

生脉方主要活性成分配伍对其药代动力学行为的影响

郭文婧,邵青,张玉峰,范晓辉

(浙江大学药物信息学研究所,浙江 杭州 310058)

[摘要] **目的:**建立液质联用测定大鼠血清中人参皂苷 Rg_1 、人参皂苷 Rb_1 和五味子醇甲的方法,用于研究生脉方中这3种成分配伍前后药代动力学行为的差异。**方法:**采用人参皂苷 Rg_1 、人参皂苷 Rb_1 和五味子醇甲3种化合物分别给大鼠单独或同等剂量配伍($100\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)灌胃。血清样品液萃取,LC-MS分析检测。用WinNonLin6.0,以非房室模型计算药代动力学参数。**结果:**配伍给药组与单体给药组相比,人参皂苷 Rg_1 的达峰浓度由(0.476 ± 0.238) $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ 上升为(1.946 ± 1.432) $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$, $AUC_{0-\infty}$ 由(0.523 ± 0.238) $\mu\text{g}\cdot\text{h}\cdot\text{ml}^{-1}$ 上升为(1.908 ± 1.319) $\mu\text{g}\cdot\text{h}\cdot\text{ml}^{-1}$, CL 由(226311 ± 96819) $\text{ml}\cdot\text{h}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$ 下降为(90650 ± 73684) $\text{ml}\cdot\text{h}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$, V_d 由(317110 ± 154009) $\text{ml}\cdot\text{kg}^{-1}$ 下降为(130967 ± 78306) $\text{ml}\cdot\text{kg}^{-1}$ 。人参皂苷 Rb_1 和五味子醇甲的药代动力学参数无明显变化。**结论:**配伍给药后,人参皂苷 Rg_1 的生物利用度有显著提高,而人参皂苷 Rb_1 、五味子醇甲的药代行为无明显差异。

[关键词] 人参皂甙/药代动力学;五味子/药代动力学;五味子醇甲;生脉散;药物协同作用;色谱法,高压液相;质谱分析法

[中图分类号] R 284 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1008-9292(2012)01-0006-07

Pharmacokinetics interaction among three major active compounds of Shengmai formula in rats

GUO Wen-jing, SHAO Qing, ZHANG Yu-feng, FAN Xiao-hui (Institute of Pharmaceutical Informatics, Zhejiang University, Hangzhou 310058, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the pharmacokinetic interaction among three major bioactive compounds of Shengmai formula. **Methods:** After oral administration of ginsenoside Rg_1 , ginsenoside Rb_1 and schisandrin with the same dose($100\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$) individually or in combination, rat serum samples were extracted, then these three compounds were determined by liquid chromatography-mass spectrometry (LC-MS). The pharmacokinetic parameters of three compounds in single or combination form were calculated by WinNonLin6.0 using non-compartment model. **Results:** Compared with single drug group, the peak concentration of ginsenoside Rg_1 in combined group increased from(0.476 ± 0.238) $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ to (1.946 ± 1.432) $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$, $AUC_{0-\infty}$ increased from(0.523 ± 0.238) $\mu\text{g}\cdot\text{h}\cdot\text{ml}^{-1}$ to (1.908 ± 1.319) $\mu\text{g}\cdot\text{h}\cdot\text{ml}^{-1}$, CL decreased from(226311 ± 96819) $\text{ml}\cdot\text{h}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$ to(90650 ± 73684) $\text{ml}\cdot\text{h}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$ and V_d decreased from(317110 ± 154009) $\text{ml}\cdot\text{kg}^{-1}$ to(130967 ± 78306) $\text{ml}\cdot\text{kg}^{-1}$. While

收稿日期:2011-10-17 修回日期:2011-11-18

基金项目:“重大新药创制”国家科技重大专项(No. 2009ZX09502-005);国家自然科学基金项目(No. 81173467).

作者简介:郭文婧(1987-),女,硕士生,研究方向为药物分析与药代动力学.

通讯作者:范晓辉(1979-),男,博士,副研究员,主要从事药物信息学研究;E-mail:fanxh@zju.edu.cn

the pharmacokinetic parameters of ginsenoside Rb₁ and schisandrin showed no significant change.

Conclusions: Combined oral administration of three compounds of *Shengmai* formula can improve the bioavailability of ginsenoside Rg₁, however it does not change the pharmacokinetic behavior of ginsenoside Rb₁ and schisandrin.

