

基于 HPLC-MS 的消岩汤在正常大鼠体内药动学研究

牛小玉^{1,2}, 杨佩颖^{1,2}, 孔凡铭^{1,2}, 韩增风^{1,2}, 查春媛^{1,2}, 李小江^{1,2}, 贾英杰^{1,2}, 孙彬栩^{1,2*}

1. 天津中医药大学第一附属医院, 天津 300381

2. 国家中医针灸临床医学研究中心, 天津 300381

摘要: **目的** 研究消岩汤中的有效成分并分析其在正常大鼠体内的代谢情况, 从而初步探究消岩汤中抗肿瘤有效成分及其代谢规律。**方法** 取 12 只雄性 Wistar 大鼠随机分为实验组及对照组, 实验组 ig 消岩汤浓缩液, 对照组 ig 单药黄芪 (消岩汤中君药) 浓缩液; 给药后于不同时间点目内眦取血 0.5 mL, 采用液质联用 (LC-MS) 技术测定大鼠体内不同时间点黄芪甲苷、咖啡酸的浓度, 得血药浓度-时间数据, 采用 DSA 2.0 软件计算血浆药动学参数。**结果** 实验组大鼠血浆中黄芪甲苷的消除速率常数 (K_{10})、清除率 (CL/F) 均小于对照组 ($P < 0.05$ 、 0.01), 消除半衰期 ($t_{1/2\beta}$)、表观分布容积 (V/F)、 $C_{\max}$ 、药时曲线下面积 (AUC) 均大于对照组 ($P < 0.05$ 、 0.01 、 0.001), 两组的达峰时间 ($t_{\max}$) 相同。实验组大鼠血浆中咖啡酸的 CL/F 小于对照组 ($P < 0.01$), $t_{1/2\beta}$ 、 V/F 、 AUC 、 K_{10} 、 $C_{\max}$ 均大于对照组 ($P < 0.05$ 、 0.01 、 0.001)。**结论** 消岩汤能够促进其抗肿瘤成分黄芪甲苷、咖啡酸的吸收代谢。

关键词: 消岩汤; 药动学; 黄芪甲苷; 咖啡酸; 液相色谱-质谱联用法

中图分类号: R285.61 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2022)22-7129-06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2022.22.016

Pharmacokinetic study of Xiaoyan Decoction on normal rats based on HPLC-MS

NIU Xiao-yu^{1,2}, YANG Pei-ying^{1,2}, KONG Fan-ming^{1,2}, HAN Zeng-feng^{1,2}, CHA Chun-yuan^{1,2}, LI Xiao-jiang^{1,2}, JIA Ying-jie^{1,2}, SUN Bin-xu^{1,2}

1. The First Affiliated Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300381, China

2. National Clinical Research Center of Chinese Acupuncture and Moxibustion, Tianjin 300381, China

Abstract: Objective To study the effective components in Xiaoyan Decoction (消岩汤) and analyze its metabolism in normal rats, so as to preliminarily explore the anti-tumor effective components in Xiaoyan Decoction and its metabolism law. **Methods** Twelve male Wistar rats were randomly divided into experimental group and control group. Rats in experimental group were ig Xiaoyan Decoction and control group was ig principal drug in Xiaoyan Decoction-Huangqi (*Astragali Radix*). After administration, 0.5 mL of blood was collected from canthus at different time points. The concentrations of astragaloside IV and caffeic acid in rats at different time points were determined by LC-MS, and blood concentration-time data were obtained. The plasma pharmacokinetic parameters were calculated by DSA 2.0 software. **Results** The elimination rate constant (K_{10}) and clearance rate (CL/F) of astragaloside IV in experimental group were lower than those in control group ($P < 0.05$, 0.01), and elimination half-life ($t_{1/2\beta}$), apparent distribution volume (V/F), $C_{\max}$ and area under the drug-time curve (AUC) were higher than those in control group ($P < 0.05$, 0.01 , 0.001), peak time ($t_{\max}$) of two groups was the same. CL/F of caffeic acid in plasma of rats in experimental group was lower than that of control group ($P < 0.01$), while $t_{1/2\beta}$, V/F , AUC , K_{10} and $C_{\max}$ were higher than those of control group ($P < 0.05$, 0.01 , 0.001). **Conclusion** Xiaoyan Decoction can promote the absorption and metabolism of anti-tumor components astragaloside IV and caffeic acid.

