

本在进样器放置 24 h 的稳定性,结果表明样品在储存及测定过程中均稳定,RSD 均 < 10%。

3.1.4 精密度和准确度 用空白大鼠血浆配制低(0.156 μg · mL<sup>-1</sup>)、中(0.625 μg · mL<sup>-1</sup>)、高(2.5 μg · mL<sup>-1</sup>)3个浓度的样品各5份,连续测定3d,用随行标准曲线计算相应的药物浓度,分别考察日内和日间精密度和准确度。实验结果表明,低、中、高3个浓度的批内和批间RSD均小于10%,准确度为100.4%~107.2%。日内精密度最大为6.09%;日间精密度最大为4.15%,均小于10%。

3.1.5 提取回收率 取1.5mL Eppendorf管数支,加90 μL 甲醇,精密加入不同量的丹参酮IIA标准溶液,配成浓度分别为0.156、0.625、2.5 μg · mL<sup>-1</sup>的丹参酮IIA溶液,平行制备5份,按“血浆样品处理”项下操作,加300 μL 甲醇振荡离心后,进样分析,记录色谱图,记录峰面积,进而计算求得峰面积均值AS。另取1.5mL Eppendorf管数支,加90 μL 空白血浆,精密加入不同量的丹参酮IIA标准液,配成含丹参酮IIA 0.156、0.625、2.5 μg · mL<sup>-1</sup>的血浆样品,平行制备5份。按“血浆样品处理”项下操作,加300 μL 甲醇振荡离心后,进样分析,记录色谱图,求得丹参酮IIA在低(0.156 μg · mL<sup>-1</sup>)、中(0.625 μg · mL<sup>-1</sup>)、高(2.5 μg · mL<sup>-1</sup>)3个浓度的提取回收率分别为(91.2

±3.59)%、(92.9 ±4.13)%和(91.8 ±4.89)% ,回收率符合要求且稳定。

3.2 丹参酮IIA在大鼠体内的药代动力学研究 SD大鼠10只,雌雄各半,体重180~250g。禁食但可自由饮水12小时后,尾静脉iv 10mg · kg<sup>-1</sup>丹参酮IIA(每100g体重iv 1mL)。于给药前和给药后2、5、10、15、30、40、50、60、75min,眼眶静脉取血0.25mL于肝素化试管中,离心,分离血浆,置-20℃冰箱冻存至样品分析。测得丹参酮IIA的平均血药浓度-时间数据见图2。利用DAS2.0软件按统计矩法计算主要的药代动力学参数:AUC<sub>0→t</sub>、AUC<sub>0→∞</sub>、t<sub>1/2α</sub>分别为134.58 ±24.69 μg · mL<sup>-1</sup>;135.36 ±24.76 μg · mL<sup>-1</sup>;9.93 ±2.13min(见表1)。

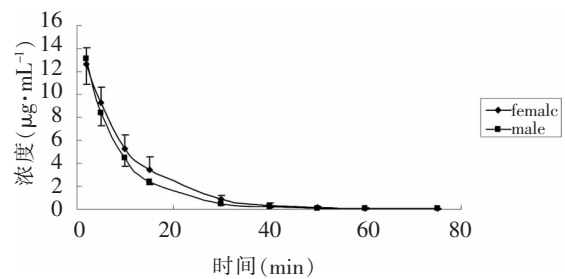


图2 大鼠iv 10mg · kg<sup>-1</sup>丹参酮IIA后平均血药浓度-时间曲线(Mean ± SD)

表1 大鼠iv 10mg · kg<sup>-1</sup>丹参酮IIA后的主要药动学参数(Mean ± SD, n = 10)

	AUC <sub>0→t</sub> (μg · mL · min <sup>-1</sup> )	AUC <sub>0→∞</sub> (μg · mL · min <sup>-1</sup> )	MRT (min)	T <sub>1/2</sub> (min)	V <sub>c</sub> /F (L · kg <sup>-1</sup> )
1	183.81	185.02	13.51	11.75	0.75
2	156.10	156.58	10.78	11.92	0.76
3	102.07	102.74	8.97	8.37	0.88
4	136.05	136.46	10.12	7.53	0.70
5	152.99	153.95	12.43	7.98	0.74
6	123.50	124.04	9.65	9.29	0.82
7	127.31	127.71	9.83	7.98	0.76
8	104.51	105.23	10.99	14.02	1.29
9	135.93	136.34	8.49	9.68	0.71
10	123.58	125.56	10.83	10.79	0.84
Mean	134.58	135.36	10.56	9.93	0.83
SD	24.69	24.76	1.52	2.13	0.17

