

# 香芍散结口服液3种入血成分在乳腺增生症模型大鼠体内的药动学研究<sup>Δ</sup>

张宇<sup>1,2\*</sup>, 李家明<sup>2</sup>, 彭丹<sup>2</sup>, 傅若秋<sup>2</sup>, 明月<sup>2</sup>, 刘正碧<sup>3</sup>, 王晶晶<sup>2</sup>, 程诗奇<sup>2</sup>, 谢红军<sup>1</sup>, 刘耀<sup>1,2#</sup> (1. 西藏大学医学院, 拉萨 850011; 2. 陆军特色医学中心药剂科, 重庆 400042; 3. 陆军特色医学中心实验动物中心, 重庆 400042)

中图分类号 R969.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2025)06-0680-06  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2025.06.07



**摘要** 目的 探究香芍散结口服液3种入血成分(阿魏酸、芍药苷、迷迭香酸)在乳腺增生(HMG)模型大鼠体内的药动学特征。方法 选择雌性SD大鼠,按体重分为对照组和HMG组,每组6只。HMG组以雌激素+孕激素联合诱导构建HMG模型。造模后,两组大鼠均灌胃香芍散结口服液1.485 g/kg(以生药量计),每天1次,连续7 d。分别于首次给药前(0 h)以及末次给药后5、15、30 min和1、2、4、8、12、24 h采血,以氯唑沙宗为内标,采用超高效液相色谱-四极杆飞行时间质谱技术检测大鼠体内阿魏酸、芍药苷、迷迭香酸的血药浓度。运用Phoenix WinNonlin 8.1软件,以非房室模型计算其药动学参数[药时曲线下面积(AUC<sub>0-24 h</sub>、AUC<sub>0-∞</sub>)、平均滞留时间(MRT<sub>0-∞</sub>)、半衰期( $t_{1/2}$ )、达峰时间( $t_{max}$ )、峰浓度( $C_{max}$ )]。结果 与对照组比较,HMG组大鼠体内阿魏酸的AUC<sub>0-24 h</sub>、AUC<sub>0-∞</sub>、 $C_{max}$ 均显著升高( $P<0.05$ );芍药苷的AUC<sub>0-24 h</sub>、AUC<sub>0-∞</sub>、MRT<sub>0-∞</sub>、 $t_{1/2}$ 、 $C_{max}$ 虽有上升或延长趋势,但组间比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ );迷迭香酸的AUC<sub>0-24 h</sub>、MRT<sub>0-∞</sub>均显著升高或延长( $P<0.05$ )。结论 在HMG模型大鼠体内,香芍散结口服液中的阿魏酸、芍药苷、迷迭香酸的体内暴露量均有所增加,迷迭香酸的体内滞留时间明显延长。

**关键词** 香芍散结口服液;乳腺增生;阿魏酸;芍药苷;迷迭香酸;药动学;超高效液相色谱-四极杆飞行时间质谱

## Pharmacokinetic study of 3 blood-absorbed components of Xiangshao sanjie oral liquid in rats with hyperplasia of mammary gland

ZHANG Yu<sup>1,2</sup>, LI Jiaming<sup>2</sup>, PENG Dan<sup>2</sup>, FU Ruoci<sup>2</sup>, MING Yue<sup>2</sup>, LIU Zhengbi<sup>3</sup>, WANG Jingjing<sup>2</sup>, CHENG Shiqi<sup>2</sup>, XIE Hongjun<sup>1</sup>, LIU Yao<sup>1,2</sup> (1. School of Medicine, Tibet University, Lhasa 850011, China; 2. Dept. of Pharmacy, Army Medical Center of PLA, Chongqing 400042, China; 3. Laboratory Animal Center, Army Medical Center of PLA, Chongqing 400042, China)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE** To explore the pharmacokinetic characteristics of 3 blood-absorbed components of Xiangshao sanjie oral liquid in rats with hyperplasia of mammary gland (HMG). **METHODS** Female SD rats were divided into control group and HMG group according to body weight, with 6 rats in each group. The HMG group was given estrogen+progesterone to construct HMG model. After modeling, two groups were given 1.485 g/kg of Xiangshao sanjie oral liquid (calculated by crude drug) intragastrically, once a day, for 7 consecutive days. Blood samples were collected before the first administration (0 h), and at 5, 15, 30 minutes and 1, 2, 4, 8, 12, 24 hours after the last administration, respectively. Using chlorzoxazone as the internal standard, the plasma concentrations of ferulic acid, paeoniflorin and rosmarinic acid in rats were detected by UPLC-Q/TOF-MS. The pharmacokinetic parameters [area under the drug time curve (AUC<sub>0-24 h</sub>, AUC<sub>0-∞</sub>), mean residence time (MRT<sub>0-∞</sub>), half-life ( $t_{1/2}$ ), peak time ( $t_{max}$ ), peak concentration ( $C_{max}$ )] were calculated by the non-atrioventricular model using Phoenix WinNonlin 8.1 software. **RESULTS** Compared with the control group, the AUC<sub>0-24 h</sub>, AUC<sub>0-∞</sub> and  $C_{max}$  of ferulic acid in the HMG group were significantly increased ( $P<0.05$ ); the AUC<sub>0-24 h</sub>, AUC<sub>0-∞</sub>, MRT<sub>0-∞</sub>,  $t_{1/2}$  and  $C_{max}$  of paeoniflorin increased, but there was no significant difference between 2 groups ( $P>0.05$ ); the AUC<sub>0-24 h</sub> and MRT<sub>0-∞</sub> of rosmarinic acid were significantly increased or prolonged ( $P<0.05$ ). **CONCLUSIONS** In HMG model rats, the exposure of ferulic acid, paeoniflorin and rosmarinic acid in

Xiangshao sanjie oral liquid all increase, and the retention time of rosmarinic acid is significantly prolonged.

