

本文引用: 贺琪琚, 周燕子, 肖美凤, 王敏存, 邓凯文, 贺福元, 陈新宇. 补阳还五汤 11 种成分的药物动力学与谱动学关系研究[J]. 湖南中医药大学学报, 2024, 44(5): 791-801.

补阳还五汤 11 种成分的药物动力学与谱动学关系研究

贺琪琚^{1,3}, 周燕子^{2,3,4}, 肖美凤^{2,3,4,5,6}, 王敏存^{2,3,4}, 邓凯文¹, 贺福元^{1,2,3,4,5,6*}, 陈新宇^{1*}

1. 湖南中医药大学第一附属医院, 湖南 长沙 410007; 2. 湖南中医药大学药学院, 湖南 长沙 410208; 3. 湖南中医药大学中药成药性与制剂制备湖南省重点实验室, 湖南 长沙 410208; 4. 湖南中医药大学中药炮制与制剂制备工程技术实验室, 湖南 长沙 410208; 5. 湖南中医药大学中医药超分子机理与数理特征化实验室, 湖南 长沙 410208; 6. 中药药性与药效国家中医药管理局重点实验室, 湖南 长沙 410208

[摘要] 目的 阐明中药复方药物动力学与谱动学总量统计矩的数学模型与参数关系, 示范性地用补阳还五汤中 11 种成分进行药物动力学与谱动学研究, 探讨其量-时关系, 包括代谢时间和色谱保留时间关系。方法 采用 HPLC/MS 法测定补阳还五汤中黄芪甲苷等 11 种成分的药物浓度, 并根据已建立的中药药物动力学与谱动学的总量统计矩数学模型, 计算药物动力学与谱动学参数。结果 补阳还五汤中 11 种成分的药物动力学总量统计矩参数分别为 AUC_T 为 $4329 \text{ ng}\cdot\text{h}\cdot\text{mL}^{-1}$, MRT_T 为 2.185 h , VRT_T 为 5.259 h^2 ; CL_T 为 $82.95 \text{ mL}\cdot\text{h}^{-1}$; V_T 为 139.9 mL ; 95% 的代谢时间区间为 $[0, 6.680] \text{ h}$ 。谱动学的 VUC_T 为 $457.5 \text{ ng}\cdot\text{h}\cdot\text{min}\cdot\text{mL}^{-1}$; $MCRT_T$ 为 5.625 min ; $VCRT_T$ 为 7.949 min^2 , 95% 的时间区间为 $[0.098, 11.15] \text{ min}$ 。各取样点的谱动学总量零、一、二阶矩的 RSD 分别为 86.09%、2.299%、7.587%, 相似度基本上都在 0.875 以上。结论 中药药物动力学与谱动学总量统计矩法能表征多成分代谢的量-时关系, 其中谱动学还能表征所测定代谢成分的构成比的变化和色谱学特征, 可为临床合理用药奠定理论与实验研究基础。

[关键词] 补阳还五汤; 药物动力学; 谱动学; 总量统计矩; 量-时关系

[中图分类号] R284.1; R285.5

[文献标志码] A

[文章编号] doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2024.05.011

Relationship between polypharmacokinetics and chromatopharmacokinetics of 11 components in Buyang Huanwu Decoction

HE Qijun^{1,3}, ZHOU Yanzhi^{2,3,4}, XIAO Meifeng^{2,3,4,5,6}, WANG Mincun^{2,3,4}, DENG Kaiwen¹,

HE Fuyuan^{1,2,3,4,5,6*}, CHEN Xinyui^{1*}

1. The First Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410007, China; 2. School of Pharmacy, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China; 3. Hunan Key Laboratory of Druggability and Preparation for Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China; 4. Engineering Technology Laboratory of Processing and Preparation for Chinese Medicine, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208; 5. Laboratory of Supramolecular Mechanism and Mathematic-Physics Characterization of Chinese Medicine, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China; 6. Key Laboratory of Property and Efficacy of Chinese Medicinal, National Administration of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China

[Abstract] **Objective** To elucidate the mathematical model and parameter relationship of the total statistical moment

[收稿日期] 2023-11-08

[基金项目] 国家自然科学基金项目 (82274215, 81874507); 湖南省重点研发计划 (2022SK2014); 湖南省自然科学基金项目 (2022JJ30453); 湖南省科药联合基金项目 (2021JJ80058); 全国名老中医药专家陈新宇传承工作室建设项目 (国中医药人教函[2022]75 号)。

[通信作者] * 陈新宇, 男, 博士, 教授, 博士研究生导师, E-mail: chenxinyuchen@163.com; 贺福元, 男, 博士, 博士研究生导师, E-mail: pharmshark-ing@163.com。

between polypharmacokinetics and chromatopharmacokinetics of the Chinese medicine compound formulas, to demonstrate the polypharmacokinetics and chromatopharmacokinetics study of 11 components in Buyang Huanwu Decoction (BYHWD), and to explore their dose-time relationship, including the metabolic time and chromatographic retention time. **Methods** HPLC/MS was used to determine the concentrations of 11 components such as astragaloside IV in BYHWD, and the polypharmacokinetic and chromatopharmacokinetic parameters were calculated based on the established total statistical moment mathematical model of Chinese medicine. **Results** The total moment parameters of polypharmacokinetics of AUC_T , MRT_T , VRT_T , CL_T and V_T of the 11 components in BYHWD were $432.9 \text{ ng}\cdot\text{h}\cdot\text{mL}^{-1}$, 2.185 h , 5.259 h^2 , $82.59 \text{ mL}\cdot\text{h}^{-1}$, and 139.9 mL respectively, and the 95% metabolic time interval was from 0 to 6.680 h. The total moment parameters of chromatopharmacokinetics of VUC_T , $MCRT_T$ and $VCRT_T$ were $457.5 \text{ ng}\cdot\text{h}\cdot\text{min}\cdot\text{mL}^{-1}$, 5.625 min , and 7.949 min^2 respectively, with a 95% time interval from 0.098 98 to 11.15 min. The RSD of the total zero, first, and second moments of chromatopharmacokinetics at each sampling time-point were 86.09%, 2.299%, and 7.587% respectively, with the similarity basically above 0.875. **Conclusion** The total statistical moment method of polypharmacokinetics and chromatopharmacokinetics of Chinese medicine can represent the dose-time relationship of multi-component metabolism. Among them, the chromatopharmacokinetics can also represent the compositional changes and chromatographic characteristics of the measured metabolic components, laying a theoretical and experimental research foundation for clinical rational medication.

[**Keywords**] Buyang Huanwu Decoction; polypharmacokinetics; chromatopharmacokinetics; total statistical moment; dose-time relationship

中药复方作用量-时-效关系的阐明是进行中药复杂作用机制研究的基础性关键科学问题。前期研究已从理论上阐明了由多成分构成的方剂不能套用单成分的药物动力学模型进行研究^[1-3],但可利用统计矩的加合性原理构建总量统计矩模型进行研究,现已有较多的文献报道,也获得了湖南省自然科学一等奖^[4-5]。由于中药药物动力学(polypharmacokinetics, PPK)和谱动学(chromatopharmacokinetics, CPK)的数学公式推导证明抽象复杂,或者作者在论文中介绍解析不够详细或全面,致使目前仍有部分研究者还套用单成分的线性房室和非线性Michaelis-Menten方程的PK模型来研究处理中药PPK,其结果不能为中药复方多成分的量-时-效关系所应用,阻碍了中医药学科的理论创新和发展^[6]。因此,本文将对中药复方PPK和CPK问题的解决思路、总量统计矩原理进行详细解析和阐明,并用补阳还五汤中的11种成分为例进行示范性的测算^[7],以阐明不同于单成分的中药复方药物动力学与谱动学研究特征和方法。

本文以补阳还五汤为模型药物进行研究,该方出自王清任的《医林改错·下卷·瘫痪论》,由黄芪、当归、赤芍、地龙、川芎、桃仁、红花组成,具有补气活血祛瘀的作用,体现“不在逐瘀以活血,重在补气以活血”的配伍特点,是治疗半身不遂、瘫痪不用诸症的首选方。该方各类研究资料翔实,对抗血栓、抗脑血栓、抗衰老、抗血脂、免疫功能、神经保护等方面都有

