

延胡索乙素不同给药方式在神经病理痛模型大鼠体内药动学行为及对小鼠镇痛作用研究

张 玮^{1,2}, 杨华娇³, 刘洪伟⁴, 邱喜龙^{5*}, 尚海花^{3,6*}

1. 天津医科大学肿瘤医院, 恶性肿瘤国家临床医学研究中心, 天津 300060

2. 天津市恶性肿瘤临床医学研究中心, 天津市肿瘤防治重点实验室, 天津 300060

3. 天津天诚新药评价有限公司, 天津 300301

4. 天津中医药大学第一附属医院 药学部, 天津 300381

5. 天津中医药大学中药学院, 天津 301617

6. 中国医学科学院放射医学研究所, 天津 300192

摘要: **目的** 研究 ig 与 ip 2 种给药途径对延胡索乙素(tetrahydropalmatine, THP)在神经病理痛模型大鼠体内药动学行为及组织分布的影响, 以小鼠热板法为镇痛药效模型, 考察 2 种给药途径对急性热刺激痛的抑制作用。**方法** 建立快速、灵敏的高效液相色谱-质谱联用(LC-MS/MS)方法, 应用于神经病理痛模型大鼠血浆和组织(包括心、肝、脑、肺、肾)中 THP 浓度的测定, 采用 WinNonlin 7.0 软件非房室模型拟合药动学参数, 考察不同时间点 THP 在大鼠各组织中的分布情况。以温热刺激致舔足潜伏期为评价指标, 探究 THP 经 ig 和 ip 2 种给药途径对小鼠的镇痛效果。**结果** 建立了定量测定 THP 的 LC-MS/MS 方法, 方法学验证结果表明, 其在 0.5~1 250.0 ng/mL 线性关系良好($r=0.9993$), 精密度、准确度及基质效应均符合生物分析要求。药动学结果显示, 与 ig 给药相比, ip 给药吸收更快、生物利用度更高。低剂量组 ip 给药的达峰时间($t_{\max}$)为 (0.21 ± 0.08) h, 与 ig 给药 $t_{\max}$ (0.25 ± 0.00) h 相当, 但其血药浓度-时间曲线下面积(AUC_{0-t}) 在 4 mg/kg 剂量下显著高于 ig 给药。组织分布上, THP 在大鼠的主要组织中广泛分布, ip 给药组在肝、肾等组织及血浆中多时间点浓度高于 ig 给药组, 其中肝、肾为药物主要富集器官, 脑组织亦有较高暴露。药效学结果显示, ig 和 ip 给药均能显著延长温热刺激致小鼠舔足反应的潜伏期, 但 ip 给药组的镇痛作用更优。**结论** 相较于 ig 给药, ip 给药具有吸收更快、生物利用度更高、组织分布更迅速的优势。ig 和 ip 2 种给药途径均有显著的镇痛作用, 且以 ip 给药的镇痛作用最好, 验证了药效学与药动学的一致性。

关键词: 延胡索乙素; ip 给药; ig 给药; 药动学行为; 组织分布; 镇痛作用

中图分类号: R285.61 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2026)16-6423-09

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2026.16.017

Pharmacokinetic behavior of tetrahydropalmatine via different administration routes in rat model of neuropathic pain and its analgesic effect in mice

ZHANG Wei^{1,2}, YANG Huajiao³, LIU Hongwei⁴, QIU Xilong⁵, SHANG Haihua^{3,6}

1. Tianjin Medical University Cancer Institute & Hospital, National Clinical Research Center for Cancer, Tianjin 300060, China

2. Tianjin's Clinical Research Center for Cancer, Tianjin Key Laboratory of Cancer Prevention and Treatment, Tianjin 300060, China

3. Tianjin Tiancheng New Drug Evaluation Co., Ltd., Tianjin 300301, China

4. Department of Pharmacy, First Teaching Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300381, China

5. School of Chinese Pharmacy, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China

6. Institute of Radiation Medicine, Chinese Academy of Medical Sciences, Tianjin 300192, China

收稿日期: 2025-12-18

基金项目: 天津市教育委员会科研计划项目(自然科学类)(2017KJ130)

作者简介: 张 玮(1986—), 药师, 本科, 从事医院临床药学方向的研究。E-mail: zwgigi8658@126.com

*通信作者: 尚海花(1981—), 助理研究员, 博士, 从事中药代谢研究与评价。E-mail: shanghaihua2006@163.com

邱喜龙(1985—), 讲师, 博士, 从事介孔纳米材料的制备及其在构建药物传输系统方面的应用。E-mail: qxlong@tjutcm.edu.cn

Abstract: Objective To investigate the effects of ig administration and ip injection on the pharmacokinetic behavior and tissue distribution of tetrahydropalmatine (THP) in neuropathic pain model rats, and to evaluate the analgesic effects of the two administration routes against acute thermal pain in mice using the hot-plate test. **Methods** A rapid and sensitive high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) method was established for determining THP concentrations in the plasma and tissues (including heart, liver, brain, lung, kidney) of neuropathic pain model rats. The pharmacokinetic parameters were fitted using the non-compartmental model with WinNonlin 7.0 software, and the distribution of THP in various rat tissues at different time points was investigated. Furthermore, the analgesic effects of THP via ig and ip routes in mice were explored, using the licking latency induced by warm thermal stimulation as the evaluation index. **Results** A quantitative method for determining THP was successfully established. The methodological validation results showed a good linear relationship ($r = 0.999\ 3$) between $0.5\text{--}1\ 250.0\ \text{ng/mL}$, the precision, accuracy and matrix effects all met the requirements of biological analysis. Pharmacokinetic results showed that compared with ig administration, ip administration led to faster absorption and higher bioavailability. The time to peak concentration (t_{max}) for the low-dose ip administration group (0.21 ± 0.08) h was comparable to that of ig administration group (0.25 ± 0.00) h, but its area under the plasma concentration-time curve ($\text{AUC}_{0\text{--}t}$) was significantly higher than that of ig administration group at $4\ \text{mg/kg}$ dose. Regarding tissue distribution, THP was widely distributed in major rat tissues. At multiple time points, concentrations in the liver, kidney and other tissues, as well as plasma, were higher in ip administration group than in ig administration group. The liver and kidney were identified as the primary drug accumulation organs, and the brain tissue also showed relatively high exposure. Pharmacodynamics results indicated that both ig and ip administration significantly prolonged the licking latency in mice induced by warm thermal stimulation, with the ip administration group showing the best analgesic effect. **Conclusion** Compared to ig administration, ip administration offers advantages including faster absorption, higher bioavailability and more rapid tissue distribution. Both ig and ip administration routes exhibit significant analgesic effects, with ip administration showing the best efficacy. This verifies the consistency between pharmacodynamics and pharmacokinetics.

