

[制 剂]

丹参配伍对枣仁安神方中3种成分在大鼠血浆中药动学的影响

赵阿静, 李 珊, 张 丽, 高 蓉, 王晓锋, 房敏峰*

(西部资源生物与现代生物技术教育部重点实验室, 西北大学生命科学学院, 陕西 西安 710069)

摘要: 目的 研究丹参配伍对枣仁安神方中3种成分在大鼠血浆中药动学的影响。方法 SD大鼠分为丹参组、丹参-酸枣仁组、丹参-五味子组、枣仁安神方组, 灌胃给予相应药物, HPLC法测定大鼠血浆中丹参素、原儿茶酸、原儿茶醛的血药浓度, DAS3.0软件计算药动学参数。结果 与丹参组比较, 丹参-酸枣仁和丹参-五味子组中这3种成分的 C_{max} 和 AUC_{0-t} 降低, CL/F增加, 而枣仁安神方组中的情况恰好相反。结论 枣仁安神方对丹参素、原儿茶酸和原儿茶醛均具有协同增效作用, 可显著提高其生物利用度。

关键词: 丹参; 配伍; 枣仁安神方; 丹参素; 原儿茶酸; 原儿茶醛; 药动学

中图分类号: R969.1

文献标志码: A

文章编号: 1001-1528(2016)10-2136-06

doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2016.10.009

Effects of *Salvia miltiorrhiza* compatibilities on rats' plasmatic pharmacokinetics of three constituents in Zaoren Anshen Decoction

ZHAO A-jing, LI Shan, ZHANG Li, GAO Rong, WANG Xiao-feng, FANG Min-feng*

(Key Laboratory of Ministry of Education for Biological Resources and Modern Biotechnology in Western China; College of Life Sciences, Northwest University, Xi'an 710069, China)

ABSTRACT: AIM To study the effects of *Salvia miltiorrhiza* compatibilities on rats' plasma pharmacokinetics of three constituents in Zaoren Anshen Decoction (a somnificant and a tonic for the heart and the liver). **METHODS**

Different groups of SD rats were intragastrically administered with *S. miltiorrhiza*, *S. miltiorrhiza-Ziziphus jujuba*, *S. miltiorrhiza-Schisandra chinensis* and Zaoren Anshen Decoction, respectively. After the determination of plasma concentrations of salvianic acid A, protocatechuic acid and protocatechualdehyde in rat plasma by HPLC, DAS 3.0 software was used for calculating the pharmacokinetic parameters. **RESULTS** Compared with the *S. miltiorrhiza* group, C_{max} and AUC_{0-t} values of these three constituents in the *S. miltiorrhiza-Z. jujuba* group and *S. miltiorrhiza-S. chinensis* group were decreased while CL/F values were increased. But those data of the Zaoren Anshen Decoction group were just the contrary. **CONCLUSION** Zaoren Anshen Decoction shows its power in improving the bioavailabilities of salvianic acid A, protocatechuic acid and protocatechualdehyde for the synergistic effects by its formula compatibilities.

KEY WORDS: *Salvia miltiorrhiza*; compatibilities; Zaoren Anshen Decoction; salvianic acid A; protocatechuic acid; protocatechualdehyde; pharmacokinetics

枣仁安神方精简于古方天王补心丹, 由酸枣仁(炒)、丹参和五味子(醋炙)3味药组成, 具有补心养肝、安神益智的功效^[1]。方中酸枣仁具养

心补肝、宁心安神、敛汗生津的作用^[2]; 五味子提取物可以明显延长小鼠戊巴比妥诱导的睡眠时间^[3]; 丹参具有活血调经、祛瘀止痛、凉血消痈、

收稿日期: 2016-06-12

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(J1210063); 教育部创新团队发展计划项目(IRT_15R55); 陕西省重点科技创新团队计划(2013KCT-24)

作者简介: 赵阿静(1992—), 女, 硕士生, 从事中药代谢与分析研究。E-mail: 871262435@qq.com

*通信作者: 房敏峰(1967—), 女, 教授, 从事中药资源与炮制研究。Tel: (029) 88302411, E-mail: fmf885@126.com

