

干姜中有效成分在大鼠体内组织分布与归经的相关性研究

郭敏娟¹, 张 廷¹, 马 开², 崔 瑛^{1*}, 汪 晶¹, 杨晶晶¹, 王君明¹, 冯志毅¹

1. 河南中医学院, 河南 郑州 450046

2. 河南省中医药研究院, 河南 郑州 450004

摘要: 目的 研究干姜成分 6-姜酚、6-姜烯酚、8-姜酚在大鼠体内的组织分布, 探讨干姜的归经。方法 采用“病证-药效-药动学”方法, 给脾胃虚寒模型大鼠 ig 干姜水提液, 分别在 10、20、40、60、90、120、360 min 时取血、以及心脏、肝脏、脾脏、肺、肾、脑、胃、大肠、小肠等组织, 采用高效液相色谱法测定干姜成分 6-姜酚、6-姜烯酚、8-姜酚在脾胃虚寒给药组大鼠和正常给药组大鼠体内各组织中的浓度, 并计算药动学的相关参数。结果 在脾胃虚寒给药组中, 3 种成分的量以胃、小肠、肝、肺中浓度最高; 在正常给药组中, 以胃、肾、小肠、大肠、肺中浓度最高。在胃、小肠等消化器官中, 脾胃虚寒给药组的浓度明显高于正常给药组。结论 干姜主要成分分布以归脾、胃、肺、肝等脏腑为主经, 与传统干姜归经理论基本相符。

关键词: 脾胃虚寒; 6-姜酚; 8-姜酚; 6-姜烯酚; 组织分布; 归经

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2014)07-0965-08

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2014.07.013

Correlation research between *in vivo* tissue distribution in rats and channel tropism of active constituents in dried ginger

GUO Min-juan¹, ZHANG Ting¹, MA Kai², CUI Ying¹, WANG Jing¹, YANG Jing-jing¹, WANG Jun-ming¹, FENG Zhi-yi¹

1. Henan College of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China

2. Henan Academy of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450004, China

Abstract: Objective To observe the *in vivo* tissue distribution of 6-gingerols, 6-shogaol, and 8-gingerols from dried ginger (the rhizome of *Zingiber officinale*) in rats and to discuss the channel tropism of them. **Methods** The method of “symptoms-efficacy-pharmacokinetics” was used and the ginger solution was ig given to the rats which were deficiency-cold in spleen and stomach; Then the blood, heart, liver, spleen, lung, kidney, brain, stomach, large intestine, and small intestine were immediately taken out after the rats were ig given the medicine in 10, 20, 40, 60, 80, 120, and 360 min, respectively; Finally, HPLC was used to detect the concentration of 6-gingerols, 6-shogaol, and 8-gingerols from dried ginger in different tissues of rats in each group of deficiency-cold in spleen and stomach and normal by calculating the pharmacokinetic parameters. **Results** We found that in the group of deficiency-cold in spleen and stomach, the concentration of the three active components was the highest in stomach, small intestine, liver, and lung, and in the group of normal, the three components were mostly distributed in the stomach, kidney, small intestine, large intestine, and lung. What's more, in the digestive organs, such as stomach and small intestine, the concentration was obviously higher in the group of deficiency-cold in spleen and stomach than that in the group of normal. **Conclusion** The main ingredients of dried ginger mostly distribute in spleen, stomach, lung, and liver. This view conform to the traditional channel tropism of dried ginger in traditional Chinese medicine theory.

Key words: deficiency-cold in spleen and stomach; 6-gingerols; 8-gingerol; 6-shogaol; tissue distribution; channel tropism

干姜为姜科植物姜 *Zingiber officinale* Rosc. 的干燥根茎。干姜性味辛, 热; 具有温中散寒, 回阳通脉, 温肺化饮的功效, 用于脘腹冷痛、呕吐泄泻、肢冷脉微、痰饮喘咳和亡阳证等。目前, 有关干姜

收稿日期: 2013-09-23

基金项目: 河南省郑州市科技领军人才项目 (121PLJRC534); 河南中医学院科技创新团队计划 (2011XCXTD01)

作者简介: 郭敏娟 (1987—), 女, 硕士研究生。Tel: 13837101913 E-mail: min245423571@163.com

*通信作者 崔 瑛, 教授。Tel: 13783641613 E-mail: cyexin@126.com

的研究大多集中在化学成分、提取工艺、炮制、药理作用和临床应用等方面^[1-2],关于干姜归经的现代研究较少。中药归经的现代研究方法很多,其中以主要药效成分在动物组织内的分布进行归纳的研究方法较常用。

