

· 基础研究 ·

外翻肠囊法研究异功散的肠吸收特征[△]陶嘉悦¹, 刘斯琪¹, 汪静¹, 侯金才², 李丹^{2*}, 王如峰^{1*}

1. 北京中医药大学 生命科学学院, 北京 102488;

2. 京津冀联创药物研究(北京)有限公司, 北京 100025

[摘要] 目的: 研究异功散主要成分的肠吸收及动力学特征, 判断其主要吸收成分。方法: 采用大鼠离体外翻肠囊模型进行肠吸收实验, 计算各成分的吸收参数。结果: 6种主要成分甘草苷、橙皮苷、甘草酸、芸香柚皮苷、芹糖异甘草苷、人参皂苷 Re 的表观渗透系数 (P_{app}) 为 $1 \times 10^{-6} \sim 1 \times 10^{-5} \text{ cm} \cdot \text{s}^{-1}$; 除甘草酸和芹糖异甘草苷外其他成分的吸收速率常数 (K_a) 在不同质量浓度组间差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 且均随质量浓度呈线性增加 ($r > 0.97$)。结论: 异功散中6个主要成分的小肠吸收良好, 且以被动转运为主, 其中人参皂苷 Re 的吸收最好, 其次为甘草苷、甘草酸、芸香柚皮苷、芹糖异甘草苷、橙皮苷。该结果可为确定异功散的药效物质基础提供参考。

[关键词] 异功散; 肠吸收; 外翻肠囊法; 高效液相色谱法

[中图分类号] R284; R285 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1673-4890(2023)01-0090-09

doi: 10.13313/j.issn.1673-4890.20220629003

Intestinal Absorption of Yigong San Investigated by Everted Intestinal Sac MethodTAO Jia-yue¹, LIU Si-qi¹, WANG Jing¹, HOU Jin-cai², LI Dan^{2*}, WANG Ru-feng^{1*}

1. School of Life Sciences, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 102488, China;

2. Jingjinji United Innovation Pharmaceutical Research Company, Beijing 100025, China

[Abstract] **Objective:** To study the intestinal absorption and dynamic characteristics of the main components of Yigongsan and determine the main absorbable components. **Methods:** The intestinal absorption experiment was carried out by using the rat model of everted intestinal sac *in vitro*, and the absorption parameters of each component were calculated. **Results:** The apparent permeability coefficient (P_{app}) values of liquiritin, hesperidin, glycyrrhizic acid, narirutin, isoliquiritin apioside, and ginsenoside Re were $1 \times 10^{-6} \sim 1 \times 10^{-5} \text{ cm} \cdot \text{s}^{-1}$. Except those of isoliquiritin apioside and glycyrrhizic acid, the absorption rate constant (K_a) values of the other four compounds existed statistical significant differences among groups with different concentrations ($P < 0.05$), and increased linearly with concentration ($r > 0.97$). **Conclusion:** The six components are well absorbed mainly through passive transportation in the intestine. The intestinal absorption of ginsenoside Re is the best, followed by liquiritin, glycyrrhizic acid, narirutin, isoliquiritin apioside, and hesperidin. The results of this study can provide references for determining the effective substances of Yigongsan.

[Keywords] Yigong San; intestinal absorption; everted intestinal sac method; high performance liquid chromatography

异功散又名五味异功散, 源于北宋著名医家钱乙的《小儿药证直诀》^[1], 在四君子汤人参(6g)、白术(6g)、茯苓(6g)、炙甘草(6g)的基础上加味陈皮(6g)而成。异功散主治脾胃虚弱、不思饮食、呕吐泻下和胸脘痞闷不舒^[2]。方中人参为君药, 味甘, 性温, 可补中益气; 白术为臣药, 味苦,

性温, 可益气健脾; 茯苓为佐药, 味甘、淡, 可渗水利湿; 炙甘草为使药, 味甘, 性温, 可补中和胃; 陈皮性温, 味苦, 可健脾醒胃^[3-4]。其中人参、白术、甘草健脾养胃; 茯苓合陈皮利水消肿、合白术祛脾湿; 人参合白术化生气血、合陈皮醒脾助运, 补而不滞^[5]。现代药理学研究证明, 该方能松弛肠管、改

[△] [基金项目] 中央引导地方科技发展资金项目(206Z2502G)

* [通信作者] 王如峰, 教授, 博导, 研究方向: 中药化学成分; Tel: 010-53912163, E-mail: wangrufeng@tsinghua.org.cn
李丹, 高级工程师, 博士, 研究方向: 新药研发; Tel: 0316-5759866-8718, E-mail: ldyc@yeah.net

善胃肠运动、拮抗自由基损伤,具有加强机体代谢和增强免疫力的作用^[6]。

中药多通过口服方式应用,胃肠道吸收是其主要吸收方式,对其有效成分的生物利用度有重要影响^[7]。一般而言,药物经吸收后入血的成分才能发挥药效,通过对被吸收成分的研究及其机制探讨,能够进一步了解吸收入血和作用于靶器官的成分^[8],因此,研究药物的肠吸收对临床用药具有指导意义。目前对异功散的研究多集中于其对肠道菌群的影响及临床应用等方面^[9-11],未见主要成分的吸收研究。鉴于此,本研究采用外翻肠囊法对异功散中6个主要成分甘草苷、橙皮苷、甘草酸、芸香柚皮苷、芹糖异甘草苷、人参皂苷Re的肠吸收进行了研究,通过高效液相色谱法(HPLC)测定各成分的吸收量,分析其小肠吸收特性,为异功散药效物质基础研究提供参考。

