

## 白芷提取物对黄芩活性成分黄芩苷的吸收促进作用

祝婧云<sup>1</sup>, 梁新丽<sup>1,2</sup>, 王光发<sup>1</sup>, 赵国巍<sup>1</sup>, 廖正根<sup>1\*</sup>, 曹运朝<sup>1</sup>, 陈绪龙<sup>1</sup>, 杨明<sup>1</sup>

(1. 江西中医学院现代中药制剂教育部重点实验室, 江西 南昌 330004; 2. 成都中医药大学, 四川 成都 610075)

**摘要:** 研究白芷提取物对黄芩苷肠吸收的影响, 初步探讨白芷促进黄芩苷吸收的机制。采用大鼠外翻肠囊模型研究黄芩苷在十二指肠、空肠、回肠及结肠的吸收特点, 以及白芷对黄芩苷不同肠段吸收的影响, 确定最佳促吸收部位; 采用在体单向肠灌流模型研究黄芩苷不同浓度在最佳促吸收部位的吸收特性和白芷对黄芩苷的促吸收作用; 建立大鼠肠灌流后肝门静脉取血模型, 分析血中药物浓度, 进一步验证白芷对黄芩苷的促吸收作用。结果发现黄芩苷吸收顺序为: 回肠 > 结肠 > 空肠 > 十二指肠。加入白芷后十二指肠的吸收显著增加, 因此选择十二指肠为研究肠段。黄芩苷在十二指肠的表观通透系数 ( $P_{app}$ ) 和吸收速率常数 ( $K_a$ ) 随着浓度的增加而逐渐增加, 当浓度达到一定时, 吸收具有自身浓度抑制作用, 说明黄芩苷吸收机制可能是载体中介转运。加入盐酸维拉帕米后, 黄芩苷的  $P_{app}$  和  $K_a$  值基本保持不变, 说明黄芩苷可能不是 P-糖蛋白 (P-gp) 底物。加入白芷后, 两种吸收模型均表明黄芩苷在十二指肠的单位面积吸收量显著增加 ( $P < 0.01$ ), 肝门静脉血中药物分析也显示白芷可增加黄芩苷的吸收。

**关键词:** 白芷; 黄芩苷; 外翻肠囊; 在体单向肠灌流模型; 吸收机制

中图分类号: R943

文献标识码: A

文章编号: 0513-4870 (2011) 02-0232-06

## The enhancing effect of *Angelica dahurica* extracts on absorption of baicalin — the active composition of *Scutellaria*

ZHU Jing-yun<sup>1</sup>, LIANG Xin-li<sup>1,2</sup>, WANG Guang-fa<sup>1</sup>, ZHAO Guo-wei<sup>1</sup>, LIAO Zheng-gen<sup>1\*</sup>,  
CAO Yun-chao<sup>1</sup>, CHEN Xu-long<sup>1</sup>, YANG Ming<sup>1</sup>

(1. Key Laboratory of Modern Preparation of Traditional Chinese Medicine, Ministry of Education, Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330004, China; 2. Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610075, China)

**Abstract:** To explore the mechanism of the absorption enhancement of *Angelica dahurica* extract (Ade), the absorption mechanism of baicalin in the *Scutellaria* water extraction as well as the effect of *Angelica dahurica* extract on absorption of baicalin were investigated. In order to determine the main absorption site, everted intestinal sac model was used to study the effect of *Angelica dahurica* extract on the absorption of baicalin at duodenum, jejunum, ileum and colon. *In situ* single pass intestinal perfusion model was performed to study the absorption of various concentrations of baicalin and the effect of *Angelica dahurica* extract on the absorption of baicalin at the main absorption site. To authenticate the consequence of perfusion by getting the blood from the hepatic portal vein and determine the concentration of the baicalin in the blood. The result showed that baicalin could be absorbed at all of the four intestinal segments with increasing absorption amount per unit as follows: ileum > colon > jejunum > duodenum. The absorption of baicalin in the duodenum significantly increased with *Angelica dahurica* extract, thus, duodenum was chosen to be the studying site. Apparent permeability values ( $P_{app}$ ) and absorption rate constant ( $K_a$ ) of baicalin in the duodenum increased gradually with higher concentrations. When the concentration of baicalin rises to a certain degree, the absorption increase had a saturable process, the

收稿日期: 2010-09-25.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (30960516); 重大新药创制中药新型给药系统技术平台 (2009ZX09310-005).

