

· 基础研究 ·

葛兰心宁软胶囊中绞股蓝皂苷 A 大鼠
体内药代动力学研究胡小虎¹, 孙文军², 高昕^{3*}, 王夕静²

1. 西安千禾药业股份有限公司, 陕西 西安 710075; 2. 西安新通药物研究有限公司, 陕西 西安 710077;
3. 西安交通大学 药学院, 陕西 西安 710061

[摘要] 目的: 应用超高效液相色谱-质谱联用分析方法(UPLC-MS), 建立葛兰心宁软胶囊中绞股蓝皂苷 A 的大鼠血浆中的定量分析方法。方法: 测定大鼠口服葛兰心宁软胶囊内容物后, 血液中绞股蓝皂苷 A 的血药浓度随时间的动态变化, 用药动学统计软件 DAS 3.0 进行统计, 计算药代动力学参数。结果: 线性范围为 10 ~ 500 ng·mL⁻¹ ($r = 0.9984$); 高、中、低浓度的日内 RSD 分别为 2.7%、2.6%、4.2%; 日间 RSD 分别为 2.4%、2.8%、3.1%; 基质效应 84.9% ~ 92.1%, RSD < 5%; 回收率 > 80.0%。口服葛兰心宁软胶囊, 绞股蓝皂苷 A 在大鼠体内的药代动力学参数 $t_{\max}$ 为 0.75 h, $t_{1/2}$ 为 (6.247 ± 2.039) h, 药时曲线下面积 (AUC) 为 (2562 ± 252) μg·L⁻¹·h⁻¹。结论: 绞股蓝皂苷 A 的药动学行为特征为口服快速吸收、达峰时间快、快速消除。

[关键词] 绞股蓝皂苷 A; 药代动力学; 液质联用; 血药浓度; 葛兰心宁软胶囊

[中图分类号] R285; R286 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1673-4890(2020)07-1066-06

doi:10.13313/j.issn.1673-4890.20190905009

Pharmacokinetics of Gypenoside A in Glanxinning Soft Capsules in Rats

HU Xiao-hu¹, SUN Wen-jun², GAO Xin^{3*}, WANG Xi-jing²

1. Xi'an Chiho Pharmaceutical Co., Ltd., Xi'an 710075, China;
2. Xi'an Xintong Pharmaceutical Research Co., Ltd., Xi'an 710077, China;
3. School of Pharmacy, Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, China

[Abstract] **Objective:** An in vivo method for the determination of gypenoside A in Glanxinning soft capsules was established by ultra-high performance liquid chromatography-mass spectrometry (UPLC-MS). **Methods:** The plasma concentration of gypenoside A in rats was determined by UPLC-MS after intragastric administration of Glanxinning soft capsule. The pharmacokinetic parameters of gypenoside A in rats were calculated by DAS 3.0 software. **Results:** The results showed that the linear range was 10-500 ng·mL⁻¹ ($r = 0.9984$); RSD was 2.7%, 2.6% and 4.2% in high, medium and low concentrations; RSD was 2.4%, 2.8% and 3.1% in daytime; matrix effect was 84.9%~92.1%, RSD was less than 5%; recovery was more than 80.0%. The oral pharmacokinetic parameters of gypenoside A in rats were $T_{\max}$ 0.75 h, $t_{1/2}$ of (6.247 ± 2.039) h, and AUC of (2562 ± 252) μg·L⁻¹·h⁻¹. **Conclusion:** The results showed that the pharmacokinetic characteristics of gypenoside A were fast absorption, distribution, peak time and elimination.

[Keywords] gypenoside A; pharmacokinetics; LC-MS/MS; blood concentration; Glanxinning soft capsule

葛兰心宁软胶囊为西安千禾药业股份有限公司开发的由成分明确的葛根总黄酮、山楂提取物、绞股蓝总皂苷组成的中药复方制剂, 具有活血化瘀、通络止痛的功效, 临床用于预防和治疗瘀血阻滞所致的冠心病、心绞痛^[1]。其主要组成组分绞股蓝总

