

· 综述 ·

基于疾病动物模型的中药药动学研究进展

王 韵, 柴逸峰, 朱臻宇 (第二军医大学药学院药物分析学教研室, 上海 200433)

[摘要] 中药药动学是中药现代化研究必不可少的环节, 是中医药与世界接轨的重要手段。药物在作用部位只有达到足够浓度, 才能在体内发挥药效, 而药物浓度不仅与给药剂量有关, 亦受到药物体内过程的影响。传统中药药动学研究多基于健康实验动物展开, 忽视了疾病状态下生理和病理变化可能引起相关药动学参数显著改变。本文系统综述了近年来基于常见疾病动物模型开展的中药药动学比较研究, 并对不同动物模型药动学比较的研究发展趋势进行讨论和展望。

[关键词] 疾病状态; 动物模型; 药代动力学; 中药现代化

[中图分类号] R363; R289 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2017)02-0108-05

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2017.02.003

Advances on pharmacokinetics of traditional Chinese medicine based on animal model under diseased states

WANG Yun, CHAI Yifeng, ZHU Zhenyu (Department of Pharmaceutical Analysis, School of Pharmacy, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

[Abstract] In recent years, pharmacokinetics of traditional Chinese medicine has become essential for the modernization of traditional Chinese medicine. Pharmacokinetics is an important means for connecting traditional Chinese medicine with western medicine. Medications exert efficacy only when there is sufficient concentration at the target sites. The drug concentration is not only related to the dosage, but is also closely correlated to the metabolic processes in human body. Most pharmacokinetic studies of traditional Chinese medicine are based on healthy animals, which ignore significant changes of pharmacokinetic parameters in the diseased state. In this paper, the comparative pharmacokinetics of the traditional Chinese medicine based on animal models in their diseased states was reviewed. Developmental trends of pharmacokinetics of traditional Chinese medicine with different animal models were also discussed.

[Key words] pathological state; animal model; pharmacokinetics; modernization of traditional Chinese medicine

中医药是中华民族的瑰宝。中药药代动力学(简称“中药药动学”)是在中医理论指导下,借助药代动力学原理,研究中药活性成分的体内过程,并用数学函数定量描述的一门学科^[1]。目前,中药药动学比较研究多停留在以健康实验动物为基础开展的有效成分给药与复方给药^[2,3]、单味药材提取物给药与复方给药^[4]等方面。然而,药物的最终受众为疾病患者,机体是否处于病理状态及疾病的严重程度对药物的吸收、分布、代谢、排泄有不同程度的影响,这与临床用药是否安全有效有着密切联系。因此,评价中药活性成分在模型实验动物体内的药动学行

为,较基于健康实验动物开展的实验更客观、准确,更具有实际意义。本文从常见疾病动物模型出发,综述近年在正常和模型动物同时开展的药动学实验研究,讨论该类研究的发展方向,并进一步探讨其意义。

1 疾病模型对中药药动学的影响

1.1 糖尿病 糖尿病是一种全身慢性代谢性疾病,目前该病在全世界的患病率迅速增长。糖尿病在临床分为两种类型:胰岛素依赖型糖尿病(IDDM, 1型)和非胰岛素依赖型糖尿病(NIDDM, 2型)。研究表明,超过90%的糖尿病患者为2型^[5],而现有的治疗药物存在副作用大、二次失效比例高等弊端。因此,具有降糖成分的中药作为补充或替代疗法受到更多的重视,相关研究也逐渐增多。

目前,糖尿病大鼠造模以化学损伤法为主,多采用腹腔注射链脲佐菌素诱导NIDDM动物模型。梓

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(81273472, 81573396)

[作者简介] 王 韵, 硕士研究生, 研究方向: 中药复方物质基础及网络药理学研究。Tel: 18701803049; E-mail: wangyun9186@163.com

