·实验研究·

# 散结镇痛胶囊中10种主要成分在大鼠体内的药动学研究

尹铭钶[1],何宇琴[1,2],冯　健[1],谭玉蓉[1,3],王佳佳[1],钱梦雨[1],陈夏霖[1,3],曹　亮[1,2],高　霞[1,3*],王振中[1,2*]
(1 中药制药过程控制与智能制造技术全国重点实验室,江苏康缘药业股份有限公司,南京 211112;
2 中国药科大学,南京 211198; 3 南京中医药大学,南京 210023)

[摘要] **目的:**采用超高效液相色谱-三重四极杆质谱联用(UPLC-TQ-MS/MS)技术,建立大鼠血浆样品中10个成分同时定量的分析方法,评估服用散结镇痛胶囊后主要成分的药动学特征。**方法:**大鼠分别灌胃给予1.73、2.59、3.89 g·kg$^{-1}$散结镇痛胶囊内容物,检测不同给药时间点大鼠血浆中10个成分的含量,运用非房室模型分析药动学参数。**结果:**经系统的方法学验证,10个成分的线性关系良好($r>0.99$),批内、批间的准确度分别为85.3%~113.8%和91.6%~109.9%,提取回收率和基质效应的RSD均<15%,均符合生物样品的测定要求,表明该方法专属性强、灵敏度高、准确性和稳定性好。药动学结果表明,10个成分中龙血素D和紫檀芪的血浆暴露量较高,龙血素C、龙血素D、7,4′-二羟基黄酮、白藜芦醇和紫檀芪的血浆暴露量和达峰浓度$C_{max}$均与剂量呈良好的正相关性($R^2>0.91$)。除人参皂苷Rd在体内停留时间较长外,其他9个成分在体内吸收迅速且消除较快。**结论:**本研究建立大鼠血浆中10个成分的定量分析方法,发现在1.73~3.89 g·kg$^{-1}$剂量范围内散结镇痛胶囊中5个成分在大鼠体内呈线性动力学特征,进一步阐明该制剂的药效物质基础和临床用药的合理性,为其临床应用和质量标准提升提供数据支撑。

[关键词] 散结镇痛胶囊;UPLC-TQ-MS/MS;药动学
[中图分类号] R945　　[文献标志码] A　　[文章编号] 1003-3734(2026)19-2096-12

# Pharmacokinetics of the main components of Sanjie Zhentong Capsules in rats

YIN Ming-ke[1], HE Yu-qin[1,2], FENG Jian[1], TAN Yu-rong[1,3], WANG Jia-jia[1], QIAN Meng-yu[1], CHEN Xia-lin[1,3], CAO Liang[1,2], GAO Xia[1,3*], WANG Zhen-zhong[1,2*]
(1 *State Key Laboratory of Technologies for Chinese Medicine Pharmaceutical Process Control and Intelligent Manufacture, Jiangsu Kanion Pharmaceutical Co., Ltd., Nanjing* 211112, *China*; 2 *China Pharmaceutical University, Nanjing* 211198, *China*; 3 *Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing* 210023, *China*)

[**Abstract**] **Objective**: To establish an ultra-performance liquid chromatography-tandem triple quadrupole mass spectrometry (UPLC-TQ-MS/MS) method for simultaneous quantification of 10 components in rat plasma samples and investigate the pharmacokinetic characteristics of the main components after oral administration of Sanjie Zhentong Capsules (SZC). **Methods**: Healthy SD rats were administered the contents of SZC at single doses of 1.73, 2.59, and 3.89 g·kg$^{-1}$ by oral gavage. Plasma concentrations of 10 components were measured at different time points and pharmacokinetic parameters were analyzed by using non-compartmental model. **Results**: After systematic method validation, the 10 components exhibited good linearity ($r>0.99$). The intra-batch and inter-batch accuracy ranged from 85.3% to 113.8% and 91.6% to 109.9%, respectively. The relative standard deviations (RSDs) of extraction recovery and matrix effects were both below 15%. These results met the requirements of

[基金项目] 江苏省基础研究计划自然科学基金资助项目:前沿引领技术基础研究专项(BK20232014);中药制药过程控制与智能制造技术全国重点实验室定向课题资助项目(SKL2023D01002)

[作者简介] 尹铭钶,女,硕士,主要从事中药化学成分和药动学研究。E-mail:ywintertree@163.com。
[通讯作者] *高霞,女,硕士,副主任药师,主要从事中药化学成分和药动学研究。E-mail:gaoxia0218@163.com。*王振中,男,研究员,博士生导师,主要从事中药新药创制与过程控制研究。联系电话:(0518)81152372,E-mail:kyyywzz@163.com。

[DOI]10.20251/j.cnki.1003-3734.2026.19.011

biological sample analysis, demonstrating that the method is specific, sensitive, accurate, and stable, thus suitable for quantifying the target components in plasma. Pharmacokinetic analysis revealed that the plasma exposure of loureirin D and pterostilbene was higher than that of other components, and five components (loureirin C, loureirin D, 7,4′-dihydroxyflavone, resveratrol, and pterostilbene) exhibited strong positive correlations ($R^2 > 0.91$) between dosage and both $AUC_{(0-t)}$ and $C_{max}$. Except for ginsenoside Rd, which exhibited prolonged retention *in vivo*, the other nine components demonstrated rapid absorption and fast elimination. **Conclusion**: This study established a quantitative analysis method for 10 components of SZC in rat plasma. Within the dose range of 1.73 ~ 3.89 g·kg$^{-1}$, five components of SZC exhibited linear pharmacokinetic characteristics in rats. These findings further clarify the pharmacodynamic material basis of this preparation and support its clinical use, providing data to improve the quality standards.

[**Key words**] Sanjie Zhentong Capsule; UPLC-TQ-MS/MS; pharmacokinetics

散结镇痛胶囊处方来自《增效产乳备要》古方血竭散和《医学心悟》消瘰丸[1],由龙血竭、三七、浙贝母和薏苡仁4味中药组成[2]。龙血竭和三七、君臣相伍,专入血分以攻其瘀,使瘀去则新生,增强散瘀止血、消肿定痛的功效;浙贝母和薏苡仁共为佐药,有利水渗湿、清热止咳和解毒散结的功效,湿去热除,以利气血畅行[3-4]。诸药合用,共奏软坚散结、化瘀定痛之功。临床上应用散结镇痛胶囊或联合手术和药物治疗痛经[5]、子宫内膜异位症[6]及子宫腺肌病[7]等疾病,可有效缓解患者疼痛及相关伴随症状,提高疾病总有效率和部分患者的妊娠率,降低疾病复发率,不良反应发生率低[8]。

散结镇痛胶囊的前期研究主要集中于生产质量控制、作用机制、化学成分以及临床应用[9]等方面。指标性成分多为龙血竭和三七中含量较高的成分,来源于龙血竭的酚酸类成分包括白藜芦醇、7,4′-二羟基黄酮、龙血素A、龙血素B和紫檀芪[10],来源于三七的皂苷类成分包括三七皂苷R1和人参皂苷Rg1、Re、Rb1、Rd[11],其药效物质基础和作用机制研究较为缺乏。与化学药不同,中药具有化学组成复杂和多成分共同协作的特点,大部分中药的药效和毒性作用物质的归属并不明确。药动学研究能阐明中药效应物质的归属及影响效应的中药成分的体内过程,是揭示中药成分与效应关系的关键环节,对于实现临床精准用药、提高中药有效性和安全性有重要意义。基于此,本研究通过预实验筛选出10个暴露量相对较高的成分,包括5个黄酮类(龙血素A、龙血素B、龙血素C、龙血素D和7,4′-二羟基黄酮)、2个多酚类(白藜芦醇、紫檀芪)、3个皂苷类(人参皂苷Rg1、人参皂苷Rd和三七皂苷R1),建立大鼠血浆中10个成分同时定量分析的方法,探讨散结镇痛胶囊在大鼠血浆中药动学特征及剂量依赖性,进一步阐明散结镇痛胶囊发挥疗效的物质基础,为临床用药的安全性和有效性提供数据支撑。

## 材料与方法

### 1 仪器

API 6500 plus型质谱仪(美国SCIEX公司);LC-40D X3型高效液相色谱仪(日本岛津公司);Auto EVA Mini型全自动平行浓缩仪(睿科集团有限公司);ME303E型电子天平(梅特勒-托利多仪器有限公司);XS205DU型微量分析天平(梅特勒-托利多仪器有限公司);BY-R20型医用离心机(北京白洋医疗器械有限公司);VORTEX-5型旋涡混合器(海门市其林贝尔仪器制造有限公司);KH5200型超声波清洗器(昆山禾创超声仪器有限公司);Milli-Q Reference型纯水仪(默克公司);Orbitrap Exploris 120型高效液相色谱质谱联用仪(美国赛默飞世尔科技公司)。

### 2 试剂

散结镇痛胶囊(江苏康缘药业股份有限公司,批号:230703,规格:24粒·瓶$^{-1}$,含5.32 mg·g$^{-1}$人参皂苷Rg1、1.23 mg·g$^{-1}$三七皂苷R1、1.56 mg·g$^{-1}$白藜芦醇、0.26 mg·g$^{-1}$ 7,4′-二羟基黄酮、1.01 mg·g$^{-1}$紫檀芪、0.16 mg·g$^{-1}$龙血素A、1.71 mg·g$^{-1}$龙血素B、0.14 mg·g$^{-1}$龙血素C、2.84 mg·g$^{-1}$龙血素D和0.78 mg·g$^{-1}$人参皂苷Rd);人参皂苷Rg1(中国食品药品检定研究院,批号:110703-202235,规格:20 mg·支$^{-1}$,纯度:98.50%);白藜芦醇(中国食品药品检定研究院,批号:111535-201703,规格:20 m·支$^{-1}$,纯度:99.40%);三七皂苷R1(中国食品药品检定研究院,批号:110745-202322,规格:20 mg·支$^{-1}$,纯度:97.80%);龙血素B(中国食品药品检定研究院,批号:111558-202108,规格:20 mg·支$^{-1}$,纯度:99.70%);

