

杨紫玉, 巩仔鹏, 王娅杰, 等. 戊己丸单次与多次给药对肠易激综合征大鼠体内药代动力学行为的影响 [J]. 中国比较医学杂志, 2022, 32(1): 13-23.

Yang ZY, Gong ZP, Wang YJ, et al. Comparison of pharmacokinetics after single and multiple oral administrations of Wuji Wan in irritable bowel syndrome rats [J]. Chin J Comp Med, 2022, 32(1): 13-23.

doi: 10. 3969/j.issn.1671-7856. 2022. 01. 002

# 戊己丸单次与多次给药对肠易激综合征大鼠体内药代动力学行为的影响

杨紫玉<sup>1</sup>, 巩仔鹏<sup>2</sup>, 王娅杰<sup>1</sup>, 董宇<sup>3</sup>, 董李晋川<sup>1</sup>, 陈颖<sup>1\*</sup>, 杨庆<sup>1</sup>, 蔡维艳<sup>1</sup>,  
李琦<sup>1</sup>, 翁小刚<sup>1</sup>, 郭雨轩<sup>1</sup>, 朱晓新<sup>1\*</sup>

(1.中国中医科学院 中药研究所,北京 100700; 2.贵州医科大学 贵州省药物制剂重点实验室 民族药与中药开发应用教育部工程研究中心 药学院,贵阳 550004;3.中国中医科学院 广安门医院,北京 100053)

**【摘要】 目的** 测定戊己丸中 10 个活性成分单次给药和多次口服给药后不同时间点的血药浓度,比较其在正常大鼠和慢性内脏高敏感肠易激综合征 (CVH-IBS) 大鼠体内药代动力学特征的差异。**方法** 采用乳鼠结肠球囊刺激法制备 CVH-IBS 大鼠模型,并对其进行内脏敏感性评价。单次或多次灌胃给予戊己丸提取物后于不同时间点从颈静脉采血,采用超高效液相色谱-串联质谱 (UPLC-MS/MS) 同时检测血浆中 10 个戊己丸活性成分的血药浓度,比较其药代动力学参数的差异。**结果** CVH-IBS 大鼠内脏敏感性增强。与单次给药相比,多次给药正常与模型大鼠达峰时间 ( $t_{max}$ ) 均提前。单次给药后模型与正常大鼠的差异可正向验证前期实验结果。多次给药后与正常大鼠相比,模型大鼠体内戊己丸活性成分血药浓度峰值 ( $C_{max}$ )、曲线下面积 ( $AUC_{0-4}$ )、总清除率 (Cl) 发生显著改变。盐酸小檗碱、盐酸黄连碱、表小檗碱  $C_{max}$  显著升高,盐酸巴马汀、盐酸药根碱、二氢小檗碱、吴茱萸碱、吴茱萸内酯  $C_{max}$  显著下降;盐酸黄连碱、表小檗碱  $AUC_{0-4}$  显著升高,盐酸巴马汀、二氢小檗碱、盐酸药根碱、吴茱萸碱、吴茱萸内酯  $AUC_{0-4}$  显著下降;盐酸黄连碱、吴茱萸内酯 Cl 明显升高,表小檗碱 Cl 显著降低。盐酸巴马汀、芍药内酯苷  $t_{1/2}$  明显降低;盐酸药根碱  $V_d$  显著升高。模型大鼠多次给药和单次给药相比较,黄连活性成分盐酸小檗碱、盐酸药根碱、表小檗碱、二氢小檗碱  $C_{max}$  明显降低;盐酸药根碱 Cl 明显降低。白芍活性成分芍药苷  $t_{1/2}$  明显下降,Cl 明显上升。**结论** 戊己丸中活性成分在正常大鼠、CVH-IBS 大鼠、戊己丸治疗后期的 CVH-IBS 大鼠体内的药代动力学行为存在明显差异,这可能与 IBS 治疗早期肠道屏障被破坏和治疗后期肠道屏障修复、药物肝肠循环蓄积作用以及肝酶的活性等代谢功能改变相关。

**【关键词】** 戊己丸;肠易激综合征 (IBS);乳鼠结肠球囊刺激法;药代动力学

**【中图分类号】** R-33      **【文献标识码】** A      **【文章编号】** 1671-7856 (2022) 01-0013-11

## Comparison of pharmacokinetics after single and multiple oral administrations of Wuji Wan in irritable bowel syndrome rats

YANG Ziyu<sup>1</sup>, GONG Zipeng<sup>2</sup>, WANG Yajie<sup>1</sup>, DONG Yu<sup>3</sup>, DONG Lijinchuan<sup>1</sup>, CHEN Ying<sup>1\*</sup>, YANG Qing<sup>1</sup>, CAI Weiyan<sup>1</sup>,  
LI Qi<sup>1</sup>, WENG Xiaogang<sup>1</sup>, GUO Yuxuan<sup>1</sup>, ZHU Xiaoxin<sup>1\*</sup>

[基金项目] 中国中医科学院科技创新工程项目 (CI2021A04905); 国家自然科学基金项目 (82074103); 国家“载人航天工程航天医学实验领域项目” (HYZHXM05003)。

[作者简介] 杨紫玉 (1997—), 女, 硕士研究生, 研究方向: 中药药理。E-mail: yangziyu0991@163.com

[通信作者] 陈颖 (1979—), 女, 研究员, 硕士生导师, 研究方向: 中药药理学和药代动力学研究。E-mail: ychen@icmm.ac.cn

朱晓新 (1959—), 男, 研究员, 研究方向: 中药药理学。E-mail: Zhuxx@icmm.ac.cn

\* 共同通信作者

- (1. Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China.
2. Provincial Key Laboratory of Pharmaceutics in Guizhou Province, State Key Laboratory of Functions and Applications of Medicinal Plants, Engineering Research Center for Development and Application of Ethnic Medicine and Traditional Chinese Medicine, Ministry of Education, School of Pharmaceutical Sciences, Guizhou Medical University, Guiyang 550004.
3. Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100053)

**【Abstract】 Objective** The plasma concentrations of 10 active components in Wuji Wan were measured at various time points after single and multiple oral administrations to compare its pharmacokinetic characteristics in normal rats and rats with chronic visceral hypersensitivity irritable bowel syndrome (CVH-IBS) in different courses. **Methods** The CVH-IBS rat model was established by the neonatal rat colon balloon stimulation method and visceral sensitivity was evaluated. After single or multiple intragastric administrations of Wuji Wan, blood was collected from the jugular vein at various time points. Ultra-performance liquid chromatography-MS/MS was used to simultaneously measure the plasma concentrations of 10 active components of Wuji Wan in plasma and compare differences in pharmacokinetic parameters. **Results** Visceral sensitivity was enhanced in CVH-IBS rats. Compared with a single dose, the peak time ( $t_{\max}$ ) of multiple doses in normal and model rats was earlier. The difference between model and normal rats after a single dose verified the previous experimental results. Compared with normal rats, the active component  $C_{\max}$ ,  $AUC_{0-t}$  and Cl of Wuji Wan in model rats were changed significantly after multiple administrations. The  $C_{\max}$  of berberine hydrochloride, coptisine hydrochloride and epiberberine was increased significantly, while that of palmatine hydrochloride, jatrorrhizine hydrochloride, dihydroberberine, evodiamine and evodia lactone was decreased significantly. Epiberberine  $C_{\max}$  was decreased significantly. Coptisine hydrochloride and epiberberine  $AUC_{0-t}$  was increased significantly. Palmatine hydrochloride, dihydroberberine, jatrorrhizine hydrochloride, evodiamine and evodia lactone  $AUC_{0-t}$  was decreased significantly. Coptisine hydrochloride and evodia lactone Cl was increased significantly. Epiberberine Cl was reduced significantly. Palmatine hydrochloride and albiflorin  $t_{1/2}$  was reduced significantly. Jatrorrhizine hydrochloride  $V_d$  was increased significantly. By comparing multiple and single administrations in model rats, the  $C_{\max}$  of active components coptidis berberine hydrochloride, jatrorrhizine hydrochloride, epiberberine and dihydroberberine was decreased significantly and the  $C_{\max}$  of jatrorrhizine hydrochloride was decreased significantly. The  $t_{1/2}$  and Cl of paeoniflorin, the active component of *Radix Paeoniae Alba*, were significantly decreased and increased, respectively. **Conclusions** There are significant differences in the pharmacokinetic behaviors of the active components in Wuji Wan in normal, CVH-IBS and CVH-IBS rats at the late stage of treatment with Wuji Wan. This may be related to the disruption of the intestinal barrier in the early stage of IBS treatment, repair of the intestinal barrier in the late stage of treatment, accumulation of drugs in hepatic and enteric circulation, the activity of liver enzymes, and other metabolic changes.

