

芪苈强心胶囊中黄芪甲苷、毛蕊异黄酮葡萄糖苷和芒柄花素在大鼠体内药动学研究

张瑜¹, 张富赓², 张博凯³, 朱明丹⁴, 张少强⁴, 杜武勋^{4*}, 肖学风^{1*}

1. 天津中医药大学, 天津 301617

2. 天津市环湖医院, 天津 300350

3. 河南中医药大学, 河南 郑州 450046

4. 天津中医药大学第二附属医院, 天津 300150

摘要: 目的 建立高效液相色谱-串联质谱(HPLC-MS/MS)方法, 研究芪苈强心胶囊中黄芪甲苷、毛蕊异黄酮葡萄糖苷和芒柄花素在大鼠体内的药动学特征。方法 SD大鼠ig给予芪苈强心胶囊混悬液1.3 g/kg, 于不同时间点经目内眦静脉丛取血, 采用HPLC-MS/MS法测定黄芪甲苷、毛蕊异黄酮葡萄糖苷和芒柄花素的血药浓度。色谱柱为Agilent Zorbax XDB-C₁₈(50 mm×4.6 mm, 3.5 μm); 流动相为0.1%甲酸水溶液(A)-0.1%甲酸甲醇溶液(B), 梯度洗脱; 扫描方式为多反应监测(MRM)正离子模式检测。通过DAS 3.0软件拟合计算药动学参数。结果 大鼠ig芪苈强心胶囊后, 血浆中黄芪甲苷、毛蕊异黄酮葡萄糖苷和芒柄花素的药动学参数达峰时间(t_{max})分别为(0.67±0.00)、(0.67±0.06)、(0.17±0.00) h, 峰浓度(C_{max})分别为(120.46±45.03)、(31.49±12.00)、(5.17±1.13) ng/mL, 药时曲线下面积(AUC_{0-t})分别为(320.92±79.10)、(103.26±47.63)、(14.70±5.48) h·ng/mL, 半衰期($t_{1/2}$)分别为(5.74±0.78)、(6.05±3.34)、(5.07±2.13) h。结论 该检测方法专属性强、重复性好, 适用于芪苈强心胶囊中黄芪甲苷、毛蕊异黄酮葡萄糖苷和芒柄花素在大鼠体内的药动学研究。

关键词: 芪苈强心胶囊; HPLC-MS/MS; 黄芪甲苷; 毛蕊异黄酮葡萄糖苷; 芒柄花素; 药动学

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2019)16-3891-06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2019.16.022

Pharmacokinetics study of astragaloside, calycosin-7-glucoside and formononetin of Qili Qiangxin Capsule in rats

ZHANG Yu¹, ZHANG Fu-geng², ZHANG Bo-kai³, ZHU Ming-dan⁴, ZHANG Shao-qiang⁴, DU Wu-xun⁴, XIAO Xue-feng¹

1. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China

2. Tianjin Huanhu Hospital, Tianjin 300350, China

3. Henan University of Chinese medicine, Zhengzhou 450046, China

4. Second Affiliated Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300150, China

Abstract: Objective A high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry (HPLC-MS/MS) method was developed to study the pharmacokinetic behaviors of astragaloside, calycosin-7-glucoside, and formononetin in rat plasma after oral administration of Qili Qiangxin Capsule. **Methods** SD rats were given 1.3 g/kg Qili Qiangxin Capsule suspension by gavage. Blood samples were collected from inner canthus at different time points. The concentration of the components was determined by HPLC-MS/MS. The chromatographic column was Agilent Zorbax XDB-C₁₈ (50 mm × 4.6 mm, 3.5 μm); The mobile phase was 0.1% formic acid-water (A) and methanol solution containing 0.1% formic acid (B), gradient elution; And the scanning mode was multi-reflection monitoring (MRM) with positive ion mode. The pharmacokinetic parameters were calculated by DAS 3.0 software

收稿日期: 2019-01-30

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81774227); 天津市自然科学基金资助项目(17JCZDJC34600); 天津市卫生和计划生育委员会中医、中西医结合科研课题(2015050)

