

复方麝香黄芪滴丸中 7 个活性成分在正常大鼠和脑缺血再灌注损伤模型大鼠体内药动学研究

李东红¹, 徐翠珊¹, 韩德恩¹, 王孟琰¹, 张运克^{2*}, 贾永艳^{1,3*}

1. 河南中医药大学药学院, 河南 郑州 450046

2. 河南中医药大学康复医学院, 河南 郑州 450046

3. 河南省中药特色炮制技术工程研究中心, 河南 郑州 450046

摘要:目的 研究复方麝香黄芪滴丸中 7 个活性成分(Z-藁本内酯、芒柄花素、毛蕊异黄酮、刺芒柄花苷、毛蕊异黄酮葡萄糖苷、苦杏仁苷、芍药苷)在正常大鼠与脑缺血再灌注损伤模型大鼠的药动学过程,探讨其药动学规律差异。方法 SD 大鼠 ig 复方麝香黄芪滴丸后采集不同时间点血浆,应用超高效液相色谱-四极杆/静电场轨道阱高分辨质谱(UHPLC-Q-Orbitrap HRMS)测定血药浓度,采用 Kinetica 5.1 药动学软件计算各给药组中 7 个成分的药动学参数,并使用 SPSS 单因素方差分析药动学参数在 ig 低、中、高剂量复方麝香黄芪滴丸的正常大鼠和脑缺血再灌注损伤模型大鼠体内是否存在显著性差异。结果 7 个生物活性成分的某些药动学参数在正常大鼠和脑缺血再灌注损伤模型大鼠体内有显著性差异。各剂量下的 Z-藁本内酯的达峰浓度(C_{max})均较正常组明显升高,药时曲线下面积(AUC)在低剂量时明显增加;毛蕊异黄酮、毛蕊异黄酮葡萄糖苷、苦杏仁苷和芍药苷 AUC 有所降低;毛蕊异黄酮、毛蕊异黄酮葡萄糖苷的半衰期有所增加。结论 为进一步探讨复方麝香黄芪滴丸治疗脑缺血疾病的作用机制奠定基础,为临床制定科学合理的用药策略提供参考。

关键词: 复方麝香黄芪滴丸; 脑缺血再灌注损伤; 药动学; Z-藁本内酯; 芒柄花素; 毛蕊异黄酮; 刺芒柄花苷; 毛蕊异黄酮葡萄糖苷; 苦杏仁苷; 芍药苷

中图分类号: R285.61 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2022)15-4746-09

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2022.15.018

Pharmacokinetics study of seven active ingredients of Compound Shexiang Huangqi Dropping Pills in normal rats and rats with cerebral-ischemia reperfusion injury

LI Dong-hong¹, XU Cui-shan¹, HAN De-en¹, WANG Meng-yan¹, ZHANG Yun-ke², JIA Yong-yan^{1,3}

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

2. School of Rehabilitation Medicine, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China

3. Henan Research Center for Special Processing Technology of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China

Abstract: Objective To study the effects of seven active components (Z-ligustilide, formononetin, verbascoside, formononetin, verbascoside glucoside, amygdalin, and paeoniflorin) in Compound Shexiang Huangqi Dropping Pills (复方麝香黄芪滴丸) in normal rats and rats with cerebral-ischemia reperfusion injury, and explore its difference in the pharmacokinetics. **Methods** The plasma of SD rats was collected at different time points after ig Compound Shexiang Huangqi Dropping Pills, plasma concentrations were determined by ultra-high performance liquid chromatography-quadrupole/electrostatic field orbitrap high-resolution mass spectrometry (UHPLC-Q-Orbitrap HRMS). Kinetica 5.1 pharmacokinetic software was used to calculate the pharmacokinetic parameters of seven components in each administration group, and SPSS One-way ANOVA was used to analyze whether there was a significant difference of pharmacokinetic parameters in normal rats and rats with cerebral ischemia-reperfusion injury after ig low-, medium-and high-dose

收稿日期: 2022-02-21

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81974564); 中原英才计划-科技创新领军人才项目(224200510027); 河南省高等学校重点科研项目(20B360003); 河南中医药大学校级科研项目(2019KYCX019)

作者简介: 李东红, 硕士研究生, 研究方向为药物制剂新剂型、新技术及新药。E-mail: 1923598428@qq.com

*通信作者: 贾永艳, 教授, 研究方向为药物制剂新剂型、新技术及新药。E-mail: hnzyjyy@126.com

张运克, 教授, 研究方向为中医药防治脑血管病。E-mail: henanzkyk@126.com

Compound Shexiang Huangqi Dropping Pills. **Results** Some pharmacokinetic parameters of seven bioactive components were significantly different between normal rats and rats with cerebral ischemia-reperfusion injury. Compared with normal group, peak concentration (C_{max}) of Z-ligustilide at each dose was significantly increased, area under the curve (AUC) was significantly increased at low-dose; AUC of mullein, mullein glucoside, amygdalin and paeoniflorin were decreased; Half-life of mullein and mullein glucoside were increased. **Conclusion** It lays a foundation for further exploring the mechanism of Compound Shexiang Huangqi Dropping Pills in the treatment of cerebral ischemia, and provides a reference for formulating scientific and rational drug use strategies in clinical practice.

Key words: Compound Shexiang Huangqi Dropping Pills; cerebral-ischemia reperfusion injury; pharmacokinetics; Z-ligustilide; formononetin; verbasin; formononetin; verbasin glucoside; amygdalin; paeoniflorin

复方麝香黄芪滴丸是在经典名方补阳还五汤^[1]的基础上加麝香、冰片经提取加工而成的复方制剂,用于缺血性脑卒中的治疗。其有效成分主要为黄芪的黄酮类组分、当归和川芎的内酯组分、桃仁的苷类组分和白芍的萜类组分等,这些成分具有抗氧化、保护血管内皮细胞、预防并治疗多种心血管并发症、抗动脉粥样硬化、抗炎、神经保护、心脏保护等作用^[2-8],是该制剂的主要药效物质基础。

中药药动学研究在促进中药现代化中发挥着重要作用,生理及病理的差异会影响机体的内部环境,从而改变中药在机体内的吸收、分布、代谢和排泄过程,导致药动学参数的变化^[9]。因此对于创新中药来说,生理和病理状态下的药动学研究都是不可或缺的部分。复方麝香黄芪滴丸的药效物质基础多样,药理药效显著,但其在体内的吸收利用过程尚无研究支持。根据本课题组的前期研究,Z-藁本内酯、芒柄花素、毛蕊异黄酮、刺芒柄花苷、毛蕊异黄酮葡萄糖苷、苦杏仁苷和芍药苷同时存在于滴丸的体外制剂和体内血清中^[10],是复方麝香黄芪滴丸治疗缺血性脑卒中的潜在药效物质基础。本研究拟选取复方麝香黄芪滴丸中 Z-藁本内酯、芒柄花素、毛蕊异黄酮、刺芒柄花苷、毛蕊异黄酮葡萄糖苷、苦杏仁苷和芍药苷共 7 个代表性药效物质,借助超高效液相色谱-四极杆/静电场轨道阱高分辨质谱(UHPLC-Q-Orbitrap HRMS)技术,研究复方麝香黄芪滴丸在正常大鼠和脑缺血再灌注损伤模型大鼠体内的药动学过程,对比分析复方麝香黄芪滴丸在正常和疾病状态下的药动学规律差异,以期为该制剂治疗脑缺血疾病的作用机制和制定科学合理的临床用药策略提供参考意义。

