

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2020.01.005

乌头汤和改良乌头汤药代动力学-药效学动物实验比较

孙瑜, 田树成

(辽宁中医药大学附属第三医院, 辽宁 沈阳 110003)

摘要:目的 建立3种单酯型乌头碱(苯甲酰新乌头原碱、苯甲酰乌头原碱、苯甲酰次乌头原碱)在大鼠血浆中的超高效液相色谱-串联四级杆质谱(UPLC-MS/MS)测定方法,探讨乌头汤与改良乌头汤中3种单酯型乌头碱的药代动力学行为及差异和对药效的影响。方法 流动相为乙腈-0.1%甲酸水溶液(梯度洗脱),流速为0.35 mL/min;采用ESI源,正离子检测模式扫描,多反应监测模式(MRM)检测生物碱类成分的血药浓度。运用PKSolver V2.0软件计算药代动力学参数;建立以角叉菜胶诱发小鼠足跖炎症模型及小鼠醋酸扭体模型,对乌头汤和改良乌头汤的药效进行评价。结果 乌头汤与改良乌头汤中,苯甲酰乌头原碱血浆半衰期($t_{1/2}$)为(416±24)min和(439±16)min,达峰浓度(C_{max})为(21.6±3.5)ng/mL和(20.2±2.1)ng/mL,药-时曲线下面积(AUC_{0-1})为(3 126±246)ng/(h·mL)和(2 916±198)ng/(h·mL);乌头汤与改良乌头汤中苯甲酰新乌头原碱 $t_{1/2}$ 为(654±39)min和(634±28)min, C_{max} 为(40.8±12.4)ng/mL和(30.2±8.04)ng/mL, AUC_{0-1} 为(5 016±453)ng/(h·mL)和(3 653±146)ng/(h·mL);苯甲酰次乌头原碱 $t_{1/2}$ 为(459±42)min和(461±26)min, C_{max} 为(32.5±10.8)ng/mL和(23.8±5.63)ng/mL, AUC_{0-1} 为(3 045±146)ng/(h·mL)和(2 039±117)ng/(h·mL)。乌头汤和改良乌头汤对角叉菜胶引起的足肿胀抗炎作用明显,对乙酸刺激小鼠诱导的疼痛反应有明显的抑制作用。结论 防风、黑豆配伍可降低单酯型乌头碱在大鼠体内的含量。改良乌头汤的抗炎活性和镇痛作用较强,更有利于关节炎的治疗。

关键词:药代动力学;单酯型乌头碱;乌头汤;药效学

中图分类号:R932;R285.5

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2020)01-0015-05

Pharmacokinetic-Pharmacodynamics Differences of Wutou Decoction and Modified Wutou Decoction: A Comparative Study

SUN Yu, TIAN Shucheng

(The Third Affiliated Hospital of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang, Liaoning, China 110003)

Abstract: Objective To establish an UPLC-MS/MS method for the determination of three monoester-diterpene alkaloids (benzoylhypaconine, benzoylmesaconine, benzoylaconine) of Wutou Decoction and modified Wutou Decoction in rat, and to compare their differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics. **Methods** The chromatography was eluted with mobile phase consisted of acetonitrile and 0.1% formic acid-water solution at the flow rate of 0.35 mL/min by gradient elution. Multiple-reaction monitoring (MRM) scanning mode was employed for quantification with switching electrospray ion (ESI) source polarity in positive mode. The pharmacokinetic parameters were calculated using PKSolver V2.0 software. The experimental model of paws swelling, and pain model induced by acetic acid in rat were established to study the pharmacologic effects of Wutou Decoction and modified Wutou Decoction. **Results** After modified, the pharmacokinetic parameters of benzoylhypaconine, benzoylmesaconine, benzoylaconine in Wutou Decoction and modified Wutou Decoction were as follows: $t_{1/2}$ were (416±24) min and (439±16) min, C_{max} were (21.6±3.5) ng/mL and (20.2±2.1) ng/mL, AUC_{0-1} were (3 126±246) ng/(h·mL) and (2 916±198) ng/(h·mL); $t_{1/2}$ were (654±39) min and (634±28) min, C_{max} were (40.8±12.4) ng/mL and (30.2±8.04) ng/mL, AUC_{0-1} were (5 016±453) ng/(h·mL) and (3 653±146) ng/(h·mL); $t_{1/2}$ were (459±42) min and (461±26) min; C_{max} were (32.5±10.8) ng/mL and (23.8±5.63) ng/mL, AUC_{0-1} were (3 045±146) ng/(h·mL) and (2 039±117) ng/(h·mL), respectively. Compared with the model group, the paw swelling degree and writhing times of Wutou decoction and modified Wutou decoction were both reduced ($P < 0.05$). **Conclusion** *Saposhnikovia Radix* and black bean in compatibility with Wutou Decoction can reduce the amount of the aconitum alkaloids *in vivo*. With the better effect of analgesic and anti-inflammatory, the modified Wutou Decoction has remarkable inhibitory effect on adjuvant arthritis.