作者简介: 张瑜(1990—), 女, 内蒙古人, 博士研究生, 研究方向为中医内科心血管方向。

Tel: 18322075881 E-mail: 18322075881@163.com

*通信作者 杜武勋(1961—), 男, 山东人, 教授, 博士, 主要从事心血管病中医药内科学研究。E-mail: cnduwux@163.com

肖学风(1966—), 女, 天津人, 教授, 博士, 主要从事药理学研究。E-mail: kai1219@163.com

fitting. **Results** The pharmacokinetic parameters $t_{\max}$ of astragaloside, calycosin-7-glucoside and formononetin in rat plasma were (0.67 ± 0.00) , (0.67 ± 0.06) , and (0.17 ± 0.00) h, $C_{\max}$ were (120.46 ± 45.03) , (31.49 ± 12.00) , and (5.17 ± 1.13) ng/mL, AUC_{0-t} were (320.92 ± 79.10) , (103.26 ± 47.63) , and (14.70 ± 5.48) h·ng/mL, $t_{1/2}$ were (5.74 ± 0.78) , (6.05 ± 3.34) , and (5.07 ± 2.13) h, respectively.

Conclusion The method is proved to be specific and repeatable, which is suitable for determination of astragaloside, calycosin-7-glucoside, and formononetin in rat plasma for pharmacokinetic study.

Key words: Qili Qiangxin Capsule; HPLC-MS/MS; astragaloside; calycosin-7-glucoside; formononetin; pharmacokinetics

芪苈强心胶囊由黄芪、附子、人参、丹参、葶苈子等 11 味中药组成, 具有益气温阳、活血通络、利水消肿的功效, 临床上主要用于治疗冠心病、高血压病所致轻、中度充血性心力衰竭, 疗效显著^[1-3]。药理研究表明, 芪苈强心胶囊能够通过抑制心肌纤维化和心肌细胞凋亡^[4-5]、改善心肌能量代谢^[6]、调节炎症细胞因子和抑制氧化应激^[7-8]等多种途径抑制心室重构, 延缓心力衰竭的发展进程, 体现了复方中药多成分、多靶点、多途径的作用特点。芪苈强心胶囊中君药黄芪主要含有皂苷类及异黄酮类成分^[9]。其中黄芪甲苷是黄芪中主要的活性成分之一, 同时亦是《中国药典》2015 年版规定的芪苈强心胶囊的质量控制成分, 具有保护血管内皮细胞、抗氧化应激、调节血压等药理作用^[10-12]。黄芪中异黄酮类成分主要有异黄酮苷和异黄酮 2 种, 分别以毛蕊异黄酮葡萄糖苷和芒柄花素为主要代表^[13]。药理实验表明毛蕊异黄酮葡萄糖苷能够改善心肌梗死模型大鼠的左室射血分数, 促进血管生成^[14], 而芒柄花素具有改善动脉粥样硬化、清除氧自由基和抑制血管平滑肌增殖等作用^[15]。目前关于芪苈强心胶囊的研究主要集中在其药理作用和化学成分的含量测定等方面^[16-18], 而对其体内过程的研究较少。本研究采用高效液相色谱-串联质谱 (HPLC-MS/MS) 的方法测定芪苈强心胶囊中君药黄芪的主要活性成分黄芪甲苷、毛蕊异黄酮葡萄糖苷和芒柄花素的血药浓度, 以研究上述活性成分在大鼠体内的药动学特征, 为阐释芪苈强心胶囊的药效物质基础提供依据。

1 材料

1.1 仪器

API 4000 Qtrap 质谱仪 (美国应用生物系统公司); LC-20 AD 液相色谱仪 [日本岛津公司, 配置 SIL-20 AC 恒温自动进样器、CBM-20A 控制器、CTO-20A 柱温箱、Analyst Software 色谱工作站 (1.5.2 版本) 和岛津 LC-20 AD 泵]; MIKRO 220R 型低温高速离心机 (德国 Hettich 公司); Sorvall RC-6Plus 离心机 (美国 Thermo Scientific 公司);

Mettler Toledo XS 205 型电子天平 (梅特勒-托利多仪器有限公司); Targin VX-02 多管涡旋振荡器 (北京踏锦科技有限公司)。

1.2 实验动物

健康雄性 SD 大鼠, 体质量 (220 ± 20) g, 由解放军军事医学科学院实验动物中心提供, 在天津中医药大学动物房饲养, 动物房温度 (22 ± 2) °C, 湿度 (50 ± 10) %, 适应性喂养 1 周后进行实验。本课题经过中国天津中医药大学伦理委员会批准 (批准号 TCM-LAEC2015023)。

