·基础研究·

# 人参水煎煮的科学性探索——水煎煮引发人参皂苷化学结构的转化△

杨秀伟*，张雷

北京大学 药学院 天然药物学系/天然药物及仿生药物国家重点实验室，北京　100191

［摘要］ **目的**：研究人参在水煎煮过程中人参皂苷化学结构的转化。**方法**：在室温条件下用水超声提取人参和回流提取人参，分别得到两种提取物。然后，通过 UFLC-MS/MS 和与对照品比较分析及鉴定人参皂苷，比较两个提取物人参皂苷的差别。**结果**：热水回流提取人参，可以得到多种稀有人参皂苷。**结论**：通过煎煮转化，极性人参皂苷可产生稀有人参皂苷。

［关键词］ 人参；人参皂苷；水煎煮转化；极性人参皂苷；稀有人参皂苷

［中图分类号］ R282.71；R284.1　［文献标识码］ A　［文章编号］ 1673-4890(2019)08-1009-07

**doi**:10.13313/j.issn.1673-4890.20181224007

**Scientific Exploration on Decoction of Ginseng by Water: Decoction Leading to Transformation of Chemical Structure of Ginsenosides**

YANG Xiu-Wei*, ZHANG Lei

*State Key Laboratory of Natural and Biomimetic Drugs, Department of Natural Medicines, School of Pharmaceutical Sciences, Peking University, Beijing* 100191, *China*

［**Abstract**］ **Objective**: To study the chemical structure transformation of ginsenosides in ginseng during water decoction. **Methods**: Ginseng was extracted in water by ultrasonic at room temperature and refluxed in water by heat to give both extracts, respectively. Then, ginsenosides were analysed and identified by ultra-fast liquid chromatography coupled with MS/MS method and comparison with standard substances to compare the ginsenoside difference between the two extracts. **Results**: A variety of rare ginsenosides can be obtained by extracting ginseng on the water decoction. **Conclusion**: Rare ginsenosides were produced from polar ginsenosides by water decoction-transformation.

［**Keywords**］ Ginseng; ginsenoside; water decoction-transformation; polar ginsenoside; rare ginsenoside

传统中药人参(Ginseng Radix et Rhizoma)系五加科多年生草本植物人参 *Panax ginseng* C. A. Mey. 的干燥根和根茎，驰名中外，获誉“百草之王”。早在远古皇帝时代，有关人参的神奇功效就已为人所知，人参已有 4000 多年的应用历史；为了满足需要，西晋末年，已经开始栽培人参，距今已有 1600 多年的历史。有关人参的记载，见于春秋时期越国宰相范蠡著《范子计然》一书，书中有“人参出上党，状类人形者善”的描述。我国最早的药学典籍《神农本草经》记载“人参味甘，主补五脏、安精神、定魂魄、止惊悸、除邪气、明目、开心、益智，久服轻身延年”。东汉时期名医张仲景所著《伤寒论》一书中共有 113 个成方，其中含有人参的配方达 21 个，并论述人参具有“温补、滋润、强壮、强精、保温、增强视力、安定精神”等作用。从古至今，人参或以“独参汤”形式药物应用，或以“配方”形式药物应用，民间作为补品煲汤饮用。自 1963 年科学家从人参中分离鉴定出人参皂苷(ginsenoside，G)[1-2]以来，现代科学研究已充分证明，人参皂苷几乎反映了人参的全部药理学作用。由于人参为水煎剂形式用药，本文探讨人参水煎煮的科学性——水煎煮引发人参皂苷化学结构的转化。

△［基金项目］ 国家自然科学基金重点项目(81530097)

*［通信作者］ 杨秀伟，教授，博士生导师，研究方向：天然产物化学与药物代谢；Tel：(010)82801569，E-mail：xwyang@bjmu.edu.cn

## 1　仪器与材料

### 1.1 仪器

岛津 LCMS-8050 超高效液相色谱-质谱联用仪，包括 Nexera X2 UFLC 液相系统：LC-30AD 二元泵、SIL-30AC 自动进样器、SPD-M30A 检测器、CTO-20AC 柱温箱；8050 型三重四级杆定量质谱：配备 ESI 离子源和 LabSolution 工作站；Mettler XS105DU 十万分之一电子天平（METTLER TOLEDO，Zurich，Switzerland）；AR4120 型万分之一电子天平［奥豪斯国际贸易（上海）有限公司］；KQ5200 超声波清洗仪（昆山市超声仪器有限公司，功率：200 W，频率：40 kHz）。

### 1.2 材料

人参饮片（批号：PG-Y-201606）购自河北安国药材市场，经本文作者之一杨秀伟教授鉴定为 *Panax ginseng* C. A. Mey. 的干燥根和根茎。

