

# 世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE  
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

**Shijie Huaren Xiaohua Zazhi**

**2017 年 12 月 18 日 第 25 卷 第 35 期 (Volume 25 Number 35)**



**35 / 2017**

ISSN 1009-3079



《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被中国知网《中国期刊全文数据库》, 美国《化学文摘 (Chemical Abstracts, CA)》, 荷兰《医学文摘库/医学文摘 (EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志 (Abstract Journal, AJ)》数据库收录.



### 述评

- 3089 警惕深在性囊性胃炎可能是高分化腺癌

夏靖媛, 纪小龙

- 3094 非酒精性脂肪肝的研究历程与展望

叶俊钊, 钟碧慧

- 3104 直肠癌MRI研究进展

蔡嵘, 任刚

- 3109 关于低位直肠手术的几点思考

丁永斌, 王鹏

- 3115 中药对肠道黏膜免疫保护的影响及其意义

龙承星, 郭艳芳, 刘娅薇, 彭昕欣, 谭周进

### 基础研究

- 3123 金荞麦提取物主要活性成份在溃疡性结肠炎模型小鼠体内的组织分布

葛飞, 祁明明, 刘丽娜, 严磊, 康安, 朱时林, 季瑜, 田祖成, 代海峰, 葛乃建

### 临床研究

- 3133 *ENOSF1*基因多态性预测结直肠癌患者卡培他滨治疗安全性

王鑫, 谢甲贝, 吴刚, 李修岭, 韩双印

### 文献综述

- 3141 mTOR信号通路与肝星状细胞功能的关系

彭敏, 阳学风

3149 困难胆管插管的处理进展

吴东霞, 陈亚东, 刘鹏

## 临床实践

3155 自动曝光技术结合迭代法重建技术对肝脏CT辐射剂量的影响

沈仁福, 严忠浩, 王瑾

3161 四种常见肿瘤标记物联合检测在肝胆系统良恶性疾病中的临床价值

周常富, 纪金星

## 病例报告

3167 食管静脉曲张破裂出血患者合并类白血病反应1例

陈炳芳, 张银, 孙静, 沈婷, 王莉, 陈建平

## 附录

- 《世界华人消化杂志》投稿须知
- 2017年国内国际会议预告

## 志谢

- 志谢《世界华人消化杂志》编委

## 消 息

- 3103 《世界华人消化杂志》栏目设置  
3114 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标  
3122 《世界华人消化杂志》外文字符标准  
3132 《世界华人消化杂志》修回稿须知  
3140 《世界华人消化杂志》参考文献要求  
3148 《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事  
3160 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费  
3166 《世界华人消化杂志》正文要求

## 封面故事

《世界华人消化杂志》编委, 谭周进, 教授, 博士生导师, 410208, 湖南省长沙市含浦科教园区学士路300号, 湖南中医药大学微生物教研室. 主要从事中医药防治脾胃病的微生态学机理及制剂研究. 现任湖南省微生物学会常务理事, 湖南省重点学科“方剂学”学术带头人, 湖南省高层次卫生人才“225”工程学科带头人, 湖南省高校学科带头人. 主持科研项目20项, 获省部级科技成果奖4项、国家发明专利10项, 主编专著3部, 发表学术论文290多篇, 其中SCI 收录6篇, CSCD收录150余篇.

## 本期责任人

编务 李香; 送审编辑 闫晋利, 李瑞芳; 组版编辑 杜冉冉; 英文编辑 王天奇; 责任编辑 马亚娟; 形式规范审核编辑部主任 马亚娟; 最终清样审核总编辑 马连生

## 世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(旬刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2017-12-18

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

主编

程英升, 教授, 200233, 上海市, 上海交通大学附属第六人民医院放射科

党双锁, 教授, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科

江学良, 教授, 250031, 山东省济南市, 中国人民解放军济南军区总医院消化科

刘连新, 教授, 150001, 黑龙江省哈尔滨市, 哈尔滨医科大学第一临床医学院普外科

刘占举, 教授, 200072, 上海市, 同济大学附属第十人民医院消化内科

吕宾, 教授, 310006, 浙江省杭州市, 浙江中医药大学附属医院(浙江省中医院)消化科

马大烈, 教授, 200433, 上海市, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院病理科  
王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科

王小众, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科  
姚登福, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心  
张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

[http://www.wjgnet.com/1009-3079/  
editorialboard.htm](http://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm)

编辑部

马亚娟, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc  
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,  
CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: [wjcd@wjgnet.com](mailto:wjcd@wjgnet.com)

<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc  
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,  
CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)

<http://www.wjgnet.com>

制作

北京百世登生物医学科技有限公司  
100025, 北京市朝阳区东四环中路  
62号, 远洋国际中心D座903室

电话: 010-85381892

传真: 010-85381893

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被中国知网《中国期刊全文数据库》, 美国《化学文摘(Cheical Abstracts, CA)》, 荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》数据库收录.

《世界华人消化杂志》正式开通了在线办公系统(<https://www.baishideng.com>), 所有办公流程一律可以在线进行, 包括投稿、审稿、编辑、审读, 以及作者、读者和编者之间的信息反馈交流.

特别声明

本刊刊出的所有文章不代表本刊编辑部和本刊编委会的观点, 除非特别声明. 本刊如有印装质量问题, 请向本刊编辑部调换.

定价

每期90.67元 全年36期3264.00元

© 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

### EDITORIAL

- 3089 Well-differentiated adenocarcinoma may be misdiagnosed as gastritis cystica profunda

*Xia JY, Ji XL*

- 3094 Landmarks in research of nonalcoholic fatty liver disease

*Ye JZ, Zhong BH*

- 3104 Magnetic resonance imaging of rectal cancer

*Cai R, Ren G*

- 3109 Ponderings on low rectal surgery

*Ding YB, Wang P*

- 3115 Immunoprotective effect of traditional Chinese medicine on intestinal mucosa

*Long CX, Guo YF, Liu YW, Peng XX, Tan ZJ*

### BASIC RESEARCH

- 3123 Tissue distribution of main active components of *Fagopyrum cymosum* extracts in mice with ulcerative colitis

*Ge F, Qi MM, Liu LN, Yan J, Kang A, Zhu SL, Ji Y, Tian ZC, Dai HF, Ge NJ*

### CLINICAL RESEARCH

- 3133 Single nucleotide polymorphisms of *ENOSF1* are predictors of therapeutic safety of capecitabine in colorectal cancer

*Wang X, Xie JB, Wu G, Li XL, Han SY*

### REVIEW

- 3141 Relationship between mTOR signaling pathway and hepatic stellate cells function

*Peng M, Yang XF*

- 3149 Advances in management of difficult biliary access

*Wu DX, Chen YD, Liu P*

### **CLINICAL PRACTICE**

- 3155 Effect of automatic exposure technique combined with iterative reconstruction on radiation dose of liver  
computed tomography

*Shen RF, Yan ZH, Wang J*

- 3161 Clinical value of combined detection of four common tumor markers in benign and malignant hepatobiliary  
system diseases

*Zhou CF, Ji JX*

### **CASE REPORT**

- 3167 Esophagogastric variceal bleeding with leukemoid reaction: A case report

*Chen BF, Zhang Y, Sun J, Shen T, Wang L, Chen JP*

## Contents

*World Chinese Journal of Digestology*  
Volume 25 Number 35 December 18, 2017

### APPENDIX

- Instructions to authors
- Calendar of meetings and events in 2017

### ACKNOWLEDGMENT

- Acknowledgments to reviewers for the *World Chinese Journal of Digestology*

### COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Zhou-Jin Tan, Professor, Department of Microbiology, Hunan University of Chinese Medicine, 300 Xueshi Road, Hanpu Science and Education Park, Changsha 410208, Hunan Province, China

### Indexed/Abstracted by

Chinese Journal Full-text Database, Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, and Abstract Journals.

### RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Xiang Li* Review Editor: *Jin-Li Yan, Rui-Fang Li* Electronic Editor: *Ran-Ran Du*  
English Language Editor: *Tian-Qi Wang* Editor-in-Charge: *Ya-Juan Ma* Proof Editor: *Ya-Juan Ma*  
Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

### Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

**Founded** on January 15, 1993

**Renamed** on January 25, 1998

**Publication date** December 18, 2017

#### NAME OF JOURNAL

*World Chinese Journal of Digestology*

#### ISSN

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

#### EDITOR-IN-CHIEF

**Ying-Sheng Cheng, Professor**, Department of Radiology, Sixth People's Hospital of Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, China

**Shuang-Suo Dang, Professor**, Department of Infectious Diseases, the Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China

**Xue-Liang Jiang, Professor**, Department of Gastroenterology, General Hospital of Jinan Military Command of Chinese PLA, Jinan 250031, Shandong Province, China

**Lian-Xin Liu, Professor**, Department of General Surgery, the First Clinical Medical College of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China

**Zhan-Ju Liu, Professor**, Department of Gastroenterology, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China

**Bin Lv, Professor**, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China

**Da-Lie Ma, Professor**, Department of Pathology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University of Chinese PLA, Shanghai 200433, China

**Jun-Ping Wang, Professor**, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Shanxi, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

**Xiao-Zhong Wang, Professor**, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China

**Deng-Fu Yao, Professor**, Clinical Research Center, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China

**Zong-Ming Zhang, Professor**, Department of General Surgery, Beijing Electric Power Hospital, Capital Medical University, Beijing 100073, China

#### EDITORIAL BOARD MEMBERS

All editorial board members resources online at <http://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

#### EDITORIAL OFFICE

Ya-Juan Ma, Director

*World Chinese Journal of Digestology*

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: [wjcd@wjgnet.com](mailto:wjcd@wjgnet.com)

<http://www.wjgnet.com>

#### PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)

<http://www.wjgnet.com>

#### PRODUCTION CENTER

Beijing Baishideng BioMed Scientific Co., Limited Room 903, Building D,

Ocean International Center,

No. 62 Dongsihuan Zhonglu,

Chaoyang District, Beijing 100025, China

Telephone: +86-10-85381892

Fax: +86-10-85381893

#### PRINT SUBSCRIPTION

RMB 90.67 Yuan for each issue

RMB 3264 Yuan for one year

#### COPYRIGHT

© 2017 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

#### SPECIAL STATEMENT

All articles published in journals owned by the Baishideng Publishing Group (BPG) represent the views and opinions of their authors, but not the views, opinions or policies of the BPG, except where otherwise explicitly indicated.

#### INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Full instructions are available online at <http://www.wjgnet.com/1009-3079/Nav/36>. If you do not have web access, please contact the editorial office.

# 金荞麦提取物主要活性成份在溃疡性结肠炎模型小鼠体内的组织分布

葛飞, 祁明明, 刘丽娜, 严晶, 康安, 朱时林, 季瑜, 田祖成, 代海峰, 葛乃建

葛飞, 朱时林, 季瑜, 田祖成, 代海峰, 海安县中医院消化科 江苏省南通市 226600

祁明明, 南京中医药大学基础医学院 江苏省南京市 210023

刘丽娜, 严晶, 南京中医药大学第一临床医学院 江苏省南京市 210023

康安, 南京中医药大学药学院 江苏省南京市 210023

葛乃建, 第二军医大学东方肝胆外科医院微创介入中心 上海市 200438

葛飞, 副主任医师, 主要从事中西医结合消化方向的研究.

基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金资助项目, Nos. 81503536, 81603578; 江苏省自然科学基金青年科学基金资助项目, No. BK20151008; 江苏省中医药局科技项目, No. YB2017066; 江苏省高校自然科学研究面上资助项目, No. 15KJB360008.

作者贡献分布: 葛飞负责课题设计实施与论文撰写; 祁明明与刘丽娜负责实验研究与指标观察; 严晶负责实验过程与论文修改; 康安负责药理病理分析与图谱绘制; 朱时林、季瑜、田祖成、代海峰及葛乃建负责文献整理与数据分析.

通讯作者: 严晶, 助理研究员, 210023, 江苏省南京市栖霞区仙林大道138号, 南京中医药大学第一临床医学院. [yanjing@njucm.edu.cn](mailto:yanjing@njucm.edu.cn)

收稿日期: 2017-10-06

修回日期: 2017-11-14

接受日期: 2017-11-18

在线出版日期: 2017-12-18

Department of Gastroenterology, Hai'an County Hospital of Traditional Chinese Medicine, Nantong 226600, Jiangsu Province, China

Ming-Ming Qi, College of Basic Medical Sciences, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, Jiangsu Province, China

Li-Na Liu, Jing Yan, First College of Clinical Medicine, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, Jiangsu Province, China

An Kang, College of Pharmacy, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, Jiangsu Province, China

Nai-Jian Ge, Mini-invasive Intervention Center, Eastern Hepatobiliary Surgery Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200438, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81503536 and No. 81603578; Natural Science Foundation of Jiangsu Province, No. BK20151008; Jiangsu Provincial Bureau of Traditional Chinese Medicine, No. YB2017066; and Natural Science Foundation for Universities in Jiangsu Province, No. 15KJB360008.

Correspondence to: Jing Yan, Assistant Researcher, First College of Clinical Medicine, Nanjing University of Chinese Medicine, 138 Xianlin Avenue, Qixia District, Nanjing 210023, Jiangsu Province, China. [yanjing@njucm.edu.cn](mailto:yanjing@njucm.edu.cn)

Received: 2017-10-06

Revised: 2017-11-14

Accepted: 2017-11-18

Published online: 2017-12-18

## Tissue distribution of main active components of *Fagopyrum cymosum* extracts in mice with ulcerative colitis

Fei Ge, Ming-Ming Qi, Li-Na Liu, Jing Yan, An Kang, Shi-Lin Zhu, Yu Ji, Zu-Cheng Tian, Hai-Feng Dai, Nai-Jian Ge

Fei Ge, Shi-Lin Zhu, Yu Ji, Zu-Cheng Tian, Hai-Feng Dai,

## Abstract

To investigate the tissue distribution of the main active components of *Fagopyrum cymosum* (FAG) extracts in dextran sulfate sodium (DSS) induced colitis mice.

## METHODS

LC-MS/MS analytical method was developed to simu-

Itaneously determine catechin, epicatechin, procyanidin B1, and procyanidin B2, four main components of FAG extracts, in different mouse biological samples. The method was then validated by specificity, linearity, lower limit of quantification (LLOQ), precision, accuracy, matrix effect, recovery, and stability tests. Ulcerative colitis was then induced in mice by administering 3% DSS in drinking water for 7 d. The plasma, liver, jejunum, and colon samples from normal mice or ulcerative colitis mice were collected to analyze the distribution of the main active components of FAG extracts in mice after oral administration of FAG extracts (2.24 g/kg).

## RESULTS

The initial method validation indicated that the LC-MS/MS method could be used for determining the concentrations of catechin, epicatechin, procyanidins B<sub>1</sub>, and procyanidins B<sub>2</sub> in mouse biological samples. The plasma exposures of catechin, epicatechin, procyanidins B<sub>1</sub>, and procyanidins B<sub>2</sub> were increased in the DSS induced colitis mice compared with normal mice, but there was no significant difference ( $P > 0.05$ ). However, in the tissue distribution study, we found that the concentrations of the main components of FAG in different tissue samples were significantly increased when compared with the normal mice. Taking epicatechin as an example, the concentration of epicatechin in the colitis tissue was significantly increased from  $4.44 \mu\text{g/g} \pm 0.32 \mu\text{g/g}$  to  $5.77 \mu\text{g/g} \pm 0.59 \mu\text{g/g}$  ( $P = 0.0014$ ).