\*通讯作者 Tel: 86-791-7119011, Fax: 86-791-7118658, E-mail: lyzlyg@163.com

absorption of baicalin may be an active transportation. Baicalin may be not a substrate of P-gp as verapamil which had not significantly affected the  $P_{app}$  and  $K_a$  of baicalin. The absorption of baicalin in the duodenum significantly increased ( $P < 0.01$ ) in the two models with *Angelica dahurica* extract and the concentration of baicalin in the blood from the hepatic portal vein showed that the *Angelica dahurica* extract can increase the absorption of baicalin.

**Key words:** *Angelica dahurica*; baicalin; everted rat gut sacs; *in situ* single pass perfusion model; absorption mechanism

药对是临床用药中相对固定的两味药物的配伍, 是中药配伍的基本形式。临床经验和现代研究表明, 中药药对配伍具有减毒增效作用, 其机制不仅表现为中药的不同成分作用于机体的不同靶点产生协同或拮抗作用, 还可能表现为不同成分相互影响药物的传输。

“白芷-黄芩”为常用药对<sup>[1]</sup>, 其中黄芩主要活性成分黄芩苷难溶于水, 不易吸收, 制剂中生物利用度低<sup>[2]</sup>。已有研究表明香豆素化合物可通过抑制代谢酶活性进而促进药物的吸收<sup>[3]</sup>, 白芷为辛类中药, 主要活性成分包括香豆素和挥发油, 作者前期工作表明白芷活性成分可显著促进葛根素和延胡索乙素的肠吸收<sup>[4, 5]</sup>, 因此, 白芷黄芩配伍应用的可能机制之一是白芷能够促进黄芩苷的吸收。为此, 本文首先应用大鼠外翻肠囊和在体单向肠灌注模型研究白芷对“药对”黄芩的活性成分黄芩苷是否具有促吸收作用, 从药物肠道转运的角度研究黄芩白芷配伍原理, 并以盐酸维拉帕米为探针药物<sup>[6]</sup>, 初步研究白芷对黄芩苷的吸收促进机制。

## 材料与方 法

**仪器** Agilent 1200 高效液相色谱仪 (美国 Agilent); HH-CP 型 CO<sub>2</sub> 培养箱 (上海博迅实业有限公司医疗设备厂); HL-2 恒流泵 (上海沪西分析仪器厂); SIGMA3-18K 型高速冷冻离心机 (美国 Sigma)。

**药品与试剂** 黄芩苷对照品 (中国药品生物制品检定所, 批号: 110715-200815); 盐酸维拉帕米 (美国 Sigma); 黄芩水提液 (自制, 黄芩苷 4.5 mg·mL<sup>-1</sup>); 白芷提取物 (自制, 总香豆素含量为 30%); 乙腈 (色谱纯, 德国 Merck); 水为双蒸水, 其他试剂均为分析纯。

**动物** SD 大鼠, 雄性, 体重 180~200 g, 江西中医药大学实验动物中心提供, 合格证号: SCXK (赣) 2005-0001。

**溶液的配制** 外翻肠囊模型药液的配制 黄芩组: 取黄芩水提液 50 mL, Krebs 液为溶剂配制成 100

mL; 黄芩-白芷提取物组: 取黄芩水提液 50 mL、白芷提取物 45 mg, 以 Krebs 液为溶剂配制成 100 mL。

在体单向肠灌注药液的配制 黄芩组: 取黄芩水提液 10 mL, 以 Krebs-Ringer<sup>7</sup> (K-R) 液为溶剂配制成 100 mL; 黄芩-白芷提取物组: 取黄芩水提液 10 mL、白芷提取物 9 mg, 以 K-R 液为溶剂配制成 100 mL。

空白肠囊液: 按“大鼠外翻肠囊实验”项下操作, 制备肠囊, 放入空白 Kerbs 液中孵育, 收集肠囊液, 即得。

空白肠灌注液: K-R 灌注液适量, 按“大鼠在体单向肠灌注”方法灌注, 收集流出液, 即得。

**大鼠外翻肠囊实验** 大鼠禁食过夜 (自由饮水), 10%的水合氯醛 (3.4 mL·kg<sup>-1</sup>) 腹腔注射。沿腹中线切开, 分离待考察肠段, 用冰冷的 Kerbs 液洗净内容物, 去除肠系膜, 一端用细线扎紧, 用细玻璃棒轻柔地将肠管翻转使黏膜面朝外, 另一端绑扎于取样口, 用注射器从取样口向肠内注入空白 Kerbs 液 2 mL, 作为受药体系。将整个装置放入 CO<sub>2</sub> 培养箱 (37 °C) 中 1 h。实验结束后, 收集浆膜液, HPLC 法测定其中药物含量并测量肠内径及长度。并分别考察白芷提取物、不同肠段等因素对黄芩苷肠道吸收的影响。

