

# 疾病以及配伍对人参皂苷在大鼠体内的药动学影响

龚小红, 敖慧, 张世洋, 王晶, 李芸霞\*, 彭成\*(成都中医药大学药学院, 中药资源系统研究与开发利用省部共建国家重点实验室培育基地, 中药材标准化教育部重点实验室, 成都 611137)

**摘要:** 目的 建立 SD 大鼠血浆中人参皂苷 Rb1、Rb2 和 Rg1 的 HPLC 分析方法, 对比分析配伍白术挥发油前后, 人参皂苷在慢性萎缩性胃炎模型大鼠体内药动学特征。方法 SD 大鼠分为 4 组, 其中单用正常组和单用模型组均给药人参总皂苷  $292 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ , 配伍正常组和配伍模型组均给药人参总皂苷  $292 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  和白术挥发油  $0.1 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$ 。于给药前和给药后不同时间点进行眼眶取血, 采用 HPLC 测定各成分的血药浓度, 并采用 Winnolin 6.3 软件计算其药动学参数。结果 与单用正常大鼠比较, 单用模型组大鼠体内人参皂苷 Rb1 的  $C_{\max}$  和 AUC 值降低,  $T_{\max}$ 、 $T_{1/2}$  以及 MRT 增加, 人参皂苷 Rb2 和 Rg1 则呈现出 AUC 增加的变化; 而配伍正常组大鼠体内人参皂苷 Rb1、Rb2 和 Rg1 的  $C_{\max}$  和 AUC 值均增加,  $T_{\max}$ 、 $T_{1/2}$  以及 MRT 值均缩短。与单用模型组大鼠比较, 配伍模型组大鼠体内人参皂苷 Rb1 和 Rg1 的  $C_{\max}$  和 AUC 值均增加,  $T_{\max}$ 、 $T_{1/2}$  以及 MRT 值均降低。结论 在相同给药剂量下, 疾病状态机体对人参皂苷的吸收和代谢呈现缓慢趋势, 而配伍后能促进皂苷成分在体内的吸收, 同时加快代谢消除, 为人参的临床用药提供参考依据。

**关键词:** 人参皂苷; 慢性萎缩性胃炎; 配伍; 药动学

中图分类号: R969.1

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2019)20-2508-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2019.20.003

引用本文: 龚小红, 敖慧, 张世洋, 等. 疾病以及配伍对人参皂苷在大鼠体内的药动学影响[J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(20): 2508-2512.

## Study on the Pharmacokinetic Effects of Disease and Compatibility on Ginsenosides in Rats

GONG Xiaohong, AO Hui, ZHANG Shiyang, WANG Jing, LI Yunxia\*, PENG Cheng\*(State Key Laboratory Breeding Base of Systematic Research, Development and Utilization of Chinese Medicine Resources Co-founded by Sichuan Province and MOST/ The Ministry of Education Key Laboratory of Standardization of Chinese Herbal, School of Pharmacy, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611137, China)

**ABSTRACT: OBJECTIVE** To establish a specific HPLC method for the determination of ginsenoside Rb1, Rb2 and Rg1 in rat plasma, and study the pharmacokinetic characteristics of ginsenoside in chronic atrophic gastritis rats before and after compatibility with atracylodes volatile oil. **METHODS** SD rats were randomly divided into 4 groups: the ginseng single-use normal group and the ginseng single-use model group(ginsenoside  $292 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ), the ginseng compatibility normal group and the ginseng compatibility model group(ginsenosides  $292 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ , atracylodes volatile oil  $0.1 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$ ). Plasma samples were collected from the orbital veins of rats at different time points after drug administration. The blood concentration of each component was determined by HPLC and its pharmacokinetic parameters were calculated by using Winnolin 6.3 software. **RESULTS** Compared with the single-use normal rats group, the  $C_{\max}$  and AUC values of ginsenoside Rb1 in single-use model group rats were decreased,  $T_{\max}$ ,  $T_{1/2}$  and MRT were prolonged, the AUC values of ginsenoside Rb2 and Rg1 were increased;  $C_{\max}$  and AUC values of ginsenosides Rb1, Rb2 and Rg1 were increased in compatibility normal group rats, whereas  $T_{\max}$ ,  $T_{1/2}$  and MRT were shortened. Compared with the single-use model group rats,  $C_{\max}$  and AUC values of ginsenosides Rb1 and Rg1 in compatibility model group rats were increased,  $T_{\max}$ ,  $T_{1/2}$  and MRT were decreased. **CONCLUSION** At the same dose, the body's absorption and metabolism of ginsenosides showed a slow trend under the disease state, and the compatibility could accelerate the absorption of saponins in the body and accelerate the elimination of metabolism. It provides a reference for the clinical use of ginseng.

