

## 人参总皂苷主要成分大鼠体内药动学研究

康 安<sup>1,2,3</sup>, 钱 静<sup>1,3</sup>, 单进军<sup>2,3</sup>, 狄留庆<sup>1,2,3</sup>

1. 南京中医药大学药学院, 江苏 南京 210023

2. 江苏省儿童呼吸疾病(中医药)重点实验室, 江苏 南京 210023

3. 江苏省中药高效给药系统工程技术研究中心, 江苏 南京 210023

**摘 要:** 目的 研究人参总皂苷中9种人参皂苷Rb<sub>1</sub>、Rb<sub>2</sub>/Rb<sub>3</sub>、Rc、Rd、Re、Rf、Rg<sub>1</sub>和Rh<sub>1</sub>在大鼠体内的药动学。方法 大鼠ig 200 mg/kg 人参总皂苷后于不同时间点眼底静脉丛取血。生物样本采用正丁醇液-液萃取, 经C<sub>18</sub>柱, 应用梯度洗脱程序进行色谱分离(体积流量0.2 mL/min), 应用液质联用(LC-MS)技术检测。结果 大鼠ig 人参总皂苷后, 血浆中可测得6种人参皂苷(Rb<sub>1</sub>、Rb<sub>2</sub>/Rb<sub>3</sub>、Rc、Rd、Re和Rg<sub>1</sub>), 其中二醇型的人参皂苷(Rb<sub>1</sub>、Rb<sub>2</sub>/Rb<sub>3</sub>、Rc和Rd)的体内暴露程度及半衰期显著高于三醇型的人参皂苷(Re和Rg<sub>1</sub>)。结论 建立的人参皂苷血药浓度测定方法简便、灵敏、特异, 适用于大鼠血浆中各人参皂苷的测定及人参总皂苷的药动学研究。

**关键词:** 人参总皂苷; 药动学; 液质联用; 人参皂苷Rb<sub>1</sub>; 人参皂苷Rb<sub>2</sub>/Rb<sub>3</sub>; 人参皂苷Rc; 人参皂苷Rd; 人参皂苷Re; 人参皂苷Rf; 人参皂苷Rg<sub>1</sub>; 人参皂苷Rh<sub>1</sub>

中图分类号: R285.61 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2015)20-3045-06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2015.20.014

## *In vivo* pharmacokinetic study on total saponins from roots of *Panax ginseng* in rats

KANG An<sup>1,2,3</sup>, QIAN Jing<sup>1,3</sup>, SHAN Jin-jun<sup>2,3</sup>, DI Liu-qing<sup>1,2,3</sup>

1. College of Pharmacy, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China

2. Jiangsu Key Laboratory of Pediatric Respiratory Disease, Nanjing 210023, China

3. Jiangsu Provincial Traditional Chinese Medicine High Efficient Drug Delivery System Engineering Technology Research Center, Nanjing 210023, China

**Abstract: Objective** To study the pharmacokinetic profiles of the nine ginsenosides from the roots of *Panax ginseng* in rats, such as ginsenosides Rb<sub>1</sub>, Rb<sub>2</sub>/Rb<sub>3</sub>, Rc, Rd, Re, Rf, Rg<sub>1</sub>, and Rh<sub>1</sub>. **Methods** After different time points of ig administration of 200 mg/kg ginsenosides, the blood was taken from the venous plexus of fundus. The biological samples were extracted with *n*-butanol. Chromatographic separation was performed on a C<sub>18</sub> column using a gradient elution program at the flow rate of 0.2 mL/min. The LC-MS system was operated using an electro-spray ionization probe in the negative ion model. After the oral administration of 200 mg/kg ginsenosides to rats, plasma was collected and analyzed under the above conditions. The pharmacokinetic parameters were calculated by non-compartment model. **Results** After the oral administration of ginsenosides to rats, six ginsenosides were detected in plasma which included Rb<sub>1</sub>, Rb<sub>2</sub>/Rb<sub>3</sub>, Rc, Rd, Re, and Rg<sub>1</sub>. Among these ginsenosides, the protopanaxatriol ginsenoside Rg<sub>1</sub> and Re were quickly eliminated. However, the pharmacokinetic behaviors of protopanaxadiol ginsenoside Rb<sub>1</sub>, Rb<sub>2</sub>/Rb<sub>3</sub>, Rc, and Rd were markedly different from those of ginsenosides Rg<sub>1</sub> and Re in rats with the significantly longer half-life of the protopanaxadiol ginsenosides. **Conclusion** The method is accurate, stable, and reliable, and can be used for profiling total ginsenosides' pharmacokinetic properties in rats.

