

# 丹红注射液对阿托伐他汀钙在大鼠体内药动学的影响<sup>Δ</sup>

朱金燕<sup>1\*</sup>, 彭 灿<sup>2</sup>, 胡容峰<sup>2#</sup>, 汤继辉<sup>3</sup>, 金 涌<sup>3</sup>(1. 安庆医药高等专科学校药理学系, 安徽 安庆 246052; 2. 安徽中医药大学药学院, 合肥 230031; 3. 安徽医科大学药学院, 合肥 230032)

中图分类号 R965 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)24-3326-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.24.04

**摘要** 目的: 研究丹红注射液对阿托伐他汀钙(ATV)在大鼠体内药动学的影响。方法: 以盐酸噻氯匹定为内标, 采用超高效液相色谱-串联质谱法测定大鼠血浆中 ATV 的药物浓度。色谱柱为 Acquity™ BEH C<sub>18</sub>, 流动相为 5 mmol/L 甲酸铵溶液(含 0.1% 甲酸)-甲醇(梯度洗脱); 离子源为电喷雾离子源, 采用多反应离子监测(MRM)模式, 质荷比(*m/z*)分别为 559.20→440.20(ATV)、264.20→154.05(内标)。将 24 只 SD 大鼠随机分为 ATV 单用组(单独给予 ATV, 10 mg/kg)和丹红注射液低、中、高剂量联用组(给予丹红注射液 1、2、4 mL/kg+ATV 10 mg/kg), 分别于不同时间点取血, 测定 ATV 血药浓度并计算其药动学参数。结果: ATV 的血药浓度线性范围为 0.25~62.50 ng/mL, 定量下限为 0.25 ng/mL; 精密性、稳定性试验的 RSD 均小于 15%; 提取回收率、基质效应均大于 85%。丹红注射液中、高剂量联用组 ATV 的 *c*<sub>max</sub> 分别为(23.78±6.40)、(33.66±8.15)ng/mL, 显著高于 ATV 单用组的(13.99±2.54)ng/mL(*P*<0.05); 丹红注射液低、中、高剂量联用组 ATV 的 AUC<sub>0-24h</sub> 分别为(67.20±15.22)、(88.16±14.84)、(126.84±31.55)ng·h/mL, 显著高于 ATV 单用组的(46.08±7.47)ng·h/mL(*P*<0.05 或 *P*<0.01)。结论: 丹红注射液联合给药可显著增加 ATV 在大鼠体内的暴露量。

**关键词** 阿托伐他汀钙; 丹红注射液; 药动学; 联合用药; 大鼠

## Effects of Danhong Injection on Pharmacokinetics of Atorvastatin Calcium in Rats

ZHU Jinyan<sup>1</sup>, PENG Can<sup>2</sup>, HU Rongfeng<sup>2</sup>, TANG Jihui<sup>3</sup>, JIN Yong<sup>3</sup>(1. Dept. of Pharmacy, Anqing Medical and Pharmaceutical College, Anhui Anqing 246052, China; 2. College of Pharmacy, Anhui University of TCM, Hefei 230031, China; 3. College of Pharmacy, Anhui Medical University, Hefei 230032, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To study the effects of Danhong injection on the pharmacokinetics of atorvastatin calcium (ATV) in rats. METHODS: The plasma concentration of ATV in rats was determined by UPLC-MS/MS using hydrochloric piperidine as internal standard. The determination was performed on Acquity™ BEH C<sub>18</sub> column with mobile phase consisted of 5 mmol/L ammonium formate solution (containing 0.1% formic acid)-methanol (gradient elution). The ion source was ESI, and the mass transfer ratio (*m/z*) was 559.20→440.20 (ATV) and 264.20→154.05 (internal standard) by multiple reaction monitoring (MRM) mode. A total of 24 SD rats were randomly divided into ATV alone group (ATV, 10 mg/kg), Danhong injection low-dose, medium-dose and high-dose groups (Danhong injection 1, 2, 4 mL/kg+ATV 10 mg/kg). Blood samples were collected at different time points, and plasma concentration was determined and pharmacokinetic parameters of ATV were calculated. RESULTS: The linear range of ATV was 0.25-62.50 ng/mL, and the limit of quantitation was 0.25 ng/mL. RSDs of precision and stability tests were all lower than 15%. Extraction recovery and matrix effect were all higher than 85%. The pharmacokinetic parameter *c*<sub>max</sub> of ATV in Danhong injection medium-dose and high-dose groups were (23.78±6.4), (33.66±8.15) ng/mL, which were significantly higher than (13.99±2.54) ng/mL in ATV alone group (*P*<0.05). AUC<sub>0-24h</sub> of Danhong injection low-dose, medium-dose and high-dose groups were (67.20±15.22), (88.16±14.84), (126.84±31.55) ng·h/mL, which were significantly higher than (46.08±7.47) ng·h/mL in ATV alone group (*P*<0.05 or *P*<0.01). CONCLUSIONS: Combined administration of Danhong injection can significantly increase the plasma exposure of ATV in rats.

