

达玛烷型人参皂苷的药物代谢动力学研究概述

徐利云, 杨志宏*, 孙晓波*

(中国医学科学院 北京协和医学院 药用植物研究所, 北京 100193)

[摘要] 人参皂苷具有广泛的药理作用,对中枢神经系统、心血管系统、免疫系统、血液和造血系统等具有显著的药理作用。达玛烷型人参皂苷是人参属药材的主要药效成分,分为原人参二醇型和原人参三醇型2类。通过查阅近10年来国内外相关文献,对文献资料进行归纳和分析,分析人参皂苷Rb₁, Rg₁, Rc, Rd, Re等成分的药代动力学数据,发现达玛烷型人参皂苷的药代动力学过程与其结构密切相关。结构不同,2种类型的达玛烷型人参皂苷药代动力学过程存在显著差异。本文拟通过对原人参二醇型和原人参三醇型人参皂苷类成分的药物代谢动力学特征及二者的吸收、分布、代谢、排泄过程进行较为系统的梳理,为达玛烷型人参皂苷的深入研究提供参考。

[关键词] 达玛烷型人参皂苷; 原人参二醇型; 原人参三醇型; 药物代谢动力学; 人参皂苷Rb₁; 人参皂苷Rg₁

[中图分类号] R353.11; R969.1; R284.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2017)01-0220-08

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2017010220

[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20160808.1053.002.html>

[网络出版时间] 2016-08-08 10:53:45

Research Overview of Pharmacokinetic Study of Dammarane-type Ginsenoside

XU Li-yun, YANG Zhi-hong*, SUN Xiao-bo*

(Institute of Medicinal Plant Development, Chinese Academy of Medical Sciences,
Peking Union Medical College, Beijing 100193, China)

[Abstract] Ginsenoside has a wide range of pharmacological effects. It has obvious pharmacological effects on the central nervous system, cardiovascular system, immune system, blood and hematopoietic system and so on. Dammarane-type ginsenoside is one of the main effective components of *Panax ginseng*, and it consists of protopanaxadiol type and protopanaxatriol type. Referring to domestic and foreign research reports of dammarane-type ginsenoside in recent decades, we compare and analyze the literature data in aspects of absorption, distribution, metabolism and excretion. The pharmacokinetic data of ginsenoside Rb₁, Rg₁, Rc, Rd and Re are summarized. The pharmacokinetic profile and feature of dammarane-type ginsenoside are closely related to its chemical structure. There are significant differences between two dammarane ginsenoside types. This paper reviews the pharmacokinetic characteristics of the two dammarane ginsenoside types, in order to provide references for their further studies.

[Key words] dammarane-type ginsenoside; protopanaxadiol ginsenoside; protopanaxatriol ginsenoside; pharmacokinetic; ginsenoside Rb₁; ginsenoside Rg₁

[收稿日期] 20160504(019)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81273654,81473579,81102879);国家“重大新药创制”科技重大专项(2013ZX09103002-022)

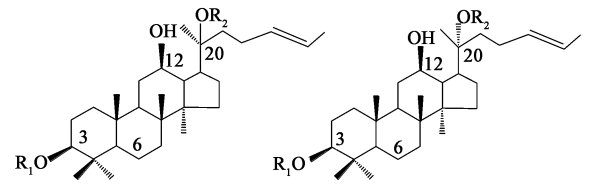
[第一作者] 徐利云,在读硕士,从事中药药物代谢研究,Tel:18701003395,E-mail:xuliyun579@163.com

[通讯作者] *杨志宏,副研究员,硕士生导师,从事药物代谢动力学及中药复方配伍机制研究,Tel:010-57833219,E-mail:zhyang@implad.ac.cn;

*孙晓波,研究员,博士生导师,从事中药药效物质基础与作用机制研究及新药研发,Tel:010-57833013,E-mail:xbsun@implad.ac.cn

人参皂苷类成分主要存在于人参、西洋参、三七等草本植物中^[1],根据苷元结构的不同可分为达玛烷型四环三萜皂苷、齐墩果酸型五环三萜皂苷、奥克梯隆型人参皂苷 3 类^[2]。基于“百草之王”、《神农本草经》上品第一位的人参及中药要药西洋参、三七的重要地位,作为人参属植物主要药效成分的达玛烷型人参皂苷,一直是药学领域研究的重点和热点。根据皂苷元结构的不同,达玛烷型人参皂苷又分为原人参二醇型和原人参三醇型 2 类,原人参二醇型人参皂苷包括人参皂苷 Rb₁, Rb₂, Rb₃, Rh₂, Rg₃, Ra₁, Ra₂, Ra₃, Rc, Rd, CK, F₂ 等;原人参三醇型人参皂苷包括人参皂苷 Rg₁, Rg₂, Rh₁, Re, Rf, F₁, F₃, F₅, R₁, R₂, R₃, R₆ 等^[3-4],2 种类型人参皂苷类成分的化学结构特点见图 1,2 和表 1。

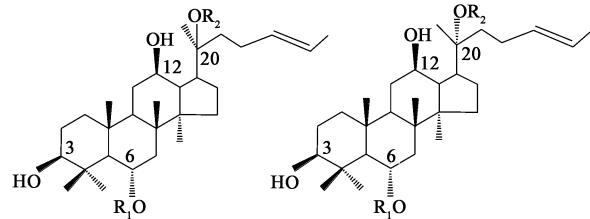
人参皂苷 Rb₁, Rg₁ 分别是原人参二醇型和原人参三醇型人参皂苷的代表性成分^[5]。原人参二醇



20(S)-原人参二醇型人参皂苷 20(R)-原人参二醇型人参皂苷

图 1 原人参二醇型人参皂苷的化学结构

Fig. 1 Chemical structure of protopanaxadiol ginsenoside



20(S)-原人参三醇型人参皂苷 20(R)-原人参三醇型人参皂苷

图 2 原人参三醇型人参皂苷的化学结构

Fig. 2 Chemical structure of protopanaxatriol ginsenoside

表 1 原人参二醇型和原人参三醇型人参皂苷类成分的化学结构特点

Table 1 Structure characteristics of protopanaxadiol ginsenoside and protopanaxatriol ginsenoside