**KEYWORDS:** ginsenoside; chronic atrophic gastritis; compatibility; pharmacokinetics

慢性萎缩性胃炎作为临床最为常见的消化系统疾病, 也是胃癌前病变最为常见的状态, 病理特征主要为胃黏膜上皮和腺体萎缩或伴有肠化生及不典型增生<sup>[1-2]</sup>。现代医学尚无确切的治疗方法,

西医治疗主要还是以缓解症状为主。传统中医学将慢性萎缩性胃炎与脾胃虚弱证候相对应, 基本病机主要为虚、瘀杂合为患, 本虚标实, 而在治疗时, 中医强调整体观念和辨证论治, 因此, 中

基金项目: 国家自然科学基金青年基金资助项目(81503272); 四川省科技厅面上项目(2017JY0187)

作者简介: 龚小红, 女, 博士 Tel: 15828515536 E-mail: 377103197@qq.com \*通信作者: 李芸霞, 女, 博士, 研究员 Tel: (028)65480702 E-mail: lyxcdutcm@126.com 彭成, 男, 博士, 研究员 Tel: (028)65480702 E-mail: pengchengsub@126.com

医在慢性萎缩性胃炎具有其独特的优势<sup>[3-4]</sup>。

中药人参为五加科植物人参 *Panax ginseng* C. A. Mey. 的干燥根及根茎, 性甘味温, 具有大补元气, 复脉固脱, 补脾养胃, 益气生津的功效<sup>[5]</sup>。现代药理研究表明, 人参具有增强记忆力、提高免疫力、改善血管、延缓衰老、抗肿瘤<sup>[6-8]</sup>以及抗炎等多种药理作用<sup>[9-10]</sup>。化学研究表明, 人参中含有人参皂苷、人参多糖、蛋白质、多肽、氨基酸等多种化学成分, 其中人参皂苷为人参的主要生理活性成分<sup>[11]</sup>。

四君子汤是临床上治疗慢性萎缩性胃炎最为常用的方剂, 方中人参为君药, 能大补脾胃之气, 白术为臣药, 助君药燥湿健脾。结合前期研究结果, 本实验以正常和慢性萎缩性胃炎大鼠作为研究对象, 研究人参皂苷与白术挥发油配伍前后, 有效成分在慢性萎缩性胃炎模型大鼠体内的药动学特征, 计算各成分的药动学参数, 评价不同因素下, 人参皂苷在正常以及慢性萎缩性胃炎模型大鼠体内的药动学特征变化。

## 1 仪器与试剂

### 1.1 药品与试剂

人参总皂苷(自提, 提取率为  $38.9 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$  生药), 白术挥发油(自提, 提取率为  $13.5 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$  生药); 人参皂苷 Rb1(批号: MUST-17060106)、人参皂苷 Rb2(批号: MUST-17091510)、人参皂苷 Rg1(批号: MUST-18031404)、牛蒡子苷元(批号: MUST-13053001)均购自成都曼斯特生物科技有限公司, 纯度均>98%; 乙腈、甲醇、甲酸均为色谱纯, 乙酸乙酯为分析纯。

### 1.2 动物

SD 大鼠, SPF 级, 雌雄各半, 体质量 200~220 g, 24 只。合格证号: SCXK(川)2013-15, 购自四川省中药研究所实验动物研究中心, 经检疫后合格备用。大鼠实验前适应性喂养 3 d, 自由进食水; 实验前需禁食 12 h, 实验期间自由饮水。