**KEYWORDS** Atorvastatin calcium; Danhong injection; Pharmacokinetics; Combined administration; Rat

阿托伐他汀钙(ATV)是临床上治疗高胆固醇血症、混合型高脂血症,防治冠心病和脑卒中的常用选择竞争性 3-羟基-3-甲基戊二酸单酰辅酶 A(HMG-CoA)还原酶

抑制剂<sup>[1]</sup>。该药可抑制体内胆固醇的合成,降低血清低密度脂蛋白(LDL)含量,从而达到调整体内血脂水平的目的<sup>[2]</sup>。丹红注射液是由丹参和红花组方制成的中药注射剂,其主要功能为活血化瘀、通脉舒络,常用于治疗冠心病、心绞痛、心肌梗死等<sup>[3]</sup>。临床上常采用丹红注射液联合 ATV 治疗冠心病、心绞痛等,研究显示联合用药后临床疗效显著增强<sup>[4]</sup>,但两者联用后的药动学研究尚未见报道。

Δ 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81703805);安徽省高校自然科学基金项目(No.KJ2018A0933)

\* 讲师,硕士。研究方向:药物新剂型与新制剂。电话:0566-5306077。E-mail:Zhujinyan85@163.com

# 通信作者:教授,博士。研究方向:药物新剂型与新制剂。电话:0551-68129064。E-mail:hurongfeng@163.com

研究表明,多药耐药基因编码的P糖蛋白(P-gp)、微粒体混合功能氧化酶系中的细胞色素P<sub>450</sub>(CYP450)等均可影响ATV的血药浓度及降脂效果<sup>[5]</sup>。据报道,丹参的主要成分能够抑制P-gp的表达<sup>[6-8]</sup>及大鼠肝微粒体酶的活性<sup>[9-10]</sup>。因此,丹红注射液联合给药后,可能通过影响P-gp或CYP450而对ATV的体内药动学行为产生影响,进而影响后者药效的发挥。基于此,笔者通过研究丹红注射液单次给药对ATV在大鼠体内药动学行为的影响,为探究临床联合使用丹红注射液与ATV的安全性及合理性提供实验依据。

## 1 材料

### 1.1 仪器

Waters Acquity™超高效液相色谱(UPLC)系统,包括Waters串联质谱(MS/MS)检测器、Masslynx 4.1工作站(美国Waters公司);LC-4016型低速离心机(安徽中科中佳科学仪器有限公司);TG16-WS型高速离心机(长沙湘仪离心机仪器有限公司);AB135-S型十万分之一电子天平[梅特勒-托利多仪器(上海)有限公司];XW-80A型微型涡旋混合器(上海沪西分析仪器厂有限公司);BCD-225CHC型冰箱(合肥美菱股份有限公司);Milli-Q Gradient A10型超纯水系统[密理博(上海)贸易有限公司]。

### 1.2 药品与试剂

丹红注射液(陕西步长制药有限公司,批号:13101001,规格:10 mL/支);阿托伐他汀钙片(辉瑞制药有限公司,批号:J01570,规格:10 mg);阿托伐他汀钙对照品(批号:100590-201303,纯度:>95.3%)、盐酸噻氯匹定对照品(内标,批号:20120812,纯度:>99%)均来自中国食品药品检定研究院;甲醇为色谱纯,其余试剂均为分析纯,水为超纯水(实验室自制)。