Key words: tetrahydropalmatine; ip administration; ig administration; pharmacokinetic behavior; tissue distribution; analgesic effect

延胡索为罂粟科植物延胡索 *Corydalis yanhusuo* W. T. Wang 的干燥块茎，是我国应用历史悠久、疗效确切的一味传统活血化瘀类中药。中医理论认为其具有活血、利气、止痛的功效，临床上广泛应用于胸胁、脘腹疼痛、经闭痛经、产后瘀阻、跌打损伤等多种气滞血瘀所致的痛证，素有“心痛欲死，速觅延胡”的美誉^[1-3]。现代药理学研究证实，延胡索的镇痛、镇静、催眠的药理作用与其所含的异喹啉类生物碱密切相关^[4-6]，已从延胡索中分离鉴定出近 20 种此类生物碱，构成了其主要药效物质基础。延胡索乙素是延胡索生物碱中镇痛作用最强的活性成分之一，可对中枢神经系统、心血管系统、消化系统等产生影响^[7-8]。

药动学研究是阐明药物在体内动态变化规律、指导临床合理用药的关键。目前，关于延胡索乙素的药动学研究已有不少报道，但多数集中于 ig 给药途径^[9-13]。这些研究为了解延胡索乙素的口服吸收与代谢提供了数据，然而，ig 给药常存在首过效应明显、生物利用度不高等问题^[14-16]。ip 给药作为一种在动物实验中常见的给药方式，能够避免首过效应，实现快速吸收，对于全面评价药物的体内过程

具有重要意义。本研究拟建立一种灵敏、可靠的液相色谱-质谱联用 (LC-MS/MS) 方法，以准确测定神经病理痛模型大鼠血浆及组织样本中的延胡索乙素含量。在此基础上，比较延胡索乙素在神经病理痛模型大鼠 ip 与 ig 给药后的药动学参数差异，并深入研究其在心、肝、脾、肺、肾、脑等关键组织中的分布情况。同时，采用小鼠热板法评价 2 种给药途径对急性热刺激痛的镇痛作用，旨在验证药效响应与药动学暴露水平的一致性，为后续神经病理痛模型下延胡索乙素镇痛作用机制及临床给药方案优化提供药理学依据。

1 材料

1.1 动物

SPF 级雄性 SD 大鼠，体质量 (225 ± 25) g，SPF 级雌性 ICR 小鼠，体质量 $19.0\text{--}22.0\ \text{g}$ ，均购自北京维通利华实验动物技术有限公司，生产许可证号 SCXK(京)2021-0011。动物于室温 (23 ± 3) °C、相对湿度 (55 ± 15) % 的环境中饲养，自由进食饮水，适应性饲养 7 d 后开始实验。动物实验经天津中医药大学动物伦理审查委员会批准 (批准号 TCM-LAEC2022028)。

1.2 药品与试剂

延胡索乙素(批号 C10109354, 质量分数为 97%)购自上海麦克林生化科技股份有限公司;对照品延胡索乙素(批号 110726-201819, 质量分数为 98%)、乙氧苯柳胺(批号 100680-200901, 质量分数为 100%)均购自中国食品药品检定研究院;实验用水为超纯水, 甲醇为色谱纯, 其他试剂均为分析纯;大鼠空白血浆、空白肝组织匀浆由实验室自行制备。

1.3 仪器

LC/MS-8060 型三重四级杆液质联用仪(日本岛津公司); Milli-Q Gradient A10 型超纯水机(美国 Millipore 公司); Sovall Biofuge Stratos 型低温高速离心机(美国 Thermo Fisher Scientific 公司); N-EVAP-34 型氮吹仪(美国 Organomation 公司); MR204/A 型电子天平[梅特勒-托利多仪器(上海)有限公司]; HSS-1B 型恒温浴槽(成都仪器厂); SP-ZZYM 型玻璃组织匀浆器(上海书培实验设备有限公司)。

2 方法

2.1 神经病理痛大鼠模型的建立

采取 L5 脊神经结扎的方法构建神经病理痛模型^[17-18]。SD 大鼠 ip 10%水合氯醛麻醉后, 固定于操作台上, 背部剃毛, 用 75%乙醇消毒手术区域, 在背部 L4~L5 后部离脊柱 0.5 cm 处进行手术, 将组织钝性分离, 暴露出 L6 横突并剪断, 找到 L4 和 L5 神经, 用丝线结扎 L5 脊神经后剪断。用沾有生理盐水的棉球擦洗手术伤口, 缝合肌肉和皮肤。对照组大鼠不结扎, 仅暴露 L5 神经, 其余操作和模型组保持一致。

