敦煌医方大泻肺汤中6种有效成分的UPLC-QTRAP-MS/MS分析方法建立及其在正常与COPD模型大鼠体内药代动力学研究

罗月月[1], 韩 昱[1], 黄圣如[1], 宿树兰[1*], 刘 培[1], 尚尔鑫[1], 刘永琦[2], 段金廒[1]

(1. 南京中医药大学, 江苏省方剂功效物质与创新药物发现重点实验室; 中药资源产业化与方剂创新药物国家地方联合工程研究中心; 江苏省中药资源产业化过程协同创新中心; 中药制药过程与智能制造技术全国重点实验室, 江苏 南京 210023; 2. 甘肃中医药大学, 敦煌医学与转化教育部重点实验室, 甘肃 兰州 730050)

摘要: 建立大泻肺汤中6种入血成分 (大黄酸、芦荟大黄素、芥子酸、甘草苷、芹糖异甘草苷、汉黄芩苷) 的UPLC-QTRAP-MS/MS分析方法, 并应用于正常及慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 模型大鼠体内的药代动力学研究, 揭示其体内的吸收动力学特征和消除规律, 以期为大泻肺汤临床用药及进一步开发提供科学依据。正常及COPD模型大鼠灌胃大泻肺汤后于不同时间点眼底静脉丛取血, 采用超高效液相色谱−三重四极杆−线性离子阱质谱 (UPLC-QTRAP-MS/MS) 测定不同时间点各物质的血药浓度, 并采用药代动力学软件DAS 2.0计算各成分的药代动力学参数。结果表明, 6种成分在各自范围内线性关系良好, 方法学考察均符合要求; 运用药代动力学软件DAS 2.0非房室模型成功计算了6种成分的达峰浓度 (C_{max})、达峰时间 (t_{max})、半衰期 ($t_{1/2}$)、药时曲线下面积 (AUC_{0-t}) 等药代动力学参数。大泻肺汤有效成分群在正常组及模型组中药代动力学特征存在显著差异, 提示机体处于不同生理状态下, 由于机体状态的改变会对大泻肺汤有效成分的吸收和消除产生一定的影响。实验获得南京中医药大学实验动物伦理委员会批准 (批准号: 202406A085)。

关键词: 敦煌医方大泻肺汤; 慢性阻塞性肺疾病; 药代动力学; 超高效液相色谱−三重四极杆−线性离子阱质谱; 有效成分群

中图分类号: R917 **文献标识码**: A **文章编号**: 0513-4870(2025)11-3491-08

Establishment of UPLC-QTRAP-MS/MS analysis method for 6 active ingredients in Dunhuang Medical Formula Daxiefei Decoction and *in vivo* pharmacokinetics study of normal and COPD model rats

LUO Yue-yue[1], HAN Yu[1], HUANG Sheng-ru[1], SU Shu-lan[1*], LIU Pei[1], SHANG Er-xing[1], LIU Yong-qi[2], DUAN Jin-ao[1]

(*1. Nanjing University of Chinese Medicine, Jiangsu Key Laboratory for High Technology Research of Traditional Chinese Medicine Formulae, National-Local Joint Engineering Research Center of Resources Industrialization of Chinese Medica and Prescription-oriented Innovative Drugs, Jiangsu Collaborative Innovation Center of Chinese Medicinal Resources Industrialization, State Key Laboratory on Technologies for Chinese Medicine Pharmaceutical Process Control and Intelligent Manufacture, Nanjing 210023, China; 2. Gansu University of Chinese Medicine, Dunhuang Key Laboratory of Medicine and Tranditional Education of the Ministry of Education, Lanzhou 730050, China*)

Abstract: An UPLC-QTRAP-MS/MS analytical method for six blood components (rhein, aloeemodin, sinapic

收稿日期: 2025-07-11; 修回日期: 2025-08-29.

基金项目: 国家自然科学基金区域创新发展联合基金重点支持项目 (U23A20502); 国家中医药管理局高水平中医药重点学科建设项目 (ZYYZDXK-2023083); 江苏省高校优秀科技创新团队项目 (2021); 敦煌医学与转化教育部重点实验室开放课题 (DHYX23-01).

*通讯作者 E-mail: sushulan@njucm.edu.cn

DOI: 10.16438/j.0513-4870.2025-0807

acid, liquiritin, isoliquiritin apioside, and wogonoside) in Daxiefei Decoction was established and applied to the pharmacokinetic study in normal and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) model rats to reveal their absorption kinetics characteristics and elimination rules *in vivo*, in order to provide a scientific basis for the clinical application and further development of Daxiefei Decoction. The plasma concentrations of each substance at different time points were determined by ultra-performance liquid chromatography-triple quadrupole-linear ion trap mass spectrometry (UPLC-QTRAP-MS/MS), and the pharmacokinetic parameters of each component were calculated by pharmacokinetic software DAS 2.0. The results showed that the linear relationship between the six components was good in their respective ranges, and the methodological investigation met the requirements. The pharmacokinetic parameters of six components, such as peak concentration (C_{max}), peak time (t_{max}), half-life ($t_{1/2}$), area under the plasma concentration-time curve (AUC_{0-t}), were successfully calculated by using the pharmacokinetic software DAS 2.0 non-compartmental model. There were significant differences in the pharmacokinetic characteristics of the active ingredient group between the normal group and the model group, suggesting that the body was in different physiological states, and the change of the body state would have a certain impact on the absorption and elimination of the active ingredient of Daxiefei Decoction. The experiment was approved by the Laboratory Animal Ethics Committee of Nanjing University of Chinese Medicine (No. 202406A085).