中医属于病理医学模式,中医药学的许多理论都是在病理状态下观察、总结、归纳而形成的。归经的认识也是如此,是对中药所治具体病证与脏腑相关性的概括、总结,最终上升为归经理论。因此,研究中药归经,首先不能脱离与中药功效相关的病证模型。正常机体消化道内环境与病证状态下消化道内环境不同,对中药所含物质的吸收、分解、代谢也不同^[3],因此,在适当的病证模型上研究相应中药的归经才是客观的、合理的。中药药效是中药所含物质作用于特定病证所产生的治疗效应,产生药效的物质是反映中药归经的实质,因此,研究归经不能与中药功效分离。基于上述认识,结合药动学方法,提出“病证-药效-药动学”结合研究干姜归经的系统思路。干姜属于温中要药,其主要有效成分为姜酚和姜烯酚,6-姜酚、6-姜烯酚、8-姜酚是其代表性成分。因此,本实验选择脾胃虚寒病证模型,观察干姜的温中药效,同时应用药动学方法,观察6-姜酚、6-姜烯酚、8-姜酚等成分的体内分布,探讨干姜在脾胃虚寒模型大鼠体内的组织分布与干姜归经的关系。

1 材料

1.1 药物与试剂

干姜按《中国药典》2010年版方法将老姜头切厚片(2~4 cm),低温干燥制得,老姜头购于广东省汕头市潮阳区,由河南中医学院陈随清教授鉴定为姜 *Zingiber officinale* Rosc. 的干燥根茎;6-姜酚、8-姜酚、6-姜烯酚均由河南省中医药研究院药学部惠赠,质量分数均大于96%;镇江香醋(批号20111026),江苏恒顺醋业股份有限公司;生理盐水(批号120206 05B),河南双鹤华利药业有限公司;甲醇(色谱纯)迪马科技有限公司。

1.2 动物

SPF级Wistar大鼠,体质量(220±20)g,雌雄各半,购自郑州大学医学院实验动物中心,许可证号SCXK(豫)2010-0002,分笼饲养在(20±2)℃的动物室,专人饲养和管理。

1.3 仪器

Waters 2695 高效液相色谱仪、Waters 2996 紫

外检测器、Empower 色谱工作站(美国 Waters 公司);氮气吹干仪(北京八方世纪科技有限公司)。

2 方法

2.1 干姜水提物的制备

称取干姜 100 g,放置于平底烧瓶中,第1次加 1 500 mL 水,回流提取 30 min,第2次加 1 200 mL 水,回流提取 30 min,合并2次提取液,低温浓缩至 100 mL,即得 1 g/mL 的干姜水提液。

2.2 分组与给药

将 66 只大鼠不限食水饲养 3 d,禁食 24 h 后,称体质量,随机分为对照组(11 只)、脾胃虚寒模型组(11 只)、脾胃虚寒给药组(22 只)和正常给药组(22 只)。每天上午 8:00 造模,脾胃虚寒模型组和脾胃虚寒给药组大鼠 ig 4℃食醋 10 mL/kg,对照组和正常给药组大鼠 ig 生理盐水 10 mL/kg,连续造模 10 d^[4]。第6天下午 15:00 脾胃虚寒给药组和正常给药组大鼠以 10 g/kg(按生药量计算,通过多次预试验筛选出的最佳给药剂量)剂量 ig 干姜水提液,对照组和脾胃虚寒模型组大鼠 ig 生理盐水 10 mL/kg,连续给药 5 d^[5]。实验期间,观察动物外观行为变化,记录体质量、进食量。

2.3 指标检测

造模第 10 天,各组分别随机取 8 只大鼠,另外饲养,禁食不禁水 24 h,ig 炭末 30 min 后处死,进行胃排空和小肠推进实验。称胃全质量与净质量,计算胃中物质残留率,并测肠全长与半固体糊前端所到达的距离,计算小肠推进率^[6]。

2.4 生物样品采集

造模第 10 天时,取脾胃虚寒给药组、正常给药组和对照组剩余大鼠,将受试大鼠分别在末次给药后 10、20、40、60、90、120、360 min 摘眼球取血,每个时间点每组随机取 2 只大鼠,取血后立即处死大鼠,取其心脏、肝脏、脾脏、肺、肾、脑、大肠、小肠、胃等组织。用生理盐水清洗表面血迹,滤纸吸干,称质量,备用。

2.5 组织样品处理

精密称取各组织 1 g,剪碎,按比例用微量加样器加入相应体积(1 g:3 mL)的生理盐水,用组织匀浆器匀浆。吸取组织匀浆液,置 10 mL 离心管中,精密加入甲醇(上清液 1:3),用涡旋混合器充分振摇 5 min,6 000 r/min 离心 10 min,吸取上清液置另 1 只 10 mL 离心管中,沉淀物再次精密加入同上体积的甲醇,用涡旋混合器充分振摇 5 min,6 000 r/min

离心 10 min, 合并 2 次上清液。60 ℃ 水浴, 氮气吹干, 加入甲醇 2 mL, 用涡旋混合器充分振摇 5 min, 取上清液 1.5 mL 滤过, 作为供试品溶液。