2.2 大鼠血浆药动学研究

取模型大鼠 25 只, 实验前禁食 12 h, 自由饮水, 随机分成 ig 给药(4、20 mg/kg)组及 ip 给药(4、20 mg/kg)组和 iv 给药(4 mg/kg)组, 每组 5 只。大鼠按不同给药途径及剂量给予延胡索乙素(5 mL/kg), 分别于给药前(0 h)及给药后 0.083 3、0.25、0.5、1、1.5、2、4、6、8、12、24 h 经大鼠眼底静脉丛采血 0.3 mL, 肝素抗凝, 4 ℃、12 000 r/min 离心 10 min, 精密吸取 50 μ L 血浆至离心管中, 置于-20 ℃冰箱中保存。

2.3 大鼠组织分布研究

取模型大鼠 40 只, 实验前禁食 12 h, 自由饮水, 随机分为 ig 给药(4 mg/kg)组和 ip 给药(4

mg/kg)组, 每组 20 只。大鼠按不同给药途径给予延胡索乙素(5 mL/kg), 分别于给药后 0.083 3、0.25、2、6 h 麻醉大鼠, 每个时间点取材 5 只大鼠, 腹主动脉取血, 肝素抗凝, 4 ℃、12 000 r/min 离心 10 min, 分离血浆, 置于-20 ℃冰箱中保存。血液采集完成后处死大鼠, 迅速取出心、肝、肺、肾、脑, 将新鲜组织用生理盐水洗净, 称定质量, 剪刀剪碎, 加入 5 倍体积的生理盐水, 冰浴条件下进行组织匀浆, 制备各新鲜组织的匀浆液, 置于-20 ℃冰箱中保存。

2.4 LC-MS/MS 方法的建立

2.4.1 溶液的配制

(1) 延胡索乙素和内标乙氧苯柳胺储备液的配制: 分别精密称取延胡索乙素和乙氧苯柳胺对照品 10 mg 置于 10 mL 量瓶中, 用甲醇定容至刻度线, 充分颠倒将其混匀, 配制成质量浓度为 1.0 mg/mL 的对照品储备液和 1.0 mg/mL 的内标储备液, 置于-20 ℃冰箱中保存。

(2) 延胡索乙素标准工作液与质控样本溶液的配制: 以甲醇将 1.0 mg/mL 延胡索乙素储备液稀释至质量浓度为 0.01、0.02、0.10、0.50、3.00、20.00、25.00 μ g/mL 的标准工作液。以甲醇将 1.0 mg/mL 延胡索乙素储备液稀释至质量浓度为 0.01 μ g/mL 的定量下限(lower limit of quantification, LLOQ)溶液和质量浓度为 0.025、0.750、18.750 μ g/mL 的质控样本溶液。

2.4.2 生物样品的处理 取大鼠血浆或组织匀浆液样品 50 μ L, 加入 100 μ L 甲醇和 50 μ L 乙氧苯柳胺(以乙腈配制成 10 ng/mL 的溶液), 涡旋 1 min 混匀, 12 000 r/min 离心 10 min, 取上清液 50 μ L, 加入 500 μ L 50%甲醇稀释后, 取 2 μ L 进行 LC-MS/MS 测定。

2.4.3 LC-MS/MS 检测条件

(1) 色谱条件: ZORBAX Eclipse XDB-C₁₈ 色谱柱(50 mm $\times$ 4.6 mm, 5 μ m); 流动相 A 为甲醇, 流动相 B 为甲醇-水-甲酸(10:90:0.1), 梯度洗脱: 0~4 min, 90%~10% B; 4~6.5 min, 10% B; 6.5~6.6 min, 10%~90% B; 6.6~8.5 min, 90% B。每针进样前均平衡 3 min。柱温 40 ℃; 体积流量 0.4 mL/min; 进样量 20 μ L。

(2) 质谱条件: 电喷雾离子(electrospray ionization, ESI)源, 雾化气体流量 3 L/min, 加热气体流量 10 L/min, 接口温度 300 ℃, DL 温度

250 ℃, 加热块温度 400 ℃, 干燥气体流量 10 L/min。正离子检测模式, 多反应监测 (multiple

reaction monitoring, MRM) 数据采集模式, 对待测物离子对优化, 优化后参数见表 1。

表 1 质谱分析参数

Table 1 Mass spectrometry analysis parameters

成分	母离子 (m/z)	子离子 (m/z)	驻留时间/ms	Q1 偏差电压/V	碰撞能量/V	Q3 偏差电压/V
延胡索乙素	356.20	192.10	100	-16	-26	-20
内标	258.10	121.10	100	-12	-22	-12

2.4.4 方法学验证

研究严格遵循国家药品监督管理局药品审评中心 (CDE) 发布的《生物样品定量分析方法验证指导原则》(ICH M10) 的相关规定, 对大鼠血浆和组织中延胡索乙素的 LC-MS/MS 分析方法进行方法学验证。

(1) 线性与 LLOQ 考察: 取大鼠空白血浆或空白肝组织匀浆液若干份, 每份 285 μ L, 分别加入 15 μ L 延胡索乙素系列标准工作液, 充分混匀后配制成含有延胡索乙素终质量浓度为 0.5、1.0、5.0、25.0、150.0、1 000.0、1 250.0 ng/mL 的血浆或肝组织匀浆标准曲线工作液及 0.50 (LLOQ)、1.25 (LQC)、37.50 (MQC)、937.50 (HQC) ng/mL 的血浆或肝组织匀浆质控样品。按“2.4.2”项下方法进行样品前处理后, 按“2.4.3”项下方法进样分析, 以样品质量浓度为横坐标 (x), 样品与内标的峰面积比值为纵坐标 (y), 以加权最小二乘法 (权重为 $1/x^2$) 进行回归运算, 求得的直线回归方程即为校正曲线, 线性范围中最低质量浓度点为 LLOQ。

(2) 精密度与准确度考察: 配制并处理 LLOQ、LQC、MQC、HQC 水平的血浆或肝组织匀浆质控样品, 每个质量浓度重复 6 个样本, 血浆连续考察 3 个分析批, 应用当批标准曲线计算各样品质量浓度, 计算批内、批间精密度与准确度, 选取肝、心、脑为代表性组织, 进行 1 个分析批的部分方法学验证, 计算批内准确度与精密度。