清心除烦、养血安神等功效^[4]，复方中既能助君药酸枣仁养心阴、益肝血，又能发挥其凉血活血、除烦安神之效。研究表明，丹参中的酚酸类成分具有抗血栓、改善血液循环、促进血管舒张作用^[5]。王娟等^[6]以丹参素为指标，比较了丹参素单体及丹参注射液的药动学，发现注射液组的血药浓度明显低于单体组。蔡文涛等^[7]采用 HPLC 法，确定原儿茶酸在大鼠体内的药动学过程属于二室开放模型。Wierzbicki 发现^[8]，原儿茶醛对中枢神经系统具镇静作用。张娜等^[9]认为，有必要关注丹参与中药/西药联合用药后其中多酚酸类指标成分在体内的药动学行为。因此，本实验以丹参素、原儿茶酸、原儿茶醛为指标，拟通过拆方实验考察不同配伍对这3种丹参酚酸类主要成分在大鼠体内药动学参数的变化，为枣仁安神方的物质基础及配伍机制研究积累资料。

1 材料

1.1 实验仪器 LC-10AT vp 高效液相色谱仪，配置 SPD-10A vp 紫外检测器、CBM-102 色谱工作站、CTO-10AS vp 柱温箱（日本岛津公司）；Anke TGL-32G 高速离心机（上海安亭科学仪器厂）；SK-1 型漩涡混合器（上海浦东物理光学仪器厂）；MNT-2800D 氮吹仪（天津奥特赛恩斯仪器有限公司）；Sartorius BP211D 电子天平（十万分之一，德国 Sartorius 公司）；DAS3.0 药动学软件。

1.2 药物及试剂 丹参、酸枣仁和五味子均购自西安药材公司，并经西北大学王玛丽教授鉴定，分别为唇形科植物丹参 *Salvia miltiorrhiza* Bge. 的干燥根和根茎、鼠李科植物酸枣 *Ziziphus jujuba* Mill. var. *spinosa* (Bunge) Hu ex H. F. Chou 的干燥成熟种子、木兰科植物五味子 *Schisandra chinensis* (Turcz.) Baill. 的干燥成熟果实。炒酸枣仁和醋制五味子按《中国药典》（2015年版一部）各药材项下炮制方法制备。

丹参素（批号 110855-201311）、原儿茶酸（批号 110809-201205）、原儿茶醛（批号 110910-201008）、磺胺甲噁唑（内标物，100026-200905）均购自中国食品药品检定研究院。甲醇、乙腈为色谱纯（美国 Fisher 公司）；水为娃哈哈纯净水；其他试剂均为分析纯（天津科密欧化学试剂有限公司）。

1.3 动物及分组 SD 大鼠 24 只（雌雄各半），SPF 级，体质量（200 ± 20）g，由西安交通大学医学院实验动物中心提供（陕医动证 2006105）。动物随机分为 4 组，即丹参组、丹参-酸枣仁组、丹参-五味子组及枣仁安神方组，每组 6 只。

2 方法

2.1 色谱条件 Agilent HC-C₁₈ 色谱柱（250 mm × 4.6 mm，5 μm）；流动相 0.03% 磷酸（A）-乙腈（B），梯度洗脱（0 ~ 10 min，6% ~ 14% B；10 ~ 35 min，14% ~ 25% B；35 ~ 40 min，25% B）；检测波长 280 nm；体积流量 0.8 mL/min；进样量 20 μL；柱温 35 °C。

2.2 对照品溶液的制备 精密称取对照品丹参素 8.0 mg、原儿茶酸 6.0 mg、原儿茶醛 3.0 mg、磺胺甲噁唑 6.0 mg，甲醇溶解并定容于 100 mL 量瓶中，制得含 80 μg/mL 丹参素、60 μg/mL 原儿茶酸、30 μg/mL 原儿茶醛、60 μg/mL 磺胺甲噁唑的对照品贮备液，4 °C 下冷藏备用。

2.3 药液的制备 参考文献 [10]，称取酸枣仁 250 g、丹参 50 g、五味子 50 g，10 倍量水加热至沸腾，保持 1.5 h，回流提取两次，纱布过滤，合并滤液，减压浓缩至 350 mL（生药量 1 g/mL），即得复方水提液。再分别称取丹参 50 g、丹参 50 g + 酸枣仁 250 g、丹参 50 g + 五味子 50 g，同法制备丹参、丹参-酸枣仁、丹参-五味子水提液。丹参素、原儿茶酸、原儿茶醛含有量见表 1，可知各组实际给药量基本相当。