## CONCLUSION

Increased systemic exposures of main active components of FAG in ulcerative colitis may be beneficial for the therapeutic effects of FAG on ulcerative colitis.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Fagopyrum cymosum; Dextran sulfate sodium; Ulcerative colitis; Pharmacokinetics

Ge F, Qi MM, Liu LN, Yan J, Kang A, Zhu SL, Ji Y, Tian ZC, Dai HF, Ge NJ. Tissue distribution of main active components of *Fagopyrum cymosum* extracts in mice with ulcerative colitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(35): 3123-3132 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i35/3123.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i35.3123>

## 摘要

### 目的

研究金荞麦(*fagopyrumcymosum*, FAG)主要提取物中活性成分在硫酸葡聚糖(dextran sulfate sodium, DSS)诱导的溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)小

鼠模型体内组织分布特征。

## 方法

建立同时测定小鼠组织样品中FAG提取物中的4种活性成分,即儿茶素、表儿茶素、原花青素B<sub>1</sub>及原花青素B<sub>2</sub>的LC-MS/MS分析方法,考察该方法的专属性、线性、最低定量限、准确度和精密度、基质效应、回收率和稳定性。采用饮用3% DSS水7 d的方法建立UC小鼠模型,应用2.28 g/kg的FAG提取物给予正常及UC小鼠,于不同时间点取正常及UC小鼠的血浆、结肠、空肠、肝脏,用于后续的分析检测。

## 结果

方法学考察结果表明,该方法符合生物样品分析的要求,可用于测定生物样品中儿茶素、表儿茶素、原花青素B<sub>1</sub>和原花青素B<sub>2</sub>的浓度。FAG活性成份儿茶素、原花青素B<sub>1</sub>和原花青素B<sub>2</sub>在UC小鼠中的血浆暴露程度均有所增加,但不具显著性差异( $P > 0.05$ )。组织分布结果表明其主要活性成分在UC小鼠的空肠、结肠组织及肝脏组织中的浓度比正常组要高。如表儿茶素在UC小鼠给药4 h后的结肠组织中( $5.77 \mu\text{g/g} \pm 0.59 \mu\text{g/g}$ )浓度显著大于正常小鼠( $4.44 \mu\text{g/g} \pm 0.32 \mu\text{g/g}$ )的结肠组织分布( $P = 0.0014$ )。

## 结论

在UC病理状态下, FAG活性成分在肠道的高浓度分布,可以有效地保证其效应的发挥。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 金荞麦; 硫酸葡聚糖; 溃疡性结肠炎; 药代动力学

核心提要: 金荞麦具有抗炎、调节免疫的功效, 药代动力学研究表明其活性成份在溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)小鼠的系统暴露度增加, 在血液及结肠、肝脏等组织中呈高浓度分布, 进而发挥其抗炎功效, 该研究为传统中药治疗UC提供药理基础。

葛飞, 祁明明, 刘丽娜, 严晶, 康安, 朱时林, 季瑜, 田祖成, 代海峰, 葛乃建. 金荞麦提取物主要活性成份在溃疡性结肠炎模型小鼠体内的组织分布. *世界华人消化杂志* 2017; 25(35): 3123-3132 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i35/3123.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i35.3123>

## 0 引言

金荞麦(*fagopyrumcymosum*, FAG)为江苏南通地道药材, 系蓼科植物, 传统药用其根茎, 研究<sup>[1-3]</sup>表明其具有清热解毒、排脓化痰、健脾止泻、祛风活血、抗肿瘤等功效。临床上FAG主要适用于肺科疾病<sup>[4-6]</sup>, 亦可用

表 1 儿茶素、表儿茶素、原花青素B<sub>1</sub>、原花青素B<sub>2</sub>和内标的MRM检测参数

待测化合物	分子量	子离子/母离子	碰撞能量(V)	S-Lens
儿茶素	290.0	289.0 245.0	14	137.1
表儿茶素	290.1	289.1 245.1	12	106.5
原花青素B <sub>1</sub>	578.1	577.1 289.1	24	108.6
原花青素B <sub>2</sub>	578.1	577.1 425.1	16	145.7
茛菪亭(内标)	192.2	191.2 176.0	22	127.5

于肠道疾病<sup>[7,8]</sup>及肿毒疮痈等感染性疾病, 以及肿瘤性疾病<sup>[9]</sup>等。现代研究表明, FAG在临床上具有较好的抗炎、抗过敏<sup>[10]</sup>、抗风湿、抗肿瘤等功效<sup>[11]</sup>。FAG提取物中除了黄酮类成分<sup>[12]</sup>, 还有含原矢车菊素、表儿茶素等即多酚类成份<sup>[13]</sup>。实验研究<sup>[14-16]</sup>表明, FAG中的多种成份活性与其抗炎抗氧化活性密切相关。课题组前期研究发现FAG可明显改善肠易激综合征及溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)引起的肠道黏膜损伤<sup>[8,17]</sup>。但FAG中活性成分在胃肠道疾病模型动物中的组织分布情况未见研究。本研究拟采用LC-MS/MS技术对其主要活性成分在硫酸葡聚糖(dextran sulfate sodium, DSS)诱导的UC小鼠主要脏器中的分布情况开展研究。

## 1 材料和方法

### 1.1 材料

1.1.1 仪器: 微量高速冷冻离心机(Thermo Scientific, 美国); Sartorius Bp211D电子天平(Sartorius, 德国); 高效液相色谱仪(安捷伦, 美国); 旋转蒸发器(金正教学仪器有限公司, 南京); Vortex-Genie 2涡旋振荡器(Scientific Industries公司, 美国); HH-S数显恒温水浴锅(金坛市医疗仪器厂); Thermo快速液相色谱系统(Thermo公司, 美国); TSQ三重四极杆质谱仪(赛默飞世尔科技, 上海); FA1104电子天平; 微量高速冷冻离心机(Thermo Scientific公司, 美国); MillH-Q超纯水机(Millipore公司, 美国); SpeedVac离心浓缩仪(Thermo Scientific公司, 美国)。

1.1.2 药材及试剂: FAG购自南京市交通医院(批号: 20140502-1), 南京中医药大学博士刘圣金鉴定其为正品; 儿茶素、原儿茶酸、表儿茶素标准品(中国生物药品检定研究院); 原花青素B<sub>1</sub>和原花青素B<sub>2</sub>标准品(上海诗丹德生物技术有限公司); 95%乙醇(南京化学试剂有限公司); 甲醇(色谱纯, Merck公司)。

1.1.3 实验动物: 购买SPF级C57BL/6 ♂小鼠(南通大学实验动物中心), 8 wk。

1.1.4 FAG的制备及混合标准溶液的配制: 取100 g FAG饮片加入约8倍体积的50%乙醇, 萃取2次, 每次回流持

续1 h。在60 ℃下将收集的滤液浓缩减压, 经过干燥后提取物重约9.48 g。

### 1.2 方法

1.2.1 LC-MS/MS条件: (1)色谱条件: 色谱柱: BDS Hypersil C<sub>18</sub>(50 mm×2.1 mm, 2.4 μm); 流动相: 乙腈: 1 mmol/L的甲酸铵水溶液(A:B)流动相, 流速为0.30 mL/min; 梯度洗脱, 洗脱程序为: 0-0.5 min, 5%(A)、0.6-3.5 min, 5%-30%(A)、3.5-4.5 min, 30%(A)、4.5-4.8 min, 30%-4%(A)、4.8-6.0 min, 5%(A); 柱温: 40 ℃, 进样量2 μL; (2)质谱条件: 离子源: ESI源; 检测方式: 负离子检测; 电子能量: 70 eV; ESI源温度: 250 ℃; 质谱质谱接口温度: 320 ℃; 碰撞气氢气压力: 1.5 mTorr。内标检测参数及各待测成分如表1。

1.2.2 对照品溶液与质控样品的制备: 对照品储备液的制备: 精确称取对照品及儿茶素、原花青素B<sub>1</sub>、原花青素B<sub>2</sub>、表儿茶素适量, 经50%甲醇溶解后在容量瓶中定容, 配制成浓度分别为730.6、792.8、775.8、1580.4 μg/mL的储备液, 置于4 ℃避光保存。制备内标储备液: 用甲醇溶解一定量的东茛菪素标准品配制成内标母液, 浓度为1.0 mg/mL, 避光保存于4 ℃环境下。使用前需稀释成内标溶液1000 ng/mL。

1.2.3 血浆及组织样品的处理: 在1.5 mL的EP管中置入50 μL血浆样品, 加入内标溶液10 μL(1.0 μg/mL), 经过30 s涡旋, 将甲醇(蛋白沉淀试剂)200 μL加入后予以涡旋5 min, 离心10 min(以12000 r/min), 上清取出后, 予以离心浓缩并挥干(45 ℃下), 加入100 μL流动相复溶后进样, 再予以14000 r/min速率离心10 min, 同时取上清2 μL进样。实验取组织0.2 g加入0.8 mL NS, 予以匀浆并加入1.0 μg/mL的内标溶液50 μL, 予以30 s涡旋, 然后加入3 mL沉淀蛋白物-甲醇, 进行5 min涡旋后再离心5 min(以6000 r/min速率), 将上清液取出, 予以离心浓缩并挥干(45 ℃下), 然后加入200 μL流动相复溶, 进样, 再以14000 r/min速率离心10 min, 取上清2 μL进样。

