

• 临床论著 •

中药配伍对血清阿魏酸临床生物利用度的影响*

黄 熙¹△ 任 平¹ 陈可冀²△△ 马晓昌² 张 莉¹ 王骊丽¹

内容提要 目的:研究中药配伍对方剂吸收入人体内成分生物利用度的影响。方法:健康自愿者一次口服川芎汤(1g/kg)、川芎芍药汤(2g/kg,两药之比为1:1)、冠心Ⅱ号汤(3g/kg,其中川芎为0.5g/kg)后,用建立的HPLC法测定吸收入循环血中的阿魏酸(FA)血药浓度-时间曲线,用梯形法计算血药浓度-时间曲线下面积(AUC),然后比较AUC值。结果:3组的血药浓度时间曲线均为双峰现象。与川芎汤的AUC[(15734.88±7737.97)ng/(min·ml)]比较,川芎配伍芍药后AUC[(5717.92±6124.63)ng/(min·ml)]值明显降低($P < 0.05$),而川芎配伍在冠心Ⅱ号(川芎的剂量仅为川芎汤的50%)中的AUC[(8072.00±4424.31)ng/(min·ml)]相对不低。结论:冠心Ⅱ号中药不影响FA的生物利用度,川芎芍药汤则影响明显。

关键词 中药配伍 血药浓度 血药浓度时间曲线下面积 生物利用度

Effect of Combination of Chinese Herbal Drugs on Clinical Bioavailability of Ferulic Acid in Serum HUANG Xi, REN Ping, CHEN Ke-ji, et al *Department of Clinical Pharmacology of Chinese Drugs, Xijing Hospital, The Fourth Military Medical University, Xi'an (710032)*

Objective: To observe the effect of combination of Chinese herbal drugs on bioavailability of Ligusticum walichii (LW) derived ferulic acid (FA) in serum. **Methods:** Healthy volunteers were given LW decoction (1g/kg), LW combined with Paeonia veitchii (PV, 1:1) decoction (2g/kg) and Coronary Heart No.2 (CH-Ⅱ, 3g/kg, containing LW 0.5g/kg) once respectively. The serum FA concentration-time (c-t) curve was performed by HPLC using the method established by the authors, and the area under that curve (AUC) was calculated and compared. **Results:** The FA c-t curve in the three groups was double peak curve. As compared with the AUC in subjects who were administered LW decoction, the AUC in those taken LW + PV decoction was lower [(15734.88±7737.97) ng/(min·ml) vs (5717.92±6124.63) ng/(min·ml)], $P < 0.05$, while that in those taken CH-Ⅱ was relatively higher [(8072.00±4424.31) ng/(min·ml), $P > 0.05$]. **Conclusion:** Combination of LW and PV could significantly lower the bioavailability of FA, but when LW was added in CH-Ⅱ, the FA bioavailability was not affected.

Key words combination of Chinese herbal drugs, serum drug concentration, area under serum drug concentration, bioavailability

新近一些文献,从方剂吸收入血中成分分析,从尿中排泄的方剂来源成分测定,解析中药复方作用奥秘⁽¹⁻⁴⁾。其实方剂独特疗效的真正奥秘在于方剂的组成原则——君臣佐使,在于方剂的“七情”配伍。“复方

效应成分动力学”假说旨在围绕方剂君臣佐使进行复方药物体内成分分析,进行方剂药代动力学研究⁽⁵⁻⁶⁾。但验证该假说的工作,多局限在动物的方剂药代动力学研究上⁽⁷⁾。

