

【药动学研究】

注射用益气复脉（冻干）在正常和慢性心衰大鼠体内的药动学研究

赵利斌^{1#}, 王 辉^{2#}, 李 伟^{3,4#}, 褚 扬^{3,4}, 张文静^{3,4,5}, Navaneethakrishnan Polachi^{3,4}, 李德坤^{4,6}, 周大铮^{4,6}, 鞠爱春^{4,6}, 刘昌孝^{2,7*}

1. 天津中医药大学, 天津 300193
2. 山东大学齐鲁儿童医院, 山东 济南 250022
3. 天士力控股集团有限公司 天士力研究院, 天津 300410
4. 天士力控股集团有限公司 创新中药关键技术国家重点实验室, 天津 300410
5. 烟台大学新型制剂与生物技术药物研究山东省高校协同创新中心、分子药理和药物评价教育部重点实验室, 山东 烟台 264005
6. 天津天士力之娇药业有限公司, 天津 300402
7. 天津药物研究院 释药技术与药代动力学国家重点实验室, 天津 300193

摘要: 目的 研究注射用益气复脉（冻干, YQFM）中10种人参皂苷成分（Rg₁、Rb₁、Rc、Rd、Re、Rf、Rg₃、Rh₁、Rb₂和Rb₃）在正常和慢性心力衰竭模型大鼠体内的药动学规律与差异, 为其临床合理用药提供参考。方法 12只Wistar大鼠随机分为对照组和模型组, 每组6只。采用冠状动脉结扎法建立慢性心衰大鼠模型, 造模14d后, 两组大鼠均iv给予YQFM 543 mg/kg。建立超高效液相色谱-质谱联用（UFLC-MS/MS）法, 测定不同时间点各人参皂苷的血药浓度, 绘制药时曲线, 采用DAS 3.0药动学软件计算药动学参数, 并进行比较。结果 iv YQFM后, 各皂苷成分在对照组和慢性心力衰竭模型组大鼠体内的主要药动学参数 $T_{1/2}$ 、 AUC_{0-t} 、 $AUC_{0-\infty}$ 、CL等, 均没有显著性差异。结论 在慢性心力衰竭状态下, 机体对YQFM中皂苷成分的代谢无明显影响。

关键词: 超高效液相色谱-质谱联用（UFLC-MS/MS）; 注射用益气复脉（冻干）; 人参皂苷; 慢性心力衰竭; 药动学

中图分类号: R285 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2018)03-0439-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2018.03.015

Pharmacokinetic study on Yiqi Fumai Lyophilized Injection in normal and CHF model rats *in vivo*

ZHAO Libin¹, WANG Hui², LI Wei^{3,4}, CHU Yang^{3,4}, ZHANG Wenjing^{2,4,5}, Navaneethakrishnan Polachi^{3,4}, LI Dekun^{4,6}, ZHOU Dazheng^{4,6}, JU Aichun^{4,6}, LIU Changxiao^{2,7}

1. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China
2. Qilu Children's Hospital of Shandong University, Jinan 250022, China
3. Tasly Academy, Tasly Holding Group. Co., Ltd., Tianjin 300410, China
4. State Key Laboratory of Core Technology in Innovative Chinese Medicine, Tasly Holding Group Co., Tianjin 300410, China
5. Key Laboratory of Molecular Pharmacology and Drug Evaluation, Ministry of Education, Collaborative Innovation Center of Advanced Drug Delivery System and Biotech Drugs in Universities of Shandong, Yantai University, Yantai 264005, China
6. Tianjin Tasly Pride Pharmaceutical Co., Ltd, Tianjin 300402, China
7. State Key Laboratory of Drug Delivery Technology and Pharmacokinetics, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China