1 材料

1.1 实验动物

无特定病原体(SPF)级雄性SD大鼠5只,体质量(200±20)g,由斯贝福(北京)实验动物科技有限公司提供,实验动物生产许可证号:SCXK(京)2019-0010,常规饲养于北京中医药大学动物饲养室,本实验经过北京中医药大学学术委员会实验动物伦理分委员会批准,动物伦理学审查编号:BUCEM-4-2022061701-2058。

1.2 试药

异功散由中国神威药业集团有限公司提供(批号:21040311);对照品人参皂苷Re(批号:110754-202129,纯度>98%,中国食品药品检定研究院);橙皮苷(批号:K09S11L123847,纯度>98%,上海源叶生物科技有限公司);甘草苷、甘草酸、芸香柚皮苷、芹糖异甘草苷(批号分别为RFS-G00911812016、RFS-G00402007002、RFS-Y07102005009、RFS-Q09302004028,纯度均大于98%,成都瑞芬思生物科技有限公司);NaCl、KCl、NaHCO₃、NaH₂PO₄、MgCl₂、CaCl₂、葡萄糖(北京高华伟业食品添加剂有限公司);色谱纯甲醇和色谱纯乙腈购自赛默飞尔科技公司。

1.3 仪器

LC-20AT型高效液相色谱仪(日本Shimadzu公

司);AG 22331 Hamburg型台式高速离心机(德国Eppendorf公司);VORTEX GENIUS 3型涡旋混匀器(德国IKA Werke公司);KQ-500DE型数控超声波清洗器(昆山市超声仪器有限公司);ME204/02型万分之一天平(瑞士Mettler-Toledo公司);BT125D型十万分之一天平(德国Sartorius公司)。

2 方法与结果

2.1 溶液制备

2.1.1 对照品溶液制备 分别精密称定甘草苷、橙皮苷、甘草酸、芸香柚皮苷、芹糖异甘草苷及人参皂苷Re 1.76、4.25、4.52、4.00、4.43、6.36 mg,置于5 mL量瓶中,加入甲醇充分溶解,定容,得对照品储备液。取储备液加入适量Tyrode液稀释成系列质量浓度,得混合对照品溶液。

2.1.2 Tyrode液制备 精密称取NaCl 8.0 g、KCl 0.2 g、NaHCO₃ 1.0 g、NaH₂PO₄ 0.05 g、MgCl₂ 0.1 g,加入纯水500 mL配制成A液;精密称取CaCl₂ 0.2 g,加入纯水500 mL配制成B液;4 °C保存。使用时将A液和B液混合,加入葡萄糖1.0 g,调节pH为7.2~7.4,即得。

2.1.3 供试品溶液制备 分别称取异功散原料药3.0、9.0、15.0 g,加入Tyrode液100 mL配制成质量浓度为30、90、150 mg·mL⁻¹的供试品溶液。

2.2 大鼠肠囊外翻实验

雄性SD大鼠5只,实验前12 h禁食,自由饮水。将每只大鼠脱颈处死后,迅速取出小肠,将附着的肠系膜和脂肪等组织剥离,用预冷的Tyrode液冲洗,直至无内容物流出。每只大鼠的肠管剪取3段,每段约12 cm,分别用于低、中、高质量浓度组。采用特制工具翻转肠管,将其一端结扎,另一端结扎于塑料管上,形成囊状外翻肠管。向肠管中注入预热至37 °C的Tyrode液2 mL作为受试溶液。将肠管置于装有Tyrode液的37 °C恒温浴槽中,向浴槽中通入95% O₂和5% CO₂。平衡5 min后,将外翻肠管分别放入低、中、高3个质量浓度的原料药药液中并开始计时,在15、30、45、60、90、120、150 min时分别从肠管中取样100 μL,同时补加相同体积的空白Tyrode液。样品放入1.5 mL具盖离心试管中,于-80 °C保存。取样结束后,测量肠段的长度(L)和内径(D),计算小肠面积(A)。

2.3 肠吸收样品处理

将2.2项下异功散肠囊吸收液用甲醇稀释至合适质量浓度，涡旋混合1 min，12 000 r·min⁻¹离心10 min（离心半径为6.6 cm），取上清液滤过后进行HPLC检测。

