

盐炙对补骨脂丸中2种成分在脾肾阳虚泄泻大鼠体内药动学的影响

周 宁¹, 王金金¹, 李红伟^{1,2}, 张振凌^{1,2}, 李 凯^{1,2*}

(1. 河南中医药大学, 河南 郑州 450046; 2. 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** 考察盐炙对补骨脂丸中补骨脂素、异补骨脂素在脾肾阳虚泄泻大鼠体内药动学的影响。**方法** 通过灌胃给予氢化可的松注射液 (15 mg/kg) 和冰番泻叶水煎液 (10 g/kg) 建立脾肾阳虚泄泻模型。大鼠随机分为空白组 (生理盐水)、补骨脂丸组 (8 g/kg) 及模拟补骨脂丸I~III组 (盐补骨脂+生小茴香、生补骨脂+盐小茴香、生补骨脂+生小茴香, 8 g/kg), 于0.083、0.17、0.25、0.5、0.75、1、1.5、2、3、5、7、9、12、24 h采血, HPLC法测定补骨脂素、异补骨脂素血药浓度, 计算主要药动学参数。**结果** 与模拟补骨脂丸III组比较, 补骨脂丸组、模拟补骨脂丸I组补骨脂素、异补骨脂素 C_{max} 、 AUC_{0-t} 、 $AUC_{0-\infty}$ 升高 ($P<0.05$, $P<0.01$), T_{max} 延长 ($P<0.05$, $P<0.01$), $CL_{Z/F}$ 降低 ($P<0.01$), 补骨脂丸组2种成分 $MRT_{0-\infty}$ 延长 ($P<0.05$, $P<0.01$); 模拟补骨脂丸II组补骨脂素 $CL_{Z/F}$ 降低 ($P<0.05$), 异补骨脂素 AUC_{0-t} 升高 ($P<0.01$)。**结论** 补骨脂丸中补骨脂、小茴香盐炙后, 补骨脂素、异补骨脂素体内吸收提高, 代谢减慢, 从而可增强止泻作用。

关键词: 补骨脂丸; 补骨脂素; 异补骨脂素; 盐炙; 泄泻; 脾肾阳虚; 体内药动学; HPLC

中图分类号: R969.1 文献标志码: A 文章编号: 1001-1528(2022)11-3422-06

doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2022.11.003

Effects of stir-frying with salt-water on the *in vivo* pharmacokinetics of two constituents in Buguzhi Pills in diarrhea rats due to Spleen-kidney Yang Deficiency

ZHOU Ning¹, WANG Jin-jin¹, LI Hong-wei^{1,2}, ZHANG Zhen-ling^{1,2}, LI Kai^{1,2*}

(1. Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China; 2. Henan Provincial Research Center for Special Processing Technology of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China)

ABSTRACT: **AIM** To investigate the effects of stir-frying with salt-water on the *in vivo* pharmacokinetics of psoralen and isopsoralen in Buguzhi Pills in diarrhea rats due to Spleen-kidney Yang Deficiency. **METHODS** The model for diarrhea due to Spleen-kidney Yang Deficiency was established by intragastric administration of Hydrocortisone Injection (15 mg/kg) and iced *Sennae Folium* water decoction (10 g/kg). Rats were randomly assigned into blank group (normal saline), Buguzhi Pills group (8 g/kg) and simulated Buguzhi Pills groups I - III (salt-processed *Psoraleae Fructus* + raw *Foeniculif Fructus*, raw *Psoraleae Fructus* + salt-processed *Foeniculif Fructus*, raw *Psoraleae Fructus* + raw *Foeniculif Fructus*, 8 g/kg), after which blood collection was made at 0.083, 0.17, 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 3, 5, 7, 9, 12, 24 h, HPLC was adopted in the plasma concentration determination of psoralen and isopsoralen, and main pharmacokinetic parameters were calculated. **RESULTS** Psoralen and isopsoralen in the Buguzhi Pills group and simulated Buguzhi Pills group I demonstrated increased C_{max} , AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$ ($P<0.05$, $P<0.01$), prolonged T_{max} ($P<0.05$, $P<0.01$) and decreased $CL_{Z/F}$ ($P<0.01$) as compared with those in the simulated Buguzhi Pills group III, and these two constituents in the Buguzhi

