

配伍对珠子参中4个皂苷类成分药代动力学的影响

王小平*, 白吉庆, 王亚恒, 王金, 胡锦涛, 权利娜, 黎丹, 王芳, 叶峥嵘, 沈舒文
(陕西中医药大学, 陕西 咸阳 712046)

[摘要] **目的:**研究不同配伍对藤珠胃康方中臣药珠子参主要成分在大鼠体内的药代动力学影响,为该复方的研究与开发提供参考。**方法:**将SD大鼠随机分为珠子参组、珠子参-藤梨根组、珠子参-白术组、珠子参-黄精组、珠子参-三棱组、藤珠胃康方组,灌服给药剂量均为 $10.0\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ (按生药量计算),采用HPLC检测0~24 h大鼠血浆中人参皂苷Re,人参皂苷Rb₁,人参皂苷Ro和竹节参皂苷IVa的血药浓度,流动相乙腈(A)-0.02%磷酸水溶液(B)梯度洗脱(0~14 min,19%~26% A;14~22 min,26%~29% A;22~30 min,29% A;30~40 min,29%~35% A;40~55 min,35% A),检测波长205 nm,运用DAS 3.0软件计算药代动力学参数,比较不同配伍对珠子参中4个指标成分的药动学差异。**结果:**与珠子参组比较,珠子参-藤梨根组、珠子参-黄精组、珠子参-白术组、珠子参-三棱组中人参皂苷Re,人参皂苷Rb₁,人参皂苷Ro和竹节参皂苷IVa的药峰浓度(C_{\max})和药时曲线下面积(AUC_{0-t})大部分增加,清除率/生物利用度(CL/F)降低;而藤珠胃康方组中上述4个成分的 C_{\max} 和 AUC_{0-t} 增加, CL/F 降低。与珠子参组相比,藤珠胃康方中主要成分代谢显著减慢,4个皂苷类成分的血药浓度明显提高。**结论:**不同配伍会影响珠子参主要药效成分在体内的药代动力学参数,为藤珠胃康方的临床应用提供参考依据。

[关键词] 藤珠胃康方; 珠子参; 人参皂苷Re; 人参皂苷Rb₁; 人参皂苷Ro; 竹节参皂苷IVa; 配伍; 药动学

[中图分类号] R969.1;R289.5;R945;R284.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2017)06-0111-06

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2017060111

[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20161228.1108.006.html>

[网络出版时间] 2016-12-28 11:08

Effect of Compatibility on Pharmacokinetics of Four Saponins in *Panacis Majoris Rhizoma*

WANG Xiao-ping*, BAI Ji-qing, WANG Ya-heng, WANG Jin, HU Jin-ping, QUAN Li-na,
LI Dan, WANG Fang, YE Zheng-rong, SHEN Shu-wen
(*Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712046, China*)

[Abstract] **Objective:** To investigate effect of different compatibility on pharmacokinetics in rats of main components in *Panacis Majoris Rhizoma* from Tengzhu Weikang prescription after oral administration. **Method:** SD rats were randomly divided into *Panacis Majoris Rhizoma* (PMR) group, PMR-*Actinidia chinensis* (AC) group, PMR-*Atractylodis Macrocephalae Rhizoma* (AMR) group, PMR-*Polygonati Rhizoma* (PR) group, PMR-*Sparganii Rhizoma* (SR) group and Tengzhu Weikang prescription group. After oral administration with dosage of $10.0\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$, HPLC was employed with the mobile phase of acetonitrile-0.02% phosphoric acid aqueous solution for gradient elution and detection wavelength at 205 nm. The pharmacokinetic parameters of ginsenoside Re, ginsenoside Rb₁, ginsenoside Ro and chikusetsusaponin IV a were calculated by DAS 3.0 software. **Result:** Compared with PMR group, most of PMR-AC group, PMR-AMR group, PMR-PR group, PMR-SR group and Tengzhu Weikang prescription group showed a higher C_{\max} and AUC_{0-t} for ginsenoside Re, ginsenoside Rb₁, ginsenoside Ro and chikusetsusaponin IV a, and all showed a lower clearance rate/bioavailability (CL/F).

[收稿日期] 20160830(024)

[基金项目] 陕西省科技厅项目(2012KTCL03-14);陕西省科技厅中药现代化项目[2009K19-03(2)]

[通讯作者] *王小平,博士后,教授,硕士生导师,从事中药药效物质基础与新药研究, Tel: 029-38185165, E-mail: wangxiaoping323@126.com

Compared with PMR group, Tengzhu Weikang prescription group showed slower metabolism and higher plasma concentration of ginsenoside Re, ginsenoside Rb₁, ginsenoside Ro and chikusetsusaponin IV a. **Conclusion:** Different compatibility has effect on pharmacokinetic parameters of main efficacy components in PMR from Tengzhu Weikang prescription.