对照品人参皂苷 G-Re（1）、G-$Rb_1$（2）、20（*S*）-G-$Rh_1$（3）、20（*S*）-G-$Rg_2$（4）、20（*R*）-G-$Rg_2$（5）、G-Rc（6）、20（*R*）-G-$Rh_1$（7）、G-$Rb_2$（8）、G-$Rb_3$（9）、G-Rd（10）、G-$Rg_6$（11）、G-$F_4$（12）、G-$Rk_3$（13）、G-$Rh_4$（14）、20（*S*）-G-$Rg_3$（15）、20（*R*）-G-$Rg_3$（16）、20（*S*）-PPT（17）、20（*R*）-PPT（18）、G-$Rk_1$（19）、G-$Rg_5$（20）、20（*S*）-G-$Rh_2$（21）、20（*R*）-G-$Rh_2$（22）、20（*S*）-PPD（23）、20（*R*）-PPD（24），系本课题组从生晒参[3]、红参[4]、人参茎叶[5]或人参茎叶总皂苷酸水解产物[6]中分离制备，纯度经 LC-MS 验证均大于 98%。以上 24 个对照品的结构式见图 3～4。

LC-MS 级别乙腈和甲醇购自 Fisher Scientific Inc.（Pittsburgh，PA，USA）；色谱纯级别乙腈、甲醇为天津西华特种试剂厂产品；超纯水（18 MΩ·$cm^{-1}$）为本实验室用 Milli-Q Advantage A10（Millipore，Billerica，USA）制水机自制；HPLC 级别醋酸铵购自 Sigma-Aldrich（Lot # BCBK6717V，Sigma-Aldrich，Co.，MO，USA）。

## 2　实验条件和方法

### 2.1 实验条件

液质分析 $C_{18}$ 色谱柱为 Waters ACQUITY UPLC© BEH Shield $RP_{18}$（100 mm×2.1 mm，1.7 μm，Part# 186002854，Ser # 01603514816023，Made in Ireland）；配有相同填料预柱 Waters ACQUITY UPLC© BEH Shield $RP_{18}$ VanGuardTM Pre-Column（5 mm×2.1 mm，1.7 μm，Part#186003977，Lot#0158351601，Made in Ireland）。流动相为 0.5 mmol·$L^{-1}$ 醋酸铵水溶液（流动相 A）和乙腈（流动相 B）。采用梯度洗脱方式，梯度洗脱程序：0～3 min，20%～22% B；3～5 min，22%～30% B；5～9 min，30%～33% B；9～11 min，33%～35% B；11～13 min，35%～42% B；13～23 min，42%～47% B；23～24 min，47%～52% B；24～29 min，52%～55% B；29～29.1 min，55%～60% B；29.1～34 min，60%～65% B；34～36 min，65%～95% B。流速设为 0.4 mL·$min^{-1}$，柱温控制在 30 ℃，进样体积为 1 μL。

质谱参数优化结果如下：雾化气流速：3 L·$min^{-1}$；干燥气流速：10 L·$min^{-1}$；加热气流速：10 L·$min^{-1}$；接口加热器温度：300 ℃；脱溶剂管温度：250 ℃；接口电压：－3.0 kV；检测器电压：1.80 kV。电离源为电喷雾离子源，扫描方式为多反应监测，扫描模式为负离子模式。

### 2.2 混合对照品溶液的配制

精密称取各对照品适量，溶解于质谱级别甲醇中，制成质量浓度为 1.0 mg·$mL^{-1}$ 的对照品储备液，分别移取适量储备液混合并稀释制成混合对照品母液。连续稀释混合对照品母液得到一系列混合对照品线性工作液。

### 2.3 分析样品的制备

2.3.1 水超声提取　人参饮片粉碎过 40 目筛，准确称取 1 g 加入 40 mL 水，常温下超声提取两次，每次 1 h，过滤，即得 25 mg·$mL^{-1}$（以生药计）样品溶液。再次用水稀释至 0.5 mg·$mL^{-1}$（以生药计），平行制备两份样品。

2.3.2 水回流提取　称取人参饮片 5 g，加入 275 mL 蒸馏水，水回流提取 2 h，过滤。滤渣再次加入 275 mL 蒸馏水回流 2 h，过滤后合并两次滤液，水浴蒸至约 50 mL，加入 100 mL 乙醇使醇浓度约为 65%，4 ℃静置过夜，在 3000 r·$min^{-1}$ 离心 10 min，收集上清。上清减压浓缩除去乙醇后冷冻干燥，称质量，密封保存。分析前分别称取适量提取物溶解于甲醇制成 25、0.5 mg·$mL^{-1}$（以生药计）的样品溶液，平行制备两份样品。

## 3　结果与讨论

在本课题组前期[7]对人参皂苷 UFLC-MS/MS 研究的基础上，本研究发现，所有分析物均在负离子模式下有最大的响应。各分析物优化得到的保留时间、离子对信息、Q1 能量、碰撞能量、Q3 能量和滞留时间信息见表 1。