收稿日期: 2022-01-20

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (81873005); 河南省高校科技创新人才支持计划 (21HASTIT047); 河南省高等学校青年骨干教师培养计划 (2018GGJS083)

作者简介: 周 宁 (1984—), 女, 博士, 副教授, 从事中药炮制物质基础及炮制机理研究。E-mail: zhoun0813@163.com

* 通信作者: 李 凯 (1982—), 男, 博士, 教授, 硕士生导师, 从事中药炮制研究。Tel: (0371) 65962746, E-mail: cpulikai@163.com

Pills group displayed prolonged $MRT_{0-\infty}$ ($P < 0.05$, $P < 0.01$). Reduced $CL_{Z/F}$ for psoralen ($P < 0.05$) and elevated AUC_{0-t} for isopsoralen ($P < 0.01$) were observable in the simulated Buguzhi Pills group II.

CONCLUSION After *Psoraleae Fructus* and *Foeniculif Fructus* in Buguzhi Pills are processed by stir-frying with salt-water, psoralen and isopsoralen exhibit enhanced *in vivo* absorption and slowed down metabolism, and thus can strengthen the anti-diarrheal effect.

KEY WORDS: Buguzhi Pills; psoralen; isopsoralen; stir-frying with salt-water; diarrhea; Spleen-kidney Yang Deficiency; *in vivo* pharmacokinetics; HPLC

补骨脂丸来源于宋代《魏氏家藏方》第六卷脾肾篇，由盐补骨脂、盐小茴香组成，用于治疗脾肾阳虚所致的遗精、遗尿、尿频，大便溏、食欲不振等症^[1-2]。课题组前期建立了脾肾阳虚泄泻大鼠模型，发现补骨脂丸温肾助阳、暖脾止泻作用优于补骨脂，而且盐炙后效果更强^[3]，但在炮制过程中补骨脂丸主要成分补骨脂素、异补骨脂素煎出量呈降低趋势^[4]，可能还与体内吸收有关，故需进一步研究上述2种成分的体内吸收规律^[5-6]。

在病理模型上开展药动学研究时，能更深入全面地阐明补骨脂、小茴香盐炙配伍对脾虚泄泻大鼠的增效机制，也更贴近临床实际^[7-8]。因此，本实验建立脾肾阳虚泄泻大鼠模型，考察盐炙对补骨脂丸中补骨脂素、异补骨脂素体内吸收的影响，探讨增强止泻作用的关键环节，以期为阐释该制剂中药材炮制机理提供科学依据。

1 材料

1.1 仪器 LC-20ADXR 高效液相色谱仪（日本岛津公司）；FA2104B 电子天平 [上海越平科学仪器（苏州）制造有限公司]；Sartorius BT25S 型电子分析天平 [十万分之一，赛多利斯科学仪器（北京）有限公司]；KQ-500DV 型数控超声波清洗器（昆山市超声仪器有限公司）；DZTW 型电子调温电热套（天津工业实验室仪器有限公司）；ZNHW 型智能恒温电热套（巩义市予华仪器有限责任公司）；TGL-16M 型高速冷冻离心机（常州金坛良友仪器有限公司）；多管涡旋振荡器；NV-15G 型氮吹仪（上海精密仪器仪表有限公司）；N-1100 型旋转蒸发仪（上海爱朗仪器有限公司）；0.5~10、5~50、20~200、100~1 000 μL 移液枪 [赛默飞世尔科技（中国）有限公司]。

1.2 试剂与药物 补骨脂（批号 180301）、番泻叶（批号 180901）购自亳州市张仲景中药饮片有限责任公司；小茴香（批号 170101）购自亳州市永刚饮片厂有限公司，经河南中医药大学董诚明教授鉴定为正品。氢化可的松注射液（批号 21805101）