### 1.3 仪器

Perkin Elmer Flexar FX-10 系列高效液相色谱仪(美国 PE 公司); BP-211D 型电子分析天平(德国 Sartorius 公司); Vortex-Genie 2 涡旋振荡器(美国 Scientific Industries 公司); TG16-WS 型台式高速离心机(湘仪离心机有限公司); MD200-1 型氮气吹扫仪(杭州奥盛仪器有限公司); 隔膜真空泵(天津市津腾实验设备有限公司)。

## 2 方法与结果

### 2.1 造模与分组

大鼠慢性萎缩性胃炎模型制备: 采用主动免疫法复制脾虚慢性萎缩性胃炎模型。以蒸馏水配制  $166.7 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$  的单功能烷化剂 *N*-甲基-*N'*-硝基-*N*-亚硝基胍替代饮用水, 采用自由饮水办法进行造模, 连续造模 70 d。造模成功大鼠和正常大鼠分别按体质量随机分成 4 组, 每组 6 只, 其中单用正常组和单用模型组灌胃给药剂量为人参皂苷  $292 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  (其中 Rb1、Rb2 和 Rg1 的给药量依次为 32.44, 21.69,  $11.50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ); 配伍正常组和配伍模型组灌胃给药剂量为人参皂苷  $292 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  和白术挥发油  $0.1 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$ 。

### 2.2 样本收集与处理

各组大鼠分别于灌胃给药前及给药后 0.083, 0.17, 0.33, 0.67, 1, 2, 4, 6, 10, 16, 24, 36, 48, 72 h 眼眶取血 0.3 mL, 肝素钠抗凝,  $3800 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$  离心 10 min, 取上清液血浆,  $-80^\circ\text{C}$  保存备用。精密吸取 100  $\mu\text{L}$  含药血浆于 5 mL 离心管中, 加入  $2 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$  内标牛蒡子苷元 10  $\mu\text{L}$ , 涡旋 30 s 后加入 0.1% 甲酸的乙酸乙酯 4 mL, 涡旋 5 min,  $12000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$  离心 10 min, 取上层清液于  $30^\circ\text{C}$  氮气吹干, 用 100  $\mu\text{L}$  流动相复溶, 涡旋 2 min 后于  $12000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$  离心 10 min, 取上清液 20  $\mu\text{L}$  进样分析。

### 2.3 色谱条件

色谱柱为 Agilent Zorbax EP-C<sub>18</sub> 柱(4.6 mm×150 mm, 5  $\mu\text{m}$ ); 流动相为乙腈(A)-0.1% 甲酸水(B), 采用梯度洗脱, 洗脱程序为 0~2 min, 35%A, 2~14 min, 35%→40%A, 14~22 min, 40%A→60%A, 22~27 min, 60%A→80%A, 27~33 min, 80%A; 流速:  $1.0 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ ; 柱温:  $30^\circ\text{C}$ ; 检测波长: 203 nm; 进样量: 20  $\mu\text{L}$ 。

### 2.4 方法学考察

**2.4.1 专属性试验** 按“2.2”项下方法处理空白血浆、空白血浆中加入人参皂苷 Rb1、Rb2、Rg1 和牛蒡子苷元内标以及灌胃 60 min 后血浆样本, 考察方法的专属性。人参皂苷 Rb1、Rb2、Rg1 保留时间依次为 9.62, 12.15, 4.53 min, 内标牛蒡子苷元的保留时间为 26.58 min, 各成分均有较高响应的色谱峰且分离度良好, 在分析时间内未能发现内源物质的干扰, 方法专属性良好。结果见图 1。