[**Key words**] Tengzhu Weikang prescription; Panacis Majoris Rhizoma; ginsenoside Re; ginsenoside Rb₁; ginsenoside Ro; chikusetsusaponin IV a; compatibility; pharmacokinetics

藤珠胃康方精简于陕西中医药大学沈舒文教授的临床常用基本方,由藤梨根、珠子参、黄精、白术、三棱共 5 味药材组成,具有解毒抗癌、益气养阴之功效。珠子参为方中臣药,具有补肺养阴、祛瘀止痛、止血之功效^[1],其抗肿瘤作用备受关注^[2]。现代研究表明人参皂苷和竹节参皂苷均有不同程度的抗肿瘤作用,是抗肿瘤的主要活性物质^[3-7]。为了将本方开发成医院制剂,课题组前期以人参皂苷 Re,人参皂苷 Rb₁,人参皂苷 Ro 和竹节参皂苷 IV a 为评价指标,通过正交试验优选藤珠胃康方的提取工艺,确定了最佳提取工艺。通过制剂成型性研究,将藤珠胃康方制成颗粒剂,并制定了其质量标准草案,同时进行初步稳定性研究、药效学评价等。为探讨藤珠胃康颗粒的配伍机制及主要物质基础,本实验拟考察珠子参及其与藤梨根、黄精、白术、三棱不同配伍时,人参皂苷 Re,人参皂苷 Rb₁,人参皂苷 Ro 和竹节参皂苷 IV a 在大鼠体内的药代动力学参数变化。

1 材料

UltiMate 3000 型高效液相色谱仪(美国戴安公司),MX-S 型旋涡混合器(美国 Scilogex 公司),Expert 18K-R 型台式高速冷冻离心机(长沙市鑫奥仪器仪表有限公司),BT125D 型双量程电子分析天平[赛多利斯科学仪器(北京)有限公司],MTN-2800D 型氮吹仪(天津奥特赛恩斯仪器有限公司),Direct-Q 3UV 型纯化水机(默克密理博公司)。

藤梨根购于陕西眉县,黄精、珠子参购于陕西汉中,三棱、白术饮片购于西安盛兴中药饮片有限责任公司,经陕西中医药大学白吉庆副教授鉴定分别为猕猴桃科植物中华猕猴桃 *Actinidia chinensis* 的干燥根,百合科植物黄精 *Polygonatum sibiricum* 的干燥根茎,五加科植物珠子参 *Panax japonicus* var. *major* 的干燥根茎,黑三棱科植物黑三棱 *Sparganium stoloniferum* 的干燥块茎薄片,菊科植物白术 *Atractylodes macrocephala* 的干燥根茎厚片;藤梨根、黄精药材除去杂质,洗净,略润,藤梨根切薄片,黄精

切厚片,干燥,备用。竹节参皂苷 IV a,人参皂苷 Rb₁,人参皂苷 Re 和连翘苷(内标)对照品(中国食品药品检定研究院,批号分别为 111861-201001,110704-200217,110754-200218,110821-200711);人参皂苷 Ro 对照品(天津马克生物科技有限公司,批号 20130912),水为自制纯化水,乙腈为色谱纯,其他试剂均为分析纯。

SPF 级 SD 大鼠,雌雄各半,体重 200 ~ 240 g,由西安交通大学医学部实验动物中心提供,合格证号 SCXK(陕)2012-003。本实验经陕西中医药大学实验动物伦理委员会批准,批准号 20150313。

2 方法与结果

2.1 色谱条件 Hypersil GOLD C₁₈ 色谱柱(4.6 mm × 250 mm, 5 μm),流动相乙腈(A)-0.02% 磷酸水溶液(B)梯度洗脱(0 ~ 14 min, 19% ~ 26% A; 14 ~ 22 min, 26% ~ 29% A; 22 ~ 30 min, 29% A; 30 ~ 40 min, 29% ~ 35% A; 40 ~ 55 min, 35% A),检测波长 205 nm,流速 1.0 mL·min⁻¹,进样量 20 μL,柱温 30 °C。

2.2 混合对照品及内标溶液的制备 分别精密称取人参皂苷 Re, Ro, Rb₁ 和竹节参皂苷 IV a 对照品 5.1, 9.85, 7.1, 9.8 mg,置于 5 mL 量瓶中,加甲醇溶解并稀释至刻度,摇匀,得混合对照品储备液。精密称取连翘苷对照品 7.90 mg 至 10 mL 量瓶中,加甲醇溶解并稀释至刻度,摇匀,得内标储备液;临用前,吸取该储备液 1 mL,置于 10 mL 量瓶中,加甲醇溶解并稀释至刻度,摇匀,得 79.0 mg·L⁻¹ 内标溶液,备用。