收稿日期: 2018-01-11

#第一作者: 赵利斌, 天津中医药大学在读博士, 主要从事中药国际化方面的研究。

王 辉, 副主任医师 心血管科。

***通信作者:** 李 伟, 男, 研究员, 主要从事创新药物研究和开发。Tel: (022) 86343861 E-mail: liwei_wzhy@163.com

刘昌孝, 博士生导师, 中国工程院院士, 主要从事药理学与药动学研究。E-mail: liuchangxiao@vip.163.com

Abstract: Objective To study the rule and difference of pharmacokinetics of ten ginsenosides (Rg₁, Rb₁, Rc, Rd, Re, Rf, Rg₃, Rh₁, Rb₂ and Rb₃) in Yiqi Fumai Lyophilized Injection (YQFM) in normal and chronic heart failure (CHF) model rats *in vivo*, and provide reference for clinical rational drug use. **Method** Totally twelve Wistar rats were randomly divided into control and model group ($n=6$), chronic heart failure model of rats was established by using coronary artery ligation method. At 14 d after modeling, all rats in the two groups were given iv administration of YQFM (543 mg/kg). The plasma concentration of ginsenosides at different time-points was analyzed by Ultra high performance liquid chromatography-mass spectrometry (UFLC-MS/MS), the drug-time curves were drawn and the pharmacokinetic parameters were calculated and compared by DAS 3.0 program. **Results** The main pharmacokinetic parameters of ginsenosides in the CHF model group, such as $T_{1/2}$, AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$, CL_z , had no significant difference compared with control group after administration of YQFM. **Conclusion** The body has no significant effect on the metabolism of ginsenosides in the condition of chronic heart failure.

Keyword: Ultra high performance liquid chromatography-mass spectrometry (UFLC-MS/MS); Yiqi Fumai Lyophilized Injection (YQFM); ginsenosides; chronic heart failure; pharmacokinetics

慢性心力衰竭是一种复杂的临床症状群,为冠状动脉长期供血不足而引起的心脏结构和功能异常,泵出的血不能满足机体需要,是心血管疾病的终末阶段和首要死因^[1]。注射用益气复脉(冻干, YQFM)来源于中药古方生脉散,由红参、麦冬和五味子组成,采用现代的药物提取技术制备而成,具有益气复脉、养阴生津的功效,临床上多用于治疗冠心病、心绞痛所致心力衰竭^[2-3]。YQFM中主要有效成分为人参皂苷和木脂素^[4-6],本实验采用超高效液相色谱-质谱联用法(UFLC-MS/MS)分析方法对YQFM中的10种人参皂苷类成分(Rg₁、Rb₁、Rc、Rd、Re、Rf、Rg₃、Rh₁、Rb₂和Rb₃)进行含量测定。进一步考察iv YQFM后,这10种成分在正常大鼠和慢性心力衰竭大鼠中的药动学特征,并比较两组间的差异,以期为临床研究提供数据支持。

1 材料

1.1 主要仪器

AB Sciex Q-Trap 5500 液质联用系统;岛津UFLC超高效液相系统(配备DGU-20A5R脱气机, SIL-30AC自动进样器,CTO-30A柱温箱,LC-30AD液相泵);VORTEX-2 GENIE型漩涡振荡器;KQ-500DE型超声波清洗器;LG10-2.4A型台式高速离心机;LDZ5-2型低速自动平衡离心机;Milli-Q超纯水系统;MTN-2800D氮吹浓缩装置。

1.2 药品与试剂

YQFM(天津天士力之骄药业有限公司,批号20150914,规格650 mg/支);对照品人参皂苷Rg₁、Rb₁、Rd、Re、Rf、Rg₃、Rh₁、Rb₂、Rb₃及艾司唑仑(批号分别为110703-201530、110704-201424、111818-201302、110754-201525、111719-201505、110804-201504、111764-200601、111715-201203、

111686-201504、1219-0102),均购于中国食品药品检定研究院,质量分数>98%;人参皂苷Rc(实验室自制,质量分数>95%);甲醇(质谱纯,欧姆尼);甲酸(质谱纯,西格玛);醋酸乙酯(色谱纯,康科德)。

1.3 实验动物

雄性wistar大鼠,体质量220~240 g,购自北京维通利华实验动物技术有限公司,实验动物生产许可证号SCXK(京)2012-0001。

2 方法与结果

2.1 色谱条件

色谱柱为Waters Acquity UPLC HSS T3柱(100 mm×2.1 mm, 1.8 μm),配VanGuard™ BEH C₁₈保护柱;柱温40℃;流动相为0.1%甲酸水溶液(A)-乙腈(B),梯度洗脱程序:0~1 min, 30%~35%B; 1.0~5.0 min, 35%~38%B; 5.0~5.5 min, 38%~45%B; 5.5~6.0 min, 45%~80%B; 6.0~7.0 min, 80%~90%B; 7.0~7.5 min, 90%~30%B; 7.5~8.0 min, 30%B; 体积流量0.4 mL/min;进样量5 μL。

2.2 质谱条件

离子源为电喷雾离子化源(ESI),多反应检测(MRM)正离子模式,定量分析离子对为: Rg₁ m/z 823.6→643.5, Rb₁ m/z 1131.5→364.9, Rc m/z 1101.7→789.9, Rd m/z 969.7→789.6, Re m/z 969.8→789.6, Rf m/z 823.1→365.0, Rg₃ m/z 807.6→365.0, Rh₁ m/z 661.4→203.2, Rb₂ m/z 1101.7→335.0和Rb₃ m/z 1101.5→789.5,艾司唑仑 m/z 295.1→267.1。其他质谱条件:气帘气137.90 kPa,离子喷雾电压5 500 V,去溶剂温度550℃。