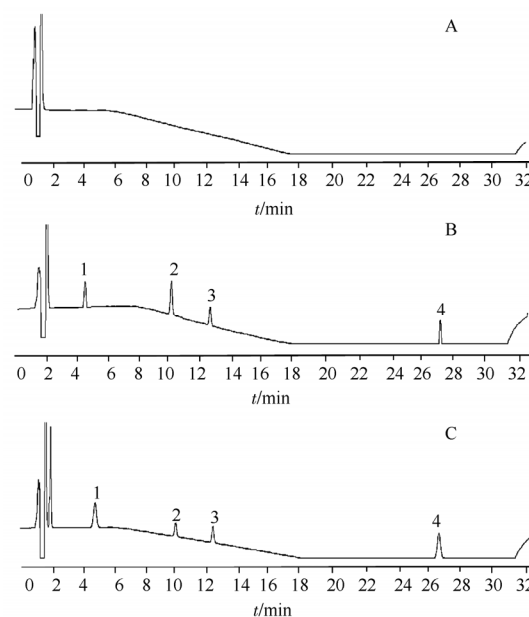
**2.4.2 线性及定量下限考察** 分别精密称定人参

皂苷 Rb1、Rb2、Rg1, 甲醇溶解成统一固定浓度后, 再混合制成人参皂苷混合对照品溶液。随后取大鼠空白血浆 100  $\mu\text{L}$ , 加入 10  $\mu\text{L}$  人参皂苷混合对照品溶液, 制得人参皂苷 Rb1、Rb2、Rg1 浓度均为 1 440, 720, 360, 180, 120, 60, 30  $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$  的血浆溶液, 各浓度溶液按“2.2”项下方法操作, 按“2.3”项下色谱条件进样分析。以人参皂苷 Rb1、Rb2、Rg1 浓度为横坐标( $X$ ), 各成分与内标的峰面积比为纵坐标( $Y$ ), 用加权最小二乘法进行回归运算, 求得直线回归方程。结果显示, Rb1 的标准曲线  $Y=1.2376X-0.0558$ , 相关系数 0.9978; Rb2 的标准曲线  $Y=0.9756X+0.0126$ , 相关系数 0.9982; Rg1 的标准曲线  $Y=0.9345X+0.0326$ , 相关系数 0.9968。以色谱峰信噪比  $S/N=10$  作为定量下限, 测得 Rb1、Rb2 和 Rg1 最低检测浓度为 25, 20, 25  $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。

**2.4.3 精密度和准确度试验** 取大鼠空白血浆 100  $\mu\text{L}$ , 加入 10  $\mu\text{L}$  人参皂苷混合对照品溶液, 制备含有 200  $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$  内标的低(30  $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ )、中(180  $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ )、高(1 440  $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ )的人参皂苷 Rb1、Rb2、Rg1 的质控样本, 每个浓度平行 6 份, 各样本按“2.2”项下方法操作, 连续测定 3 d, 通过标准曲线计算出的值与配制标曲的实际浓度值比较, 考察其精密度和准确度, 结果见表 1。人参皂苷 Rb1、Rb2、Rg1 的日内、日间精密度 RSD 均 $<10\%$ , 准确度均在 85.0%~115.0%之间, 符合要求。

**2.4.4 回收率试验** 取大鼠空白血浆 100  $\mu\text{L}$ , 制备低、中、高浓度(30, 180, 1 440  $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ )的质控样本, 各浓度按“2.2”项下方法操作。同时取同浓度含 200  $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$  内标的对照品溶液, 质控样本中的测定值与对照品溶液测定值之比计算各成分的回收率, 质控浓度下人参皂苷 Rb1 的回收率分别为 83.66%, 85.25%, 87.77%, 人参皂苷 Rb2 的回收率分别为 88.37%, 82.92%, 94.52%, 人参皂苷 Rg1 的回收率分别为 82.48%, 81.85%, 88.72%, 内标牛蒡子苷元回收率为 85.74%。

**2.4.5 稳定性试验** 取大鼠空白血浆 100  $\mu\text{L}$ , 制备低、中、高浓度(30, 180, 1 440  $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ )的质控样本, 各样本按“2.2”项下方法操作, 每个浓度平行 6 次实验。考察血浆样本置室温 24 h 以及在 4  $^{\circ}\text{C}$  条件下 24 h 的稳定性、-80  $^{\circ}\text{C}$  冷冻 7 d 的长期稳定性以及 3 次冻融循环稳定性。结果表明, 各成分在制备和分析过程中稳定性好, 其准确度均在 $\pm 8\%$ 以内, RSD 均 $<10\%$ 。



**图 1** 大鼠血浆中人参皂苷 Rb1、Rb2、Rg1 的血浆色谱图 A-空白血浆; B-空白血浆中加入 360  $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$  人参皂苷 Rb1、Rb2、Rg1 混合对照品溶液和 200  $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$  牛蒡子苷元; C-给药 60 min 后含药血浆样本; 1-人参皂苷 Rg1; 2-人参皂苷 Rb1; 3-人参皂苷 Rb2; 4-牛蒡子苷元。

**Fig. 1** HPLC chromatograms of ginsenoside Rb1, Rb2, Rg1 in rat plasma

A-blank plasma; B-blank plasma spiked with the mixed reference solution of ginsenoside Rb1, Rb2 and Rg1(360  $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ ) and arctigenin(200  $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ ); C-plasma sample at 60 min after oral administration; 1-ginsenoside Rg1; 2-ginsenoside Rb1; 3-ginsenoside Rb2; 4-arctigenin.