Key words: Xiaoyan Decoction; pharmacokinetics; astragaloside IV; caffeic acid; liquid chromatography-mass spectrometry

天津中医药大学第一附属医院贾英杰教授基于
浊邪致病, 提出癌浊理念及以“黜浊培本”为主的

治癌法则^[1]。认为正气亏虚是癌瘤发生的核心, 在此基础上加之致癌因素的刺激, 导致机体脏腑失调,

收稿日期: 2022-05-11

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81904151)

作者简介: 牛小玉, 硕士研究生, 主要从事中西医结合肿瘤临床工作。E-mail: nxy18329700709@163.com

*通信作者: 孙彬栩, 副主任医师, 主要从事中西医结合肿瘤学研究。E-mail: sunbinxu@126.com

三焦气化失司,从而内生浊邪。浊邪易阻碍气机升降,影响气血运行,运行不畅则生成瘀浊、浊毒等病理产物,邪浊胶结难化,久羁为患,变生“癌浊”,最终发为癌瘤^[2]。贾英杰教授秉承“黜浊培本”治癌理念,创抑瘤验方——消岩汤^[3]。消岩汤以“扶正与祛邪相结合”为主^[4],方中以黄芪、太子参为君,治以益气养阴,扶正抗癌;夏枯草、生牡蛎、白花蛇舌草清热解毒抗癌;郁金、姜黄行气散结祛瘀;蜂房祛风、攻毒、止痛,以搜剔脉络中之瘀毒^[5]。全方配合使用,扶正祛邪兼具,充分体现了中医整体观念。临床应用消岩汤能够起到稳定原发病灶、阻止远处转移等作用,配合放化疗应用疗效更佳,同时能够改善机体免疫力、减轻放化疗不良反应,从而提高患者治疗依从性,改善患者生存质量^[6-8]。

既往以“消岩汤临床疗效”为基础,对其治疗恶性肿瘤的药效与机制从宏观和微观的角度进行了初步研究。研究结果显示,消岩汤在临床上治疗肺癌、肝癌、恶性淋巴瘤、消化道及妇科恶性肿瘤等均具有较好的疗效^[9]。在配合放化疗使用时有明显的减毒增效作用,用药安全,无不良反应发生。同时,研究还显示,实验动物应用消岩汤后,免疫功能得到明显提升,保护了实验动物的免疫器官。其中提前 7 d 运用消岩汤配合化疗疗效更好^[10]。另外,与单纯化疗相比,在化疗前治疗性应用消岩汤对 Lewis 肺癌小鼠有明显的抗肿瘤作用,生长活动状况也较好^[11]。消岩汤与化疗联合应用能够减轻晚期非小细胞肺癌的临床症状^[12],提高功能状态评分,稳定病灶,并可抑制患者血管生长因子的表达,减轻造血系统的不良反应,提高患者生活质量。消岩汤还可通过抑制肿瘤炎症微环境中转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)/Smad3 信号通路来影响非小细胞肺癌的转移,明显降低临床转移风险^[13]。消岩汤联合大株红景天注射液能够明显改善患者血液高凝状态^[14]。消岩汤通过减少炎症细胞因子产生,改善肺癌恶病质患者肌肉蛋白质降解,从而改善肺癌恶病质状态^[15]。消岩汤可改变肺癌细胞对顺铂的敏感性,从而逆转肺癌顺铂耐药^[16]。

为了研究消岩汤的基本药动学性质,并为消岩汤药效学和临床实验提供基础理论参数,本研究通过采用液质联用技术测定大鼠体内黄芪甲苷、咖啡酸不同时间点的质量浓度,研究消岩汤复方及单用君药黄芪对黄芪甲苷、咖啡酸在大鼠体内代谢的影响,从而初步探究消岩汤复方对其抗肿瘤有效成分