2.3 对照品及内标溶液的配制

精密称取Rg₁、Rb₁、Rc、Rd、Re、Rf、Rg₃、Rh₁、Rb₂、Rb₃、艾司唑仑对照品适量,Rg₃用甲醇

制成质量浓度为 200 $\mu\text{g/mL}$ 的对照品储备液, 其他均用甲醇制成 1.0 mg/mL 的对照品储备液。分别量取人参皂苷对照品储备液适量, 置于 5 mL 量瓶中, 50% 甲醇水定容至刻度, 得质量浓度分别为人参皂苷 Rb_1 、 Rc (4 000 ng/mL), Rf 、 Rg_3 、 Rb_2 、 Rb_3 (2 000 ng/mL), Rg_1 、 Rh_1 、 Re 、 Rd (1 000 ng/mL) 的混合溶液, 进一步逐级稀释为混合对照品溶液及质控溶液。取艾司唑仑储备液适量, 用 50% 甲醇水稀释为 50 ng/mL 的内标溶液, 4 $^{\circ}\text{C}$ 保存, 备用。

2.4 慢性心力衰竭大鼠模型的制备

根据文献制备慢性心力衰竭大鼠模型^[7], ip 戊巴比妥钠, 麻醉后固定于手术台上进行气管插管后, 连接动物呼吸机, 参数为: 呼吸频率 85, 呼吸比 1:1, 潮气量 18 mL。胸部酒精消毒后, 在胸部左侧 3~4 肋间剪开皮肤, 分离肌肉露出肋骨, 剪断肋骨, 放入开腔器, 剥离心包膜, 在左心耳与肺动脉圆锥间穿 6~0 号线, 拉紧丝线, 形成心肌梗死, 观察线扎紧的部位上下大约 2 mm 范围的心肌是发白色的, 闭合胸腔, 伤口缝合, 待大鼠平稳, 撤掉呼吸机。

2.5 给药方案

大鼠随机分为 2 组, 对照组和慢性心力衰竭组,

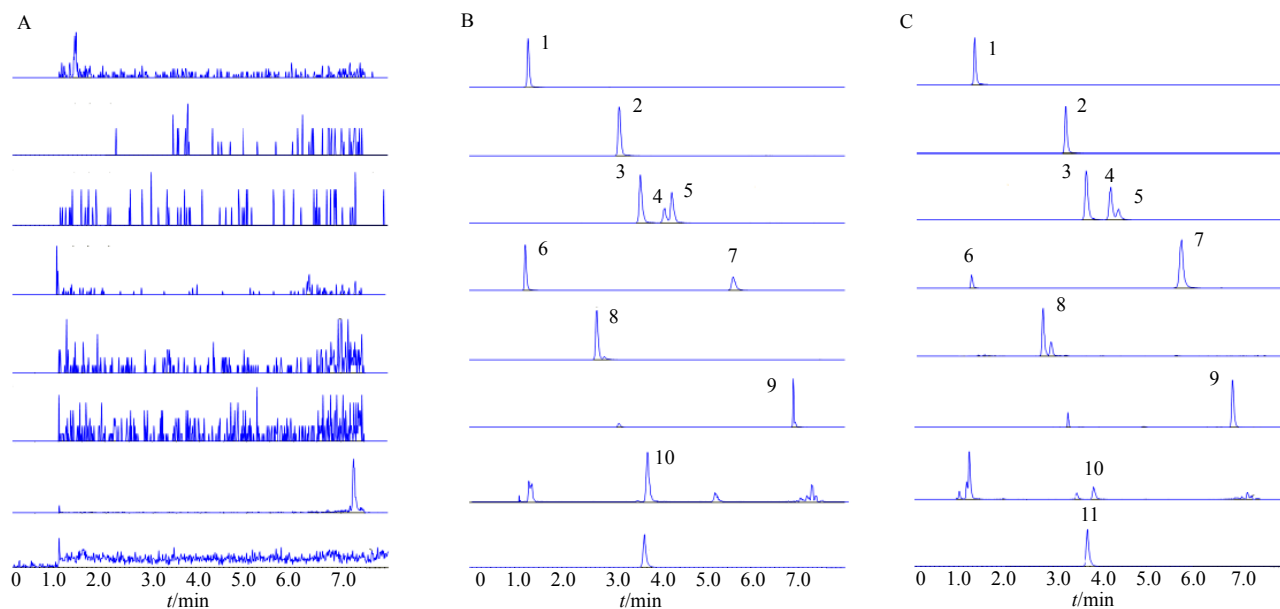
每组 6 只。于给药前禁食 12 h, 分别尾 iv 给予 543 mg/kg (临床等效剂量) 的 YQFM, 于给药后 2、5、10、20、40 min 及 1、1.5、2、3、5、8、12、24、48、72 h 眼眶取血 200 μL , 置于肝素管中, 4 500 r/min 离心 10 min, 分离血浆, -40°C 保存备用。