Key words: Dunhuang Medical Formula Daxiefei Decoction; chronic obstructive pulmonary disease; pharmacokinetics; ultra-performance liquid chromatography-triple quadrupole-linear ion trap mass spectrometry; active ingredient group

慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 是一种进行性的呼吸系统疾病, 它影响着全世界数百万人, 会导致严重的发病率和死亡率[1]。并且由于肺部受损, 无法完全恢复正常[2]。因此, COPD是一种终身疾病。研究表明, COPD已成为全球第三大死亡原因, 发病率随着年龄的增长而增加[3]。COPD通常由吸烟、环境以及遗传等因素所导致[4], 临床常用于缓解COPD症状的药物有支气管扩张剂、抗炎药物和抗生素等[5,6], 大多数是每天服用, 且通常是终生服用[7], 疗法具有不良反应大、用药依存性差等缺点。

中药复方具有多靶点、整体调节、疗效稳定的特点[8]。目前已经在一些慢性疾病和复杂疾病治疗中展现出了不可替代的优势[9]。大泻肺汤出自敦煌医学《辅行诀脏腑用药法要》, 用治胸中有痰涎、喘不得卧、大小便闭、身面肿、迫满、欲得气利者[10], 方由大黄、葶苈子、甘草、芍药、黄芩和干姜六味药组成。大泻肺汤组方药味中成分复杂, 包含生物碱类、有机酸类、萜类等多种化学成分。

研究表明, 中药药代动力学可以系统而科学地阐释复杂中药药效成分在体内的动态变化规律及其随时间变化的量−效关系的代谢过程, 并采用数学函数进行定量描述[11]。据本课题组前期研究及查阅文献[12-14]可知, 大黄酸、芦荟大黄素、芥子酸、甘草苷、芹糖异甘草苷和汉黄芩苷 (图1) 均为大泻肺汤的有效成分。

基于此, 本研究借助超高效液相色谱−三重四极杆−线性离子阱质谱 (UPLC-QTRAP-MS/MS) 建立血浆中大黄酸、芦荟大黄素和芥子酸等6种成分的定量

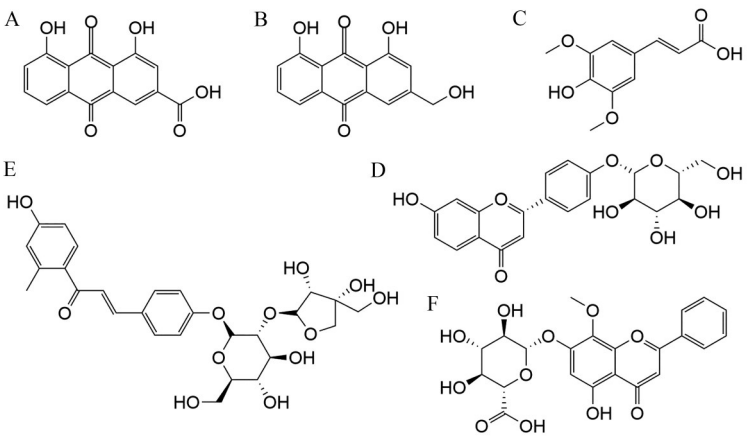


Figure 1 Structure diagram of the main chemical components of Daxiefei Decoction. A: Rhein; B: Aloeemodin; C: Sinapic acid; D: Liquiritin; E: Isoliquiritin apioside; F: Wogonoside

分析方法, 考察其在正常和COPD模型大鼠体内的变化规律, 以期为大泻肺汤有效成分的体内代谢机制阐释及临床合理应用提供数据支撑。

材料与方法

仪器 Waters ACQUITY UPLC 系统 (包括四元泵溶剂、在线脱气机和自动进样器; 美国 Waters 公司); AB QTRAP6500 三重四级杆线性离子阱质谱仪系统 (配有电喷雾离子源及 Analyst1.6.3 软件, 美国 AB SCIEX 公司)。

