

基于制马钱子在大鼠体内药动学行为的蓄积可能性研究

李瑞珂¹, 刘雅敏¹, 张景姣¹, 张健¹, 娄玉铃², 韩德恩^{1*}

1. 河南中医药大学, 河南 郑州 450046

2. 河南风湿病医院, 河南 郑州 450045

摘要: **目的** 研究临床剂量下制马钱子在大鼠体内多次给药的药动学过程及各组织脏器中的含量, 探讨马钱子在体内蓄积的可能性。 **方法** 大鼠分别单次、多次 ig 给予制马钱子, 采用 UPLC-Q-Orbitrap HRMS 法测定大鼠血浆和组织中马钱子碱和士的宁的血药浓度, 比较不同给药次数下 2 种成分的药动学和组织分布差异, 探讨其在体内是否存在蓄积。 **结果** 制马钱子单次给药后, 马钱子碱和士的宁的主要药动学参数半衰期 ($t_{1/2}$) 为 10.59、8.39 h, 达峰时间 (t_{max}) 为 0.77、0.64 h, $t_{1/2K_a}$ 为 5.38、2.63 h, 峰浓度 (C_{max}) 为 2.97、10.83 ng/L, 药时曲线下面积 (AUC_{0-t}) 为 87.36、172.24 ng·h/L, 药物消除率 (CL/F) 为 40 637.08、38 370.26 L/(h·kg); 制马钱子中马钱子碱与士的宁的血药浓度在大鼠给药 3 d 后达到稳态。末次给药后, 制马钱子中马钱子碱和士的宁的主要药动学参数分别为: $t_{1/2}$ 为 7.07、4.75 h, t_{max} 为 0.48、0.46 h, $t_{1/2K_a}$ 为 3.23、1.09 h, C_{max} 为 5.77、34.83 ng/L, AUC_{0-t} 为 32.80、107.86 ng·h/L, CL/F 为 75 920.52、43 871.54 L/(h·kg)。与单次给药比较, 马钱子碱和士的宁在多次给药后, 肝、肾组织中的含量明显减少, 其他组织无明显变化。 **结论** 制马钱子中马钱子碱与士的宁在大鼠体内单次、多次给药的药动学过程均符合一室模型, 体内血药浓度变化过程趋势基本一致。两者在大鼠体内具有吸收速度快的药动学特征。给药 3 d 后, 马钱子碱与士的宁血药浓度达到稳态, 并未出现随着给药次数的增加, 血药浓度持续增加的现象。单次和多次给药后的各组织含量并未增高。提示在安全给药剂量下, 多次给予制马钱子, 不会引起马钱子碱与士的宁在大鼠体内血药浓度的持续叠加升高, 导致中毒现象的发生。

关键词: 制马钱子; 士的宁; 马钱子碱; 多次给药; 药动学

中图分类号: R285.5

文献标志码: A

文章编号: 0253-2670(2019)17-4238-06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2019.17.033

Pharmacokinetic study of processed *Strychni Semen* in normal rats

LI Rui-ke¹, LIU Ya-min¹, ZHANG Jing-jiao¹, ZHANG Jian¹, LOU Yu-qian², HAN De-en¹

1. Henan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China

2. Henan Rheumatic Hospital, Zhengzhou 450045, China

Abstract: **Objective** To study the pharmacokinetics and tissue distribution of processed *Strychni Semen* in rats after multiple administration at clinical dose. **Methods** The rats were given processed *Strychni Semen* by intragastric administration for single and several times. The plasma concentrations of brucine and strychnine in plasma and tissues of rats were determined by UPLC-Q-Orbitrap HRMS method, and the organizational distribution differences were compared to explore whether there was accumulation in the body. **Results** After single intragastric administration of processed *Strychni Semen*, the main pharmacokinetic parameters of brucine and strychnine were as follow: $t_{1/2}$ was 10.59 and 8.39 h, t_{max} was 0.77 and 0.64 h, $t_{1/2K_a}$ was 5.38 and 2.63 h, C_{max} was 2.97 and 10.83 ng/L, AUC_{0-t} was 87.36 and 172.24 ng·h/L, CL/F was 40 637.08 and 38 370.26 L/(h·kg); Brucine and strychnine in processed *Strychni Semen* reached a steady state after 3 d of administration in rats. After the last administration, the main pharmacokinetic parameters of brucine and strychnine in rats were as follow: $t_{1/2}$ was 7.07 and 4.75 h, t_{max} was 0.48 and 0.46 h, $t_{1/2K_a}$ was 3.23 and 1.09 h, C_{max} is 5.77 and 34.83 ng/L, AUC_{0-t} was 32.80 and 107.86 ng·h/L, and CL/F was 75 920.52 and 43 871.54 L/(h·kg). Compared with the single administration, the content of brucine and strychnine in the liver and kidney tissues was significantly reduced after multiple administrations, and there was no significant change in other tissues. **Conclusion** The pharmacokinetics of brucine and strychnine in healthy rats is consistent with one-compartment model. Both of them have the pharmacokinetic characteristics of fast absorption in rats.