购自遂成药业股份有限公司；氯霉素（批号 Y15F10C80504）及补骨脂素（批号 C12J8Q39802）、异补骨脂素（批号 Y1808H46134）对照品均购自上海源叶生物科技有限公司，纯度均 $\geq 98\%$ 。甲醇、甲酸、乙腈均为色谱纯 [赛默飞世尔科技（中国）有限公司]；水为屈臣氏蒸馏水。

1.3 动物 SPF 级 SD 雄性大鼠，体质量 210~250 g，购于济南朋悦实验动物繁育有限公司，动物生产许可证号 SCXK（鲁）2019-0003，实验动物使用许可证号 SYXK（豫）2015-0005，饲养于相对湿度 45%~70%、温度 22~26 $^{\circ}\text{C}$ 的清洁级动物房中。

2 方法与结果

2.1 色谱条件 Agilent ZORBOX Eclipse Plus C_{18} 色谱柱（2.1 mm \times 50 mm，1.8 μm ）；流动相乙腈（A）-0.1% 甲酸（B），梯度洗脱（0~2 min，95%~80% B；2~5 min，80%~68% B；5~8 min，68% B；8~9 min，68%~55% B；9~14 min，55% B）；体积流量 0.4 mL/min；柱温 30 $^{\circ}\text{C}$ ；检测波长 254 nm；进样量 5 μL 。

2.2 对照品、内标溶液制备

2.2.1 对照品溶液 精密称取补骨脂素、异补骨脂素对照品适量，甲醇制成质量浓度分别为 1.029 0、1.005 0 mg/mL 的贮备液，分别精密量取适量，混合后甲醇制成质量浓度分别为 82.320 0、48.240 0 $\mu\text{g/mL}$ 的溶液，逐级稀释，即得（补骨脂素质量浓度分别为 82.320 0、41.160 0、10.290 0、4.116 0、2.058 0、0.411 6、0.274 4 $\mu\text{g/mL}$ ，异补骨脂素质量浓度分别为 48.240 0、24.120 0、6.030 0、2.412 0、1.206 0、0.241 2、0.160 8 $\mu\text{g/mL}$ ）。

2.2.2 内标溶液 精密称取氯霉素适量，置于 10 mL 量瓶中，甲醇溶解稀释至刻度，即得（质量浓度为 20.060 0 $\mu\text{g/mL}$ ），置于 4 $^{\circ}\text{C}$ 冰箱中备用。

2.3 盐炙品制备

2.3.1 补骨脂 参考文献 [9] 报道，取净补骨脂饮片适量，加 20% 盐水（每 100 g 补骨脂用 10 mL 盐水）拌匀，闷润 4 h，置于炒制容器中，

文火加热，炒制 8.5 min，待表面黑色或黑褐色、微鼓起、气微香、味微咸时出锅，晾凉，即得。

2.3.2 小茴香 参考文献 [10] 报道，取净小茴香饮片适量，加 20% 盐水（每 100 g 小茴香用 10 mL 盐水）拌匀，闷润，待盐水被吸尽后置于炒制容器中，文火加热，炒至微黄、微鼓起、色泽加深、偶有焦斑、味微咸时出锅，晾凉，即得。

2.4 水煎液制备

2.4.1 补骨脂丸 取盐补骨脂 12 g+盐小茴香 12 g（补骨脂丸）、盐补骨脂 12 g+生小茴香 12 g（模拟补骨脂丸 I）、生补骨脂 12 g+盐小茴香 12 g（模拟补骨脂丸 II）、生补骨脂 12 g+生小茴香 12 g（模拟补骨脂丸 III），捣碎，过 1 号筛，置于圆底烧瓶中，加 8 倍量水浸泡 30 min，回流提取 30 min，滤过，再加 6 倍量水回流提取 30 min，滤过，合并 2 次滤液，减压浓缩至生药量 0.8 g/mL，即得（课题组前期测得补骨脂丸及模拟补骨脂丸 I、II、III 中补骨脂素含量分别为 0.134 7%、0.133 6%、0.221 8%、0.224 4%，异补骨脂素含量分别为 0.104 4%、0.100 9%、0.172 5%、0.170 5%，氯化钠含量分别为 0.032、0.016、0.016、0 g/mL）。

