

## 20(S)-原人参二醇片含量测定及体外评价方法的研究

王冰, 浦益琼, 陶建生, 徐本亮, 张彤\*  
(上海中医药大学, 上海 201203)

**[摘要]** **目的:** 制备 20(S)-原人参二醇[20(S)-PPD]片, 建立其含量测定及溶出度考察方法。**方法:** 采用高效液相色谱法,  $C_{18}$  色谱柱, 乙腈-水(88:12)为流动相, 检测波长 203 nm, 流速  $1.0 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ , 对样品中的 20(S)-原人参二醇含量进行测定; 并参照《中国药典》2010 年版二部溶出度测定法第二法, 以 0.5% 十二烷基硫酸钠水溶液为溶出介质, 转速为  $100 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ , 对其进行体外溶出度考察, 采用 SAS 软件非线性回归 NLIN 程序包中的 Levenberg-Marquardt 法进行迭代计算药物溶出度 Weibull 分布参数和特征溶出参数。**结果:** 20(S)-原人参二醇的含量测定线性范围为  $20.4 \sim 1\ 020.0 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$  ( $r = 0.999\ 9$ ), 平均回收率为 97.0%, RSD 为 1.99%; 溶出度方法学考察, 含量测定线性范围为  $10.0 \sim 80.0 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$  ( $r = 0.999\ 9$ ), 平均回收率为 99.9%, RSD 为 2.13%, 20 min 即溶出完全; Weibull 分布参数  $\alpha$  位置参数为 0.5266,  $m$  形状参数为 0.6021,  $\beta$  尺度参数为 2.3872; 特征参数  $T_d$  为 4.7668 min,  $T_{50}$  为 2.8347 min。**结论:** 所建立的 20(S)-原人参二醇片剂的含量测定和体外溶出度测定方法简便、准确、可靠, 采用 SAS 系统可以简单快速的求解药物溶出度 Weibull 分布参数和特征参数。

**[关键词]** 20(S)-原人参二醇片; 含量测定; 药物溶出度; SAS 系统; Weibull 分布

**[中图分类号]** R284.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2011)18-0089-06

## Determination and *In vitro* Evaluation of 20(S)-PPD Tablets

WANG Bing, PU Yi-qiong, TAO Jian-sheng, XU Ben-liang, ZHANG Tong\*  
(Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China)

**[Abstract]** **Objective:** To prep 20(S)-PPD (protopanaxdiol) tablets, and establish the determination and in-vitro evaluation methods. **Method:** The determination method was established by HPLC, using  $C_{18}$  liquid chromatography column at a detecting wavelength of 203 nm, and acetonitrile-water (88:12) as the mobile phase with flowing rate of  $1.0 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ . The dissolution behavior of 20(S)-PPD tablets was investigated by paddle method (second method listed in Volume II of Chinese Pharmacopeia), in the 0.5% SDS solution at the rotating rate of  $100 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ . The parameters of drug dissolution rate were treated with nonlinear regression by SAS software and iterated by Levenberg-Marquardt algorithm (LMA) to calculate Weibull's distribution parameters and characteristic dissolution parameters. **Result:** The linear range of HPLC determination was  $20.4 \sim 1\ 020.0 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$  ( $r = 0.999\ 9$ ), with the average recovery rate 97.0% (RSD 1.99%). In the methodology study of dissolution, the tablets were completely dissolved in 20 min, with the linear range of  $10.0 \sim 80.0 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$  ( $r = 0.999\ 9$ ) and the average recovery rate 99.9% (RSD 2.13%). In Weibull's distribution analysis, the location parameter ( $\alpha$ ) was 0.5266, the shape parameter ( $m$ ) 0.6021 and the scale parameter ( $\beta$ ) 2.3872. In characteristic dissolution profile,  $T_d$  was 4.7668 min and  $T_{50}$  2.8347 min. **Conclusion:** The determination and *in vitro* evaluation methods is simple, exactly and reliable. SAS system is a convenient and rapid instrument to calculate Weibull's distribution parameters and characteristic dissolution parameters.

