

# 五味子酯甲对他克莫司在大鼠体内吸收的促进作用研究

隋忠国<sup>1\*</sup>, 徐文<sup>1</sup>, 柳艳平<sup>1</sup>, 刘涛<sup>1</sup>, 曹志红<sup>2</sup>, 郝丽萍<sup>1</sup>(1. 青岛大学医学院附属医院药学部, 山东青岛 266002; 2. 青岛大学医学院附属医院药品采购办公室, 山东青岛 266002)

中图分类号 R969.1; R969.2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)35-3280-04  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.35.05

**摘要** 目的: 研究五味子酯甲对免疫抑制剂他克莫司在大鼠体内吸收的促进作用。方法: 大鼠分别灌胃五味子酯甲(5、10、20 mg/kg)、南五味子提取物(145 mg/kg)或空白溶剂后再灌胃他克莫司, 分别于不同时间点取血, 采用液相色谱-串联质谱法测定全血中的他克莫司浓度。结果: 5、10、20 mg/kg 的五味子酯甲使他克莫司的峰浓度提高了0.51、2.87、2.96倍, 使浓度-时间曲线下面积提高了1.22、4.08、6.40倍。10 mg/kg 的五味子酯甲与145 mg/kg 的南五味子提取物对他克莫司的吸收促进作用相似。结论: 五味子酯甲可大幅促进他克莫司在大鼠体内的吸收, 有望被开发成他克莫司的吸收促进剂。

**关键词** 五味子酯甲; 大鼠; 他克莫司; 吸收; 液相色谱-串联质谱法

## Promotion Effects of Schisantherin A on the Absorption of Tacrolimus in Rats

SUI Zhong-guo<sup>1</sup>, XU Wen<sup>1</sup>, LIU Yan-ping<sup>1</sup>, LIU Tao<sup>1</sup>, CAO Zhi-hong<sup>2</sup>, HAO Li-ping<sup>1</sup>(1. Dept. of Pharmacy, The Affiliated Hospital of Medical College, Qingdao University, Shandong Qingdao 266002, China; 2. Medicine Procurement Office, The Affiliated Hospital of Medical College, Qingdao University, Shandong Qingdao 266002, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To study the promotion effects of schisantherin A on the absorption of tacrolimus in rats. METHODS: Tacrolimus was intragastrically administered to rats after intragastrical administration of schisantherin A (5, 10, 20 mg/kg), Schisandra sphenanthera extract (145 mg/kg), or blank solvent. The blood sample was collected at different time points, and the blood concentration of tacrolimus was assayed by LC-MS. RESULTS: By the dose of 5 mg/kg, 10 mg/kg and 20 mg/kg schisantherin A, the C<sub>max</sub> of tacrolimus was enhanced by 0.51, 2.87 and 2.96 folds, respectively, and the AUC of tacrolimus was enhanced by 1.22 folds, 4.08 folds and 6.40 folds, respectively. Schisantherin A (10 mg/kg) possessed the similar activity with *S. sphenanthera* extract on the absorption of tacrolimus (145 mg/kg). CONCLUSIONS: Schisantherin A can enhance the absorption of tacrolimus rapidly and it is a promising absorption promoter of tacrolimus.