**KEYWORDS** Xiangshao sanjie oral liquid; hyperplasia of mammary gland; ferulic acid; paeoniflorin; rosmarinic acid; pharmacokinetics; UPLC-Q/TOF-MS

Δ 基金项目 重庆市科卫联合医学中医药科研项目 (No. 2023ZDXM032)

\* 第一作者 中药师, 硕士研究生。研究方向: 中药药动学。E-mail: zhangyu0501@tmmu.edu.cn

# 通信作者 副主任药师, 博士。研究方向: 中药药效物质基础与药动学。E-mail: liuyao@tmmu.edu.cn

乳腺增生(hyperplasia of mammary gland, HMG)是女性常见疾病之一,以乳房疼痛、肿胀为主要临床表现<sup>[1]</sup>。HMG占全部乳腺疾病的75%,发病率逐年升高且呈低龄化趋势<sup>[2]</sup>。研究表明,HMG作为乳腺癌的癌前病变之一,可使患者乳腺癌的发生风险增加1.4~2.5倍,严重威胁女性健康<sup>[3]</sup>。目前,HMG的临床治疗以激素类药物治疗为主,该类物质虽可有效改善患者症状,但不良反应发生率较高,加之HMG的复发率较高,激素类药物的反复使用使得患者的生活质量受到严重影响<sup>[4]</sup>。

中药具有疗效好、毒性低等特点,在慢性疑难病的治疗中具有明显优势<sup>[5]</sup>。香芍散结口服液(曾用名“乳宁口服液”)是陆军特色医学中心(以下简称“我院”)乳腺外科何双梧教授在长期诊疗活动中根据中医药理论和临床实践研制而成的,由柴胡、香附、川芎、白芍、当归、丹参、橘核、延胡索、王不留行、瓜蒌皮、炒瓜蒌子、夏枯草、麦芽、甘草共14味药材组成<sup>[6]</sup>,具有理气止痛、疏肝解郁、活血化瘀、养血柔肝、清热散结等功效,用于HMG的疗效显著且安全性高<sup>[7]</sup>。香芍散结口服液成分复杂,包含有机酸类、黄酮类、萜类等多种化合物。根据我院医疗机构制剂内控标准,芍药苷是该制剂的含量测定指标;同时,本课题组前期预实验发现,入血成分阿魏酸、芍药苷、迷迭香酸的含量较高。研究指出,阿魏酸可通过抑制雌激素受体(estrogen receptor, ER)、孕激素受体(progesterone receptor, PR)活性来减缓乳腺癌细胞的增殖、分化<sup>[8]</sup>;芍药苷可提高实验动物的疼痛阈值,升高其血浆和大脑皮层中 $\beta$ -内啡肽水平,具有明显的镇痛作用<sup>[9-10]</sup>;迷迭香酸可抑制人乳腺癌细胞MCF-7、MDA-MB-231的增殖,诱导其凋亡<sup>[11]</sup>。由此推测,上述入血成分可能是香芍散结口服液治疗HMG的物质基础。

越来越多的研究表明,在生理与病理状态下,药物在机体内的吸收、分布、代谢及排泄存在明显差异<sup>[12-13]</sup>。基于此,本研究借助超高效液相色谱-四极杆飞行时间质谱(UPLC-Q/TOF-MS)技术的高分辨多反应监测(high-resolution multi-reaction monitoring, MRM<sup>MR</sup>)模式,建立血浆中香芍散结口服液入血成分阿魏酸、芍药苷、迷迭香酸的定量分析方法,并考察其在正常大鼠和HMG模型大鼠体内的药动学特征,为香芍散结口服液体内代谢机制的阐释及临床合理应用提供数据支撑。

## 1 材料

### 1.1 主要仪器

本研究所用主要仪器包括Exion LC™型超高效液相色谱仪、AB X500B型高分辨质谱仪(美国AB SCIEX公司),BT25S型十万分之一电子天平(德国Sartorius公司),Allegra X-30R型高速冷冻离心机(美国Beckman Coulter公司),NY-4SX型涡旋振荡器(北京海富达科技有限公司),D24UV型超纯水仪(美国Millipore公司)等。