Key words: pharmacokinetic; monoester-diterpene alkaloids; Wutou Decoction; pharmacodynamic

乌头汤出自《金匮要略》,由制川乌、麻黄、炙甘草、白芍、黄芪等中药组方,具有温经散寒、祛湿镇痛的功效,主要用于治疗风湿性关节炎、类风湿关节炎及强直性脊柱炎等^[1-2]。名老中医李可在此基础上配伍黑豆、防风,以减少乌头毒性^[3-4]。制川乌为乌头汤及改良乌

头汤的君药,味辛、苦,性热,有大毒,具有抗炎、镇痛、免疫调节作用,临床常用于治疗风湿类疾病。制川乌含有的单酯型生物碱既是活性成分,又是毒性成分,主要表现为对神经、心脏的毒性^[5-8]。本研究中采用超高效液相色谱-串联四级杆质谱(UPLC-MS/MS)技术分析乌

头汤及改良乌头汤中单酯型生物碱化学成分在体内的变化规律及差异,探讨乌头汤中制川乌不同配伍时单酯型乌头生物碱含量的变化,并结合现代药效学对配伍增效减毒的作用进行阐述,为乌头汤的配伍研究提供参考。

1 材料与方法

1.1 仪器、试剂与动物

仪器:UPLC-MS/MS分析系统(包括Agilent 1290型高效液相色谱仪和Agilent 6460型质谱检测器);LG16-B型高速离心机(北京雷勃尔离心机有限公司);Vortex-Genie2型涡旋振荡器(美国Scientific Industries公司);1208BH型超声波清洗器(德国Bandelin Sonorex RK公司);HWS 24型电热恒温水浴锅(上海一恒科学仪器有限公司);Miui-Q型超纯水机(美国Milipore公司);AB265-S型电子天平(瑞士Mettler Toledo);PV-200型足趾肿胀测定仪(成都泰盟软件有限公司)。

试剂:甲醇、乙腈(美国ACS恩科化学);乙酸、乙酸铵(美国Sigma公司),均为色谱纯;水为超纯水,其余试剂均为分析纯;完全弗氏佐剂(CFA)、角叉菜胶(批号为021M0036V)均购自美国Sigma公司,临用时配成1%浓度的溶液。制川乌、麻黄、炙甘草、白芍、黄芪、黑豆、防风购于沈阳辽河药房,均经辽宁中医药大学附属第三医院田树成主任中药师鉴定为正品。苯甲酰乌头原碱对照品(批号为111794-201303),苯甲酰新乌头原碱对照品(批号为111795-201303),苯甲酰次乌头原碱对照品(批号为111796-201303),己酮可可碱对照品(批号为110736-201337),均购自中国食品药品检定研究院。

动物:清洁级雄性SD大鼠96只,体质量(270 ± 30)g,许可证号为SCXK(黑)2013-001;昆明种小鼠48只,普通级,体质量(20 ± 2)g,许可证号为SCXK(黑)2015-010,均购自哈尔滨医科大学实验动物中心。

1.2 方法

1.2.1 血液浓度检测方法

1) 溶液制备

对照品溶液:取各对照品适量,精密称定,分别置容量瓶中,以甲醇溶解并定容,摇匀,得对照品溶液;精密吸取各对照品溶液置同一容量瓶中,甲醇定容至刻度,即得混合对照品溶液(苯甲酰新乌头原碱、苯甲酰次乌头原碱、苯甲酰乌头原碱含量分别为5~5000 ng/mL,2.5~2500 ng/mL,2.5~2500 ng/mL)。