**Key words:** ginsenosides; pharmacokinetics; LC-MS; ginsenoside Rb<sub>1</sub>; ginsenoside Rb<sub>2</sub>/Rb<sub>3</sub>; ginsenoside Rc; ginsenoside Rd; ginsenoside Re; ginsenoside Rf; ginsenoside Rg<sub>1</sub>; ginsenoside Rh<sub>1</sub>

收稿日期: 2015-02-06

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81202983); 江苏高校优势学科建设工程资助项目; 天然药物活性组分与功效国家重点实验室(中国药科大学)资助项目(SKLNMF201209)

作者简介: 康 安, 博士, 讲师, 研究方向为中药药理学与药动学。Tel: (025)85311053 E-mail: kangan\_njutc@hotmial.com

\*通信作者 狄留庆, 博士, 教授, 博士生导师, 研究方向为中药生物药剂学与药动学。Tel: (025)85811512 E-mail: diliuqing@hotmail.com

人参为五加科植物人参 *Panax ginseng* C. A. Mey. 的干燥根, 是我国传统的名贵中药材, 被誉为药中之王, 有大补元气、固脱、生津、安神和益智的作用<sup>[1-2]</sup>, 人参皂苷是其主要的药效成分, 现代药理研究显示多种药理活性<sup>[3]</sup>。目前已从各类人参中分离得到了 60 多种人参皂苷, 并根据化学结构分为 3 种类型: 原人参二醇型、原人参三醇型及齐墩果酸型。人参总皂苷成分中, 人参皂苷 Rb<sub>1</sub>、Rb<sub>2</sub>、Rb<sub>3</sub>、Rc、Rd、Re、Rf 和 Rg<sub>1</sub> 的量较高, 约占人参总皂苷的 70%<sup>[4]</sup>。

近年来, 有关人参皂苷各单体如 Rg<sub>1</sub>、Rh<sub>2</sub>、Rb<sub>1</sub> 和 Rd 的药动学研究已有报道。在同时定量分析多组分中药的药动学研究中, Li 等<sup>[5]</sup>系统研究了血塞通注射液(三七总皂苷)在大鼠体内的药动学及组织分布。Liu 等<sup>[6]</sup>系统研究了三七皂苷提取物在大鼠的系统暴露特性, 并从其主要成分在体内的吸收、代谢、排泄 3 个方面, 揭示了组分中药的药动学特性。人参总皂苷作为人参发挥药效的主要物质基础, 其多组分的药动学研究相对较少, 尤其是其主要成分 Rb<sub>2</sub>、Rb<sub>3</sub>、Rc 和 Rf。基于以上研究背景, 本研究选取了人参皂苷 Rg<sub>1</sub>、Rb<sub>1</sub>、Re、Rd、Rb<sub>2</sub>、Rb<sub>3</sub> (Rb<sub>2</sub> 和 Rb<sub>3</sub> 为同分异构体, 表示为人参皂苷 Rb<sub>2</sub>/Rb<sub>3</sub>)、Rc、Rf 和 Rh<sub>1</sub> 作为研究对象, 建立一种同时测定生物样本中上述人参皂苷的液-质联用(LC-MS)方法, 并将其应用于大鼠 ig 人参总皂苷后 9 种单体人参皂苷在体内的经时过程研究, 为后期人参皂苷脑保护作用物质基础研究提供依据。

## 1 材料

### 1.1 药品与试剂

人参皂苷 Rg<sub>1</sub> (批号 201128)、Rb<sub>1</sub> (批号 201122)、Re (批号 201123)、Rd (批号 201001)、Rb<sub>2</sub> (批号 201203)、Rb<sub>3</sub> (批号 201002)、Rf (批号 201104) 和 Rh<sub>1</sub> (批号 201123) 对照品和地高辛(内标, 批号 200709) 均购自中国食品药品检定研究院, 质量分数均大于 98%, 人参总皂苷(含有人参皂苷 Rg<sub>1</sub> 7.1%、Rb<sub>1</sub> 19.1%、Re 11.8%、Rd 9.7%、Rb<sub>2</sub>/Rb<sub>3</sub> 13.8%、Rc 12.3%、Rf 3.5%) 和人参皂苷 Rc 对照品(批号 201202, 质量分数 > 98%) 购自吉林大学有机化学教研室。甲醇、乙腈均为色谱纯(Sigma 公司); 正丁醇为分析纯(上海试剂一厂); 羧甲基纤维素钠(CMC-Na) 购自南京化学试剂厂; 实验用水为超纯水。