2.6 血浆样品预处理

采用 Waters Oasis HLB 固相萃取小柱对样品进行前处理。向 1.5 mL 的 EP 管中依次加入 50 μL 血浆样品、100 μL 内标溶液 (50 ng/mL)、50 μL 甲醇-水溶液 (1:1)、500 μL 水, 涡旋 1 min 后加入至 HLB 固相萃取柱 (临用前依次用 1 mL 甲醇和 1 mL 水活化), 待溶液全部流出, 用 1 mL 水淋洗固相萃取柱, 吹干。用 1 mL 甲醇洗脱, 收集洗脱液至氮吹管中, 40 $^{\circ}\text{C}$ 吹干, 用 100 μL 0.1% 甲酸水-乙腈 (3:7) 溶液复溶, 12 000 r/min 离心 2 min 后取上清进样 5 μL 。

2.7 方法学考察

2.7.1 专属性 取空白血浆 50 μL , 按“2.6”项下方法处理, 得到空白血浆样品色谱图 (A); 取空白血浆 50 μL , 加混合对照品溶液和内标溶液, 按“2.6”项下方法处理, 得色谱图 (B); 给药后大鼠血浆样品同样处理后得色谱图 (C); 结果见图 1。



1-人参皂苷 Rg_1 ; 2-人参皂苷 Rb ; 3-人参皂苷 Rc ; 4-人参皂苷 Rb_2 ; 5-人参皂苷 Rb_3 ; 6-人参皂苷 Re ; 7-人参皂苷 Rd ; 8-人参皂苷 Rf ; 9-人参皂苷 Rh_1 ; 10-人参皂苷 Rh_1 ; 11-内标

1 - Ginsenoside Rg_1 ; 2 - Ginsenoside Rb ; 3 - Ginsenoside Rc ; 4 - Ginsenoside Rb_2 ; 5 - Ginsenoside Rb_3 ; 6 - Ginsenoside Re ; 7 - Ginsenoside Rd ; 8 - Ginsenoside Rf ; 9 - Ginsenoside Rg_1 ; 10 - Ginsenoside Rh_1 ; 11 - IS

图 1 空白血浆样品 (A)、血浆样品加入混合标准溶液 (B)、给药后大鼠血浆样品 (C) 典型色谱图

Fig. 1 Typical chromatograms of blank plasma (A), plasma sample added with mixed standards (B), and plasma samples of rats after administration (C)

2.7.2 标准曲线和定量下限 精密吸取混合对照品溶液,用50%甲醇逐级稀释,获得系列混合对照品溶液,质量浓度分别为:人参皂苷 Rb₁、Rc: 4 000、2 000、500、200、500、100、50、20、10、5 ng/mL; 人参皂苷 Rf、Rg₃、Rb₂、Rb₃: 2 000.0、1 000.0、500.0、250.0、100.0、50.0、25.0、10.0、5.0、2.5 ng/mL; 人参皂苷 Rg₁、Rh₁、Re、Rd: 1 000、500、250、125、50、25、12.5、5、2.5、1.25 ng/mL。取 50 μ L 空白大鼠血浆,分别加入 50 μ L 上述混合对照品溶

液和内标溶液,并按“2.6”项下方法进行处理,按“2.1”和“2.2”项下的条件进样测定。以血浆中人参皂苷的浓度为横坐标,人参皂苷与内标的峰面积比为纵坐标进行线性回归分析,结果见表1。

2.7.3 精密度与准确度 制备混合人参皂苷最低定量限、低、中、高4种浓度的质控(QC)样品,每个浓度制备6份。连续测定3 d,根据当日的工作曲线,计算QC样品浓度,考察准确度、精密度,结果见表2。

表1 10种人参皂苷标准曲线($n=9$)Table 1 Linear regression equations of 10 ginsenosides ($n=9$)