2.4 色谱条件

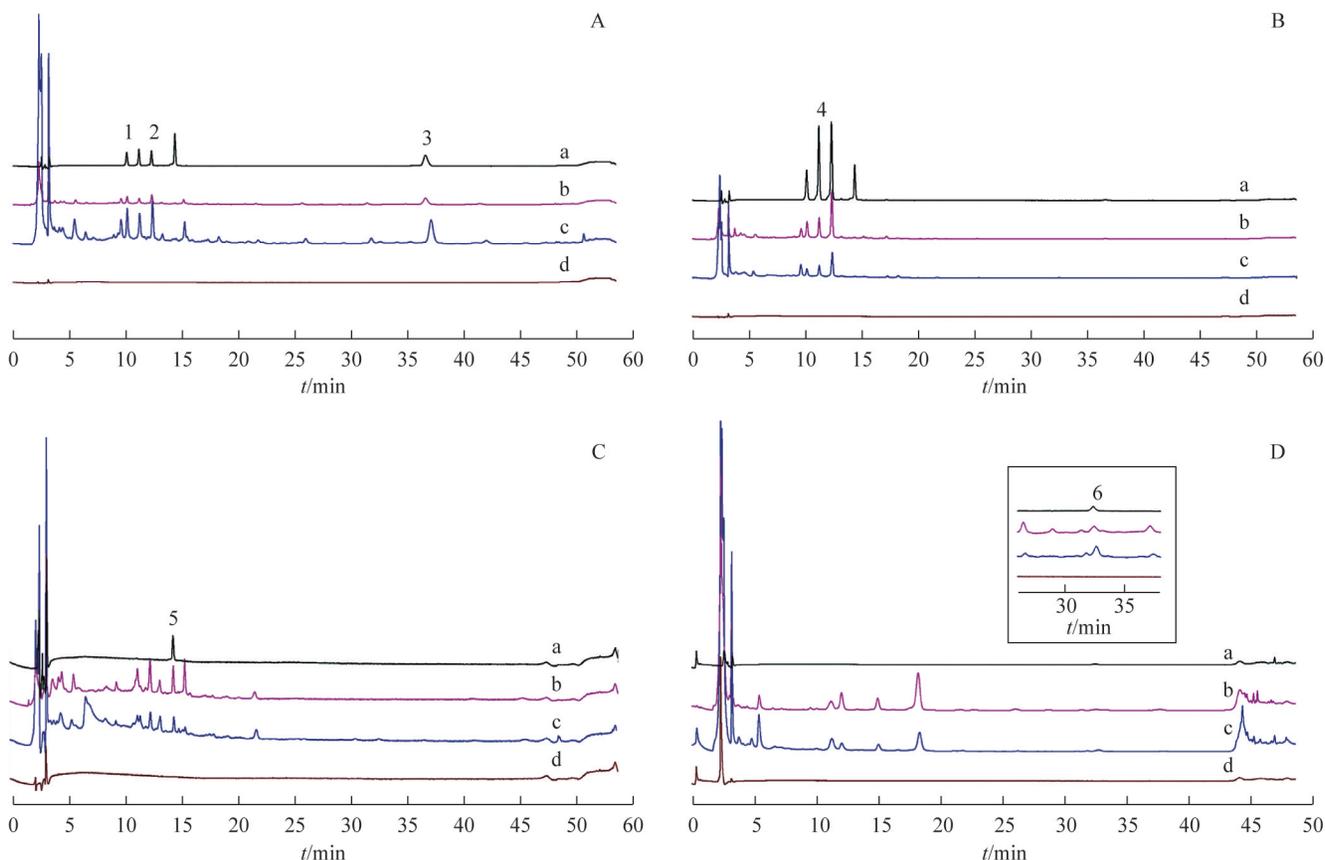
Agela C₁₈ 色谱柱（250 mm×4.6 mm，5 μm），0.05%磷酸水溶液（A）-乙腈（B）为流动相，梯度洗脱（0~10 min，17.0%~30.0%B；10~17 min，30.0%~31.5%B；17~26 min，31.5%~36.0%B；26~42 min，36.0%~39.0%B；42~46 min，39.0%~100.0%B；46~48 min，100.0%B；48~51 min，100.0%~17.0%B；51~54 min，17.0%B）；检测波长为254、283、360 nm（254 nm波长下检测甘草苷、橙皮苷、甘草酸，283 nm波长下检测芸香柚皮苷，360 nm波长下检测芹糖异甘草苷）。另用相同流动相，梯度洗脱（0~9 min，17.0%~20.0%B；9~31 min，20.0%~23.5%B；31~

38 min，23.5%~24.0%B；38~43 min，24.0%~100.0%B；43~46 min，100.0%~17.0%B；46~49 min，17.0%B），在203 nm下测定人参皂苷Re。柱温为30℃；体积流量为1.0 mL·min⁻¹；进样体积为10 μL。

2.5 方法学考察

2.5.1 专属性考察 取2.1项下混合对照品溶液、异功散肠吸收液、供试品溶液和Tyrode液，按2.3项下方法处理，按2.4项下方法进行分析，结果见图1。可见对照品溶液和供试品溶液在相同位置有吸收峰，各峰分离度>1.5，并且在空白吸收液的相同位置无干扰峰，说明该方法专属性良好。

2.5.2 标准曲线制备 取2.1项下混合对照品溶液，按2.3项下方法处理，按2.4项下方法进行分析。以质量浓度为横坐标（X）、峰面积为纵坐标（Y），根据系列质量浓度和峰面积的线性关系绘制标准曲线。结果表明，所有化合物在设定的质量浓度范围内线性关系良好（ $r \geq 0.9995$ ）。化合物的回归方程、 r 、线性范围见表1。



注：A. 254 nm；B. 283 nm；C. 360 nm；D. 203 nm；a. 对照品溶液；b. 供试品溶液；c. 肠吸收液；d. Tyrode液；1. 甘草苷；2. 橙皮苷；3. 甘草酸；4. 芸香柚皮苷；5. 芹糖异甘草苷；6. 人参皂苷Re。

图1 异功散中6个成分的HPLC图

表1 异功散中6个成分回归方程和线性范围

成分	回归方程	<i>r</i>	线性范围/ $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$
甘草苷	$Y=6\ 830.9X+6\ 291.7$	0.999 5	1.32~80.96
橙皮苷	$Y=2\ 954.3X+10\ 306.0$	0.999 5	1.59~255.00
甘草酸	$Y=6\ 052.8X+5\ 120.3$	0.999 9	3.39~244.08
芸香柚皮苷	$Y=14\ 643X+27\ 949.0$	0.999 8	3.00~96.00
芹糖异甘草苷	$Y=34\ 125X+8\ 109.8$	0.999 6	0.21~13.29
人参皂苷 Re	$Y=2\ 868.8X+2\ 849.9$	0.999 9	7.95~127.20

2.5.3 精密度试验 取混合对照品溶液,按2.3项下方法处理,按2.4项下方法在同日内连续进样6次;之后每天进样3次,连续进样3 d。记录各成分峰面积,计算日间和日内精密度。日内精密度RSD为0.37%~2.24%,日间精密度RSD为1.25%~2.76%,表明仪器精密度符合要求。

2.5.4 稳定性试验 取同一供试品溶液,按2.3项下方法处理,在室温下放置0、2、4、6、12、24 h后,按2.4项下方法进行分析,记录峰面积。各成分峰面积的RSD为1.11%~2.59%,说明供试品溶液在室温下24 h内稳定。