原人参二醇型	R ₁	R ₂	原人参三醇型	R ₁	R ₂	C-20 构型
人参皂苷 Rb ₁	-glc(1-2)glc	-glc(1-6)glc	人参皂苷 Rg ₁	-glc	-glc	S
人参皂苷 Rb ₂	-glc(1-2)glc	-ara(p)(1-6)glc	人参皂苷 Rg ₂	-H	-glc ² -rham	S/R
人参皂苷 Rb ₃	-glc(1-2)glc	-xyl(1-6)glc	人参皂苷 Re	-glc ² -rham	-glc	S
人参皂苷 Rh ₂	-glc	-H	人参皂苷 Rh ₁	-glc	-glc	S/R
人参皂苷 Rc	-glc(1-2)glc	-ara(p)(1-6)glc	人参皂苷 Rf	-H	-glc ² -glc	S
人参皂苷 Rd	-glc(1-2)glc	-glc	人参皂苷 F ₁	-glc	-H	S
人参皂苷 F ₂	-glc	-glc	人参皂苷 F ₃	-glc ⁶ -ara(p)	-H	S
人参皂苷 Rg ₃	-glc(1-2)glc	-H	人参皂苷 F ₅	-glc ⁶ -ara(f)	-H	S
人参皂苷 CK	-glc ² -glc	-glc ⁶ -ara(p) ⁴ -xyl	人参皂苷 R ₁	-glc	-glc ² -xyl	S
人参皂苷 Ra ₁	-glc ² -glc ⁶ -glc	-glc ⁶ -ara(p) ⁴ -xyl	人参皂苷 R ₂	-H	-glc ² -xyl	S
人参皂苷 Ra ₂	-glc ² -glc	-glc ⁶ -ara(f) ² -xyl	人参皂苷 R ₃	-glc ² -glc	-glc	S
人参皂苷 Ra ₃	-glc ² -glc	-glc ⁶ -glc ⁹ -xyl	人参皂苷 R ₆	-glc ⁶ -glc	-glc	S

注:glc 表示 β-D-吡喃葡萄糖苷;ara(p) 表示吡喃阿拉伯糖苷;ara(f) 表示呋喃阿拉伯糖苷;xyl 表示吡喃木糖基,rham 表示 α-L-吡喃鼠李糖基。原人参二醇型人参皂苷类成分的 C-20 构型均为 S。

型与原人参三醇型人参皂苷在药理作用、作用强度及作用机制方面的差别与二者的化学结构、给药方式、给药剂量、体内过程等密切相关。人参皂苷类成分的药代动力学特征与结构密切相关,如与六碳糖和羟基相连的人参皂苷 Rb₁ 比与五碳糖相连的人参皂苷 Rb₂ 吸收效果更好^[6]。人参皂苷 Rb₁ 和 Rg₁ 都具有提高智力、改善记忆力和抗神经细胞凋亡的作用,但又存在一定差异,如人参皂苷 Rb₁ 在抗低温、抗氧化和增强性功能等方面具有明显的改善作用;人参皂苷 Rg₁ 在增加突触可塑性、增强免疫功能和促进蛋白质、脂质及 DNA 在动物骨髓细胞的合成等

方面作用较好^[7]。因此对达玛烷型人参皂苷药代动力学特征数据的归纳,可为人参皂苷类成分的药理作用及机制探讨提供科学、详实的数据支持。

1 原人参二醇型和原人参三醇型人参皂苷的结构

原人参二醇型及原人参三醇型人参皂苷的化学结构十分相似,均是 17 个 C 原子组成的四环三萜皂苷。不同在于羟基的位置和数量,原人参二醇型为 C-3, C-12 和 C-20 位三羟基取代,而原人参三醇型为 C-3, C-6, C-12 和 C-20 位四羟基取代^[8-9]。由于 C-6 位有较多的水解产物,因此原人参三醇型人参皂苷在体内会较快吸收和消除^[10]。此外,原人参

二醇型和原人参三醇型糖基取代位也有所不同,原人参二醇型多在 C-3 与 C-20 位,而原人参三醇型多在 C-6 与 C-20 位^[2]。原人参二醇型和原人参三醇型人参皂苷根据 C-20 绝对构型的不同,分为 20(S) 与 20(R) 2 类。基团 R₁ 和 R₂ 常为糖基或氢原子^[11]。

2 药代动力学特征的研究进展

研究达玛烷型人参皂苷在体内的药代动力学过程对于阐释人参属植物的药效物质基础、药理作用特点,解析其作用机制差异具有重要的科学意义。拟从吸收、分布、代谢、排泄 4 个方面对达玛烷型人参皂苷药代动力学特征进行整理,并进行对比分析。

2.1 吸收

据 Kong 等^[1]报道,原人参二醇型人参皂苷元(PPD)和原人参三醇型人参皂苷元(PPT)均可吸收入血,但二者的吸收速率和吸收程度存在差

异。大鼠按 75 mg·kg⁻¹ ig 达玛烷型皂苷元(DS)后,PPD 的达峰时间(T_{max})1.82 h,药峰浓度(C_{max})1.04 mg·L⁻¹;PPT 的 T_{max} 0.58 h, C_{max} 0.13 mg·L⁻¹;即使 PPT 的剂量达到 PPD 的 3 倍,PPT 的药-时曲线下面积(AUC_{0-∞})仍低于 PPD 的;二者的绝对生物利用度差异亦很大,见表 2。在此基础上,Xie 等^[12]进一步研究 12 名健康中国志愿者单剂量口服 PPD 胶囊(剂量 100,200,400 mg),结果显示 PPD 药-时曲线在人体血浆中呈现双峰现象,100~400 mg 剂量下,PPD 的平均 C_{max} 13.34~51.25 μg·L⁻¹。PPD 在血浆中质量浓度成比例增加,经过对数转换和剂量调整,3 个剂量下的 C_{max} 与 AUC_{0-∞} 无统计学差异,说明 PPD 呈现非剂量依赖性的药代动力学特征。PPD 经口服能够被较好地吸收,100~400 mg 剂量下,PPD 的平均 T_{max} 3.5~4.4 h。