成分	回归方程	线性范围/(ng·mL ⁻¹)	R^2	最低定量限/(ng·mL ⁻¹)
人参皂苷 Rg ₁	$Y=0.004\ 57X+0.002\ 15$	1.25~1 000	0.986 2	1.25
人参皂苷 Rd	$Y=0.001\ 47X+0.000\ 632$	1.25~1 000	0.994 8	1.25
人参皂苷 Re	$Y=0.002\ 99X+0.000\ 498$	1.25~1 000	0.991 2	1.25
人参皂苷 Rh ₁	$Y=0.003\ 97X+0.001\ 75$	1.25~1 000	0.984 0	1.25
人参皂苷 Rb ₁	$Y=0.001\ 53X+0.001\ 76$	5~4 000	0.998 0	5.00
人参皂苷 Rc	$Y=0.0002\ 26X-0.000\ 16$	5~4 000	0.996 6	5.00
人参皂苷 Rf	$Y=0.001\ 77X+0.003\ 21$	2.5~2 000	0.984 6	2.50
人参皂苷 Rg ₃	$Y=0.001\ 31X+0.000\ 276$	2.5~2 000	0.996 2	2.50
人参皂苷 Rb ₂	$Y=0.000\ 899X-0.000\ 104$	2.5~2 000	0.997 8	2.50
人参皂苷 Rb ₃	$Y=0.001\ 5X-0.000\ 373$	2.5~2 000	0.998 8	2.50

表2 10种人参皂苷在大鼠血浆中的日内与日间准确度和精密度($n=6$)Table 2 Intra- and inter- day precision and accuracy of ten ginsenosides in rat plasma ($n=6$)

分析物	浓度/ (ng·mL ⁻¹)	日内		日间		分析物	浓度/ (ng·mL ⁻¹)	日内		日间	
		精密度/%	准确度/%	精密度/%	准确度/%			精密度/%	准确度/%	精密度/%	准确度/%
人参皂苷 Rg ₁	1.25	6.27	4.46	1.42	9.71	人参皂苷 Rc	5	6.09	-11.91	4.29	6.60
	2.50	7.25	8.07	7.00	10.78		10	5.28	-13.47	13.93	5.34
	50.00	3.34	9.93	4.33	9.26		200	10.97	-2.92	14.50	10.72
	750.00	4.23	-4.80	6.96	-2.92		3 000	4.79	-13.67	12.74	2.02
人参皂苷 Rd	1.25	5.29	-6.97	2.46	2.28	人参皂苷 Rf	2.5	3.84	-1.94	3.65	6.34
	2.50	3.11	-13.73	12.46	-0.29		5.0	5.93	11.70	12.51	4.63
	50.00	14.43	-4.40	13.94	9.82		100.0	9.91	6.38	12.59	-4.52
	750.00	1.67	-9.82	10.56	2.76		1 500.0	1.85	-9.78	7.58	-12.79
人参皂苷 Re	1.25	3.61	4.0	14.71	-11.2	人参皂苷 Rg ₃	2.5	4.79	3.94	4.82	-1.83
	2.50	6.81	10.00	5.59	12.09		5.0	1.75	2.87	14.04	8.33
	50.00	9.45	11.70	9.24	12.19		100.0	2.61	-10.00	6.62	8.07
	750.00	4.68	-3.00	9.77	0.79		1 500.0	9.21	6.56	5.97	-5.74
人参皂苷 Rh ₃	1.25	5.59	-1.37	4.52	6.86	人参皂苷 Rb ₂	2.5	5.72	-11.2	2.65	-1.54
	2.50	5.38	13.40	7.91	10.11		5.0	3.31	-12.37	11.91	4.33
	50.00	5.42	5.73	10.01	-5.66		100.0	3.27	-11.22	11.32	-3.29
	750.00	1.83	-9.71	4.47	-12.69		1 500.0	11.64	7.00	10.74	-0.04
人参皂苷 Rb ₁	5	5.39	-9.69	8.78	2.03	人参皂苷 Rb ₃	2.5	6.01	-8.00	8.70	-4.17
	10	2.13	-9.48	11.07	1.13		5.0	2.90	-7.80	10.00	0.02
	200	12.41	-2.75	12.91	4.44		100.0	11.34	3.00	10.30	4.37
	3 000	3.76	-12.17	9.09	-3.59		1 500.0	3.53	-7.22	8.74	-1.85

2.7.4 提取回收率与基质效应 配置低、中、高 3 个浓度的对照品溶液,考察提取回收率与基质效应,每个浓度平行 6 份。将空白大鼠血浆、对照品溶液、内标溶液混合后按“2.6”项下方法处理后测定,计算对照品与内标峰面积比(RA);空白大鼠血浆按“2.6”项处理后,加入对照品溶液、内标溶液,吹干复溶后测定,计算对照品与内标峰面积比(RB);将对照品溶液与内标溶液混合,吹干复溶后测定,计算对照品与内标峰面积比(RC)。提取回收率=RA/RB,基质效应=RB/RC。表 3 中的结果表明各

