SD 大鼠和 Beagle 犬口服或注射环黄芪醇的药代动力学研究

王现珍[1,2]，姚景春[1,2]，王恩力[1,2]，肖　贺[1,2]，许晓丽[1,2]，姚庆强[3]*
（1. 鲁南制药集团股份有限公司，山东临沂 273400；2. 中药制药共性技术国家重点实验室，山东临沂 273400；
3. 济宁医学院，山东济宁 272067）

摘要：建立了 UPLC-MS/MS 法检测 SD 大鼠和 Beagle 犬血浆中环黄芪醇（**1**）的含量，以 20(*S*)-原人参二醇为内标，采用甲醇沉淀蛋白。并设计了 SD 大鼠和 Beagle 犬口服或注射 **1** 的体内试验以考察 **1** 的药代动力学行为。将 24 只 SD 大鼠随机分成 4 组，分别灌胃 1、3、10 mg/kg 剂量的 **1** 混悬液，或静脉注射 1 mg/kg 的 **1** 注射液。结果显示，SD 大鼠口服 1、3、10 mg/kg 的 **1** 混悬液在 0.5 h 左右达峰，半衰期在 0.83 ～ 0.93 h，$AUC_{0\to t}$ 分别为 190、602、1 818 μg·L^{-1}·h，血浆暴露量与给药剂量呈线性比例增加，口服生物利用度为 29.4%。将 12 只 Beagle 犬随机分成 2 组，分别灌胃 30 mg/kg 剂量的 **1** 混悬液，或静脉注射 1 mg/kg 的 **1** 注射液。结果显示，Beagle 犬口服 30 mg/kg 的 **1** 混悬液在 0.75 h 达峰，半衰期为 1.26 h，消除速度稍慢于 SD 大鼠，$AUC_{0\to t}$ 为 110 μg·L^{-1}·h，口服生物利用度为 0.5%。本研究首次对比了 **1** 混悬液在 SD 大鼠和 Beagle 犬体内的药代动力学特征，为该药物的进一步研究提供了参考依据。

关键词：环黄芪醇；生物利用度；UPLC-MS/MS；药动学
中图分类号：R917　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2023)05-0779-06
DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2023.05.019

Pharmacokinetic Study of SD Rats and Beagle Dogs after Oral Administration or Injection of Cycloastragenol

WANG Xianzhen[1,2], YAO Jingchun[1,2], WANG Enli[1,2], XIAO He[1,2], XU Xiaoli[1,2], YAO Qingqiang[3]*
(*1. Lunan Pharmaceutical Group, Linyi 273400; 2. State Key Lab. of Generic Manufacture Technology of Chinese Traditional Medicine, Linyi 273400; 3. Jining Medical University, Jining 272067*)

ABSTRACT: An UPLC-MS/MS method was established to determine the cycloastragenol (**1**) in plasma of SD rats and Beagle dogs. 20(*S*)-Protopanaxadiol was used as an internal standard and methanol was used to precipitate the protein. In addition, the *in vivo* tests were designed to investigate the pharmacokinetic behavior of **1** in SD rats and Beagle dogs after oral administration or injection of **1**. Twenty-four SD rats were randomly divided into four groups, **1** suspension with doses of 1, 3 and 10 mg/kg was given by gavage, and **1** injection with a dose of 1 mg/kg was given intravenously. The results showed that the t_{max} of **1** suspension of 1, 3 and 10 mg/kg orally administered to SD rats was 0.5 h, the $t_{1/2}$ was 0.82 − 0.93 h, and the $AUC_{0\to t}$ were 190, 602, 1 818 μg·L^{-1}·h, respectively. The plasma exposure increased linearly with the dosage, and the oral bioavailability was 29.4%. Twelve Beagle dogs were randomly divided into two groups, **1** suspension with a dose of 30 mg/kg was given by gavage and **1** injection with a dose of 1 mg/kg was given intravenously. The results showed that the t_{max} of **1** suspension was 0.5 h, the $t_{1/2}$ was 1.26 h, and the $AUC_{0\to t}$ was 110 μg·L^{-1}·h. The elimination rate was slightly slower than that of SD rats and the oral bioavailability was 0.5%. This study reported the comparison of the pharmacokinetics of **1** suspension in SD rats and Beagle dogs, which provided a reference for the further study of this drug.