(3) 基质效应考察: 取延胡索乙素的 LQC、MQC、HQC 水平的血浆或肝组织匀浆质控样品与“2.4.1 (2)”项下质控样本溶液, 按“2.4.2”项下方法处理, 每个质量浓度重复 6 个样本, 采用内标归一化的基质因子的 RSD 考察基质效应。

(4) 稀释效应考察: 为考察超出线性范围的血浆样品测定的准确度, 制备血浆延胡索乙素质量浓度为 9 375 ng/mL 的稀释效应样品, 再用大鼠空白血浆稀释 10 倍, 配制成质量浓度为 937.5 ng/mL 的生

物样品, 按“2.4.2”项下方法处理, 考察稀释效应。

(5) 稳定性考察: 取延胡索乙素的 LQC、HQC 水平的质控样品, 加入大鼠空白血浆稀释 20 倍, 配制成质量浓度为 1.25、937.50 ng/mL 的血浆稳定性样品。组织稳定性采用无菌生理盐水制备的肝组织匀浆液来模拟在组织样本中的稳定性, 分别取延胡索乙素的 LQC、HQC 水平的质控样品, 加入大鼠空白肝匀浆液稀释 20 倍, 配制成质量分数为 6.25、4 687.50 ng/g 的稳定性样品。配制低、高浓度的血浆和肝组织匀浆液稳定性样品, 分别进行室温放置 4 h、-20 ℃冻存 35 d、-20 ℃~室温 3 次冻融循环稳定性考察。配制低、高浓度的血浆和肝组织匀浆液稳定性样品, 考察于进样器 (6 ℃) 放置 48 h 的稳定性。应用新鲜制备处理的随行校正曲线, 计算稳定性样品的实测质量浓度, 与理论质量浓度比较。

2.5 小鼠热板法镇痛药效实验

采用小鼠热板法评价延胡索乙素对急性热刺激痛的镇痛作用。取雌性 ICR 小鼠 70 只, 分别将小鼠置于 HSS-1B 型热板实验恒温装置 (水温设定为 57.2 ℃), 记录小鼠放上热板开始至出现舔后足动作的时间, 即小鼠疼痛潜伏期, 作为小鼠的痛阈值, 少于 5 s、超过 25 s 的动物予以剔除。挑选符合要求的小鼠 50 只, 随机分为对照组及 ig 给药 (4、20 mg/kg) 组和 ip 给药 (4、20 mg/kg) 组, 每组 10 只。大鼠按不同给药途径及剂量给予延胡索乙素 (5 mL/kg), 对照组给予等体积蒸馏水。于给药前 (0 h) 及给药后 0.5、1、2、3 h 测定小鼠疼痛潜伏期。

2.6 统计学分析

计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示。药动学研究采用 WinNonlin 7.0 软件中的非房室模型分别拟合延胡索乙素在大鼠体内的药动学参数: 达峰浓度 ($C_{\max}$)、达峰时间 ($t_{\max}$)、血药浓度-时间曲线下面积 (AUC)、消除相半衰期 ($t_{1/2}$)、清除率 (CL)、表观分布容积 (V_d), 根据公式计算不同给药途径的绝对生物利用度 (F)。药效学实验采用 SPSS 22.0 软件进行统计

分析, 采用 t 检验比较 2 组间显著性。

$F=(\text{各给药途径 AUC}/\text{各给药剂量})/(\text{iv 给药 AUC}/\text{iv 给药剂量})$

3 结果

3.1 LC-MS/MS 方法的建立

3.1.1 线性范围和 LLOQ 考察结果 血浆中延胡索乙素在 0.5~1 250.0 ng/mL 呈现出良好的线性关系, 线性回归方程为 $y=0.080\ 89x+0.000\ 367$, $r=0.999\ 3$; 组织中的延胡索乙素在 2.5~6 250.0 ng/g 呈现出良好的线性关系, 线性回归方程为 $y=0.081\ 74x+0.123\ 8$, $r=0.996\ 8$; 同时该方法对血浆和组织中延胡索乙素的 LLOQ 分别为 0.5 ng/mL 和 2.5 ng/g。

3.1.2 精密度、准确度和基质效应考察结果 如表 2、3 所示, 血浆中延胡索乙素在 LQC、MQC、HQC 水平下的准确度为 100.67%~106.30%, 批内精密度的 2.87%~9.80%, 批间精密度的 4.11%~8.67%, 内标归一化的基质因子平均值为 92.94%~95.41%, $RSD\leq 6.76\%$ 。组织匀浆中 3 个质控样品浓度下的准确度为 96.59%~103.38%, 精密度的 2.45%~8.76%, 内标归一化的基质因子平均值为 100.61%~109.25%, $RSD\leq 8.21\%$ 。该方法在大鼠血浆和组织匀浆中对延胡索乙素的测定具备良好的准确度、精密度, 且基质效应可控, 满足生物样品定量分析要求, 可用于延胡索乙素的体内药动学及组织分布研究。

表 2 大鼠血浆中延胡索乙素的准确度、精密度与基质效应考察结果 ($n=6$)

Table 2 Accuracy, precision and matrix effect investigation results of tetrahydropalmatine in plasma of rats ($n=6$)

质量浓度/(ng·mL ⁻¹)	准确度/%	精密度RSD/%		基质效应/%	
		批内	批间	均值	RSD
0.50	99.19	7.09	5.07	—	—
1.25	100.67	9.80	6.48	93.58	6.76
37.50	106.30	6.71	8.67	95.41	5.08
937.50	101.17	2.87	4.11	92.94	3.77

表 3 大鼠组织匀浆中延胡索乙素的准确度、精密度与基质效应考察结果 ($n=6$)

