

麻黄与杏仁配伍后在支气管哮喘模型大鼠体内的药动学研究[△]

陈林林*, 谢金根, 樊学程, 饶倩, 杨添翼, 田佳玉, 肖雄, 高文军, 李文宏[#](江西中医药大学药学院, 南昌 330004)

中图分类号 R969.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2024)13-1588-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2024.13.08



摘要 目的 研究麻黄与杏仁配伍后在支气管哮喘模型大鼠血浆和脑脊液中的药动学变化。方法 将SD雄性大鼠随机分为空白组、模型组、麻黄组(12 g/kg, 以生药量计, 下同)、杏仁组(6 g/kg)和麻黄-杏仁药对组(麻黄12 g/kg+杏仁6 g/kg), 每组6只。除空白组外, 其余各组大鼠用2%氯化乙酰胆碱和0.4%磷酸组胺的等体积混合液喷雾诱发支气管哮喘模型, 每天1次, 连续7 d。每次造模前1 h, 各组大鼠灌胃相应药物/生理盐水, 每天1次, 连续7 d。末次给药并激发哮喘后, 分别在不同时间点进行采血和脑脊液收集。将血浆与脑脊液样品预处理后(以葛根素为内标), 采用液相色谱-串联质谱法检测两种样品中麻黄碱/伪麻黄碱、甲基麻黄碱和苦杏仁苷的质量浓度。采用DAS 2.0药动学软件通过非房室模型确定主要药动学参数, 并比较两药配伍前后药动学参数的变化。结果 与麻黄组比较, 麻黄-杏仁药对组大鼠血浆和脑脊液中麻黄碱/伪麻黄碱、甲基麻黄碱的 c_{max} 、 $AUC_{0-21.33 h}$ (或 $AUC_{0-10.67 h}$)均显著减少, CL_z/F 、 V_z/F 均显著增加($P<0.05$ 或 $P<0.01$); 脑脊液中甲基麻黄碱的 t_{max} 显著缩短($P<0.05$)。与杏仁组比较, 麻黄-杏仁药对组大鼠血浆中苦杏仁苷的 $t_{1/2}$ 显著缩短, CL_z/F 显著增加($P<0.01$); 脑脊液中苦杏仁苷的 t_{max} 显著缩短, $AUC_{0-10.67 h}$ 、 CL_z/F 、 V_z/F 均显著增加($P<0.01$)。结论 麻黄、杏仁配伍后加快了麻黄生物碱的吸收和消除, 从而减少了麻黄生物碱在支气管哮喘模型大鼠体内的累积。

关键词 麻黄; 杏仁; 配伍; 哮喘; 药动学

Pharmacokinetic study of the complication of *Ephedra sinica* and *Prunus armeniaca* in bronchial asthma model rats

CHEN Linlin, XIE Jingen, FAN Xuecheng, RAO Qian, YANG Tianyi, TIAN Jiayu, XIAO Xiong, GAO Wenjun, LI Wenhong (School of Pharmacy, Jiangxi University of Chinese Medicine, Nanchang 330004, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE** To study the pharmacokinetic changes in the plasma and cerebrospinal fluid of bronchial asthma model rats after the complication of *Ephedra sinica* and *Prunus armeniaca*. **METHODS** SD male rats were randomly divided into blank group, model group, *E. sinica* group (12 g/kg, calculated by raw drug, similarly hereinafter), *P. armeniaca* group (6 g/kg) and *E. sinica*-*P. armeniaca* drug-pair group (12 g/kg of *E. sinica*+6 g/kg of *P. armeniaca*), with 6 rats in each group. Except for the blank group, the bronchial asthma model was induced by spraying rats in each group with an equal volume mixture of 2% acetylcholine chloride and 0.4% histamine phosphate, once a day, for 7 d. One hour before modeling every time, rats in each group were gavaged with the corresponding drug/normal saline, once a day, for 7 d. After the final administration and provocation of asthma, blood and cerebrospinal fluid collection were performed at different time points. The plasma and cerebrospinal fluid samples were pre-treated (with geranylgeranyl as the internal standard), and the mass concentrations of ephedrine/pseudoephedrine, methyl ephedrine and amygdalin in both samples were determined by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. DAS 2.0 pharmacokinetic software was used to determine the main pharmacokinetic parameters through the non-atrial chamber model and to compare the changes of the pharmacokinetic parameters before and after the combination of the two drugs. **RESULTS** Compared with *E. sinica* group, c_{max} and $AUC_{0-21.33 h}$ (or $AUC_{0-10.67 h}$) of ephedrine/pseudoephedrine and methyl ephedrine in the plasma and cerebrospinal fluid of rats were significantly reduced in *E. sinica*-*P. armeniaca* drug-pair group, while CL_z/F and V_z/F were significantly increased ($P<0.05$ or $P<0.01$); t_{max} of methyl ephedrine in the cerebrospinal fluid was significantly shortened ($P<0.05$). Compared with *P. armeniaca* group, the $t_{1/2}$ of amygdalin in the plasma of rats in *E. sinica*-*P. armeniaca* drug-pair group was significantly shortened, and CL_z/F was significantly increased ($P<0.01$); the t_{max} of bitter amygdalin in the cerebrospinal fluid was significantly shortened, and the $AUC_{0-10.67 h}$, CL_z/F , and V_z/F were significantly increased ($P<0.01$). **CONCLUSIONS** The

[△] 基金项目 国家自然科学基金项目 (No. 82060790, No. 82360856); 江西省自然科学基金资助项目 (No. 20202ACBL206031)

* 第一作者 硕士研究生。研究方向: 中药药理学。E-mail: 837876682@qq.com

[#] 通信作者 教授, 硕士生导师。研究方向: 中药药理学。E-mail: liwhong0311@163.com

combination of *E. sinica* and *P. armeniaca* accelerates the absorption and elimination of ephedra alkaloids, thus reducing the accumulation of ephedra alkaloids in the bronchial asthma model rats.