### 1.3 动物

健康SD大鼠24只,雌雄各半,体质量为(200±20)g,由安徽省实验动物中心提供,动物生产许可证号:SCXK(皖)2011-002。

## 2 方法与结果

### 2.1 色谱与质谱条件

色谱条件:色谱柱为Acquity™ BEH C<sub>18</sub>(50 mm×2.1 mm, 1.7 μm);流动相A为5 mmol/L 甲酸铵溶液(含0.1%甲酸)、流动相B为甲醇,梯度洗脱(0→1.0 min, 20% B; 1.0→1.3 min, 20% B→80% B; 1.3→2.0 min, 80% B→60% B; 2.0→4.0 min, 60% B→80% B; 4.0→7.0 min, 80% B→20% B; 7.0→8.0 min, 20% B);柱温为30℃;流速为0.2 mL/min;进样量为5 μL。

质谱条件:离子源为电喷雾离子源(ESI),采用正离子检测方式;毛细管电压为3.60 kV;离子源温度为150℃,去溶剂化温度为500℃;喷雾气为氮气,碰撞气为氩气;ATV和盐酸噻氯匹定(内标)的锥孔电压分别为44、30 V,碰撞能分别为22、26 eV;采用多反应离子监测

(MRM)模式,质荷比(*m/z*)分别为559.20→440.20(ATV)、264.20→154.05(内标)。

### 2.2 溶液的制备

精密称取ATV对照品2.00 mg于50 mL量瓶中,用甲醇溶解并定容,摇匀,即得40 μg/mL的ATV对照品贮备液;精密量取该贮备液适量,用甲醇逐级稀释制成相应质量浓度的ATV系列对照品溶液。精密称取盐酸噻氯匹定适量,用甲醇配制成质量浓度为20 μg/mL的内标贮备液;精密量取该贮备液适量,用甲醇稀释制成20 ng/mL的内标溶液。上述溶液均于4℃冷藏保存备用。

### 2.3 血浆样品预处理

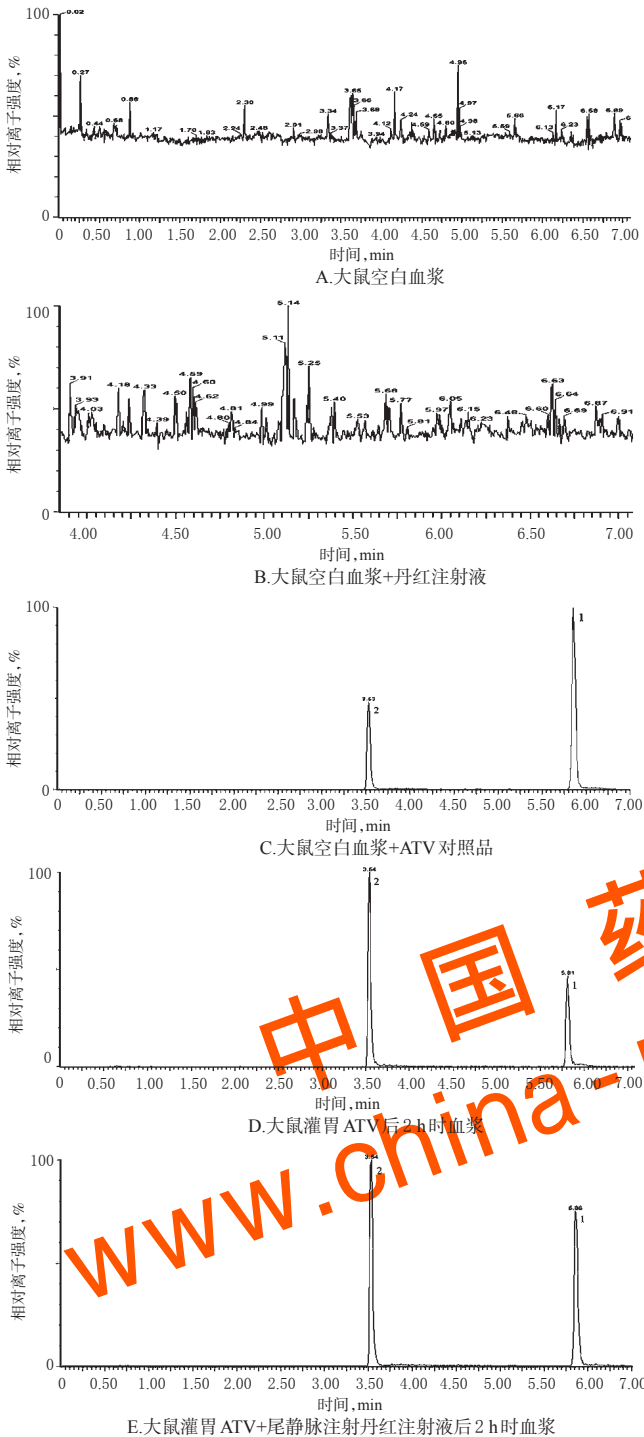
取大鼠血浆100 μL置于肝素化处理过的离心管中,加入20 ng/mL的内标溶液100 μL,涡旋混合2 min;然后加入甲醇200 μL沉淀蛋白,涡旋混合3 min后,12 000 r/min离心10 min;吸取上清液,以0.22 μm有机滤膜滤过,取5 μL进样,进行UPLC-MS/MS分析。

