

• 药理与临床 •

吸波面积法与 HPLC 法同步测定川芎组分制剂大鼠体内绝对生物利用度

赖宏强, 胡悦, 李孝栋*

福建中医药大学药学院, 福建 福州 350122

摘要: **目的** 考察吸波面积(AUAWC)法与 HPLC 法对川芎组分制剂在大鼠体内绝对生物利用度的同步测定方法, 确定 AUAWC 法用于组分中药生物利用度研究的可行性。**方法** 采用双周期自身交叉设计, 取 60 只 SD 大鼠分别 iv 川芎组分注射液和 ig 川芎组分片的同量药物混悬液, 给药后在不同时间点对大鼠进行取血, 分别采用 AUAWC 法与 HPLC 法测定大鼠血浆中 2 种川芎组分制剂的整体药物和阿魏酸钠、盐酸川芎嗪质量浓度, 用 DAS 2.0 软件计算药动学参数, 求其绝对生物利用度, 并比较 2 种方法获得的数据。**结果** AUAWC 法测得大鼠 ig 川芎组分片药液后整体药物的 $AUC_{0-\infty}$ 为 $(77.218 \pm 13.492) \text{ mg} \cdot \text{min/L}$, 大鼠 iv 川芎组分注射液后整体药物的 $AUC_{0-\infty}$ 为 $(169.775 \pm 18.252) \text{ mg} \cdot \text{min/L}$, 川芎组分片的绝对生物利用度为 45.48%; HPLC 法测得 ig 给药的阿魏酸钠和盐酸川芎嗪 $AUC_{0-\infty}$ 分别为 (69.134 ± 4.853) 和 $(16.422 \pm 2.584) \text{ mg} \cdot \text{min/L}$, iv 给药的阿魏酸钠和盐酸川芎嗪的 $AUC_{0-\infty}$ 分别为 (155.244 ± 28.994) 和 $(36.754 \pm 6.645) \text{ mg} \cdot \text{min/L}$, 阿魏酸钠和盐酸川芎嗪的绝对生物利用度分别为 44.53% 和 44.68%; 2 种方法测得的数值比较接近。**结论** AUAWC 法可用于川芎组分制剂中整体药物绝对生物利用度的测试, 其与 HPLC 法的结合解决了该制剂中整体和个体药物共同分析的问题, 也为复杂体系下复方、组分中药等混合药物生物利用度的研究提供了较好的启示作用。

关键词: 川芎组分制剂; 吸波面积法; HPLC; 绝对生物利用度; 阿魏酸钠; 盐酸川芎嗪

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2015)16-2421-07

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2015.16.014

Simultaneous determination on absolute bioavailability of preparation of *Chuanxiong Radix* components in rats by method of AUAWC and HPLC

LAI Hong-qiang, HU Yue, LI Xiao-dong

College of Pharmacy, Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou 350122, China

Abstract: Objective The absolute bioavailability of the preparation of *Chuanxiong Radix* components in rats was simultaneously studied by two methods of area under absorbance-wavelength curve (AUAWC) and high performance liquid chromatography (HPLC), which would confirm the feasibility that AUAWC could be used to determine the absolute bioavailability of components of Chinese materia medica (CMM). **Methods** Based on the random two-way cross-over design, 60 SD rats were given the injection of *Chuanxiong Radix* components by iv and the same amount of drug suspension of the tablet of *Chuanxiong Radix* components by ig, respectively. Blood samples were collected at various time points after the administration. Plasma concentration of the total components, sodium ferulate, and ligustrazine hydrochloride of the two preparations of *Chuanxiong Radix* components in rats was measured by AUAWC combined with HPLC. Pharmacokinetic parameters and absolute bioavailability were calculated by DAS 2.0 program and the data obtained by the two methods were compared. **Results** After ig administration, $AUC_{0-\infty}$ of total components was $(77.218 \pm 13.492) \text{ mg} \cdot \text{min/L}$ by AUAWC and $AUC_{0-\infty}$ of total component was $(169.775 \pm 18.252) \text{ mg} \cdot \text{min/L}$ for iv injection. The absolute bioavailability of tablet of ligustrazine hydrochloride were (69.134 ± 4.853) and $(16.422 \pm 2.584) \text{ mg} \cdot \text{min/L}$, respectively by HPLC. As for iv injection, $AUC_{0-\infty}$ of sodium ferulate and ligustrazine hydrochloride were (155.244 ± 28.994) and $(36.754 \pm 6.645) \text{ mg} \cdot \text{min/L}$, respectively. The absolute bioavailabilities of ig administration were 44.53% and 44.68%, respectively. The data obtained by AUAWC were similar to by HPLC. **Conclusion** The method of AUAWC can be used to determine the absolute bioavailability on

收稿日期: 2014-12-22

基金项目: 福建省科技厅中药学重点实验室平台

作者简介: 赖宏强 (1991—), 男, 硕士在读, 研究方向为中药制剂及质量控制研究。Tel: 13459154289 E-mail: lhq3356@163.com

*通信作者 李孝栋, 男, 博士, 教授, 硕士生导师, 从事中药物质基础、药物制剂及其药动学的研究。

Tel: (0591)22861135 Fax: (0591)22861322 E-mail: lxdctm@163.com

the mixed drugs in the tablet of *Chuanxiong Radix* components, which will be helpful to solve the problem that the total and individual drugs of the preparation can be coanalyzed together under the combination method of HPLC. It will provide better enlightenment to study the absolute bioavailability of the mixed drugs from Western compound chemicals or complex components in CMM.

