

· 药物代谢 ·

麦冬提取物中多种皂苷类成分的药代动力学

刘彦娜, 梁艳, 王广基*
(中国药科大学药物代谢动力学重点实验室, 南京 210009)

[摘要] 目的:对多种麦冬皂苷类成分在大鼠体内的药代动力学行为进行系统研究。方法:通过静注给药麦冬皂苷提取物,于不同时间点取大鼠血样,检测血药质量浓度。根据稀释比标准曲线法,得到大鼠血浆中多种麦冬皂苷类成分的标准曲线和线性范围,并测定静注给药后血浆内麦冬皂苷含量的变化,描绘体内暴露量大的成分的药时曲线并计算了相关药代动力学参数。结果:在静注给药大鼠血浆中筛选了 28 种皂苷类成分,由于含量的差异和血浆暴露的程度,麦冬皂苷类成分表现出不同的代谢行为。一类皂苷成分的血浆暴露水平高,在大鼠体内的血浆药物浓度-时间曲线下面积(AUC)较大,而另一类呈现相反的特征,血浆暴露水平低,在大鼠体内的 AUC 较小。结论:麦冬皂苷类成分复杂,种类繁多,由于其母核结构的不同,在血浆内的代谢具有不同的特点。本研究对于表征复杂中药成分组群在体内的代谢特点具有重要意义。

[关键词] 麦冬皂苷; 体外物质基础; 药代动力学

[中图分类号] R285 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9903(2014)09-0137-06

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2014090137

Pharmacokinetics Research on Ophiopogonins Components in
Ophiopogon japonicus Extract

LIU Yan-na, LIANG Yan, WANG Guang-ji*
(Key Lab of Drug Metabolism & Pharmacokinetics, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China)

[Abstract] Objective: To study the pharmacokinetics research on ophiopogonins components in rats. The acquisitions in this paper include the standard curve of ophiopogonins in rat plasma and linear range, the description of concentration-time curve of ophiopogonins and the calculation of pharmacokinetic parameters of ophiopogonins. Method: The pharmacokinetics research on phiopogonins in rat was conducted by means of intravenous injection and intragastric administration. Intravenous injection dose of ophiopogon japonicus extract at 200 mg·kg⁻¹ was applied to each rat through the tail vein. Serial blood samples were collected in heparinized tubes from the orbital sinus. Pharmacokinetic parameters in rat plasma were calculated by compartmental models using the WinNonlin 6.1 software. Result: 5 minutes after the intravenous injection, 50 types of ophiopogonins components were detected in the plasma of rat, and 28 of them were calculated to pharmacokinetic coefficients. Conclusion: According to the result of proportion and plasma exposure, the ophiopogonins components show differential pharmacokinetics characteristics. Based on the relative exposure approach, pharmacokinetic coefficients are e obtained. The results suggested that part of ophiopogonins components has high exposure level in rat plasma and possess high area under curve (AUC), while the other types of ophiopogonins has relative low exposure level and low AUC.

[Key words] ophiopogonins; structure identification; pharmacokinetics metabolism

[收稿日期] 20130604(015)
[基金项目] 国家自然科学基金项目(81102881)
[第一作者] 刘彦娜, 硕士, 从事药物代谢动力学研究, Tel:025-83271192, E-mail:nofor@126.com
[通讯作者] * 王广基, 博士, 教授, 从事药物代谢动力学研究, Tel:025-83271128, E-mail:guangjiwang@hotmail.com

麦冬 *Ophiopogon japonicus* 为百合科植物,以块根入药,可以单独起效,也可跟多种中药配伍^[1-2]。其主要有效成分为麦冬皂苷,另外还有麦冬黄酮和麦冬多糖等成分,在中枢神经系统、心血管系统和免疫系统方面有多种药理活性^[3-5]。

传统中药通常以口服给药的方式进行研究,如延胡索提取物和金丝桃提取物等^[6-7]均采用口服给药的方式研究其药代动力学行为,本文对麦冬皂苷类提取物的研究采用浓缩提取后静脉给药于大鼠,直接检测血液中的药物质量浓度,能够更好的阐明多种麦冬皂苷类成分在大鼠体内的药代动力学行为。

