

## 中药四环三萜类化合物吸收转运机制研究进展

王 丽<sup>1</sup>, 杨 冰<sup>2,3</sup>, 牛玉清<sup>1</sup>, 徐 旭<sup>2,3\*</sup>, 田成旺<sup>2,3</sup>, 张铁军<sup>2,3</sup>, 陈昆南<sup>4</sup>

1. 天津中医药大学 研究生院, 天津 301617

2. 天津药物研究院 天津中药质量标志物重点实验室, 天津 300301

3. 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 300301

4. 广州白云山明兴制药有限公司, 广东 广州 510250

**摘要:** 四环三萜化合物是植物来源中药中具有多种生物活性的一类重要化合物, 但研究发现四环三萜类化合物普遍口服生物利用度低, 肠吸收不佳, 严重影响了该类成分的开发和应用。四环三萜类化合物按照苷元不同大致可以分为达玛烷型、羊毛脂烷型、葫芦素烷型、环阿屯烷型、原帖烷型、楝烷型等几类, 总结了不同结构类型的四环三萜化合物单体的肠吸收机制, 探讨其肠吸收不佳的原因; 综述发现肠吸收多用于研究中药单体、单味中药和中药复方配伍的有效吸收成分及其相互作用规律, 并表明中药配伍对有效成分的肠道吸收具有很好的改善作用, 以期改善中药四环三萜类化合物的口服利用度、新剂型的研发设计以及临床的合理用药提供参考。

**关键词:** 四环三萜化合物; 中药; 吸收转运; 肠吸收; 生物利用度; 中药配伍

**中图分类号:** R969.1, R285.6 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376 (2022) 01-0162-09

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-6376.2022.01.020

## Research progress on absorption and transport mechanism of tetracyclic triterpenes in traditional Chinese medicine

WANG Li<sup>1</sup>, YANG Bing<sup>2,3</sup>, NIU Yuqing<sup>1</sup>, XU Xu<sup>2,3\*</sup>, TIAN Chengwang<sup>2,3</sup>, ZHANG Tiejun<sup>2,3</sup>, CHEN Kunnan<sup>4</sup>

1. Graduate School of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China

2. Tianjin Key Laboratory of Quality Markers of Traditional Chinese Medicine, Tianjin Institute of Materia Medica, Tianjin 300301, China

3. The State Key Laboratory of Drug Release Technology and Pharmacokinetics of Tianjin Institute of Materia Medica, Tianjin 300301, China

4. Guangzhou Baiyunshan Mingxing Pharmaceutical Co., Ltd., Guangzhou 510250, China

**Abstract:** Tetracyclic triterpenes are a kind of important compounds with a variety of biological activities in traditional Chinese medicine, but it has been found that tetracyclic triterpenes have low oral bioavailability and poor intestinal absorption, which seriously affect the development and application of tetracyclic triterpenes. Intestinal perfusion *in vivo* and Caco-2 cell model are often used to study the intestinal absorption of drugs. According to the difference of aglycone, tetracyclic triterpenes can be roughly divided into damarane type, lanolin type, cucurbitane type, cycloartenane type, protopane type, neem type and so on. in this paper, the intestinal absorption mechanism of tetracyclic triterpenes with different structures was summarized, and the reasons for their poor intestinal absorption were discussed. It is found that intestinal absorption is mainly used to study the effective absorption components and their interaction of monomer, single traditional Chinese medicine and compound prescription of traditional Chinese medicine, and shows that the compatibility of traditional Chinese medicine can improve the intestinal absorption of effective components. in order to provide reference for improving the oral availability of tetracyclic triterpenes in traditional Chinese medicine, the research and design of new dosage forms and the rational use of drugs in clinic.

收稿日期: 2020-09-29

基金项目: 国家重点研发计划资助项目(2019YFC1711300); 广西科技重大专项(桂科 AA18118049-3); 中医药国际合作专项(基地类项目)(0610-2140NF020630)

第一作者: 王 丽(1997—), 女, 硕士研究生, 研究方向为中药产品开发与作用机制。E-mail: wangli9704@126.com

\*通信作者: 徐 旭, 硕士, 研究员, 研究方向为中药产品开发与作用机理。E-mail: xux@tipr.com.cn

**Key words:** tetracyclic triterpenes; traditional Chinese medicine; absorption and transport; intestinal absorption; bioavailability; compatibility of traditional Chinese medicine

四环三萜化合物是来源于植物界的一类重要生物活性化合物,多以游离或成苷的形式存在,也是人参、三七、酸枣仁、绞股蓝、黄芪等中药的主要药效成分。现代药理研究表明四环三萜类化合物药理活性明显,但肠道吸收往往受各方面因素的影响,导致口服生物利用度普遍很低<sup>[1]</sup>,也影响了药效物质基础和作用机制研究。中药口服生物利用度低的原因,包括单成分多靶点叠加作用、多种有效成分协同作用、肠道菌群作用、肠道转运体等各个方面<sup>[2]</sup>。其中,药物本身的性质及膜通透性和肠道转运机制尤为重要。

尽管中药新剂型及给药方式不断发展,口服给药仍是临床上应用最为广泛的剂型。药物经口服后产生的体内过程包括吸收(absorption)、分布(distribution)、代谢(metabolism)以及排泄(excretion)4个过程,其中吸收是药效发挥的关键步骤<sup>[3]</sup>。药物通过胃肠道吸收进入血液循环、到达靶器官后达到有效血药浓度从而达到治疗效果<sup>[4]</sup>。在药物吸收过程中,肠道黏膜成为大多数药物吸收的主要屏障<sup>[5]</sup>,药物本身的溶解性和渗透性是影响其体内吸收的2个重要参数,决定药物在胃肠道的有效吸收,是影响药物生物利用度的重要因素。

通过对药物在胃肠道吸收转运机制的研究,找到影响药效发挥的因素,提高药物的生物利用度,可以有效解决中药四环三萜类化合物不被充分吸收利用的问题;为新剂型的设计开发提供重要依据<sup>[6]</sup>;还有助于中药化合物的结构设计<sup>[7]</sup>、处方筛选<sup>[8]</sup>、工艺优化等方面工作。

## 1 常见中药四环三萜化合物单体的吸收转运机制

四环三萜类化合物按照苷元不同大致可以分为达玛烷型、羊毛脂烷型、葫芦素烷型、环阿屯烷型、原帖烷型、楝烷型等<sup>[9]</sup>几类,广泛存在于药用植物以及少数动物中。近年来,许多研究也在不断发掘并分离出更多新型的四环三萜化合物,并验证其良好的生物活性,但大多数四环三萜类化合物口服后的生物利用度并不理想,以下将对不同结构类型的四环三萜化合物的肠道吸收转运研究进行阐述,明确其肠道内吸收转运机制以及口服生物利用度低的原因。