### 2.4 方法学考察

2.4.1 专属性考察 取大鼠空白血浆、大鼠空白血浆+丹红注射液(空白血浆与丹红注射液体积比为10:1)、大鼠空白血浆+ATV对照品(ATV在血浆中的终质量浓度为62.50 ng/mL)、大鼠灌胃ATV(10 mg/kg)后2 h时血浆及大鼠灌胃ATV(10 mg/kg)+尾静脉注射丹红注射液(2 mL/kg)后2 h时血浆,按“2.3”项下方法预处理(其中大鼠空白血浆、空白血浆+丹红注射液不加内标),按“2.1”项下色谱与质谱条件进样测定,总离子流色谱图见图1。结果显示,血浆中的内源性物质和丹红注射液中的各成分均不干扰ATV和内标的测定,本方法专属性良好;ATV保留时间约为5.8 min,内标保留时间约为3.5 min,两者峰形均良好。

2.4.2 标准曲线制备和定量下限考察 取大鼠空白血浆,分别加入不同质量浓度的ATV对照品溶液适量,配制成ATV质量浓度分别为62.50、25.00、12.50、6.25、2.50、1.25、0.25 ng/mL的血浆样本,按“2.3”项下方法预处理,并按“2.1”项下色谱与质谱条件进样测定。以ATV的血药浓度(*c*)为横坐标、ATV与内标的峰面积比值(*Y*)为纵坐标进行线性回归,求得标准曲线方程 $Y=0.1019c+0.1496(R^2=0.9994)$ 。结果表明,ATV的血药浓度线性范围为0.25~62.50 ng/mL,定量下限为0.25 ng/mL(RSD=5.8%,*n*=6)。

2.4.3 精密度试验 取大鼠空白血浆,分别加入不同质量浓度的ATV对照品溶液适量,配制成ATV低、中、高质量浓度(1.25、6.25、25.00 ng/mL)的血浆样本,每个浓度平行配制6份,按“2.3”项下方法预处理,并按“2.1”项下色谱与质谱条件进样测定,单日内测定3次,连续测定3 d,考察日内及日间精密度。结果显示,ATV低、中、高质量浓度血浆样本的日内RSD分别为8.34%、4.52%、9.31%(*n*=18),日间RSD分别为6.25%、8.13%、10.79%(*n*=18),表明本方法精密度良好,符合生物样品分析要求。



注: 1. ATV; 2. 内标

Note: 1. ATV; 2. internal standard

图1 各血浆样本总离子流色谱图

Fig 1 TIC chromatogram of plasma samples

2.4.4 提取回收率试验 按“2.4.3”项下方法配制ATV低、中、高质量浓度(1.25、6.25、25.00 ng/mL)的血浆样本,每个浓度平行配制6份,同法预处理后进样,测得ATV与内标的峰面积比值( $Y_1$ );另取空白血浆,同法预处理后加入适量ATV对照品溶液,进样,测得ATV与内标的峰面积比值( $Y_{空白}$ )。按公式 $Y_1/Y_{空白} \times 100\%$ 计算提取回收率。结果显示,ATV低、中、高质量浓度血浆样本的