2.3 药液的制备 取藤梨根 150 g,珠子参 100 g,黄精 50 g,白术 50 g,三棱 50 g,加 10 倍量水回流提取 2 次,每次 2 h,过滤,合并滤液,减压浓缩至 100 mL(珠子参生药量 1 g·mL⁻¹),得复方水提液;珠子参 100 g;藤梨根 150 g,珠子参 100 g;珠子参 100 g,黄精 50 g;珠子参 100 g,白术 50 g;珠子参 100 g,三棱 50 g 共 5 组饮片,按上述提取方法制备珠子参、珠子参-藤梨根、珠子参-黄精、珠子参-白术、珠子参-三棱的水提液。各组水提液中指标成分的含量见表 1。

表 1 各组水提液中指标成分的含量测定

Table 1 Determination of index components in each water extract

组别	人参皂苷 Re		人参皂苷 Ro		人参皂苷 Rb ₁		竹节参皂苷 IV a	
	质量浓度 /g·L ⁻¹	给药量 /mg	质量浓度 /g·L ⁻¹	给药量 /mg	质量浓度 /g·L ⁻¹	给药量 /mg	质量浓度 /g·L ⁻¹	给药量 /mg
珠子参	16.5	33.0	12.7	25.4	213.9	427.8	122.3	244.6
珠子参-藤梨根	6.4	12.8	5.2	10.4	85.6	171.2	48.9	97.8
珠子参-黄精	11.2	22.4	83.7	168.0	142.7	285.4	81.4	162.8
珠子参-白术	11.5	23.0	8.7	17.4	142.4	284.8	81.5	163.0
珠子参-三棱	11.7	23.4	8.2	16.4	142.2	284.4	81.2	162.4
藤珠胃康方	4.7	9.4	3.7	7.4	53.7	107.5	30.7	61.5

2.4 给药与样品采集 正常 SD 大鼠 36 只,随机分为 6 组,即珠子参组、珠子参-藤梨根组、珠子参-黄精组、珠子参-白术组、珠子参-三棱组、藤珠胃康方组,禁食 12 h,灌服各组水提液,给药剂量均为 10.0 g·kg⁻¹(按生药量计算),各成分的给药量见表 1。给药后分别于 5, 10, 15, 30, 60, 120, 180, 300, 420, 540, 720, 960, 1 440 min 从大鼠眼眶静脉丛取血约 0.5 mL,置肝素钠处理过的离心管中,于 0 ℃,1 万 r·min⁻¹离心 10 min,吸取上清液,-80 ℃保存,为防止大鼠血容量的减少,采血过程中给大鼠注射生理盐水。

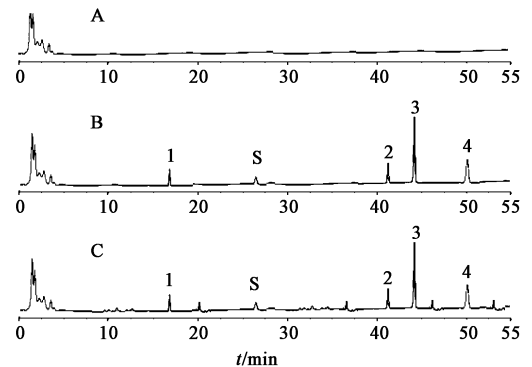
2.5 血浆样品处理 取 2.4 项下血浆 200 μL,加入内标溶液 20 μL,涡旋 30 s 混匀,加入 3 倍量乙腈,涡旋 60 s,于 12 000 r·min⁻¹离心 10 min,吸取上清液,35 ℃氮气吹干,残渣加甲醇 150 μL 使溶解,经 0.22 μm 微孔滤膜滤过,取续滤液用于测定。

2.6 专属性试验 在 2.1 项色谱条件下,基线平稳,无内源性物质的干扰,且待测成分与内标物分离度良好,说明该方法专属性良好。见图 1。

2.7 线性关系和检测限的考察 精密量取混合对照品溶液适量,加入空白血浆稀释,按 2.5 项下方法处理,按 2.1 项下色谱条件测定,记录峰面积,以待测成分与内标物峰面积之比为纵坐标,以质量浓度为横坐标,得回归方程及检测限,见表 2。

2.8 精密度与回收率试验 将人参皂苷 Re,人参皂苷 Ro,人参皂苷 Rb₁ 和竹节参皂苷 IV a 高、中、低 3 个质量浓度的供试品溶液,每个样品日内重复 6 次,连续测定 6 d,结果 4 种成分的日内、日间精密度的 RSD 均 <12%,表明仪器精密度良好,见表 3。