供试品溶液:称取过60目筛的制川乌、炙甘草、麻黄、黄芪、白芍各3.0 g,精密称定,置圆底烧瓶中,混合均匀,加10倍量水浸泡30 min,水浴加热1 h(煮沸),静置10 min,8层纱布滤过,合并滤液;残渣加入8倍量水,水浴加热1 h,静置10 min,8层纱布滤过,合并滤液;旋蒸浓缩至半流动状态,得提取浸膏,为乌头汤浸膏

(处方e)。改良乌头汤处方,根据老中医李可提出的在原乌头汤处方基础上配伍黑豆、防风,称取过60目筛的制川乌、炙甘草、麻黄、黄芪、白芍、黑豆、防风各3.0 g,精密称定,制备方法同上,为改良乌头汤浸膏(处方b)。

标准曲线血浆样品及质控样品:精密吸取上述混合对照品溶液5 μ L,加入空白血浆45 μ L,涡旋30 s,配制标准曲线血浆样品,苯甲酰新乌头原碱、苯甲酰次乌头原碱、苯甲酰乌头原碱含量分别为0.5~500 ng/mL,0.25~250 ng/mL,0.25~250 ng/mL。

2) 色谱条件

色谱柱:Waters ACQUITY UPLC C₁₈柱(100 mm $\times$ 2.1 mm, 1.7 μ m);流动相:0.1%甲酸水溶液(流动相A)-乙腈(流动相B),梯度洗脱(0~2 min时流动相A为95% $\rightarrow$ 80%,2~3 min时流动相A为80% $\rightarrow$ 70%,3~4 min时流动相A为70% $\rightarrow$ 50%,4~5 min时流动相A为50;流速:0.35 mL/min;进样量:1 μ L;柱温:30 $^{\circ}$ C。

3) 质谱条件

电喷雾离子源(ESI源),正离子检测。扫描方式:多反应离子监测(MRM);检测离子质荷比:苯甲酰新乌头原碱590.3 $\rightarrow$ 105.1,苯甲酰乌头原碱604.1 $\rightarrow$ 105.1,苯甲酰次乌头原碱574.3 $\rightarrow$ 105.1,己酮可可碱278.3 $\rightarrow$ 180.1;干燥气(N₂)流速:11.0 L/min;Nebulizer:0.103 35 Mpa;干燥气温度:300 $^{\circ}$ C;检测器电压:4 000 V。

4) 血浆样品处理方法

取大鼠血浆50 μ L,加入200 μ L己酮可可碱溶液(20.0 ng/mL)涡旋1 min,于4 $^{\circ}$ C、15 000 r/min离心10 min,取上清液置离心管中,氮吹仪下氮气吹干,残留物用50 μ L甲醇-水(50:50, V/V)溶解,于4 $^{\circ}$ C、15 000 r/min离心10 min,取上清液置进样瓶中,取1 μ L进样。