[**Key words**] Ginsenoside/pharmacokinetics; Schisandra chinensis/pharmacokinetics; schisandrin; Shengmai powders; Drug synergism; Chromatography, high pressure liquid; Mass spectrometry

[J Zhejiang Univ (Medical Sci), 2012,41 (1) :6-12.]

生脉方源于张元素的《医学启源》，由人参、麦冬、五味子（北）组成，具有益气生津，敛阴止汗之功效，用于心脑血管疾病^[1-2]。生脉方主要含有人参皂苷 Rb₁、Rg₁ 等二醇型、三醇型人参皂苷类及五味子醇甲等木脂素类活性成分^[3-6]。以往文献报道的有关人参皂苷 Rg₁、人参皂苷 Rb₁ 和五味子醇甲的药代动力学研究，主要是围绕三七总皂苷、五味子药材提取物、生脉制剂及其单体化合物开展的^[7-13]，而以生脉方中人参皂苷二醇型、三醇型和木脂素类化合物为研究对象，观测生脉方中不同类型化合物配伍对其药动学行为的影响尚未见报道。中医临床用药的主要形式是方剂，通过配伍组方达到增效、减毒等目的。已有文献大多从方剂药材单煎、合煎提取角度研究中药复方中化学成分迁移、变化来研究方剂配伍的合理性^[14]，有文献报道，生脉方合煎后产生的新物质对复方整体疗效是有利的^[15]。但是，药物是通过吸收入血才能真正发挥作用。为此，本研究以生脉方中不同类型化合物为研究对象，考察伍用前后药动参数的差异，从药代动力学的视角诠释了配伍的科学性。

1 实验材料

1.1 仪器 Agilent 1100 液相色谱-质谱联用仪配四元梯度泵、在线脱气机、自动进样器、柱温箱、电喷雾接口、四极杆质谱，Chemstation 色谱数据工作站（美国 Agilent 公司）；SDP121P 型离心浓缩仪（美国 Thermo 公司）；Mini span 离心机（德国 Eppendorf 公司）；涡旋振荡器（德国 IKA 公司）；分析天平（瑞士 Mettler 公司）。

1.2 药品与试剂 人参皂苷 Rg₁（批号：101206）、人参皂苷 Rb₁（批号：101029）和五味子醇甲（批号：100930）标准品均购于上海融禾医药科技发展有限公司；地高辛标准品购于中国药品生物制品检定所，批号：100015-200308。乙腈、甲醇（色谱纯，德国 Merck 公司），冰乙酸（色谱纯，美国 Tedia 公司），Milli-Q 超纯水，其余试剂均为分析纯。

1.3 动物 SD 大鼠，雄性，体重为 200 ~ 300 g，购于上海斯莱克实验动物有限公司，许可证号：SCXK（沪）2007-2005。

1.4 标准品储备液、含内标萃取液以及灌胃药液的制备

1.4.1 标准品储备液 取人参皂苷 Rg₁、人参皂苷 Rb₁、五味子醇甲标准品适量，精密称定，分别用甲醇溶解配制成质量浓度为 1.28 mg · ml⁻¹、1.07 mg · ml⁻¹ 和 1.02 mg · ml⁻¹ 的标准品储备液，4℃ 保存。

1.4.2 含内标的萃取液 精密称取地高辛标准品适量，用正丁醇溶解配制成质量浓度为 0.444 mg · ml⁻¹ 的储备液。临用前用水饱和和正丁醇稀释成地高辛质量浓度为 35.5 ng · ml⁻¹ 的萃取液。

1.4.3 灌胃药液 精密称取一定量人参皂苷 Rg₁、Rb₁，分别用 0.5% 羧甲基纤维素钠水溶液超声溶解，制成质量浓度为 5 mg · ml⁻¹ 的单体灌胃溶液，另精密称取一定量五味子醇甲，加 0.5% 羧甲基纤维素钠水溶液碾磨，制成质量浓度为 5 mg · ml⁻¹ 的单体灌胃混悬液，同法制成各单体质量浓度均为 5 mg · ml⁻¹ 的配伍灌胃混悬液。

