



代谢分析

基于液质联用技术的苍术炮制前后苍术苷 A 的尿排泄动力学研究*

刘育含, 刘玉强, 戚晓杰, 刘姝静, 吕新, 孙建之, 才谦**

(辽宁中医药大学药学院, 大连 116600)

摘要 目的: 采用液质联用技术对大鼠灌胃生、麸炒苍术提取物后苍术苷 A 的尿排泄动力学规律进行研究。方法: 将 SD 大鼠随机分为 2 组, 分别灌胃给予生、麸炒苍术提取物, 收集给药前后不同时间段大鼠尿液, 采用多反应监测 (MRM) 模式对尿液中苍术苷 A 的浓度进行测定。以 DAS 3.2.8 软件计算排泄动力学参数, 绘制累计排泄率以及排泄速率曲线, 比较炮制前后尿排泄规律的异同。结果: 生、麸炒苍术中苍术苷 A 的 $t_{1/2}$ 分别为 (12.88 ± 1.85) h 和 (12.44 ± 2.41) h, 排泄速率峰值分别为 $(1.32 \pm 0.32) \mu\text{g} \cdot \text{h}^{-1}$ 和 $(1.99 \pm 0.59) \mu\text{g} \cdot \text{h}^{-1}$, 36 h 累积排泄量分别占总排泄量的 88.55% 和 90.34%。结论: 苍术麸炒后, 其主要成分苍术苷 A 的尿排泄动力学参数 $t_{1/2}$ 和 k_e 值均无显著变化, 但总排泄率明显高于生品。

关键词: 苍术; 苍术苷 A; 麸炒; 炮制; 液质联用技术; 排泄; 药代动力学; 尿液

中图分类号: R 917

文献标识码: A

文章编号: 0254-1793(2018)11-1945-07

doi: 10.16155/j.0254-1793.2018.11.15

Study on the urinary excretion of atractyloside A in crude and processed *Atractylodes lancea* by UPLC-MS/MS*

LIU Yu-han, LIU Yu-qiang, QI Xiao-jie, LIU Shu-jing,

LÜ Xin, SUN Jian-zhi, CAI Qian**

(College of Pharmacy, Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Dalian 116600, China)

Abstract Objective: To study the urinary excretion regulation of atractyloside A in rats after intragastric administration with the extraction of crude and processed *Atractylodes lancea* by UPLC-MS/MS. **Methods:** The SD rats were divided into two groups randomly and gavaged with the extraction of crude and processed *Atractylodes lancea* respectively, then the rats urine was collected before and after administration. The concentrations of atractyloside A in rat urine were measured by multiple reaction monitoring (MRM) model. The excretion parameters were calculated by DAS 3.2.8 software. The cumulative excretion rate curve and excretion velocity curve were drawn to compare the similarities and differences between crude and processed *Atractylodes lancea*. **Results:** The excretion half-lives of atractyloside A in crude and processed *Atractylodes lancea* were (12.88 ± 1.85) h and

* 国家自然科学基金项目 (81573601); 辽宁省自然科学基金项目 (201602488)

** 通信作者 Tel: (0411) 85890122; E-mail: caiqianmail@sina.com

第一作者 Tel: 18742262838; E-mail: lyhown@163.com

(12.44 ± 2.41) h, respectively. The maximum values of excretion rate were (1.32 ± 0.32) $\mu\text{g} \cdot \text{h}^{-1}$ and (1.99 ± 0.59) $\mu\text{g} \cdot \text{h}^{-1}$, respectively. 36 h cumulative excretion accounted for 88.55% and 90.34% of total excretion, respectively.

Conclusions: The $t_{1/2}$ and k_e of atractyloside A in rat urine had no significant difference between crude and processed *Atractylodes lancea*, but the total excretion rate of the processed sample was higher than the crude one.

Keywords: *Atractylodes lancea*; atractyloside A; stir-frying with bran; processing; UPLC-MS/MS; excretion; pharmacokinetics; urine

苍术为菊科植物茅苍术 *Atractylodes lancea* (Thunb.) DC. 或北苍术 *Atractylodes chinensis* (DC.) Koidz. 的干燥根茎, 始载于《神农本草经》中, 位列上品, 具有燥湿健脾, 祛风散寒, 明目之功效, 临床主要用于脘腹胀满, 泄泻, 水肿, 脚气痿痹, 风湿痹痛, 风寒感冒, 夜盲等症^[1]。《名医别录》中记载其能“主头痛, 消痰水, 暖胃消谷嗜食”; 现代药理研究表明, 苍术具有抗炎、抗菌抗病毒、抗肿瘤、降糖、保肝以及抗心律失常等药理作用^[2-7]。现行《中华人民共和国药典》(简称《中国药典》)中收录的苍术饮片有 2 种, 分别为生苍术与麸炒苍术。传统中医药理论认为, 苍术麸炒后健脾作用增强且燥性缓和。目前对于苍术麸炒机理的研究主要集中在化学成分、药理药效以及药代动力学等方面^[8-14], 有关苍术炮制前后主要成分排泄动力学的研究未见报道。苍术苷 A 是苍术中的主要成分, 为愈创木烷型倍半萜苷类化合物, 于艳等^[15]曾对苍术麸炒后其含量变化进行考察。本实验采用 UPLC-MS/MS 多反应离子对监测 (MRM) 法对苍术炮制前后苍术苷 A 的排泄动力学规律进行研究, 明确苍术苷 A 在两者中的排泄差异, 为苍术的炮制机理研究以及临床安全用药提供依据。