表 2 PPD 和 PPT 在不同给药方式下的吸收动力学参数

Table 2 Absorption dynamics parameters of PPD and PPT in different administration ways

参数/单位	30 mg·kg ⁻¹ , iv DS		75 mg·kg ⁻¹ , ig DS	
	PPD	PPT	PPD	PPT
T_{max}/h	-	-	1.82 ± 0.62	0.58 ± 0.20
$C_{max}/mg·L^{-1}$	-	-	1.04 ± 0.29	0.13 ± 0.07
AUC _{0-12 h} /mg·h·L ⁻¹	4.56 ± 1.00	2.51 ± 0.92	5.68 ± 2.27	0.20 ± 0.13
AUC _{0-∞} /mg·h·L ⁻¹	4.98 ± 0.81	2.53 ± 0.91	6.00 ± 2.30	0.23 ± 0.15
F/%	-	-	48.12	3.69

注:雄性 SD 大鼠,体重(200 ± 20) g,每组 5 只。

大鼠按 1.2 g·kg⁻¹ ig 复方血栓通片^[13]后,人参皂苷 Rb₁ 与 人参皂苷 Rg₁ 的 T_{max} 较接近,人参皂苷 Rb₁ 的 C_{max} 约为人参皂苷 Rg₁ 的 4 倍,且前者的生物利用度较高,见表 3。大鼠按 10 mg·kg⁻¹ iv 人参皂苷 Rg₁ 或 人参皂苷 Rb₁ 后,人参皂苷 Rb₁ 的

AUC 均大于人参皂苷 Rg₁,见表 3。Sun 等^[6]发现大鼠按 10 mg·kg⁻¹ ig 人参皂苷 Rg₁ 后,绝对生物利用度约 1.33%;大鼠按 1 mg·kg⁻¹ iv 人参皂苷 Rg₁ 后血浆浓度迅速下降,给药后符合三室药代动力学模型。

表 3 人参皂苷 Rb₁ 与 人参皂苷 Rg₁ 的吸收动力学参数

Table 3 Absorption dynamics parameters of ginsenoside Rg₁ and ginsenoside Rb₁ in different administration ways

参数/单位	10 mg·kg ⁻¹ , iv 人参皂苷 Rg ₁ 或 Rb ₁ ^[5]		1.2 g·kg ⁻¹ , ig 复方血栓通片 ^[13]	
	人参皂苷 Rg ₁	人参皂苷 Rb ₁	人参皂苷 Rg ₁	人参皂苷 Rb ₁
$C_{max}/mg·L^{-1}$	-	-	3.22 ± 1.34	12.78 ± 3.23
T_{max}/h	-	-	1.02 ± 0.02	1.05 ± 0.16
AUC _{0-24 h} /mg·h·L ⁻¹	-	-	6.10 ± 1.34	27.56 ± 8.16
AUC _{0-∞} /mg·h·L ⁻¹	8.10 ± 3.27	932.2 ± 192.4	7.30 ± 2.23	33.12 ± 11.23
AUC _{0-48 h} /mg·h·L ⁻¹	8.10 ± 3.27	804.7 ± 153.3	-	-

注:雄性 SD 大鼠,体重 210~290 g, n = 6^[5];雄性 SD 大鼠,体重 280~350 g, n = 8^[13]。

CHU 等^[14]报道大鼠按 20 mg·kg⁻¹ ig 人参皂苷 Rc 后,给药约 1 h 即可达到口服的 C_{max} ,但生物

利用度仅 0.17%,见表 4。这个生物利用度与 人参皂苷 Rb₁ (0.78%), Rb₂ (0.08%), Rb₃

(0.52%) 相似^[15], 胃肠道中水解和肠上皮的低渗透性可能是其低生物利用度的原因之一。Smith 等^[16]研究了健康成人按 200 mg·kg⁻¹口服人参皂苷 Re 后, $C_{max} = (0.94 \pm 0.55) \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$; $T_{max} =$

$(1.19 \pm 0.44) \text{ h}$; 半衰期 ($T_{1/2}$) $(1.82 \pm 0.75) \text{ h}$, 健康成人按 10 mg·kg⁻¹静脉注射人参皂苷 Rd 后, $C_{max} = (2841.18 \pm 473.03) \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$; $T_{max} = (0.50 \pm 0) \text{ h}$; $T_{1/2} = (19.29 \pm 3.44) \text{ h}$ 。

表 4 人参皂苷 Rc 与人参皂苷 Re 的吸收参数

Table 4 Absorption parameters of ginsenoside Rc and ginsenoside Re

参数/单位	2 mg·kg ⁻¹ <i>iv</i> 人参皂苷 Rc ^[14]	20 mg·kg ⁻¹ <i>ig</i> 人参皂苷 Rc ^[14]	1 mg·kg ⁻¹ <i>iv</i> 人参皂苷 Re ^[17]	10 mg·kg ⁻¹ <i>ig</i> 人参皂苷 Re ^[17]	50 mg·kg ⁻¹ <i>ig</i> 人参皂苷 Re ^[17]
$C_{max}/\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$	-	701.4 ± 292.4	-	29.0 ± 25.4	35.0 ± 4.3
T_{max}/h	-	1.2 ± 0.6	-	0.4 ± 0.2	0.7 ± 0.7
$\text{AUC}_{0-t}/\mu\text{g} \cdot \text{h} \cdot \text{L}^{-1}$	779 808.3 ± 18 558.4	13 363.7 ± 3 875.7	638.8 ± 197.0	1 437.6 ± 271.2	17.7 ± 4.5
$\text{AUC}_{0-\infty}/\mu\text{g} \cdot \text{h} \cdot \text{L}^{-1}$	862 997.1 ± 19 811.2	14 990.1 ± 4 288.7	639.3 ± 196.8	1 442.0 ± 271.0	-
$F/\%$	-	0.17	-	-	0.28

注: 雄性 Wistar 大鼠, 体重(290 ± 10) g, n = 5^[14]; 雌性和雄性 ICR 小鼠, 体重 20 ~ 25 g, n = 4 ~ 5^[17]。