## 1.2 仪器

LC-MS-2010A 高效液相色谱-质谱联用仪(岛津公司); SCL-10AVP 系统控制器, LC-10Avp 泵, SIL-HTc 自动进样器, CTO-10Avp 柱温箱, ESI 接口的四级杆质谱检测器及 LC-MSsolution2.04 色谱工作站; Milli-Q Gradient A10 超纯水器(Millipore Inc); Genie Vortex-2 振荡器(美国 Scientific Industries 公司); Thermo SPD-2010 离心浓缩装置(美国 Thermo 公司); Sorvall Biofuge Stratos 台式高速冷冻离心机(美国 Thermo 公司)。

## 1.3 实验动物

雄性 SD 大鼠, 体质量 180~220 g, 购自军事医学科学院实验动物中心, 动物合格证号 SCXK-(军) 2007-004。

## 2 方法

### 2.1 9 种人参皂苷测定方法

**2.1.1 色谱条件** Phenomenex C<sub>18</sub> 色谱柱(150 mm × 2.0 mm, 5 μm), 柱温 40 °C。流动相为 0.1 mmol/L 氯化铵水溶液(A)-乙腈(B), 梯度洗脱程序: 0~1.5 min, 75% A; 1.5~13 min, 75%~55% A; 13~16 min, 55%~10% A; 16~19 min, 10% A; 19~20 min, 10%~75% A; 20~23 min, 75% A; 体积流量 0.2 mL/min; 进样量 5 μL。

**2.1.2 质谱条件** 离子化方式采用电喷雾离子化(ESI)(负离子模式); 检测电压 1.60 kV; 雾化气 N<sub>2</sub> 体积流量 1.5 L/min; 干燥气 N<sub>2</sub> 体积流量 5 L/min; 曲型脱溶剂装置(CDL) 温度 250 °C; 加热块温度 200 °C。选择性离子监测(SIM) 各人参皂苷的 [M+Cl]<sup>-</sup> 的准分子离子峰, 各人参皂苷及内标地高辛的 *m/z*: Rg<sub>1</sub> 和 Rf, 835.50; Rb<sub>1</sub>, 1 143.30; Rd 和 Re, 981.45; Rb<sub>2</sub>/Rb<sub>3</sub> 和 Rc, 1 113.35; 地高辛, 815.55。

### 2.1.3 溶液的制备

(1) 人参皂苷对照品溶液制备: 分别精密称取人参皂苷 Rg<sub>1</sub>、Rb<sub>1</sub>、Re、Rd、Rb<sub>2</sub>、Rb<sub>3</sub>、Rc、Rf 和 Rh<sub>1</sub> 对照品适量, 用甲醇溶解定容于 25 mL 量瓶中, 得到各对照品储备液(人参皂苷 Rh<sub>1</sub> 质量浓度为 0.75 mg/mL, 其余皂苷均为 1 mg/mL), 临用时配制系列质量浓度的混合对照品溶液。

(2) 内标溶液的配制: 精密称取一定量的地高辛, 甲醇溶解, 配制成 1 mg/mL 的内标母液, 临用前稀释成 800 ng/mL 的内标溶液。

### 2.1.4 方法学考察

(1) 线性关系考察: 取大鼠空白血浆 50 μL, 加

入不同量的混合对照品溶液,按“2.2.2”项血浆样品处理方法处理,按照“2.1.1”项色谱条件进样,记录各对照品和内标的峰面积,以对照品质量浓度( $X$ )与对照品和内标峰面积比值( $Y$ )作线性回归。以信噪比  $S/N > 10$  的最低质量浓度作为定量下限。

(2) 精密度与准确度试验:取空白血浆 50  $\mu\text{L}$ ,加入各对照品溶液,按“2.2.2”项血浆样品处理方法处理,制备各人参皂苷低、中、高 3 个质量浓度的质控样品,每个质量浓度进行 6 样本分析,连续测定 3 批,带入标准曲线的回归方程,计算质控样品的质量浓度,与配制的对照品质量浓度对比,计算方法的批内、批间精密度(RSD)和准确度。