Table 3 Accuracy, precision and matrix effect investigation results of tetrahydropalmatine in tissue homogenate of rats ($n=6$)

组织	质量浓度/(ng·mL ⁻¹)	准确度/%	精密度RSD/%	基质效应/%	
				均值	RSD
肝	LLOQ	99.47	7.26	—	—
	LQC	100.45	4.24	109.25	3.96
	MQC	103.38	5.96	104.73	4.28
	HQC	97.18	6.20	104.66	7.64
心	LLOQ	95.87	6.04	—	—
	LQC	96.59	8.76	101.73	3.24
	MQC	98.93	6.68	104.74	6.10
	HQC	101.40	4.34	102.33	4.69
脑	LLOQ	94.33	3.40	—	—
	LQC	97.81	4.97	103.96	8.21
	MQC	100.71	8.52	105.56	4.41
	HQC	103.23	2.45	100.61	4.94

3.1.3 稀释效应考察结果 对于超出线性范围的大鼠血浆样品进行稀释效应考察, 血浆稀释 10 倍后测定结果乘以稀释倍数所得计算值, 与理论质量浓度相比的准确度为 102.03%, 精密度的 2.89%。表明对大鼠血浆样品进行稀释后分析, 经校正计算后的结果能够准确反映超出曲线范围的药物浓度。

3.1.4 稳定性考察结果 考察血浆 (或肝组织匀浆) 处理后样品在 LQC、HQC 水平不同放置条件下的稳定性, 结果见表 4。样品室温放置 4 h、-20 ℃

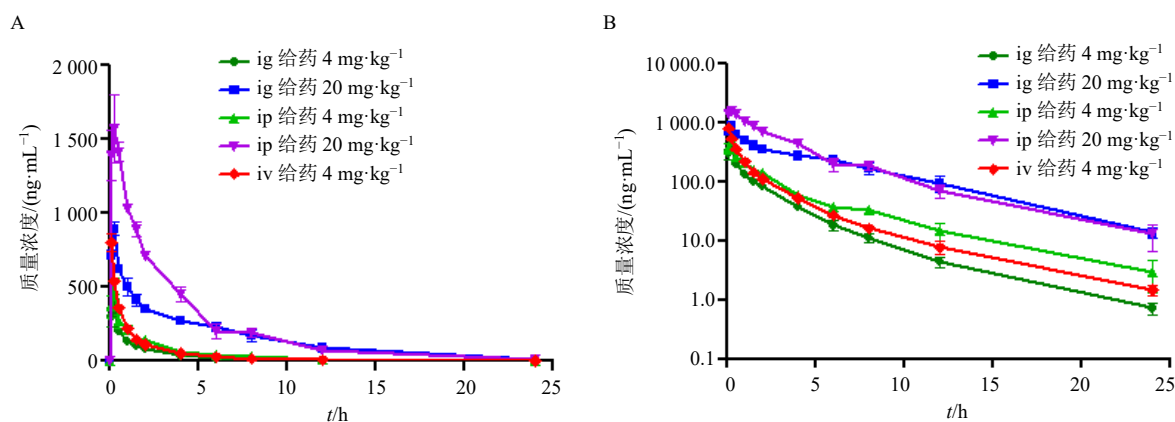
冻存 35 d、冻融循环 3 次稳定, 处理后样品进样器 6 ℃放置 48 h 稳定, 准确度为 93.77%~110.84%, 精密度 $\leq 8.38\%$ 。

3.2 药动学研究结果

通过分析模型大鼠 ig、ip 及 iv 延胡索乙素后的血浆浓度-时间数据, 系统评价其药动学行为与绝对生物利用度。如图 1 和表 5 所示, 大鼠单次 ig 4、20 mg/kg 延胡索乙素后, $C_{\max}$ 分别为 (364.11±125.95)、(896.43±97.88) ng/mL, $AUC_{0\sim t}$ 分别为

表4 不同条件下大鼠血浆和肝组织匀浆中延胡索乙素的稳定性考察结果 ($n=3$)Table 4 Stability investigation results of tetrahydropalmatine in plasma and liver tissue homogenate of rats under different conditions ($n=3$)

条件	样品	LQC		HQC	
		准确度/%	精密度RSD/%	准确度/%	精密度RSD/%
室温放置4 h	血浆	101.64	7.83	103.04	3.60
	肝组织	101.25	3.30	98.68	1.44
-20 °C冻存35 d	血浆	109.02	7.04	102.02	4.26
	肝组织	98.92	7.59	101.04	5.81
冻融循环3次	血浆	110.84	8.38	93.77	2.06
	肝组织	99.23	5.01	106.90	1.57
进样器6 °C放置48 h	血浆	99.51	8.23	103.02	2.24
	肝组织	103.67	4.41	98.80	6.80



A-平均药物浓度-时间曲线; B-平均药物浓度-时间半对数曲线。

A-mean drug concentration-time curve; B-semi-logarithmic curve of mean drug concentration versus time.

图1 大鼠 ig、ip 与 iv 给药血浆中延胡索乙素的药时曲线 ($\bar{x} \pm s, n=5$)Fig. 1 Plasma concentration-time curves of tetrahydropalmatine in rats after intragastric administration, intraperitoneal injection and intravenous injection ($\bar{x} \pm s, n=5$)表5 大鼠 ig、ip 与 iv 给药的主要药动学参数比较 ($\bar{x} \pm s, n=5$)Table 5 Comparison of main pharmacokinetic parameters in rats after intragastric administration, intraperitoneal injection and intravenous injection ($\bar{x} \pm s, n=5$)