收稿日期: 2019-08-06

基金项目: 河南省高等学校重点科研项目 (16B360003)

作者简介: 李瑞珂, 硕士研究生, 研究方向为中药新剂型及体内代谢研究。Tel: 15538188238 E-mail: 15538188238@163.com

*通信作者 韩德恩, 研究方向为药物代谢动力学。Tel: 13838263583 E-mail: handn@163.com

After 3 d of administration, the serum concentrations of brucine and strychnine reached steady state, and the blood concentration was increased continuously with the increase of administration times. The content of each tissue did not increase after single and multiple administrations. It is suggested that long-term administration of brucine and strychnine will not cause the superposition of the concentration of brucine and strychnine in the blood of rats, which may lead to the occurrence of poisoning.

Key words: processed *Strychni Semen*; strychnine; brucine; multiple doses; pharmacokinetics

制马钱子具有通络止痛、散结消肿之功效，是中医治疗痹症（腰肌劳损、类风湿关节炎、硬皮病等）的常用药^[1]。研究表明马钱子中生物碱类成分士的宁和马钱子碱既是其发挥镇痛、抗炎功效的主要成分，又是毒性成分^[2]。《中国药典》2015年版规定了制马钱子日服用量为0.3~0.6 g，治疗剂量与中毒剂量接近^[3-4]。目前所见关于制马钱子中毒多认为是超量使用所致^[5]。也有文献报道^[6]认为长期服用含制马钱子的中药复方会导致蓄积中毒。故历版《中国药典》均明确规定，制马钱子不可久服。然而中医用制马钱子治疗痹症时，通常用药周期较长，这与药典规定不一致。因此，制马钱子长期服用是否会导致蓄积中毒是临床长期用药安全性待解决的问题。多次给药的药动学研究可以反映药物在体内血药浓度变化的过程与规律，可以了解其是否有药物蓄积现象。但目前所见关于马钱子体内过程的研究主要是单次给予大、小鼠一定剂量而获得其在体内的药动学参数，发现其具有吸收快和消除快的药动学特征^[7-8]，但这不能揭示其长期服用是否会引起士的宁在大鼠体内血药浓度叠加升高或蓄积而导致中毒问题。因此，本实验模拟临床给药情况，通过大鼠多次给药，研究临床常用剂量下制马钱子中马钱子碱与士的宁在大鼠体内的药动学过程和组织分布情况，为制马钱子的临床安全、合理应用提供参考。

1 材料

1.1 仪器

超高压液相色谱-四极杆轨道阱高分辨质谱（UPLC-Q-Orbitrap HRMS）、ACQUITY UPLC[®] BEH C₁₈色谱柱（100 mm×2.1 mm，1.7 μm）、HC-2061型高速离心机（安徽中科中佳科学仪器有限公司）；vortex-genie 2型涡旋混合仪（上海巴玖实业有限公司）；BSA124S型电子天平 [赛多利斯科学仪器（北京）有限公司]；EFAA-DC24-RT型氮吹仪（上海安谱科学仪器有限公司）。