广泛的作用,前期已对该方七味药材716个化学成分的水提取物及其入血与入脑成分进行了HPLC/MS研究,测得了提取物成分483个、入血成分30个、脑组织28个,选择其入血与入脑中的11种成分进行药物动力学和谱动学的总量一阶矩、二阶矩的代谢时间表征关系研究,阐明其的量-时-效作用机制,为临床合理用药奠定基础^[8-10]。

1 中药复方药物动力学与谱动学的数学原理

1.1 药物动力学的总量统计矩原理

先按经典的药物动力学得到量-时曲线,获得单成分的统计矩参数,再获得多成分的总量统计矩参数^[6]。线性、非线性动力学表达式分别为式(1-1)、式(1-2)。下标 T 为总量, i, j 为第 i 成分第 j 项参数, l 为线性, n 为非线性。

$$c_{T,l} = \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^m M_{ij} e^{-\alpha_j t} \quad (1-1)$$

$$\frac{c_{T,n}}{dt} = \sum_{i=1}^n \frac{V_{\max,i} c_i}{K_{m,i} + c_i} \quad (1-2)$$

①总量零阶矩:为曲线下的面积,对式(1-1)、式(1-2)进行积分分别得:

$$AUC_{T,l} = \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^m \frac{M_{ij}}{\alpha_{ij}} \quad (2-1)$$

$$AUC_{T,n} = \sum_{i=1}^n \frac{K_{m,i} c_{0,i}}{V_{m,i}} + \frac{c_{0,i}^2}{2V_{m,i}} \quad (2-2)$$

②总量一阶矩:浓度对时间乘积曲线下的面积用 $AUMC_T$ 表示,为:

$$AUMC_{T,i} = \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^m \frac{M_{ij}}{\alpha_{ij}^2} \quad (3-1)$$

$$AUMC_{T,n} = \sum_{i=1}^n \frac{2c_{0,i}^3 + 9K_{m,i}c_{0,i}^2 + 12c_{0,i}k_{m,i}^2}{12V_{m,i}} \quad (3-2)$$

式(3-1)、式(3-2)分别除以式(2-1)、式(2-2)可得总量一阶矩 MRT_T ,表征总成分的平均代谢时间,为式(4):

$$MRT_T = \frac{AUMC_T}{AUC_T} \quad (4)$$

③总量二阶矩:浓度对时间平方的乘积曲线下的面积用 $AUVC_T$ 表示,为:

$$AUVC_{T,i} = \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^m \frac{2M_{ij}}{\alpha_{ij}^3} \quad (5-1)$$

$$AUVC_{T,n} = \sum_{i=1}^n \frac{3c_{0,i}^4 + 22c_{0,i}^3k_{m,i} + 63k_{m,i}^2c_{0,i}^2 + 72c_{0,i}k_{m,i}^3}{36V_{m,i}^3} \quad (5-2)$$

式(5-1)、式(5-2)分别除以式(2-1)、式(2-2)再减去一阶矩的平方可得式(6),为总量二阶矩 VRT_T ,亦总量代谢成分方差:

$$VRT_T = \frac{AUVC_T}{AUC_T} - MRT_T^2 \quad (6)$$

式(1-1)~式(6)实现了单成分药物动力学参数的整合,整体参数可当作一室模型整体进行处理。对于血管给药,其总量表观半衰期为式(7):

$$t_{0.5T} = 0.693MRT_T = \frac{0.693}{K_T} \quad (7)$$

对于非血管给药,其总量和 AUC_T 不变,故可先获得 $c_{T(0)}$,等于各单成分 c_0 之和,再由式(8-1)获得 $K_{10,T}$:

$$K_{10,T} = \frac{X_{T(0)}}{AUC_T V_T} = \frac{c_{T(0)}}{AUC_T} \quad (8-1)$$

再由式(8-2)获得 $K_{a,T}$ 。

$$K_{a,T} = \frac{K_{10,T}}{K_{10,T} \cdot MRT_T - 1} \quad (8-2)$$

总体表观清除率为式(9):

$$CL_T = \frac{X_{T(0)}}{AUC_T} \quad (9)$$

血管给药总体表观分布容积可定义为式(10-1)。

$$V_T = CL_T MRT_T \quad (10-1)$$

非血管给药总体表观分布容积为式(10-2)。

$$V_T = CL_T \cdot K_{10,T} \quad (10-2)$$

由式(7)~式(10)可表征任意中药复方的量-时

关系。

1.2 谱动学的总量统计矩

若中药成分采用指纹图谱进行测定,其谱动学的曲线方程为式(11)。

$$c_T = \sum_{i=1}^n \left(\frac{A_i(c_i)}{\sigma_i \sqrt{2\pi}} e^{-\frac{(\lambda - t_{R,i})^2}{2\sigma_i^2}} \right) \quad (11)$$

其中 A_i 表示第 i 峰的峰面积; c_i 表示第 i 峰的峰面积浓度,随代谢时间 t 不断变化。其中 λ 表示色谱出峰时间, $t_{R,i}$ 为第 i 峰的保留时间, σ_i 表示第 i 峰的保留时间标准差。若不考虑色谱行为,也就是色谱曲线正态分布曲线下的面积为 1,则式(11)就变为中药药物动力学,经总量统计矩处理,可获得式(1-1)至式(10)各式。若考虑色谱行为,则变为谱动学,按总量统计法的定义进行二元函数积分后可获得谱动学的总量零、一、二阶矩参数,可用于各代谢时间点各成分构成比变化规律研究^[11-12]。

①总量零阶矩:为一定代谢时间浓度 n 个成分色谱峰的面积(浓度)代谢曲线下的总体积,用 VUC_T 表示,为式(12)。

$$VUC_T = \sum_{i=1}^n \left(\int_{-\infty}^{+\infty} \left(\frac{1}{\sigma_i \sqrt{2\pi}} e^{-\frac{(\lambda - t_{R,i})^2}{2\sigma_i^2}} d\lambda \right) \int_0^{t_j} A_i(c_i) dt \right) = \sum_{i=1}^n \left(\int_0^{t_j} A_i(c_i) dt \right) \quad (12)$$

根据取样时间 t_j ,可获得不同时间点的谱动学零阶矩参数,若 t_j 为 ∞ ,则为式(13)。

$$VUC_T = \sum_{i=1}^n VUC_i \quad (13)$$

VUC_i 表示第 i 个成分代谢曲线下的体积,其数据上等于第 i 个成分的 AUC_i 。若采用梯形法,共取样了 m 次,可按式(14)进行计算。

$$VUC_T = \sum_{j=1}^m (A_j(c_j) + A_{j+1}(c_{j+1})) (t_j + t_{j+1}) / 2 + \frac{A_m(c_m)}{K_{10,T}} \quad (14)$$

式中的 $A_j(c_j)$ 为第 j 次所测指纹图谱的总面积(浓度)。式(13)、式(14)除以给药剂量就是响应率,与一定量给药剂型比较可得到生物利用度。

②总量一阶矩:包括药物和谱动学的一阶矩,为谱动学中心坐标。药物动力学一阶矩为式(4);色谱动力学一阶矩为色谱峰的平均保留时间,用 $MCRT_T$ 或 λ_T 表示,为式(15)。

$$\lambda_T = \sum_{i=1}^n \left(\int_{-\infty}^{+\infty} \left(\frac{\lambda}{\sigma_i \sqrt{2\pi}} e^{-\frac{(\lambda - t_{R,i})^2}{2\sigma_i^2}} d\lambda \right) \int_0^{t_j} A_i(c_i) dt \right) / VUC_T = \sum_{i=1}^n \left(t_{R,i} \int_0^{t_j} A_i(c_i) dt \right) / VUC_T \quad (15)$$

同样可获得不同取样时间 t_j 的一阶矩参数,若 t_j 为 ∞ ,则为式(16)。

$$\lambda_T = \sum_{j=1}^n (t_{R,j} VUC) / VUC_T \quad (16)$$

若采用梯形法可按式(17)计算,式中 $t_{R,j}$ 为第 j 次所测指纹图谱的平均保留时间。

$$\lambda_T = \left(\sum_{j=1}^m (A_j(c_j) t_{R,j} + A_{j+1}(c_{j+1}) t_{R,j+1}) (t_j + t_{j+1}) / 2 + \frac{A_m(c_m) t_{R,m}}{K_{10,T}} \right) / VUC_T \quad (17)$$