**[收稿日期]** 2011-03-07

**[基金项目]** 上海市科委(1052nm05200), 上海市曙光计划(10SG40), 上海市创新团队及重点学科(J50302)

**[第一作者]** 王冰, 副教授, 博士, 从事中药新药研发及纳米给药系统研究, Tel:021-51323068, E-mail: annabelcn@163.com

**[通讯作者]** \* 张彤, 教授, 博士, 从事中药制药及体内过程研究, Tel:021-51322318; E-mail: zhangtdmj@hotmail.com.cn

[Key words] 20(S)-PPD tablets; content determination; dissolution; SAS system; Weibull's distribution

人参中含有多种类型化学成分<sup>[1]</sup>,如皂苷类、挥发油类、多糖类、氨基酸和多肽类、微量元素等,其中人参皂苷是主要的活性成分。人参皂苷属于三萜类皂苷,目前可分为 3 类①原人参二醇型,主要有人参皂苷 Rb<sub>1</sub>, Rb<sub>2</sub>, Rc, Rd, Rh<sub>2</sub>等;②原人参三醇型,有人参皂苷 Re, Rf, Rg<sub>1</sub>, Rg<sub>2</sub>, Rh<sub>1</sub>等;③齐墩果酸型,有人参皂苷 Ro, Rh<sub>3</sub>, Ri, F<sub>4</sub>等。20(S)-原人参二醇[20(S)-PPD]为原人参二醇型皂苷的苷元,来源于人参、三七、西洋参等五加科人参属植物,以及葫芦科绞股蓝属植物绞股蓝。现代药理学研究表明,多种二醇组人参皂苷(如 Rg<sub>3</sub>, Rh<sub>2</sub>, C-K 等)均具有抗肿瘤作用<sup>[2-8]</sup>。对人参皂苷抗肿瘤构效关系和人参皂苷体内代谢的研究表明,原人参二醇及其体内代谢产物具有很好的抗肿瘤活性<sup>[9-12]</sup>。由于 20(S)-PPD 难溶于水,其制剂含量高低和溶出度的大小直接影响体内的生物利用度和临床疗效,因此有必要对其进行含量和溶出度检查,以控制药物制剂质量。目前对溶出度 Weibull 分布参数的求解多采用 Excel 软件计算,但这种方法计算过程复杂而且计算得到的数据需要进一步处理。文献报道<sup>[13]</sup>采用 SAS 软件非线性回归 NLIN 程序包中的 Levenberg-Marquardt 法进行迭代计算,可以简单快速求解药物溶出度 Weibull 分布参数和特征参数  $T_d$  和  $T_{50}$ 。本文采用 HPLC 法对制剂进行含量和溶出度考察,并采用 SAS 系统计算药物溶出度 Weibull 分布参数和特征溶出参数。

## 1 仪器与试药

Agilent 1100 高效液相色谱系统(Agilent 公司),RCZ-6B2 溶出度仪(上海黄海药检仪器有限公司),梅特勒 XS105DU 电子天平(梅特勒-托利多公司),20(S)-原人参二醇对照品(11747-200501,中国药品生物制品检定所),20(S)-原人参二醇片(自制)。乙腈为色谱纯,水为纯化水,甲醇为分析纯,十二烷基硫酸钠(国药试剂)。

## 2 方法与结果

**2.1 色谱条件** Agilent Eclipse XDB-C<sub>18</sub> 色谱柱(4.6 mm × 150 mm, 5 μm),流动相为乙腈-水(88:12),流速为 1.0 mL·min<sup>-1</sup>,柱温为 25 °C,检测波长为 203 nm。理论塔板数按 20(S)-PPD 峰计算不低于 10 000。

**2.2 检测波长的选择** 以甲醇为溶剂配制浓度为 20.4 mg·L<sup>-1</sup>的 20(S)-PPD 的标准溶液,在 200 ~ 400 nm 进行紫外扫描。20(S)-PPD 在 203 nm 处有最大吸收峰,确定 203 nm 为含量测定的检测波长。