**表 1　24 个分析物保留时间及最优离子化参数**

| 分析物 | $t_R$/min | MRM 转换($m/z$) | 滞留时间/msec | Q1 能量/V | 碰撞能量/V | Q3 能量/V |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 5. 64 | 945. 5→637. 4 | 80 | 20 | 40 | 32 |
| 2 | 9. 95 | 1 107. 6→945. 5 | 35 | 10 | 46 | 34 |
| 3 | 10. 35 | 637. 4→475. 3 | 38 | 19 | 24 | 33 |
| 4 | 10. 35 | 783. 5→475. 4 | 38 | 10 | 39 | 32 |
| 5 | 10. 66 | 783. 5→475. 4 | 38 | 10 | 39 | 32 |
| 6 | 10. 74 | 1 077. 6→945. 5 | 38 | 10 | 45 | 34 |
| 7 | 10. 81 | 637. 4→475. 3 | 38 | 19 | 24 | 33 |
| 8 | 11. 40 | 1 077. 6→783. 5 | 47 | 32 | 47 | 40 |
| 9 | 11. 70 | 1 077. 6→783. 5 | 47 | 32 | 47 | 40 |
| 10 | 12. 77 | 945. 6→783. 4 | 80 | 5 | 38 | 39 |
| 11 | 14. 71 | 825. 4→765. 4 | 58 | 19 | 22 | 37 |
| 12 | 15. 13 | 825. 4→765. 4 | 58 | 19 | 22 | 37 |
| 13 | 15. 15 | 679. 4→619. 4 | 58 | 25 | 19 | 31 |
| 14 | 15. 62 | 679. 4→619. 4 | 58 | 25 | 19 | 31 |
| 15 | 17. 49 | 783. 4→621. 3 | 58 | 24 | 32 | 30 |
| 16 | 17. 90 | 783. 4→621. 3 | 58 | 24 | 32 | 30 |
| 17 | 19. 15 | 475. 4→391. 3 | 163 | 10 | 30 | 43 |
| 18 | 19. 56 | 475. 4→391. 3 | 163 | 10 | 30 | 43 |
| 19 | 23. 57 | 765. 5→603. 4 | 122 | 23 | 30 | 29 |
| 20 | 24. 22 | 765. 5→603. 4 | 122 | 23 | 30 | 29 |
| 21 | 24. 50 | 621. 4→459. 3 | 163 | 24 | 25 | 32 |
| 22 | 24. 77 | 621. 4→459. 3 | 163 | 24 | 25 | 32 |
| 23 | 34. 30 | 459. 4→375. 3 | 497 | 5 | 30 | 41 |
| 24 | 34. 63 | 459. 4→375. 3 | 497 | 5 | 30 | 41 |

分别对分析方法的专属性、系统适用性、线性、定量下限和检测下限、重复性、提取回收率和稳定性进行了方法学考察，结果表明，该方法能够用于上述 24 个分析物的含量测定[8]。(数据略)。

图 1 为水超声法提取人参饮片得到的 MRM 叠加图，图 2 为水回流提取人参饮片得到的 MRM 叠加图，根据建立的 UFLC-MS/MS 对两种提取物的定量分析结果总结见表 2。

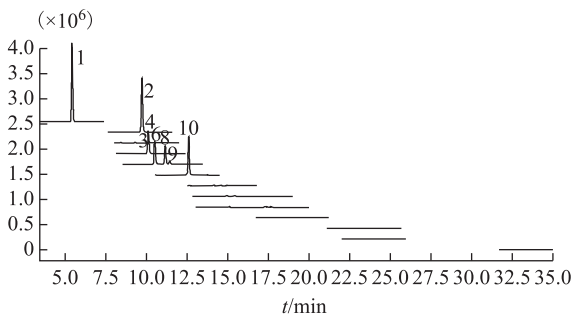


**图 1　水超声提取样品中 24 个分析物的 MRM 叠加图**

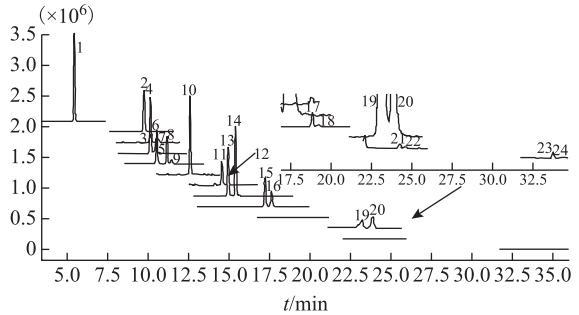


**图 2　水回流提取样品中 24 个分析物的 MRM 叠加图**

常规上，如果将中药粉末置于水中在常温下提取，获得的基本上是天然的原形化合物；而热水回流提取可能得到人工产物。一般来说，人参中的原人参二醇型(protopanaxadiol，PPD)达玛烷四环三萜在 C-3 或 C-20 结合糖链，天然者的手性 C-20 呈 *S* 型；原人参三醇型(protopanaxatriol，PPT)达玛烷四环三萜在 C-6 或 C-20 结合糖链，天然者的手性 C-20 呈 *S* 型。表 2 定量分析结果表明，室温下超声提取，