### 1.2 主要药品与试剂

香芍散结口服液[院内制剂批件号为陆制字(2022F016002),批号为231027,规格为每支10 mL]由我院自制。

阿魏酸对照品、芍药苷对照品、迷迭香酸对照品(批号分别为110773-201915、110753-202018、111871-202007,供鉴别或含量测定用)均购自中国食品药品检定研究院;氯唑沙宗对照品(内标,批号H2315312,纯度大于98%)购自上海阿拉丁生化科技股份有限公司;苯甲酸雌二醇注射液(批号C2302241,规格2 mL:4 mg)、黄体酮注射液(批号C2311131,规格1 mL:50 mg)均购自宁波第二激素厂;甲醇、乙腈均为色谱纯,甲酸为分析纯,水为超纯水。

### 1.3 实验动物

SPF级雌性SD大鼠12只,体重(200±20)g,由我院基础医学院实验动物学教研室提供,动物生产许可证号为SCXK(渝)2022-0011。所有动物均饲养于我院实验动物中心[温度(24±2)℃、相对湿度65%、自然光照]内,自由饮水、摄食,适应性饲养7 d后用于后续实验。本研究方案经我院实验动物福利伦理委员会批准,批准号为AMUWEC20247051。

## 2 方法与结果

### 2.1 色谱条件

以Saturn C<sub>18</sub>-AQ(2.1 mm×100 mm,1.8 μm)为色谱柱,以0.1%甲酸溶液(A)-乙腈(B)为流动相进行梯度洗脱(0~0.5 min,10%B;0.5~2.0 min,10%B→50%B;2.0~3.0 min,50%B→80%B;3.0~3.5 min,80%B;3.5~3.8 min,80%B→10%B;3.8~5.0 min,10%B);流速为0.4 mL/min;柱温为40℃;进样量为5 μL。

### 2.2 质谱条件

本研究采用电喷雾离子源进行负离子扫描,以MRM<sup>MR</sup>模式进行定量分析;气帘气压力为35 psi;雾化器和辅助加热器压力均为50 psi;离子化电压为-4 500 V;离子源温度为600℃。阿魏酸、芍药苷、迷迭香酸和内标的MRM<sup>MR</sup>检测参数见表1。

表1 阿魏酸、芍药苷、迷迭香酸和内标的MRM<sup>MR</sup>检测参数

待测成分	母离子 $m/z$	子离子 $m/z$	去簇电压/V	碰撞电压/V
阿魏酸	193.050 1	134.036 0	-75	-18
芍药苷	525.160 0	121.028 0	-10	-36
迷迭香酸	359.077 0	161.023 0	-100	-25
内标	167.980 0	132.000 1	-10	-23

### 2.3 对照品与内标溶液的制备

#### 2.3.1 对照品溶液

分别精密称取阿魏酸、芍药苷、迷迭香酸对照品适量,加甲醇充分溶解,配制成质量浓度均为1 mg/mL的

对照品储备液。临用前,取上述对照品储备液,用甲醇稀释,得系列质量浓度(3种成分均依次稀释为1 000、600、500、400、100、80、50、40、20 ng/mL)的混合对照品溶液,备用。

2.3.2 内标溶液

精密称取内标对照品适量,置10 mL容量瓶中,加甲醇充分溶解并定容,配成质量浓度为1 mg/mL的内标储备液,于-20℃下保存。临用前,取上述内标储备液,用甲醇稀释,得质量浓度200 ng/mL的内标工作液。

2.4 血浆样品处理

精密吸取待测血浆样品50 μL,置1.5 mL离心管中,加入甲醇50 μL,涡旋30 s;依次加入200 ng/mL的内标溶液10 μL和甲醇90 μL,涡旋混匀5 min;再以13 000 r/min离心10 min,吸取上清液进样分析。

2.5 方法学考察

根据2020年版《中国药典》(四部)通则“生物样品定量分析方法验证指导原则”的相关要求,对定量方法的专属性、线性、精密度、准确度、提取回收率及基质效应等进行考察。

2.5.1 专属性

取空白血浆、定量下限(lower limit of quantitation, LLOQ)质量浓度的校正标样(阿魏酸、芍药苷、迷迭香酸质量浓度均为10 ng/mL,配制方法见“2.5.2”项)及灌胃给药15 min后的HMG模型大鼠血浆样品,按“2.4”项下方法处理(空白血浆不加内标)后,再按“2.1”“2.2”项下条件进样分析。所得色谱图提示,阿魏酸、芍药苷、迷迭香酸和内标色谱峰峰形良好,血浆内源性物质无干扰,表明方法专属性良好(限于篇幅,该图可扫描本文首页二维码链接页面中“增强出版”板块查看)。

2.5.2 标准曲线绘制

精密吸取空白血浆50 μL,分别加入“2.3.1”项下阿魏酸、芍药苷、迷迭香酸系列质量浓度的混合对照品溶液50 μL,得质量浓度分别均为500、300、250、200、50、40、25、20、10 ng/mL的校正标样。取上述校正标样,按“2.4”项下方法处理后,再按“2.1”“2.2”项下条件进样分析,记录峰面积。以3种待测成分的色谱峰峰面积( $Y$ )对其质量浓度( $X$ )进行线性回归,得各成分的回归方程。结果(表2)表明,阿魏酸、芍药苷、迷迭香酸检测质量浓度的线性范围均为10~500 ng/mL( $R^2$ 均超过0.991),LLOQ均为10 ng/mL。