## 2.3 制剂含量测定方法学

### 2.3.1 溶液的配制

**2.3.1.1 对照品贮备溶液的配制** 取 20(S)-PPD 对照品约 10 mg,精密称定,置 10 mL 量瓶中,加甲醇溶解并稀释至刻度,摇匀,得浓度为 1.02 g·L<sup>-1</sup>的溶液,作为对照品贮备溶液。

**2.3.1.2 供试品溶液的制备** 称取本品(约相当于 20(S)-PPD 10 mg)置 50 mL 量瓶中,精密称定,加入 30 mL 甲醇超声 30 min 后,以溶剂定容,摇匀,过滤,HPLC 测定。

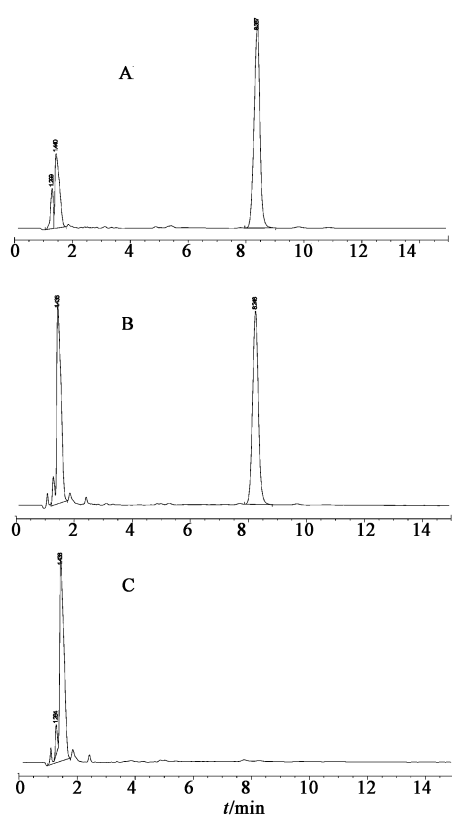
**2.3.1.3 阴性对照溶液的制备** 照处方比例制备不含 20(S)-PPD 的阴性对照样品,按供试品溶液制备方法制备。

**2.3.2 系统适用性试验** 取上述 3 种溶液按 2.1 项下色谱条件进样测定。结果本方法 20(S)-PPD 与样品中相邻色谱峰的分离度较好,理论塔板数按 20(S)-PPD 峰计算不低于 10 000。阴性对照在 20(S)-PPD 峰相应的保留时间处无干扰。见图 1。

**2.3.3 线性关系考察** 取 20(S)-PPD 对照品贮备溶液,精密量取 0.1, 0.2, 0.4, 0.8, 1.6, 3.2 mL 置 5 mL 量瓶中,加甲醇稀释至刻度,配制成浓度为 20.4, 40.8, 81.6, 163.2, 326.4, 652.8 mg·L<sup>-1</sup>的系列浓度溶液,摇匀,作为对照品溶液,精密吸取上述对照品溶液与对照品贮备液各 20 μL 分别注入高效液相色谱仪,记录峰面积,以质量浓度(mg·L<sup>-1</sup>)为横坐标,峰面积 A 为纵坐标绘制标准曲线,得回归方程  $Y = 10\,754X + 82.93$  ( $r = 0.999\,9$ ),线性范围为 20.4 ~ 1 020.0 mg·L<sup>-1</sup>。

**2.3.4 精密度试验** 取上述对照品溶液(163.2 mg·L<sup>-1</sup>),按 2.1 项下条件连续重复进样 6 次,测得 20(S)-PPD 的平均峰面积为 1 886, RSD 0.96%。表明该方法的精密度良好。

**2.3.5 重复性试验** 取 20(S)-PPD 片剂,按 2.3.1 项下方法制备供试品液 6 份,依 2.1 项下条件测定峰面积,计算 20(S)-PPD 的平均含量为 20.8%, RSD 为 0.69% ( $n = 6$ )。表明该方法的重复性良好。



A. 对照品;B. 供试品;C. 阴性

图1 20(S)-PPD的HPLC色谱图

表1 20(S)-PPD加样回收率测定

取样量/mg	样品含量/mg	加入量/mg	测得总量/mg	回收率/%	平均回收率/%	平均RSD/%
25.3	5.161	4.015	9.048	96.80		
25.8	5.263	4.015	9.121	96.08		
25.0	5.100	4.015	8.909	94.86		
24.8	5.059	5.019	9.849	95.43		
26.2	5.345	5.019	10.156	95.86	97.0	1.99
25.0	5.100	5.019	10.125	100.12		
24.8	5.059	6.023	10.823	95.70		
24.6	5.018	6.023	11.006	99.41		
24.6	5.018	6.023	10.969	98.80		

