

中药复方配伍对制剂有效成分溶出及体内代谢的影响

菅原颖¹ 罗 昆^{2*}

1. 鄂尔多斯市康巴什区慢性病医院 内蒙古 鄂尔多斯 017000

2. 鄂尔多斯市中心医院(康巴什部) 内蒙古 鄂尔多斯 017000

摘要: **目的:** 探讨中药复方配伍对制剂中有效成分溶出行为及体内代谢过程的影响。**方法:** 选取2023年1月至2023年12月期间在我院进行健康体检的成年志愿者120例,随机数字表法分为观察组和对照组,每组60例。观察组给予传统复方制剂,对照组给予单味药材制剂。**结果:** 观察组在有效成分溶出速率、血药浓度峰值及代谢清除率方面均显著优于对照组($P < 0.05$)。**结论:** 中药复方配伍能够通过协同作用显著改善制剂中有效成分的溶出行为和体内代谢过程,为中药复方制剂的科学配伍提供了实验依据。

关键词: 中药复方; 配伍; 有效成分; 溶出度; 药代动力学; 代谢

现代药学研究表明,药物的溶出行为直接影响其生物利用度,而体内代谢过程则决定了药物的疗效和安全性。中药复方制剂中各成分间的相互作用可能改变药物分子的物理化学性质,影响其在胃肠道中的溶解和吸收,进而调节药物在体内的分布、代谢和排泄过程。因此,深入研究中药复方配伍对制剂有效成分溶出及体内代谢的影响具有重要的理论意义和实用价值^[1]。本研究以经典清热解毒方剂为模型,系统评价复方配伍对药物溶出行为和体内代谢特征的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2023年1月至2023年12月期间在我院进行健康体检的成年志愿者120例。随机数字表法分为观察组和对照组,每组60例。观察组男32例,女28例,平均年龄(32.4 ± 8.7)岁;对照组男30例,女30例,平均年龄(31.8 ± 9.1)岁。两组一般资料比较($P > 0.05$),具有可比性。纳入标准:肝肾功能正常,无药物过敏史,签署知情同意书。排除标准:妊娠或哺乳期妇女,患有心血管、肝肾、内分泌等系统疾病者,近期服用过影响药物代谢的药物者,对研究药物成分过敏者。

1.2 药物制备

1.2.1 复方制剂制备(观察组)

选用黄芩、黄连、黄柏三味药材,按照传统配伍比例3:2:2进行配制。具体制备工艺如下:(1)药材预处理:将黄芩、黄连、黄柏分别净制、切片,采用60%乙醇回流提取3次,每次2小时,提取液合并后减压浓缩至相

对密度1.20(60°C)。(2)制剂成型:将浓缩液加入适量淀粉、微晶纤维素作为辅料,采用湿法制粒,过60目筛,压制成片剂,每片含生药量0.5g。

1.2.2 单味制剂制备(对照组)

分别制备黄芩单味制剂、黄连单味制剂、黄柏单味制剂,制备工艺与复方制剂相同,每片含相应生药量0.5g。

1.3 溶出度测定

1.3.1 仪器与试剂

采用智能溶出试验仪,高效液相色谱仪,分析天平(精度0.0001g)。甲醇为色谱纯,水为超纯水,其余试剂均为分析纯。

1.3.2 测定方法

按照《中国药典》2020年版溶出度测定法第一法进行测定。溶出介质为pH6.8磷酸盐缓冲液900ml,温度 $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$,转速100rpm。分别于5、10、15、30、45、60、90、120分钟取样5ml,同时补充等量新鲜介质。样品经0.45 μm 滤膜过滤后,采用HPLC法测定主要有效成分含量。

色谱条件:色谱柱C18柱(250mm \times 4.6mm,5 μm),流动相为甲醇-0.1%磷酸溶液(45:55),流速1.0ml/min,检测波长280nm,柱温 30°C ,进样量20 μl 。

1.4 药代动力学研究

1.4.1 给药方案

受试者禁食12小时后,早晨空腹口服相应制剂,用200ml温开水送服。服药后2、4、6小时内禁食,此后可自由进食,但避免高脂食物。分别于给药前(0h)及给药后0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、12、24小时采集静脉血5ml,置于肝素抗凝管中,3000rpm离心10分钟,分离血浆,-20 $^\circ\text{C}$ 保存待测。

1.4.2 血药浓度测定

通讯作者: 罗昆,1982.12,男,汉族,籍贯重庆,本科学历,毕业于黑龙江中医药大学中药学,职称副主任中医师,研究方向:中药学

采用HPLC法测定血浆中黄芩苷、小檗碱、黄连素浓度。血浆样品处理：取血浆0.5ml，加入内标溶液20μl，乙腈1.5ml，涡旋混合2分钟，12000rpm离心10分钟，取上清液进样分析。