平均提取回收率分别为88.30%、91.46%、87.64%,RSD均小于11%( $n=6$ )。

2.4.5 稳定性试验 按“2.4.3”项下方法配制ATV低、中、高质量浓度(1.25、6.25、25.00 ng/mL)的血浆样本,每个浓度平行配制6份,分别在室温放置12 h、-80℃-室温反复冻融3次、-80℃放置14 d后,按“2.3”项下方法预处理,并按“2.1”项下色谱与质谱条件进样测定。结果显示,ATV低、中、高质量浓度血浆样本的血药浓度RSD分别为5.45%、6.78%、11.53%,RSD均小于15%( $n=6$ ),表明血浆样本中的ATV在上述条件下均较稳定。

2.4.6 基质效应考察 按“2.4.3”项下方法配制ATV低、中、高质量浓度(1.25、6.25、25.00 ng/mL)的血浆样本,每个浓度平行配制6份,同法预处理后进样,测得ATV与内标的峰面积比值( $Y_2$ );另以水代替血浆配制样本,同法预处理后进样,测得ATV与内标的峰面积比值( $Y_水$ )。按公式 $Y_2/Y_水 \times 100\%$ 计算基质效应(ME)。结果显示,ATV低、中、高质量浓度血浆样本的平均ME分别为89.42%、86.54%、94.24%,RSD均小于10%( $n=6$ )。

## 2.5 药动学实验

取24只大鼠,随机分为ATV单用组和丹红注射液低、中、高剂量联用组,每组6只。结合文献[11-13]并按人与大鼠体表面积比进行换算,确定各组ATV的给药剂量均为10 mg/kg,联用丹红注射液低、中、高剂量分别为1、2、4 mL/kg。实验前大鼠禁食不禁水12 h,次日清晨除ATV单用组大鼠尾静脉注射等体积生理盐水外,其余大鼠尾静脉注射相应剂量的丹红注射液;5 min后,各组大鼠均灌胃ATV(将ATV片剂以羟甲基纤维素钠溶液溶解后给药)。灌胃给药前(0 h),给药后5、10、15、30、45 min和1、2、4、6、8、12、24 h时在大鼠眼底静脉丛取血0.4 mL,置于肝素化处理的试管中,3 500 r/min离心10 min分离血浆。血浆样本按“2.3”项下方法预处理,并按“2.1”项下色谱与质谱条件进样测定,将测得的ATV与内标的峰面积比值代入随行标准曲线计算血药浓度。各组大鼠体内ATV的平均血药浓度-时间曲线见图2。

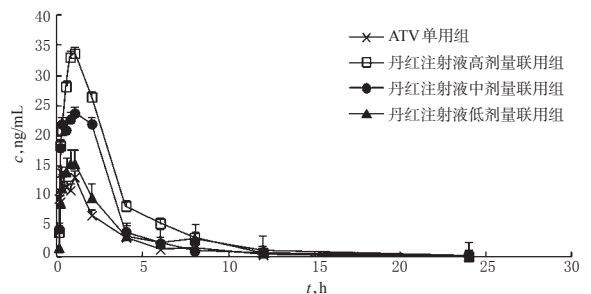


图2 各组大鼠体内ATV的平均血药浓度-时间曲线( $n=6$ )

Fig 2 Average plasma concentration-time curves of ATV in rats in each group( $n=6$ )

采用3p97软件计算各组大鼠体内ATV的药动学参数,详见表1。ATV在各组大鼠体内的药动学特征均符

合非房室模型。采用SPSS 17.0软件进行组间单因素方差分析,结果表明丹红注射液低、中、高剂量联用组的 $c_{max}$ 、 $AUC_{0-24}$ 、 $AUC_{0-\infty}$ 均高于ATV单用组,差异有统计学意义( $P<0.05$ 或 $P<0.01$ )。

表1 各组大鼠体内ATV的药动学参数( $\bar{x} \pm s, n=6$ )

Tab 1 Pharmacokinetic parameters of ATV in rats ( $\bar{x} \pm s, n=6$ )