1.2 试剂

对照品马钱子碱（批号 160607，质量分数>98%）、士的宁（批号 160526，质量分数>98%），四川维克奇生物科技有限公司；制马钱子粉（批号

20150306），河南风湿病医院提供，士的宁和马钱子碱质量分数分别为 14.43、4.79 mg/g；内标盐酸克伦特罗（批号 100072-201502），中国食品药品检定研究院；乙腈，赛默飞世尔科技（中国）有限公司；甲酸，天津市科密欧化学试剂有限公司；甲基叔丁基醚，J. T. Baker 化工产品贸易（上海）有限公司；羧甲基纤维素钠（CMC-Na），天津市福晨化学试剂厂；其他试剂为分析纯，水为超纯水。

1.3 实验动物

SPF级Wistar大鼠40只，体质量（180±20）g，济南朋悦实验动物繁育有限公司，许可证号SCXK（鲁）20140007，饲养在（20±2）℃装有循环系统的动物房中。

2 方法

2.1 溶液的配制

2.1.1 对照品溶液的制备 精密量取马钱子碱和士的宁对照品，加甲醇制成混合对照品溶液，其中含马钱子碱、士的宁质量浓度为1.250、2.575 μg/mL，作为储备液，4℃保存。临用前用甲醇稀释，得马钱子碱质量浓度分别为156.250 0、78.125 0、39.062 3、19.531 0、9.766 0、4.883 0、2.441 0、1.221 0、0.610 0 ng/mL，士的宁质量浓度分别为321.875、160.938、80.469、40.234、20.117、10.059、5.029、2.515、1.257 ng/mL系列对照品溶液。

2.1.2 内标溶液的配制 精密称取盐酸克伦特罗适量，加甲醇制成33.6 ng/mL的盐酸克伦特罗内标溶液，4℃保存，备用。

2.1.3 制马钱子粉混悬液的配制 将制马钱子粉用1% CMC-Na制成混悬液，每次给药前均充分搅拌，使药物混悬于溶剂中。

2.2 给药与血浆组织样品采集

将大鼠适应性喂养3 d，取40只，随机分为5组，分别为对照组、单次给药组（2组）、多次给药组（2组），每组8只，制马钱子粉根据热痹清片成人单次口服剂量及人与动物间的等效剂量换算^[9]，热痹清片（马钱子碱0.346 mg/g）成人单次口服剂量为3.3 g，大鼠按马钱子碱0.12 mg/kg剂量ig给予制马钱子粉。单次给药组其中一组于给药后5、

10、20、30、45、60、90、120、180、300、420、540、720、1 440 min 眼底静脉丛取血 0.2 mL, 置于含有肝素钠的 EP 管中, 离心取上清液, 于 -20°C 冰箱中保存; 另一组于给药后 24 h 处死, 迅速取出心、肝、脾、肺、肾、脑 6 个组织, 用生理盐水洗净后用滤纸粘干, 精密称取 0.2 g, 按 1:2 的量加入生理盐水, 匀浆, 匀浆液存放于 -20°C 的冰箱中冷冻, 备用。多次给药组前 6 d 每天 3 次给药, 分别按 7:00、14:00、21:00 的时间点给药, 第 3~6 天于每天第 2 次给药后 300 min 眼底静脉丛取血 0.2 mL, 第 6 天最后 1 次给药后禁食, 于第 7 天早上 7:00 给药后其中 1 组同单次给药取血时间点一致, 取血处理, 另 1 组于给药后 24 h 取脏器处理, 备用。对照组 ig 给予同等比例的 CMC-Na 溶液, 同种方法取血及组织样品处理, 备用。

2.3 血浆样品和组织样品的处理

分别精密吸取大鼠血浆和各组织样品 100 μL 于 10 mL 的 EP 管中, 加入 0.1 mol/L 的氢氧化钠溶液及内标溶液各 20 μL , 涡旋 30 s, 再加入 2.5 mL 甲基叔丁基醚, 涡旋 3 min, 12 000 r/min 离心 5 min, 精密吸取上清液 2 mL, 放于氮气下吹干, 加入 30% 乙腈 100 μL 溶解, 涡旋 1 min, 12 000 r/min 离心 5 min, 吸取上清液, 置于装有内衬管的进样瓶中, 进样 5 μL 。