前期研究利用建立的多种皂苷组分同时检测的方法对麦冬皂苷总提取物里的麦冬皂苷类成分进行结构鉴定和解析。基于实验室提出的质量亏损过滤策略对麦冬皂苷类成分进行初步筛选^[8-9],然后以高效液相-离子阱-飞行时间质谱仪(LC-IT-TOF-MS)的最佳检测方法,得到麦冬皂苷类成分母离子和二级碎片离子最佳的质谱响应信号,为结构鉴定提供了足够的质谱信息。利用分子式推测软件对筛选出的母离子进行分子式判断,并通过对比天然化合物库,推测鉴定了 6 种麦冬皂苷的主要结构类型(图 1),81 种麦冬皂苷类成分的结构^[10]。采用稀释比标准曲线法^[11],利用高效液相-四级杆-飞行时间质谱仪(LC-Q-TOF-MS)对检测到的 28 种高暴露的麦冬皂苷类成分进行药物代谢动力学研究。

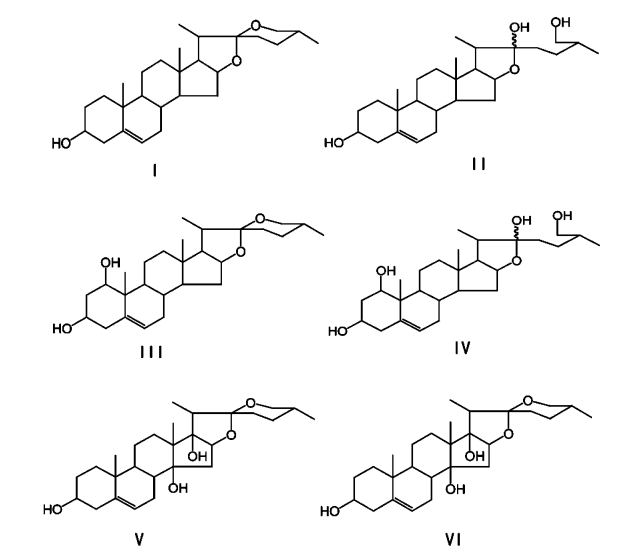


图 1 6 种皂苷类型的母核结构

1 材料

1.1 仪器 LC-IT-TOF-MS (Shimadzu, Japan), LCMS Solution version 3.0 工作;LC-Q-TOF/MS (AB SCIEX, Concord, ON), Analyst 3.0 工作站;岛津高

效液相色谱-质谱联用仪(LCMS-2010A, Shimadzu, Japan),LCMS solution 2.04 色谱工作站,CBM-20A 系统控制器(System controller),SIL-20AC 自动进样器(Auto injector),LC-20AB 二元泵(Solvent delivery pump),CTO-20AC 柱温箱(Column oven),DGU-20A5 型在线脱气机(Online Degasser),Thermo IEC 低温高速离心机(Thermo Co. MA. USA),台式低速离心机,GENIE VORTEX-2 型涡旋混合装置(Scientific Industries, Inc. N. Y. USA),Thermo Savant SPD 2010 离心浓缩装置(Thermo Co. MA. USA),Milli-Q Gradient A10 型超纯水器(Millipore, Inc. USA)。

1.2 药品与试剂 麦冬皂苷总提物购自四川维克奇生物科技有限公司;麦冬皂苷 D 对照品(纯度 > 99.9%),购自中国药品生物制品检定所,无水乙醇(分析纯)购自国药集团化学试剂有限公司,甲酸(分析纯)购自南京化学试剂一厂,实验用水均由 Milli-Q Gradient A10 超纯水器制备,甲醇、乙腈为色谱纯试剂(Merck, Darmstadt, 德国)。

麦冬皂苷提取物药动学研究所用大鼠为 Sprague-Dawley 大鼠,体重(200 ± 20) g,由上海西普尔-必凯实验动物有限公司提供,动物许可证号 SCXK(沪)20-0016。

2 方法与结果

2.1 色谱和质谱条件 液相分离条件:Shimadzu VP-ODS C₁₈ 色谱柱(2.0 mm × 150 mm, 5 μm),柱温设定为 40 ℃,流动相 水相(A)为含 0.2% 甲酸的水溶液,有机相(B)为含 0.2% 甲酸的乙腈,流速 0.2 mL·min⁻¹。采用梯度洗脱方式进行色谱分离,梯度程序设置见表 1。

表 1 麦冬皂苷类成分的梯度洗脱程序					
时间/min	A%	B%	时间/min	A%	B%
2	85	15	51	20	80
25	60	40	54	85	15
48	20	80	60	stop	