成分在血浆中的提取回收率在 60%~105%,基质效应应在 87.65%~108.26%。

2.7.5 稳定性实验 制备低、中、高 3 种浓度的 QC 样品,每个浓度进行 6 样本分析,分别考察各人参皂苷成分在不同条件下的稳定性,具体包括:样品经 3 次冻融循环(−40 °C 至室温);自动进样器(4 °C)内放置 12 h;−40 °C 冻存 30 d 以及室温放置 24 h。结果显示,所有样品的准确度均在±13.73%内,精密度在 1.7%~14.5%,表明血浆样品在上述 4 种条件下基本稳定。

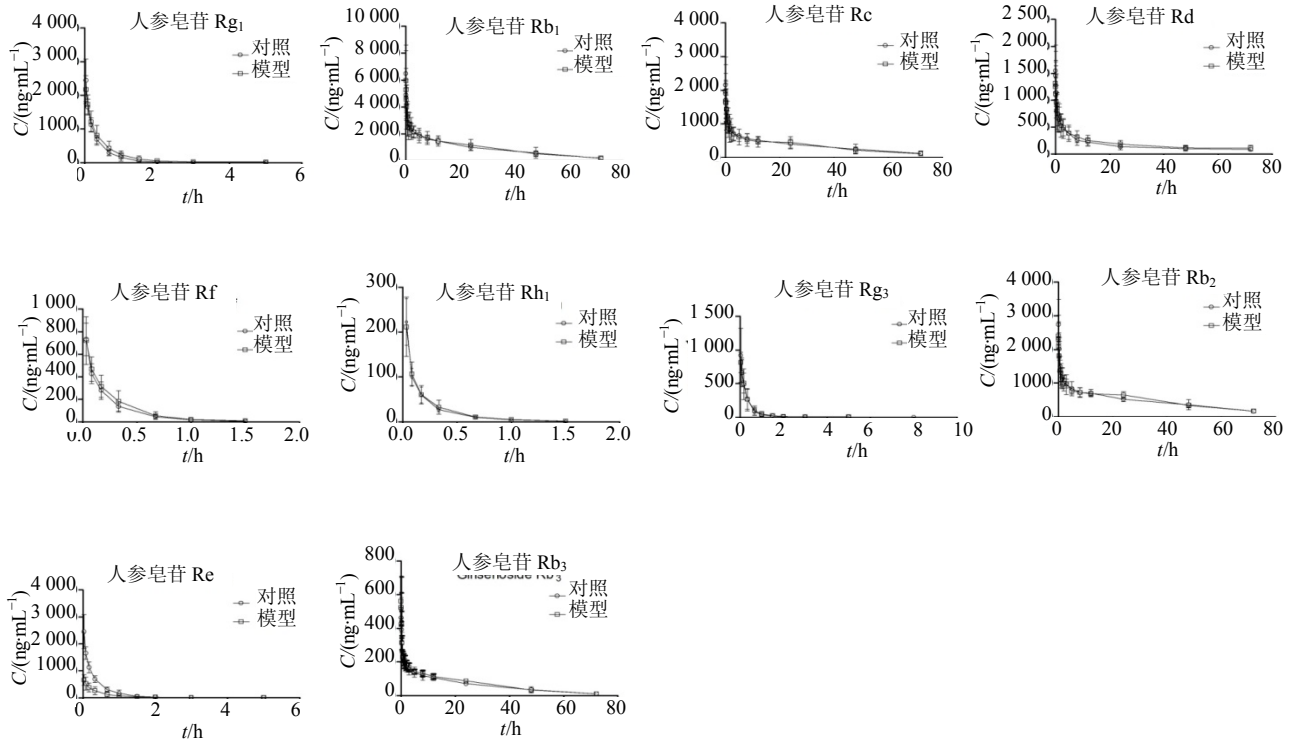
表 3 各成分在大鼠血浆中的提取回收率与基质效应 (n = 6)

Table 3 Recovery and matrix effects of components in rats plasma (n = 6)