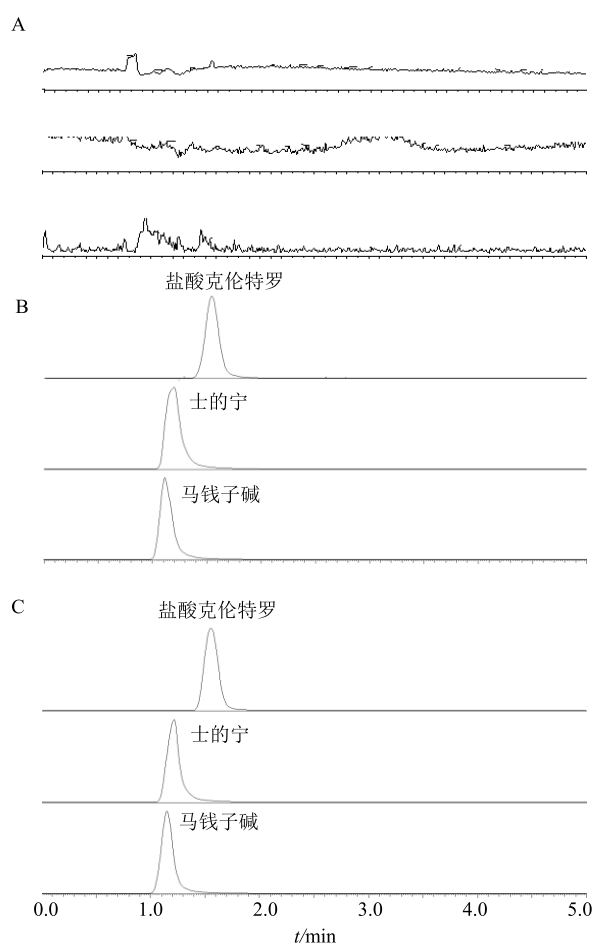
2.4 样品检测

2.4.1 色谱条件 采用 ACQUITY UPLC® BEH C_{18} (100 mm $\times$ 2.1 mm, 1.7 μm) 色谱柱, 流动相为乙腈-0.15%甲酸溶液 (30:70), 柱温 35°C , 体积流量 0.2 mL/min, 进样量 5 μL , 进样时间 5 min。

2.4.2 质谱条件 采用电喷雾离子源, 选用正离子模式, 鞘气体积流量 10 arb, 喷雾电压 3.5 kV, 喷雾电流 0.3 μA , 毛细管温度 320°C , 辅助气加热温度 50°C 。扫描方式为一级全扫 (Full MS) 用于定量的离子对为马钱子碱 m/z 395.193 24, 土的宁 m/z 335.172 42, 盐酸克伦特罗 m/z 277.084 32。

2.4.3 专属性 按“2.3”项下方法处理空白大鼠血浆、组织及大鼠含药血浆、组织, 按“2.4”项下方法进样, 得各组织及血浆样品色谱图。专属性考察结果显示, 各样品中的内源性物质及其他成分均不干扰马钱子碱、土的宁和内标的测定, 见图 1。

2.4.4 标准曲线与线性范围 精密吸取“2.1.1”项下的混合对照品溶液各 20 μL , 分别加入空白大鼠血浆和组织 100 μL , 使混合对照品质量浓度为马钱



A-空白血浆 B-空白血浆中加盐酸克伦特罗、土的宁、马钱子碱
C-大鼠 ig 药物后样品血浆

A-blank plasma B-blank plasma with clenbuterol hydrochloride, strychnine, brucine C-plasma samples of rats after intragastric administration of drugs

图 1 各血浆中马钱子碱和土的宁的正离子图

Fig. 1 Positive ionic diagram of brucine and strychnine in plasma

子碱 31.25、15.625、7.812、3.906、1.953、0.977、0.488、0.244、0.122 ng/mL, 土的宁 64.375、32.188、16.094、8.047、4.023、2.012、1.006、0.503、0.251 ng/mL 的系列对照品溶液。按“2.3”项下操作处理样品, 按“2.4.1”和“2.4.2”项下条件进样。以待测物与内标峰面积比值 (Y) 对待测物质量浓度 (X) 进行线性回归, 在血浆、心、肝、脾、肺、肾、脑中, 马钱子碱和土的宁分别在 0.122~31.250、0.251~64.375 ng/mL 呈良好的线性关系, $r>0.990$, 定量限分别为 0.122、0.251 ng/mL。