1.3 药品与试剂

芪苈强心胶囊 (含黄芪甲苷 0.915 mg/g, 毛蕊异黄酮葡萄糖苷 0.426 mg/g, 芒柄花素 0.109 mg/g) 购自石家庄以岭药业股份有限公司, 批号 140805; 对照品黄芪甲苷 (批号 110781-201314, 质量分数 $\geq 97.4\%$)、毛蕊异黄酮葡萄糖苷 (批号 111920-201505, 质量分数 $\geq 97.6\%$)、芒柄花素 (批号 111703-201504, 质量分数 $\geq 98.0\%$)、艾司唑仑 (批号 171219-201003, 质量分数 $\geq 98.0\%$), 购自中国食品药品检定研究院; 甲醇、乙腈为色谱纯, 二甲基亚砜为分析纯, Fisher 公司; 甲酸 (CNW 科技有限公司)。

2 方法与结果

2.1 色谱条件

Agilent Zobrax XDB-C₁₈ 色谱柱 (50 mm×4.6 mm, 3.5 μm), 柱温 40 °C。流动相为 0.1% 甲酸水溶液 (A)-0.1% 甲酸甲醇溶液 (B), 梯度洗脱: 0.01~0.5 min, 100% A; 0.5~1.0 min, 100%~80% A; 1.0~1.5 min, 80%~52% A; 1.5~2.5 min, 52% A; 2.5~3.2 min, 52%~32% A; 3.2~6.0 min, 32%~25% A; 6.0~7.0 min, 25%~10% A; 7.0~8.0 min, 10% A; 8.00~8.01 min, 10%~100% A; 8.01~11.00 min, 100% A; 体积流量 0.45 mL/min, 进样量 10 μL。

2.2 质谱条件

电喷雾离子源 (ESI), 正离子方式检测, 多反应监测 (MRM) 模式下扫描, 喷雾电压 4 200 V, 碰撞气 (CAD) 模式为 Medium, 气帘气 15 L/min,

雾化气 65 L/min, 加热辅助气 55 L/min, 脱溶剂温度 600 °C。待测成分和内标用于定量分析的离子对分别是黄芪甲苷 m/z 807.5→627.3 [解簇电压 (DP) 200 V; 碰撞能量 (CE) 70 V; 出口电压 15 V]; 毛蕊异黄酮葡萄糖苷 m/z 477.2→285.2 (DP 101 V; CE 25 V; 出口电压 16 V); 芒柄花素 m/z 268.9→237.7 (DP 90 V; CE 33 V; 出口电压 15 V); 艾司唑仑 m/z 295.0→267.0 (DP 90 V; CE 33 V; 出口电压 15 V)。

2.3 溶液的制备

2.3.1 对照品溶液 精密称取黄芪甲苷、毛蕊异黄酮葡萄糖苷和芒柄花素对照品适量, 加入二甲基亚砜 (DMSO) 溶解并稀释成 2.00 mg/mL 的对照品储备液。精密量取上述对照品储备液适量, 通过甲醇-水 (1:1) 稀释成一定质量浓度的混合对照品储备液并进行系列稀释, 得到混合对照品溶液质量浓度分别为黄芪甲苷 20、40、100、400、1 000、4 000、10 000、40 000 ng/mL; 毛蕊异黄酮葡萄糖苷 0.5、1、2.5、10、25、100、250、1 000 ng/mL; 芒柄花素 4、8、20、80、200、800、2 000、4 000、8 000 ng/mL。

2.3.2 内标溶液 精密称取艾司唑仑对照品适量, 加入甲醇-乙腈 (1:1) 溶解并摇匀, 配制质量浓度为 20 ng/mL 的内标溶液, 置于 4 °C 储存备用。

2.4 血浆样品的制备及处理

取空白血浆 50 μ L, 加入 5 μ L 标准溶液 (50%

甲醇) 和 150 μ L 内标溶液, 涡旋混匀 30 s, 再 4 °C、15 000 r/min 离心 10 min, 取上清液 10 μ L 进 HPLC-MS/MS 系统分析。

2.5 方法学考察

2.5.1 专属性 分别取空白血浆 (等体积甲醇代替内标溶液)、对照品血浆 (加入对照品和内标溶液) 及 ig 给予 1.3 g/kg 芪苈强心胶囊后 20 min 的大鼠血浆样品, 按“2.4”项方法处理血浆样品, 并按“2.1”和“2.2”项下的条件进行 HPLC-MS/MS 分析, 得到空白血浆、空白血浆+对照品、给药后血浆样品色谱图, 结果见图 1。在实验选定的色谱和质谱条件下, 各待测物和内标未受到血浆中杂质及内源性物质的干扰, 且与内标可实现完全分离, 方法专属性良好。