1 材料

1.1 药品与试剂

对照品芒柄花素(批号 wkq19013002)、毛蕊异黄酮(批号 wkq19011810)、毛蕊异黄酮葡萄糖苷(批

号 wkq19011506)、苦杏仁苷(批号 wkq19012401)、芍药苷(批号 wkq20041008)购自四川省维克奇生物科技有限公司,质量分数均 $\geq 98\%$;对照品 Z-藁本内酯(批号 MUST-20041005,质量分数 $\geq 98\%$)、刺芒柄花苷(批号 MUST-20041101,质量分数为 98.54%)均购自成都曼斯特有限公司;卡马西平对照品(批号 H07J9L63102,质量分数 $\geq 98\%$)购自上海源叶生物科技有限公司;注射用青霉素钠(批号 F9058606)购自华北制药股份有限公司;复方麝香黄芪滴丸(批号 20210101)为本实验室自制,Z-藁本内酯、芒柄花素、毛蕊异黄酮、刺芒柄花苷、毛蕊异黄酮葡萄糖苷、苦杏仁苷和芍药苷的质量分数分别为 0.18、0.02、0.08、0.18、0.24、0.21、0.14 mg/g;质谱级甲醇购自美国 TEDIA 公司;质谱级甲酸购自美国 Thermo Fisher Scientific 公司;水为自制超纯水。

1.2 仪器

Vanquish-Orbitrap Fusion 高效液相色谱质谱联用仪系统、Xcalibur 工作站、Heraeus Multifuge X1R 型冷冻台式高速离心机(美国 Thermo Fisher Scientific 公司);AE240 型十万分之一天平(德国梅特勒公司);BSA224S-CW 型万分之一天平(赛多利斯科学仪器有限公司);Milli-QPOD 型超纯水制备器(美国 Millipore 公司);ANPEL DC-24 型氮吹仪(上海安谱科学仪器有限公司);匀浆器(上海科哲生化科技有限公司);SHA-C 型水浴振荡器(巩义市予华仪器有限责任公司)。

1.3 动物

SPF 级雄性 SD 大鼠,体质量(240 ± 20) g,8 周龄,购自济南朋悦实验动物繁育有限公司,许可证号 SCXK(鲁)20190003。动物饲养 1 周以适应新环境,昼夜各半循环照明,自由饮水,实验前禁食 12 h。动物实验经河南中医药大学实验动物伦理委员会审核(编号 DWLL202103143),实验过程符

合动物实验的伦理要求。

2 方法与结果

2.1 给药与样品采集

2.1.1 正常大鼠给药及样品采集 雄性 SD 大鼠 24 只, 适应性饲养 7 d 后开始实验。实验前所有大鼠禁食 12 h, 自由饮水, 随机分为空白组及复方麝香黄芪滴丸低、中、高剂量 (7.8、15.6、31.2 g/kg, 分别相当于 1、2、4 倍临床剂量) 组, 各剂量相当于单体给药量见表 1。复方麝香黄芪滴丸加水, 50~60 °C 水浴加热使溶解, 配制质量浓度为 1 g/mL 的溶液。各给药组 ig 相应药物, 空白组 ig 水; 在给药后 0.083、0.25、0.5、0.75、1、1.5、2、3、4、6、9、12、24 h 时间点通过眼眶静脉取血, 每次采血量 0.5 mL, 收集在含肝素的 1.5 mL 离心管中。全血静置 30 min 后, 4 °C、4000 r/min 离心 10 min, 分取上层血浆, 即得血浆样品, 于 -80 °C 冰箱中保存。

表 1 各成分的给药剂量

Table 1 Administration dosage of each component

成分	低剂量/ (mg·kg ⁻¹)	中剂量/ (mg·kg ⁻¹)	高剂量/ (mg·kg ⁻¹)
Z-藁本内酯	1.39	2.78	5.55
芒柄花素	0.14	0.28	0.56
毛蕊异黄酮	0.69	1.37	2.75
刺芒柄花苷	1.34	2.68	5.37
毛蕊异黄酮葡萄糖苷	1.84	3.68	7.37
苦杏仁苷	1.59	3.18	6.35
芍药苷	1.09	2.19	4.37

2.1.2 脑缺血再灌注损伤模型的建立、给药及样品采集 取 27 只雄性 SD 大鼠, 适应性饲养 7 d 后开始实验。造模前所有大鼠禁食 12 h, 自由饮水。参照 Zea-Longa 改良线栓法制备脑缺血再灌注损伤大鼠模型^[11-12]。造模 24 h 后, 采用 Zea Longa 评分标准^[11]对脑缺血再灌注损伤大鼠进行神经功能学评分, 评分为 2.4±0.5, 表明造模成功。制备正常大鼠和模型大鼠大脑的冠状切片, 使用 2% TTC 染色, 多聚甲醛固定, 脑梗死区域呈白色, 正常区域呈红色, 进一步验证模型的可靠性, 见图 1。造模成功大鼠共 23 只, 随机分为空白组 (5 只) 及复方麝香黄芪滴丸低、中、高剂量 (7.8、15.6、31.2 g/kg, 分别相当于 1、2、4 倍临床剂量, 每组 6 只) 组, 各给药组 ig 相应药物, 空白组 ig 水。血浆样品采集按“2.1.1”项下方法处理。

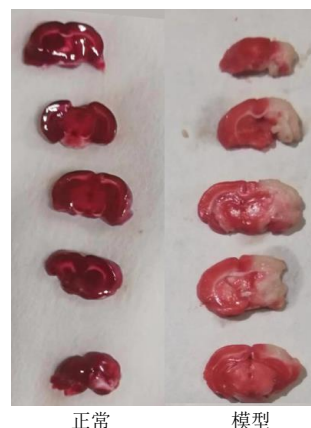


图 1 正常大鼠和模型大鼠脑切片染色结果

Fig. 1 Brain dock stained results in normal rat and model rat

2.2 血浆样品处理

分别精密吸取血浆样品 200 μL 于 2 mL 离心管中, 加入内标卡马西平溶液 (14.12 ng/mL) 50 μL 和甲醇 800 μL, 涡旋 1 min, 置于振荡器上振荡 15 min, 再以 12 000 r/min 离心 10 min, 取上清液, 氮吹仪吹干, 残渣加入初始流动相 100 μL, 涡旋使溶解, 12 000 r/min 离心 10 min, 取上层溶液, 作为供试品溶液, 取 5 μL 进样分析。

2.3 对照品及内标溶液的制备

2.3.1 对照品溶液的制备 分别精密称取 Z-藁本内酯、芒柄花素、毛蕊异黄酮、刺芒柄花苷、毛蕊异黄酮葡萄糖苷、苦杏仁苷、芍药苷对照品适量, 加甲醇分别配制得到含 Z-藁本内酯 0.500 mg/mL、芒柄花素 0.594 mg/mL、毛蕊异黄酮 0.514 mg/mL、刺芒柄花苷 0.440 mg/mL、毛蕊异黄酮葡萄糖苷 0.212 mg/mL、苦杏仁苷 0.588 mg/mL、芍药苷 0.240 mg/mL 的对照品溶液, 4 °C 保存备用。