7,4′-二羟基黄酮(中国食品药品检定研究院,批号:111787-201002,规格:20 mg·支$^{-1}$,纯度:98.60%);人参皂苷 Rd(中国食品药品检定研究院,批号:111818-202305,规格:20 mg·支$^{-1}$,纯度:96.9%);氢化可的松(中国食品药品检定研究院,批号:100152-202008,规格:20 mg·支$^{-1}$,纯度:99.90%);龙血素 A(中国食品药品检定研究院,批号:111660-200402,规格:20 mg·支$^{-1}$,纯度:99.8%);紫檀芪(上海源叶生物科技有限公司,批号:R18A11S111592,规格:20 mg·支$^{-1}$,纯度:98%);龙血素 C(上海诗丹德标准技术服务有限公司,批号:18159,规格:20 mg·支$^{-1}$,纯度:98.0%);龙血素 D(上海诗丹德标准技术服务有限公司,批号:13960,规格:20 mg·支$^{-1}$,纯度:98.0%);LC-MS 级甲醇(默克公司,批号:I1255235249,规格:2.5 L·瓶$^{-1}$,纯度:99.9%);LC-MS 级乙腈(默克公司,批号:I1240829242,规格:2.5 L·瓶$^{-1}$,纯度:99.9%);LC-MS 级甲酸[赛默飞世尔科技(中国)有限公司,批号:225583,规格:50 mL·瓶$^{-1}$,纯度:99.9%];0.9% 氯化钠注射液(安徽双鹤药业有限责任公司,批号:22100406B,规格:500 mL·瓶$^{-1}$);肝素钠(上海阿拉丁生化科技股份有限公司,批号:A2104108,规格:1 g·瓶$^{-1}$,纯度:99%);羧甲基纤维素钠(国药集团化学试剂有限公司,批号:20150421,规格:500 g·瓶$^{-1}$);水为纯化水。

## 3 实验动物

SPF 级 SD 大鼠 18 只,雌性,健康未孕,体质量 220 ~ 260 g,购自江苏青龙山生物科技有限公司,生产许可证号:SCXK(苏)2024-0001。常规饲养在动物房,适应环境 1 周,饲养条件:室温(23 ± 2) ℃,相对湿度(60 ± 5)%,12 h/12 h 昼夜循环,自由获取饲料和饮用水。本实验的动物饲养和实验操作均严格遵循江苏康缘药业实验动物伦理委员会的规章和制度,IACUC 审查号(No. 2024091302)。

## 4 溶液配制

**4.1 对照品储备液配制** 精密称定各对照品 5 mg,分别置于 10 mL 棕色容量瓶中,加入甲醇溶解,定容,配制成质量浓度为 0.5 mg·mL$^{-1}$的对照品储备液。

**4.2 标准工作液配制** 精密吸取 10 个对照品储备液适量,置于同一容量瓶中,加入甲醇定容得到 HB1 溶液,其中人参皂苷 Rg1、三七皂苷 R1 和人参皂苷 Rd 的质量浓度为 8 μg·mL$^{-1}$,白藜芦醇的质量浓度为 20 μg·mL$^{-1}$,龙血素 B 的质量浓度为 6 μg·mL$^{-1}$,7,4′-二羟基黄酮和龙血素 A 的质量浓度为 2 μg·mL$^{-1}$,紫檀芪的质量浓度为 32 μg·mL$^{-1}$,龙血素 D 的质量浓度为 30 μg·mL$^{-1}$,龙血素 C 的质量浓度为 5 μg·mL$^{-1}$。随后,按照体积比 1∶1 逐级稀释,配制 HB2 ~ HB8 溶液。同时,分别精密吸取另外配制的 10 份对照品储备液适量,用甲醇稀释成高(HQC)、中(MQC)、低(LQC)质量控制样品和定量下限(LLOQ)混合标准工作液。

**4.3 内标溶液配制** 精密称定氢化可的松 5 mg,置于 10 mL 棕色容量瓶中,加入适量甲醇,配制成质量浓度为 0.5 mg·mL$^{-1}$的储备液。精密吸取储备液适量,加乙腈稀释至浓度为 5 000 和 166.7 ng·mL$^{-1}$。

**4.4 散结镇痛胶囊内容物溶液配制** 取适量散结镇痛胶囊内容物研磨至细腻均匀,精密称量 30 g,加入 100 mL 0.5% 羧甲基纤维素钠溶液,搅拌均匀,得终浓度为 0.3 g·mL$^{-1}$的混悬液。

## 5 UPLC-TQ-MS/MS 分析

**5.1 质谱条件** 电喷雾离子源;温度 400 ℃;正、负离子模式同时检测;多反应监测模式扫描;扫描周期 60 ms;气帘气 35 psi;碰撞气 9 psi。正离子模式:离子化电压 5 500 V,雾化气 55 psi,辅助气 55 psi;负离子模式:离子化电压 -4 500 V,雾化气 50 psi,辅助气 50 psi。10 个成分和内标的质谱参数信息见表 1。

**表 1** 10 个成分和内标的质谱参数

| 名称 | 保留时间/min | 母离子(*m/z*) | 子离子(*m/z*) | 去簇电压/V | 碰撞能量/eV |
|---|---|---|---|---|---|
| 白藜芦醇 | 3.13 | 226.9 [M - H]$^-$ | 184.7 | -95 | -25 |
| 人参皂苷 Rg1 | 7.96 | 823.5 [M + Na]$^+$ | 643.4 | 201 | 49 |
| 三七皂苷 R1 | 7.50 | 955.6 [M + Na]$^+$ | 775.7 | 193 | 59 |
| 龙血素 B | 9.22 | 315.1 [M - H]$^-$ | 134.0 | -91 | -34 |
| 7,4′-二羟基黄酮 | 6.04 | 255.1 [M + H]$^+$ | 145.2 | 110 | 48 |
| 紫檀芪 | 9.82 | 255.2 [M - H]$^-$ | 196.8 | -93 | -36 |
| 龙血素 D | 4.23 | 287.3 [M - H]$^-$ | 138.7 | -78 | -23 |
| 龙血素 A | 9.05 | 284.8 [M - H]$^-$ | 133.8 | -94 | -33 |

续表 1

| 名称 | 保留时间/min | 母离子($m/z$) | 子离子($m/z$) | 去簇电压/V | 碰撞能量/eV |
|---|---|---|---|---|---|
| 龙血素 C | 6.51 | 270.7 $[M-H]^-$ | 134.7 | -75 | -21 |
| 人参皂苷 Rd | 11.80 | 969.6 $[M+Na]^+$ | 789.8 | 251 | 65 |
| 氢化可的松(内标) | 7.28 | 360.8 $[M-H]^-$ | 331.2 | -65 | -15 |
| | 7.28 | 363.3 $[M+H]^+$ | 121.4 | 78 | 32 |

**5.2 色谱条件** ACQUITY UPLC HSS T3 色谱柱(50 mm×2.1 mm,1.8 μm);流动相为 0.1% 甲酸水(A)-甲醇(B);柱温 40 ℃;流速 0.4 mL·min$^{-1}$;自动进样器温度 4 ℃;进样体积 2 μL;梯度洗脱:0 ~ 1.0 min,10% ~ 40% B;1.0 ~ 5.0 min,40% B;5.0 ~ 7.0 min,40% ~ 55% B;7.0 ~ 10.0 min,55% ~ 70% B;10.0 ~ 12.0 min,70% ~ 90% B;12.0 ~ 13.0 min,90% ~ 95% B;13.0 ~ 14.0 min,95% ~ 10% B;14.0 ~ 15.0 min,10% B。

## 6 血浆样品的处理

取血浆 100 μL,加入 300 μL 含内标的乙腈溶液(166.7 ng·mL$^{-1}$)沉淀,涡旋 1 min,12 000 r·min$^{-1}$离心 10 min,转移上清液,常温下氮气吹干,残留物加入 100 μL 80% 甲醇溶液复溶,涡旋 1 min,12 000 r·min$^{-1}$离心 5 min,取上清液进样分析。

## 7 方法学考察

**7.1 特异性考察** 空白血浆样品:至少取 6 份不同来源的空白大鼠血浆 100 μL,分别加入 300 μL 乙腈溶液,其余操作同“**6**”项下方法。LLOQ 血浆样品:取空白血浆 95 μL,加入 5 μL LLOQ 标准工作液,其余操作同“**6**”项下方法。给药血浆样品:取给药后血浆 100 μL,其余操作同“**6**”项下方法。按“**5**”项下检测条件进样分析。

**7.2 标准曲线与线性范围考察** 取 95 μL 空白血浆若干份,分别加入 5 μL 标准工作液(HB1 ~ HB8),其余操作同“**6**”项下方法,制备校正标样。选用 6 个以上的浓度点,以待测成分的质量浓度为自变量($C$),待测成分与内标的峰面积比值为因变量($y$),采用加权最小二乘法($1/C^2$),进行线性回归分析,计算待测成分的线性回归方程。

**7.3 LLOQ 考察** 取 95 μL 空白血浆若干份,加入 5 μL LLOQ 标准工作液,其余操作同“**6**”项下方法,平行制备 6 份,由当日随行标准曲线计算待测成分的质量浓度。准确度应在 80% ~ 120% 范围内,相对标准差(RSD)不超过 20%。