代谢的影响。

1 材料

1.1 动物

SPF 级雄性 Wistar 大鼠,体质量(200±20)g,6~8 周龄,由军事医学科学院动物中心提供。动物于天津中医药大学动物中心常规喂养,自由进食饮水,10 h 光照/14 h 黑暗,温度 21~25 °C,湿度 30%~70%。动物实验遵循天津中医药大学有关实验动物管理和使用的规定,均符合 3R 原则。

1.2 药品与试剂

普蔡洛尔(批号 101181527)购自上海玉博生物科技有限公司;对照品黄芪甲苷(批号 110781-200613)、咖啡酸(批号 110885-200102)购自中国药品食品鉴定研究所,质量分数为 98.0%;乙腈(批号 113911)为色谱纯,购自美国 Thermo Fisher Scientific 公司;去离子水由 Milli-Q 制备;其他化学试剂均为分析纯。

1.3 药材

实验所用中药药材均由天津中医药大学第一附属医院提供,经天津中医药大学窦志英教授鉴定,黄芪为豆科植物蒙古黄芪 *Astragalus membranaceus* (Fisch.) Bge. var. *mongholicus* (Bge.) Hsiao 的干燥根、太子参为石竹科植物孩儿参 *Pseudostellaria heterophylla* (Miq.) Pax ex Pax et Hoffm. 的干燥块根、郁金为姜科植物温郁金 *Curcuma wenyujin* Y. H. Chen et C. Ling 的干燥块根、姜黄为姜科植物姜黄 *Curcuma longa* L. 的干燥根茎、夏枯草为唇形科植物夏枯草 *Prunella vulgaris* L. 的干燥果穗、白花蛇舌草为茜草科植物白花蛇舌草 *Oldenlandia diffusa* (Willd.) Roxb. 的全草、生牡蛎为牡蛎科动物长牡蛎 *Ostrea gigas* Thunberg 的贝壳、蜂房为胡蜂科昆虫果马蜂 *Polistes olivaceus* (DeGeer) 的干燥巢。

1.4 仪器

岛津 LC-2010A 型高效液相色谱仪(日本岛津公司),含 LC-20AT 泵、SPD-20A 紫外检测器、SIL-20A 全自动进样器、LC 色谱工作站;Quattro 质谱仪(美国 Waters 公司);TGL-16G 型离心机(上海安亭科学仪器厂);XK96-B 型涡旋混合器(姜堰市新康医疗器械有限公司);BP211D 型分析天平(德国 Sartorius 公司)。

2 方法与结果

2.1 受试药液的制备

2.1.1 实验组 ig 溶液的制备 取消岩汤全方 140 g,

其中黄芪 30 g、太子参 15 g、郁金 10 g、姜黄 10 g、夏枯草 15 g、白花蛇舌草 15 g、生牡蛎 30 g、蜂房 15 g，混匀，浸泡 1 h 后煎煮 2 次，煎煮过程中每次加水量为药材量的 10 倍，煎煮时间为 1 h，滤出药渣后合并煎液，浓缩至 100 mL 即质量浓度为 1.4 g/mL，随后用 95%乙醇醇沉，将药液调至含乙醇 75%，静置 24 h 后滤过，药液浓缩至 35 mL，即质量浓度达到黄芪生药 0.85 g/mL，备用。

2.1.2 对照组 ig 溶液的制备 取黄芪 30 g，按“2.1.1”项下方法制备，将药液浓缩至 35 mL，即质量浓度达到黄芪生药 0.85 g/mL，备用。

2.2 给药及样品收集

取 12 只 Wistar 大鼠，禁食不禁水 12 h 后随机分为对照 (14.40 g/kg) 组及实验 (14.40 g/kg) 组，每组 6 只。实验组 ig “2.1.1” 项下溶液，对照组 ig “2.1.2” 项下溶液，并于给药后 0.17、0.33、0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、12、24 h，目内眦取血 0.5 mL，8000 r/min 离心 10 min，取上清液冷冻备用。

2.3 血浆样品处理

取 50 μ L 血浆样品，加入 150 μ L 内标[普萘洛尔溶于甲醇-乙腈 (1:1)，配制成质量浓度为 5 ng/mL 的溶液]，涡旋 30 s，15 000 r/min 离心 10 min，取上清液进样。