1 实验材料

1.1 实验动物

SPF 级健康 SD 雄性大鼠 12 只, 体质量 (200 ± 20) g, 购于辽宁长生生物技术有限公司, 动物许可证编号 [SYXK(辽)2013-0009], 适应性饲养 1 周后(湿度 50%~60%, 温度 20~23 °C, 通风良好, 光照适宜), 进入实验状态。

1.2 样品与试剂

苍术药材购自北京同仁堂大药房大连分店, 经辽宁中医药大学鉴定教研室李峰教授鉴定为 *Atractylodes lancea* (Thunb.) DC., 麸炒方法参考 2015 年版《中国药典》麸炒法附录 II D。药用乙醇(南京化学试剂股份有限公司)。苍术苷 A、对乙酰氨基酚

对照品(购于江苏永健医药科技有限公司, 批号分别为 YJ-1019PS0025、20160522, 纯度均大于 98%), 结构式见图 1。色谱纯乙腈、色谱纯甲醇、色谱纯甲酸(购于美国 TEDIA 公司)。纯净水(杭州娃哈哈集团有限公司)。

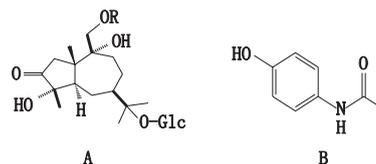


图 1 苍术苷 A (A) 和对乙酰氨基酚 (B) 的结构式

Fig. 1 Chemical structures of atractyloside A (A) and acetaminophen (B)

1.3 仪器及设备

Waters ACQUITY UPLC 超高效液相色谱仪; Waters Xevo TQ-S 三重四极杆质谱仪(美国 Waters 公司); Fresco 台式冷冻离心机(德国 Heraeus 公司); XH-C 涡旋混合器(金坛市白塔新宝仪器厂); 氮吹仪(郑州宝晶电子科技有限公司); Sartorius CP225D 型电子天平(十万分之一, 德国 Sartorius 公司); 旋转蒸发仪 RE-52C(巩义市予华仪器有限责任公司)。

2 方法与结果

2.1 药材提取物的制备

取同一批次生苍术和麸炒苍术药材饮片, 粉碎成粗粉。分别称取粉末适量, 加等倍量药用乙醇浸泡 24 h, 渗漉, 收集 10 倍量渗漉液, 减压浓缩, 给药前加水适量分散均匀, 备用。折合生药量均为 $2.5 \text{ g} \cdot \text{mL}^{-1}$, 其中苍术苷 A 含量分别为 2.08 、 $1.82 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。

2.2 对照品溶液及内标溶液的制备

2.2.1 对照品溶液 精密称取苍术苷 A 对照品适量, 置 50 mL 量瓶中, 甲醇溶解, 定容至刻度, 配成质量浓度为 $250 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的对照品储备液, 备用。临用前, 用甲醇将对照品储备液稀释成高、中、低浓度分别为 12.50 、 2.50 、 $0.50 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的对照品溶液。

2.2.2 内标溶液 精密称取对乙酰氨基酚对照品适

量,置 100 mL 量瓶中,甲醇溶解,定容至刻度,配成质量浓度为 $132 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的内标物储备液。临用前,用甲醇稀释成 $0.07 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的内标溶液。

2.3 色谱与质谱条件

2.3.1 色谱条件 色谱柱: Waters ACQUITY UPLC BEH C_{18} 柱 ($1.7 \mu\text{m}$, $2.1 \text{ mm} \times 100 \text{ mm}$); 流动相: 0.1% 甲酸水(A)-乙腈(B), 梯度洗脱(0~1.5 min, 5%B → 10%B; 1.5~3 min, 10%B → 25%B; 3~6 min, 25%B → 80%B; 6~8 min, 80%B); 流速: $0.3 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$; 柱温: $40 \text{ }^\circ\text{C}$; 样品室温度: $10 \text{ }^\circ\text{C}$; 进样量: $2 \mu\text{L}$ 。

2.3.2 质谱条件 电喷雾离子源(ESI源), 正离子模式, 采用多反应监测模式(MRM)。电离电压: 3.00 kV ; 去溶剂气温度: $400 \text{ }^\circ\text{C}$; 去溶剂气流速: $800 \text{ L} \cdot \text{h}^{-1}$; 核心气体流速: $150 \text{ L} \cdot \text{h}^{-1}$; 雾化气体压力: 7 Pa 。苍术苷 A 的 MRM 方法参数: 离子对 m/z $471.3 \rightarrow 203.2$, 锥孔电压 48 V , 碰撞能量 26 V , 对乙酰氨基酚的 MRM 方法参数: 离子对 m/z $151.9 \rightarrow 110.16$, 锥孔电压 42 V , 碰撞能量 14 V 。质谱图如图 2 所示。