2.5.5 重复性试验 取一定质量浓度供试品溶液,按2.3项下方法处理,按2.4项下方法进行分析,重复进样6次。各成分含量的RSD为0.60%~2.64%,表明该方法重复性良好,符合测定要求。

2.5.6 加样回收试验 取一定质量浓度供试品溶液,按2.3项下方法处理,按2.4项下方法进行含量测定,加入不同体积的各对照品溶液,再次进行含量测定,结果见表2。加样回收率为98.07%~101.48%,RSD为0.61%~2.41%,满足生物样品测定要求。

2.6 累积吸收量 (*Q*)

将不同时间点的肠吸收液适当稀释,根据HPLC测定结果按照公式(1)计算*Q* (μg)。

$$Q=C_n \times V_0 + \sum_{i=1}^{n-1} C_i V_i \quad (1)$$

式中, C_n 为每个时间点测得的实际质量浓度,

V_0 为初始加入空白Tyrode液的体积, C_i 、 V_i 分别为第*i*次取样时的质量浓度和体积^[12]。如图2所示,给予不同质量浓度的异功散药液后,随着*t*的增加,6个成分的*Q*值呈现持续增长,均具有时间依赖性。甘草苷、橙皮苷、芸香柚皮苷和人参皂苷Re的*Q*值随质量浓度增加而增加,具有质量浓度依赖性。其中橙皮苷的*Q*值最高,其次为甘草酸、人参皂苷Re、芸香柚皮苷、甘草苷,芹糖异甘草苷最低,这也与其在异功散中的含量较低相一致。因为6个成分的含量存在差异,因此进一步用吸收速率常数(K_a)、累积吸收率(*V*)及表观渗透系数(P_{app})研究其吸收规律。

2.7 K_a

根据6个成分在小肠中的*Q-t*曲线,按照公式(2)计算 K_a ($\mu\text{g}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{cm}^{-2}$)。

$$K_a=K/A \quad (2)$$

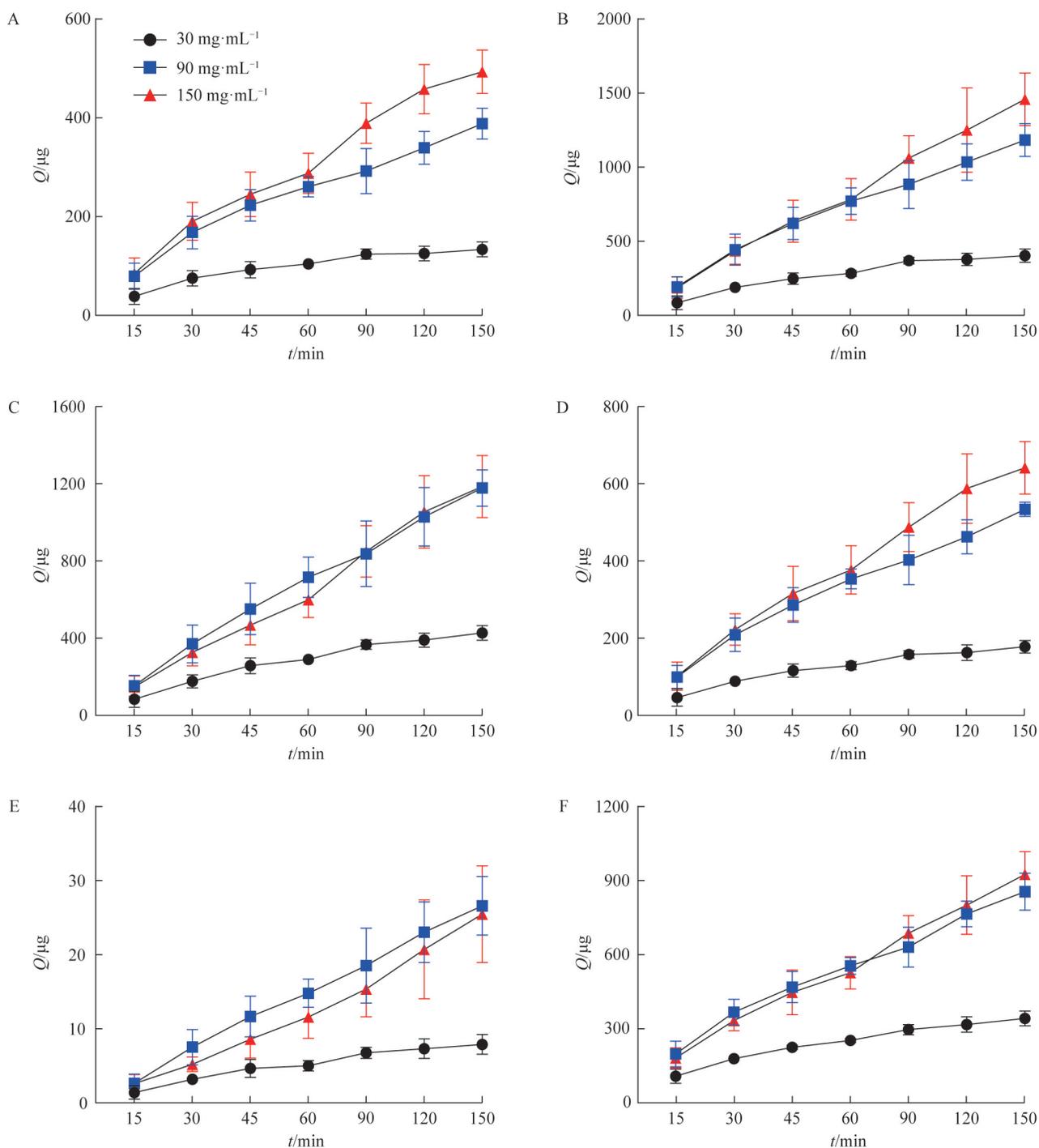
式中, K 为*Q*与*t*作相关回归分析的斜率, A 为肠面积(cm^2)^[13]。用GraphPad Prism 8.0.2软件对各参数进行分析,各组间数据比较采用单因素方差分析(One-way analysis of variance, ANOVA)。如表3所示,各成分的 K_a 值随异功散质量浓度增加而增加,其中甘草苷、橙皮苷、芸香柚皮苷和人参皂苷Re的 K_a 值在3个质量浓度时差异有统计学意义($P<0.05$),并呈现线性增加($r>0.97$)。芹糖异甘草苷和甘草酸的 K_a 值在中、高质量浓度时差异无统计学意义。除甘草苷外各成分在低、中、高质量浓度时*Q-t*曲线的 $r>0.9$,说明这5个成分的体外肠吸收过程为线性吸收,符合零级吸收速率,即其吸收速率不受小肠壁两端质量浓度差影响。