### 1.1 达玛烷型四环三萜化合物

达玛烷型四环三萜皂苷是目前中药领域的研

究热点,主要存在于人参属五加科植物如人参<sup>[10]</sup>、三七、西洋参<sup>[11]</sup>等以及非人参属的绞股蓝、酸枣仁等中药中,具有多方面的药理活性。

**1.1.1 人参皂苷** 人参皂苷(ginsenoside)是人参中的主要活性成分,根据骨架不同又可以分为达玛烷型四环三萜、齐墩果酸型五环三萜、奥克梯笼型四环三萜,其中达玛烷型人参皂苷在人参中含量最高,如人参皂苷Rb<sub>1</sub>、Rc、Rb<sub>2</sub>、Rd、Re、Rg<sub>1</sub>这6个化合物含量占人参总皂苷的90%以上<sup>[12]</sup>。根据达玛烷型人参皂苷的皂苷元不同还可分为原人参二醇型(protoanaxadiol, PPD)和原人参三醇型皂苷(protoanaxatriol, PPT)。

人参皂苷尤其是稀有人参皂苷具有显著的药理活性,如抗肿瘤、治疗心血管疾病、抗肥胖、神经系统保护作用以及提高机体免疫力等<sup>[13]</sup>,临床应用十分广泛,受到医药界广泛关注,但胃肠道吸收不佳限制了应用。

对于人参皂苷在肠道内吸收的研究,一方面,达玛烷型人参皂苷的相对分子质量大,加上自身结构特点,导致其膜通透性差、水溶性低、难以被胃肠道吸收,几乎所有人参皂苷口服生物利用度均较低。有研究发现3种人参皂苷在大鼠体内的口服和注射用药药动学差异显著,人参皂苷Rb<sub>1</sub>、Rb<sub>2</sub>和Rb<sub>3</sub>的口服生物利用度仅分别为0.78%、0.08%和0.52%<sup>[14]</sup>。Zheng等<sup>[15]</sup>从肠内吸收的角度研究定志小丸的配伍机制,发现糖基的存在是几种人参皂苷吸收差异的主要原因,糖基越多氢键越多会使大多数人参皂苷的膜渗透性较差,从而减少人参皂苷的吸收。杨秀伟等<sup>[16]</sup>的实验结果也显示多糖苷的人参三萜皂苷在体内很难被吸收。

此外,人参皂苷肠吸收差也与其吸收转运方式有关,三醇型人参皂苷从Caco-2细胞模型的顶侧(apical side, AP)到基底侧(basolateral side, BL)的表观渗透系数(apparent permeability,  $P_{app}$ )大于 $1.0 \times 10^{-5} \text{ cm} \cdot \text{s}^{-1}$ ,表明三醇型人参皂苷具有良好的通透性和吸收能力,溢出比(efflux ratio, Er)小于1.5,说明其吸收以被动扩散为主。而二醇型人参皂苷的 $P_{app}$ (AP→BL)为 $1.0 \times 10^{-6} \sim 1.0 \times 10^{-5} \text{ cm} \cdot \text{s}^{-1}$ ,渗透率相对较低,Er大于1.5,说明可能是P-糖蛋白(P-glycoprotein, P-gp)的底物,吸收机制为主动运输结合被动扩散<sup>[15]</sup>,实验结果与马莹慧等<sup>[17]</sup>的结果

一致。赵洁等<sup>[18]</sup>采用 Caco-2 单层细胞模型研究人参皂苷 Rb<sub>3</sub> 的双向转运特征,结果显示人参皂苷 Rb<sub>3</sub> 的双向转运  $P_{app}$  值均在  $10^{-6}$  数量级,经肠道吸收较差。 $P_{app}(BL \rightarrow AP)/P_{app}(AP \rightarrow BL)$  为 1.86, 外排大于吸收,提示人参皂苷 Rb<sub>3</sub> 的转运可能存在外排转运蛋白的参与。沈佳伟等<sup>[19]</sup>通过大鼠在体肠灌注实验研究人参皂苷 Rb<sub>3</sub> 的肠吸收时也验证了人参皂苷 Rb<sub>3</sub> 在大鼠肠道内的吸收转运机制不仅是被动扩散过程,可能还有主动转运或易化扩散也参与其中,并发现小肠的整个肠段均是人参皂苷 Rb<sub>3</sub> 的主要吸收部位,在十二指肠段吸收速率最快。Gu 等<sup>[20]</sup>采用 Caco-2 细胞模型研究人参皂苷 Rh<sub>2</sub> 的吸收机制,结果显示人参皂苷 Rh<sub>2</sub> 跨膜过程缓慢, $P_{app}$  值为  $1 \times 10^{-8} \sim 1 \times 10^{-7} \text{ cm} \cdot \text{s}^{-1}$ , 并通过大鼠原位肠灌注进一步证实了 ATP 结合性盒型转运蛋白(ATP-binding cassette transporter, ABC)介导的主动转运结合被动扩散是 Rh<sub>2</sub> 的主要吸收机制,人参皂苷 Rh<sub>2</sub> 可能是 ABC 转运蛋白的底物,因此考虑外排蛋白的转运和膜渗透性差是人参皂苷 Rh<sub>2</sub> 肠道吸收差的主要原因。

P-gp 是一种位于顶膜的外排转运蛋白,可以将毒素和外源物质清除出细胞,从而起到生物屏障作用,也是影响药物吸收的一大因素。研究发现人参皂苷 Rh<sub>2s</sub> 是 P-gp 的良好底物,如果完全抑制 P-gp 功能,其口服生物利用度可以提高到临床可接受水平(30%)<sup>[21]</sup>。因此,抑制 P-gp 是提高口服药物生物利用度的有效策略,寻找有效且临床上可长期使用的 P-gp 抑制剂对药物口服吸收具有重要意义。

**1.1.2 三七总皂苷** 三七总皂苷(*Panax notoginseng* saponins, PNS)属于达玛烷型四环三萜皂苷,是三七的主要成分,其中特征性成分是三七皂苷 R<sub>1</sub>, 含量最高的是人参皂苷 Rg<sub>1</sub>、Rb<sub>1</sub><sup>[22]</sup>。PNS 主要有抗肿瘤、调脂、保护神经元、保护内皮细胞、促进骨损伤后的修复、保护脑缺血、及抗纤维化等药理作用<sup>[23]</sup>,特别是在治疗心脑血管疾病方面作用独特且疗效好。