Key Words: cycloastragenol; bioavailability; UPLC-MS/MS; pharmacokinetics

环黄芪醇（cycloastragenol，**1**）为四环三萜类皂苷元，分子式为 $C_{30}H_{50}O_5$，相对分子质量为 490.71，为无色针状结晶，可溶于甲醇，在水中极微溶解。**1** 是黄芪中多种皂苷在肠道菌群作用下生成的皂苷元[1—2]，具有显著的端粒酶激活作用，是目前抗衰老研究的热点[3]。利用酸水解法制备 **1** 时，容易形成开环异构体，因此多采用碱水解法制备。文献[3—4]中关于其药理作用的报道较多，但在药物代谢方面的研究大部分局限在体外。文献[5]报道，**1** 在胃肠道生理 pH 值条件、人工胃肠液以及肠微粒体组分体系中均稳定，不易发生转化；**1** 在肝脏中的代谢程度大于在肠、肾等其他组织，在肝微粒体组分体系中发生 25%代谢，其中 6%转化成其异构体。人结肠癌（Coca-2）细胞模型口服吸收试验[6]证明，**1** 能顺利透过小肠上皮细胞，但在人肝微粒体中的广泛代谢可能会限制 **1** 的口服生物利用度。大鼠体内血浆动力学研究显示，大鼠口服 **1** 的生物利用度为 17.4%[7]和 25.7%[8]，远高于黄芪甲苷 3%的生物利用度；因此相比于黄芪甲苷，**1** 显示出更好的开发和推广价值。

目前，尚未见有研究探讨 **1** 在犬等大型动物的药动学行为及种属间比较。本研究设计了大鼠和 Beagle 犬口服和注射 **1** 的血浆动力学试验，考察 **1** 在不同种属动物中的体内药代动力学特点，以期为 **1** 的进一步开发和研究提供依据。

1　仪器与试药

Aqunity UPLC/TSQ Endura MS 型超高效液相色谱质谱联用仪（美国 Thermo Fisher Scientific 公司，包括超高效液相色谱仪、电喷雾电离源和三重四极杆质量分析器）；SIGMA 3K15 型高速台式离心机（美国 Sigma-Aldrich 公司）。

1 对照品（含量 100%，批号 111973-201401）和 20(*S*)-原人参二醇（内标）对照品（含量 96.6%，批号 111747-201602）均购于中国食品药品检定研究院；**1** 原料药（山东新时代药业有限公司，含量 92.5%，批号 181201）；聚乙二醇 15 羟基硬脂酸酯（HS-15，北京凤礼精求医药股份有限公司，分析纯，批号 27484147G0）；羧甲纤维素钠（CMC-Na，安徽山河药用辅料股份有限公司，药用级，批号 170904）；戊巴比妥钠（德国 Merck 公司，高纯级，批号 180606）；甲醇、乙腈、甲酸和乙酸铵均为色谱纯。

SD 大鼠 24 只，雌雄各半，6～8 周龄，体质量 213.7～274.5 g，购于济南朋悦实验动物繁育有限公司，动物合格证编号为 1100112011050449 和 1100112011050450，本试验已通过鲁南制药集团股份有限公司实验动物管理与使用委员会（IACUC）审核并批准，IACUC 批准编号为 AN-IACUC-2020-070；Beagle 犬 12 只，雌雄各半，8～10 月龄，体质量 6.4～9.4 kg，购于北京玛斯生物技术有限公司，动物合格证编号为 110318201100058924，本试验已通过鲁南制药集团股份有限公司 IACUC 审核并批准，IACUC 批准编号为 AN-IACUC-2020-076。

2　方法与结果

2.1　色谱及质谱条件

色谱条件：色谱柱 Hypersil GOLD 柱（2.1 mm×100 mm，1.9 μm）；流动相 A 为含 5 mmol/L 乙酸铵和 0.1%甲酸的水溶液（A），B 为甲醇，梯度洗脱（0—1.0 min，A 60%；1.0—1.5 min，A 60%—5%；1.5—4.5 min，A 5%；4.5—5 min，A 5%—60%；5—6 min，A 60%）；流速 0.2 mL/min；柱温 35 ℃；样品盘温度 20 ℃；进样量 3 μL。

质谱条件：离子源 电喷雾电离源，正离子模式，多反应监测模式（MRM）；毛细管电压 4 600 V；鞘气 276 kPa；辅助气 69 kPa；离子传输管温度 325 ℃；气化温度 150 ℃；碰撞气 氩气；检测离子参数如表 1 所示。