本研究在本室已经建立的人体方剂阿魏酸(FA)浓度测定方法⁽⁸⁾的基础上,研究川芎配伍芍药和配伍在冠心Ⅱ号中对循环血中阿魏酸浓度的影响。

资料与方法

- 1 仪器、药物、试剂和分析方法 均同文献⁽⁸⁾。
- 2 健康自愿者 3组受试者(共6人)均为同一

* 国家自然科学基金资助项目(No.39870932,30070912),博士后基金96(4),高等学校骨干教师资助计划

1. 第四军医大学西京医院中药临床药理研究室(西安 710032);2. 中国中医研究院西苑医院

△1996.3~1998.2在中国中医研究院博士后流动站作中西医结合博士后研究;△△博士后指导教师

组受试者,来自第四军医大学西京医院医师、研究生、聘用护士和技师,男 3 名,女 3 名,年龄 17~38 岁,平均(28.7±7.1)岁,体重 50.0~72.5kg,平均(58.3±10.5)kg。冠心 II 号组一人因故退出,6 人的血压、心率和脉搏均正常,无心、肝、肾和胃肠道等疾患,服药前 14h 未饮含酒精类饮料,未吸烟,受试期间正常饮水。

3 汤液煎煮方法 冠心 II 号和芎芍汤采用分煎合液法。单味药的煎煮方法同文献⁽⁸⁾。川芎芍药汤中川芎与芍药之比为 1:1,冠心 II 号中川芎、芍药、红花、降香和丹参的比例为 1:1:1:1:2。3 种方剂的最后浓度为 3g/ml。

4 中药剂量设计 川芎汤为 1g/kg;川芎芍药汤为 2g/kg,川芎仍为 1g/kg;而冠心 II 号剂量为 3g/kg,其中川芎为 0.5g/kg。

5 服药次序 3 组给药顺序为:川芎汤、川芎芍药汤和冠心 II 号汤服用不同方剂时间间隔均为 2 天以上。每次空腹 14h 后服用,服药时间均为上午 8:00~9:00。

6 计算血药浓度—时间曲线下面积用梯形法。统计学方法:采用成对资料 *t* 检验方法。

结 果

1 健康人口服川芎汤、川芎芍药汤和冠心 II 号后血清中阿魏酸的血药浓度—时间曲线 见图 1。说明健康人口服 3 种川芎复方后全部出现了血清中 FA 浓度—时间曲线的双峰。