表 1 含有量测定结果

Tab. 1 Results of content determination

| 组别 | 丹参素 | | 原儿茶酸 | | 原儿茶醛 | |
|---------|---------------------------|----------|---------------------------|----------|---------------------------|----------|
| | 提取液/(mg·L ⁻¹) | 实际给药量/μg | 提取液/(mg·L ⁻¹) | 实际给药量/μg | 提取液/(mg·L ⁻¹) | 实际给药量/μg |
| 丹参组 | 62.81 | 125.62 | 2.03 | 4.06 | 8.01 | 16.02 |
| 丹参-酸枣仁组 | 62.37 | 124.74 | 2.03 | 4.06 | 7.88 | 15.76 |
| 丹参-五味子组 | 63.22 | 126.44 | 2.04 | 4.08 | 7.92 | 15.84 |
| 枣仁安神方组 | 62.91 | 125.82 | 2.04 | 4.08 | 7.94 | 15.88 |

2.4 给药与样品采集 给药前，动物禁食 12 h，自由饮水。各组分别灌胃给予丹参、丹参-酸枣仁、

丹参-五味子及枣仁安神方提取液，剂量均为 10.0 g/kg 的生药量，实际给药量见表 1。于给药前

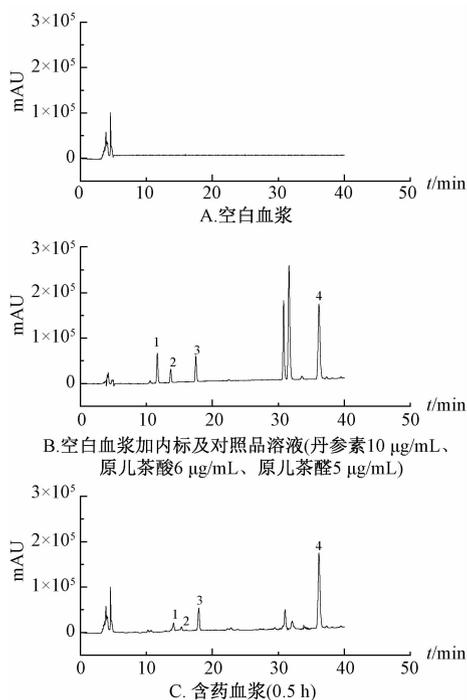
取空白血, 给药后 0.25、0.5、1、2、3、5、7、9、12、16、24 h 乙醚麻醉, 从大鼠眼底静脉丛取血约 0.4 mL, 置于肝素化离心管中, 9 000 r/min 离心 10 min, 取上清血浆, 4 °C 下保存。采血过程中, 每个时间点取血后, 腹腔注射 0.1 mL 生理盐水以补充大鼠血容量。

2.5 含药血浆样品处理 取“2.4”项下血浆 200 μ L, 加入 50 μ L 内标溶液和 500 μ L 乙腈, 涡旋 3 min, 9 000 r/min 离心 10 min, 取上清液, 同体积乙腈重复操作一次, 合并两次上清液, 37 °C 氮气下吹干, 200 μ L 甲醇溶解, 涡旋高速离心, 上清液经 0.45 μ m 微孔滤膜过滤, 4 °C 下储存。

3 结果与分析

3.1 分析方法验证

3.1.1 专属性试验 按“2.5”项下方法制备空白血浆、空白血浆+内标+混合对照品溶液、含药血浆样品, 在“2.1”项色谱条件下进样, 色谱图见图 1。由图可知, 丹参素、原儿茶酸、原儿茶醛和内标均分离良好, 血浆中的杂质无干扰, 基线平稳, 噪音小, 专属性理想。



1. 丹参素 2. 原儿茶酸 3. 原儿茶醛 4. 磺胺甲噁唑

1. salvianic acid A 2. protocatechuic acid 3. protocatechualdehyde 4. sulfamethoxazole