2.2　溶液配制

1 对照品贮备液：精密称取 **1** 对照品适量，置 20 mL 量瓶中，用甲醇溶解并定容，配制成质量浓度为 1 000 mg/L 的 **1** 对照品贮备液，于 4 ℃冰箱中保存。

1 对照品溶液和质控工作液：精密吸取 **1** 对照品贮备液适量，用 75%甲醇依次稀释，得到质量浓度分别为 20、16、10、2、0.4、0.1、0.05 mg/L 的系列对照品溶液；另取 **1** 对照品贮备液适量，用

收稿日期：2022-07-07

基金项目：山东省泰山领军人才工程——环黄芪醇及其衍生物的成药关键技术创制与应用研究(tscy20200332)

作者简介：王现珍(1984—)，女，硕士，从事体内药物分析及药代动力学研究。

通信作者：姚庆强(1965—)，男，研究员，从事候选药物研究与新药发现研究。

E-mail：yao_imm@163.com

表 1 1 及内标用于定量的离子对

Tab.1 Fragment Ions for Quantification of **1** and the Internal Standard

化合物	母离子*m/z*	子离子*m/z*	射频电压/V	碰撞能/eV
1	491.30	143.05	100	10
内标	425.33	407.28	161	10

75%甲醇稀释得到质量浓度分别为 15、3、0.3 mg/L 的质控工作液。

内标贮备液及内标工作液：精密称取内标对照品适量，置 20 mL 量瓶中，用甲醇溶解并定容，配成质量浓度为 1 000 mg/L 的内标贮备液，于 4 ℃冰箱中保存。试验前用 75%甲醇稀释成质量浓度为 1 mg/L 的内标工作液。

大鼠空白血浆：取 2 周内未给予过任何药物的 SD 大鼠，尾静脉注射 50 mg/kg 戊巴比妥钠麻醉后，通过腹主静脉穿刺采集全部血液。采集的血液置预冷至 4 ℃的离心机内，离心 (4 000×*g*) 10 min，所得上层澄清液体即为大鼠空白血浆。

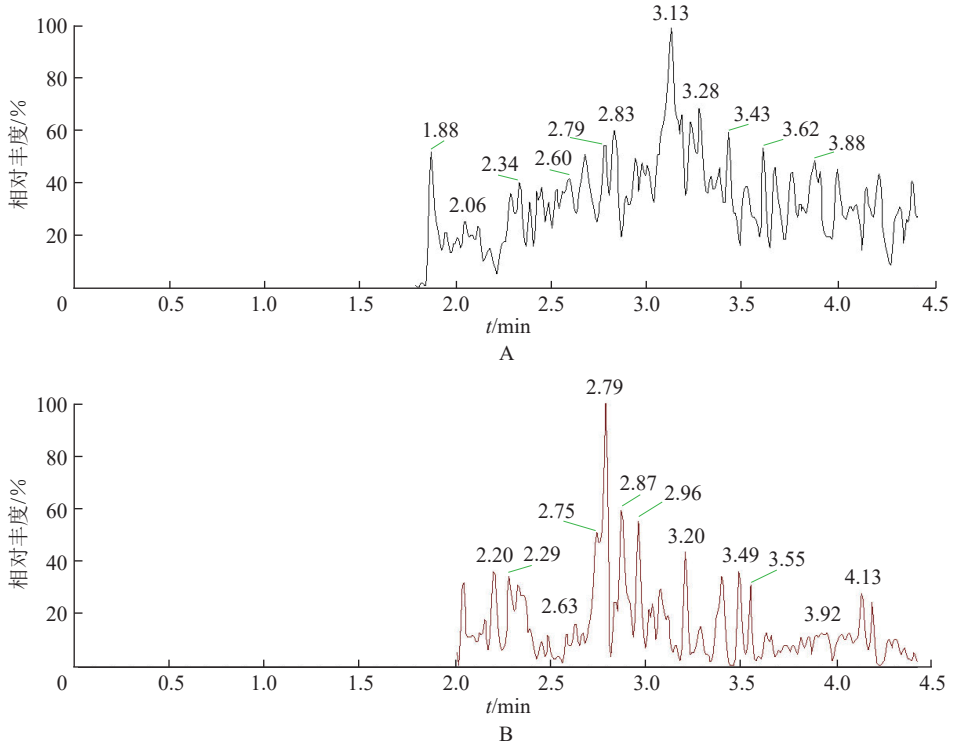
1 混悬液：用 0.5% CMC-Na 配制成 **1** 质量浓度分别为 0.1、0.3、1.0 mg/mL 的 **1** 混悬液，给药体积为 10 mL/kg。