三七皂苷 R<sub>1</sub> 溶解性好,但吸收性差,且在胃中等酸性条件下不稳定,口服生物利用度低,限制了其在临床上的应用<sup>[24]</sup>。也有研究表明三七皂苷 R<sub>1</sub> 具有良好的水溶性<sup>[25]</sup>,因此溶解度和溶出度不是影响药物吸收的主要因素,膜渗透性低和高相对分子质量是导致三七皂苷 R<sub>1</sub> 生物利用度差的主要因素。韩旻等<sup>[26]</sup>采用 Caco-2 细胞模型和动物模型研究 PNS 的口服吸收机制,PNS 中人参皂苷 Rg<sub>1</sub> 和 Rb<sub>1</sub> 的

黏膜透过系数极低, $P_{app}$  仅为  $1 \times 10^{-7} \sim 1 \times 10^{-8} \text{ cm} \cdot \text{s}^{-1}$ , 因此肠黏膜透过性差是其口服生物利用度差的主要原因。冯亮<sup>[27]</sup>运用在体肠灌注模型法进行实验,发现加入 P-gp 抑制剂维拉帕米后可以显著增加 PNS 的吸收,因此三七中的人参皂苷 Rg<sub>1</sub>、三七皂苷 R<sub>1</sub> 在肠道内的吸收可能包括被动扩散和主动运输。

PNS 极性大、亲水性强,且相对分子质量偏大(人参皂苷 Rb<sub>1</sub> 的相对分子质量为 1 109.3, 人参皂苷 Rg<sub>1</sub> 的为 801),因此黏膜透过性差;吸收过程为被动扩散和主动转运相结合,也可能存在其他的转运方式。

**1.1.3 酸枣仁皂苷** 酸枣仁是中医临床上治疗失眠的首选药,使用率高达 67.3%<sup>[28]</sup>,常用来治疗惊悸、心悸、失眠和多梦、抗焦虑等。酸枣仁皂苷是酸枣仁的主要有效成分,属于达玛烷型四环三萜皂苷,其中含量最高的是酸枣仁皂苷 A(jujuboside A),也是发挥镇静安神作用的主要成分。但研究发现,酸枣仁皂苷 A 的生物利用度很低(仅为 1.32%),基本没有被吸收<sup>[29]</sup>,而酸枣仁皂苷 B 在大鼠体内的绝对口服生物利用度仅为 3.6%。

酸枣仁皂苷 A 上有 5 个糖分子,相对分子质量较大(1 206),属于极性较大物质,脂溶性小,不易透过小肠壁跨膜吸收<sup>[30]</sup>。章新晶等<sup>[31]</sup>采用 Caco-2 细胞模型研究时间、介质 pH 值、药物浓度、抑制剂等因素对酸枣仁皂苷 A 在 Caco-2 细胞中转运的影响。结果显示酸枣仁皂苷 A 的吸收转运存在时间、浓度相关、且无饱和现象,且介质 pH 值变化对酸枣仁皂苷 A 的吸收转运量没有影响,具有被动扩散的特点;口服吸收率较低,双向转运的  $P_{app}$  值均介于  $1.0 \times 10^{-7}$  与  $1.0 \sim 10^{-6}$ ;Er 为 1.28,说明酸枣仁皂苷 A 的吸收转运机制可能是被动转运与主动转运共同参与的过程且可能不是 P-gp 的底物。但实验中线粒体呼吸链复合体 IV 抑制剂叠氮化钠对 Caco-2 细胞中酸枣仁皂苷 A 的转运有抑制作用,说明酸枣仁皂苷 A 的摄取需要能量,即该成分的摄取可能存在载体的主动转运过程,具体的吸收转运机制还有待研究。Song 等<sup>[29]</sup>通过在体大鼠肠灌注模型发现酸枣仁皂苷 A 在肠道不同部位的吸收有显著差异,最佳吸收部位是十二指肠和结肠。

**1.1.4 绞股蓝皂苷** 绞股蓝素有“南方人参”的美誉,含有大量四环三萜皂苷类化合物,约有 165 种皂苷<sup>[32]</sup>,以达玛烷三萜皂苷为主,绞股蓝皂苷是主要有效成分。绞股蓝中主要含有绞股蓝皂苷 A、绞股蓝皂苷 III、IV 即人参皂苷 Rb<sub>1</sub> 和人参皂苷 Rd。喻樊

等<sup>[33]</sup>通过在体单向肠灌流模型来研究这3种绞股蓝皂苷的肠吸收特性得出,3种皂苷在不同肠段的吸收系数( $K_a$ )和渗透系数( $P_{eff}$ )有很大差异,空肠是三者共同的重要吸收部位, $P_{eff}$ 均小于 $1.8 \times 10^{-4} \text{ cm} \cdot \text{min}^{-1}$ ,表明其渗透率较低,体内吸收差。小肠吸收存在较显著的饱和抑制现象,因此吸收机制不完全为被动转运,可能有载体参与了绞股蓝皂苷的转运,三者均为P-gp底物。

绞股蓝皂苷相对分子质量大、跨膜吸收效果差,同时又是P-gp的底物;空肠是主要吸收部位,要改善绞股蓝皂苷的吸收可以从增加跨膜吸收和减少P-gp的外排作用、以及设计定位释药等方面入手。

## 1.2 羊毛脂烷型四环三萜化合物

羊毛脂烷型皂苷的母核结构与达玛烷极为相似,不同点在于其C-18甲基连在C-13位上,羊毛脂烷型皂苷具有抗炎、抗菌、抗癌、抗肿瘤和提高机体免疫力等药理作用<sup>[34]</sup>,其中代表性的有中药茯苓、五味子<sup>[35]</sup>、灵芝以及海洋生物海参<sup>[36]</sup>等。

**1.2.1 茯苓三萜** 茯苓为中药“四君八珍”之一,以其为原料制成的中成药达200多种,临床配伍率达80%,有“仙药之上品”的美誉<sup>[37]</sup>,具有重要的药用价值。茯苓中的三萜类成分根据结构母核上取代基不同,还可分为茯苓酸、土莫酸、去氢茯苓酸、去氢土莫酸等,其中茯苓酸是主要的有效成分。