2.4 对照品及内标溶液的制备

2.4.1 对照品储备液的配制 分别称取黄芪甲苷、咖啡酸对照品，制成质量浓度为 1 mg/mL 的对照品储备液。

2.4.2 内标储备液的配制 精密称取普萘洛尔对照品 100.00 mg，置于 100 mL 量瓶中，配制成质量浓度为 1.00 mg/mL 的内标储备液。

2.5 测定条件

2.5.1 色谱条件 XSelect HSS T3 色谱柱 (75 mm $\times$ 2.1 mm, 2.5 μ m)，流动相为 0.1%甲酸水溶液 (A) - 乙腈 (B)，梯度洗脱：0~1.8 min，95%A；1.8~2.8 min，95%~20%A；2.8~4.0 min，20%~5%A；4.0~4.9 min，5%A；4.9~5.0 min，5%~95%A；5.0~8.0 min，95%A。体积流量 0.3 mL/min；柱温 40 $^{\circ}$ C；进样量 5 μ L。

2.5.2 质谱条件 离子源为电喷雾离子源 (ESI)，采用多反应监测模式，在正、负离子模式下同时检测。离子源温度 120 $^{\circ}$ C；喷雾电压 3.2 kV、-2.8 kV；载气为氮气；脱溶剂温度 350 $^{\circ}$ C；脱溶剂气体积流量 650 L/h；锥孔气体积流量 50 L/h。具体参数见表 1。

表 1 质谱参数

Table 1 MS parameters

成分	离子模式	离子对 (m/z)	锥孔电压/V	碰撞能量/eV
黄芪甲苷	ESI ⁺	807.69/627.04	90	50
咖啡酸	ESI ⁻	178.82/134.86	0.1	25
普萘洛尔	ESI ⁺	260.11/115.99	0.1	28

2.6 方法学考察

2.6.1 专属性考察 将处理后的黄芪甲苷血浆样品、咖啡酸血浆样品及普萘洛尔分别进样，得到黄芪甲苷血浆样品、咖啡酸血浆样品及普萘洛尔 (内标) 的 MRM 谱图 (图 1)，黄芪甲苷、咖啡酸和普萘洛尔的保留时间 (t_R) 分别为 3.625、2.025、2.55 min。主峰与血浆中杂质呈基线分离，且在内标和被测色谱峰周围没有杂质峰干扰，表明专属性良好。

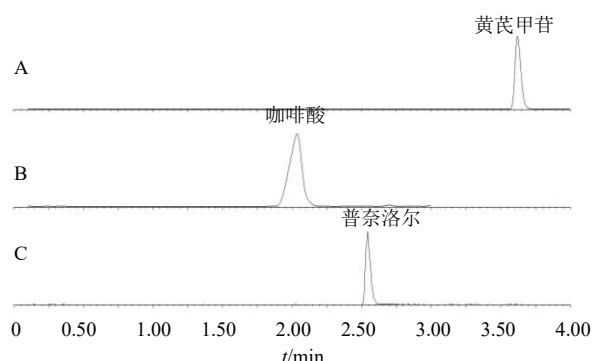


图 1 黄芪甲苷血浆样品 (A)、咖啡酸血浆样品 (B) 及普萘洛尔 (C) 的 MRM 谱图

Fig. 1 MRM spectrograms of astragaloside IV plasma samples (A), caffeic acid plasma samples (B) and propranolol (C)

2.6.2 线性关系考察 取 16 份空白血浆 0.30 mL，其中 8 份加入黄芪甲苷对照品储备液和内标储备液 100 μ L，另 8 份加入咖啡酸对照品储备液和内标储备液 100 μ L，使黄芪甲苷终质量浓度分别为 1、2、5、10、20、50、80、100 ng/mL，咖啡酸终质量浓度分别为 5、10、20、50、80、120、160、200 ng/mL。按“2.3”项方法处理，根据各样品 MRM 图谱，以血浆样品峰面积与内标峰面积的比值分别对黄芪甲苷及咖啡酸质量浓度进行线性回归。