药物与试剂 大黄 (批号 231113, 产地青海)、葶苈子 (批号 230619, 产地安徽)、甘草 (批号 230824, 产地甘肃)、芍药 (批号 240416, 产地安徽)、黄芩 (批号 240201, 产地陕西)、干姜 (批号 240314, 产地四川); 大黄酸 (批号 CFS202401)、芦荟大黄素 (批号 CFS202401)、芥子酸 (批号 CFS202401)、芹糖异甘草苷 (批号 CFS202302) 购自武汉天植生物技术有限公司; 甘草苷 (批号 P29M7F12158)、克拉霉素 (批号 Y31M7C12157) 购自上海源叶生物科技有限公司; 汉黄芩苷 (批号 18034) 购自上海诗丹德标准技术服务有限公司, 脂多糖 (LPS) 来源于大肠杆菌 O55: B5 购自 Sigma-Aldrich 公司, 所有对照品浓度均高于 98%。甲酸色谱级 (美国 ThermoFisher Scientific 公司), 甲醇、乙腈为色谱级 (德国 Merck 公司)。

实验动物 SPF 级雄性 SD 大鼠, 体重 200 ± 20 g, 由上海斯莱克实验动物有限责任公司提供, 实验获得南京中医药大学实验动物伦理委员会批准 (批准号: 202406A085), 动物许可证号 SCXK (沪) 2022-0004。在南京中医药大学动物中心屏障系统中适应性饲养一周后随机分组。

大泻肺汤的制备 称取大黄、葶苈子等 6 味药材, 第一次加入 10 倍量水浸泡 0.5 h, 加热回流 1 h, 过滤收集药液, 再加入 10 倍量水加热回流 1 h, 过滤合并药液, 浓缩至每 1 mL 含 1.296 g 生药的大泻肺汤水提液。

动物造模 大鼠适应性喂养 7 d, 将 12 只 SD 大鼠随机分为正常给药组和模型给药组, 每组 6 只。于试验的第 1、14、28、42、56 天, 异氟烷麻醉后, 造模大鼠气管滴注脂多糖 200 μL (1 mg·mL^{-1}); 正常对照组按以上方法给予氯化钠注射液 (0.9%) 200 μL。每天 (除第 1、14、28、42、56 天外) 对造模大鼠进行烟熏处理直至第 70 天。

肺功能检测 造模 10 周后, 将大鼠按序放置在 EMKA 小动物无创式肺功能检测系统的体扫描箱内, 检测肺功能相关指标。

药动学实验 肺功能检测后, 两组分别灌胃大泻肺汤 (12.96 g·kg^{-1}), 记录灌胃时间, 于灌胃后不同时间点 (5、10、20、40、60、120、240、360、480、720、1 440 min) 眼底静脉丛取血约 0.5 mL, 置于肝素钠处理过的离心管中, 4 ℃、3 000 r·min^{-1} 离心 15 min, 取出上层血浆, 将其放于−80 ℃的冰箱中备用, 分析前解冻。

血浆样本处理 将血浆样品从−80 ℃冰箱取出, 解冻恢复至常温后涡旋混匀, 每 100 μL 血浆样品加入 400 μL 含内标的甲醇溶液, 涡旋后静置 5 min, 13 000 r·min^{-1} 离心 20 min, 取上清液浓缩至干。用仪器定量前加入 50 μL 甲醇复溶, 涡旋后 13 000 r·min^{-1} 离心 15 min, 取上清液用于分析。

标准曲线系列浓度对照品制备 分别精密称取大黄酸、芦荟大黄素、芥子酸、甘草苷、芹糖异甘草苷、汉黄芩苷对照品适量, 加甲醇配制成对照品储备液。精密量取各对照品储备液适量, 配置混合对照品母液浓度约 100 μg·mL^{-1}。将混合对照品溶液用甲醇连续稀释成一系列不同浓度的混合对照品溶液, 每个浓度的混合对照品溶液取 20 μL 加到 80 μL 的空白血浆中, 按血浆样本处理方法处理, 得到不同浓度的血浆标准曲线系列浓度对照品。

内标溶液的配制 精密称取克拉霉素对照品适量, 加甲醇溶解并稀释至 500 ng·mL^{-1}, 作为内标溶液。

液相条件 AcquityTM UPLC BEH C_{18} 色谱柱 (2.1 mm × 100 mm, 1.7 μm), 流动相为 0.1% 甲酸水 (A)−乙腈溶液 (B), 梯度洗脱 (5%～50% B, 0～20 min; 50%～100% B, 20～22 min; 100%～5% B, 22～23 min; 5%～5% B, 23～24 min), 柱温 30 ℃, 流速 0.4 mL·min^{-1}, 进样量 2 μL。

质谱条件 采用电喷雾电离离子源 (ESI), 多反应检测 (MRM) 模式, 电喷雾电压为 4 500 V, 雾化器压力为 40 kPa, 气帘气压力为 40 kPa, 辅助加热器压力为 60 kPa, 离子源温度为 450 ℃, 碰撞气: Medium, 6 种被测物质 MRM 参数见表 1。

专属性考察 分别取大鼠空白血浆、空白血浆加浓度为 100 μg·mL^{-1} 的混合对照品溶液及内标溶液及给药后 1 h 的大鼠血浆样品, 按血浆样本处理方法处理