皂苷由绞股蓝提取制成, 主要活性成分为达玛烷型皂苷类物质, 含量较高, 具有保护心脑血管、抗肿瘤、增强免疫等显著作用^[2], 其中含量较大的皂苷为绞股蓝皂苷 A (结构式见图 1)。文献 [3] 报道了用高效液相色谱串联紫外检测器 (HPLC-UV) 测定绞

* [通信作者] 高昕, 讲师, 研究方向: 基于系统生物学的中药化学标识物发现与鉴定; E-mail: gracegao@mail.xjtu.edu.cn

股蓝中绞股蓝皂苷 A 的含量、文献 [4] 报道了用高效液相串联蒸发光散射检测器 (HPLC-ELSD) 测定绞股蓝中绞股蓝皂苷 A 的含量, 但尚未有绞股蓝皂苷 A 有关药代动力学研究的文献报道。本研究应用超高效液相色谱-质谱联用分析方法 (UPLC-MS) 建立葛兰心宁软胶囊中绞股蓝皂苷 A 的体内分析方法, 进行绞股蓝皂苷 A 的大鼠血浆药代动力学研究, 为葛兰心宁软胶囊药效物质基础研究提供方法学参考和实验依据。

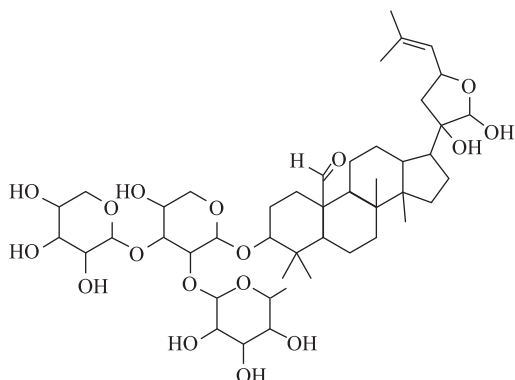


图1 绞股蓝皂苷 A 的结构式

1 材料

Waters UPLC H-Clas/Xevo TQD 型超高效液相色谱串联四级杆质谱联用仪 (QSM 四元梯度泵、FTN 自动进样器、6 通道在线脱气机、数据处理系统 MassLynx V4.1, 美国 Waters 公司); 德国 Sartorius BS124S 型电子天平 (0.1 mg, 最大称量 120 g, 德国赛多利斯公司); 德国 Sartorius BT125D 型万分之一/十万分之一双量程电子天平 [0.01 mg·(0.1 mg)⁻¹, 最大称量 41 g·(120 g)⁻¹, 德国赛多利斯公司]; TD10001B 型电子天平 (0.1 g, 最大称量 1000 g, 余姚市金诺天平仪器有限公司); ULT2186-4-V -86 °C 立式超低温冰箱 (美国 Thermo Revco 公司); 台式高速冷冻离心机 (TGL16M, 长沙湘智离心机仪器有限公司); 多通道微量移液器 (M12-50, 德国 brand 公司)。

葛兰心宁软胶囊 (批号: 20170603, 西安千禾药业股份有限公司); 绞股蓝皂苷 A 对照品 (批号: DRK-1392-920117, 纯度: 98.9%, 成都德瑞可生物科技有限公司); 内标丹参酮 II_A 对照品 (批号: MUST-16111007, 纯度: 99.71%, 成都曼斯特生物科技有限公司); 甲酸 (LC/MS 级, 中国国药控股有限公司); 甲醇 (LC/MS 级, 德国 Merck 公司); 乙腈 (LC/MS 级, 德国 Merck 公司); 纯化水 (实验室自制)。

雄性 SPF 级 SD 种大鼠, 体质量 220 ~ 250 g [四川省中医药科学院实验动物中心, 生产许可证号: SCXK(川)2018-19]。动物接收后进行常规检疫和适应性观察, 连续观察 7 d, 每天 1 次。IVC 独立送风大鼠饲养系统, 四川省实验动物设施使用许可证号: SYXK(川)2018-008。饲养温度: 20 ~ 26 °C, 相对湿度: 40% ~ 70%, 饲养密度 1 ~ 5 只/盒。

