

四物汤和兔体内阿魏酸血药浓度测定 及其补血作用的研究

李爱媛 赵 一(广西中医学院 南宁 530001)

四物汤(SWT)来源于宋朝《太平惠民和剂局方》,含当归、川芎、白芍和熟地黄 4 味中药^[1]。该方有补血调经作用,为妇女补血调经诸方的基本方^[2]。有称“千年古方,妇科圣药”。本文旨在探索 SWT 制剂的有效成分,质量检验标准,血药浓度分析及其补血作用,以适应中成药现代化的需求,乃进行下列实

验研究。

1 材料

1.1 动物 昆明种系小白鼠,体重(23±2)g,雌雄均用。健康家兔,体重 2.0~2.5kg。由广西中医学院实验动物中心提供,合格证号:桂医动字第 1104。

1.2 药物与试剂 青蒿琥酯(Art.)粉针剂

0.1g/安瓿,广西桂林制药厂生产,批号 831023。四物汤口服液(SWT)按《药剂学》配比称取当归 10g、川芎 8g、白芍 12g、熟地黄 12g,按中国药典^[3],用水提醇沉方法进行提取,制成口服液备用,原料药均购自广西南宁医药公司,经生药鉴定教研室周子静教授鉴定当归(*Radix Angelicae sinensis* (Oliv.) Diels),川芎(*Rhizoma Chuanxiong* Host.)。白芍(*Radix Paeoniae lactiflorae* Pall.)与熟地黄(*Renmannia glutinosa* Libosch.)符合药典规定。阿魏酸钠为结晶体,由广东韶关市西河丽珠集团利民制药厂提供。

1.3 仪器 日本岛津 LC-8A 高效液相色谱仪(日本岛津公司)。日本 JEM-1200EX 电镜。

2 方法与结果

2.1 SWT 及单味药分别测定 FA 的含量 SWT、SWT 各单味药水提醇沉提取液、SWT 单味提取液混合。分别以 HPLC 法测定 FA 的含量,具体测定方法参考文献^[4],结果见表 1。SWT4 味中药合煎、各单味药提取及 4 味中药提取后混合,其中 FA 的含量均较一致,可以 FA 作为 SWT 质量检验标准之一来测定。

表 1 SWT 及各单味药 FA 含量测定

样 品	生药浓度(%)	FA 含量(%)
SWT	50	2.030
川芎提取液	100	4.583
当归提取液	100	3.714
白芍提取液	100	0
熟地提取液	100	0
SWT 单味提取液混合	100	4.250

2.2 兔血清中 FA 浓度测定 取家兔 3 只,实验前禁食 20h,灌服 SWT 40g/kg,分别于 10、20、30、60、90、120min 由大隐静脉抽血 1.0~1.5ml/次,以 3000rpm 离心 10min 取血清进行测定。结果见表 2。SWT 主要有效成分 FA 可在兔血清中测出,其最高血药浓度为 625.8ng/ml,达峰时间 30min,消除半

衰期 $t_{1/2}$ 为 70min(根据血药浓度测定值作图求出)。

表 2 SWT 兔灌服后血清中 FA 浓度测定($\bar{x} \pm s$)

时间(min)	FA 浓度($\mu\text{g/ml}$)
10	0.4098 $\pm$ 0.0553
20	0.4616 $\pm$ 0.0341
30	0.6258 $\pm$ 0.1081
60	0.4155 $\pm$ 0.0884
90	0.0798 $\pm$ 0.0015
120	0.0367 $\pm$ 0.0021

2.3 SWT、阿魏酸钠对 Art. 所致骨髓细胞改变的保护作用电镜观察 小鼠随机分组,5 只/组。设正常对照组 ig 去离子水 20ml/kg、Art. (模型)组 i. v. Art. 100mg/kg 致骨髓网织红细胞(BRC)成熟抑制、SWT40g(生药)/kg+Art. 组、FA100、200mg/kg+Art. 组。以上药物除 Art. 给药仅 1 次外,其余均连续给药 8d,1 次/d,于第 9d 药后各鼠 i. v. Art. 100mg/kg,正常对照组除外。于第 10d(即 24h 后)小鼠脱颈椎处死,分别取其股骨骨髓按电镜技术规范处理,进行电镜观察(在广西大学生物技术实验中心电镜室进行)。

结果以正常组的 BRC 作对照进行比较。Art. 组 BRC 中微管内细胞质明显减少; SWT+Art. 组、FA100 和 200mg/kg+Art. 组细胞质与血虚模型组比增加均较明显。

实验结果表明,Art. 100mg/kg 可使小鼠 BRC 中微管内细胞质明显减少,说明使用大剂量 Art. 后 DNA、RNA 和蛋白质合成可能受到一定的抑制,用 SWT、FA 作为预防给药 8d 后再行 Art. i. v. 可见 BRC 中微管内细胞质与血虚模型组比明显增多,说明药物有可能促进蛋白质合成的作用。因此,对骨髓造血机能起到保护作用。

3 讨论与小结

FA 是中药当归、川芎中已知活血、镇痛、抗炎、解热、解痉等作用的有效成分^[5]。根据我们实验结果表明 FA 可作为 SWT 及血清有效成分用 HPLC 法来测定;同时 FA 对

Art. 所致小鼠血虚模型的保护作用与 SWT 是一致的,说明 FA 亦为 SWT 补血作用的有效成分,FA 可作为 SWT 制剂质控标准之一。当然 FA 还不能完全代表 SWT 全部有效成分及全面的药理作用与功效,因为 SWT 中至少还含芍药甙、川芎嗪、蛇床酞内酯等成分,但可认为是可控的主要有效成分之一。

SWT 根据现代药理研究具有抗贫血、调节免疫功能、抗放射线损伤等作用^[6],临床具有较广泛的应用,如过敏性紫癜、神经性头痛、泌尿系疾病、伤科各种损伤、荨麻疹、慢性风疹、湿疹、黄体功能不全、胎位不正、妇女腰痛、月经不调、流产、盆腔炎、痛经、耳源性眩晕、中心性浆液性视网膜脉络膜炎等。不能以 FA 完全代替 SWT 的作用与应用,但根据我们的实验结果表明至少 FA 与 SWT 在补血作用方面是一致的。总之,FA 可作为 SWT 制剂质量检验和血药浓度测定主要指标,同时 FA 与 SWT 的补血作用相符,可能为促进蛋白质合成^[7],加速网织红细胞转变成熟

过程,所以治疗血虚贫血有效。

致谢:本文中的电镜观察得到广西大学生物技术中心电镜室文宗振、潘询操、覃晓宁等老师的协助;阿魏酸的含量测定得到本院药学系中药所陈燕军老师的协助,在此表示感谢。

参考文献

- 1 李仁达. 四物汤出典. 吉林中医药, 1987(1):41
- 2 许济群. 方剂学. 上海:上海科学技术出版社, 1988. 99
- 3 中华人民共和国药典. 一部. 1977. 附录 4
- 4 常明向,徐莲英,陶建生. 川芎中阿魏酸兔体内药代动力学研究. 中国药学杂志, 1996, 31(1):43
- 5 国家医药管理局中草药情报中心站. 植物药有效成分手册. 北京:人民卫生出版社, 1986. 457
- 6 白刚,肖洪彬. 中药方剂研究与应用. 北京:中国科学技术出版社, 1995. 324
- 7 Zhao Yi (赵一). Mechanism of action of artemisinin against Plasmodium berghei infection. Chem pharm Bull. 1987, 35(5):2052

(收稿:1999-01-29)