据 Kim 等^[18]报道, 大鼠按 200 mg·kg⁻¹ *ig* 人参皂苷 Rb₁ 后, 主要代谢物人参皂苷 Rd 的 C_{max} 和 AUC 分别为 $(72.4 \pm 31.6) \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 和 $(663.9 \pm 285.3) \mu\text{g} \cdot \text{h} \cdot \text{L}^{-1}$, 大鼠按 0.2 g·kg⁻¹ 或 2.0 g·kg⁻¹ *ig* 人参提取物后, 人参皂苷 Rd 的 C_{max} 和 AUC 分别为 $(690.4 \pm 473.0) \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, $(8974.2 \pm 379.9) \mu\text{g} \cdot \text{h} \cdot \text{L}^{-1}$ 或 $(906.5 \pm 330.2) \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, $(11377.3 \pm 4470.2) \mu\text{g} \cdot \text{h} \cdot \text{L}^{-1}$, 即使给药剂量不同, 人参皂苷 Rd 的 C_{max} 和 AUC 也未存在显著差异。研究结果表明肠道菌群促进人参皂苷 Rb₁ 和人参提取物代谢转化为人参皂苷 Rd, 并促进其在大鼠血液中的吸收。人参皂苷 Rb₁, Rd, Rc 同属于原人参二醇型人参皂苷, 药动学参数相似^[19]。WU 等^[20]研究发现, 因为人参皂苷 Rg₁, R₁, Re 同属于原人参三醇型人参皂苷, 三者的 T_{max} 相似, 代谢类型相同; 而因体内暴露程度的差异, 三者的 C_{max} 不同; 人参皂苷 Rg₁, R₁, Re 吸收进入体内后代谢为 PPT, 故 PPT 的 T_{max} 长于人参皂苷 Rg₁, R₁, Re, C_{max} 却小于人参皂苷 Re, Rg₁, R₁。

人参皂苷 Rg₃ 吸收动力学研究表明, 正常人口服人参皂苷 Rg₃ 胶囊后药物从胃肠道吸收很快, 服药后 15 ~ 30 min 即可在血浆中检测到药物原型, 给药后约 1 h 达 C_{max} ^[21]。PPD 的吸收速率较为缓慢, 而 PPT 能够被机体较快吸收, PPT 在 pH 1.2 胃酸性缓冲液中的稳定性较差, 这可能是 PPT 生物利用度低的原因之一。人参皂苷 Rg₁ 胃肠吸收差, 生物利用度较低, 又因人参皂苷 Rb₁ 比人参皂苷 Rg₁ 血浆结合率高, 因而人参皂苷 Rb₁ 在体内滞留时间较长。即使 *ig* 给药剂量高于 *iv* 给药剂量 50 倍, 人参皂苷

Re 经 *iv* 给药后的 AUC 较 *ig* 给药后大, 且 *iv* 给药下的 AUC 存在雌雄差异, 雌鼠的 AUC 较大, 见表 4。人参皂苷 Rc 被较快速吸收, 口服生物利用度较低。
2.2 分布 人参皂苷 Rb₁ 经鼻腔给药可分布于脑^[22]。大鼠按 5 mg·kg⁻¹ *iv* 人参皂苷 Rb₁, 5 min 后进行组织分布研究, 其在肝、肾、心、肺中分布量分别为 9.0, 5.3, 2.9, 3.3 μg·g⁻¹, 肺中分布量在 30 ~ 60 min 时达最大值 5.0 μg·g⁻¹, 脑和脾的分布量均 < 0.5 ng·g⁻¹, 5 min 后在脑与脾中检测不到人参皂苷 Rb₁^[15]。大鼠 *iv* 人参皂苷 Rg₁, 在各组织中检测人参皂苷 Rg₁ 含量, 肝中含量最高, 其次为肾、心、肺、脾和胰腺, 在脑中发现少量人参皂苷 Rg₁; 用药 4 h 后, 除了脑中存在少量人参皂苷 Rg₁, 各组织器官中人参皂苷 Rg₁ 均被完全清除, 人参皂苷 Rg₁ 的清除顺序为肾 > 肝 > 脾 > 胰腺 > 心 > 肺 > 脑^[23]。

SUN 等^[24]按 50 mg·kg⁻¹ *iv* 人参皂苷 Rd 的研究发现, ³H 标记的人参皂苷 Rd 迅速分布于各组织, 0.5 h 后分布量达最大, 其在组织中的放射性排序为肺 > 肝 > 肾 > 心 > 小肠 > 脾 > 心脏 > 子宫 > 肌肉 > 脂肪 > 睾丸, 其在脑中浓度最低。24 h 内, 放射性迅速减少近 90%; 24 h 后, 除肝、脾、肺外, 放射性接近于本底水平; 实验同时采用 TLC 测定不同时间点人参皂苷 Rd 在小鼠体内的含量, 经对比发现, 原型人参皂苷 Rd 与 ³H 标记的人参皂苷 Rd 分布一致。这表明人参皂苷 Rd 在体内不易积累, 不易引发毒性蓄积。

WANG 等^[25]发现人参皂苷 Rg₃ 经肌肉注射后, 其在大鼠体内主要分布在心、肝、脾、肺和肾中, 在器官中含量排序为肺 > 脾 > 心 > 肾 > 肝。大鼠按

10 mg·kg⁻¹ *iv* 人参皂苷 Rg₁ 后, 人参皂苷 Rg₁ 的代谢物人参皂苷 Rh₁ 和人参皂苷 F₁ 于 1.5 h 在组织中被检测到, 人参皂苷 Rh₁ 和人参皂苷 F₁ 在脑以外的其他所有组织中被检测到, 肝中浓度最高。人参皂苷 Rh₁, F₁ 在各组织的消除速率存在较大差异, 12 h 内人参皂苷 Rh₁ 在肺和胰腺中被完全清除, 但在肾中的完全清除需要 24 h; 给药 24 h 后在肾中检测到人参皂苷 F₁; 给药 12 h 后, 人参皂苷 F₁ 在胰腺和脾脏浓度均低于检测限; 人参皂苷 Rh₁, F₁ 在各组织中 AUC_{0-24h} 的减小顺序分别为肾 > 肝 > 心 > 脾 > 肺 > 胰腺, 肾 > 肝 > 脾 > 肺 > 心 > 胰腺^[26]。