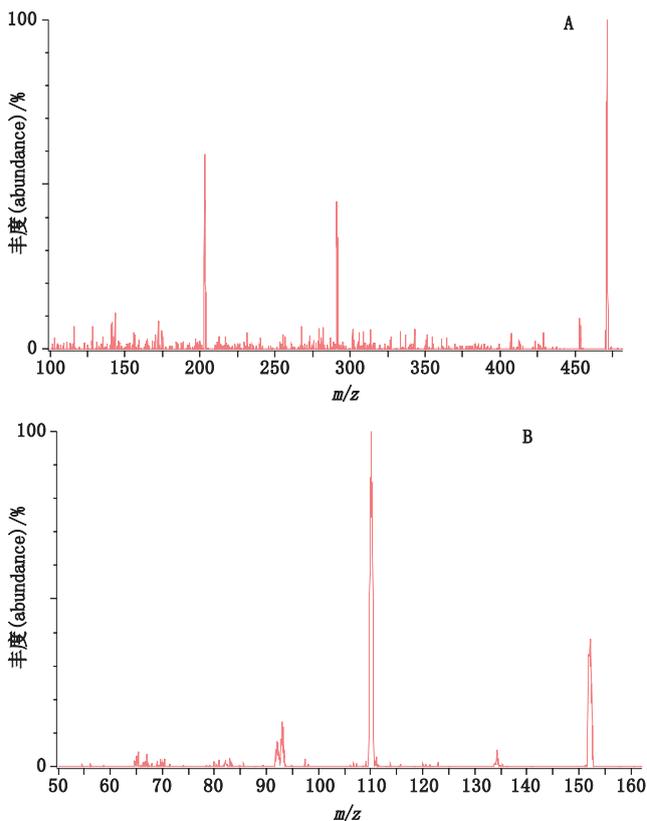


图 2 苍术苷 A (A) 和对乙酰氨基酚 (B) 的质谱图

Fig. 2 Mass spectra of atractyloside A (A) and acetaminophen (B)

2.4 样品的采集与处理

2.4.1 样品的采集 将 SD 大鼠随机分为 2 组, 每组 6 只, 分别为生苍术组和麸炒苍术组。禁食(不禁水) 12 h 后, 置于代谢笼中, 收集空白尿液。分别按 $15 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$ 灌胃给予生、麸炒苍术提取液, 给药后按 0~3、3~6、6~9、9~12、12~24、24~36、36~48、48~60、60~72 h 收集尿液, 准确记录尿液体积。将收集到的尿液于 $4 \text{ }^\circ\text{C}$ 、 $1000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心 10 min, 取上清液作为尿液样品, $-80 \text{ }^\circ\text{C}$ 保存。

2.4.2 样品的处理 将尿液样品于室温下解冻, 取解冻后尿液 $200 \mu\text{L}$, 分别加入内标溶液 $100 \mu\text{L}$, 甲醇 $900 \mu\text{L}$, 涡旋混匀 2 min, 于 $4 \text{ }^\circ\text{C}$ 、 $1000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心 5 min, 上清液氮气流下吹干, $100 \mu\text{L}$ 甲醇复溶, 涡旋 2 min, $4 \text{ }^\circ\text{C}$ 、 $1200 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心 15 min, 取上清液作为供试液。

2.5 方法学考察

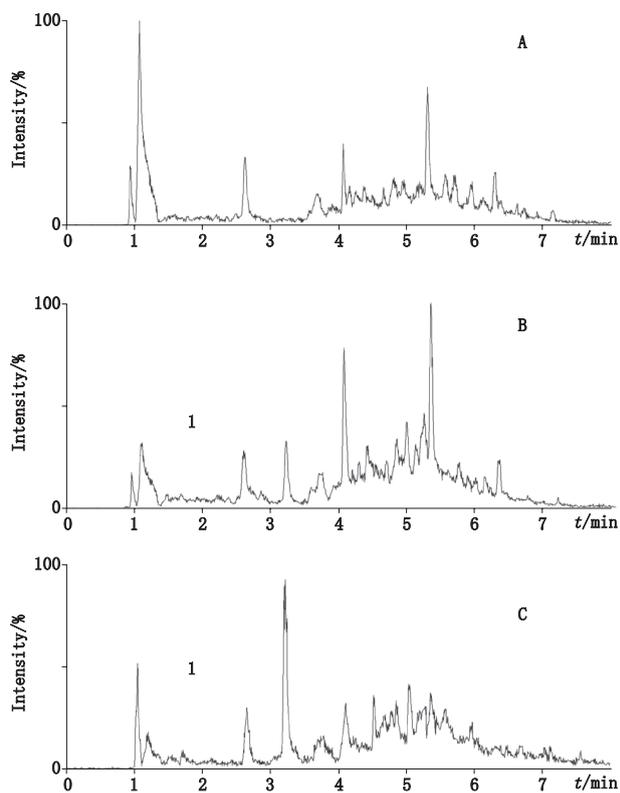
2.5.1 方法专属性考察 取大鼠空白尿液 $200 \mu\text{L}$, 除不加内标溶液外, 其余按“2.4.2”项下方法操作, 得空白尿液供试液; 另取大鼠空白尿液 $200 \mu\text{L}$, 加入对照品溶液和内标溶液适量, 其余按“2.4.2”项下方法操作, 得含有对照品与内标物的尿液供试液; 取灌胃给予苍术药材提取液后大鼠尿液 $200 \mu\text{L}$, 按“2.4.2”项下方法操作, 得给药后尿液供试液。将各组供试液按“2.3”项下条件进样分析, 得色谱图。MRM 图见图 3 和图 4。