表2 香芍散结口服液中3种入血成分的回归方程及线性范围

待测成分	回归方程	$R^2$	线性范围/(ng/mL)
阿魏酸	$Y=0.002\ 4X+0.010\ 4$	0.991 1	10~500
芍药苷	$Y=0.002\ 2X+0.020\ 2$	0.993 3	10~500
迷迭香酸	$Y=0.001\ 6X+0.017\ 9$	0.997 0	10~500

2.5.3 残留效应

取“2.5.2”项下线性范围上限质量浓度的校正标样(阿魏酸、芍药苷、迷迭香酸质量浓度均为500 ng/mL)和空白血浆样品,按“2.4”项下方法处理(处理空白血浆样品时,以同体积的甲醇代替内标溶液)后,依次按“2.1”“2.2”项下条件进样,以估计各待测成分的残留效应(即在各待测成分对应的保留时间处,空白血浆样品与LLOQ质控血浆样品中各色谱峰峰面积的比值)。结果显示,在空白血浆样品中,阿魏酸、芍药苷、迷迭香酸的残留效应均符合2020年版《中国药典》(四部)通则的相关要求。

2.5.4 精密度与准确度试验

按“2.3.1”项下方法配制相应质量浓度的阿魏酸、芍药苷、迷迭香酸混合对照品溶液,再按“2.5.2”项下方法配制上述3种成分LLOQ、低、中、高质量浓度(均为10、30、100、400 ng/mL,下同)的质控血浆样品,每质量浓度平行6份,按“2.4”项下方法处理后,再按“2.1”“2.2”项下条件进样测定,考察日内精密密度;连续测定3 d,考察日间精密密度。精密密度以相对标准偏差(RSD)表示;准确度以实测质量浓度与理论质量浓度的比值表示。结果(表3)显示,各待测成分日内、日间精密密度试验的RSD成分均低于15%,准确度为85.8%~113.6%,提示该方法精密度和准确度均良好。

表3 香芍散结口服液中3种入血成分的精密密度与准确度试验结果

待测成分	理论质量浓度/(ng/mL)	日内( $n=6$ )			日间( $n=3$ )		
		实测质量浓度 ( $\bar{x}\pm s$ )/(ng/mL)	精密密度 RSD/%	准确度/%	实测质量浓度 ( $\bar{x}\pm s$ )/(ng/mL)	精密密度 RSD/%	准确度/%
阿魏酸	10	9.18±0.96	10.5	91.8	9.81±0.82	8.4	98.1
	30	30.04±0.78	2.6	100.1	31.49±1.00	3.2	105.0
	100	102.57±3.59	3.5	102.6	98.25±2.09	2.1	98.3
	400	424.65±6.92	1.6	106.2	399.21±8.24	2.1	99.8
芍药苷	10	10.23±0.86	8.5	102.3	10.30±1.53	14.8	103.0
	30	29.58±1.25	4.2	98.6	30.14±1.41	4.7	100.5
	100	100.26±6.38	6.4	100.3	95.12±3.56	3.7	95.1
	400	400.88±8.29	2.1	100.2	397.64±10.62	2.7	99.4
迷迭香酸	10	10.46±0.27	2.6	104.6	9.94±0.59	5.9	99.4
	30	25.74±1.35	5.3	85.8	26.83±2.47	9.2	89.4
	100	102.56±5.56	5.4	102.6	91.36±4.04	4.4	91.4
	400	454.59±18.32	4.0	113.6	364.72±14.40	3.9	91.2

2.5.5 基质效应与提取回收率试验

按“2.5.4”项下方法配制阿魏酸、芍药苷、迷迭香酸低、中、高质量浓度的质控血浆样品,按“2.4”项下方法处理后,再按“2.1”“2.2”项下条件进样分析,记录峰面积( $A$ )。取空白血浆,加3倍体积的甲醇沉淀蛋白,离心后取上清液(具体操作见“2.4”项);以此上清液为基质,制备与前述质量浓度相同的样品溶液,按“2.1”“2.2”项下条件进样分析,记录峰面积( $B$ )。取阿魏酸、芍药苷、迷迭香酸对照品各适量,用甲醇溶解、稀释,制备与前述质量浓度相同的样品溶液,按“2.1”“2.2”项下条件进样分



析,记录峰面积( $C$ )。每质量浓度平行6份,按下式计算基质效应和提取回收率:基质效应= $B/C\times 100\%$ ,提取回收率= $A/B\times 100\%$ ;再以各待测成分的基质效应与内标的基质效应之比表示各成分的内标归一化基质因子。结果(表4)显示,阿魏酸、芍药苷、迷迭香酸的内标归一化基质因子的RSD均小于6%,提取回收率试验的RSD均不高于5.1%,符合2020年版《中国药典》(四部)通则的相关要求。