Key words: tablet of *Chuanxiong Radix* components; AUAWC; HPLC; absolute bioavailability; sodium ferulate; ligustrazine hydrochloride

川芎 *Chuanxiong Radix* 为伞形科(Umbelliferae)植物川芎 *Ligusticum chuanxiong* Hort. 的干燥根茎,其主要有效成分为川芎嗪和阿魏酸等^[1-4],阿魏酸与川芎嗪配伍使用的调血脂效果比单用阿魏酸和川芎嗪更为显著^[5-6],由于盐酸川芎嗪和阿魏酸钠的稳定性和溶解度比川芎嗪和阿魏酸好,因此,本研究结合组分中药的理论^[7],以阿魏酸钠和盐酸川芎嗪为原料,可溶性淀粉、交联聚维酮、硬脂酸镁为辅料,制成组分中药制剂川芎组分片,进而开展大鼠体内绝对生物利用度研究。

生物利用度是用药理学原理来研究和评价药物吸收进入血液循环的速度与程度^[8],是评价一种制剂有效性的指标。但与生物利用度求算有关的能体现多成分复杂体系的中药复方制剂药动学的研究方法目前还没有,而文献报道的更多是与化学药物药动学研究方法一致,主要有血药浓度法^[9]、药理效应法^[10]、毒理效应法^[11]等,但这些方法均不能较好地定量反映中药复方制剂整体成分的体内动态过程。

吸波面积指的是药物经紫外-可见吸收光谱全波长扫描后获得的吸光度(A)与波长曲线下面积(area under absorbance-wavelength curve, AUAWC),前期研究^[12-16]表明 AUAWC 和中药中整体成分的总浓度呈正比,可应用于中药复方制剂中整体成分生物利用度的研究。本研究将 AUAWC 法应用于川芎组分片绝对生物利用度的研究。通过 AUAWC 法分别获得川芎组分片及其注射液整体成分在大鼠体内的血药浓度-时间下面积(AUC),并计算其绝对生物利用度,同时与 HPLC 法获得的各单一成分的绝对生物利用度进行比较,探讨 AUAWC 法用于多成分中药药动学研究的可行性,为化学药或中药复方制剂中以多成分为研究对象的体内外相关性评价奠定基础。

1 材料

1.1 仪器

LC-20A 高效液相色谱仪, LC-20AT 四元梯度泵, SIL-20A 自动进样器, CTO-20A 柱温箱, SPD-M20A PDA 检测器(日本岛津公司); TU-1901 双光束紫外可见分光光度计(北京普析通用仪器有

限责任公司); AR-2140 十万分之一电子天平(梅特勒-托利多仪器上海有限公司); VXH-3 型微型旋涡混合器(上海跃进医疗器械厂); TDL-4 低速台式离心机(上海安亭科学仪器厂); 高速台式离心机(上海安亭科学仪器厂)。

1.2 试药

对照品阿魏酸(批号 110773-201012, 质量分数 99.6%)、盐酸川芎嗪(批号 110817-200305, 质量分数 83.9%), 中国食品药品检定研究院; 川芎组分注射液(每支 3 mg、2 mL, 总药物质量浓度为 1.5 mg/mL, 其中阿魏酸钠质量浓度为 1.0 mg/mL, 盐酸川芎嗪质量浓度为 0.5 mg/mL, 福建中医药大学中药制剂实验室自制, 批号 20141017); 川芎组分片(每片 0.21 g, 每片含阿魏酸钠 100 mg、含盐酸川芎嗪 50 mg, 福建中医药大学中药制剂实验室自制, 批号 20140929); 甲醇(山东禹王实业有限公司禹城化工厂, 色谱纯); 其他试剂均为分析纯。