(3) 稳定性试验:取空白血浆 50  $\mu\text{L}$ ,加入一定量的各人参皂苷,配制成低、中、高 3 个质量浓度的血浆样品,其中低质量浓度为定量下限的 1.5 倍,高质量浓度为定量上限的 80%,进行“血浆样本冷冻 1 周稳定性考察”“血浆样本 3 次冻融循环稳定性考察”“血浆样本室温放置 6 h 稳定性考察”“提取后样本在 4  $^{\circ}\text{C}$  自动进样器中放置 24 h 稳定性考察”。

(4) 基质效应和提取回收率:分别取 50  $\mu\text{L}$  的含低、中、高质量浓度人参皂苷的大鼠血浆(A),其中低质量浓度为定量下限的 1.5 倍,高质量浓度为定量上限的 80%,按“2.2.2”项血浆样品处理方法处理;另取 50  $\mu\text{L}$  大鼠空白血浆(B)及 50  $\mu\text{L}$  超纯水(C),按“2.2.2”项血浆样品处理方法处理,真空浓缩挥发干后加入不同质量浓度的对照品储备液和内标,100  $\mu\text{L}$  流动相溶解,18 000 r/min 离心 10 min。取上述 3 组样品,进样 5  $\mu\text{L}$ ,记录样品与内标的峰面积,以 B 与 C 的比值计算基质效应,以 A 与 C 的比值计算提取回收率。

## 2.2 药动力学实验

2.2.1 含药血浆的制备 6 只大鼠隔夜禁食后,ig

给予人参总皂苷(混悬于 0.5% CMC-Na) 200 mg/kg (参照人参总皂苷的药效剂量<sup>[2]</sup>,结合预试验结果,确定人参总皂苷大鼠给药剂量为 200 mg/kg),分别于给药后 10、20、30、45 min 及 1、2、4、6、8、12、24、48、72 h 眼底静脉丛取血,置于肝素化的 Eppendorf 管中,每次 0.15 mL,3 000 r/min 离心 5 min,取上层血浆 50  $\mu\text{L}$ ,于  $-20^{\circ}\text{C}$  中保存待测。

2.2.2 血浆样品处理 取 50  $\mu\text{L}$  血浆,加入 800 ng/mL 地高辛溶液(内标)10  $\mu\text{L}$ ,振荡 30 s,加入 1 mL 水饱和的正丁醇,振荡 3 min,15 000 r/min 离心 5 min,吸取上清液 0.8 mL,置于 45  $^{\circ}\text{C}$  离心浓缩装置中挥干;50  $\mu\text{L}$  甲醇溶解样品,5  $\mu\text{L}$  进样分析。

2.2.3 药动力学参数的估算 主要药动力学参数达峰浓度( $C_{\text{max}}$ )、达峰时间( $t_{\text{max}}$ )为实测值,曲线下面积(AUC)、半衰期( $t_{1/2}$ )、清除率(CL)经 BAPP 3.0 拟合计算。

## 3 结果

### 3.1 方法学考察

3.1.1 专属性考察结果 在本实验条件下,9 种目标人参皂苷成分与内标地高辛均有较强的质谱峰和较好的分离度,血浆中杂质不干扰目标化合物的测定。表明方法专属性良好。人参皂苷 Rb<sub>1</sub>、Rb<sub>2</sub>/Rb<sub>3</sub>、Rc、Rd、Re、Rg<sub>1</sub>、Rf、Rh<sub>1</sub> 和地高辛的保留时间分别为 12.4、13.7、13.4、14.9、7.19、7.25、11.89、13.87、11.43 min。大鼠空白血浆、空白血浆加对照溶液及内标、大鼠 ig 200 mg/kg 人参总皂苷后 6 h 的色谱图见图 1。

3.1.2 线性关系考察结果 人参皂苷 Rb<sub>1</sub>、Rb<sub>2</sub>/Rb<sub>3</sub>、Rc、Rd、Re、Rg<sub>1</sub>、Rf 和 Rh<sub>1</sub> 的回归方程分别为:  
 $Y = 0.0011X + 0.0038$ ,  $r^2 = 0.998$ ;  $Y = 0.0008X + 0.0012$ ,  $r^2 = 0.998$ ;  $Y = 0.0009X + 0.0017$ ,  $r^2 = 0.999$ ;  $Y = 0.0011X + 0.0038$ ,  $r^2 = 1.000$ ;  $Y = 0.0018X + 0.0032$ ,  $r^2 = 0.999$ ;  $Y = 0.0037X + 0.0069$ ,  $r^2 =$