2 方法与结果

2.1 药动学实验方案 健康 SD 雄性大鼠 24 只,给药前禁食 12 h,不禁水,给药 4 h 后自由饮水,12 h 后进食。随机分成 4 个给药组:人参皂苷 Rg_1 单体给药组、人参皂苷 Rb_1 单体给药组、五味子醇甲单体给药组以及三单体配伍给药组。按 $100\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 剂量灌胃给药后,各组分别在 2、5、10、20、40、60 min 及 1.5、2.0、4.0、6.0、8.0、10.0、12.0 h 经大鼠眼球后静脉丛采静脉血约 0.5 ml。人参皂苷 Rb_1 单体给药组和配伍给药组另在 24、48 和 72 h 3 个时间点采集血样。分离血清,于 -80°C 冰箱保存、待测。

2.2 血清样品处理方法 精密量取大鼠血清样品 50 μl ,加入 milli-Q 超纯水 50 μl ,涡旋混合 10 s,精密加入含内标的萃取液 1.5 ml,1 500 $\text{r}\cdot\text{min}^{-1}$ 涡旋震荡萃取 20 min,12 000 $\text{r}\cdot\text{min}^{-1}$ 离心 10 min,精密吸取上清液 1.3 ml 于 2 ml 离心管中, 40°C 离心浓缩干燥 3 h 以上,残留物加 70% 甲醇 50 μl ,超声 5 min 溶解,1 500 $\text{r}\cdot\text{min}^{-1}$ 涡旋 10 min 混匀,12 000 $\text{r}\cdot\text{min}^{-1}$ 离心 10 min,取上清液待测。

2.3 生物样品分析方法

2.3.1 色谱条件 色谱柱为 Agilent ZORBAX SB-C₁₈ 柱(2.1 mm $\times$ 100 mm,3.5 μm)。流动相:0.05% 醋酸水溶液(A 相)-0.05% 醋酸乙腈(B 相),线性洗脱梯度:0 min 20% B,7 min 50% B,15 min 50% B,16 min 80% B,18 min 80% B。流速:0.3 ml $\cdot$ min⁻¹;柱温: 40°C ;进样量:20 μl 。

2.3.2 质谱条件 电喷雾离子源(ESI),选择离子监测(SIM)模式:4~11 min 负离子扫描,人参皂苷 Rg_1 的 m/z 为 859、人参皂苷 Rb_1 的 m/z 为 1107、地高辛的 m/z 为 779,11~15 min 正离子扫描,五味子醇甲的 m/z 为 433;源内裂解电压:人参皂苷 Rg_1 、 Rb_1 、五味子醇甲和地高辛分别为 200、350、60 和 300 V。毛细管电压为 4 500 V,雾化气温度为 350°C ,雾化气流速为 11 L $\cdot$ min⁻¹,雾化压力为 35 psi。

2.4 方法学验证

2.4.1 专属性试验 取大鼠空白血清液、血清标准品液和配伍给药后血清样品液各 50 μl 分

别按 2.2 项下方法处理(空白血清液萃取改用饱和的正丁醇液),按 2.3 项下方法分析,记录选择离子流图(图 1),大鼠血清中内源性物质均不干扰人参皂苷 Rg_1 、人参皂苷 Rb_1 、五味子醇甲和内标物的测定,方法专属性良好。

2.4.2 线性与范围、定量限和检测限 精密量取各标准品储备液适量,加甲醇制成混合标准品储备液,再用甲醇稀释混标储备液制成系列浓度混标溶液,分别精密量取各混标溶液 100 μl ,于 2 ml 离心管中离心、浓缩、干燥,并加入空白大鼠血清 50 μl ,超声 5 min 溶解,按 2.2 项下方法操作,再按 2.3 项下方法分析。以血清中人参皂苷 Rg_1 、 Rb_1 和五味子醇甲的浓度为横坐标,相应标准品峰面积与内标峰面积的比值为纵坐标进行线性回归。人参皂苷 Rg_1 、 Rb_1 和五味子醇甲线性回归方程分别为: $Y=0.3137X+0.0157$, $R^2=0.9984$; $Y=2.0997X+0.0965$, $R^2=0.9929$; $Y=31.82X+0.4648$, $R^2=0.9983$ 。线性范围分别为:0.0100~5.12、0.00502~2.57 和 0.00239~1.22 $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ 。