1.3 动物

清洁级健康雄性 SD 大鼠, 体质量(250±10)g, 上海斯莱克实验动物有限责任公司提供, 许可证号 SCXK(沪)2007-0005。

2 方法与结果

2.1 川芎组分片混悬液的制备

取适量的川芎组分片研磨均匀, 用 0.9%氯化钠注射液溶解, 制备成总药物质量浓度为 1.5 mg/mL 的混悬药液, 备用。

2.2 川芎组分片给药方案

取大鼠 30 只, 给药前禁食 12 h, 自由饮水。其中 3 只大鼠 ig 0.9%氯化钠注射液 15 mg/kg 后 5 min 采血, 制备空白血浆; 其余 27 只大鼠 ig 川芎组分片混悬液(阿魏酸钠 10 mg/kg、盐酸川芎嗪 5 mg/kg), 分别于给药后 5、10、20、30、60、90、120、180、240 min 眼眶采血 2.5 mL, 每个时间点 3 只大鼠, 全血以 EDTA-2Na 抗凝, 立即 3 800 r/min 离心 10 min, 吸取上清液, 得样品血浆, -20℃保存备用。

2.3 川芎组分注射液给药方案

另取大鼠 30 只, 给药前禁食 12 h, 自由饮水。其中 3 只大鼠尾 iv 0.9%氯化钠注射液 15 mg/kg 后 5

min 采血, 制备空白血浆; 其余 27 只大鼠尾 iv 川芎组分注射液 (阿魏酸钠 10 mg/kg、盐酸川芎嗪 5 mg/kg), 分别于给药后 5、10、20、30、60、90、120、180、240 min 通过眼眶采血 2.5 mL, 每个时间点 3 只大鼠, 全血以 EDTA-2Na 抗凝, 立即 3 800 r/min 离心 10 min, 吸取上清液血浆, -20 °C 保存备用。

2 周清洗期后 iv 给药组与 ig 给药组大鼠交叉给药, 进行 2 周期实验。

2.4 AUAWC 法测定绝对生物利用度

2.4.1 混合对照品储备液的配制 精密称取阿魏酸对照品 1.51 mg、盐酸川芎嗪对照品 0.76 mg, 置 25 mL 量瓶中, 加甲醇溶解并定容至刻度, 摇匀, 即得总质量浓度为 90.8 μg/mL 的混合对照品储备液。用甲醇梯度稀释, 得混合药物总质量浓度分别为 36.32、27.24、18.16、9.08、4.54、0.908 μg/mL 的系列混合对照品溶液。

2.4.2 方法专属性 取大鼠空白血浆 0.4 mL, 加入甲醇 3.6 mL, 涡旋 2 min 后, 3 800 r/min 离心 10 min, 按照紫外-可见分光光度法, 以甲醇溶剂作为参比, 进行 200~600 nm 全波长扫描, 获得大鼠空白血浆的全波长扫描图; 分别将一定质量浓度的混合对照品溶液加入空白血浆中, 同法操作, 得空白血浆加混合对照品的全波长扫描图; 取受试大鼠给药后收集的血浆样品, 同法操作, 得全波长扫描图。结果表明, 200~400 nm 样品血浆比空白血浆的吸光度值要大 (其中空白血浆在 320~340 nm 无紫外吸收), 故通过差值可去除空白血浆的干扰。

2.4.3 线性关系考察 取大鼠空白血浆 0.4 mL, 加入系列混合对照品溶液 3.6 mL, 涡旋 2 min 后, 3 800 r/min 离心 10 min, 配制含混合对照品的空白血浆样品, 对照品的质量浓度分别为 32.688、24.516、16.344、8.172、4.086、0.817 2 μg/mL。按照紫外-可见分光光度法, 以甲醇溶剂作为参比, 进行 200~600 nm 全波长扫描, Origin 8.0 软件计算吸光度-波长曲线下面积 (AUAWC₁)。同时, 取大鼠空白血浆 0.4 mL, 加入甲醇 3.6 mL, 测得 AUAWC₂, 计算药物的吸波面积 (ΔAUAWC = AUAWC₁ - AUAWC₂), 以混合药物总质量浓度为横坐标 (X), ΔAUAWC 为纵坐标 (Y), 绘制标准曲线, 得回归方程 $Y=6.268\ 6\ X+1.665\ 8$ ($r=0.999\ 7$), 混合药物总质量浓度在 0.817 2~32.688 μg/mL 线性关系良好, 全波长扫描图见图 1。

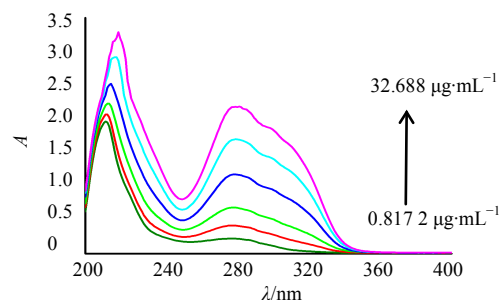


图1 混合对照品全波长扫描图

Fig. 1 Scanning spectrum of mixed reference substances

2.4.4 精密度考察 制备低、中、高 3 种质量浓度 (0.817 2、8.172、32.688 μg/mL) 含混合对照品的空白血浆样品, 每个质量浓度平行制备 5 份, 按“2.4.3”项下操作, 每个样品测定 1 次药物的 AUAWC, 于 1 个工作日内完成, 计算日内精密度, 混合药物日内精密度 RSD 分别为 9.85%、1.82%、0.32%。