2.8 *V*

*V*是给药一段时间后肠囊内药物质量浓度和给药质量浓度的比值,可用于表征小肠对药物的吸收能力。按照公式(3)计算6个成分在小肠中的*V*。

表2 异功散中6个成分加样回收率结果 ($\bar{x}\pm s, n=6$)

成分	称样量/mg	样品中含量/ μg	对照品加入量/ μg	测得量/ μg	平均回收率/%	RSD/%
甘草苷	4.5	12.99	10.56	11.68±0.07	98.16±1.42	1.44
橙皮苷	4.5	28.82	34.00	31.66±0.29	101.48±1.72	1.69
甘草酸	4.5	31.49	36.16	33.55±0.16	98.47±0.91	0.92
芸香柚皮苷	4.5	14.44	16.00	15.07±0.19	98.07±2.36	2.41
芹糖异甘草苷	4.5	0.21	0.27	0.24±0	98.15±1.61	1.64
人参皂苷 Re	30.0	26.97	27.23	27.03±0.08	99.40±0.61	0.61



注: A. 甘草苷; B. 橙皮苷; C. 甘草酸; D. 芸香柚皮苷; E. 芹糖异甘草苷; F. 人参皂苷 Re。

图2 不同质量浓度异功散供试品溶液中6个成分在小肠的 $Q-t$ 曲线 ($\bar{x} \pm s, n=5$)

$$V = (Q/V_0)/C_0 \quad (3)$$

式中, V_0 为初始加入空白Tyrode液的体积 (mL), C_0 为浴槽中各成分的初始质量浓度 ($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)^[14]。

结果表明, 各成分的 V 随时间延长而增大, 在90 min内随着质量浓度增加而减小, 但是90 min后, 只有部分化合物如甘草苷和人参皂苷Re随着质

量浓度增加而减小。除甘草苷和人参皂苷Re外, 其他成分的 V_{\max} 均在中质量浓度150 min时出现。人参皂苷Re的平均 V 最大, 为58.28%, 橙皮苷的平均 V 最小, 为35.32%。由图可知, 小肠对于人参皂苷Re的吸收最好, 其次是甘草苷、甘草酸、芸香柚皮苷、芹糖异甘草苷和橙皮苷, 见图3。

表3 不同质量浓度异功散供试品溶液中6个成分Q-t曲线
相关参数 ($\bar{x}\pm s, n=5$)

质量浓度/mg·mL ⁻¹	成分	K_a	r
30	甘草苷	0.042 7±0.005 3	0.899 2
	橙皮苷	0.150 4±0.021 2	0.926 6
	甘草酸	0.163 9±0.023 2	0.942 2
	芸香柚皮苷	0.060 6±0.008 3	0.927 4
	芹糖异甘草苷	0.003 1±0.000 7	0.948 7
	人参皂苷Re	0.112 6±0.024 1	0.941 5
90	甘草苷	0.129 9±0.015 1*	0.957 1
	橙皮苷	0.429 6±0.047 7*	0.963 8
	甘草酸	0.459 1±0.055 8*	0.975 9
	芸香柚皮苷	0.187 4±0.013 3*	0.963 2
	芹糖异甘草苷	0.010 8±0.001 7*	0.982 6
	人参皂苷Re	0.296 1±0.042 9*	0.973 6
150	甘草苷	0.203 2±0.011 9*#	0.975 4
	橙皮苷	0.629 7±0.080 7*#	0.986 4
	甘草酸	0.536 0±0.066 3*	0.991 2
	芸香柚皮苷	0.268 8±0.024 7*#	0.977 7
	芹糖异甘草苷	0.011 6±0.003 2*	0.997 9
	人参皂苷Re	0.376 3±0.039 5*#	0.987 0

注:与30 mg·mL⁻¹组比较,* $P<0.05$;与90 mg·mL⁻¹组比较,
$P<0.05$ 。

2.9 P_{app}

按照公式(4)计算6个成分的 P_{app} 。

$$P_{app} = dQ/dt \times 1/A \times 1/C_0 \quad (4)$$

式中, dQ/dt ($\mu\text{g}\cdot\text{s}^{-1}$)为吸收速率^[15]。

如表4所示,除芹糖异甘草苷和人参皂苷Re外,其他成分的 P_{app} 值在高质量浓度时均呈现下降趋势,并且各成分的 P_{app} 值在3种质量浓度时差异均无统计学意义。有研究表明, P_{app} 值在 $1\times 10^{-6}\sim 1\times 10^{-5}\text{ cm}\cdot\text{s}^{-1}$ 为吸收中等的成分, $P_{app}>1\times 10^{-5}\text{ cm}\cdot\text{s}^{-1}$ 为吸收良好的成分^[16]。6个成分的 P_{app} 值均为 $1\times 10^{-6}\sim 1\times 10^{-5}\text{ cm}\cdot\text{s}^{-1}$,属于吸收中等的成分。