**KEY WORDS** Schisantherin A; Rat; Tacrolimus; Absorption; LC-MS/MS

器官移植后的患者为了避免排异反应需终身服用免疫抑制剂, 但免疫抑制剂价格昂贵, 使患者每年不得不承担数十万元的费用<sup>[1-2]</sup>。由于环孢素、他克莫司(FK506)等目前常用的免疫抑制剂在吸收时存在首关效应, 理论上药物代谢酶抑制剂可提高这类药物的口服生物利用度<sup>[3]</sup>。化学药物如酮康唑等可促进免疫抑制剂的吸收, 但因毒副作用太大往往不被采用, 而天然药物的毒性低, 前景更加广阔。近年来, 很多医师经验性地将南五味子提取物(五酯胶囊、五酯片等)与他克莫司联用。南五味子提取物是一味保肝药, 无明显的毒副作用且价格低廉, 二者联用使患者在维持正常的他克莫司血药浓度的同时让药物用量降低了一半甚至更多, 这也得到了人体试验<sup>[4-6]</sup>和动物实验<sup>[7]</sup>的验证。但是, 天然药物同样存在缺陷, 主要是活性成分含量不稳定, 导致效果不稳定, 如两种来源不同的葡萄柚汁分别使健康志愿者口服他克莫司后的血药浓度提高了1.22倍和2.10倍<sup>[8]</sup>。笔者研究发现, 南五味子中五味子酯甲是对他克莫司的主要代谢酶——肝药酶(CYP)3A抑制作用最强的成分, 该酶的抑制剂可促进底物药物的吸收<sup>[9]</sup>, 但该成分在不同产地药材中的含量最高相差5倍, 在同一厂家产品中

相差接近2倍<sup>[10]</sup>。免疫抑制剂的治疗窗较窄, 血药浓度大幅波动不利于患者的健康<sup>[11]</sup>。因此, 本研究拟考察五味子酯甲对他克莫司在大鼠体内口服吸收的影响, 并与南五味子提取物进行比较, 为五味子酯甲的开发和南五味子提取物的合理使用提供理论依据。

## 1 材料

### 1.1 仪器

6410B型三重四级杆液-质联用系统, 包括G1312B型四元泵、G1322A型真空脱气机、G1329B型自动进样器和G1316B型柱温箱、MassHunter软件控制系统(美国Agilent公司)。

### 1.2 药品与试剂

五味子酯甲(上海一林生物科技有限公司, 纯度>98%); 他克莫司胶囊[普乐可复, 安斯泰来制药(中国)有限公司, 批号: 0D5366A]; 南五味子提取物(青岛大学医学院附属医院临床药学实验室自制, 南五味子经乙醇回流提取、干燥所得, 其中五味子酯甲的质量分数为6.9%); 他克莫司、西罗莫司对照品(美国Sigma公司); 其余试剂均为分析纯。

### 1.3 动物

Wistar大鼠, ♂, 体质量240~260 g, 购自青岛派特福德白鼠养殖专业合作社[动物使用许可证号: SCXK(鲁)20080002]。

\*主任药师, 硕士研究生导师, 硕士。研究方向: 临床药理学和药事管理。电话: 0532-82911277。E-mail: sz\_guo@tom.com

大鼠饲养于标准鼠笼中,保持室温( $25 \pm 1$ ) $^{\circ}\text{C}$ ,相对湿度为60%,自由进食与饮水,

## 2 方法与结果

### 2.1 溶液的制备

2.1.1 他克莫司混悬液的制备 取他克莫司胶囊内容物混悬于0.5%的羧甲基纤维素钠(CMC-Na)溶液中,制备成质量浓度为0.5 mg/ml的混悬液,用于大鼠ig给药。

2.1.2 五味子酯甲混悬液的制备 将五味子酯甲混悬于0.5%的CMC-Na溶液中,制备成质量浓度分别为2.5、5、10 mg/ml的混悬液,用于大鼠ig给药。

2.1.3 南五味子提取物混悬液的制备 将南五味子提取物混悬于0.5%的CMC-Na溶液中,制备成质量浓度为72.5 mg/ml的混悬液,用于大鼠ig给药。

### 2.2 给药方案与样品采集

30只大鼠于实验前12 h至给药2 h内禁食不禁水。实验随机分为5组,即溶剂对照(等容CMC-Na)组、南五味子提取物(145 mg/kg,约相当于五味子酯甲10 mg/kg)组与五味子酯甲高、中、低剂量(20、10、5 mg/kg)组,ig给药30 min后,ig他克莫司混悬液(0.8 mg/kg)。各组大鼠在给予他克莫司前(0 h)和0.5、0.75、1、1.5、2、2.5、3、4、6、8、12、24、36 h时取全血100  $\mu\text{l}$ ,置于EDTA抗凝的试管中, $-20^{\circ}\text{C}$ 贮藏,待测。