2.6 组织样品中 6-姜酚、6-姜烯酚和 8-姜酚定量分析

2.6.1 色谱条件 色谱柱为 Dikma Platisil ODS C₁₈ 柱 (250 mm×4.6 mm, 5 μm); 检测波长 227 nm; 体积流量 1 mL/min; 流动相为甲醇 (A)-水 (B); 梯度洗脱: 0~25 min、60% A, 25~45 min、60%~70% A, 45~57 min、70%~80% A, 57~59 min、80%~100% A, 59~67 min、100% A, 67~70 min、100%~60% A, 70~75 min、60% A; 柱温 35 ℃; 进样量 20 μL。

2.6.2 对照品溶液的制备 精密称取 6-姜酚、6-姜烯酚、8-姜酚各 1.01、0.13、0.12 mg, 置于同一 10 mL 容量瓶中, 用甲醇定容, 摇匀, 备用。

2.6.3 专属性考察 取对照组大鼠组织样品, 按“2.5”项方法处理后进行色谱分析。以混合对照品溶液为对照确定 6-姜酚、6-姜烯酚、8-姜酚的保留时间分别为 18.03、41.98、43.78 min, 大鼠组织内源性杂质不干扰 3 种成分的测定。

2.6.4 线性关系考察 取对照组大鼠各脏器组织匀浆液各 3 份, 分别加入混合对照品溶液适量, 混匀后, 按“2.5”项下操作, 按“2.6.1”项色谱条件依次测定 6-姜酚、6-姜烯酚、8-姜酚的峰面积, 以峰面积值与进样质量浓度进行线性回归, 求得各组织的 R^2 全部在 0.999 以上, 符合生物样品测定标准。线性范围分别为 6-姜酚 0.2~10.0 μg/g, 6-姜烯酚 0.01~2.0 μg/g, 8-姜酚 0.01~2.0 μg/g。

2.6.5 稳定性考察 取对照组大鼠各脏器组织匀浆液各 3 份, 分别加入混合对照品溶液, 分别在 0 h、室温放置 10 h、冻融 2 次、冰冻 10 d 后, 按“2.5”项方法处理, 按“2.6.1”项色谱条件测定, 3 种成分的浓度无明显降低 ($RSD < 10\%$), 结果稳定。给药后的组织样品同上测定, 3 种成分的质量浓度也无明显降低 ($RSD < 8\%$), 表明各成分在组织样品中稳定。

2.6.6 精密度考察 取对照组大鼠各脏器组织匀浆液各 3 份, 分别加入混合对照品溶液, 分别取相应低、中、高质量浓度的混合对照品溶液 100 μL (各 2 份, 按“2.5”项样品处理方法制备, 进样 20 μL), 其中 1 份 1 d 内连续测定 3 次, 另 1 份每天进样 1 次, 连续测定 3 d, 记录峰面积, 并按回归方程计算药物质量浓度。由测定结果可知, 所有样品的日内

RSD 和日间 RSD 均小于 10%, 精密度良好, 符合生物样品的质量控制要求。

2.6.7 准确度考察 取对照组大鼠各脏器组织匀浆液各 3 份, 分别加入混合对照品溶液, 分别在 0 h、室温放置 10 h、冻融 2 次、冰冻 10 d 后, 按“2.5”项样品处理方法制备, 进样 20 μL, 进行色谱分析, 记录峰面积并按回归方程计算药物质量浓度, 由测定结果可知, 该方法测得各组织中 3 种对照品的准确度在 93%~113%, 符合生物样品分析的质量控制要求。

2.7 统计学方法

采用 SPSS 17.0 软件对结果进行单因素方差分析, 实验数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用 t 检验。

3 结果

3.1 干姜水提液药效观察结果

与对照组比较, 造模期间脾胃虚寒模型组和脾胃虚寒给药组大鼠均出现行为异常, 表现为倦卧少动, 反应迟钝, 唇色苍白, 捉拿时反抗无力, 渐见体型瘦弱, 可见便溏; 脾胃虚寒给药组大鼠给予干姜水提液后, 便溏逐渐减轻, 体质量缓慢增加, 说明干姜有良好的温中作用, 正常给药组大鼠没有出现上述反应, 体质量逐渐增加。

胃排空和小肠推进实验结果显示, 与对照组和正常给药组比较, 脾胃虚寒模型组大鼠的胃排空率显著增加 ($P < 0.05$), 小肠推进率显著下降 ($P < 0.05$), 说明脾胃虚寒模型造模成功。与脾胃虚寒模型组比较, 脾胃虚寒给药组、正常给药组大鼠的胃排空率显著下降 ($P < 0.05$), 小肠推进率显著增加 ($P < 0.05$), 说明干姜有良好的温中作用, 见表 1。