2.5.2 标准曲线和线性范围 取大鼠空白血浆 50 μ L, 加入不同质量浓度的黄芪甲苷、毛蕊异黄酮葡萄糖苷和芒柄花素的对照品溶液, 得到质量浓度为 2、4、10、40、100、400、1 000、4 000 ng/mL 的黄芪甲苷血浆样品溶液; 质量浓度为 0.05、0.1、0.25、1、2.5、10、25、100 ng/mL 的毛蕊异黄酮葡萄糖苷血浆样品溶液; 质量浓度为 0.4、0.8、2、8、20、80、200、400、800 ng/mL 的芒柄花素血浆样品溶液。按“2.4”项方法处理血浆样品, 并按“2.1”和“2.2”项下的条件进行 HPLC-MS/MS 分析, 横坐标

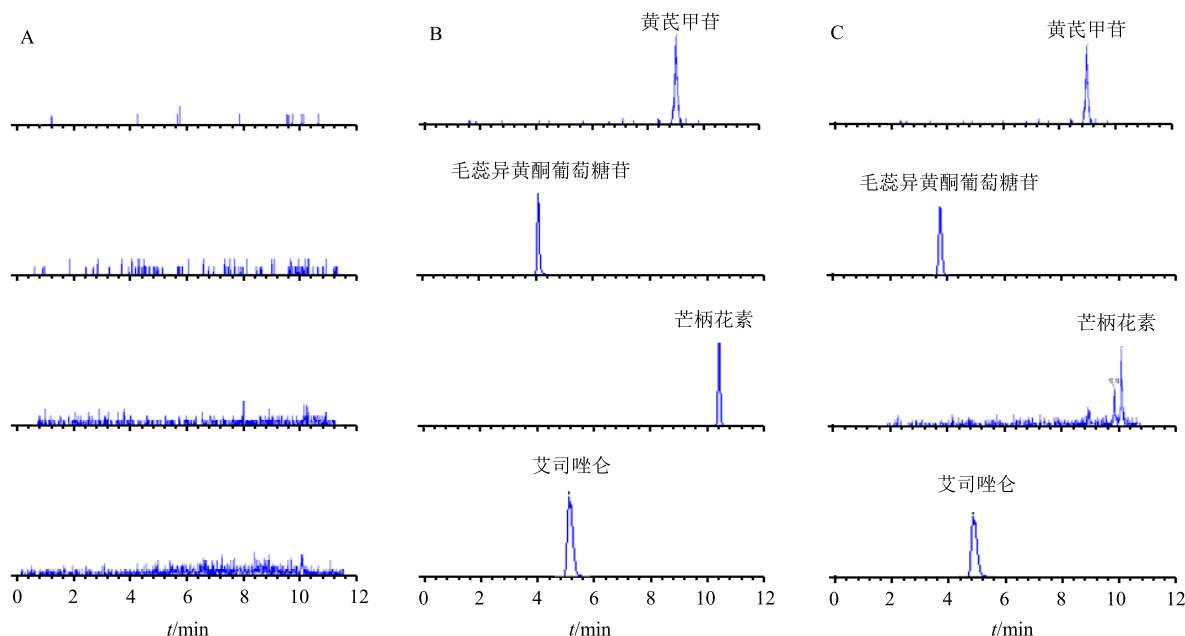


图 1 空白血浆 (A)、空白血浆+对照品和内标 (B) 及芪苈强心胶囊含药血浆 (C) 的 HPLC-MS/MS 图

Fig. 1 HPLC-MS/MS chromatogram of blank plasma (A), blank plasma + reference substances and IS (B), and plasma samples after oral administration of Qili Qiangxin Capsule

(X) 为对照品质量浓度, 纵坐标 (Y) 为对照品与内标峰面积比值进行线性回归分析, 构建标准曲线,

各待测物的标准曲线方程、相关系数 (r) 和线性范围见表 1。

表 1 待测成分的标准曲线、 r 和线性范围

Table 1 Regression equation, r , and linearity range of components

成分	标准曲线	r	线性范围/(ng·mL ⁻¹)	定量下限/(ng·mL ⁻¹)
黄芪甲苷	$Y=2.0 \times 10^{-5} X+0.000\ 4$	0.999 9	2~4 000	2.00
毛蕊异黄酮葡萄糖苷	$Y=3.4 \times 10^{-3} X+0.001\ 7$	0.999 8	0.05~100	0.05
芒柄花素	$Y=1.68 \times 10^{-3} X+0.075\ 3$	0.999 5	0.4~800	0.40