黄芪甲苷质量浓度在 1~100 ng/mL，黄芪甲苷质量浓度与黄芪甲苷峰面积和普萘洛尔峰面积的比值呈良好的线性关系，回归方程为 $Y=0.073\ 439\ X+0.006\ 057$ ， $r=0.999\ 2$ 。咖啡酸质量浓度在 5~200 ng/mL，咖啡酸质量浓度与咖啡酸峰面积和普萘洛尔峰面积的比值呈良好的线性关系，回归方程为 $Y=0.003\ 65\ X+0.015\ 86$ ， $r=0.999\ 6$ 。表明黄芪甲苷

及咖啡酸在相应的质量浓度范围内线性关系良好。

2.6.3 精密度及回收率考察 分别取低、中、高 3 个质量浓度的黄芪甲苷 (2、10、80 ng/mL) 及咖啡酸 (10、50、160 ng/mL) 进样, 每个质量浓度样品在 1 d 内重复测定 3 次, 连续测定 3 d, 计算日内、日间精密度和回收率, 结果见表 2, 日内及日间 RSD 均在 6% 以内, 回收率为 88.78%~107.50%, 可满足血浆样品分析要求。

2.6.4 提取回收率考察 取空白血浆样品 9 份, 每份 300 μ L, 高、中、低 3 个质量浓度分别平行操作 3 份, 黄芪甲苷质量浓度分别为 2、10、80 ng/mL, 咖啡酸质量浓度分别 10、50、160 ng/mL, 分别加入

表 2 大鼠血浆样品黄芪甲苷及咖啡酸精密度和回收率 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

Table 2 Precision and recovery of astragaloside IV and caffeic acid in plasma samples of rats ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

成分	质量浓度/ (ng·mL ⁻¹)	日间精密度 RSD/%	日内精密度 RSD/%	回收率/%
黄芪甲苷	2	5.92	4.85	95.38±6.60
	10	4.68	4.31	98.54±4.61
	80	3.36	3.68	99.21±8.29
咖啡酸	10	5.82	4.91	96.47±5.31
	50	4.96	4.13	98.75±4.52
	160	5.73	5.11	99.42±7.29

表 4 黄芪甲苷及咖啡酸血浆样品的稳定性考察 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

Table 4 Stability of astragaloside IV and caffeic acid plasma samples ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

成分	质量浓度/(ng·mL ⁻¹)	稳定性/%			
		室温放置 4 h	冻融 1 次	反复冻融 3 次	-4 °C 放置 16 h
黄芪甲苷	2	101.430±3.720	96.540±2.430	95.900±3.640	97.430±3.550
	10	97.850±4.840	99.100±4.410	94.520±3.480	99.530±7.400
	80	99.590±1.870	100.000±1.560	98.220±2.070	99.350±1.230
咖啡酸	10	101.840±3.510	96.190±3.440	95.410±3.130	97.310±2.760
	50	98.520±3.780	99.300±3.660	95.420±2.530	98.990±4.960
	160	101.420±1.200	100.560±2.160	98.520±1.530	98.410±1.690

(2) 冻融稳定性: 取黄芪甲苷 (2、10、80 ng/mL) 及咖啡酸 (10、50、160 ng/mL) 血浆样品各 3 份, 分别冻融 1 次、反复冻融 3 次, 按“2.3”项下方法处理, 结果显示, RSD 均在 4.0% 以内, 提示黄芪甲苷、咖啡酸血浆样品反复冻融 3 次对测定结果无明显影响。

(3) 血浆样品处理后低温放置稳定性: 取黄芪甲苷 (2、10、80 ng/mL) 及咖啡酸 (10、50、160 ng/mL) 血浆样品各 3 份, -4 °C 放置 16 h 后按“2.3”项下方法处理, 结果显示, RSD 在 4% 以内, 提示经处理后的血浆样品在 -4 °C 放置 16 h 内稳定。

内标工作液 100 μ L 和高、中、低 3 个质量浓度的黄芪甲苷、咖啡酸对照品储备液 50 μ L, 按“2.3”项下方法处理, 以萃取后的黄芪甲苷、咖啡酸的色谱峰面积与萃取前相应质量浓度的黄芪甲苷、咖啡酸对照品储备液的色谱峰面积比值计算高、中、低 3 个质量浓度黄芪甲苷、咖啡酸的提取回收率见表 3, RSD 均 < 6%。