PPD 和 PPT 的分布系数较为接近, 经过 *ig* 和 *iv* 给药后主要分布于血液, 并与血浆蛋白大量结合^[1]。人参皂苷 Rg₁ 与人参皂苷 Rb₁ 相比, 分布系数较大, 分布较广泛^[27]。SUN 等^[28] 通过对人参皂苷 Rc 的药代动力学研究发现其具有较高的血浆蛋白结合率, 分布系数相对较大, 在体内有较广泛的分布。人参皂苷 Re 在雌、雄小鼠体内的分布系数无明显差异。PPD 的血浆结合率高于 PPT, PPD 比 PPT 在体内分布较广泛。人参皂苷 Rb₁ 血浆蛋白结合率较高, 人参皂苷 Rg₁ 与血浆蛋白结合率较低, 人参皂苷 Rb₁ 比人参皂苷 Rg₁ 在体内易于分布。人参皂苷 Rd 在肝、肾、肺和肠中浓度相对较高, 说明人

参皂苷 Rd 在这些器官中可能具有潜在的药效学作用, 血脑屏障是其脑中浓度较低的原因之一。人参皂苷 Rd, Rc, Re 都具有较高的血浆蛋白结合率, 分布系数相对较大, 在体内都具有较广泛的分布。

2.3 代谢 人参皂苷 Rb₁ 主要在大肠中, 少部分在胃中被代谢分解。在肠代谢酶的作用下, 生成过氧化物以及人参皂苷 Rd, F₂, 在胃中发生过氧化反应^[29]。Kim 等^[18] 研究发现胃肠道菌群可促进人参皂苷 Rb₁ 在体内的代谢, 人参皂苷 Rb₁ 经胃肠道菌群代谢为人参皂苷 Rd, 促进其在体内吸收。小肠是人参皂苷 Rg₁ 的主要代谢部位, 其代谢物主要分布在大部分组织中^[26]。人参皂苷 Rb₁, Rg₁ 在肠道菌群作用下经历 2 个代谢途径, 包括人参皂苷 Rb₁ → 人参皂苷 Rd → 人参皂苷 F₂ → 人参皂苷 CK → PPD; 人参皂苷 Rg₁ → 人参皂苷 Rh₁ → PPT^[30]。人参皂苷 Rg₁ 的代谢途径为肠道菌群中的 β-葡萄糖苷酶水解 C-6 和 C-20 位的糖苷键, 人参皂苷 Rg₁ 在粪便中的平均回收率仅 7.64%, 比胆汁中的回收率少, 粪便中原型和代谢产物的回收率 46.76%^[6]。人参皂苷 Rb₁, Rg₁ 的代谢参数有统计学意义的差异^[31]。在不同给药方式下, 人参皂苷 Rg₁ 及其代谢物人参皂苷 Rh₁, F₁ 的代谢参数见表 5。

表 5 按 10 mg·kg⁻¹ 给予人参皂苷 Rg₁ 后的药代动力学参数

Table 5 Pharmacokinetic parameters of ginsenoside Rg₁ and its metabolites after administration of ginsenoside Rg₁

参数/单位	<i>iv</i>			<i>ig</i>		
	人参皂苷 Rg ₁	人参皂苷 Rh ₁	人参皂苷 F ₁	人参皂苷 Rg ₁	人参皂苷 Rh ₁	人参皂苷 F ₁
α/h ⁻¹	2.20 ± 0.80	2.90 ± 1.10	4.10 ± 1.30	7.40 ± 2.90	3.60 ± 0.80	4.00 ± 1.00
β/h ⁻¹	0.28 ± 0.11	0.16 ± 0.04	0.13 ± 0.05	0.46 ± 0.16	0.12 ± 0.05	0.17 ± 0.05
T _{1/2α} /h	0.37 ± 0.13	0.30 ± 0.14	0.23 ± 0.10	0.14 ± 0.05	0.29 ± 0.09	0.22 ± 0.08
T _{1/2β} /h	1.82 ± 0.64	5.87 ± 2.66	6.87 ± 2.95	2.25 ± 0.68	6.73 ± 2.28	5.44 ± 1.44
CL/mL·h ⁻¹ ·kg ⁻¹	0.037 ± 0.017	0.009 ± 0.005	0.016 ± 0.006	0.031 ± 0.014	0.017 ± 0.080	0.022 ± 0.005
MRT/h	1.92 ± 0.23	5.99 ± 3.03	7.13 ± 2.25	2.68 ± 0.36	5.06 ± 1.33	6.65 ± 2.17

注: 雌性 Wistar 大鼠, 体重 240 ~ 260 g, n = 6^[26]。

人参皂苷 Rc 在器官和组织中的分布十分迅速, 但消除缓慢。体内代谢研究表明人参皂苷 Rc 经 *ig* 给药后, 大部分在胃肠道内转化成人参皂苷 Mc 和人参皂苷 CK; 人参皂苷 Rc 经 *iv* 给药后, 部分人参皂苷 Rc 在尿中以原型形式代谢, 还有部分代谢成人参皂苷 Mb 和 Mc^[27]。PENG 等^[32] 通过体内代谢研究显示人参皂苷 Re 在大鼠体内被较快吸收; 人参皂苷 Re, Rg₁ 和 PPT 可能经肠道菌群代谢为人参皂苷 Rh₁ 和人参皂苷 F₁ 再吸收入血液; 人

参皂苷 Re 在体内被较快消除。人参皂苷 Re, Rg₁ 经 *iv* 给药后被迅速消除, 药代动力学特征符合二室模型^[33]。

研究表明人参皂苷 Rg₃ 在体内代谢速率较快, T_{1/2} 较短, 给药 1.5 h 后在血液中代谢完全^[34]。经过 *ig* 与 *iv* 不同方式给予人参皂苷 Rd 后, 在给药 0 ~ 24 h 内, 尿液中检测出人参皂苷 Rd 的 7 种代谢产物, 氧化、水解、结合及异构化代谢反应是人参皂苷 Rd 的主要代谢转化途径^[35]。*ig* 给药后, 小肠是人