### 2.3 全血样品的处理

2.3.1 溶剂对照组大鼠血浆的处理 取大鼠空白全血50  $\mu\text{l}$ ,置于EP管中,加入10  $\mu\text{l}$ 他克莫司标准溶液(溶于10%的乙腈,质量浓度分别为0.245、0.450、1.225、4.900、12.250、49.000、122.500、245.000 ng/ml),涡旋混合30 s,然后加入10  $\mu\text{l}$ 西罗莫司溶液(内标,质量浓度为100 ng/ml),再涡旋混合30 s,最后依次加入0.5 mol/L的硫酸锌50、240  $\mu\text{l}$ 乙腈-甲醇混合液(50:50, V/V),涡旋混合2 min,3 000 r/min离心10 min,取上清液20  $\mu\text{l}$ 注入液相色谱-串联质谱(LC-MS/MS)仪测定他克莫司的质量浓度。

2.3.2 用药组大鼠血浆的处理 取待测大鼠全血50  $\mu\text{l}$ ,置于EP管中,加入10  $\mu\text{l}$ 空白溶剂(10%的乙腈),涡旋混合30 s,然后加入10  $\mu\text{l}$ 西罗莫司溶液(内标,质量浓度为100 ng/ml),再涡旋混合30 s,最后依次加入0.5 mol/L的硫酸锌50、240  $\mu\text{l}$ 乙腈-甲醇混合液(50:50, V/V),涡旋混合2 min,3 000 r/min离心10 min,取上清液20  $\mu\text{l}$ 注入LC-MS/MS仪测定他克莫司的质量浓度。

### 2.4 色谱和质谱条件

2.4.1 色谱条件 色谱柱:ZORBAX SB-C<sub>18</sub>(100 mm $\times$ 2.1 mm,3.5  $\mu\text{m}$ );流动相:梯度洗脱,A相为乙腈,B相为0.1%的甲酸溶液,A相起始为20%,0.5 min升至100%,然后维持至4.5 min;检测波长:250 nm流速:0.3 ml/min;柱温:30  $^{\circ}\text{C}$ ;进样量:20  $\mu\text{l}$ 。

2.4.2 质谱条件 质谱采用ESI源,正离子模式,喷雾电压为4 000 V,源温度为105  $^{\circ}\text{C}$ ;雾化气为氮气,雾化压力为40 psi;去溶剂气为氮气,温度为350  $^{\circ}\text{C}$ ,流速为10 L/min;碰撞气为高纯氮气,压力为0.1 MPa;质谱的半峰宽均为0.7 amu。采用多反应监测(MRM)模式对药物离子浓度进行测定,他克莫司的MRM条件为826.5 $\rightarrow$ 616.3,传输能量250 V,碰撞能量45 eV;内标西罗莫司MRM条件为936.6 $\rightarrow$ 409.2,传输能量135 V,碰撞能量55 eV。

### 2.5 方法学验证

2.5.1 标准曲线的制备 取上述对照品贮备液适量,挥去甲

醇,加空白血浆制得他克莫司质量浓度分别为0.049、0.098、0.245、0.980、2.450、9.800、24.500、49.000 ng/ml的样品,按“2.3”项下方法进样预处理,按“2.4”项下方法进样测定,以他克莫司质量浓度( $x$ )为横坐标,他克莫司峰面积和内标峰面积之比( $y$ )为纵坐标,进行线性回归,得回归方程为 $y=2.98 \times 10^{-3} x + 2.68 \times 10^{-4}$ ( $r=0.999 5$ )。结果表明,他克莫司的检测质量浓度在0.05~50 ng/ml范围内与他克莫司峰面积和内标峰面积之比呈良好的线性关系。最低检出限为0.02 ng/ml,最低定量限为0.05 ng/ml。

2.5.2 精密度试验 按“2.5.1”项下方法制备低、中、高质量浓度(0.098、2.45、24.5 ng/ml)的他克莫司标准工作液,再按“2.3”项下方法进样预处理,按“2.4”项下条件进样测定日内精密度(6次)和日间精密度(5 d)。结果表明,日内和日间精密度的RSD分别 $<5.72\%$ 和 $<8.25\%$ 。