2.3 样品处理

取血浆样品 50 μL，加入“**2.2**”项下质量浓度为 1 mg/L 的内标工作液 5 μL，再加入甲醇 145 μL，涡旋混匀，离心 (9 100×*g*) 10 min，吸取上清液 100 μL，加入纯化水 100 μL，混匀，取 3 μL 进样分析。

2.4 专属性试验

取大鼠空白血浆 50 μL，除用 50%甲醇 5 μL 代替内标工作液外，其余步骤同“**2.3**”项，制得空白血浆样品溶液。取“**2.2**”项下 3 mg/L 的质控工作液 5 μL 加至空白血浆 45 μL 中，即得标准血浆样品，并按“**2.3**”项下方法进行处理。取大鼠口服 10 mg/kg 的 **1** 混悬液后 1 h 的血浆样品，按“**2.3**”项下方法进行处理。取上述 3 种样品，按“**2.1**”项下色谱和质谱条件进样测定。结果如图 1 ～ 3 所示，其中 **1** 的保留时间 (RT) 为 2.75 min，内标的 RT 保留时间



A—内标通道；B—**1** 通道。

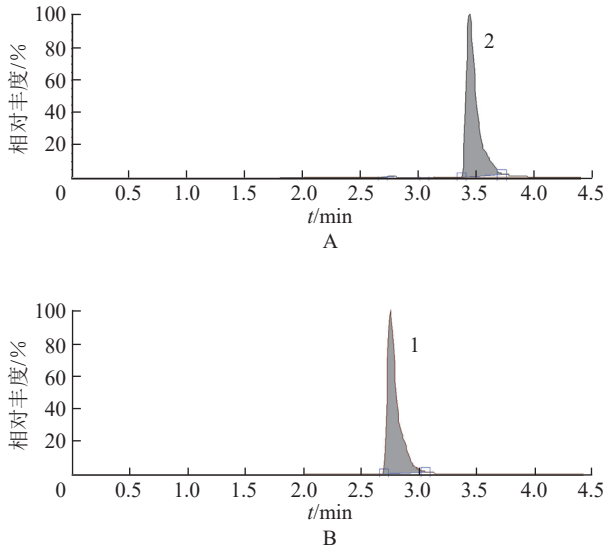
图 1 空白血浆样品色谱图

Fig.1 Chromatograms of the Blank Plasma

为 3.44 min；血浆中的内源性物质不干扰测定。

2.5 线性试验

分别精密吸取“**2.2**”项下系列对照品溶液 5 μL，加至大鼠空白血浆 45 μL 中，配成系列标准曲线血浆样品，并按“**2.3**”项下方法操作，以待测物质量浓度（c）为横坐标、待测物与内标物的峰面积比值（R）为纵坐标，用加权（$W=1/X^2$）最小二乘法进行回归分析。

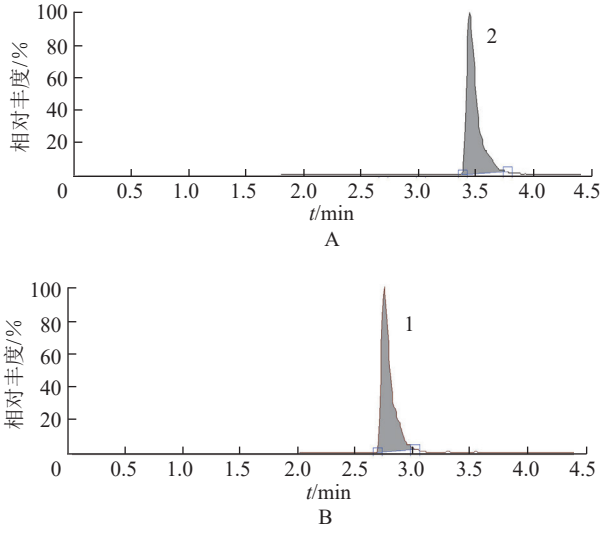


A—内标通道；B—**1** 通道。

1—**1**；2—内标。

图 2　标准血浆样品色谱图

Fig.2　Chromatograms of the Standard Plasma Sample



A—内标通道；B—**1** 通道。

1—**1**；2—内标。

图 3　大鼠口服 10 mg/kg 的 1 混悬液后 1 h 的血浆样品色谱图

Fig.3　Chromatograms of the Plasma Sample Collected at 1 h after Administration of **1** Suspension (10 mg/kg) to Rats