药动学参数	ATV单用组	丹红注射液低剂量联用组	丹红注射液中剂量联用组	丹红注射液高剂量联用组
$t_{1/2}$ ,h	4.17±1.56	4.13±1.63	4.99±1.99	3.08±0.98
$t_{max}$ ,h	0.75±0.38	0.75±0.29	1.01±0.16	1.04±0.20
$c_{max}$ ,ng/mL	13.99±2.54	15.47±4.80	23.78±6.40*	33.66±8.15*
$AUC_{0-24}$ ,ng·h/mL	46.08±7.47	67.20±15.22*	88.16±14.84**	126.40±31.55**
$AUC_{0-\infty}$ ,ng·h/mL	46.68±8.43	68.39±16.57*	90.38±16.79**	126.84±34.51**
$MRT_{0-24}$ ,h	3.97±0.91	4.28±1.71	3.94±1.12	3.37±0.84

注:与ATV单用组比较,\* $P<0.05$ ,\*\* $P<0.01$

Note: vs. ATV alone group, \* $P<0.05$ , \*\* $P<0.01$

### 3 讨论

本实验建立了大鼠血浆中ATV药物浓度的UPLC-MS/MS测定法,该方法简便,精密度高,回收率高,稳定性较好,且不受内源性物质干扰,专属性好。筛选色谱条件时发现,在流动相中加入甲酸铵和甲酸后,可有效改善ATV的峰形及响应值。该检测方法定量下限低至0.25 ng/mL,可准确测定大鼠血浆中ATV的含量,灵敏度高。

药动学实验结果显示,与ATV单用组比较,除丹红注射液低剂量联用组的 $c_{max}$ 之外,丹红注射液各剂量联用组的ATV药动学参数 $c_{max}$ 、 $AUC_{0-24}$ 、 $AUC_{0-\infty}$ 均大幅度提高,差异均有统计学意义,但 $t_{max}$ 、 $t_{1/2}$ 、 $MRT_{0-24}$ 等参数却无显著差异。笔者分析其原因可能为:(1)ATV是P-gp的底物<sup>[14]</sup>,当ATV与丹红注射液联合用药时,丹红注射液中的主要成分如羟基丹参酮II<sub>A</sub><sup>[1]</sup>、红花黄色素A<sup>[7]</sup>、隐丹参酮<sup>[8]</sup>等可能通过竞争性抑制P-gp而使ATV在体内的吸收量增加,从而使 $c_{max}$ 等参数明显增大;(2)CYP3A4是ATV代谢的关键酶<sup>[15]</sup>,而有研究证实丹红注射液不会影响CYP3A4的活性<sup>[16]</sup>,故不会影响ATV在体内的代谢速度,因此 $t_{1/2}$ 等参数无显著差异。

另外,丹红注射液临床静脉注射给药剂量为4 mL,根据人体表面积换算后的大鼠给药剂量为0.8 mL/kg。参考文献[11-13],本研究最终确定丹红注射液的低、中、高剂量分别为1、2、4 mL/kg。ATV的临床起始给药剂量为10 mg,根据人体表面积换算后的大鼠起始给药剂量应该为1 mg/kg。然而,Shu N等<sup>[17]</sup>采用10 mg/kg作为ATV的大鼠给药剂量;Galani V等<sup>[18]</sup>研究格列美脲与ATV的相互作用时选择ATV的大鼠给药剂量为60 mg/kg。综合以上文献并考虑到本研究所建立检测方法的灵敏度,最终选择10 mg/kg ATV作为大鼠给药剂量。由于药物给药剂量直接影响药物间相互作用结果,因此后续在检测方法灵敏度进一步提高的情况下,可考虑在降低ATV给药剂量的实验条件下继续探讨其联合用药后受到的

影响,以更接近临床实际用药情况。

综上,本研究结果表明,丹红注射液联合给药可影响ATV在大鼠体内的药动学行为,即可增加ATV在大鼠体内的暴露量。考虑到实际用药中两药的给药次数、给药剂量及人与大鼠对ATV代谢存在的种属差异,因此有必要开展后续研究以明确两者在临床上合并用药时的药动学相互作用,以确保安全、合理用药。