2.4.5 提取回收率和方法回收率 制备低、中、高 3 种质量浓度 (0.817 2、8.172、32.688 μg/mL) 的含混合对照品的空白血浆样品, 按照“2.4.3”项下操作, 测定样品的药物 AUAWC, 并与相应质量浓度对照品甲醇溶液直接测定的 AUAWC 相比, 计算样品的提取回收率, 每个质量浓度平行做 5 份, 结果低、中、高 3 种质量浓度样品的提取回收率分别为 85.70% (RSD 9.85%)、93.48% (RSD 1.82%)、90.00% (RSD 0.32%)。将以上各个样品测得的药物 AUAWC 值代入回归方程计算质量浓度, 所得质量浓度与实际质量浓度的比值即为方法回收率, 结果低、中、高 3 种质量浓度样品的方法回收率分别为 90.44% (RSD 13.39%)、108.36% (RSD 1.87%)、99.47% (RSD 0.33%)。

2.4.6 血药浓度测定结果 获得的血浆样品按照“2.4.2”项下操作, 样品血浆波长扫描图见图 2。通

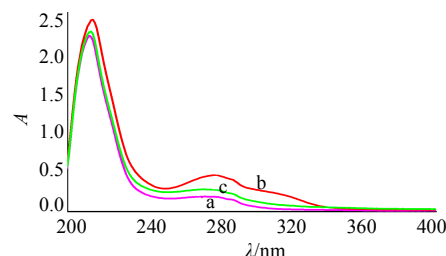


图2 空白血浆 (a) 和给药后 5 min (b)、30 min (c) 的血浆样品全波长扫描图

Fig. 2 Scanning spectrum of blank plasma (a) and plasma obtained at 5 (b) and 30 (c) min after administration

过 Origin 8.0 软件拟合并计算出空白血浆和 ig、iv 川芎制剂后不同时间点大鼠血浆样品的 AUAWC 的平均值。结果见表 1。将阿魏酸钠与盐酸川芎嗪看作为一个整体,作为整体药物。不同时间点体内药物的 Δ AUAWC 分别带入标准曲线的线性方程中,求得各时间点的大鼠体内整体药物质量浓度,以整体药物质量浓度为纵坐标,时间为横坐标,绘制药-时曲线,见图 3。

2.4.7 药动学参数计算 采用 DAS 2.0 软件,以梯

形面积法计算 2 种制剂平均血药浓度-曲线下面积 (AUC_{0-t} 和 $AUC_{0-\infty}$)^[17]。结果见表 2。

将梯形面积法计算所得大鼠 ig 和 iv 给药的 $AUC_{0-\infty}$ 值代入下列公式计算川芎组分片在大鼠体内的绝对生物利用度 (F)^[18]。

$$F = [(AUC_{0-\infty})_{ig} \times D_{iv}] / [(AUC_{0-\infty})_{iv} \times D_{ig}]$$

D_{iv} 和 D_{ig} 分别为 iv 和 ig 给药剂量

结果表明,川芎组分片的整体成分 F 为 45.48%。

表 1 川芎组分制剂 ig 和 iv 给药后大鼠血浆 AUAWC ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

Table 1 AUAWC in plasma of rats after ig and iv administration of preparation of *Chuanxiong Radix* components ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

t/min	ig		iv	
	AUAWC ₁	Δ AUAWC	AUAWC ₁	Δ AUAWC
0	71.27 $\pm$ 3.29	—	73.78 $\pm$ 0.46	—
5	80.90 $\pm$ 1.69	9.63 $\pm$ 1.69	113.64 $\pm$ 4.52	39.86 $\pm$ 4.52
10	83.13 $\pm$ 0.71	11.86 $\pm$ 0.71	94.98 $\pm$ 1.90	21.20 $\pm$ 1.90
20	81.17 $\pm$ 2.85	9.90 $\pm$ 2.85	91.77 $\pm$ 2.99	17.99 $\pm$ 2.99
30	77.44 $\pm$ 3.30	6.17 $\pm$ 3.30	88.00 $\pm$ 3.44	14.22 $\pm$ 3.44
60	76.49 $\pm$ 0.41	5.22 $\pm$ 0.41	78.58 $\pm$ 0.27	4.80 $\pm$ 0.27
90	73.49 $\pm$ 0.11	2.22 $\pm$ 0.11	77.71 $\pm$ 0.21	3.93 $\pm$ 0.21
120	69.19 $\pm$ 3.32	0	70.93 $\pm$ 1.07	0
180	64.63 $\pm$ 1.61	0	72.24 $\pm$ 1.08	0
240	64.14 $\pm$ 1.43	0	69.27 $\pm$ 2.81	0