[通讯作者] 朱臻宇, 副教授, 硕士研究生导师, 研究方向: 代谢组学研究。E-mail: zzyzyfzhu@163.com

醇和哈帕昔在模型大鼠体内药动学参数峰值血药浓度(c_{\max})、药-时曲线下面积(AUC_{0-t})显著增加,达峰浓度时间(t_{\max})和表观清除率(CL/F)减小^[6],说明这两种化合物在糖尿病大鼠体内吸收增多,消除减慢。其原因可能是梓醇和哈帕昔为P糖蛋白(P-gp)的底物,糖尿病使小肠的P-gp功能和表达降低,使得药物外排减少,生物利用度增高。此外,糖尿病机体中,小肠增生、肠道菌群失调、肝微粒体细胞色素P450(CYP450)表达显著变化,药物代谢酶下调,多种因素共同导致药物代谢减慢,体内保留时间延长。

建立糖尿病模型的另一种方法是以高脂、高糖饲料喂养联合腹腔注射链脲佐菌素,基于此模型分别灌胃给予栀子提取物后,测得京尼平昔在模型大鼠体内AUC显著增高,灌胃给予纯京尼平昔后,出现相似的药动学行为^[7]。结果说明,京尼平昔药动学行为的改变不是由于栀子提取物中其他化学成分的作用,而是由疾病导致的生理条件改变引起的,例如,糖尿病大鼠小肠内钠-葡萄糖共转运载体(SGLT1)表达显著增加。研究发现^[8],灌胃给予苦荞提取物后,槲皮素在大鼠血浆中 $c_{\max 1}$ 、 $c_{\max 2}$ 、 AUC_{0-12} 明显增加, $t_{1/2}$ 显著延长。链脲佐菌素及高血糖环境造成肝脏病变,肝代谢酶变化使代谢降低,且糖尿病大鼠肠道微生物紊乱使产葡糖醛酸酶的细菌增加,从而加快芦丁转化为槲皮素,两种因素共同作用导致槲皮素的 c_{\max} 和 AUC_{0-12} 增加。

1.2 脑缺血 中风是中医对急性脑血管疾病的统称,是一种突发或迅速发生的急性神经功能障碍性疾病。目前已有一些中药及复方应用于中风患者的临床治疗。研究药物在脑缺血模型动物体内的药动学,对临床合理用药有指导意义。

大脑中动脉闭塞造成局灶性脑缺血是常见的缺血性脑血管疾病动物模型。范惠霞等^[9]应用longa法成功构建脑缺血疾病模型大鼠,并对正常组与模型组大鼠尾静脉注射给予等量刺五加注射液,比较刺五加注射液中3种主要成分在正常大鼠与脑缺血-再灌注损伤大鼠体内药动学行为的差异。模型组中紫丁香昔出现蓄积现象,异嗪皮啶消除过程改变,刺五加昔E血浆清除率(CL)、 $AUC_{0-\infty}$ 和 $t_{1/2}$ 与正常组相比无显著性差异。脑缺血-再灌注大鼠体内,紫丁香昔、异嗪皮啶与血浆蛋白结合能力改变,且此病理状态下,大鼠体内某些代谢酶活性降低,生物膜转运能力下降,肾脏血流量减少等因素均可能是药动学发生改变的原因。

1.3 肝胆相关疾病 肝脏为最重要的代谢器官,胆

囊为主要的排泄器官,两者与大多数药物的体内过程密切相关。在病理状态下,机体中与药物代谢和转运相关的代谢酶、转运蛋白活性改变,可能显著影响肝脏代谢药物的 CL ,也可能通过影响药物与血浆蛋白的结合能力,从而影响药物在生物体内的过程。

研究表明^[10],芦荟大黄素、大黄酸、大黄酚及大黄素甲醚4种蒽醌类成分,在酒精肝损伤模型大鼠体内吸收慢、代谢快, c_{\max} 显著低于正常组。已有研究显示,酒精促进肠道菌群过度生长,改变小肠的吸收功能,使首过效应增强,肠道吸收能力降低。并且酒精能诱导CYP450和P-gp过度表达,使药物消除加快,外排增多,血药浓度降低。肝损伤除了能改变药物的体内过程外,对药物的组织分布也有显著影响。Yang等^[11-12]分别研究扶正化瘀汤中10种主要活性成分的多个药动学参数及组织分布情况,结果显示,除苦杏仁昔没有明显变化外,其余成分在模型大鼠体内变化明显,原因推测为肝纤维化导致CYP450酶发生改变,机体对药物的代谢过程产生了影响,导致药物的血药浓度和组织分布发生改变。