**浆膜液中药物浓度的测定** HPLC 色谱条件 色谱柱: Kromasil C<sub>18</sub> 柱 (4.6 mm × 250 mm, 5 μm); 流动相: 乙腈-0.2%磷酸水 (28 : 72); 检测波长: 280 nm; 柱温: 25 °C; 流速: 1.0 mL·min<sup>-1</sup>; 进样量: 20 μL。考察此方法的专属性, 结果表明肠营养液中杂质对黄芩苷色谱峰无干扰。精密吸取黄芩苷对照品储备液 100 μL, 加入 Krebs 液 900 μL, 配制 1.216、2.432、4.864、9.728、19.456 及 24.32 μg·mL<sup>-1</sup> 系列质量浓度溶液, 将黄芩苷浓度 (C) 对峰面积 (A) 进行线性回归, 标准曲线方程为  $Y = 53.755X + 12.577$ ,  $R = 0.998$ ; 线性范围: 1.216~24.32 μg·mL<sup>-1</sup>。高、中、低 3 个浓度的回收率为 95.78%~105.7%, RSD 为 2.34%~5.43%, 日内精密度 RSD 为 0.23%~0.76%, 日间精密度为 0.19%~0.45%, 均符合要求。

**黄芩苷在 Krebs 液中和空白大鼠肠囊液中的稳定性考察** 取 Krebs 液加入一定量黄芩提取液配制药液或取空白大鼠肠囊液配制药液, 分别置于 CO<sub>2</sub> 培养箱 (37 °C) 中, 于 0、1、2 和 4 h 取样, HPLC 测定, 计算降解残存百分率。

**大鼠在体单向肠灌流和肝门静脉取血实验**<sup>[7, 8]</sup> 大鼠禁食过夜 (自由饮水), 10% 水合氯醛 (3.4 mL·kg<sup>-1</sup>) 腹腔注射, 背位固定, 沿腹中线切开约 4 cm, 对考察肠段两端切口插管, 结扎。用 37 °C 的生理盐水将肠内容物冲洗干净, 再将生理盐水排尽。取 37 °C 的供试液 100 mL, 先以 1.0 mL·min<sup>-1</sup> 的流速灌流 10 min, 再将流速调为 0.2 mL·min<sup>-1</sup>, 预平衡 30 min 后, 收集 30~45、45~60、60~75、75~90、90~105、105~120 min 时间段的灌流液并称重, 在 120 min 肝门静脉取血。实验结束后, 剪下肠段, 测量其长度和内径。用 HPLC 测定灌流液和血中药物浓度。采用上述实验方法分别考察白芷提取物、黄芩苷浓度及 P-gp 等因素对黄芩苷肠道吸收的影响。

**灌流液中药物浓度的测定** HPLC 色谱条件按“浆膜液中药物浓度测定”项下色谱条件, 考察其方法的专属性。结果表明, 肠灌流液中杂质不干扰黄芩苷检测。精密吸取黄芩苷对照品贮备液 100 μL, 加入 K-R 液 900 μL, 将其稀释成质量浓度为 1.014、2.028、4.056、8.112、12.168、16.224 和 20.28 μg·mL<sup>-1</sup> 系列溶液, 18 000 r·min<sup>-1</sup> 离心 10 min, 精密吸取上清液 20 μL 进样。以黄芩苷浓度 (C) 为横坐标, 峰面积 (A) 为纵坐标, 得标准曲线方程为  $Y = 51.36X - 2.429$ ,  $R = 0.999$ , 线性范围: 1.014~20.28 μg·mL<sup>-1</sup>。高、中、低 3 个浓度的平均回收率为 97.65%~101.2%, 日内精密密度 RSD 为 0.58%~1.23%, 日间精密密度 RSD 为 0.23%~0.59%, 均符合要求。