成分	浓度/(ng·mL ⁻¹)	提取回收率/%	RSD/%	基质效应/%	RSD/%
人参皂苷 Rg ₁	2.5	85.23±2.59	3.04	108.26±3.49	3.22
	50.0	85.95±2.01	2.33	93.01±3.95	4.25
	750.0	98.31±4.20	4.28	95.51±4.01	4.20
人参皂苷 Rd	2.5	53.97±1.35	2.49	97.94±3.54	3.61
	50.0	57.14±1.89	3.31	100.15±3.42	3.41
	750.0	90.44±3.05	3.37	94.56±4.24	4.44
人参皂苷 Re	2.5	90.44±3.05	3.37	94.56±4.24	4.44
	50.0	87.22±1.67	1.91	87.65±0.82	0.93
	750.0	95.41±5.98	6.27	94.70±3.70	3.90
人参皂苷 Rh ₁	2.5	87.64±3.42	3.90	103.70±7.12	6.86
	50.0	88.47±1.84	2.08	96.01±4.20	4.37
	750.0	98.28±4.17	4.25	88.00±3.78	4.30
人参皂苷 Rb ₁	10	45.89±1.94	4.22	111.44±2.71	2.43
	200	52.82±2.90	5.48	98.69±3.48	3.52
	3000	60.33±2.84	4.71	90.98±2.54	2.80
人参皂苷 Rc	10	46.94±1.85	3.95	94.71±3.70	3.90
	200	47.54±3.94	8.30	92.46±3.09	3.35
	3000	53.57±2.52	4.70	86.97±3.09	2.16
人参皂苷 Rf	5	104.30±2.55	2.45	100.61±3.16	3.14
	100	96.36±0.89	0.93	101.86±4.33	4.25
	1500	99.54±5.58	5.58	91.54±3.62	3.96
人参皂苷 Rg ₃	5	94.08±2.34	2.49	100.68±3.09	3.06
	100	93.47±2.95	3.16	88.30±3.40	3.86
	1500	87.01±4.03	4.63	102.30±3.29	3.22
人参皂苷 Rb ₂	5	49.86±2.36	4.74	87.76±3.38	3.85
	100	40.94±1.43	3.49	102.08±1.48	1.45
	1500	52.31±2.62	5.01	88.94±3.30	3.71
人参皂苷 Rb ₃	5	63.64±2.38	3.74	94.76±7.76	8.19
	100	61.65±2.55	4.14	93.97±3.18	3.38
	1500	69.81±3.76	5.39	87.83±2.37	2.70

冻存的血浆样品室温复融,按“2.6”项下方法处理,测定各时间点血药浓度,绘制血药浓度-时间曲线,见图 2。采用药代动力学软件 DAS 3.0 分别计算 10 种皂苷成分药动学参数,见表 4。采用统计

学软件 SPSS 19.0 进行独立样本 *t* 检验,与对照组比较,慢性心力衰竭模型组 AUC_{0-t}、AUC_{0-∞}、T_{1/2} 及 CL_z 等药动学参数均无统计学差异。

图2 对照组和模型组大鼠注射益气复脉后各种人参皂苷成分药时曲线图 ($\bar{x} \pm s, n=6$)Fig. 2 Mean concentration-time profiles of ginsenosides in control and model group rats ($\bar{x} \pm s, n=6$)表4 各人参皂苷成分在大鼠体内的主要药动力学参数 ($\bar{x} \pm s, n=6$)Table 4 Main pharmacokinetic parameters of ginsenosides in rats ($\bar{x} \pm s, n=6$)

成分	组别	$AUC_{0-12}/(\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}\cdot\text{h})$	$AUC_{0-\infty}/(\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}\cdot\text{h})$	$T_{1/2}/\text{h}$	$CL/(\text{L}\cdot\text{h}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1})$
人参皂苷Rg ₁	对照	791.90±177.77	793.26±177.28	0.40±0.07	1.17±0.20
	模型	984.05±336.06	1 033.76±315.18	2.29±3.04	0.92±0.22
人参皂苷Rb ₁	对照	67 965.70±17 131.07	73 509.72±19 624.95	19.72±3.50	0.015±0.004
	模型	69 407.12±21 240.66	75 709.86±22 432.86	20.53±2.28	0.014±0.004
人参皂苷Rc	对照	26 241.30±8 760.57	33 962.78±14 925.42	31.37±11.26	0.001 7±0.000 8
	模型	27 708.84±8 664.10	32 308.10±9 488.11	27.27±4.38	0.001 6±0.000 5
人参皂苷Rd	对照	12 218.01±3 408.82	15 204.36±4 443.27	33.42±10.83	0.026±0.006
	模型	15 605.00±3 284.83	22 426.12±2 743.97	44.45±20.02	0.022±0.014
人参皂苷Re	对照	206.87±53.56	208.65±53.11	0.36±0.06	0.65±0.16
	模型	229.66±112.33	230.82±113.13	0.53±0.18	0.50±0.25
人参皂苷Rf	对照	169.79±44.68	171.16±45.08	0.20±0.04	2.32±0.70
	模型	169.54±52.59	172.20±54.23	0.23±0.10	2.33±0.76
人参皂苷Rg ₃	对照	236.44±24.15	240.32±21.71	0.96±0.61	0.29±0.09
	模型	273.36±112.05	280.28±118.79	1.06±0.61	0.30±0.17
人参皂苷Rh ₁	对照	42.37±9.49	42.96±9.56	0.26±0.03	6.25±1.44
	模型	43.71±13.75	44.77±13.51	0.27±0.06	6.14±1.66
人参皂苷Rb ₂	对照	35 157.34±4 599.69	42 063.91±7 367.25	28.36±8.52	0.006±0.001
	模型	311 197.20±8 413.58	38 588.08±11 122.48	30.89±2.43	0.007±0.002
人参皂苷Rb ₃	对照	4 681.18±544.10	5 178.72±554.57	17.83±2.12	0.011±0.001
	模型	5 109.92±562.92	5 479.22±769.63	18.16±3.37	0.010±0.001