**表 2　不同提取方法人参提取物中人参皂苷的含量**

mg·g$^{-1}$

| No. | 分析物 | 质量分数 | | No. | 分析物 | 质量分数 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 水超声 | 水回流 | | | 水超声 | 水回流 |
| 1 | G-Re | 1.540 0 | 1.54 | 13 | G-$Rk_3$ | — | 0.029 |
| 2 | G-$Rb_1$ | 0.570 0 | 2.58 | 14 | G-$Rh_4$ | — | 0.53 |
| 3 | 20(*S*)-G-$Rh_1$ | 0.006 9 | 0.16 | 15 | 20(*S*)-G-$Rg_3$ | — | 0.35 |
| 4 | 20(*S*)-G-$Rg_2$ | 0.035 0 | 0.14 | 16 | 20(*R*)-G-$Rg_3$ | — | 0.24 |
| 5 | 20(*R*)-G-$Rg_2$ | — | 0.036 | 17 | 20(*S*)-PPT | — | 0.001 4 |
| 6 | G-Rc | 0.220 0 | 2.29 | 18 | 20(*R*)-PPT | — | 0.001 2 |
| 7 | 20(*R*)-G-$Rh_1$ | — | 0.12 | 19 | G-$Rk_1$ | — | 0.22 |
| 8 | G-$Rb_2$ | 0.240 0 | 1.74 | 20 | G-$Rg_5$ | — | 1.47 |
| 9 | G-$Rb_3$ | 0.012 0 | 0.10 | 21 | 20(*S*)-G-$Rh_2$ | — | 0.001 0 |
| 10 | G-Rd | 0.008 5 | 0.53 | 22 | 20(*R*)-G-$Rh_2$ | — | 0.000 094 |
| 11 | G-$Rg_6$ | — | 0.10 | 23 | 20(*S*)-PPD | — | 0.001 4 |
| 12 | G-$F_4$ | — | 0.36 | 24 | 20(*R*)-PPD | — | 0.002 4 |

注：—表示未检测到。

人参饮片中化合物 3［20(*S*)-G-$Rh_1$］、4［20(*S*)-G-$Rg_2$］等收率较低，但热回流的情况下其收率上扬。同时也可以观察到，人参饮片中不含有它们的 C-20 差向异构体(epimer)，即化合物 5［20(*R*)-G-$Rg_2$］和 7［20(*R*)-G-$Rh_1$］，但在热回流的情况下出现了化合物 5 和 7，此已被许多研究所证实，即在人参加热提取或煎煮处理中，天然的 20(*S*)型 PPD 和/或 PPT 达玛烷四环三萜易向 20(*R*)型差向异构体转化，这种转化的结果不仅表现在它们溶解度上的改变，而且对其生物活性具有很大影响[2]，如表 3 所示的某些达玛烷四环三萜对肿瘤细胞的细胞毒活性。

**表 3　某些达玛烷四环三萜对肿瘤细胞的细胞毒活性**

μmol·L$^{-1}$

| 化合物 | $IC_{50}$ | | | |
|---|---|---|---|---|
| | L1210 | P388 | A549 | Me180 |
| 20(*S*)-G-$Rg_3$ | 47 | 58 | >100 | >100 |
| 20(*R*)-G-$Rg_3$ | >100 | >100 | >100 | >100 |
| 20(*S*)-G-$Rh_2$ | 22 | 33 | 31 | 28 |
| 20(*R*)-G-$Rh_2$ | >100 | >100 | >100 | >100 |
| 20(*S*)-PPD | 18 | 33 | 28 | 28 |
| 20(*R*)-PPD | >100 | >100 | >100 | >100 |

表 2 结果显示，化合物 5、7、11 ~ 24 不存在于人参饮片中，但在热回流处理人参饮片的情况下，这些化合物出现了。化合物 1(G-Re)、2(G-$Rb_1$)、6(G-Rc)、8(G-$Rb_2$)、9(G-$Rb_3$)和 10(G-Rd)是生晒参中普通化合物[1,9-10]，除 G-Rd 外，它们应该是人参中的天然化合物，G-Rd 很可能是天然人参皂苷生物合成的中间体或降解产物，有待研究证实。根据表 2 的检测结果和化合物的化学结构特性，推测 PPD 型人参皂苷可能通过热致活化水提供的能量促进糖苷键断裂，发生非酶促反应，产生一系列降解产物，见图 3。G-$Rb_1$、G-$Rb_2$、G-$Rb_3$、G-Rc 等作为起始物逐级降解，产生结构多样性的降解产物。