**黄芩苷在不同 pH 值的 K-R 液和空白肠灌流液**

**中的稳定性考察** 用 1 mol·mL<sup>-1</sup> HCl 调节 K-R 液 pH 值分别为 5.5、6.8 和 7.4, 加入一定量黄芩提取液配制药液; 取空白肠灌流液 (pH 5.5) 配制药液, 分别置于 37 °C 水浴中, 于 0、1、2 和 4 h 分别取样, HPLC 测定, 计算黄芩苷降解残存百分率。

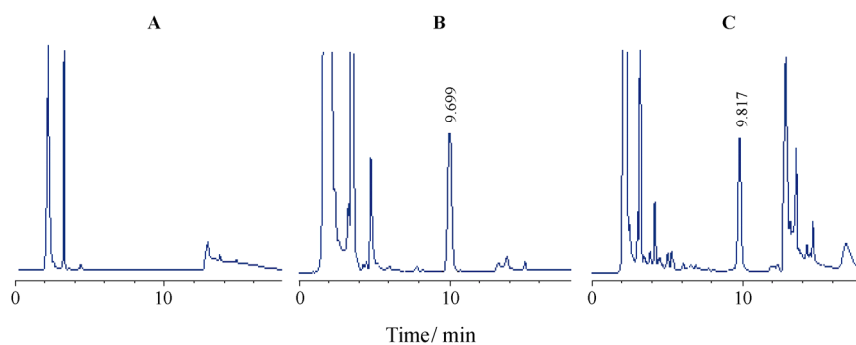
**血浆中黄芩苷分析方法的建立** HPLC 色谱条件按“浆膜液中药物浓度测定”项下色谱条件, 考察其方法的专属性, 检测空白血浆、加药血浆和血浆样品, 考察色谱分离情况, 见图 1。结果表明, 血浆中杂质不干扰样品的测定。药物和血浆杂质达基线分离。精密吸取空白血浆 200 μL, 分别加入黄芩苷对照品溶液, 使其质量浓度分别为 0.608、1.216、2.432、4.864、9.728 和 12.16 μg·mL<sup>-1</sup>, 按“血浆样品处理”项下处理后进样, 以黄芩苷浓度 (C) 为横坐标, 峰面积 (A) 为纵坐标, 得标准方程为:  $Y = 64.211X + 9.6608$ ,  $R = 0.999$ , 线性范围: 0.608~12.16 μg·mL<sup>-1</sup>。高、中、低 3 个浓度的提取回收率为 71.19%~85.77%, RSD 为 5.55%~9.22%。日内精密密度 RSD 为 0.35%~3.68%, 日间精密密度 RSD 为 3.67%~3.78%, 均符合要求。黄芩苷检测限为 10 ng·mL<sup>-1</sup>。

**血浆样品的处理** 精密吸取血浆样品 200 μL, 加 1% 甲酸 100 μL 涡旋 2 min, 再加入甲醇 200 μL 和乙腈 600 μL, 分别涡旋 2 min, 4 000 r·min<sup>-1</sup> 离心 10 min。取上清液, 37 °C 下用氮气吹干, 加入甲醇-1% 甲酸 (1:1) 100 μL 复溶, 18 000 r·min<sup>-1</sup> 离心 10 min, 进行 HPLC 分析。

**数据分析** 采用重量法对灌流液流入和流出的体积进行校正, 消除其体积变化的影响, 按下列方程式计算吸收速率常数 ( $K_a$ ) 和药物表观吸收系数 ( $P_{app}$ )

药物吸收速率常数 ( $K_a$ ) 的计算:

$$K_a = \left( 1 - \frac{C_{out} Q_{out}}{C_{in} Q_{in}} \right) \frac{Q}{V}$$



**Figure 1** HPLC chromatograms of baicalin. A: Blank rat plasma; B: Blank rat plasma spiked with 6.04 μg·mL<sup>-1</sup> baicalin; C: A plasma sample at 120 min after perfusion

药物表观吸收系数 ( $P_{app}$ ) 的计算:

$$P_{app} = \frac{-Q \ln \left( \frac{C_{out} Q_{out}}{C_{in} Q_{in}} \right)}{2\pi r l}$$

以上公式中:  $C_{in}$  和  $C_{out}$  分别为肠道进出口灌流液药物浓度 ( $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ );  $Q_{in}$  和  $Q_{out}$  分别为肠道进出口灌流液的体积 (mL) (进出口灌流液密度为  $1.0 \text{ g}\cdot\text{mL}^{-1}$ );  $l$  和  $r$  分别为被灌流肠段的长度 (cm) 和横截面半径 (cm);  $Q$  为灌流速度 ( $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$ );  $t$  为灌流时间 (min);  $V$  为灌流肠段的体积 ( $\text{cm}^3$ )。