2 方法与结果

2.1 色谱与质谱方法

Waters UPLC H-Clas 超高效液相色谱仪; Waters CORTECS™ UPLC C₁₈ 色谱柱 (50 mm × 2.1 mm, 1.6 μm); 柱温 45 °C; 流动相: A (0.1% 甲酸水溶液)-B (0.1% 甲酸甲醇溶液), 梯度洗脱 (0 ~ 1 min, 70% B; 1 ~ 2.5 min, 70% ~ 95% B; 2.5 ~ 4.5 min, 95% ~ 100% B; 4.5 ~ 6.0 min, 100% ~ 70% B), 流速 0.2 mL·min⁻¹; 进样体积 5 μL。

质谱参数: Waters UPLC H-Clas/Xevo TQD 型超高效液相色谱串联三重四级杆质谱联用仪, 电喷雾离子源; 正离子检测; 毛细管电压: 3.0 KV, 离子源温度: 120 °C, 去溶剂温度: 350 °C, 去溶剂流速: 600 L·h⁻¹, 锥孔电压: 30 V, 喷雾气与反吹气 N₂, 反吹气流速: 50 L·h⁻¹, 碰撞气 Ar, 碰撞气流速: 0.16 mL·min⁻¹, 碰撞能量: 15 V, 扫描模式 MRM; 定量分析特征离子, 绞股蓝皂苷 A: *m/z* 899.35 ~ 814.47, 内标丹参酮 II_A: *m/z* 295.1 ~ 206.03。液质系统为 MassLynx V4.1。

2.2 给药方案与血浆样品采集

2.2.1 给药方案 参照供试品用法用量, 计算 60 kg 成人日用量为: 0.58 × 2 × 3 ÷ 60 ≈ 0.058 g/kg/日。计算大鼠等效剂量: (dA × kB) ÷ kA = (0.058 × 0.71) ÷ 0.11 ≈ 0.37 g·kg⁻¹, 式中, dA 为 A 种动物的给药剂量; kA 为 A 种动物等效剂量的折算系数; kB 为 B 种动物等效剂量的折算系数。根据预实验探索结果, 调整给药量为灌胃给予 0.5 mL·kg⁻¹。实验前禁食不禁水 12 h。给药 1 次。

2.2.2 血浆样品采集 根据预试验结果设置取血时间点设置如下: 灌胃给药前约 0.5 h (零时间), 灌胃给药后 0.25、0.5、0.75、1、2、3、4、6、8、12、24 h 由眼眶静脉丛取血约 0.5 mL。置肝素化试管中, 轻轻摇匀, 4 °C 3000 r·min⁻¹ 离心 10 min 分离血浆, -80 °C 保存待测。

2.3 血浆样品的预处理

2.3.1 空白血浆样品的预处理 取大鼠空白血浆,精密量取 50 μL ,置 1.0 mL 塑料离心管中,加入 200 μL 甲醇,涡旋混匀 2 min 后,置于离心机中,4 $^{\circ}\text{C}$,25 000 $\text{r}\cdot\text{min}^{-1}$ (离心半径为 5.35 cm)离心 10 min,取上清液,进行超高效液相色谱串联质谱(UPLC-MS)分析。

2.3.2 含药血浆样品 取大鼠血浆 50 μL ,精密量取,置 1.5 mL 塑料离心管中,加入内标溶液丹参酮 II_A(100 $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$,甲醇) 50 μL ,涡旋 1 min,再加入甲醇 150 μL ,涡旋 2 min,4 $^{\circ}\text{C}$ 25 000 $\text{r}\cdot\text{min}^{-1}$ 离心 10 min,取上清液进样,UPLC-MS 分析。

2.4 方法学考察

2.4.1 专属性考察 取大鼠空白血浆,分别精密量 50 μL ,6 份,按照 2.3.1 项下方法操作,经 UPLC-MS/MS 分析,得空白样品色谱图。将一定浓度的绞股蓝皂苷 A 对照品溶液和内标丹参酮 II_A 对照品溶液,37 $^{\circ}\text{C}$ 氮气吹干后,加入空白血浆涡旋混匀,依法操作,得相应色谱图。通过比较可以判断大鼠血浆中内源性物质是否干扰待测物的测定。