**7.4 精密度和准确度考察** 取 95 μL 空白血浆若干份,分别加入 5 μL HQC、MQC、LQC 和 LLOQ 混合标准工作液,获得质控样品(LLOQ、LQC、MQC 和 HQC),其余操作同“**6**”项下方法,每个浓度平行制备 6 份,连续检测 3 个分析批,分析批检测间隔至少 12 h,由当日随行标准曲线计算质控样品中的待测成分的质量浓度。LQC、MQC 和 HQC 的准确度应在 85% ~ 115% 范围内,RSD 不超过 15%。

**7.5 提取回收率与基质效应考察** 取空白血浆若干份,按以下 3 种方式处理。第 1 组:取空白血浆 95 μL,加入 5 μL LQC、MQC、HQC 溶液和 10 μL 内标溶液(5 000 ng·mL$^{-1}$),加入 290 μL 乙腈溶液,其余操作同“**6**”项下方法。第 2 组:取空白血浆 100 μL,加入 300 μL 乙腈溶液,其余按“**6**”项下方法操作至挥干,残留物加入 5 μL LQC、MQC 和 HQC 溶液,10 μL 内标溶液(5 000 ng·mL$^{-1}$)和 85 μL 80% 甲醇溶液复溶,涡旋混匀、离心,取上清液进样分析。第 3 组:取纯水 100 μL,加入 300 μL 乙腈溶液,其余按“**6**”项下方法操作至挥干,残留物加入 5 μL LQC、MQC 和 HQC 溶液,10 μL 内标溶液(5 000 ng·mL$^{-1}$)和 85 μL 80% 甲醇溶液复溶,涡旋混匀、离心,取上清液进样分析。每一浓度样品均平行制备 6 份。第 1 组所得待测成分的峰面积与第 2 组同浓度样品所得待测成分的峰面积的比值,即为待测成分的提取回收率;第 2 组所得待测成分的峰面积与第 3 组同浓度样品所得待测成分的平均峰面积的比值,即为待测成分的基质因子;待测成分的基质因子与内标的基质因子的比值经内标归一化的分析物基质因子,即为待测成分的基质效应。其 RSD 不得大于 15%。

**7.6 稳定性考察** 取 95 μL 空白血浆若干份,分别加入 5 μL LQC 和 HQC 溶液,振荡 30 s 混匀,按以下方式处理:第 1 组将血浆样品室温放置 2 h;第 2 组将血浆样品冷冻(-80 ℃)-解冻(室温)3 次循环;第 3 组将血浆样品冷冻(-80 ℃)存放 30 d;第 4 组将血浆样品存放样品盘 8 h(温度设置为 4 ℃)。按“**6**”项下方法操作,每一浓度样品平行制备 6 份。由当日随行标准曲线计算待测成分的质量浓度,准

确度应在 85% ~115% 范围内,RSD 不得大于 15%。

**8 药动学研究**

散结镇痛胶囊用法用量为 3 次·$d^{-1}$,4 粒·次$^{-1}$,0.4 g·粒$^{-1}$。按成人体质量 70 kg 计算,大鼠的等效剂量为 0.432 g·$kg^{-1}$。取健康雌性大鼠 18 只,随机分为 3 组(低、中、高浓度剂量组),分别采用 4、6、9 倍剂量(1.73、2.59、3.89 g·$kg^{-1}$)给药,每组 6 只。实验前禁食 12 h,自由饮水。每组大鼠分别灌胃给予散结镇痛胶囊内容物溶液,在给药前和给药后 0.083、0.167、0.25、0.5、0.75、1、2、4、6、8、10、24、30、36 h 时间点眼眶后静脉丛采血约 200 μL,置于含肝素钠的离心管,4 000 r·$min^{-1}$离心 10 min,取上清液,即得血浆,置于 -80 ℃冰箱存放。

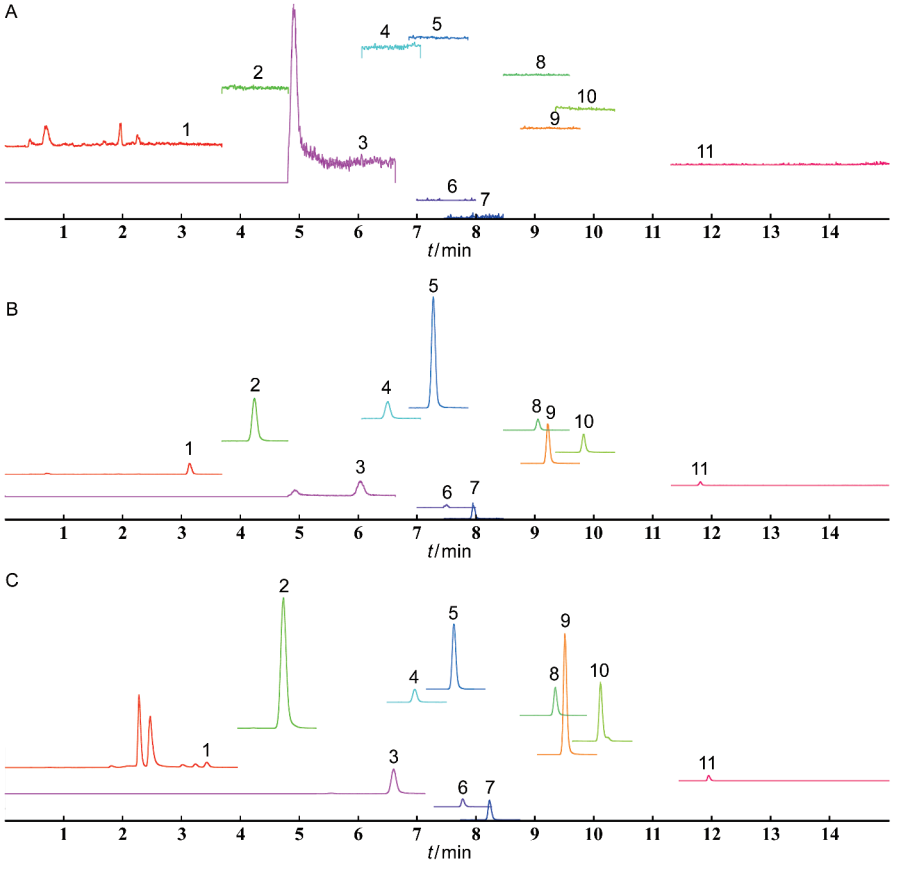
**9 数据分析**

由当日随行标准曲线计算低、中、高剂量组血浆样品中 10 个待测成分的浓度。通过 DAS 3.2.8 软件中的非房室模型分析药动学参数,得到浓度-时间曲线下面积($AUC_{0-t}$和 $AUC_{0-\infty}$)、达峰时间($T_{max}$)、达峰浓度($C_{max}$)、末端消除速率($t_{1/2z}$)和清除率($CL_{z/F}$)等药动学参数。运用 Excel 对给药剂量与 $AUC_{0-t}$和 $C_{max}$进行线性回归分析。利用 GraphPad 软件绘制药物浓度-时间曲线图,并进行统计学分析,两组比较采用 $t$ 检验和非参数检验,多组比较采用单因素方差分析,$P<0.05$ 表示具有统计学意义。

## 结　果

**1 分析方法验证**

**1.1 特异性** 6 个不同来源大鼠血浆样品中 10 个待测成分和内标的干扰组分的响应比值分别为 0.2% ~5.9% 和 0.15% ~1.66%,均符合生物样品的分析要求,且各待测成分之间互不干扰,说明该方法的专属性良好。由于 LC-MS 方法采用自动选段采集模式,各成分的图谱只采集保留时间前后 0.5 min,见图 1。




A:空白血浆样品;B:LLOQ 血浆样品;C:给药后 2 h 血浆样品;1:白藜芦醇;2:龙血素 D;3:7,4′-二羟基黄酮;4:龙血素 C;5:氢化可的松(内标);6:三七皂苷 R1;7:人参皂苷 Rg1;8:龙血素 A;9:龙血素 B;10:紫檀芪;11:人参皂苷 Rd;12:白藜芦醇代谢物 A;13:白藜芦醇代谢物 B

**图 1** 待测成分在大鼠血浆样品中的提取离子流图

**1.2 线性范围与 LLOQ** 10 个待测成分的线性关系良好($r>0.99$),LLOQ 样品的准确度为 90.9% ~ 108.5%,精密度 RSD 为 3.8% ~ 12.3%,均符合生物样品的分析要求,见表 2。

**表 2** 待测成分的线性范围与 LLOQ $\bar{x}\pm s$, $n=6$

| 名称 | 线性回归方程 | $r$ | 线性范围/ng·mL$^{-1}$ | LLOQ/ng·mL$^{-1}$ | RSD/% | 准确度/% |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 人参皂苷 Rg1 | $y=0.000\ 556x+0.000\ 168$ | 0.998 4 | 3.125 ~ 400 | 3.125 | 6.1 | 102.8 ± 6.3 |
| 三七皂苷 R1 | $y=0.000\ 236x-0.000\ 020\ 3$ | 0.996 6 | 3.125 ~ 400 | 3.125 | 9.2 | 98.3 ± 9 |
| 7,4′-二羟基黄酮 | $y=0.005\ 82x+0.001\ 02$ | 0.998 5 | 0.781 ~ 100 | 0.781 | 4.8 | 107.9 ± 5.3 |
| 人参皂苷 Rd | $y=0.000\ 161x-0.000\ 079\ 7$ | 0.997 3 | 3.125 ~ 400 | 3.125 | 12.3 | 90.9 ± 4.1 |
| 白藜芦醇 | $y=0.015\ 8x+0.007\ 12$ | 0.998 7 | 7.813 ~ 1 000 | 7.813 | 3.8 | 105.3 ± 4 |
| 龙血素 B | $y=0.198x+0.016$ | 0.998 8 | 2.344 ~ 300 | 2.344 | 4.3 | 105 ± 4.5 |
| 紫檀芪 | $y=0.020\ 3x+0.002\ 16$ | 0.998 3 | 12.5 ~ 1 600 | 12.5 | 4.3 | 108.5 ± 4.5 |
| 龙血素 D | $y=0.051\ 2x+0.040\ 5$ | 0.997 4 | 11.72 ~ 1 500 | 11.72 | 6.0 | 98.9 ± 5.8 |
| 龙血素 A | $y=0.253x+0.011\ 5$ | 0.999 0 | 0.781 ~ 100 | 0.781 | 7.0 | 92.2 ± 6.5 |
| 龙血素 C | $y=0.154x+0.025\ 7$ | 0.999 0 | 1.953 ~ 250 | 1.953 | 5.3 | 100.5 ± 5.2 |