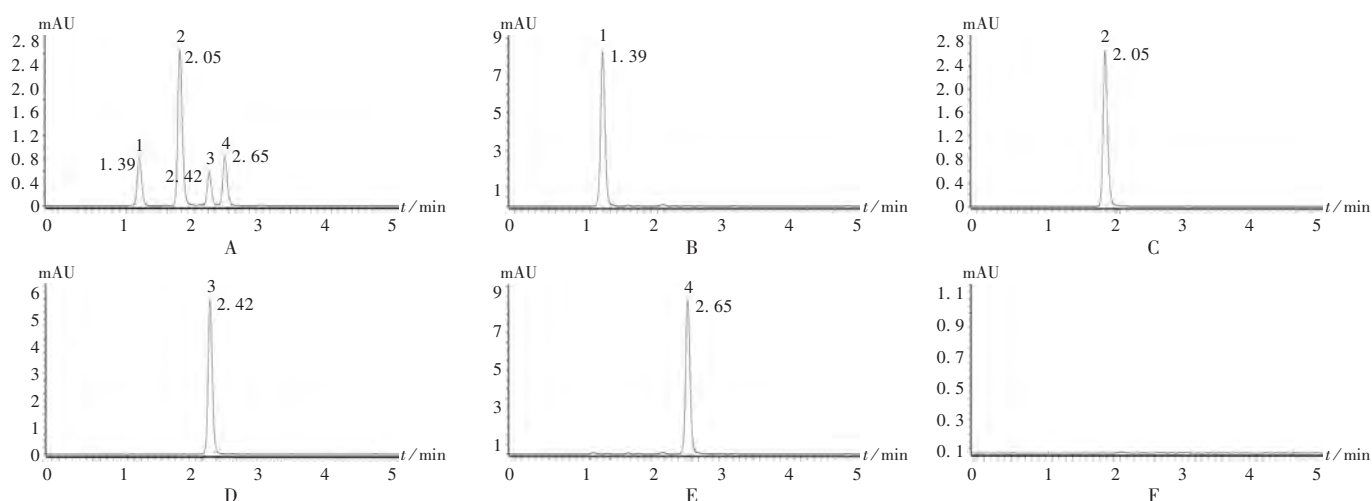
1.2.2 药代动力学试验

乌头汤组和改良乌头汤组SD大鼠(各6只)自由饮水,给药前禁食12 h,灌胃给予提取液(给药体积为20 mL/kg)。分别于给药后0.083,0.25,0.5,1,1.5,2,4,6,8,12,24 h时眼底静脉丛毛细管取血约每只0.1 mL,肝素钠抗凝,4 500 r/min离心10 min,分离上层血浆,-40 $^{\circ}$ C保存,备用。

1.2.3 大鼠足肿胀药效学试验

药物配制:依据给药体积为20 mL/kg,处方b、处方e临用前以0.3% CMC-Na配制成不同质量浓度的混悬液,吡哆美辛以0.3% CMC-Na配制成0.625 mg/mL的混悬液,搅拌,超声振荡,混匀,给药过程中不断混匀。

大鼠足肿胀模型建立:取清洁级雄性SD大鼠,试验前于试验环境适应性喂养7 d后单次口服给药,3 h后足跖内注射1% λ -角叉菜胶溶液。分别在致炎前(0 h)及致



1. 己酮可可碱 2. 苯甲酰新乌头原碱 3. 苯甲酰乌头原碱 4. 苯甲酰次乌头原碱
A. 大鼠空白血浆 + 内标溶液 + 对照品溶液 B-E. 大鼠灌胃提取液 30 min 后血浆样品 F. 空白血浆

图1 超高效液相提取色谱图

炎后 1, 2, 3, 4 h 时采用足趾测量仪测致炎足容积, 计算足肿胀百分率。

肿胀度 = 致炎后足容积 - 致炎前足容积

肿胀率 (%) = [(致炎后足容积 - 致炎前足容积) / 致炎前足容积] × 100%

1.2.4 小鼠醋酸扭体镇痛药效学试验

药物配制: 依据给药体积为 20 mL/kg, 处方 b 临用前以 0.3% CMC - Na 配制成 1.60, 0.80, 0.40 g/mL 的混悬液, 处方 e 临用前以 0.3% CMC - Na 配制成 1.28, 0.64, 0.32 g/mL 的混悬液, 罗通定片 (山西三裕制药有限公司, 国药准字 H14022278, 规格为每片 30 mg) 研碎后以 0.3% CMC - Na 配制成 4.5 g/L 的混悬液, 搅拌, 超声振荡, 混匀, 给药过程中不断混匀。

小鼠醋酸扭体模型建立: 处方 b、处方 e 单次灌胃给药后 3 h, 罗通定混悬液单次灌胃给药后 0.5 h, 空白对照组给予等体积 0.3% CMC - Na, 每只小鼠腹腔注射 0.8% 冰醋酸 0.1 mL/10 g。由于刺激腹膜可引起扭体反应, 表现为腹部收缩、躯体扭曲、后肢伸展及蠕动等。观察并记录注射镇痛剂后 20 min 内各小鼠的扭体次数。

2 结果

2.1 方法学考察

专属性考察: 取大鼠空白血浆、空白血浆 + 内标溶液 + 对照品、血浆样品, 按 1.2.1 项下血浆样品处理方法处理, 依法进样。结果血浆的内源性物质不干扰各成分和内标的测定, 表明液质行为及专属性良好。色谱图见图 1。