**【Keywords】** Wuji Wan; irritable bowel syndrome (IBS); neonatal rat colon balloon stimulation method; pharmacokinetics

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是一种机制复杂的慢性功能性肠病<sup>[1]</sup>,主要表现为不同程度的反复腹痛,排便习惯改变,同时有腹胀、腹泻等症状<sup>[2-3]</sup>。然而临床上并未观察到明显的器质性改变<sup>[4]</sup>,病情反复,难以完全治愈,严重影响患者生活质量<sup>[5]</sup>。

肠道是机体进行物质交换的重要场所,也是药物口服吸收的主要部位。肠道屏障能阻止外部物质进入机体,由以肠黏膜上皮细胞、粘液层、肠道紧密连接共同构成的机械屏障、以肠道菌为代表的生物屏障、以肠道粘膜驻留免疫细胞为代表的免疫屏障和肠神经系统共同组成<sup>[6-7]</sup>,并通过多种细胞因子、免疫因子等相互调节,维持着消化系统“首道屏

障”的相对稳定。IBS 等慢性功能性肠病的发生、发展和转归都与肠道屏障的状态有着密不可分的关系<sup>[8]</sup>。疾病早期 IBS 患者即发现肠黏膜通透性增加,随着病原菌、内毒素等入侵引起腹泻、排便紊乱等症状。随着肠道黏膜屏障的损伤和消化系统的长期异常状态,其病程渐进、迁延难愈。同时中枢神经系统通过“脑-肠轴”调控肠神经系统导致肠动力和内脏感知异常;而肠道屏障的进一步破坏、肠道渗透性改变又可诱导神经炎症<sup>[6,9]</sup>。但是,对于 IBS 不同病程的肠道屏障状态,以及与药物的吸收代谢的关系尚无系统性研究。

IBS 属于中医“腹痛、泄泻”等范畴。中医学认为脾胃虚弱是其发病的主要病理基础;其病机主要在于

肝脾气机不畅、运化失常,大肠传导失司,日久及肾,导致肝、脾、肾、肠胃诸脏功能失调<sup>[10]</sup>。戊己丸最早出自《太平惠民和剂局方》<sup>[11]</sup>,因“戊己”对应五行属于胃土、脾土而得名<sup>[12]</sup>。本方剂由吴茱萸、黄连、白芍 3 味药组成,有疏肝理脾、和胃缓急之效,主治脾湿泻痢胃痛吞酸等肝脾不和之证<sup>[11,13]</sup>。《幼幼新书》中其组方配比为黄连、吴茱萸、白芍各 5 两;《医方考》中黄连用量增加,配比为 5 : 1 : 1,实验表明黄连占比增加后戊己丸镇痛作用更显著<sup>[14]</sup>。韦宇等<sup>[15]</sup>认为腹泻型 IBS 主要病机为肝脾不调,或肝郁克脾,或土壅木郁,采用不同配伍剂量的戊己丸可疏肝理脾调肠道,缓痛止泻。本课题组前期大量实验证明戊己丸通过调节脑肠肽<sup>[16]</sup>、5-HT 含量、改善肥大细胞的异常状态<sup>[17]</sup>,从而改善 IBS 大鼠“脑-肠轴”功能紊乱。我们前期基于神经-内分泌-免疫网络调节,优化得到一个降低内脏高敏感性、提高痛阈作用最为显著的戊己丸配伍方(黄连:吴茱萸:白芍配比为 12 : 1 : 12)<sup>[18]</sup>。本配伍方通过 1 周的给药,可以基本缓解慢性内脏高敏感肠易激综合征(CVH-IBS)大鼠的腹痛、肠道运动功能紊乱等症状,但是其是否可以显著改善肠道屏障功能尚不清楚。

因此,为进一步研究戊己丸中活性成分的体内暴露水平与药效的相关性,为阐明戊己丸治疗 IBS 的物质基础及其作用机制提供依据,本研究利用前期建立的 LC-MS/MS 法<sup>[19]</sup>同时检测戊己丸单次或多次给药后血浆中 10 种活性成分的药物浓度,比较在正常和 CVH-IBS 模型大鼠的疾病不同阶段戊己丸活性成分的体内暴露水平;拟通过其药代动力学变化规律的研究,为戊己丸临床的合理利用提供参考。

# 1 材料和方法

## 1.1 实验动物

SPF 级 SD 雌性乳鼠 20 只,5 日龄,体重约 10 g 购自北京维通利华实验动物技术有限公司[SCXK(京)2016-0011],中国中医科学院中药研究所动物伦理委员会批准(2021B152)。动物饲养于中国中医科学院中药研究所[SYXK(京)2020-0042]。每 10 只乳鼠与母鼠一起饲养,至 25 日龄脱离母乳后 5 只每笼饲养,自由饮食饮水。实验遵循 3R 原则。

## 1.2 主要试剂与仪器

动脉成形术(PTCA)球囊,CorDis,球囊规格(3.0 mm×20 mm);导尿管,北京万东库利艾特医用制品有限公司;压力表,上海医疗设备厂;TB-215D 电子天平,丹佛仪器(北京)有限公司;大鼠固定器,

北京华美有机玻璃厂定做。VX-Ⅲ型多管涡旋振荡器(北京踏锦科技有限公司);NA-5 L 型氮气/空气一体机(北京中兴汇利科技发展有限公司);Centrifuge 5424R 型低温高速离心机(德国 Eppendorf 公司);Xevo TQ 型超高效液相色谱-质谱联用仪(美国 Waters 公司)。盐酸小檗碱(批号 10006-200807,纯度 99.90%)、盐酸巴马汀(批号 110713-201212,纯度 86.70%)、芍药苷(批号 110732-201108,纯度 86.70%)、吴茱萸碱(批号 110736-201136,纯度 96.50%)和盐酸苯海拉明(内标)对照品(批号 110802-200606,纯度 99.90%)均购自中国食品药品检定研究院;盐酸药根碱(批号 MUST-14022411,纯度 99.50%)、盐酸黄连碱(批号 MUST-13032301,纯度 99.50%)、二氢小檗碱(批号 MUST-13070212,纯度 99.50%)、表小檗碱(批号 MUST-13092410,纯度 99.50%)、吴茱萸内酯(批号 MUST-13092412,纯度 99.50%)、芍药内酯苷对照品(批号 MUST-13112803,纯度 91.37%)购自成都曼思特生物科技有限公司;乙腈、甲醇、甲酸为色谱纯。

黄连、制吴茱萸、炒白芍饮片均购自北京卫仁中药饮片厂,经中国中医科学院中药研究所何希荣主管药师鉴定,均符合 2020 年版《中国药典》的相关要求。3 种药材在中日友好医院药剂室分别使用 10 倍量溶剂回流提取后真空干燥制备得到固体粉末,得率分别为 19.3%、17.7%、9.37%。按黄连-制吴茱萸-炒白芍(12 : 1 : 12)生药量比例称取提取物,加水配制成戊己丸混悬液。