#### 4 讨论

本研究运用高效液相色谱法建立了大鼠血浆中丹参酮IIA血药浓度的检测方法,该方法简便、稳定、特异性强,为丹参酮IIA的动力学研究提供了方便、可靠的

检测手段。在建立本定量分析的过程中,对流动相的配比、比例以及色谱参数等分析条件进行了优化。对色谱柱进行选择时,我们比较了Phenomenex Luna C<sub>18</sub>色谱柱、Waters XBridge C<sub>18</sub>色谱柱和Shimadzu Inertsil ODS-SP色谱柱,结果表明在Phenomenex Luna C<sub>18</sub>

色谱柱上可以获得分离完全、峰形对称的色谱峰。

有文献报道了丹参酮 IIA 在小鼠体内的药代动力学,实验结果表明小鼠静脉注射  $10\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  丹参酮 IIA 后其血药浓度-时间曲线符合二房室模型,在小鼠体内的分布迅速,消除速率较快,维持有效血药浓度的时间较短,在 1.5 h 至 4.0 h 内长期保持低浓度<sup>[5,6]</sup>。Li 等建立了一个同时测定新西兰大白兔血浆中丹参素、阿魏酸、丹参酮 IIA 和隐丹参酮的 HPLC 方法,并用于丹芍方的药动学研究。研究表明,在耳缘静脉注射丹芍方后(以丹参酮 IIA 计,给药剂量为  $2.5\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ),丹参酮 IIA 的血药浓度-时间曲线符合二房室模型,其  $t_{1/2\alpha}$  和  $t_{1/2\beta}$  分别为 2.47min 和 135.1 min<sup>[7]</sup>。此外,有文献研究了丹参酮 IIA 在大鼠体内的药动学,结果发现大鼠灌胃  $15\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  丹参酮 IIA 后,吸收相半衰期为 0.15 h,消除相半衰期为 3.16 h 属于较短半衰期药物<sup>[8]</sup>。同时有研究显示丹参酮 IIA 在大鼠体内呈非线性药物代谢动力学,暗示其吸收和代谢在大鼠体内可能具有饱和性<sup>[9,10]</sup>。虽然已有文献报道了利用 LC-MS/MS 的方法测定大鼠血浆中丹参酮 IIA 的血药浓度并利用该方法进行了大鼠口服丹参酮 IIA 的药代动力学研究,但作者并未报道大鼠口服丹参酮 IIA 的药代动力学参数,但可知大鼠口服  $5\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  丹参酮 IIA 后,其血药浓度维持在较低水平,峰浓度不到  $50\text{ng}$ <sup>[11]</sup>,提示丹参酮 IIA 的绝对生物利用度较低,口服吸收较差。到目前为止尚未有详细阐述静脉注射丹参酮 IIA 在大鼠体内药代动力学研究的报道。

本研究建立的丹参酮 IIA 检测方法及其在大鼠体

内的药代动力学实验结果,将为今后全面评价丹参酮 IIA 的体内药代动力学提供一定参考依据。

### 参考文献

- [1] 金 灿,张丹参. 丹参有效成分丹参酮 IIA 和丹酚酸 A 药理学研究进展[J]. 神经药理学报,2012,2(4):58-64.
- [2] 李玉萍,顾 兵,刘建涛,等. 丹参酮 IIA 的研究进展[J]. 时珍国医国药,2010,21(7):1770-1772.
- [3] 张 民,张 骅,徐 鹏,等. 丹参酮 IIA 的药理作用研究进展[J]. 医药导报,2008,27(10):1237-1239.
- [4] 蒋晓蕊,苗 琳,吴晓燕,等. 丹参酮 IIA 对心血管系统保护作用及机制的研究进展[J]. 中国当代医药,2014,21(14):183-185.
- [5] 周 娟,肇丽梅,孙亚欣,等. 丹参酮 IIA 静脉乳剂在小鼠体内的药动学和组织分布研究[J]. 中国药理学杂志,2008,43(11):858-861.
- [6] 李 国,林小茹,刘 湘,等. 丹参酮 IIA 和隐丹参酮的药物代谢动力学研究进展[J]. 广东医学院学报,2014,32(2):236-238.
- [7] Li X, Li X, Wang L, et al. Simultaneous determination of danshensu, ferulic acid, cryptotanshinone and tanshinone IIA in rabbit plasma by HPLC and their pharmacokinetic application in danxiongfang[J]. J Pharm Biomed Anal, 2007,44(5):1106-1112.
- [8] 乔晋萍,侯佩玲,李亚伟,等. RP-HPLC 法测定大鼠血浆中丹参酮 IIA 浓度及其药代动力学研究[J]. 药学报, 2003,38(5):368-370.
- [9] Yu X Y, Lin S G, Zhou Z W, et al. Role of Glycoprotein in the intestinal absorption of tanshinone IIA, a major active ingredient in the root of Salvia Miltiorrhiza Bunge[J]. Curr Drug Metab, 2007,8(4):325-340.
- [10] Guo Z J, Zhang Y, Tang X, et al. Pharmacokinetic Interaction between Tanshinones and Polyphenolic Extracts of Salvia miltiorrhiza Bunge after Intravenous Administration in Rats[J]. Biol Pharm Bull, 2008,31(8):1469-1474.
- [11] 丁建刚,高允生,刘江林. HPLC-MS/MS 法测定大鼠血浆中丹参酮 IIA 的含量[J]. 药物分析杂志,2009,29(5):796-772.