线性关系考察: 取大鼠空白血浆, 每份 45 μ L, 加入混合对照品溶液 5 μ L, 涡旋 30 s, 精密吸取各标准曲线血浆样品 50 μ L, 依法处理, 按拟订条件进样测定, 记录色谱图。采用加权 ($1/X^2$) 最小二乘法, 以待测成分峰面

积与内标峰面积的比值 (Y) 对样品质量浓度 (X) 进行曲线拟合回归, 得回归方程, 定量限以信噪比 (S/N) ≥ 10 计。结果见表 1。

表1 线性关系考察结果

化合物	线性范围 (ng/mL)	回归方程	R^2	LLOQ (ng)
A	0.500 ~ 500	$Y = 0.00124X + 0.01430$	0.9961	0.500
B	0.250 ~ 250	$Y = 0.00116X - 0.00104$	0.9968	0.250
C	0.250 ~ 250	$Y = 0.00454X + 0.00614$	0.9959	0.250

注: A 为苯甲酰新乌头原碱, B 为苯甲酰乌头原碱, C 为苯甲酰次乌头原碱, 下表同。LLOQ 为最低定量限。

准确度和精密度试验: 配制低、中、高 3 个质量浓度的对照品血浆样品, 依法处理, 每个质量浓度取 6 份样品, 1 d 内分别测定 6 份样品, 并各取 1 份样品连续测定 3 d, 计算日内、日间精密度。结果见表 2, 表明方法准确度高, 仪器精密度好。

表2 在血浆中化合物回收率、基质效应及日内与日间精密度的试验结果 ($n = 6$)

化合物	质量浓度 (ng/mL)	日间精密度 RSD (%)	日内精密度 RSD (%)	准确度 (%)	回收率 ($\bar{X} \pm s, \%$)	基质效应 ($\bar{X} \pm s, \%$)
A	1.00	5.83	3.87	96.53	101.36 $\pm$ 2.98	102.92 $\pm$ 4.15
	20.00	6.57	5.42	100.34	98.59 $\pm$ 4.24	102.58 $\pm$ 2.73
	400.00	4.56	4.73	97.19	95.67 $\pm$ 3.83	97.46 $\pm$ 5.48
B	0.50	6.23	5.25	100.21	97.86 $\pm$ 3.92	103.85 $\pm$ 2.47
	10.00	7.46	5.18	97.86	96.57 $\pm$ 4.12	98.41 $\pm$ 4.54
	200.00	5.55	4.31	99.67	97.19 $\pm$ 2.64	97.17 $\pm$ 3.23
C	0.50	5.31	6.48	102.43	102.11 $\pm$ 3.27	102.45 $\pm$ 4.18
	10.00	7.29	4.94	103.69	96.46 $\pm$ 2.73	101.42 $\pm$ 2.96
	200.00	5.12	6.33	97.87	97.45 $\pm$ 3.67	97.46 $\pm$ 3.41

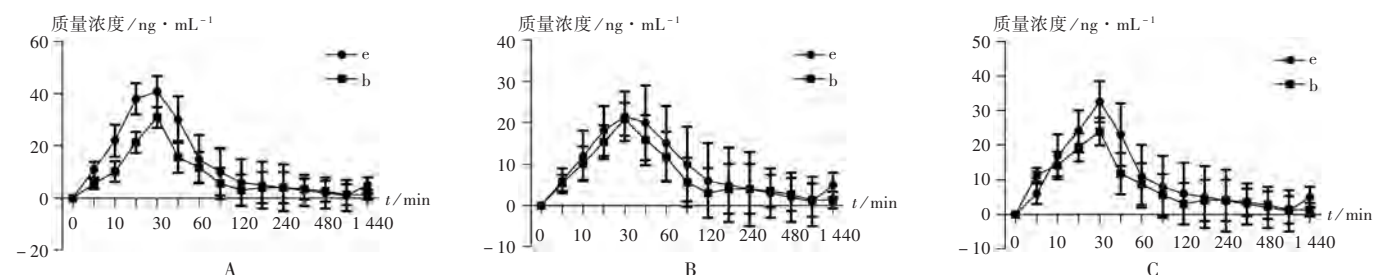
回收率试验与基质效应测定: 分别制备低、中、高质量浓度的含药质控样品, 依法进样分析, 记录峰面积, 每