2 川芎汤、川芎芍药汤和冠心 II 号吸收入人血清中 FA 的血药浓度—时间曲线下面积(AUC) 见表

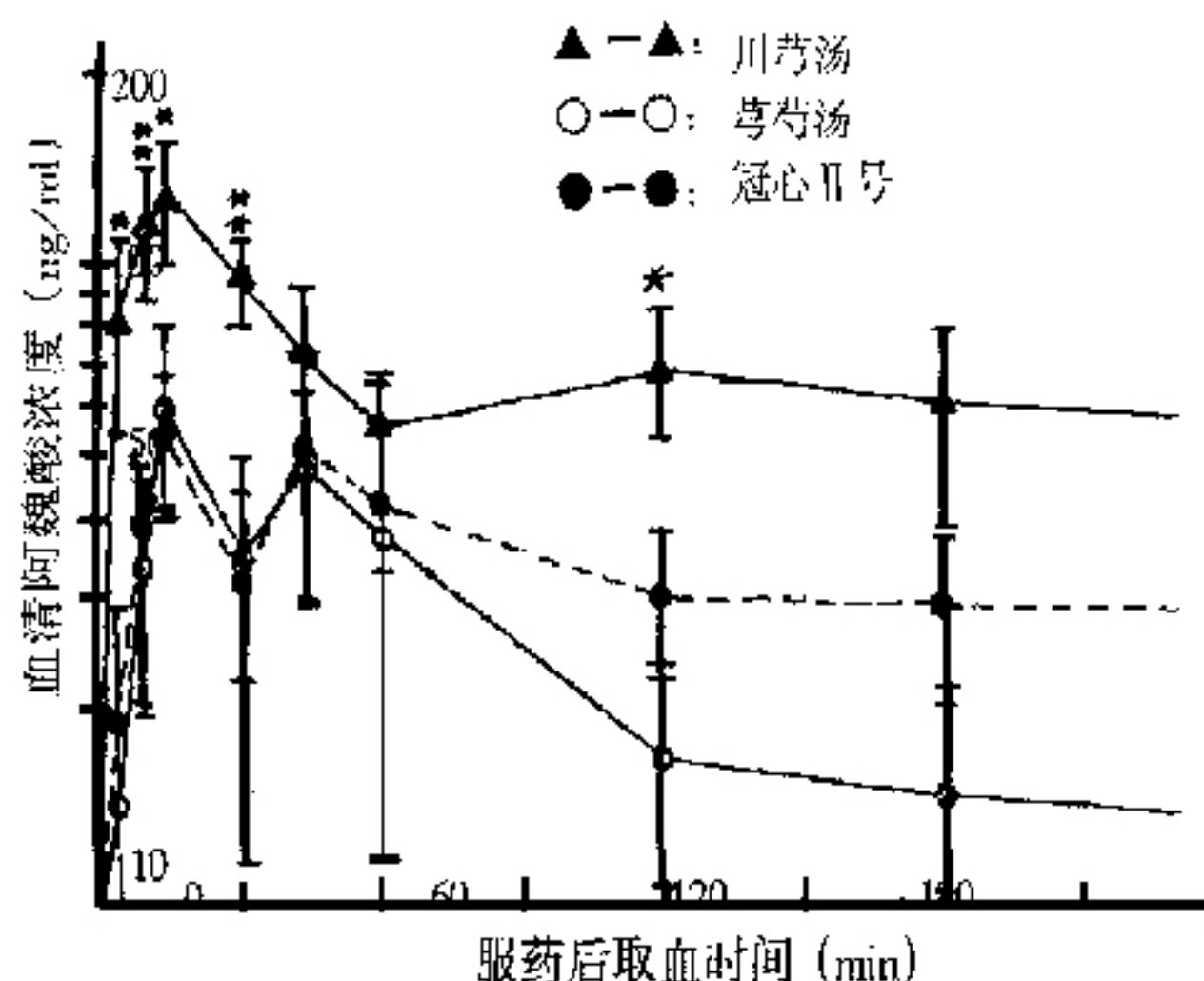


图 1 3 组服药后血清中阿魏酸的浓度—时间曲线

注:与川芎芍药汤组比较,**P* < 0.05

表 1 3 组服药后吸收入血清中阿魏酸的生物利用度 [ng/(min·ml)]

	AUC		
	川芎汤	川芎芍药汤	冠心 II 号
1	9500.75	3592.00	6048.50
2	13187.75	2212.00	13902.25
3	29063.50	1821.50	2618.00
4	12303.75	17906.00	6761.5
5	9520.75	5706.25	11029.75
6	20832.75	3069.75	—
$\bar{x} \pm s$	15734.88 ± 7737.97	5717.92 ± 6124.63	8072.00 ± 4424.31

注:与川芎汤组比较,**P* < 0.05

1。3 组的血药浓度及其计算出来的 AUC 值,其最高和最低的个体间差异分别为 3~9 倍。使得标准差比较大。

讨 论

川芎配伍丹参在大鼠应用时,吸收入血清中的川芎嗪浓度及其 AUC 均降低⁽⁷⁾;本研究说明当健康人川芎配伍芍药口服时,其血清中 FA 也明显地下降。本室以前的工作证明 FA 能剂量依赖性抑制川芎嗪的正性变力、变时和增加冠脉血流量作用⁽⁹⁾,配伍芍药能降低 FA,则更有利于川芎芍药汤中成分发挥活血化瘀作用。这些结果给假说提供了证据^(5,6)。因此我们将这一研究思路扩大到多味药的名方。本实验结果说明,当川芎配伍了芍药、红花、降香和丹参时,其在人体血清中的 FA 浓度及其 AUC 值并不降低。其对临床上的意义还有待进行药动学—药效学相关研究结果而下结论。但详细的配伍组合,如除川芎外的四药中药物剂量及其不同配伍组合,对 FA 的影响,对其他吸收入血清成分的影响,及其与疗效的关系,均值得进一步研究。