1.2.4 方法学考察: (1)专属性: 分别取小鼠空白血浆、

表 2 儿茶素、表儿茶素、原花青素B<sub>1</sub>、原花青素B<sub>2</sub>在小鼠血浆中的精密度与准确度

成分	标示浓度(ng/mL)	批间(n = 18)			批内(n = 6)		
		测得浓度(ng/mL)	准确度(%)	精密度(%)	测得浓度(ng/mL)	准确度(%)	精密度(%)
儿茶素	49.50	101.16 ± 2.82	102.18	2.78	98.52 ± 4.18	99.52	4.23
	892.00	378.78 ± 21.38	95.60	2.82	775.28 ± 29.74	97.81	3.84
	4.56	4.46 ± 0.38	97.81	8.38	4.64 ± 0.38	101.75	7.98
表儿茶素	45.70	47.24 ± 2.78	103.37	2.94	46.99 ± 1.05	102.88	2.24
	729.60	741.32 ± 15.40	101.61	2.08	730.40 ± 29.05	100.15	3.99
	4.85	4.70 ± 0.10	97.11	2.18	4.78 ± 0.20	98.76	4.07
原花青素B <sub>1</sub>	48.50	49.35 ± 1.13	101.75	2.29	48.82 ± 1.08	100.66	2.22
	776.0	750.15 ± 23.05	96.67	3.08	761.24 ± 22.32	98.10	2.93
	9.86	10.31 ± 0.21	104.56	2.01	10.17 ± 0.28	103.14	2.73
原花青素B <sub>2</sub>	197.50	200.89 ± 11.63	101.72	5.79	201.98 ± 8.48	102.27	4.20
	1580.00	1589.91 ± 54.67	100.63	3.44	1575.59 ± 44.44	99.72	2.82
	5.00	4.92 ± 0.38	98.40	7.69	5.08 ± 0.34	101.60	6.65

表 3 儿茶素、表儿茶素、原花青素B<sub>1</sub>、原花青素B<sub>2</sub>在小鼠血浆中的稳定性考察 (n = 6)

成分	质控浓度(ng/mL)	-20 °C 15 d		反复冻融3次		4 °C 自动进样器24 h	
		测定浓度(ng/mL)	准确度(%)	测定浓度(ng/mL)	准确度(%)	测定浓度(ng/mL)	准确度(%)
儿茶素	49.50	50.47 ± 1.19	101.96	48.15 ± 0.30	104.88	51.62 ± 2.45	104.28
	792.00	784.34 ± 38.60	99.16	817.59 ± 15.94	103.23	775.12 ± 7.84	97.87
	4.56	4.62 ± 0.37	101.32	4.63 ± 0.22	104.68	4.11 ± 0.28	90.18
表儿茶素	45.70	48.56 ± 1.15	106.26	47.45 ± 0.44	105.36	48.67 ± 1.01	106.50
	729.60	713.64 ± 5.58	97.81	820.30 ± 21.78	95.17	708.74 ± 5.24	97.13
	4.85	4.60 ± 0.18	95.04	4.63 ± 0.40	95.57	4.82 ± 0.39	99.70
原花青素B <sub>1</sub>	48.50	47.59 ± 0.95	98.12	47.45 ± 3.96	97.84	46.38 ± 0.50	95.63
	776.0	797.50 ± 7.51	102.77	820.30 ± 41.38	105.71	812.70 ± 17.65	104.73
	9.86	9.58 ± 0.28	97.12	10.22 ± 0.91	103.67	10.13 ± 0.30	102.73
原花青素B <sub>2</sub>	197.50	186.36 ± 2.88	94.36	212.08 ± 12.38	107.36	214.47 ± 3.44	108.59
	1580.0	1572.6 ± 33.4	99.53	1646.0 ± 52.4	104.18	1604.1 ± 64.0	101.52
	5.00	5.08 ± 0.30	101.60	4.78 ± 0.06	105.61	2.56 ± 0.15	102.42

加入混合对照品后的血浆样品以及灌胃给予2.28 g/kg FAG提取物2 h后的小鼠血浆样品, 按1.2.3项下血浆样品处理方法对上述3种血浆样品进行样品处理后, LC-MS/MS进样分析, 考察本方法的专属性; (2)标准曲线与定量限: 小鼠空白血浆加入不同浓度的混合标准溶液, 按血浆样品处理方法对上述样品进行处理, LC-MS/MS分析. 以各成分浓度为横坐标, 血浆中检测的各活性成份与内标的峰面积之比为纵坐标, 进行线性回归分析, 回归方程采用1/X加权. 以信噪比(S/N)>10的最低浓度作为各待测化合物的定量限; (3)准确度与精密度: 取空白血浆样品, 加入不同浓度的混合标准溶液, 配置成高、中、低三个浓度的质控样品(n = 6, 各成分浓度如表2所示), 按血浆样品处理方法对上述样品进行处理,

LC-MS/MS分析. 经标准曲线计算质控样品的浓度, 分别用相对误差和相对标准偏差考察批内、批间准确度和精密度; (4)提取回收率和基质效应: 取含不同浓度的质控样品, 经血浆样品处理后, LC-MS/MS检测. 计算得样品中待测药物峰面积与对应质量浓度对照品溶液中待测药物峰面积的比值考察提取溶剂对低、中、高三种质控浓度的提取回收率, 平行6份. 另取50 μL小鼠空白血浆按样品处理项下方法处理样品, 样品挥发干后用流动相分别配制的不同浓度的对照品复溶, 应用LC-MS/MS进行检测峰面积A1. 取流动相配制的高、中、低浓度的对照品, 予以进样分析后得峰面积A2. 基质效应为两次峰面积之比(A2/A1 × 100%); (5)稳定性试验: 取质控样品, 考察以下3种条件: 即-20 °C下放置15 d, 进

表 4 正常小鼠及DSS诱导的溃疡性结肠炎小鼠灌胃金荞麦提取物(2.28 g/kg)后主要活性成分在肝、空肠、结肠组织中的分布 (mean  $\pm$  SD,  $n = 6$ )

化合物	时间(h)	肝(ng/g)		空肠( $\mu$ g/g)		结肠( $\mu$ g/g)	
		正常	模型	正常	模型	正常	模型
儿茶素	1	24.57 $\pm$ 8.24	28.54 $\pm$ 5.28	1.23 $\pm$ 0.43	1.39 $\pm$ 0.13	0.49 $\pm$ 0.25	0.55 $\pm$ 0.17
	2	15.32 $\pm$ 3.24	21.46 $\pm$ 3.97	1.21 $\pm$ 0.58	1.45 $\pm$ 0.46	0.98 $\pm$ 0.32	1.25 $\pm$ 0.42
	4	8.87 $\pm$ 2.14	11.59 $\pm$ 2.42	0.42 $\pm$ 0.24	0.47 $\pm$ 0.13	0.87 $\pm$ 0.28	1.51 $\pm$ 0.34 <sup>b</sup>
	0.5	458.62 $\pm$ 48.35	435.29 $\pm$ 41.45	3.85 $\pm$ 1.04	4.28 $\pm$ 0.58	2.05 $\pm$ 1.04	2.28 $\pm$ 0.26
表儿茶素	1	563.52 $\pm$ 68.43	621.67 $\pm$ 48.28	6.47 $\pm$ 0.99	9.09 $\pm$ 1.48 <sup>a</sup>	3.47 $\pm$ 0.99	4.69 $\pm$ 1.48 <sup>a</sup>
	2	1043.8 $\pm$ 258.5	1723.54 $\pm$ 325.17 <sup>a</sup>	3.56 $\pm$ 1.08	5.95 $\pm$ 0.88 <sup>b</sup>	4.75 $\pm$ 0.62	5.53 $\pm$ 0.68 <sup>a</sup>
	4	885.47 $\pm$ 652.47	1040.35 $\pm$ 421.17	1.47 $\pm$ 0.32	2.07 $\pm$ 0.64	4.44 $\pm$ 0.32	5.77 $\pm$ 0.59 <sup>b</sup>
	0.5	78.42 $\pm$ 18.26	83.48 $\pm$ 9.32	0.78 $\pm$ 0.18	0.67 $\pm$ 0.11	0.55 $\pm$ 0.21	0.74 $\pm$ 0.21
原花青素B <sub>1</sub>	1	154.57 $\pm$ 42.75	221.58 $\pm$ 43.24 <sup>a</sup>	0.99 $\pm$ 0.41	1.04 $\pm$ 0.43	1.17 $\pm$ 0.26	1.24 $\pm$ 0.35
	2	167.39 $\pm$ 38.47	261.34 $\pm$ 54.29	1.82 $\pm$ 0.27	2.67 $\pm$ 0.56 <sup>a</sup>	1.98 $\pm$ 0.51	2.17 $\pm$ 0.44
	4	102.63 $\pm$ 35.78	121.54 $\pm$ 28.57	0.78 $\pm$ 0.18	1.41 $\pm$ 0.21 <sup>a</sup>	2.47 $\pm$ 0.78	3.25 $\pm$ 0.49 <sup>a</sup>
	0.5	304.58 $\pm$ 32.86	398.21 $\pm$ 48.79	4.62 $\pm$ 1.28	5.27 $\pm$ 0.87	2.54 $\pm$ 0.58	2.87 $\pm$ 0.77
原花青素B <sub>2</sub>	1	334.87 $\pm$ 77.64	562.47 $\pm$ 67.85 <sup>b</sup>	6.23 $\pm$ 1.14	7.29 $\pm$ 0.68	3.67 $\pm$ 0.58	4.82 $\pm$ 0.74
	2	287.49 $\pm$ 87.53	321.52 $\pm$ 58.94	4.22 $\pm$ 0.87	5.67 $\pm$ 0.97 <sup>a</sup>	5.21 $\pm$ 1.07	7.28 $\pm$ 0.99 <sup>a</sup>
	4	101.48 $\pm$ 28.47	151.42 $\pm$ 38.91	2.66 $\pm$ 0.59	3.21 $\pm$ 0.73	3.24 $\pm$ 0.69	5.29 $\pm$ 0.61 <sup>b</sup>
	0.5	21.52 $\pm$ 8.92	24.32 $\pm$ 6.58	0.57 $\pm$ 0.14	0.71 $\pm$ 0.16	0.22 $\pm$ 0.04	0.31 $\pm$ 0.11