图 1 HPLC 色谱图

Fig. 1 HPLC chromatograms

度的混合对照品溶液, 加入空白血浆中稀释, 按“2.5”项下方法制备样品, 在“2.1”项色谱条件下进样分析, 记录峰面积, 以各成分与内标物的峰面积比值 (y) 与各成分质量浓度 (x) 作图, 得回归方程分别为丹参素 $y = 0.047x - 0.0057$ ($r = 0.9991$), 线性范围 0.4 ~ 40 μ g/mL, 检出限 0.025 μ g/mL; 原儿茶酸 $y = 0.0358x + 0.0035$ ($r = 0.9998$), 线性范围 0.3 ~ 30 μ g/mL, 检出限 0.01 μ g/mL; 原儿茶醛 $y = 0.0596x - 0.0003$ ($r = 0.9996$), 线性范围 0.15 ~ 15 μ g/mL, 检出限 0.10 μ g/mL。

3.1.3 准确度与精密度试验

3.1.3.1 提取回收率 按“2.5”项下方法制备高、中、低 3 个质量浓度的空白加混标样品, 另取等量相同 3 个质量浓度的标准溶液, 用流动相稀释至同体积, 进样分析, 以血浆、标准溶液中指标成分的相对峰面积之比来计算提取回收率及相对标准偏差。结果, 丹参素高、中、低质量浓度的提取回收率分别为 81.3%、84.8%、81.3%, 原儿茶酸分别为 80.5%、85.3%、81.7%, 原儿茶醛分别为 94.5%、88.7%、86.7%。

3.1.3.2 方法回收率 按“2.5”项下方法制备高、中、低 3 个质量浓度的空白血浆加混标供试品, 将各成分相对峰面积分别代入“3.1.2”项下线性方程, 计算方法回收率及相对标准偏差。结果, 丹参素高、中、低质量浓度的方法回收率分别为 97.8%、94.6%、86.2%, 原儿茶酸分别为 94.4%、93.0%、85.2%, 原儿茶醛分别为 90.6%、92.7%、87.1%。

3.1.3.3 日内、日间精密度 取高、中、低 3 个质量浓度的供试品溶液适量, 每个样品日内重复 6 次, 连续测定 6 d, 得丹参素日内、日间精密度 RSD 分别为 5.01%、4.43%、2.09%, 5.64%、5.17%、3.67%; 原儿茶酸分别为 4.09%、2.50%、1.88%, 4.74%、3.02%、2.22%; 原儿茶醛分别为 4.84%、2.26%、1.26%, 5.61%、3.34%、1.88%, 表明仪器精密度良好。

3.1.4 稳定性试验 将高、中、低 3 个质量浓度的空白加混标血浆样品于室温下放置 0、2、4、8、24 h 后进样 (短期稳定性); -20 °C 下放置 1、2、3、4、6、8 周后解冻进样 (长期稳定性); -20 °C 下冷冻 24 h 后室温解冻, 解冻完全后再冷冻 24 h, 重复 6 次 (冻融稳定性)。结果, 丹参素短期稳定性、长期稳定性和冻融稳定性试验 RSD

3.1.2 线性关系和检测限 精密吸取不同质量浓
2138

分别为 2.38%、7.52%、9.58%，4.61%、9.78%、9.07%，0.97%、3.66%、9.71%；原儿茶酸分别为 2.03%、6.84%、7.57%，4.02%、7.12%、7.94%，1.26%、5.85%、8.19%；原儿茶醛分别为 2.72%、3.65%、8.33%，3.28%、6.23%、9.00%，1.34%、3.23%、8.32%，表明 3 种成分在上述条件下均稳定性良好。

3.2 药代动力学研究 取“2.5”项下样品 20 μL ，在“2.1”项色谱条件下进样分析，所测数据采用 DAS 3.0 统计学软件进行处理，对丹参素、原儿茶酸、原儿茶醛在大鼠体内的血药浓度-时间曲线进行拟合，丹参素药时曲线见图 2，药动学参数见表 2。结果表明，与丹参组相比，枣仁安神方组丹参素的 C_{max} 与 AUC_{0-t} 明显增大， CL/F 显著减小，说明