2.10 含量比例

中药复方中化学成分复杂,往往是多种成分综合起效,因此将6个成分的总质量设为1,比较不同质量浓度条件下小肠吸收液(6个成分的Q值占比)和原药中药物相对比例变化。如图4所示,异功散中各成分的比例在吸收前后发生变化。在原药中,含量排序为橙皮苷>甘草酸>人参皂苷Re>芸香柚皮苷>甘草苷>芹糖异甘草苷。在吸收过程中,甘草

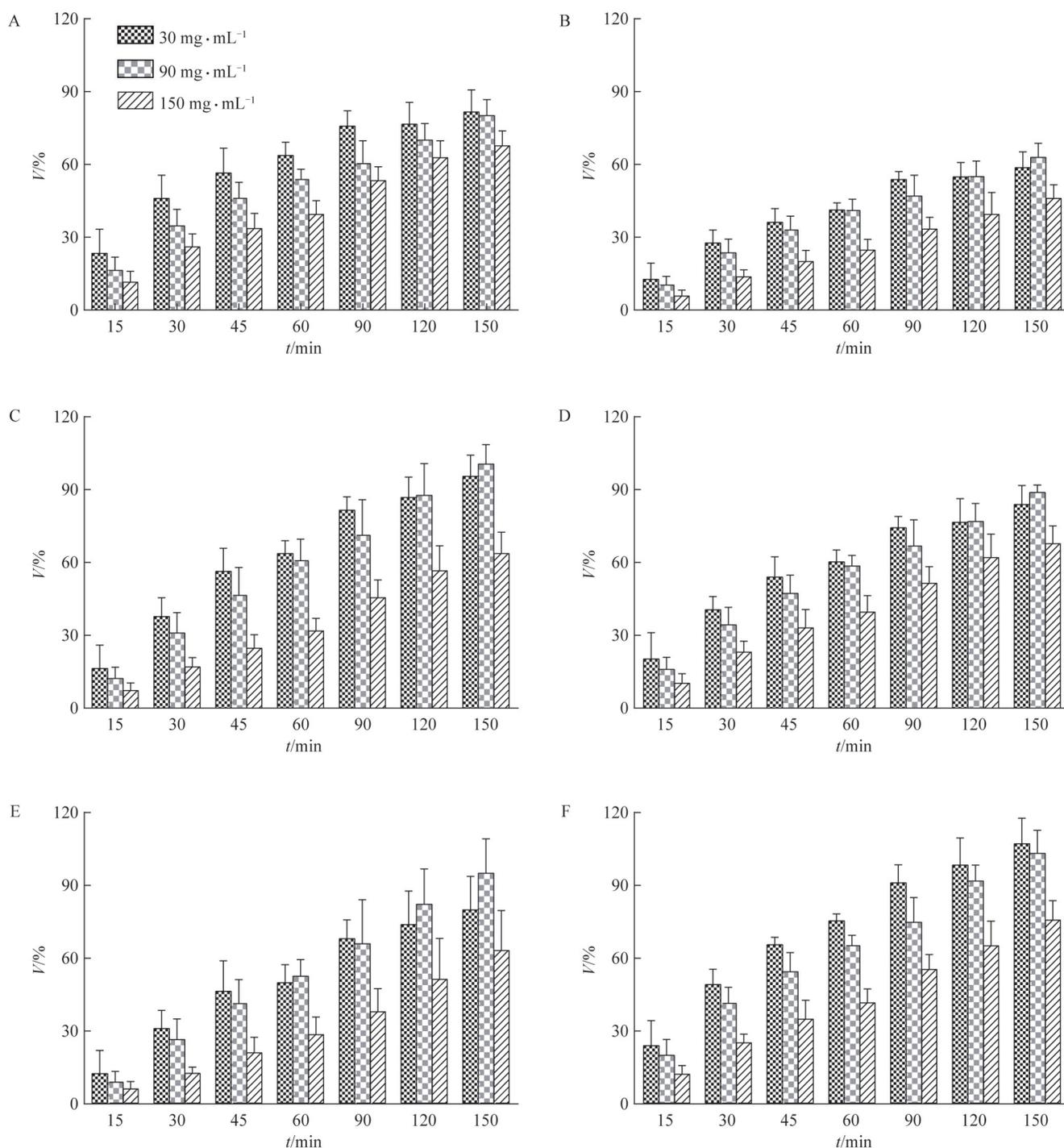
酸、芸香柚皮苷和人参皂苷Re比例增加;橙皮苷比例下降;甘草苷在低、高质量浓度时比例增加,中质量浓度时比例下降;芹糖异甘草苷在低质量浓度时比例下降,在中、高质量浓度时比例增加。

3 讨论

小肠是药物吸收的主要部位,对化合物的生物利用度有重要影响^[17]。考察小肠对于药物成分的吸收是药动力学研究的起点,可为后续研究提供参考。体外肠吸收模型能够预测口服药物的吸收量^[18],现有体外研究方法包括外翻肠囊法、Caco-2细胞模型法、肠灌注法等^[19]。Caco-2细胞模型来源于人结肠癌细胞,类似于人小肠上皮细胞,应用广泛,操作简单,但其培养周期长,缺乏小肠环境中的黏液层。肠灌注法是在大鼠体内从十二指肠到回肠末端与恒流泵形成回路,保存了肠段的活性,但由于是在整个肠段进行回流,容易受其他未知因素的干扰^[22]。外翻肠囊法既保留了吸收肠段的完整性,又保证了其生理活性,而且操作简单、耗时短,但是由于处于离体环境,随着时间的延长,小肠黏膜吸收活性可能下降^[20]。为了保证结果的准确性,实验最好在小肠离体150 min内完成。