2.6.5 稳定性考察

(1) 室温放置稳定性: 取黄芪甲苷 (2、10、80 ng/mL) 及咖啡酸 (10、50、160 ng/mL) 血浆样品, 在室温放置 4 h 后按“2.3”项处理, 测定结果见表 4, RSD 在 4.5% 以内, 提示黄芪甲苷、咖啡酸血浆样品在室温放置 4 h 内稳定。

表 3 大鼠血浆样品黄芪甲苷及咖啡酸的提取回收率 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

Table 3 Extraction recovery rate of astragaloside IV and caffeic acid in plasma samples of rats ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

成分	质量浓度/(ng·mL ⁻¹)	RSD/%	提取回收率/%
黄芪甲苷	2	5.92	95.38±6.60
	10	4.68	98.54±4.61
	80	3.36	99.21±8.29
咖啡酸	10	5.82	96.47±5.31
	50	4.96	98.75±4.52
	160	5.73	99.42±7.29

2.7 药动学研究

2.7.1 黄芪甲苷房室模型及药动学参数 如表 5 和图 2 所示, 实验组血药达峰浓度 (C_{max}) 为 18.555 ng/mL, 对照组 C_{max} 为 6.169 ng/mL。实验组黄芪甲苷的消除速率常数 (K_{10})、清除率 (CL/F) 小于对照组 ($P < 0.05$ 、0.01), 消除半衰期 ($t_{1/2\beta}$)、表观分布容积 (V/F)、 C_{max} 、药时曲线下面积 (AUC) 均大于对照组 ($P < 0.05$ 、0.01、0.001), 两组的达峰时间 (t_{max}) 相同。根据 AIC 最小、相关系数最大等指标, 应用 DAS 2.0 程序软件对药时曲线进行分析, 进行最佳房室模型拟合, 实验组黄芪甲苷的体内过程

表 5 黄芪甲苷药动学参数 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

Table 5 Pharmacokinetic parameters of astragaloside IV ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

参数	单位	实验组	对照组
$t_{1/2\alpha}$	h	1.143 ± 2.355	0.075 ± 0.063
$t_{1/2\beta}$	h	$7.483 \pm 7.324^{**}$	3.954 ± 2.863
$t_{1/2K_a}$	h	0.112 ± 0.446	0.022 ± 0.428
V/F	L	$3.160 \pm 4.184^*$	0.756 ± 3.186
CL/F	$L \cdot h^{-1}$	$1.294 \pm 0.273^{**}$	3.294 ± 0.414
$AUC_{0 \sim 24}$	$mg \cdot h \cdot L^{-1}$	$53.426 \pm 65.462^{***}$	14.736 ± 15.106
$AUC_{0 \sim \infty}$	$mg \cdot h \cdot L^{-1}$	$54.032 \pm 59.076^{***}$	14.766 ± 13.734
K_{10}	h^{-1}	$0.659 \pm 0.024^*$	0.965 ± 0.035
K_{12}	h^{-1}	0.101 ± 0.056	—
K_{21}	h^{-1}	0.301 ± 0.022	—
K_a	h^{-1}	15.980 ± 3.506	31.846 ± 4.105
C_{max}	$ng \cdot mL^{-1}$	$18.555 \pm 13.808^{***}$	6.169 ± 4.412
t_{max}	h	0.330 ± 0.000	0.330 ± 0.000

与对照组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ *** $P < 0.001$, 下表同

* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ *** $P < 0.001$ vs control group, same as below table

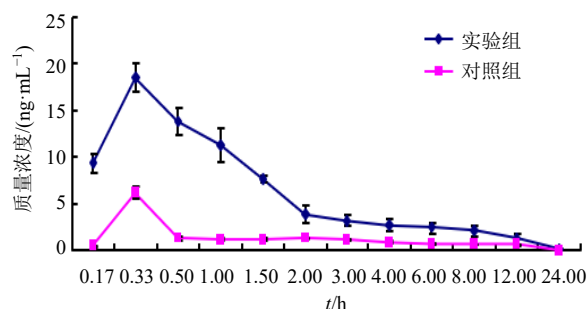


图 2 黄芪甲苷药时曲线 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

Fig. 2 Concentration-time curve of astragaloside IV ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