2.5.3 回收率试验 按“2.5.1”项下方法制备低、中、高质量浓度(0.098、2.450、24.500 ng/ml)他克莫司的不同含药血浆(6份)。以含药血浆中他克莫司和内标峰面积与直接制备的相同质量浓度他克莫司和内标标准工作液峰面积比较,计算平均提取回收率。结果表明,他克莫司质量浓度在0.098、2.450、24.500 ng/ml时提取回收率分别为93.5%、95.6%和95.2%,内标提取回收率为92.3%。

2.5.4 稳定性试验 取“2.5.1”项下样品室温放置12 h,考察室温稳定性; $-20^{\circ}\text{C}$ 放置30 d,考察长期稳定性;考察 $-20^{\circ}\text{C}$ 冷冻~室温融化循环3次的稳定性;将“2.3”项下预处理后的样品室温放置24 h后注入LC-MS/MS仪进行测定。结果,中、高质量浓度样品的室温稳定性RSD均 $<5.22\%$ ;长期稳定性RSD均 $<4.63\%$ ;  $-20^{\circ}\text{C}$ 冷冻~室温融化循环3次的RSD均 $<8.35\%$ ;预处理后的样品室温放置24 h的RSD均 $<5.38\%$ ,表明各项指标均满足生物样品测定的要求<sup>[12-14]</sup>。

### 2.6 数据处理

采用非隔室模型计算药动学参数:根据浓度-时间曲线后4个试验点的 $\log c$ 对时间进行线性回归,由直线的斜率求出清除速度常数 $K_c$ ;半衰期( $t_{1/2}$ )= $0.693/K_c$ ;浓度-时间曲线下面积(AUC<sub>0-t</sub>)用梯形法求出,AUC<sub>0- $\infty$</sub> =AUC<sub>0-t</sub>+ $c_t/K_c$ ( $c_t$ 为最末点的血药浓度);用统计矩原理,算出一阶矩曲线下面积AUMC和平均滞留时间MRT。采用 $t$ 检验对两组药动学参数进行比较, $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

### 2.7 AUC比较

高、中、低剂量五味子酯甲均可明显提高的峰浓度( $c_{\max}$ )和AUC,随着五味子酯甲剂量的升高,的血药浓度提高的幅度变大。中剂量五味子酯甲与南五味子提取物(145 mg/kg)对他克莫司AUC的提高幅度相近,南五味子提取物略高。他克莫司与五味子酯甲联合ig给药后AUC见图1;他克莫司与五味子酯甲或南五味子提取物联合ig给药后的AUC见图2。

### 2.8 药动学参数

5、10、20 mg/kg的五味子酯甲均使他克莫司的 $c_{\max}$ 提高了0.51、2.87、2.96倍,分别使AUC提高了1.22、4.08、6.40倍。南五味子提取物也使他克莫司的血药浓度提高,幅度略高于五味子酯甲,但差异无统计学意义( $P>0.05$ )。五味子酯甲对他克莫司在大鼠体内药动学参数的影响见表1;五味子酯甲和南五味子提取物分别对他克莫司在大鼠体内药动学参数的影响

见表2。

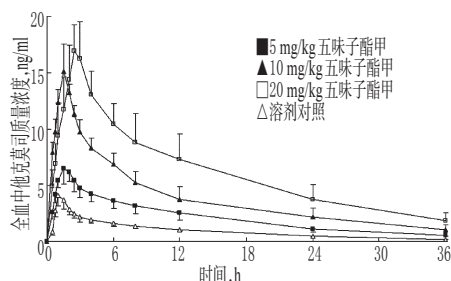


图1 他克莫司与五味子酯甲联合ig给药后他克莫司的AUC ( $\bar{x} \pm s, n=6$ )

Fig 1 Blood concentration-time curves of tacrolimus in rats after intragastrical administration of tacrolimus combined with Schisantherin A ( $\bar{x} \pm s, n=6$ )