本研究采用外翻肠囊法考察了异功散的主要成分甘草苷、橙皮苷、甘草酸、芸香柚皮苷、芹糖异甘草苷、人参皂苷Re的肠吸收,发现这6个成分都能够被吸收,其 P_{app} 为 $1\times 10^{-6}\sim 1\times 10^{-5}\text{ cm}\cdot\text{s}^{-1}$,属于中等吸收成分,其Q顺序与其在异功散中的初始比例一致,说明吸收后其含量顺序基本不变。有研究表明,人参皂苷Re能够改善线粒体功能障碍、抑制炎症、减弱胰岛素抵抗^[21],并对脾虚小鼠免疫功能有明显促进作用^[22];芹糖异甘草苷具有止咳、平喘、化痰作用^[23];甘草苷具有抗炎、抗氧化作用^[24];甘草酸具有抗炎、抗病毒、免疫调节等作用^[25];橙皮苷具有抗炎、抑菌活性,抗呼吸道炎症效果很好^[26];芸香柚皮苷有抗炎、抗过敏、抗氧化等作用^[27]。这6个成分为异功散的主要化学成分,且具有与异功散相关的药理作用,本研究证明其均能被良好地吸收,因此,有理由推测其为异功散的主要药效成分。

虽然吸收前后这6个成分的含量顺序基本保持不变,但是其吸收难易程度存在差异。其中,人参皂苷Re的吸收最好,其次为甘草苷、甘草酸、



注: A. 甘草苷; B. 橙皮苷; C. 甘草酸; D. 芸香柚皮苷; E. 芹糖异甘草苷; F. 人参皂苷 Re。

图3 不同质量浓度异功散供试品溶液中6个成分在小肠的 $V-t$ 曲线 ($\bar{x}\pm s, n=5$)

芸香柚皮苷、芹糖异甘草苷、橙皮苷。与吸收前相比,吸收后橙皮苷含量比例下降,其他成分含量均有增加趋势,而人参皂苷 Re 增加最明显,吸收比例的变化与化合物本身的特性和肠细胞内酶的水解作用有关^[28]。这6个成分的吸收方式都以被动转运为主,除芹糖异甘草苷和甘草酸之外,其

他4个成分的 K_s 值在3种质量浓度下差异均有统计学意义,并呈线性增加,这与被动转运特征相符。芹糖异甘草苷和甘草酸在中质量浓度时的 K_s 值与高质量浓度相比差异无统计学意义,可能是在高质量浓度时载体逐渐被饱和所致,其吸收方式也是被动转运^[29-30]。

表4 不同质量浓度异功散供试品溶液中6个成分的 P_{app}
($\bar{x} \pm s, n=5$)

质量浓度/ $\text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$	成分	$P_{app}/\text{cm} \cdot \text{s}^{-1}$
30	甘草苷	$(0.39 \pm 0.19) \times 10^{-5}$
	橙皮苷	$(0.29 \pm 0.16) \times 10^{-5}$
	甘草酸	$(0.65 \pm 0.39) \times 10^{-5}$
	芸香柚皮苷	$(0.55 \pm 0.50) \times 10^{-5}$
	芹糖异甘草苷	$(0.45 \pm 0.16) \times 10^{-5}$
	人参皂苷Re	$(0.65 \pm 0.43) \times 10^{-5}$
90	甘草苷	$(0.72 \pm 0.28) \times 10^{-5}$
	橙皮苷	$(0.56 \pm 0.25) \times 10^{-5}$
	甘草酸	$(0.88 \pm 0.48) \times 10^{-5}$
	芸香柚皮苷	$(0.82 \pm 0.46) \times 10^{-5}$
	芹糖异甘草苷	$(0.88 \pm 0.30) \times 10^{-5}$
	人参皂苷Re	$(0.78 \pm 0.42) \times 10^{-5}$
150	甘草苷	$(0.37 \pm 0.17) \times 10^{-5}$
	橙皮苷	$(0.50 \pm 0.45) \times 10^{-5}$
	甘草酸	$(0.53 \pm 0.22) \times 10^{-5}$
	芸香柚皮苷	$(0.43 \pm 0.40) \times 10^{-5}$
	芹糖异甘草苷	$(0.88 \pm 0.41) \times 10^{-5}$
	人参皂苷Re	$(0.79 \pm 0.35) \times 10^{-5}$

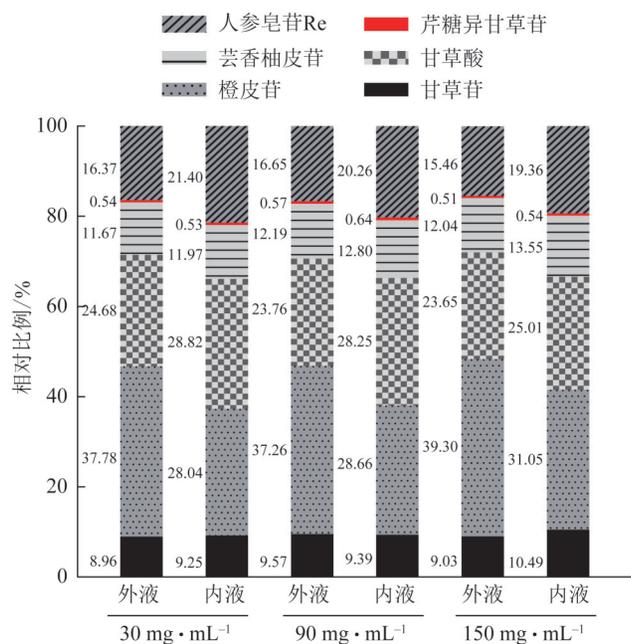


图4 不同质量浓度异功散供试品溶液中6个成分吸收前后的相对比例

参考文献

[1] 钱乙. 小儿药证直诀[M]. 北京:人民卫生出版社, 2006:51.
 [2] 朱芬芳,黄德莲,欧恺怡. 异功散加减治疗肠功能紊乱性腹痛的临床研究[J]. 吉林医学, 2018, 39(3): 462-463.