个质量浓度平行测定 6 份,记录待测物和内标的峰面积比值(A);另取空白血浆,依法加入对应的低、中、高浓度的系列对照品溶液进样分析,记录待测物和内标的峰面积比值(B),每个质量浓度平行测定 6 份,提取回收率(%) = $A/B \times 100\%$ 。另用流动相将标准系列溶液配制成与上述理论浓度相同的低、中、高质量浓度溶液直接进样分析,每个质量浓度平行测定 6 份,记录待测物和内标的峰面积比值(C),基质效应(%) = $B/C \times 100\%$ 。低、中、高质量浓度的回收率和基质效应见表 2。结果表明,所建方法能满足生物样品的测定要求。

稳定性试验:取各成分低、中、高 3 个质量浓度的质控样品室温放置、自动进样器内、-40℃长期冷冻、冷冻-解冻 3 个循环等不同存储条件下的稳定性。结果见表 3。表明,血浆样品室温放置 4 h、血浆样品处理后在自动进样器内放置 24 h、血浆样品冷冻-解冻循环 3 次、血浆样品长期冷冻于 -40℃冰箱内 30 d,各成分的 RSD 均小于 15%。

2.2 药代动力学试验

乌头碱类化合物在大鼠体内的平均药-时曲线见图 2。血药浓度数据采用 PKSolver V 2.0 软件计算,以药物半衰期($t_{1/2}$)、达峰浓度(C_{max})、达峰时间(t_{max})和药-时曲线下面积(AUC)等参数表征该药物的药代动力学特征(各时间点血浆中均能检测到,具有完整的体内过程),运用 SPSS 17.0 统计学软件分析。结果见表 4。乌头汤配伍黑豆、防风后,苯甲酰新乌头原碱、苯甲酰次乌头原碱的 C_{max} , AUC_{0-1} , $AUC_{0-\infty}$ 均显著下降。



A. 苯甲酰新乌头原碱 B. 苯甲酰乌头原碱 C. 苯甲酰次乌头原碱

图 2 灌胃处方后 3 种单酯型乌头碱的药-时曲线图

表 4 大鼠灌胃提取液后乌头碱类化合物的药代动力学参数($\bar{X} \pm s$, $n=6$)

化合物	处方	$t_{1/2}$ (min)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (min)	AUC_{0-1} [ng/(h·mL)]	$AUC_{0-\infty}$ [ng/(h·mL)]	MRT_{0-1} (min)
A	乌头汤	654 ± 39	40.8 ± 12.4	30(30,45)	5 016 ± 453	6 054 ± 503	572 ± 15
	改良乌头汤	634 ± 28	30.2 ± 8.04*	30(30,45)	3 653 ± 146*	4 716 ± 294*	554 ± 12
B	乌头汤	416 ± 24	21.6 ± 3.5	30(30,45)	3 126 ± 246	3 894 ± 164	314 ± 26
	改良乌头汤	439 ± 16	20.2 ± 2.1	30(30,45)	2 916 ± 198	3 593 ± 108	325 ± 19
C	乌头汤	459 ± 42	32.5 ± 10.8	30(30,45)	3 045 ± 146	4 015 ± 126	367 ± 28
	改良乌头汤	461 ± 26	23.8 ± 5.63*	30(30,45)	2 039 ± 117*	3 025 ± 116*	385 ± 27

注:与乌头汤比较,* $P < 0.05$ 。MRT 为平均驻留时间。

表 3 化合物在大鼠血浆的稳定性试验结果($n=6$)