KEYWORDS *Ephedra sinica*; *Prunus armeniaca*; complication; asthma; pharmacokinetics

支气管哮喘(简称“哮喘”)是一种以可逆性气道阻塞和支气管高反应性为主要特征的慢性炎症性变应性疾病,其发病率逐渐增加,全世界现已有超过3.5亿人受到影响^[1]。哮喘属中医“喘病”范畴,《伤寒论》中多种平喘方剂皆以麻黄、杏仁配伍,其中麻黄具有“峻烈之性”,可宣畅肺气而平喘利水;杏仁具有润燥止咳的功效,可宣降肺气而止咳平喘;两药一畅一降、一刚一柔,互制其偏,平喘止咳之力益显,故素有“麻黄以杏仁为臂助”的说法^[2-3]。

相关研究发现,麻黄主要成分麻黄碱的平喘作用与中枢作用相关,可促使支气管平滑肌松弛、黏膜毛细血管收缩^[4];另外,麻黄碱还可通过作用于外周系统,激动肺组织中 β_2 受体,进而使支气管平滑肌舒张^[5]。苦杏仁苷经代谢水解后的产物氢氰酸可抑制呼吸中枢,从而达到止咳平喘的功效;其还可通过外周系统抑制肺组织炎症反应,减少黏蛋白分泌及肺间质内炎症细胞浸润以达到止咳平喘的作用^[2]。这提示麻黄、杏仁配伍后,可能通过中枢和外周系统发挥平喘作用。研究表明,麻黄、杏仁配伍比例为2:1时具备较优的平喘效果^[6]。基于此,本文采用液相色谱-串联质谱法,从外周和中枢两个系统研究麻黄与杏仁配伍(比例为2:1)后在哮喘模型大鼠血浆和脑脊液中的药动学变化,以期为麻黄-杏仁药对的临床应用提供参考。

1 材料

1.1 主要仪器

本研究所用主要仪器有LC-30A型超高效液相色谱仪(日本Shimadzu公司)、TRIPLE QUAD 4500型三重四极杆质谱仪(美国AB Sciex公司)、BSA224S型十万分之一分析天平(德国Sartorius公司)、TGL-16.5M型高速低温冷冻离心机(上海卢湘仪离心机仪器有限公司)、S25型涡旋振荡仪(德国Lab Dancer公司)、402AI型超声雾化器(上海鱼跃医疗设备有限公司)。

1.2 主要药品与试剂

麻黄、苦杏仁药材(批号分别为210309、211217)均购自江西江中中药饮片有限公司,经江西中医药大学药学院付小梅教授鉴定均为真品;盐酸麻黄碱、盐酸伪麻黄碱、盐酸甲基麻黄碱、苦杏仁苷对照品(批号分别为171241-201809、171237-201510、171247-201502、110820-201808,纯度均大于99.6%)均购自中国食品药品检定研究院;葛根素对照品(内标,批号wkq22012601,纯度99.8%)购自四川维克奇生物技术有限公司;磷酸组胺对照品(批号101516525,纯度99.0%)购自美国Sigma公司;氯化乙酰胆碱对照品(批号313G011,纯度99.0%)购

自北京索莱宝科技有限公司;地塞米松磷酸钠注射液(批号1709012)购自河南润弘制药股份有限公司;甲醇、乙腈、甲酸均为色谱纯,水为娃哈哈纯净水。

1.3 动物

本研究所用动物为SPF级雄性SD大鼠,体质量为180~200 g,购自湖南斯莱克景达实验动物有限公司,实验动物生产许可证号为SCXK(湘)2019-0004。本实验经江西中医药大学实验动物伦理委员会批准(伦理批号为JZLLSC2019-0308)。

2 方法与结果

2.1 色谱与质谱条件

2.1.1 色谱条件

采用ACQUITY UPLC BEH C_{18} 色谱柱(2.1 mm \times 100 mm, 1.7 μ m),以0.02%甲酸溶液(A)-乙腈(B)为流动相进行梯度洗脱(0~0.5 min, 90%A; 0.5~3 min, 80%A; 3~4.5 min, 60%A; 4.5~5.1 min, 5%A; 5.1~5.5 min, 90%A),流速为0.25 mL/min,柱温为40 $^{\circ}$ C,进样量为1 μ L。

2.1.2 质谱条件

采用多反应监测模式(multiple reaction monitoring, MRM),正离子模式扫描,离子源喷射电压为10 V,解簇电压为76 V,碰撞池出口电压为6 V,碰撞能为19 eV,气帘气压力为25 psi,碰撞气压力为6 psi,温度为550 $^{\circ}$ C。目标化合物定量分析MRM参数见表1。