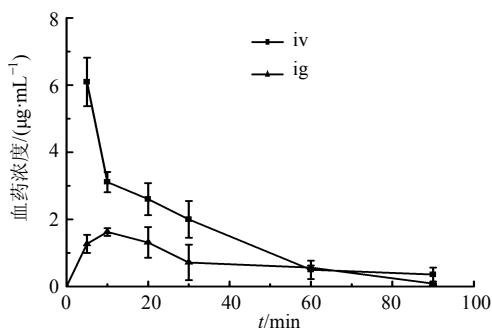


图 3 大鼠血浆中整体药物血药浓度-时间曲线 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)
Fig. 3 Concentration-time curves of total drugs in plasma of rats ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

表 2 川芎组分制剂 ig 与 iv 给药后整体药物的药动学参数 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

Table 2 Pharmacokinetic parameters of mixed drugs after ig and iv administration of preparation of *Chuanxiong Radix* components ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

参数	单位	ig 给药	iv 给药
AUC_{0-t}	$\text{mg} \cdot \text{min} \cdot \text{L}^{-1}$	62.847 $\pm$ 4.842	156.997 $\pm$ 10.556
$AUC_{0-\infty}$	$\text{mg} \cdot \text{min} \cdot \text{L}^{-1}$	77.218 $\pm$ 13.492	169.775 $\pm$ 18.252

2.5 HPLC 法测定绝对生物利用度

2.5.1 混合对照品储备液的配制 精密称取阿魏酸对照品 8.50 mg、盐酸川芎嗪对照品 5.93 mg,置 25 mL 量瓶中,加甲醇溶解并定容至刻度,摇匀,即得阿魏酸钠、盐酸川芎嗪质量浓度分别为 340、237 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的混合对照品储备液。用甲醇梯度稀释,得阿魏酸/盐酸川芎嗪质量浓度分别为 136/94.8、54.4/37.9、21.8/15.2、8.70/6.07、3.48/2.43、1.39/0.971、0.557/0.388、0.223/0.155、0.089 1/0.062 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的混合对照品溶液。

2.5.2 色谱条件 色谱柱为 Vision HT C₁₈ (250 mm $\times$ 4.6 mm, 5 μm);阿魏酸与盐酸川芎嗪均以甲醇-0.5%醋酸水溶液 (28:72) 为流动相^[19-20],阿魏酸检测波长为 322 nm,盐酸川芎嗪检测波长为 296 nm,体积流量 1.0 mL/min;柱温 30 $^{\circ}\text{C}$;进样量 30 μL 。

2.5.3 血浆样品预处理 取血浆样品 100 μL 置 1.5 mL 具塞塑料离心管中,加入甲醇 200 μL ,涡旋 2 min 混匀,17 000 r/min 离心 10 min,取上清液作为 HPLC 检测样品。

2.5.4 方法专属性考察 取大鼠空白血浆 100 μL ，按“2.5.2”和“2.5.3”项操作，获得大鼠空白血浆的色谱图；分别将一定质量浓度的混合对照品溶液加入空白血浆中，同法操作，得空白血浆加混合对

