

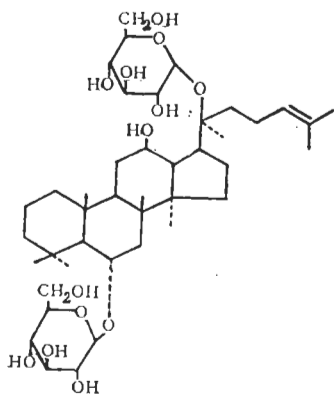
# [<sup>3</sup>H]人参皂甙单体 R<sub>g<sub>1</sub></sub> 药物动力学及体内分布

霍玉书、张树臣、周 丹、姚大林、尤耕野、张泓菟 (吉林省中医中药研究院, 长春 130021)  
 马守武 (北京医科大学, 北京 100083) 莫启忠、宫 斌 (上海中医学院, 上海 200032)  
 仪明光 (中国科学院原子能研究所, 北京 102431)

**提要** 以 [<sup>3</sup>H]人参皂甙单体 R<sub>g<sub>1</sub></sub> 14.8 MBq/kg 给小鼠一次 iv 及 ig, 算得药物动力学参数为: K<sub>12</sub> = 5.2/h, K<sub>21</sub> = 4.0/h, K<sub>13</sub> = 1.2/h, K<sub>31</sub> = 0.31/h, K<sub>10</sub> = 0.18/h, T<sub>1/2α</sub> = 0.07 h, T<sub>1/2β</sub> = 0.87 h, T<sub>1/2γ</sub> = 25 h, V<sub>d</sub> = 44 L/kg, AUC<sub>ig</sub> = 151, AUC<sub>iv</sub> = 311, V<sub>c</sub> = 6.7 L/kg, T<sub>maxig</sub> = 2.1 h, C<sub>maxig</sub> = 489057 dpm, CL = 1.2 L/h·kg. 脏器内药量分布高低依次为肝、肾、肾上腺、肺、心、脾、睾丸和脑. 以 AUC 法测得吸收率为 49%.

**关键词** 药物动力学; 人参; 皂甙类; 人参皂; 组织分布; 三室开放模型

人参皂甙是人参中主要活性成份之一, R<sub>g<sub>1</sub></sub> 是三醇型皂甙单体的主要代表, 本文以 [<sup>3</sup>H]R<sub>g<sub>1</sub></sub> 进行药物动力学及体内分布研究.



Ginsenoside R<sub>g<sub>1</sub></sub>

## 材料与 方法

[<sup>3</sup>H]R<sub>g<sub>1</sub></sub> 经 IR, H-NMR, MS 鉴定, 并与柴田承二之标准品混熔后经 TLC, IR 直接

比较无误, 再行氚气曝射法半定位标记. 放射强度为 162.8 GBq, 放化纯度 > 96%.

**血药时曲线及药代动力学参数** 昆明种小鼠 12 只, 体重 32 ± SD 2 g, ♀♂ 各半分 2 组, 置代谢笼内. 一组由尾一次 iv, 一组 ig 一次. 剂量均为 14.8 MBq/kg, 给药容量为 0.1 ml, 药后 1, 5, 15, 30 min, 1, 2, 4, 8, 12, 24 及 48 h 由尾静脉采血 10 μl, 加高氯酸 0.1 ml, 双氧水 0.2 ml, 90℃ 消化 1 h, 加无水乙醇 4 ml, 二甲苯标准闪烁液 6 ml, 以国产 FJ-2100 型自动液体闪烁仪测定, 效率 50%, 以正十六烷做淬灭校正, 所得数据经 BCM-2 型电子计算机, 用残数法及单纯形加速法进行曲线拟合, 并经最小 AIC 估计 (minimal AIC estimation) 准则测定.

**脏器分布** 昆明种 ♂ 小鼠 24 只, 体重 24 ± 2 g, 每组 3 只共 8 组, 以 [<sup>3</sup>H]R<sub>g<sub>1</sub></sub> 14.8 MBq/kg ig, 按时序 (15, 30 min, 1, 2, 4, 8, 12, 24 h) 分批处死小鼠, 用生理盐水冲去血液, 滤纸吸干后称取各脏器 (肝, 肾, 肾上腺, 脾, 肺, 胰, 睾丸, 心及脑) 加无水乙醇 2 ml 制匀浆, 取 1 ml 测定, 并进行常规校正.