表1 目标化合物和内标的MRM参数

目标化合物/内标	相对分子质量/Da	分子离子峰	母离子 m/z	子离子 m/z	毛细管出口电压/V	碰撞能/eV
麻黄碱	165.2	[M+H] ⁺	166.1	133.2	40	21
伪麻黄碱	165.2	[M+H] ⁺	166.0	117.0	60	26
甲基麻黄碱	179.2	[M+H] ⁺	180.1	162.1	76	19
苦杏仁苷	457.4	[M+NH ₄] ⁺	480.3	346.9	129	38
葛根素	416.3	[M+H] ⁺	416.9	297.0	108	35

2.2 溶液的配制

2.2.1 标准溶液的配制

精密称定麻黄碱、伪麻黄碱、甲基麻黄碱、苦杏仁苷对照品各10.00 mg,分别置于不同的10 mL容量瓶中,其中各麻黄生物碱采用甲醇溶解,苦杏仁苷采用50%甲醇溶解,最后得各成分质量浓度均为1 mg/mL的储备液。同法制备麻黄碱/伪麻黄碱质量浓度均分别为0.4、2 000、9 600 ng/mL,甲基麻黄碱质量浓度分别为0.8、400、720 ng/mL,苦杏仁苷质量浓度分别为1.6、600、900 ng/mL的质控(QC)工作溶液①和麻黄碱/伪麻黄碱质量浓度均分别为0.4、200、1 200 ng/mL,甲基麻黄碱质量浓度分别为0.8、30、75 ng/mL,苦杏仁苷质量浓度分别为1.6、200、450 ng/mL的QC工作溶液②。

2.2.2 血浆/脑脊液混合对照品溶液的制备

取“2.2.1”项下各成分储备液各 100 μL 于不同的 1.5 mL 离心管中,分别加入 50 μL 空白血浆,以甲醇稀释制成麻黄碱、伪麻黄碱、甲基麻黄碱、苦杏仁苷质量浓度分别为 6.4、6.4、4.8、0.6 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的血浆混合对照品溶液。同法制备上述成分质量浓度分别为 0.8、0.8、0.05、0.3 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的脑脊液混合对照品溶液。

2.2.3 血浆/脑脊液 QC 样品的制备

取“2.2.1”项下各成分 QC 工作溶液①各 50 μL ,加入 100 μL 空白血浆,涡旋振荡 1 min,制备麻黄碱(0.2、1 000、4 800 ng/mL)、伪麻黄碱(0.2、1 000、4 800 ng/mL)、甲基麻黄碱(0.4、200、360 ng/mL)、苦杏仁苷(0.8、300、450 ng/mL)的血浆 QC 样品备用。取“2.2.1”项下各成分 QC 工作溶液②,同法制备麻黄碱(0.2、100、600 ng/mL)、伪麻黄碱(0.2、100、600 ng/mL)、甲基麻黄碱(0.4、15、37.5 ng/mL)、苦杏仁苷(0.8、100、225 ng/mL)的脑脊液 QC 样品备用。

2.2.4 内标工作液的配制

精密称取葛根素对照品 10.00 mg,置于 10 mL 容量瓶中,加甲醇溶解并稀释至刻度,配制质量浓度为 1

mg/mL 的内标母液;临用前用甲醇稀释成 500 ng/mL 的内标工作液。

2.3 血浆/脑脊液样品的预处理方法

2.3.1 血浆样品的预处理

取 100 μL 血浆样品,加入 100 μL 内标工作液和 400 μL 乙腈,涡旋混匀后,于 4 $^{\circ}\text{C}$ 下以 3 500 r/min 离心 10 min,取上清液以氮气吹干;再用 200 μL 甲醇复溶,涡旋混匀,以 3 500 r/min 离心 5 min,取上清液以 0.22 μm 微孔滤膜过滤,取滤液进行分析。

2.3.2 脑脊液样品的预处理

取 50 μL 脑脊液样品,加入 100 μL 内标工作液和 200 μL 乙腈,然后同“2.3.1”项下方法处理后进行分析。

2.4 方法学考察

2.4.1 专属性考察

取空白血浆样品、空白脑脊液样品、血浆混合对照品溶液、脑脊液混合对照品溶液、灌胃给药 1 h 后大鼠血浆及脑脊液样品适量,按“2.3”项下方法处理,按“2.1”项下条件进样分析,记录色谱图。结果显示,大鼠血浆和脑脊液中的内源性物质不干扰目标成分的检测。结果见图 1(脑脊液中 4 种成分的专属性色谱图略)。

