2190.
- [23] 韩 刚, 康 欣, 翟冠钰, 等. 甘草与大黄配伍对大黄酸在大鼠体内药动学的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(9): 72-74.
- [24] 杨 园, 韩凤梅, 陈 勇, 等. 复方天麻颗粒中天麻素在大鼠体内的药动学研究 [J]. 药学报, 2010, 45(4): 484-488.
- [25] 吴艳萍, 谭晓梅, 邢学峰. 葛根芩连汤配伍黄芩苷在犬体内药动学研究 [J]. 南方医科大学学报, 2006, 26(8): 1239-1240.
- [26] Chen J B, Ding Y, Yan X T, *et al.* Comparative pharmacokinetics of three marker compounds in mBHT and single-herb extract after oral administration to rats [J]. *J Pharm Biomed*, 2011, 56(5): 1121-1126.
- [27] Di B, Feng N P, Liu W Y. Pharmacokinetic comparisons of Shuang-Huang-Lian with the different combinations of

- its constitutional herbs [J]. *J Ethnopharmacol*, 2006, 107(3): 401-405.
- [28] 曾明飞, 潘林梅, 郭立玮, 等. 黄连解毒汤中栀子苷在正常及脑缺血大鼠体内药动学研究 [J]. *中草药*, 2010, 41(4): 617-620.
- [29] Zeng M F, Pan L M, Zhu H X, *et al.* Comparative pharmacokinetics of baicalin in plasma after oral administration of Huang-Lian-Jie-Du-Tang or pure baicalin in MCAO and sham-operated rats [J]. *Fitoterapia*, 2010, 81(6): 490-496.
- [30] Liu J, Wang J S, Kong L Y, *et al.* Comparative pharmacokinetics of paeoniflorin in plasma of vascular dementia and normal rats orally administrated with Danggui-Shaoyao-San or pure paeoniflorin [J]. *Fitoterapia*, 2011, 82(3): 466-473.
- [31] 邓远雄, 杨昌华, 牟玲丽. 黄连解毒汤中黄芩苷和汉黄芩苷在糖尿病大鼠体内的药动学 [J]. *中草药*, 2008, 39(2): 227-231.
- [32] 吴艳萍, 谭晓梅, 邢学峰. 葛根芩连汤配伍黄芩苷在犬体内药动学研究 [J]. *南方医科大学学报*, 2006, 26(8): 1239-1240.
- [33] 刘昌孝, 王广基, 钟大放. 我国近年来药物代谢与药物动力学研究 [A]. 第九届国际药物和化学异物代谢学术会议论文集 [C]. 武汉: 第九届国际药物和化学异物代谢学术会议, 2009.
- [34] 赵龙山, 李 清, 毕开顺, 等. 质谱联用技术在生物样品分析中的应用 [J]. *药学学报*, 2012, 47(2): 158-162.
- [35] Ye G T, Yan L, Zhu L C, *et al.* Recent development in liquid chromatography/mass spectrometry and allied topics for traditional Chinese medicine research [J]. *J Nat Med*, 2011, 9(5): 385-400.
- [36] Liu J H, Bi Y, Luo R, *et al.* Simultaneous UFLC-ESI-MS/MS determination of piperine and piperlonguminine in rat plasma after oral administration of alkaloids from *Piper longum* L.: Application to pharmacokinetic studies in rats [J]. *J Chromatogr B*, 2011, 879(27): 2885-2890.
- [37] Tang L, Gong Y, Lv C, *et al.* Pharmacokinetics of aconitine as the targeted marker of Fuzi (*Aconitum carmichaeli*) following single and multiple oral administrations of Fuzi extracts in rat by UPLC/MS/MS [J]. *J Ethnopharmacol*, 2011, 141(2): 736-741.
- [38] 曹 岗, 张 云, 蔡宝昌, 等. 微透析技术在药动学和药物代谢研究中的应用 [J]. *中草药*, 2009, 40(4): 663-666.