2.3.2 内标溶液的制备 精密称取卡马西平对照品适量, 加甲醇溶解, 制成 0.706 mg/mL 卡马西平内标对照品贮备液, 4 °C 保存备用。

2.4 测定条件

2.4.1 色谱条件 Accucore TM C₁₈ 色谱柱 (100 mm×2.1 mm, 2.6 μm); 流动相为 0.1% 甲酸水溶液 (A) - 甲醇 (B), 梯度洗脱: 0~2 min, 20%~42% B; 2~5 min, 42%~45% B; 5~7 min, 45%~62% B; 7~9 min, 62%~72% B; 9~11 min, 72%~85% B; 11~14 min, 85%~100% B; 体积流量为 0.2 mL/min; 柱温为 30 °C; 进样量为 5 μL。

2.4.2 质谱条件 离子源为电喷雾离子化源 (ESI); 载气为氮气; 鞘气体积流量 4.09 L/min; 辅助气体

积流量 6.4 L/min; 扫气体积流量 0 L/min; 喷雾电压 +3.50 kV、-2.50 kV; 离子传输管 300 °C; 气化温度 275 °C; 扫描方式采用正负离子 Full MS/dd-MS2 模式, 其中一级全扫描 (分辨率为 120 000), 二级扫描 (分辨率为 15 000), 碰撞能量 35%, 正、负离子扫描范围均为 m/z 100~1000。除正、负离子扫描方式外采用选择离子扫描模式 (分辨率为 60 000), 待测成分及内标化合物的离子基本信息见表 2。

2.5 方法学考察

2.5.1 专属性考察 取加入混合对照品溶液的空白血浆样品、大鼠 ig 复方麝香黄芪滴丸后的含药血浆样品和空白血浆样品, 按照“2.2”项下的生物样品处理方法处理后, 按“2.4”项下色谱-质谱条件进样, 记录色谱图, 见图 2。结果表明 Z-藜本内酯、芒柄花素、毛蕊异黄酮、刺芒柄花苷、毛蕊异黄酮葡萄糖苷、苦杏仁苷、芍药苷、卡马西平

表 2 待测成分及内标化合物离子基本信息

Table 2 Basic information of components to be tested and internal standard compound ions

名称	化学式	m/z
Z-藜本内酯	$C_{12}H_{14}O_2$	191.106 7 $[M+H]^+$
芒柄花素	$C_{16}H_{12}O_4$	269.080 8 $[M+H]^+$
毛蕊异黄酮	$C_{16}H_{12}O_5$	285.075 8 $[M+H]^+$
刺芒柄花苷	$C_{22}H_{22}O_9$	431.133 7 $[M+H]^+$
毛蕊异黄酮葡萄糖苷	$C_{22}H_{22}O_{10}$	447.128 6 $[M+H]^+$
苦杏仁苷	$C_{20}H_{27}NO_{11}$	481.147 6 $[M+Na]^+$
芍药苷	$C_{23}H_{28}O_{11}$	503.152 4 $[M+Na]^+$
卡马西平	$C_{15}H_{12}N_2O$	237.102 2 $[M+H]^+$

糖苷、苦杏仁苷、芍药苷的保留时间分别为 10.44、7.30、9.24、5.68、3.81、2.69、3.50 min, 分离度良好且仪器响应度高。血浆内源性物质及其他物质均不干扰大鼠体内各待测成分的含量测定。

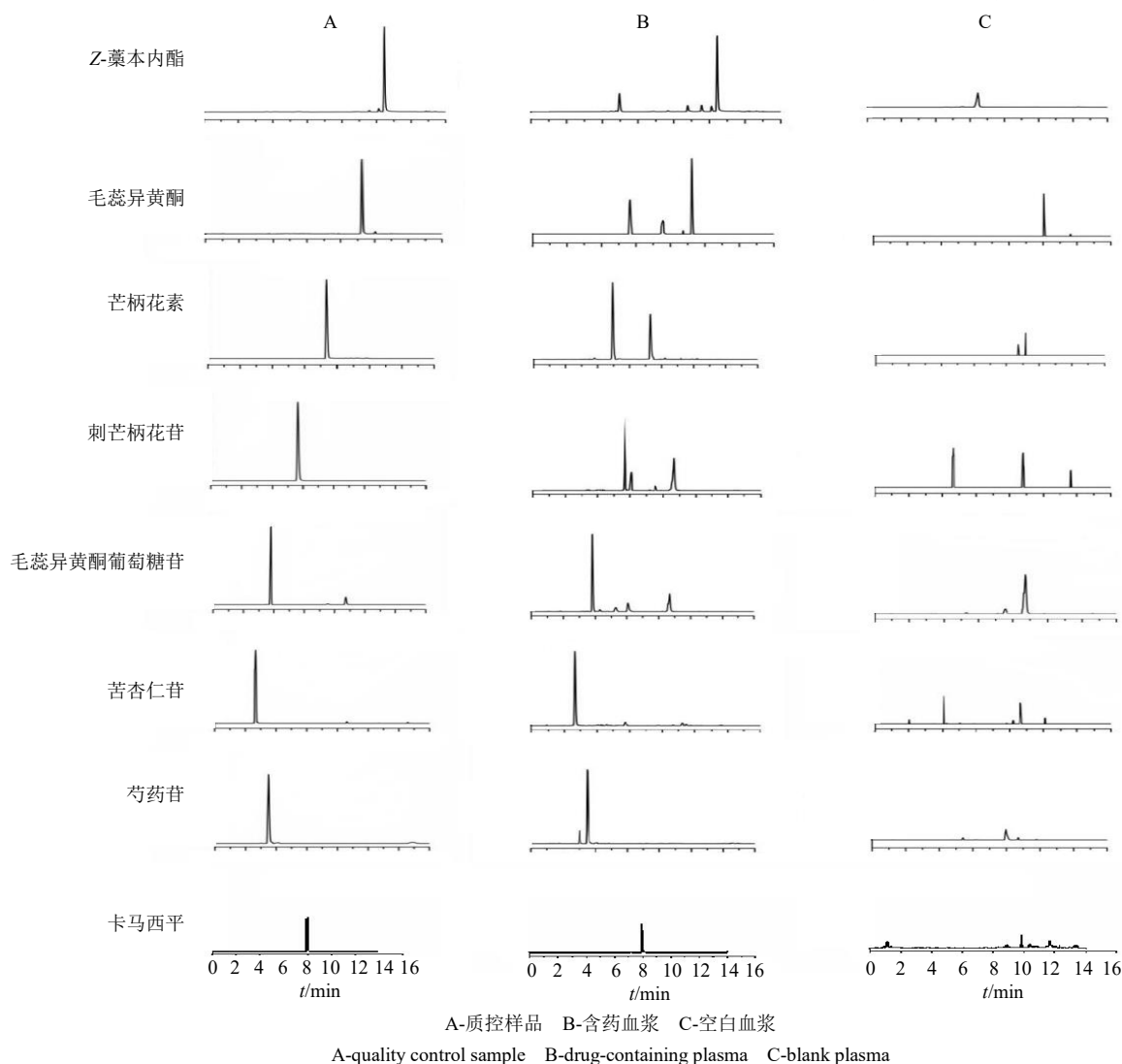


图 2 待测成分专属性色谱图

Fig. 2 Specific chromatogram of component to be tested

2.5.2 线性范围与定量限考察 精密吸取各对照品溶液适量, 混合均匀, 采用甲醇梯度稀释的方法分别稀释成一定质量浓度梯度的混合对照品溶液, 取空白血浆 200 μL , 加入各质量浓度梯度的混合对照品溶液和卡马西平内标溶液各 50 μL , 制得一系列不同质量浓度的血浆样品, 按“2.2”项下血浆样品处理方法进行处理, 按“2.4”项下方法测定, 应用 Xcalibur