2.5.2 标准曲线和检测下限 精密吸取对照品储备液适量, 用甲醇稀释成含苍术苷 A 分别为 25.00 、 12.50 、 5.00 、 2.50 、 1.00 、 0.50 、 $0.20 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的系列对照品溶液。精密吸取上述对照品溶液各 $100 \mu\text{L}$, 挥干溶剂后加入大鼠空白尿液 $200 \mu\text{L}$, 按“2.4.2”项下方法操作, 在“2.3”项下条件进样分析, 每浓度三样本。以对照品与内标物峰面积的比值为纵坐标, 对照品浓度为横坐标, 以加权 ($1 \cdot C^{-2}$) 最小二乘法进行回归计算, 回归方程:

$$Y=0.27193X+0.00112 \quad r=0.999$$

线性范围为 $0.20 \sim 25.00 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。检测下限为 $0.02 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$, 其 RSD 为 6.4%。

2.5.3 基质效应和回收率考察 取大鼠空白尿液 $200 \mu\text{L}$, 加入甲醇 $1000 \mu\text{L}$, 涡旋 2 min, $4 \text{ }^\circ\text{C}$ 、 $1000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心 5 min, 上清液氮气流下吹干, 残渣用 $100 \mu\text{L}$ 对照品溶液复溶, 涡旋 2 min, $4 \text{ }^\circ\text{C}$ 、 $1200 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心 15 min, 取上清液, 按“2.3”项下条件进样分析, 高、中、低 3 种浓度各五样本, 记录峰面积为 A; 精密



1. 苍术苷 A (atractyloside A)

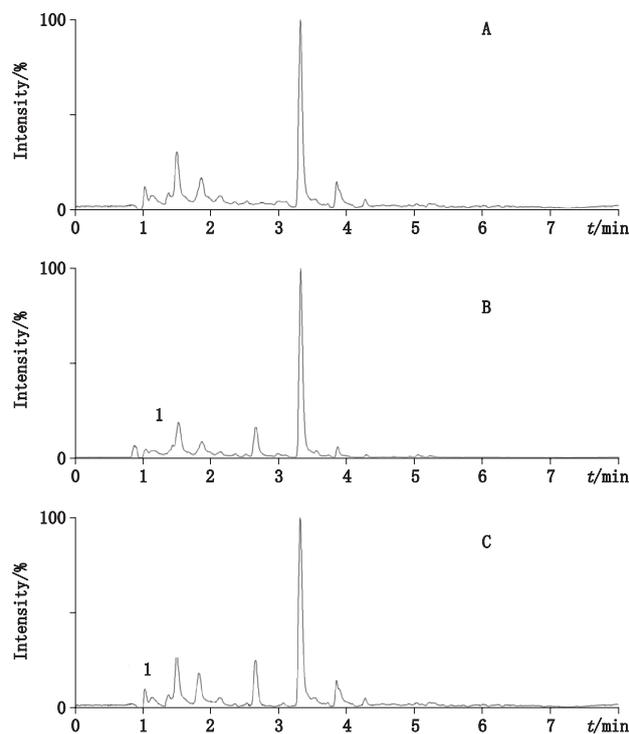
A. 空白尿液 (blank urine) B. 空白尿液 + 苍术苷 A (blank urine + atractyloside A) C. 给予苍术提取液后尿液 (urine after administration of *Atractylodes lancea* extract)