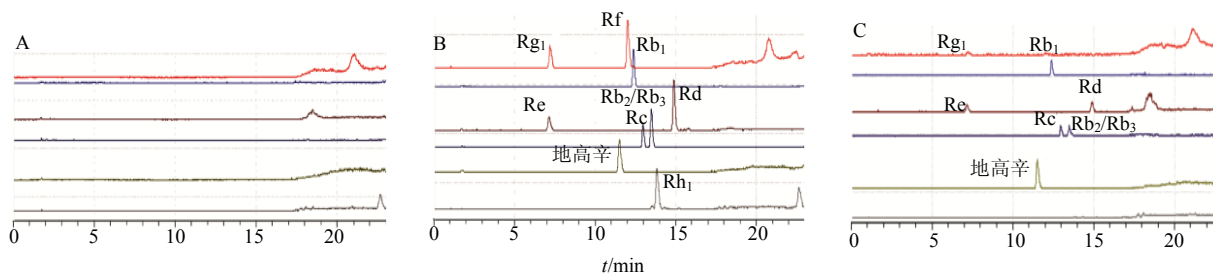


图 1 空白血浆 (A)、空白血浆+人参皂苷对照品+内标 (B) 和 ig 人参总皂苷 6 h 后血浆样品+内标 (C) LC-MS 色谱图  
 Fig. 1 LC-MS chromatogram of blank plasma (A), blank plasma + ginsenosides + internal standard (B), and plasma sample after 6 h of ig administration of total ginsenosides + internal standard (C)

0.999;  $Y=0.0061X+0.0059$ ,  $r^2=0.997$ ;  $Y=0.0375X+0.0163$ ,  $r^2=0.999$ 。人参皂苷 Rb<sub>1</sub>、Rb<sub>2</sub>/Rb<sub>3</sub> 和 Rc 的定量下限为 7.5 ng/mL, 人参皂苷 Rd、Re、Rg<sub>1</sub> 的定量下限为 5 ng/mL, 人参皂苷 Rf 的定量下限为 3.75 ng/mL, 人参皂苷 Rh<sub>1</sub> 的定量下限为 1.88 ng/mL。

**3.1.3 精密度及准确度试验结果** 如表 1 所示, 低、中、高 3 个质量浓度的上述人参皂苷的批内、批间精密度均小于 15%, 准确度介于 92.1%~105.5%, 均符合生物样品分析的要求。结果见表 1。

**3.1.4 稳定性试验结果** 经处理后的血浆样品室温

表 1 大鼠血浆中人参皂苷的批内、批间精密度和准确度

Table 1 Intra-/inter-day accuracy and precision of ginsenosides in plasma of rats