## 1.3 方法

### 1.3.1 检测条件

ACQUITY UPLC® BEH Shield RP18 色谱柱(2.1 mm×50 mm,1.7 μm),以乙腈(A)-0.2%甲酸水溶液(B)为流动相进行梯度洗脱(0~2 min,98%~60%B;2~2.5 min,60%~20%B;2.5~3 min,20%~10%B;3~3.5 min,10%~20%B;3.5~4 min,20%~60%B;4~4.1 min,60%~98%B;4.1~5 min,98%B),流速 0.4 mL/min,柱温 35℃,进样室温度 4℃,进样量 5 μL。采用电喷雾离子源(ESI),正离子模式检测,选择多反应监测(MRM)模式进行二级质谱分析,离子对信息参考前期已发表文章<sup>[19]</sup>。毛细管电压 1.0 kV,离子源温度 150℃,脱溶剂温度 500℃,脱溶剂气体流速 800 L/h,锥孔气体流速 50 L/h。

### 1.3.2 CVH-IBS 大鼠模型建立及评价

腹痛是 IBS 的主要临床表现之一;在 IBS 动物模型中则表现为对胃肠道机械扩张刺激可承受的



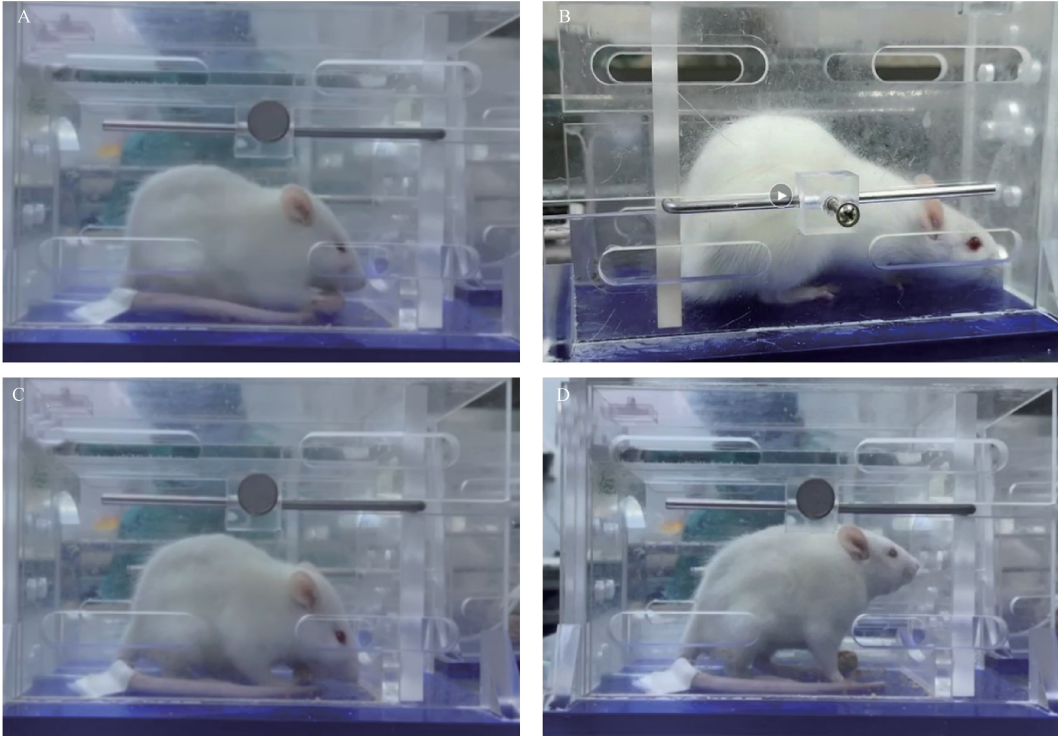
阈值降低、反应性增强,即内脏高敏感性。腹壁撤退反射(AWR)实验是最为经典的评价动物内脏敏感性的方法,观察动物肠道扩张后对疼痛做出的反映进行评分,标准评分标准如图 1 所示,分数越高则内脏敏感性越高<sup>[20-21]</sup>。取 8 日龄雌性乳鼠,用 37℃ 生理盐水清洗肛周后将涂有液体石蜡的 PTCA 球囊插入乳鼠肛门内 2 cm 深,球囊位于结肠处,将球囊与压力表及注射器连接,注入空气至压力为 60 mmHg。每天如上刺激乳鼠 2 次,每次 1 min,两次间隔 30 min。正常组乳鼠每天抓起后,抚摸会阴部 1 min。结肠 PTCA 球囊刺激共持续 2 周。第 6 周进行 AWR 测试评价大鼠内脏敏感性。使用 6F 导尿管从大鼠肛门边缘约 4 cm 处插入。大鼠适应 3~5 min,待大鼠基本不动后注射生理盐水 0.6~1.2 mL 至球囊中,每 0.2 mL 进行 AWR 评分,每只大鼠重复 3 次,每次间隔 20 min。AWR 评分取 3 次平均值。每周记录 1 次大鼠体重。

1.3.3 药代动力学研究

IBS 模型建立后,将正常或模型大鼠随机分为单次给药组及多次给药组。单次给药组大鼠在颈静脉插管手术 12 h 后灌胃给药,给药量为戊己丸(10 mL/

kg,相当于盐酸小檗碱 44 mg/kg、盐酸巴马汀 10.6 mg/kg、盐酸黄连碱 11 mg/kg、盐酸药根碱 2.54 mg/kg、表小檗碱 2.57 mg/kg、二氢小檗碱 3 mg/kg、吴茱萸碱 0.055 mg/kg、吴茱萸内酯 0.2 mg/kg 和芍药苷 12.53 mg/kg、芍药苷内酯苷 2.48 mg/kg)。多次给药组大鼠以同等剂量连续给药 6 d,每天 1 次,第 6 天给药 12 h 后进行颈静脉插管手术,并在手术后 12 h 再次以同等剂量灌胃给药。大鼠于给药前和给药后 5 min、15 min、30 min、1 h、1.5 h、2 h、3 h、4 h、6 h、8 h 从颈静脉插管处取血 200 μL 放进肝素化 EP 管,再补充 200 μL 肝素生理盐水溶液(50 IU/mL)注射入大鼠体内。取血液离心(3500 r/min,15 min)后取上层血浆 100 μL,保存于-80℃待分析。

取血浆 100 μL,加入 5 mg/L 苯海拉明内标溶液 20 μL,涡旋 1 min,然后加入乙腈 360 μL 涡旋混匀 5 min,然后离心(转速 13000 r/min,15 min,下同),取上清液 350 μL 到离心管,在氮吹仪上吹干,残渣用 50%乙腈 200 μL 复溶,涡旋混匀 5 min,4℃ 离心,取上清 5 μL 注入 LC-MS 仪进行分析。根据前期建立的 UPLC-MS/MS 检测条件<sup>[19]</sup>,对盐酸小檗碱、盐酸巴马汀、盐酸黄连碱、盐酸药根碱、表小



注:A:1 分,身体不动和头部运动减少;B:2 分,腹肌收缩,但未抬起;C:3 分,抬起腹部;D:4 分,身体呈弓形,会阴抬起。

图 1 大鼠 AWR 评分标准

Note. A, 1 point, immobility and reduced head movement. B, 2 points, abdominal muscle contraction, but not lifted. C, 3 points, lifting the abdomen. D, 4 points, the body is arched and the perineum is lifted.