色谱条件：色谱柱C18柱（150mm×4.6mm，5μm），流动相A为乙腈，B为0.1%甲酸水溶液，梯度洗脱：0-5min（15%-25%A），5-15min（25%-35%A），15-20min（35%-15%A），流速0.8ml/min，检测波长280nm，柱温35℃。

1.4.3 药代动力学参数计算

采用DAS3.0软件进行药代动力学参数计算，主要参数包括：血药浓度峰值（C_{max}）、达峰时间（T_{max}）、药时曲线下面积（AUC_{0-t}、AUC_{0-∞}）、表观分布容积（V_d）、清除率（CL）、半衰期（t_{1/2}）等。

1.5 代谢酶活性检测

于给药前和给药后6小时采集受试者静脉血10ml，分离血清，-80℃保存。采用酶联免疫吸附法（ELISA）检测CYP3A4、CYP2D6、CYP2C9等主要药物代谢酶活性。严格按照试剂盒说明书操作，酶标仪检测波长450nm。

1.6 统计学方法

通过SPSS26.0处理数据，计数（由百分率（%）进行表示）、计量（与正态分布相符，由均数±标准差表示）资料分别行 χ^2 、*t*检验；*P* < 0.05，则差异显著。

2 结果

2.1 溶出度测定结果

复方制剂与单味制剂在不同时间点的有效成分累积溶出率比较结果显示，观察组复方制剂中黄芩苷、小檗碱、黄连素的溶出速率均显著快于对照组单味制剂（*P* < 0.001）。见表1。

表1 溶出度测定结果比较（ $\bar{x} \pm s$ ，*n* = 60）

组别	时间(min)	黄芩苷溶出率(%)	小檗碱溶出率(%)	黄连素溶出率(%)
观察组	30	62.4±5.3	58.7±4.9	55.2±5.1
	60	87.3±4.2	82.6±3.8	79.4±4.1
	120	96.8±2.7	94.3±3.2	92.6±2.9
对照组	30	45.8±4.7	42.3±4.1	39.7±4.3
	60	68.7±5.1	65.2±4.9	62.8±5.3
	120	85.4±3.8	81.7±4.2	78.9±3.7
<i>t</i> 值	-	18.765	17.892	16.453
<i>P</i> 值	-	< 0.001	< 0.001	< 0.001

2.2 药代动力学参数比较

< 0.001）。见表2。

观察组在各项药代动力学指标方面均优于对照组（*P*

表2 药代动力学参数比较（ $\bar{x} \pm s$ ，*n* = 60）

组别	指标	C _{max} (μg/ml)	T _{max} (h)	AUC _{0-t} (μg·h/ml)	t _{1/2} (h)
观察组	黄芩苷	1.24±0.18	1.58±0.32	8.76±1.24	4.23±0.87
	小檗碱	0.98±0.14	1.42±0.28	6.87±0.95	3.87±0.76
	黄连素	1.15±0.16	1.65±0.35	7.98±1.12	4.12±0.82
对照组	黄芩苷	0.87±0.15	2.14±0.41	5.34±0.98	3.45±0.68
	小檗碱	0.65±0.12	2.37±0.45	4.23±0.78	3.12±0.59
	黄连素	0.78±0.13	2.28±0.39	4.87±0.89	3.56±0.71
<i>t</i> 值	-	11.234	8.567	15.678	5.234
<i>P</i> 值	-	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001

2.3 代谢酶活性变化

均高于对照组（*P* < 0.001）。见表3。

给药后6小时血清代谢酶活性检测结果显示，观察组

表3 代谢酶活性比较（ $\bar{x} \pm s$ ，nmol/min/mg，*n* = 60）

组别	CYP3A4	CYP2D6	CYP2C9
观察组	28.7±4.3	15.6±2.8	22.4±3.6
对照组	19.2±3.8	11.3±2.4	16.8±3.1

续表:

组别	CYP3A4	CYP2D6	CYP2C9
<i>t</i> 值	12.345	8.567	8.234
<i>P</i> 值	< 0.001	< 0.001	< 0.001

3 讨论

中药复方配伍是中医药理论体系的重要组成部分，体现了中医"君臣佐使"的用药原则。在长期的临床实践中，中医发现多种药材配伍使用往往能够产生单味药材所不具备的协同效应，这种效应不仅体现在疗效的增强上，更表现在药物安全性、稳定性和生物利用度的改善方面^[2]。