## 医 论

### 阴阳对待流行说

人身之阴阳,有对待,有流行。对待者,一而二也,流行者,二而一也。非对待无以立阴阳之用,非流行无以见阴阳之用。故人之心肾二也,气血二也,水火二也。上下各有其位,左右各循其途,两者相为对待依附而不可离也。然水中有火,火中有水,气以行血,血以行气。心根于肾,肾根于心,二者又无始无端互为其宅而不可分也。夫心肾,阴阳之根抵也。言心肾,而水火气血皆在其中矣。今但以心肾言之,心为离火而实火之主,肾为坎水而实水之源,故坎中之阳必升,升则阴随阳发,十土由兹而癖,八木由兹而茂,而两丁之火乃光焰烛天矣。离中之阴必降,则阳随阴敛,五土由是而阖,九金由是而凝,而壬癸之水乃滔滔不竭矣。即如四时之运行亦然。春夏阳之升也,而浓云骤雨,草木敷荣,非阴随阳发之征乎! 秋冬阴降敛也,而万宝坚凝,冰霜凛冽,非阳随阴敛之象乎? 然此阴阳升降,流行不息,偏不倚无过不及者,有中道焉。过则必至于亢害,不及复至于凝滞。在天地为时令之失正,在人身则寒热之偏陂。古之圣人与日月合其明,四时合其序者,体其道也。

(摘自清·芬余氏《医源》)

# 中医药治疗便秘型肠易激综合征研究进展

● 李上云<sup>1</sup> 指导:吴耀南<sup>2</sup>

关键词 肠易激综合征 便秘型 中医药治疗 综述

便秘型肠易激综合征(constipation-predominant irritable bowel syndrome, C-IBS)是临床最常见的一种功能性肠病,主要表现为腹痛、腹胀、排便次数减少或排便困难症状可持续存在或间歇发作,而又缺乏形态学和组织病理改变证据,经检查不能用器质性病变解释。目前西医治疗C-IBS主要是对症治疗,仅局限于解除症状,易产生耐药性且症状易反复。近年大量临床及实验研究表明,中医药治疗本病能取得良好疗效,现综述如下。

## 1 病因病机

目前C-IBS的发病机制尚不明确,与多种因素有关,包括:家族遗传,IBS相关物质如5-HT、丝氨酸蛋白酶类、血管活性肠肽等水平异常,感染,免疫及肠黏膜屏障异常,中枢神经系统及自主神经系统异常,内脏高敏感与肠动力异常,精神心理因素等<sup>[1]</sup>。

在传统中医认识中,本病属于“便秘”、“腹痛”、“脾约”、“郁证”、“阴结”、“阳结”等范畴。病因有外感时邪、饮食不节、情志失调、禀赋不足、久病体虚等。其病位在大肠,责

之在肝脾。病机为各种原因引起的肠道传导失司,有虚实寒热之分。如《诸病源候论·卷十四·大便病驻候》云:“大便不通者,由三焦五脏不和,冷热之气不调,热气偏入肠胃,津液竭燥,故令糟粕否结,壅塞不通也”,又云:“大便难者,由五脏不调,阴阳偏有虚实,谓三焦不和,则冷热并结故也。胃为水谷之海,水谷之精化为荣卫,其糟粕行之于大肠以出也。五脏三焦既不调和,冷热壅涩,结在肠胃之间。其肠胃本实,而又为冷热之气所结聚不宣,故令大便难也。”