枣仁安神方能提高丹参素在大鼠血浆中的浓度，同时该复方中的成分对丹参素具有协同增效作用。

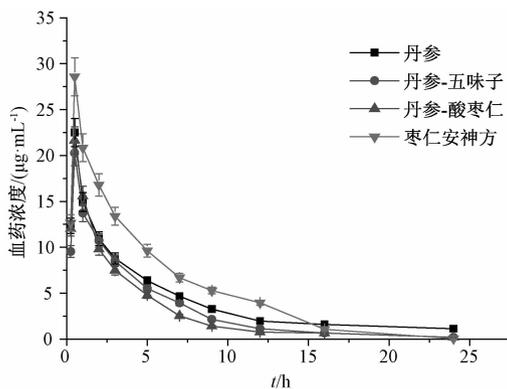


图 2 丹参素血药浓度-时间曲线

Fig. 2 Concentration-time curves for salvianic acid A

表 2 丹参素药动学参数 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 2 Pharmacokinetic parameters of salvianic acid A ($\bar{x} \pm s$)

| 参数 | 单位 | 丹参组 | 丹参-酸枣仁组 | 丹参-五味子组 | 枣仁安神方组 |
|-------------------------|--|------------------|-------------------|-------------------|--------------------|
| $t_{1/2\alpha}$ | h | 5.00 \pm 0.00 | 3.13 \pm 0.00 | 3.19 \pm 0.00 | 4.69 \pm 0.00 |
| $t_{1/2\beta}$ | h | 67.62 \pm 5.60 | 65.05 \pm 4.13 | 67.79 \pm 4.98 | 68.82 \pm 5.97 |
| V_1/F | $\text{L} \cdot \text{kg}^{-1}$ | 1.38 \pm 0.10 | 1.32 \pm 0.09 | 1.18 \pm 0.08 | 0.88 \pm 0.03 ** |
| CL/F | $\text{L} \cdot (\text{h} \cdot \text{kg})^{-1}$ | 1.76 \pm 0.13 | 1.83 \pm 0.14 | 1.95 \pm 0.14 | 1.06 \pm 0.10 * |
| AUC_{0-t} | $\text{mg} \cdot \text{h} \cdot \text{L}^{-1}$ | 5.83 \pm 0.45 | 5.51 \pm 0.43 | 5.02 \pm 0.40 | 7.22 \pm 0.48 * |
| $\text{AUC}_{0-\infty}$ | $\text{mg} \cdot \text{h} \cdot \text{L}^{-1}$ | 11.41 \pm 0.98 | 10.98 \pm 0.87 | 10.27 \pm 0.81 | 14.34 \pm 1.14 |
| $t_{1/2K_a}$ | h | 3.74 \pm 0.02 | 2.12 \pm 0.02 * | 2.15 \pm 0.04 * | 3.12 \pm 0.18 |
| T_{max} | h | 0.50 \pm 0.00 | 0.50 \pm 0.00 | 0.50 \pm 0.00 | 0.50 \pm 0.00 |
| C_{max} | $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ | 22.81 \pm 1.78 | 21.95 \pm 1.70 | 20.53 \pm 1.61 | 28.67 \pm 2.25 * |

注：与丹参组比较，* $P < 0.05$ ，** $P < 0.01$

原儿茶酸药时曲线见图 3，药动学参数见表 3。结果表明，与丹参组相比，丹参-五味子组与丹参-酸枣仁组的 CL/F 均明显增大，清除率均加快，即配伍后原儿茶酸转运更快； AUC_{0-t} 均显著减小，说明酸枣仁与五味子中的一些成分会影响原儿茶酸进入血液程度。枣仁安神方组原儿茶酸 AUC_{0-t} 明显增大， CL/F 减小，提示该复方可增加原儿茶酸进入血液的量，并延长了其在大鼠体内的滞留时间。

原儿茶醛药时曲线见图 4，主要药代动力学参数见表 4。结果表明，与丹参组相比，丹参-酸枣仁组、丹参-五味子组的 C_{max} 、 AUC_{0-t} 均降低， CL/F 均显著增加， $t_{1/2\beta}$ 均缩短；枣仁安神方组 C_{max} 、 AUC_{0-t} 均明显增大， V_1/F 、 CL/F 均降低， $t_{1/2\beta}$ 均延长。