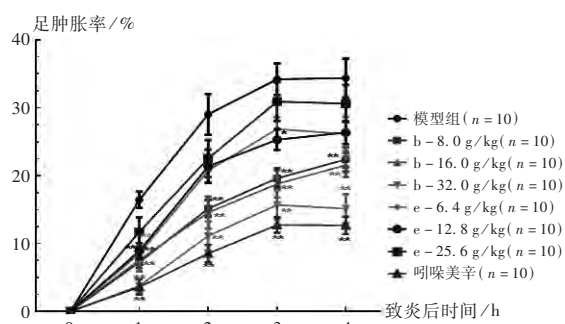
化合物	质量浓度 (ng/mL)	25℃ 保存 4 h		-40℃ 保存 15 d		冻融循环		4℃ 保存 24 h	
		RSD (%)	含量 (%)	RSD (%)	含量 (%)	RSD (%)	含量 (%)	RSD (%)	含量 (%)
A	1.00	8.64	100.58	8.41	101.23	7.26	95.43	6.78	102.38
	20.00	5.37	101.63	7.65	103.58	7.83	100.17	8.02	98.97
	400.00	5.79	101.21	5.47	104.54	5.68	104.86	7.64	100.97
B	0.50	8.26	101.99	6.22	104.72	8.47	97.45	5.87	101.25
	10.00	5.43	102.65	5.98	102.66	5.61	101.49	6.12	103.26
	200.00	4.64	103.73	4.26	102.18	6.72	105.61	6.46	102.58
C	0.50	8.78	104.68	7.31	103.22	5.28	98.93	6.83	103.02
	10.00	5.27	103.42	6.75	104.87	7.43	101.42	7.65	97.59
	200.00	5.43	102.34	4.13	102.34	5.46	103.68	7.92	102.61

2.3 大鼠足肿胀药效学评价

处方 b 和处方 e 不同浓度对角叉菜胶诱导大鼠足肿胀的影响以足肿胀率进行评价。结果见图 3。给药后,与模型组相比,吡罗美辛具有明显的抑制足肿胀作用。同时,处方 b、处方 e 也能剂量依赖性地抑制角叉菜胶诱导大鼠的足肿胀,其中处方 b 高、中、低 3 个质量浓度水平的效果都优于处方 e。

2.4 小鼠醋酸扭体镇痛效果评价

处方 b 和处方 e 不同质量浓度对醋酸诱导小鼠腹部疼痛的影响,以一定时间内小鼠扭体次数进行评价。结果见图 4。处方 b 和处方 e 都对醋酸诱导小鼠的扭体次数有一定的抑制作用,其中处方 b 高、中、低 3 个质量浓度水平的扭体次数较处方 e 的更低,抑制效果明显,且相对稳定。



注:与模型组相比,* $P < 0.015$,** $P < 0.01$ 。图4同。

图3 处方b和处方e不同质量浓度对角叉莱胶诱导大鼠足肿胀的影响

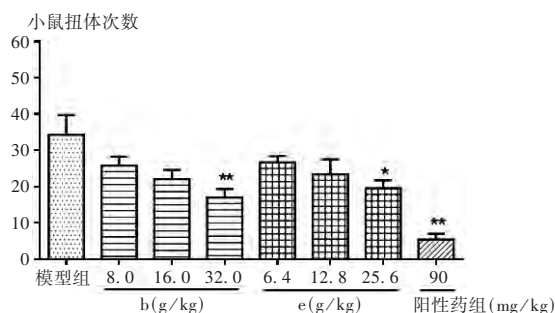


图4 不同质量浓度处方b和处方e对小鼠醋酸扭体镇痛效果的影响

3 讨论

高灵敏度的 UPLC-MS/MS 检测手段逐渐应用到中药复杂成分的分析及血浆中化学成分的研究^[9-11]。本研究结果显示,本方法准确度、精密性、灵敏度和专属性较高,符合生物样品分析方法要求。己酮可可碱性质稳定,易溶于甲醇,在正电离模式下响应良好,不干扰其他内源性成分的测定,可满足测试需要。

处方b血浆中发现,黑豆、防风的配伍抑制了苯甲酸新乌头原碱和苯甲酸次乌头原碱的吸收, C_{max} 值和 AUC_{0-1} 值明显下降。制川乌配伍防风、黑豆均可明显降低制川乌中的单酯型乌头生物碱在体内的含量,说明配伍防风、黑豆可有效地降低乌头汤的毒性。乌头碱型二萜生物碱既是川乌的活性成分,也是其毒性成分^[12-13],治疗量与中毒量非常接近,极易发生中毒事件,配伍防风、黑豆后降低了乌头碱型二萜生物碱在体内的浓度,达到了减毒的效果。