Table 1 Mass spectrum parameters of each component

Component	Polarity	Precursor ion/Da	Product ion/Da	DP/V	CE/V
Rhein	ES^+	285.2	183.4	1	51
Aloeemodin	ES^+	271.1	225.2	11	33
Sinapic acid	ES^+	225.1	207.3	1	13
Liquiritin	ES^+	419.1	257.3	1	11
Isoliquiritin apioside	ES^+	551.2	257.1	6	25
Wogonoside	ES^+	461.1	285.2	16	31
Clarithromycin	ES^+	748.4	590.3	16	31

后, 每个浓度平行6份进样测定, 于上述条件下进样分析。

标准曲线与线性范围 对不同浓度混合对照品溶液进样分析, 以对照品与内标峰面积之比 (Y) 与相应质量浓度 (X, μg·mL^{-1}) 进行线性回归, 绘制标准曲线。

精密度与准确度 取低、中、高3个质量浓度的质控样品, 按血浆样本处理方法处理, 每个浓度各进6针, 于上述条件下进样分析, 连续进样3天。结果以相对误差 (relative error, RE) 表示准确度和相对标准偏差 (relative standard deviation, RSD) 表示精密度。

提取回收率及基质效应 取80 μL的甲醇溶液加入20 μL与低、中、高QC浓度相同的混合对照品溶液, 按血浆样本处理方法处理, 于上述条件下进样分析得峰面积A; 取空白血浆, 按血浆样本处理方法处理后加入QC样品, 于上述条件下进样分析得峰面积B; 取80 μL的空白血浆加入20 μL与低、中、高QC浓度相同的混合对照品溶液, 按血浆样本处理方法处理后, 于上述条件下进样分析得峰面积C。基质效应通过计算B/A面积的比值考察, 提取回收率通过计算C/B面积的比值考察。

稳定性 考察取低、中、高3个质量浓度的QC样品分别在冻融3次, 在室温下放置12 h, 在4 ℃放置24 h, 反复冻融3次以及放置−80 ℃冰箱15 d的稳定性, 每一个浓度重复考察6份。

药代动力学研究 精密吸取给药后不同时间点大鼠含药血浆100 μL, 按照血浆样本处理方法进行血浆样品预处理并进样分析, 所得数据导入DAS 2.0软件进行分析, 采用非房室模型计算药代动力学参数。

数据处理 采用GraphPad 8.0统计软件进行数据分析, 大鼠肺功能检测、药时曲线图结果以均值 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示; 采用DAS 2.0软件计算药动学参数, 以 $\bar{x} \pm s$ 表示。两组的差异采用 t 检验进行分析, $P < 0.05$ 认为有显著性差异。

结果

1 大鼠造模结果

1.1 大鼠一般状态观察 实验期间空白组大鼠饮食、活动正常, 无喘息气促, 鲜有咳嗽, 打喷嚏等现象。模型组大鼠毛发呈灰黄色无光泽感且易脱落, 口鼻腔分泌物变多, 呼吸急促伴有喘鸣声。

1.2 肺功能检测 大鼠肺功能检测结果如图2所示, 与空白组相比, 模型组大鼠的支气管收缩张力Penh及呼吸频率F显著上升 ($P < 0.05$), 潮气量MV、最大吸气流量PIF、最大呼气流量PEF、每分钟气量TV、吸气持续时间TI以及呼气持续时间TE均显著下降 ($P < 0.05$)。表明香烟烟雾联合LPS诱导后, 大鼠肺功能下降, 气道阻力上升, 存在肺阻塞性通气障碍。

2 方法学考察

2.1 专属性 血浆中6种成分专属性考察结果见图3, 血浆样品中各待测物均与各对照品保留时间一致, 峰形好, 且内源性物质无干扰, 表明方法专属性良好。

2.2 标准曲线与线性范围 血浆中6种成分的线性回归方程、线性范围和定量下限结果见表2, 结果表明在一定浓度范围内各成分线性关系良好。

2.3 精密度与准确度 血浆中6种成分低、中、高浓度血浆样品日内准确度RE在−3.4%～4.4%之间, 日内精密度RSD均 ≤ 6.0%, 日间准确度RE在−5.1%～6.8%之间, 日间精密度RSD均 ≤ 5.4%, 符合生物样本含量测定的要求。

2.4 提取回收率及基质效应 血浆中6种成分的内标归一化基质因子在91.24%～104.6%之间, RSD均 ≤ 6.8%, 提取回收率在90.45%～105.6%之间, RSD均 ≤