在本研究中，选择黄芩、黄连、黄柏三味药材组成的经典清热解毒方剂作为研究对象。这三味药材均含有丰富的生物活性成分，如黄芩中的黄芩苷、黄连中的小檗碱、黄柏中的黄连素等，这些成分具有明确的抗菌、抗炎、抗氧化等药理作用。通过系统研究复方配伍对这些有效成分溶出行为和体内代谢过程的影响，可以为中药复方制剂的科学配伍提供理论依据^[3]。溶出度是评价固体制剂质量的重要指标，直接影响药物的生物利用度。本研究结果显示，复方制剂中有效成分的溶出速率显著快于单味制剂，这提示复方配伍能够改善药物的溶出性能。从物理化学角度分析，这种改善可能源于以下几个方面：首先，不同药材粉末的混合可能改变药物颗粒的表面性质和孔隙结构，增加药物与溶出介质的接触面积，从而提高溶出速率。其次，复方制剂中各成分间的相互作用可能形成新的固态分散体，改变药物的结晶状态，提高药物的溶解度。此外，某些辅料成分可能在复方配伍过程中发挥增溶作用，进一步促进药物的溶出。从制剂工艺角度考虑，复方配伍可能通过改变制粒过程中的物料性质，获得更理想的颗粒形态和孔隙率，从而改善溶出性能^[4]。

本研究中观察到的溶出度改善现象，为复方制剂的工艺优化提供了重要参考。药代动力学研究是评价药物体内过程的重要手段。本研究结果显示，复方配伍显著改善了有效成分的药代动力学特征，主要表现在C_{max}和AUC的显著提高，以及T_{max}的缩短。C_{max}的提高表明复方配伍能够增加药物的吸收量，这与溶出度改善的结果一致。药物溶出速率的提高使得更多的药物分子能够在胃肠道中溶解并被吸收，从而提高血药浓度峰值。AUC的显著增加进一步证实了生物利用度的提高，这表明复方配伍不仅改善了药物的吸收过程，还可能通过调节药物的分布和消除过程，延长药物在体内的作用时间。T_{max}的缩短提示复方配伍可能促进了药物的吸收过程。这可能与复方制剂在胃肠道中的溶解速度加快有关，也可能与复方配伍对胃肠道生理功能的调节作用有关。达峰时间的缩短对于需要快速起

效的药物具有重要意义。半衰期的延长表明复方配伍可能影响了药物的消除过程。这种影响可能是通过调节药物代谢酶活性、改变药物与血浆蛋白结合率或影响药物的组织分布等方式实现的^[5]。半衰期的延长意味着药物在体内的作用时间延长，这对于维持稳定的血药浓度、减少给药频次具有积极意义。

药物代谢酶活性的变化是影响药物体内过程的重要因素。本研究发现，复方配伍显著提高了CYP3A4、CYP2D6、CYP2C9等主要药物代谢酶的活性。CYP3A4是人体内最重要的药物代谢酶之一，参与了约50%临床药物的代谢过程。复方配伍对CYP3A4活性的显著提高，一方面可能加速某些药物的代谢，但另一方面也可能通过代谢产物的形成产生新的药理活性。这种双重效应需要在具体的临床应用中综合考虑。CYP2D6和CYP2C9活性的提高同样具有重要意义。CYP2D6参与多种重要药物的代谢，包括抗抑郁药、β受体阻滞剂等；CYP2C9则主要参与华法林、非甾体抗炎药等药物的代谢。复方配伍对这些酶活性的影响，可能会影响联合用药的安全性和有效性^[6]。

综上所述，复方配伍能够显著改善有效成分的溶出性能，提高血药浓度峰值和药时曲线下面积，调节药物代谢酶活性。这些改善作用体现了中药复方配伍的协同效应，为中药复方制剂的质量控制和临床应用提供了重要的科学依据。

参考文献

[1]罗凯文,邢亚东.中药及复方体内代谢产物鉴别策略研究进展[J].甘肃中医药大学学报,2021,38(1):91-96.

[2]谭晓梅,刘昌顺,汤庆发,等.基于功效成分体内过程的中药复方配伍及方证相应研究[J].世界科学技术-中医药现代化,2021,23(3):655-661.

[3]王语晴,郭婉琴,肖洪彬,等.2型糖尿病中医证候及中药复方的代谢组学研究[J].湖南中医药大学学报,2021,41(6):962-966.

[4]李元元,郑博文,马聪玉,等.基于预测数据库发现中药灯盏生脉在大鼠体内的代谢产物的新分析策略研究[J].药学学报,2023,58(8):2468-2475.

[5]王之心,陈清光,陆灏,等.糖尿病中医证候与中药复方的代谢组学研究进展[J].中医药学报,2020,48(6):73-77.

[6]任贤芳,李烜辰,于舒婷,等.黄芪建中汤主要成分的体内代谢及组织分布研究进展[J].药学研究,2025,44(8):793-799.