取适量人参皂苷 Re,人参皂苷 Rb₁,人参皂苷 Ro 和竹节参皂苷 IV a 对照品分别加入空白血浆中,按 2.5 项下方法制备上述高、中、低质量浓度的质控



A. 空白血浆;B. 空白血浆 + 混合对照品 + 内标;C. 含药血浆 + 内标;
1. 人参皂苷 Re;2. 人参皂苷 Rb₁;3. 人参皂苷 Ro;4. 竹节参皂苷 IV a;S. 内标物(连翘苷)

图 1 大鼠给予藤珠胃康方后血浆样品的 HPLC

Fig. 1 HPLC chromatograms of plasma samples after oral administration of Tengzhu Weikang prescription

样品,按 2.1 项下色谱条件测定,连续进样 6 次,记录峰面积,与未经处理的相应质量浓度的对照品溶液的峰面积比较,计算质控样品中 4 种指标成分的回收率均 >78.0%,RSD 均 <13.0%,表明血浆样品的预处理方法稳定可靠。

2.9 稳定性试验 将人参皂苷 Re,人参皂苷 Ro,人参皂苷 Rb₁ 和竹节参皂苷 IV a 高、中、低质量浓度的质控样品分别于室温下放置 0, 2, 4, 6, 8, 12, 16, 20, 24 h 后按 2.1 项下条件测定,考察温度对样品稳定性的影响;将高、中、低质量浓度的质控样品置于温度 -80 ℃ 冷冻,分别放置 0, 1, 2, 3, 5, 7, 9 周解冻,考察贮存时间对样品稳定性的影响;将高、中、低质量浓度的样品溶液分别置于 -80 ℃ 冷冻 24 h 室温解冻,解冻完全后重新冷冻 24 h,重复 3 次,计算冻融周期对样品稳定性的影响,见表 4。结果表明人参皂苷 Re,人参皂苷 Rb₁,人参皂苷 Ro 和竹节参皂苷 IV a 在上述条件下均稳定。

2.10 药代动力学研究 取 2.5 项下制备的样品

表 2 藤珠胃康方中各指标成分的线性关系及检测限

Table 2 Linearity and detection limit of each index component in Tengzhu Weikang prescription

指标成分	回归方程	<i>r</i>	线性范围/ $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$	检出限/ $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$	定量限/ $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$
人参皂苷 Re	$Y = 0.008\ 3X + 0.022\ 9$	0.998 3	0.51 ~ 51	0.17	0.51
人参皂苷 Rb ₁	$Y = 0.340\ 4X + 20.920$	0.991 6	0.71 ~ 71	0.23	0.71
人参皂苷 Ro	$Y = 0.005\ 3X - 0.027\ 1$	0.997 8	0.99 ~ 99	0.33	0.99
竹节参皂苷 IV _a	$Y = 0.023\ 7X + 0.711\ 2$	0.990 7	0.98 ~ 98	0.33	0.98

表 3 藤珠胃康方中各指标成分的精密度试验 ($n = 6$)

Table 3 Precision test of each index component in Tengzhu Weikang prescription ($n = 6$)

指标成分	质量浓度/ $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$	日内			日间		
		实测值 ($\bar{x} \pm s$) / $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$	准确度/%	RSD/%	实测值 ($\bar{x} \pm s$) / $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$	准确度/%	RSD/%
人参皂苷 Re	0.51	0.45 ± 0.04	88.2	8.9	0.44 ± 0.05	86.3	11.4
	5.1	4.76 ± 0.45	93.3	9.4	4.61 ± 0.44	90.4	9.5
	51	49.90 ± 4.63	97.8	9.3	48.30 ± 4.63	94.7	9.6
人参皂苷 Rb ₁	0.71	0.63 ± 0.05	88.7	8.0	0.61 ± 0.06	85.9	9.8
	7.1	6.45 ± 0.52	90.8	8.1	6.33 ± 0.50	89.2	7.9
	71	71.80 ± 5.95	101.1	8.3	67.80 ± 6.95	95.5	10.3
人参皂苷 Ro	0.99	0.91 ± 0.06	91.9	6.6	0.85 ± 0.09	85.9	10.6
	9.9	9.02 ± 0.69	91.1	7.7	8.82 ± 0.71	89.1	8.1
	99	97.40 ± 6.73	98.4	6.9	96.80 ± 8.93	97.8	9.2
竹节参皂苷 IV _a	0.98	0.91 ± 0.10	92.9	11.0	0.87 ± 0.09	88.8	10.3
	9.8	9.59 ± 0.98	97.9	10.2	9.19 ± 0.96	93.8	10.5
	98	96.60 ± 6.78	98.6	7.0	93.60 ± 8.98	95.5	9.6