2.4.5 精密度与准确度 精密吸取含马钱子碱 (0.244、1.953、15.625 ng/mL) 和土的宁 (0.503、

4.023、32.188 ng/mL) 低、中、高 3 个质量浓度的混合对照品溶液各 20 μ L, 分别加入大鼠空白血浆和组织 100 μ L, 按“2.3”项下方法处理后进样分析, 1 d 内重复测定 5 次, 连续测定 3 d。计算日内、日间精密度及准确度, 结果表明马钱子碱和土的宁在血浆、心、肝、脾、肺、肾、脑中计算得到的 RSD 均小于 15%, 准确度在 85.04%~105.79% 和 90.16%~101.09, 符合生物样品测定要求。

2.4.6 提取回收率与基质效应 分别配制含马钱子碱(0.244、1.953、15.625 ng/mL)和土的宁(0.503、4.023、32.188 ng/mL)低、中、高 3 个质量浓度的血浆样品, 每一质量浓度制备 5 个样品, 按“2.3”项下处理方法操作; 另取空白血浆和组织, 同法处理, 在获得的空白基质溶液中加入相应的对照品溶液。所得样品均按“2.4.1”和“2.4.2”项下方法进样分析。结果表明, 马钱子碱和土的宁在大鼠各组织及血浆中的提取回收率分别为 81.40%~90.80%、85.42%~92.68%, RSD 均在 15% 以下, 说明该提取方法符合要求; 马钱子碱和土的宁在大鼠各组织及血浆中的基质效应分别为 83.53%~86.37%、85.48%~90.53%, RSD 均在 15% 以下, 表明无明显血浆基质效应, 符合生物样品测定要求。

2.4.7 稳定性 分别配制含马钱子碱(0.244、1.953、15.625 ng/mL)和土的宁(0.503、4.023、32.188 ng/mL)低、中、高 3 个质量浓度的血浆和组织样品, 每一质量浓度各制备 15 份, 分为 3 组。1 组置于室温放置 12 h (室温稳定性); 1 组置于-20 $^{\circ}$ C 冰箱中放置 12 h, 室温下自动解融, 反复冻融 3 次 (冻融稳定性); 1 组置于-20 $^{\circ}$ C 冰箱中放置 30 d (长期稳定性), 按“2.3”项下方法处理, 按“2.4.1”和“2.4.2”项下方法进样分析, 结果显示, 马钱子碱和土的宁样品准确度分别为 94.35%~113.55%, 95.26%~111.94%, 表明样品在上述条件下均稳定, 符合生物样品的测定分析要求。

2.5 统计学处理

采用 DAS 2.0 药动力学分析软件对血药浓度数据进行分析, 采用 SPSS 22.0 软件对药动力学参数进行数据处理及统计学分析, 所有数据作图采用 Excel 2007 完成, 所有数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用单因素方差分析。

3 结果

3.1 马钱子碱和土的宁在大鼠体内的药动学

大鼠单次和多次给予制马钱子粉后, 测定各时

间点的血药浓度, 绘制平均血药浓度-时间曲线(图 2、3)。采用 DAS 2.0 软件计算马钱子碱和土的宁的药动力学参数, 并进行智能化分析判断其房室模型, 采用 SPSS 22.0 软件对其药动力学参数进行 t 检验, 结果见表 1。

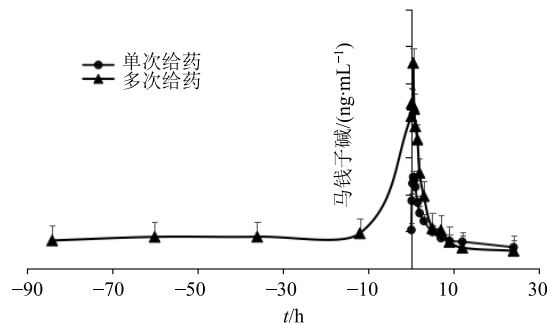


图 2 不同给药次数下马钱子碱的平均血药浓度-时间曲线 ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

Fig. 2 Average blood concentration-time curve of brucine under different times of administration ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