本实验采用分煎,说明上述配伍引起的 FA 血药浓度及其 AUC 的变化主要发生在体内。

方剂吸收入血中成分出现双峰预示着机体对方剂进入体内多成分的独特处置作用。其机理除了与公认的肠—肝循环(enterohepatic circulation, EHC)、肠—肠循环(entero-entero circulation, EEC)和胃—肠循环(gastro-entero circulation, GEC)有关外,还与胃肠动力、胃的倾倒^(10,11)有密切的关系。本实验的双峰究竟是哪一种循环所致,还是与胃肠动力相关,值得进一步研究。有意思的是 FA 单体药物服用后在生物体内其血药浓度时间曲线并不出现双峰⁽¹²⁾,更进一步说明是方剂的多成分引起。探明哪一种成分造成双峰,具有重要的理论与实践意义。

本实验中方剂在人血清 FA 浓度、AUC 的个体差

异很大,进一步支持需要进行方剂治疗药物监测^[13],并实施可能的个体化定量用药方案。

参 考 文 献

1. Homma M, Oka K, Yamada T, et al. A strategy for discovering biologically active compounds with high probability in traditional Chinese herb remedies: an application of saiboku-to in bronchial asthma. *Anal Biochem* 1992;202(1):179—187.
2. Li C, Homma M, Ohkura N, et al. Stereochemistry and putative origins of flavanones found in post-administration urine of the traditional Chinese remedies shosaiko-to and daisaiko-to. *Chem Pharm Bull Tokyo* 1998;46(5):807—811.
3. Muto R, Motozuka T, Nakano M, et al. The chemical structure of new substance as the metabolite of baicalin and time profiles for the plasma concentration after oral administration of shosaiko-to in human. *Yakugaku Zasshi* 1998;118(3):79—87.
4. Li C, Homma M, Oka K. Chromatographic identification of phenolic compounds in human urine following oral administration of the herbal medicines Daisaiko-to and Shosaiko-to. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl* 1997;693(1):191—198.
5. 黄 熙,陈可冀,任 平.“复方效应成分动力学”新假说:科学证据、要素及意义. *中国中药杂志* 1997;22(4):250—252.
6. Huang X, Pen P, Wen AD, et al. Pharmacokinetics of traditional Chinese syndrome and recipe: a hypothesis and its test (I). *World J Gastroentero* 2000;6(2):171—179.
7. 黄 熙,夏 天,任 平,等.川芎伍用丹参煎剂对川芎嗪药物动力学的影响. *中国中西医结合杂志* 1994;14(5):288—291.
8. 黄 熙,任 平,张 莉,等.HPLC 直接测定血清阿魏酸——方剂血样预处理新方法(I). *中草药* 1999;30(3):175—179.
9. Huang XI, Yiming Zang, Yuming Wang, et al. Effects of tetramethylpyrazine and sodium ferulate alone or in combination on hemodynamics in anesthetized dog. *Am J Chin Med* 1996; Vol XX IV(2):169—176.
10. Wang Y, Roy A, Sun L, et al. A double-peak phenomenon in the pharmacokinetics of alprazolam after oral administration. *Drug Metab Dispos* 1999;27(8):855—859.
11. Lipka E, Lee ID, Langguth P, et al. Celiprolol double-peak occurrence and gastric motility: nonlinear mixed effects modeling of bioavailability data obtained in dogs. *J Pharmacokinet Biopharm* 1995;23(3):267—286.
12. 文爱东,宋 岭,黄 熙,等.阿魏酸在脾虚血瘀证大鼠体内的药代动力学. *第四军医大学学报* 1995;16(2):140—141.
13. 黄 熙,任 平.防治高血压、冠心病难点与突破口:方剂的药物监测. *中国中西医结合杂志* 1997;17(9):515—518.

(收稿:2000-05-15 修回:2000-09-08)