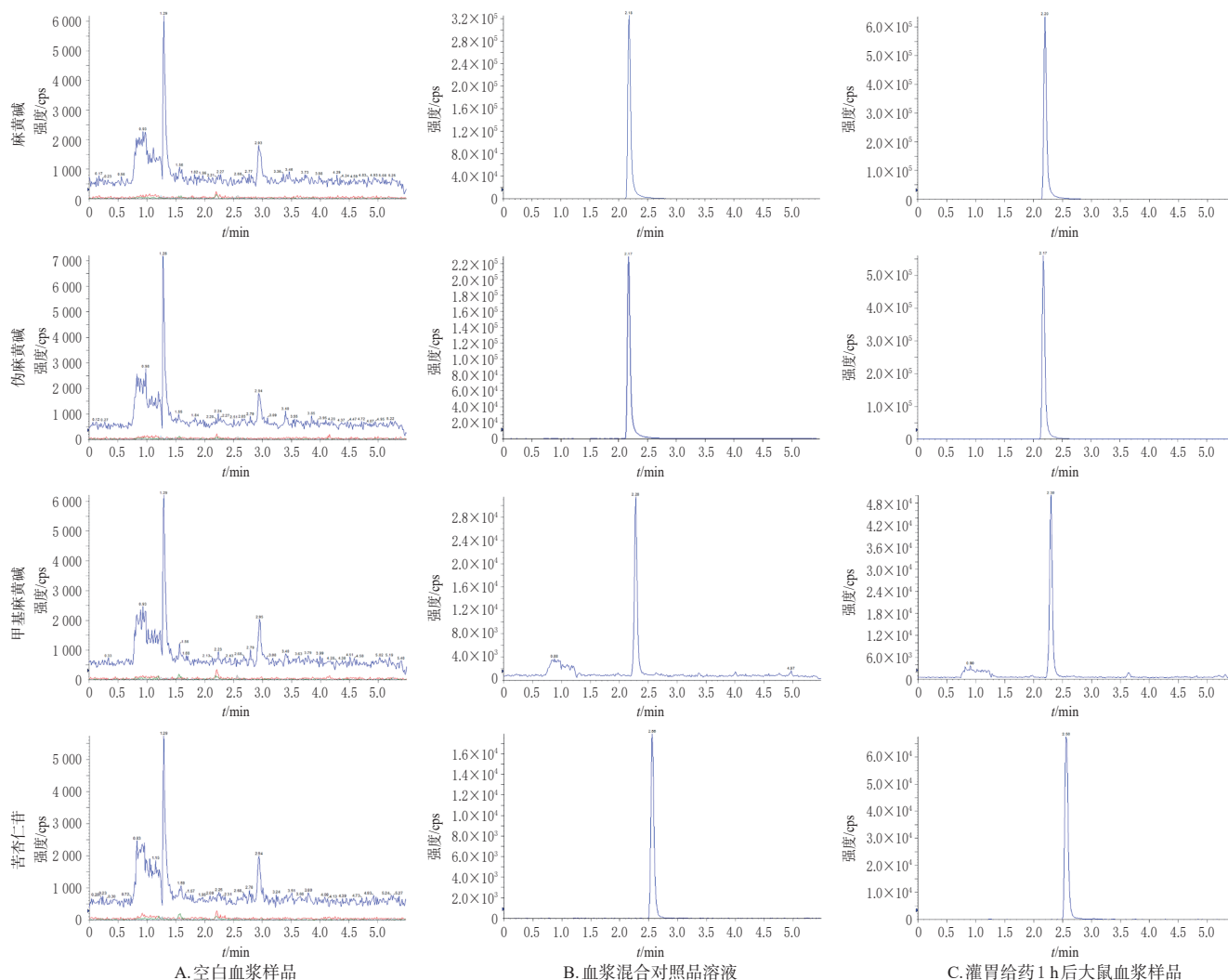


图 1 大鼠血浆中 4 种成分的专属性色谱图

2.4.2 线性关系与定量下限考察

取“2.2.2”项下血浆/脑脊液混合对照品溶液适量,梯度稀释后,按“2.3”项下方法处理,按“2.1”项下条件进样分析,记录色谱图。以麻黄碱、伪麻黄碱、甲基麻黄碱、苦杏仁苷的质量浓度为横坐标(X),峰面积为纵坐标(Y),采用加权最小二乘法进行线性回归。结果显示,各成分在相应范围内线性关系良好($R^2 > 0.99$),符合生物样品分析方法的要求。结果见表2和表3。

表2 各成分在血浆中的线性范围和定量下限

化合物	标准曲线	R^2	线性范围/(ng/mL)	定量下限/(ng/mL)
麻黄碱/伪麻黄碱	$Y=1.57 \times 10^{-2}X+7.31 \times 10^{-3}$	0.992 9	0.1~6 400	0.1
甲基麻黄碱	$Y=2.50 \times 10^{-2}X-1.05 \times 10^{-3}$	0.993 0	0.2~480	0.2
苦杏仁苷	$Y=3.09 \times 10^{-3}X+5.91 \times 10^{-3}$	0.998 4	0.4~600	0.4

表3 各成分在脑脊液中的线性范围和定量下限

化合物	标准曲线	R^2	线性范围/(ng/mL)	定量下限/(ng/mL)
麻黄碱/伪麻黄碱	$Y=2.52 \times 10^{-4}X+7.19 \times 10^{-3}$	0.994 5	0.1~800	0.1
甲基麻黄碱	$Y=6.25 \times 10^{-4}X+6.56 \times 10^{-4}$	0.999 2	0.2~50	0.2
苦杏仁苷	$Y=8.01 \times 10^{-5}X+1.41 \times 10^{-4}$	0.993 1	0.4~300	0.4