软件以内标法对各成分进行分析。以血浆中实际被测物的质量浓度为横坐标 (x), 以血浆中被测物与内标物的峰面积比值为纵坐标 (y), 进行线性回归计算, 求得回归方程, 建立标准曲线, 血浆样品中各成分线性内的最低质量浓度的信噪比均大于 10, 将其最低质量浓度作为定量下限。对照品质量浓度梯度、回归方程、线性范围及相关系数见表 3。

表 3 对照品质量浓度梯度、回归方程、线性范围及相关系数

Table 3 Concentration gradient, regression equation, linear range and correlation coefficient of standard

化合物	质量浓度梯度/($\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)	回归方程	线性范围/($\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)	r
Z-藁本内酯	0.50、2.50、12.50、62.50、125.00、250.00、500.00	$y=0.124\ 0\ x+1.665\ 0$	0.50~500.00	0.996 2
芒柄花素	0.59、2.97、14.85、74.25、148.50、297.00、594.00	$y=0.018\ 0\ x+0.121\ 8$	0.59~594.00	0.998 9
毛蕊异黄酮	0.10、0.51、2.57、12.85、64.25、128.50、257.00	$y=0.041\ 2\ x+0.343\ 2$	0.10~257.00	0.995 4
刺芒柄花苷	0.44、2.20、11.00、55.00、110.00、220.00、440.00	$y=0.009\ 1\ x+0.057\ 3$	0.44~440.00	0.997 8
毛蕊异黄酮葡萄糖苷	0.42、2.12、10.60、53.00、106.00、212.00、424.00	$y=0.006\ 5\ x+0.135\ 4$	0.42~424.00	0.999 8
苦杏仁苷	0.59、2.94、14.70、73.50、147.00、294.00、588.00	$y=0.000\ 9\ x+0.020\ 1$	0.59~588.00	0.995 4
芍药苷	0.48、2.40、12.00、60.00、120.00、240.00、480.00	$y=0.001\ 7\ x+0.094\ 0$	0.48~480.00	0.999 4

2.5.3 精密度与准确度 精密取大鼠空白血浆, 分别加入高、中、低 3 个不同质量浓度的混合对照品溶液, 按“2.2”项下生物样品处理方法, 每个质量浓度平行制备 6 份, 制成高、中、低 3 个质量浓度的质控样品, 每个质量浓度日内平行测定 3 次及连续测定 3 d, 计算质控样品的质量浓度, 计算高、中、低 3 个质量浓度的日内精密度及日间精密度, 计算准确度及精密度。结果表明精密度不超过 10%, 准确度在 $\pm 10\%$ 以内, 说明该测定方法准确, 可用于大鼠血浆化合物测定。

2.5.4 提取回收率和基质效应 共配制 3 组样品, 每组样品高、中、低 3 个质量浓度, 每个质量浓度平行 6 个样本 (来自不同供体)。3 组样品分别为对照品溶液 (A); 空白基质加对照品溶液制备质控样品, 再按“2.2”项下处理样品 (B); 空白基质经“2.2”项下样品前处理后再加入对照品溶液 (C)。将 3 组样品进样分析, 通过每组样品的峰面积计算提取回收率 (B/C) 和基质效应 (C/A)。待测成分的平均基质效应为 83.87%~105.93%, 表明该方法对大鼠血浆中待测成分的测定没有明显干扰; 待测成分的平均提取回收率为 83.79%~102.22%, 表明样品在制备过程中待测成分没有显著损耗, 基质效应和提取回收率的 RSD 均在 10% 以内, 符合生物样本分析的规定。

2.5.5 稳定性试验 分别制备高、中、低 3 个质量浓度的质控样品, 每个质量浓度平行测定 9 份, 分

别考察以下 3 种情况的稳定性: ①短期稳定性: 将处理好待分析的样品在 4 $^{\circ}\text{C}$ 样品盘放置 12 h; ②冻融稳定性: 将处理后的样品在 -20 $^{\circ}\text{C}$ 冰箱中反复冻融 3 次; ③长期稳定性: 将待分析的样品在 -80 $^{\circ}\text{C}$ 冻存 15 d。待测成分的短期稳定性、冻融稳定性和长期稳定性良好, 各成分高、中、低质量浓度的均值与标示浓度的偏差绝对值均 $\leq 6.73\%$, 符合生物样本分析的规定。

2.6 药动学研究

大鼠 ig 复方麝香黄芪滴丸后, 按照上述所建立的方法测定各时间点的血药浓度, 以时间为横坐标 (X), 血药质量浓度为纵坐标 (Y) 绘制平均血药质量浓度-时间曲线, 见图 3。采用 Kinetica 5.1 药动学软件以非房室模型分析法计算各给药组各个成分的药动学参数, 包括药时曲线下面积 (AUC)、平均滞留时间 (MRT)、达峰浓度 ($C_{\max}$)、达峰时间 ($T_{\max}$)、半衰期 ($T_{1/2}$) 等, 所有参数以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 并用 SPSS 单因素方差分析各个药动学参数在 ig 低、中、高剂量复方麝香黄芪滴丸的正常大鼠和模型大鼠体内是否存在显著性差异。如表 4 所示, 与正常大鼠相比, 在脑缺血再灌注损伤模型大鼠体内, Z-藁本内酯的 $C_{\max}$ 在各剂量组中均明显升高 ($P < 0.01$), $T_{\max}$ 无明显改变, 而 AUC 在低剂量组中明显增加 ($P < 0.01$); 毛蕊异黄酮、毛蕊异黄酮葡萄糖苷、苦杏仁苷和芍药苷的 AUC 有所降低 ($P < 0.05$ 、 0.01); 毛蕊异黄酮、毛蕊异黄酮葡萄糖苷的半衰期有所增加。