3 讨论

本实验建立 UFLC-MS/MS 分析方法,对 YQFM 中的 10 种人参皂苷成分进行快速定量研究,该方法具有较高的专属性和灵敏度,可满足皂苷血浆药物浓度分析的需要。文献报道,中(成)药在慢性心衰大鼠体内的吸收、代谢与正常动物比较存在差异^[8-9],可能与发生慢性心肌缺血或心衰时,肾功能损害、外周血管慢性收缩、机体中肝肾的器官血流量下降^[10]或肝代谢活性减弱^[11-12]有关,表现为 V_d 和 CL 减少。本次实验结果表明,慢性心力衰竭大鼠注射给予 YQFM 后,10 种皂苷成分的主要药动学参数 $T_{1/2}$, AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$, CL 与对照组比较,无显著性差异。初步推断,此结果可能与 YQFM 改善心肌舒缩功能,提升心室射血分数,从而改善慢性心力衰竭大鼠血流动力学有关^[13],其具体机制有待进一步验证。本研究为 YQFM 的临床研究提供了数据支持。

参考文献

- [1] 姜涛. 注射用益气复脉(冻干)治疗冠心病慢性心力衰竭(气阴两虚型)的临床观察 [D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2012.
- [2] 杨颖, 姜涛, 王凤, 等. 注射用益气复脉(冻干)治疗冠心病心力衰竭(气阴两虚证)60 例临床研究 [J]. 中医学报, 2012, 40(4): 115-117.
- [3] 孙静, 王凤, 刘影哲, 等. 注射用益气复脉(冻干)治疗冠心病心绞痛 136 例 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2011, 09(9): 1034-1035.
- [4] 周丹丹, 王蕴华, 李凡, 等. 注射用益气复脉(冻干)的 HPLC 指纹图谱研究 [J]. 药物分析杂志, 2009, 29(11): 1900-1904.
- [5] 乔晓莉, 肖学凤, 周大铮, 等. UPLC-MS/MS 法同时测定注射用益气复脉(冻干)中 13 种成分 [J]. 中草药, 2014, 45(23): 3402-3407.
- [6] 褚延斌, 苏小琴, 李德坤, 等. 基于一测多评法对注射用益气复脉(冻干)中 9 种成分的质量控制研究 [J]. 中草药, 2017, 48(17): 3537-3544.
- [7] 杜智勇. 代谢组学方法评价慢性心力衰竭代谢重构的基础与临床研究 [D]. 广州: 南方医科大学, 2012.
- [8] Liu X M, Zhao 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.
- [9] Bing Y, Yi C, Xiong Y K. Pharmacokinetics of aconitine-type alkaloids after oral administration of Fuzi (Aconiti Lateralis Radix Praeparata) in rats with chronic heart failure by microdialysis and ultra-high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry [J]. J Ethnopharmacol, 2015, 165: 173-179.
- [10] Woosley R L, Echt D S, Roden D M. Effects of congestive heart failure on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of antiarrhythmic agents [J]. American Journal of Cardiology, 1986, 57(3): 25-33.
- [11] Yang C, Zhang T, Li Z, et al. P-glycoprotein is responsible for the poor intestinal absorption and low toxicity of oral aconitine: *in vitro*, *in situ*, *in vivo* and *in silico* studies [J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2013, 273(3): 561-568.
- [12] House A A, Haapio M, Lassus J, et al. Therapeutic strategies for heart failure in cardiorenal syndromes [J]. Am J Kidney Dis, 2010, 56(4): 759-773.
- [13] 张秋月, 王保和, 刘伟爽, 等. 益气复脉方对慢性心衰大鼠心功能及心衰标志物的影响 [J]. 辽宁中医杂志, 2015, 42(11): 2233-2235.