Figure 1 AWR scoring criteria for rats



槲碱、二氢小檗碱、吴茱萸碱、吴茱萸内酯、芍药苷、芍药内酯苷的血药浓度进行检测。

1.4 统计学方法

采用 DAS 2.0 对实验数据进行拟合分析,计算药代动力学参数,记录达峰时间( $t_{max}$ ),药峰浓度( $C_{max}$ ),消除半衰期( $t_{1/2}$ ),药-时曲线下面积( $AUC_{0-t}$ ),表观分布容积( $V_d$ )和清除率( $Cl$ )相关数据。所有数据用平均数±标准误差( $\bar{x}\pm s\bar{x}$ )表示。采用 GraphPad Prism 8.0 软件进行  $t$  检验,比较单次给药正常组和模型组、多次给药正常组和模型组、单次给药模型组和多次给药模型组的组间差异, $P<0.05$  即表示差异具有显著性,测定各时间点血样中待测物的浓度,绘制药-时曲线。

2 结果

2.1 CVH-IBS 大鼠模型建立及评价

如图 2A 所示,各组间大鼠体重无明显差异, CVH-IBS 模型大鼠体重不受造模影响。如图 2B 所示,大鼠第 6 周进行 AWR 评价,注入球囊中生理盐水量为 0.6、0.8 mL 时模型大鼠与正常大鼠相比 AWR 评分显著增高,说明疾病造模后大鼠内脏敏感性增高,表示成功建立了 CVH-IBS 模型大鼠。

2.2 戊己丸给药后活性成分的体内药代动力学研究

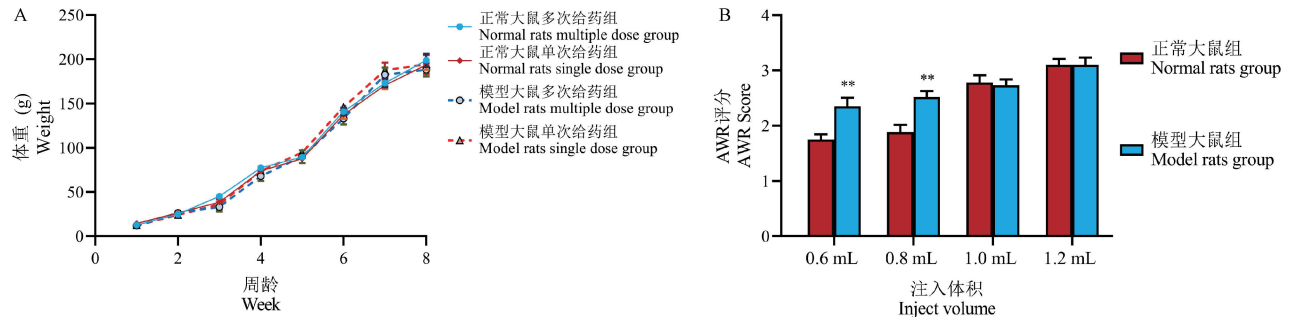
戊己丸单次或多次给药后,戊己丸中 10 个活性成分在大鼠体内的药-时曲线如图 3 所示。结果可见,单次灌胃给予戊己丸后,正常大鼠中 10 个活性成分的各时间点血药浓度大多低于模型组大鼠;在正常和模型大鼠体内,活性成分盐酸小檗碱、盐酸巴马汀、盐酸黄连碱、盐酸药根碱、表小檗碱、二氢小檗碱、吴茱萸碱、吴茱萸内酯的药-时曲线均为单峰;芍药苷呈现双峰;而芍药内酯苷仅在模型大鼠体内呈现双峰。

连续灌胃给予戊己丸 7 d 后,最后 1 次给药后的药-时曲线显示:正常组大鼠体内来自黄连和吴茱萸的 8 个活性成分血药浓度大多高于模型组大鼠;而且均表现为双峰或多峰。芍药苷在正常大鼠体内消除较慢。与单次给药相比,多次给药后正常大鼠与模型大鼠的各活性成分的  $t_{max}$  均提前。

单次和多次灌胃给予戊己丸后,10 个活性成分在正常和 IBS 大鼠体内的药代动力学参数结果见表 1。

单次灌胃给予戊己丸后,IBS 模型大鼠与正常组相比结果显示:黄连活性成分盐酸小檗碱  $C_{max}$  ( $P<0.05$ )、 $AUC_{0-t}$  ( $P<0.01$ )、 $t_{1/2}$  ( $P<0.001$ ) 显著升高, $Cl$  ( $P<0.05$ ) 显著降低;盐酸巴马汀、盐酸黄连碱、盐酸药根碱  $AUC_{0-t}$  ( $P<0.05$ ) 显著升高,盐酸巴马汀  $Cl$  ( $P<0.01$ ) 显著下降,盐酸黄连碱  $Cl$  ( $P<0.05$ ) 显著下降;表小檗碱  $AUC_{0-t}$  ( $P<0.05$ ) 显著升高, $Cl$  ( $P<0.01$ ) 显著降低;二氢小檗碱  $C_{max}$  ( $P<0.01$ )、 $AUC_{0-t}$  ( $P<0.001$ )、 $t_{1/2}$  ( $P<0.05$ ) 及  $Cl$  ( $P<0.01$ ) 显著降低;吴茱萸成分吴茱萸内酯  $AUC_{0-t}$  ( $P<0.01$ ) 显著升高, $Cl$  ( $P<0.05$ ) 显著下降;白芍有效成分芍药苷与芍药内酯苷有不同程度改变,但未表现出显著性。

多次灌胃给予戊己丸后,IBS 模型大鼠与正常组相比,盐酸小檗碱  $C_{max}$  ( $P<0.01$ ) 显著升高;盐酸巴马汀  $C_{max}$  ( $P<0.01$ )、 $AUC_{0-t}$  ( $P<0.05$ )、 $t_{1/2}$  ( $P<0.01$ ) 显著下降;盐酸黄连碱  $C_{max}$  ( $P<0.01$ )、 $AUC_{0-t}$  ( $P<0.05$ ) 及  $Cl$  ( $P<0.05$ ) 显著升高;盐酸药根碱  $C_{max}$  ( $P<0.01$ )、 $AUC_{0-t}$  ( $P<0.01$ ) 显著降低, $V_d$  ( $P<0.01$ ) 显著升高;表小檗碱  $C_{max}$  ( $P<0.05$ )、 $AUC_{0-t}$  ( $P<0.05$ ) 显著升高, $Cl$  ( $P<0.01$ ) 显著降低;二氢小檗碱  $C_{max}$  ( $P<0.01$ )、 $AUC_{0-t}$  ( $P<0.05$ ) 显著下降;吴茱萸碱  $C_{max}$  ( $P<0.001$ )、 $AUC_{0-t}$  ( $P<0.01$ ) 显著下降;吴茱萸内酯  $C_{max}$  ( $P<0.01$ )、 $AUC_{0-t}$  ( $P<0.01$ ) 显著降低, $Cl$  ( $P<0.01$ ) 显著上升;芍药内酯苷  $t_{1/2}$  ( $P<0.05$ ) 显著降低。



注:A:各组别大鼠 1~8 周体重( $n=5$ );B:正常大鼠与 CVH-IBS 大鼠 AWR 评分( $n=10$ )。与正常大鼠组相比,\*\* $P<0.01$ 。

图 2 各组大鼠体重和 AWR 评分结果( $\bar{x}\pm s\bar{x}$ )

Note. A, Weight of rats in each group at 1~8 weeks ( $n=5$ ). B, Normal rats and CVH-IBS rats AWR score ( $n=10$ ). Compared with the normal rat group, \*\* $P<0.01$ .