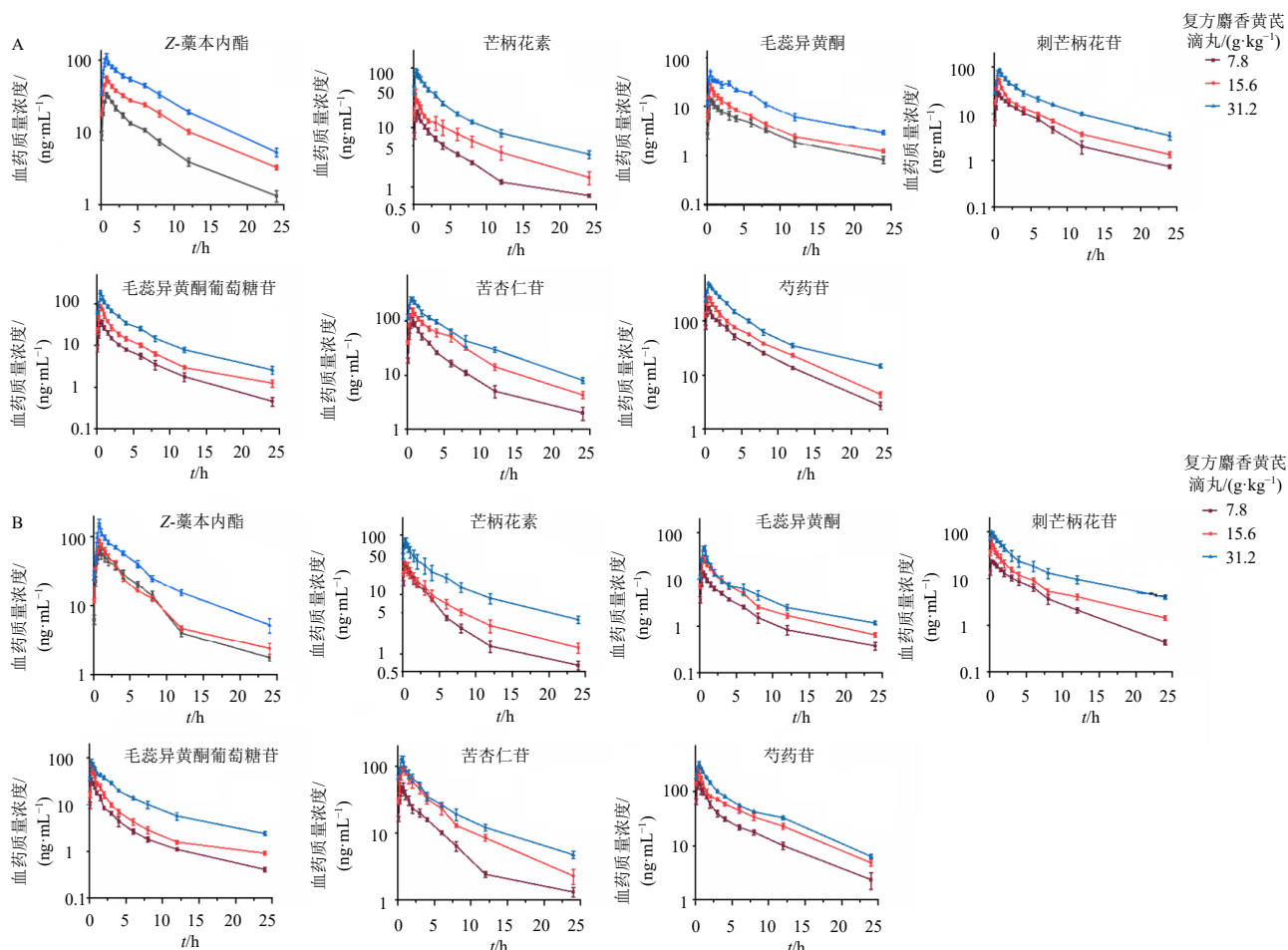


图3 7种活性成分正常大鼠 (A) 及模型大鼠 (B) 体内的药时曲线

Fig. 3 Drug-time curve of seven active ingredients in normal rats (A) and model rats (B)

表4 7种活性成分在正常大鼠和模型大鼠血浆中的药动学参数 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

Table 4 Pharmacokinetic parameters of seven active ingredients in plasma of normal rats and model rats ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

化合物	参数	正常大鼠			模型大鼠		
		复方麝香黄芪滴丸 7.8 g·kg ⁻¹	复方麝香黄芪滴丸 15.6 g·kg ⁻¹	复方麝香黄芪滴丸 31.2 g·kg ⁻¹	复方麝香黄芪滴丸 7.8 g·kg ⁻¹	复方麝香黄芪滴丸 15.6 g·kg ⁻¹	复方麝香黄芪滴丸 31.2 g·kg ⁻¹
Z-葎本内酯	$C_{max}/(ng \cdot mL^{-1})$	34.13 ± 1.19	57.67 ± 1.79	113.93 ± 9.28	65.01 ± 4.13**	89.06 ± 2.21**	162.83 ± 19.05**
	T_{max}/h	0.75 ± 0.00	0.75 ± 0.00	0.71 ± 0.10	0.71 ± 0.10	0.75 ± 0.00	0.75 ± 0.00
	$AUC_{0 \sim t}/(ng \cdot h \cdot mL^{-1})$	177.16 ± 7.78	372.79 ± 15.23	691.45 ± 14.18	312.16 ± 29.69**	341.02 ± 18.29	687.47 ± 17.42
	$AUC_{0 \sim \infty}/(ng \cdot h \cdot mL^{-1})$	188.92 ± 10.24	403.33 ± 13.20	738.21 ± 15.83	322.08 ± 27.95**	358.39 ± 16.80	741.15 ± 29.03
	$t_{1/2}/h$	6.07 ± 0.61	6.41 ± 0.51	6.06 ± 0.30	4.16 ± 0.46**	5.02 ± 0.60**	6.89 ± 1.06*
	$MRT_{0 \sim t}/h$	6.19 ± 0.27	7.00 ± 0.14	6.83 ± 0.26	5.27 ± 0.30**	5.24 ± 0.20**	6.20 ± 0.47**
	$MRT_{0 \sim \infty}/h$	7.83 ± 0.62	9.00 ± 0.41	8.48 ± 0.47	6.05 ± 0.62**	6.51 ± 0.45**	8.21 ± 1.18
	$CL/(L \cdot h^{-1})$	1.91 ± 0.10	1.79 ± 0.06	1.96 ± 0.04	1.04 ± 0.10**	1.86 ± 0.09	1.80 ± 0.07
芒柄花素	V_{ss}/L	14.96 ± 0.88	16.13 ± 1.04	16.57 ± 0.87	6.33 ± 1.14**	12.14 ± 1.28**	14.73 ± 1.69*
	$C_{max}/(ng \cdot mL^{-1})$	17.87 ± 1.90	37.66 ± 5.03	93.36 ± 6.49	33.08 ± 1.46**	34.76 ± 4.34	79.75 ± 11.33**
	T_{max}/h	0.50 ± 0.00	0.29 ± 0.10	0.33 ± 0.13	0.25 ± 0.00**	0.42 ± 0.20	0.42 ± 0.13
	$AUC_{0 \sim t}/(ng \cdot h \cdot mL^{-1})$	69.99 ± 3.26	144.39 ± 20.86	369.04 ± 21.90	102.97 ± 5.00	140.67 ± 18.25	357.38 ± 54.76
	$AUC_{0 \sim \infty}/(ng \cdot h \cdot mL^{-1})$	76.09 ± 3.01	160.87 ± 25.39	415.10 ± 30.52	107.41 ± 5.72	155.10 ± 18.40	402.49 ± 62.33
	$t_{1/2}/h$	5.93 ± 0.68	7.77 ± 1.36	8.95 ± 0.95	4.83 ± 1.23	7.64 ± 1.58	8.35 ± 1.26
	$MRT_{0 \sim t}/h$	5.87 ± 0.17	6.69 ± 0.54	6.08 ± 0.31	4.68 ± 0.31**	6.06 ± 0.62*	6.59 ± 0.46
	$MRT_{0 \sim \infty}/h$	8.02 ± 0.49	9.59 ± 1.36	9.49 ± 1.01	5.77 ± 0.56**	8.82 ± 1.84	9.90 ± 0.45
芍药苷	$CL/(L \cdot h^{-1})$	0.48 ± 0.02	0.46 ± 0.07	0.35 ± 0.03	0.31 ± 0.02**	0.44 ± 0.05**	0.34 ± 0.05**
	V_{ss}/L	3.86 ± 0.33	4.39 ± 0.50	3.34 ± 0.23	1.81 ± 0.17**	3.88 ± 1.00	3.37 ± 0.49