表 1 干姜水提液对脾胃虚寒模型大鼠小肠推进和胃排空的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

组别	剂量 / (g·kg ⁻¹)	胃排空率 / %	小肠推进率 / %
对照	—	19.56±11.01	75.93±9.32
脾胃虚寒模型	—	47.35±13.26 ^{*▽}	54.78±5.47 ^{*▽}
脾胃虚寒给药	10	26.45±9.73 [#]	70.28±6.18 [#]
正常给药	10	20.79±8.43 [#]	77.81±4.24 [#]

与对照组比较: ^{*} $P < 0.05$; 与脾胃虚寒模型组比较: [#] $P < 0.05$;

与正常给药组比较: [▽] $P < 0.05$

^{*} $P < 0.05$ vs control group; [#] $P < 0.05$ vs deficiency-cold in spleen and stomach model group; [▽] $P < 0.05$ vs normal group

3.2 6-姜酚、6-姜烯酚、8-姜酚在大鼠组织中的分布

组织分布结果见表 2~11。干姜的 3 种指标性成分 6-姜酚、6-姜烯酚、8-姜酚经血液循环不同程度地分布于心脏、肝脏、脾脏、肺、肾、胃、大肠、小肠、脑组织中。在脾胃虚寒模型大鼠中, 3 种成分以胃、小肠、肝脏、肺组织中浓度较高, 其中 6-姜酚在组织中的平均分布浓度依次为胃>小肠>肝脏>大肠>肾>肺>心脏, 8-姜酚平均分布浓度依次为胃>小肠>肺>肝脏>心脏>大肠>脑>肾>脾脏, 6-姜烯酚平均分布浓度依次为脑>小肠>

表 2 给药后不同时间点脾胃虚寒模型和正常大鼠心脏组织中 6-姜酚、6-姜烯酚和 8-姜酚的浓度

Table 2 Concentration of three active components of dried ginger in heart tissue of normal and model rats at different time points after administration

t/min	6-姜酚 / ($\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$)		8-姜酚 / ($\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$)		6-姜烯酚 / ($\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$)	
	正常	模型	正常	模型	正常	模型
10	0.223	—	0.184	0.039	0.062	—
20	0.061	0.060	0.177	0.102	0.069	0.020
40	0.043	0.102	0.200	0.256	—	—
60	0.032	0.234	0.069	0.144	—	0.173
90	—	0.124	0.025	0.094	—	0.086
120	—	—	—	—	—	—
360	—	—	—	—	—	—
均值	0.120	0.130	0.131	0.127	0.065	0.093

“—”为未检测到, 下表同

“—” not detected, same as below

表 3 给药后不同时间点脾胃虚寒模型和正常大鼠胃组织中 6-姜酚、6-姜烯酚和 8-姜酚的浓度

Table 3 Concentration of three active components of dried ginger in stomach tissue of normal and model rats at different time points after administration

t/min	6-姜酚 / ($\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$)		8-姜酚 / ($\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$)		6-姜烯酚 / ($\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$)	
	正常	模型	正常	模型	正常	模型
10	8.719	17.728	0.777	1.877	0.664	0.473
20	5.146	16.458	1.869	3.621	0.137	0.110
40	6.195	8.568	1.187	2.462	0.963	0.179
60	3.509	6.534	0.044	1.254	0.206	0.288
90	2.568	1.749	0.222	0.157	0.137	0.148
120	1.104	1.999	0.133	0.313	0.044	0.113
360	—	1.104	—	0.166	—	—
均值	4.540	7.730	0.710	1.410	0.360	0.220

表 4 给药后不同时间点脾胃虚寒模型和正常大鼠小肠组织中 6-姜酚、6-姜烯酚和 8-姜酚的浓度

Table 4 Concentration of three active components of dried ginger in small intestine tissue of normal and model rats at different time points after administration

t/min	6-姜酚 / ($\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$)		8-姜酚 / ($\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$)		6-姜烯酚 / ($\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$)	
	正常	模型	正常	模型	正常	模型
10	0.172	1.588	0.289	0.478	0.078	0.229
20	1.120	2.986	0.116	0.196	0.152	0.728
40	1.340	3.512	0.106	0.094	0.158	0.223
60	0.630	1.231	0.103	0.095	0.084	0.465
90	0.320	1.390	0.068	0.037	—	0.046
120	0.056	0.580	0.023	0.031	—	0.019
360	—	0.363	—	—	—	—
均值	0.610	1.670	0.120	0.160	0.120	0.280