表4 香芍散结口服液中3种入血成分的内标归一化基质因子和提取回收率

待测成分	理论质量浓度/ (ng/mL)	基质效应试验		提取回收率试验	
		内标归一化基质因子( $\bar{x}\pm s$ )/%	RSD/%	提取回收率( $\bar{x}\pm s$ )/%	RSD/%
阿魏酸	30	110.22 $\pm$ 4.72	4.3	94.64 $\pm$ 2.27	2.4
	100	93.53 $\pm$ 3.10	3.3	96.12 $\pm$ 2.72	2.8
	400	92.06 $\pm$ 1.38	1.5	101.81 $\pm$ 1.81	1.8
芍药苷	30	122.19 $\pm$ 6.85	5.6	97.13 $\pm$ 3.11	3.2
	100	95.98 $\pm$ 1.23	1.3	95.29 $\pm$ 2.72	2.9
	400	88.03 $\pm$ 1.71	1.9	103.37 $\pm$ 1.35	1.3
迷迭香酸	30	136.25 $\pm$ 6.06	4.4	74.67 $\pm$ 2.10	2.8
	100	83.39 $\pm$ 2.50	3.0	89.66 $\pm$ 4.53	5.1
	400	73.98 $\pm$ 1.32	1.8	103.51 $\pm$ 1.17	1.1

2.5.6 稀释效应的考察

结合“2.3.1”“2.5.2”项下方法配制阿魏酸、芍药苷、迷迭香酸质量浓度均为800 ng/mL的血浆样品,用空白血浆稀释2倍,并以此稀释倍数平行制备6份,按“2.4”项下方法处理后,再按“2.1”“2.2”项下方法进样分析,记录峰面积并根据随行标准曲线计算样品中各待测成分的质量浓度。结果显示,阿魏酸、芍药苷、迷迭香酸实测质量浓度与理论质量浓度的偏差分别为-3.90%~1.10%(RSD为1.8%)、-1.76%~8.29%(RSD为3.31%)、-10.25%~4.41%(RSD为5.49%),符合2020年版《中国药典》(四部)通则的相关要求。

2.5.7 稳定性试验

按“2.5.4”项下方法配制阿魏酸、芍药苷、迷迭香酸低、中、高质量浓度的质控血浆样品,每质量浓度平行6份,考察其按“2.4”项下方法处理后在自动进样盘(4℃)内放置12 h、反复冻融(-80℃~室温)3次、室温下放置12 h、-80℃下放置7 d的稳定性。结果显示,在上述条件下,各待测成分实测质量浓度的偏差均在 $\pm 15\%$ 内,提示样品稳定性良好。

2.6 药动学实验

根据体重将健康未孕的雌鼠分为对照组和HMG组,每组6只。对照组雌鼠保持正常饮食,HMG组雌鼠依据本课题组前期方法构建HMG模型:于雌鼠后腿交替替肌内注射苯甲酸雌二醇0.5 mg/kg,每天1次,连续25 d;随后,肌内注射黄体酮4 mg/kg,每天1次,连续5 d,以建立HMG模型(注射后,若其乳头较对照组明显增大则表明模型复制成功)<sup>[14]</sup>。造模后,对照组和HMG组雌鼠禁食过夜,于次日以1.485 g/kg[按成人临床等效剂量(每次10 mL,每天3次,按生药量计每人16.5 g/d)换算,以水为溶剂]的剂量灌胃香芍散结口服液,每天1次,连续7 d。分别于在首次给药前(0 h)以及末次给药后5、15、30 min和1、2、4、8、12、24 h经雌鼠眼底静脉丛取血0.5 mL<sup>[15]</sup>,置于含肝素钠的离心管中,以5 000 r/min离心10 min,分离血浆,于-80℃下保存,备用。

取各组大鼠血浆样品,按“2.4”项下方法处理后,再按“2.1”“2.2”项下条件进样测定,记录峰面积并根据随行标准曲线计算血浆中阿魏酸、芍药苷、迷迭香酸的质量浓度(测定芍药苷含量时,部分样品需要稀释后进样)。采用GraphPad Prism 9.5.1软件绘制3种入血成分的平均药时曲线(图1)。结果显示,在对照组和HMG组雌鼠体内,阿魏酸、芍药苷、迷迭香酸的血药浓度均随着时间的延长而降低。

采用Phoenix WinNonlin 8.1软件的非房室模型计算各组大鼠的药动学参数,包括药时曲线下面积(AUC<sub>0-24 h</sub>、AUC<sub>0-∞</sub>)、平均滞留时间(MRT<sub>0-∞</sub>)、半衰期( $t_{1/2}$ )、达峰时间( $t_{max}$ )、峰浓度( $c_{max}$ )。采用SPSS 26.0软件对数据进行统计分析。所有数据均以 $\bar{x}\pm s$ 表示,将AUC、 $c_{max}$ 进行对数转换后再进行 $t$ 检验,对AUC、 $t_{1/2}$ 、MRT进行 $t$ 检验,对 $t_{max}$ 进行秩和检验。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

结果(表5)显示,与对照组比较,HMG组雌鼠体内阿魏酸的AUC<sub>0-24 h</sub>、AUC<sub>0-∞</sub>、 $c_{max}$ 均显著升高( $P<0.05$ ),而该成分其余药动学参数组间比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ );芍药苷的AUC<sub>0-24 h</sub>、AUC<sub>0-∞</sub>、MRT<sub>0-∞</sub>、 $t_{1/2}$ 、 $c_{max}$ 均略有升高或延长,但各药动学参数组间比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ );迷迭香酸的AUC<sub>0-24 h</sub>、MRT<sub>0-∞</sub>均显著升高或延长( $P<0.05$ ),而该成分其余药动学参数组间比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。