2.4.2 番泻叶 取番泻叶适量，浸泡 30 min 后加水煮沸 10 min，2 层纱布滤过，滤液减压浓缩至生药量 1.0 g/mL，即得，置于冰箱中保存。

2.5 分组、造模与给药 大鼠适应性饲养 3 d 后，随机分为空白组、补骨脂丸组及模拟补骨脂丸 I、II、III 组，每组 6 只，除空白组以外其余各组大鼠先进行脾肾虚泄泻模型造模^[11-13]，即每天上午灌胃给予氢化可的松注射液（15 mg/kg）以致肾阳虚，连续 14 d，从第 15 天开始每天灌胃给予冰番泻叶水煎液（10 g/kg）以致脾阳虚泻下，连续 14 d。大鼠在给药前 12 h 和给药后禁食，自由饮水，补骨脂丸组及模拟补骨脂丸 I、II、III 组按 8 g/kg 剂量灌胃给予相应药物，空白组灌胃给予等量生理盐水。

2.6 血浆采集与处理 大鼠给药后，于 0.083、0.17、0.25、0.5、0.75、1、1.5、2、3、5、7、9、12、24 h 眼眶静脉丛取血各约 0.5 mL，置于 1.5 mL 含肝素钠的试管中，4 ℃、12 000 r/min 离心 10 min，取上清液，置于 -80 ℃ 冰箱中冷冻

保存。

检测前将血浆取出，冰水浴解冻，精密量取 100 μL 至 1.5 mL 离心管中，加入内标溶液 10 μL、乙腈 400 μL，涡旋 3 min，12 000 r/min 离心 10 min，吸取上清液，氮气吹干，50 μL 甲醇复溶，超声处理 2 min，涡旋 3 min，12 000 r/min 离心 10 min，取上清液，置于 100 μL 带有内插管的进样瓶中。

2.7 方法学考察

2.7.1 专属性试验 取空白血浆、空白血浆+内标+对照品（补骨脂素、异补骨脂素质量浓度分别为 4.116 0、2.412 0 μg/mL）、给药后 24 h 血浆+内标溶液适量，在“2.1”项色谱条件下进样测定，结果见图 1。由此可知，各成分色谱峰峰形理想，内源性物质无干扰，表明该方法专属性良好。

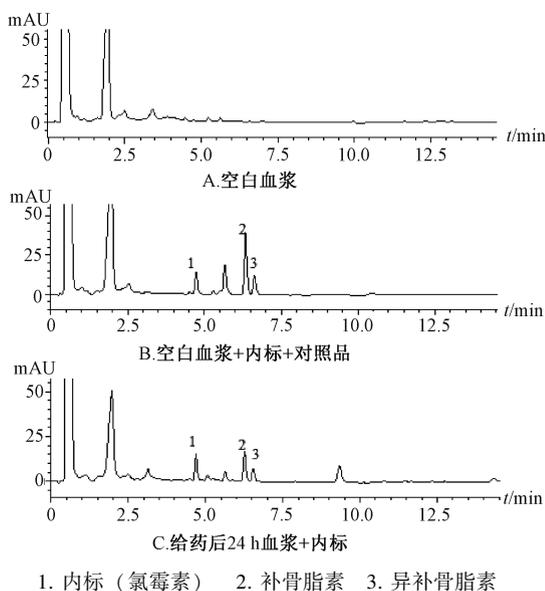


图 1 各成分 HPLC 色谱图

Fig. 1 HPLC chromatograms of various constituents

2.7.2 线性关系考察 精密量取空白血浆 100 μL，加入对照品溶液 50 μL、内标溶液 10 μL，混匀，按“2.5”项下方法处理，在“2.1”项色谱条件下进样测定。以对照品质量浓度为横坐标（X），对照品、内标峰面积比值为纵坐标（Y）进行回归，1/X² 作为加权系数，结果见表 1，可知各成分在各自范围内线性关系良好。