α -萘异硫氰酸酯(ANIT)诱导胆汁淤积模型广泛应用于保肝利胆中药的研究。栀子大黄汤在临床广泛应用于胆汁郁积性黄疸的治疗,其中,环烯醚萜昔、蒽醌、黄酮昔类为主要活性成分,在模型大鼠体内药动学较对照组发生显著改变^[13]。8种成分(尤其是黄酮昔类成分)在模型组中 t_{\max} 延长,可能与肝损伤状态下胃肠道系统紊乱有关。与正常组相比,模型组除大黄酸以外,其他成分 c_{\max} 、 AUC_{0-t} 、 $AUC_{0-\infty}$ 、 $t_{1/2}$ 和平均驻留时间(MRT)显著增加, CL 显著降低,这可能与模型使CYP450活性降低导致代谢障碍及胆汁淤积,影响药物排泄有关,从而导致药物在血液内蓄积。

1.4 肠相关疾病 肠道是食物消化吸收的主要场所。肠功能障碍会影响药物的吸收,肠道菌群失调也会影响到药物在肠道中的代谢。

Liu等^[14]建立了同时测定艾迪注射液在大鼠血浆内11种活性化合物的方法,结果发现于鼠尾静脉注射艾迪注射液后,其中8种分析物(除黄芪甲昔II、黄芪甲昔IV和人参皂昔Rc外)在结肠癌大鼠体内的药动学参数与对照组比较有显著差异。另有研究表明^[15],柚皮昔、橙皮昔、新橙皮昔3种化合物的 AUC_{0-t} 、 $AUC_{0-\infty}$ 和 c_{\max} 在肠易激综合征(IBS)大鼠血浆中均明显增加,3种化合物均在6~8h有第2个吸收峰,且在IBS组3种化合物的第2个吸收峰时间延迟至12~24h,说明IBS组的肝肠循环受到

影响。其原因可能与 IBS 组大鼠胃肠道菌群的变化,艾迪注射液中的黄酮苷类成分抑制 CYP450 酶的活性有关。

1.5 肾脏相关疾病 肾脏是人体的重要排泄器官,通过肾脏的重吸收功能保留水分及其他有用的物质,调节水、电解质平衡,通过尿液清除体内的代谢产物及毒物。肾脏的损伤可能影响药物的清除和其他药物体内过程,例如毒性增加、药物间相互作用、出现严重的副作用等。

Zhao 等^[16]对正常和慢性肾病大鼠灌胃给予山茱萸提取物,同时定量血浆中的莫诺苷和马钱子苷,结果显示两种成分的吸收均有所增加,这与慢性肾病状态下肠道 P-gp 功能抑制有关。造模药物阿霉素有一定的肝毒性,可使肝脏代谢酶活性抑制、血液循环变化使药物消除减慢。此外,模型组动物体内梓醇、阿克替苷 AUC_{0-t} 较正常组明显增高^[17],这与慢性肾病状态下肝药物代谢酶活性降低,代谢速率下降有关。同时肾病导致 P-gp 减少,使药物外排减少,肠道菌群显著改变,使药物口服利用度增高。

1.6 神经系统疾病 神经系统疾病主要发生于中枢神经系统、周围神经系统、自主神经系统,并以慢性病为主。目前关于中药的神经系统疾病模型主要涉及失眠和偏头痛。

研究表明^[18],正常、失眠模型大鼠单次及多次给予交泰丸后,5 种原小檗碱类生物碱 c_{max} 和 AUC 均有显著差异,且多次给药后差异更显著,说明药物在模型大鼠体内有更好的吸收,治疗效果更显著。洋川芎内酯 I 与洋川芎内酯 H 是川芎的主要活性成分,有文献报道^[19],偏头痛模型大鼠灌胃给予川芎提取物,体内两种化合物 c_{max} 和 AUC 显著增加,可能与造模药硝酸甘油在体内转化为 NO,而 NO 与增加血管通透性有关,两种化合物吸收增加,结果与之前研究一致^[20]。但与单独给予洋川芎内酯 I 导致 $t_{1/2}$ 成倍增加不同,灌胃给予川芎提取物后,洋川芎内酯 I 的 $t_{1/2}$ 没有显著改变,说明其他成分影响了化合物的消除。