2.5.3 精密度和准确度 取大鼠空白血浆, 加入低、中、高 3 个质量浓度的对照品溶液, 得到黄芪甲苷 (5、40、3 200 ng/mL)、毛蕊异黄酮葡萄糖苷 (0.1、1、80 ng/mL)、芒柄花素 (0.8、20、640 ng/mL) 低、中、高 3 个质量浓度的质控样品 (QC)。按“2.4”项方法处理血浆样品, 并按“2.1”和“2.2”项下的条件进行 HPLC-MS/MS 分析, 于同日内连续进样 6 次, 计算日内精密度; 连续测定 3 d, 计算日间精密度。准确度以相对误差 (RE) 表示, 精密度以 RSD 表示。结果表明, 血浆中黄芪甲苷、毛蕊异黄酮葡萄糖苷和芒柄花素日内和日间精密度的 RSD 均低于 13.5%, 且准确度的 RE 在 $\pm 15\%$, 满足生物样品测定的要求。

2.5.4 提取回收率和基质效应 取上述低、中、高 3 个质量浓度的 QC 样品, 每个质量浓度平行配置 6 份, 按“2.4”项方法处理血浆样品, 并按“2.1”和“2.2”项下的条件进行 HPLC-MS/MS 分析, 记录成分峰面积 (A); 另取甲醇水溶液代替空白血浆, 其余操作如上, 得到成分峰面积 (B); 另取大鼠空白血浆, 根据“2.4”项下方法处理后加入 QC 样品, 进样分析, 记录成分峰面积 (C), 以 A 和 B 的比值计算基质效应, 以 A 和 C 的比值计算提取回收率, 结果表明, 血浆中黄芪甲苷、毛蕊异黄酮葡萄糖苷和芒柄花素的提取回收率在 79.00%~98.55%, 基质

效应在 80.3%~101.45%, 表明大鼠血浆中的内源性物质对待测物的检测无影响, 且血浆中样品的提取回收率符合测定的要求。

2.5.5 稳定性 取上述低、中、高 3 个质量浓度的 QC 样品, 每个质量浓度平行配制 6 份, 分别考察样品处理后稳定性 (自动进样器中放置 24 h)、短期稳定性 (室温放置 24 h)、冻融稳定性 ($-20\ ^\circ\text{C}$ 条件下冻融 3 次) 和长期稳定性 ($-80\ ^\circ\text{C}$ 条件下放置 30 d)。结果表明, 血浆中黄芪甲苷、毛蕊异黄酮葡萄糖苷和芒柄花素在上述 4 种储存条件下的 RSD 均低于 12.4%, 说明血浆样品在上述条件下放置均稳定。

2.6 药动学研究

取 6 只 SD 大鼠, 实验前禁食 12 h, 自由饮水。ig 给予 1.3 g/kg 的芪苈强心胶囊混悬液 (精密称取芪苈强心胶囊药粉适量, 加入 0.5% CMC-Na 溶液, 超声溶解配制混悬液), 并于给药后 0.083、0.167、0.333、0.667、1、1.5、2、3、4、6、8、12、24 h 经目内眦静脉丛取血 0.5 mL, 采集的样品置于肝素钠抗凝管中, $4\ ^\circ\text{C}$ 、12 000 r/min 离心 10 min, 分离血浆, 保存在 $-20\ ^\circ\text{C}$ 的冰箱中待测。大鼠 ig 芪苈强心胶囊后, 血浆中黄芪甲苷、毛蕊异黄酮葡萄糖苷和芒柄花素的药时曲线见图 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。结果表