**1.3 准确度与精密度** LQC、MQC 和 HQC 样品及 LLOQ 样品中 10 个待测成分的批内精密度 RSD 为 3.4% ~ 12.3%,批间精密度 RSD 为 4.1% ~ 14.1%,RSD 均 <15%;LQC、MQC 和 HQC 样品中 10 个待测成分的批内平均准确度为 85.3% ~ 113.8%,批间平均准确度为 91.8% ~ 109.9%,均在标示值 ±15% 内;LLOQ 样品中 10 个待测成分的批内平均准确度为 84.3% ~ 108.5%,批间平均准确度为 91.6% ~ 107.8%,均在标示值 ±20% 内,表明该方法重复性好、准确度高,见表 3。

**表 3** 质控样本中待测成分的批内及批间精密度、准确度、提取回收率、基质效应

| 成分 | 质量浓度 | 批内($n=6$) | | 批间($n=18$) | | 提取回收率($n=5$) | | 基质效应($n=6$) | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | /ng·mL$^{-1}$ | 准确度/% | RSD/% | 准确度/% | RSD/% | 测定值/% | RSD/% | 测定值/% | RSD/% |
| 人参皂苷 Rg1 | 3.125 | 102.8 ± 6.3 | 6.10 | 103.3 ± 7.8 | 7.50 | — | — | — | — |
| | 8 | 101.8 ± 7.6 | 7.60 | 102.3 ± 7.5 | 7.30 | 75.8 ± 3.1 | 4.00 | 80.6 ± 3.4 | 4.20 |
| | 60 | 106 ± 3.7 | 3.40 | 104.9 ± 7.1 | 6.70 | 86.8 ± 6.0 | 7.00 | 93.6 ± 5.5 | 5.90 |
| | 300 | 106.7 ± 5.1 | 4.70 | 109.9 ± 6 | 5.60 | 83.9 ± 7.8 | 9.20 | 93.4 ± 8.6 | 9.20 |
| 三七皂苷 R1 | 3.125 | 98.3 ± 9 | 9.20 | 98.9 ± 11.2 | 11.40 | — | — | — | — |
| | 8 | 85.3 ± 5.9 | 6.90 | 92.9 ± 10.8 | 11.70 | 74.6 ± 10.6 | 14.30 | 85.0 ± 9.5 | 11.20 |
| | 60 | 95.5 ± 7.4 | 7.70 | 95.8 ± 8 | 8.30 | 80.1 ± 9.5 | 11.90 | 95.5 ± 12.7 | 13.30 |
| | 300 | 104.8 ± 5.6 | 5.30 | 109.1 ± 9.2 | 8.30 | 82.8 ± 9.7 | 11.70 | 89.6 ± 12.3 | 13.70 |
| 7,4′-二羟基黄酮 | 0.78 | 107.9 ± 5.3 | 4.80 | 107.8 ± 6.4 | 5.90 | — | — | — | — |
| | 2 | 101.4 ± 6.5 | 6.50 | 101.9 ± 7.1 | 7.10 | 78.8 ± 5.7 | 7.20 | 107.4 ± 6.8 | 6.40 |
| | 15 | 105.3 ± 4.8 | 4.60 | 105.6 ± 4.3 | 4.10 | 81.1 ± 4.6 | 5.70 | 106.8 ± 5.2 | 4.80 |
| | 75 | 98.9 ± 3.9 | 4.00 | 104.6 ± 6.8 | 6.40 | 85.0 ± 6.8 | 8.00 | 103.3 ± 9.4 | 9.10 |
| 人参皂苷 Rd | 3.125 | 90.9 ± 4.1 | 12.30 | 106.8 ± 14.5 | 13.50 | — | — | — | — |
| | 8 | 92.9 ± 3.2 | 10.30 | 98.1 ± 12.6 | 12.80 | 68.5 ± 6.2 | 9.10 | 140.3 ± 11.3 | 8.10 |
| | 60 | 95.2 ± 8.4 | 7.70 | 100.8 ± 13.1 | 13.10 | 78.3 ± 11.4 | 14.50 | 143.4 ± 16.7 | 11.60 |
| | 300 | 91.4 ± 5.3 | 10.00 | 97.1 ± 10 | 10.30 | 82.6 ± 10.8 | 13.00 | 110 ± 7.8 | 7.10 |
| 白藜芦醇 | 7.81 | 105.3 ± 4 | 3.80 | 103.5 ± 5.1 | 5.00 | — | — | — | — |
| | 20 | 100.7 ± 7.3 | 7.20 | 96.5 ± 6.5 | 6.80 | 75.1 ± 10.6 | 14.20 | 85.3 ± 3.9 | 4.60 |
| | 150 | 106.5 ± 4 | 3.70 | 104.1 ± 6.7 | 6.50 | 83.1 ± 9.5 | 11.40 | 83.1 ± 6.9 | 8.30 |
| | 750 | 105 ± 5.8 | 5.60 | 100 ± 7.4 | 7.50 | 82.2 ± 8.3 | 10.10 | 81.6 ± 8.9 | 11.00 |

续表 3

| 成分 | 质量浓度 /ng·mL$^{-1}$ | 批内($n$=6) | | 批间($n$=18) | | 提取回收率($n$=5) | | 基质效应($n$=6) | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 准确度/% | RSD/% | 准确度/% | RSD/% | 测定值/% | RSD/% | 测定值/% | RSD/% |
| 龙血素 B | 2.34 | 105 ±4.5 | 4.30 | 102.1 ±6.8 | 6.70 | — | — | — | — |
| | 6 | 99.9 ±6.7 | 6.60 | 97 ±6.4 | 6.60 | 80.0 ±5.6 | 7.00 | 84.1 ±3.7 | 4.40 |
| | 45 | 105.5 ±4.9 | 4.40 | 97.5 ±8.4 | 6.80 | 85.0 ±5.4 | 6.30 | 84.6 ±5.7 | 6.70 |
| | 225 | 99.6 ±5.4 | 5.30 | 97.2 ±4.8 | 5.50 | 88.5 ±8.5 | 9.60 | 86.7 ±8.1 | 9.40 |
| 紫檀芪 | 12.5 | 108.5 ±4.5 | 4.30 | 106.6 ±6.7 | 9.70 | — | — | — | — |
| | 32 | 104.5 ±6.6 | 6.40 | 99.4 ±8.5 | 8.50 | 78.9 ±5.6 | 7.10 | 83.0 ±4.0 | 4.80 |
| | 240 | 113.8 ±11.7 | 10.50 | 103.4 ±11.1 | 10.70 | 83.4 ±8.1 | 9.70 | 84.1 ±5.9 | 7.10 |
| | 1 200 | 110.7 ±5.9 | 5.30 | 102.3 ±8.1 | 7.90 | 86.6 ±7.6 | 8.70 | 85.4 ±9.7 | 11.40 |
| 龙血素 D | 11.72 | 94.3 ±3.5 | 3.80 | 98.9 ±6.3 | 6.40 | — | — | — | — |
| | 30 | 112.7 ±3.9 | 3.50 | 96.1 ±13.6 | 14.10 | 66.4 ±8.9 | 13.40 | 85.3 ±3.7 | 4.30 |
| | 225 | 113.5 ±6.3 | 5.10 | 102.1 ±10.8 | 10.70 | 74.8 ±7.5 | 10.00 | 86.6 ±5.5 | 6.30 |
| | 1 125 | 104.5 ±5.8 | 5.50 | 96 ±9.7 | 10.00 | 77.8 ±9.1 | 11.60 | 88.7 ±7.9 | 8.90 |
| 龙血素 A | 0.78 | 84.3 ±6 | 7.10 | 91.6 ±7.8 | 8.50 | — | — | — | — |
| | 2 | 94.4 ±6.1 | 6.50 | 91.8 ±4.9 | 5.40 | 79.4 ±4.8 | 6.10 | 77.1 ±4.2 | 5.50 |
| | 15 | 108.2 ±4.4 | 4.20 | 100.1 ±7.5 | 7.60 | 84.5 ±5.8 | 6.90 | 78.4 ±6.1 | 7.80 |
| | 75 | 105.2 ±4.1 | 3.60 | 95.8 ±8.2 | 8.50 | 87.6 ±8.1 | 9.30 | 83.0 ±7.9 | 9.50 |
| 龙血素 C | 1.95 | 100.5 ±5.2 | 5.30 | 103.4 ±6 | 5.90 | — | — | — | — |
| | 5 | 102.8 ±8.2 | 7.90 | 98.5 ±6.4 | 6.50 | 80.2 ±5.8 | 7.20 | 87.4 ±3.6 | 4.10 |
| | 37.5 | 103.8 ±4 | 3.70 | 100.5 ±4.8 | 10.60 | 86.2 ±5.5 | 6.40 | 86.5 ±5.2 | 6.00 |
| | 187.5 | 98.6 ±4.5 | 4.50 | 96.7 ±4.5 | 4.70 | 86.4 ±7.4 | 8.60 | 88.5 ±8.5 | 9.60 |