[3] 门学民,宁飞,韩娅雅,等. 门氏小儿异功散方证经验研究[J]. 黑龙江中医药,2020,49(2):346-348.
 [4] 周娟. 异功散早期干预对哮喘幼鼠的肠道菌群-短链脂肪酸-Treg细胞机制研究[D]. 广州:广州中医药大学,2019.
 [5] 季玉婷,郑秦,姜一陵,等. 异功散通过抑制炎症反应促进慢性病贫血小鼠脾组织结构修复研究[J]. 上海中医药杂志,2019,53(3):67-71.
 [6] 胡洁. 加味异功散治疗小儿厌食(脾虚肝旺证)的临床观察[D]. 长沙:湖南中医药大学,2020.
 [7] WANG X X, LIU G Y, YANG Y F, et al. Intestinal absorption of triterpenoids and flavonoids from Glycyrrhizae Radix et Rhizoma in the human Caco-2 monolayer cell model [J]. Molecules, 2017, 22 (10) : 1627.
 [8] 黄斌,李耿,郭宇飞,等. 脑心通胶囊中4个成分肠吸收研究[J]. 中国中药杂志,2013,38(6):889-893.
 [9] 薛城,郑秦,季玉婷,等. 异功散联合常规西药治疗慢性病贫血(脾气虚证)的随机、双盲、安慰剂对照临床研究[J]. 上海中医药杂志,2020,54(增1):81-85.
 [10] 梁燕妮,欧阳学认,廖永州. 异功散对哮喘小鼠气道炎症反应和肠道菌群的影响[J]. 世界中医药,2021,16(10):1534-1538.
 [11] 焦文涛,王康勋,高峰,等. 异功散加味治疗孤独症谱系障碍儿童偏食/厌食的临床效果[J]. 临床医学研究与实践,2019,4(15):112-113.
 [12] 钟应淮,奉建芳,程勤,等. 外翻肠囊法研究茶芩茶酚类有效部位中4种成分的肠吸收特性[J]. 中国医院药学杂志,2021,41(5):478-484.
 [13] 王嫦鹤,刘雪峰,王莉,等. 外翻肠囊法研究奥硝唑对映体在大鼠不同肠段的吸收特性[J]. 西北药学杂志, 2016,31(4):371-374.
 [14] 柏冬,牛晓红,范斌,等. 桂枝汤在肠道不同部位的吸收研究[J]. 中药新药与临床药理,2010,21(2):167-170.
 [15] 吕丹,蒋且英,梁新丽,等. 大鼠外翻肠囊法研究马钱子中马钱子碱、士的宁的肠吸收特性[J]. 中药药理与临床,2016,32(4):31-35.
 [16] 杨秀伟,杨晓达,王莹,等. 中药化学成分肠吸收研究中Caco-2细胞模型和标准操作规程的建立[J]. 中西医结合学报,2007,5(6):634-641.
 [17] SHANG H H, SUN Y H, WANG Z, et al. Intestinal absorption mechanism of rotundic acid: Involvement of P-gp and OATP2B1 [J]. J Ethnopharmacol, 2022, 289: 115006.
 [18] AKIYAMA Y, MATSUMURA N, ONO A, et al. Prediction of oral drug absorption in rats from *in vitro* data[J]. Pharm Res,2022:35169960.
 [19] 陈伟薇,李俊,宋珏. 药物肠吸收的研究方法进展[J].

- 安徽医药,2009,13(4):349-352.
- [20] 师朵芝,李德利,方明月,等. 外翻肠囊法研究金莲花总黄酮的吸收特征[J]. 药物评价研究,2018,41(1):83-87.
- [21] 张金山,刘艳,权海燕. 人参皂苷Re对非酒精性脂肪性肝病治疗作用的研究进展[J]. 中华中医药学刊,2022,40(3):155-159.
- [22] 徐志立,陶小军,黎明,等. 人参皂苷Re对脾虚小鼠免疫功能及抗应激反应的影响[J]. 儿科药学杂志,2015,21(6):1-4.
- [23] 洪博,陈刚,赵超阳,等. 固相萃取结合高效液相色谱法测定甘草中6种有效成分的含量[J]. 中国医药导报,2020,17(36):126-129.
- [24] 陈千,熊富良,张雪琼,等. 甘草苷对感染后咳嗽(肺阴虚证)小鼠的止咳作用机制及抗氧化作用的研究[J]. 华中师范大学学报(自然科学版),2020,54(5):841-848,873.
- [25] 刘洪伟,刘道刚. 甘草酸生物学功能及其应用研究进展[J]. 实用中医药杂志,2021,37(8):1453-1457.
- [26] 古炳明,余银冰,邬伟魁,等. HPLC法测定咳喘顺丸中迷迭香酸、白花前胡甲素、白花前胡乙素和橙皮苷的含量[J]. 广东化工,2021,48(23):180-181.
- [27] 刘佳慧. 芸香柚皮苷对OVA诱导过敏性哮喘免疫失衡的干预作用研究[D]. 长春:吉林大学,2018.
- [28] 秦海蛟,柳梦婷,唐力英,等. 肠外翻囊法研究淫羊藿肠吸收成分及其吸收特征[J]. 中国实验方剂学杂志,2015,21(22):163-168.
- [29] 闫涛,姜维,王琴会,等. 苦参碱和甘草酸的小肠吸收特性分析[J]. 中国药师,2017,20(11):1906-1910.
- [30] 王晓雪. 基于Caco-2细胞模型甘草化学成分肠吸收的研究[D]. 北京:北京理工大学,2016.

(收稿日期:2022-06-29 编辑:田苗)