续表 4

化合物	参数	正常大鼠			模型大鼠		
		复方麝香黄芪滴丸 7.8 g·kg ⁻¹	复方麝香黄芪滴丸 15.6 g·kg ⁻¹	复方麝香黄芪滴丸 31.2 g·kg ⁻¹	复方麝香黄芪滴丸 7.8 g·kg ⁻¹	复方麝香黄芪滴丸 15.6 g·kg ⁻¹	复方麝香黄芪滴丸 31.2 g·kg ⁻¹
毛蕊异黄酮	$C_{\max}/(\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1})$	13.93±1.02	27.83±1.17	52.57±1.63	14.64±0.62	29.02±2.11	49.83±5.62
	$T_{\max}/\text{h}$	0.54±0.10	0.50±0.00	0.50±0.00	0.50±0.00	0.50±0.00	0.58±0.13*
	$\text{AUC}_{0\sim t}/(\text{ng}\cdot\text{h}\cdot\text{mL}^{-1})$	75.36±6.90	115.07±7.83	273.56±16.66	49.59±1.82**	96.47±3.39*	131.80±15.39**
	$\text{AUC}_{0\sim\infty}/(\text{ng}\cdot\text{h}\cdot\text{mL}^{-1})$	83.63±7.43	127.72±8.05	301.82±19.23	53.50±1.86**	104.12±4.21*	145.08±14.30**
	$t_{1/2}/\text{h}$	6.85±0.92	7.15±1.27	6.79±1.20	7.04±2.61	8.20±0.47	7.96±1.33
	$\text{MRT}_{0\sim t}/\text{h}$	6.94±0.48	6.39±0.23	6.71±0.28	5.41±0.52**	5.25±0.29**	5.68±0.30**
	$\text{MRT}_{0\sim\infty}/\text{h}$	9.61±1.23	9.17±0.79	9.25±0.77	7.58±1.56**	7.49±0.47**	8.47±0.78
	$\text{CL}/(\text{L}\cdot\text{h}^{-1})$	2.15±0.19	2.80±0.18	2.37±0.16	3.08±0.11**	3.17±0.13**	4.58±0.42**
	V_{ss}/L	20.62±2.90	25.73±2.82	21.92±1.71	23.29±4.33	23.70±1.13	38.97±6.55**
刺芒柄花苷	$C_{\max}/(\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1})$	28.18±2.22	49.28±12.29	85.79±4.93	24.45±1.09	63.64±9.64**	100.37±6.08**
	$T_{\max}/\text{h}$	0.54±0.10	0.58±0.13	0.67±0.13	0.29±0.10**	0.25±0.00**	0.29±0.10**
	$\text{AUC}_{0\sim t}/(\text{ng}\cdot\text{h}\cdot\text{mL}^{-1})$	121.74±10.47	171.60±28.17	396.55±22.79	104.37±9.26	185.26±17.31	393.44±54.98
	$\text{AUC}_{0\sim\infty}/(\text{ng}\cdot\text{h}\cdot\text{mL}^{-1})$	127.06±10.96	183.21±31.68	432.75±26.54	107.41±9.45	202.36±19.67	450.16±52.61
	$t_{1/2}/\text{h}$	4.93±0.91	6.17±1.04	7.28±0.92	4.86±0.49	8.19±1.18**	9.70±1.56**
	$\text{MRT}_{0\sim t}/\text{h}$	5.47±0.30	5.67±0.23	6.39±0.22	5.29±0.26	5.67±0.25	6.33±0.32
	$\text{MRT}_{0\sim\infty}/\text{h}$	6.55±0.53	7.36±0.60	8.75±1.04	6.02±0.31	8.22±0.70*	10.41±1.04**
	$\text{CL}/(\text{L}\cdot\text{h}^{-1})$	2.76±0.24	3.46±0.29	3.24±0.20	3.02±0.30	3.21±0.30	2.89±0.30*
	V_{ss}/L	18.05±1.50	25.54±3.49	28.25±3.02	18.19±1.98	26.34±2.85	30.25±5.11
毛蕊异黄酮葡萄糖苷	$C_{\max}/(\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1})$	37.25±4.69	89.55±3.66	189.22±19.03	34.56±2.79	59.33±5.11**	85.94±5.17**
	$T_{\max}/\text{h}$	0.63±0.14	0.50±0.00	0.50±0.00	0.29±0.10**	0.29±0.10**	0.29±0.10**
	$\text{AUC}_{0\sim t}/(\text{ng}\cdot\text{h}\cdot\text{mL}^{-1})$	111.38±6.35	220.09±12.77	507.67±19.09	74.93±4.24*	124.24±10.26**	291.10±14.13**
	$\text{AUC}_{0\sim\infty}/(\text{ng}\cdot\text{h}\cdot\text{mL}^{-1})$	114.88±6.94	230.52±11.11	532.65±21.87	79.45±3.99*	133.57±10.06**	316.22±12.37**
	$t_{1/2}/\text{h}$	5.27±0.72	5.79±0.76	6.43±1.60	7.65±0.80**	7.22±1.54*	7.32±1.52
	$\text{MRT}_{0\sim t}/\text{h}$	4.75±0.54	4.63±0.20	4.81±0.06	4.41±0.12*	4.48±0.22	5.71±0.21**
	$\text{MRT}_{0\sim\infty}/\text{h}$	5.56±0.68	5.90±0.44	6.17±0.67	6.17±0.51	6.60±0.51*	8.04±0.64**
	$\text{CL}/(\text{L}\cdot\text{h}^{-1})$	4.18±0.26	4.16±0.20	3.60±0.15	5.57±0.28**	6.65±0.50**	5.60±0.22**
	V_{ss}/L	23.15±2.01	24.60±2.79	22.18±2.19	34.42±3.69**	43.98±5.71**	45.01±4.15**
苦杏仁苷	$C_{\max}/(\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1})$	105.63±7.34	159.62±13.28	272.24±14.84	51.85±4.59**	98.61±8.63**	138.79±4.66**
	$T_{\max}/\text{h}$	0.71±0.10	0.75±0.00	0.63±0.14	0.67±0.13	0.75±0.16	0.58±0.13
	$\text{AUC}_{0\sim t}/(\text{ng}\cdot\text{h}\cdot\text{mL}^{-1})$	355.18±25.00	737.06±53.71	1 219.52±88.69	184.67±14.12**	413.35±31.41**	539.17±41.02**
	$\text{AUC}_{0\sim\infty}/(\text{ng}\cdot\text{h}\cdot\text{mL}^{-1})$	372.51±31.36	769.05±49.00	1 291.81±87.70	193.58±14.60**	435.05±27.61**	592.56±46.26**
	$t_{1/2}/\text{h}$	5.79±1.16	5.12±0.57	6.24±0.63	4.65±0.27	6.38±0.99*	7.83±0.48**
	$\text{MRT}_{0\sim t}/\text{h}$	4.86±0.40	5.78±0.33	5.97±0.18	5.18±0.28*	5.50±0.35	6.09±0.23
	$\text{MRT}_{0\sim\infty}/\text{h}$	6.13±0.86	6.87±0.59	7.50±0.52	6.35±0.50	6.92±0.87	8.72±0.40**
	$\text{CL}/(\text{L}\cdot\text{h}^{-1})$	1.11±0.09	1.08±0.07	1.28±0.09	1.98±0.16**	1.76±0.12**	2.59±0.21**
	V_{ss}/L	6.78±0.64	7.42±1.00	9.63±1.00	12.57±1.42**	12.21±2.06**	22.51±1.65**
芍药苷	$C_{\max}/(\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1})$	173.63±10.09	272.93±9.99	477.08±21.93	143.64±11.34*	265.30±13.99	330.27±18.86**
	$T_{\max}/\text{h}$	0.50±0.00	0.54±0.10	0.50±0.00	0.46±0.10	0.50±0.00	0.46±0.10
	$\text{AUC}_{0\sim t}/(\text{ng}\cdot\text{h}\cdot\text{mL}^{-1})$	682.75±30.93	1 058.92±54.80	1 977.00±77.33	477.10±30.34**	856.27±51.23**	1 211.11±29.68**
	$\text{AUC}_{0\sim\infty}/(\text{ng}\cdot\text{h}\cdot\text{mL}^{-1})$	702.43±27.48	1 091.28±57.17	2 145.12±89.04	495.56±37.21**	896.05±53.09**	1 262.90±32.84**
	$t_{1/2}/\text{h}$	4.99±0.47	5.09±0.34	7.99±0.83	5.31±0.54	5.68±0.37*	5.68±0.26**
	$\text{MRT}_{0\sim t}/\text{h}$	5.23±0.18	5.30±0.24	5.44±0.15	5.25±0.16	5.94±0.27**	5.74±0.09**
	$\text{MRT}_{0\sim\infty}/\text{h}$	5.96±0.36	6.07±0.22	7.80±0.41	6.22±0.45**	7.11±0.43**	6.83±0.17**
	$\text{CL}/(\text{L}\cdot\text{h}^{-1})$	0.41±0.02	0.52±0.03	0.53±0.02	0.53±0.04**	0.59±0.04**	0.83±0.02**
	V_{ss}/L	2.42±0.22	3.17±0.24	4.14±0.19	3.30±0.21**	4.17±0.25**	5.68±0.10**