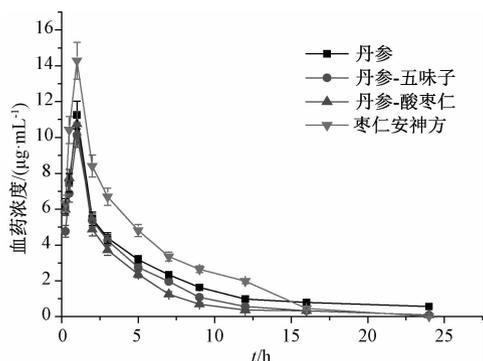


图 3 原儿茶酸血药浓度-时间曲线

Fig. 3 Concentration-time curves for protocatechuic acid

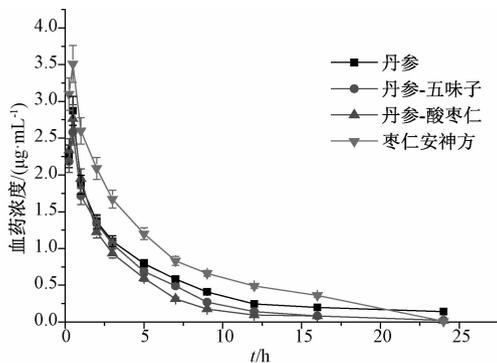


图 4 原儿茶醛血药浓度-时间曲线

Fig. 4 Concentration-time curves for protocatechualdehyde

表3 原儿茶酸药动力学参数 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 3 Pharmacokinetic parameters of protocatechuic acid ($\bar{x} \pm s$)

| 参数 | 单位 | 丹参组 | 丹参-酸枣仁组 | 丹参-五味子组 | 枣仁安神方组 |
|--------------------|------------------------|--------------|---------------|---------------|---------------|
| $t_{1/2\alpha}$ | h | 2.51 ± 1.51 | 2.03 ± 1.47 | 3.09 ± 0.31 | 4.40 ± 0.83 |
| $t_{1/2\beta}$ | h | 40.93 ± 4.60 | 40.34 ± 3.00 | 65.18 ± 4.11 | 64.31 ± 4.07 |
| V_1/F | L·kg ⁻¹ | 1.81 ± 0.69 | 1.54 ± 0.13 | 2.22 ± 0.13 | 1.75 ± 0.13 |
| CL/F | L·(h·kg) ⁻¹ | 1.06 ± 0.47 | 2.67 ± 0.23 | 4.77 ± 0.23 | 1.03 ± 0.47 |
| AUC _{0-t} | mg·h·L ⁻¹ | 40.88 ± 4.07 | 19.69 ± 2.05* | 10.36 ± 2.82* | 50.91 ± 3.46* |
| AUC _{0-∞} | mg·h·L ⁻¹ | 51.80 ± 5.94 | 23.99 ± 4.53 | 14.39 ± 2.65 | 15.49 ± 2.58 |
| $t_{1/2}K_a$ | h | 0.68 ± 0.02 | 1.08 ± 1.14 | 1.81 ± 0.86 | 2.68 ± 0.13 |
| T_{max} | h | 1.00 ± 0.00 | 1.00 ± 0.00 | 1.00 ± 0.00 | 1.00 ± 0.00 |
| C_{max} | mg·L ⁻¹ | 11.43 ± 0.92 | 11.16 ± 0.96 | 10.57 ± 1.08 | 13.99 ± 1.41 |

注: 与丹参组比较, *P < 0.05

表4 原儿茶醛药动力学参数 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 4 Pharmacokinetic parameters of protocatechualdehyde ($\bar{x} \pm s$)

| 参数 | 单位 | 丹参组 | 丹参-酸枣仁组 | 丹参-五味子组 | 枣仁安神方组 |
|--------------------|------------------------|--------------|--------------|--------------|---------------|
| $t_{1/2\alpha}$ | h | 4.41 ± 0.21 | 2.48 ± 0.17 | 3.22 ± 0.02 | 3.95 ± 0.28 |
| $t_{1/2\beta}$ | h | 4.73 ± 0.37 | 2.81 ± 0.29* | 3.89 ± 0.12 | 5.39 ± 0.42 |
| V_1/F | L·kg ⁻¹ | 11.85 ± 0.90 | 11.87 ± 0.89 | 10.05 ± 0.75 | 7.96 ± 1.02* |
| CL/F | L·(h·kg) ⁻¹ | 1.47 ± 0.11 | 2.18 ± 0.15* | 1.93 ± 0.13 | 1.04 ± 0.06 |
| AUC _{0-t} | mg·h·L ⁻¹ | 11.91 ± 0.84 | 8.40 ± 0.56* | 9.65 ± 0.74* | 17.27 ± 1.44* |
| AUC _{0-∞} | mg·h·L ⁻¹ | 13.51 ± 1.10 | 9.01 ± 0.67 | 10.41 ± 0.78 | 19.11 ± 1.42 |
| $t_{1/2}K_a$ | h | 0.29 ± 0.00 | 0.38 ± 0.00 | 0.28 ± 0.00 | 0.35 ± 0.00 |
| T_{max} | h | 0.50 ± 0.00 | 0.50 ± 0.00 | 0.50 ± 0.00 | 0.50 ± 0.00 |
| C_{max} | mg·L ⁻¹ | 2.91 ± 0.24 | 2.80 ± 0.22 | 2.80 ± 0.22 | 3.52 ± 0.27* |