LC-MS 检测方法:离子化模式为 ESI(-),检测电压 1.60 kV,雾化气流速(N₂)1.5 L·min⁻¹,干燥气流速(N₂)5 L·min⁻¹,曲型脱溶剂装置(CDL)和加热块(block)温度 200 ℃。麦冬皂苷 D 的测定采用选择性离子检测模式(SIM),麦冬皂苷 D 的检测离子为[M + CL]⁻;m/z 889.20;内标地高辛的检测离子[M + CL]⁻;m/z 815.30。

LC-Q-TOF-MS 检测方法:Turbo Ion Spay 离子源,

负离子模式检测,离子喷雾电压设定为-5.5 kV,喷雾温度设定为400 ℃,雾化气(nebulizer gas, Gas 1)、辅助气(heater gas, Gas 2)和气帘气(curtain gas)均为氮气,分别设定为50,50,30 psi。TOF-MS扫描时去簇电压(declustering potential, DP)和碰撞能量(collision energy, CE)分别设为-120,-10 V。进行MS-MS碎裂时,去簇电压(declustering potential, DP)和碰撞能量(collision energy, CE)分别设为-120,-30 V,CES设定为±15 V。进样过程中精确分子量的校准采用EasyMass Accuracy®装置。

2.2 药材的提取方法 麦冬皂苷总提物为四川维克奇生物公司采用1:200浓缩提取得到的麦冬皂苷固体提取物,用甲醇溶解配制成40 g·L⁻¹的母液,使用时,取上清溶液18 000 r·min⁻¹离心10 min取上清液,并稀释成2,5,10,20,50,100,200,500 mg·L⁻¹一系列工作液,1,2,5,10,20,40 g·L⁻¹,以备用。

2.3 麦冬提取物在大鼠体内的药代动力学研究 动物实验方案:雄性Sprague Dawley大鼠12只,体重180~220 g,随机分成2组,每组6只,饲养1周以适应环境。实验前大鼠禁食12 h,一组大鼠静脉注射麦冬提取物200 mg·kg⁻¹于给药后2,5,10,20,40 min,1,1.5,2,3,4,6,8,12 h从眼底静脉丛取血于肝素处理的试管中;一组大鼠灌胃给予麦冬提取物2 g·kg⁻¹,于给药后5,10,20,40 min,1,1.5,2,3,4,6,8,12,24,36,48 h从眼底静脉丛取血于肝素处理的试管中,8 000 r·min⁻¹离心5 min,100 μL血浆,-4 ℃保存。

血浆样品处理方法:100 μL血浆,加10 μL内标(地高辛,20 mg·L⁻¹)混匀后加入1.0 mL水饱和正丁醇液液萃取,涡旋5 min,8 000 r·min⁻¹离心

5 min,取上清800 μL,于真空离心浓缩装置中45 ℃挥干,用200 μL甲醇溶解残渣后,18 000 r·min⁻¹离心10 min,取上清5 μL,利用LC-Q-TOF-MS高分辨率高灵敏度的特点^[12],样品进样,对血浆样品中的麦冬皂苷药源性成分进行分析并进行大鼠体内药物代谢动力学研究^[13-14]。

药代动力学参数计算通过Phoenix WinNonlin v 6.3(Pharsight, America)软件实现,按照AIC值最小选择最佳方式进行模型权重拟合。主要药代动力学参数药峰质量浓度(C_{max})、药峰时间(T_{max})为实测值,曲线下面积AUC、半衰期(t_{1/2})和清除率(CL)按以下公式估算:

$$T_{1/2} = 0.693/k \quad AUC_{0-\tau} = \sum (C_i + C_{i-1})(t_i - t_{i-1})/2$$
$$CL = X_0/AUC_{0-\tau}$$
$$AUC_{0-\infty} = \sum (C_i + C_{i-1})(t_i - t_{i-1})/2 + C_i/k$$

2.4 麦冬提取物在大鼠血浆中的标准曲线 LC-IT-TOF-MS测定方法学验证:方法学考证采用稀释比标准曲线法。

标准曲线:取大鼠空白血浆100 μL,加入经甲醇连续稀释的麦冬皂苷总提物,使其药材质量浓度分别为2,5,10,20,50,100,200,500 mg·L⁻¹,1,2,5,10,20,40 g·L⁻¹,按血浆样品处理方法操作,记录样品和内标峰面积,利用样品质量浓度(C)对样品与内标峰面积比(R)作直线回归(n=6),得麦冬皂苷总提物中50种麦冬皂苷类成分的标准曲线见表2。结果显示,部分皂苷组分如P3,P25,P45在血浆中的暴露量比较低,定量下限高于其他组分,部分皂苷组分如P39在高质量浓度时信号饱和定量上限低于其他组分,使得这些组分的动态范围较窄,其余成分在20~5 000 mg·L⁻¹线性较好。