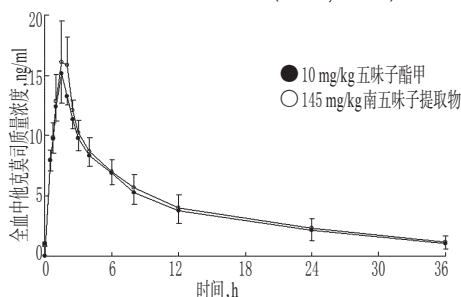


图2 他克莫司与五味子酯甲或南五味子提取物联合ig给药后他克莫司的AUC ( $\bar{x} \pm s, n=6$ )

Fig 2 Blood concentration-time curves of tacrolimus in rats after intragastrical administration of tacrolimus combined with Schisantherin A or *S. sphenanthera* extract ( $\bar{x} \pm s, n=6$ )

表1 五味子酯甲对他克莫司在大鼠体内药动学参数的影响 ( $\bar{x} \pm s, n=6$ )

Tab 1 Effect of Schisantherin A on the pharmacokinetic parameters of tacrolimus in rats ( $\bar{x} \pm s, n=6$ )

药动学参数	溶剂对照	五味子酯甲		
		5 mg/kg	10 mg/kg	20 mg/kg
$t_{max}, h$	1.08 ± 0.20	1.67 ± 0.26	1.67 ± 0.26	2.83 ± 0.61
$c_{max}, ng/ml$	4.50 ± 0.59	6.79 ± 1.15	17.40 ± 3.13	17.80 ± 1.71
$t_{1/2}, h$	10.59 ± 0.69	11.01 ± 0.82	12.20 ± 2.02	12.28 ± 2.38
$AUC_{0-4}, mg \cdot h/L$	34.74 ± 3.16	77.24 ± 14.87	141.70 ± 28.90	222.30 ± 49.9
$AUC_{0-\infty}, mg \cdot h/L$	38.07 ± 3.13	85.79 ± 15.26	161.26 ± 41.30	256.20 ± 61.59
$AUMC_{0-\infty}, mg \cdot h^2/L$	370.80 ± 23.05	868.69 ± 173.75	1 539.25 ± 488.65	2 688.74 ± 796.01
MRT, h	14.28 ± 0.88	15.39 ± 0.76	15.58 ± 3.20	17.41 ± 2.30

表2 五味子酯甲和南五味子提取物分别对他克莫司在大鼠体内药动学参数的影响 ( $\bar{x} \pm s, n=6$ )

Tab 2 Effect of Schisantherin A or *S. sphenanthera* extract on the pharmacokinetic parameters of tacrolimus in rats ( $\bar{x} \pm s, n=6$ )

药动学参数	五味子酯甲 (10 mg/kg)	南五味子提取物 (145 mg/kg)
$t_{max}, h$	1.67 ± 0.26	1.83 ± 0.26
$c_{max}, ng/ml$	17.40 ± 3.13	17.61 ± 2.36
$t_{1/2}, h$	12.20 ± 2.02	13.08 ± 2.09
$AUC_{0-4}, mg \cdot h/L$	141.70 ± 28.90	154.12 ± 25.78
$AUC_{0-\infty}, mg \cdot h/L$	161.26 ± 41.30	178.50 ± 37.53
$AUMC_{0-\infty}, mg \cdot h^2/L$	1539.25 ± 488.65	1 713.32 ± 439.77
MRT, h	15.58 ± 3.20	16.76 ± 3.30

### 3 讨论

本研究发现,五味子酯甲可提高大鼠ig给药他克莫司后的血药浓度,主要体现在 $c_{max}$ 和AUC大幅提高,而对他克莫司的 $t_{1/2}$ 虽有一定程度的延长,但无统计学意义。考虑到他克莫司的代谢酶主要分布在肠壁细胞和肝细胞,二者均对药物的首关代谢起主要作用,而肝细胞中的药物代谢酶主要影响药物的 $t_{1/2}$ 。笔者分析有两种可能:一是五味子酯甲在肠壁细胞中分布较多,在肝细胞中分布较少,如果是这种可能,那么五味子酯甲对体内激素等的代谢也影响较少;另一种可能是五味子酯甲在肝细胞中的分布也较多,但消除快且对药物代谢酶的抑制作用是可逆的。两种分析均表明,五味子酯甲在促进他克莫司吸收的同时对体内激素等的正常代谢影响较小,降低了潜在的危险性。