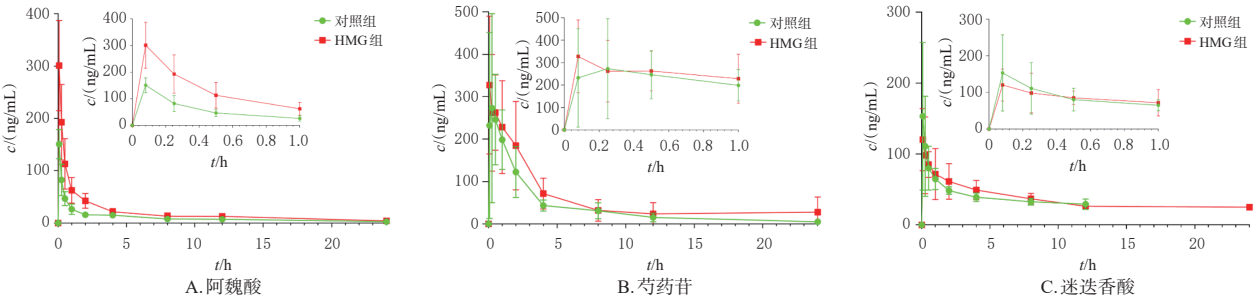


图1 两组大鼠血浆中香芍散结口服液3种入血成分的平均药时曲线( $\bar{x}\pm s,n=6$ )

表5 两组大鼠体内香芍散结口服液3种入血成分的药动学参数比较( $\bar{x} \pm s, n=6$ )

入血成分	组别	AUC <sub>0-24h</sub> /(h·ng/mL)	AUC <sub>0-∞</sub> /(h·ng/mL)	MRT <sub>0-∞</sub> /h	t <sub>1/2</sub> /h	t <sub>max</sub> /h	c <sub>max</sub> /(ng/mL)
阿魏酸	对照组	249.30 ± 34.26	291.89 ± 50.05	6.47 ± 0.70	9.42 ± 2.60	0.08 <sup>a</sup>	150.82 ± 25.02
	HMG组	479.30 ± 89.45 <sup>a</sup>	532.11 ± 89.02 <sup>a</sup>	5.79 ± 1.10	7.99 ± 2.17	0.08 <sup>a</sup>	300.88 ± 78.58 <sup>a</sup>
芍药苷	对照组	810.05 ± 256.20	922.18 ± 292.66	3.32 ± 0.86	4.09 ± 1.61	0.53 ± 0.41	376.74 ± 209.04
	HMG组	1 274.02 ± 673.92	1 691.84 ± 1 348.81	4.44 ± 2.52	6.00 ± 6.41	0.46 ± 0.41	392.58 ± 166.49
迷迭香酸	对照组	476.94 ± 100.60	1 150.90 ± 270.44	4.53 ± 0.49	15.96 ± 6.90	0.17 ± 0.17	165.57 ± 83.03
	HMG组	773.90 ± 228.58 <sup>a</sup>	1 267.13 ± 348.76	7.82 ± 2.27 <sup>a</sup>	13.54 ± 4.91	0.33 ± 0.33	133.44 ± 36.96

a: 与对照组比较,  $P < 0.05$ ; b: 所有雌鼠的计算结果均一致。

3 讨论

中药药动学是研究中药活性成分体内代谢动力学特征的一门学科,可为探索中药药效物质基础、成分间相互作用、配伍机制及炮制机制等关键科学问题提供理论依据<sup>[16]</sup>。液相色谱-串联质谱技术因灵敏度高、特异性强而被广泛应用于中药多组分含量测定及药动学研究领域<sup>[17]</sup>。近年来,由于质谱技术的不断进步,高分辨质谱被逐渐应用于多组分的定量分析中。高分辨质谱独特的MRM<sup>HR</sup>模式除具有分辨率、精密度、灵敏度高的优点外,还兼具低分辨质谱的多响应监测能力<sup>[18]</sup>。基于此,本研究以UPLC-Q/TOF-MS技术的MRM<sup>HR</sup>模式为基础,探索构建了中药复方香芍散结口服液3种主要入血成分(阿魏酸、芍药苷和迷迭香酸)的血药浓度测定方法。