参皂苷 Rb_1, Rg_1 的主要代谢部位。二者代谢途径不同,人参皂苷 Rb_1 最终被代谢为 PPD,人参皂苷 Rg_1 最终被代谢为 PPT。不同的给药途径,人参皂苷 Rc 在体内代谢方式不同,其消除缓慢,去糖基化是人参皂苷 Rc 在大鼠体内的主要代谢途径。人参皂苷 Re 在体内经肠道菌群代谢被较快消除,人参皂苷 Rg_3 在体内也具有较快的消除速率。2 种给药途径,人参皂苷 Rd 的代谢转化途径种类较多。

2.4 排泄 大鼠 *ig* 人参皂苷 Rb_1 0 ~ 12 h 后,其在胆汁中的累积排泄量是给药剂量的 0.055%,表明人参皂苷 Rb_1 在体内绝大部分被代谢。大鼠按 $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ *iv* 人参皂苷 Rb_1 后,10 h 内其在胆汁的累积排泄量为给药剂量的 3.94%,人参皂苷 Rb_1 在肝、胃与肠的通过率分别为 65.77%, 25.82%, 4.18%^[36-37]。人参皂苷 Rg_1 在尿和胆汁的平均回收率分别为 27.95% 和 60.77%,大部分的人参皂苷 Rg_1 在给药 4 h 内排出,8 h 后人参皂苷 Rg_1 在胆汁中排泄完全,12 h 在尿和粪便中排泄完全^[38-39]。

大鼠按 $30 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ *iv* DS 后,PPD 的 $T_{1/2}$ 和清除率 (CL) 分别为 6.25 h, $0.98 \text{ L} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$, PPT 的 $T_{1/2}$ 和 CL 分别为 0.8 h, $4.27 \text{ L} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$ 。Feng 等^[26] 发现发现按 $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ *iv* 人参皂苷 Rg_1 后,人参皂苷 Rg_1 的代谢物人参皂苷 Rh_1, F_1 和 PPT 在胆汁中的平均回收率分别为 2.24%, 1.52% 和 0.21%;人参皂苷 F_1, Rh_1 和 PPT 在尿中的平均回收率分别为 16.23%, 12.86% 和 10.73%;人参皂苷 Rh_1, F_1 和 PPT 在粪便中的平均回收率分别为 9.26%, 12.72% 和 1.38%。

针对人参皂苷 Rd 的组织排泄研究, SUN 等^[24] 采用³H 标记法,在 24 h 时,³H 标记人参皂苷 Rd 的放射性于尿中达最大,24 h 内小鼠和大鼠在尿中的排泄量分别为 60.8% 和 37.2%, 48 h 内分别为 62.86% 和 39.50%; 24 h 内小鼠和大鼠在粪中的排泄量分别为 18.45% 和 31.70%, 48 h 内分别为 18.75% 和 36.60%。这些结果表明人参皂苷 Rd 在 24 h 内主要经尿液排泄。

10 名健康志愿者每个人接收剂量为 200 mg 的人参皂苷 Re , 服药 12 h 后,定量分析血浆和尿中的人参皂苷 Re 含量,结果 $T_{1/2} = (1.82 \pm 0.75) \text{ h}$, $CL/F = (124\ 054 \pm 84\ 725) \text{ L} \cdot \text{h}^{-1}$ ^[40]。采用高效液相色谱耦合串联质谱法发现 *iv* 给药后,氧化、糖基化或两者组合是人参皂苷 Re 在大鼠体内的主要代谢途径^[41]。PPD 在体内的排泄速率较为缓慢, PPT 则在体内迅速排泄,在血浆中的浓度迅速下降。人参皂

苷 Rb_1 主要是经尿液排泄,人参皂苷 Rg_1 主要是经胆汁排泄,人参皂苷 Rd 主要经尿液排泄。人参皂苷 Rb_1, Rg_1, Rd 在不同时间段内的排泄部位与回收率不同,各自的主要排泄部位又各不相同。

3 讨论

人参皂苷 Rb_1 为原人参二醇型人参皂苷的代表成分,人参皂苷 Rb_1 在胃中的消化吸收较差,生物利用度较低(约 0.78%^[15]);人参皂苷 Rb_1 血浆蛋白结合率较高(约 80.11% ~ 89.69%),在体内分布较为迅速,在肝、肾、心、肺中广泛分布,而在脾、脑中分布较少;人参皂苷 Rb_1 主要是经肠代谢酶转化和吸收;人参皂苷 Rb_1 主要是经尿液排泄,胆汁排泄率较低^[42]。

人参皂苷 Rg_1 为原人参三醇型人参皂苷的代表成分,其经大鼠消化道上部吸收,在胃肠中的吸收较差,生物利用度不高(约 1.9%^[26]);人参皂苷 Rg_1 与血浆蛋白结合率较低(约 6.56% ~ 12.74%),在肝、肾、心、肺、脾、胃、肠、胆囊、膀胱均有分布,也可透过血脑屏障;小肠是人参皂苷 Rg_1 的主要代谢部位,其经肠代谢酶代谢,也可被肝代谢,经肠代谢可显著提高其生物利用度;人参皂苷 Rg_1 主要是经胆汁排泄,胆汁排泄率较高。

Guo 等^[22] 发现即使给予大鼠相同的剂量,人参皂苷 Rg_1 在各脑区的分布浓度均高于人参皂苷 Rb_1 , 这可能是人参皂苷 Rg_1 的相对分子质量较小,较易透过血脑屏障。人参皂苷 Rb_1 与 Rg_1 的吸收速率与生物利用度均较低,但人参皂苷 Rb_1 的 MRT 和 AUC 均高于人参皂苷 Rg_1 。人参皂苷 Rg_1 在体内的消除速度高于人参皂苷 Rb_1 。