现代中医医家在总结前人理论的基础上结合自身临床经验,进一步发展充实了对本病发病机理的认识。叶柏<sup>[2]</sup>认为,其病在气在液,与肝脾肺肾四脏密切相关。肝失疏泄,脾失升清,胃失降浊,肺失宣降,则气机阻滞,以致大肠传导失常,糟粕内停,大便秘结;或肝气不利,脾失布精,肾失主水,肺失同调水道,而见津液亏虚或输布失司,大肠失于濡养燥热内结而便秘。赵黎<sup>[3]</sup>强调了外邪犯胃(肠)在致病中的重要作用,其将病机责之于外来与内生毒邪致使肝脾功能失调,大肠传导失职,通降失调,

疏泄不及,久则形成便秘;或毒邪留滞浸淫损伤脏腑,虚实夹杂,久则化瘀,或因寒毒致瘀或热毒致瘀等,故见排便不畅、腹痛,症状顽恶难愈。潘相等<sup>[4]</sup>总结小肠细菌过度繁殖及肠道菌群失调理论,提出肝热脾虚是C-IBS的主要病机,病邪内生,体内阴阳平衡失调,或饮食不节、情志不舒,气机不畅郁而化热,肝热进而乘脾,阳亢而热结津枯,脾虚则推动无力,合之为病,大便难解。刘铁军等<sup>[5]</sup>认为,C-IBS外因是湿热疫毒,内因是郁怒伤肝、饮食不节,导致脏腑功能失调、阴阳气血亏损引起;患者因久病体虚,精血亏损,肝阴不足,血虚不能养肝,使络脉失养,化热伤阴,进而导致肝肾阴虚,津枯而秘。

## 2 中医药治疗

2.1 专方治疗 中药治疗在缓解临床症状、远期疗效及改善预后上有其独到优势,现代医家多主张以疏肝理气、健脾润肠为根本立法辨证施治。莫滚等<sup>[6]</sup>自拟健脾理肠汤(太子参15g、白术20g、生首乌15g、生地20g、麦冬15g、大黄<sup>(后下)</sup>10g、枳实10g、乌药10g、火麻仁15g、桔梗10g)治疗C-IBS 96例,对照组90例予西沙必利治疗,疗程4周,治疗组总有效率96.87%,显著优于对照组的82.22%

• 作者单位 1. 福建中医药大学(350108); 2. 福建中医药大学附属厦门市中医院(361009)

( $P < 0.05$ );6个月后随访,治疗组总有效率87.50%,显著优于对照组的74.44% ( $P < 0.05$ )。王长来<sup>[7]</sup>自拟养血通腑汤(生首乌30g、当归15g、白芍15g、杏仁10g、桃仁10g、枳实15g、白术10g、槟榔15g、薤白10g、陈皮15g、决明子15g、蝉蜕10g)寓以清通润养并施,治疗C-IBS 50例,对照组33例予西沙必利口服,治疗组总有效率为98%,显著高于对照组的69.97% ( $P < 0.05$ )。胡穗发等<sup>[8]</sup>以健脾柔肝、理气导滞为法自拟健脾导滞汤(白术30g、茯苓15g、白芍20g、柴胡10g、当归10g、枳壳15g、木香6g、大黄6g、炙甘草5g)治疗C-IBS 57例,对照组33例口服西沙必利治疗4周,治疗组总有效率为91.23%,优于对照组的87.88% ( $P < 0.05$ )。林健祥等<sup>[9]</sup>认为C-IBS的治疗不能单纯通下,健脾以运化、调节升降枢机才是治本之法,自拟枳术芍甘汤加减(生白术60g、枳实30g、白芍30g、甘草10g、生地30g、火麻仁30g、厚朴15g、决明子30g)治疗C-IBS 36例,对照组32例予乳果糖口服液,治疗组总有效率91.7%,显著优于对照的71.9% ( $P < 0.05$ )。李建松<sup>[10]</sup>将治疗组78例予服用理脾顺气汤加减(太子参、白术各30g,乌药、柴胡、槟榔、木香、茯苓、当归各15g,白芍、枳实、大黄各10g,沉香、甘草各5g),对照组65例予便秘通口服液20mL,3次/d,治疗组总有效率96.15%,显著高于对照组的80% ( $P < 0.05$ )。卢晓峰<sup>[11]</sup>等以费伯雄验方抑木和中汤(白蒺藜、郁金、青皮、陈皮、苍术、白术、厚朴、当归、茯苓、木香、砂仁、佛手、檀香),治疗C-IBS 96例,对照组48例予西沙比利、多虑平口服,疗程8周后,两组间总有效率分别为91%、88% ( $P > 0.05$ );治疗结束6个月后随访,治疗组复发率17%,显著低于对照组( $P$