参数	单位	ig给药		ip给药		iv给药
		4 mg·kg ⁻¹	20 mg·kg ⁻¹	4 mg·kg ⁻¹	20 mg·kg ⁻¹	4 mg·kg ⁻¹
C_{max}	ng·mL ⁻¹	364.11 ± 125.95	896.43 ± 97.88	541.49 ± 123.85	1 679.98 ± 312.83	800.85 ± 118.94
t_{max}	h	0.25 ± 0.00	0.25 ± 0.00	0.21 ± 0.08	0.27 ± 0.17	—
$AUC_{0 \sim t}$	ng·h·mL ⁻¹	593.34 ± 192.01	3 760.89 ± 928.62	1 037.66 ± 174.44	5 382.75 ± 819.63	1 089.36 ± 201.74
V_d	L·kg ⁻¹	42.15 ± 12.65	33.76 ± 7.69	23.68 ± 9.43	20.49 ± 5.77	20.93 ± 1.61
CL	L·kg ⁻¹ ·h ⁻¹	7.35 ± 2.56	5.42 ± 1.16	3.84 ± 0.61	3.73 ± 0.61	3.73 ± 0.62
$t_{1/2}$	h	4.04 ± 0.49	4.31 ± 0.14	4.33 ± 1.87	3.92 ± 1.49	3.95 ± 0.52
F	%	54.47	69.05	95.25	98.82	—

(593.34 ± 192.01)、(3 760.89 ± 928.62) ng·h/mL, C_{max} 及 $AUC_{0 \sim t}$ 随剂量增加而增加。ig 给药后 0.083 3 h 血药浓度即为峰浓度的 80%, t_{max} 为 0.25 h, 提示 ig 给药后延胡索乙素吸收迅速, 相同给药剂量下, 计算其口服绝对生物利用度为 54.47%。

大鼠单次 ip 4、20 mg/kg 延胡索乙素后, C_{max}

分别为(541.49 ± 123.85)、(1 679.98 ± 312.83) ng/mL, $AUC_{0 \sim t}$ 分别为 (1 037.66 ± 174.44)、(5 382.75 ± 819.63) ng·h/mL, t_{max} 分别为 (0.21 ± 0.08)、(0.27 ± 0.17) h, 相同给药剂量下, 计算其绝对生物利用度为 95.25%。表明 ip 给药与 ig 给药相似, 均表现出延胡索乙素在大鼠体内吸收迅速、生物利用度高的

药动学行为, ip 给药途径吸收更加完全且避免了部分首过效应。

大鼠单次 iv 4 mg/kg 延胡索乙素后, CL 为 $(3.73 \pm 0.62) \text{ L} \cdot \text{kg/h}$, 是大鼠肝血流量 $(3.30 \text{ L} \cdot \text{kg/h})$ 的 1.1 倍^[19-20], $t_{1/2}$ 为 $(3.95 \pm 0.52) \text{ h}$, 提示延胡索乙素在大鼠体内表现出中等清除速率。其 V_d 为 $(20.93 \pm 1.61) \text{ L/kg}$, 是大鼠总体液 (0.67 L/kg) 的 31 倍^[19], 血药浓度至给药后 24 h 降至 1.47 ng/mL, 提示延胡索乙素存在广泛的组织分布且无显著蓄积。

3.3 组织分布研究结果

大鼠 ig 和 ip 4 mg/kg 延胡索乙素后, 0.083 3、0.25、2、6 h 各组织中延胡索乙素含量见图 2。结果显示, 各时间点血浆药物浓度基本与药动学结果相近, 各组织在给药后 0.083 3~0.25 h 内达峰值, 表

明延胡索乙素分布较快, 随后逐渐消除, 给药后 6 h 组织中的延胡索乙素含量降至峰值的 10% 以下, 与血药浓度变化趋势一致, 无明显组织蓄积趋势。反映血浆及各组织中延胡索乙素分布程度的 $\text{AUC}_{0-6 \text{ h}}$ 比较见图 3。结果显示, 延胡索乙素在组织中分布广泛, 所有组织中均可检测到原形药物。ig 给药各组织中的暴露量排序为肾 (2 倍血浆) > 肝、脾 (1.7 倍血浆) > 肺、血浆 > 心、脑 (90% 血浆), ip 给药各组织中的暴露量排序为脾 (1.8 倍血浆) > 肾 (1.6 倍血浆) > 肝 (1.4 倍血浆) > 肺 (1.2 倍血浆) > 血浆 > 心、脑 (90% 血浆)。在组织分布速度上, 2 种给药方式无明显差异, 但在分布程度上, ip 给药组优于 ig 给药组。2 种给药方式在脑中均有较高分布, 这可能与发挥镇痛作用有关。

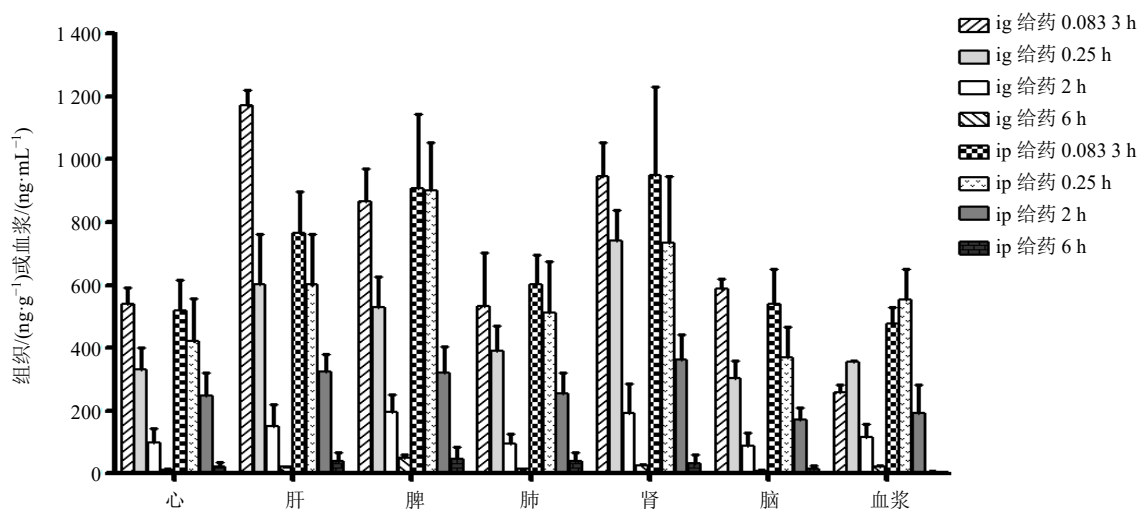


图 2 大鼠 ig、ip 给药后各时间点各组织延胡索乙素分布比较 ($\bar{x} \pm s, n = 5$)