1.7 其他疾病 随着越来越多的研究者意识到不同病理生理状态对药物的吸收、分布、代谢、排泄的影响,此类研究工作在更多的动物模型上展开。

丹酚酸 B 在各剂量组高脂血症大鼠体内吸收增加,代谢减慢,有利于体内长时间滞留以发挥疗效^[21]。子宫内膜异位模型大鼠较正常大鼠体内川芎嗪和阿魏酸吸收增加、消除加快,不易在体内蓄积;而延胡索乙素吸收增加、作用时间延长,有药物蓄积的可能^[22]。活络效灵丹为临床治疗关节炎的

常用药物,Wu 等^[23,24]分别研究了 11 种化合物在正常及关节炎大鼠体内的药动学行为,结果发现与正常组相比,其中 10 种成分吸收减少,代谢增快,而环烯醚萜苷类成分相反,这种差异可能与化合物结构不同有关。血虚模型大鼠体内毛蕊花糖苷 $t_{1/2}$ 显著长于正常对照组,药-时曲线下面积显著大于正常对照组,说明病理状态下,药物的生物利用度提高,药效作用明显增强。另有文献报道^[25],正常及呼吸道合胞病毒(RSV)肺炎感染模型大鼠灌胃给予麻杏石甘汤后,模型组大鼠体内 7 种主要活性成分吸收增加、消除减慢,病理状态大鼠可能通过降低 CL,增加各成分的吸收。

2 不同生理状态药动学比较的发展方向

2.1 推测活性化合物及作用机制 区别于化学药的单成分-单靶点模式,中药及其复方可产生多成分-多靶点的综合效应。目前,研究的热门领域是中药及其复方活性化合物的发现及作用机制探讨。病理状态的药动学研究在解释和预测传统中药药效方面有重要作用,可运用于有效成分的阐释。研究表明^[26],便秘模型大鼠体内大黄素的 c_{max} 和 AUC 约为正常大鼠的 10 倍, $t_{1/2}$ 降低;芦荟大黄素和大黄酸的 AUC 在模型组大鼠体内显著降低,大黄酚的药动学行为没有明显改变,由此可推测芦荟大黄素和大黄酸作用于肠道直接起效,较多的药物富集于作用部位使得吸收减少,而大黄素通过神经系统调节间接起效。

2.2 阐述配伍规律与作用机制 中药配伍有减毒增效的效果,但机制尚不明确,研究者发现可以通过病理状态的药动学研究阐述其配伍机制。在对栀子-连翘药对的研究中,孟祥乐等^[27]发现正常大鼠体内配伍对连翘苷、栀子苷、连翘酯苷的药动学行为仅产生轻微影响,不能说明配伍机制。而在模型大鼠体内,配伍后栀子苷血药浓度增高,生物利用度增加,可能为配伍增效的作用机制之一。

2.3 实验探讨药动学改变的机制 目前,在正常、病理状态的药动学比较研究中,多通过疾病相关研究、类比相似化合物药动学行为等方法,综合推测化合物药动学改变的原因,也有研究者对此做了进一步探讨。研究发现^[28],糖尿病大鼠口服牛蒡苷元后,血浆内 c_{max} 和 AUC₀₋₁₀ 分别增加 356.8% 和 223.4%,而尾静脉注射给药后没有明显区别。研究者应用单向灌流法,发现 P-gp 底物罗丹明 123 在模型大鼠体内吸收增加,且 RT-PCR 实验结果表明,模型大鼠肠道 P-gp 表达降低,说明在模型大鼠体内