按信噪比为 10:1 计,血清中人参皂苷 Rg_1 、 Rb_1 和五味子醇甲的定量限为:10.0、5.02、2.39 $\text{ng}\cdot\text{ml}^{-1}$;按信噪比为 3:1 计,血清中人参皂苷 Rg_1 、 Rb_1 和五味子醇甲的检测限为:5.00、2.51、1.20 $\text{ng}\cdot\text{ml}^{-1}$ 。

2.4.3 回收率试验 分别配制 6 份低、中、高 3 种浓度的血清标准品,按 2.2 项下方法操作,再按 2.3 项下方法分析,结果见表 1。

表 1 三种化合物的回收率
Table 1 The results of recovery experiment
($n=6$)

化合物	质量浓度/ ($\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$)	回收率/%
人参皂苷 Rg_1	0.040	96.4 $\pm$ 4.7
	0.320	103.2 $\pm$ 4.3
	2.560	100.1 $\pm$ 2.4
人参皂苷 Rb_1	0.020	96.2 $\pm$ 3.9
	0.161	109.5 $\pm$ 2.5
	1.284	106.9 $\pm$ 4.2
五味子醇甲	0.010	102.5 $\pm$ 1.6
	0.076	108.1 $\pm$ 3.2
	0.612	102.2 $\pm$ 5.1