从表 2 结果也可看出，随着煎煮，G-$Rb_1$、G-$Rb_2$、G-$Rb_3$、G-Rc 等的收量也在提高，可能来源于 G-$Ra_1$、G-$Ra_2$、G-$Ra_3$、G-$Rs_1$、G-$Rs_2$、G-$Rs_3$[1]，丙二酰基人参皂苷(malonylginsenoside，MG)$Rb_1$、$Rb_2$、Rc 等。作为 PPT 型人参皂苷可能通过热致活化水提供的能量促进糖苷键断裂，发生非酶促反应，产生一系列降解产物，见图 4。典型的降解反应，如从 G-Re 开始等，产生少糖基的稀有人参皂苷(rare ginsenoside)。

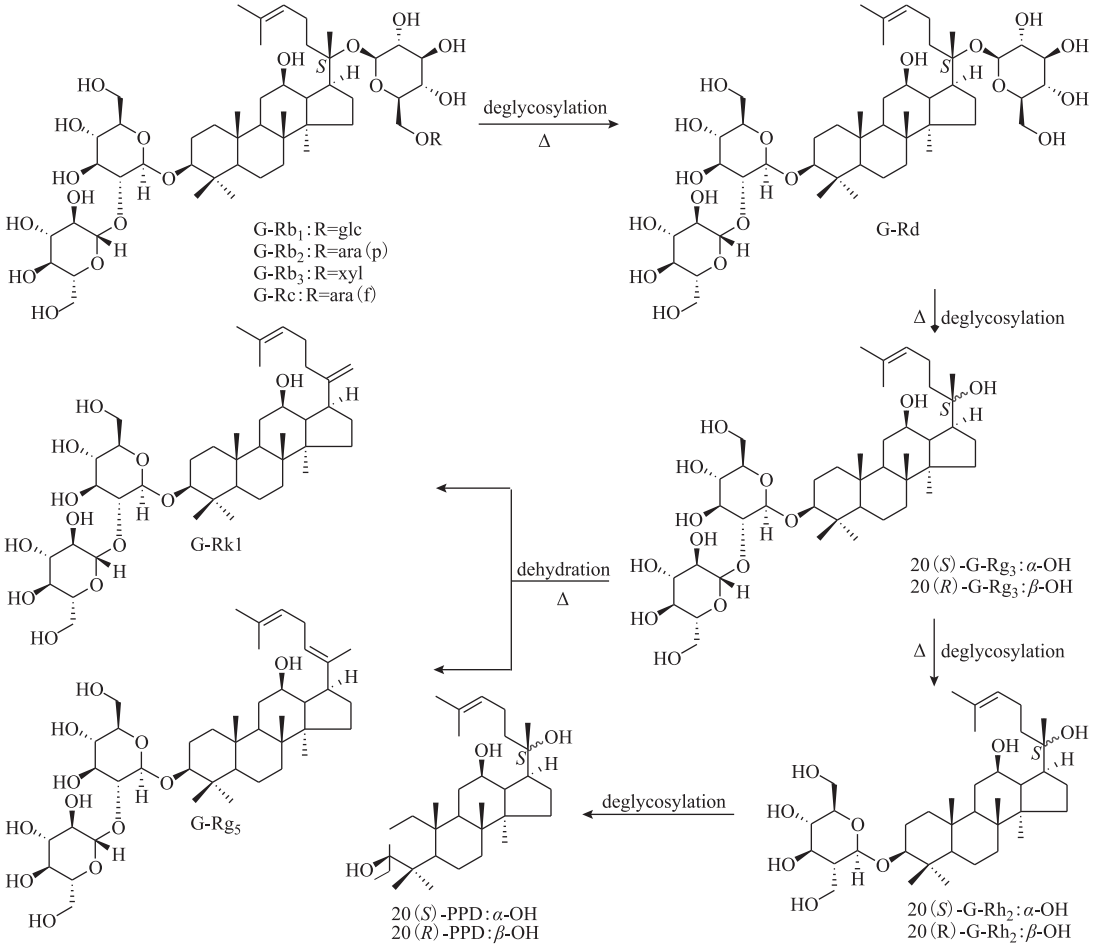


**图 3　水煎煮所致 PPD 型人参皂苷的可能降解途径**

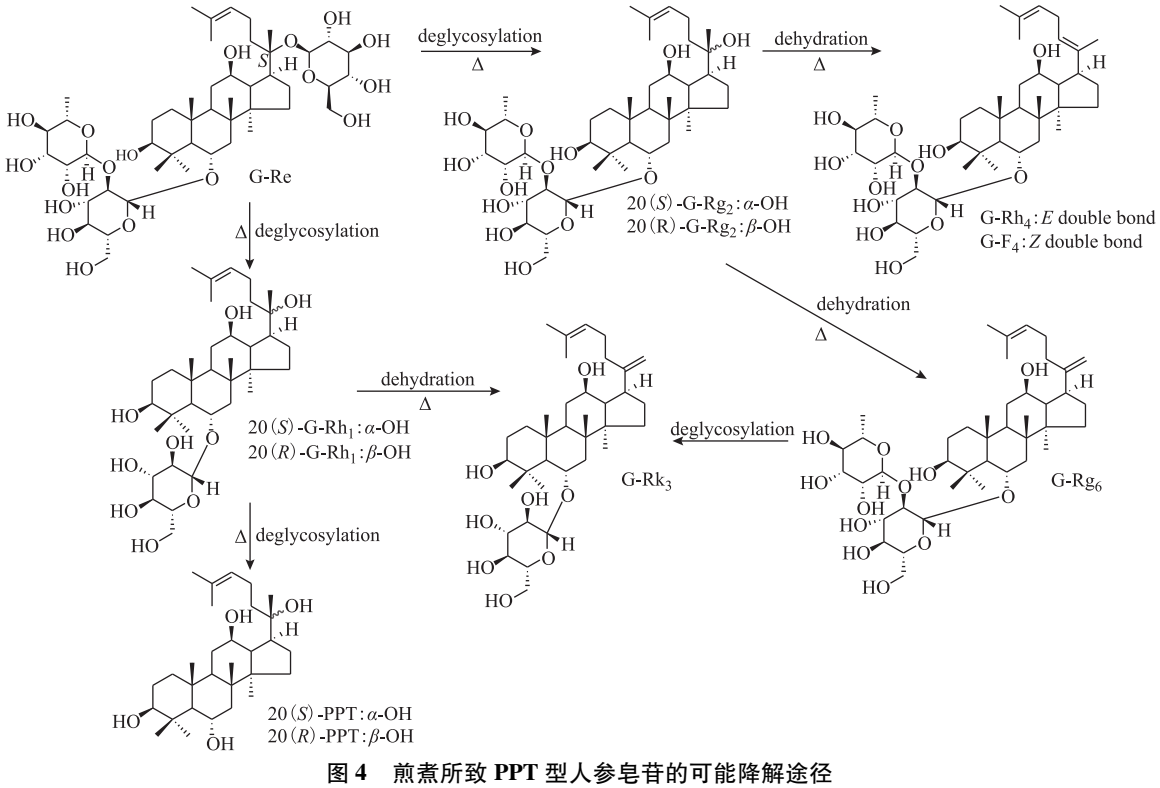


**图 4　煎煮所致 PPT 型人参皂苷的可能降解途径**

## 4　讨论

人参中的 G-$Rb_1$、$Rb_2$、$Rb_3$、Rc、Re、$Rg_1$等称之为普通人参皂苷，存在于生晒参中。而目前将它们的降解、少糖基产物称之为稀有人参皂苷，如 G-$Rg_5$、$Rh_1$、$Rh_2$、$Rh_3$、$Rh_4$、$Rk_1$、$Rk_2$、$Rk_3$等。由于稀有人参皂苷较普通人参皂苷的糖基少，脂溶性相对增强，相对易于渗透组织器官或细胞，容易到达“靶点”发挥作用。在 SIRT1(silent information regulator two homologue 1)模型研究中，以 G-$Rb_1$为例，在 10、20 μmol·$L^{-1}$对 SIRT1 活性无激活作用，而其降解产物稀有人参皂苷 20(*S*)-G-$Rg_3$、20(*R*)-G-$Rg_3$、G-$Rg_5$[11]以及 20(*S*)-PPD 