2.4.3 准确度与精密度考察

取“2.2.3”项下各成分的血浆/脑脊液QC样品及各成分的定量下限样品(按“2.2.3”项下方法同法制备)适量,按“2.3”项下方法处理,再按“2.1”项下条件进样分析,每个浓度平行6份。日内连续进样,计算日内精密度[以相对标准偏差(RSD)表示];连续进样3 d,计算日间精密度(以RSD表示);并将峰面积比值代入当日标准曲线,计算实测浓度,考察准确度[以相对误差(RE)表示]。结果显示,血浆3个浓度QC样品及各成分定量下限样品的日内RSD<14.3%、RE为-11.76%~14.58%($n=6$),日间RSD<12.6%、RE为-5.38%~9.46%($n=18$);脑脊液3个浓度QC样品及各成分定量下限样品的日内RSD<12.9%、RE为-9.47%~12.3%($n=6$),日间RSD<11.72%、RE为-10.36%~12.57%($n=18$),均符合生物样品分析要求。

2.4.4 稳定性考察

取“2.2.3”项下各成分的血浆/脑脊液QC样品适量,按“2.3”项下方法处理,再按“2.1”项下条件进样分析,每个浓度平行6份;分别考察各样品在处理前室温放置2 h、处理后自助进样器放置12 h以及反复冻融(-20℃至室温冻融循环)3次条件下的稳定性。结果显示,各样品在不同条件下所得峰面积的RSD为5.98%~14.27%($n=6$),表明各样品稳定性良好。

2.4.5 提取回收率与基质效应考察

取“2.2.3”项下各成分的血浆QC样品适量,按“2.3”项下方法处理,再按“2.1”项下条件进样分析,每个浓度平行6份,将各成分峰面积记作 A ;取各成分QC工作溶液①100 μ L于不同离心管中,以氮气吹干,分别加入空

白血浆50 μ L,涡旋混匀,以氮气吹干,加入200 μ L甲醇复溶后进样分析,将各成分峰面积记作 B ;计算提取回收率(提取回收率= $A/B \times 100\%$)。另外以水代替空白血浆,按上述方法处理,将各成分峰面积记作 C ,计算基质效应(基质效应= $B/C \times 100\%$)。同法考察脑脊液的提取回收率与基质效应。结果显示,血浆的提取回收率为77.48%~86.94%、基质效应为87.37%~103.26%($n=6$),脑脊液的提取回收率为75.26%~94.87%、基质效应为89.12%~108.45%($n=6$),表明该分析方法符合生物样品分析要求。

2.5 药动学实验

2.5.1 药物制备

麻黄、杏仁以2:1(m/m ,两者总量为100 g)进行配伍,然后参照杨丽等^[7]方法制备麻黄-杏仁药对水煎液。同法制备麻黄、杏仁单煎液,备用。

2.5.2 分组、造模与给药

将SD雄性大鼠随机分为空白组、模型组、麻黄组(12 g/kg,以生药量计,下同),杏仁组(6 g/kg)和麻黄-杏仁药对组(麻黄12 g/kg+杏仁6 g/kg),每组6只,各给药组剂量根据人与大鼠体表面积比计算而得^[8]。除空白组外,其余各组大鼠置于超声雾化器的密闭玻璃罩内,用2%氯化乙酰胆碱和0.4%磷酸组胺的等体积混合液喷雾诱发哮喘模型,每天1次,连续7 d。当大鼠出现呼吸加快、口唇发绀、腹肌痉挛、点头呼吸、站立不稳等特征时,表明造模成功^[9]。在每次造模前1 h,空白组和模型组大鼠灌胃等体积生理盐水,其余各组大鼠灌胃相应药物,每天1次,连续7 d。

2.5.3 样品采集及药动学参数分析

末次给药并激发哮喘后,分别于给药前(0 h)和末次给药后0.08、0.17、0.33、0.67、1.00、1.33、2.67、5.33、10.67、21.33 h眼眶采血0.5 mL,并置于肝素处理过的离心管中,以3 500 r/min离心10 min,取上清液置于-80℃冰箱保存待测;另外,采用小脑延髓池穿刺法于给药前(0 h)和末次给药后0.17、0.33、0.67、1.33、2.67、5.33、10.67 h收集脑脊液(具体操作方法参考文献[10—11])80 μ L于0.5 mL离心管中,备用。取上述血浆样品和脑脊液样品,按“2.3”项下方法处理,再按“2.1”项下条件进样分析,然后代入当日建立的标准曲线中计算各样品中各成分的质量浓度。采用DAS 2.0药动学软件通过非房室模型确定主要药动学参数,包括脑脊液和血浆中的达峰浓度(c_{max})、达峰时间(t_{max})、消除半衰期($t_{1/2}$)、药时曲线下面积(AUC)、平均驻留时间(MRT)、清除率(CL_z/F)、表观分布容积(V_z/F)。

2.5.4 统计学方法

采用SPSS 21.0软件进行统计分析。多组间比较采

用单因素方差分析;组间两两比较时,若方差齐则采用LSD-*t*检验,若方差不齐则采用Dunnnett's *T*₃检验。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2.5.5 药动学评价