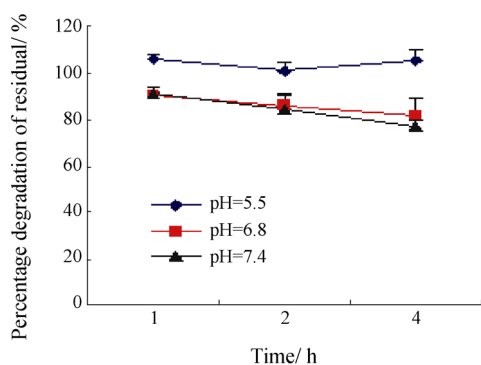
利用统计分析软件 SPSS 13.0 处理肠吸收数据, 数据采用  $\bar{x} \pm s$  表示。

## 结果

### 1 药物稳定性考察

**1.1 黄芩苷在 Kerbs 液中稳定性的考察** 黄芩苷在 Kerbs 液中 2 h 内稳定性较好, 所得药物浓度为原始药物浓度的  $(98.80 \pm 4.34)\%$  ( $n=3$ ), 但 4 h 时降解较明显, 降解残存百分率为  $(83.28 \pm 0.78)\%$  ( $n=3$ ), 可能是在偏碱性条件下不稳定。外翻肠囊实验设计是 1 h, 可认为黄芩苷在实验过程中是稳定的。为了保证数据的准确性, 供试液要现配现用, 待测样品也要立即用甲醇稀释, 以免黄芩苷降解<sup>[9]</sup>。

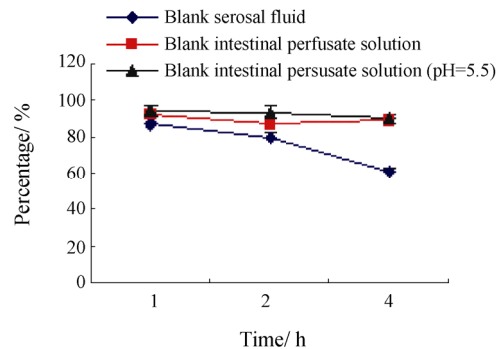
**1.2 黄芩苷在 K-R 液中稳定性的考察** 黄芩苷在 K-R 液中稳定性见图 2。黄芩苷在 pH 值为 7.4 的 K-R 液中不稳定, 与 Kerbs 液相比, 降解程度接近。而在偏酸性的 K-R 液中比较稳定, 因此, 在肠灌流实验中选择 K-R 液 pH 值为 5.5。



**Figure 2** Influence of pH on the stability of baicalin in K-R solution ( $n=3$ ,  $\bar{x} \pm s$ )

**1.3 黄芩苷在空白肠囊液和肠灌流液中稳定性的考察** 黄芩苷在空白肠囊液和空白肠灌流液中的稳定性见图 3。黄芩苷在空白肠囊液中降解明显, 可能是

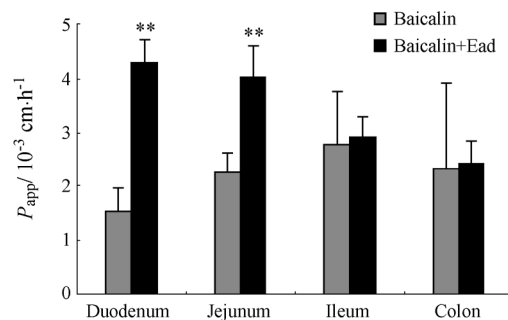
肠道酶与 pH 的双重影响。当空白肠灌流液酸化为 pH 5.5 时, 黄芩苷仍有一定降解, 降解残存百分率为  $(91.34 \pm 0.72)\%$  ( $n=3$ ), 说明肠道酶对黄芩苷有一定的影响, 与文献<sup>[10]</sup>报道相符。黄芩苷在空白灌流液中虽有一定降解, 但与 K-R 液 (pH 7.4) 相比, 降解减少, 具体机制有待进一步研究。



**Figure 3** Stability of baicalin in blank serosal fluid and blank intestinal perfusate solution of rats ( $n=3$ ,  $\bar{x} \pm s$ )