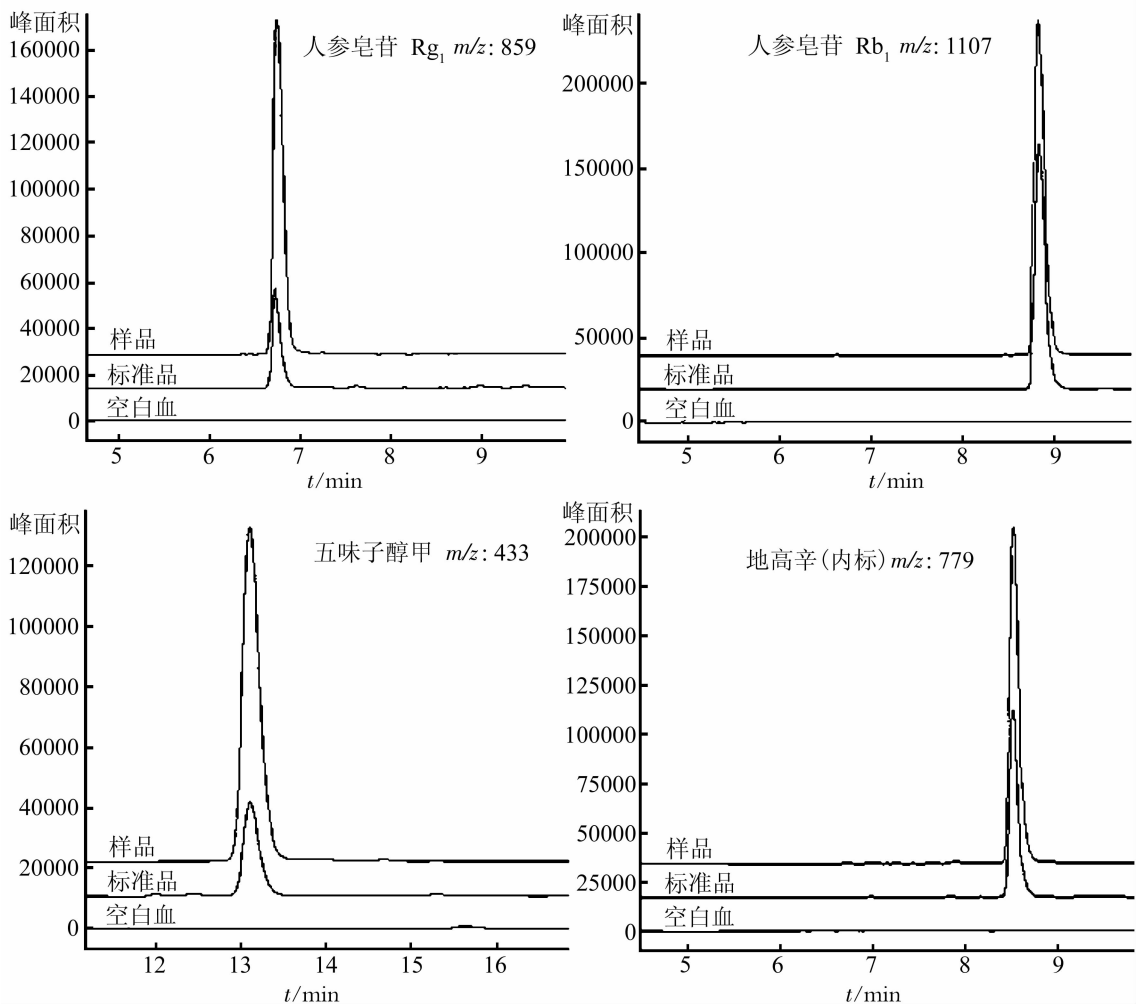


图 1 大鼠血清、血清标准品和血清样品液选择离子色谱图

Fig. 1 LC/MS SIM chromatograms of blank serum sample, serum sample spiked with standard and IS and serum sample

2.4.4 精密度试验 分别配制 6 份低、中、高 3 种质量浓度血清标准品,按 2.2 项下方法操作,再按 2.3 项下方法分析,结果低、中、高质量浓度日内精密度 RSD 分别为:人参皂苷 R_{g1} 4.9%、4.1%、2.4%,人参皂苷 R_{b1} 4.1%、2.3%、3.9%,五味子醇甲 1.5%、2.9%、5.0%,分别在 6 d 中配制 6 份低、中、高 3 种质量浓度的血清标准品按上述方法处理、分析,结果日间精密度 RSD 分别为:人参皂苷 R_{g1} 5.2%、6.3%、4.7%,人参皂苷 R_{b1} 6.8%、5.9%、3.9%,五味子醇甲 13.0%、9.4%、3.6%。

2.4.5 稳定性试验 取中浓度血清标准品,按

2.2 项下方法操作,分别于 0、3、6、12、18、23 h 进样分析,考察室温下生物样品的稳定性,结果人参皂苷 R_{g1} 峰面积 RSD 为 6.2%,人参皂苷 R_{b1} 峰面积 RSD 为 4.4%,五味子醇甲峰面积 RSD 为 9.2%。分别取高、低浓度血清样品 - 80℃ 保存 0、2、3 个月,考察生物样本保存 3 个月内的稳定性,结果人参皂苷 R_{g1} 含量 RSD 为 5.0%、6.7%,人参皂苷 R_{b1} 含量 RSD 为 10.7%、9.6%,五味子醇甲含量 RSD 为 2.8%、30.6%。

2.4.6 基质效应 取大鼠空白血清 50 μl,加入 milli-Q 超纯水 50 μl,涡旋混合 10 s,精密加入水饱和的正丁醇萃取液 1.5 ml,1 500 r ·

min^{-1} 涡旋震荡萃取 20 min, $12\,000\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ 离心 10 min, 精密吸取上清液 1.3 ml 于 2 ml 离心管中, 40°C 离心浓缩干燥 3 h 以上, 残留物分别加 70% 甲醇为溶剂的低、中、高 3 种浓度混标溶液 $50\text{ }\mu\text{l}$ 超声溶解, 每种浓度平行做 6 份, 按 2.3 项下方法分析, 与对应浓度的混标溶液比较, 计算 3 种化合物在血清中的基质效应分别为: 人参皂苷 Rg_1 80.1% ~ 83.0%、人参皂苷 Rb_1 82.9% ~ 88.8%、五味子醇甲 61.2% ~ 78.9%。

2.5 数据处理与结果 人参皂苷 Rg_1 、 Rb_1 和

五味子醇甲平均血药浓度-时间曲线见图 2。单体给药组和配伍给药组血药浓度进行重复测量的方差分析, 发现人参皂苷 Rg_1 配伍前后差异有显著性 ($P=0.035$), 人参皂苷 Rb_1 和五味子醇甲配伍前后差异无显著性 ($P=0.875$ 和 0.820)。血药浓度-时间数据采用 WinNonLin6.0 药动学软件处理, 以非房室模型计算, 所得药动学参数见表 2 ~ 4。单体给药和配伍给药的药动学参数采用 t 检验分析。本实验设 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