表 1 各成分线性关系

Tab. 1 Linear relationships of various constituents

成分	回归方程	r	线性范围/(μg·mL ⁻¹)	定量下限/(μg·mL ⁻¹)
补骨脂素	Y=0.858 994X+0.112 467	0.996 2	0.274 4~82.32	0.172 3
异补骨脂素	Y=0.767 316X+0.177 004	0.993 6	0.160 8~48.24	0.148 6

2.7.3 精密度、准确度试验 精密量取空白血浆 100 μL , 加入低、中、高质量浓度对照品溶液 (分别含补骨脂素 0.823 2、4.116 0、65.856 0 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 异补骨脂素 0.482 4、2.412 0、38.592 0 $\mu\text{g}/\text{mL}$)

各 50 μL 及内标溶液 10 μL , 作为质控样品, 平行 5 份, 按“2.5”项下方法处理, 在“2.1”项色谱条件下进样测定 3 d, 考察日内、日间精密度及准确度, 结果见表 2, 可知均符合生物样品分析要求。

表 2 各成分准确度、精密度试验结果 ($n=5$)

Tab. 2 Results of accuracy and precision tests for various constituents ($n=5$)

成分	原有量/ ($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)	日内			日间		
		测得量/($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)	准确度/%	精密度 RSD/%	测得量/($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)	准确度/%	精密度 RSD/%
补骨脂素	0.823 2	0.869 7	105.64	4.19	0.865 9	105.18	3.69
	4.116 0	4.145 6	100.72	3.71	4.156 2	100.98	3.72
	65.856 0	63.061 2	95.76	3.26	62.891 0	95.50	3.34
异补骨脂素	0.482 4	0.503 2	104.31	6.45	0.497 8	103.19	5.62
	2.412 0	2.564 2	106.31	3.67	2.582 3	107.06	4.59
	38.592 0	36.197 3	93.79	4.90	36.172 6	93.73	4.09

2.7.4 提取回收率、基质效应试验 取低、中、高质量浓度质控样品各 5 份, 按“2.5”项下方法处理, 在“2.1”项色谱条件下进样测定, 计算 2 种成分、内标峰面积比值 A ; 另取空白血浆 100 μL , 按“2.5”项下方法处理, 上清液中加入上述质量浓度对照品溶液和内标溶液, 氮气吹干,

复溶, 同法计算峰面积比值 B ; 取上述质量浓度对照品、内标溶液适量, 同法计算峰面积比值 C , 测定提取回收率、基质效应, 公式分别为提取回收率 = $(A/B) \times 100\%$ 、基质效应 = $(B/C) \times 100\%$, 结果见表 3, 可知血浆处理方法可行, 无明显基质效应。

表 3 各成分提取回收率、基质效应试验结果 ($n=5$)

Tab. 3 Results of extraction recovery and matrix effect tests for various constituents ($n=5$)

成分	原有量/($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)	提取回收率/%	RSD/%	基质效应/%	RSD/%
补骨脂素	0.823 2	96.902 2	4.82	101.934 0	4.91
	4.116 0	97.324 2	7.11	103.263 6	3.35
	65.856 0	94.464 4	6.19	96.237 2	2.75
异补骨脂素	0.482 4	101.085 9	3.85	98.951 7	6.00
	2.412 0	95.346 8	6.29	94.390 7	4.21
	38.592 0	101.198 1	4.03	100.625 1	3.34

2.7.5 稳定性试验 取低、中、高质量浓度质控样品各 5 份, 室温放置 4 h, 按“2.5”项下方法处理, 考察室温稳定性; 置于 $-20\text{ }^\circ\text{C}$ 冰箱中冷冻保存 12 h 后, 在室温下自动融化, 反复操作 3 次, 按“2.5”项下方法处理, 考察冻融稳定性; 在

$-20\text{ }^\circ\text{C}$ 下放置 30 d, 按“2.5”项下方法处理, 考察长期稳定性; 按“2.5”项下方法处理, 在 $-4\text{ }^\circ\text{C}$ 下放置 12 h 后再进样分析, 考察处理后稳定性, 结果见表 4, 可知血浆在不同条件下稳定性良好, 符合生物样品分析要求。