Zheng<sup>[38]</sup>采用Caco-2细胞模型研究茯苓酸的肠吸收机制,结果表明茯苓酸的肠道吸收不佳,在Caco-2细胞上的吸收转运呈时间和浓度相关,转运过程中需要能量且是P-gp的底物,因此吸收机制是被动扩散和主动运输相结合。赵秋龙<sup>[39]</sup>在大鼠在体肠灌流的实验中发现茯苓酸、去氢土莫酸、茯苓新酸A的吸收机制是被动扩散,茯苓酸、去氢土莫酸的吸收部位主要在结肠,而茯苓新酸A无特异性吸收部位;加入P-gp抑制剂,去氢土莫酸的含量显著升高,推测去氢土莫酸可能为P-gp的底物。郑艳等<sup>[40]</sup>利用Caco-2细胞模型研究3种茯苓三萜在人肠的吸收转运机制,比较双向转运的 $P_{app}$ 值得出3-表去氢土莫酸、猪苓酸C在肠道中吸收良好,而6 $\alpha$ -羟基猪苓酸C吸收中等,三者转运途径为被动扩散,可能在外流机制,又通过实验结果与三者的油水分配系数进行对比,推测三者的亲脂性强弱是影响转运效应的主要因素。而Zheng等<sup>[15]</sup>在研究定志小丸主要成分的转运特性时也发现亲脂性是影响茯苓三萜摄取的主要因素。

综上,茯苓中的四环三萜化合物的吸收转运大多以被动扩散和主动转运相结合,且水溶性差,亲脂性强弱是影响其转运效应的主要因素。

**1.2.2 灵芝三萜** 灵芝是传统名贵药材,其中含有的三萜和多糖被认为是灵芝的主要生物活性物质。灵芝三萜是一类结构高度氧化的羊毛甾烷型衍生物,是评价灵芝产品质量的重要指标之一,但灵芝三萜的生物利用度仅为8%~40%<sup>[41-42]</sup>。

曹方瑞<sup>[43]</sup>利用Caco-2细胞模型研究了灵芝酸A的肠吸收机制,结果表明灵芝酸A的黏膜透过性较差, $P_{app}$ 为 $(4.41 \pm 0.38) \times 10^{-7} \text{ cm} \cdot \text{s}^{-1}$ ;吸收过程具有饱和现象,Er大于1.5,说明其在转运时有外排转运体参与。进一步研究发现灵芝酸A同时是P-gp、多药耐药相关蛋白(MRP)和乳腺癌耐药蛋白(BCRP)的底物,这3种外排转运体均对灵芝酸A有外排作用,这可能是灵芝酸A口服生物利用度低的原因之一。陆慧等<sup>[44]</sup>通过体外实验得出,灵芝三萜的油水分分配系数(IgP)在1.0~2.5,推测其口服胃肠道吸收较好,大鼠在体肠灌流实验结果显示灵芝酸B在回肠和结肠的吸收相对较好;在37℃时,灵芝三萜的平衡溶解度均小于 $100 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ ,因此考虑灵芝三萜的吸收过程中,溶出是限速过程。研究发现灵芝三萜中酸性三萜在小肠中吸收性较差,但溶解度相对较好;而中性部位组分吸收性较好,但溶解性较差;因此灵芝三萜的剂型设计时应重点增加三萜溶出,尤其是增加中性部分的溶解性和酸性部分的吸收性<sup>[44]</sup>。

## 1.3 其他四环三萜化合物

目前有关于葫芦烷型、大戟烷型、楝烷型、甘遂烷型三萜皂苷肠吸收的研究报道相对较少。葫芦烷型四环三萜皂苷的结构母核与羊毛脂烷相似,区别仅在C-9和C-10位取代基不同。葫芦素是从中药甜瓜蒂(又称苦丁香)中分离出的葫芦烷型四环三萜化合物,其中葫芦素B临床上显示有广泛的抗肿瘤活性。但葫芦素难溶于水,属低溶解性-低渗透性物质,因此难以被胃肠道吸收,生物利用度仅为1.37%<sup>[45]</sup>。郭梦鸿等<sup>[46]</sup>建立了大鼠肠吸收模型,发现葫芦素B在大鼠各个肠段中均有吸收,十二指肠中吸收最好,吸收速率具有明显的浓度相关,因此推测葫芦素B的肠吸收主要为被动转运过程,加入姜黄素后对葫芦素B的肠吸收具有明显的促进作用,具体的吸收促进机制还有待研究。

环阿屯烷型皂苷的结构骨架与羊毛脂烷型相似,区别在于C-19位甲基与C-9位脱氢形成三元

环,主要存在于豆科、五味子科、毛茛科、仙茅科等植物中。黄芪甲苷(astragaloside IV)是从中药黄芪中分离得到的一种重要的环阿屯烷型四环三萜化合物,是黄芪的主要活性成分,也是黄芪皂苷中最具有代表性的单体,但黄芪甲苷在大鼠体内的绝对生物利用度为2.2%<sup>[47]</sup>,严重影响了疗效。有研究表明黄芪甲苷在Caco-2单层细胞以及在体大鼠单向肠灌注实验中表现均以被动扩散的方式进行转运<sup>[48]</sup>,且在大鼠肠段中无特定的吸收部位且不受P-gp影响,推测黄芪甲苷不是P-gp的底物<sup>[49]</sup>。Zheng等<sup>[50]</sup>发现在Caco-2细胞单层上黄芪甲苷的 $P_{app}$ 值低于 $1 \times 10^{-6} \text{ cm} \cdot \text{s}^{-1}$ ,表明黄芪甲苷为低渗透性化合物。Huang等<sup>[51]</sup>推测黄芪甲苷生物利用度低的原因可能因为其相对分子质量较高、溶解度低及存在胞旁转运等原因,进而研究发现壳聚糖和去氧胆酸钠可以通过打开细胞间的紧密连接而作为吸收促进剂,显著提高黄芪甲苷的通透性。因此黄芪甲苷的吸收以被动扩散为转运机制,不受外排转运蛋白的影响,口服吸收差的主要原因是相对分子质量较高、溶解度低、渗透性差。

## 2 四环三萜类化合物配伍的吸收转运

上文阐述了几种常用中药四环三萜化合物单体的吸收转运机制,在实际的临床应用中常常是以中药复方配伍的形式用药,并且中药发挥疗效是其含有的多成分协同作用的结果,对其单一活性成分的肠吸收研究并不能完全反映单味药或其复方的肠吸收情况,因此探讨中药配伍前后的吸收机制,不仅可以解决四环三萜化合物单体成分吸收差的问题,还可以充分发挥中药活性成分配伍的有益影响。

### 2.1 药物配伍在肠道转运体对吸收转运的影响

药物口服的生物利用度很大程度上受肠道转运体的影响,有些中药材之间的配伍能够影响肠道内转运体的作用,某些中药成分是肠道转运体的诱导剂,与其他药物联用可以增加肠道对该药的吸收;也有一些成分是外排转运体的抑制剂,通过抑制外排蛋白的活性来增加底物在肠道的吸收<sup>[2]</sup>,调整药物配伍有可能增加有效成分在肠道内的吸收。