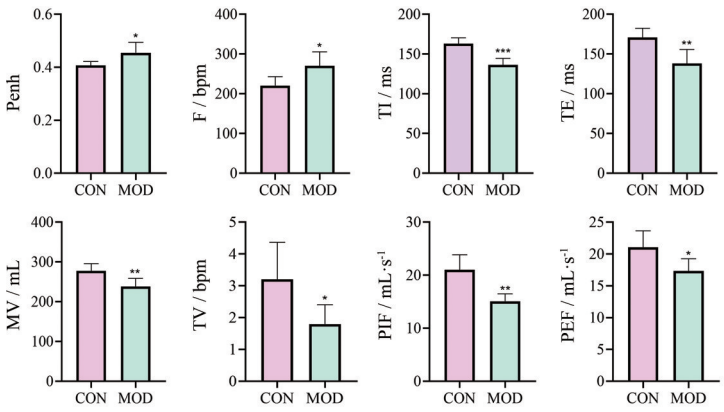


Figure 2 Pulmonary function test results. $n = 6$, $\bar{x} \pm s$. $^{*}P < 0.05$, $^{**}P < 0.01$, $^{***}P < 0.001$ *vs* CON (control group). Penh: Bronchosystolic tension; F: Respiratory rate; TE: Exhalation duration; TI: Inhalation duration; MV: Tidal volume; TV: Breath volume per minute; PEF: Maximum expiratory flow; PIF: Maximum inspiratory flow; bpm: Breaths per minute

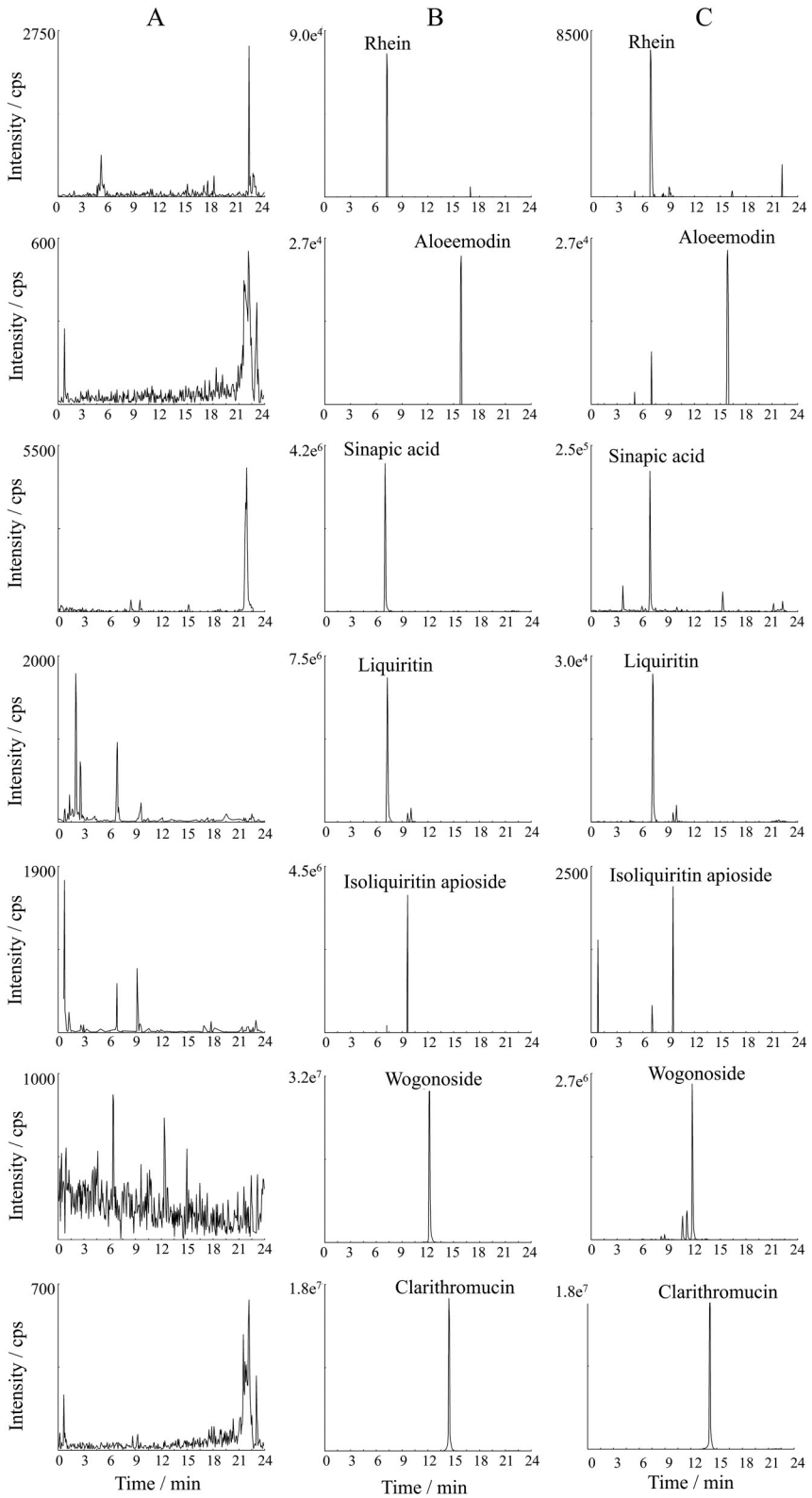


Figure 3 Representative chromatograms. A: Blank plasma; B: Blank spiked with 100 μg·mL^{-1} standard solution; C: Plasma obtained 1 h after oral administration of Daxiefei Decoction