通过比较五味子酯甲和南五味子提取物对他克莫司的吸收促进作用,可以更加确定五味子酯甲是提取物中主要的吸收促进成分,再考虑到该成分在提取物中含量较高且理化性质稳定、易于提纯、无毒性,该成分有望被开发成为他克莫司的吸收促进剂。鉴于目前南五味子提取物制剂的生产厂家已在其适应证中明确提出该产品可促进免疫抑制剂的吸收,建议生产厂家将五味子酯甲的含量纳入产品的质量控制系统中。

由于全血中超过90%的他克莫司存在于红细胞中,所以本研究测定其在全血中的药物浓度。

### 参考文献

- [1] 辛华雯,李馨,吴笑春,等.五酯胶囊与他克莫司合用对肾移植受者的成本与效果评估研究[J].中国临床药理学杂志,2011,27(4):295.
- [2] 唐薇,胡丹,杨荆艳.肾移植受者联合应用五酯胶囊与FK506的药物经济学研究[J].护理实践与研究,2011,8(4):13.
- [3] Venkataramanan R, Swaminathan A, Prasad T, et al. Clinical pharmacokinetics of tacrolimus[J]. *Clin Pharmacokinetics*, 1995, 29(6):404.
- [4] Xin HW, Wu XC, Li Q, et al. Effects of *Schisandra sphenanthera* extract on the pharmacokinetics of tacrolimus in healthy volunteers[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2007, 64(4):469.
- [5] Xin HW, Li Q, Wu XC, et al. Effects of *Schisandra sphenanthera* extract on the blood concentration of tacrolimus in renal transplant recipients[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2011, 67(12):1 309.
- [6] Jiang W, Wang X, Xu X, et al. Effect of *Schisandra sphenanthera* extract on the concentration of tacrolimus in the blood of liver transplant patients[J]. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2010, 48(3):224.
- [7] Qin XL, Bi HC, Wang XD, et al. Mechanistic understanding of the different effects of Wuzhi tablet (*Schisandra sphenanthera* extract) on the absorption and first-pass intestinal and hepatic metabolism of tacrolimus (FK506) [J]. *Int J Pharm*, 2010, 389(1/2):114.
- [8] Liu C, Shang YF, Zhang XF, et al. Co-administration of grapefruit juice increases bioavailability of tacrolimus in

# 淫羊藿含药血清对MC3T3-E1成骨细胞增殖及分化的影响

曲雷鸣\*, 龚伟(辽宁中医药大学附属医院, 沈阳 110032)

中图分类号 R285;R336 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)35-3283-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.35.06

**摘要** 目的:研究淫羊藿含药血清对外培养小鼠MC3T3-E1成骨细胞增殖、分化的影响。方法:大鼠灌胃给予淫羊藿后制备含药血清。取MC3T3-E1成骨细胞,分别加入正常血清(对照组)和含10%、15%、20%的淫羊藿含药血清(淫羊藿含药血清低、中、高浓度组)的培养基培养,MTT法检测MC3T3-E1成骨细胞增殖情况,ELISA法检测细胞中碱性磷酸酶(ALP)骨钙素(BGP)活性。结果:与对照组比较,在24、48、72 h时间点淫羊藿含药血清高、中、低浓度组MC3T3-E1成骨细胞增殖程度显著升高( $P < 0.05$ );与对照组比较,在24、48、72 h时间点淫羊藿含药血清高、中、低浓度组ALP活性显著增强,在6、9、12 d时间点淫羊藿含药血清高、中、低浓度组BGP活性显著增强( $P < 0.05$ )。结论:淫羊藿能促进体外培养的MC3T3-E1成骨细胞增殖与骨向分化。