年版二部附录X C 第二法),分别以1%吐温-80,3%吐温-80,0.5%十二烷基硫酸钠,1%十二烷基硫酸钠,3%十二烷基硫酸钠溶液各900 mL为溶出介质,转速为 $100\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ ,经30 min时取溶液适量,滤过,取续滤液作为供试品溶液。按2.1项下条件进样20  $\mu\text{L}$ ,记录峰面积,结果见表2。

结果表明,在溶出介质体积为900 mL,转速为 $100\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ ,温度为 $37\text{ }^\circ\text{C}$ 相同条件下,溶出效果:除1%吐温-80较差外,其余各种溶出介质均相差不大,

**2.3.6 稳定性试验** 取2.3.5项下任一供试品溶液于室温下放置,按2.1项下条件于12 h内每隔2 h测定1次,计算平均峰面积为11 540, RSD为0.70%。表明20(S)-PPD在测定条件下12 h内稳定。

**2.3.7 加样回收率试验** 采用加样回收法,称取已知含量样品约25 mg共9份,分别置于50 mL量瓶中,精密称定,再按照样品已知含量的80%,100%,120%分别加入20(S)-PPD对照品溶液( $5.0192\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ ),即依次加入0.8,1.0,1.2 mL,按2.3.1项下供试品溶液制备方法制备待测样品,依法进样测定,计算样品中20(S)-PPD含量。计算各浓度的平均样回收率为97.0%,RSD为1.99%。表明方法准确度良好。结果见表1。

**2.3.8 样品测定** 称取20(S)-PPD片剂约50 mg共3份,分别置于50 mL量瓶中,精密称定,按2.3.1项下方法制备供试品液,依法进样测定,按外标法计算样品中20(S)-PPD含量。结果样品的平均含量为20.4%。

## 2.4 制剂溶出度测定方法

**2.4.1 溶出条件的选择** 溶出介质选择:取20(S)-PPD片剂,照溶出度测定法(《中国药典》2010

表2 不同溶出介质中20(S)-PPD片溶出情况比较

溶出介质	20(S)-PPD峰面积
1%吐温-80	359
3%吐温-80	634
0.5%十二烷基硫酸钠	675
1%十二烷基硫酸钠	681
3%十二烷基硫酸钠	674

综合考虑选择0.5%十二烷基硫酸钠溶液为溶出介

质。

转速选择:取 20(S)-PPD 片剂,以 0.5% 十二烷基硫酸钠溶液为溶出介质,转速分别为 75,100,150  $r \cdot \min^{-1}$ ,经 30 min 时取溶液适量,滤过,取续滤液作为供试品溶液。按 2.1 项下条件进样 20  $\mu\text{L}$ ,记录峰面积,结果见表 3。

表 3 不同转速对 20(S)-PPD 片溶出情况比较

转速/ $r \cdot \min^{-1}$	20(S)-PPD 峰面积
75	559
100	675
150	685

结果表明,转速为 100  $r \cdot \min^{-1}$ 与 150  $r \cdot \min^{-1}$ 溶出效果相对差别不大,但溶出效果明显好于转速 75  $r \cdot \min^{-1}$ 。故选择转速为 100  $r \cdot \min^{-1}$ 。