2.4.2 线性关系、检测限与定量限 精密移取各系列绞股蓝皂苷 A 对照品溶液各 50 μL ,37 $^{\circ}\text{C}$ 氮气吹干后,加入 50 μL 大鼠空白血浆,涡旋混匀,得绞股蓝皂苷 A 系列对照品溶液(10、20、50、100、200、400、500 $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$),其余按 2.3.2 项下方法操作。以绞股蓝皂苷 A 血药浓度为横坐标(C),绞股蓝皂苷 A 与内标物的色谱峰面积比值为纵坐标(Y),以加权系数 $1/C^2$ 进行线性回归,得到标准曲线。

2.4.3 准确度和精密度的试验 按 2.4.2 标准曲线和线性范围项下方法分别配制高、中、低浓度(20、100、400 $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$)的质控样品,同法配制与定量下限(LLOQ)质量浓度(10 $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$)相当的质控(QC)样品,每个浓度平行分析 5 次,连续测定 3 d,求得方法的日内和日间精密度和准确度。

$$\text{准确度} = (\text{实测浓度} / \text{标示浓度}) \times 100\% \quad (1)$$

2.4.4 提取回收率试验 分别取空白血浆 50 μL ,配制 20、100、400 $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ 3 个质量浓度 QC 样品,每个浓度平行配制 6 份,按 2.4.2 标准曲线和线性范围项下操作方法处理,取 5 μL 进样,UPLC-MS 分析,得绞股蓝皂苷 A 峰面积 A_1 和内标峰面积 A_2 。

另取空白血浆 50 μL ,置 1.5 mL 塑料离心管中,

加入甲醇 200 μL ,涡旋 2 min,4 $^{\circ}\text{C}$ 25 000 $\text{r}\cdot\text{min}^{-1}$ 离心 10 min,得空白血清上清液。取沉淀蛋白后的空白血浆上清液,配制 20、100、400 $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ 3 个质量浓度 QC 样品,再分别加入 50 μL 内标溶液,涡旋混合 1 min,25 000 $\text{r}\cdot\text{min}^{-1}$ (离心半径为 5.35 cm)离心 10 min,取上清液 5 μL 进样,UPLC-MS 分析,得绞股蓝皂苷 A 峰面积 B_1 和内标峰面积 B_2 。

$$\text{绞股蓝皂苷 A 的提取回收率} = A_1 / B_1 \times 100\% \quad (2)$$

$$\text{内标的提取回收率} = A_2 / B_2 \times 100\% \quad (3)$$

2.4.5 稳定性试验 取空白血浆 50 μL ,配制 20、100、400 $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ 3 个质量浓度 QC 样品,每个浓度配制 6 份溶液,进行稳定性考察。

考察条件:QC 样品在室温下放置 8 h;QC 样品在 -80°C 下冻存 2 个月;QC 样品在 3 个冻-融循环;按 2.3.2 项下方法处理后的 3 种质量浓度的 QC 样品在自动进样器(10 $^{\circ}\text{C}$)下放置 12 h;储备液在 -20°C 下放置 30 d。计算绞股蓝皂苷 A 在不同稳定性考察条件下的偏差,若偏差在 $\pm 15\%$ 以下,则认为样品稳定^[5]。

2.5 基质效应

分别取 6 份空白血浆样品(来源于 6 只大鼠)各 50 μL ,置 1.5 mL 塑料离心管中,加入甲醇 200 μL ,涡旋 2 min,4 $^{\circ}\text{C}$ 25 000 $\text{r}\cdot\text{min}^{-1}$ (离心半径为 5.35 cm)离心 10 min,得空白血清上清液。取沉淀蛋白后的空白血浆上清液,配制 20、100、400 $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ 3 个质量浓度 QC 样品,每个浓度平行配制 6 份,加入 50 μL 内标溶液,涡旋 1 min,4 $^{\circ}\text{C}$,25 000 $\text{r}\cdot\text{min}^{-1}$ (离心半径为 5.35 cm)离心 10 min,吸取上清液 5 μL ,进行 UPLC-MS/MS 分析,得到绞股蓝皂苷 A 峰面积 C_1 和内标峰面积 C_2 。