表 5 给药后不同时间点脾胃虚寒模型和正常大鼠大肠组织中 6-姜酚、6-姜烯酚和 8-姜酚的浓度

Table 5 The concentration of three effective components of dried ginger in large intestine tissue of normal and model rats at different time points after administration

t/min	6-姜酚 / ($\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$)		8-姜酚 / ($\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$)		6-姜烯酚 / ($\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$)	
	正常	模型	正常	模型	正常	模型
10	0.084	0.052	—	0.031	0.042	0.239
20	0.079	0.696	—	0.196	0.088	0.102
40	0.104	0.736	0.111	0.118	0.069	0.051
60	0.521	0.086	0.142	0.110	0.260	0.010
90	0.112	0.053	0.040	0.090	0.098	0.030
120	0.045	0.117	—	—	—	0.029
360	—	0.095	—	—	—	—
均值	0.160	0.270	0.098	0.110	0.110	0.090

表 6 给药后不同时间点脾胃虚寒模型和正常大鼠肺组织中 6-姜酚、6-姜烯酚和 8-姜酚的浓度

Table 6 Concentration of three active components of dried ginger in lung tissue of normal and model rats at different time points after administration

t/min	6-姜酚 / ($\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$)		8-姜酚 / ($\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$)		6-姜烯酚 / ($\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$)	
	正常	模型	正常	模型	正常	模型
10	0.034	0.147	0.261	0.054	0.079	0.011
20	0.093	0.225	0.205	0.172	0.093	0.039
40	0.178	0.190	0.226	0.440	0.178	0.023
60	0.113	0.091	0.155	0.340	0.098	0.014
90	0.045	—	0.070	0.120	—	0.006
120	—	—	0.052	0.043	—	—
360	—	—	—	—	—	—
均值	0.090	0.160	0.160	0.190	0.110	0.020

表 7 给药后不同时间点脾胃虚寒模型和正常大鼠肝组织中 6-姜酚、6-姜烯酚和 8-姜酚的浓度

Table 7 Concentration of three active components of dried ginger in liver tissue of normal and model rats at different time points after administration

t / min	6-姜酚 / ($\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$)		8-姜酚 / ($\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$)		6-姜烯酚 / ($\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$)	
	正常	模型	正常	模型	正常	模型
10	0.050	2.542	0.185	0.453	0.072	0.253
20	0.218	2.901	0.239	0.047	0.099	0.158
40	0.285	1.231	—	0.103	0.043	0.051
60	0.252	0.912	0.041	0.047	0.033	0.034
90	0.221	0.756	0.029	—	0.031	0.020
120	0.110	0.382	—	—	0.028	0.029
360	—	—	—	—	—	—
均值	0.190	1.450	0.120	0.160	0.050	0.110

表 8 给药后不同时间点脾胃虚寒模型和正常大鼠脑组织中 6-姜酚、6-姜烯酚和 8-姜酚的浓度

Table 8 Concentration of three active components of dried ginger in brain tissue of normal and model rats at different time points after administration

t / min	6-姜酚 / ($\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$)		8-姜酚 / ($\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$)		6-姜烯酚 / ($\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$)	
	正常	模型	正常	模型	正常	模型
10	—	0.077	0.218	—	0.075	—
20	—	—	0.201	0.087	—	0.046
40	—	—	—	—	—	—
60	0.157	0.037	0.346	0.147	0.116	0.022
90	—	0.075	0.112	0.082	—	—
120	—	—	—	—	—	—
360	—	—	—	—	—	—
均值	0.157	0.060	0.220	0.110	0.100	0.340

表 9 给药后不同时间点脾胃虚寒模型和正常大鼠脾组织中 6-姜酚、6-姜烯酚和 8-姜酚的浓度

Table 9 Concentration of three active components of dried ginger in spleen tissue of normal and model rats at different time points after administration

t / min	6-姜酚 / ($\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$)		8-姜酚 / ($\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$)		6-姜烯酚 / ($\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$)	
	正常	模型	正常	模型	正常	模型
10	0.055	0.145	0.081	0.130	0.386	0.060
20	0.021	0.076	0.064	0.093	0.197	0.022
40	—	0.075	0.054	0.068	0.098	0.017
60	—	0.072	0.032	0.047	0.067	0.015
90	—	—	—	0.039	—	—
120	—	—	—	—	—	—
360	—	—	—	—	—	—
均值	0.040	0.130	0.060	0.080	0.190	0.030

表 10 给药后不同时间点脾胃虚寒模型和正常大鼠肾组织中 6-姜酚、6-姜烯酚和 8-姜酚的浓度

Table 10 Concentration of three active components of dried ginger in kidney tissue of normal and model rats at different time points after administration

t / min	6-姜酚 / ($\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$)		8-姜酚 / ($\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$)		6-姜烯酚 / ($\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$)	
	正常	模型	正常	模型	正常	模型
10	0.171	0.117	0.198	0.078	0.073	0.032
20	0.186	0.054	0.152	0.009	0.066	0.004
40	—	0.570	0.063	0.025	—	0.024
60	3.329	0.465	0.269	0.131	0.236	0.410
90	1.234	0.093	0.054	—	0.071	0.340
120	0.145	—	0.027	0.069	—	0.016
360	—	—	—	—	—	—
均值	1.010	0.260	0.150	0.060	0.110	0.140