$< 0.05$ )。

## 2.2 中西医结合治疗

周玉平等<sup>[12]</sup>用六磨汤联合黛力新治疗气秘证C-IBS 39例,对照组39例给予莫沙必利+乳果糖治疗,治疗组总有效率为92.31%,显著高于对照组的76.92% ( $P < 0.05$ )。韦扬等<sup>[13]</sup>由肾论治,以补助泻,采用莫沙必利联合六味地黄丸治疗C-IBS 34例,对照组34例单用莫沙必利口服,总有效率94.12%,显著优于对照组的73.53% ( $P < 0.05$ )。随着对IBS病因的研究进展,肠道菌群失调的致病因素逐渐得到重视,中药结合调节肠道菌群治疗对不同证型C-IBS取得良好疗效。苏军凯等<sup>[14]</sup>用枳术宽中胶囊与益生菌联合治疗C-IBS 90例,结果:益生菌组、枳术宽中胶囊组和联合组的有效率分别为65%、72%及92%,3组间有效率比较均有显著性差异( $P < 0.05$ )。贺朝雄<sup>[15]</sup>以凝结芽孢杆菌活菌片配合四磨汤口服液治疗C-IBS 48例,对照48例予聚乙二醇-4000治疗,治疗组总有效率93.8%,显著高于对照组的70.8% ( $P < 0.05$ )。

## 2.3 其他中医疗法

### 2.3.1 中药保留灌肠

中药保留灌肠属于传统中医外治法范畴,该方法可以使药物直达病位,直接作用于肠壁,充分接触病灶,起到局部治疗作用,又可避免肝脏代谢的首过效应,保持药物性能,使药物吸收更加完全,临床上取得了很好的疗效。符滨等<sup>[16]</sup>自拟顺气导滞汤(枳实15g、白芍20g、大黄5g、木香10g、厚朴15g)治疗C-IBS 40例,每晚睡前灌肠,对照组予西药莫沙必利治疗;疗程2周,治疗组总有效率95.0%,显著优于对照组的80.0% ( $P < 0.05$ )。胡团敏<sup>[17]</sup>将C-IBS 103例分为3组,治疗I组32例予自拟方(大黄、黄芩、黄连、黄芪、白术各15g)保留灌肠;

治疗II组37例用大肠水疗结合中药(同前方)保留灌肠;对照组34例予果导口服。结果有效率:治疗I组93.75%,治疗II组97.3%,对照组35.3%,治疗组显著优于对照组( $P < 0.05$ );复发率:治疗I组31.8%,治疗II组12%,对照组75%,各组间比较均有显著差异( $P < 0.05$ )。吴晓君等<sup>[18]</sup>将64例C-IBS随机分为治疗组 and 对照组,治疗组用水疗2号方(大黄5g、枳实10g、木香10g、茯苓15g、黄连5g、槐花15g、地榆10g、冰片3g、赤芍15g、丹参15g、丹皮10g)保留灌肠治疗,对照组口服替加色罗,结果治疗组总有效率90.6%,显著优于对照组的68.8% ( $P < 0.05$ )。

### 2.3.2 针灸推拿疗法

除传统中药口服治疗外,中医针灸疗法对C-IBS也取得了显著疗效,特别是在疾病预后、远期疗效、患者心理支持等方面。邹蕾等<sup>[19]</sup>采用穴位(大肠俞、天枢、足三里、三阴交、太冲、上巨虚、华佗夹脊)埋线配合疏肝导滞汤联合治疗C-IBS 60例,对照组给予伊托必利片,疗程4周,中医综合治疗组在改善患者主要症状、肛门直肠动力及感觉容量阈值方面均优于对照组( $P < 0.05$ ),随访1个月患者复发率亦较对照组低( $P < 0.05$ )。罗莎等<sup>[20]</sup>以疏香灸法治疗C-IBS肝郁气滞型20例,方法:将柴胡、枳壳、青皮、火麻仁、谷芽、芍药、莱菔子等按比例与生姜汁制为药饼,直接灸双侧足三里、天枢、大肠俞、上巨虚、中脘等穴;对照组20例使用莫沙必利片治疗;治疗组总有效率为90.0%,显著优于对照组的45.0% ( $P < 0.05$ )。张国忠等<sup>[21]</sup>以按摩手法(以左手拇指按压鸠尾穴,右手用指揉气海、建里、中脘、左右天枢、左右大横、神阙、关元、水道,以上每穴各操作1~3min)治疗C-IBS 26例,对照组20例口服枸橼酸莫沙必利,总有效率分