### 2 白芷提取物对黄芩苷在不同肠段吸收的影响

采用大鼠外翻肠囊模型考察黄芩苷在不同肠段的吸收及白芷提取物对其吸收的影响 (图 4)。图 4 中  $P_{app}$  表明: 黄芩苷在小肠的吸收顺序为: 回肠 > 结肠 > 空肠 > 十二指肠。黄芩苷在整个肠段均有吸收, 其中回肠吸收最好。但在加入白芷提取物后, 十二指肠和空肠的吸收明显增加,  $P_{app}$  值分别增大了 2.81 倍和 1.78 倍, 白芷提取物促吸收作用明显 ( $P < 0.01$ )。因此, 本文选取十二指肠、采用在体单向肠灌流法进一步考察白芷提取物的促吸收作用。



**Figure 4** Effect of extractive *Angelica dahurica* extract (Ead) on the absorption of baicalin in different intestinal segments ( $n=5$ ,  $\bar{x} \pm s$ ). \*\* $P < 0.01$  vs baicalin

### 3 在体单向肠灌流法考察白芷提取物对黄芩苷吸收的影响

选取十二指肠、采用在体单向肠灌流模型进一步考察白芷提取物对黄芩苷的吸收是否有促进作用。

结果见表 1。表 1 说明, 在加入白芷提取物后, 黄芩苷的  $K_a$  和  $P_{app}$  值都有明显的增加, 具有统计学差异 ( $P < 0.01$ ), 与外翻肠囊模型的结果基本一致。说明白芷提取物对黄芩苷的吸收具有促进作用。

**Table 1** Effect of Angelica dahurica extract (Ead) on the absorption of baicalin in duodenum.  $n=5$ ,  $\bar{x} \pm s$ . \*\* $P < 0.01$  vs baicalin

Group	$K_a \times 10^{-5}/s^{-1}$	$P_{app} \times 10^{-6}/cm \cdot s^{-1}$
Baicalin	$2.62 \pm 0.21$	$8.64 \pm 0.74$
Baicalin-Ead	$5.69 \pm 1.20^{**}$	$19.32 \pm 4.10^{**}$

#### 4 药物浓度对药物吸收的影响

取适量黄芩水提液, 用 K-R 液配制成黄芩苷为 150、225、300、375 和 450  $\mu g \cdot mL^{-1}$  的供试品溶液。以十二指肠为灌流部位, 依照“大鼠在体单向肠灌流”项下进行操作, 考察药物浓度对肠吸收的影响, 结果见表 2。由表可知, 当灌流液黄芩苷质量浓度为 150、225 和 300  $\mu g \cdot mL^{-1}$  时, 随着浓度的增加, 吸收逐渐增加; 当达到 375 和 450  $\mu g \cdot mL^{-1}$  时,  $K_a$  和  $P_{app}$  值显著小于 150、225 和 300  $\mu g \cdot mL^{-1}$  组 ( $P < 0.01$ ), 吸收具有自身浓度抑制作用。说明黄芩苷吸收机制可能是载体中介转运。

**Table 2** Absorption parameters of five concentrations of baicalin in duodenum.  $n=5$ ,  $\bar{x} \pm s$ . \*\* $P < 0.01$  vs 150  $\mu g \cdot mL^{-1}$ , 225  $\mu g \cdot mL^{-1}$  and 300  $\mu g \cdot mL^{-1}$

$C/\mu g \cdot mL^{-1}$	$K_a \times 10^{-5}/s^{-1}$	$P_{app} \times 10^{-6}/cm \cdot s^{-1}$
150	$4.95 \pm 1.02$	$17.34 \pm 3.37$
225	$5.06 \pm 1.32$	$17.38 \pm 3.54$
300	$5.86 \pm 1.26$	$20.26 \pm 4.69$
375	$2.49 \pm 0.29^{**}$	$6.42 \pm 2.58^{**}$
450	$2.62 \pm 0.21^{**}$	$8.64 \pm 0.74^{**}$

#### 5 P-gp 对药物吸收的影响

取含 450  $\mu g \cdot mL^{-1}$  的黄芩苷灌流液 (pH 5.5) 进行灌流 (含盐酸维拉帕米 100  $\mu mol \cdot L^{-1}$ ), 考察黄芩苷的吸收是否受到 P-gp 外排作用的影响。由表 3 可知, 盐酸维拉帕米对黄芩苷在十二指肠的吸收速率常数 ( $K_a$ ) 和药物表观吸收系数 ( $P_{app}$ ) 未见显著性影响 ( $P > 0.05$ ), 说明黄芩苷可能不是 P-gp 的底物。