**蛋白结合率** 胞浆蛋白结合率测定, 小鼠活体主动脉插管, 用 0.15 mol/L, pH 7.2 PBS 灌注除血, 取肝、脑及睾丸各 100 mg 加 2 ml PBS 于 4℃ 制匀浆, 经 10 000 × g 离心 1 h, 取上清液 1 ml, 加 [<sup>3</sup>H]R<sub>g<sub>1</sub></sub> 37 kBq, 37℃ 温育, 用微孔滤膜 (φ = 0.3 μm) 抽滤, 并以冷 PBS 5 ml 抽洗 3 次, 90℃ 干燥 30 min 后将膜片置二甲苯闪烁液内测定, 按下述公式计算脏器匀浆蛋白结合率:

$$\text{蛋白结合率} = \frac{\text{实测 cpm} - \text{本底}}{\text{总 cpm} - \text{本底}} \times 100\%$$

所得值为 100 mg 脏器 (37 kBq [ $^3\text{H}$ ]R<sub>g1</sub>) 给予量。

## 结 果

**血药时曲线及药物动力学参数** 药时曲线如图 1, 实验值与计算值相近, 分别以二室及三室模型计算各药物动力学参数, 结果为三室

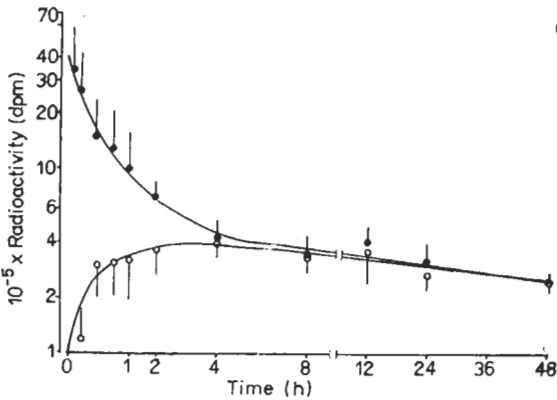


Fig 1. Plasma levels of [ $^3\text{H}$ ]R<sub>g1</sub> after 14.8 MBq/kg iv (●) or ig (○) in mice. n=6

模型 AIC = 35.64 小于二室模型 AIC = 48.97, 给药后各参数如下:

ig

$$C = 5.14986 \exp(-0.0218318 t) - \exp(-0.7951 t)$$

$$T_{\max} = 2.1 \text{ h}, \quad C_{\max} = 489057 \text{ dpm},$$

$$\text{AUC} = 151 \text{ (after 48 h)}$$

iv

$$C = 27.3023 \exp(-9.9860 t) + 9.3115 \times \exp(-0.7951 t) + 6.208 \exp(-0.2827 t),$$

$$\text{AUC} = 311 \text{ (after 48 h)}$$

$$K_{12} = 5.2/\text{h}, \quad K_{13} = 1.2/\text{h}, \quad K_{10} = 0.18/\text{h},$$

$$K_{21} = 4.0/\text{h}, \quad K_{31} = 0.31/\text{h},$$

$$T_{1\alpha} = 0.07 \text{ h}, \quad T_{2\alpha} = 0.87 \text{ h},$$

$$T_{\beta} = 25 \text{ h}, \quad \text{CL} = 1.2 \text{ L/h}\cdot\text{kg},$$

$$V_d = 44 \text{ L/kg}, \quad V_c = 6.7 \text{ L/kg}.$$

**脏器分布及时序变化** ig 后 15 min 即发现各脏器有放射性, 除肾上腺外, 各脏器放射性高峰在 2 h 左右, 较血药浓度吸收高峰稍前 (图 2)。

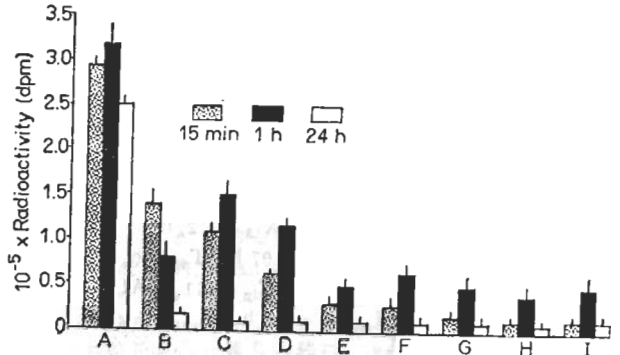


Fig 2. Tissue distribution of [ $^3\text{H}$ ]R<sub>g1</sub> after ig 14.8 MBq/kg in 6 mice.

A = plasma, B = adrenals, C = liver, D = kidney, E = spleen, F = lung, G = heart, H = brain, I = testis

**生物利用度** 以曲线下面积算得:

$$F = (\text{AUC})_{\text{ig}} / (\text{AUC})_{\text{iv}} = 49\%$$

**蛋白结合率** 血浆蛋白为  $24 \pm 4\%$ , 肝为  $48 \pm 5\%$ , 睾丸为  $22 \pm 4\%$  及脑为  $8.0 \pm 0.6\%$ 。

## 讨 论

一次 iv [ $^3\text{H}$ ]R<sub>g1</sub> 14.8 MBq/kg 后血药时曲线呈三室开放模型,  $V_d$  为 43.62 L/kg, 表明其体内分布较广, 在深室外有较持久的贮留。为人参皂甙的长效药理作用提供依据。

[ $^3\text{H}$ ]R<sub>g1</sub> 水溶液 ig 后 2 h 左右即达吸收高峰, 具有较高的吸收率, 从而表明人参的传统水煎口服后其中人参皂甙成份可以迅速吸收。