与同等剂量正常组比较: * $P<0.05$ ** $P<0.01$ * $P<0.05$ ** $P<0.01$ vs normal group at the same dose

3 讨论

本研究通过预实验对 7 个成分进行正、负离子扫描模式测定进行比较分析,各个成分在正离子模式下响应更好,确定均在正离子模式下检测,芍药苷 $[M+Na]^+$ 比 $[M+H]^+$ 响应好,故芍药苷采用 $[M+Na]^+$ 离子峰进行检测,其余成分均采用 $[M+H]^+$ 进行检测;选用卡马西平为内标,该内标物性质稳定,检测信号强,且能与被测物质完全分离;血浆样品的处理中考察了甲醇、乙腈、甲醇-乙腈(1:1)沉淀蛋白,结果表明选用甲醇沉淀蛋白法,内源性物质干扰小,基质效应、提取回收率更佳。

药动学研究表明,此 7 个成分在正常大鼠和脑缺血再灌注损伤模型大鼠中均能在 1 h 内达峰;刺芒柄花苷、毛蕊异黄酮葡萄糖苷、苦杏仁苷和芍药苷在脑缺血再灌注损伤模型大鼠体内的达峰时间均有不同程度的缩短,表明复方麝香黄芪滴丸可以提高部分药效成分在患病个体体内的吸收速度;与现有文献相比,复方麝香黄芪滴丸中 Z-藜本内酯、芒柄花素、毛蕊异黄酮、毛蕊异黄酮葡萄糖苷和芍药苷的达峰时间较其他制剂均有大幅度缩短^[13-17],表明滴丸较其他传统剂型可以提高药效成分的吸收速度,达到起效迅速的目的^[18];但 1 h 内取样点不够密集,药时曲线无法看到清楚的吸收阶段,有待进一步的研究。

Z-藜本内酯、毛蕊异黄酮、毛蕊异黄酮葡萄糖苷和苦杏仁苷在正常大鼠体内符合线性药动学过程,毛蕊异黄酮、毛蕊异黄酮葡萄糖苷和芍药苷在模型大鼠体内符合线性药动学过程,说明这些成分在相应的生理病理状态下,其生物半衰期与给药剂量无关,一次给药情况下,AUC、尿药排泄量与给药剂量分别成正比相关^[19];在脑缺血再灌注损伤模型大鼠体内,各个剂量组 Z-藜本内酯 C_{max} 均较正常组明显升高,而 Z-藜本内酯能呈剂量相关性促进核因子 E2 相关因子 2(nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2) 的核转录及其下游基因血红素加氧酶-1(heme oxygenase-1, HO-1) 表达,并抑制 Nrf2 抑制剂 Kelch 样环氧氯丙烷相关蛋白 1(Kelch-like ECH-associated protein 1, Keap1) 表达,从而减少细胞内活性氧(reactive oxygen species, ROS)水平^[20],提示 Z-藜本内酯 C_{max} 升高可以更好地减少模型大鼠细胞内的 ROS 水平; T_{max} 无明显改变,AUC 在低剂量组中明显增加,而 Z-藜本内酯可以剂量相关性提高内源性抗氧化剂谷胱甘肽过氧化物酶活

性,增加缺血皮质凋亡抑制蛋白 B 淋巴细胞瘤 2(B-cell lymphoma 2, Bcl-2) 的表达,并抑制 Bcl-2 相关 X 蛋白(Bcl-2 associated X protein, Bax) 和半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3(cystein-aspartate protease-3, Caspase-3) 的活性,从而减少脑梗死体积;抑制过氧化物酶 5(peroxiredoxin 5, Prx5) 和 Prx6 表达及其下游 Toll 样受体 4(Toll-like receptor 4, TLR4) / 核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B) 信号传导,从而减轻缺血性脑卒中的神经元丢失、星形胶质细胞和小胶质细胞/巨噬细胞活化^[20],提示低剂量时 Z-藜本内酯可能通过此 2 种机制减少脑梗死体积,中、高剂量组 AUC 无明显改变,表明脑缺血再灌注病理状态下,Z-藜本内酯吸收速度变化较小,吸收量和体内暴露水平有所增大。芒柄花素和刺芒柄花苷在脑缺血病理状态下吸收量和体内暴露水平没有明显差异,说明大鼠的脑缺血再灌注病理条件对芒柄花素和刺芒柄花苷的吸收影响不大,芒柄花素具有神经保护和抑制炎症反应的作用,可以对局部脑缺血进行保护^[21],刺芒柄花苷可以通过抗自噬、抗凋亡、抗炎等对急性脑缺血发挥神经保护作用^[22]。毛蕊异黄酮、毛蕊异黄酮葡萄糖苷、苦杏仁苷和芍药苷 AUC 有所降低,说明吸收量和体内暴露水平有所降低,但毛蕊异黄酮、毛蕊异黄酮葡萄糖苷的半衰期有所增加,说明其消除减慢,在体内的滞留时间更长,毛蕊异黄酮可以通过抗炎、抗氧化应激、保护大脑神经元以及保护血脑屏障等作用,对脑卒中等疾病起到一定的脑保护作用^[23]。复方麝香黄芪滴丸 7 个生物活性成分的某些药动学参数在正常给药和模型给药大鼠体内有显著性差异,表明生理和病理状态下机体对药物的吸收代谢有所影响。总体来说,复方麝香黄芪滴丸较传统制剂可以较大提高部分药效成分的吸收速度,在模型组中更为明显;可以提高部分药效成分的最大血药浓度、生物利用度和体内滞留时间,对缺血性脑卒中的治疗可以起到显著影响。