注: 与丹参组比较, *P < 0.05

4 讨论与结论

王胜春等^[11]研究了五味子与丹参配伍对其成分五味子乙素、五味子醇甲的药动力学影响,发现配伍后五味子乙素的吸收和代谢快于五味子组。本实验发现,与丹参组比较,丹参-五味子组中丹参素、原儿茶酸、原儿茶醛的 C_{max} 和 AUC_{0-t} 降低, CL/F 增加,可能是因为五味子中某些成分影响了丹参在大鼠体内的药动力学过程。张翠英等^[12]发现,阿魏酸和丹参多酚酸联合用药可显著影响药效成分阿魏酸与丹酚酸 B 在大鼠体内的药动力学过程,能抑制阿魏酸的分布,加快清除时间,缩短作用时间,与本研究丹参-酸枣仁组结果一致,提示酸枣仁中成分阿魏酸可能会导致丹参中多酚酸类成分生物利用度的降低。于丹等^[13]报道,在丹参注射液中外加丹酚酸 B 后,能显著增加丹参素在大鼠血浆中的暴露程度,而在丹参素中外加丹酚酸 B 对其药动力学行为无显著影响。枣仁安神方组与各药材两两配伍组药动力学参数的变化有所差异,提示中药复杂成分间药动力学相互作用与其复杂整体性存在与否密切相关^[14]。

本实验研究了枣仁安神方中丹参不同配伍对大鼠血浆中丹参素、原儿茶酸、原儿茶醛这3种酚酸类成分药动力学参数的影响,在取血过程中,腹腔注

射补充生理盐水以维持血容量^[15-16]。但血液中的药物浓度往往不能全面衡量药动力学过程,因此还需对大鼠各组织及尿中药物的吸收、分布、代谢和排泄(ADME)过程进行综合评价,以期对枣仁安神方的配伍机制研究积累资料。

参考文献:

- [1] 吕宣新,吕迪阳,周绍华. 天王补心丹的临床应用[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2014, 12(6): 763-764.
- [2] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 2015年版一部[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2015: 366-367.
- [3] Zhang C N, Zhao X, Mao X, et al. Pharmacological evaluation of sedative and hypnotic effects of schizandrin through the modification of pentobarbital-induced sleep behaviors in mice[J]. *Eur J Pharmacol*, 2014, 744: 157-163.
- [4] 巴翠晶,李德鑫,段雪磊,等. 丹参的药理研究进展[J]. 中兽医学杂志, 2016, 188(1): 65-67.
- [5] Xue L Z, Shun W C, Hui L T. Danshensu is the major marker for the antioxidant and vasorelaxation effects of Danshen (*Salvia miltiorrhiza*) water-extracts produced by different heat water-extractions[J]. *Phytomedicine*, 2012, 19(14): 1263-1269.
- [6] 王娟,马张庆,汪五三,等. 丹参钠及丹参注射液在大鼠体内的药动力学比较[J]. 中国中药杂志, 2009, 34(22): 2943-2945.
- [7] 蔡文涛,柳力,陈勇,等. 原儿茶酸在大鼠血浆中的药代动力学研究[J]. 湖北大学学报, 2010, 32(1): 98-111.