角叉菜胶致大鼠足肿胀模型常用于评价或筛选药物抗炎作用的经典急性炎症模型,在新药评价中应用非常广泛。本研究中通过药物作用于角叉菜胶致大鼠足肿胀模型后,发现处方b、处方e对角叉菜胶引起的足肿胀均有明显的抗炎作用^[14-15]。小鼠醋酸扭体模型是通过于小鼠的腹腔内腔注射乙酸诱导急性炎症疼痛,其特征在于经后肢牵张腹部肌肉系统的收缩波,称之为扭体反应,扭体发作次数的多少可反映动物对乙酸引起疼痛的反应强弱^[16-17]。本研究结果显示,处方b、处方e对乙酸刺激小鼠诱导的疼痛反应有明显的抑制作用,处方

b的镇痛作用优于处方e。

综上所述,处方b(即改良乌头汤)达到了减毒增效的效果,有利于关节炎的治疗。该结论可为下一步开展乌头汤减毒增效配伍的机制研究提供了参考。

参考文献:

- [1] 吴成凤,李国卫,王樟根,等. LC-MS/MS法同时测定乌头汤中乌头碱型生物碱含量[J]. 中药新药与临床药理,2015,26(6): 833-837.
- [2] 毛志云,许琼虹,朱春燕,等. 乌头汤改善下行抑制系统损伤以缓解神经病理性疼痛的作用机制[J]. 中国实验方剂学杂志,2018,24(5):82-87.
- [3] 桂蜀华,张言,李卓明,等. 改良乌头汤减毒增效比较研究[J]. 中国药房,2013,24(43):4060-4063.
- [4] 吴健放,阮永队,李亚坤,等. 李氏改良乌头汤加味治疗正虚寒凝型腰椎间盘突出症疗效观察[J]. 新中医,2013,45(9):56-57.
- [5] 王蕾,张先灵,王鑫,等. UPLC-MSn法对生川乌、生附片化学成分的比较研究[J]. 药物分析杂志,2017,37(9): 1640-1647.
- [6] 叶强,刘雨诗,刘红梅,等. 不同炮制工艺对附子生物碱类成分的影响[J]. 中成药,2019,41(3):601-607.
- [7] 杨正明,威则日沙,李学学,等. 基于多元统计分析的川产道地药材江油附子和川乌中6种生物碱含量比较研究[J]. 中草药,2019,50(6):1461-1471.
- [8] 李燕,贺亚男,黄浩洲,等. 液质联用技术追踪生物碱类成分在川乌茎叶生长周期的动态变化规律[J]. 中草药,2019, 50(8):1981-1990.
- [9] 张文爽,王瀚扬,李颖超,等. UPLC-MS/MS法测定大鼠血浆中熊果酸的质量浓度及其药动学[J]. 沈阳药科大学学报, 2018,35(1):31-37.
- [10] 杨妮,孙韬华,黄凤华,等. UPLC-MS/MS法同时检测大鼠血浆中参芪扶正注射液主要成分的含量及其药动学[J]. 中国医院药学杂志,2018,38(12):1250-1255.
- [11] 霍晓光,王琨,冯心池,等. 基于UPLC-MS/MS的芍药苷及其代谢产物在大鼠体内药动学研究[J]. 中草药,2017, 48(17):3582-3586.
- [12] 张舒涵,李晋奇. 白芍配伍川乌的增效与解毒作用研究[J]. 辽宁中医药大学学报,2018,20(5):116-118.
- [13] 吴璐,闻丽珍,黎晓丽,等. 制川乌、白芍配伍对大鼠海马区P-糖蛋白表达的影响[J]. 中成药,2018,40(7):1453-1457.
- [14] 肖百全,朱少璇,杨威,等. 角叉菜胶致大鼠足肿胀模型探讨及其机制研究[J]. 中国实用医药,2008,23(3):63-65.
- [15] 向敏,王建梅,顾瑶华,等. 加味五味消毒饮提取物对小鼠角叉菜胶炎症模型的作用[J]. 中国现代医学杂志,2011, 21(12):1462-1465.
- [16] 李伟东,江滔花,曾耀. 生/炮细辛对小鼠醋酸扭体/热板实验影响随机平行对照研究[J]. 实用中医内科杂志,2016, 30(8):54-56.
- [17] 刘虎,李洁,王喜梅,等. 苁蓉膏醋酸扭体法镇痛实验研究[J]. 新疆中医药,2014,32(2):54-55.

(收稿日期:2019-03-09;修回日期:2019-07-15)