表 4 各成分稳定性试验结果 ($n=5$)

Tab. 4 Results of stability tests for various constituents ($n=5$)

成分	原有量/($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)	处理前稳定性						处理后稳定性	
		室温放置 4 h		反复冻融 3 次		在 $-20\text{ }^\circ\text{C}$ 下放置 30 d		在 $-4\text{ }^\circ\text{C}$ 下放置 12 h	
		数值/%	RSD/%	数值/%	RSD/%	数值/%	RSD/%	数值/%	RSD/%
补骨脂素	0.823 2	96.48	3.77	94.30	5.08	92.61	4.79	93.47	8.73
	4.116 0	100.94	4.90	96.52	6.24	100.87	7.26	98.66	5.25
	65.856 0	96.20	3.06	103.05	3.25	102.67	2.91	97.86	3.51
异补骨脂素	0.482 4	104.62	5.78	102.48	5.12	95.22	5.98	97.56	6.91
	2.412 0	105.70	3.94	98.93	7.04	102.99	5.24	104.23	4.63
	38.592 0	97.54	4.37	94.72	4.51	96.76	2.40	97.24	3.50

2.8 体内药动学研究 血药浓度-时间曲线见图2, 再采用 DAS 3.2.8 软件中的非房室模型计算 T_{max} 、 C_{max} 、 AUC 、 $T_{1/2}$ 、 $CL_{Z/F}$ 、 MRT , SPSS 20.0 软件对其进行单因素方差分析, 结果见表5~6。

由表5可知, 与模拟补骨脂丸Ⅲ组比较, 补骨脂丸组、模拟补骨脂丸Ⅰ组补骨脂素 C_{max} 、 AUC_{0-t} 、 $AUC_{0-\infty}$ 升高 ($P<0.01$), T_{max} 延长 ($P<0.01$), $CL_{Z/F}$ 降低 ($P<0.01$), 补骨脂丸组 $MRT_{0-\infty}$ 延长 ($P<0.01$); 模拟补骨脂丸Ⅱ组补骨脂素 $CL_{Z/F}$ 降低 ($P<0.05$)。由表6可知, 与模拟补骨脂丸Ⅲ组比较, 补骨脂丸组、模拟补骨脂丸Ⅰ组异补骨脂素 C_{max} 、 AUC_{0-t} 、 $AUC_{0-\infty}$ 升高 ($P<0.05$, $P<0.01$), T_{max} 延长 ($P<0.05$, $P<0.01$), $CL_{Z/F}$ 降低 ($P<0.01$), 补骨脂丸组 $MRT_{0-\infty}$ 延长 ($P<0.01$); 模拟补骨脂丸Ⅱ组异补骨脂素 AUC_{0-t} 升高 ($P<0.01$)。

3 讨论与结论

补骨脂素和异补骨脂素是同分异构体, 两者在脾肾阳虚泄泻大鼠体内的药动学特征相似。本实验发现, 与补骨脂生品配伍的模拟补骨脂丸Ⅱ、Ⅲ组比较, 补骨脂盐炙品配伍的补骨脂丸组、模拟补骨脂丸Ⅰ组中补骨脂素、异补骨脂素 C_{max} 、 AUC_{0-t} 、 $AUC_{0-\infty}$ 更高, 表明盐炙能明显促进其吸收; 与生补骨脂和生小茴香组成的模拟补骨脂丸Ⅲ组比较, 由盐补骨脂和盐小茴香组成的补骨脂丸组中上述2种成分 T_{max} 、 $T_{1/2}$ 、 $MRT_{0-\infty}$ 延长, $CL_{Z/F}$ 降低, 表明