Figure 2 Body weight and AWR score of rats in each group

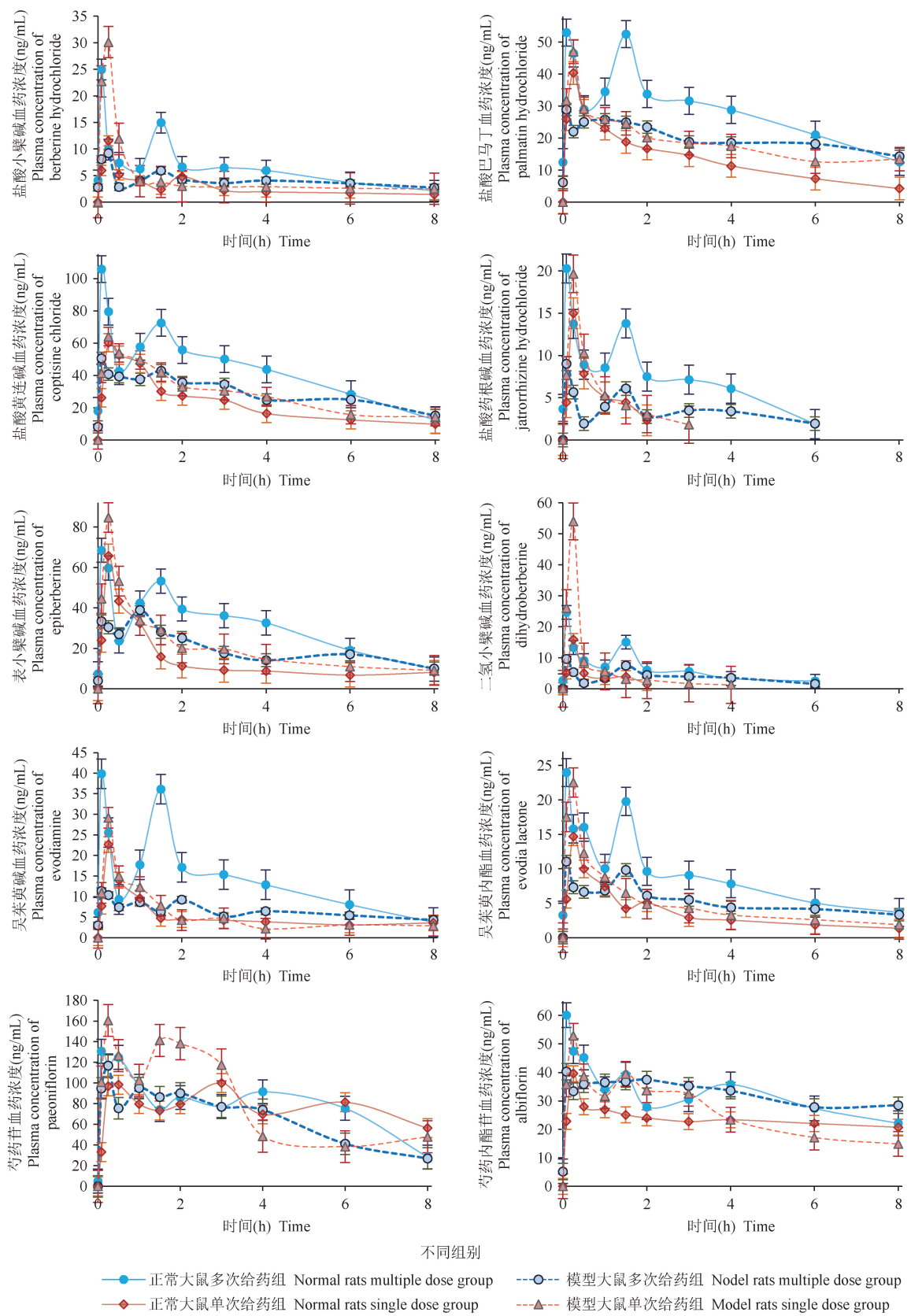


图 3 戊己丸给药后 10 个活性成分在不同组别大鼠体内的药-时曲线 ( $\bar{x} \pm s, n=5$ )

Figure 3 Plasma concentration-time curve of 10 active ingredients in different groups of rats after administratlion of Wuji Wan

表 1 不同组别大鼠戊己丸给药后 10 个活性成分的药代动力学参数( $\bar{x}\pm s\bar{x}, n=5$ )

| Table 1 Pharmacokinetic parameters of 10 active ingredients in different groups of rats after administration of Wuji Wan |                                             |                        |                            |                                |                            |                            |                            |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|------------------------|----------------------------|--------------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| 成分 Ingredients                                                                                                           | 组别 Groups                                   | t <sub>max</sub> (min) | C <sub>max</sub> (μg/L)    | AUC <sub>0-4</sub> (min·μg/L)  | t <sub>1/2</sub> (min)     | V <sub>d</sub> (L/kg)      | Cl(L/(h·kg))               |
| 盐酸小檗碱<br>Berberine hydrochloride                                                                                         | 正常大鼠单次给药<br>Normal rats single dose group   | 16.00±4.00             | 12.68±2.50                 | 1583.87±105.60                 | 212.96±12.81               | 1526.81±8317.06            | 1430.96±195.34             |
|                                                                                                                          | 模型大鼠单次给药<br>Model rats single dose group    | 11.00±2.45             | 31.49±6.56 <sup>1)</sup>   | 2564.89±260.15 <sup>2)</sup>   | 341.11±17.77 <sup>3)</sup> | 7527.07±1148.01            | 781.07±79.23 <sup>1)</sup> |
|                                                                                                                          | 正常大鼠多次给药<br>Normal rats multiple dose group | 22.00±17.00            | 25.15±7.33                 | 3593.56±73.49                  | 358.66±54.43               | 4047.95±478.34             | 536.06±45.05               |
|                                                                                                                          | 模型大鼠多次给药<br>Model rats multiple dose group  | 26.00±16.16            | 10.80±1.13 <sup>2)*</sup>  | 2474.06±252.74                 | 422.02±154.16              | 6809.27±1589.13            | 738.15±77.51               |
| 盐酸巴马汀<br>Palmatine hydrochloride                                                                                         | 正常大鼠单次给药<br>Normal rats single dose group   | 15.00±0.00             | 40.36±3.88                 | 7054.40±983.93                 | 156.55±17.20               | 351.06±78.02               | 90.66±11.38                |
|                                                                                                                          | 模型大鼠单次给药<br>Model rats single dose group    | 39.00±15.44            | 130.65±18.72               | 34606.34±1650.69 <sup>1)</sup> | 117.04±11.01               | 65.99±10.10                | 21.24±0.97 <sup>2)</sup>   |
|                                                                                                                          | 正常大鼠多次给药<br>Normal rats multiple dose group | 45.00±24.94            | 72.36±5.14                 | 16282.47±1000.46               | 488.50±72.94               | 304.97±62.83               | 28.93±2.59                 |
|                                                                                                                          | 模型大鼠多次给药<br>Model rats multiple dose group  | 47.00±24.22            | 40.11±5.05 <sup>2)</sup>   | 12049.14±1232.93 <sup>1)</sup> | 185.23±52.49 <sup>2)</sup> | 278.50±105.18              | 43.16±6.38                 |
| 盐酸黄连碱<br>Coptisine chloride                                                                                              | 正常大鼠单次给药<br>Normal rats single dose group   | 60.00±31.10            | 66.03±5.49                 | 12471.69±963.27                | 206.78±42.18               | 254.35±48.26               | 48.00±4.54                 |
|                                                                                                                          | 模型大鼠单次给药<br>Model rats single dose group    | 27.00±8.75             | 69.66±4.95                 | 16202.40±938.40 <sup>1)</sup>  | 246.24±29.56               | 219.97±31.78               | 33.25±0.95 <sup>1)</sup>   |
|                                                                                                                          | 正常大鼠多次给药<br>Normal rats multiple dose group | 30.00±22.58            | 122.63±7.74                | 23914.94±1520.59               | 308.55±73.87               | 151.01±33.69               | 23.18±2.32                 |
|                                                                                                                          | 模型大鼠多次给药<br>Model rats multiple dose group  | 310.00±23.91           | 356.06±12.26 <sup>2)</sup> | 85657.94±1684.67 <sup>1)</sup> | 1166.93±39.93              | 1004.64±35.94              | 172.30±3.11 <sup>1)</sup>  |
| 盐酸药根碱<br>Jatrorrhizine hydrochloride                                                                                     | 正常大鼠单次给药<br>Normal rats single dose group   | 18.00±3.00             | 15.25±3.80                 | 717.77±97.11                   | 94.38±43.22                | 230.23±49.95               | 188.10±52.34               |
|                                                                                                                          | 模型大鼠单次给药<br>Model rats single dose group    | 15.00±0.00             | 19.67±2.57                 | 1008.89±69.17 <sup>1)</sup>    | 90.68±25.33                | 241.13±55.53               | 124.89±10.53               |
|                                                                                                                          | 正常大鼠多次给药<br>Normal rats multiple dose group | 10.00±5.00             | 22.06±2.32                 | 2619.72±382.51                 | 103.20±9.06                | 134.96±26.06               | 56.77±7.73                 |
|                                                                                                                          | 模型大鼠多次给药<br>Model rats multiple dose group  | 39.00±20.82            | 10.81±1.70 <sup>2)*</sup>  | 1238.90±95.93 <sup>2)</sup>    | 204.71±61.82               | 386.03±67.04 <sup>2)</sup> | 84.69±11.78 *              |
| 表小檗碱<br>Epiberberine                                                                                                     | 正常大鼠单次给药<br>Normal rats single dose group   | 18.00±3.00             | 65.86±9.50                 | 7583.44±620.98                 | 162.78±11.43               | 74.87±11.78                | 19.67±1.59                 |
|                                                                                                                          | 模型大鼠单次给药<br>Model rats single dose group    | 15.00±0.00             | 84.76±9.46                 | 11151.51±734.31 <sup>2)</sup>  | 156.28±17.01               | 69.62±21.35                | 11.78±1.30 <sup>2)</sup>   |
|                                                                                                                          | 正常大鼠多次给药<br>Normal rats multiple dose group | 32.00±22.11            | 86.33±10.88                | 16637.64±1715.11               | 295.83±38.13               | 49.22±7.32                 | 7.64±0.94                  |
|                                                                                                                          | 模型大鼠多次给药<br>Model rats multiple dose group  | 35.00±17.10            | 58.02±5.00 <sup>1)*</sup>  | 11234.91±1069.54 <sup>1)</sup> | 206.33±42.50               | 61.16±13.86                | 12.96±1.21 <sup>2)</sup>   |