符合二室模型, 对照组黄芪甲苷的体内过程符合一室模型。

2.7.2 咖啡酸房室模型及药动学参数 如表 6 和图 3 所示, 实验组 C_{max} 为 75.155 ng/mL, 对照组 C_{max} 为 18.783 ng/mL。实验组咖啡酸的 CL/F 小于对照组 ($P < 0.01$), $t_{1/2\beta}$ 、V/F、AUC、 K_{10} 、 C_{max} 、大于对照组 ($P < 0.05$ 、0.01、0.001)。根据 AIC 最小、相关系数最大等指标进行最佳房室模型拟合, 应用 DAS 2.0 程序软件对药时曲线进行分析, 实验组咖啡酸的体内过程符合二室模型, 对照组咖啡酸的体内过程符合一室模型。

3 讨论

液相色谱仪分离能力强, 分析速度高, 且分析精确度好, 适用样品范围广, 能回收, 但难以得到物质的结构信息。质谱仪能够提供丰富的结构信息,

表 6 咖啡酸药动学参数 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

Table 6 Pharmacokinetic parameters of caffeic acid ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

参数	单位	实验组	对照组
$t_{1/2\alpha}$	h	1.259 ± 0.924	1.819 ± 0.354
$t_{1/2\beta}$	h	$15.683 \pm 16.713^{**}$	7.483 ± 3.325
$t_{1/2K_a}$	h	0.028 ± 0.315	0.079 ± 0.513
V/F	L	$0.888 \pm 0.183^*$	0.043 ± 0.182
CL/F	$L \cdot h^{-1}$	$0.147 \pm 0.362^{**}$	2.146 ± 1.526
$AUC_{0 \sim 24}$	$mg \cdot h \cdot L^{-1}$	$98.573 \pm 157.716^{***}$	28.174 ± 17.464
$AUC_{0 \sim \infty}$	$mg \cdot h \cdot L^{-1}$	$234.326 \pm 63.837^{***}$	28.199 ± 19.343
K_{10}	h^{-1}	$0.175 \pm 0.038^*$	0.077 ± 0.336
K_{12}	h^{-1}	0.297 ± 0.066	—
K_{21}	h^{-1}	0.253 ± 0.038	—
K_a	h^{-1}	25.805 ± 3.408	20.153 ± 2.803
C_{max}	$ng \cdot mL^{-1}$	$75.155 \pm 24.725^{***}$	18.783 ± 22.741
t_{max}	h	0.330 ± 0.000	0.500 ± 0.000

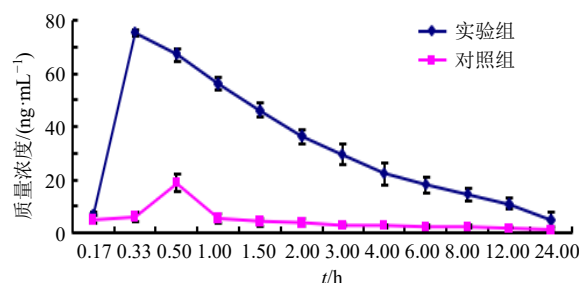


图 3 咖啡酸药时曲线 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

Fig. 3 Concentration-time curve of caffeic acid ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

能提供样品分子的相对分子质量信息, 灵敏度高, 但需要纯化样品。本研究采用液质联用法, 能够实现优势互补, 样品处理简单, 经济, 合理, 同时使用内标 (普萘洛尔) 法定量, 减轻样品前处理的压力, 适用于测定生物样品 (大鼠血浆) 中黄芪甲苷、咖啡酸的含量, 灵敏度高, 特异性突出, 定性定量结果可靠, 且快速简便, 高自动化, 回收率高。