### 参考文献

- [1] 赵冰.阿托伐他汀的临床研究进展[J].中国药房,2010,21(24):2303-2304.
- [2] KOH KK, QUON MJ, WACLAWIW MA. Are statins effective for simultaneously treating dyslipidemias and hypertension[J]. *Atherosclerosis*, 2008, 196(1): 1-8.
- [3] HE Y, WAN H, DU Y, et al. Protective effect of Danhong injection on cerebral ischemia-reperfusion injury in rats[J]. *J Ethnopharmacol*, 2012, 144(2): 387-394.
- [4] 张金岩.阿托伐他汀与丹红注射液联合用药治疗方案在冠心病心绞痛患者治疗中的应用效果[J].世界最新医学信息文摘,2017,17(91):89-92.
- [5] RODRIGUES AC, REBECCHI IM, BERTOLAMI MC, et al. High baseline serum total and LDL cholesterol levels are associated with MDR1 haplotypes in Brazilian hypercholesterolemic individuals of European descent[J]. *Braz J Med Biol Res*, 2005, 38(9): 1389-1397.
- [6] 何欣,曾柏荣,刘华.丹参酮II<sub>A</sub>对小鼠S180肿瘤获得性多药耐药及P-gp、LRP的影响[J].湖南中医药大学学报,2010,30(7):16-18.
- [7] ZHOU P, ZHOU HF, HE Y, et al. Transport characteristics of hydroxysafflor yellow A across Caco-2 cell monolayer model[J]. *Chinese Traditional and Herbal Drugs*, 2014, 45(14): 2030-2035.
- [8] HU T, TO KK, WANG L, et al. Reversal of P-glycoprotein (P-gp) mediated multidrug resistance in colon cancer cells by cryptotanshinone and dihydrotanshinone of *Salvia miltiorrhiza*[J]. *Phytomedicine*, 2014, 21(11): 1264-1272.
- [9] 刘高峰,甄立棉,黄丽军.丹参注射液对家兔体内CYP1A2、CYP2D6和CYP3A4活性的影响[J].中国临床药理学与治疗学,2010,15(7):775-780.
- [10] 刘洁.“Cocktail”探针药物法评价丹参酮II<sub>A</sub>对大鼠肝微粒体细胞色素P<sub>450</sub>不同亚型体外代谢活性的影响[D].天津:天津医科大学,2012.
- [11] HE Y, WAN H, DU Y, et al. Protective effect of Danhong injection on cerebral ischemia-reperfusion injury in rats[J]. *J Ethnopharmacol*, 2012, 144(2): 387-394.
- [12] WANG S, GUO H, WANG X, et al. Pretreatment with Danhong injection protects the brain against ischemia-reperfusion injury[J]. *Neural Regen Res*, 2014, 9(15): 1453-1459.
- [13] 李桂华,李潇,丁希正,等.丹红注射液在急性瘀血大鼠体内的药代动力学研究[J].陕西医学杂志,2012,41(3): 298-299.

# 祛湿化痰方对非酒精性脂肪肝模型大鼠血清游离脂肪酸谱的影响<sup>△</sup>

苟小军<sup>1\*</sup>, 冯琴<sup>2</sup>, 胡义扬<sup>2#</sup> (1.上海市宝山区中西医结合医院中心实验室, 上海 201999; 2.上海中医药大学附属曙光医院/上海中医药大学肝病研究所, 上海 201203)

中图分类号 R965.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)24-3330-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.24.05