**Table 3** Effect of P-gp on the absorption of baicalin.  $n=5$ ,  $\bar{x} \pm s$

Group	$K_a \times 10^{-5}/s^{-1}$	$P_{app} \times 10^{-6}/cm \cdot s^{-1}$
Baicalin	$2.62 \pm 0.21$	$8.64 \pm 0.74$
Baicalin + verapamil	$2.04 \pm 0.37$	$7.99 \pm 0.55$

#### 6 肝门静脉药物浓度

通过测定肝门静脉血浆中药物浓度对肠灌流结果进一步验证, 结果见表 4。由表可知, 加入白芷提取物灌流 2 h 后, 吸收进入血液的药物浓度明显增加 ( $P < 0.01$ ), 提示白芷提取物能促进黄芩苷的吸收。加入盐酸维拉帕米后, 药物吸收未见明显变化。说明黄芩苷可能不是 P-gp 的底物。以剂量对血中药物进行校正, 发现灌流液浓度为 150 和 225  $\mu g \cdot mL^{-1}$  时的血药浓度与剂量比值没有显著差异, 呈线性。而当灌流液浓度逐渐增高时, 血药浓度与剂量比值明显不同 ( $P < 0.05$ ), 可认为存在非线性过程, 与灌流结果基本相符。说明黄芩吸收机制可能是载体中介转运。

**Table 4** The concentrations of baicalin in rat portal vein after perfusion.  $n=5$ ,  $\bar{x} \pm s$ . \* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$  vs Baicalin (450  $\mu g \cdot mL^{-1}$ );  $^{\Delta}P < 0.05$  vs Baicalin (375  $\mu g \cdot mL^{-1}$ ) and Baicalin (450  $\mu g \cdot mL^{-1}$ ),  $^{\Delta\Delta}P < 0.01$  vs Baicalin (450  $\mu g \cdot mL^{-1}$ ), Baicalin (375  $\mu g \cdot mL^{-1}$ ) and Baicalin (300  $\mu g \cdot mL^{-1}$ )

Group	$C/\mu g \cdot mL^{-1}$	Plasma concentration/ dose ( $\times 10^{-3}$ )
Baicalin 450 $\mu g \cdot mL^{-1}$	$1.828 \pm 0.29$	$4.06 \pm 0.64$
375 $\mu g \cdot mL^{-1}$	$1.801 \pm 0.54$	$4.80 \pm 1.44^*$
300 $\mu g \cdot mL^{-1}$	$1.755 \pm 0.27$	$5.85 \pm 0.90^{\Delta}$
225 $\mu g \cdot mL^{-1}$	$1.655 \pm 0.32$	$7.40 \pm 0.42^{\Delta\Delta}$
150 $\mu g \cdot mL^{-1}$	$1.135 \pm 0.12$	$7.57 \pm 0.80^{\Delta\Delta}$
Baicalin (450 $\mu g \cdot mL^{-1}$ ) + verapamil	$1.657 \pm 0.58$	$3.68 \pm 1.29$
Baicalin (450 $\mu g \cdot mL^{-1}$ ) + Ead	$2.618 \pm 0.62^{**}$	$5.82 \pm 1.38^*$

#### 讨论

目前研究药物吸收的方法主要有体外法、在体法和体内法等。Stewart 等<sup>[11]</sup>比较了原位鼠肠单向灌流、外翻肠环和 Caco-2 细胞模型研究的几种化合物的肠道渗透性, 认为采用两种实验方法研究同一药物, 进行综合评价, 能增加实验结论的可靠性。本文采用了外翻肠囊和在体单向灌流两种模型, 分别考察了白芷提取物对黄芩水提液中黄芩苷肠吸收的影响及黄芩苷的肠吸收特性, 并通过测定肝门静脉中药物浓度对灌流液的吸收结果进一步验证, 充分保证了实验结果的可靠性。另外, 在外翻肠囊实验中, 通过预实验葡萄糖氧化酶法测定肠囊活性<sup>[12]</sup>, 证实离体肠囊活性只能维持 1 h, 因此, 本文在外翻肠囊实验中只测定了 1 h 的药物吸收转运, 以保证数据的真实可靠。