Zhang等<sup>[52]</sup>研究发现葛根素与黄芪甲苷合用,可以抑制P-gp的活性,使黄芪甲苷的Er从1.89降低到1.26,减少黄芪甲苷的流出,显著增强黄芪甲苷的吸收特征。汪鼎等<sup>[53]</sup>采用大鼠在体单向肠灌注模型及大鼠外翻肠囊模型发现,石菖蒲挥发油可明显促进定志小丸中3种人参皂苷类成分(人参皂苷

Rg<sub>1</sub>、Re、Rb<sub>1</sub>)的肠吸收,其中以空肠促吸收作用最为明显,其促吸收机制可能与抑制P-gp有关。Jin等<sup>[21]</sup>利用Caco-2细胞模型实验得出结论:当人参皂苷Rh<sub>2</sub>与胡椒碱共同给药时,胡椒碱可以通过抑制P-gp来显著提高人参皂苷Rh<sub>2</sub>的通透性,使其生物利用度显著增加。Zheng等<sup>[15]</sup>发现在定志小丸的配伍中,各中药配伍能显著提高配方中18个活性化合物的吸收,特别是对P-gp底物的吸收,配伍能显著抑制P-gp活性,也证明了中药复方配伍的合理性。

### 2.2 药物配伍的增溶、促渗作用

除肠道转运体外,药物配伍还可以对难溶性药物起到增溶作用,例如茯苓酸为难溶性成分,口服生物利用度极低,而甘草是中药复方中使用频率最高的一味药材,具有调和诸药的作用,常与茯苓配伍使用,研究表明甘草皂苷对某些成分有一定的增溶作用,如给大鼠灌胃茯苓和甘草皂苷煎煮液,发现甘草皂苷可以增加茯苓酸的体内吸收,其机制可能与甘草皂苷对茯苓酸的增溶作用有关<sup>[54]</sup>。

对于渗透性低而导致口服吸收差的药物,可以配伍具有促渗作用的药物。如冰片为龙脑科植物龙脑香树脂的加工品,在临床配伍应用中,主要发挥促进药物透过生物屏障,以提高其他药物的生物利用度的作用。陈力等<sup>[55]</sup>通过采用大鼠原位肠循环灌注实验法研究黄芪甲苷配伍冰片前后的吸收变化,发现冰片在一定的剂量范围内可促进黄芪甲苷在大鼠小肠内的吸收,可与黄芪甲苷配伍应用以提高生物利用度。其他研究者也发现冰片可以作用于肠壁细胞的紧密连接,对多种药物的肠道吸收起促进作用<sup>[27]</sup>。

因此,中药有效成分配伍后,药物之间的相互作用会改变其吸收转运方式,对于口服吸收差的四环三萜化合物来说,配伍给药后对该类药物的吸收有明显的促进作用<sup>[48]</sup>。杨秀伟等<sup>[16]</sup>通过对红参水提物肠吸收的研究结果,推测人参如果配伍具有促进肠道菌群活跃、分泌有利于水解人参皂苷的水解酶活性的中药将更有利于人参中四环三萜的吸收及生物学活性发挥。

## 3 结语

### 3.1 四环三萜化合物胃肠道吸收不佳的原因

中药四环三萜化合物单体成分活性好,具有多方面显著的药理作用,但因为胃肠道吸收不佳,导致口服生物利用度不高。原因总结为以下4点:(1)四环三萜类化合物单体多为相对分子质量较大、极性大物质。例如达玛烷型人参皂苷类成分结构中

含有多个糖基和氢键,导致本身难以透过生物膜。(2)四环三萜化合物大多为低溶解性-低渗透性物质,如达玛烷型酸枣仁皂苷、羊毛脂烷型茯苓三萜及灵芝三萜、葫芦烷型葫芦素及罗汉果总苷<sup>[9]</sup>、环阿屯烷型黄芪甲苷等,几乎所有结构类型均具有溶解度小的问题,溶出是多数四环三萜化合物吸收的限速过程。(3)四环三萜化合物的转运方式多为被动扩散伴主动运输,吸收转运过程中受至少1个外排转运蛋白的影响。(4)某些四环三萜化合物单体还具有亲脂性强弱、胃中酸性条件下不稳定等原因。

### 3.2 改善四环三萜化合物肠道吸收的方法

针对上述原因,可以通过以下4种方法改善四环三萜化合物的肠道吸收。

**3.2.1 结构修饰** 对于药物分子本身难溶、相对分子质量大或黏膜透过性差的四环三萜化合物,首先可以采用结构修饰改变其理化性质<sup>[56]</sup>,降低药物本身的极性及其相对分子质量来提高药物的吸收,或者应用体外转化技术<sup>[9]</sup>,在体外得到高活性的次生产物等方法来提高其肠道吸收和口服生物利用度。

**3.2.2 制剂改良** 根据药物的吸收机制和最佳吸收部位,可以将其制成适宜的剂型,例如将药物设计为固体分散体提高药物的溶出度<sup>[45]</sup>、设计定位释药或缓控释给药体系<sup>[5]</sup>、加入吸收促进剂等改善药物的胃肠道吸收。

**3.2.3 外排蛋白抑制剂** 在四环三萜化合物吸收转运的过程中,受P-gp外排作用影响居多。而对于这类借助肠道转运体实现转运吸收的四环三萜化合物单体,可以添加外排蛋白的抑制剂来增强其吸收。因此,寻找有效且临床上适于长期使用的P-gp抑制剂可能是接下来一个主要的研究方向,还可以通过实验研究其他转运蛋白是否会影响四环三萜类化合物的肠道吸收,从而使药物肠道吸收的机制更加明确。

**3.2.4 复方配伍** 目前中药的肠吸收研究主要集中在单一成分的吸收机制,而中药是一个复杂的多组分体系,中药复方配伍及单味药中各组分之间会相互影响,影响药物的吸收转运机制,单一成分的肠吸收研究并不能反映单味药以及整个复方的吸收情况。因此对于四环三萜化合物的肠道吸收研究,不仅需要研究单一成分,更有必要对单味药以及复方配伍的肠道吸收规律进行进一步细致研究,对中药复方应用的肠吸收效果具有重要的参考价值。