由图2A与表4可见,与麻黄组比较,麻黄-杏仁药对组大鼠血浆中麻黄碱/伪麻黄碱、甲基麻黄碱的 c_{\max} 、 $AUC_{0-21.33\text{ h}}$ 均显著减少, CL_z/F 、 V_z/F 均显著增加($P<0.05$ 或 $P<0.01$);与杏仁组比较,麻黄-杏仁药对组大

鼠血浆中苦杏仁苷的 $t_{1/2}$ 显著缩短, CL_z/F 显著增加($P<0.01$)。由图2B与表5可见,与麻黄组比较,麻黄-杏仁药对组大鼠脑脊液中麻黄碱/伪麻黄碱、甲基麻黄碱的 c_{\max} 、 $AUC_{0-10.67\text{ h}}$ 均显著减少, CL_z/F 、 V_z/F 均显著增加,且甲基麻黄碱的 t_{\max} 显著缩短($P<0.05$ 或 $P<0.01$);与杏仁组比较,麻黄-杏仁药对组大鼠脑脊液中苦杏仁苷的 t_{\max} 显著缩短, $AUC_{0-10.67\text{ h}}$ 、 CL_z/F 、 V_z/F 均显著增加($P<0.01$)。

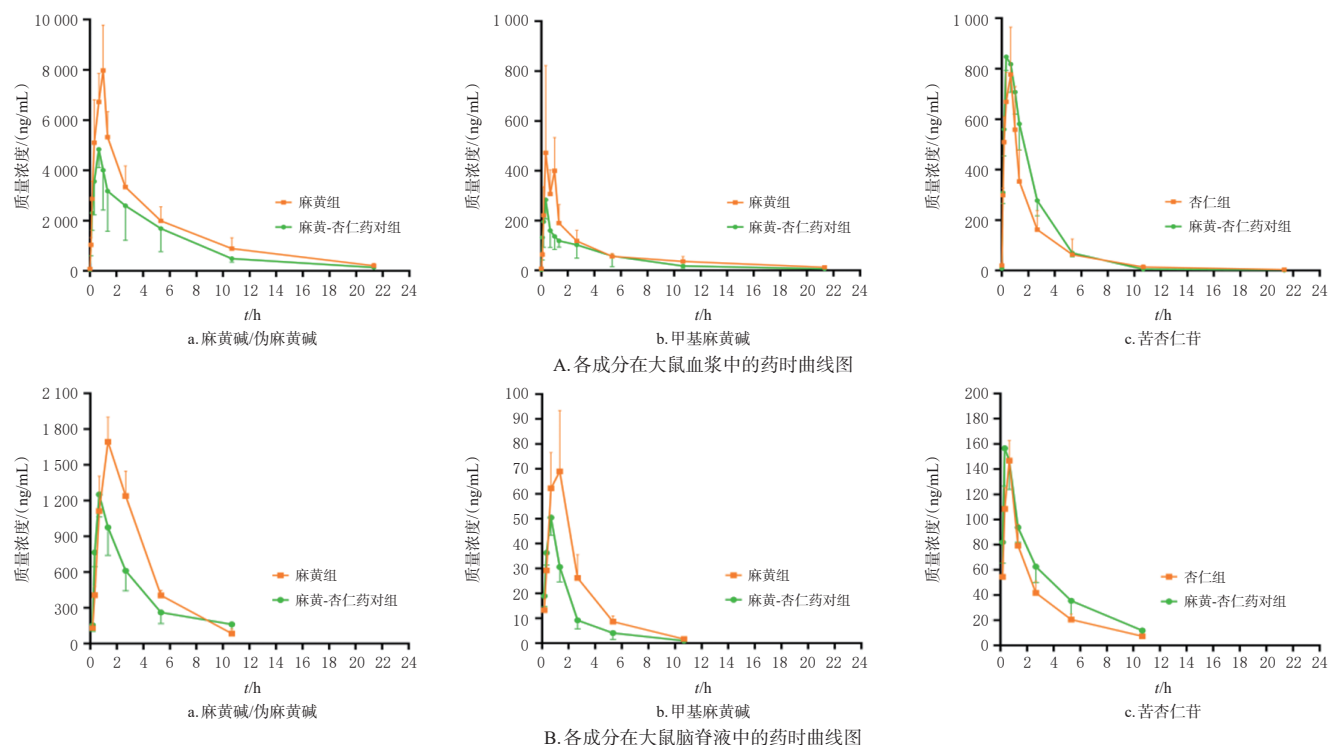


图2 大鼠灌胃给药后各成分在血浆、脑脊液中的药时曲线图($\bar{x} \pm s, n=6$)

表4 大鼠灌胃给药后各成分在血浆中的药动学参数($\bar{x} \pm s, n=6$)