图 3 苍术苷 A 的 MRM 模式通道图

Fig. 3 Extracted ion chromatograms of atractyloside A under the model of MRM

吸取高、中、低 3 种浓度的对照品溶液 100 μL , 每种浓度 5 份, 挥干溶剂后加入大鼠空白尿液 200 μL , 按“2.4.2”项下方法操作, “2.3”项下条件进样分析, 记录峰面积为 B ; 分别取相应的高、中、低 3 种浓度的对照品溶液, 按“2.3”项下条件直接进样分析, 每种浓度五样本, 记录峰面积为 C 。 A 与 C 的比值为基质效应, B 与 A 的比值为提取回收率, 将 B 代入标准曲线回归方程, 所得值与理论值的比值为方法回收率。内标溶液同法操作, 即得内标物的基质效应和提取回收率, 内标物只考察 1 个浓度即 0.07 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。结果见表 1。由结果可知, 待测物和内标物的基质效应均在 92.2%~111.1% 之间, 提取回收率均大于 81.4%, 待测物方法回收率在 97.9%~104.4% 之间, 符合生物样品定量分析方法的规定。

2.5.4 精密度和准确度考察 精密吸取高、中、低 3 种浓度的对照品溶液 100 μL , 每种浓度 5 份, 挥干溶剂后加入大鼠空白尿液 200 μL , 按“2.4.2”项下方法



1. 对乙酰氨基酚 (acetaminophen)

A. 空白尿液 (blank urine) B. 空白尿液 + 对乙酰氨基酚 (blank urine + acetaminophen) C. 给予苍术提取液后尿液 (urine after administration of *Atractylodes lancea* extract)

图 4 对乙酰氨基酚的 MRM 模式通道图

Fig. 4 Extracted ion chromatograms of acetaminophen under the model of MRM

操作, 在“2.3”项条件下进样分析。将待测物与内标物峰面积的比值代入随行标曲得实测浓度, 由实测浓度计算得日内精密度, 实测浓度与理论浓度的相对偏差即为准确度。连续测定 3 d, 得日间精密度与准确度。结果见表 2。由结果可知, 苍术苷 A 的日内及日间精密度、准确度均符合生物样品定量分析方法的规定。

2.5.5 稳定性考察 精密吸取高、中、低 3 种浓度的对照品溶液 100 μL , 每种浓度 5 份, 挥干溶剂后加入大鼠空白尿液 200 μL , 按“2.4.2”项下方法操作, 在“2.3”项条件下进样分析, 分别考察室温放置 6 h 和 $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 反复冻融 3 次后的稳定性。结果见表 3。由结果可知, 各组中苍术苷 A 实测值的 RSD 均在 1.8%~4.6% 之间, 符合生物样品定量分析方法的规定。

2.6 尿液样品测定及数据处理

将处理后的尿液样品按“2.3”项下条件进样分析, 采用 DAS 3.2.8 软件非静脉注射给药方式的尿药分析模式计算尿排泄动力学参数, 采用 Spss 17.0 软件进行单因素方差分析, 数据结果见表 4 和表 5。排泄速率-时间曲线和累计排泄量-时间曲线见图 5 和图 6。

表 1 基质效应和回收率试验结果 (mean ± SD, n=5)

Tab. 1 Results of matrix effect and recovery

成分 (component)	C/(μg · mL ⁻¹)	基质效应 (matrix effect)/ %		提取回收率 (extraction recovery)/ %		方法回收率 (method recovery)/ %	
		平均值 (mean)/ %	RSD/ %	平均值 (mean)/ %	RSD/ %	平均值 (mean)/ %	RSD/ %
		苍术苷 A (atractyloside A)	0.50	102.3 ± 7.4	7.2	81.4 ± 5.9	7.3
	2.50	92.2 ± 4.2	4.6	90.0 ± 3.2	3.6	104.4 ± 4.4	4.2
	12.50	93.5 ± 6.0	6.5	88.9 ± 6.8	7.6	97.9 ± 4.3	4.4
对乙酰氨基酚 (acetaminophen)	0.07	111.1 ± 4.1	3.7	94.9 ± 3.0	3.2	—	—

表 2 精密度和准确度试验结果 (mean ± SD, n=5)

Tab. 2 Results of precision and accuracy

C/(μg · mL ⁻¹)	日内 (intra-day)			日间 (inter-day)		
	实测值 (measured value)/ (μg · mL ⁻¹)	精密度 (precision) RSD/ %	准确度 (accuracy)/ %	实测值 (measured value)/ (μg · mL ⁻¹)	精密度 (precision) RSD/ %	准确度 (accuracy)/ %
	0.50	0.55 ± 0.02	3.5	9.7	0.55 ± 0.02	2.8
2.50	2.58 ± 0.06	2.4	3.3	2.42 ± 0.10	4.2	-3.1
12.50	12.64 ± 0.17	1.4	1.1	12.45 ± 0.05	0.4	-0.4

表 3 稳定性试验结果 (mean ± SD, n=5)

Tab. 3 Results of stability

C/(μg · mL ⁻¹)	室温放置 6 h (room temperature for 6 h)		-80 °C 反复冻融 3 次 (-80 °C freeze-thaw cycles for three times)	
	实测值 (measured value)/ (μg · mL ⁻¹)	RSD/ %	实测值 (measured value)/ (μg · mL ⁻¹)	RSD/ %
0.50	0.50 ± 0.01	2.5	0.51 ± 0.01	2.7
2.50	2.54 ± 0.05	1.8	2.59 ± 0.10	4.0
12.50	12.65 ± 0.39	3.1	12.32 ± 0.56	4.6