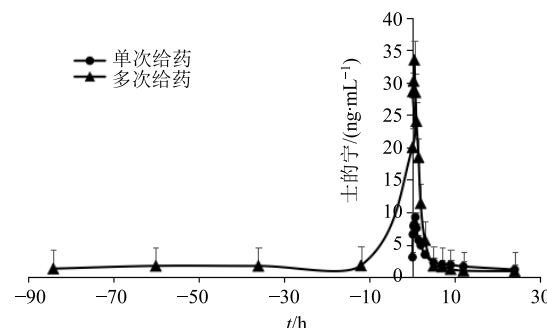


图 3 不同给药次数下土的宁的平均血药浓度-时间曲线 ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

Fig. 3 Average blood concentration-time curve of strychnine under different times of administration ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

3.2 马钱子碱和土的宁在大鼠体内的组织分布

马钱子碱和土的宁在大鼠不同组织中的含量见表 2, 分布情况见图 4、5。结果表明马钱子碱和土的宁在不同给药次数下, 各组织含量未见增高。

4 讨论

临床上使用制马钱子相关制剂治疗痹症时, 往往是长期用药。而对于有毒成分马钱子碱和土的宁的单次给药的药动力学研究不能反映长期用药的安全性。因此本实验以单次给药为对照, 采用多次给药研究马钱子碱和土的宁在体内的药动力学过程和末次给药 24 h 后各组织的蓄积, 为制马钱子临床安全用药提供一定的依据。

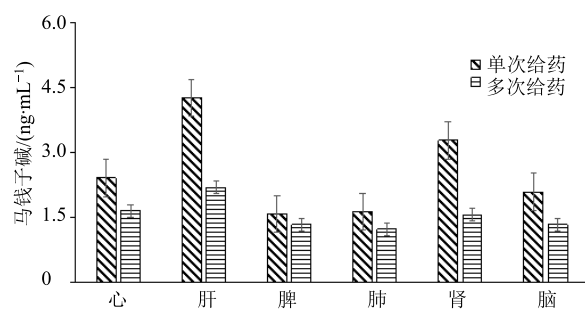
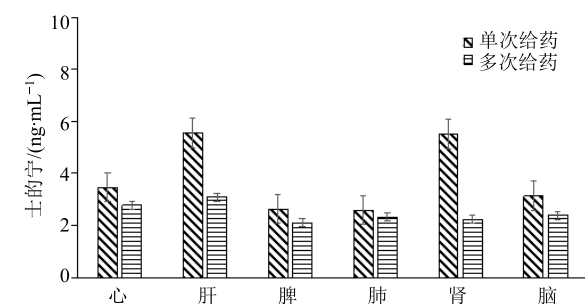
制马钱子中马钱子碱和土的宁在大鼠体内单次、多次给药的药动力学研究表明, 大鼠 ig 给予制马

表1 不同给药次数下制马钱子中马钱子碱、土的宁在大鼠体内的药动学参数 ($\bar{x} \pm s, n=8$)Table 1 Pharmacokinetic parameters of brucine and strychnine by different times of administration in rats ($\bar{x} \pm s, n=8$)

参数	单位	马钱子碱/(ng·mL ⁻¹)		土的宁/(ng·mL ⁻¹)	
		多次给药	单次给药	多次给药	单次给药
$t_{1/2}$	h	7.07 ± 1.53*	10.59 ± 1.893 5	4.75 ± 1.02*	8.39 ± 2.71
CL/F	L·h ⁻¹ ·kg ⁻¹	75 920.52 ± 49 260.09	40 637.08 ± 55 416.46	43 871.54 ± 25 288.67	38 370.26 ± 46 477.69
AUC _{0~t}	ng·h·L ⁻¹	32.80 ± 11.34	87.36 ± 45.06	107.86 ± 158.68	172.24 ± 86.12
t_{max}	h	0.48 ± 0.12	0.77 ± 0.39	0.46 ± 0.14	0.64 ± 0.27
C_{max}	ng·L ⁻¹	5.77 ± 3.07	2.97 ± 0.78*	34.83 ± 21.72*	10.83 ± 4.61
房室模型		1	1	1	1