| 人参皂苷                             | $\rho/(\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1})$ | 批内                                    |       |       | 批间                                    |       |       |
|----------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|-------|-------|---------------------------------------|-------|-------|
|                                  |                                       | $\rho/(\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1})$ | 准确度/% | 精密度/% | $\rho/(\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1})$ | 准确度/% | 精密度/% |
| Rb <sub>1</sub>                  | 7.5                                   | 7.7±0.5                               | 103.1 | 6.0   | 7.3±0.6                               | 96.7  | 8.4   |
|                                  | 75.0                                  | 74.4±6.3                              | 99.2  | 8.4   | 77.0±3.5                              | 102.6 | 4.5   |
|                                  | 750.0                                 | 755.1±9.5                             | 100.7 | 1.3   | 750.7±12.8                            | 100.1 | 1.7   |
| Rb <sub>2</sub> /Rb <sub>3</sub> | 7.5                                   | 7.4±0.4                               | 99.0  | 6.0   | 7.7±0.3                               | 102.2 | 3.6   |
|                                  | 75.0                                  | 76.3±1.3                              | 101.7 | 1.7   | 75.9±2.5                              | 101.1 | 3.3   |
|                                  | 750.0                                 | 748.0±7.4                             | 99.7  | 1.0   | 749.1±12.6                            | 99.9  | 1.7   |
| Rc                               | 7.5                                   | 7.6±0.4                               | 101.0 | 4.8   | 7.7±0.2                               | 103.0 | 3.1   |
|                                  | 75.0                                  | 75.2±3.5                              | 100.2 | 4.6   | 75.3±1.9                              | 100.5 | 2.5   |
|                                  | 750.0                                 | 750.1±7.8                             | 100.0 | 1.0   | 757.4±9.1                             | 101.0 | 1.2   |
| Rd                               | 5                                     | 5.2±0.4                               | 105.0 | 8.0   | 5.3±0.5                               | 105.5 | 8.7   |
|                                  | 50                                    | 50.0±3.2                              | 100.0 | 6.4   | 48.7±2.6                              | 97.4  | 5.3   |
|                                  | 500                                   | 495.6±12.6                            | 99.1  | 2.5   | 496.1±9.9                             | 99.2  | 2.0   |
| Re                               | 5                                     | 5.4±0.3                               | 107.8 | 5.7   | 4.9±0.4                               | 97.2  | 8.1   |
|                                  | 50                                    | 54.6±2.5                              | 109.2 | 4.6   | 49.5±2.4                              | 99.1  | 4.8   |
|                                  | 500                                   | 498.6±16.6                            | 99.7  | 3.3   | 500.8±23.9                            | 100.2 | 4.8   |
| Rf                               | 3.75                                  | 3.6±0.3                               | 97.1  | 7.0   | 3.6±0.3                               | 97.0  | 8.4   |
|                                  | 75.00                                 | 76.3±1.1                              | 101.7 | 1.5   | 73.6±3.1                              | 98.2  | 4.2   |
|                                  | 750.00                                | 750.7±11.0                            | 100.1 | 1.5   | 741.0±15.5                            | 98.8  | 2.1   |
| Rg <sub>1</sub>                  | 5                                     | 4.8±0.4                               | 95.5  | 8.4   | 4.9±0.6                               | 98.3  | 11.4  |
|                                  | 50                                    | 51.2±2.7                              | 102.3 | 5.2   | 50.0±3.3                              | 100.0 | 6.6   |
|                                  | 500                                   | 488.1±18.8                            | 97.6  | 3.8   | 503.9±8.8                             | 100.8 | 1.7   |
| Rh <sub>1</sub>                  | 1.88                                  | 1.7±0.1                               | 93.0  | 8.4   | 1.7±0.1                               | 92.1  | 4.9   |
|                                  | 37.50                                 | 37.7±2.2                              | 101.1 | 6.0   | 38.9±1.1                              | 103.7 | 2.8   |
|                                  | 500.00                                | 503.6±15.9                            | 100.7 | 3.2   | 513.6±16.2                            | 102.7 | 3.2   |

放置 6 h 后, 各人参皂苷的浓度与初始浓度间的 RSD 均小于 7.42%, -20 °C 保存 1 周的各人参皂苷血药浓度与初始浓度间的 RSD 均小于 8.62%, 经过 3 个冻融循环后各人参皂苷血药浓度与初始浓度间的 RSD 均小于 7.91%。结果表明上述条件下, 人参皂苷均较稳定。

**3.1.5 基质效应与提取回收率试验结果** 各人参皂苷在低、中、高 3 个质量浓度下的基质效应均在 93.2%~104.7%, 结果表明本方法可有效地避免基质对各人参皂苷测定的影响。同时人参皂苷 Rb<sub>1</sub>、Rb<sub>2</sub>/Rb<sub>3</sub>、Rc、Rd、Re、Rf、Rg<sub>1</sub> 和 Rh<sub>1</sub> 的提取回收率分别在 82.1%~86.4%、76.7%~84.3%、71.6%~

76.2%、70.4%~77.6%、71.2%~76.3%、73.2%~77.9%、69.8%~74.7%、48.2%~53.8%, 各人参皂苷的低、中、高浓度的提取回收率较为一致。