### 3.3 小结

尽管中药在临床上的应用越来越广泛,但许多

药物还存在生物利用度低、口服吸收差及不宜长期服用等难题,制约中药的发展。药物的胃肠道吸收是药物应用研究的重要部分,中药有效成分的肠吸收研究已成为热点,通过对中药有效成分的体内吸收转运机制以及吸收部位的深入研究,进而合理设计,选用合适的剂型,对中药的临床应用具有指导意义。但目前大多肠吸收转运机制研究集中在黄酮类成分,对于四环三萜类化合物的肠道吸收机制研究尚不够深入。本文通过对中药里的主要四环三萜类化合物的肠道吸收转运机制及吸收过程中存在的问题进行综述,以期为解决此类中药胃肠道吸收困难、口服生物利用的差等问题,进而提高临床疗效提供参考。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

### 参考文献

- [1] 刘智宇,江蔚新,吴斌.皂苷类成分吸收分布和代谢及排泄研究进展[J].中国现代药物应用,2012,6(21):121-124.  
Liu Z Y, Jiang W X, Wu B. Advance in studies on ADME of saponins [J]. Chin J Mod Drug Appl, 2012, 6(21): 121-124.
- [2] 董亚倩,杨娜,李晓凯,等.口服难吸收中药有效成分起效机制的研究进展[J].中草药,2020,51(3):769-779.  
Dong Y Q, Yang N, Li X K, et al. Research progress on mechanism of effective components of poorly absorbable oral Chinese materia medica [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2020, 51(3): 769-779.
- [3] 李娜.乌头有效部位中双酯型生物碱吸收转运及机制的体外研究[D].长春:吉林大学,2009.  
Li N. *In vitro* study on the absorption and transport mechanism of diester alkaloids in the effective fraction of aconitum [D]. Changchun: Jilin University, 2009.
- [4] 刘昊.大黄素脂质体冻干剂制备及其肠吸收特征与药代动力学的研究[D].长春:吉林农业大学,2017.  
Liu H. Preparation of emodin liposome lyophilized agent and its intestinal absorption characteristics and pharmacokinetics [D]. Changchun: Jilin Agricultural University, 2017.
- [5] 赵璐.仙茅苷抗骨质疏松作用机制及其在Caco-2小肠模型上的吸收特性研究[D].上海:上海交通大学,2016.  
Zhao L. Anti-osteoporosis mechanism of curculigoside and its transport characteristics in human intestinal Caco-2 cell line. [D]. Shanghai: Shanghai Jiaotong University, 2016.
- [6] 陈新民,李俊松,李文,等.五味子有效成分的大鼠在

- 体单向灌流肠吸收 [J]. 药学报, 2010, 45(5): 652-658.
- Chen X M, Li J S, Li W, et al. Intestinal absorption of the effective components of *Schisandra chinensis* Baill by rats single-pass perfusion in situ [J]. Acta Pharm Sin, 2010, 45(5): 652-658.
- [7] 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.
- Sun D Y. Studies on structural modification of dammarane type ginseng and their antitumor activity [D]. Changchun: Jilin University, 2014.
- [8] 丁茹. 甘草附子汤中生物碱类成分吸收转运的体外研究 [D]. 长春: 吉林大学, 2015.
- Ding R. *In vitro* studies on absorptive transport of alkaloids in traditional Chinese medicinal preparation Gancao Fuzi Decoction [D]. Changchun: Jilin University, 2015.
- [9] 李博, 金国泰, 代龙. 四环三萜皂苷类活性成分体外转化研究进展 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2013, 15(5): 102-105.
- Li B, Jin G T, Dai L. Studies advances on transformation of tetracyclic triterpenoid saponins of active ingredients *in vitro* [J]. J Liaoning Univ Tradit Chin Med, 2013, 15(5): 102-105.
- [10] 卢聪. 四种达玛烷型三萜皂苷益智作用特点及机制研究 [D]. 北京: 北京协和医学院, 2017.
- Lu C. Research on the characteristics and mechanism of nootropic effects of four dammarane triterpene saponins [D]. Beijing: Peking Union Medical College, 2017.
- [11] 李乐, 余慧, 付书正, 等. 西洋参果化学成分及其生物活性研究进展 [J]. 中南药学, 2021, 19(5): 931-936.
- Li L, Yu H, Fu S Z, et al. Chemical components and biological activities of *American ginseng* berry [J]. Central South Pharmacy, 2021, 19(5): 931-936.
- [12] Wang Y, Pan J Y, Xiao X Y, et al. Simultaneous determination of ginsenosides in Panax ginseng with different growth ages using high-performance liquid chromatography - mass spectrometry [J]. Phytochem Anal, 2006, 17(6): 424-430.
- [13] Yu L, Chen Y, Shi J, et al. Biosynthesis of rare 20(R)-protopanaxadiol/protopanaxatriol type ginsenosides through *Escherichia coli* engineered with uridine diphosphate glycosyltransferase genes [J]. J Ginseng Res, 2006, 17(6): 424-430.
- [14] Zhao J, Su C, Yang C, et al. Determination of ginsenosides Rb<sub>1</sub>, Rb<sub>2</sub>, and Rb<sub>3</sub> in rat plasma by a rapid and sensitive liquid chromatography tandem mass spectrometry method: Application in a pharmacokinetic study [J]. J Pharm Biomed Anal, 2012, doi: 10.1016/j.jpba.2012.02.017.
- [15] Zheng Y, Feng G, Sun Y, et al. Study on the compatibility interactions of formula Ding-Zhi-Xiao-Wan based on their main components transport characteristics across Caco-2 monolayers model [J]. J Pharm Biomed Anal, 2018, 159: 179-185.
- [16] 杨秀伟, 周琪乐, 杨雁芳, 等. 红参水提取物中人参三萜在人源肠 Caco-2 细胞单层模型上的吸收转运研究 [J]. 中草药, 2021, 52(12): 3630-3641.
- Yang X W, Zhou Q L, Yang Y F, et al. Absorption and transport characteristics of ginseng triterpenoids from *Ginseng Radix et Rhizoma Rubra* water extract in a model of Caco-2 cell monolayer [J]. Chin Tradit Herbal Drugs, 2021, 52(12): 3630-3641.
- [17] 马莹慧. 中药复方和药对配伍中皂苷类成分吸收转运和药效学的研究 [D]. 长春: 吉林大学, 2016.
- Ma Y H. Study on the absorption, transport and pharmacodynamics of saponins in compatibility of Chinese herbal compound prescriptions and medicines [D]. Changchun: Jilin University, 2016.
- [18] 赵洁, 杨彩华, 胡明, 等. 人参皂苷 Rb<sub>3</sub> 在 Caco-2 单层细胞模型上的吸收特征研究 [J]. 中国药房, 2010, 21(3): 196-198.
- Zhao J, Yang C H, Hu M, et al. Absorptive characteristics of ginsenoside Rb<sub>3</sub> in Caco-2 cell monolayer model [J]. China Pharm, 2010, 21(3): 196-198.
- [19] 沈佳伟, 曹秀琴. 在体单向肠灌流模型研究三七人参皂苷 Rb<sub>3</sub> 大鼠肠吸收特性 [J]. 中国民族民间医药, 2016, 25(17): 37-40, 44.
- Shen J W, Cao X Q. Study on rat intestinal absorption characteristics of Panax notoginseng ginsenoside Rb<sub>3</sub> *in vivo* with one-way intestinal perfusion model [J]. Chin J Ethnomed Ethnopharm, 2016, 25(17): 37-40, 44.
- [20] Gu Y, Wang G J, Wu X L, et al. Intestinal absorption mechanisms of ginsenoside Rh<sub>2</sub>: stereoselectivity and involvement of ABC transporters [J]. Xenobiotica, 2010, 40(9): 602-612.
- [21] Jin Z H, Qiu W, Liu H, et al. Enhancement of oral bioavailability and immune response of Ginsenoside Rh<sub>2</sub> by co-administration with piperine [J]. Chin J Nat Med, 2018, 16(2): 143-149.
- [22] 霍跃文, 杨雁, 石亚娜, 等. 化肥减量施用对三七生长及药用成分的影响 [J]. 西南农业学报, 2020, 33(11): 2558-2564.
- Huo Y W, Yang Y, Shi Y N, et al. Effect of reducing chemical fertilizer on growth and medicinal compositions of *Panax notoginseng* [J]. Southwest China J Agric Sci, 2020, 33(11): 2558-2564.
- [23] 梁晓莲, 刘纤纤, 李文莉, 等. 三七总皂苷药理作用及临床应用研究进展 [J]. 湖北农业科学, 2021, 60(6): 15-19.
- Liang X L, Liu X X, Li W L, et al. Research progress in