香芍散结口服液的临床疗效确切<sup>[7]</sup>,研究其入血成分(阿魏酸、芍药苷、迷迭香酸)在正常及病理状态下的药动学特点,是阐释该药药效物质基础及作用机制的关键。考虑到非房室模型仅假设药物末端以单指数消除,不受经典房室模型的限制,对大部分药物都适用,故本研究选择了这一模型<sup>[19]</sup>,对比分析了阿魏酸、芍药苷、迷迭香酸在正常大鼠和HMG模型大鼠体内的药动学特征。结果显示,给予香芍散结口服液后,与对照组比较,HMG组大鼠体内阿魏酸的AUC<sub>0-24h</sub>、AUC<sub>0-∞</sub>、c<sub>max</sub>均显著升高,其余药动学参数无明显差异;芍药苷的药动学参数除t<sub>max</sub>外均呈上升或延长的趋势,但组间比较差异均无统计学意义;迷迭香酸的AUC<sub>0-24h</sub>、MRT<sub>0-∞</sub>均显著升高或延长。上述结果提示,在HMG病理状态下,香芍散口服液入血成分的体内暴露量有所增加,部分成分(如迷迭香酸)的消除速率降低,可能与该状态下激素水平对药物成分吸收和代谢的影响有关<sup>[15,20]</sup>。通过查阅文献,笔者认为3种入血成分药动学参数变化的原因可能与以下因素有关:阿魏酸可通过胆汁分泌进入肠道而被重新吸收,从而形成肠肝循环,而高剂量的雌激素可使胆汁分泌增加,从而延长阿魏酸在体内的作用时间<sup>[21]</sup>;芍药苷可能被P-糖蛋白泵出,而雌激素会抑制P-糖蛋白表达,从而使芍药苷在体内停留的时间更长<sup>[22]</sup>;此外,迷迭香酸一般经有机阴离子转运多肽1转运和排泄,而雌激素减少可下调其表达,从而延长迷迭香酸的在体时间<sup>[23]</sup>。由于香芍散结口服液组成复杂,其入血成分及其他活性成分的体内行为尚有待进一步完善。

综上所述,本研究基于UPLC-Q/TOF-MS技术建立了同时测定香芍散结口服液入血成分阿魏酸、芍药苷、迷迭香酸血药浓度的定量分析方法,并将其应用于药动学研究。药动学结果提示,在HMG病理条件下,香芍散结口服液中阿魏酸、芍药苷、迷迭香酸的体内暴露量均有所增加,其中迷迭香酸的体内滞留时间明显延长。上述结果为进一步开展香芍散结口服液治疗HMG的药效物质基础及作用机制研究奠定了理论基础。

参考文献

[1] 陈贞,孙淑娟,郑明月. 柴胡疏肝散加减治疗乳腺增生的临床疗效观察[J]. 中医临床研究,2022,14(10):134-136. CHEN Z, SUN S J, ZHENG M Y. Effective observation on treating breast hyperplasia with Chaihu shugan san[J]. Clin J Chin Med, 2022, 14(10): 134-136.

[2] 王贺松,姜楠,杨岚,等. 基于网络药理学和分子对接探究夏枯草治疗乳腺增生的作用机制[J]. 医学信息,2024,37(10):11-16. WANG H S, JIANG N, YANG L, et al. The mechanism of *Prunella vulgaris* L. in the treatment of hyperplasia of mammary gland based on network pharmacology and molecular docking[J]. J Med Inf, 2024, 37(10): 11-16.

[3] 尹佳,马金柱. 蒙药乳腺-I号(M-I)治疗乳腺增生的机制研究现状[J]. 中国临床药理学杂志,2021,37(17):2373-2376. YIN J, MA J Z. Progress in researches for mechanism of Mongolian medicine Mammary gland- I (M-I) in the treatment of mammary hyperplasia[J]. Chin J Clin Pharmacol, 2021, 37(17): 2373-2376.

[4] YANG J M, LI Y H, WU J H, et al. Efficacy of moxibustion by stimulating acupoints of Danzhong (CV 17) and Ganshu (BL 18) on hyperplasia of mammary gland in rats [J]. J Tradit Chin Med, 2018, 38(1): 76-82.

[5] 赵宏,孔令洲,张宇,等. 基于网络药理学和分子对接技术及动物实验探究巴亚格七味散对酒精性肝病的作用机制[J]. 中药新药与临床药理,2021,32(10):1480-1489. ZHAO H, KONG L Z, ZHANG Y, et al. Exploring the mechanism of Bayage qiwei powder in treatment of alcoholic liver disease based on network pharmacology, molecular docking and animal experiment[J]. Tradit Chin Drug Res Clin Pharmacol, 2021, 32(10): 1480-1489.

[6] 王林丽,孟德胜,吕金胜,等. 乳宁口服液的制备与临床应用[J]. 医药导报,2004,23(11):856-857. WANG L L, MENG D S, LYU J S, et al. Preparation and