### 3.2 血药浓度-时间曲线

大鼠 ig 200 mg/kg 人参总皂苷后, 6 种主要人参皂苷组分的血药浓度时间曲线见图 2, 其中未检测到 Rf 和 Rh<sub>1</sub>。

### 3.3 药动学参数

采用统计矩方法求算大鼠给药后的药动学参数, 结果见表 2。人参二醇型皂苷在体内吸收较慢, 达峰时间 9.6~11.2 h, 半衰期较长, 在体内驻留时

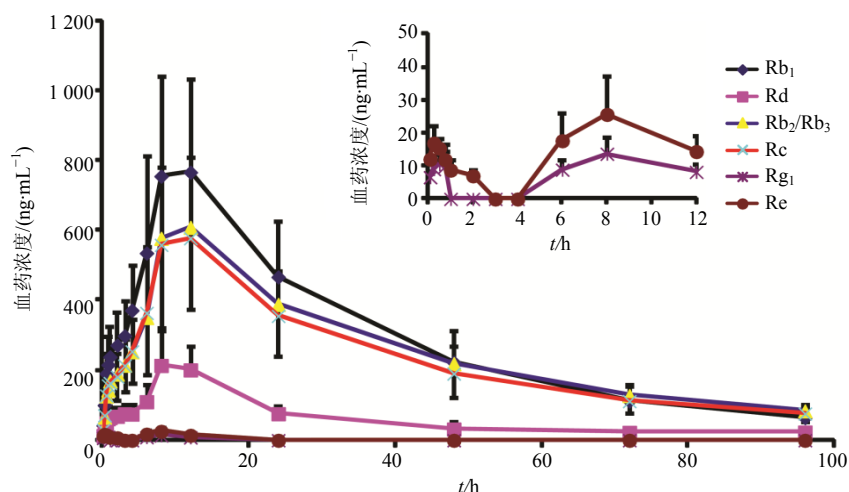


图 2 大鼠 ig 200 mg/kg 人参总皂苷后主要人参皂苷的药时曲线 ( $\bar{x} \pm s, n = 6$ )

Fig. 2 Drug-time curves of main ginsenosides following ig administration of 200 mg/kg total ginsenosides to rats ( $\bar{x} \pm s, n = 6$ )

表 2 大鼠 ig 200 mg/kg 人参总皂苷后主要人参皂苷的药动学参数 ( $\bar{x} \pm s, n = 6$ )

Table 2 Pharmacokinetic parameters of main ginsenosides following ig administration of 200 mg/kg total ginsenosides to rats ( $\bar{x} \pm s, n = 6$ )

| 参数                 | 单位                                  | 人参皂苷            |                                  |                 |              |              |                 |
|--------------------|-------------------------------------|-----------------|----------------------------------|-----------------|--------------|--------------|-----------------|
|                    |                                     | Rb <sub>1</sub> | Rb <sub>2</sub> /Rb <sub>3</sub> | Rc              | Rd           | Re           | Rg <sub>1</sub> |
| AUC <sub>0-t</sub> | μg·h·mL <sup>-1</sup>               | 28.2 ± 10.1     | 24.6 ± 9.7                       | 22.60 ± 8.30    | 5.9 ± 1.7    | 0.19 ± 0.06  | 0.12 ± 0.03     |
| AUC <sub>0-∞</sub> | μg·h·mL <sup>-1</sup>               | 30.5 ± 11.0     | 27.8 ± 10.6                      | 25.90 ± 9.60    | 6.3 ± 1.9    | —            | —               |
| MRT <sub>0-t</sub> | h                                   | 19.6 ± 1.6      | 33.2 ± 1.0                       | 32.50 ± 1.60    | 28.3 ± 2.6   | 6.10 ± 3.20  | 6.40 ± 3.50     |
| t <sub>max</sub>   | h                                   | 9.6 ± 2.2       | 10.4 ± 2.2                       | 11.20 ± 1.79    | 9.6 ± 2.2    | —            | —               |
| CL                 | L·h <sup>-1</sup> ·kg <sup>-1</sup> | 7.1 ± 2.0       | 8.0 ± 2.7                        | 8.58 ± 2.60     | 25.2 ± 5.0   | —            | —               |
| t <sub>1/2</sub>   | h                                   | 25.6 ± 4.6      | 29.7 ± 4.2                       | 31.50 ± 3.80    | 34.2 ± 11.6  | —            | —               |
| C <sub>max</sub>   | ng·mL <sup>-1</sup>                 | 871.8 ± 262.3   | 614.5 ± 234.6                    | 584.60 ± 222.90 | 227.9 ± 90.8 | 28.60 ± 8.40 | 14.20 ± 4.10    |