<sup>a</sup> $P < 0.05$ , <sup>b</sup> $P < 0.01$  vs 正常组. DSS: 硫酸葡聚糖.

行3次反复冻融, 在4 °C的自动进样器内放置24 h, 同一浓度采用6个重复, 进行稳定性考察.

**1.2.5 FAG中主要活性成分在DSS诱导的UC小鼠中的组织分布研究:** 24只♂ C57BL/6小鼠, 每只体质量18-22 g, 随机将其分为模型组和正常组. DSS诱导的UC模型建立: 给予正常饮用水前, 小鼠先自由饮用3%的DSS溶液7 d, 于9 d后进行实验. 将FAG提取物用0.5% CMC-Na配成混悬液(2.28 g/kg), 将模型组、正常组小鼠分别灌胃给予FAG提取物, 从小鼠眼底静脉丛取血, 时间为给药后0.5、1、2、4 h, 用肝素化EP管存放所取血液, 以3000 r/min转速离心10 min, 然后吸取血浆80  $\mu$ L到EP中, 在-20 °C下密封保存, 待测. 同时分别取结肠、空肠、肝脏组织, 用PBS漂洗后吸干水分, 在-20 °C下保存以备分析.

**统计学处理** 计量数据采用mean  $\pm$  SD表示. 所有数据均采用GraphPad Prism5软件进行分析. 组间比较采用student's *t*检验. 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

## 2 结果

### 2.1 LC-MS/MS方法学考察

**2.1.1 专属性实验:** 在上述色谱条件下, 绘制形成各成分的色谱图(图1), 血浆中内源性物质以及杂峰之间不受各待测成分和内标的干扰, 均能实现较好分离. 以上待测成分及其内标的保留时间为: 原花青素B<sub>1</sub>  $t_R = 2.19$  min,

原花青素B<sub>2</sub>  $t_R = 3.19$  min, 表儿茶素 $t_R = 3.26$  min, 儿茶素 $t_R = 2.88$  min, 内标 $t_R = 2.81$  min. 实验结果表明各成分保留时间与各对照品出峰时间基本一致, 提示本方法具有较好的专属性.

**2.1.2 标准曲线与定量限:** 原花青素B<sub>1</sub>的线性范围为2.42-970.00 ng/mL, 回归方程:  $y = 0.0013x + 0.0018$ , 定量下限为2.42 ng/mL,  $R^2 = 0.996$ ; 原花青素B<sub>2</sub>的线性范围为4.93-1975.00 ng/mL, 回归方程:  $y = 0.0138x + 0.0034$ , 定量下限为4.93 ng/mL,  $R^2 = 0.998$ ; 表儿茶素的线性范围为2.28-912.00 ng/mL, 回归方程:  $y = 0.0018x + 0.0029$ , 定量下限为2.28 ng/mL,  $R^2 = 0.997$ ; 儿茶素的线性范围为2.50-990.00 ng/mL, 回归方程:  $y = 0.0016x + 0.0015$ , 定量下限为2.50 ng/mL,  $R^2 = 0.998$ . 结合预实验结果可知, 本方法的线性范围符合生物样品测定的要求.

**2.1.3 准确度与精密度:** 如表2所示, 质控样品中不同浓度儿茶素的批内和批间准确度分别为97.81%-101.60%、95.60%-102.18%; 批内和批间精密密度为2.82%-7.69%、3.84%-6.65%. 与此类似, 表儿茶素、原花青素等成份批间和批内精密度、准确度亦符合生物分析方法要求.

**2.1.4 提取回收率和基质效应实验:** 如表3所示, 原花青素B<sub>1</sub>的提取回收率为57.38%-61.16%; 原花青素B<sub>2</sub>的提取回收率为67.24%-70.67%; 表儿茶素的提取回收率为78.86%-81.69%; 儿茶素的提取回收率为61.25%-65.87%.