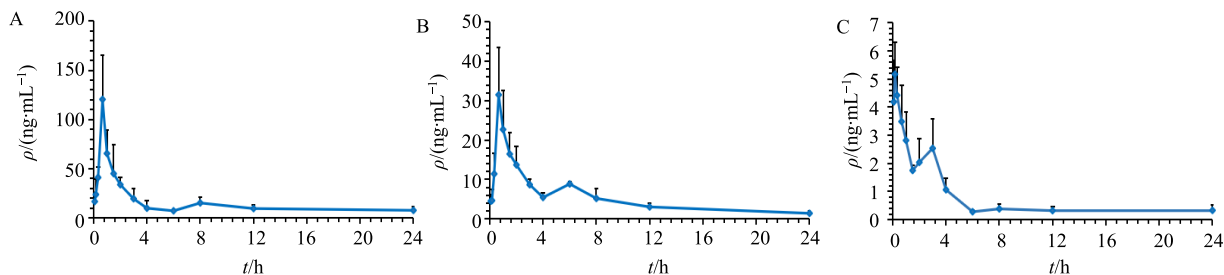


图 2 大鼠 ig 芪苈强心胶囊后血浆中黄芪甲苷 (A)、毛蕊异黄酮葡萄糖苷 (B) 和芒柄花素 (C) 的药时曲线 ($\bar{x} \pm s, n=6$)
Fig. 2 Mean concentration-time profiles of astragaloside (A), calycosin-7-glucoside (B), and formononetin (C) in rat plasma after oral administration of Qili Qiangxin Capsule ($\bar{x} \pm s, n=6$)

表 2 大鼠 ig 芪苈强心胶囊后黄芪甲苷、毛蕊异黄酮葡萄糖苷和芒柄花素的药动学参数 ($\bar{x} \pm s, n=6$)

Table 2 Pharmacokinetic parameters of astragaloside, calycosin-7-glucoside, and formononetin after oral administration of Qili Qiangxin Capsule ($\bar{x} \pm s, n=6$)

参数	单位	黄芪甲苷	毛蕊异黄酮葡萄糖苷	芒柄花素
$C_{\max}$	$\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$	120.46 ± 45.03	31.49 ± 12.00	5.17 ± 1.13
$t_{\max}$	h	0.67 ± 0.00	0.67 ± 0.06	0.17 ± 0.00
$t_{1/2}$	h	5.74 ± 0.78	6.05 ± 3.34	5.07 ± 2.13
$AUC_{0 \sim t}$	$\text{h} \cdot \text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$	320.92 ± 79.10	103.26 ± 47.63	14.70 ± 5.48
$AUC_{0 \sim \infty}$	$\text{h} \cdot \text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$	369.14 ± 103.83	120.71 ± 50.71	18.04 ± 6.69

明, 大鼠 ig 给予 1.3 g/kg 的芪苈强心胶囊后, 血浆中黄芪的主要活性成分黄芪甲苷、毛蕊异黄酮葡萄糖苷和芒柄花素均能够检测到, 其中芒柄花素达峰时间 ($t_{\max}=0.17 \text{ h}$) 最短, 其次是黄芪甲苷和毛蕊异黄酮葡萄糖苷 ($t_{\max}=0.67 \text{ h}$), 表明芒柄花素吸收速度最快; 而黄芪甲苷的峰浓度 ($C_{\max}=120.46 \text{ ng/mL}$) 和药时曲线下面积 ($AUC_{0 \sim t}=320.92 \text{ h} \cdot \text{ng/mL}$) 明显高于毛蕊异黄酮葡萄糖苷和芒柄花素, 表明黄芪甲苷的吸收和体内暴露量最好; 且 3 种成分的半衰期 ($t_{1/2}$) 相近, 分别为 5.74、6.05、5.07 h。

3 讨论

循证医学研究显示芪苈强心胶囊能够明显降低慢性心力衰竭患者心功能标志物 N 末端脑钠肽原 (NT-proBNP) 水平, 改善患者心功能和左室射血分数 (LVEF), 疗效确切, 但针对其药效物质基础的研究较少^[19-20]。而中药药效物质基础的阐释是连接传统中医理论与现代科学认识的桥梁, 是复方中药发展面临的核心问题^[21-22]。因此, 课题组提出在复方整体观的基础上, 对复方中药的质量控制标准, 药效成分的体内过程和药物效应的整合研究模式对于揭示复方中药的药效物质具有重要意义。前期实验已对芪苈强心胶囊的质量控制标准进行了研究^[17], 在此基础上, 本实验选择芪苈强心胶囊君药黄芪的主要活性成分 (黄芪甲苷、毛蕊异黄酮葡萄糖苷和芒柄花素), 探讨其在生物体内的药动学特征, 为阐释复方的药效物质基础提供依据。

实验初期对质谱条件进行优化, 根据文献报道黄芪的主要活性成分在正离子模式下检测比在负离子模式下灵敏度高^[23-24]。本实验对正、负离子 2 种扫描方式下待测物的响应强度进行了比较, 结果显示在正离子模式下 $[M+H]^+$ 的响应更高, 并且得到的碎片离子也更加稳定, 因此选用正离子模式对待测物进行检测, 同时又分别考察水-甲醇、水-乙腈、水-0.1%甲酸乙腈溶液、水-0.1%甲酸甲醇溶液为流