- [8] Wierzbicki A S, Chowienczyk P J, Cockcroft J R, et al. Cardiovascular risk factors and endothelial dysfunction[J]. *Clin Sci*, 2004, 107(6): 609-615.
- [9] 张娜, 王鹏, 潘桂湘, 等. 丹参多酚酸体内吸收分布代谢排泄研究进展[J]. *辽宁中医杂志*, 2016, 43(2): 436-440.
- [10] 李珊, 王晓峰, 党悦方. 枣仁安神颗粒中主要成分在大鼠体内的药动学研究[J]. *西北大学学报: 自然科学版*, 2014, 44(2): 252-255.
- [11] 王胜春, 赵惠萍, 皇甫孟军, 等. 五味子与丹参配伍对其成分五味子乙素、醇甲的药代动力学影响[J]. *中成药*, 2004, 26(12): 987-991.
- [12] Zhang C Y, Zhang H, Dong Y, et al. Study on compatibility of *Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma* and *Chuanxiong Rhizoma* based on pharmacokinetics of effective components salvianolic acid B and ferulic acid in rat plasma[J]. *Chin J Chin Mater Med*, 2015, 40(8): 1589-1593.
- [13] 于丹, 柴建国, 曹彦光, 等. 丹参注射液中丹酚酸B对丹参素药代动力学的影响[J]. *中国药科大学学报*, 2009, 40(3): 258-262.
- [14] 刘建群, 王雪梅, 刘一文, 等. 基于影响药物代谢的中药配伍研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2014, 20(19): 221.
- [15] 祁文秀, 马太芳, 赵焕新. L-精氨酸对家兔生理及失血性休克后尿量的影响[J]. *山西医科大学学报*, 1999, 30(1): 1.
- [16] 王洋, 卢晓帆, 李航洁, 等. 大鼠连续尾静脉采血方法研究[J]. *局解手术学杂志*, 2015, 24(5): 505-507.

翻白草提取物银纳米粒制备及其抗菌活性评价

赵海军¹, 赵维英¹, 洪泽辉^{2*}

(1. 东南大学附属中大医院妇产科, 江苏南京 210009; 2. 东南大学医学院遗传与发育生物学系, 发育与疾病相关基因教育部重点实验室, 江苏南京 210009)

摘要: 目的 制备翻白草 *Potentilla discolor* Bge. 提取物银纳米粒, 并评价其抗菌活性。方法 将翻白草提取物缓慢加入 AgNO₃ 溶液中, 离心后沉淀分散于蒸馏水中以制备银纳米粒, 并表征其理化性质。以提取时间、提取液用量、AgNO₃ 溶液用量为影响因素, 优化制备工艺。通过测定银纳米粒的抑菌圈直径、抑菌率和最低杀菌浓度 (MBC) 来考察其抗菌活性。结果 最佳条件为提取时间 30 min, 提取液 (生药量) 与 Ag⁺ 比例 1:0.016 2。翻白草提取物银纳米粒呈近球形, 粒径小, 分布均匀, 性质稳定, 对多药耐药型大肠埃希氏菌、金黄色葡萄球菌、加德纳杆菌和白色念珠菌的抑制作用显著高于翻白草提取物、空白银纳米粒和没食子酸银纳米粒 ($P < 0.05$, $P < 0.01$), 并呈量效关系, 而氨基青霉素和左氧氟沙星无明显抗菌活性。其最低杀菌浓度 (MBC) 分别为 0.5、1.0、1.0、1.5 mg/mL, 是空白银纳米粒和没食子酸银纳米粒的 2~4 倍。结论 所建立的翻白草提取物银纳米粒制备工艺稳定合理, 在应对多药耐药菌引起的阴道炎有很好的治疗前景。

关键词: 翻白草提取物; 银纳米粒; 制备工艺; 抗菌活性; 阴道炎

中图分类号: R944

文献标志码: A

文章编号: 1001-1528(2016)10-2141-08

doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2016.10.010

Preparation of silver nanoparticles loaded with *Potentilla discolor* extract and evaluation of their antimicrobial activities

ZHAO Hai-jun¹, ZHAO Wei-ying¹, HONG Ze-hui^{2*}

(1. Department of Obstetrics and Gynecology, Zhongda Hospital Affiliated to Southeast University, Nanjing 210009, China; 2. Department of Genetics and Developmental Biology, Medical School of Southeast University; Key Laboratory of Ministry of Education for Developmental Genes and Human Disease, Nanjing 210009, China)

收稿日期: 2016-02-01

作者简介: 赵海军 (1975—), 女, 博士生, 主治医师, 研究方向为妇科抗菌药物递送系统。Tel: 15305142185, E-mail: 350638241@qq.com

*通信作者: 洪泽辉 (1974—), 男, 博士, 副教授, 硕士生导师, 研究方向为新型抗妇科炎症药物递送。Tel: (025) 52612185, E-mail: 714282628@qq.com