③总量二阶矩:包括药物和色谱动力学的二阶矩,表征谱动力学代谢和色谱动力学时间离散度。药物动力学的二阶矩为式(6);色谱动力学的二阶矩为色谱峰离平均保留时间的方差,用 $VCRT_T$ 或 σ_T^2 表示,为式(18)。

$$\begin{aligned} \sigma_T^2 &= \sum_{i=1}^n \left(\int_{-\infty}^{+\infty} \left(\frac{(\lambda - \lambda_T)^2}{\sigma_i \sqrt{2\pi}} e^{-\frac{(\lambda - \lambda_T)^2}{2\sigma_i^2}} d\lambda \right) \int_0^j A_i(c_i) dt \right) / VUC_T \\ &= \sum_{i=1}^n \left((t_{R,i}^2 + \sigma_i^2) \int_0^j A_i(c_i) dt \right) / VUC_T - \lambda_T^2 \end{aligned} \quad (18)$$

同样可获得不同取样时间 t_j 的二阶矩参数,若 t_j 为 ∞ ,则为式(19)。

$$\sigma_T^2 = \sum_{i=1}^n \left((t_{R,i}^2 + \sigma_i^2) VUC_i \right) / VUC_T - \lambda_T^2 \quad (19)$$

若采用梯形法可按式(20)进行计算, σ_j^2 为第 j 次所测指纹图谱的方差。

$$\sigma_T^2 = \left(\sum_{j=1}^m \left(A_j(\sigma_j^2 + t_{R,j}^2) + A_{j+1}(\sigma_{j+1}^2 + t_{R,j+1}^2) \right) (t_j + t_{j+1}) / 2 + \frac{A_m(\sigma_m^2 + t_{R,m}^2)}{K_{10,T}} \right) / AUC_T - \lambda_T^2 \quad (20)$$

其中,式(21)表征各成分含量的95%代谢所需时间。

$$t_{95\%T} = MRT_T \pm 1.96 \sqrt{VRT_T} \quad (21)$$

其中,式(22)表征各成分色谱峰的95%出峰所需时间。

$$\lambda_{95\%T} = MCRT_T + 1.96 \sqrt{VCRT_T} \quad (22)$$

$$\text{而 } \frac{(t - MRT_T)^2}{VRT_T} + \frac{(\lambda - MCRT_T)^2}{VCRT_T} = 1.96^2 \text{ 的方程曲面}$$

所对应的二元正态分布曲线下的概率为95%。

这样由式(1-1)~式(22)建立中药谱动力学的理论计算体系,可用表征任意中药复方成分的色谱学和代谢特征。

2 材料

2.1 主要仪器

YHC-A6型英衡精密电子秤(哈尔滨众汇衡器

有限公司);LCMS-8050型岛津三重四极杆液质谱联用仪(日本岛津公司);SB-5200 DTD型超声波清洗机(宁波新芝生物科技股份有限公司);H1850R型低温高速离心机(湖南湘仪公司);XH-T型漩涡混合器(金坛区白塔斯宝仪器厂);MTN-2800W型氮吹浓缩仪(天津奥特赛恩斯仪器有限公司);ME204E型电子天平(梅特勒-托利多仪器上海有限公司);2634A4型大鼠MCAO栓线(北京西浓科技有限公司);BCD-571WDEMU1型冰箱(青岛海尔股份有限公司)。

2.2 试药

黄芪(批号:CK21070602)、当归(批号:TH21061802)、赤芍(批号:NG21062802)、川芎(批号:2102180312)、红花(批号:HY21052503)、桃仁(批号:2021052705)、地龙(批号:2021031902)均购于湖南中医药大学第一附属医院,经湖南中医药大学中药炮制教研室石继连教授鉴定,符合2020版《中华人民共和国药典》一部的相关标准。羟基红花黄色素A(批号:R17D10F106127,CAS号:78281-02-4)、川芎嗪(批号:KJ0622CA14,CAS:1124-11-4)、苦杏仁苷(批号:Z28A6L2815,CAS:29883-15-6)、芍药苷(批号:M28GB143089,CAS:23180-57-6)、香兰素(批号:J24A6R2696,CAS:121-33-5)、阿魏酸(批号:G13S11L124423,CAS:1135-24-6)、洋川芎内酯I(批号:G27A11L122339,CAS:94596-28-8)、黄芪甲苷(批号:J02GB153190,CAS:84687-43-4)、芒柄花黄素(批号:H06S9Z69494,CAS:485-72-3)、丁烯基苯酚(批号:Y21J10W88899,CAS:551-08-6)、藁本内酯(批号:A26GB158725,CAS:4431-01-0)均购于上海源叶生物科技有限公司,含量均在98%以上。甲酸(批号:C2203135,上海阿拉丁生物化学技术科技有限公司)为分析纯;水为怡宝纯净水;乙腈、甲醇为色谱纯(批号分别为:19065197、19025060,美国TEDIA公司);氯化钠注射液(国药准字H10983065,批号:C21061802,江西科伦药业有限公司);注射用青霉素钠(批号:F9112124,华北制药股份有限公司);TTC(批号:NO.1026Y032,北京索莱宝科技有限公司)。

2.3 实验动物

SD大鼠,SPF级,雄性,体质量220~250g,购自湖南斯莱克景达实验动物有限公司,许可证号:SCXK(湘)2019-0004。动物饲养于湖南中医药大学实验动物中心SPF级动物房,室温25~27℃,相对湿度50%~70%,

光照 12 h/黑暗 12 h。实验经湖南中医药大学动物实验伦理委员会批准(批准号:LL2021122903)。

3 实验方法

3.1 补阳还五汤药液的制备

按处方量,称取黄芪 60 g、川芎 6 g、当归 9 g、红花 9 g、桃仁 9 g、赤芍 9 g、地龙 9 g。加入 8 倍量的水,浸泡 30 min,加热回流提取 2 h,滤过,合并两次滤液合并,用旋转蒸发器浓缩至 60 mL,得生药质量浓度为 $1.85 \text{ g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的补阳还五汤药液,备用。

3.2 动物造模及分组

SD 雄性大鼠适应性喂养一周后进行造模,按照改良栓线法^[7]建立大脑中动脉闭塞(middle cerebral artery occlusion, MCAO)脑缺血模型。(1)麻醉:大鼠吸入异氟醚麻醉;(2)钝性分离:将大鼠四肢固定在手术板上,颈部脱毛消毒后切开小口,分离肌肉、左侧颈总动脉、颈外动脉和颈内动脉;(3)插线栓:将氨基酸包被的栓线由颈外动脉插入颈内动脉,并继续推进至大脑中动脉处,造成血流阻塞;(4)缝合:缝合伤口,并均匀涂抹青霉素钠粉末。大鼠脑缺血模型后进行神经功能评分,参考 Longa 5 级 4 分组法^[7]。将造模成功大鼠(得分 1~3 分)随机分为正常组(不造模不给药)、模型组(只造模不给药)和给药组(时间点为 0.083、0.167、0.25、0.333、0.417、0.5、0.583、0.667、0.833、1、2、3、4、5、6、8、10 h)。每组 6 只,每 3 只为 1 个亚组,同笼饲养。

3.3 血浆样品制备及 TTC 染色

所有大鼠造模前禁食不禁水 12 h,给药组以生药量 $11.1 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 的剂量给药后按时间点腹主动脉取血,空白组和模型组给蒸馏水后按腹主动脉取血,静置 30 min 后, $4 \text{ }^{\circ}\text{C}$ 、3 500 $\text{r}\cdot\text{min}^{-1}$ 的条件下离心 15 min(离心半径 7 cm),取上清液,每组取 1.5 mL 混合血浆,加入 3 倍甲醇去除蛋白,涡旋 10 min 后, $4 \text{ }^{\circ}\text{C}$ 、12 000 $\text{r}\cdot\text{min}^{-1}$ 离心 15 min(离心半径 7 cm)取上清液,用氮气完全吹干,加入 50~150 μL 甲醇复溶,待超声完全溶解后, $4 \text{ }^{\circ}\text{C}$ 、12 000 $\text{r}\cdot\text{min}^{-1}$ 离心 15 min(离心半径 7 cm),取上清液,装入 2 mL 样品瓶,标记后放入 $-20 \text{ }^{\circ}\text{C}$ 冰箱备用。