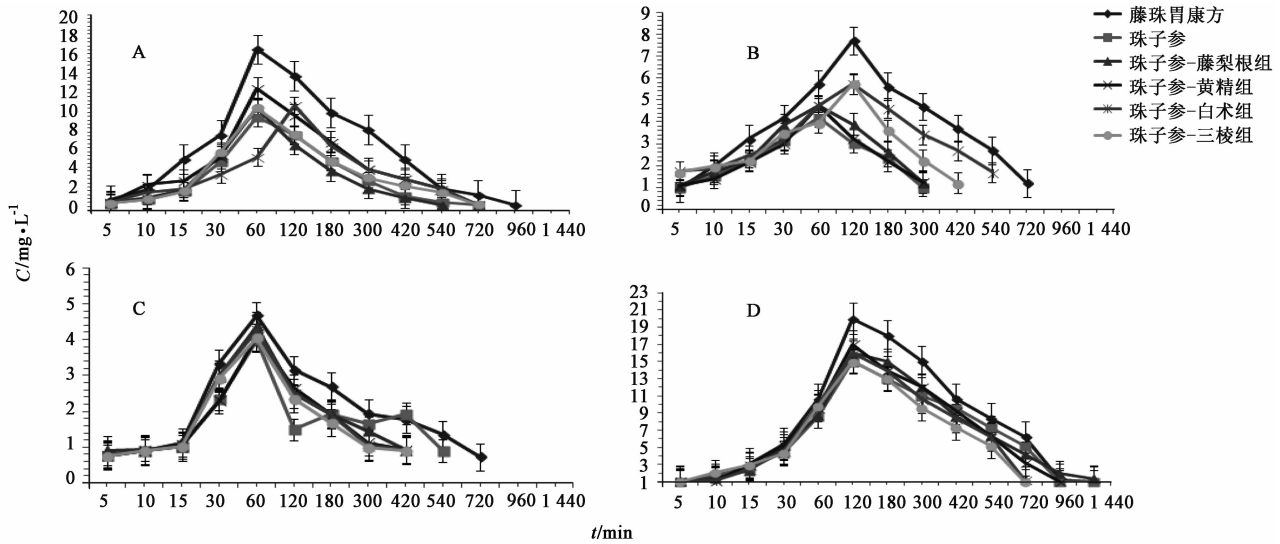
表 4 藤珠胃康方中各指标成分的稳定性试验 ($n = 3$)

Table 4 Stability test of each index component in Tengzhu Weikang prescription ($n = 3$)

指标成分	质量浓度 / $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$	室温放置 24 h			冻融循环 3 次			-80 °C 放置 9 周		
		测定值 ($\bar{x} \pm s$) / $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$	准确度 /%	RSD /%	测定值 ($\bar{x} \pm s$) / $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$	准确度 /%	RSD /%	测定值 ($\bar{x} \pm s$) / $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$	准确度 /%	RSD /%
人参皂苷 Re	0.51	0.46 ± 0.04	90.2	8.7	0.44 ± 0.05	86.3	11.4	0.45 ± 0.04	88.2	8.9
	5.1	4.93 ± 0.39	96.7	7.9	4.67 ± 0.45	91.6	9.6	4.79 ± 0.41	93.9	8.6
	51	49.50 ± 3.74	97.1	7.6	48.30 ± 3.85	94.7	8.0	48.90 ± 3.45	95.9	7.1
人参皂苷 Rb ₁	0.71	0.68 ± 0.06	95.8	8.8	0.65 ± 0.08	91.5	12.3	0.66 ± 0.05	93.0	7.6
	7.1	6.54 ± 0.59	92.1	9.0	6.24 ± 0.61	87.9	9.8	6.55 ± 0.60	92.3	9.2
	71	69.80 ± 4.31	98.3	6.2	66.80 ± 5.51	94.1	8.2	68.80 ± 4.41	96.9	6.4
人参皂苷 Ro	0.99	0.91 ± 0.07	91.9	7.7	0.87 ± 0.09	87.9	10.3	0.88 ± 0.06	88.9	6.8
	9.9	9.66 ± 0.90	97.6	9.3	9.46 ± 0.93	95.6	9.8	9.54 ± 0.89	96.4	9.3
	99	96.70 ± 4.85	97.7	5.0	95.30 ± 7.96	96.3	8.4	97.30 ± 4.96	98.3	5.1
竹节参皂苷 IV _a	0.98	0.96 ± 0.08	98.0	8.3	0.89 ± 0.09	90.8	10.1	0.91 ± 0.09	92.9	9.9
	9.8	9.58 ± 0.86	97.8	9.0	8.68 ± 0.88	88.6	10.1	8.98 ± 0.85	91.6	9.5
	98	96.90 ± 5.94	98.9	6.1	94.90 ± 7.95	96.8	8.4	95.90 ± 5.87	97.9	6.1

20 μL ,按 2.1 项下色谱条件测定,所测数据采用 DAS 3.0 统计学软件进行处理,对人参皂苷 Re,人参皂苷 Ro,人参皂苷 Rb₁和竹节参皂苷 IV_a在大鼠体内的血药浓度-时间曲线进行拟合,药-时曲线见图 2,主要药代动力学参数见表 5~8。结果与珠子参组相比,珠子参-藤梨根组、珠子参-黄精组、珠子参-白术组和珠子参-三棱组人参皂苷 Re 的药峰浓度 (C_{max}) 和药-时曲线下面积 (AUC_{0-t}) 大部分有所