取质量浓度为 4、20、80 $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的绞股蓝皂苷 A 溶液和 20 $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的内标溶液,各取 5 μL ,进行 UPLC-MS/MS 分析,得到绞股蓝皂苷 A 峰面积 D_1 和内标的峰面积 D_2 。

$$\text{绞股蓝皂苷 A 的基质效应} = C_1 / D_1 \times 100\% \quad (4)$$

$$\text{内标的基质效应} = C_2 / D_2 \times 100\% \quad (5)$$

若结果在 85.0% ~ 115.%,则认为没有基质效应。

2.6 药动学研究

实验数据采用 DAS 3.0 进行统计分析,分析时用非房室模型进行。

3 结果

3.1 定量离子对的选择

对绞股蓝皂苷 A 和内标丹参酮 II_A 进行全扫描分析。正离子下, 绞股蓝皂苷 A 能够产生 m/z 899.35 $[M + H]^+$, 二级质谱主要碎片为 m/z 814.47。因此, 选择 m/z 899.35 ~ 814.47 为绞股蓝皂苷 A 的定量离子对。同样选择 m/z 295.1 ~ 206.03 作为丹参酮 II_A 的定量离子对。

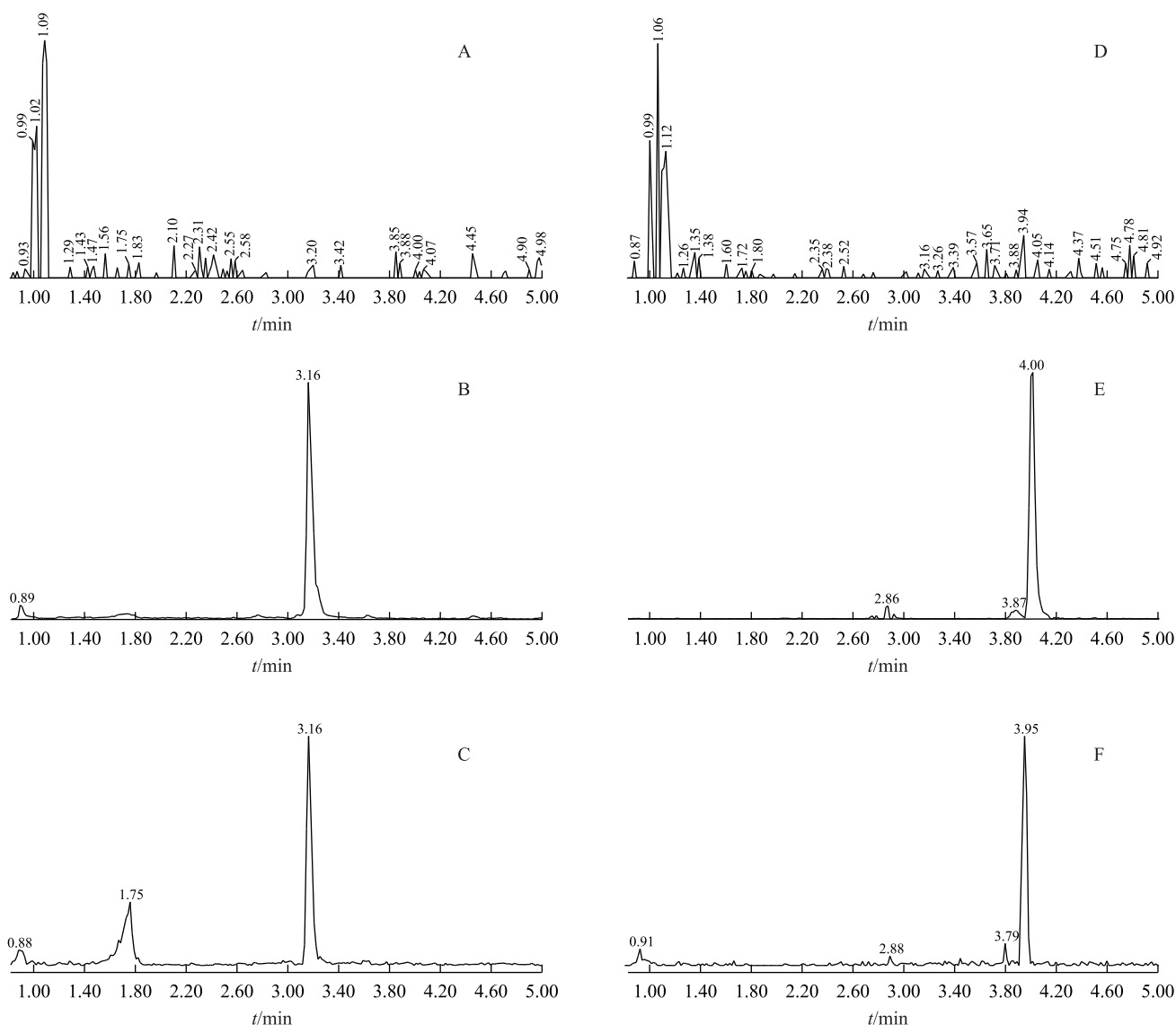
3.2 血浆样品处理方法

比较了几种常规的血浆样品处理方法, 其中

固相萃取法, 可以除掉大部分干扰物质, 但价格较为昂贵; 沉淀蛋白法, 操作简单, 重复性好, 成本最低。所以, 从经济角度考虑, 选择了沉淀蛋白法作为本研究中的血浆样品的处理方法^[6]。

3.3 分析方法学验证

3.3.1 系统适用性与专属性试验 在本研究优化后的色谱条件下, 空白血浆色谱图、空白血浆加标准品色谱图和给药后血浆色谱图分别见图 2。结果表明, 血浆中内源性杂质不干扰绞股蓝皂苷 A 和内标的测定。



注: A. 空白血浆; B. 含绞股蓝皂苷 A 标准物质的空白血浆; C. 给药 1 h 后血浆样品中的绞股蓝皂苷 A; D. 空白血浆; E. 含有内标丹参酮 II_A 标准物质的空白血浆; F. 给药 1 h 后血浆样品中的内标丹参酮 II_A。

图 2 绞股蓝皂苷 A 和内标丹参酮 II_A 的血浆样品典型色谱图