3.4 对照品的制备

精密称取 11 种对照品,按浓度要求用甲醇溶解,定容至 1~10 mL 不同体积,制成对照品储备液,备用。分别吸取各对照品储备液,混合定容至 10 mL

制成混标溶液,再采用逐级稀释法配制得一定浓度梯度的甲醇混标溶液。其中羟基红花黄色素 A、川芎嗪、苦杏仁苷、芍药苷、香兰素、阿魏酸、洋川芎内酯 I、黄芪甲苷、芒柄花黄素、丁烯基苯酞、藜芦内酯的溶液浓度分别为 $1.72\sim 22\ 000$ 、 $1.25\sim 16\ 000$ 、 $0.37\sim 4\ 700$ 、 $1.48\sim 19\ 000$ 、 $3.13\sim 40\ 000$ 、 $1.09\sim 14\ 000$ 、 $0.78\sim 10\ 000$ 、 $0.52\sim 6\ 700$ 、 $0.55\sim 7\ 000$ 、 $1.41\sim 18\ 000$ 、 $3.36\sim 43\ 000 \text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。经 $4 \text{ }^{\circ}\text{C}$ 、12 000 $\text{r}\cdot\text{min}^{-1}$ 离心 15 min 后,放入 $4 \text{ }^{\circ}\text{C}$ 冰箱备用。

3.5 含量测定分析方法的建立

3.5.1 LC-MS/MS 测定条件 色谱条件^[7]:采用 Waters ACQUITY UPLC[®]HSS T3(2.1 mm \times 100 mm,1.8 μm) 色谱柱进行测定。柱温 $25 \text{ }^{\circ}\text{C}$,流速 $0.3 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$,进样量 3 μL ,以 0.1% 甲酸水溶液(A)-乙腈(B)为流动相,梯度洗脱:0 min(97%A:3%B) \rightarrow 15.00 min(0%A:100%B) \rightarrow 20.00 min(0%A:100%B) \rightarrow 20.10 min(97%A:3%B) \rightarrow 25.00 min(97%A:3%B)。

质谱检测:采用 ESI 离子源,用 MRM 多反应检测模式进行测定,条件为高纯氮气为雾化气和辅助气,氦气为碰撞气,离子源温度为 $400 \text{ }^{\circ}\text{C}$,离子传输管温度 $250 \text{ }^{\circ}\text{C}$,接口温度 $300 \text{ }^{\circ}\text{C}$,干燥气流速 $10 \text{ L}\cdot\text{min}^{-1}$,加热气流速 $10 \text{ L}\cdot\text{min}^{-1}$,雾化气流速 $3 \text{ L}\cdot\text{min}^{-1}$ 。各成分的离子对、保留时间及色谱图见表 1、图 1。

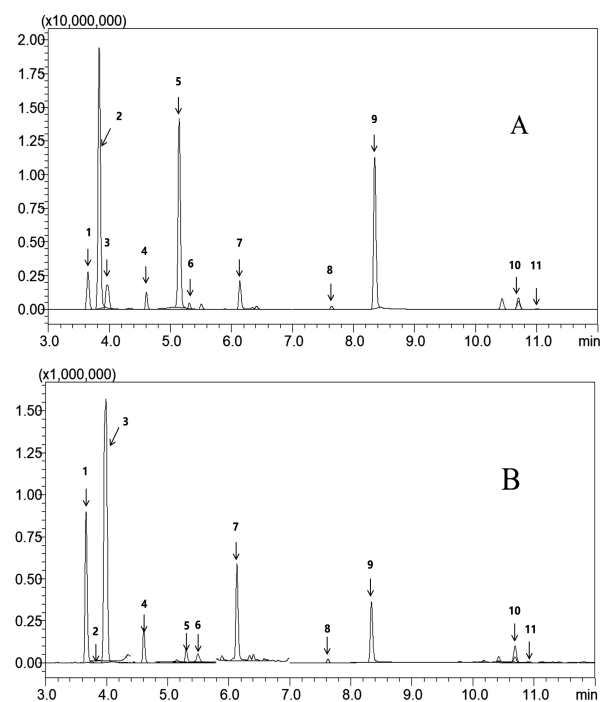


图 1 血浆样品中 11 种成分总离子流色谱图

注:A.对照品;B.补阳还五汤给药后血样;1.羟基红花黄色素 A;2.川芎嗪;3.苦杏仁苷;4.芍药苷;5.香兰素;6.阿魏酸;7.洋川芎内酯 I;8.黄芪甲苷;9.芒柄花黄素;10.丁烯基苯酞;11.藜芦内酯。

表 1 对照品的保留、获取时间及离子对

名称	离子对/(m/z)	保留时间/min	碰撞能/eV	Q1 电压/V	Q2 电压/V	获取时间段/min	极性
羟基红花黄色素 A	635.20 → 617.10	3.659	-17	-40	-30	2.8~3.8	negative
川芎嗪	137.10 → 55.05	3.894	-26	-30	-24	3.72~4.4	negative
苦杏仁苷	502.30 → 456.10	3.985	14	20	22	3.72~4.4	positive
芍药苷	525.30 → 449.20	4.611	14	20	30	4.2~4.9	positive
香兰素	153.10 → 65.00	5.138	-30	-30	-30	4.8~5.8	negative
阿魏酸	195.10 → 89.05	5.302	-30	-10	-15	4.8~5.8	negative
洋川芎内酯 I	225.20 → 207.10	6.171	-10	-30	-21	5.8~7	negative
黄芪甲苷	807.50 → 627.25	7.728	-50	-40	-30	7.0~8.1	negative
芒柄花黄素	267.20 → 252.05	8.373	22	10	26	8.0~10.0	positive
丁烯基苯酞	189.15 → 128.10	10.723	-23	-30	-12	10.0~12.0	negative
藜本内酯	191.20 → 91.05	11.026	-26	-30	-16	10.0~12.0	negative

表 2 补阳还五汤 11 种入血成分的量-时浓度($\bar{x} \pm s, n=3$)