表 4 生、麸炒苍术中苍术苷 A 的排泄结果 (mean ± SD, n=6)

Tab. 4 Excretion results of atractyloside A in crude and processed *Atractylodes lancea*

时间 (time)/h	生苍术 (crude <i>Atractylodes lancea</i>)				麸炒苍术 (processed <i>Atractylodes lancea</i>)			
	平均总尿量 (mean urine volume)/mL	排泄量 (excretion amount)/ μg	排泄速率 (excretion velocity)/ (μg · h ⁻¹)	累积排泄率 (cumulative excretion rate)/ %	平均总尿量 (mean urine volume)/mL	排泄量 (excretion amount)/ μg	排泄速率 (excretion velocity)/ (μg · h ⁻¹)	累积排泄率 (cumulative excretion rate)/ %
0~3	13.51 ± 6.58	3.96 ± 0.97	1.32 ± 0.32	0.06 ± 0.02	14.86 ± 3.58	5.97 ± 1.78	1.99 ± 0.59	0.10 ± 0.03
3~6		2.14 ± 0.97	0.71 ± 0.32	0.10 ± 0.03		1.84 ± 0.84	0.61 ± 0.28	0.13 ± 0.04
6~9		1.07 ± 0.36	0.36 ± 0.12	0.12 ± 0.04		0.93 ± 0.27	0.31 ± 0.09	0.14 ± 0.04
9~12		0.65 ± 0.23	0.22 ± 0.08	0.13 ± 0.03		1.05 ± 0.21	0.35 ± 0.07	0.16 ± 0.04
12~24		2.51 ± 0.57	0.21 ± 0.05	0.17 ± 0.04		3.50 ± 0.68	0.29 ± 0.06	0.21 ± 0.05
24~36		1.12 ± 0.52	0.09 ± 0.04	0.18 ± 0.03		1.48 ± 0.32	0.12 ± 0.03	0.24 ± 0.05
36~48		0.70 ± 0.26	0.06 ± 0.02	0.19 ± 0.04		0.72 ± 0.30	0.06 ± 0.03	0.25 ± 0.05
48~60		0.48 ± 0.14	0.04 ± 0.01	0.20 ± 0.04		0.51 ± 0.27	0.04 ± 0.02	0.26 ± 0.05
60~72		0.30 ± 0.19	0.03 ± 0.02	0.21 ± 0.04		0.35 ± 0.12	0.03 ± 0.01	0.26 ± 0.05

注 (note): 排泄量 (excretion amount) s=C · V; 排泄速率 (excretion velocity) v=s/Δt

表 5 生、麸炒苍术中苍术苷 A 的尿排泄动力学参数 (mean ± SD, n=6)

Tab. 5 Excretion parameters of atractyloside A in crude and processed *Atractylodes lancea*

参数 (parameter)	生苍术组 (crude <i>Atractylodes lancea</i>)	麸炒苍术组 (processed <i>Atractylodes lancea</i>)
$t_{1/2}/h$	12.88 ± 1.85	12.44 ± 2.41
k_e/h^{-1}	0.06 ± 0.01	0.06 ± 0.01
尿排总量 (total excretion amount) / μg	12.92 ± 2.26	16.34 ± 3.08*
总尿排率 (total excretion rate) / %	0.21 ± 0.04	0.26 ± 0.05**

注 (note): 与生苍术组比较 (compared with crude *Atractylodes lancea*), * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 总尿排率 ((total excretion rate) = 尿排总量 (total excretion amount) / 给药量 (dosage) × 100%)

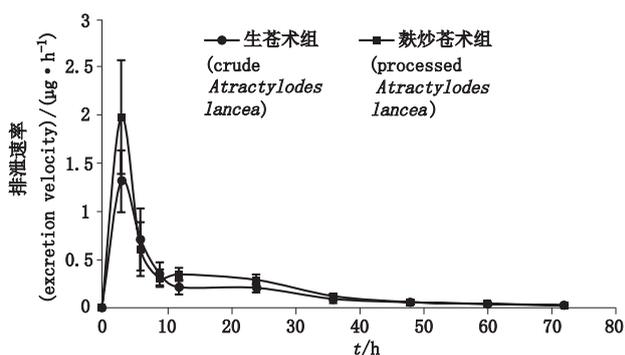


图 5 排泄速率 - 时间曲线

Fig. 5 Curves of excretion velocity-time

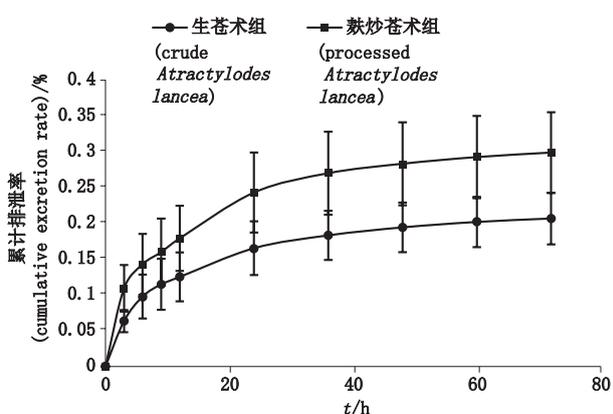


图 6 累积排泄率 - 时间曲线

Fig. 6 Curves of cumulative excretion rate-time

由表 5 可知,生、麸炒苍术中苍术苷 A 的排泄动力学参数 $t_{1/2}$ 和 k_e 均无统计学差异,表明麸炒对苍术苷 A 的尿排泄动力学规律无明显影响。但对比尿排