续表 1

| 成分 Ingredients            | 组别 Groups                                      | t <sub>max</sub> (min) | C <sub>max</sub> (μg/L)     | AUC <sub>0-t</sub> (min·μg/L) | t <sub>1/2</sub> (min)     | V <sub>d</sub> (L/kg) | Cl(L/(h·kg))               |
|---------------------------|------------------------------------------------|------------------------|-----------------------------|-------------------------------|----------------------------|-----------------------|----------------------------|
| 二氢小檗碱<br>Dihydroberberine | 正常大鼠单次给药<br>Normal rats single<br>dose group   | 75.00±0.00             | 79.39±1.82                  | 2941.98±68.77                 | 263.67±9.18                | 1522.87±41.56         | 1388.68±38.99              |
|                           | 模型大鼠单次给药<br>Model rats single<br>dose group    | 15.00±0.00             | 53.99±9.99 <sup>2)</sup>    | 1592.26±170.74 <sup>3)</sup>  | 113.57±15.94 <sup>1)</sup> | 266.97±43.75          | 105.21±12.62 <sup>2)</sup> |
|                           | 正常大鼠多次给药<br>Normal rats multiple<br>dose group | 5.00±0.00              | 24.66±2.17                  | 2266.24±235.67                | 149.89±48.40               | 206.61±21.14          | 70.64±14.71                |
|                           | 模型大鼠多次给药<br>Model rats multiple<br>dose group  | 22.00±17.00            | 11.71±1.47 <sup>2)</sup> ** | 1350.49±200.74 <sup>1)</sup>  | 158.87±41.55               | 445.63±103.08         | 100.61±12.13               |
| 吴茱萸碱<br>Evodiamine        | 正常大鼠单次给药<br>Normal rats single<br>dose group   | 15.00±0.00             | 22.67±2.68                  | 3178.99±308.26                | 547.08±267.49              | 5.97±0.93             | 0.82±0.18                  |
|                           | 模型大鼠单次给药<br>Model rats single<br>dose group    | 15.00±0.00             | 29.15±6.73                  | 3258.08±251.95                | 252.95±30.54               | 4.98±0.60             | 0.80±0.04                  |
|                           | 正常大鼠多次给药<br>Normal rats multiple<br>dose group | 47.00±24.22            | 48.49±4.62                  | 7622.24±765.47                | 214.72±16.63               | 2.17±0.28             | 0.36±0.04                  |
|                           | 模型大鼠多次给药<br>Model rats multiple<br>dose group  | 64.00±24.67            | 17.85±2.30 <sup>3)</sup>    | 3800.27±401.26 <sup>2)</sup>  | 280.84±58.91               | 4.43±0.84             | 0.71±0.09                  |
| 吴茱萸内酯<br>Evodia lactone   | 正常大鼠单次给药<br>Normal rats single<br>dose group   | 51.00±32.38            | 15.11±2.45                  | 1733.69±97.40                 | 226.76±43.57               | 27.02±5.30            | 5.68±0.46                  |
|                           | 模型大鼠单次给药<br>Model rats single<br>dose group    | 11.00±2.45             | 24.51±3.93                  | 2532.42±185.47 <sup>2)</sup>  | 202.65±26.94               | 23.91±5.23            | 4.05±0.23 <sup>1)</sup>    |
|                           | 正常大鼠多次给药<br>Normal rats multiple<br>dose group | 12.00±4.90             | 29.95±3.52                  | 4941.06±265.05                | 240.62±22.12               | 12.91±1.73            | 2.00±0.12                  |
|                           | 模型大鼠多次给药<br>Model rats multiple<br>dose group  | 39.00±20.82            | 15.07±1.45 <sup>2)</sup>    | 2832.56±385.80 <sup>2)</sup>  | 226.15±46.44               | 18.61±3.33            | 3.65±0.40 <sup>2)</sup>    |
| 芍药苷<br>Paeoniflorin       | 正常大鼠单次给药<br>Normal rats single<br>dose group   | 234.00±80.55           | 141.52±26.34                | 47735.36±6616.66              | 242.20±40.03               | 77.46±19.55           | 14.50±2.79                 |
|                           | 模型大鼠单次给药<br>Model rats single<br>dose group    | 78.00±30.52            | 195.15±25.54                | 46335.61±6455.73              | 200.71±33.53               | 67.01±20.81           | 12.86±2.34                 |
|                           | 正常大鼠多次给药<br>Normal rats multiple<br>dose group | 68.00±44.18            | 162.87±11.47                | 41826.79±5093.07              | 221.08±94.14               | 76.63±31.40           | 18.34±2.72                 |
|                           | 模型大鼠多次给药<br>Model rats multiple<br>dose group  | 39.00±15.44            | 130.65±18.72                | 34606.34±1650.69              | 117.04±11.01*              | 65.99±10.10           | 21.24±0.97*                |
| 芍药内酯苷<br>Albiflorin       | 正常大鼠单次给药<br>Normal rats single<br>dose group   | 139.00±115.64          | 12.31±44.28                 | 15924.69±1181.25              | 553.37±185.58              | 63.73±10.14           | 5.86±1.15                  |
|                           | 模型大鼠单次给药<br>Model rats single<br>dose group    | 345.00±30.59           | 312.08±13.63                | 79451.56±1836.06              | 2653.43±170.16             | 286.44±7.20           | 28.11±1.14                 |
|                           | 正常大鼠多次给药<br>Normal rats multiple<br>dose group | 52.00±47.00            | 70.24±9.59                  | 20633.96±2736.92              | 1047.66±245.52             | 56.94±7.67            | 4.68±1.70                  |
|                           | 模型大鼠多次给药<br>Model rats multiple<br>dose group  | 40.00±15.57            | 49.1747±5.06                | 21470.95±3245.36              | 422.86±44.03 <sup>1)</sup> | 45.06±6.15            | 5.36±0.83                  |

注:正常大鼠单次给药与模型大鼠单次给药、正常大鼠多次给药与模型大鼠多次给药相比,<sup>1)</sup>*P*<0.05,<sup>2)</sup>*P*<0.01,<sup>3)</sup>*P*<0.001;正常大鼠单次给药与模型大鼠单次给药的相比,\**P*<0.05,\*\**P*<0.01。

Note. Compared with single dose in normal rats and single dose in model rats, multiple dose in normal rats and multiple dose in model rats, <sup>1)</sup>*P*<0.05, <sup>2)</sup>*P*<0.01, <sup>3)</sup>*P*<0.001. Compared with a single dose of normal rats and a single dose of model rats, \**P*<0.05, \*\**P*<0.01.