和 20(*R*)-PPD[12]具有较强的 SIRT1 激活作用；在 PPT 型皂苷中，以 G-Re 为例，在 10、20 μmol·$L^{-1}$对 SIRT1 活性无激活作用，而其降解产物稀有人参皂苷 G-$F_4$、G-$Rh_4$[11]以及 20(*S*)-PPT 和 20(*R*)-PPT[12]具有较强的 SIRT1 激活作用，且有不同的药代动力学行为[13-15]，无论是 PPD 型还是 PPT 型人参皂苷，总体趋势是糖基越少 SIRT1 激活活性越强。现代研究表明，SIRT1 尤其是 SIRT3 与线粒体的能量代谢密切相关，此与人参传统功效的“大补元气”一致，提示其可能是人参延缓衰老的作用物质。普通人参皂苷向稀有人参皂苷的转化，改变了普通人参皂苷的活性[16]。如在临床上，更善于用红参治疗癌症。人参经过煎煮，G-$Rg_3$含量大幅上升，G-$Rg_3$已应用于临床治疗癌症。

稀有人参皂苷的作用也是多方面的，但近年在癌症、心脑血管疾病、肺纤维化疾病以及延缓衰老等方面的研究相对较多[2,17-21]，有了相关的抗癌产品。构效关系研究[22-23]表明，某些稀有人参皂苷的抗癌细胞增殖大致有如下趋势：G-$Rk_2$ ≈ G-$Rh_3$ > G-$Rh_2$ > G-$Rk_1$ ≈ G-$Rg_5$ > G-$Rg_3$ > G-$Rh_1$，而 $\Delta^{20,21}$PPD ≈ $\Delta^{20,22}$PPD > $\Delta^{20,21}$PPT ≈ $\Delta^{20,22}$PPT。有关不同稀有人参皂苷抗不同癌细胞增殖，资料公布的上海药明康德合同研究组织(Contract Research Organization；CRO)测试结果见表 4，具有一定的先导性。对人参地上部分化学物质的研究[12,22,24-27]提示含有更丰富的稀有人参皂苷。