结果表明，**1** 在 5 ～ 2 000 ng/mL 线性关系良好，标准曲线为 R=0.015 3c − 0.211，r^2=0.997 6。

2.6 精密度试验和准确度试验

分别精密吸取“**2.2**”项下质控工作液 5 μL，加至大鼠空白血浆 45 μL 中，配成标准质控血浆样品，并按“**2.3**”项下方法进行处理，每个质量浓度进样 6 次进行分析，连续测定 3 批，根据当日随行标准曲线计算质控样品中 **1** 的质量浓度。结果显示，被测组分的日间 RSD ≤ 10.5%，日内 RSD ≤ 8.3%，准确度在 5.4% ～ 8.9%，达到相关规范要求。

2.7 基质效应

取 6 个不同个体来源的大鼠空白血浆各 45 μL，分别用甲醇 145 μL 沉淀蛋白后，再加入“**2.2**”项下质量浓度分别为 15、3、0.3 mg/L 的质控工作液和“**2.2**”项下的 1 mg/L 内标工作液各 5 μL，混匀后离心（9 100×g）10 min，吸取上清液 100 μL，加入纯化水 100 μL 混匀，取 3 μL 进样分析；另取纯化水 45 μL 代替空白血浆，按“**2.6**”项下准确度试验的操作方法处理，进样分析后记录 **1** 与内标的峰面积比，与上述血浆沉淀后再加质控工作液样品测得的峰面积比进行比较，即得本方法的基质效应。

结果显示，高、中、低 3 个质量浓度水平样品的基质效应（n=6）分别为 93.7%、89.4%、88.0%，RSD 分别为 6.34%、5.71%和 9.42%；内标的基质效应（n=6）为 85.4%，RSD 为 4.95%。说明在本试验的色谱和质谱条件下，可忽略基质效应对 **1** 测定的影响。

2.8 稳定性试验

取“**2.2**”项下质量浓度为 15、0.3 mg/L 的质控工作液各 5 μL，加至大鼠空白血浆 45 μL 中，配制成高、低质量浓度的标准质控血浆样品。分别考察在室温（10 ～ 30 ℃）放置 2 h，−20 ℃冷冻至少 24 h、再于室温解冻、循环 3 次，标准血浆样品处

理后在进样器（10 ℃）放置 24 h 的稳定性，每个考察项的每个浓度平行配制 3 份样本。样品达到考察条件后，按“**2.3**”项下方法进行处理后进样测定，并将质量浓度的测得值与理论值进行比较，即得稳定性数据。

结果表明，高、低质量浓度标准质控血浆样品于室温放置 2 h 稳定，RE（n=3）为 －1.30%～7.58%；3 次冻融循环后稳定，RE（n=3）为 2.75%～6.34%；高、低浓度标准质控血浆样品处理后于进样器放置 24 h 稳定，RE（n=3）为 －3.71%～2.62%。

2.9 大鼠药动学试验

取 SD 大鼠 24 只，随机分为 4 组，分别口服（灌胃）给予“**2.2**”项下 **1** 混悬液或静脉注射 **1** 注射液（用含 0.5% HS-15 的生理盐水配制成 **1** 质量浓度为 0.2 mg/mL 的溶液，给药体积为 5 mL/kg），其中低、中、高 3 个口服组的给药剂量分别为 1、3、10 mg/kg，采血时间点为给药前和给药后 0.083、0.25、0.5、1、2、3、4、6 和 12 h；静脉注射组的给药剂量为 1 mg/kg，采血时间点为给药前和给药后 0.033、0.25、0.5、1、2、3、4、6 和 12 h。

各组大鼠给药当天称量体质量，根据体质量精确计算给药体积；采血部位为大鼠锁骨下静脉，采血体积约为 0.2 mL，血液离心（1 500×g）10 min，取上层血浆，迅速贮存于 －20 ℃冰箱中。样品测定前从冰箱取出，室温融化，按“**2.3**”项下方法处理，根据当日随行标准曲线计算血浆中的药物浓度。