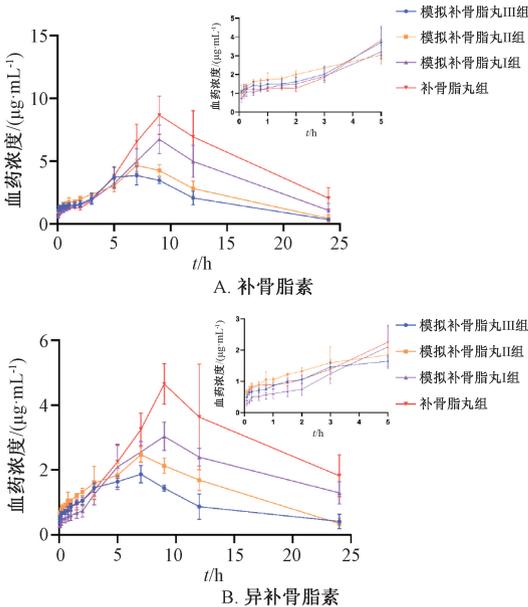


图2 各成分血药浓度-时间曲线

Fig. 2 Plasma concentration-time curves for various constituents

表5 补骨脂素主要药动学参数 ($\bar{x}\pm s$, $n=6$)

Tab. 5 Main pharmacokinetic parameters for psoralen ($\bar{x}\pm s$, $n=6$)

参数	单位	模拟补骨脂丸Ⅲ组	模拟补骨脂丸Ⅱ组	模拟补骨脂丸Ⅰ组	补骨脂丸组
C_{max}	$\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	4.33±0.40	4.75±0.49	6.73±1.12**	9.21±0.73**
T_{max}	h	7.00±1.26	7.33±0.82	9.00±0.00**	8.67±0.82**
$T_{1/2}$	h	5.43±1.41	4.47±1.37	5.90±1.91	6.55±2.15
$MRT_{0-\infty}$	h	10.45±1.36	10.19±1.27	12.88±2.34	14.36±2.99**
$CL_{Z/F}$	$\text{L}\cdot\text{h}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$	0.18±0.02	0.15±0.02*	0.06±0.02**	0.04±0.01**
AUC_{0-t}	$\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}\cdot\text{h}$	47.98±5.83	57.61±7.01	83.14±14.39**	112.36±20.41**
$AUC_{0-\infty}$	$\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}\cdot\text{h}$	51.81±7.07	60.87±8.38	93.65±18.06**	133.62±34.55**

注: 与模拟补骨脂丸Ⅲ组比较, * $P<0.05$, ** $P<0.01$ 。

表6 异补骨脂素主要药动学参数 ($\bar{x}\pm s$, $n=6$)

Tab. 6 Main pharmacokinetic parameters for isopsoralen ($\bar{x}\pm s$, $n=6$)

参数	单位	模拟补骨脂丸Ⅲ组	模拟补骨脂丸Ⅱ组	模拟补骨脂丸Ⅰ组	补骨脂丸组
C_{max}	$\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	1.90±0.26	2.56±0.13	3.24±0.17**	4.86±1.07**
T_{max}	h	6.67±0.82	6.33±1.63	8.33±1.63*	9.50±1.22**
$T_{1/2}$	h	8.24±3.54	7.76±3.81	14.51±6.86	15.73±9.95
$MRT_{0-\infty}$	h	13.92±4.98	13.71±5.03	24.41±9.59	26.45±13.41*
$CL_{Z/F}$	$\text{L}\cdot\text{h}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$	0.25±0.07	0.17±0.03	0.06±0.01**	0.04±0.02**
AUC_{0-t}	$\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}\cdot\text{h}$	24.08±3.86	33.90±2.71**	46.09±3.04**	65.17±17.89*
$AUC_{0-\infty}$	$\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}\cdot\text{h}$	29.82±9.24	40.83±8.60	75.60±25.14*	110.80±44.13*