人参方药热水煎煮，由水分子提供的活化能使人参皂苷化学结构发生变化，产生的稀有人参皂苷化学结构多样性更丰富，体现了人参生物活性的多样性。从对红参化学成分的研究[4,7,21]，也佐证了人参水煎煮的科学内涵，而与用 70% 乙醇水溶液提取具有明显的区别[28]。

**表 4　上海药明康德 CRO 测试的某些稀有人参皂苷的细胞毒活性结果**

μmol·$L^{-1}$

| 细胞系 | 细胞类别 | $IC_{50}$ | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | G-$Rg_3$ | G-$Rh_2$ | G-$Rg_5$ | G-$Rk_2$ |
| A549 | 肺癌 | >200 | 69.2 | 65.4 | 34.7 |
| HCT-8 | 结直肠腺癌 | >200 | 68.7 | 44.0 | 17.4 |
| Hep3B | 肝癌 | >200 | 73.6 | 57.4 | 22.3 |
| HepG2 | 肝癌 | >200 | 75.2 | 97.8 | 47.3 |
| HL-60 | 急性早幼粒细胞白血病 | >200 | 64.8 | 92.3 | 46.1 |
| HUVEC | 人脐静脉内皮细胞 | 99.4 | 31.2 | 24.8 | 20.3 |
| KG-1 | 急性骨髓性白血病 | >200 | 153.6 | 142.3 | 80.2 |
| PANC-1 | 胰腺癌 | >200 | 66.8 | 85.2 | 30.8 |
| PC-3 | 前列腺癌 | >200 | 93.9 | 80.4 | 46.1 |
| Caco-2 | 结肠直肠癌 | >150 | 132.4 | 92.2 | 46.2 |
| A375 | 黑色素瘤 | >150 | 60.4 | 93.9 | 50.1 |
| Jurkat | T 细胞白血病 | >150 | 63.8 | 104.2 | 53.9 |
| MDA-MB-231 | 乳腺癌 | >150 | 58.7 | 73.1 | 34.4 |
| K562 | 慢性髓细胞性白血病 | >150 | 59.7 | 72.7 | 42.9 |
| HT1080 | 纤维肉瘤 | >150 | 53.5 | 27.5 | 25.7 |
| MCF-7 | 乳腺癌 | >150 | 75.6 | 75.8 | 51.6 |
| LL/2 | 肺癌(小鼠) | >150 | 65.3 | 61.1 | 42.8 |
| SK-OV-3 | 卵巢癌 | >150 | 75.8 | 80.6 | 49.6 |
| Raji | 伯基特氏淋巴瘤 | >150 | 61.5 | 47.1 | 33.6 |
| NCI-H460 | 肺癌(大细胞型) | >150 | 60.5 | 90 | 33.2 |
| OVCAR-3 | 卵巢癌 | >150 | 58.6 | 77 | 36.4 |
| SK-HEP-1 | 肝腺癌 | >150 | 59.3 | 15.7 | 10.1 |
| MKN-45 | 胃癌 | >150 | 63.6 | 65.7 | 26.7 |

## 参考文献


[1]　杨秀伟. 人参中三萜类化学成分的研究[J]. 中国现代中药,2016,18(1):7-15,55.

[2]　杨秀伟,富力. 人参中三萜类化学成分的生物学活性和药理学作用[J]. 中国现代中药,2016,18(1):36-55.

[3]　王洪平,杨鑫宝,杨秀伟,等. 吉林人参根和根茎的化学成分研究[J]. 中国中药杂志,2013,38(17):2807-2817.

[4]　周琪乐,徐嵬,杨秀伟. 中国红参化学成分研究[J]. 中国中药杂志,2016,41(2):233-249.

[5]　杨秀伟,李珂珂,周琪乐. 人参茎叶中 1 个新皂苷 20(*S*)-人参皂苷 $Rf_2$[J]. 中草药,2015,46(21):3137-3145.

[6]　马丽媛,杨秀伟. 人参茎叶总皂苷酸水解产物化学成分

研究[J]. 中草药,2015,46(17):2522-2533.

[7] ZHOU Q L,ZHU D N,YANG X W,et al. Development and validation of an UFLC-MS/MS method for simultaneous quantification of sixty-six saponins and their six aglycones: Application to comparative analysis of red ginseng and white ginseng[J]. J Pharm Biomed Anal,2018,159:153-165.