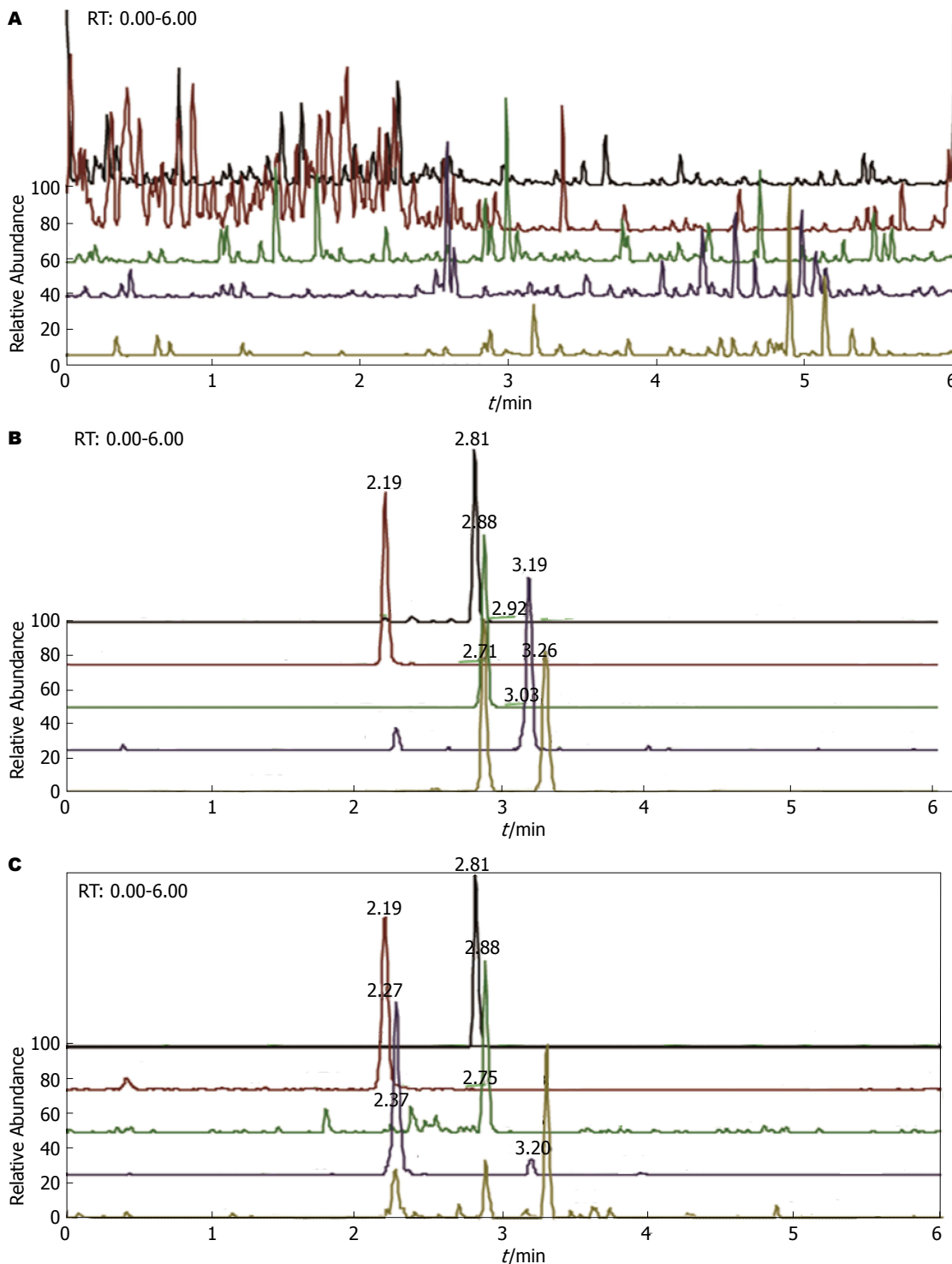


图 1 原花青素B<sub>1</sub>、原花青素B<sub>2</sub>、表儿茶素、儿茶素及内标的MRM色谱图. A: 小鼠空白血浆色谱图; B: 小鼠空白血浆中加入内标及标准溶液色谱图; C: 小鼠灌胃给予2.28 g/kg剂量的FAG 2 h采集血浆的色谱图. FAG: 金荞麦.

各浓度间提取回收率较为稳定, 符合相关实验分析要求. 此外基质效应结果亦符合生物样品分析的相关要求: 原花青素B<sub>1</sub>为92.48%-99.14%; 原花青素B<sub>2</sub>为98.68%-103.48%; 表儿茶素为95.68%-103.63%; 儿茶素为94.48%-107.14%. 提示本研究所采用的生物样品处理方法较为合理.

**2.1.5 稳定性考察:** 本实验的目的是通过质控样品的稳定性考察, 得出合适的生物样品储存时限、血浆样品处理至分析结束间的时限等. 在本实验中, 我们发现经不同稳定性考察后的质控样品, 经血浆样品处理, LC-MS/MS分析, 各成分在冻存15 d后的准确度仍为94.36%-106.26%, 反复冻融3次后的准确度

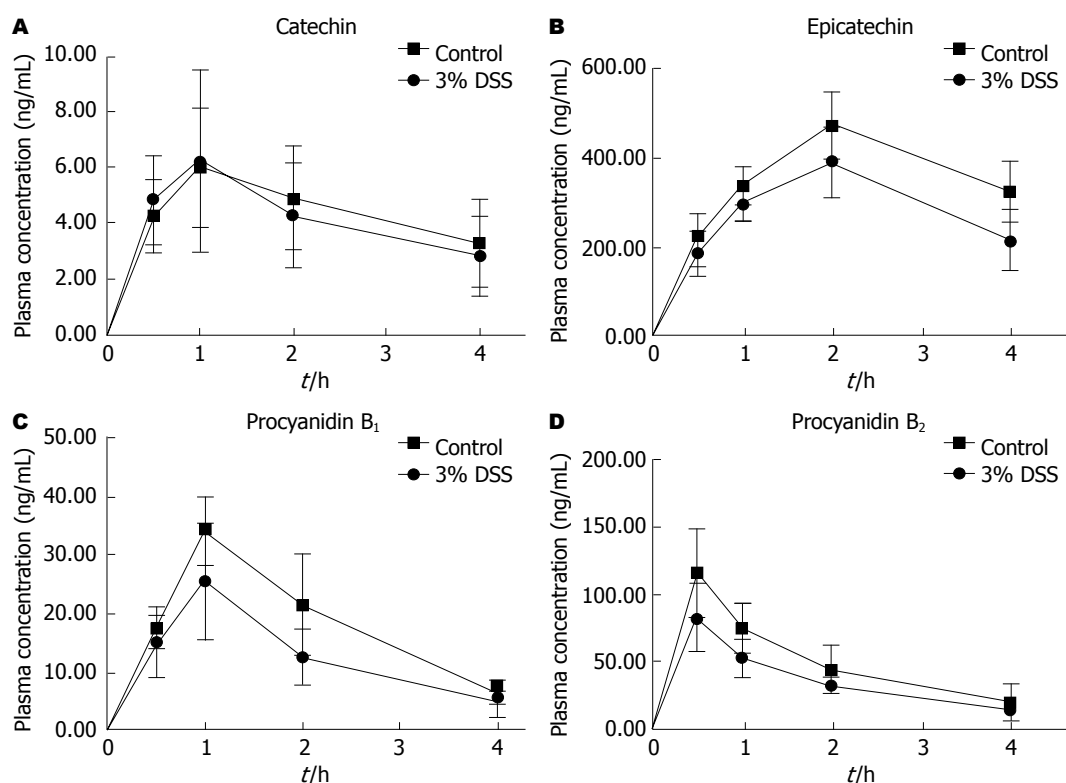


图 2 正常及DSS诱导的溃疡性结肠炎小鼠灌胃给予FAG(2.28 g/kg)后血浆中儿茶素、表儿茶素、原花青素B<sub>1</sub>及原花青素B<sub>2</sub>的血药浓度-时间曲线(mean  $\pm$  SD,  $n = 6$ )。A: 儿茶素; B: 表儿茶素; C: 原花青素B<sub>1</sub>; D: 原花青素B<sub>2</sub>。FAG: 金荞麦; DSS: 硫酸葡聚糖。

为95.57%-107.36%, 4 °C自动进样器24 h的准确度为90.18%-108.59%。上述结果均在85%-115%允许波动范围内, 提示上述样品的稳定性良好。

## 2.2 组织分布实验结果

**2.2.1 血药浓度时间曲线:** 灌胃给正常小鼠与DSS诱导的UC小鼠FAG提取物(以2.28 g/kg浓度单剂量), 检测到FAG各有效成份经计算得到的血药浓度-时间曲线分别见图2A-D所示。儿茶素为在正常小鼠及模型小鼠血浆中的暴露水平较低(最高浓度仅6.19 ng/mL  $\pm$  3.25 ng/mL), 且各时间点下正常组及模型组小鼠体内暴露水平未见明显差异( $P > 0.05$ )。从表儿茶素的血药浓度-时间曲线上看, 正常组及模型组小鼠体内最高浓度点出现在2 h, 体内浓度分别为387.69 ng/mL  $\pm$  78.62 ng/mL和472.49.69 ng/mL  $\pm$  75.64 ng/mL, 但2 h及4 h的血浆暴露水平在两组间均未见显著性差异。原花青素B<sub>1</sub>和原花青素B<sub>2</sub>的情况类似, 尽管UC小鼠体内暴露水平有所增加, 但未见显著性差异。由于血浆中的暴露水平的改变可能来源于胃肠道吸收及药物在肝脏中代谢情况的变化, 后续应关注药物在上述部位的分布情况。

**2.2.2 组织分布:** 单剂量灌胃将FAG提取物(剂量为2.28 g/kg)给予正常小鼠与DSS诱导的UC小鼠, 儿茶素等活性成份在空、结肠和肝脏组织中的浓度如表

4所示。通过比较儿茶素在正常小鼠及UC小鼠肝脏、空肠中的分布情况可知, 儿茶素的分布未见明显差异, 而在结肠组织中, 4 h时, 模型组的结肠分布较正常组更高( $1.51 \pm 0.34$  vs  $0.87 \pm 0.28$ ), 且有显著性差异( $P = 0.0045$ )。表儿茶素在肝、空肠、结肠中的浓度均较高, 在结肠组织中, 模型组小鼠在1、2 h时较正常组显著增加( $P = 0.0245$ 、 $0.0413$ ), 模型组小鼠在4 h时极显著的高于正常组( $P = 0.0014$ )与此类似的是, 模型组小鼠肝、空肠、结肠组织中原花青素B<sub>1</sub>和原花青素B<sub>2</sub>中的浓度较正常组显著提高。提示在UC病理状态下, FAG主要活性成分在肝、肠组织的高浓度分布, 可能更有利与其药效的发挥。

## 3 讨论

FAG传统用于肺部感染性疾病的治疗, 其活性成份具有抗炎、抗风湿、抗肿瘤的功効, 文献研究及课题组实验表明其对肠道炎症性疾病亦有效<sup>[18-22]</sup>, 但其机制尚不十分明确, 目前研究较多的是其活性成份对炎症免疫的抑制作用。闫继平等研究<sup>[23-25]</sup>表明, FAG中含有儿茶素、表儿茶素、槲皮素等有效成份, 而这些成份具有较好的抗炎抗应激功効<sup>[24,26]</sup>, 牛晓玲等<sup>[27]</sup>研究表明, FAG片可抑制脾虚湿热证腹泻型肠易激综合征大