有关黄芩苷提取物的吸收特性已有报道<sup>[10]</sup>, 但未见对黄芩水提液中黄芩苷转运机制的研究报道。本

文对黄芩水提液中黄芩苷吸收机制进行了初步研究。在体单向肠灌注实验结果可以看出, 随着药物浓度的增加, 黄芩苷的吸收逐渐增加, 但当达到一定浓度时, 吸收具有自身浓度抑制作用。说明黄芩苷吸收机制可能是载体中介转运。

“白芷-黄芩”为常用药对, 本研究表明白芷提取物能促进黄芩水提液中黄芩苷的小肠吸收, 尤其是十二指肠的吸收, 单位面积吸收量为不加白芷提取物时的 2.81 倍, 提示黄芩白芷配伍应用的原理除可能在于它们相互作用于不同靶点外, 还可能是因为白芷提取物能促进黄芩主要活性成分黄芩苷的小肠吸收。在加入 P-gp 抑制剂维拉帕米后, 黄芩苷的吸收没有增加, 说明黄芩苷可能不是 P-gp 的底物, 白芷促进吸收的原因也与抑制 P-gp 的活性与表达无关。研究表明, 黄芩苷可通过  $\beta$ -葡萄糖醛酸酶水解为黄芩素而被吸收, 由于结肠内该酶数量高于十二指肠, 而白芷的促吸收作用主要表现在十二指肠, 说明白芷促进黄芩苷吸收的机制可能不是通过增强该酶的作用而实现的, 其促进吸收的机制有待进一步研究。

本文首次从药物肠道转运的角度研究“黄芩-白芷”药对配伍原理, 不仅有助于深化了解中药配伍本质, 还为中医药配伍理论研究提供新思路。

## References

- [1] Xu QH, et al. A Comprehensive Chinese Traditional Medicine Partner (中药药对大全) [M]. Beijing: China Press of Traditional Chinese Medicine, 1996: 67-68.
- [2] Li DH, Jia YX, Huang XJ, et al. Study on bioavailability of baicalin and its coprecipitates, solid dispersion [J]. J Jilin Mil Med Coll Fourth Mil Med Univ (第四军医大学吉林军医学院学报), 2000, 22: 16-18.
- [3] Li TJ, Hong ZF, Zhou JH. Development of the effect of active component of Chinese herbs on the liver drug metabolizing enzymes [J]. J Fujian Univ TCM (福建中医学院学报), 2006, 16: 70-72.
- [4] Liao ZG, Lai J, Liang XL, et al. Effect of multi-combination absorption enhancer on puerarin intestinal absorption and its toxicity [J]. Chin Tradit Herb Drugs (中草药), 2009, 40: 1099-1103.
- [5] Zhu JY, Liao ZG, Chen XL, et al. Influence of match-pair of effective components of Yuanhu-baizhi on rat intestinal absorption of tetrahydropalmatine [J]. J Jiangxi Univ TCM (江西中医学院学报), 2009, 21: 56-59.
- [6] Xiao YY, Chen ZP, Ping QN, et al. The enhancing effect of borneol on the absorption of tetramethylpyrazine [J]. Acta Pharm Sin (药理学学报), 2009, 44: 915-921.
- [7] Chen XM, Li JS, Li W, et al. Intestinal absorption of the effective components of *Schisandra chinensis* Baill by rat single-pass perfusion *in situ* [J]. Acta Pharm Sin (药理学学报), 2010, 45: 652-658.
- [8] Dackson K, Stone JA, Palin KJ, et al. Evaluation of the mass balance assumption with respect to the two-resistance model of intestinal absorption by using *in situ* single-pass intestinal perfusion of theophylline in rats [J]. J Pharm Sci, 1992, 81: 321-325.
- [9] Yu BT, Zhang ZR, Liu WS, et al. Studies on stability of Baicalin [J]. Chin Tradit Herb Drugs (中草药), 2002, 33: 218-220.
- [10] Liu TM, Jiang XH, Zhang MJ, et al. Absorption characteristics of Baicalin and Baicalein in rat small intestine [J]. Chin Pharm J (中国药学杂志), 2006, 41: 1784-1787.
- [11] Stewart BH, Chan OH, Lu RI, et al. Comparison of intestinal permeabilities determined in multiple *in vitro* and *in situ* models: relationship to absorption in humans [J]. Pharm Res, 1995, 12: 693-695.
- [12] Dahqvist A. Assay of intestinal disaccharidases [J]. Anal Biochem, 1968, 22: 99-107.