**1.4 提取回收率和基质效应** LQC、MQC 和 HQC 样品的平均提取回收率为 66.4% ~88.5%，RSD 为 4.0% ~14.5%；基质效应为 77.1% ~143.4%，精密度 RSD 为 4.1% ~13.7%，表明该方法下待测成分具有较高的提取回收率且不受血浆基质的干扰，符合生物样品的分析要求，见表 3。

**1.5 稳定性** 不同条件下处理的质控样品中 10 个待测成分的精密度 RSD 均 <15%，其中人参皂苷 Rg1、三七皂苷 R1、人参皂苷 Rd 和紫檀芪存在一定稳定性问题，其余 6 个成分室温放置 2 h、4 ℃进样盘存放 8 h 和 -80 ℃存放 30 d 条件下稳定性较好，均在标示值 ±15% 内，符合生物样品的分析要求，见表 4。后续血浆样品采集后应立即置于低温，并及时处理和检测，且应避免反复冻融。

**表 4** 质控样本中待测成分在不同条件下的稳定性考察 $n$=6

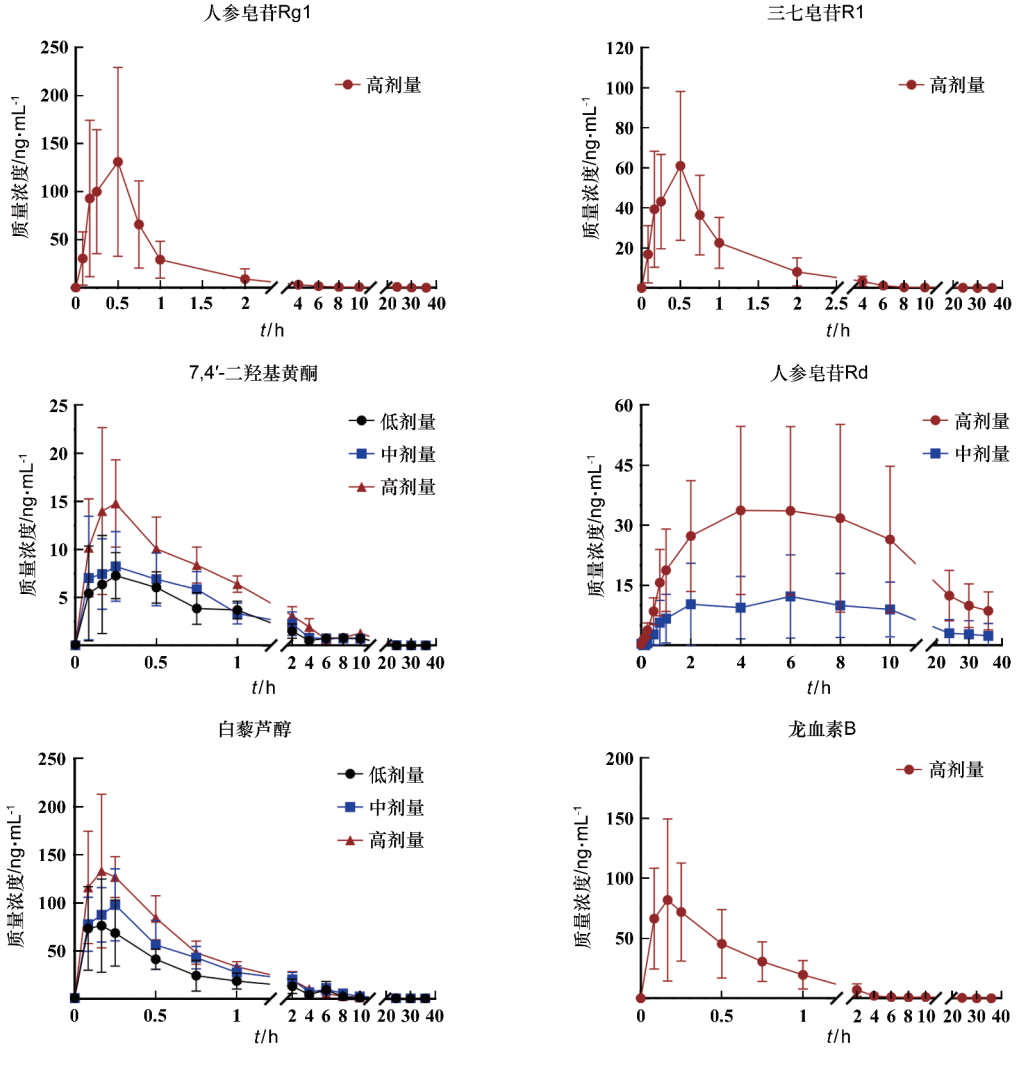
| 成分 | 质量浓度 /ng·mL$^{-1}$ | 室温放置 2 h | | 4 ℃进样盘存放 8 h | | 冷冻循环 3 次 | | -80 ℃存放 30 d | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 准确度/% | RSD/% | 准确度/% | RSD/% | 测定值/% | RSD/% | 测定值/% | RSD/% |
| 人参皂苷 Rg1 | 8 | 107.7 ±4.6 | 4.2 | 89.7 ±2.6 | 2.9 | 104.1 ±5.5 | 5.4 | 89.2 ±4.4 | 5.0 |
| | 300 | 122.5 ±2.1 | 1.5 | 102.9 ±4.7 | 4.5 | 120.3 ±3.2 | 2.7 | 100.5 ±4 | 4.0 |
| 三七皂苷 R1 | 8 | 104.8 ±4 | 3.8 | 107.8 ±3.7 | 3.4 | 96.7 ±4 | 4.1 | 93.3 ±5.3 | 5.6 |
| | 300 | 119.7 ±2.1 | 1.7 | 144.2 ±5.9 | 4.1 | 124.7 ±5.3 | 4.2 | 118.8 ±6.4 | 5.4 |
| 7,4′-二羟基黄酮 | 2 | 97.2 ±3.2 | 3.1 | 89.5 ±4.9 | 5.5 | 93 ±4.8 | 5.1 | 86.8 ±5.8 | 6.8 |
| | 75 | 101.2 ±4 | 3.8 | 93.2 ±3.2 | 3.4 | 97.6 ±2.8 | 2.9 | 92.3 ±1.8 | 2.0 |
| 人参皂苷 Rd | 8 | 102.6 ±3.5 | 3.4 | 134.3 ±3 | 2.3 | 69.7 ±3.6 | 5.2 | 126.2 ±3.1 | 2.4 |
| | 300 | 109.5 ±4.6 | 4.2 | 126.7 ±7.1 | 5.6 | 85.7 ±4.7 | 5.5 | 115.2 ±5.3 | 6.1 |
| 白藜芦醇 | 20 | 105.6 ±4.7 | 4.4 | 91.9 ±4.4 | 4.9 | 104.8 ±6.3 | 6.1 | 94.8 ±3.9 | 4.2 |
| | 750 | 114.3 ±4.2 | 3.7 | 90.2 ±3.4 | 3.7 | 116.8 ±3.1 | 2.6 | 93.2 ±2.6 | 2.8 |
| 龙血素 B | 6 | 99.7 ±3.4 | 3.3 | 93.5 ±2.4 | 2.6 | 86.5 ±3.9 | 4.5 | 97.7 ±1.9 | 1.9 |
| | 225 | 105.7 ±2.6 | 2.6 | 91.3 ±2.7 | 2.9 | 97.4 ±2.8 | 2.9 | 95.9 ±2.9 | 3.0 |

续表 4

| 成分 | 质量浓度/ng·mL$^{-1}$ | 室温放置 2 h | | 4 ℃进样盘存放 8 h | | 冷冻循环 3 次 | | -80 ℃存放 30 d | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 准确度/% | RSD/% | 准确度/% | RSD/% | 测定值/% | RSD/% | 测定值/% | RSD/% |
| 紫檀芪 | 32 | 114 ±3.5 | 2.9 | 89.7 ±1.4 | 1.6 | 117 ±6.6 | 5.6 | 92.3 ±2.3 | 2.5 |
| | 1 200 | 133.7 ±6.3 | 4.7 | 95.1 ±2.7 | 2.7 | 150.5 ±6.9 | 4.8 | 98.6 ±3.6 | 3.8 |
| 龙血素 D | 30 | 88.7 ±2.8 | 3.2 | 93.7 ±3.2 | 3.4 | 83.3 ±6 | 7.2 | 97.7 ±3.6 | 3.5 |
| | 1 125 | 93.2 ±1.9 | 2.2 | 90.1 ±2.4 | 2.5 | 88.3 ±3.1 | 3.4 | 94.2 ±2.7 | 2.8 |
| 龙血素 A | 2 | 99.7 ±3.4 | 3.3 | 93 ±2.3 | 2.5 | 86.1 ±4 | 4.7 | 97.3 ±1.7 | 1.7 |
| | 75 | 109.8 ±2.5 | 2.3 | 92.8 ±2.8 | 3.0 | 105.2 ±3.4 | 3.1 | 96.8 ±2.8 | 2.7 |
| 龙血素 C | 5 | 93.2 ±2.8 | 3.0 | 93.4 ±2.1 | 2.2 | 78.7 ±3.8 | 4.9 | 95.3 ±0.9 | 1.0 |
| | 187.5 | 101.1 ±1.1 | 1.1 | 93.4 ±3 | 3.1 | 91.0 ±2.6 | 2.8 | 96.2 ±1.9 | 2.1 |