Fig. 2 Comparison of tetrahydropalmatine distribution in various tissues at different time points after intragastric and intraperitoneal administration in rats ($\bar{x} \pm s, n = 5$)

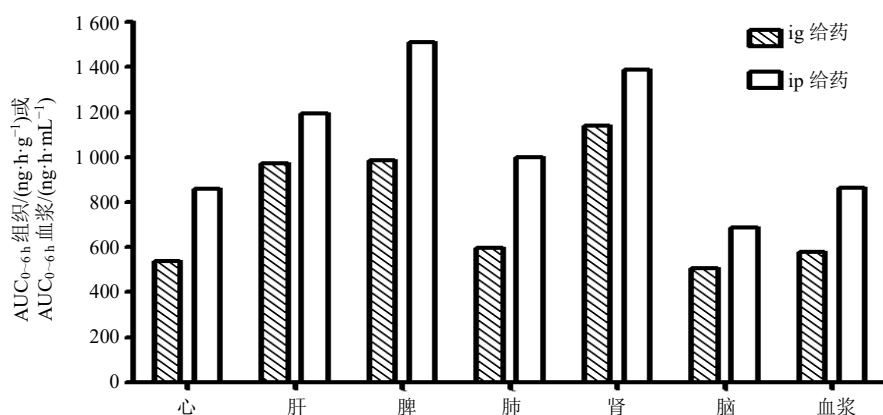


图 3 大鼠 ig、ip 给药后各时间点各组织延胡索乙素分布程度比较 ($n = 5$)

Fig. 3 Comparison of extent of tetrahydropalmatine distribution in various tissues at different time points after intragastric and intraperitoneal administration in rats ($n = 5$)

3.4 小鼠热板法镇痛效应评价结果

延胡索乙素对急性热刺激痛的镇痛药效学实验结果如表6所示,与对照组比较,2种给药途径在特定剂量与时间点均能显著延长小鼠舔足反应的潜伏期,提示延胡索乙素具有明确的急性热刺激痛抑制作用。从给药途径来看,ip给药组的镇痛效

应总体上优于ig给药组。在ip给药组中,4、20 mg/kg延胡索乙素给药后0.5、1.0 h均表现出显著的镇痛作用($P<0.05$);在ig给药组中,4 mg/kg延胡索乙素给药后2 h表现出显著的镇痛作用($P<0.05$),20 mg/kg延胡索乙素给药后1 h表现出显著的镇痛作用($P<0.05$),表明ip给药起效更快。

表6 延胡索乙素以4、20 mg/kg剂量ig与ip给药后小鼠镇痛作用的比较($\bar{x} \pm s, n=10$)

Table 6 Comparison of analgesic effects of tetrahydropalmatine at 4, 20 mg/kg doses in mice after ig and ip ($\bar{x} \pm s, n=10$)

组别	剂量/(mg·kg ⁻¹)	基础阈值/s	给药后不同时间舔足潜伏期/s			
			0.5 h	1.0 h	2.0 h	3.0 h
对照	—	18.38±2.76	20.28±1.47	18.25±4.09	17.67±2.65	20.83±7.37
ig给药	4	19.78±1.59	21.71±6.71	21.89±7.88	22.92±7.94*	20.15±4.14
	20	17.58±2.83	19.13±4.38	22.16±5.39*	20.39±6.77	21.32±5.10
ip给药	4	18.46±3.25	23.20±7.44*	24.47±7.17*	18.25±2.59	21.24±5.48
	20	16.27±3.09	22.16±4.43*	24.98±8.38*	19.61±3.28	20.11±7.17

与对照组比较: * $P<0.05$ 。

* $P<0.05$ vs control group.

4 讨论

本研究系统比较了ig与ip 2种给药途径对延胡索乙素在神经病理痛模型大鼠体内药动学行为、组织分布特征的影响,并结合小鼠热板法验证了其对于急性热刺激痛的镇痛作用,结果表明ip给药相较于ig给药具有更快的吸收速度、更高的生物利用度及更迅速的组织分布,药效学响应与药动学暴露水平呈现良好一致性。从药动学结果来看,ig给药在4 mg/kg剂量下绝对生物利用度仅为54.47%,提示存在明显的首过效应,这与延胡索乙素在肝脏中经细胞色素P450(cytochrome P450, CYP450)酶系广泛代谢有关;而ip给药在相同剂量下绝对生物利用度提高至95.25%以上,有效规避了胃肠道吸收屏障及部分肝脏首过代谢,同时iv给药结果显示延胡索乙素清除率约为肝血流量1.1倍、表观分布容积约为总体液31倍,表明其清除依赖肝脏代谢且组织分布广泛。已有关于延胡索乙素药动学的研究多集中于正常大鼠经ig给药后的体内过程,本研究系统研究了延胡索乙素在神经病理痛模型大鼠中经ip给药后的药动学参数及组织分布特征。在药效学方面,ip给药因血药暴露水平更高,在小鼠热板法实验中表现出更快的起效时间和更强的镇痛效应,验证了药效与暴露水平的一致性,但2种给药途径均未呈现明显剂量相关性,可能因低剂量已达镇痛最大效应、受体饱和或个体差异较大所致。本研究尚存在一定局限性:药动学采用神经病理痛模型大鼠,而药效学采用小鼠热板法模型,种属与病理状