大鼠口服低、中、高剂量（1、3、10 mg/kg）**1** 混悬液的血药浓度 - 时间曲线如图 4 所示，利用 DAS 2.0 软件计算大鼠口服和静脉给药后的药动学参数，结果如表 2 所示。结果显示，大鼠口服给予 **1** 混悬液后，在 0.5 h 左右达峰，随后迅速消除，暴露量与剂量呈线性比例增加。根据低剂量组计算，大鼠口服给予 **1** 混悬液的生物利用度为 29.4%。

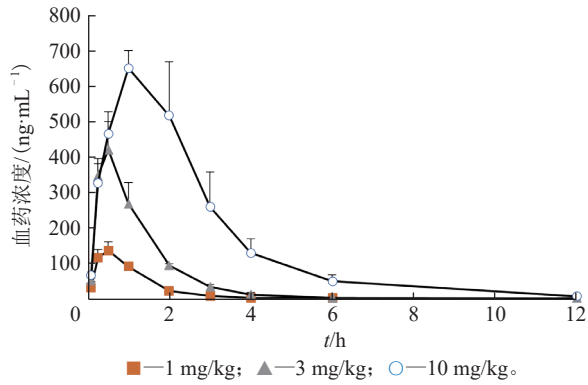


图 4 大鼠口服给予 1、3、10 mg/kg 1 混悬液后 1 的血药浓度 - 时间曲线（n=6）

Fig.4 Plasma Drug Concentration-time Curves of **1** in Rats after Oral Administration of **1** Suspension at Doses of 1, 3, 10 mg/kg (n=6)

2.10 Beagle 犬药动学试验

取 12 只 Beagle 犬，随机分为 2 组，其中 1 组口服给予 **1** 混悬液（用 0.5% CMC-Na 溶液配制成 **1** 质量浓度为 6.0 mg/mL 的混悬液，给药体积为 5 mL/kg），另 1 组静脉注射 **1** 注射液（用含 0.5% HS-15 的生理盐水配制成质量浓度为 0.5 mg/mL 的溶液，给药体积为 2 mL/kg）；口服组的给药剂量为 30 mg/kg，采血时间点为给药前和给药后 0.083、0.25、0.5、1、2、3、4、6 和 12 h；静脉注射组的给药剂量为 1 mg/kg，采血时间点为给药前和给药后 0.033、0.25、0.5、1、2、3、4、6 和 12 h。

各组 Beagle 犬给药当天称量体质量，根据体质量精确计算给药体积。采血部位为 Beagle 犬四肢静脉，避开给药部位。采血体积约为 0.3 mL，血液

表 2 大鼠口服或静脉注射给药后 1 的药动学参数（$\bar{x}\pm s$，n=6）

Tab.2 Pharmacokinetic Parameters of **1** in Rats after Oral Administration or Intravenous Injection ($\bar{x}\pm s$, n=6)

给药途径	剂量/(mg·kg^{-1})	$AUC_{0\to t}$/(μg·L^{-1}·h)	半衰期/h	达峰时间/h	清除率/(L·h^{-1}·kg^{-1})	表观分布容积/(L·kg^{-1})	最大血药浓度/(μg·L^{-1})
静注	1	646±25	0.70±0.22	0.03±0	1.54±0.06	1.55±0.48	1 016±103
口服	1	190±15	0.82±0.24	0.50±0	5.24±0.40	6.14±1.31	138±25
	3	602±108	0.93±0.26	0.50±0	5.06±0.83	6.56±0.67	422±79
	10	1 818±357	0.87±0.18	0.67±0.29	5.63±1.04	6.87±0.32	1 152±164

离心（1 500×*g*）10 min，取上层血浆，迅速贮存于－20 ℃冰箱中。样品测定前从冰箱取出，于室温融化，并按“**2.3**”项下方法进行处理，根据当日随行标准曲线计算血浆中的药物浓度。

Beagle 犬口服和静脉注射给予 **1** 的血药浓度 - 时间曲线如图 5 所示，利用 DAS 2.0 软件计算药动学参数，结果如表 3 所示。结果显示，Beagle 犬静脉注射 **1** 注射液后，血液中 **1** 的消除速度与大鼠类似，消除半衰期较短；Beagle 犬口服 **1** 混悬液后，血液中 **1** 的浓度持续较低，最高血药浓度均值为 88.9 μg/L，达峰时间在 0.75 h，随后迅速消除。根据剂量倍数换算后计算，Beagle 犬口服给予 30 mg/kg **1** 混悬液的生物利用度为 0.5%。