表2 麦冬皂苷类成分在大鼠血浆中的标准曲线、线性范围和相关系数

No.	回归方程	线性范围/COPE, μg	R ²
P1	$Y = 1.041\ 58 \times 10^{-5} X - 0.002\ 20$	50~10 000	0.999 1
P3	$Y = 2.032\ 65 \times 10^{-5} X + 0.002\ 61$	200~10 000	0.991 6
P4	$Y = 2.798\ 76 \times 10^{-4} X - 0.025\ 09$	10~5 000	0.998 7
P5	$Y = 8.486\ 00 \times 10^{-5} X + 0.002\ 07$	50~10 000	0.997 3
P6	$Y = 2.730\ 04 \times 10^{-5} X - 0.002\ 64$	20~5 000	0.998 9
P7	$Y = 2.409\ 09 \times 10^{-5} X - 0.002\ 59$	5~5 000	0.995 7
P8	$Y = 3.335\ 61 \times 10^{-4} X - 0.019\ 51$	2~5 000	0.999 0
P9	$Y = 1.639\ 77 \times 10^{-5} X - 0.001\ 14$	2~5 000	0.998 3
P11	$Y = 9.126\ 64 \times 10^{-6} X - 0.001\ 73$	20~10 000	0.997 6
P14	$Y = 3.779\ 62 \times 10^{-4} X - 0.022\ 04$	2~5 000	0.998 8
p15	$Y = 3.942\ 42 \times 10^{-6} X - 3.995\ 89 \times 10^{-4}$	20~10 000	0.999 9