Z-藜本内酯、芒柄花素、刺芒柄花苷、苦杏仁苷和芍药苷的 C_{max} 、 AUC_{0-t} 相对较大,为主要的入血成分^[24]。Z-藜本内酯可以通过激活多个转录因子 Nrf2 下游基因,保护血管内皮细胞免受氧化应激,挽救高脂饮食诱导的动脉粥样硬化^[25],还通过抑制 NOD 样受体家族 3(NOD-like receptor family 3, NLRP3) 炎症小体活化和焦亡,保护 BV2 小胶质细胞抵抗氧糖剥夺/复氧诱导的损伤^[26];芒柄花素可以

保护前脑缺血再灌注损伤中的血脑屏障并抑制神经炎症^[27]；苦杏仁苷可以抑制低密度脂蛋白受体(low-density lipoprotein receptor, LDLR)^{-/-}小鼠动脉粥样硬化^[28]；芍药苷对脑缺血再灌注损伤大鼠具有神经保护作用，其机制可能与抑制 NLRP3 炎症体信号通路分子的表达、减轻炎症反应相关；刺芒柄花苷的母核刺芒柄花素具有清除氧自由基、减少细胞脂质过氧化物、降低胆固醇等作用^[29]。

总之，本研究首次对复方麝香黄芪滴丸中 7 个代表性药效物质进行了药动学研究，对比分析了 7 个成分在正常和疾病状态下的药动学规律差异，为进一步探究该制剂治疗脑缺血疾病的作用机制奠定基础，为临床制定科学合理的用药策略提供一定参考意义。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 清·王清任撰. 医林改错 [M]. 新 1 版. 上海: 上海科学技术出版社, 1966: 31.
- [2] 张瑞华, 张静文, 刘玲, 等. 黄芪及其有效组分药理作用与临床应用现状 [J]. 陕西中医, 2021, 42(8): 1138-1141.
- [3] 侯腾飞, 陈媛媛, 张群群, 等. 3 类 16 味临床常用抗动脉粥样硬化中药的作用机制研究 [J]. 中国药房, 2018, 29(17): 2432-2438.
- [4] 张来宾, 吕洁丽, 陈红丽, 等. 当归中苯酞类成分及其药理作用研究进展 [J]. 中国中药杂志, 2016, 41(2): 167-176.
- [5] 蒋希成, 李晓莹, 陈阳燕, 等. 川芎治疗缺血性脑卒中的研究进展 [J]. 中华中医药学刊, 2022, 40(5): 4-7.
- [6] 何树苗, 陈元堃, 曾奥, 等. 藜本内酯药理作用及机制研究进展 [J]. 广东药科大学学报, 2021, 37(2): 152-156.
- [7] 张妍妍, 韦建华, 卢澄生, 等. 桃仁化学成分、药理作用及质量标志物的预测分析 [J]. 中华中医药学刊, 2022, 40(1): 234-241.
- [8] 张育贵, 张淑娟, 边甜甜, 等. 芍药苷药理作用研究新进展 [J]. 中草药, 2019, 50(15): 3735-3740.
- [9] 巩仔鹏, 陈颖, 张瑞杰, 等. 疾病状态下的中药药代动力学研究进展 [J]. 中国中药杂志, 2015, 40(2): 169-173.
- [10] 李东红, 胥芷灵, 徐翠珊, 等. 复方麝香黄芪滴丸的体外及体内血清化学成分分析 [J]. 中国医院药学杂志, 2022, 42(6): 582-589.
- [11] Longa E Z, Weinstein P R, Carlson S, et al. Reversible middle cerebral artery occlusion without craniectomy in rats [J]. *Stroke*, 1989, 20(1): 84-91.
- [12] 张运克, 车志英, 李可. 补阳还五汤联合骨髓间充质干细胞对脑缺血大鼠血脑屏障通透性的影响 [J]. 中华中医药学刊, 2019, 37(7): 1548-1553.
- [13] 孙国明, 郭小藤, 赵睁睁, 等. 芍药汤超临界提取部位中藜本内酯、洋川芎内酯 A、正丁基苯酞在大鼠体内的药动学研究 [J]. 中草药, 2014, 45(22): 3302-3307.
- [14] 林青, 李媛, 谭晓梅, 等. LC-MS/MS 同时测定大鼠血浆中黄芪成分芒柄花素、毛蕊异黄酮和异鼠李素的浓度及其药动学研究 [J]. 中药材, 2013, 36(4): 589-593.
- [15] 吴磊, 居文政, 戴国梁, 等. 芪雪浸膏剂中大黄素、大黄酸和毛蕊异黄酮在大鼠体内的药动学研究 [J]. 中国药房, 2018, 29(21): 2935-2938.
- [16] 张瑜, 张富庚, 张博凯, 等. 芪蒺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 [J]. 中草药, 2019, 50(16): 3891-3896.
- [17] 孙寒, 梁笑, 黄宇哲, 等. 排脓散中桔梗对柚皮苷和芍药苷大鼠体内药动学的影响 [J]. 中草药, 2018, 49(12): 2897-2901.
- [18] 米楠. 复方丹蛭片体内化学成分及药代动力学研究 [D]. 上海: 中国医药工业研究总院, 2019.
- [19] 刘建平. 生物药剂学与药物动力学 [M]. 第 4 版. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 185.
- [20] 高娟, 苏刚, 刘骥飞, 等. 藜本内酯对缺血性脑卒中的神经保护作用研究进展 [J]. 中国新药与临床杂志, 2021, 40(9): 609-613.
- [21] 姜慈静, 吴秋慧, 任倩瑶, 等. 芒柄花素对大鼠局部脑缺血再灌注损伤保护作用的初步研究 [J]. 中国医药导报, 2017, 14(32): 8-10.
- [22] 吴丘玲, 成彦琼, 刘爱军, 等. 4 个黄芪异黄酮类化合物对 PC 12 细胞分化的影响 [J]. 药学实践杂志, 2020, 38(3): 232-236.
- [23] 陈雨菡, 石小鹏, 马善波, 等. 黄芪中毛蕊异黄酮的脑保护作用研究进展 [J]. 中国急救医学, 2021, 41(11): 1004-1008.
- [24] 孙晶晶, 殷玮, 凌珊, 等. 复方丹参制剂中 7 种成分在大鼠血浆中的药动学研究 [J]. 中成药, 2021, 43(8): 1983-1988.
- [25] Zhu Y, Zhang Y J, Huang X, et al. Z-Ligustilide protects vascular endothelial cells from oxidative stress and rescues high fat diet-induced atherosclerosis by activating multiple NRF2 downstream genes [J]. *Atherosclerosis*, 2019, 284: 110-120.
- [26] Hu J, Wei J, Zeng C, et al. Z-Ligustilide protects BV-2 microglial cells against oxygen-glucose deprivation/reoxygenation-induced injury by inhibiting NLRP3 inflammasome activation and pyroptosis [J]. *Eur J Inflamm*, 2020, 18: 205873922093492.
- [27] 顾民华, 洪文, 唐传其, 等. 芒柄花素保护前脑缺血再灌注损伤中的血脑屏障并抑制神经炎症 [J]. 暨南大学学报: 自然科学与医学版, 2015, 36(1): 34-39.
- [28] 雷甜甜. 苦杏仁苷抑制 LDLR^{-/-}小鼠动脉粥样硬化的作用及机制研究 [D]. 成都: 电子科技大学, 2020.
- [29] 王健, 孙瑜, 陈磊, 等. 芒柄花素的现代研究进展 [J]. 山西中医学院学报, 2017, 18(5): 74-76.

[责任编辑 李亚楠]