P-gp 功能受损、表达降低是产生差异的部分原因。

3 结论与展望

药物在人体中的药动学行为与人体的生理状态密切相关。正常状态与疾病状态、疾病的不同阶段,都可能对药物的吸收、分布、代谢和排泄过程产生不同影响,直接关系到药物的疗效及副作用。基于模型动物开展中药药动学研究,特别是对于与药物代谢、排泄相关的肝、肾疾病,能够为临床用药提供更为可信的指导信息,更具实际参考意义。此外,在研究中发现,造模药物对药动学的影响不仅限于模型疾病,一些药物还会产生与目的疾病无关的其他生理状态的改变,这些改变也会使得药物的药动学行为发生改变。因此,在进行此类研究时,应选择最接近临床实际的动物模型,以获得更具有参考价值的实验结论。

【参考文献】

- [1] 郭涛. 新编药物动力学[M]. 北京:中国科学技术出版社, 2005: 338.
- [2] Xu B, Li P, Zhang G. Comparative pharmacokinetics of puerarin, daidzin, baicalin, glycyrrhizic acid, liquiritin, berberine, palmatine and jateorhizine by liquid chromatography-mass spectrometry after oral administration of Gegenqinlian decoction and active components alignment (ACA) to rats [J]. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci, 2015, 988: 33-44.
- [3] Chen Y, Li Y, Wang Y, *et al.* Comparative pharmacokinetics of active alkaloids after oral administration of Rhizoma Coptidis extract and Wuji Wan formulas in rat using a UPLC-MS/MS method [J]. Eur J Drug Metab Pharmacokinet, 2015, 40(1): 67-74.
- [4] Liu Y, Wang D, Yang G, *et al.* Comparative pharmacokinetics and brain distribution of magnolol and honokiol after oral administration of Magnolia officinalis cortex extract and its compatibility with other herbal medicines in Zhi-Zi-Hou-Po Decoction to rats[J]. Biomed Chromatogr : BMC, 2015, 30(3): 369-375.
- [5] Xie JT, Wang A, Mehendale S, *et al.* Anti-diabetic effects of Gymnema yunnanense extract[J]. Pharmacol Res, 2003, 47(4): 323-329.
- [6] Feng Y, Liu Z, Peng Y, *et al.* Validated LC-MS method for simultaneous quantitation of catalpol and harpagide in rat plasma; application to a comparative pharmacokinetic study in normal and diabetic rats after oral administration of Zeng-Ye-Decoction[J]. Biomed Chromatogr : BMC, 2013, 27(11): 1503-1510.
- [7] He LH, Li J, Deng YX, *et al.* Comparative investigation on the pharmacokinetics of geniposide in type 2 diabetic and normal rats after oral administration of Fructus Gradeniae extract[J]. J Chromatogr B Analyt Technol BiomedLife Sci, 2016, 1033: 180-186.
- [8] 袁铭兰,田玉芳,孙晨. 苦荞提取物中槲皮素在糖尿病大鼠体内的药动学研究[J]. 中华灾害救援医学, 2015, 3(8): 445-449.
- [9] 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.
- [10] 邵明晶,冯芳. 葱醌在正常及酒精肝损伤大鼠的药动学比较[J]. 广州化工, 2015, 43(6): 53-56.
- [11] Yang T, Liu S, Wang CH, *et al.* Comparative pharmacokinetic and tissue distribution profiles of four major bioactive components in normal and hepatic fibrosis rats after oral administration of Fuzheng Huayu recipe[J]. J Pharm Biomed Anal, 2015, 114:152-158.
- [12] Yang T, Liu S, Zheng TH, *et al.* Comparative pharmacokinetics and tissue distribution profiles of lignan components in normal and hepatic fibrosis rats after oral administration of Fuzheng Huayu recipe[J]. J Ethnopharmacol, 2015, 166: 305-312.
- [13] Zhu H, Bi K, Han F, *et al.* Simultaneous determination of two iridoid glycosides, two anthraquinones and four flavonoid glycosides of Zhi-Zi-Da-Huang decoction in rat plasma by UFLC-MS/MS; application to a comparative pharmacokinetic study in normal and cholestatic liver injury rats[J]. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci, 2014, 960: 116-125.
- [14] Liu R, Ma R, Yu C, *et al.* Quantitation of eleven active compounds of Aidi injection in rat plasma and its application to comparative pharmacokinetic study[J]. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci, 2016, 1026: 105-113.
- [15] Chen J, Chen Z, Ma L, *et al.* Development of determination of four analytes of Zhi-Shao-San decoction using LC-MS/MS and its application to comparative pharmacokinetics in normal and irritable bowel syndrome rat plasma[J]. Biomed Chromatogr : BMC, 2014, 28(10): 1384-1392.
- [16] Zhao M, Qian D, Shang E X, *et al.* Comparative pharmacokinetics of the main compounds of Shanzhuyu extract after oral administration in normal and chronic kidney disease rats [J]. J Ethnopharmacol, 2015, 173: 280-286.
- [17] Zhao M, Qian D, Liu P, *et al.* Comparative pharmacokinetics of catalpol and acteoside in normal and chronic kidney disease rats after oral administration of Rehmannia glutinosa extract[J]. Biomed Chromatogr : BMC, 2015, 29(12): 1842-1848.
- [18] He W, Liu G, Cai H, *et al.* Integrated pharmacokinetics of five protoberberine-type alkaloids in normal and insomnic rats after single and multiple oral administration of Jiao-Tai-Wan [J]. J Ethnopharmacol, 2014, 154(3): 635-644.
- [19] Zhao X, Ma T, Zhang C, *et al.* Simultaneous determination of senkyunolide I and senkyunolide H in rat plasma by LC-MS; application to a comparative pharmacokinetic study in normal and migrainous rats after oral administration of Chuanxiong Rhizoma extract [J]. Biomed Chromatogr : BMC, 2015, 29(9): 1297-1303.