[8] U. S. Food and Drug Administration. Guidance for Industry: Bioanalytical Method Validation, https://www. fda. gov/ucm/groups/fdagov-public/@ fdagovdrugs-gen/documents/document/nt/ucm070107. pdf.

[9] WANG H P,ZHANG Y B,YANG X W,et al. Rapid characterization of ginsenosides in the roots and rhizomes of *Panax ginseng* by UPLC-DAD-QTOF-MS/MS and simultaneous determination of 19 ginsenosides by HPLC-ESI-MS[J]. J Ginseng Res,2016,40:382-394.

[10] 杨秀伟,王洪平,徐嵬,等. 不同产地人参根和根茎中人参皂苷的含量分析[J]. 药物分析杂志,2017,37(1):30-36.

[11] YANG X W,MA L Y,ZHOU Q L,et al. SIRT1 activator isolated from artificial gastric juice incubate of total saponins in stems and leaves of *Panax ginseng*[J]. Bioorg Med Chem Lett,2018,28:240-243.

[12] MA L Y,ZHOU Q L,YANG X W. New SIRT1 activator from alkaline hydrolysate of total saponins in the stems-leaves of *Panax ginseng*[J]. Bioorg Med Chem Lett,2015,25:5321-5325.

[13] GUI F J,YANG X W,LI L Y,et al. Simultaneous enantiomer determination of 20(*R*)-and 20(*S*)-ginsenoside-$Rg_2$ in rat plasma after intravenous administration using HPLC method[J]. J Chromatogr B,2007,850(1/2):1-6.

[14] 杨秀伟. 人参化学成分的药物代谢动力学研究[J]. 中国现代中药,2016,18(1):16-35.

[15] ZHOU Q L,ZHU D N,YANG Y F,et al. Simultaneous quantification of twenty-one ginsenosides and their three aglycones in rat plasma by a developed UFLC-MS/MS assay: Application to a pharmacokinetic study of red ginseng[J]. J Pharm Biomed Anal,2017,137:1-12.

[16] LEE S M. Anti-inflammatory effects of ginsenosides $Rg_5$, $Rz_1$, and $Rk_1$: Inhibition of TNF-α-induced NF-κB, COX-2, and iNOS transcriptional expression[J]. Phytother Res,2014,28(12):1893-1896.

[17] LIU Y N,FAN D D. Ginsenoside $Rg_5$ induces apoptosis and autophagy via the inhibition of the PI3K/Akt pathway against breast cancer in a mouse model[J]. Food Funct,2018,9(11):5513-5527.

[18] QU Y,LIU H Y,GUO X X,et al. Converting ginsenosides from stems and leaves of *Panax notoginseng* by microwave processing and improving their anticoagulant and anticancer activities[J]. Rsc Adv,2018,8(70):40471-40482.

[19] WANG Z,HU J N,YAN M H,et al. Caspase-mediated anti-apoptotic effect of ginsenoside $Rg_5$, a main rare ginsenoside, on acetaminophen-induced hepatotoxicity in mice[J]. J Agric Food Chem,2017,65(42):9226-9236.

[20] KWAK J H,PYO J S. Characterization of apoptosis induced by ginsenosides in human lung cancer cells[J]. Anal Lett,2016,49(6):843-854.

[21] ZHOU Q L,YANG X W. Four new ginsenosides from red ginseng with inhibitory activity on melanogenesis in melanoma cells[J]. Bioorg Med Chem Lett,2015,25:3112-3116.

[22] Tung N H,Song G Y,Minh C V,et al. Steamed ginseng-leaf components enhance cytotoxic effects on human leukemia HL-60 cells[J]. Chem Pharm Bull,2010,58(8):1111-1115.

[23] 曹满,余河水,宋新波,等. 人参皂苷衍生化及其抗肿瘤构效关系研究进展[J]. 药学学报,2012,47(7):836-843.

[24] MA L Y,YANG X W. Six new dammarane-type triterpenes from acidic hydrolysate of the stems-leaves of *Panax ginseng* and their inhibitory-activities against three human cancer cell lines[J]. Phytoche Lett,2015,13:406-412.

[25] LI K K,YANG X B,YANG X W,et al. New triterpenoids from the stems and leaves of *Panax ginseng*[J]. Fitoterapia,2012,83(6):1030-1035.

[26] LI K K,YAO C M,YANG X W. Four new dammarane-type triterpene saponins from the stems and leaves of *Panax ginseng* and their cytotoxicity on HL-60 cells[J]. Planta Med,2012,78(2):189-192.

[27] 李珂珂,杨秀伟. 人参茎叶化学成分的研究进展[J]. 中国现代中药,2012,14(1):47-50.

[28] ZHANG L,ZHOU Q L,YANG X W. Determination of the transformation of ginsenosides in Ginseng Radix et Rhizoma during decoction with water using ultra-fast liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry[J]. J Sep Sci,2018,41:1039-1049.

(收稿日期: 2018-12-24　　编辑: 王笑辉)