3.3.2 标准曲线与最低定量限 以绞股蓝皂苷 A 血药浓度为横坐标, 绞股蓝皂苷 A 与内标物的色谱峰面积比值为纵坐标 (Y), 以加权系数 $1/C^2$ 进行线性回归, 得到标准曲线 $Y = 0.001\ 6X + 0.003\ 2$ ($r = 0.998\ 4$)。结果表明, 血浆中绞股蓝皂苷 A 在 $10 \sim 500\ \text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 线性关系良好。方法最低定量限 (LLOQ) 为 $10\ \text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ ($S/N > 10$), 表明该方法灵敏度较高, 可用于绞股蓝皂苷 A 的定量分析。

3.3.3 准确度和精密度 准确度与精密度结果见表 1, 结果表明, 准确度为 $97.0\% \sim 98.5\%$, 日内精密度 $\text{RSD} < 7\%$, 日间精密度 $\text{RSD} < 4\%$ 。

表 1 大鼠血浆中绞股蓝皂苷 A UPLC-MS/MS 测定的准确度和精密度 ($n=5$)

标示值/ $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$	实测值($\bar{x} \pm s$)/ $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$	准确度/ %	精密度 ($\text{RSD}/\%$)	
			日内	日间
LLOQ(10)	9.7 ± 0.5	97.0	6.3	3.9
20	19.7 ± 1.3	98.5	4.2	3.1
100	98.1 ± 6.8	98.1	2.6	2.8
400	390.4 ± 18.5	97.6	2.7	2.4

3.3.4 基质效应与提取回收率 提取回收率结果见表 2, 结果表明, 3 个浓度提取回收率为 $84.7\% \sim 86.4\%$, 符合生物样本的分析要求, 且 $\text{RSD} < 4\%$ 。基质效应结果表明, 内源性物质不干扰绞股蓝皂苷 A 的测定, 且 $\text{RSD} < 5\%$ 。

表 2 绞股蓝皂苷 A 和内标在大鼠血浆中提取回收率和基质效应考察 ($n=6$)

化合物	血药浓度/ $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$	提取回收率/%		基质效应/%	
		均值	RSD	均值	RSD
绞股蓝皂苷 A	20	85.9	3.6	92.1	4.7
	100	86.4	2.7	86.8	3.4
	400	84.7	3.1	84.9	3.1
内标	100	83.3	2.2	92.6	3.8