**表 1** 大鼠血浆人参皂苷 Rb1、Rb2 和 Rg1 的精密度及准确度 ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=6$ )

**Tab. 1** Precision and accuracy of ginsenoside Rb1, Rb2 and Rg1 in rat plasma ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=6$ )

| 成分       | 浓度/<br>$\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ | 精密度/% |      | 准确度/%              |
|----------|---------------------------------------|-------|------|--------------------|
|          |                                       | 日内    | 日间   |                    |
| 人参皂苷 Rb1 | 30                                    | 8.26  | 5.06 | 92.77 $\pm$ 5.66   |
|          | 180                                   | 3.68  | 9.09 | 85.55 $\pm$ 8.41   |
|          | 1 440                                 | 2.28  | 2.57 | 93.33 $\pm$ 6.42   |
| 人参皂苷 Rb2 | 30                                    | 6.23  | 3.68 | 103.78 $\pm$ 10.23 |
|          | 180                                   | 2.15  | 3.52 | 105.22 $\pm$ 6.27  |
|          | 1 440                                 | 2.69  | 2.36 | 102.54 $\pm$ 9.11  |
| 人参皂苷 Rg1 | 30                                    | 6.27  | 6.25 | 94.37 $\pm$ 5.57   |
|          | 180                                   | 5.65  | 3.85 | 103.25 $\pm$ 5.49  |
|          | 1 440                                 | 4.97  | 3.66 | 95.11 $\pm$ 8.42   |

## 2.5 大鼠体内人参皂苷 Rb1、Rb2、Rg1 药动学分析

以人参总皂苷为研究对象, 分别研究慢性萎缩性胃炎状态下以及与白术配伍状态下, 人参皂苷 Rb1、Rb2、Rg1 在大鼠体内的药动学特征, 药-时曲线见图 2~3。采用药动学 Winnolin 6.3 软件进行非房室模型的曲线拟合药动学参数, 采用 SPSS 21.0 软件进行统计分析, 所有数据均用  $\bar{x} \pm s$  表示, 结果见表 2~4。

### 3 讨论

采用 HPLC-UV 建立了 SD 大鼠血浆中人参皂苷 Rb1、Rb2、Rg1 的分离分析方法。内源性物质对样品测定无干扰, 人参皂苷 Rb1、Rb2、Rg1 在一定浓度范围之内具有良好的线性关系, 同时, 究。各成分质控浓度的日间和日内精密度、准确

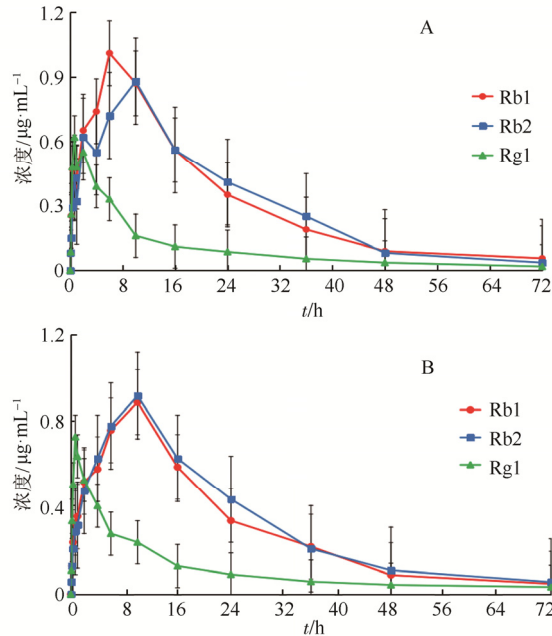


图2 人参皂苷单用给药大鼠 Rb1、Rb2、Rg1 的药-时曲线图  
A-单用正常组; B-单用模型组。

Fig. 2 Plasma concentration-time curve of rat Rb1, Rb2, Rg1 administered with ginsenoside alone  
A-single-use normal group; B-single-use model group.