C-1', 2', 3', 4'), 26.94 (s, C-4), 31.12 (s, C-5), 82.71 (s, C-3), 117.13 (s, C-7), 128.51 (s, C-6), 124.79 (s, C-9), 128.50 (s, C-8), 161.58 (s, C-1); 以上波谱数据与文献[7]报道的 4, 5-二氢-3-丁基苯酞一致, 确定化合物(2)的结构为 4, 5-二氢-3-丁基苯酞(sedanenolide), 即芹菜乙素。

4.3 化合物(3)的结构鉴定 无色油状物, HRESI-MS m/z : 195.1365 $[M+H]^+$, 分子式 $C_{12}H_{18}O_2$; UV λ_{max} (nm): 223; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 0.89 (3 H, m, H-4'), 1.10~1.57 [6 H, m, H-(1', 2', 3')], 1.81~2.52 (6 H, m, H-4, 5, 6), 3.46 (1 H, m, H-9), 3.94 (1 H, m, H-3), 6.75 (1 H, q, $J=3.3$, H-7); ^{13}C NMR 及 DEPT (75 MHz, $CDCl_3$) δ : 14.10 (s, C-4'), 20.99~34.55 (s, C-1', 2', 3', 4, 5, 6), 43.30 (s, C-9), 85.57 (s, C-3), 131.39 (s, C-8), 135.42 (s, C-7), 170.46 (s, C-1); 以上数据与文献[8]报道的新蛇床内酯波谱数据一致, 确定化合物(3)的结构为新蛇床内酯(sedanolidide)。

5 讨论

苯酞类化合物是一类常见的具有生物活性的天然产物, 许多常用中药都含有该类成分。由于苯酞类化合物的理化性质特殊, 一般很难得到高纯度的样品, 以作为有关药材及其制剂质量评价的对照品。本实验提供了制备该类化合物的一种方法。笔者在实验过程中发现, 芹菜甲素和芹菜乙素在结构上相

似, 极性比较相近, 从 HPLC 图上看到两者的保留时间也比较接近, 因此, 在薄层硅胶板制备过程中, 用正己烷-丙酮(10:1)作为展开剂, 需连续展开 2 次或 3 次, 方可达到完全分离, 得到单一成分。在制备过程中发现, 化合物芹菜乙素在单体状态下可缓慢转化为芹菜甲素, 保存于低温有利于其结构的稳定。