时间/ min	药物浓度/(ng·mL ⁻¹)										
	羟基红花 黄色素 A	川芎嗪	苦杏仁苷	芍药苷	香兰素	阿魏酸	洋川芎内酯 I	黄芪甲苷	芒柄花黄素	丁烯基苯酞	藜本内酯
0.08	25.62±0.77	0.05±0.002	3.33±0.14	0.66±0.05	0.88±0.003	4.15±0.08	4.05±0.03	1.25±0.08	0.51±0.01	3.09±0.22	8.57±0.63
0.17	37.52±0.31	0.06±0.001	19.75±0.44	1.60±0.06	0.97±0.003	4.98±0.17	6.10±0.14	1.53±0.02	1.38±0.03	3.25±0.06	11.43±2.66
0.25	47.54±0.29	0.06±0.001	23.64±0.10	2.73±0.04	1.35±0.002	6.25±0.23	8.23±0.11	1.65±0.02	2.19±0.08	3.61±0.08	13.13±0.90
0.33	54.16±0.24	0.07±0.001	29.13±0.43	4.04±0.37	1.42±0.007	7.74±0.25	11.85±0.15	1.84±0.03	2.95±0.10	4.20±0.12	16.14±0.67
0.42	62.87±0.59	0.07±0.002	36.95±0.51	4.70±0.04	1.54±0.022	12.38±0.26	15.09±0.76	2.05±0.02	4.01±0.17	5.49±0.06	18.08±0.48
0.50	74.66±1.87	0.08±0.001	39.56±0.51	5.70±0.04	1.22±0.004	11.10±0.17	17.48±1.22	2.19±0.02	4.65±0.14	6.30±0.01	19.40±1.47
0.58	89.38±5.73	0.08±0.001	44.72±0.76	8.80±0.07	1.14±0.041	8.96±0.04	24.90±0.39	2.25±0.02	4.00±0.06	9.12±0.06	20.76±1.08
0.67	96.44±7.17	0.09±0.003	46.07±7.78	9.90±0.12	0.87±0.010	6.83±0.13	25.45±0.18	2.38±0.01	2.91±0.05	12.00±3.83	22.76±0.43
0.83	87.27±1.02	0.12±0.006	25.99±0.59	10.18±0.15	0.66±0.007	4.90±0.22	21.51±3.93	2.53±0.05	1.69±0.01	11.18±0.18	20.86±1.14
1	77.82±0.10	0.11±0.003	11.89±0.59	8.68±0.32	0.53±0.005	1.54±0.13	11.66±0.82	2.68±0.12	0.51±0.21	8.60±0.16	17.30±0.88
2	28.38±0.47	0.06±0.009	3.11±0.31	3.68±0.07	0.48±0.004	1.25±0.08	3.37±1.00	1.87±0.02	0.20±0.01	5.07±0.16	8.76±0.96
3	15.42±0.37	0.06±0.001	2.84±0.15	1.51±0.12	0.47±0.001	0.68±0.07	3.30±0.17	1.46±0.03	0.23±0.01	2.84±0.19	6.30±0.07
4	15.04±0.46	0.06±0.003	2.08±0.14	0.72±0.02	0.48±0.006	0.47±0.12	2.48±0.12	1.06±0.02	0.20±0.02	2.51±0.10	2.88±0.60
5	10.45±0.28	0.06±0.003	1.78±0.02	0.68±0.03	0.43±0.001	0.37±0.10	2.31±0.16	0.87±0.05	0.17±0.01	2.83±0.07	1.95±0.16
6	8.21±0.32	0.06±0.015	1.67±0.05	0.63±0.06	0.44±0.000 3	0.52±0.10	1.31±0.16	0.91±0.05	0.18±0.003	2.03±0.03	1.25±0.47
8	6.75±0.19	0.06±0.004	1.32±0.01	0.91±0.12	0.46±0.004	0.97±0.13	0.98±0.17	1.01±0.02	0.06±0.003	2.62±0.04	1.16±0.23
10	5.78±0.45	0.05±0.005	2.05±0.06	0.24±0.18	0.43±0.000 3	0.63±0.01	0.48±0.20	0.96±0.02	0.09±0.004	2.23±0.24	0.98±0.31
色谱保留 时间/min	3.66	3.89	3.99	4.61	5.14	5.302	6.17	7.73	8.37	10.72	11.03

3.5.2 方法学考察 线性范围考察:取空白血浆 300 μL ,分别加入 300 μL 对照品的甲醇混标溶液,涡旋 3 min后,13 000 $\text{r}\cdot\text{min}^{-1}$ 离心 5 min(离心半径 7 cm),取 300 μL 上清液,常温下氮气流吹干,150 μL 甲醇复溶,待超声完全溶解后,在 4 $^{\circ}\text{C}$ 、13 000 $\text{r}\cdot\text{min}^{-1}$ 的条件下离心 15 min(离心半径 7 cm)后取上清液,装入进样小瓶,-20 $^{\circ}\text{C}$ 冰箱保存或进样测定。以峰面积对浓度进行线性回归,得到羟基红花黄色素 A、川芎嗪、苦杏仁苷、芍药苷、香兰素、阿魏酸、洋川芎内酯

I、黄芪甲苷、芒柄花黄素、丁烯基苯酞、藜本内酯分别在 1.72~22 000、0.063~16 000、0.37~4 700、0.74~19 000、0.31~40 000、0.55~14 000、0.78~10 000、0.52~6 700、0.06~7 000、1.41~18 000、1.68~43 000 $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ 内呈线性关系,相关系数 r 分别为 0.999 4、0.997 7、0.999 7、0.999 0、0.998 2、0.999 6、0.999 3、0.996 5、0.998 7、0.999 6、0.998 5。结果显示,羟基红花黄色素 A 等 11 个成分所测浓度范围内,线性关系良好。

精密性、稳定性、回收率考察:取“3.4”下制备的低、中、高 3 个不同梯度的混标样品液和大鼠空白血

浆,按方法学考察要求制样,在上述色谱条件下进行测定,结果表明仪器精密度、操作的稳定性和准确度符合定量分析要求。

4 结果与分析

4.1 单个成分的药动学参数与统计矩参数

11种成分的药物动力学量-时浓度见表2,其散点图见图2。运用残数法计算得到各入血成分的药物动力学初始值,再利用SPSS 25.0进行非线性拟合得到药物动力学参数,并进行拟合度(r^2)的 F 检验确定隔室模型,同时采用MaS Stadio软件进行

验证。得到的洋川芎内酯等11种成分药物动力学曲线符合口服一室模型($P<0.01$)。详见表3。

4.2 多成分的药物动力学总量统计矩参数

按式(1)~式(10)公式计算得到各成分的药物动力学参数,见表3;各成分药物动力学的统计矩参数见表4;总量统计矩相似度见表5。

4.3 谱动学的总量统计矩参数

对各时间点的血样进行指纹图谱测定,获得指纹图谱总量统计矩参数,列于表6。按式(11)~式(22)的谱动学梯形法和拟合曲线法的总量统计矩公式计算得到各取样时间点11种成分谱动学的总量零阶

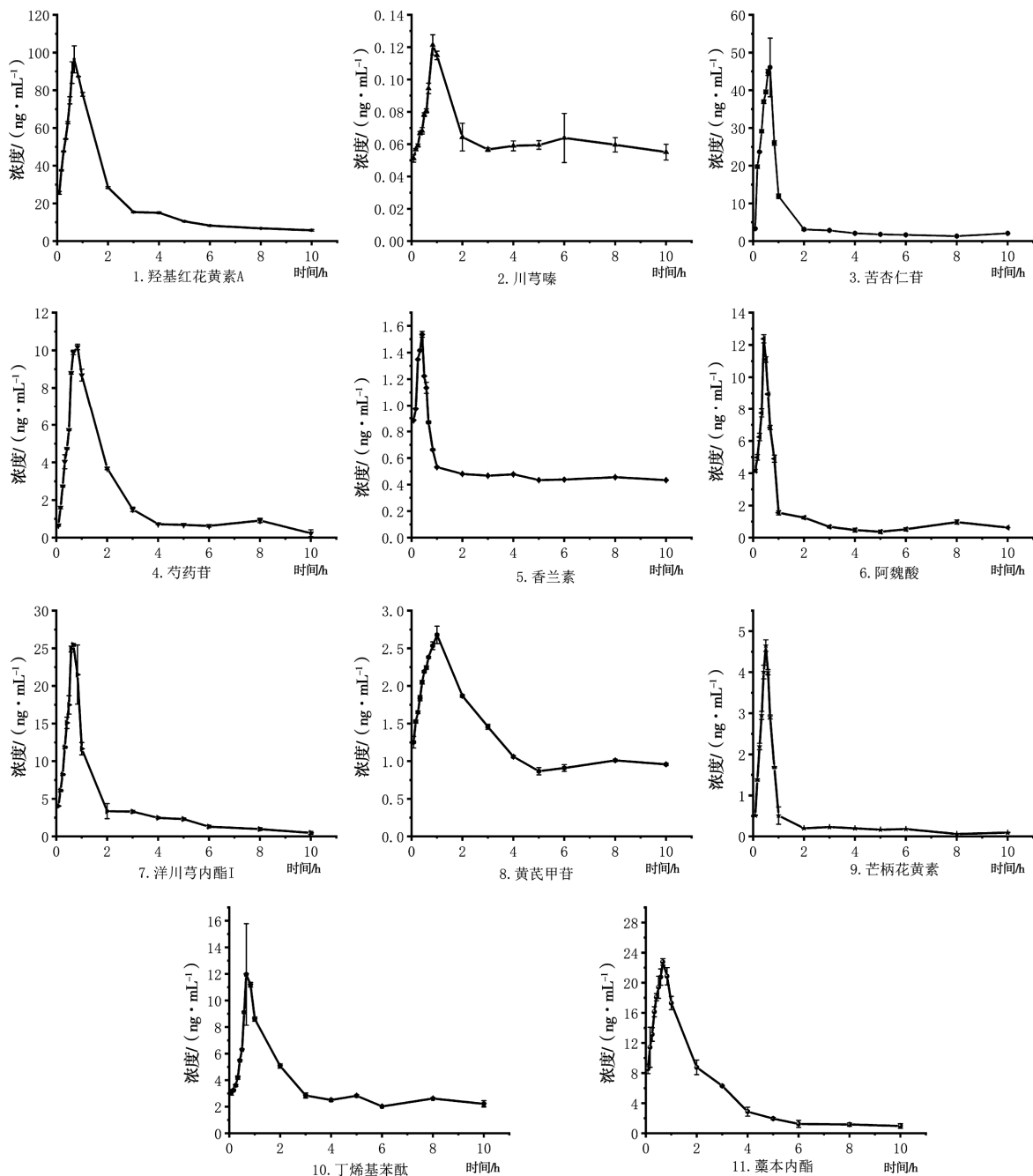


图2 补阳还五汤中11种入血成分的药-时曲线

表 3 补阳还五汤 11 种入血成分药物动力学参数 ($\bar{x} \pm s, n=3$)