动相时, 对待测物响应值和分离的影响, 结果表明流动相为水-甲醇系统时, 待测物峰形较好, 加入 0.1% 甲酸能够改善离子化效率, 增加分离效果, 因此最后选择 0.1% 甲酸水溶液-0.1% 甲酸甲醇溶液为流动相。

实验对大鼠 ig 芪苈强心胶囊后, 其君药黄芪的主要活性成分黄芪甲苷、毛蕊异黄酮葡萄糖苷和芒柄花素的药动学特征进行研究。结果显示生物体内芒柄花素的吸收速度最快, 而黄芪甲苷的吸收和体内暴露量最好, 毛蕊异黄酮葡萄糖苷次之, 芒柄花素在生物体内的暴露情况最差。课题组前期对芪苈强心胶囊含量测定研究^[17]显示, 复方中黄芪甲苷、毛蕊异黄酮葡萄糖苷和芒柄花素的平均质量分数分别为 0.915、0.426、0.109 mg/g, 与本实验中大鼠 ig 芪苈强心胶囊后, 血浆中黄芪甲苷、毛蕊异黄酮葡萄糖苷和芒柄花素的吸收量和暴露水平变化相一致, 因此, 考虑上述成分可能是以原型成分入血并参与代谢, 这与文献报道一致^[25]。另外对慢性心力衰竭模型大鼠 ig 等剂量的芪苈强心胶囊后, 血浆中黄芪甲苷、毛蕊异黄酮葡萄糖苷和芒柄花素的药动学研究^[17]发现, 3 种成分在慢性心力衰竭大鼠体内的呈现吸收延缓、吸收量和体内暴露水平降低的共同特征, 但黄芪甲苷的 $t_{1/2}$ 明显增加, 说明慢性心力衰竭病理条件下黄芪甲苷、毛蕊异黄酮葡萄糖苷和芒柄花素的吸收减慢, 但黄芪甲苷的消除会减慢。因此, 黄芪甲苷、毛蕊异黄酮葡萄糖苷和芒柄花素可作为芪苈强心胶囊主要药效物质之一。

本实验建立了 HPLC-MS/MS 法测定大鼠 ig 芪苈强心胶囊后, 血浆中黄芪甲苷、毛蕊异黄酮葡萄糖苷和芒柄花素的血药浓度, 经方法学考察符合生物样品测定的要求, 可用于生物体内的药动学研究。由药动学参数可知, 黄芪甲苷、毛蕊异黄酮葡萄糖苷和芒柄花素在大鼠体内能快速吸收, 且黄芪甲苷的吸收和体内暴露量最好, 根据上述药动学特征, 可为芪苈强心胶囊的药效物质基础研究提供实验依据。