照品的色谱图；取受试大鼠给药后收集的血浆样品，同法操作，得色谱图，见图 4。结果表明大鼠血浆中的内源性物质不干扰阿魏酸与盐酸川芎嗪的测定。

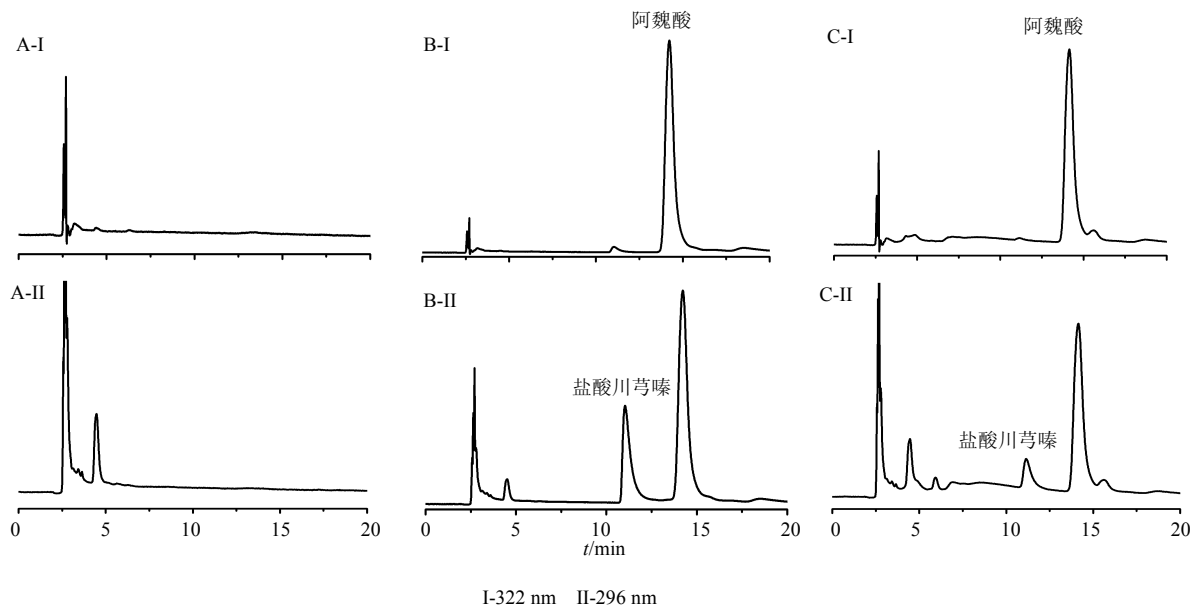


图 4 空白血浆 (A)、空白血浆+混合对照品 (B) 和给药后血浆样品 (C) HPLC 色谱图

Fig. 4 HPLC of blank plasma (A), blank plasma spiked with mixed reference substances (B), and plasma sample of rats after administration (C)

2.5.5 线性关系考察 取大鼠空白血浆 100 μL ，加入不同质量浓度混合对照品溶液 200 μL ，配制如下质量浓度梯度的阿魏酸/盐酸川芎嗪血浆样品：90.7/63.2、36.3/25.3、14.5/10.1、5.80/4.04、2.32/1.62、0.928/0.647、0.371/0.259、0.149/0.104、0.059 4/0.041 4 $\mu\text{g/mL}$ 。按“2.5.2”项下操作，记录色谱图。以血浆样品中待测物质质量浓度为横坐标 (X)，峰面积为纵坐标 (Y) 作图，求得各成分的回归方程和相关系数，阿魏酸 $Y=147\,126 X-41\,291$ ($r=0.999\,9$)，在 0.059 4~90.7 $\mu\text{g/mL}$ 和峰面积呈现良好的线性关系；盐酸川芎嗪 $Y=73\,946 X+8\,923.8$ ($r=0.999\,9$)，在 0.041 4~63.2 $\mu\text{g/mL}$ 和峰面积呈现良好线性关系。

2.5.6 精密度考察 取空白血浆，加入混合对照品溶液，制备阿魏酸/盐酸川芎嗪低、中、高 3 种质量浓度 (0.371/0.259、2.32/1.62、14.5/10.1 $\mu\text{g/mL}$) 的血浆样品，每个质量浓度平行做 5 份，按“2.5.3”项操作，进样测定，测定日内精密度和日间精密度，结果低、中、高 3 种质量浓度阿魏酸的日内精密度和日间精密度 RSD 分别为 0.09%、0.53%、1.13% 和 3.62%、1.48%、1.03%；盐酸川芎嗪的日内精密

度和日间精密度 RSD 分别为 0.80%、0.48%、4.95% 和 5.52%、1.53%、1.17%。

2.5.7 提取回收率和方法回收率 制备低、中、高 3 种质量浓度 (0.371/0.259、2.32/1.62、14.5/10.1 $\mu\text{g/mL}$) 的血浆样品，按照“2.5.3”项下操作，进样测定，测定各成分的峰面积，并与相应质量浓度对照品甲醇溶液直接测得的峰面积相比，计算样品的提取回收率，每个质量浓度平行做 5 份，结果低、中、高 3 种质量浓度水平阿魏酸的提取回收率分别为 113.24% (RSD 3.65%)、98.42% (RSD 3.65%)、109.95% (RSD 8.57%)，盐酸川芎嗪的提取回收率分别为 104.83% (RSD 1.68%)、106.22% (RSD 3.79%)、123.01% (RSD 15.34%)。将以上各个样品测得的峰面积值代入回归方程计算浓度，所得浓度与实际浓度的比值即为方法回收率，结果低、中、高 3 种质量浓度阿魏酸的方法回收率分别为 105.36% (RSD 3.58%)、109.59% (RSD 1.67%)、95.05% (RSD 4.39%)，盐酸川芎嗪的方法回收率分别为 99.60% (RSD 0.80%)、100.05% (RSD 0.48%)、110.00% (RSD 4.95%)。

2.5.8 样品稳定性考察 制备低、中、高3种质量浓度的样品,按照“2.5.3”项下操作,于室温下放置3d,每天吸取一定量样品测定1次,计算其3d的稳定性,结果低、中、高3种质量浓度阿魏酸的RSD分别为1.32%、1.59%、0.49%,盐酸川芎嗪的RSD分别为4.06%、1.45%、1.18%。

2.5.9 血药浓度测定结果 将得到大鼠血浆中的阿魏酸浓度乘以1.2988,即得到大鼠血浆中阿魏酸钠浓度。大鼠ig和iv川芎组分药液后不同时间点的血浆中阿魏酸钠、盐酸川芎嗪血药浓度-时间曲线见图5、6。