注: 与模拟补骨脂丸Ⅲ组比较, * $P<0.05$, ** $P<0.01$ 。

盐炙能减慢其代谢和消除速度, 从而延长药效持续时间, 提高生物利用度, 与文献 [14] 报道一致; 与模拟补骨脂丸Ⅰ、Ⅲ组比较, 补骨脂丸组、模拟

补骨脂丸Ⅱ组两者吸收增加, 代谢减慢, 表明小茴香盐炙后也会对其体内吸收行为产生影响, 即药物盐炙后配伍可改变其体内吸收。总之, 补骨脂素、

异补骨脂素作为补骨脂主要成分,盐炙后配伍可使两者代谢减慢,作用时间延长,吸收增强,可能是补骨脂丸中药材如此处理后能增强温肾暖脾止泻作用的原因,同时也提示成分煎出量高低与其体内吸收程度强弱未必呈正相关,可能是多种途径作为增效的关键环节来共同发挥药效作用。

另外,采用剂量修正更能反映盐在体内药动学层面对补骨脂素、异补骨脂素的影响。但盐在炮制、成分煎出过程中的影响(本实验所用盐炙品均为自行炮制)也是补骨脂丸和3种模拟补骨脂丸之间上述2种成分药动学差异的影响因素,故本实验在绘制血药浓度-时间曲线、计算药动学参数时未进行剂量修正,以期客观反映上述制剂药动学的差异。

综上所述,本实验采用HPLC法测定补骨脂丸中主要成分补骨脂素、异补骨脂素在脾肾阳虚泄泻模型大鼠血浆中的血药浓度,分析由补骨脂和小茴香生品或盐炙品组成的补骨脂丸、3种模拟补骨脂丸中上述2种成分的体内药动学特征,并深入探讨盐炙后配伍对两者体内吸收的影响,可为揭示该制剂盐炙增效的关键环节提供有力的数据支撑。

参考文献:

[1] 王洪图. 黄帝内经素问[M]. 北京: 中外文化出版公司, 1988.
[2] 魏 岷. 魏氏家藏方[M]. 北京: 中医古籍出版社, 1987.
[3] 李 凯, 王 金 金, 周 宁, 等. 基于功效评价探讨补骨脂

丸组方及盐炙用药的合理性[J]. 中草药, 2019, 50(22): 5508-5514.
[4] 唐昌娟, 施 贝, 修彦凤, 等. 四神丸水煎液中补骨脂素和异补骨脂素的大鼠体内药动学研究[J]. 中成药, 2012, 34(2): 248-251.
[5] 李红伟, 曹彦刚, 田连起, 等. 5种炮制方法对补骨脂脂溶性和挥发性成分的影响[J]. 中成药, 2021, 43(9): 2418-2427.
[6] 李 凯, 鲁亚奇, 周 宁. 补骨脂中补骨脂素和异补骨脂素提取工艺研究[J]. 中医学报, 2018, 33(9): 1716-1720.
[7] 范惠霞, 邓志鹏, 王福文, 等. 刺五加注射液在正常大鼠与脑缺血-再灌注损伤疾病大鼠体内药动学比较[J]. 中成药, 2015, 37(6): 1215-1221.
[8] 张 红, 陈 颖, 巩仔鹏, 等. 戊己丸中活性成分在正常大鼠和肠易激综合征大鼠体内药代动力学行为的差异性分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(17): 124-131.
[9] 李 凯, 许梦莹, 周 宁, 等. 炮制时间对盐补骨脂中10种化学成分的影响[J]. 中草药, 2017, 48(4): 710-713.
[10] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 2015年版四部[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2015: 31.
[11] 潘志强, 钱宏梁, 王晓敏, 等. 不同剂量氢化可的松诱发小鼠药源性脾肾虚证的评价研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2019, 39(4): 480-485.
[12] 秦文艳, 陈 贺, 朱竟赫, 等. 不同氢化可的松小鼠肾虚模型制备方法对比研究[J]. 实验动物科学, 2017, 34(4): 11-14.
[13] 毋启桐, 王 金 金, 杨安南, 等. 基于盐炙前后成分煎出差异与止泻作用相关性探讨补骨脂丸增效机制[J]. 中草药, 2021, 52(21): 6493-6500.
[14] 冯 亮, 胡 昌 江. 盐炙对补骨脂吸收特性的影响[J]. 中国药理学杂志, 2009, 44(10): 766-770.