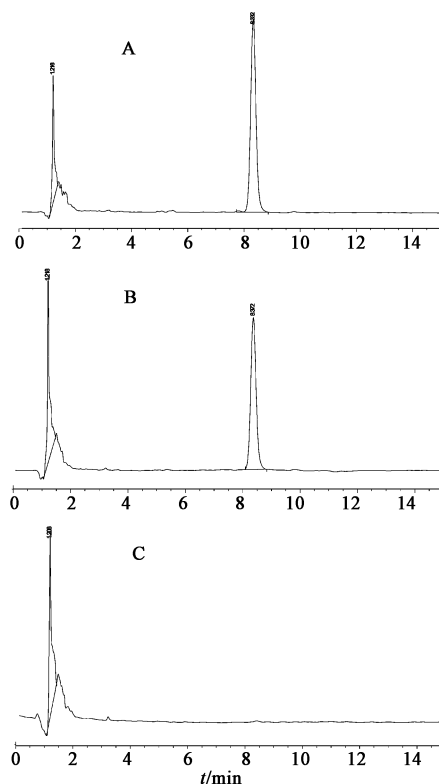
### 2.4.2 溶出度测定方法学

**2.4.2.1 溶液配制** 对照品溶液配制:称取 20(S)-PPD 对照品约 10 mg,精密称定,置于 25 mL 的量瓶中,用 0.5% 十二烷基硫酸钠溶液溶解定容,作为贮备液。供试品溶液配制:取 20(S)-PPD 片剂,照溶出度测定法(《中国药典》2010 年版二部附录 X C 第二法),以 0.5% 十二烷基硫酸钠溶液为溶出介质,转速为 100  $r \cdot \min^{-1}$ ,经 30 min 时取溶液适量,滤过,取续滤液作为供试品溶液。阴性对照溶液配制:照处方比例自行制备不含 20(S)-PPD 的空白片,按供试品溶液制备方法操作,经 30 min 时取溶液适量,滤过,取续滤液作为阴性对照溶液。

**2.4.2.2 专属性试验** 精密量取对照品溶液、供试品溶液、阴性对照溶液各 20  $\mu\text{L}$ ,分别注入液相色谱仪,记录色谱图。从色谱图可知,在该色谱条件下,辅料在 20(S)-PPD 主峰保留时间处无色谱峰,且在其它处也无吸收峰,表明辅料不对 20(S)-PPD 的溶出度测定产生干扰。见图 2。

**2.4.2.3 线性关系考察** 精密量取上述对照品贮备液 0.25,0.5,1.0,1.5,2 mL 置 10 mL 量瓶中,加溶出介质稀释至刻度,配制成浓度为 10.0,20.0,40.0,60.0,80.0  $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$  的系列浓度溶液,摇匀,作为对照品溶液,精密吸取上述对照品溶液各 20  $\mu\text{L}$  分别注入高效液相色谱仪,记录峰面积,以质量浓度( $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ )为横坐标,峰面积 A 为纵坐标绘制标准曲线,得回归方程  $Y = 10\,713X + 12.875 (r = 0.999\,9)$ ,线性范围为 10.0 ~ 80.0  $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 。

**2.4.2.4 精密度的试验** 分别取上述对照品溶液的



A. 对照品;B. 供试品;C. 阴性

图 2 20(S)-PPD 的 HPLC 色谱图

低、中、高 3 种浓度 (10.0,40.0,80.0  $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ ),按 2.1 项下条件连续重复进样 6 次,测得 20(S)-PPD 低、中、高 3 种浓度对应的平均峰面积分别为 115,445,752, RSD 分别为 1.14%,0.50%,2.13%。表明该方法的精密度良好。

**2.4.2.5 稳定性试验** 取对照品溶液 (40.0  $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ ) 于室温下放置,按 2.1 项下条件于 12 h 内每隔 2 h 测定 1 次,计算平均峰面积为 432, RSD 为 2.63%。表明 20(S)-PPD 在释放介质中 12 h 内稳定。

**2.4.2.6 加样回收率** 称取已知含量的 20(S)-PPD 片剂约 50 mg 共 9 份,精密称定,加入对照品约 8,10,12 mg 各 3 份,加 0.5% 十二烷基硫酸钠溶液适量,超声 30 min 使溶解,定容摇匀,各取上述滤液 1 mL 置 10 mL 量瓶中,加溶出介质稀释后摇匀,按 2.1 项下条件测定,计算平均回收率为 99.9%, RSD 为 2.13%。表明方法准确度良好。见表 4。

### 2.4.3 溶出度测定和 Weibull 分布参数计算

**2.4.3.1 溶出度测定** 取 20(S)-PPD 片剂,照溶出度测定法(《中国药典》2010 年版二部附录 X C 第二法),以 0.5% 十二烷基硫酸钠溶液 900 mL 为溶

表4 方法回收率测定

取样量/mg	样品含量/mg	加入量/mg	测得总量/mg	回收率/%	平均回收率/%	平均RSD/%
52.2	10.649	8	18.689	100.51		
51.5	10.506	8	18.615	101.36		
50.1	10.220	8	18.278	100.72		
49.6	10.118	10	20.498	103.80		
50.1	10.220	10	19.996	97.76	99.9	2.13
50.4	10.282	10	20.310	100.28		
51.1	10.424	12	22.369	99.54		
51.4	10.486	12	22.224	97.82		
50.8	10.363	12	21.996	96.94		