比较模型大鼠多次给药和单次给药的结果发现:盐酸小檗碱、盐酸药根碱、表小檗碱的  $C_{\max}$  ( $P<0.05$ ) 显著降低;二氢小檗碱  $C_{\max}$  ( $P<0.01$ ) 显著降低;盐酸药根碱  $Cl$  ( $P<0.05$ ) 显著降低;白芍活性成分芍药苷  $t_{1/2}$  ( $P<0.05$ ) 显著下降,  $Cl$  ( $P<0.05$ ) 显著上升。

单次或多次给予戊己丸后,通过比较正常或模型大鼠体内各活性成分 AUC 的变化(见图 4),我们可以发现:戊己丸单次给药后,除二氢小檗碱和芍药苷外的其他活性成分在 IBS 大鼠体内暴露比正常大鼠体内暴露增加;但是在多次给药后,仅有盐酸黄连碱在 CVH-IBS 大鼠体内的暴露比在正常大鼠中增加。正常大鼠多次给药后,活性成分大多有一定蓄积,导致 AUC 增加;但是 CVH-IBS 大鼠多次给药后,除了黄连碱外,其余活性成分的 AUC 并未表现出增加。

3 讨论

单次灌胃给药戊己丸后, CVH-IBS 模型大鼠与正常大鼠的药-时曲线显示, CVH-IBS 大鼠对 10 个活性成分的吸收均高于正常组,这与本课题组前期实验结果一致。肠道屏障是人体内外环境相互动

用面积最大的屏障<sup>[22]</sup>,可能由于 CVH-IBS 大鼠肠道屏障破坏,对黄连生物碱等小分子化合物的通透性增加。LPS 预处理在肠外翻模型中能通过增加吸收、减少外排,显著提高小肠对黄连生物碱的通透性<sup>[23]</sup>。

连续 7 d 灌胃给药戊己丸,最后 1 次给药后, CVH-IBS 模型大鼠与正常大鼠的药-时曲线显示, 10 个活性成分中黄连生物碱、吴茱萸碱、吴茱萸内酯在多次给予戊己丸的 CVH-IBS 大鼠体内特征趋势具有相似性。多次给予戊己丸的 CVH-IBS 大鼠和正常大鼠的药-时曲线基本为双峰,正常组双峰峰形及双峰分离更加明显,模型组峰形相对平缓。而单次给予戊己丸的 CVH-IBS 模型大鼠与正常大鼠体内芍药苷药-时曲线均为双峰,多次给药 CVH-IBS 大鼠与正常大鼠有多峰趋势。

戊己丸单次给药正常大鼠的芍药内酯苷的药-时曲线为单峰,迅速降低且达到稳态血药浓度速率快,可能与芍药内酯苷的水溶性、极性 强,且会被肠道菌群转化生成苯甲酸有关<sup>[24]</sup>;单次给药 CVH-IBS 模型大鼠与单次给药正常大鼠相比,有多峰趋势且代谢较慢,可能与 IBS 导致肠道菌群失调有关。戊己丸多次给药模型大鼠的芍药内酯苷的药-时曲线

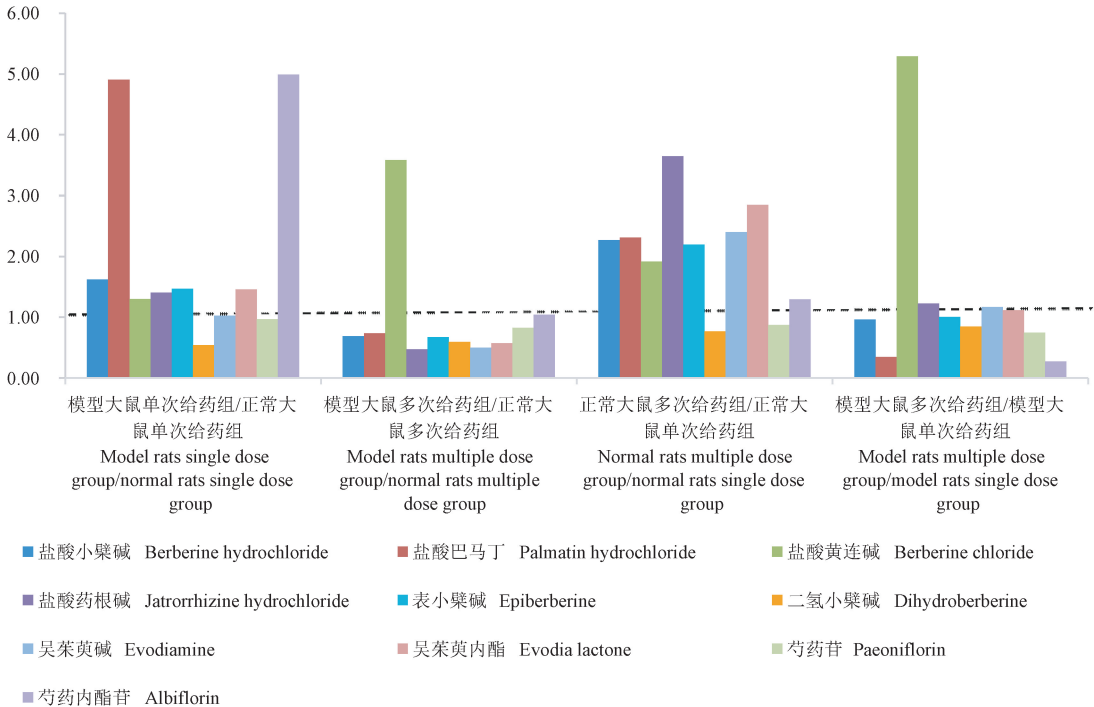


图 4 戊己丸给药后 10 种活性成分在不同组别的体内暴露水平(AUC)比值

Figure 4 Ratio of the *in vivo* exposure levels (AUC) of the 10 active ingredients in different groups after the administration of Wujiji Wan

基本为单峰,可能是肠道屏障恢复所致;多次给药正常大鼠与多次给药 CVH-IBS 大鼠相比有多峰趋势,可能为多次给药的体内蓄积。

多次给予戊己丸后正常大鼠体内 10 个活性成分血药浓度基本高于 CVH-IBS 模型大鼠,证明了治疗后期 CVH-IBS 大鼠的肠道屏障逐步恢复,病程后期口服药物的吸收减少。多次灌胃戊己丸 CVH-IBS 模型大鼠与单次灌胃戊己丸 CVH-IBS 模型大鼠相比,多次给予戊己丸正常大鼠和单次给予戊己丸正常大鼠相比, $t_{\max}$  出现均提前,侧面说明多次给药后活性成分在 CVH-IBS 大鼠和正常大鼠的体内均发生蓄积并持续发挥药效。

药代动力学参数计算结果显示,单次灌胃戊己丸的 CVH-IBS 模型大鼠与正常组大鼠相比,黄连活性成分盐酸小檗碱最大血药浓度显著升高,药物清除时间增加。盐酸小檗碱、盐酸巴马汀、盐酸黄连碱、盐酸药根碱、表小檗碱吸收总量不同程度地显著增高,与本课题前期实验结果一致。盐酸小檗碱、盐酸巴马汀、盐酸黄连碱、表小檗碱清除率显著下降;二氢小檗碱最大血药浓度显著下降,吸收总量显著下降,清除时间缩短,清除率显著下降。吴茱萸成分吴茱萸内酯吸收总量显著升高,清除率明显下降。吴茱萸碱与白芍有效成分芍药苷与芍药内酯苷有不同程度改变,但未有显著性。

多次给予戊己丸的 CVH-IBS 模型大鼠与正常大鼠相比,盐酸小檗碱、盐酸黄连碱、表小檗碱最大血药浓度显著升高;盐酸黄连碱、表小檗碱吸收总量显著增加,证明多次给药后模型组大鼠对黄连生物碱的吸收增多,也可能是肝肠循环使药物持续发挥作用<sup>[25]</sup>。生物碱成分的  $V_d$  普遍较高,证明生物碱小分子与肠组织有特异性结合。盐酸巴马汀、盐酸药根碱、二氢小檗碱、吴茱萸碱、吴茱萸内酯的最大血药浓度、吸收总量明显下降。推测长期消化系统功能性疾病导致机体对药物的消化吸收能力下降。吴茱萸内酯清除率显著上升。盐酸巴马汀、芍药内酯苷清除时间显著缩短。