间长。而三醇型人参皂苷在体内药动学行为规律不明显。

#### 4 讨论

为了将上述人参皂苷进行有效地分离,避免介质效应对样品分析带来的影响,本实验采取梯度洗脱对各组分进行分离,一次的分析时间约为 23 min。由各组分的色谱图可知,各组分均有较好的分离,空白血浆中无杂质干扰各组分及内标的测定,同时无明显的基质效应。由于人参皂苷 Rb<sub>2</sub> 和 Rb<sub>3</sub> 为同分异构体,结构差异很小,在本实验条件下无法进行分离,本实验参考其他文献报道<sup>[5]</sup>,将人参皂苷 Rb<sub>2</sub> 和 Rb<sub>3</sub> 归结为一种形式表示,即人参皂苷 Rb<sub>2</sub>/Rb<sub>3</sub>。

各种人参皂苷及内标的检测离子均为 [M+Cl]<sup>-</sup> 峰,为了增加各化合物的离子化效率,在流动相中加入了少量氯化铵,通过比较加入不同量氯化铵对灵敏度的影响后得出,当在水相中加入 0.1 mmol/L

氯化铵时,对各组分的离子化效率最佳。此外,对该方法进行专属性、灵敏度、准确度等指标的考察后得出:血浆中杂质不干扰目标峰,各组分批内和批间 RSD 均低于 15%,准确度好 (RE < 15%),在整个测定过程中,各组分均是稳定的。因此,本研究所建立的同时测定 9 种人参皂苷的方法符合生物样品分析的要求。

大鼠 ig 200 mg/kg 人参皂苷后,在大鼠血浆中可检测到 6 种人参皂苷,分别为人参皂苷 Rb<sub>1</sub>、Rb<sub>2</sub>/Rb<sub>3</sub>、Rc、Rd、Re、和 Rg<sub>1</sub>,血浆中未检测到人参皂苷 Rf 和 Rh<sub>1</sub>,可能是由于原人参三醇型皂苷在体内较易被氧化代谢,或转化为其他脱糖基代谢产物<sup>[5]</sup>。通过比较原人参二醇型和原人参三醇型皂苷的药动学参数可知,原人参二醇型皂苷 (Rb<sub>1</sub>、Rb<sub>2</sub>/Rb<sub>3</sub>、Rc、Rd) 的 t<sub>max</sub> 在 9.6~11.2 h, C<sub>max</sub> 和 AUC 值显著高于原人参三醇型皂苷 (Re 和 Rg<sub>1</sub>)。人参皂苷 Re 和 Rg<sub>1</sub> 在大鼠体内快速吸收,快速消除,在 6~12 h 出现重

吸收峰,可能由于原人参三醇型皂苷及其代谢物的胆汁排泄较多,通过肝肠循环进行重吸收所致<sup>[7]</sup>。

#### 参考文献

- [1] Lu J M, Yao Q, Chen C. Ginseng compounds: an update on their molecular mechanisms and medical applications [J]. *Curr Vasc Pharmacol*, 2009, 7(3): 293-302.
- [2] Chen C F, Chiou W F, Zhang J T. Comparison of the pharmacological effects of *Panax ginseng* and *Panax quinquefolium* [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2008, 29(9): 1103-1108.
- [3] 李晓宇, 李 晶, 王一博, 等. 人参皂苷对酒精性肝损伤的保护作用研究 [J]. *药物评价研究*, 2015, 38(5): 512-515.
- [4] Dong T T, Cui X M, Song Z H, *et al*, Chemical assessment of roots of *Panax notoginseng* in China: regional and seasonal variations in its active constituents [J]. *J Agric Food Chem*, 2003, 51(16): 4617-4623.
- [5] Li X, Wang G, Sun J, *et al*. Pharmacokinetic and absolute bioavailability study of total *Panax notoginsenoside*, a typical multiple constituent traditional chinese medicine (TCM) in rats [J]. *Biol Pharm Bull*, 2007, 30(5): 84-88.
- [6] Liu H, Yang J, Du F, *et al*. Absorption and disposition of ginsenosides after oral administration of *Panax notoginseng* extract to rats [J]. *Drug Metab Dispos*, 2009, 37(12): 2290-2298.
- [7] Hu Z, Yang J, Cheng C, *et al*. Combinatorial metabolism notably affects human systemic exposure to ginsenosides from orally administered extract of *Panax notoginseng* roots (Sanqi) [J]. *Drug Metab Dispos*, 2013, 41(7): 1457-1469.