6.6%, 符合生物样本分析的要求。

2.5 稳定性 血浆中6种成分室温放置12 h后各成分RE在−6.3%～8.3%之间, RSD均≤6.7%; −4 ℃放置24 h后RE在−7.7%～8.6%之间, RSD均≤6.0%; 反复冻融3次后RE在−4.3%～7.9%之间, RSD均≤6.8%; 放置−80 ℃冰箱15 d后RE在−6.8%～8.6%之间, RSD

Table 2 Linear equations, limits of quantification, and linear ranges for each component

Component	Regression equation	r	Linearity range/ng·mL^{-1}	LLOQ/ng·mL^{-1}
Rhein	$Y = 0.000\,05X - 0.000\,003$	0.999 9	0.002 05−99 900	0.002 05
Aloeemodin	$Y = 0.001\,9X + 0.000\,1$	0.999 6	0.001 90−18 540	0.001 90
Sinapic acid	$Y = 0.002\,3X - 0.000\,05$	0.999 6	0.001 97−19 260	0.001 97
Liquiritin	$Y = 0.004\,9X - 0.000\,1$	0.999 5	0.001 88−18 360	0.001 88
Isoliquiritin apioside	$Y = 0.001\,1X - 0.000\,1$	0.998 3	0.002 40−23 400	0.001 99
Wogonoside	$Y = 0.025\,3X - 0.001$	0.999 7	0.001 88−18 360	0.001 88

均 ⩽ 6.2%。提示样品稳定性良好, 符合生物样本分析的要求。

3 药代动力学研究

精密吸取给药后不同时间点大鼠含药血浆 100 μL, 按照血浆样本处理方法进行血浆样品预处理并进样分析, 所得数据导入 DAS 2.0 软件进行分析, 采用非房室模型计算药代动力学参数, 结果见表 3。各成分血药浓度−时间曲线见图 4。

讨论

越来越多的研究表明, 中医药对于防治 COPD 具有显著成效[15-17]。从中医层面上来看, COPD 的核心病机是久病肺虚、痰瘀互结、肺络闭阻, 论治法则需遵循“补虚、化痰、行瘀、理肺”[18]。据《辅行诀脏腑用药法要》记载, 大泻肺汤治胸中有痰涎, 喘不得卧, 大小便闭, 身面肿, 迫满, 欲得气利者。方中葶苈子降逆化痰平喘, 大黄泄热清肠, 黄芩以泻肺实[19]。因此, 根据 COPD 的病因病机可知, 大泻肺汤具有针对 COPD 患者的证候特点进行治疗的理论基础; 同时课题组前期研究发现, 大泻肺汤对 COPD 大鼠具有一定程度的治疗作用。成分是药效的基础, 中药的特点是成分多样, 这必然引起成分间的相互作用, 从而影响了药效的发挥[20]。但目前对于大泻肺汤缓解 COPD 的物质基础尚不清楚, 这限制了大泻肺汤的临床应用与开发。因此, 本实验对大泻肺汤中 6 种入血成分在正常及 COPD 模

Table 3 Pharmacokinetic parameters of each component ($n = 6$, $\bar{x} \pm s$). $^{*}P < 0.05$, $^{**}P < 0.01$, $^{***}P < 0.001$ *vs* control

Component	Group	$t_{1/2}$ /min	t_{max} /min	C_{max} /mg·L^{-1}	AUC_{0-t} /mg·min·L^{-1}
Rhein	Control	225.1 ± 91.9	76.7 ± 34.4	36.98 ± 5.977	9 050.8 ± 2 234.7
	Model	214.8 ± 66.3	80.0 ± 45.6	50.5 ± 5.2**	11 641.3 ± 3 661.3
Aloeemodin	Control	620.3 ± 722.8	9.2 ± 2.0	0.5 ± 0.2	80.1 ± 34.8
	Model	623.9 ± 740.2	18.3 ± 4.1***	1.2 ± 0.5**	158.3 ± 27.5**
Sinapic acid	Control	274.3 ± 175.6	17.5 ± 21.6	4.7 ± 1.4	281.4 ± 100.8
	Model	691.3 ± 810.4	30.8 ± 23.3	11.0 ± 3.9**	787.9 ± 211.6***
Liquiritin	Control	7 191.4 ± 11 493.7	35.0 ± 41.8	0.3 ± 0.1	94.7 ± 31.2
	Model	617.7 ± 357.6	36.6 ± 19.7	0.9 ± 0.3**	189.3 ± 56.7**
Isoliquiritin apioside	Control	1 021.5 ± 613.8	22.5 ± 14.7	0.3 ± 0.08	180.5 ± 21.2
	Model	1 186.3 ± 504.7	128.3 ± 176.0	0.6 ± 0.2*	281.4 ± 39.5***
Wogonoside	Control	1 529.9 ± 1 243.3	568.3 ± 530.0	7.7 ± 0.8	6 808.7 ± 880.1
	Model	430.6 ± 225.3	260.0 ± 356.7	21.3 ± 4.6***	16 289.3 ± 2 936.2***