出介质,转速  $100 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ ,于 1,3,5,10,20,30 min 取样,同时补充新鲜溶出介质,滤过,精密量取续滤液  $20 \mu\text{L}$  注入液相色谱仪,记录色谱图,按外标法以峰面积计算样品溶出度。溶出曲线见图 3。

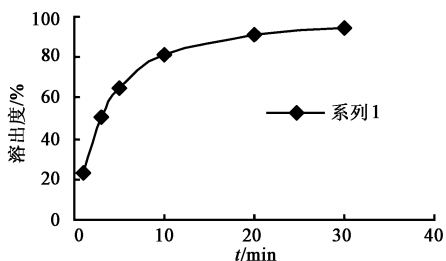


图3 20(S)-PPD片溶出曲线图

**2.4.3.2 溶出度 Weibull 分布参数计算** 溶出度 Weibull 分布的函数方程中,包含 3 个未知参数  $\alpha$ :位置参数,  $m$ :形状参数,  $\beta$ :尺度参数。结合 Weibull 分布的函数方程,具体做法如下<sup>[13]</sup>:启动 SAS(9.1) 系统,打开工作界面,在显示的主窗口内,包含若干个子窗口,其中有 3 个最重要的窗口 Editor 程序编辑窗口,Log 运行记录窗口,Output 输出记录窗口;在以上 3 个窗口依次进行数据输入和编程,计算和结果分析,最后输出。通过程序一可以计算出 Weibull 分布参数,通过程序二可以计算特征参数,将程序二中的“ $f=0.632$ ”改成“ $f=0.5$ ”后再输入计算即可先后计算得到  $T_d$  和  $T_{50}$ 。具体程序见图 4。这里的  $a, b, m$  分别是文献<sup>[14]</sup>中的  $\alpha, 1 \cdot \beta^{-1}, m$ ,其中“ $*$ ”表示乘方。

程序一:

```
data Weibull;
input t f@@ ;
cards;
1 0.2355
3 0.5082
5 0.6456
10 0.8122
20 0.9157
30 0.9500
;
proc nlin method = marquardt;
model f = 1-exp(-b * (t-a) ** m);
parms a = 3 b = 0.05 m = 1;
bounds a >= 0;
run;
```

程序二:

```
data Td;
input a b m;
f = 0.632;
t = exp((log(log(1/(1-f))))-log(b))/m) + a;
list;
cards;
0.5266 0.4189 0.6021
;
list;
proc print;
run;
```

图4 Weibull 分布参数和特征参数计算程序

从结果输出窗口中可以看出,经过 5 次迭代达到收敛标准,可以得到最优化解。20(S)-PPD 片剂在溶出介质为 0.5% 十二烷基硫酸钠溶液的溶出度 Weibull 分布参数为  $a = 0.5266, b = 0.4189 (\beta = 2.3872), m = 0.6021$ ;模型建立的决定系数  $R^2 = 1 - \text{Residual SS} / \text{Corrected SS} = 0.9999$ ,说

明建立的模型拟合优度令人满意;溶出特征参数为  $T_d = 4.7668$ ,  $T_{50} = 2.8347$ 。

### 3 讨论

本文也曾考察以无水乙醇、乙腈-水(88:12)为溶剂超声提取后直接进样,但杂质较多,而采用甲醇作为提取溶剂,被测组分与杂质分离良好。本制剂含量测定方法操作简便,灵敏度高,结果准确,可作为制剂研究中质量控制的标准。

对于水溶性差的药物、缓释制剂,体外溶出度在某种程度上与体内生物利用度呈现一定的相关性,因此可以用体外溶出度试验估计其在体内药物动力学和药物生物利用度的特性<sup>[15]</sup>。由于 20(S)-PPD 难溶于水,其制剂溶出度的大小直接影响其体内的生物利用度和临床疗效,因此进行溶出度方法学研究和溶出度考察很有必要。本文综合考察了数种溶出介质和转速,选择的溶出度检查方法操作简便,方法可靠,稳定性好。