- pharmacological effects and clinical applications of *Panax notoginseng* saponins [J]. Hubei Agric Sci, 2021, 60(6): 15-19.
- [24] 铁红云. 三七皂苷 R<sub>1</sub> 口服结肠定位释药系统的制备 [D]. 上海: 上海中医药大学, 2019.
- Tie H Y. Preparation of oral colon-specific drug delivery system for notoginsenoside R<sub>1</sub> [D]. Shanghai: Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, 2019.
- [25] Li Y, Yang D, Zhu C. Impact of sodium *N*-[2-(2-hydroxybenzoyl) amino] -caprylate on intestinal permeability for notoginsenoside R<sub>1</sub> and salvianolic acids in Caco-2 cells transport and rat pharmacokinetics [J]. Molecules, 2018, 23(11): 2990.
- [26] 韩旻, 韩丽妹, 王青松, 等. 三七皂苷的口服吸收机制 [J]. 药学学报, 2006, 41(6): 498-505.
- Han M, Han L M, Wang Q S, et al. Oral absorption mechanism of notoginsenosides [J]. Acta Pharm Sin, 2006, 41(6): 498-505.
- [27] 冯亮. 三七总皂苷吸收机理及其缓释制剂的研究 [D]. 成都: 四川大学, 2006.
- Feng L. Study on the absorption mechanism of panax notoginseng saponins and their sustained-release preparations [D]. Chengdu: Sichuan University, 2006.
- [28] 闫艳, 张敏, 崔小芳, 等. 酸枣仁化学成分体内过程及其质量标志物研究思路探讨 [J]. 中草药, 2019, 50(2): 299-309.
- Yan Y, Zhang M, Cui X F, et al. Discussion on research ideas for process *in vivo* of chemical compositions from *Ziziphi Spinosae Semen* and its quality marker [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2019, 50(2): 299-309.
- [29] Song P, Zhang Y, Ma G, et al. Gastrointestinal absorption and metabolic dynamics of jujuboside A: A saponin derived from the seed of *Ziziphus jujuba* [J]. J Agric Food Chem, 2017, 65(38): 8331-8339.
- [30] 张群. 酸枣仁总皂苷的提取纯化及酸枣仁皂苷 A 的生物转化研究 [D]. 济南: 山东中医药大学, 2016.
- Zhang Q. Research progress of total saponins of *Ziziphi Spinosae Semen* on extraction, purification and biotransformation of jujuboside A [D]. Jinan: Shandong University of Traditional Chinese Medicine, 2016.
- [31] 章新品, 熊淑华, 邹霞. Caco-2 细胞对酸枣仁皂苷 A 的跨膜转运 [J]. 江西医药, 2011, 46(1): 8-10.
- Zhang X J, Xiong S H, Zou X. Transport of jujuboside A across Caco-2 cell model [J]. Jiangxi Medi J, 2011, 46(1): 8-10.
- [32] Ahmed I, Leach D N, Wohlmuth H, et al. Caco-2 cell permeability of flavonoids and saponins from *Gynostemma pentaphyllum*: the immortal herb [J]. ACS Omeg, 2020, 5(34): 21561-21569.
- [33] 喻樊, 汤新慧, 周妹婷. 在体单向肠灌注模型研究绞股蓝皂苷的肠吸收特性 [J]. 中国医院药学杂志, 2017, 37(12): 1129-1133.
- Yu F, Tang X H, Zhou S T. Intestinal absorption of gypenosides in rats by single pass perfusion *in situ* [J]. Chin J Hosp Pharm, 2017, 37(12): 1129-1133.
- [34] 罗云, 陈霖, 张雪涟, 等. 灵芝三萜类成分药理活性研究进展 [J]. 中国药理学通报, 2021, 37(9): 1185-1188.
- Luo Y, Chen L, Zhang X L, et al. Research Progress on preparation and pharmacological activities of *Ganoderma lucidum* triterpenes [J]. Chin Pharmacol Bull, 2021, 37(9): 1185-1188.
- [35] 郭良君, 郑巍, 王翔, 等. 不同产地南五味子和北五味子中 2 种三萜酸的含量测定 [J]. 第二军医大学学报, 2021, 42(1): 107-111.
- Guo L J, Zheng W, Wang X, et al. Determination of two triterpenoid acids in *Schisandra sphenanthera* and *Schisandra chinensis* from different habitats [J]. Acad J Second Milit Med Univ, 2021, 42(1): 107-111.
- [36] Li S, Wang Y, Jiang T, et al. Absorption and transport of sea cucumber saponins from *Apostichopus japonicus* [J]. Marine Drugs, 2016, 14(6): 114.
- [37] 陈庆. 茯苓质量控制及药理学研究进展 [J]. 亚太传统医药, 2020, 16(8): 154-157.
- Chen Q. The research progress in quality control and pharmacology of *Poria* [J]. Asia-Pacific Tradit Med, 2020, 16(8): 154-157.
- [38] Zheng Y. Absorption and transport of pachymic acid in the human intestinal cell line Caco-2 monolayers [J]. J Chin Integr Med, 2008, 6(7): 704-710.
- [39] 赵秋龙. 桂枝茯苓胶囊中茯苓、牡丹皮及白芍质量标志物研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2020.
- Zhao Q L. The quality marker of Fuling, Mudanpi and Baishao in Guizhi Fuling Capsule [D]. Nanjing: Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, 2020.
- [40] 郑艳, 杨秀伟. 茯苓三萜类化合物在人源 Caco-2 细胞单层模型中的吸收研究 [J]. 中国中药杂志, 2008, 33(13): 1596-1601.
- Zheng Y, Yang X W. Study on the uptake of *Poria* triterpenoids in human Caco-2 cell monolayer model [J]. China J Chin Mater Med, 2008, 33(13): 1596-1601.
- [41] Cao F R, Xiao B X, Wang L S, et al. Plasma and brain pharmacokinetics of ganoderic acid A in rats determined by a developed UFLC-MS/MS method [J]. J Chromatogr B, 2017, 1052: 19-26.
- [42] Chen X, Gao F. Quantitative determination of ganoderic acid T in rat plasma by a sensitive [J]. J Chin Pharm Sci, 2010, doi: 10.5246/jcps.2010.03.029.
- [43] 曹方瑞. 灵芝酸 A 药代动力学及灵芝潜在药物相互作用