增加;藤珠胃康方组的 C_{max} , AUC_{0-t} 增加最高,清除率/生物利用度 (CL/F) 显著减小。与珠子参组相比,珠子参-藤梨根组、珠子参-黄精组、珠子参-白术组和珠子参-三棱组人参皂苷 Ro 的 C_{max} 和 AUC_{0-t} 增加, CL/F 降低;藤珠胃康方组的 C_{max} 和 AUC_{0-t} 明显增大,表观分布容积 (V_1)/ F 增加, CL/F 降低显著。与珠子参组相比,珠子参-藤梨根组、珠子参-黄精组、珠子参-白术组和珠子参-三棱组人参皂苷 Rb₁



A. 人参皂苷 Re; B. 人参皂苷 Ro; C. 人参皂苷 Rb₁; D. 竹节参皂苷 IVa

图 2 藤珠胃康方中各指标成分在大鼠体内的血药浓度-时间曲线($\bar{x} \pm s, n = 6$)

Fig. 2 Concentration-time curves of each index component in rat plasma after oral administration of Tengzhu Weikang prescription($\bar{x} \pm s, n = 6$)

的 C_{max} 和 AUC_{0-t} 均增加, CL/F 降低; 藤珠胃康方组 AUC_{0-t} 明显增大, V_1/F 增加, CL/F 降低。与珠子参组相比, 珠子参-藤梨根组、珠子参-黄精组、珠子参-白术组和珠子参-三棱组竹节参皂苷 IVa 的 C_{max} 均增加, CL/F 降低; 藤珠胃康方组 CL/F 降低显著。

3 讨论

珠子参含皂苷、多糖类等成分, 现代药理研究证明珠子参这 2 种成分具有抗肿瘤作用, 而人参皂苷 Re, 人参皂苷 Rb₁ 和竹节参皂苷 IVa 是其主要活性

物质^[8-10]。人参皂苷 Re, 人参皂苷 Rb₁ 和竹节参皂苷 IVa 是珠子参、人参、三七等中药的有效成分之一, 具有抗炎、中枢抑制、增强免疫功能、抗脑缺血、抗肿瘤等作用^[10]。研究表明藤梨根提取物能明显促人胃癌 SGC-7901 细胞的凋亡; 抑制人食管癌 Eca-109 细胞的生长等^[11]; 说明藤梨根具有抗肿瘤作用。白术具有促进肿瘤细胞凋亡、降低肿瘤细胞的增殖、提高机体抗肿瘤能力、增加对肿瘤细胞的细胞毒作用以及降低肿瘤组织的侵袭转移能力等^[12];

表 5 人参皂苷 Re 在大鼠体内的主要药动学参数($\bar{x} \pm s, n = 6$)

Table 5 Main pharmacokinetic parameters of ginsenoside Re after oral administration of each water extract($\bar{x} \pm s, n = 6$)

参数/单位	藤珠胃康方	珠子参组	珠子参-藤梨根组	珠子参-黄精组	珠子参-白术组	珠子参-三棱组
$C_{max}/mg \cdot L^{-1}$	16.45 ± 4.87 ¹⁾	9.49 ± 2.67	10.49 ± 3.72	12.45 ± 5.78	10.73 ± 3.45	10.49 ± 4.32
$t_{1/2}/min$	55.38 ± 9.35	47.69 ± 8.67	53.86 ± 8.95	53.87 ± 9.98	62.34 ± 1.21	52.23 ± 10.40
$AUC_{0-t}/mg \cdot L^{-1} \cdot min^{-1}$	850.36 ± 21.34 ²⁾	324.37 ± 34.25	317.96 ± 26.47	631.28 ± 35.31 ¹⁾	308.78 ± 18.96	350.69 ± 21.89
$AUC_{0-\infty}/mg \cdot L^{-1} \cdot min^{-1}$	860.33 ± 51.45 ²⁾	328.31 ± 32.75	334.95 ± 28.77	639.25 ± 55.38 ¹⁾	328.73 ± 28.91	367.67 ± 31.85
$V_1/F/L \cdot kg^{-1}$	2.29 ± 2.21	1.21 ± 0.75	1.79 ± 0.98	1.77 ± 1.24	1.67 ± 1.21	1.88 ± 0.10
$CL/F/L \cdot min^{-1} \cdot kg^{-1}$	21.21 ± 2.32 ¹⁾	48.16 ± 4.23	47.97 ± 5.35	40.82 ± 12.21	39.84 ± 10.97	30.37 ± 9.76
t_{max}/min	60 ± 0	60 ± 0	60 ± 0	60 ± 0	120 ± 0	60 ± 0