鼠免疫炎症反应, 冯丕敏等<sup>[28]</sup>研究表明FAG粉灌肠对UC有显著疗效, 其机制与其抑制炎症因子水平以及肠道敏感性相关。

研究<sup>[29]</sup>表明, 在UC小鼠中, 可见明显的肠黏膜损伤、肠道通透性增加, 此外UC小鼠出现可出现肠道菌群紊乱<sup>[30]</sup>。研究<sup>[31,32]</sup>证实UC炎症状态可增加葡萄糖醛酸转移酶活性, 同时肠道葡萄糖醛酸苷酶等水解酶活性显著增加。这些对于相关底物药的生物利用度可能有一定影响。研究<sup>[33]</sup>报导, FAG中的儿茶素、表儿茶素等成份有效抑制LPS诱导的UC小鼠体内炎症反应。其中原花色素缩合性单宁类物质的水溶性较好, 大部分单宁类物质可以在葡萄糖醛酸转移酶作用下进行二相代谢, 仅少量多酚类成分可以通过胞旁转运途径吸收入血<sup>[34]</sup>, 同时单宁类物质可被肠道菌群水解, 提高其生物利用度。

本实验采用DSS诱导UC模型, 建立了同时测定FAG中各活性成份的LC-MS/MS分析方法, 其准确度与精密度经过方法学考察, 符合生物样品分析的要求, 可用于测定生物样品中儿茶素、表儿茶素、原花青素B<sub>1</sub>和原花青素B<sub>2</sub>的浓度。FAG活性成份儿茶素、原花青素B<sub>1</sub>和原花青素B<sub>2</sub>在UC小鼠中的血浆暴露程度均有所增加, 但不具显著性差异( $P>0.05$ )。组织分布结果表明其主要活性成分在UC小鼠的空肠、结肠组织及肝脏组织中的浓度比正常组要显著升高。在一定浓度范围内生物样品中活性成份的线性关系表现良好, 此外该法的基质效应和稳定性均符合要求, 可用于FAG中各活性成份在小鼠体内的组织分布及药代动力学的研究。

总之, 本研究中FAG提取物中的各活性成份在UC小鼠血浆暴露增加, 这与UC炎症损伤肠黏膜屏障有关, 也可能与FAG提取物中单宁类物质被肠道细菌分解增加有关。而在空肠、结肠等肠道组织中, FAG活性成份的分布显著增加, 这可能是由于在UC小鼠的肠道中, 加速水解代谢FAG中其他单宁类物质并转化成活性成份, 导致肠道分布增加, 从而发挥FAG的抗炎作用, 具体机制仍在进一步研究中。后续研究可借助分子生物学、酶动力学等技术手段, 研究参与FAG活性成分吸收、代谢等相关的酶在mRNA, 蛋白表达等水平上的变化, 进一步阐释UC这一病理状态对FAG活性成分药代动力学影响的可能机制。

## 文章亮点

### 背景资料

金荞麦(fagopyrumcymosum, FAG)传统用于肺脓疡的治疗, 其活性成份具有抗炎、抗风湿、抗肿瘤的功效, 文献研究及课题组实验表明其对肠道炎症性疾病亦有

效, 但其机制尚不十分明确, 目前研究较多的是其活性成份对炎症免疫系统的抑制作用。

### 研发前沿

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)目前尚无特效治疗药物, 中西医结合治疗成为研究的热点, 实验研究发现中药FAG对炎症性肠道疾病有效, 而中药体内药效与其活性成份分布及组织吸收密切相关, 进一步探索传统中药的现代抗炎机制是亟待研究的重点。

### 相关报道

闫继平等研究表明, FAG中含有儿茶素、表儿茶素、槲皮素等有效抗炎成份, 牛晓玲等研究表明, FAG片可抑制脾虚湿热证腹泻型肠道疾病大鼠模型免疫炎症反应, 其机制与其抑制炎症因子水平以及肠道敏感性相关。

### 创新盘点

FAG具有抗炎、调节免疫的作用而应用于肺部感染性疾病已得到专家共识, 而FAG对于肠道炎症免疫相关疾病疗效机制的报导较少, 本研究从FAG在UC小鼠组织学分布角度研究其抗炎机理, 为阐明其药理机制提供了新的思路。

### 应用要点

UC的西药治疗主要是氨基水杨酸类和激素类, 其副作用多、易复发, 而新型生物制剂价格昂贵, 传统中药FAG具有调节炎症免疫、副作用少的优点, 提取其有效活性成份并研究其体内作用机制有望为新药开发提供基础。

### 名词解释

溃疡性结肠炎(UC): 结肠的一种非特异性炎症性疾病, 祖国传统医学中属于“久痢”、“泄泻”等范畴。临床表现为腹痛、腹泻、里急后重以及黏液脓血便等, 长期慢性发作者有演变为肿瘤的风险, 其发病机制与炎症免疫、饮食、环境等密切相关。

### 同行评价

本文采用LC-MS/MS技术对FAG提取物活性成分在硫酸葡聚糖诱导的UC小鼠血浆、结肠、空肠等的分布情况, 试验设计合理, 研究方法准确, 文章条理清晰, 论述详实准确, 论据充足, 科学结论可信。

### 同行评议者

郝微微, 主任医师, 硕士生导师, 上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院消化内科; 袁红霞, 研究员, 天津