## 2 药动学研究结果

结合大鼠血浆中 10 个成分的平均浓度-时间曲线(见图 2)及采用非房室模型计算得到的药动学参数(见表 5),可知 7,4′-二羟基黄酮、白藜芦醇、龙血素 A、龙血素 B、龙血素 C 和龙血素 D 的达峰时间 $T_{max}$ 约 0.15 ~ 0.3 h,人参皂苷 Rg1 和三七皂苷 R1 的 $T_{max}$ 约 0.35 h,紫檀芪 $T_{max}$ 约 1 h,人参皂苷 Rd 的 $T_{max}$ 约 4 ~ 6 h;除人参皂苷 Rd 在 2 个剂量下 $t_{1/2z}$ 均 >5 h 且给药 2 ~ 10 h 始终维持相对稳定的血药浓度外,其余 9 种成分的 $t_{1/2z}$ 均不超过 5 h,表明在散结镇痛胶囊中,除人参皂苷 Rd 外,其余 9 个成分前期被迅速吸收,不易蓄积。



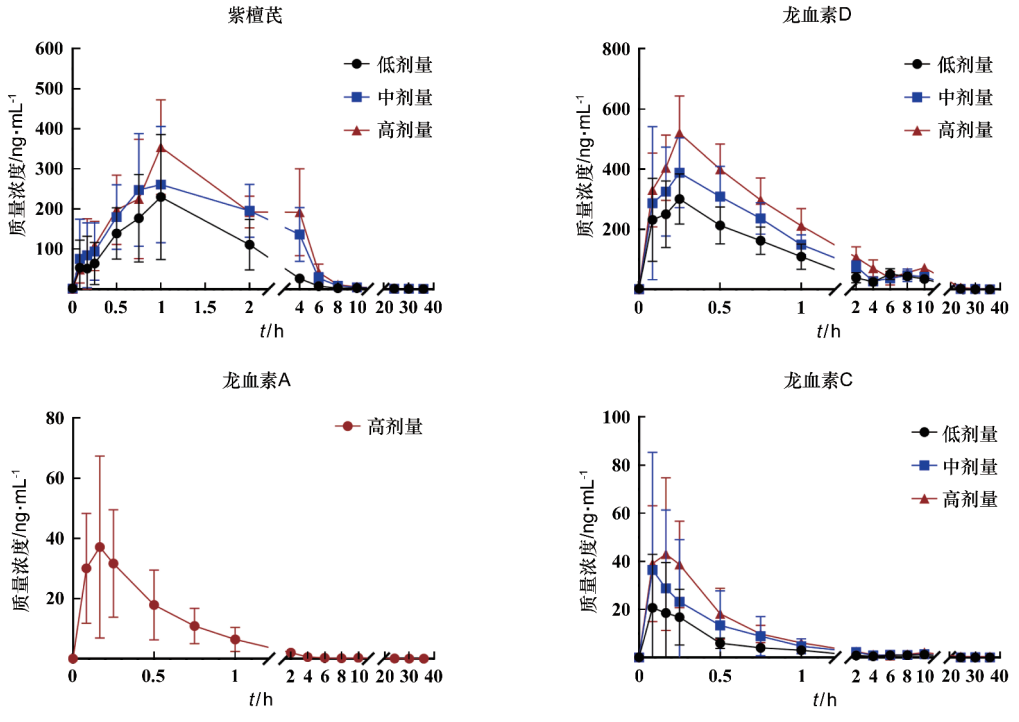



**图 2**　大鼠给予 3 种剂量的散结镇痛胶囊后血浆中各成分平均浓度-时间曲线（$\bar{x} \pm s$，$n = 6$）

**表 5**　大鼠血浆中 10 个成分的药动学参数　　$\bar{x} \pm s$，$n = 6$

| 名称 | 给药量 /mg·kg$^{-1}$ | $AUC_{0-t}$ /μg·h·L$^{-1}$ | $AUC_{0-\infty}$ /μg·h·L$^{-1}$ | $C_{max}$/ng·mL$^{-1}$ | $T_{max}$/h | $t_{1/2z}$/h | $CL_{z/F}$/L·h$^{-1}$·kg$^{-1}$ |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 人参皂苷 Rg1 | 20.69 | 102.21 ± 60.07 | 103.18 ± 60.74 | 164.72 ± 96.09 | 0.35 ± 0.17 | 0.32 ± 0.11 | 548.54 ± 872.2 |
| 三七皂苷 R1 | 4.78 | 63.78 ± 36.38 | 66.12 ± 39.3 | 69.52 ± 35.06 | 0.35 ± 0.17 | 0.58 ± 0.29 | 165.13 ± 235.92 |
| 7,4′-二羟基黄酮 | 0.45 | 9.42 ± 1.29 | 10.27 ± 1.49 | 8.25 ± 3.71 | 0.32 ± 0.14 | 1.22 ± 0.28 | 44.63 ± 6.54 |
| | 0.67 | 21.16 ± 3.74 | 21.49 ± 3.92 | 9.59 ± 5.3 | 0.18 ± 0.08 | 3.05 ± 1.43 | 32.24 ± 7.11 |
| | 1.01 | 31.23 ± 5.31 | 31.44 ± 5.06 | 16.53 ± 7.81 | 0.24 ± 0.03 | 1.56 ± 0.14 | 32.81 ± 5.18 |
| 人参皂苷 Rd | 2.02 | 216.56 ± 193.36 | 268.77 ± 271.32 | 13.51 ± 10.72 | 5.67 ± 2.66 | 10.11 ± 6.18 | 16.33 ± 12.43 |
| | 3.03 | 674.55 ± 411.6 | 833.13 ± 469.04 | 36.43 ± 24.13 | 6 ± 1.26 | 15.91 ± 3.14 | 5.14 ± 3.53 |
| 白藜芦醇 | 2.7 | 81.85 ± 18.98 | 87.57 ± 22.4 | 80.6 ± 40.34 | 0.14 ± 0.07 | 1.32 ± 0.79 | 32.32 ± 7.02 |
| | 4.04 | 118.93 ± 12.75 | 128.10 ± 15 | 103.57 ± 36.83 | 0.19 ± 0.07 | 1.53 ± 1.01 | 31.91 ± 3.82 |
| | 6.07 | 148.1 ± 30.92 | 156.14 ± 32.14 | 166.5 ± 63.45 | 0.18 ± 0.08 | 1.22 ± 0.53 | 40.17 ± 7.62 |
| 龙血素 B | 6.65 | 65.73 ± 37.2 | 68.38 ± 38.7 | 96.75 ± 66.35 | 0.19 ± 0.07 | 0.76 ± 0.22 | 164.06 ± 165.07 |
| 紫檀芪 | 1.75 | 470.86 ± 231.12 | 481.16 ± 231.68 | 253.93 ± 133 | 0.82 ± 0.34 | 1.06 ± 0.26 | 4.63 ± 2.65 |
| | 2.62 | 951.27 ± 249.07 | 962.03 ± 245.22 | 315.67 ± 103.72 | 0.97 ± 0.62 | 1.14 ± 0.23 | 2.87 ± 0.72 |
| | 3.93 | 1 202.67 ± 439.55 | 1 219.42 ± 440.55 | 357 ± 117.87 | 0.96 ± 0.1 | 1.08 ± 0.19 | 3.47 ± 0.81 |
| 龙血素 D | 4.91 | 844.02 ± 84.52 | 858.39 ± 80.94 | 318.5 ± 107.14 | 0.26 ± 0.13 | 3.82 ± 0.43 | 5.76 ± 0.51 |
| | 7.36 | 1 050.32 ± 149.21 | 1 057.49 ± 153.73 | 440.67 ± 187.13 | 0.19 ± 0.09 | 3.16 ± 0.48 | 7.09 ± 1.07 |
| | 11.05 | 1 563.09 ± 187.88 | 1 618.54 ± 168.84 | 520.33 ± 123.08 | 0.25 ± 0 | 4.91 ± 1.61 | 6.89 ± 0.72 |
| 龙血素 A | 0.62 | 23.42 ± 12.98 | 24.54 ± 13.49 | 43.58 ± 29.72 | 0.19 ± 0.07 | 0.58 ± 0.23 | 44.69 ± 48.7 |
| 龙血素 C | 0.24 | 10.41 ± 5.86 | 11.03 ± 6.24 | 22.47 ± 20.53 | 0.22 ± 0.22 | 0.46 ± 0.16 | 25.81 ± 9.15 |
| | 0.36 | 20.73 ± 18.03 | 22.28 ± 18.98 | 38.15 ± 47.66 | 0.15 ± 0.08 | 0.9 ± 0.45 | 23.35 ± 11.49 |
| | 0.54 | 27.71 ± 9.04 | 29.36 ± 10.02 | 50.9 ± 31.24 | 0.21 ± 0.07 | 0.88 ± 0.4 | 20.44 ± 7.28 |