【参考文献】

- [1] 吾不力卡斯木·吾不力艾山. 芹菜的心血管药理作用及临床应用分析[J]. 中国民族民间医药, 2011, 20(19): 35.
- [2] 王文宝, 马华夏. 芹菜籽化学成分及药理作用的研究进展[J]. 吉林医药学院学报, 2012, 33(1): 49-51.
- [3] 张会群. 丁苯酞的药理作用与药动学研究及临床评价[J]. 医学信息, 2014(39): 266.
- [4] 廖艳彪, 彭立辉, 卢明. 丁基苯酞对血管性痴呆的认知功能的影响[J]. 医学综述, 2014, 20(18): 3343-3345.
- [5] 端木寅, 王源, 梁爽, 等. 丁苯酞脑缺血治疗作用的相关药理学研究进展[J]. 中药药理与临床, 2012(3): 126-130.
- [6] Yang H, Hu GY, Chen J, *et al.* Synthesis, resolution, and antiplatelet activity of 3-substituted 1(3H)-isobenzofuranone [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2007, 17(18): 5210-5213.
- [7] Fazal SS, Ansari MM, Singla RK, *et al.* Isolation of 3-n-Butyl Phthalide & Sedanenolide from *Apium graveolens* Linn [J]. *Indo Glob J Pharm Sci*, 2012, 2(3): 258-261.
- [8] Wang J, Yang JB, Wang AG, *et al.* Studies on the chemical constituents of *Lgusticum sinense* [J]. *J Chin Med Mater*, 2011, 34(3): 378-380.

[收稿日期] 2016-06-15 [修回日期] 2016-08-22

[本文编辑] 李睿旻

(上接第 111 页)

- [20] Wang YH, Hong YL, Feng Y, *et al.* Comparative pharmacokinetics of senkyunolide I in a rat model of migraine versus normal controls [J]. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*, 2012, 37(2): 91-97.
- [21] 朱黎霞, 张英丰. 基于微透析技术结合液质联用的丹酚酸 B 正常和高脂血症大鼠药动学比较研究[J]. 中草药, 2015, 46(1): 90-96.
- [22] 冯彬彬, 张建海, 牛小花, 等. 川芎嗪、阿魏酸和延胡索乙素在模型与正常大鼠体内药动学比较研究[J]. 中草药, 2015, 46(10): 1493-1497.
- [23] Wu Y, Ai Y, Wang F, *et al.* Simultaneous determination of four secoiridoid and iridoid glycosides in rat plasma by ultra performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry and its application to a comparative pharmacokinetic study [J]. *Biomed chromatogr: BMC*, 2015, 30(2): 97-104.
- [24] Wu Y, Wang F, Ai Y, *et al.* Simultaneous determination of seven coumarins by UPLC-MS/MS: Application to a comparative pharmacokinetic study in normal and arthritic rats after oral administration of Huo Luo Xiao Ling Dan or single-herb

extract [J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2015, 991: 108-117.

- [25] 姜丽, 高萌, 屈飞, 等. 基于 HPLC-MS/MS 研究麻杏石甘汤在正常及 RSV 肺炎感染模型大鼠体内的药动学[J]. 中国中药杂志, 2015, 40(13): 2649-2655.
- [26] Gong XH, Li Y, Zhang RQ, *et al.* The synergism mechanism of Rhubarb Anthraquinones on constipation elucidated by comparative pharmacokinetics of Rhubarb extract between normal and diseased rats [J]. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*, 2015, 40(4): 379-388.
- [27] 孟祥乐, 李红伟, 韩永龙, 等. 栀子-连翘药对大鼠体内药动学变化特征研究[J]. 中国新药杂志, 2015, 24(17): 2003-2009, 2024.
- [28] Zeng XY, Dong S, He NN, *et al.* Comparative pharmacokinetics of arctigenin in normal and type 2 diabetic rats after oral and intravenous administration [J]. *Fitoterapia*, 2015, 105: 119-126.

[收稿日期] 2016-12-05 [修回日期] 2016-12-27

[本文编辑] 李睿旻