表 11 给药后不同时间点脾胃虚寒模型和正常大鼠血清中 6-姜酚、6-姜烯酚和 8-姜酚的浓度

Table 11 Concentration of three active components of dried ginger in serum of normal and model rats at different time points after administration

t / min	6-姜酚 / ($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)		8-姜酚 / ($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)		6-姜烯酚 / ($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)	
	正常	模型	正常	模型	正常	模型
10	0.206	—	0.248	0.047	—	0.049
20	0.137	0.039	—	—	0.160	0.035
40	—	—	0.134	0.030	0.072	—
60	0.058	—	0.132	—	—	—
90	—	—	—	—	—	—
120	—	—	—	—	—	—
360	—	—	—	—	—	—
均值	0.130	0.039	0.170	0.038	0.120	0.042

胃>肾>肝脏>肺>大肠>心脏。在正常大鼠中, 3 种成分在各个组织中也均有分布, 以胃、肾、小肠、大肠、肺组织中浓度较高, 其中 6-姜酚平均分布浓度依次为胃>肾>小肠>肝脏>脑>大肠>肺>心脏, 8-姜酚平均分布浓度依次为胃>肾>脑>小肠>肺>肝脏>脾脏>心脏, 6-姜烯酚平均分布浓度依次为胃>小肠>肾>肺>脾脏>大肠>脑>肝脏>心脏。在胃、小肠等消化器官中, 脾胃虚寒给药组的平均分布浓度明显高于正常给药组。

3.3 组织药动学考察结果

组织分布浓度-时间数据经 DAS2.0 统计软件拟合后, 整理 3 种代表性成分在不同组别中、不同组

织的药动学参数,结果显示,在正常给药组中,6-姜酚在组织中 AUC_{0-t} (作用强度) 为胃>小肠>大肠>脾脏>肺,6-姜烯酚 AUC_{0-t} 为胃>小肠>脾脏>肾>大肠>肺,8-姜酚 AUC_{0-t} 为胃>小肠>肺>心脏;在脾胃虚寒给药组中,6-姜酚在组织中

AUC_{0-t} 为胃>小肠>肝脏>大肠>肾>肺,8-姜酚在组织中 AUC_{0-t} 为胃>小肠>肺>心脏>脾脏,6-姜烯酚在组织中 AUC_{0-t} 为小肠>胃>肾>肝脏。3种成分主要分布的组织中的具体药动学参数见表12~17。

表12 6-姜酚在脾胃虚寒给药组大鼠主要分布组织药动学参数

Table 12 Pharmacokinetic parameters of 6-gingerols in main distribution tissue of deficiency-cold in spleen and stomach model rats with administration group

参数	胃	小肠	大肠	肝脏	肺	肾
AUC_{0-t} ($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}\cdot\text{min}$)	1 084.58	543.76	27.795	149.36	21.579	25.441
$t_{1/2}$ (min)	44.938	49.432	6.528	45.777	12.961	14.641
$t_{\max}$ (min)	10	30	40	20	60	40
$C_{\max}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$)	17.728	3.512	0.736	2.901	0.41	0.57
CL/F ($\text{L}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$)	8	345	356 361	60 537	437 001	341 283

表13 6-姜烯酚在脾胃虚寒给药组大鼠主要分布组织药动学参数

Table 13 Pharmacokinetic parameters of 6-shogaol in main distribution tissue of deficiency-cold in spleen and stomach model rats with administration group

参数	胃	小肠	肝脏	肾
AUC_{0-t} ($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}\cdot\text{min}$)	34.438	52.488	16.546	21.579
$t_{1/2}$ (min)	44.938	4.712	13.78	12.961
$t_{\max}$ (min)	10	20	10	60
$C_{\max}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$)	0.473	0.728	0.253	0.41
CL/F ($\text{L}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$)	128	278 945	321 564	437 001

表14 8-姜酚在脾胃虚寒给药组大鼠主要分布组织药动学参数

Table 14 Pharmacokinetic parameters of 8-gingerols in main distribution tissue of rats in deficiency-cold in spleen and stomach model rats with administration group

参数	胃	小肠	心	肺	脾脏
AUC_{0-t} ($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}\cdot\text{min}$)	284.294	218.304	12.495	21.839	7.491
$t_{1/2}$ (min)	15.878	29.427	40.976	12.764	8.293
$t_{\max}$ (min)	20	40	40	40	10
$C_{\max}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$)	3.621	3.512	0.256	0.44	0.13
CL/F ($\text{L}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$)	51	40 149	492 880	369 615	924 307

表15 6-姜酚在正常给药组大鼠主要分布组织药动学参数

Table 15 Pharmacokinetic parameters of 6-gingerols in main distribution tissue of normal rats with administration