续表 2			
No.	回归方程	线性范围/COPE, μg	R ²
P16	$Y = 8.720\ 52 \times 10^{-7} X + 3.627\ 32 \times 10^{-5}$	2 ~ 10 000	0.990 5
P17	$Y = 2.035\ 89 \times 10^{-4} X - 0.013\ 69$	2 ~ 5 000	0.998 6
P20	$Y = 3.432\ 67 \times 10^{-6} X + 4.672\ 63 \times 10^{-5}$	2 ~ 10 000	0.997 7
P22	$Y = 3.597\ 99 \times 10^{-5} X - 0.003\ 13$	20 ~ 5 000	0.998 1
P24	$Y = 1.288\ 73 \times 10^{-4} X - 0.010\ 12$	10 ~ 5 000	0.998 7
P25	$Y = 1.793\ 81 \times 10^{-6} X - 2.133\ 13 \times 10^{-4}$	500 ~ 5 000	0.999 2
P26	$Y = 2.203\ 74 \times 10^{-5} X - 0.001\ 82$	50 ~ 5 000	0.999 5
P27	$Y = 3.496\ 11 \times 10^{-5} X - 0.003\ 94$	200 ~ 5 000	0.999 5
P28	$Y = 2.527\ 61 \times 10^{-6} X + 1.870\ 12 \times 10^{-4}$	10 ~ 10 000	0.993 4
P29	$Y = 5.479\ 70 \times 10^{-7} X - 1.066\ 80 \times 10^{-4}$	50 ~ 5 000	0.996 0
P31	$Y = 3.789\ 05 \times 10^{-6} X + 2.316\ 99 \times 10^{-4}$	2 ~ 10 000	0.995 6
P32	$Y = 2.873\ 90 \times 10^{-6} X + 2.400\ 53 \times 10^{-5}$	50 ~ 10 000	0.999 5
P33	$Y = 1.662\ 54 \times 10^{-5} X - 9.548\ 30 \times 10^{-4}$	2 ~ 10 000	0.999 7
P34	$Y = 2.838\ 43 \times 10^{-6} X + 6.842\ 91 \times 10^{-5}$	50 ~ 10 000	0.998 0
P36	$Y = 3.704\ 67 \times 10^{-6} X - 4.557\ 49 \times 10^{-4}$	100 ~ 5 000	0.998 1
P37	$Y = 2.104\ 91 \times 10^{-6} X - 1.933\ 68 \times 10^{-4}$	100 ~ 5 000	0.999 0
P39	$Y = 8.891\ 71 \times 10^{-4} X - 0.019\ 66$	2 ~ 2 000	0.998 9
P40	$Y = 2.915\ 99 \times 10^{-6} X - 1.657\ 44 \times 10^{-4}$	20 ~ 5 000	0.997 4
P43	$Y = 2.757\ 57 \times 10^{-5} X - 3.960\ 05 \times 10^{-4}$	5 ~ 5 000	0.999 1
P44	$Y = 5.525\ 16 \times 10^{-6} X + 3.856\ 57 \times 10^{-4}$	20 ~ 10 000	0.994 9
P46	$Y = 5.720\ 30 \times 10^{-7} X + 2.157\ 01 \times 10^{-4}$	500 ~ 10 000	0.990 9
P50	$Y = 7.946\ 36 \times 10^{-6} X - 5.011\ 18 \times 10^{-4}$	20 ~ 5 000	0.999 8
P51	$Y = 5.791\ 04 \times 10^{-6} X - 3.444\ 58 \times 10^{-4}$	20 ~ 5 000	0.006 2
P52	$Y = 7.426\ 64 \times 10^{-6} X - 2.967\ 71 \times 10^{-4}$	5 ~ 5 000	0.999 8
P54	$Y = 4.794\ 91 \times 10^{-5} X - 0.001\ 74$	2 ~ 5 000	0.998 5
P59	$Y = 1.479\ 24 \times 10^{-6} X - 9.261\ 24 \times 10^{-5}$	50 ~ 5 000	0.998 7
P60	$Y = 2.894\ 73 \times 10^{-6} X - 1.973\ 25 \times 10^{-4}$	100 ~ 5 000	0.999 3
P64	$Y = 9.191\ 90 \times 10^{-6} X + 8.829\ 80 \times 10^{-6}$	10 ~ 5 000	0.997 9
P65	$Y = 2.883\ 54 \times 10^{-6} X - 2.915\ 91 \times 10^{-4}$	20 ~ 10 000	0.998 9
P66	$Y = 5.405\ 34 \times 10^{-7} X - 4.417\ 13 \times 10^{-5}$	20 ~ 5 000	0.999 0
P67	$Y = 1.042\ 46 \times 10^{-5} X - 5.597\ 40 \times 10^{-4}$	5 ~ 5 000	0.999 5
P70	$Y = 1.448\ 39 \times 10^{-5} X - 4.507\ 10 \times 10^{-4}$	2 ~ 5 000	0.997 4
P73	$Y = 1.183\ 31 \times 10^{-5} X + 1.170\ 13 \times 10^{-4}$	10 ~ 5 000	0.996 1
P75	$Y = 4.652\ 71 \times 10^{-6} X + 2.812\ 58 \times 10^{-5}$	2 ~ 5 000	0.994 8
P76	$Y = 6.036\ 87 \times 10^{-6} X - 2.418\ 28 \times 10^{-4}$	20 ~ 5 000	0.999 3
P77	$Y = 4.055\ 05 \times 10^{-5} X - 0.005\ 09$	10 ~ 5 000	0.996 8
P78	$Y = 1.780\ 39 \times 10^{-6} X - 9.999\ 06 \times 10^{-5}$	20 ~ 5 000	0.999 8
P79	$Y = 5.790\ 10 \times 10^{-5} X - 0.003\ 08$	10 ~ 5 000	0.999 0
P81	$Y = 2.137\ 25 \times 10^{-7} X - 2.355\ 71 \times 10^{-5}$	2 ~ 10 000	0.992 2

2.5 静脉注射麦冬提取物各成分相对暴露程度

实验室前期提出的“相对暴露法”是指在复杂中药成分定量分析时,不依赖于对照品,对体内样品中的药源型成分进行测算,进行药代动力学研究,并计算药代动力学参数。该方法可以有效的降低复杂组分之间质量浓度差异带来的分析难度。笔者采用“相对暴露”法对麦冬皂苷总提物中的麦冬皂苷类成分在大鼠体内药代动力学行为进行研究。

表 3 列出了大鼠尾静脉注射 200 mg·kg⁻¹麦冬提取物后,5 min 后大鼠血浆样本中检测到的麦冬皂苷原型成分的保留时间、精确质量数和测量偏差、分子式预测以及属于皂苷母核的类型。