**摘要** 目的:探讨祛湿化痰方对高脂饮食诱导的非酒精性脂肪肝(NAFLD)模型大鼠血清游离脂肪酸谱的影响。方法:30只雄性SD大鼠按计算机随机数字表分为正常组、模型组、祛湿化痰方组,每组10只。模型组和祛湿化痰方组大鼠饲喂高脂饲料建立NAFLD模型,正常组大鼠饲喂普通饲料,持续8周;自第5周起,祛湿化痰方组大鼠按0.1 mL/kg灌胃祛湿化痰方药液,正常组和模型组大鼠灌胃等量生理盐水,连续给药4周。8周后处死大鼠,取肝组织样本,采用苏木精-伊红染色法观察肝组织病理学变化;取血清样本采用气相色谱-质谱联用技术,以水杨酸甲酯为内标进样测定,按标准曲线法计算血清中游离脂肪酸的含量。结果:与正常组比较,模型组大鼠肝组织多发坏死肝细胞,肝细胞出现脂肪样变性和空泡变性;血清中月桂酸、肉豆蔻酸、十五烷酸、棕榈酸、十七烷酸、硬脂酸、花生酸、二十一烷酸、榆树酸等饱和脂肪酸含量均显著升高( $P < 0.05$ );顺-10-十七碳烯酸、油酸、 $\alpha$ -亚麻酸、 $\gamma$ -亚麻酸、芥酸、亚油酸、顺-11-二十碳烯酸、花生四烯酸、顺-11,14,17-二十碳三烯酸、顺-4,7,10,13,16,19-二十二碳六烯酸(DHA)等不饱和脂肪酸含量均显著降低( $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ )。与模型组比较,祛湿化痰方组大鼠肝组织病理学变化程度明显减轻;血清中上述饱和脂肪酸含量均显著降低,不饱和脂肪酸含量均显著升高( $P < 0.05$ )。结论:祛湿化痰方干预能显著改善高脂饮食诱导的NAFLD模型大鼠的肝组织病理学变化,且能显著改善其血清中饱和脂肪酸和不饱和脂肪酸含量的异常变化,调节紊乱的游离脂肪酸谱趋于正常。建议通过膳食补充 $\omega$ -3多不饱和脂肪酸或采用祛湿化痰方等药物干预脂肪酸代谢,从而有效预防和治疗NAFLD。

**关键词** 祛湿化痰方;非酒精性脂肪肝;大鼠;脂肪酸谱;游离脂肪酸

## Effects of Qushi Huayu Formula on Serum Free Fatty Acid Profile in Non-alcoholic Fatty Liver Disease Model Rats

GOU Xiaojun<sup>1</sup>, FENG Qin<sup>2</sup>, HU Yiyang<sup>2</sup> (1. Central Laboratory, Shanghai Baoshan District Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Shanghai 201999, China; 2. Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of TCM/Institute of Liver Disease, Shanghai University of TCM, Shanghai 201203, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To investigate the effects of Qushi huayu formula on serum free fatty acid profile in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) model rats. METHODS: A total of 30 SD male rats were divided into normal group, model group, Qushi huayu formula group, with 10 rats in each group according to random number table. Model group and Qushi huayu formula group were given high-lipid diet to establish NAFLD model; normal group was given common diet for 8 weeks. Since 5th week, Qushi huayu formula group was given Qushi huayu formula liquid 0.1 mL/kg intragastrically; normal group and model group were given constant volume of normal saline intragastrically for consecutive 4 weeks. 8 weeks later, the rats were sacrificed and liver

[14] HOLTZMAN CW, WIGGINS BS, SPINLER SA. Role of p-glycoprotein in statin drug interactions[J]. *Pharmacotherapy*, 2006, 26(11):1601-1607.

[15] CAUSEVIC-RAMOSEVAC A, SEMIZ S. Drug interactions with statins[J]. *Acta Pharm*, 2013, 63(3):277-293.

<sup>△</sup> 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81473475);国家科技重大专项——重大新药创制专项子课题(No.2018ZX09201001-001-002);上海市科研计划项目(No.18401933100)

\* 副主任药师, 博士。研究方向:代谢组学、临床药学。电话:021-56601100。E-mail:gouxiaojun1975@163.com

# 通信作者:主任医师,教授,博士。研究方向:中医治疗肝病。电话:021-20256160。E-mail:yyhuliver@163.com

[16] 余小翠,黄丽军,刘高峰,等.丹红注射液对大鼠肝微粒体5种CYP亚型酶活性的影响[J].*医药导报*, 2012, 31(3):277-281.

[17] SHU N, HU M, LIU C, et al. Decreased exposure of atorvastatin in diabetic rats partly due to induction of hepatic Cyp3a and Oatp2[J]. *Xenobiotica*, 2016, 46(10):875-881.

[18] GALANI V, VYAS M. In vivo and in vitro drug interactions study of glimepride with atorvastatin and rosuvastatin[J]. *J Young Pharm*, 2010, 2(2):196-200.

(收稿日期:2018-07-11 修回日期:2018-10-26)

(编辑:段思怡)