总量和总尿排率可知,麸炒后苍术苷 A 72 h 的总排泄量和总排泄率均明显大于生品,结果具统计学意义 ($P < 0.05$, $P < 0.01$)。由排泄速率 - 时间曲线可知,大鼠灌胃给予生、麸炒苍术提取物后其主要成分苍术苷 A 的尿排泄速率均可在 3 h 达到最大值,且麸炒后明显大于生品,此后排泄速率逐渐下降。由累计排泄率 - 时间曲线可知,给药后的 24 h 内苍术苷 A 的累计排泄率均上升较快,且于 36 h 时基本可达平台期,生苍术和麸炒苍术灌胃后苍术苷 A 36 h 累积排泄量即可达到总排泄量的 88.55% 和 90.34%。

3 讨论

采用 UPLC-MS/MS 多反应监测模式,建立了生、麸炒苍术给药后大鼠尿液中苍术苷 A 的浓度测定方法,该方法稳定性好,重复性高,符合生物样品定量分析的规定,可用于苍术苷 A 的排泄动力学研究。

课题组早期曾对苍术炮制前后主要成分苍术素和 (4E, 6E, 12E)-十四癸三烯-8, 10-二炔-1, 3-二乙酸酯的药代动力学以及组织分布规律进行研究^[16-18],结果初步显示苍术炮制后体内吸收有所增加。本实验中,生、麸炒苍术提取物均按折合后相同的生药量灌胃给药,其中生、麸炒苍术提取物中苍术苷 A 的浓度分别为 2.08、1.82 mg · mL⁻¹ (麸炒后浓度略有降低),但麸炒后苍术苷 A 的尿总排泄量却明显大于生品。结合苍术苷 A 前期的药代动力学结果,麸炒后血药浓度有所升高,推测该变化亦有可能与麸炒后苍术苷 A 的体内吸收增加有关。

生、麸炒苍术给药后 72 h 大鼠尿液中苍术苷 A 的累积排泄量分别为给药量的 0.21% 和 0.26%,说明苍术苷 A 仅有小部分以原形式通过尿液排泄,进而表明苍术苷 A 在体内可能存在吸收和转化,以代谢物或其他形式排出体外。

对比苍术麸炒前后苍术苷 A 的排泄动力学差异,可为苍术的炮制机理研究以及临床安全用药提供一定依据。由于机体的代谢过程复杂,且苍术中化学成分种类繁多,对单一成分的研究很难阐述整体的排泄规律,为进一步阐明炮制机理,还需对苍术中其他成分的排泄规律进行深入的研究。

参考文献

[1] 中华人民共和国药典 2015 年版. 一部[S]. 2015: 161
ChP 2015.Vol I [S]. 2015: 161
[2] 李宇馨,李瑞海. 苍术挥发油抗炎活性研究[J]. 辽宁中医药大学大