参数	羟基红花黄色素 A	川芎嗪	苦杏仁苷	芍药苷	香兰素	阿魏酸	洋川芎内酯 I	黄芪甲苷	芒柄花黄素	丁烯基苯酞	藜本内酯
K_a/h^{-1}	4.12±0.50	3.71±0.62	4.29±0.69	2.85±0.58	16.63±0.24	12.53±0.52	3.87±0.63	3.94±1.04	8.57±0.97	1.98±0.04	2.84±0.13
K/h^{-1}	0.51±0.03	0.11±0.01	1.05±0.13	0.52±0.093	0.23±0.003	0.74±0.03	0.63±0.051	0.19±0.02	0.80±0.08	0.46±0.05	0.69±0.08
$T_{1/2}(ka)/h$	0.17±0.02	0.19±0.03	0.16±0.03	0.25±0.06	0.042±0.0006	0.06±0.002	0.18±0.03	0.18±0.04	0.08±0.01	0.35±0.007	0.24±0.01
$T_{1/2}(K)/h$	1.38±0.09	6.42±0.64	0.67±0.08	1.35±0.22	3.04±0.04	0.94±0.03	1.11±0.09	3.62±0.50	0.87±0.09	1.52±0.16	1.01±0.12
$AUC/$ ($ng \cdot h \cdot mL^{-1}$)	203.70±5.38	0.97±0.06	52.46±1.82	20.76±0.86	5.26±0.04	13.39±0.16	40.05±1.3	14.65±0.84	4.8±0.26	30.20±0.69	46.56±1.53
t_{max}/h	0.58±0.03	0.99±0.09	0.44±0.03	0.74±0.05	0.26±0.002	0.24±0.005	0.57±0.04	0.82±0.11	0.31±0.01	0.96±0.034	0.66±0.02
$C_{max}/(ng \cdot mL^{-1})$	76.46±1.28	0.09±0.002	34.48±1.17	7.30±0.22	1.13±0.007	8.29±0.11	17.53±0.96	2.40±0.09	3.01±0.03	8.90±0.49	20.30±0.83
$C_0/(ng \cdot mL^{-1})$	102.8±4.84	0.11±0.005	54.83±6.27	10.83±1.45	1.20±0.01	9.90±0.22	25.06±2.62	2.83±0.22	3.86±0.19	13.85±1.18	32.04±2.70
$V(mL)$	99.00±4.77	223.10±13.36	132.40±14.30	129.70±16.13	585.60±4.46	161.40±3.59	150.2±16.7	280.1±22.4	369.9±312.6	204.6±18.2	163.9±14.0
$CL/(mL \cdot h^{-1})$	49.88±1.35	2 060.00±93.52	137.40±4.72	66.94±2.82	133.60±0.87	119.30±1.43	93.32±3.08	53.98±3.00	279.2±234.1	93.44±2.14	112.30±3.70
X_n/ng	10 160	216.0	7 202	1 388	703	1 597	3 735	789	2 062	2 821	5 226
模型拟合度	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
F 检验(P)											

表 4 补阳还五汤 11 种入血成分药物动力学的总量统计矩参数 ($\bar{x} \pm s, n=3$)

成分	$AUC_0/(ng \cdot h \cdot mL^{-1})$	MRT_T/h	VRT_T/h^2	$CL_T/(mL \cdot h^{-1})$	V_T/mL
羟基红花黄色素 A	203.70±5.38	2.23±0.11	4.02±0.53	49.88±1.35	99.00±4.77
川芎嗪	0.97±0.06	9.54±0.89	86.50±17.07	223.10±13.36	2 060.10±93.52
苦杏仁苷	52.46±1.82	1.20±0.068	0.10±0.18	137.4±4.72	132.40±14.30
芍药苷	20.76±0.86	2.31±0.23	3.99±1.10	66.94±2.82	129.70±16.13
香兰素	5.26±0.04	4.45±0.06	19.23±0.53	133.60±0.87	585.60±4.46
阿魏酸	13.39±0.16	1.43±0.04	1.84±0.13	119.30±1.43	161.40±3.59
洋川芎内酯 I	40.05±1.33	1.87±0.10	2.67±0.43	93.32±3.08	150.20±16.70
黄芪甲苷	14.65±0.84	5.48±0.67	27.64±7.85	53.98±3.00	280.10±22.40
芒柄花黄素	4.84±0.26	1.38±0.11	1.61±0.30	279.20±234.1	369.90±312.60
丁烯基苯酞	30.20±0.69	2.70±0.23	5.10±1.05	93.44±2.14	204.60±18.20
藜本内酯	46.56±1.53	1.82±0.16	2.28±0.50	112.30±3.70	163.90±14.00
总量统计矩	432.90±7.54	2.19±0.10	5.26±0.77	82.95±1.46	139.90±8.09
平均	39.35	3.05	14.17	227.3	290.9
RSD/%	145.50	82.33	179.7	62.40	202.9

表 5 补阳还五汤 11 种入血成分药物动力学的总量统计矩相似度

	羟基红花黄色素 A	川芎嗪	苦杏仁苷	芍药苷	香兰素	阿魏酸	洋川芎内酯 I	黄芪甲苷	芒柄花黄素	丁烯基苯酞	藜本内酯	总量
洋川芎内酯 I	1	0.291	0.605	0.985	0.576	0.750	0.879	0.486	0.717	0.900	0.841	0.935
藜本内酯	0.291	1	0.152	0.292	0.577	0.201	0.241	0.672	0.189	0.329	0.226	0.322
芒柄花黄素	0.605	0.152	1	0.596	0.313	0.838	0.709	0.259	0.873	0.523	0.739	0.575
芍药苷	0.985	0.292	0.596	1	0.579	0.739	0.870	0.488	0.707	0.910	0.834	0.930
香兰素	0.576	0.577	0.313	0.579	1	0.405	0.486	0.884	0.383	0.645	0.458	0.622
阿魏酸	0.750	0.201	0.838	0.739	0.405	1	0.861	0.338	0.964	0.658	0.886	0.715
羟基红花黄色素 A	0.879	0.241	0.709	0.870	0.486	0.861	1	0.407	0.828	0.783	0.961	0.828
丁烯基苯酞	0.486	0.672	0.259	0.488	0.884	0.338	0.407	1	0.319	0.548	0.382	0.529
黄芪甲苷	0.717	0.189	0.873	0.707	0.383	0.964	0.828	0.319	1	0.627	0.856	0.683
苦杏仁苷	0.900	0.329	0.523	0.910	0.645	0.658	0.783	0.548	0.627	1	0.748	0.910
川芎嗪	0.841	0.226	0.739	0.834	0.458	0.886	0.961	0.382	0.856	0.748	1	0.791
总量	0.935	0.322	0.575	0.930	0.622	0.715	0.828	0.529	0.683	0.910	0.791	1
平均	0.747	0.374	0.599	0.744	0.577	0.696	0.738	0.526	0.679	0.715	0.727	0.737

表6 补阳还五汤11种入血成分指纹图谱总量统计
矩参数($\bar{x} \pm s, n=3$)