通过总结人参皂苷的体内吸收、分布、代谢和排泄研究数据,发现达玛烷型人参皂苷在体内的药代动力学特征和其结构密切相关,达玛烷型人参皂苷在体内的药代动力学特征与其他类型的人参皂苷差别较大^[43-44]。原人参三醇型人参皂苷在体内较原人参二醇型吸收快,原人参二醇型人参皂苷的血浆结合率高于原人参三醇型,原人参二醇型人参皂苷的 $T_{1/2}$ 普遍较短。达玛烷型人参皂苷不是通过直接进入血的方式进行吸收,大部分是通过酸或碱水解、胃肠道菌群和肝代谢转化成水解产物等间接方式吸收入体内来发挥活性作用或药理效应。

当前已对达玛烷型人参皂苷的药代动力学特征进行了较为系统、深入的研究。可以预见,伴随吸收、分布、代谢、排泄过程系统梳理工作的深入探索,必将为人参皂苷药理作用与机制的研究提供更为有

力的支持,但仍存在一些有待完善的方面。原人参二醇型和原人参三醇型人参皂苷易被胃肠道和肝脏代谢,在生物体内血药浓度低,不易检测,因此需将现代高灵敏分析技术应用于达玛烷型人参皂苷体内原型药物的检测。目前对人参皂苷及其代谢产物的药理、药代研究较多,并且认为达玛烷型人参皂苷的代谢产物比天然人参皂苷具有更好的活性和更高的生物利用度。故需注重对人参皂苷代谢产物的检测分析。此外,人参中人参皂苷类成分种类繁多,达玛烷型人参皂苷不仅分为2个类型,每个类型又包括许多的单体,且其各个单体的药动学参数各不同,所以各个单体的药动学参数不能用于表征人参整体的药动学行为和特征。因此,应以中医理论为指导,并结合代谢组学和蛋白组学等现代实验技术,从系统生物学角度,探索达玛烷型人参皂苷多效应成分整合药动学研究的新方法。

[参考文献]

[1] KONG L T, WANG Q, XIAO B X, et al. Different pharmacokinetics of the two structurally similar dammarane saponins, protopanaxatriol and protopanaxadiol, in rats [J]. *Fitoterapia*, 2013, 86: 48-53.

[2] 刘海宇,张庆贺,刘金平,等.达玛烷型三萜皂苷结构修饰研究进展[J].*中国实验方剂学杂志*,2011,17(22):269-272.

[3] Siraj F M, Natarajan S, Huq M A, et al. Structural investigation of ginsenoside Rf with PPAR γ major transcriptional factor of adipogenesis and its impact on adipocyte[J].*J Ginseng Res*,2015,39(2):141-147.

[4] De Souza L R, Jenkins A L, Sievenpiper J L, et al. Korean red ginseng (*Panax ginseng* C. A. Meyer) root fractions; differential effects on postprandial glycemia in healthy individuals [J]. *J Ethnopharmacol*, 2011, 137(1):245-250.

[5] ZHAN S Y, GUO W J, SHAO Q, et al. A pharmacokinetic and pharmacodynamic study of drug-drug interaction between ginsenoside Rg₁, ginsenoside Rb₁ and schizandrin after intravenous administration to rats[J]. *J Ethnopharmacol*,2014,152(2):333-339.

[6] SUN J G, WANG G G, XIE H T, et al. Simultaneous rapid quantification of ginsenoside Rg₁ and its secondary glycoside Rh₁ and aglycone protopanaxatriol in rat plasma by liquid chromatography-mass spectrometry after solid-phase extraction[J]. *J Pharm Biomed Anal*,2005, 38(1):126-132.

[7] 张均田.人参皂苷 Rg₁ 和 Rb₁ 药理作用的比较[J].*基础医学与临床*,2000,20(5):4-6.

[8] 孙德亚.达玛烷型人参皂苷元结构修饰及其抗肿瘤活性研究[D].长春:吉林大学,2014.

[9] 李微.人参皂苷的结构修饰及生物活性的研究[D].长春:吉林大学,2010.

[10] Leung K W, Wong A S. Pharmacology of ginsenosides; a literature review [J]. *Chin Med*, 2010, doi: 10.1186/1749-8546-5-20.

[11] HE C Y, ZHOU D D, LI J, et al. Identification of 20(S)-protopanaxatriol metabolites in rats by ultra-performance liquid chromatography coupled with electrospray ionization quadrupole time-of-flight tandem mass spectrometry and nuclear magnetic resonance spectroscopy [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2014, 88: 497-508.

[12] XIE F F, LI S W, CHENG Z N, et al. Determination of 20(S)-protopanaxadiol in human plasma by HPLC-MS/MS; application to a pharmacokinetic study [J]. *Acta Pharmaceutica Sinica B*,2013,3(6):385-391.

[13] 胡锦涛,温金华,蒋丽华.复方血栓通片中人参皂苷 Rb₁ 与 Rg₁ 在大鼠体内的药代动力学研究[J].*南昌大学学报:医学版*,2011,51(11):6-9.

[14] CHU Y, ZHANG H C, LI S M, et al. Determination of ginsenoside Rc in rat plasma by LC-MS/MS and its application to a pharmacokinetic study [J]. *J Chromatogr B*, 2013, doi: 10.1016/j.jchromb.2012.12.022.

[15] 孔令提.人参皂苷元的药代动力学研究[D].北京:北京协和医学院药用植物研究所,2014.

[16] Smith I, Williamson E M, Putnam S, et al. Effects and mechanisms of ginseng and ginsenosides on cognition [J]. *Nutr Rev*,2014,72(5):319-333.

[17] Joo K M, Lee J H, Jeon H Y, et al. Pharmacokinetic study of ginsenoside Re with pure ginsenoside Re and ginseng berry extracts in mouse using ultra performance liquid chromatography/mass spectrometric method[J]. *J Pharm Biomed Anal*,2010,51(1):278-283.

[18] Kim K A, Yoo H H, Gu W, et al. Effect of a soluble prebiotic fiber, NUTRIOSE, on the absorption of ginsenoside Rd in rats orally administered ginseng[J]. *J Ginseng Res*,2014,38(3):203-207.