7,4′-二羟基黄酮、白藜芦醇、紫檀芪、龙血素 D 和龙血素 C 的半衰期 $t_{1/2z}$ 无显著差异（$P>0.05$），白藜芦醇、紫檀芪和龙血素 C 的清除率 $CL_{z/F}$ 无显著差异（$P>0.05$）。7,4′-二羟基黄酮、白藜芦醇、龙血素 C、龙血素 D 和紫檀芪的给药剂量与 $AUC_{0-t}$ 和 $C_{max}$ 呈现良好正相关（$r>0.91$），见表 6。说明这 5 个成分在大鼠体内的经时过程呈现线性动力学特征，其中人参皂苷 Rd、紫檀芪和龙血素 D 在体内暴露量明显高于其他成分。

**表 6** $AUC_{0-t}$、$C_{max}$ 与给药剂量的相关性 $n=6$

| 名称 | $AUC_{0-t}$/μg·h·L$^{-1}$ | | $C_{max}$/ng·mL$^{-1}$ | |
|---|---|---|---|---|
| | 线性关系 | $R^2$ | 线性关系 | $R^2$ |
| 7,4′-二羟基黄酮 | $y=38.15x-6.483$ | 0.972 3 | $y=15.27x+0.618$ | 0.939 2 |
| 白藜芦醇 | $y=19.23x+34.18$ | 0.965 6 | $y=25.94x+6.141$ | 0.979 2 |
| 紫檀芪 | $y=324.2x-22.08$ | 0.915 6 | $y=46.02x+181.5$ | 0.948 1 |
| 龙血素 D | $y=118.9x+228.6$ | 0.984 4 | $y=31.97x+178.0$ | 0.944 8 |
| 龙血素 C | $y=56.18x-1.730$ | 0.949 8 | $y=92.88x+1.880$ | 0.969 9 |

此外，在血浆样品中提取白藜芦醇离子流图时，发现除白藜芦醇外有 2 个未知峰（见图 1），采用峰面积（$S$）-时间（$t$）作图（见图 3）。推测 2 个未知峰是白藜芦醇代谢物，因此采用 UHPLC-Orbitrap-MS/MS 技术分析散结镇痛胶囊在大鼠体内的代谢转化情况，见图 4。代谢物 M1 与 M2 准分子离子峰均为 $m/z$ 403.10 $[M-H]^-$，与白藜芦醇的相对分子质量相差 176 Da，是葡糖醛酸结合物的诊断离子，推测—$C_6H_8O_6$ 基团在白藜芦醇苯环上的不同位置发生结合，预测分子式为 $C_{20}H_{20}O_9$，和白藜芦醇有相同的特征性碎片离子 $m/z$ 227.07（$C_{14}H_{11}O_3$）$[M-H-C_6H_8O_6]^-$、185.06（$C_{12}H_9O_2$）$[M-H-C_6H_8O_6-C_2H_2O]^-$ 和 143.05（$C_{10}H_7O$）$[M-H-C_6H_8O_6-2C_2H_2O]^-$；代谢物 M3 准分子离子峰均为 $m/z$ 307.02 $[M-H]^-$，与白藜芦醇的相对分子质量相差 80 Da，是硫酸结合物的诊断离子，推测—$SO_3$ 基团在白藜芦醇苯环上的不同位置发生取代，预测分子式为 $C_{14}H_{12}O_6S$，与 M1 及 M2 均具有以上白藜芦醇的特征性碎片离子。

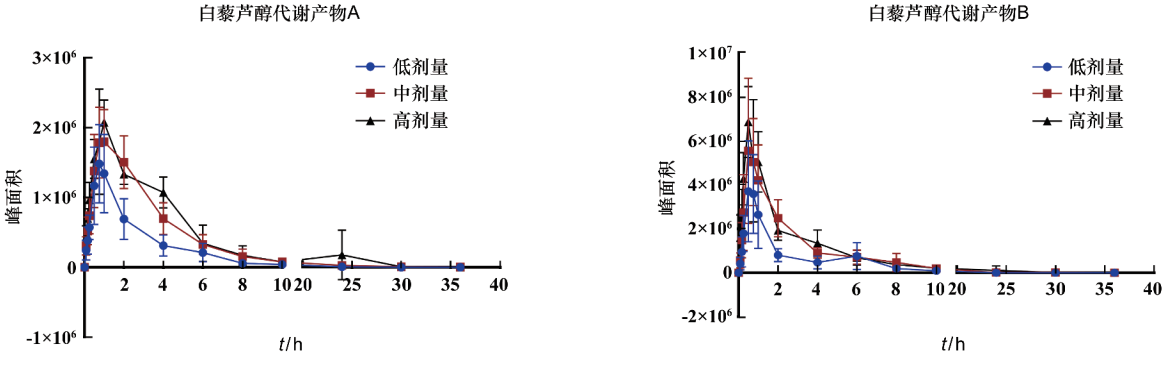
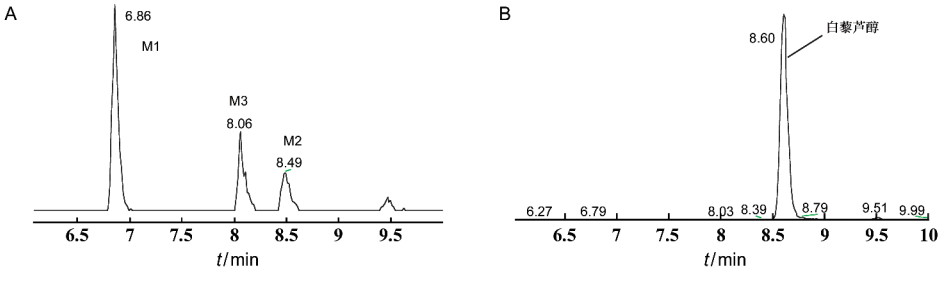
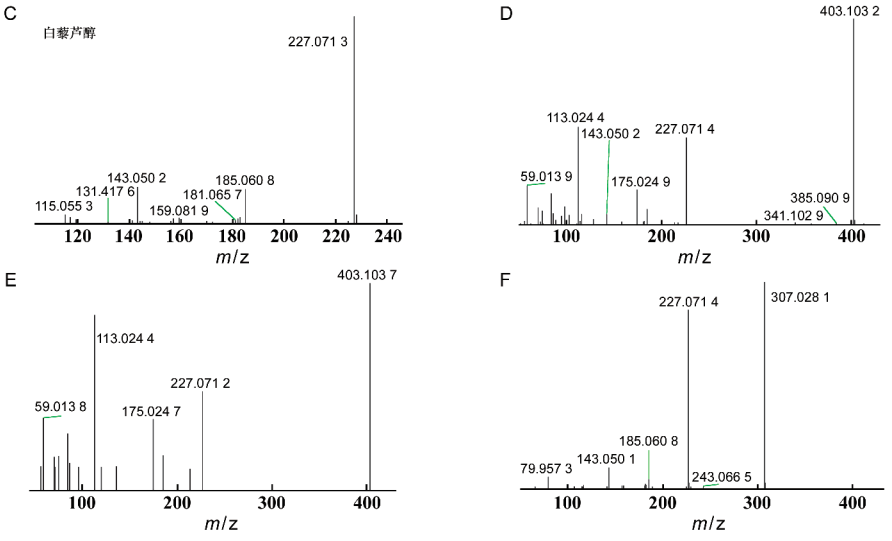



**图 3** 白藜芦醇代谢物 A 和 B 平均峰面积-时间曲线图（$\bar{x}\pm s$，$n=6$）






A:白藜芦醇提取离子流图;B:白藜芦醇代谢产物提取离子流图;C:白藜芦醇二级质谱图;D:白藜芦醇代谢产物 M1 二级质谱图;E:白藜芦醇代谢产物 M2 二级质谱图;F:白藜芦醇代谢产物 M3 二级质谱图;M1 和 M2 为白藜芦醇葡糖醛酸,M3 为白藜芦醇硫酸酯

**图 4** 血浆中白藜芦醇代谢产物及散结镇痛胶囊的白藜芦醇离子流图及二级质谱图

## 讨　论

黄酮类、皂苷类及萜类是龙血竭的主要生物活性成分,具有镇痛、抗血栓、抗肿瘤、抗菌和抗炎等作用。龙血素 A 具有抗幽门螺杆菌的特异性抗菌活性,在体外无耐药性趋势[12],可以降低光栓塞脑卒中引起的神经功能损伤[13];龙血素 B 使完全弗氏佐剂诱导炎症性疼痛模型小鼠机械痛阈值明显升高,具有一定的镇痛作用[14];龙血素 C 能有效抑制肾缺血再灌注损伤,可能机制是激活核因子红细胞 2 相关因子 2[15],提高经缺氧缺糖再灌注处理的人神经母细胞瘤细胞(SH-SY5Y)的存活率,抑制细胞内或线粒体活性氧的产生,实现抗氧化应激[16];龙血素 A、B、C 可能为 P 糖蛋白的潜在底物,P 糖蛋白能够促进毒性物质外排,防止机体吸收有害物质,保护机体免受毒物损伤[17]。以上物质为散结镇痛胶囊中主要黄酮类成分,具有暴露量较高、吸收较快、不易蓄积的特点,能够在早期发挥镇痛、抗炎、抗菌、神经保护等作用。