3.3.5 样本稳定性 稳定性试验结果表明, 绞股蓝皂苷 A 在血浆中 $-80\ ^\circ\text{C}$ 下冻存 2 个月、 $-20\ ^\circ\text{C}$ 下放置 30 d、室温下放置 8 h、在自动进样器 ($10\ ^\circ\text{C}$) 下放置 12 h、经过 3 个冻-融循环后基本稳定, 不同稳定性考察条件下的偏差均在 $\pm 15\%$ 以下, 稳定性良好, 结果见表 3。

表 3 绞股蓝皂苷 A 在大鼠血浆中不同条件下的稳定性考察 ($n=6$)

稳定性试验条件	血药浓度/ $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$		RSD /%
	标示量	实测值($\bar{x} \pm s$)	
QC 样品	20	19.4 ± 1.4	5.4
在室温下放置 8 h	100	101.3 ± 8.2	6.2
	400	386.2 ± 13.5	5.6
QC 样品	20	19.6 ± 1.2	4.3
在 $-80\ ^\circ\text{C}$ 储存 2 月	100	100.2 ± 9.5	7.6
	400	392.1 ± 14.2	5.7
QC 样品	20	19.8 ± 1.2	6.8
3 次冻融	100	99.5 ± 7.8	7.5
	400	393.5 ± 16.5	6.4
QC 样品在自动进样	20	20.1 ± 0.7	3.6
器 ($10\ ^\circ\text{C}$) 下放置 12 h	100	90.8 ± 6.2	4.4
	400	400.7 ± 13.8	5.2
储备液	20	19.8 ± 0.7	3.3
在 $-20\ ^\circ\text{C}$ 下放置 30 d	100	99.6 ± 3.6	3.1
	400	400.4 ± 9.5	2.4

结果表明, 本研究所建立的大鼠血浆样品分析方法符合药动力学研究的相关要求, 可以用于绞股蓝皂苷 A 的大鼠体内药代动力学研究。

3.4 药动力学研究

大鼠口服给予葛兰心宁软胶囊后, 绞股蓝皂苷 A 的体内血药浓度-时间曲线见图 3。

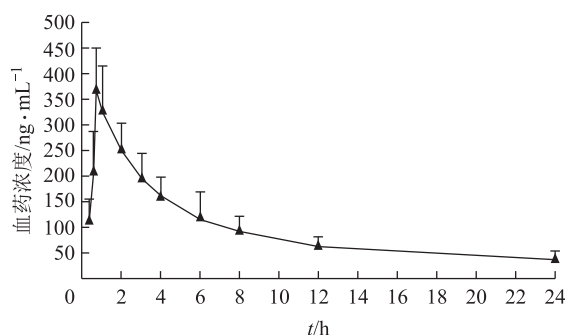


图 3 大鼠口服给予葛兰心宁软胶囊后绞股蓝皂苷 A 的药时曲线 ($\bar{x} \pm s$, 动物数 = 12)

葛兰心宁软胶囊口服后其主要药效成分绞股蓝皂苷 A 能够迅速吸收入血液中, 给药后 15 min 在血中可以检测到绞股蓝皂苷 A, 并于 0.75 h 迅速达到最大血药浓度, 消除相对较快, 半衰期为 $(6.247 \pm 2.039)\text{h}$ 。非房室模型分析所得药动力学参数见表 4。

表4 大鼠口服给予葛兰心宁软胶囊后绞股蓝皂苷A的药动学参数($\bar{x} \pm s$, $n=12$)

药动学参数	结果
AUC/ $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$	2562 $\pm$ 252
MRT ₀₋₁ /h	7.825 $\pm$ 0.409 0
$C_{\max}$ / $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$	377.6 $\pm$ 75.3
$T_{\max}$ /h	0.75
$t_{1/2}$ /h	6.247 $\pm$ 2.039
CL/F/L·h ⁻¹ ·kg ⁻¹	0.249 2 $\pm$ 0.050 02