参数	胃	小肠	大肠	脾脏	肺
AUC_{0-t} ($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}\cdot\text{min}$)	512.593	65.177	19.161	13.76	10.348
$t_{1/2}$ (min)	15.878	21.183	10.644	8.293	19.593
$t_{\max}$ (min)	10	40	60	10	40
$C_{\max}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$)	8.719	1.34	0.521	0.13	0.44
CL/F ($\text{L}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$)	14 651	124 051	502 556	924 307	854 161

表 16 6-姜烯酚在正常给药组大鼠主要分布组织药动学参数

Table 16 Pharmacokinetic parameters of 6-shogaol in main distribution tissue of normal rats with administration

参数	胃	小肠	大肠	肺	肾	脾脏
AUC _{0-t} (μg·L ⁻¹ ·min)	37.416	21.223	13.249	11.759	13.742	14.348
t _{1/2} (min)	5.003	11.183	31.449	4.416	9.6	8.293
t _{max} (min)	40	10	60	40	60	10
C _{max} (μg·g ⁻¹)	0.963	0.289	0.26	0.178	0.236	0.13
CL/F (L·min ⁻¹ ·kg ⁻¹)	245	124 051	618 052	678 774	578 721	924 307

表 17 8-姜酚在正常给药组大鼠主要分布组织药动学参数

Table 17 Pharmacokinetic parameters of 8-gingerols in main distribution tissue of normal rats with administration

参数	胃	小肠	心脏	肺
AUC _{0-t} (μg·L ⁻¹ ·min)	67.72	13.705	11.039	12.231
t _{1/2} (min)	11.345	8.045	50.782	34.34
t _{max} (min)	40	10	40	10
C _{max} (μg·g ⁻¹)	0.963	0.289	0.2	0.261
CL/F (L·min ⁻¹ ·kg ⁻¹)	2 632	448 454	519 788	56 432

3.4 干姜 3 种成分组织分布与归经的相关性分析

结合“3.2”和“3.3”项下的结果,进一步统计整理干姜 3 种成分在大鼠体内的组织分布情况,通过 AUC_{0-t}、最早检测时间和维持时间来探讨干姜的归经情况,综合分析推断干姜主要归脾、胃、肺、肝经。结果见表 18。

4 讨论

4.1 干姜 3 种成分在大鼠体内的分布与归脾胃经的关系

脾胃虚寒模型大鼠和正常大鼠的胃、小肠、大肠对干姜 3 种成分吸收速度很快, AUC_{0-t} 大, 并且维持时间长。3 种成分在胃和小肠中浓度最高, 并

且维持时间最长。可以印证前人关于干姜归胃经的认识。文献上没有干姜归小肠经、少有干姜归大肠经的记载, 许多归小肠经的药物都被纳入了归脾经^[7]。胃、小肠、大肠是人体主要消化器官, 中医学是以脾胃来概括人体消化器官和功能的, 干姜 3 种成分在脾胃虚寒模型大鼠和正常大鼠体内的吸收、分布、维持时间等, 支持前人关于干姜归脾胃经的认识。中医认为脾“主运化、主升清”, 是一个功能性器官, 与西医脾脏同名而实异, 本实验按照西医解剖器官观察脾脏, 干姜的 3 种成分在脾脏中吸收速度、分布浓度、维持时间均少, 也就比较容易理解了。

表 18 干姜 3 种成分在大鼠体内的组织分布与归经相关性

Table 18 Correlation of channel tropism and *in vivo* tissue distribution of three active constituents from dried ginger in rats

参数	6-姜酚		6-姜烯酚		8-姜酚	
	模型	正常	模型	正常	模型	正常
AUC _{0-t}	胃>小肠>肝 脏>肾>肺	胃>小肠>大肠> 肺	小肠>胃>肾>肝	胃>小肠>肾>大 肠>心脏	胃>小肠>肺> 心脏>脾脏	胃>小肠>肺
最早检测 时间	胃=小肠=大肠= 肝脏=肾=肺> 心>脾脏	胃=小肠=大肠= 肝脏=肾=肺= 心>脾脏	胃=小肠=大肠= 肝脏=肾=肺= 脾脏>心脏	胃=小肠=大肠= 肝脏=肾=肺= 脾脏>心脏	胃=小肠=肺= 心脏>脾脏	胃=小肠=心脏= 肺=肝脏=大 肠>肾
维持时间	胃=小肠=大肠> 肝脏>肾>肺> 脾脏	胃=小肠=大肠= 肝脏=肾>肺> 心>脾脏	小肠=大肠=肝 脏=胃=肾> 肺>脾脏>心脏	胃=肝脏>大肠= 肾>小肠=肺= 脾脏>心脏	胃=小肠=肺> 心脏=大肠> 肝脏>肾	胃=小肠=肺= 肾>肝 脏> 脑>肾>心脏