表2 人参皂苷 Rb1 的药动学参数( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=6$ )

Tab. 2 Pharmacokinetic parameters of ginsenoside Rb1( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=6$ )

| 药动学参数                                                          | 单用正常组           | 单用模型组           | 配伍正常组                         | 配伍模型组           |
|----------------------------------------------------------------|-----------------|-----------------|-------------------------------|-----------------|
| $AUC_{0-\infty}/\mu\text{g}\cdot\text{min}\cdot\text{mL}^{-1}$ | 1 831.57±694.19 | 1 784.36±587.55 | 2 038.25±238.14 <sup>1)</sup> | 1 956.85±436.52 |
| $C_{\text{max}}/\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$                | 1.01±0.46       | 0.91±0.25       | 1.22±0.38 <sup>1)</sup>       | 1.11±0.65       |
| $T_{\text{max}}/\text{h}$                                      | 8.81±2.95       | 9.45±1.36       | 8.26±2.32                     | 8.54±3.22       |
| $T_{1/2}/\text{h}$                                             | 15.39±2.16      | 18.55±3.62      | 14.23±4.07 <sup>1)</sup>      | 16.56±3.25      |
| $MRT_{0-\infty}/\text{h}$                                      | 26.08±3.26      | 31.13±6.51      | 24.19±3.68                    | 25.49±5.01      |

注: 与单用模型组比较, <sup>1)</sup> $P<0.05$ 。

Note: Compared with single-use model group, <sup>1)</sup> $P<0.05$ .

表3 人参皂苷 Rb2 的药动学参数( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=6$ )

Tab. 3 Pharmacokinetic parameters of ginsenoside Rb2( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=6$ )

| 药动学参数                                                          | 单用正常组           | 单用模型组           | 配伍正常组                    | 配伍模型组           |
|----------------------------------------------------------------|-----------------|-----------------|--------------------------|-----------------|
| $AUC_{0-\infty}/\mu\text{g}\cdot\text{min}\cdot\text{mL}^{-1}$ | 1 668.25±217.87 | 1 742.32±508.65 | 1 868.25±387.21          | 1 714.35±832.17 |
| $C_{\text{max}}/\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$                | 0.87±0.22       | 0.92±0.36       | 1.03±0.33                | 1.07±0.28       |
| $T_{\text{max}}/\text{h}$                                      | 9.00±3.13       | 9.75±3.25       | 8.47±2.58 <sup>1)</sup>  | 8.54±2.36       |
| $T_{1/2}/\text{h}$                                             | 17.78±2.29      | 19.35±3.42      | 15.03±4.26               | 17.69±3.83      |
| $MRT_{0-\infty}/\text{h}$                                      | 25.57±3.53      | 28.16±5.34      | 21.11±2.66 <sup>1)</sup> | 25.83±2.99      |

注: 与单用模型组比较, <sup>1)</sup> $P<0.05$ 。

Note: Compared with single-use model group, <sup>1)</sup> $P<0.05$ .