态不一致限制了药效学/药动学关联分析的直接性;生物利用度计算基于非房室模型且未验证剂量线性关系;组织分布仅检测原形药物而未分析代谢产物;药效学未在神经病理痛大鼠中直接验证镇痛作用,以上内容均需在后续研究中进一步完善。

综上,本研究系统比较了ig与ip 2种给药途径下延胡索乙素在神经病理痛模型大鼠体内的药动学行为与组织分布特征;同时,采用小鼠热板法评价了2种给药途径对急性热刺激痛的镇痛作用。通过建立并验证LC-MS/MS检测方法,定量分析了延胡索乙素在血浆及多组织中的浓度变化。结果显示,ip给药较ig给药具有更快的吸收速度和更高的生物利用度,且组织分布更为迅速,尤其在肝、肾等器官中药物暴露量更高。药效学实验结果表明,2种给药途径均能显著延长热板所致小鼠舔足潜伏期,具有明确镇痛作用,其中ip给药起效更快、作用更强,验证了药效学响应与药动学暴露水平的一致性。该研究为延胡索乙素的临床给药途径选择与剂量优化提供了重要的药动学与药效学依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Stanghellini V, Chan F K L, Hasler W L, et al. Gastrointestinal disorders [J]. *Gastroenterology*, 2016, 150(6): 1380-1392.
- [2] Black C J, Drossman D A, Talley N J, et al. Functional gastrointestinal disorders: Advances in understanding and management [J]. *Lancet*, 2020, 396(10263): 1664-1674.

- [3] 程井, 孙爱玲, 孙凤娟, 等. UPLC-MS/MS 法测定不同产地延胡索中原阿片碱、盐酸巴马汀、脱氢紫堇碱、延胡索乙素和延胡索甲素 [J]. 现代药物与临床, 2022, 37(6): 1239-1243.
- [4] Wauters L, Dickman R, Drug V, *et al.* United European Gastroenterology (UEG) and European Society for Neurogastroenterology and Motility (ESNM) consensus on functional dyspepsia [J]. *United European Gastroenterol J*, 2021, 9(3): 307-331.
- [5] Peng X N, Tang F, Yang Y, *et al.* Bidirectional effects and mechanisms of traditional Chinese medicine [J]. *J Ethnopharmacol*, 2022, 298: 115578.
- [6] Su Y, Tao L, Zhang X L, *et al.* Non-targeted characteristic filter analysis combined with in silico prediction strategies to identify the chemical components and *in vivo* metabolites of Dalitong Granules by UPLC-Q-TOF/MS/MS [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2023, 222: 115086.
- [7] 江维宁, 吴纯启, 陈瑛, 等. 延胡索甲素与左旋延胡索乙素抗吗啡躯体依赖和精神依赖的作用研究 [J]. 药物评价研究, 2016, 39(2): 187-192.
- [8] He W, Liu M Y, Li Y M, *et al.* Flavonoids from *Citrus aurantium* ameliorate TNBS-induced ulcerative colitis through protecting colonic mucous layer integrity [J]. *Eur J Pharmacol*, 2019, 857: 172456.
- [9] Zheng H, Chen Y L, Zhang J Z, *et al.* Evaluation of protective effects of costunolide and dehydrocostuslactone on ethanol-induced gastric ulcer in mice based on multi-pathway regulation [J]. *Chem Biol Interact*, 2016, 250: 68-77.
- [10] 高淑红, 谢跃生, 肖学凤, 等. 杠柳毒苷在大鼠体内的组织分布 [J]. 现代药物与临床, 2011, 26(2): 116-118.
- [11] 于定荣, 翁小刚, 王本晓, 等. 延胡索、白芷炮制配伍对元胡止痛方中延胡索乙素、欧前胡素含量以及镇痛作用的影响 [J]. 中草药, 2021, 52(8): 2306-2312.
- [12] 李梦雅, 丁玉, 辛娟, 等. 马来酰亚胺修饰延胡索乙素纳米粒的制备、药动学及其对急性肝损伤的保护作用研究 [J]. 药物评价研究, 2025, 48(9): 2565-2578.
- [13] 林力, 刘建勋, 张颖, 等. LC-MS/MS 法测定大鼠口服延胡索提取物后延胡索乙素和脱氢紫堇碱的药代动力学 [J]. 药学报, 2008, 43(11): 1123-1127.
- [14] Xing J F, You H S, Dong Y L, *et al.* Metabolic and pharmacokinetic studies of scutellarin in rat plasma, urine, and feces [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2011, 32(5): 655-663.
- [15] Zhao Y, Hellum B H, Liang A H, *et al.* Inhibitory mechanisms of human CYPs by three alkaloids isolated from traditional Chinese herbs [J]. *Phytother Res*, 2015, 29(6): 825-834.
- [16] 陈刚, 马莉, 韩锋, 等. HPLC 法测定肾康颗粒中延胡索乙素 [J]. 现代药物与临床, 2011, 26(5): 406-408.
- [17] Ho Kim S, Mo Chung J. An experimental model for peripheral neuropathy produced by segmental spinal nerve ligation in the rat [J]. *PAIN*, 1992, 50(3): 355-363.
- [18] 代丽娜, 李曦, 杨玉兰, 等. 延胡索乙素对神经病理痛大鼠镇痛作用及机制研究 [J]. 中国处方药, 2023, 21(6): 42-45.
- [19] Davies B, Morris T. Physiological parameters in laboratory animals and humans [J]. *Pharm Res*, 1993, 10(7): 1093-1095.
- [20] Ward K W, Azzarano L M, Bondinell W E, *et al.* Preclinical pharmacokinetics and interspecies scaling of a novel vitronectin receptor antagonist 1 [J]. *Drug Metab Dispos*, 1999, 27(11): 1232-1241.

[责任编辑 李亚楠]