Odani<sup>(2)</sup>等应用 TLC 法测得 R<sub>g1</sub>, 自消化道的吸收率仅为 1.9-20.0%, 较本文结果为低, 但他们所测的结果为原型吸收量, 特异性较强, 不包括 R<sub>g1</sub> 在肠道内经菌群酵解, 消化酶的作用而变构后吸收的成份。本法用同位素示踪可能包括了一部份变构后的成份, 虽然测得吸收率较高, 但特异性较差, 是本法的缺点。至于变构后的药物经 Odani 等证明 R<sub>g1</sub> 的基本

侧链不变, 主要为羟基上糖基的变化, 变构后的吸收物其药理作用与  $R_{g_1}$  的关系尚需进一步研究。

本法测出脑内有一定放射强度, 而 TLC 法未能测出。从药理学角度看, 人参皂甙对中枢神经系统是有直接作用的, 这一作用是  $R_{g_1}$  的直接作用还是其变构后的吸收物作用, 尚待探讨。

在体外与血浆蛋白, 肝、睾丸及脑均有一定结合, 这不但是一种运载及贮存形式, 而且其中可能存在特异性受体, 作为人参药理作用信息的表达。

### 参 考 文 献

1 杨友春、陈刚、袁力。计算药代动力学参数

的一种非线性算法和程序。中国药理学报 1983; 4: 217

2 Odani T, Tanizawa H, Takino Y. Studies on the absorption, distribution, excretion and metabolism of ginseng saponins. II. The absorption, distribution and excretion of ginsenoside  $R_{g_1}$  in the rats. *Chem Pharm Bull* 1983; 31: 292

3 Odani T, Tanizawa H, Takino Y. Studies on the absorption, distribution, excretion and metabolism of ginseng saponins. IV. Decomposition of ginsenoside  $R_{b_1}$  and  $R_{g_1}$  in the digestive tract of rats. *Ibid* 1983; 31: 3691

4 Yamamoto M, Takeuchi N, Kumagai A, Yamamura Y. Stimulatory effect of *Panax ginseng* principles on DNA, RNA protein and lipid synthesis in rat bone marrow. *Arzneimittelforsch* 1977; 21: 1169

*Acta Pharmacologica Sinica* 1986 Nov; 7 (6): 519-521

## Pharmacokinetics and tissue distribution of [ $^3\text{H}$ ]ginsenoside $R_{g_1}$

HUO Yu-shu, ZHANG Shu-chen, ZHOU Dan, YAO Da-lin, YOU Geng-ye, ZHANG Hong-wei (Institute of Geriatrics, Academy of Traditional Chinese Medicine and Materia Medica of Jilin Province, Changchun 130021)

MA Shou-wu (Beijing Medical University, Beijing 100083)

MO Qi-zhong, GONG Bin (Shanghai College of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032)

YI Ming-guang (Institute of Atomic Energy, Chinese Academy of Sciences, Beijing 102431)

**ABSTRACT** The pharmacokinetic of [ $^3\text{H}$ ]- $R_{g_1}$ , one of the main saponins of ginseng (*Panax ginseng* C A Meyer), was investigated in mice. The pattern of decline of the plasma level of [ $^3\text{H}$ ] $R_{g_1}$  exhibited a three-compartment open model.

The pharmacokinetic parameters after ig:  $C = 5.14986 \exp(-0.0218318 t) - \exp(-2.22136 t)$ ,  $T_{max} = 2.1 \text{ h}$ ,  $C_{max} = 489057 \text{ dpm}$ ,  $AUC = 151$  (after 48 h).

The pharmacokinetic parameters after iv:  $C = 27.3023 \exp(-9.98604 t) + 9.3115 \exp(-0.79510 t) + 6.2085 \exp(-0.02827 t)$ ,  $K_{12} = 5.2/\text{h}$ ,  $K_{13} = 1.2/\text{h}$ ,  $K_{10} = 0.18/\text{h}$ ,

$K_{21} = 4.0/\text{h}$ ,  $K_{31} = 0.31/\text{h}$ ,  $T_{4\pi} = 0.069/\text{h}$ ,  $T_{\frac{1}{2}\alpha} = 0.87 \text{ h}$ ,  $T_{\frac{1}{2}\beta} = 25 \text{ h}$ ,  $CL = 1.2 \text{ L/h}\cdot\text{kg}$ ,  $V_d = 44 \text{ L/kg}$ ,  $AUC = 311$  (after 48 h),  $V_c = 6.7 \text{ L/kg}$ .

Tissue distribution of the drug: kidney > adrenal gland > liver > lung > spleen > pancreas > heart > testes > brain. The drug protein binding rates were  $24 \pm 4\%$  (plasma),  $48 \pm 5\%$  (liver),  $22 \pm 4\%$  (testes) and  $8.0 \pm 0.6\%$  (brain)

**KEY WORDS** pharmacokinetics; ginseng; saponins; [ $^3\text{H}$ ]ginsenoside  $R_{g_1}$ ; tissue distribution; three-compartment open model