溶出度 Weibull 分布函数是处理药物制剂体外溶出度数据最常用的一种方法。本文为获得准确、可靠的药物制剂溶出度数据,参考文献[13],结合具体数据,采用 SAS 系统软件非线性回归 NLIN 程序包中的 Levenberg-Marquardt 法进行迭代计算,求解出药物溶出度 Weibull 分布参数和特征参数。据文献[16]溶出度 Weibull 分布参数中,“位置参数 a”物理意义最为明确,a = 0 时,说明药物制剂溶出无时间延滞,a > 0,说明药物制剂溶出有时间延滞,简称时滞。本文研究的制剂的“位置参数 a = 0.5266”,说明药物溶出须经过吸水、崩解、溶出等过程,即该药物溶出存在时滞。

### [参考文献]

[1] 黎阳,张铁军,刘素香,等. 人参的化学成分和药理作用研究进展[J]. 中草药, 2009, 40(1):164.  
[2] KIM Y S, KIM D S, KIM S I. Ginsenoside Rh2 and Rh3 induce differentiation of HL-60 cells into granulocytes: modulation of protein kinase C isoforms during differentiation by ginsenoside Rh2 [J]. Int J Biochem Cell Biol, 1998, 30(3):327.  
[3] OTA T, MAEDA M, ODASHIMA S. Mechanism of action of ginsenoside Rh2: up take and metabolism of ginsenoside Rh2 by cultured B16 melanoma cells[J].

Pharm Sci, 1991, 80(12):1141.  
[4] IISHI H, TATSUTA M, BABA M, et al. Inhibition by ginsenoside Rg3 of bombesin enhanced peritoneal metastasis of intention adenocarcinomas induced by azoxymethane in Wistar rats [J]. Clin Exp Metastasis, 1997, 15(6):603.  
[5] 赵越,苏适. 人皂苷 Rh2 抗肿瘤作用的研究[J]. 微生物学杂志, 2003, 23(3):61.  
[6] 高船舟,杨佩满. 20(R)-人参皂 Rg3 逆转 K562/ADW 细胞 MDR 及诱导其凋亡的研究[J]. 解剖科学进展, 2002, 8(1):31.  
[7] 吴庆光,胡军影,王宗伟,等. 人参皂 Rg3 防治肿瘤作用及其机理的研究进展[J]. 中医药导报, 2005, 11(8):87.  
[8] SHIBATA S. Chemistry and cancer preventing activities of ginseng saponins and some related triterpenoid compounds[J]. J Korean Med Sci, 2001, 16:S28.  
[9] SURH Y J, NA H K, LEE J Y, et al. Molecular mechanisms underlying anti-tumor promoting activities of heat processed Panax ginseng C. A. Meyer [J]. J Korean Med Sci, 2001, 16:S38.  
[10] YUN T K, LEE Y S, LEE Y H, et al. Anticarcinogenic effect of Panax ginseng C. A. Meyer and identification of active compounds [J]. J Korean Med Sci, 2001, 16:S6.  
[11] YUN T K. Experimental and epidemiological evidence on nonorgan specific cancer preventive effect of Korean ginseng and identification of active compounds [J]. Mutat Res, 2003, 523/524:63.  
[12] CHANG Y S, SEO E K, GYLL ENHAAL C, et al. Panax ginseng: a role in cancer therapy [J]. Integr Cancer Ther, 2003, 2(1):13.  
[13] 潘玉善,李文清,王伟,等. 用 SAS 软件计算药物溶出度 Weibull 分布参数 [J]. 广东药学院学报, 2010, 26(1):23.  
[14] 陈幼亭. 威布尔分布函数处理溶出数据应注意的问题 [J]. 中国医院药学杂志, 1998, 18(9):419.  
[15] 杨荣平,杨明,刘小彬. 中药固体制剂及其溶出度的研究概况 [J]. 世界科学技术:中医药现代化, 2005, 7(2):45.  
[16] 彭永富,董慧. 药物溶出度分布的 Weibull 分布的计算机求解 [J]. 中国药理学杂志, 1996, 31(10):607.

[责任编辑 蔡仲德]