2.6 静脉注射麦冬提取物后在大鼠体内的药代动力学研究

大鼠静脉注射 40 g·L⁻¹的注射麦冬提取液后,采用“稀释比标准曲线”对体内血药质量浓度进行换算,得到相应的血药质量浓度-时间曲线(C-T

表 3 静注给药 5 min 麦冬皂苷总提取物 (OPE) 200 mg·kg⁻¹ 后大鼠血浆中检测到的麦冬皂苷类成分

No.	R _t	检测限 /ppm	分子式	No.	Type
1	37.41	721.355 1(-0.9)	C ₃₉ H ₆₁ O ₁₂	p1	I
2	35.21	723.322 6(-0.5)	C ₃₈ H ₅₉ O ₁₃	p2	V
3	33.32	737.401 0(-0.4)	C ₃₉ H ₆₁ O ₁₃	p3	V
4	31.71	785.382 4(-0.1)	C ₃₈ H ₅₉ O ₁₄	p4	VI
5	36.93	739.416 4(-0.3)	C ₃₉ H ₆₃ O ₁₃	p5	I
6	37.13	787.386 2(0.6)	C ₃₉ H ₆₅ O ₁₃	p6	III
7	24.57	799.362 5(0.7)	C ₃₈ H ₅₇ O ₁₅	p7	I
8	29.50	799.398(-0.5)	C ₃₉ H ₆₁ O ₁₄	p8	VI
9	28.46	801.414 0(0.2)	C ₃₉ H ₆₃ O ₁₄	p9	II
10	28.27	757.427 3(0.6)	C ₃₉ H ₆₅ O ₁₄	p11	III
11	35.17	769.389 2(0.3)	C ₃₉ H ₆₁ O ₁₅	p14	III
12	25.78	817.411 1(-1.0)	C ₃₉ H ₆₃ O ₁₅	p15	III
13	38.14	779.446 0(-0.5)	C ₄₁ H ₆₃ O ₁₄	p16	IV
14	17.88	787.434 8(0.2)	C ₃₉ H ₆₃ O ₁₆	p17	IV
15	35.45	885.434 4(0.6)	C ₄₃ H ₆₇ O ₁₆	p20	IV
16	38.50	853.442 9(0.3)	C ₄₄ H ₆₉ O ₁₆	p22	I
17	32.51	869.437 1(-1.0)	C ₄₄ H ₆₉ O ₁₇	p24	IV
18	35.74	929.459 2(-0.8)	C ₄₅ H ₇₁ O ₁₇	p25	I
19	28.93	885.435 1(0.1)	C ₄₄ H ₆₉ O ₁₈	p26	VI
20	31.77	933.454 8(-0.2)	C ₄₄ H ₇₁ O ₁₈	p27	V
21	41.69	941.461 3(-0.9)	C ₄₆ H ₇₁ O ₁₇	p28	I
22	29.07	899.449 5(-0.3)	C ₄₄ H ₆₇ O ₁₉	p29	I
23	22.36	947.435 8(0.9)	C ₄₄ H ₆₉ O ₁₉	p31	I
24	23.23	947.472 7(0.6)	C ₄₅ H ₇₃ O ₁₈	p32	I
25	19.84	947.472 9(-0.4)	C ₄₅ H ₇₃ O ₁₈	p33	II
26	25.30	949.451 3(-0.4)	C ₄₄ H ₇₁ O ₁₉	p34	V
27	36.88	957.453 2(-1.2)	C ₄₆ H ₇₁ O ₁₈	p36	IV
28	13.65	917.458 6(-1.1)	C ₄₅ H ₇₃ O ₁₉	p37	II
29	16.53	917.510 8(-0.4)	C ₄₅ H ₇₃ O ₁₉	p38	II
30	17.26	919.477 8(-0.1)	C ₄₅ H ₇₅ O ₁₉	p39	III
31	33.47	973.444 7(0.3)	C ₄₆ H ₇₁ O ₁₉	p40	II
32	13.32	933.457 7(-1.3)	C ₄₅ H ₇₃ O ₂₀	p43	V
33	12.96	935.471 1(-0.4)	C ₄₅ H ₇₅ O ₂₀	p44	V
34	23.09	943.476 2(-0.7)	C ₄₇ H ₇₅ O ₁₉	p46	II
35	22.10	1 077.495 8(-0.2)	C ₅₀ H ₇₉ O ₂₂	p50	II
36	38.19	1 079.506 4(-1.6)	C ₅₀ H ₈₁ O ₂₂	p51	III
37	15.56	1 079.474 9(-0.9)	C ₅₀ H ₈₁ O ₂₂	p52	IV
38	31.65	1 093.487 1(0.2)	C ₅₀ H ₇₉ O ₂₃	p54	IV
39	29.11	1 109.481 1(0.8)	C ₅₁ H ₈₃ O ₂₃	p59	II
40	16.91	1 065.530 5(-0.6)	C ₅₁ H ₈₅ O ₂₃	p60	III
41	18.63	1 077.491 9(0.3)	C ₅₁ H ₈₁ O ₂₄	p62	IV
42	17.69	1 081.525 5(0.1)	C ₅₁ H ₈₅ O ₂₄	p64	III
43	12.25	1 095.505 9(0.6)	C ₅₁ H ₈₃ O ₂₅	p65	V
44	14.59	1 097.517 6(0.9)	C ₅₁ H ₈₅ O ₂₅	p66	V
45	14.78	1 111.495 5(-0.5)	C ₅₁ H ₈₃ O ₂₆	p67	VI
46	38.67	1 149.548 3(-0.6)	C ₅₅ H ₈₉ O ₂₅	p70	I
47	24.12	1 195.553 8(0.3)	C ₅₆ H ₉₁ O ₂₇	p73	I
48	21.85	1 121.520 7(-1.1)	C ₅₆ H ₉₁ O ₂₈	p75	V
49	16.47	1 121.484 3(0.8)	C ₅₆ H ₉₁ O ₂₈	p76	V
50	18.39	1 213.559 2(0.6)	C ₅₆ H ₉₃ O ₂₈	p77	III
51	13.27	1 225.525 3(-1.1)	C ₅₆ H ₈₉ O ₂₉	p78	II
52	12.58	1 227.541 9(0.5)	C ₅₆ H ₉₁ O ₂₉	p79	V
53	15.16	1 243.536 2(0.8)	C ₅₆ H ₉₁ O ₃₀	p81	V