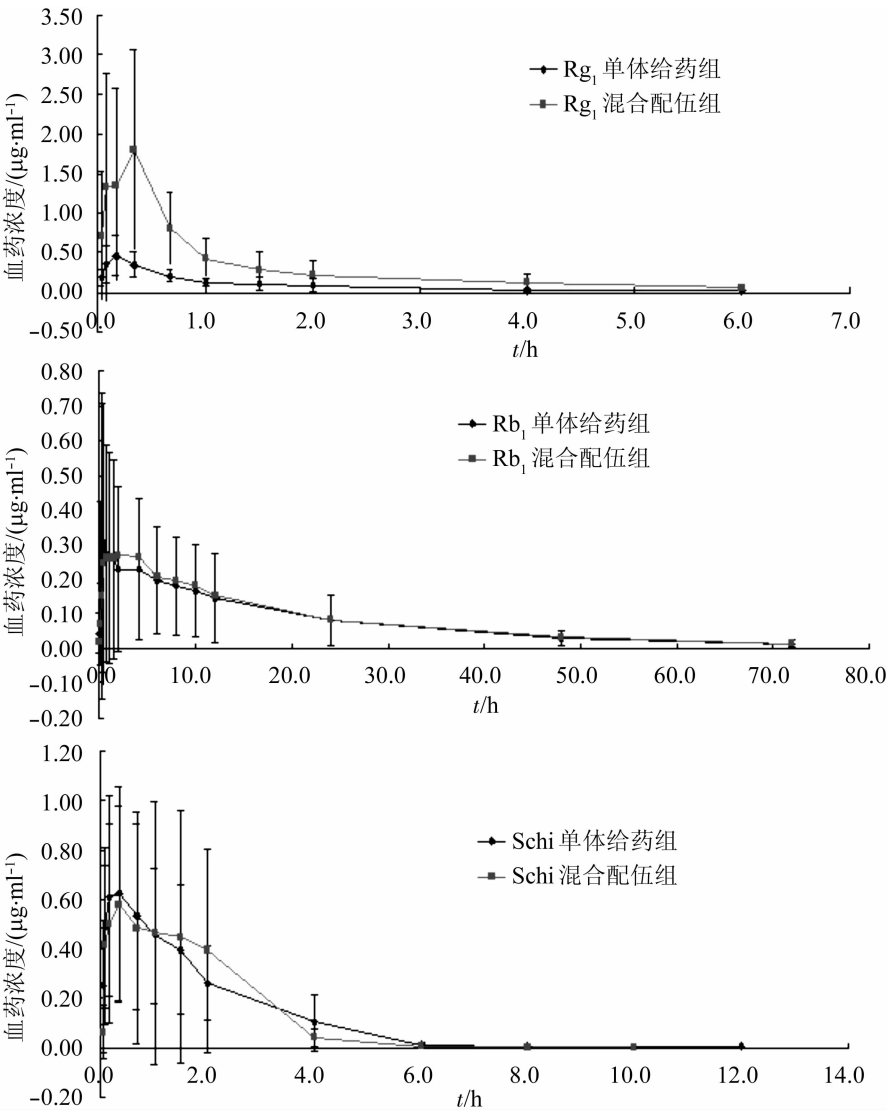


图 2 人参皂苷 Rg_1 、 Rb_1 和五味子醇甲血药浓度-时间曲线图

Fig. 2 The blood concentration-time profiles of ginsenosides Rg_1 , Rb_1 and schisandrin

表2 人参皂苷 R_{g₁} 药动参数

Table 2 Pharmacokinetic parameters of ginsenoside R_{g₁} (n = 6)

药动参数	单体给药组	配伍给药组
C _{max} / (μg · ml ⁻¹)	0.476 ± 0.238 *	1.946 ± 1.432
T _{max} /h	0.139 ± 0.043	0.222 ± 0.125
t _{1/2} /h	1.064 ± 0.417	1.199 ± 0.419
AUC ₀₋₁ / (μg · h · ml ⁻¹)	0.483 ± 0.232 *	1.813 ± 1.265
AUC _{0-∞} / (μg · h · ml ⁻¹)	0.523 ± 0.238 *	1.908 ± 1.319
MRT/h	1.014 ± 0.438	1.153 ± 0.423
CL/ (ml · h ⁻¹ · kg ⁻¹)	226311 ± 96819 *	90650 ± 73684
Vd/ (ml · kg ⁻¹)	317110 ± 154009 *	130967 ± 78306

与配伍给药组比, * P < 0.05.