取样时间/min	AUC _T /(ng·h·mL ⁻¹)	MCRT _T /min	VCRT _T /min ²
0.08	52.16±0.92	5.82±0.08	8.59±0.23
0.17	88.55±2.88	5.38±0.16	7.11±0.71
0.25	110.4±0.76	5.31±0.05	6.74±0.21
0.33	133.5±0.55	5.37±0.03	6.73±0.13
0.42	163.2±2.11	5.35±0.01	6.44±0.07
0.50	182.4±2.82	5.31±0.06	6.38±0.18
0.58	214.1±4.62	5.28±0.07	6.26±0.23
0.67	225.7±5.56	5.33±0.09	6.65±0.32
0.83	186.9±3.75	5.44±0.04	7.18±0.16
1	141.3±1.23	5.40±0.02	7.66±0.17
2	56.23±0.74	5.88±0.08	9.19±0.49
3	35.09±0.75	6.11±0.01	9.34±0.04
4	27.97±0.37	5.56±0.13	7.88±0.45
5	21.89±0.53	5.80±0.04	8.30±0.16
6	17.21±0.33	5.64±0.17	7.66±0.62
8	16.29±0.31	5.96±0.07	8.36±0.11
10	13.91±0.51	5.89±0.09	8.54±0.24
总量	490.5±58.15	5.42±0.03	7.04±0.12
平均	99.22	5.58	7.59
RSD/%	76.08	4.92	13.19

矩、一阶矩、二阶矩等参数,见表7;其总量统计矩相似度列于表8。

5 讨论

本文基于总量统计矩原理,详细阐明了中药复方药物动力学与谱动学数学模型的建立方法。基本思路是先对传统的药物动力学曲线进行转换,获得单个成分的统计矩参数,再利用统计矩的加合性质进行单个成分叠加构成总量统计矩参数,其他的泰勒(Taylor)转换和傅利叶(Fourier)转换获得的级数虽具有叠加性,但各级数项参数没有统计矩参数的生物学意义明确;同时统计矩法还具有偶联性和统计性,能与指纹图谱测定技术构成谱动学理论体系,因此总量统计矩法在进行中药药物动力学研究最宜的方法^[4-6]。运用总量统计矩的统计性、加合性和偶联性获得了式(1-1)至式(22)的中药复方药物动力学与谱动学的数学模型与参数体系,奠定了中药复方量-时关系测算的理论与方法学测算体系。

采用该理论体系和实验方法,通过对11种补阳还五汤入血成分的药物动力学及总量统计矩、谱动学的总量统计矩参数测算,详细研究了补阳还五汤11种入血成分的药物动力学参数。由药时曲线可以看到,大多数成分均在0.5~1 h达到最高浓度,6 h后成分浓度降至很低的水平。经非线性拟合法和MaS

表7 补阳还五汤11种入血成分的谱动学总量统计矩参数($\bar{x} \pm s, n=3$)

取样时间	梯形法			拟合曲线法		
	VUC _T /(ng·h·min·mL ⁻¹)	MCRT _T /min	VCRT _T /min ²	VUC _T /(ng·h·min·mL ⁻¹)	MCRT _T /min	VCRT _T /min ²
0.08	2.17±0.038	5.82±0.08	8.59±0.23	3.23±0.12	5.82±0.07	5.56±0.28
0.17	8.04±0.20	5.62±0.08	7.97±0.30	11.23±0.32	5.20±0.07	5.76±0.26
0.25	16.33±0.35	5.48±0.08	7.45±0.35	22.22±0.49	5.22±0.06	5.94±0.25
0.33	26.49±0.38	5.43±0.05	7.18±0.23	35.06±0.57	5.24±0.06	6.08±0.23
0.42	38.85±0.39	5.40±0.03	6.99±0.16	48.96±0.57	5.26±0.05	6.21±0.21
0.50	53.25±0.47	5.38±0.03	6.83±0.15	63.41±0.51	5.27±0.05	6.33±0.19
0.58	69.77±0.39	5.36±0.04	6.71±0.16	78.03±0.47	5.29±0.05	6.43±0.18
0.67	88.09±0.52	5.35±0.04	6.66±0.16	92.58±0.54	5.31±0.04	6.52±0.16
0.83	122.5±1.29	5.36±0.04	6.73±0.15	120.8±1.00	5.34±0.04	6.68±0.14
1	149.8±1.61	5.37±0.04	6.85±0.14	147.4±1.58	5.36±0.03	6.80±0.11
2	248.6±1.63	5.47±0.01	7.37±0.04	266.3±3.15	5.45±0.02	7.22±0.05
3	294.3±1.94	5.52±0.01	7.70±0.03	333.6±2.05	5.48±0.02	7.36±0.02
4	325.8±2.35	5.55±0.01	7.81±0.04	372.2±1.42	5.50±0.02	7.42±0.002
5	350.7±2.13	5.56±0.02	7.83±0.05	394.8±2.66	5.50±0.01	7.45±0.01
6	370.3±1.95	5.57±0.02	7.85±0.03	408.4±3.96	5.51±0.01	7.44±0.01
8	403.8±2.44	5.96±0.02	7.87±0.02	421.9±5.71	5.51±0.01	7.44±0.02
10	434.0±2.90	5.61±0.02	7.91±0.03	427.4±6.59	5.51±0.01	7.43±0.02
总量	457.5±2.18	5.63±0.02	7.95±0.03	432.9±7.54	5.52±0.01	7.41±0.02
平均	192.2	5.50	7.46	204.5	5.37	6.75
RSD/%	86.09	2.30	7.59	83.72	2.35	9.84

表 8 补阳还五汤 11 种入血成分谱动学的总量统计矩相似度

时间/ min	总量统计矩相似度(S)																	总量
	0.08	0.17	0.25	0.33	0.42	0.50	0.58	0.67	0.83	1	2	3	4	5	6	8	10	
0.08	1	0.968	0.944	0.933	0.927	0.921	0.916	0.914	0.916	0.920	0.938	0.953	0.959	0.960	0.961	0.964	0.967	0.969
0.17	0.968	1	0.976	0.965	0.958	0.952	0.947	0.944	0.947	0.951	0.970	0.985	0.990	0.991	0.993	0.995	0.998	0.999
0.25	0.944	0.976	1	0.989	0.982	0.976	0.971	0.968	0.971	0.975	0.994	0.991	0.985	0.984	0.983	0.980	0.977	0.975
0.33	0.933	0.965	0.989	1	0.993	0.987	0.982	0.979	0.982	0.986	0.994	0.979	0.974	0.973	0.972	0.969	0.966	0.964
0.42	0.927	0.958	0.982	0.993	1	0.994	0.989	0.986	0.989	0.993	0.986	0.972	0.967	0.966	0.965	0.963	0.959	0.957
0.50	0.921	0.952	0.976	0.987	0.994	1	0.995	0.992	0.995	0.998	0.981	0.966	0.961	0.960	0.959	0.957	0.954	0.952
0.58	0.916	0.947	0.971	0.982	0.989	0.995	1	0.998	0.999	0.995	0.975	0.961	0.956	0.955	0.954	0.951	0.948	0.946
0.67	0.914	0.944	0.968	0.979	0.986	0.992	0.998	1	0.997	0.993	0.973	0.959	0.953	0.952	0.951	0.949	0.946	0.944
0.83	0.916	0.947	0.971	0.982	0.989	0.995	0.999	0.997	1	0.995	0.976	0.961	0.956	0.955	0.954	0.951	0.948	0.946
1	0.920	0.951	0.975	0.986	0.993	0.998	0.995	0.993	0.995	1	0.980	0.966	0.960	0.959	0.958	0.956	0.953	0.951
2	0.938	0.970	0.994	0.994	0.986	0.981	0.975	0.973	0.976	0.980	1	0.985	0.979	0.978	0.977	0.974	0.971	0.969
3	0.953	0.985	0.991	0.979	0.972	0.966	0.961	0.959	0.961	0.966	0.985	1	0.994	0.993	0.992	0.989	0.986	0.984
4	0.959	0.990	0.985	0.974	0.967	0.961	0.956	0.953	0.956	0.960	0.979	0.994	1	0.999	0.997	0.995	0.991	0.989
5	0.960	0.991	0.984	0.973	0.966	0.960	0.955	0.952	0.955	0.959	0.978	0.993	0.999	1	0.999	0.996	0.993	0.990
6	0.961	0.993	0.983	0.972	0.965	0.959	0.954	0.951	0.954	0.958	0.977	0.992	0.997	0.999	1	0.997	0.994	0.992
8	0.964	0.995	0.980	0.969	0.963	0.957	0.951	0.949	0.951	0.956	0.974	0.989	0.995	0.996	0.997	1	0.997	0.994
10	0.967	0.998	0.977	0.966	0.959	0.954	0.948	0.946	0.948	0.953	0.971	0.986	0.991	0.993	0.994	0.997	1	0.998
整体	0.969	0.999	0.975	0.964	0.957	0.952	0.946	0.944	0.946	0.951	0.969	0.984	0.989	0.990	0.992	0.994	0.998	1
均值	0.946	0.974	0.979	0.977	0.975	0.972	0.969	0.967	0.969	0.972	0.978	0.979	0.978	0.978	0.978	0.977	0.975	0.973