散结镇痛胶囊中皂苷类成分的血药浓度较低,给药剂量低于 2.59 $g\cdot kg^{-1}$,人参皂苷 Rg1 和三七皂苷 R1 均低于 LLOQ,无法完整绘制平均血药浓度-时间曲线图。人参皂苷 Rg1 的血药浓度相对较高[$C_{max}$为(164.72 ± 96.09) $ng\cdot mL^{-1}$],文献表明在肠道菌群的作用下,皂苷类成分可发生脱糖基和脱氢反应,进而影响原形成分的吸收和利用。三七皂苷 R1 的主要代谢途径为三七皂苷 R1→人参皂苷 Rg1→人参皂苷 Rh1 和人参皂苷 F1→原人参三醇→脱氢原人参三醇,人参皂苷 Rd 的主要代谢途径为人参皂苷 Rd→人参皂苷 Rg3 和人参皂苷 F2→人参皂苷 Rh2→原人参二醇[18]。因此,推测人参皂苷 Rg1 血药浓度较高原因包括:① 散结镇痛胶囊中人参皂苷 Rg1 的含量高于三七皂苷 R1 和人参皂苷 Rd;② 三七皂苷 R1 在体内代谢转化为人参皂苷 Rg1。此外,人参皂苷 Rd 给药 2 ~ 10 h 始终维持在相对稳定的血药浓度,推测其在给药后 2 ~ 10 h 内能够转化为其他成分并发挥药效。

白藜芦醇与紫檀芪均为多酚类成分,白藜芦醇具有抗肿瘤、抗糖尿病、抗氧化、抗炎和神经保护等作用[19-21],反式白藜芦醇是白藜芦醇的生物活性异构体,在生物药剂学分类系统中被分类为Ⅱ类分子,易异构化为顺式-白藜芦醇;紫檀芪具有神经保护、抗炎、抗氧化[22-23]等作用,化学结构与白藜芦醇相似,但在苯环上多 2 个甲基取代基,亲脂性更好。药动学结果表明两者均达峰快、消除快、不易蓄积,而紫檀芪相较于白藜芦醇,暴露量较大、血药浓度较高。原因可能是白藜芦醇能够较快转化为其他代谢物:大鼠血浆中检测到白藜芦醇及 2 个代谢物,其中白藜芦醇的 $T_{max}$为(0.19 ± 0.07) h,$t_{1/2}$为(1.53 ± 1.01) h;2 个代谢物的 $T_{max}$为 0.75 h,约 10 h 后被消

除，表明白藜芦醇进入体内被迅速吸收、转化生成代谢物，且代谢物在体内的停留时间更长（见图 3），推测该代谢物可能是发挥药效活性的关键成分。文献表明大鼠口服白藜芦醇后血浆、尿液、粪便[24]和肠道样品[25]中可检测到白藜芦醇与硫酸结合或与葡糖醛酸结合生成的代谢物，且经 QE-Orbitrap 120 检测 0 和 0.5 h 血浆样品及散结镇痛胶囊内容物溶液，发现散结镇痛胶囊中白藜芦醇保留时间为 8.6 min，而在 0.5 h 血浆样品中可见 3 个代谢产物（M1、M2、M3）保留时间分别为 6.86、8.49、8.06 min（见图 4），推测该代谢物 M1 和 M2 为白藜芦醇葡糖醛酸，M3 为白藜芦醇硫酸酯。

本研究设置低、中、高剂量散结镇痛内容物混悬液测定大鼠体内 10 种散结镇痛胶囊主要成分，研究发现其中 9 种成分均吸收快、不易蓄积；5 种成分在大鼠体内的暴露量具有剂量依赖性，呈线性动力学特征。

本研究建立了同时测定血浆中 10 种散结镇痛胶囊主要成分的定量分析方法，为阐释散结镇痛胶囊药效物质奠定基础，为规范临床使用提供理论依据。需要注意的是，本研究中大鼠给药时采用了其内容物的混悬液，得到的药动学参数与胶囊剂相比可能存在一定差异，后续可以在其他动物种属上开展原剂型的药动学研究，进一步为临床应用提供支持。此外，在研究过程中发现，低、中剂量组大鼠血浆中的人参皂苷 Rg1、三七皂苷 R1、人参皂苷 Rd、龙血素 B 和龙血素 A 的平均血药浓度低于 LLOQ 浓度，且龙血素 B、龙血素 A、人参皂苷 Rd 在血浆中浓度较低，因此在检测过程中应重点关注其他血药浓度的成分，如紫檀芪、白藜芦醇、龙血素 D 等。

## [ 参 考 文 献 ]


[1] 葛雯，陶倩，阮洪生，等. 散结镇痛胶囊化学成分、药理作用及临床应用研究进展[J]. 中药药理与临床，2020，36(4)：227－232.

[2] 孙青兰. 散结镇痛胶囊治疗子宫内膜异位症痛经临床观察[J]. 实用中医药杂志，2022，38(2)：174－175.

[3] 丁兰芳，曹剑，齐丹，等. 散结镇痛胶囊联合地屈孕酮治疗子宫内膜异位症痛经患者的临床疗效及对其炎症介质、生活质量的影响[J]. 世界中西医结合杂志，2025，20(3)：574－579.

[4] 赵东旭，袁博洋，冯晓娜，等. 散结镇痛胶囊联合反向激素添加疗法治疗子宫内膜异位症效果及对生活质量的影响[J]. 黑龙江医药科学，2025，48(8)：9－11.

[5] 胡宏燕，徐云霞，张敏，等. 痛经散联合散结镇痛胶囊治疗气滞血瘀型原发性痛经疗效观察[J]. 山西中医，2024，40(8)：39－40.

[6] 李萍，韩凤. 散结镇痛胶囊联合腹腔镜手术治疗子宫内膜异位症的效果及对血管生长因子、局部血流情况的影响[J]. 临床医学研究与实践，2022，7(24)：69－72.

[7] 刘一洁，赵惠杰，王继红，等. 改良式手术辅助散结镇痛胶囊治疗子宫腺肌症效果[J]. 山西卫生健康职业学院学报，2024，34(5)：1－3.

[8] 杨佳医，魏绍斌，王霞，等. 散结镇痛胶囊单用或联合西医治疗子宫内膜异位症、子宫腺肌病的系统评价再评价[J]. 世界科学技术-中医药现代化，2022，24(11)：4455－4464.

[9] 赵秀萍，马小娜，郭亚楠. 基于网络药理学及分子对接探讨散结镇痛胶囊治疗子宫内膜异位症的分子机制[J]. 西部中医药，2024，37(2)：77－82.

[10] 秦建平，吴建雄，李家春，等. 散结镇痛胶囊中酚酸类成分的指纹图谱研究和多指标成分定量测定[J]. 中草药，2014，45(1)：59－63.

[11] 秦建平，吴建雄，李家春，等. 散结镇痛胶囊中皂苷类成分的指纹图谱研究和多指标成分定量测定[J]. 世界科学技术-中医药现代化，2013，15(9)：1980－1984.

[12] TONG Q，YIN C，HANG X，*et al*. Loureirin A is a narrow-spectrum antimicrobial agent against Helicobacter pylori[J]. *Antimicrob Agents Chemother*，2024，68(6)：e0031424.

[13] 黎丽清，张钊，陈乃宏. 龙血素 A 抑制中性粒细胞浸润改善光栓塞脑卒中模型小鼠脑血管损伤[J]. 世界科学技术-中医药现代化，2024，26(12)：3246－3255.

[14] 林纤依. 龙血素 B 对 CFA 小鼠镇痛作用的脊髓转录组学研究[D]. 杭州：浙江大学，2021.

[15] QI YC，ZHENG JL，ZI Y，*et al*. Loureirin C improves mitochondrial function by promoting NRF2 nuclear translocation to attenuate oxidative damage caused by renal ischemia-reperfusion injury[J]. *Int Immunopharmacol*，2024，138：112596.

[16] LIU YS，ZHANG GY，HOU Y. Theoretical and experimental investigation of the antioxidation mechanism of loureirin C by radical scavenging for treatment of stroke[J]. *Molecules*，2023，28(1)：380.

[17] 李玉娟，康丽婷，郭晶晶，等. P-糖蛋白抑制剂维拉帕米对龙血素 A、B、C 在大鼠体内药物动力学影响[J]. 北京理工大学学报，2020，40(1)：105－110.

[18] 高霞，耿婷，马阳，等. 离体大鼠肠道菌对 6 种皂苷类成分代谢研究[J]. 中国中药杂志，2016，41(12)：2329－2338.

[19] 黄俊，陈虹，江建平. 白藜芦醇对小鼠腹主动脉瘤形成的抑制机制研究[J]. 浙江中西医结合杂志，2025，35(9)：805－808.

[20] 黄丽，陈玉芳，黄燕飞，等. 白藜芦醇调节 HMGB1/TLR4/NF-κB 信号通路对急性脑梗死大鼠神经元损伤的影响[J]. 中药新药与临床药理，2024，35(11)：1705－1712.

[21] 林添辉，崔艳铭，吴传聪，等. 雷米普利与白藜芦醇联用通过减弱 RhoA/ROCK 通路改善早期糖尿病肾病大鼠肾小球硬化实验研究[J]. 新中医，2023，55(14)：1－7.

[22] 杨迎春，张小良，高赛红，等. 紫檀芪通过 COX-2/PGD2/DPS 通路减轻脑缺血/再灌注损伤大鼠的神经炎症[J]. 神经解剖学杂志，2024，40(6)：761－767.

[23] 王若利，王潇，岳红梅. 紫檀芪对肺纤维化小鼠的抗氧化作用研究[J]. 中国临床药理学杂志，2021，37(5)：532－535.

[24] XU J，DONG PP，CUI YF，*et al*. Comprehensive analysis of dihydromyricetin metabolites in rats using ultra-high-performance liquid chromatography coupled with high-resolution mass spectrometry[J]. *J Sep Sci*，2022，45(21)：3930－3941.

[25] ZHANG BW，XU YC，LV H，*et al*. Intestinal pharmacokinetics of resveratrol and regulatory effects of resveratrol metabolites on gut barrier and gut microbiota[J]. *Food Chem*，2021，357：129532.


编辑：姚佳敏/接受日期：2025－12－11