中医药大学

## 4 参考文献

- 周洁云, 林静, 杜霞, 吴胜林, 王翠兰, 肖远莉, 李京萍, 王懿睿, 王霞, 李绍婷. 金荞麦的药理作用研究概况. 湖北中医药大学学报 2012; 14: 68-69
- 谷勇, 侯杰荣, 何颖, 税丕先. 金荞麦药用研究进展. 实用中医药杂志 2011; 27: 646-647
- Chan PK. Inhibition of tumor growth in vitro by the extract of fagopyrum cymosum (fago-c). *Life Sci* 2003; 72: 1851-1858 [PMID: 12586222 DOI: 10.1016/S0024-3205(03)00013-4]
- 董六一, 汪春彦, 吴常青, 江勤, 张志芬. 金荞麦对克雷伯杆菌肺炎大鼠肺组织中TLR2/4, MyD88 mRNA和IkB- $\alpha$ 表达的影响. 中国中药杂志 2011; 36: 200-204
- 董六一, 汪春彦, 吴常青, 江勤, 张志芬. 金荞麦对克雷伯杆菌肺炎大鼠肺组织损伤的保护作用及其机制. 中药材 2012; 35: 603-607
- 陶志强, 高想, 唐艳芬, 孙建, 章匀, 尤菊松, 倪卫兵, 喻海忠. 金荞麦水剂对慢性阻塞性肺病患者血清细胞因子和肺功能的影响. 辽宁中医杂志 2008; 35: 332-333
- 李建华, 冯丕敏, 李婷, 沈建国, 李梦江. 金荞麦片与培菲康联合治疗慢性结肠炎的临床研究. 中华中医药学刊 2010; 28: 1343-1344
- Liu L, Cai X, Yan J, Luo Y, Shao M, Lu Y, Sun Z, Cao P. In Vivo and In Vitro Antinociceptive Effect of Fagopyrum cymosum (Trev.) Meisn Extracts: A Possible Action by Recovering Intestinal Barrier Dysfunction. *Evid Based Complement Alternat Med* 2012; 2012: 983801 [PMID: 23365604 DOI: 10.1155/2012/983801]
- 林洪生. 金荞麦抗肿瘤研究进展. 中西医结合学报 2004; 2: 72-74
- Kim CD, Lee WK, No KO, Park SK, Lee MH, Lim SR, Roh SS. Anti-allergic action of buckwheat (Fagopyrum esculentum Moench) grain extract. *Int Immunopharmacol* 2003; 3: 129-136 [PMID: 12538043 DOI: 10.1016/S1567-5769(02)00261-8]
- 何显忠. 金荞麦的药理作用和临床应用. 时珍国医国药 2001; 316-317
- 吴和珍, 周洁云, 潘宏林. 金荞麦化学成分的研究. 中国医院药学杂志 2008; 28: 1829-1831
- 张京, 况隼, 刘力, 杨胜祥, 赵立春. 金荞麦块根化学成分的研究. 中草药 2016; 47: 722-725
- Shen L, Wang P, Guo J, Du G. Anti-arthritis activity of ethanol extract of Fagopyrum cymosum with adjuvant-induced arthritis in rats. *Pharm Biol* 2013; 51: 783-789 [PMID: 23675837 DOI: 10.3109/13880209.2013.766892]
- Shahid A, Ali R, Ali N, Hasan SK, Bernwal P, Afzal SM, Vafa A, Sultana S. Modulatory effects of catechin hydrate against genotoxicity, oxidative stress, inflammation and apoptosis induced by benzo(a)pyrene in mice. *Food Chem Toxicol* 2016; 92: 64-74 [PMID: 27020533 DOI: 10.1016/j.fct.2016.03.021]
- Lee YJ, Kim KJ, Park KJ, Yoon BR, Lim JH, Lee OH. Buckwheat (Fagopyrum esculentum M.) sprout treated with methyl jasmonate (MeJA) improved anti-adipogenic activity associated with the oxidative stress system in 3T3-L1 adipocytes. *Int J Mol Sci* 2013; 14: 1428-1442 [PMID: 23344050 DOI: 10.3390/ijms14011428]
- Liu LN, Yan J, Sun ZG. Effect of Fagopyrum cymosum (Trev.) Meisn alcohol extract on defecation and isolated colon of diarrhea-IBS rats and its mechanism. *Zhongguo Zhongxiyi Jiehe Zazhi* 2014; 34: 1469-1475 [PMID: 25632748]
- 刘丽娜, 孙志广, 石伟, 严晶, 曹婷婷. 金荞麦提取物抑制腹泻型肠易激综合征大鼠的肠运动功能. 中国临床研究 2012; 25: 1153-1155
- 刘丽娜, 孙志广, 张雪梅, 周梁, 田超, 陈利, 邵铭, 史会连, 郭海燕. 金荞麦提取物对IBS大鼠脊髓镇痛的干预机制. 世界华人消化杂志 2012; 20: 1290-1295 [DOI: 10.11569/wcjd.v20.i15.1290]
- 刘丽娜, 严晶, 陆玮婷, 陈广梅, 陆茵, 孙志广. 金荞麦提取物改善肠易激综合征大鼠内脏痛觉过敏的效果及其机制. 华西药理学杂志 2016; 31: 135-138
- 刘丽娜, 周梁, 田超, 陈利, 郭海燕, 孙志广. 金荞麦总黄酮下调NR2B表达改善IBS大鼠痛觉过敏. 中国药理学通报 2012; 28: 1289-1293
- 刘丽娜, 严晶, 孙志广. 金荞麦提取物对D-IBS大鼠排便功能及离体结肠的作用和机制. 中国中西医结合杂志 2014; 34: 1469-1475
- 闫继平. 金荞麦化学成分及HPLC指纹图谱研究. 沈阳: 沈阳药科大学, 2006
- Olschl ger C, Regos I, Zeller FJ, Treutter D. Identification of galloylated propylgallates and procyanidins in buckwheat grain and quantification of rutin and flavanols from homostylous hybrids originating from *F. esculentum* x *F. homotropicum*. *Phytochemistry* 2008; 69: 1389-1397 [PMID: 18325550 DOI: 10.1016/j.phytochem.2008.01.001]
- Danila AM, Kotani A, Hakamata H, Kusu F. Determination of rutin, catechin, epicatechin, and epicatechin gallate in buckwheat Fagopyrum esculentum Moench by micro-high-performance liquid chromatography with electrochemical detection. *J Agric Food Chem* 2007; 55: 1139-1143 [PMID: 17253718 DOI: 10.1021/jf062815i]
- Youn SH, Kwon JH, Yin J, Tam LT, Ahn HS, Myung SC, Lee MW. Anti-Inflammatory and Anti-Urolithiasis Effects of Polyphenolic Compounds from Quercus gilva Blume. *Molecules* 2017; 22: [PMID: 28678204 DOI: 10.3390/molecules22071121]
- 牛晓玲, 周英豪, 孙书焰, 庄璘. 金荞麦片对脾虚湿证腹泻型肠易激综合征大鼠免疫炎症和内脏高敏感性的影响. 世界华人消化杂志 2013; 21: 3543-3549 [DOI: 10.11569/wcjd.v21.i32.3543]
- 冯丕敏, 李建华, 罗宇鸿. 金荞麦粉灌肠对溃疡性结肠炎患者相关因子的影响及疗效研究. 中国初级卫生保健 2012; 26: 126-127
- Tang C, Kamiya T, Liu Y, Kadoki M, Kakuta S, Oshima K, Hattori M, Takeshita K, Kanai T, Saijo S, Ohno N, Iwakura Y. Inhibition of Dectin-1 Signaling Ameliorates Colitis by Inducing Lactobacillus-Mediated Regulatory T Cell Expansion in the Intestine. *Cell Host Microbe* 2015; 18: 183-197 [PMID: 26269954 DOI: 10.1016/j.chom.2015.07.003]
- Zhou X, Cao L, Jiang C, Xie Y, Cheng X, Krausz KW, Qi Y, Sun L, Shah YM, Gonzalez FJ, Wang G, Hao H. PPAR $\alpha$ -UGT axis activation represses intestinal FXR-FGF15 feedback signalling and exacerbates experimental colitis. *Nat Commun* 2014; 5: 4573 [PMID: 25183423 DOI: 10.1038/ncomms5573]
- Huang Y, Hu N, Gao X, Yan Z, Li S, Jing W, Yan R. Alterations of testosterone metabolism in microsomes from rats with experimental colitis induced by dextran sulfate sodium. *Chem Biol Interact* 2015; 232: 38-48 [PMID: 25777935 DOI: 10.1016/j.cbi.2015.02.013]
- Li S, Sui Y, Xiao J, Wu Q, Hu B, Xie B, Sun Z. Absorption and urinary excretion of A-type procyanidin oligomers from Litchi chinensis pericarp in rats by selected ion monitoring liquid chromatography-mass spectrometry. *Food Chem* 2013; 138: 1536-1542 [PMID: 23411278 DOI: 10.1016/j.foodchem.2012.09.120]
- Prince PD, Fischerman L, Toblli JE, Fraga CG, Galleano M. LPS-induced renal inflammation is prevented by (-)-epicatechin in rats. *Redox Biol* 2017; 11: 342-349 [PMID: 28678204 DOI: 10.1016/j.redox.2017.05.001]



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 Baishideng Publishing Group Inc.  
All rights reserved.

## • 消息 •

### 《世界华人消化杂志》修回稿须知

本刊讯 为了保证作者来稿及时发表, 同时保护作者与《世界华人消化杂志》的合法权益, 本刊对修回稿要求如下.

#### 1 修回稿信件

来稿包括所有作者签名的作者投稿函. 内容包括: (1)保证无重复发表或一稿多投; (2)是否有经济利益或其他关系造成的利益冲突; (3)所有作者均审读过该文并同意发表, 所有作者均符合作者条件, 所有作者均同意该代表其真实研究成果, 保证文责自负; (4)列出通讯作者的姓名、地址、电话、传真和电子邮件; 通讯作者应负责与其他作者联系, 修改并最终审核复核稿; (5)列出作者贡献分布; (6)来稿应附有作者工作单位的推荐信, 保证无泄密, 如果是几个单位合作的论文, 则需要提供所有参与单位的推荐信; (7)愿将印刷版和电子版版权转让给本刊编辑部.

#### 2 稿件修改

来稿经同行专家审查后, 认为内容需要修改、补充或删节时, 本刊编辑部将把原稿连同审稿意见、编辑意见发给作者修改, 而作者必须于15天内将单位介绍信、作者复核要点承诺书、版权转让信等书面材料电子版发回编辑部, 同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统; 逾期发回的, 作重新投稿处理.

#### 3 版权

本论文发表后作者享有非专有权, 文责由作者自负. 作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流, 但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年; 卷(期); 起止页码. 如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动, 须征得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意, 其编辑版权属本刊所有. 编辑部可将文章在《中国学术期刊光盘版》等媒体上长期发布; 作者允许该文章被美国《化学文摘》、《荷兰医学文摘库/医学文摘》、俄罗斯《文摘杂志》等国外相关文摘与检索系统收录.



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**  
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,  
CA 94588, USA  
Fax: +1-925-223-8242  
Telephone: +1-925-223-8243  
E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)  
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