Studio 专业软件验算获得 11 种成分的药物动力学参数,均为口服一室线性模型($P<0.01$)。11 种入血成分的吸收速率常数 K_a 为 $1.978\sim 16.635\text{ h}^{-1}$,其中香兰素吸收最快,丁烯基苯酞最慢;消除速率常数 K 为 $0.108\text{ h}^{-1}\sim 1.046\text{ h}^{-1}$,其中苦杏仁苷消除最快,川芎嗪最慢。

经统计矩相似度计算,可以发现,羟基红花黄色素 A、苦杏仁苷、芍药苷、阿魏酸、洋川芎内酯 I、芒柄花黄素、丁烯基苯酞、藁本内酯等成分间的药物动力学总量统计矩相似度较高,说明这些成分的谱动力学行为相似,而川芎嗪、香兰素、黄芪甲苷的药物动力学总量统计矩相似度较低,说明这 4 种成分的代谢途径不同,代谢时间不同。

11 种成分整体代谢的总量零阶矩为 $432.9\text{ ng}\cdot\text{h}\cdot\text{mL}^{-1}$,总量一阶矩为 2.185 h ,总量二阶矩为 5.259 h^2 ,说明其 95%的时间区间为 $[0,6.680]\text{ h}$ 。11 种成分的谱动学的梯形法总量统计矩的零阶矩为 $457.5\text{ ng}\cdot\text{h}\cdot\text{min}\cdot\text{mL}^{-1}$,总量一阶矩为 5.625 min ,总量二阶矩为 7.949 min^2 ,说明其 95%的时间区间为 $[0.098\text{ min},11.15]\text{ min}$ 。各取样点的总量零、一、二阶矩的 RSD 分别为 86.09% 、 2.299% 、 7.587% 。梯形法与拟合曲线法进行比较,其 VUC_T 的, $MCRT_T$ 的, $VCRT_T$ 的均 $\chi_{0.05(17)}^2$ 小于 27.50,

说明两法获得的谱动力学总量统计矩参数相近。同时总量统计矩相似度都在 0.875 以上,说明成分代谢时段的含量变化较大,而保留时间和各成分的构成比例变化不大,这体现了以自然指数代谢的动力学特征,也就是各成分的代谢是线性动力学行为,代谢速度与自身浓度呈相关性,整体比例基本保持稳态。

因此,在中药复方药物动力学的基础^[13-16]进一步引入指纹图谱总量统计矩分析,可构成完整的谱动学的量-时分析理论体系,能全面表征其代谢的量变规律,同时还能由各时段的谱动力学总量统计矩参数分析发现其成分的构成变化规律,这为中药的有效性与安全性提供很有用的研究工具^[17-18]。

若本文进一步结合成分结构拓扑指数研究^[19-20],还可揭示中药复方药代谢动力学过程的成分“印迹模板”的竞争作用关系^[21-22],可从分子结构层面解析中药复方的作用机制,为中药临床合理运用与新药研究提供理论与实验基础。

参考文献

- [1] 贺琪珺,肖美凤,贺鹏,等. 中药谱动力学与谱效动力学关联性研究现状及其关键问题解决的对策探讨[J]. 中草药, 2023, 54(12):

- 4061-4068.
- [2] LI Y Z, WANG Y L, TAI W, et al. Challenges and solutions of pharmacokinetics for efficacy and safety of traditional Chinese medicine[J]. *Current Drug Metabolism*, 2015, 16(9): 765-776.
- [3] 李川, 杨军令, 程晨, 等. 中药新药的药代研究[J]. *中国药物评价*, 2023, 40(6): 457-469.
- [4] 贺福元, 邓凯文, 邹欢, 等. 中药复方谱动力学与谱效动力学差异性的研究[J]. *中国中药杂志*, 2011, 36(2): 136-141.
- [5] HAIYING L I, MEIFENG X I A O, XUE P A N, et al. Comparative polypharmacokinetics of nine anti-inflammatory components of Jinyinhua (*Lonicerae Japonicae Flos*) and Shanyinhua (*Lonicerae flos*) in mice with p-xylene-induced ear edema[J]. *Digital Chinese Medicine*, 2023, 6(1): 73-85.
- [6] 贺福元. 中药复方药物动力学数学模型的建立及对补阳还五汤的研究[D]. 成都: 成都中医药大学, 2006: 6.
- [7] 周燕子. 补阳还五汤 11 种有效成分的构-效-动关系的研究[D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2022: 6-31.
- [8] 樊启猛, 杨岩涛, 肖美凤, 等. 基于分子对接技术的补阳还五汤成分与缺血性脑卒中靶点的相互作用研究[J]. *中草药*, 2019, 50(17): 4200-4208.
- [9] 贺福元, 邓凯文, 刘文龙, 等. 中药复方药物动力学总量统计矩法的实验验证研究[J]. *中国中药杂志*, 2013, 38(2): 253-262.
- [10] 孙进峰, 朱海青, 张立超. 中药治疗缺血性脑卒中质量标志物研究进展[J]. *中医药导报*, 2023, 29(11): 118-122, 131.
- [11] 李青倩. 超高效液相色谱串联质谱法中药多种成分在大鼠血浆的药代动力学的研究[D]. 南宁: 广西大学, 2018: 5.
- [12] 王守丽, 黄凤杰, 郑晓皎, 等. 代谢组学技术在多组分中药药代动力学中的应用[J]. *世界科学技术-中医药现代化*, 2016, 18(11): 2007-2012.
- [13] SHI P Y, LIN X H, YAO H. A comprehensive review of recent studies on pharmacokinetics of traditional Chinese medicines (2014-2017) and perspectives[J]. *Drug Metabolism Reviews*, 2018, 50(2): 161-192.
- [14] 曹璐靖, 詹淑玉, 姬翔宇, 等. 近五年中药提取物多成分药代动力学研究进展[J]. *中国中药杂志*, 2021, 46(13): 3270-3287.
- [15] 刘远荣, 詹淑玉, 郑博鸿, 等. 近十年中药注射剂药代动力学研究进展[J]. *中国中药杂志*, 2021, 46(7): 1752-1762.
- [16] 柴士伟. 中药药代动力学参数拟合的研究进展[J]. *天津药学*, 2018, 30(2): 61-65.
- [17] 蒋冰, 王妙华, 谌爱华, 等. 针刺心经神门与少海对补阳还五汤谱动力学研究[J]. *湖南中医药大学学报*, 2020, 40(6): 732-738.
- [18] 肖美凤, 段晓鹏, 邓凯文, 等. 动态中药成分群的谱动力学数学模型创立及对补阳还五汤验证研究[J]. *中国中药杂志*, 2019, 44(3): 574-581.
- [19] 肖美凤, 张雨恬, 杨岩涛, 等. 基于鱼腥草挥发性成分动态性的中药制剂“印迹模板”一致性分析[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2019, 25(14): 150-155.
- [20] 李文姣, 肖美凤, 李海英, 等. 中药超分子“印迹模板”作用对成分簇动态性与稳态性变化规律的理论研究[J]. *中草药*, 2023, 54(8): 2659-2667.
- [21] ZHANG Y T, XIAO M F, LIAO Q, et al. Application of TQSM polypharmacokinetics and its similarity approach to ascertain Q-marker by analyses of transitivity in vivo of five candidates in Buyanghuanwu injection[J]. *Phytomedicine: International Journal of Phytotherapy and Phytopharmacology*, 2018, 45: 18-25.
- [22] 俞建东, 陈芝, 唐超园, 等. 银杏酮酯缓释微丸多成分体内吸收动力学与体外释药动力学的相关性研究[J]. *中草药*, 2017, 48(14): 2850-2856.

(本文编辑 苏维)