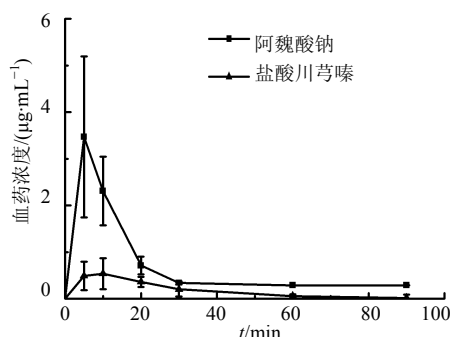


图5 ig 川芎组分药液后大鼠体内阿魏酸钠与盐酸川芎嗪血药浓度-时间曲线 ($\bar{x} \pm s, n=6$)

Fig. 5 Concentration-time curves of sodium ferulate and ligustrazine hydrochloride in plasma of rats after ig administration of *Chuanxiong Radix* components ($\bar{x} \pm s, n=6$)

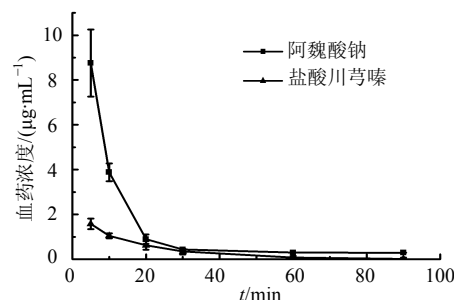


图6 iv 川芎组分药液后大鼠体内阿魏酸钠与盐酸川芎嗪血药浓度-时间曲线 ($\bar{x} \pm s, n=6$)

Fig. 6 Concentration-time curves of sodium ferulate and ligustrazine hydrochloride in plasma of rats after iv injection of *Chuanxiong Radix* components ($\bar{x} \pm s, n=6$)

2.5.10 药动学参数计算 采用 DAS 2.0 软件,以梯形面积法计算2种制剂中各成分平均血药浓度-曲线下面积 (AUC_{0-t} 和 $AUC_{0-\infty}$)。其中2种制剂中各成分 AUC_{0-t} 和 $AUC_{0-\infty}$ 以梯形面积法计算,结果见表3。

结果表明,川芎组分片中阿魏酸钠的 F 为44.53%,盐酸川芎嗪的 F 为44.68%。而且,若将ig后阿魏酸钠与盐酸川芎嗪的 $AUC_{0-\infty}$ 之和与iv后2药物的 $AUC_{0-\infty}$ 之和相比,得到整体药物的 F 为44.56%,与 AUAWC 法获得的整体药物的 F (45.48%) 结果一致。

表3 ig 与 iv 川芎组分药液后阿魏酸钠和盐酸川芎嗪的药动学参数 ($\bar{x} \pm s, n=6$)

Table 3 Pharmacokinetics parameters of sodium ferulate and ligustrazine hydrochloride after ig and iv administration of *Chuanxiong Radix* components ($\bar{x} \pm s, n=6$)

参数	单位	ig 给药		iv 给药	
		阿魏酸钠	盐酸川芎嗪	阿魏酸钠	盐酸川芎嗪
AUC_{0-t}	$\text{mg} \cdot \text{min} \cdot \text{L}^{-1}$	61.528 ± 5.235	15.988 ± 2.773	149.460 ± 11.514	36.448 ± 6.664
$AUC_{0-\infty}$	$\text{mg} \cdot \text{min} \cdot \text{L}^{-1}$	69.134 ± 4.853	16.422 ± 2.584	155.244 ± 28.994	36.754 ± 6.645

3 讨论

本课题在前期研究发现川芎组分片中纯辅料的 AUAWC 仅占药片全组分 0.46%。所以川芎组分片中,除了阿魏酸钠与盐酸川芎嗪外,其他物质可以不考虑紫外吸收。传统的血药浓度法,只能测定单一药物在体内的血药浓度,但中药复方制剂往往不只一种药物,而测定中药整体成分在体内动态变化过程目前还没有很好的方法。本研究通过 AUAWC 获得的2种给药方式总药物 $AUC_{0-\infty}$ 与 HPLC 获得相应给药方式的各单一药物 $AUC_{0-\infty}$ 总

和相比较,结果较为接近,这有助于阐明多成分在动物体内的整体药动学行为。

从结果可知,川芎组分片的 F 较低,与文献报道的一致^[21-24],这可能是药物经胃肠道给药后,由于胃酸、各种消化酶和肠道内微生物酶的影响,导致各种代谢反应发生,引起部分药物在肠道中代谢失活,结果吸收进入体循环的原型药物相应减少^[8]。

参考文献

- [1] 谭 妍, 庄笑梅, 沈国林, 等. 川芎嗪的肝微粒体代谢动力学及代谢表型研究 [J]. 药学报, 2014, 49(3):