注: 与珠子参组相比¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.01$ (表 6~8 同)。

表 6 人参皂苷 Ro 在大鼠体内的主要药动学参数($\bar{x} \pm s, n = 6$)

Table 6 Main pharmacokinetic parameters of ginsenoside Ro after oral administration of each water extract($\bar{x} \pm s, n = 6$)

参数/单位	藤珠胃康方	珠子参组	珠子参-藤梨根组	珠子参-黄精组	珠子参-白术组	珠子参-三棱组
$C_{max}/mg \cdot L^{-1}$	7.70 ± 4.12 ¹⁾	4.18 ± 2.45	4.72 ± 2.79	4.72 ± 3.76	5.72 ± 3.54	5.72 ± 4.46
$t_{1/2}/min$	58.34 ± 8.95	45.69 ± 8.98	46.86 ± 8.67	45.83 ± 9.86	52.67 ± 6.29	50.21 ± 10.5
$AUC_{0-t}/mg \cdot L^{-1} \cdot min^{-1}$	424.36 ± 20.64 ¹⁾	114.31 ± 24.13	115.74 ± 22.42	121.58 ± 25.46	158.78 ± 13.76	140.62 ± 20.45
$AUC_{0-\infty}/mg \cdot L^{-1} \cdot min^{-1}$	450.38 ± 45.54 ¹⁾	132.32 ± 31.25	134.46 ± 26.79	138.23 ± 51.32	178.74 ± 26.89	167.12 ± 33.58
$V_1/F/L \cdot kg^{-1}$	1.29 ± 1.21	0.67 ± 0.12	0.74 ± 0.18	0.77 ± 1.04	0.67 ± 1.01	0.88 ± 0.07
$CL/F/L \cdot min^{-1} \cdot kg^{-1}$	11.26 ± 2.56 ¹⁾	28.13 ± 4.47	27.79 ± 5.64	27.92 ± 9.23	23.84 ± 10.94	24.07 ± 9.89
t_{max}/min	120 ± 0	60 ± 0	60 ± 0	60 ± 0	120 ± 0	120 ± 0

表 7 人参皂苷 Rb₁ 在大鼠体内的主要药动学参数 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

Table 7 Main pharmacokinetic parameters of ginsenoside Rb₁ after oral administration of each water extract ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

参数/单位	藤珠胃康方	珠子参组	珠子参-藤梨根组	珠子参-黄精组	珠子参-白术组	珠子参-三棱组
$C_{max}/\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$	4.67 ± 3.32	3.98 ± 2.89	4.37 ± 2.73	4.07 ± 3.12	4.26 ± 3.59	4.05 ± 4.64
$t_{1/2}/\text{min}$	55.36 ± 8.99	46.65 ± 9.88	45.88 ± 7.96	45.89 ± 9.96	42.67 ± 9.62	47.23 ± 9.51
$\text{AUC}_{0-4}/\text{mg} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$	304.36 ± 20.64 ¹⁾	219.31 ± 24.13	227.71 ± 23.44	221.59 ± 24.49	228.72 ± 15.78	231.64 ± 21.32
$\text{AUC}_{0-\infty}/\text{mg} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$	351.31 ± 47.45 ¹⁾	222.39 ± 30.75	234.40 ± 27.68	238.28 ± 52.36	258.74 ± 26.45	267.72 ± 35.59
$V_1/F/\text{L} \cdot \text{kg}^{-1}$	1.09 ± 1.78 ¹⁾	0.47 ± 0.19	0.68 ± 0.34	0.67 ± 1.64	0.67 ± 1.51	0.98 ± 0.06
$\text{CL}/F/\text{L} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$	9.28 ± 3.56 ¹⁾	15.13 ± 4.49	13.76 ± 5.94	14.57 ± 9.87	13.54 ± 10.98	10.04 ± 9.99

注: t_{max} 均为 (60 ± 0) min。

表 8 竹节参皂苷 IVa 在大鼠体内的主要药动学参数 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

Table 8 Main pharmacokinetic parameters of chikusetsusaponin IVa after oral administration of each water extract ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