参考文献

- [1] Wang X L, Hou Y Z, Mao J Y, *et al.* Western medication plus traditional Chinese medicine preparations in patients with chronic heart failure: A prospective, single-blind, randomized, controlled, and multicenter clinical trial [J]. *J Tradit Chin Med*, 2017, 37(6): 756-766.
- [2] Sun J, Zhang K, Xiong W J, *et al.* Clinical effects of a standardized Chinese herbal remedy, Qili Qiangxin, as an adjuvant treatment in heart failure: Systematic review and meta-analysis [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2016, 16(1): 201-213.
- [3] 杨 静, 李钰兰, 贾百全. 芪苈强心胶囊联合左西孟旦治疗充血性心力衰竭的疗效及对血清 NT-proBNP、Hcy 水平的影响 [J]. *药物评价研究*, 2017, 40(8): 1122-1125.
- [4] Zhang J, Huang M, Shen S, *et al.* Qiliqiangxin attenuates isoproterenol-induced cardiac remodeling in mice [J]. *Am J Transl Res*, 2017, 9(12): 5585-5593.
- [5] Shen S, Jiang H, Bei Y, *et al.* Qiliqiangxin attenuates adverse cardiac remodeling after myocardial infarction in ovariectomized mice via activation of PPAR gamma [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 42(3): 876-888.
- [6] Wang J F, Li Z M, Zhou J M, *et al.* Qiliqiangxin protects against cardiac diastolic dysfunction and ameliorates myocardial glucose metabolism in spontaneously hypertensive rats [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, doi: 10.1016/j.jacc.2017.07.144.
- [7] Wang J, Zhou J, Wang Y, *et al.* Qiliqiangxin protects against anoxic injury in cardiac microvascular endothelial cells via NRG-1/ErbB-PI3K/Akt/mTOR pathway [J]. *J Cell Mol Med*, 2017, 21(9): 1905-1914.
- [8] 张富赓, 张 瑜, 傅家良, 等. 芪苈强心胶囊治疗心力衰竭的作用机制研究进展 [J]. *现代药物与临床*, 2016, 31(2): 255-259.
- [9] 叶 迎, 包 强, 王瑞海, 等. 甘肃红芪中黄芪甲苷存在的判定以及一年生、二年生红芪、黄芪皂苷和总黄酮含量对比 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2018, 24(14): 69-75.
- [10] 曹明明, 高彦宇, 马育轩, 等. 黄芪化学成分及对心肌缺血再灌注损伤保护作用的研究进展 [J]. *中医药信息*, 2015, 32(3): 120-123.
- [11] 罗 赟, 贺国君, 黄章玉, 等. 黄芪心血管作用研究的进展与创新 [J]. *现代中药研究与实践*, 2011, 25(5): 83-85.
- [12] 中国药典 [S]. 一部. 2015.
- [13] 孙玉平, 龚苏晓, 曹 煌, 等. 不同加工方法的蒙古黄芪药材中毛蕊异黄酮苷和芒柄花素定量分析 [J]. *中草药*, 2015, 46(11): 1678-1480.
- [14] Jun Q G, Tao C, Hui G J, *et al.* Effect of calycosin on left ventricular ejection fraction and angiogenesis in rat models with myocardial infarction [J]. *J Tradit Chin Med*, 2015, 35(2): 160-167.
- [15] Song T, Zhao J, Jiang T, *et al.* Formononetin protects against balloon injury-induced neointima formation in rats by regulating proliferation and migration of vascular smooth muscle cells via the TGF- β 1/Smad3 signaling pathway [J]. *Int J Mol Med*, 2018, 42(4): 2155-2162.
- [16] Yun W J, Yao Z H, Fan C L, *et al.* Systematic screening and characterization of Qi-Li-Qiang-Xin capsule-related xenobiotics in rats by ultra-performance liquid chromatography coupled with quadrupole time-of-flight tandem mass spectrometry [J]. *J Chromatogr B Anal Technol Biomed Life Sci*, 2018, doi: 10.1016/j.jchromb.2018.05.014.
- [17] Zhang F G, Zhang Y, Li X F, *et al.* Research on Q-markers of Qiliqiangxin capsule for chronic heart failure treatment based on pharmacokinetics and pharmacodynamics association [J]. *Phytomedicine*, 2018, doi: 10.1016/j.phymed.2018.03.003.
- [18] Duan X, Yan F, Hu H, *et al.* Qiliqiangxin protects against renal injury in rat with cardiorenal syndrome type I through regulating the inflammatory and oxidative stress signaling [J]. *Biol Pharm Bull*, 2018, doi: 10.1248/bpb.b17-00930.
- [19] Li X L, Zhang J, Huang J, *et al.* A multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study of the effects of Qili Qiangxin Capsules in patients with chronic heart failure [J]. *JACC*, 2013, 62(12): 1065-1072.
- [20] Wilson Tang W H, Huang Y. Cardiotonic modulation in heart failure: Insights from traditional Chinese medicine [J]. *JACC*, 2013, 62(12): 1073-1074.
- [21] 毕肖林, 马世堂, 狄留庆, 等. 中药药效物质筛选与辨识的研究思路及进展 [J]. *中草药*, 2018, 49(22): 5229-5234.
- [22] 杨秀伟. 中药物质基础研究是中药继承、发展、创新的关键科学问题 [J]. *中国中药杂志*, 2015, 40(17): 3429-3434.
- [23] 袁一凡, 陈晓月, 刘保霞, 等. UPLC-MS/MS 法同时测定康艾注射液中的 11 种成分 [J]. *中草药*, 2017, 48(13): 2660-2665.
- [24] 乔晓莉, 肖学风, 周大铮, 等. UPLC-MS/MS 法同时测定注射用益气复脉 (冻干) 中 13 种成分 [J]. *中草药*, 2014, 45(23): 3402-3407.
- [25] 刘傲雪, 王晶娟, 张贵君, 等. 基于大鼠体内多成分代谢的黄芪质控成分遴选 [J]. *药物评价研究*, 2018, 41(2): 216-222.