- clinical application of Runing oral liquid[J]. Her Med, 2004, 23(11):856-857.
- [7] 王林丽,孟德胜,何双梧,等. 乳宁口服液治疗乳腺增生症540例[J]. 中国药业, 2011, 20(18):67-68.  
WANG L L, MENG D S, HE S W, et al. Runing oral liquid in treating 540 cases of mammary hyperplasia[J]. Chin Pharm, 2011, 20(18):67-68.
- [8] LI X, SHI G B. Therapeutic effects and mechanism of ferulic acid and icariin in mammary gland hyperplasia model rats via regulation of the ERK pathway[J]. Ann Transl Med, 2021, 9(8):666.
- [9] 吴丽,王丽丽,费文婷,等. 芍药苷和芍药内酯苷对小鼠疼痛模型的镇痛作用及对 $\beta$ -EP、PGE<sub>2</sub>的影响[J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(3):915-918.  
WU L, WANG L L, FEI W T, et al. Analgesic effect of paeoniflorin and albiflorin on acetic acid induced writhing mice and the expression of  $\beta$ -EP and PGE<sub>2</sub>[J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2018, 33(3):915-918.
- [10] 陈华,叶柳贤. 白芍醇提取液的镇痛抗感染作用效果实验研究[J]. 中国当代医药, 2010, 17(1):18-19.  
CHEN H, YE L X. Experimental study on the analgesic and the anti-inflammatory effect of alcohol extract in *Paeonia lactiflora* Pall[J]. China Mod Med, 2010, 17(1):18-19.
- [11] 王颖,王一硕,杜紫薇,等. 夏枯草不同部位化学成分、药理作用研究进展及质量标志物的预测分析[J]. 中华中医药学刊, 2024, 42(6):199-210.  
WANG Y, WANG Y S, DU Z W, et al. Research progress on chemical composition and pharmacological effects of different parts of Xiakucao (*Prunella vulgaris* L.) and predictive analysis on quality marker[J]. Chin Arch Tradit Chin Med, 2024, 42(6):199-210.
- [12] 郝晶晶,郭瑛玉,胡海燕,等. 金红片中活性成分在正常大鼠和浅表性胃炎大鼠体内的药代动力学研究[J]. 药物分析杂志, 2023, 43(9):1565-1573.  
HAO J J, GUO Y Y, HU H Y, et al. Pharmacokinetics of active components in Jinhong tablets in normal and superficial gastritis rats[J]. Chin J Pharm Anal, 2023, 43(9):1565-1573.
- [13] 刘莹,贾兰,张晓喻,等. 大黄素配伍黄芩素在正常和2型糖尿病大鼠中药代动力学研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2023, 39(19):2834-2838.  
LIU Y, JIA L, ZHANG X Y, et al. Pharmacokinetics study of emodin combined with baicalin in normal and type 2 diabetic rats[J]. Chin J Clin Pharmacol, 2023, 39(19):2834-2838.
- [14] 王林丽,杨巧虹,李卓恒,等. 乳宁口服液治疗乳腺增生大鼠的药效学研究[J]. 中国药业, 2015, 24(13):16-17.  
WANG L L, YANG Q H, LI Z H, et al. Pharmacodynamic study of Runing oral liquid in treating hyperplasia of mammary glands in rats[J]. China Pharm, 2015, 24(13):16-17.
- [15] 刘立,段金廛,刘培,等. 桃红四物汤在正常和痛经模型大鼠体内的药代动力学特征[J]. 湖北中医药大学学报, 2017, 19(6):37-42.  
LIU L, DUAN J A, LIU P, et al. Pharmacokinetic characteristics of Taohong siwu decoction in normal and dysmenorrhea model rats[J]. J Hubei Univ Chin Med, 2017, 19(6):37-42.
- [16] 王广基. 中药多组分体内过程与药效关联研究的探索[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2019, 33(9):643.  
WANG G J. Exploration on the correlation between multi-component *in vivo* process and efficacy of traditional Chinese medicine[J]. Chin J Pharmacol Toxicol, 2019, 33(9):643.
- [17] 史颖珠,侯建波,谢文,等. 固相萃取/液相色谱-质谱/质谱法测定山银花中5种主要黄酮苷元的含量[J]. 分析测试学报, 2021, 40(3):326-332.  
SHI Y Z, HOU J B, XIE W, et al. Simultaneous determination of 5 main flavone aglycones in *Lonicerae flos* by solid phase extraction purification and liquid chromatography tandem mass spectrometry[J]. J Instrum Anal, 2021, 40(3):326-332.
- [18] MONTEMURRO N, ORFANIOTI A, MANASFI R, et al. Comparison of high resolution MRM and sequential window acquisition of all theoretical fragmentation acquisition modes for the quantitation of 48 wastewater-borne pollutants in lettuce[J]. J Chromatogr A, 2020, 1631:46156.
- [19] 陈潮,郑青山,李禄金,等. 药代动力学非房室模型AUC计算方法比较[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2020, 25(12):1381-1387.  
CHEN C, ZHENG Q S, LI L J, et al. Comparison of the calculation approaches of AUC in non-compartment model pharmacokinetics[J]. Chin J Clin Pharmacol Ther, 2020, 25(12):1381-1387.
- [20] WANG X Y, LEI H B, QI X P, et al. Simultaneous determination of five bioactive components of Xiaojin capsule in normal and mammary gland hyperplasia rat plasma using LC-MS/MS and its application to a pharmacokinetic study[J]. Biomed Chromatogr, 2021, 35(3):e5000.
- [21] LI X, SHI G. Therapeutic effects and mechanism of ferulic acid and icariin in mammary gland hyperplasia model rats via regulation of the ERK pathway[J]. Ann Transl Med, 2021, 9(8):666.
- [22] LIU J, WANG J S, KONG L Y. Comparative pharmacokinetics of paeoniflorin in plasma of vascular dementia and normal rats orally administrated with Danggui-shaoyao-san or pure paeoniflorin[J]. Fitoterapia, 2011, 82(3):466-473.
- [23] KANG Y J, LEE C H, PARK S J, et al. Involvement of organic anion transporters in the pharmacokinetics and drug interaction of rosmarinic acid[J]. Pharmaceutics, 2021, 13(1):83.

(收稿日期:2024-07-26 修回日期:2025-01-19)

(编辑:张元媛)