4 结论

本研究建立了大鼠灌胃葛兰心宁软胶囊内容物后,血浆中绞股蓝皂苷A的LC-MS/MS测定方法,并采用非房室模型计算分析了其药动学参数。该方法简单、快捷、灵敏度高、精密度高及线性关系良好,可以用于生物样本中绞股蓝皂苷A的药代动力学研究。药动学参数 $C_{\max}$ 反映了药物在血浆中的最大浓度,绞股蓝皂苷A的 $C_{\max}$ 为(377.6 $\pm$ 75.3) $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, 0.75 h迅速达到最大血药浓度, $t_{1/2}$ 为(6.247 $\pm$ 2.039)h, CL为(0.249 2 $\pm$ 0.050 02) L·h⁻¹·kg⁻¹,清除非常快。绞股蓝皂苷A是绞股蓝中含量较高且有效的单体成分^[3],其结构属于达玛烷型四环三萜皂苷。Zhang等^[7]报道

了大鼠口服绞股蓝总皂苷后,2个达玛烷型四环三萜皂苷类成分 gypenoside LVI和 gypenoside XLVI的药代动力参数,半衰期与本研究的结果相近,但是 $T_{\max}$ 为4 h,可能与糖基的种类、数量、连接位置不同有关。

参考文献

- [1] 王阶,许军,李十红. 葛兰心宁治疗冠心病心绞痛临床观察[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2006,4(3):203-206.
- [2] 史琳. 绞股蓝的化学成分研究[D]. 沈阳:沈阳药科大学,2010.
- [3] 张转平,王新权,胥道宝. HPLC法测定绞股蓝中绞股蓝皂苷A的含量[J]. 西北药学杂志,2008,23(2):87-88.
- [4] 乐圆,肖娅萍,张宁. HPLC-ELSD法测定绞股蓝中绞股蓝皂苷A的含量[J]. 光谱实验室,2010,27(5):1734-1737.
- [5] 常金花,刘喜纲,薛禾菲,等. 超高效液相色谱串联质谱法测定大鼠血浆中薯蓣皂苷元浓度[J] 中国药理学杂志,2017,52,(17):1536-1541.
- [6] 王超,顾冬冬,王彦,等. 七叶胆苷XVⅡ大鼠体内药代动力学研究[J]. 中国中药杂志,2017,42(4):783-788.
- [7] ZHANG L H, LIN Y F, GUAN H S, et al. Simultaneous determination of gypenoside LVI, gypenoside XLVI, 2 α -OH-protopanaxadiol and their two metabolites in rat plasma by LC-MS/MS and its application to pharmacokinetic studies[J]. J Chromatogr B, 2015(1005):9-16.

(收稿日期:2019-09-05 编辑:王笑辉)

(上接第1055页)

- [16] AZUMA K, IPOUSHI K, NAKAYAMA M, et al. Absorption of chlorogenic acid and caffeic acid in rats after oral administration[J]. J Agric Food Chem, 2000, 48(11): 5496-5500.
- [17] NARANJO P M, MONTOLIU I, AURA A M, et al. *In vitro* gut metabolism of [U-13C]-quinic acid, the other hydrolysis product of chlorogenic acid[J]. Mol Nutr Food Res, 2018, 62(22): e1800396.
- [18] PLUMB G W, KROON P A, RHODES M, et al. Metabolism of chlorogenic acid by human plasma, liver, intestine and gut microflora[J]. J Sci Food Agr, 1999, 79(3): 390-392.
- [19] MORISHITA H, OHNISH M. Absorption, metabolism and biological activities of chlorogenic acids and related compounds[J]. Stud Nat Prod Chem, 2001, 25: 919-953.
- [20] 尚庆文,于盱梁,呈元,等. 加工方法对金银花质量的影响[J]. 中国现代中药, 2019, 21(1): 76-81.
- [21] 邱玲玲,肖莹,支星等. Box-Behnken 响应曲面法筛选金银花中抗流感病毒活性成分研究[J]. 中国现代中药, 2016, 18(11): 1454-1457.
- [22] 黄开远,谢展雄,吴群华,等. 复方金银花外洗液及其单味药的体外透皮实验与抑菌活性研究[J]. 中国现代中药, 2017, 19(6): 798-803.

(收稿日期:2019-10-30 编辑:戴玮)