多次给予戊己丸的 CVH-IBS 模型大鼠与单次给予戊己丸的 CVH-IBS 模型大鼠相比,盐酸小檗碱、盐酸药根碱、表小檗碱最大血药浓度明显降低,再次显示出多次给药治疗后 CVH-IBS 大鼠的肠道屏障有所恢复。二氢小檗碱最大血药浓度显著降低;盐酸药根碱清除率明显降低,提示多次用药与肝肠循环发生协同作用。白芍活性成分芍药苷清

除时间明显下降,清除率明显上升,推测是治疗后期大鼠代谢功能有所恢复。

单次或多次给予戊己丸后,正常或 CVH-IBS 模型大鼠体内各活性成分 AUC 发生变化。戊己丸单次给药后,除二氢小檗碱和芍药苷外的其他活性成分在 IBS 大鼠体内暴露比正常大鼠体内暴露增加;但是在多次给药后,仅有盐酸黄连碱在 CVH-IBS 大鼠体内的暴露比在正常大鼠中增加。正常大鼠多次给药后,活性成分大多有一定蓄积,导致 AUC 增加;但是 CVH-IBS 大鼠多次给药后,除了盐酸黄连碱外,其余活性成分的 AUC 并未表现出增加。推测可能由于盐酸黄连碱分子量小,与肠道菌群相互作用,在肠道屏障恢复后依然保持着极易吸收入血的特性<sup>[26]</sup>,并且盐酸黄连碱主要代谢部位为肝<sup>[27]</sup>,多次给药后蓄积明显。

综上所述, CVH-IBS 模型大鼠的病理状态、不同病程和给药次数对戊己丸中活性成分药代动力学特征产生了显著影响,提示 IBS 病程前期和治疗后期肠道屏障通透性有所改变,大鼠代谢能力改善,多次给药与肝肠循环协同作用持续发挥药效,有助于改善 IBS。针对 IBS 大鼠肠道屏障、代谢功能的具体改善情况和戊己丸对肠道屏障发挥药效作用的机制值得下一步深入研究,以助于更为全面地了解复方中活性成分的体内过程及其对疾病的影响,为中药复方的临床应用提供实验依据。

#### 参考文献:

- [1] 李军祥,陈詒,唐旭东,等. 肠易激综合征中西医结合诊疗共识意见(2017 年) [J]. 中国中西医结合消化杂志, 2018, 26(3): 227-232.
- [2] 中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会. 肠易激综合征中西医结合诊疗共识意见 [J]. 中国中西医结合杂志, 2011, 31(5): 587-590.
- [3] 中华医学会消化病学分会胃肠功能性疾病协作组, 中华医学会消化病学分会胃肠动力学组. 2020 年中国肠易激综合征专家共识意见 [J]. 中华消化杂志, 2020, 40(12): 803-818.
- [4] 黄芬,苏斌,罗宜. 中医护理干预用于肝郁脾虚型肠易激综合征患者中的价值分析 [J]. 基层医学论坛, 2021, 25(9): 1277-1278.
- [5] Schönrich S, Brockow T, Franke T, et al. Analyzing the content of outcome measures in clinical trials on irritable bowel syndrome using the international classification of functioning, disability and health as a reference [J]. Rehabilitation (Stuttg), 2006, 45(3): 172-180.
- [6] Julio-Pieper M, Bravo JA. Intestinal barrier and behavior [J]. Int Rev Neurobiol, 2016, 131: 127-141.
- [7] Neunlist M, Van Landeghem L, Mahé MM, et al. The digestive

- neuronal-glia-epithelial unit: a new actor in gut health and disease [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2013, 10(2): 90–100.
- [ 8 ] Camilleri M, Madsen K, Spiller R, et al. Intestinal barrier function in health and gastrointestinal disease [ J ]. *Neurogastroenterol Motil*, 2012, 24(6): 503–512.
- [ 9 ] César Machado MC, da Silva FP. Intestinal barrier dysfunction in human pathology and aging [ J ]. *Curr Pharm Des*, 2016, 22(30): 4645–4650.
- [ 10 ] 王豪. 肠易激综合征的中医辨证论治 [ J ]. *家庭医学*, 2020, 9: 52–53.
- [ 11 ] 刘文, 司娜, 陈龙富, 等. 戊己丸研究进展 [ J ]. *贵阳中医学院学报*, 2011, 33(3): 86–88.
- [ 12 ] 尤如喜. 中成药药名小考 [ J ]. *中国航天医药杂志*, 2003, 5(6): 76–77.
- [ 13 ] 杜贵森. 戊己丸临床运用举隅 [ J ]. *黑龙江中医药*, 1985, 4: 48–49.
- [ 14 ] 官海明, 王兆淦, 段文卓. 戊己丸镇痛、抗炎作用的实验研究 [ J ]. *中国中医药科技*, 1998, 5(3): 148.
- [ 15 ] 韦宇, 张莉莉, 顾成娟. 黄连、吴茱萸、白芍治疗腹泻型肠易激综合征经验——全小林三味小方撷萃 [ J ]. *吉林中医药*, 2020, 40(10): 1270–1272.
- [ 16 ] 黄鹤飞, 张伟杰, 杨庆, 等. 戊己丸对炎症后肠易激综合征大鼠脑肠肽的调控作用 [ J ]. *中国实验动物学报*, 2018, 26(3): 265–271.
- [ 17 ] 王迎寒, 周淑媛, 王娅杰, 等. 戊己丸不同配伍方对炎症后肠易激综合征模型大鼠结肠运动及 5-羟色胺含量的影响 [ J ]. *世界华人消化杂志*, 2013, 21(13): 1226–1233.
- [ 18 ] 王娅杰, 崔羲和, 陈颖, 等. 戊己丸不同配伍方治疗肠易激综合征的比较 [ J ]. *中国实验方剂学杂志*, 2021, 27(13): 1–9.
- [ 19 ] 张红, 陈颖, 巩仔鹏, 等. 戊己丸中活性成分在正常大鼠和肠易激综合征大鼠体内药代动力学行为的差异性分析 [ J ]. *中国实验方剂学杂志*, 2021, 27(17): 124–131.
- [ 20 ] 陈颖, 赵妍, 罗丹妮, 等. 腹壁撤退反射实验测量方法概述 [ J ]. *中国比较医学杂志*, 2017, 27(8): 89–93.
- [ 21 ] Li YJ, Li J, Dai C. The role of intestinal microbiota and mast cell in a rat model of visceral hypersensitivity [ J ]. *J Neurogastroenterol Motil*, 2020, 26(4): 529–538.
- [ 22 ] Barrett KE. New ways of thinking about ( and teaching about ) intestinal epithelial function [ J ]. *Adv Physiol Educ*, 2008, 32(1): 25–34.
- [ 23 ] Ma BL, Yao MK, Zhong J, et al. Increased systemic exposure to rhizoma coptidis alkaloids in lipopol-ysaccharide-pretreated rats attributable to enhanced intestinal absorption [ J ]. *Drug Metab Dispos*, 2012, 40(2): 381–388.
- [ 24 ] 赵朕雄, 冯茹, 符洁, 等. 基于肠道菌的芍药内酯苷抗抑郁 PK/PD 及分子机制研究 [ A ]. 中国药理学会药物代谢专业委员会. 第三届全国药物代谢动力学青年科学家论坛暨刘昌孝人才奖颁奖大会会议资料集 [ C ]; 2017.
- [ 25 ] Yuan J, Wang Y, An R, et al. Simultaneous determination of six alkaloids and one monoterpene in rats plasma by liquid chromatography-tandem mass spectrometry and pharmacokinetic study after oral administration of a Chinese medicine Wuji Pill [ J ]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2012, 895–896: 154–161.
- [ 26 ] 王鑫喆, 沈梦婷, 闫鹏举, 等. 黄连生物碱类活性成分与肠道菌群相互作用的研究进展 [ J ]. *中国药房*, 2021, 32(1): 109–115.
- [ 27 ] 陈红影, 黄运芳, 刘起华, 等. HPLC-MS/MS 分析黄连碱在大鼠体内外的代谢产物 [ J ]. *中国实验方剂学杂志*, 2020, 26(9): 113–119.

[ 收稿日期 ] 2021-11-10