4.2 干姜 3 种成分在大鼠体内的分布与归肺经的关系

脾胃虚寒模型大鼠和正常大鼠肺中的 8-姜酚和 6-姜酚在 10 min 时就能检测出来, 6-姜酚和 6-姜烯酚在 20 min 时浓度达到最大值, 8-姜酚在 40 min 时达到最大值, 3 种成分在肺中的分布浓度较高, 并且持续作用时间达到 120 min, AUC_{0-t} 大, 吸收速度快, 维持时间长, 这种分布支持干姜归肺经。这种认识, 应该在肺寒停饮证候模型中进一步确认。

4.3 干姜 3 种成分在大鼠体内的分布与归肝经的关系

在肝脏中, 6-姜酚和 6-姜烯酚吸收时间都特别快, AUC_{0-t} 大, 并且作用时间很长。说明干姜也可能归肝经, 传统文献中也有记录干姜归肝经的, 比如《本草备要》云: “干姜能入肺, 利气; 能入肝, 引血药生血, 故与补阴药同用。”《本草经解》中记载 “干姜气温, 禀天春升之木气。入足厥阴肝经……”。但关于干姜对肝治疗作用的古代文献不明确。彭平健等^[8]曾表明姜酚及姜烯酚类对 CCl_4 所致大鼠离体肝细胞损害有明显保护作用, 其中以 6-姜酚、8-姜酚和 6-姜烯酚作用最强。因此, 肝组织可能是干姜的靶向器官。理论上, 应该在对肝经寒证(如寒疝、寒证痛经)治疗上有潜在的价值。另外, 西医的肝是人体最大的腺体, 最重要的消化器官、代谢器官。通过消化道进入血液的药物, 一般首先通过肝脏进行代谢。因此, 无论药物是否对肝脏有活性, 都可能在肝脏检出。这也可能是干姜不归肝经而在肝脏有多量检出的原因之一。

4.4 干姜 3 种成分在大鼠体内的分布与肾经、心经、脑的关系

历史文献普遍还认为干姜归肾经和心经。实验结果显示, 在肾脏中, 6-姜烯酚和 8-姜酚在 60 min

时浓度达到最大值并且量高于其他组织, 在体内维持 120 min, AUC_{0-t} 大, 吸收速度快, 在体内维持时间长; 在心脏中, 3 种成分都在 20 min 时浓度达到最大值, 8-姜酚 AUC_{0-t} 大; 这符合历史文献的观点。在脑中, 8-姜酚浓度很高且相对比较稳定。虽然干姜归经的历史文献不涉及脑, 但现代研究表明^[9], 姜对心脑血管系统有确切的药理作用和物质基础, 姜在改善脑循环方面的药理作用表现为缓解血管痉挛、降低血流速度; 改善缺血组织代谢和缺氧状况而对大脑起积极的保护作用。本研究为上述工作提供了干姜药物分布的依据。因此, 可以从药物分布看出干姜与肾、心、脑的密切关系。

综上所述, 干姜主要成分在脾胃虚寒大鼠体内的分布数据显示, 干姜归脾、胃、肺、肝、心、肾经, 主要归脾、胃、肺、肝经。

参考文献

- [1] 韩燕全, 洪 燕, 高家荣, 等. 基于 UPLC 特征指纹图谱和指标成分定量测定研究炮姜的炮制工艺 [J]. 中草药, 2013, 44(1): 42-46.
- [2] 沈 洁, 韩志峰, 郭立玮, 等. 超滤膜富集干姜挥发油的工艺优化研究 [J]. 中草药, 2012, 43(8): 1526-1530.
- [3] 赵 锐, 邢增涛, 李向高, 等. 肠内细菌对天然药物的化学修饰 [J]. 吉林农业大学学报, 1998, 20(2): 103-110.
- [4] 邱赛红, 李飞艳, 尹健康, 等. 两种大鼠脾胃虚寒模型制备方法的比较 [J]. 湖南中医学报, 2004, 24(6): 31.
- [5] 崔 瑛, 纪 彬, 冯志毅, 等. 姜的温中功效物质研究 [J]. 中药与临床, 2011, 2(5): 51-55.
- [6] 段长农, 程宜福. 小鼠半固体糊法加活性炭测定胃排空 [J]. 皖南医学院学报, 2002, 21(3): 184.
- [7] 刘友章, 丁站新, 宋雅芳, 等. 为脾正名替小肠申冤 [J]. 中华中医药学刊, 2001, 25(4): 654-655.
- [8] 彭平健. 生姜的药理研究和临床应用 [J]. 中国中药杂志, 1992, 17(6): 370.
- [9] 卢传坚. 姜对脑血管疾病的作用与途径 [J]. 中国临床康复, 2005, 45(9): 187.