参数	麻黄碱/伪麻黄碱		甲基麻黄碱		苦杏仁苷	
	麻黄组	麻黄-杏仁药对组	麻黄组	麻黄-杏仁药对组	杏仁组	麻黄-杏仁药对组
$c_{\max}/(\text{ng/mL})$	8 604.77 ± 440.96	5 294.14 ± 628.44 ^a	644.46 ± 190.60	310.68 ± 55.40 ^a	839.70 ± 114.68	889.69 ± 36.43
t_{\max}/h	0.94 ± 0.14	0.67 ± 0.30	0.61 ± 0.33	0.32 ± 0.20	0.56 ± 0.17	0.44 ± 0.17
$t_{1/2}/\text{h}$	5.12 ± 1.92	4.67 ± 0.79	4.61 ± 1.55	4.04 ± 1.17	2.26 ± 0.44	1.34 ± 0.24 ^b
$MRT_{0-21.33\text{ h}}/\text{h}$	4.99 ± 0.58	4.89 ± 0.58	4.91 ± 0.50	4.50 ± 0.65	2.67 ± 0.40	2.09 ± 0.36
$AUC_{0-21.33\text{ h}}/(\text{h} \cdot \text{ng/mL})$	33 887.80 ± 6 915.30	23 418.50 ± 8 577.50 ^a	1 362.40 ± 340.90	914.90 ± 302.10 ^a	1 700.20 ± 538.70	2 163.60 ± 167.10
$CL_z/F/[\text{L}/(\text{h} \cdot \text{kg})]$	0.09 ± 0.01	0.22 ± 0.07 ^a	2.45 ± 0.63	5.85 ± 1.89 ^a	1.07 ± 0.36	2.32 ± 0.18 ^b
$V_z/F/(\text{L/kg})$	2 585.90 ± 1 143.10	5 578.40 ± 2 083.70 ^a	55 560.10 ± 12 912.90	114 927.70 ± 28 133.70 ^a	12 530.80 ± 4 739.70	16 139.20 ± 2 950.80

a: 与麻黄组比较, $P<0.01$; b: 与杏仁组比较, $P<0.01$; c: 与麻黄组比较, $P<0.05$ 。

表5 大鼠灌胃给药后各成分在脑脊液中的药动学参数($\bar{x} \pm s, n=6$)

参数	麻黄碱/伪麻黄碱		甲基麻黄碱		苦杏仁苷	
	麻黄组	麻黄-杏仁药对组	麻黄组	麻黄-杏仁药对组	杏仁组	麻黄-杏仁药对组
$c_{\max}/(\text{ng/mL})$	1 739.97 ± 139.52	1 269.46 ± 183.05 ^a	75.66 ± 19.04	50.45 ± 7.12 ^b	146.75 ± 15.89	169.96 ± 20.8
t_{\max}/h	1.44 ± 0.66	0.89 ± 0.34	1.11 ± 0.34	0.67 ± 0.00 ^b	0.67 ± 0.00	0.44 ± 0.17 ^c
$t_{1/2}/\text{h}$	2.01 ± 0.17	2.96 ± 1.59	2.02 ± 0.43	1.81 ± 1.06	2.45 ± 0.65	3.07 ± 1.45
$MRT_{0-10.67\text{ h}}/\text{h}$	3.03 ± 0.17	3.34 ± 0.29	2.44 ± 0.23	2.08 ± 0.39	2.76 ± 0.23	3.05 ± 0.44
$AUC_{0-10.67\text{ h}}/(\text{h} \cdot \text{ng/mL})$	6 697.70 ± 402.30	4 516.92 ± 767.92 ^a	200.87 ± 30.07	105.16 ± 18.92 ^a	373.77 ± 24.39	517.95 ± 105.94 ^c
$CL_z/F/[\text{L}/(\text{h} \cdot \text{kg})]$	0.48 ± 0.03	1.05 ± 0.25 ^a	16.45 ± 2.17	48.19 ± 11.47 ^a	4.23 ± 0.38	9.19 ± 2.55 ^c
$V_z/F/(\text{L/kg})$	5 057.70 ± 436.80	14 854.70 ± 3736.50 ^a	173 311.60 ± 47 918.90	417 945.01 ± 163 393.02 ^a	53 184.64 ± 10 684.23	131 036.69 ± 26 441.31 ^c

a: 与麻黄组比较, $P<0.01$; b: 与麻黄组比较, $P<0.05$; c: 与杏仁组比较, $P<0.01$ 。

3 讨论

药对配伍是方剂配伍的最小组方单元,奠定了复方组成的基础,对药对进行研究可有效挖掘药物配伍特点及规律。本研究采用高选择性和高灵敏度的液相色谱-串联质谱法从药动学的角度分析麻黄-杏仁药对配伍对其中有效成分药动学行为的影响。由于麻黄碱和伪麻黄碱的离子对信息相同,且保留时间一致,导致二者无法分开,故本研究对麻黄碱和伪麻黄碱进行整体分析。

本研究结果发现,与麻黄组比较,麻黄-杏仁药对组大鼠血浆中麻黄碱/伪麻黄碱、甲基麻黄碱的 c_{\max} 、 $AUC_{0-21.33\text{h}}$ 均显著减少, CL_z/F 、 V_z/F 均显著增加,这提示两药配伍后麻黄生物碱在血浆中的吸收程度减小,消除率加快,从而使其在外周血液中的浓度降低。与麻黄组比较,麻黄-杏仁药对组大鼠脑脊液中麻黄碱/伪麻黄碱、甲基麻黄碱的 c_{\max} 、 $AUC_{0-10.67\text{h}}$ 均显著减少, CL_z/F 、 V_z/F 均显著增加,且甲基麻黄碱的 t_{\max} 显著缩短,提示两药配伍后麻黄生物碱在脑脊液中的消除加快,从而使其在中枢脑脊液中的浓度降低。有研究表明,与杏仁单煎液比较,不同比例的麻黄与杏仁配伍后,其水煎液中的苦杏仁苷含量均高于杏仁单煎液^[12]。本研究发现,与杏仁组比较,麻黄-杏仁药对组大鼠血浆中苦杏仁苷的 c_{\max} 显著升高,这可能是由于苦杏仁苷在麻黄-杏仁药对水煎液中的含量较高,与上述研究结果相一致。另外,与杏仁组比较,麻黄-杏仁药对组大鼠脑脊液中苦杏仁苷的 $AUC_{0-10.67\text{h}}$ 显著增加,这提示两药配伍后麻黄促进了苦杏仁苷的吸收。