参数/单位	藤珠胃康方	珠子参组	珠子参-藤梨根组	珠子参-黄精组	珠子参-白术组	珠子参-三棱组
$C_{max}/\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$	20.00 ± 7.85	15.01 ± 6.63	16.01 ± 7.72	17.01 ± 6.87	16.01 ± 4.42	15.01 ± 5.31
$t_{1/2}/\text{min}$	16.45 ± 4.87	9.47 ± 2.67	10.49 ± 3.72	12.45 ± 5.78	10.73 ± 3.45	10.44 ± 4.32
$\text{AUC}_{0-4}/\text{mg} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$	881.36 ± 29.36	804.34 ± 37.75	813.92 ± 29.44	823.24 ± 34.39	808.79 ± 19.95	800.64 ± 22.79
$\text{AUC}_{0-\infty}/\text{mg} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$	895.38 ± 57.75	828.39 ± 32.75	834.85 ± 31.97	839.75 ± 59.39 ¹⁾	828.73 ± 29.81	867.17 ± 31.25
$V_1/F/\text{L} \cdot \text{kg}^{-1}$	2.31 ± 2.89	1.41 ± 1.95	1.69 ± 1.98	1.79 ± 2.45	1.68 ± 2.81	1.87 ± 2.99
$\text{CL}/F/\text{L} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$	22.28 ± 4.32 ¹⁾	51.96 ± 4.23	50.07 ± 5.35	49.89 ± 12.21	49.88 ± 12.97	48.37 ± 11.75

注: t_{max} 均为 (120 ± 0) min。

说明白术通过多种途径产生抗肿瘤作用。三棱具有诱导人肺癌细胞凋亡的作用^[13]。但是关于珠子参和藤梨根、三棱、白术、三棱配伍前后的药代动力学的研究还未见报道。因此,本研究以人参皂苷 Re, 人参皂苷 Rb₁, 人参皂苷 Ro 和竹节参皂苷 IVa 作为珠子参代表成分进行其药代动力学研究。

本实验中珠子参-藤梨根组、珠子参-黄精组、珠子参-白术组、珠子参-三棱组和藤珠胃康方组中人参皂苷 Re, 人参皂苷 Rb₁, 人参皂苷 Ro 和竹节参皂苷 IVa 的 C_{max} 和 AUC_{0-4} 大部分增加, CL/F 降低, 推测藤梨根、黄精、白术和三棱中的某些成分增加了上述 4 种成分在大鼠体内的吸收, 保持较高的血药浓度, 且体内清除减慢。这与文献报道“中药药效成分的体内代谢特征与其配伍变化存在一定的对应关系, 不同配伍可能影响药效成分在体内的分布、吸收等药代动力学参数的改变”一致^[14]。但人参皂苷 Re, 人参皂苷 Rb₁, 人参皂苷 Ro 和竹节参皂苷 IVa 药代动力学参数的变化原因, 对配伍药物中其他成分药代动力学参数的变化, 对上述药物三者配伍和四者配伍主要成分药代动力学参数的变化等有待于进一步研究确认。

【参考文献】

[1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典. 一部[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2015: 271-272.
[2] 王辉, 郭天康, 胡鹏斌. 珠子参临床药理研究进展[J]. 甘肃医药, 2015, 34(2): 99-101.
[3] 邓旭坤, 米雪, 蔡俭, 等. 竹节参总皂苷的抗肿瘤作用和毒性研究[J]. 中南民族大学学报: 自然科学版,

2013, 32(1): 47-49.

[4] 房娟, 刘馨, 陈艳, 等. 人参皂苷抗肺癌及其他肿瘤的实验研究进展[J]. 现代肿瘤医学, 2012, 20(8): 1740-1742.
[5] 宋志斌, 朱成琳, 师方园, 等. 人参皂苷 Re 体外抗氧化能力及其对血清剥夺神经细胞作用的研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(7): 225-228.
[6] 冷雪, 张立德, 贾连群, 等. 人参皂苷 Rb₁ 对异丙肾上腺素诱导大鼠急性心肌缺血影响的作用机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(24): 104-108.
[7] 赵保胜, 刘洋, 徐敬海. 人参皂苷 Rg₁ 对人胃癌 BGC-823 的抑制作用研究[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2011, 16(4): 361-365.
[8] 宋小妹, 杨新杰, 王薇, 等. 珠子参的 HPLC 指纹图谱及模式识别[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(11): 59-61.
[9] 李凤英, 王英姿, 王晴, 等. 正交试验法优化珠子参总皂苷提取工艺[J]. 北京中医药大学学报, 2016, 39(2): 151-154.
[10] 陈涛, 陈茂华, 胡月琴, 等. 珠子参多糖提取及抗癌活性研究[J]. 中国中药杂志, 2010, 35(7): 912-914.
[11] 赫军, 李栋, 马秉智, 等. 藤梨根化学成分和抗肿瘤药理作用研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(4): 213-218.
[12] 向小庆, 叶红. 白术抗肿瘤作用的研究及应用进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(8): 367-370.
[13] 王喆, 张瑾峰, 付桂芳. 莪术、三棱对人肺癌细胞凋亡的影响[J]. 首都医科大学学报, 2001, 22(4): 304-305.
[14] 高蓉, 李珊, 陈贤金, 等. 配伍对君药酸枣仁中斯皮诺素和阿魏酸的药动学影响[J]. 中国中药杂志, 2015, 40(16): 3293-3297.

【责任编辑 刘德文】