- 学报, 2013, 15(2): 71
LI YX, LI RH. Anti-inflammatory activity of volatile oil extracted from *Atractylodes lancea* [J]. J Liaoning Univ TCM, 2013, 15(2): 71
- [3] 尹秀芝, 浦卓, 王冰梅, 等. 中药苍术抗真菌作用的研究及临床观察[J]. 北华大学学报(自然科学版), 2000, 1(6): 492
YIN XZ, PU Z, WANG BM, et al. A preliminary study of Rhizoma *Atractylodes* in its antimycotic effect [J]. J Beihua Univ (Nat Sci), 2000, 1(6): 492
- [4] 牛月华. 茅苍术多糖对 II 型糖尿病大鼠的治疗作用及机制研究[J]. 北华大学学报, 2014, 15(4): 476
NIU YH. Therapeutic effect of *Atractylodes lancea* polysaccharides on type 2 diabetes mellitus rats and its mechanisms [J]. J Beihua Univ, 2014, 15(4): 476
- [5] 何卓阳, 张齐, 王桃云, 等. 茅苍术醇提取物在子宫颈癌 SKOV-3 细胞的抗肿瘤作用[J]. 中药药理与临床, 2013, 29(2): 88
HE ZY, ZHANG Q, WANG TY, et al. The anti-tumour effect of ethanol extract of Rhizoma *Atractylodes* on SKOV-3 cells [J]. Pharmacol Clin Chin Mater Med, 2013, 29(2): 88
- [6] 塔西斯, 张洁, 杭永付, 等. 北苍术炮制前后水提取液和多糖部位保肝作用比较研究[J]. 现代中药研究与实践, 2011, 25(3): 45
BIWOLE T, ZHANG J, HANG YF, et al. Hepatoprotective activity of *Atractylodes chinensis* (DC.) Koidz. water extract and polysaccharides against CCL₄-induced acute liver injury in mice [J]. Chin Med J Res Pract, 2011, 25(3): 45
- [7] 吴祯久, 张红英, 朴惠善, 等. 关苍术正丁醇提取物的抗心律失常作用研究[J]. 中药药理与临床, 1996(5): 26
WU ZJ, ZHANG HY, PIAO HS, et al. Protective effects of *n*-butylethyl extract of *Atractylodes japonica* Koidz. ex Kitam on experimental ventricular arrhythmias [J]. Pharmacol Clin Chin Mater Med, 1996(5): 26
- [8] 常晓文, 刘玉强, 才谦. 麸炒前后苍术 HPLC 指纹图谱[J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(4): 40
CHANG XW, LIU YQ, CAI Q. Fingerprints of raw and processed *Atractylodes* Rhizoma by HPLC [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2015, 21(4): 40
- [9] 赵晋, 邓金宝, 黎雄, 等. 苍术聚炔类化学成分研究[J]. 中药新药与临床药理, 2015, 26(4): 525
ZHAO J, DENG JB, LI X, et al. Analysis of polyacetylenes from Rhizoma *Atractylodes* [J]. Tradit Chin Drug Res Clin Pharmacol, 2015, 26(4): 525
- [10] 张虎, 夏新中, 向丽娟, 等. 3 种炮制方法对湖北茅苍术挥发油的化学成分的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(5): 83
ZHANG H, XIA XZ, XIANG LJ, et al. Chemical constituents of volatile oil from Hubei *Atractylodes lancea* by three processing methods [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2015, 21(5): 83
- [11] 王丹凤, 刘玉强, 才谦. 苍术麸炒前后健脾作用研究[J]. 时珍国医国药, 2013, 24(1): 155
WANG DF, LIU YQ, CAI Q. Study on the tonifying spleen effect of *Atractylodes lancea* before and after stir-baking with bran [J]. Lishizhen Med Mater Med Res, 2013, 24(1): 155
- [12] 庞雪, 刘玉强, 刘小丹, 等. 苍术麸炒前后活性部位药效比较研究[J]. 中国药房, 2016, 27(10): 1308
PANG X, LIU YQ, LIU XD, et al. Study on the pharmacodynamic comparison of active part in crude *Atractylodes lancea* and *Atractylodes lancea* fried with bran [J]. China Pharm, 2016, 27(10): 1308
- [13] 陶野, 张贝贝, 付梅红, 等. 基于色谱指纹图谱的苍术挥发油多成分体内药代动力学研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(11): 156
TAO Y, ZHANG BB, FU MH, et al. Studies on pharmacokinetics of multi-constituents of atractylis oil based on chromatographic fingerprint [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2013, 19(11): 156
- [14] 蒋美玲, 张天柱, 樊湘泽. 苍术水提取液与苍术素大鼠体内药代动力学比较[J]. 中药药理与临床, 2015, 31(2): 25
JIANG ML, ZHANG TZ, FAN XZ. Comparative pharmacokinetics of atractylodin between pure atractylodin and *Atractylodes lancea* (Thunb.) DC. [J]. Pharmacol Clin Chin Mater Med, 2015, 31(2): 25
- [15] 于艳, 才谦, 贾天柱. HPLC-ELSD 法测定茅苍术生品及麸炒品中苍术苷 A 的含量[J]. 药物分析杂志, 2014, 34(9): 1601
YU Y, CAI Q, JIA TZ. Determination of atractyliside A in raw and bran fried rhizome of *Atractylodes lancea* by HPLC-ELSD [J]. Chin J Pharm Anal, 2014, 34(9): 1601
- [16] CHANG XW, XU CX, LIU YQ, et al. Determination and pharmacokinetic comparisons of atractylodin after oral administration of crude and processed *Atractylodes* Rhizoma [J]. Pharmacogn Mag, 2016, 12(45): 80
- [17] HUO Y, LIU YQ, BAI ZX, et al. Determination of (4E, 6E, 12E)-tetradecatriene-8, 10-diyne-1, 3-diyl diacetate in rat plasma and tissues by HPLC-UV method and their application to a pharmacokinetic and tissue distribution study [J]. J Anal Methods Chem, 2014, 2014(11): 249061
- [18] LIU YZ, LIU YQ, JIA R, et al. Determination and tissue distribution comparisons of atractylodin after oral administration of crude and processed *Atractylodes* Rhizoma [J]. Pharmacogn Mag, 2017, 13(51): 413

(本文于 2018 年 5 月 26 日修改回)