药动学结果显示, 给药组黄芪甲苷及咖啡酸 C_{max} 均高于对照组, 其中实验组及对照组黄芪甲苷 t_{max} 同时达到, 而实验组咖啡酸 t_{max} 小于对照组。实验组黄芪甲苷及咖啡酸血药浓度下降的速度较对照组缓慢且平稳。表明消岩汤中黄芪甲苷及咖啡酸质量浓度均高于单用君药黄芪, 且 ig 消岩汤后黄芪甲苷及咖啡酸 C_{max} 均高于单药黄芪, 为消岩汤药效学和临床实验提供基础理论参数。既往研究表明消岩汤有明显的抑瘤作用, 本研究从宏观与微观的角度对消岩汤中有效成分黄芪甲苷、咖啡酸治疗恶性肿瘤的药效与机制进行初步研究, 可见消岩汤复方配伍较单用君药能够影响其抗肿瘤成分的代谢, 能够

促进黄芪甲苷、咖啡酸的吸收代谢,而消岩汤中有效成分复杂,其余成分的影响有待进一步研究。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 陈倩倩,孔凡铭,赵辰辰,等.贾英杰教授“黜浊培本”理论治疗恶性肿瘤探讨[J].天津中医药,2020,37(3): 282-286.
- [2] 贾英杰.试论癌瘤“正气内虚,毒瘀并存”的病机观点[J].新中医,2013,45(6): 9-11.
- [3] 朱津丽,张硕,张莹,等.消岩汤联合化疗对晚期非小细胞肺癌患者外周血 VEGF 的影响及其临床疗效[J].天津中医药,2020,37(1): 38-43.
- [4] 李小江,贾英杰,于建春,等.消岩汤剂拆方配伍对肺腺癌 A549 细胞 survivin 和 caspase-3 表达的影响[J].中草药,2014,45(23): 3436-3439.
- [5] 刘宏根,杨佩颖,赵林林,等.消岩汤逆转肺癌顺铂耐药的机制研究[J].中草药,2020,51(9): 2486-2491.
- [6] 张莹,贾英杰,李小江,等.消岩汤对耐顺铂人肺腺癌 A549/DDP 细胞多药耐药相关蛋白的调控作用[J].中草药,2017,48(13): 2717-2721.
- [7] 李小江,邬明歆,孔凡铭,等.消岩汤联合对症维持治疗晚期非小细胞肺癌的回顾性研究[J].中草药,2020,51(3): 697-701.
- [8] 李小江,张莹,杨佩颖,等.消岩汤对肺癌 A549 细胞及肺癌干细胞迁移及侵袭的影响[J].中草药,2018,49(4): 870-873.
- [9] 杨佩颖.消岩汤对非小细胞肺癌化疗调节免疫功能作用的时效关系研究[D].天津:中医药大学,2009.
- [10] 毛婷婷.消岩汤对气虚毒瘀型非小细胞肺癌化疗减毒作用的时效关系研究[D].天津:中医药大学,2009.
- [11] 贾英杰,李小江,杨佩颖,等.消岩汤不同时段联合化疗对 Lewis 肺癌小鼠免疫功能的影响[J].天津中医药,2010,27(4): 312-314.
- [12] 朱津丽,张硕,张莹,等.消岩汤联合化疗对晚期非小细胞肺癌患者外周血 VEGF 的影响及其临床疗效[J].天津中医药,2020,37(1): 38-43.
- [13] 李小江,张莹,杨佩颖,等.消岩汤对肺癌干细胞 TGF- β /Smad3/MMP-9 信号通路的影响[J].中草药,2018,49(5): 1110-1114.
- [14] 朱津丽,贾英杰,张硕,等.消岩汤联合大株红景天注射液改善恶性肿瘤患者血液高凝状态的临床研究[J].天津中医药,2018,35(11): 813-815.
- [15] 张蕴超,贾英杰,朱津丽,等.消岩汤对肺癌恶病质小鼠肌肉蛋白质降解的影响[J].中医杂志,2016,57(9): 775-778.
- [16] 刘宏根,杨佩颖,赵林林,等.消岩汤逆转肺癌顺铂耐药的机制研究[J].中草药,2020,51(9): 2486-2491.
- [17] 张文君,李敏敏,张凤.液质联用技术及其应用[J].山东化工,2014,43(11): 121-122.

[责任编辑 李亚楠]