与单次给药比较: * $P < 0.05$ * $P < 0.05$ vs single dose group表2 不同给药次数下制马钱子中马钱子碱、土的宁在大鼠各组织中含量 ($\bar{x} \pm s, n=8$)Table 2 Tissue content of brucine and strychnine by different times of administration in rats ($\bar{x} \pm s, n=8$)

组织	马钱子碱/(ng·mL ⁻¹)		土的宁/(ng·mL ⁻¹)	
	多次给药	单次给药	多次给药	单次给药
心	1.65 ± 0.20	2.41 ± 0.31	2.78 ± 0.26	3.46 ± 0.35
肝	2.19 ± 0.37	4.25 ± 0.36	3.10 ± 0.31	5.55 ± 0.20
脾	1.33 ± 0.31	1.59 ± 0.16	2.11 ± 0.24	2.63 ± 0.18
肺	1.23 ± 0.17	1.64 ± 0.18	2.32 ± 0.16	5.59 ± 0.19
肾	1.56 ± 0.34	3.27 ± 0.53	2.23 ± 0.17	5.51 ± 0.52
脑	1.33 ± 0.20	2.09 ± 0.21	2.39 ± 0.19	3.13 ± 0.24

图4 不同给药次数下马钱子碱的组织分布 ($\bar{x} \pm s, n=8$)Fig. 4 Tissue distribution of brucine under different times of administration ($\bar{x} \pm s, n=8$)图5 不同给药次数下土的宁的组织分布 ($\bar{x} \pm s, n=8$)Fig. 5 Tissue distribution of strychnine under different times of administration ($\bar{x} \pm s, n=8$)

钱子后, 马钱子碱与土的宁在大鼠体内的药动学过程均符合一房室模型, 体内血药浓度变化过程趋势基本一致。从马钱子碱与土的宁的平均血药浓度-时间曲线图中可看出, 大鼠 ig 给予制马钱子 3 d 后, 马钱子碱与土的宁血药浓度达到稳态, 并未出现随着给药次数的增加, 血药浓度持续增加的现象。与单次给药相比, 多次给药的 CL/F 提高, $t_{1/2}$ 缩短, AUC_{0~t} 减少, 显示其在大鼠体内应该无蓄积现象。提示在安全给药剂量下, 长期给予制马钱子, 不会引起马钱子碱与土的宁在大鼠体内血药浓度的持续叠加升高, 导致中毒现象发生的可能。

末次给药 24 h 后测定的马钱子碱和土的宁的组织分布结果与文献报道基本一致^[10-11], 土的宁和马钱子碱在大鼠体内分布广泛, 肝、肾中含量较高, 在脑组织中检出土的宁和马钱子碱, 说明两者能穿透血脑屏障, 进入中枢神经系统发挥兴奋作用。结果显示, 多次给药后马钱子碱和土的宁在各个组织中的含量均低于单次给药的含量, 其中肝、肾组织下降较明显, 其原因可能由 2 方面引起: 一是动物饲料引起。单次给药前, 大鼠禁食 12 h, 而多次给药没有禁食, 食饲导致 2 种成分吸收减少, AUC_{0~t} 低于单次给药, 故使组织脏器中药物含量低于单次给药; 二是由于多次给药诱导药酶活性增加, 引起

代谢加快, CL/F 增加, $t_{1/2}$ 缩短所致。在安全给药剂量下, 这也提示制马钱子中马钱子碱和士的宁在大鼠体内多次给药后组织脏器内不会出现蓄积中毒现象, 有关肝药酶的诱导作用将进行下一步实验进行研究。