- 用研究 [D]. 北京: 北京协和医学院, 2017.
- Cao F R. Study on the pharmacokinetics of ganoderic acid A and the potential drug interactions of lucidum [D]. Beijing: Peking Union Medical College, 2017.
- [44] 陆 慧, 贾晓斌, 韦英杰, 等. 灵芝三萜表观油水分配系数的测定及其在体肠吸收 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(21): 12-16.
- Lu H, Jia X B, Wei Y J, et al. Determination of apparent oil/water partition coefficient and rat intestinal absorption in situ of *Ganoderma* triterpenes [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2011, 17(21): 12-16.
- [45] 武 倩. 葫芦素B固体分散体稳定性研究及大鼠体内药动学 [D]. 承德: 承德医学院, 2020.
- Wu Q. Study on the stability of cucurbitacin B solid dispersion and its pharmacokinetics in rats [D]. Chengde: Chengde Medical College, 2020
- [46] 郭梦鸿, 孙玉琦, 刘 影, 等. 外翻肠囊法研究姜黄素促进葫芦素B肠段吸收作用 [J]. 中国医院药学杂志, 2016, 36(4): 281-285.
- Guo M H, Sun Y Q, Liu Y, et al. Enhanced absorption of cucurbitacin B by curcumin in intestinal segments investigated using everted gut sac rat model [J]. Chin J Hosp Pharm, 2016, 36(4): 281-285.
- [47] Gu Y, Wang G, Pan G, et al. Transport and bioavailability studies of astragaloside IV, an active ingredient in *Radix Astragali* [J]. Bas Clin Pharmacol Toxicol, 2004, 95(6): 295-298.
- [48] 周惠芬, 何 昱, 张宇燕, 等. 黄芪川芎主要有效成分配伍的转运研究 [J]. 中华中医药学刊, 2015, 33(4): 868-871.
- Zhou H F, He Y, Zhang Y Y, et al. The transport studies of the main effective components of *Astragalus membranaceus* and *Rhizoma Chuanxiong* [J]. Chin Arch Tradit Chin Med, 2015, 33(4): 868-871.
- [49] 冯传平, 李 辉, 李福元. 补肾温肺微乳中黄芪甲苷的大鼠在体肠吸收特征研究 [J]. 中国医院药学杂志, 2015, 35(19): 1732-1736.
- Feng C P, Li H, Li F Y. Studies on rat intestinal absorption of astragaloside IV of Bushenwenfei microemulsion in situ [J]. Chin J Hosp Pharm, 2015, 35(19): 1732-1736.
- [50] Zheng K Y, Choi R C, Guo A J, et al. The membrane permeability of *Astragali Radix*-derived formononetin and calycosin is increased by *Angelicae Sinensis Radix* in Caco-2 cells: A synergistic action of an ancient herbal decoction Danggui Buxue Tang [J]. J Pharm Biomed Anal, 2012, 70: 671-679.
- [51] Huang C R, Wang G J, Wu X L, et al. Absorption enhancement study of astragaloside IV based on its transport mechanism in Caco-2 cells [J]. Eur J Drug Metab Pharmacok, 2006, 31(1): 5-10.
- [52] Zhang H, Song J, Dai H, et al. Effects of puerarin on the pharmacokinetics of astragaloside IV in rats and its potential mechanism [J]. Pharm Biol, 2020, 58(1): 328-332.
- [53] 汪 鼎, 刘晓闯, 纪 娟, 等. 使药石菖蒲对定志小丸中人参皂苷类成分肠吸收的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(8): 7-13.
- Wang D, Liu X C, Ji J, et al. Effect of *Acori Tatarinowii Rhizoma* on Intestinal absorption of ginsenosides in Dingzhi Xiaowan [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2019, 25(8): 7-13.
- [54] 吕邵娃, 蔡书茵, 郭玉岩, 等. 甘草皂苷对难溶性化合物茯苓酸大鼠体内吸收的影响 [J]. 中医学报, 2012, 40(5): 52-54.
- Lu S W, Cai S Y, Guo Y Y, et al. Effects of glycyrrhizin on the absorption of the insoluble compound pachyric acid in rats [J]. Acta Chin Med Pharmacol, 2012, 40(5): 52-54.
- [55] 陈 力, 李 静, 蒋 斌. 冰片对黄芪甲苷体内吸收的促进作用 [J]. 中国现代应用药学, 2017, 34(11): 1552-1556.
- Chen L, Li J, Jiang B. Promoting effects of borneol on the absorption of astragaloside IV *in vivo* [J]. Chin J Mod Appl Pharm, 2017, 34(11): 1552-1556.
- [56] Wang M, Li H, Liu W, et al. Dammarane-type leads panaxadiol and protopanaxadiol for drug discovery: Biological activity and structural modification [J]. Eur J Med Chem, 2020, 189: 112087.

[责任编辑 李红珠]