图),如图 2,3。以静注给药 5 min 暴露时间作为标准,将筛选到的 28 个药源型成分采用 WinNonlin 软件对进行二房室模型拟合,计算药代动力学参数,结果见表 4,5。药代动力学参数结果表明,第一类成分在大鼠体内暴露程度高,AUC 值较大,清除较慢,第二类成分在大鼠体内暴露程度低,AUC 值较小,清除较快。

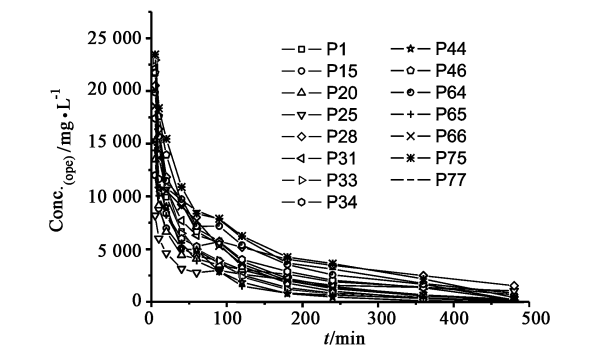


图 2 静注给药麦冬皂苷总提取物 (OPE) 200 mg·kg⁻¹ 后大鼠血浆中麦冬皂苷类成分平均血药质量浓度-时间曲线 (第一类) (C-T) ($\bar{x} \pm s, n = 5$)

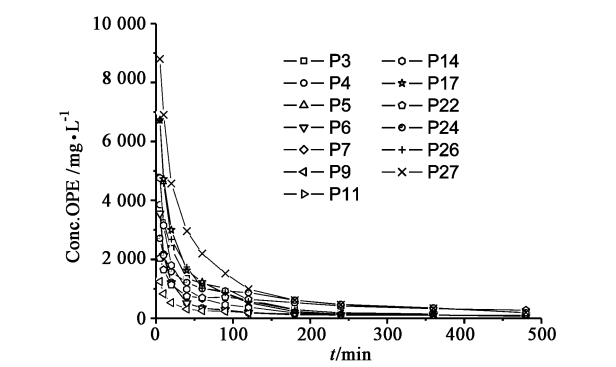


图 3 静注给药麦冬皂苷总提取物 (OPE) 200 mg·kg⁻¹ 后大鼠血浆中麦冬皂苷类成分平均血药质量浓度-时间曲线 (第二类) ($\bar{x} \pm s, n = 5$)

表 4 麦冬皂苷类成分在大鼠血浆中药代动力学参数 (第一类)