本实验所得制马钱子中马钱子碱和士的宁的 $t_{1/2}$ 长于大多数文献报道的时间, 陈军等^[12]测得单次 ig 和 iv 马钱子碱溶液在 SD 大鼠体内的 $t_{1/2}$ 分别为 1.04、1.03 h; 许妍妍^[13]测得单次 ig 马钱子粉后马钱子碱和士的宁在 $Wistar$ 大鼠体内的 $t_{1/2}$ 分别为 3.94、1.97 h; 李彦奇^[14]测得单次 ig 马钱子粉和痹祺胶囊在 SD 大鼠体内马钱子碱的 $t_{1/2}$ 分别为 1.147、1.022 h; 屈艳格等^[15]测得单次 ig 马钱子总生物碱在 SD 大鼠体内的 $t_{1/2}$ 为 3.48 h; 苏梦^[16]测得多次 ig 马钱子粉和热痹清片后马钱子碱在 $Wistar$ 大鼠体内的 $t_{1/2}$ 分别为 5.48、4.47 h, 士的宁的 $t_{1/2}$ 分别为 4.76、3.96 h; 本实验测得单次和多次 ig 制马钱子后马钱子碱在 $Wistar$ 大鼠体内的 $t_{1/2}$ 分别为 10.59、7.07 h, 士的宁的 $t_{1/2}$ 分别为 8.39、4.75 h。出现差异的原因除了复方配伍及剂型因素外, 还有以下 2 个方面: 一是血药分析仪器检测灵敏度的差异, 上述研究报道的仪器定量下限在 0.5~50 ng/mL, 本实验使用的仪器定量下限在 0.1 ng/mL, 故本实验可以检测出更低的血药浓度; 二是实验采样时间差异, 文献中末次采样时间在 12 h 以内, 本实验采样时间延长至 24 h。由此可见, 进行药动学研究仪器灵敏度和采样时间的设定会给药动学参数带来明显差异。

参考文献

- [1] 张子扬, 孟婉婷, 刘瑞娟, 等. 娄多峰教授应用马钱子治痹经验撷英 [J]. 风湿病与关节炎, 2016, 5(4): 47-50.
- [2] Chen J, Wang X, Qu Y G, et al. Analgesic and anti-inflammatory activity and pharmacokinetics of alkaloids from seeds of *Strychnos nux-vomica* after transdermal administration: Effect of changes in alkaloid composition [J]. *J Ethnopharmacol*, 2012, 139(1): 181-188.
- [3] 中国药典 [S]. 一部. 2015.
- [4] 解宝仙, 唐文照, 王利红, 等. 马钱子化学成分研究 [J]. 中药材, 2016, 39(1): 86-89.
- [5] 王荣帅, 魏 广, 屈国强, 等. 马钱子中毒致死 2 例 [J]. 法医学杂志, 2014, 30(3): 228-229.
- [6] 夏 军, 梁桂荣. 马钱子蓄积中毒致耳聋耳鸣一例 [J]. 内蒙古科技与经济, 2001(6): 145.
- [7] 陈 庆. 寒痹停片在大鼠体内药动学及溶出度研究 [D]. 郑州: 河南中医药大学, 2016.
- [8] 何婉瑛, 张立国, 倪力军. 大鼠口服灌胃腰痛宁粉的药物代谢动力学 [J]. 华东理工大学学报: 自然科学版, 2014, 40(4): 444-448.
- [9] 黄继汉, 黄晓晖, 陈志扬, 等. 药理试验中动物间和动物与人体间的等效剂量换算 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2004, 9(9): 1069-1072.
- [10] 瞿叶清, 祁 艳, 钱丽萍, 等. 马钱子碱在大鼠体内的组织分布研究 [J]. 中药新药与临床药理, 2014, 25(3): 307-310.
- [11] 詹兰芬, 廖林川. 士的宁和马钱子碱在大鼠体内的分布 [J]. 医疗装备, 2016, 29(20): 37-38.
- [12] 陈 军, 胡 巍, 蔡宝昌, 等. 马钱子碱在大鼠体内的药动学 [J]. 中国药理学杂志, 2009, 44(10): 778-780.
- [13] 许妍妍. 基于配伍理论的痹祺胶囊药代动力学研究 [D]. 天津: 天津大学, 2010.
- [14] 李彦奇. 联合甲氨蝶呤对痹祺胶囊在正常大鼠体内的药物代谢动力学影响研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2015.
- [15] 屈艳格, 陈 军, 王冬月, 等. 马钱子生物碱类成分经口给药后在大鼠体内的药动学研究 [J]. 中草药, 2013, 44(8): 1008-1012.
- [16] 苏 梦. 热痹清片在佐剂大鼠单次给药及正常大鼠多次给药的药动学研究 [D]. 郑州: 河南中医药大学, 2017.