- 374-379.
- [2] 舒冰, 周重建, 马迎辉, 等. 中药川芎中有效成分的药理作用研究进展 [J]. 中国药理学通报, 2006, 22(9): 1043-1047.
- [3] 张延萍, 周冬菊, 王新胜. 川芎中阿魏酸效应组分抑制酪氨酸酶活性的研究 [J]. 中国医院药学杂志, 2010, 30(13): 1111-1113.
- [4] 马河, 董世波, 程艳玲, 等. 川芎有效成分的提取及对小鼠出血凝血的影响研究 [J]. 食品与药品, 2012, 14(5): 178-180.
- [5] 杨家荣, 张密霞, 常亮堂, 等. 川芎嗪、阿魏酸及其配伍对心肌缺血再灌注模型大鼠的保护作用及对黏附分子的影响 [J]. 中草药, 2008, 39(7): 1054-1056.
- [6] 潘赞红, 金鑫. 川芎嗪与阿魏酸配伍对大鼠心肌缺血再灌注损伤心肌的保护作用 [J]. 天津医药, 2008, 36(10): 796-798.
- [7] 李素云, 姜梦丽, 张丽红, 等. 星点设计-效应面法优选组分中药芳冰鼻吸剂的制备 [J]. 药科学报, 2013, 48(4): 573-579.
- [8] 梁文权. 生物药剂学与药物动力学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2009.
- [9] Liang M, Xu W, Zhang W, *et al.* Quantitative LC/MS/MS method and *in vivo* pharmacokinetic studies of vitexin rhamnoside, a bioactive constituent on cardiovascular system from hawthorn [J]. *Biomed Chromatogr*, 2007, 21(4): 422-429.
- [10] 张秋萍, 田振, 刘志宏, 等. 雷公藤多苷片的抗炎作用及体内药效动力学研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(6): 122-124.
- [11] 潘伟, 马张庆, 许金红, 等. 两种方法测定麻黄汤体内过程的比较 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(8): 234-237.
- [12] 李孝栋, 张丽红, 肖晓金. 吸波面积-高效液相色谱法联用研究养血注射液在 Beagle 犬体内的药动学 [J]. 中国药理学杂志, 2014, 49(16): 1442-1447.
- [13] 张丽红, 肖晓金, 杨真真, 等. 吸波面积法对养血注射液在大鼠体内药代动力学研究 [J]. 中医临床研究, 2013, 5(22): 9-11.
- [14] Zhang L, Xiao X, Yang Z, *et al.* A new method of area under the absorbance-wavelength curve for rats total metabolomic pharmacokinetics from Yangxue Injection with multicomponents [J]. *J Spectr*, 2013, <http://dx.doi.org/10.1155/2013/919023>.
- [15] 李孝栋, 李素云, 张丽红, 等. 吸光度-波长曲线下面积和药物浓度的线性关系及其在中药药动学中的应用 [J]. 福建中医药大学学报, 2012, 22(6): 26-31.
- [16] 张丽红, 李素云, 肖晓金, 等. 阿魏酸钠和盐酸川芎嗪组成的组分中药大鼠体内药物动力学研究 [A] // 2012 年上海市研究生学术论坛 [C]. 上海: 上海中医药大学, 2012.
- [17] 曹国英, 张菁, 郁继诚, 等. 左氧氟沙星片剂绝对生物利用度研究 [J]. 中国抗生素杂志, 2010, 35(1): 49-53.
- [18] 黄婷, 雷伯开, 蔡伟惠, 等. 化合物 Au20 大鼠体内药动学及绝对生物利用度研究 [J]. 世界临床药物, 2012, 33(2): 88-91.
- [19] 范世明, 黄泽豪, 黄明清, 等. HPLC 法测定闽产川芎中阿魏酸的含量 [J]. 福建中医药大学学报, 2012, 22(2): 50-52.
- [20] 马琳, 王秀杰, 张坚, 等. 中药川芎中川芎嗪提取工艺优化的探索 [J]. 时珍国医国药, 2007, 18(12): 3057-3058.
- [21] 楼雅卿, 张宏, 曹霞, 等. 磷酸川芎嗪在狗和大鼠的药代动力学和体内命运 [J]. 药科学报, 1986, 21(7): 481-487.
- [22] 莫李立, 王素军, 杨本坤. 阿魏酸在 Caco-2 细胞模型的通透性及其在大鼠体内吸收特性研究 [J]. 中草药, 2012, 43(5): 947-951.
- [23] 文小燕, 夏祖猛, 赖宝林, 等. 芎冰微乳不同给药方式的兔体内药动学研究 [J]. 中国药房, 2011, 22(27): 2500-2502.
- [24] 赖宝林, 王利胜, 夏祖猛, 等. 微透析采样技术进行芎冰微乳经大鼠鼻腔给药的脑靶向性研究 [J]. 中国药理学杂志, 2011, 46(24): 1906-1910.