Pre. No.	AUC/ $\mu\text{g} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{mL}^{-1}$	T _{1/2} /h	CL/ $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1}$
P1	1 083 414	2.277	0.037
P15	1 032 786	1.651	0.040
P20	1 206 543	2.767	0.034
P25	988 666	6.615	0.041
P28	2 111 627	4.262	0.019
P31	1 379 133	1.272	0.030
P33	1 078 490	2.157	0.039
P34	1 433 836	1.287	0.029
P44	782 244	0.916	0.057
P46	1 357 436	1.430	0.034
P64	1 874 570	1.202	0.023

续表 4

No.	AUC/ $\mu\text{g}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{mL}^{-1}$	T1/2/h	CL/ $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$
P65	790 150	2. 119	0. 051
P66	1 362 013	1. 605	0. 030
P75	2 298 047	1. 576	0. 019
P77	2 064 111	2. 258	0. 020

表 5 麦冬皂苷类成分在大鼠血浆中药代动力学参数(第二类)

No.	AUC/ $\mu\text{g}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{mL}^{-1}$	T1/2/h	CL/ $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$
P3	239 286	1. 440	0. 183
P4	114 863	5. 774	0. 372
P5	131 720	4. 345	0. 304
P6	111 468	7. 692	0. 382
P7	339 268	2. 743	0. 121
P9	76 366	5. 316	0. 559
P11	276 427	6. 650	0. 147
P14	169 998	2. 829	0. 242
P17	258 982	2. 185	0. 164
P22	211 240	4. 364	0. 193
P24	269 628	3. 301	0. 152
P26	263 016	2. 359	0. 157
P27	466 621	2. 672	0. 086

3 讨论

麦冬皂苷类成分复杂,含量差异大,又由于缺乏相应的标准品,部分相对暴露量低的皂苷成分在体内的药代动力学行为还需进一步研究。

[参考文献]

[1] 肖寒,方乃青,申小苏,等. 加减沙参麦冬汤联合化疗治疗Ⅲ,Ⅳ期非小细胞肺癌[J]. 中国实验方剂学杂志,2011,17(24):203.

[2] 周滢,苏咏梅,曾志华,等. 山药和麦冬的配伍机制及其临床运用[J]. 中国实验方剂学杂志,2012,18(11):246.

[3] 高昌琨,高建,徐先祥,等. 麦冬总皂苷对实验性高血糖小鼠的降糖作用[J]. 中国实验方剂学杂志,2007,13(5):33.

[4] 林晓,周强峰,徐德生,等. 麦冬药理作用研究进展[J],上海中医药杂志,2004,38(6):59.

[5] 王建忠,陈小兵,王锋鹏,等. 川麦冬皂苷类化学成分的研究[J]. 有机化学,2008,28(9):1620.

[6] 胡楠,梁日欣,王岚,等. 延胡索提取物在大鼠血浆中的药代动力学研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2011,17(4):151.

[7] 尹兴斌,曲昌海,张晓燕,等. 贯叶金丝桃中金丝桃苷在比格犬体内的药代动力学研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2013,19(2):140.

[8] F Cuyckens. Extracting metabolite ions out of a matrix background by combined mass defect, neutral loss and isotope filtration[J]. Rapid Commun Mass Spectrom, 2009,23(2):327.

[9] K P Bateman. MSE with mass defect filtering for *in vitro* and *in vivo* metabolite identification[J]. Rapid Commun Mass Spectrom, 2007,21(9):1485.

[10] P. Xie. Chromatographic fingerprint analysis--a rational approach for quality assessment of traditional Chinese herbal medicine[J]. J Chromatogr A, 2006,1112(1/2):171.

[11] Liang Y. Qualitative and quantitative determination of complicated herbal components by liquid chromatography hybrid ion trap time-of-flight mass spectrometry and a relative exposure approach to herbal pharmacokinetics independent of standards[J]. J Chromatogr A, 2010,1217(30):4971.

[12] 汪玉馨,郝海平,王广基,等. Q-TOF 及 IT-TOF 质谱技术在天然产物及其复杂代谢物鉴定中的应用及展望[J]. 中国天然药物,2009,7(5):394.

[13] 郝海平,郑超涌,王广基,等. 多组分、多靶点中药整合药代动力学研究的思考与探索[J]. 药学学报,2009,44(3):270.

[14] 李晓宇,郝海平,王广基,等. 三七总皂苷多效应成分整合药代动力学研究[J]. 中国天然药物,2008,6(5):377.

[责任编辑 邹晓翠]