表3 人参皂苷 R_{b₁} 药动参数

Table 3 Pharmacokinetic parameters of ginsenoside R_{b₁} (n = 6)

药动参数	单体给药组	配伍给药组
C _{max} / (μg · ml ⁻¹)	0.349 ± 0.416	0.310 ± 0.173
T _{max} /h	1.889 ± 2.498	2.083 ± 1.598
t _{1/2} /h	19.139 ± 3.343	19.033 ± 4.381
AUC ₀₋₁ / (μg · h · ml ⁻¹)	5.744 ± 4.914	6.014 ± 3.067
AUC _{0-∞} / (μg · h · ml ⁻¹)	6.133 ± 5.190	6.408 ± 3.187
MRT/h	19.622 ± 1.501	18.763 ± 0.761
CL/ (ml · h ⁻¹ · kg ⁻¹)	25458 ± 16968	18809 ± 8607
Vd/ (ml · kg ⁻¹)	763380 ± 658979	512205 ± 224322

表4 五味子醇甲药动参数

Table 4 Pharmacokinetic parameters of schisandrin (n = 6)

药动参数	单体给药组	配伍给药组
C _{max} / (μg · ml ⁻¹)	0.746 ± 0.444	0.724 ± 0.432
T _{max} /h	0.320 ± 0.343	0.625 ± 0.752
t _{1/2} /h	1.113 ± 0.405	0.933 ± 0.579
AUC ₀₋₁ / (μg · h · ml ⁻¹)	1.406 ± 0.850	1.391 ± 1.270
AUC _{0-∞} / (μg · h · ml ⁻¹)	1.423 ± 0.842	1.404 ± 1.264
MRT/h	1.681 ± 0.370	1.417 ± 0.443
CL/ (ml · h ⁻¹ · kg ⁻¹)	103440 ± 71710	156784 ± 133858
Vd/ (ml · kg ⁻¹)	186477 ± 159502	246156 ± 264410

3 讨 论

大鼠单体给药和配伍给药后获取的药动学参数表明:配伍给药后人参皂苷 R_{g₁} 的达峰浓度由(0.476 ± 0.238) μg · ml⁻¹ 上升为(1.95 ± 1.43) μg · ml⁻¹, AUC_{0-∞} 由(0.523 ± 0.238) μg · h · ml⁻¹ 上升为(1.91 ± 1.32) μg · h · ml⁻¹, 清除率由(226311 ± 96819) ml · h⁻¹ · kg⁻¹ 下降为(90650 ± 73684) ml · h⁻¹ · kg⁻¹, 表观分布容积由(317110 ± 154009) ml · kg⁻¹ 下降

为(130967 ± 78306) ml · kg⁻¹, 差异均有统计学意义(P < 0.05); 而人参皂苷 R_{b₁}、五味子醇甲的药动参数伍用前后无明显差异。配伍给药后人参皂苷 R_{g₁} 的生物利用度较单体给药组有显著提高, 表明人参皂苷 R_{b₁} 和五味子醇甲的存在促进了人参皂苷 R_{g₁} 的吸收并降低了其消除。有文献报道人参总皂苷给药后人参皂苷 R_{g₁} 在十二指肠和回肠中的吸收明显好于单体给药^[16], 结合本研究结果, 验证了人参皂苷 R_{b₁} 是促进人参皂苷 R_{g₁} 吸收的重要成分之一。

其改善吸收的机制有待进一步深入研究。人参皂苷 Rg_1 、 Rb_1 分属三醇型和二醇型人参皂苷类,其药动特性有很大差异,前者在体内快速吸收和消除,而后者吸收和消除均较慢,其绝对生物利用度均较低。由于同类型皂苷的药动特性相似,提示该类成分的合理伍用,有可能提高三醇型人参皂苷类的生物利用度,从而提高药效。从药代动力学的视角诠释了配伍的科学性,也为有效组分配伍进行新药研发提供科学依据。

References:

- [1] ZHANG Sheng, TAN Sheng-yan, LI Sheng-mao, et al(张胜,谭圣琰,李生茂,等). To trace shengmaisan to its source [J]. **Liaoning Journal of Traditional Chinese Medicine** (辽宁中医药杂志), 2010, 37(10): 1918-1919. (in Chinese)
- [2] TIAN Geng-chun, WANG Ai-xiang(田更存,王爱香). Preparation, pharmacology and clinical application in Shengmai Powders [J]. **Chinese Traditional Patent Medicine** (中成药), 2000, 22(2): 162-165. (in Chinese)
- [3] FENG Xue-song, WANG Da-cheng, LU Ya-ru(冯雪松,王大成,刘雅茹). Determination of contents of six active constituents in Shengmai Yin by HPLC [J]. **Chemistry and Bioengineering** (化学与生物工程), 2008, 25(2): 76-78. (in Chinese)
- [4] ZHANG Jing-wei, WANG Guang-ji, SUN Jian-guo(张经纬,王广基,孙建国). Progress in pharmacodynamics and pharmacokinetics of ginsenoside Rg_1 [J]. **Journal of China Pharmaceutical University** (中国药科大学学报), 2007, 38(3): 283-288. (in Chinese)
- [5] XU Hao, GE Ya-ku, DENG Tong-le, et al(许浩,葛亚坤,邓同乐,等). Protective effect of ginsenoside Rb_1 against H_2O_2 -induced apoptosis in neonatal rat cardiomyocytes [J]. **Chinese Pharmacological Bulletin** (中国药理学通报), 2005, 21(7): 803-806. (in Chinese)
- [6] HUANG Xiao-dong, REN Kuang(黄晓东,任旷). Determination of contents of six active constituents in Shengmai Yin by HPLC [J]. **Journal of Jilin Medical College** (吉林医药学院学报), 2010, 31(1): 46-49. (in Chinese)
- [7] XU Qing-fang, FANG Xiao-ling, CHEN Dao-feng. Pharmacokinetics and bioavailability of ginsenoside Rb_1 and Rg_1 from *Panax notoginseng* in rats [J]. **Journal of Ethnopharmacology**, 2003, 84: 187-192.
- [8] HAN Min, FU Shao, FANG Xiao-ling(韩旻,傅韶,方晓玲). Comparison between the characteristics of absorption and pharmacokinetic behavior of ginsenoside Rg_1 and ginsenoside Rb_1 of *Panax notoginseng* saponins [J]. **Acta Pharmaceutica Sinica** (药学报), 2007, 42(8): 849-853. (in Chinese)
- [10] LIU Hou-fu, YANG Jun-ling, DU Feifei, et al. Absorption and disposition of ginsenosides after oral administration of *Panax notoginseng* extract to rats [J]. **Drug Metabolism and Disposition**, 2009, 37: 2290-2298.
- [11] FENG Liang, WANG Ling, HU Chang-jiang, et al. Pharmacokinetics, tissue distribution, metabolism, and excretion of ginsenoside Rg_1 in rats [J]. **Archives of Pharmacol Research**, 2010, 33(12): 1975-1984.
- [12] WANG Sheng-chun, ZHAO Hui-ping, HUANG PU Meng-jun, et al(王胜春,赵惠萍,皇甫孟军,等). Pharmacokinetic effect of the combination of *Fructus Schisandrae* and *Radix Salvia miltiorrhizae* on schizandrol A and schizandrin B [J]. **Chinese Traditional Patent Medicine** (中成药), 2004, 26(12): 987-991. (in Chinese)
- [13] ZHAO Huai-qing, ZHAO Rong-shu, ZHANG Chao, et al(赵怀清,赵荣淑,张超,等). Pharmacokinetic studies of schizandrin in rat plasma [J]. **Chinese Journal of Pharmaceutical Analysis** (药物分析杂志), 2006, 26(5): 605-608. (in Chinese)
- [14] YAN Yong-qing(严永清). Synergism factors of material base in compound prescription of Traditional Chinese medicine [J]. **World Science and Technology** (世界科学技术), 2001, 3(2): 17-20. (in Chinese).
- [15] XIA Yun, LI Zhi-ming, ZHU Dan-ni, et al(夏云,李志明,朱丹妮,等). A research on chemical dynamic changes and drug efficacy of SMS compound prescription chemical researches on SMS prescription [J]. **China Journal of Chinese Materia Medica** (中国中药杂志), 1998, 23(4): 230-231. (in Chinese).
- [16] LV Tian, SUN Jian-guo, LV Hua, et al(吕天,孙建国,吕华,等). Study on absorption of ginsenoside Rg_1 using rat *ansa* intestinal model [J]. **Chinese Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics** (中国临床药理学与治疗学), 2006, 11(7): 780-783. (in Chinese)

[责任编辑 黄晓花]