[19] HE C Y, LI J, XU N S, et al. Pharmacokinetics, bioavailability, and metabolism of notoginsenoside Fc in rats by liquid chromatography/electrospray ionization tandem mass spectrometry [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2015,109:150-157.

[20] WU H C, LIU H M, BAI J, et al. Simultaneous determination of notoginsenoside R₁, ginsenoside Rg₁, ginsenoside Re and 20(S) protopanaxatriol in beagle dog plasma by ultra high performance liquid mass

- spectrometry after oral administration of a *Panax notoginseng* saponin preparation [J]. *J Chromatogr B*, 2015, 974:42-47.
- [21] Choi P J, Park J Y, Kim T J, et al. Improved anticancer effect of ginseng extract by microwave-assisted processing through the generation of ginsenosides Rg₃, Rg₅ and Rk₁ [J]. *J Funct Foods*, 2015, 14:613-622.
- [22] GUO Q L, LI P Y, WANG Z, et al. Brain distribution pharmacokinetics and integrated pharmacokinetics of *Panax Notoginsenoside R₁*, Ginsenosides Rg₁, Rb₁, Re and Rd in rats after intranasal administration of *Panax Notoginseng Saponins* assessed by UPLC/MS/MS [J]. *J Chromatogr B*, 2014, 969:264-271.
- [23] JIANG R G, DONG J J, LI X X, et al. Molecular mechanisms governing different pharmacokinetics of ginsenosides and potential for ginsenoside-perpetrated herb-drug interactions on OATP1B3 [J]. *Br J Pharmacol*, 2015, 172(4):1059-1073.
- [24] SUN D, WANG B, SHI M, et al. Pharmacokinetic tissue distribution and excretion of ginsenoside-Rd in rodents [J]. *Phytomedicine*, 2012, 19(3/4):369-373.
- [25] WANG P P, WEI Y J, FAN Y, et al. Production of bioactive ginsenosides Rh₂ and Rg₃ by metabolically engineered yeasts [J]. *Metab Eng*, 2015, 29:97-105.
- [26] FENG L, WANG L, HU C J, et al. Pharmacokinetics, tissue distribution, metabolism, and excretion of ginsenoside Rg₁ in rats [J]. *Arch Pharm Res*, 2010, 33(12):1975-1984.
- [27] LIU H F, YANG J L, DU F F, et al. Absorption and disposition of ginsenosides after oral administration of *Panax notoginseng* extract to rats [J]. *Drug Metab Dispos*, 2009, 37(12):2290-2298.
- [28] SUN J H, WU W, GUO Y Y, et al. Pharmacokinetic study of ginsenoside Rc and simultaneous determination of its metabolites in rats using RRLC-Q-TOF-MS [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2014, 88:16-21.
- [29] Kim H K. Pharmacokinetics of ginsenoside Rb₁ and its metabolite compound K after oral administration of Korean Red Ginseng extract [J]. *J Ginseng Res*, 2013, 37(4):451-456.
- [30] 田方. 人参次苷 G 中总皂苷的测定及人参皂苷 C-K 的药代动力学研究 [D]. 太原:山西大学, 2006.
- [31] LIU X M, ZHANG X, GAO E Z, et al. Comparative pharmacokinetics of five saponins after intravenous administration of TSFS injection and TSFS injection plus TFFG in rats under different physiological states [J]. *J Pharm Anal*, 2014, 4(1):53-62.
- [32] PENG D C, WANG H S, QU C L, et al. Ginsenoside Re: Its chemistry, metabolism and pharmacokinetics [J]. *Chin Med*, 2012, doi:10.1186/1749-8546-7-2.
- [33] Lacaille-Dubois M A. Newest results on the chemistry and pharmacology of TCM drugs containing triterpene and steroid saponins [M]. Berlin:Springer-Verlag Wien, 2013:87-135.
- [34] SHI Y, SUN C J, ZHENG B, et al. Simultaneous determination of ten ginsenosides in American ginseng functional foods and ginseng raw plant materials by liquid chromatography tandem mass spectrometry [J]. *Food Anal Method*, 2013, 6(1):112-122.
- [35] Nabavi S F, Sureda A, Habtemariam S, et al. Ginsenoside Rd and ischemic stroke; a short review of literatures [J]. *J Ginseng Res*, 2015; 39(4):299-303.
- [36] 耿聪. 新人参二醇的体内药代动力学研究 [D]. 长春:吉林大学, 2014.
- [37] Shin B K, Kwon S W, Park J H. Chemical diversity of ginseng saponins from *Panax ginseng* [J]. *J Ginseng Res*, 2015; 39(4):287-298.
- [38] 张经纬, 王广基, 孙建国. 人参皂苷 Rg₁ 的药效学和药代动力学研究进展 [J]. *中国药科大学*, 2007, 38(3):283-288.
- [39] 武毅. 20(S)-原人参二醇和益今生胶囊及多潘立酮的药物动力学研究 [D]. 长春:吉林大学, 2007.
- [40] LIU L, HUANG J Q, HU X, et al. Simultaneous determination of ginsenoside (G-Re, G-Rg₁, G-Rg₂, G-F₁, G-Rh₁) and protopanaxatriol in human plasma and urine by LC/MS/MS and its application in a pharmacokinetics study of G-Re in volunteers [J]. *J Chromatogr B*, 2011, 879(22):2011-2017.
- [41] YANG L, XU S J, LIU C J, et al. *In vivo* metabolism study of ginsenoside Re in rat using high-performance liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry [J]. *Anal Bioanal Chem*, 2009, 395(5):1441-1451.
- [42] DENG Y P, ZHANG T T, TENG F K, et al. Ginsenoside Rg₁ and Rb₁, in combination with salvianolic acid B, play different roles in myocardial infarction in rats [J]. *J Chin Med Assoc*, 2015, 78(2):114-120.
- [43] WANG C Z, McEntee E, Wicks S, et al. Phytochemical and analytical studies of *Panax notoginseng* (Burk.) F. H. Chen [J]. *J Nat Med*, 2006, 60(2):97-106.
- [44] 孙建华. 八种达玛烷型人参皂苷免疫佐剂作用的研究进展 [D]. 杭州:浙江大学, 2007.

[责任编辑 刘德文]