**关键词** 淫羊藿;含药血清;MC3T3-E1成骨细胞;增殖;分化

## Effects of Serum Containing Epimedii Folium on the Proliferation and Differentiation of MC3T3-E1 *in vitro*

QU Lei-ming, GONG Wei(The Affiliated Hospital of Liaoning University of TCM, Shenyang 110032, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To investigate the effects of serum containing Epimedii Folium on the proliferation and differentiation of MC3T3-E1 osteoblastic cells cultured *in vitro*. METHODS: Rats were intragastrically administered with Epimedii Folium to prepare drug-containing serum. MC3T3-E1 osteoblastic cells were collected and cultured in 10% normal SD rat serum (blank control group) and serum containing 10%, 15%, 20% Epimedii Folium (serum containing Epimedii Folium low, medium and high concentration groups). The proliferation of MC3T3-E1 osteoblastic cells was determined by MTT, and the activities of alkaline phosphatase and osteocalcin were determined by ELISA. RESULTS: Compared with control group, the ratio of MC3T3-E1 osteoblastic cells proliferation was increased in serum containing Epimedii Folium low, medium and high concentration groups at 24 h, 48 h and 72 h significantly ( $P < 0.05$ ). Compared with control group, the activities of ALP in serum containing Epimedii Folium low, medium and high concentration groups increased at 24 h, 48 h and 72 h, and the activities of BGP in serum containing Epimedii Folium low, medium and high concentration groups increased on 6, 9 and 12 d significantly ( $P < 0.05$ ). CONCLUSIONS: Epimedii Folium can promote the proliferation and differentiation of MC3T3-E1 osteoblastic cells cultured *in vitro*.

**KEY WORDS** Epimedii Folium; Serum containing drugs; MC3T3-E1 osteoblastic cells; Proliferation; Differentiation

近年来,老年人群中骨质疏松症的发病率呈明显的上升趋势,严重影响了老年人的生活质量。骨质疏松症存在成骨细胞数量相对不足或功能下降,若能促进成骨细胞的增殖能力,提高细胞的总体功能,可增强成骨能力、改善骨代谢平衡,对骨质疏松的预防有重要作用。中医认为,骨质疏松症的发病机制属于“骨痹”“骨痿”的范畴,常用补益肝肾、益精填髓的

中药治疗。淫羊藿(Epimedii Folium)作为传统的补肾中药,具有补肾阳、强筋骨的作用<sup>[1]</sup>,很早即被应用于治疗骨质疏松症的复方中。本研究运用淫羊藿含药血清培养成骨细胞,观察其对成骨细胞增殖的影响,初步探讨淫羊藿预防骨质疏松的作用机制。

### 1 材料

liver transplant patients: a prospective study[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2009, 65(9): 881.

[9] 陈欣,李玉珍,方翼.CYP3A4代谢药物的特点及其多态性的研究现状[J]. *中国药房*, 2010, 21(22): 2 097.

[10] Wei H, Sun L, Tai Z, et al. A simple and sensitive HPLC method for the simultaneous determination of eight bioactive components and fingerprint analysis of *Schisandra sphenanthera*[J]. *Anal Chim Acta*, 2010, 662(1): 97.

[11] Hedayat S, Kershner RP, Su G. Relationship of whole-blood FK506 concentrations to rejection and toxicity in

liver and kidney transplants[J]. *J Biopharm Stat*, 1996, 6(4): 411.

[12] Shah VP, Midha KK, Findlay JW, et al. Bionalytical method validation-a revisit with a decade of progress[J]. *Pharm Res*, 2000, 17(12): 1 551.

[13] Karnes HT, March C. Precision, accuracy and data acceptance criteria in biopharmaceutical analysis[J]. *Pharm Res*, 1993, 10(10): 1 420.

[14] 萧参,陈坚行.生物药剂分析方法的认证[J]. *中国药学杂志*, 1993, 28(7): 425.

(收稿日期:2013-01-06 修回日期:2013-03-09)

\* 主管药师。研究方向:中药复方质量。电话:024-31961551。  
E-mail:office1551@163.com