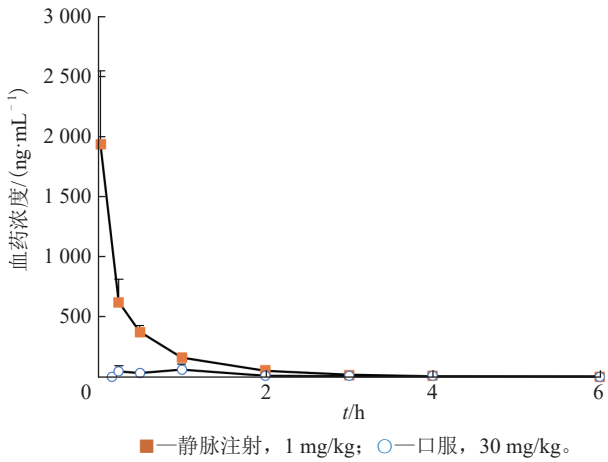


图 5　Beagle 犬口服或静脉注射后 1 的血药浓度 - 时间曲线（*n*=6）

Fig.5　Plasma Drug Concentration-time Curves of **1** in Beagle Dogs after Oral Administration or Intravenous Injection (*n*=6)

3　讨论

在方法开发过程中发现，随着离子源温度的升高，**1** 的离子响应消失，降低温度后离子响应又恢复。为兼顾使溶剂充分气化的要求，试验最终确定 150 ℃的离子源气化温度。大鼠口服给予 1、3、10 mg/kg 剂量的 **1** 混悬液后，可见 **1** 达峰和消除均较快，暴露量与剂量增加呈线性比例关系，生物利用度为 29.4%，与文献[7—8]报道相符。但本研究未观察到文献中疑似的双峰现象，推测可能是由于文献剂量为 10、20、40 mg/kg，与本研究剂量不一致，造成了药物在体内的代谢、消除过程稍有差异。Beagle 犬口服 30 mg/kg 的 **1** 混悬液后，吸收较少，消除半衰期为 1.26 h，消除速度稍慢于 SD 大鼠，但仍较快；大鼠口服 **1** 后吸收较好，但迅速消除。Beagle 犬口服 **1** 的生物利用度仅为 0.5%，远低于大鼠，可能与 **1** 在不同种属间的代谢差异有关，需要对其在不同种属肝微粒体中的代谢稳定性进行深入研究以解释此现象。

1 虽然具有良好的抗衰、抗肿瘤等药理作用[4,9]，但其溶解度低、原料来源昂贵，体内消除速度快，导致药效作用时间短；并且对 CYP450 酶明显的抑制和诱导作用可能会引起潜在的药物相互作用，导致其成药性不好[10]。后续可能需要对 **1** 进行结构修饰以增加成药性或延长作用时间。

表 3　Beagle 犬口服或静脉注射后 1 的药动学参数（$\bar{x}\pm s$，*n*=6）

Tab.3　Pharmacokinetic Parameters of **1** in Beagle Dogs after Oral Administration or Intravenous Injection ($\bar{x}\pm s$, *n*=6)

给药途径	剂量/(mg·kg^{-1})	$AUC_{0\to t}$/(μg·L^{-1}·h)	半衰期/h	达峰时间/h	清除率/(L·h^{-1}·kg^{-1})	表观分布容积/(L·kg^{-1})	最大血药浓度/(μg·L^{-1})
静脉	1	761±23	0.75±0.12	0.03±0	1.31±0.04	1.43±0.26	1 936±612
口服	30	110±56	1.26±0.29	0.75±0.43	323±198	547±234	88.9±28.1

参考文献：

[1]　刘晓亚．黄芪甲苷和环黄芪醇的体内外代谢研究[D]．北京: 北京中医药大学硕士学位论文, 2013.

[2]　孟欣桐, 乐世俊, 杨智睿, 等．黄芪皂苷类成分在人源肠道菌群中生物转化特征研究[J]．食品与药品, 2018, **20**(3): 161-167.

[3]　张阳焕, 袁　洋, 孙曼婷, 等．环黄芪醇抗衰老药理作用的研究进展[J]．中国细胞生物学学报, 2021, **43**(10): 2078-2084.