最低检测灵敏度促进了各成分的药动学研度以及回收率均在可控范围之内, 且质控样品在不同实验条件下均有较好的稳定性, 符合生物样品分析要求。

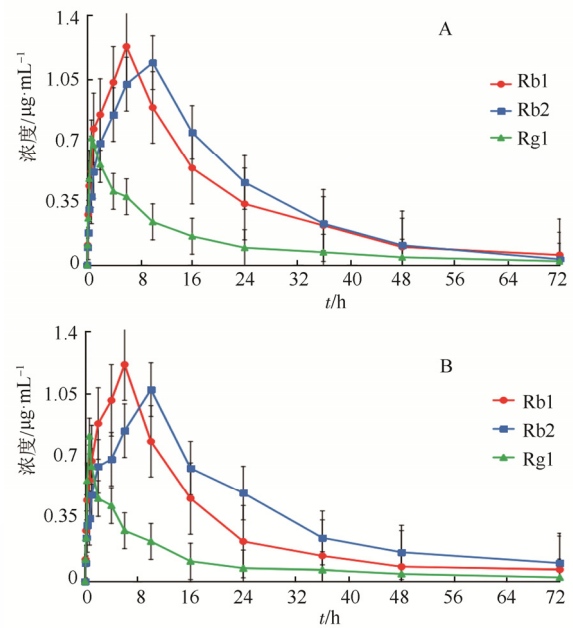


图3 人参皂苷和白术挥发油配伍给药大鼠 Rb1、Rb2、Rg1 的药-时曲线图  
A-配伍正常组; B-配伍模型组。

Fig. 3 Plasma concentration-time curve of rat Rb1, Rb2, Rg1 administered with ginsenoside and atractylodes volatile oil compatibility  
A-compatibility normal group; B-compatibility model group.

表4 人参皂苷 Rg1 的 药 动 学 参 数 ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=6$ )Tab. 4 Pharmacokinetic parameters of ginsenoside Rg1 ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=6$ )

| 药 动 学 参 数                                   | 单 用 正 常 组     | 单 用 模 型 组     | 配 伍 正 常 组               | 配 伍 模 型 组                     |
|---------------------------------------------|---------------|---------------|-------------------------|-------------------------------|
| AUC <sub>0-∞</sub> /μg·min·mL <sup>-1</sup> | 889.14±110.82 | 912.58±182.45 | 1 069.22±121.47         | 1 152.38±298.55 <sup>1)</sup> |
| C <sub>max</sub> /μg·mL <sup>-1</sup>       | 0.68±0.13     | 0.63±0.22     | 0.77±0.31               | 0.81±0.25 <sup>1)</sup>       |
| T <sub>max</sub> /h                         | 0.54±0.20     | 0.68±0.33     | 0.52±0.12               | 0.47±0.15 <sup>1)</sup>       |
| T <sub>1/2</sub> /h                         | 9.36±2.97     | 9.42±3.62     | 8.26±2.05 <sup>1)</sup> | 8.66±1.89                     |
| MRT <sub>0-∞</sub> /h                       | 11.43±3.64    | 12.14±2.66    | 11.27±3.21              | 11.18±2.95                    |

注: 与单用模型组比较, <sup>1)</sup>P<0.05。Note: Compared with single-use model group, <sup>1)</sup>P<0.05.

### 3.1 病理状态对人参皂苷药动学特征的影响

与单用正常大鼠比较, 单用模型组大鼠体内人参皂苷 Rb1 的 C<sub>max</sub> 和 AUC 值降低, T<sub>max</sub>、T<sub>1/2</sub> 以及 MRT 时间延长, 人参皂苷 Rb2 和 Rg1 的吸收程度 AUC 值有增加, T<sub>max</sub>、T<sub>1/2</sub> 以及 MRT 值均增加; 与配伍正常大鼠比较, 配伍模型组大鼠体内人参皂苷 Rb1 的 C<sub>max</sub> 和 AUC 值也降低, T<sub>max</sub>、T<sub>1/2</sub> 以及 MRT 值增加, 人参皂苷 Rb2 和 Rg1 的 C<sub>max</sub> 值有增加, T<sub>1/2</sub> 延长。结果推测, 同剂量人参皂苷 Rb1、Rb2 和 Rg1 在慢性萎缩性胃炎大鼠体内具有吸收慢, 消除慢, 体内存留时间长的变化趋势, 且模型大鼠对 Rb1 的吸收程度较 Rb2 和 Rg1 吸收程度低, 可能与 Rb1 的高血浆蛋白结合率和低胆汁排泄有关<sup>[12-13]</sup>。