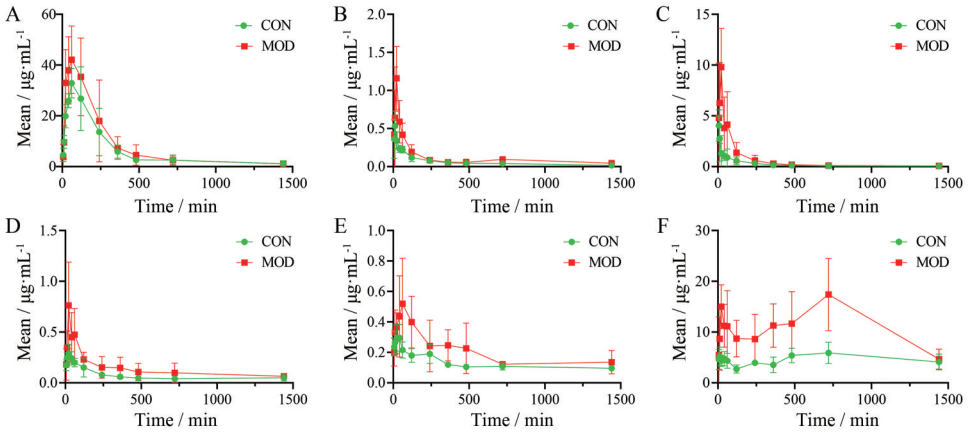


Figure 4 Blood concentration-time curve of each component ($n = 6$, $\bar{x} \pm s$). A: Rhein; B: Aloeemodin; C: Sinapic acid; D: Liquiritin; E: Isoliquiritin apioside; F: Wogonoside

型大鼠体内的药代动力学特征进行研究分析, 揭示其体内的吸收和消除规律, 为大泻肺汤进一步开发及临床用药提供科学支撑。

本研究通过烟熏联合滴注LPS对大鼠建立COPD模型[21], 目的在于研究不同生理状态下各功效成分在COPD大鼠体内的变化规律。研究发现, 各功效成分在模型大鼠体内的最大血药浓度C_{max}相比空白组均有不同程度的升高, 提示处于病理状态下的大鼠口服大泻肺汤吸收后进入体循环的相对量较高; 6种功效成分在模型大鼠体内的暴露量高于健康大鼠, 表明其在血浆中的吸收量较大[22], 有利于药效发挥。

芦荟苷异甘草苷和汉黄芩苷的平均血药浓度–时间曲线在不同健康状态大鼠体内均存在“双峰现象”。结合文献研究, 提示其在体内可能通过肠肝循环进行重吸收作用, 从而使得其在体内以较高的血药浓度维持较长时间, 更有利于药效的发挥[23,24]。模型大鼠体内的大黄酸、芦荟大黄素、芥子酸、甘草苷、芹糖异甘草苷与健康大鼠体内相比较达峰较慢, 而汉黄芩苷情况相反; 除汉黄芩苷外, 其余5种成分均可在18.3～128.3 min内达到峰值血药浓度, 表明这5种成分吸收较快, 这可能有利于给药后快速产生药效; 而汉黄芩苷在健康大鼠体内的血药浓度达峰时间远超其他成分。多成分吸收与消除的吸收特征可为大泻肺汤整体药效的发挥提供一定的参考依据[25]。

综上所述, 本研究建立了一种灵敏、准确的同时测定口服大泻肺汤后大鼠血浆中6种功效成分的UPLC-MS/MS含量分析方法, 并考察其药代动力学特征, 为大泻肺汤治疗COPD功效物质的阐明以及该方临床用于治疗COPD提供科学依据和指引。

作者贡献: 宿树兰负责课题总体设计及文章修改等; 刘永琦负责项目总体设计; 段金廒给予研究思路和学术指导; 罗月月负责实验操作、数据处理及论文撰写; 韩昱、黄圣如协助实验完成; 刘培、尚尔鑫负责实验技术指导。

利益冲突: 所有作者均声明不存在利益冲突。

References

[1] May SM, Li JT. Burden of chronic obstructive pulmonary disease: healthcare costs and beyond [J]. Allergy Asthma Proc, 2015, 36: 4-10.

[2] Christenson SA, Smith BM, Bafadhel M, et al. Chronic obstructive pulmonary disease [J]. Lancet, 2022, 9: 2227-2242.

[3] Chapman KR, Mannino DM, Soriano JB, et al. Epidemiology and costs of chronic obstructive pulmonary disease [J]. Eur Respir J, 2006, 27: 188-207.

[4] Matera MG, Page CP, Calzetta L, et al. Pharmacology and therapeutics of bronchodilators revisited [J]. Pharmacol Rev, 2020, 72: 218-252.

[5] Tse G, Emmanuel B, Ariti C, et al. A long-term study of adverse outcomes associated with oral corticosteroid use in COPD [J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2023, 18: 2565-2580.