综上所述,麻黄-杏仁配伍后加快了麻黄生物碱的吸收和消除,从而减少了麻黄生物碱在哮喘模型大鼠体内的累积,降低了麻黄“峻烈之性”,进而发挥宣通肺气、平喘止咳的作用。

参考文献

[1] ATHARI S S. Targeting cell signaling in allergic asthma [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2019, 4:45.

[2] 柏寒,贺梦媛,徐洋,等. 中药苦杏仁研究进展及质量标志物的预测分析[J/OL]. *中华中医药学刊*, 2023[2024-05-06]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/21.1546.R.20231108.1639.006.html>.

BAI H, HE M Y, XU Y, et al. Research progress of traditional Chinese medicine *Armeniacae Semen Amarum* and prediction of its Q-markers[J/OL]. *Chin Arch Tradit Chin Med*, 2023[2024-05-06]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/21.1546.R.20231108.1639.006.html>.

[3] AL-AZZAM N, ELSALEM L. Leukotriene D₄ role in allergic asthma pathogenesis from cellular and therapeutic perspectives[J]. *Life Sci*, 2020, 260:118452.

[4] CEREDA C, KUNTZER T. The potential use of ephedrine in Lambert-Eaton myasthenic syndrome: clinical and elec-

trophysiological evaluation[J]. *J Neurol*, 2008, 255(8):1259-1260.

[5] 田楠楠,杨茜和,朱雅暄,等. 麻黄的化学成分及其药效作用和药代特征[J]. *中国中药杂志*, 2022, 47(13):3409-3424.

TIAN N N, YANG X H, ZHU Y X, et al. Mahuang (herbaceous stem of *Ephedra* spp.): chemistry, pharmacodynamics, and pharmacokinetics[J]. *China J Chin Mater Med*, 2022, 47(13):3409-3424.

[6] 刘小红,杨宗利. 麻黄杏仁不同配伍比例止咳平喘的效果研究[J]. *临床医学研究与实践*, 2019, 4(22):8-9, 12.

LIU X H, YANG Z L. Study on antitussive and antiasthmatic effects of different compatibility ratio of ephedra and almond[J]. *Clin Res Pract*, 2019, 4(22):8-9, 12.

[7] 杨丽,李莹,王清娟,等. 麻黄-杏仁药对配比与有效成分含量变化规律研究[J]. *中国当代医药*, 2017, 24(5):4-7, 11.

YANG L, LI Y, WANG Q X, et al. Study on the change rule between different compatibility of ephedra-amond drugs and the concentration of effective components[J]. *China Mod Med*, 2017, 24(5):4-7, 11.

[8] 魏伟,吴希美,李元建. 药理实验方法学[M]. 4版. 北京:人民卫生出版社,2010:71.

WEI W, WU X M, LI Y J. Methodology of pharmacological experiment[M]. 4th edition. Beijing: People's Health Publishing House, 2010:71.

[9] 李文宏,雷婷,马嘉鑫,等. 麻黄杏仁汤对哮喘模型大鼠气道损伤及EGFR表达的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2022, 28(7):1-10.

LI W H, LEI T, MA J X, et al. Effect of Mxing shigan tang on airway injury and EGFR expression in asthma model rats [J]. *Chin J Exp Tradit Med Formulae*, 2022, 28(7):1-10.

[10] 段正昊,杨童雅,吕捷,等. 一种改良的大鼠脑脊液抽取方法[J]. *中国医科大学学报*, 2019, 48(11):1048-1050.

DUAN Z H, YANG T Y, LYU J, et al. A modified method for extracting cerebrospinal fluid from rats[J]. *J China Med Univ*, 2019, 48(11):1048-1050.

[11] 赵晓晓,李亚前,王淑梅,等. 甘露醇对万古霉素在家兔体内血脑屏障透过能力及脑脊液药动学的影响[J]. *中南药学*, 2020, 18(4):582-586.

ZHAO X X, LI Y Q, WANG S M, et al. Effect of mannitol on blood-brain barrier penetration and pharmacokinetics of cerebrospinal fluid of vancomycin in rabbits[J]. *Cent South Pharm*, 2020, 18(4):582-586.

[12] 叶晓滨. 麻黄常用药对化学成分与药理作用的研究进展[J]. *中医研究*, 2021, 34(3):57-62.

YE X B. Research progress on chemical constituents and pharmacological effects of common Chinese ephedra drugs[J]. *Tradit Chin Med Res*, 2021, 34(3):57-62.

(收稿日期:2023-10-31 修回日期:2024-04-23)

(编辑:唐晓莲)