### 3.2 配伍前后对人参总皂苷药动学的影响

与单用正常大鼠比较, 配伍后正常大鼠体内人参皂苷 Rb1、Rb2 和 Rg1 的药动学参数 C<sub>max</sub> 和 AUC 值均增加, T<sub>max</sub>、T<sub>1/2</sub> 以及 MRT 时间均缩短; 与单用模型大鼠比较, 配伍后慢性萎缩性胃炎大鼠体内人参皂苷 Rb1 和 Rg1 的 C<sub>max</sub> 和 AUC 值均增加, T<sub>max</sub>、T<sub>1/2</sub> 以及 MRT 值均降低, 人参皂苷 Rb2 的 C<sub>max</sub> 值增加, T<sub>max</sub>、T<sub>1/2</sub> 以及 MRT 时间缩短。结果可知, 在配伍情况下, 人参皂苷各成分在大鼠体内整体呈现出吸收加快, 消除快的特点, 提示配伍后, 正常以及疾病大鼠对人参皂苷 Rb1、Rb2、Rg1 吸收程度提高, 同时通过快速消除从而减少药物在体内的蓄积。

## 4 结论

本研究结果显示, 在相同给药剂量下, 疾病状态下机体对人参皂苷的吸收和代谢呈现缓慢趋势, 而配伍后能促进皂苷成分在体内的吸收, 同时加快代谢消除。提示在不同因素的作用下, 人参皂苷 Rb1、Rb2、Rg1 在大鼠体内的药动学特征随之而产生变化, 实验结果为人参的临床用药提供参考依据。

## REFERENCES

- [1] ZHAO X, WU M L, ZHANG D, et al. The relationship of interpersonal sensitivity and depression among patients with chronic atrophic gastritis: The mediating role of coping styles [J]. J Clin Nurs, 2018, 27(5/6): e984-e991.
- [2] LI Y F, XIA R, ZHANG B, et al. Chronic atrophic gastritis: A review [J]. J Environ Pathol Toxicol Oncol, 2018, 37(3): 241-259.
- [3] JIANG X Y, LI J W, ZHANG J C, et al. A survey of pathogenic mechanisms of atrophic gastritis and progress in experimental research of traditional Chinese medicine [J]. Chin J Integr Trad West Med Dig(中国中西医结合消化杂志), 2018, 26(12): 1049-1052.
- [4] ZHOU X X, CHEN M, HUANG L. Replenishing qi and invigorating spleen and stomach therapy in the treatment of chronic atrophic gastritis with spleen and stomach deficiency syndrome [J]. World Chin Med(世界中医药), 2018, 13(12): 3007-3010.
- [5] 中国药典. 一部[S]. 2015: 8.
- [6] JANG H I, SHIN H M. Wild *Panax ginseng*(*Panax ginseng* C. A. Meyer) protects against methotrexate-induced cell regression by enhancing the immune response in RAW 264.7 macrophages [J]. Am J Chin Med, 2010, 38(5): 949-960.
- [7] KANG S, PARK S J, LEE A Y, et al. Ginsenoside Rg3 promotes inflammation resolution through M2 macrophage polarization [J]. J Ginseng Res, 2018, 42(1): 68-74.
- [8] TIAN J M, WEI K, CHEN Y H, et al. Analgesic and anti-inflammatory effects of ginseng glycopeptides in rats [J]. Chin J New Drugs(中国新药杂志), 2018, 27(14): 1658-1662.
- [9] JOO S S, WON T J, LEE D I. Reciprocal activity of ginsenosides in the production of proinflammatory repertoire, and their potential roles in neuroprotection *in vivo* [J]. Planta Med, 2005, 71(5): 476-481.
- [10] SONG Q. Research progress on chemical constituents of *Panax ginseng* and their pharmacological effects [J]. Ginseng Res(人参研究), 2017, 29(2): 47-54.
- [11] HASEGAWA H. Proof of the mysterious efficacy of ginseng: basic and clinical trials: metabolic activation of ginsenoside: deglycosylation by intestinal bacteria and esterification with fatty acid [J]. J Pharmacol Sci, 2004, 95(2): 153-157.
- [12] WANG P, XUE Q D, JU A X, et al. Pharmacokinetics effects of naloxone on ginsenosides Rg1, Re and Rb1 of Shenmai injection in rats *in vivo* [J]. China Pharm(中国药房), 2015, 26(19): 2625-2628.
- [13] HAN M, FU Z, FANG X L. Comparison between the characteristics of absorption and pharmacokinetic behavior of ginsenoside Rg1 and ginsenoside Rb1 of *Panax notoginseng* saponins [J]. Acta Pharm Sin(药学学报), 2007, 42(8): 849-853.

收稿日期: 2019-01-23

(本文责编: 沈倩)