[6] Du PW, Liang LZ, Wu JY, et al. Comorbidity patterns and temporal trends in hospitalized middle-aged and elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease in Zhanjiang, China, 2016-2022 [J]. Chin J Dis Control Prev (中华疾病控制杂志), 2025, 29: 574-579, 593.

[7] Labaki WW, Rosenberg SR. Chronic obstructive pulmonary disease [J]. Ann Intern Med, 2020, 173: ITC17-ITC32.

[8] Zhang LL, Lu WJ, Zhang LX, et al. Based on network pharmacology and animal experiments, the mechanism of action of Dabugan Decoction against exercise fatigue was investigated [J]. Chin Tradit Pat Med (中成药), 2025, 47: 2026-2032.

[9] Li HB, Ding WX, Lu WL, et al. Situations and opportunities of new drugs of Chinese materia medica under background of globalized research and development [J]. Chin Tradit Herb Drugs (中草药), 2020, 51: 4092-4097.

[10] Cong CY. Dunhuang testament "Fuxingjue Zangfu Yongyao Fayao" analysis of prescriptions for the treatment of five visceral diseases [J]. Dunhuang Res (敦煌研究), 2002, (3): 92-99.

[11] Zhang X, Liu M, Huang YS, et al. Development history prospect on pharmacokinetics of traditional Chinese medicine and its prescriptions [J]. Chin Tradit Herb Drugs (中草药), 2025, 56: 5605-5615.

[12] Zhu L, Liu Y, Shen J, et al. Study on the material basis and molecular mechanism of Rhei Radix et Rhizoma-Persicae Semen combination in activating blood circulation and dispelling blood stasis based on efficacy experiments, network pharmacology and HPLC [J]. Acta Pharm Sin (药学学报), 2024, 59: 2126-2134.

[13] Gao ZW, Wu L, Lin XR, et al. Establishment of HPLC fingerprints and determination of eleven constituents for Qiangxin Mixture [J]. Chin Tradit Pat Med (中成药), 2023, 45: 3895-3901.

[14] Shao HY, Liu N, Huang WX, et al. HPLC fingerprint and multicomponent content determination of Gancao Ganjiang Decoction [J]. Chin Tradit Herb Drugs (中草药), 2025, 56: 4262-4269.

[15] Yang Y, Li ZY, Tian CY, et al. Traditional Chinese medicine intervention of signaling pathways in chronic obstructive pulmonary disease: a review [J]. Chin J Exp Tradit Med Formulae (中国实验方剂学杂志), 2024, 30: 244-255.

[16] Tian P, Li JT, Li J, et al. Research status of traditional Chinese medicine prevention and treatment of chronic obstructive pulmonary disease based on SIRT1 [J]. Chin J Clin Pharmacol (中国临床药理学杂志), 2024, 40: 3477-3481.

[17] Zou JY, Wang TJ, Zang NZ, et al. Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease and modulating effect of traditional Chinese medicine: a review [J]. Chin J Exp Tradit Med

Formulae (中国实验方剂学杂志), 2025, 31: 287-298.

[18] Huang M, Liu RF, Sun K, et al. WU Weiping's experience in treating acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease [J]. China J Tradit Chin Med Pharm (中华中医药杂志), 2024, 39: 208-211.

[19] Wang ZL, Li YC. Dunhuang testament "Fuxingjue Zangfu Yongyao Fayao" a preliminary study on the influence of the five viscera on the lifting of the internal organs [J]. Guangming J Chin Med (光明中医), 2013, 28: 893-895.

[20] Qiao HZ, Di LQ, Ping QN, et al. Structural Chinese medicine: new research field on pharmacodynamic substance basis of traditional Chinese medicine [J]. China J Chin Mater Med (中国中药杂志), 2021, 46: 2443-2448.

[21] Wang X, Huang L, Jiang S, et al. Testosterone attenuates pulmonary epithelial inflammation in male rats of COPD model through preventing NRF1-derived NF-κB signaling [J]. J Mol Cell Biol, 2021, 13: 128-140.

[22] Hou YJ, Xiao KN, Bi JY, et al. Pharmacokinetics study of Dayuanyin in normal and febrile rats [J]. China J Chin Mater Med (中国中药杂志), 2025, 50: 527-533.

[23] Li T, Wang YW, Wang Y, et al. LC-MS quantification and pharmacokinetics of the multi-constituents of Huangqin Tang in rat plasma after different single oral doses [J]. Acta Pharm Sin (药学学报), 2013, 48: 917-924.

[24] Li X, Li B, Zhang YL, et al. Preparation and *in vivo* pharmacokinetics of Sini Decoction dispersible tablets [J]. Chin Tradit Herb Drugs (中草药), 2024, 55: 8403-8415.

[25] Tian T, Li YY, Wu JS, et al. Multi-component pharmacokinetics of Jinqi Jiangtang Capsule in mice [J]. Acta Pharm Sin (药学学报), 2025, 60: 1084-1092.