[4]　李　曼, 王志菲．环黄芪醇的药理作用研究进展[J]．中医学报, 2020, **35**(5): 983-989.

（下转第804页）

4 结语

药品关乎到人民的生命安全。在企业积极应对挑战的同时，希望政府相关部门在中药药品价格制定上要充分考虑药品最基本的成本，并给企业创新发展留出合理的利润空间。招投标不能以价格为标准“一刀切”，确定中标价格时应综合考虑药品的价格水平、临床适应性、市场占有情况、企业质量管理水平、企业供应保障能力、企业创新能力等多个维度。政府部门应科学定价，实施优质优价，加强对优质企业的市场激励，避免矫枉过正带来的危害，秉持药品安全性和有效性的初衷，为我国中药企业发展创造良好的政策环境。

参考文献：

[1] 国务院办公厅. 国务院办公厅关于印发国家组织药品集中采购和使用试点方案的通知[J]. 中华人民共和国国务院公报, 2019, (3): 12-15.

[2] 国务院办公厅. 国务院办公厅印发《关于推动药品集中带量采购工作常态化制度化开展的意见》[J]. 招标采购管理, 2021, (2): 7.

[3] 韩　毅, 刘喜梅. 中成药带量集采首开标!预计每年节约药费超 26 亿元[N]. 人民政协报, 2022-01-19(005).

[4] 广东省人民政府. 132 种中成药首进广东集采[EB/OL]. (2022-04-13)[2022-04-18]. http://www.gd.gov.cn/zwgk/zdlyxxgkzl/ylws/content/post_3909247.html.

[5] 谈在祥, 范　舜. 药品“4+7”带量集中采购背景下医药企业的挑战与应对[J]. 卫生经济研究, 2019, **36**(8): 13-15.

[6] 王　婕, 黎东生, 符桂林. 药品集中招标采购政策对制药企业的影响分析[J]. 卫生经济研究, 2015, (8): 20-23.

[7] 黄羽舒, 陶立波. 药品集中带量采购对我国医药产业集中度的影响——基于产业经济学视角的分析[J]. 中国医疗保险, 2020, (2): 64-67.

[8] 李　哲, 常　暖, 李　黎. 中药院内制剂政策历史、现状及对策[J]. 中国中医药图书情报杂志, 2014, **38**(1): 38-41.

[9] 黄爱英. 我国中医药产业发展的现状分析[J]. 现代医药卫生, 2021, **37**(9): 1579-1581.

[10] 唐亚军, 李蓉蓉, 付　飞, 等. 我国医药企业学术营销的现状与思考[J]. 医药导报, 2013, **32**(3): 408-410.

[11] 吴龙辉, 何岳球. 大健康背景下中医药产业发展的思路与途径——以湖北省咸宁市通城县为例[J]. 湖北科技学院学报, 2021, **41**(5): 40-44.

[12] 蒋　成, 李顺祥. 中医药产业高质量发展的思考[J]. 人民论坛, 2021, (3): 92-93.

（上接第784页）

[5] 金　艺. 黄芪甲苷生物转化与生物利用影响因素研究[D]. 沈阳: 沈阳药科大学博士学位论文, 2021.

[6] JING Z, STEPHANIE L, MAURICE K C H, *et al*. *In vitro* intestinal absorption and first-pass intestinal and hepatic metabolism of cycloastragenol, a potent small molecule telomerase activator [J]. *Drug Metab Pharmacokinet*, 2010, **25**(5): 477-486.

[7] 魏宝红. 环黄芪醇大鼠体内代谢转化及对肝脏CYP450酶的影响[D]. 北京: 北京中医药大学硕士学位论文, 2014.

[8] MA P K, WEI B H, CAO Y L, *et al*. Pharmacokinetics, metabolism, and excretion of cycloastragenol, a potent telomerase activator in rats [J]. *Xenobiotica*, 2017, **47**(6): 526-537.

[9] YU Y J, ZHOU L M, YANG Y J, *et al*. Cycloastragenol: an exciting novel candidate for age-associated diseases (review) [J]. *Exp Ther Med*, 2018, **16**: 2175-2182.

[10] 魏宝红, 叶　静, 薛宝娟, 等. 环黄芪醇连续灌胃对大鼠肝脏P450酶活性的影响[J]. 中国新药杂志, 2014, **23**(4): 476-479.