柴胡皂苷类成分的肠吸收特性研究Δ

王雅芝[1*]，王启益[1]，冯文忠[1]，陈双双[1]，孙欣光[2]，周丽娟[2]，张　艳[1]，张建永[1]，段灿灿[3#]（1.遵义医科大学药学院，贵州 遵义　563000；2.北京振东光明药物研究院有限公司，北京　100085；3.遵义医科大学基础药理教育部重点实验室暨特色民族药教育部国际合作联合实验室，贵州 遵义　563000）

中图分类号　R969.1　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2023）14-1681-05
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2023.14.04

摘　要　目的　探讨柴胡皂苷类成分的肠吸收特性。**方法**　基于大鼠外翻肠囊模型，以累积吸收量（Q）、吸收速率常数（K_a）为指标，以超高效液相色谱-串联质谱技术为手段，检测柴胡总皂苷提取液（8 g/mL，以生药量计）中柴胡皂苷A、B_2、C、D、F在十二指肠、空肠、回肠中的吸收情况。**结果**　柴胡皂苷A、B_2、C、F在十二指肠、空肠、回肠中吸收回归方程的相关系数（r）均大于0.95，柴胡皂苷D在上述肠段中的r均小于0.95；与同成分在十二指肠中的吸收比较，柴胡皂苷A、C在空肠、回肠中循环120 min时的Q、K_a以及柴胡皂苷F在回肠中循环120 min时的Q、K_a均显著降低（$P<0.05$）。**结论**　柴胡皂苷A等5种柴胡皂苷类成分在十二指肠、空肠、回肠中均有吸收，其中柴胡皂苷A、B_2、C、F均为线性吸收，符合零级吸收特征；柴胡皂苷D为非线性吸收。

关键词　柴胡；皂苷类成分；外翻肠囊法；累积吸收量；吸收速率常数；超高效液相色谱-串联质谱技术

Study on the intestinal absorption characteristics of saikosaponins

WANG Yazhi[1], WANG Qiyi[1], FENG Wenzhong[1], CHEN Shuangshuang[1], SUN Xinguang[2], ZHOU Lijuan[2], ZHANG Yan[1], ZHANG Jianyong[1], DUAN Cancan[3] (1. College of Pharmacy, Zunyi Medical University, Guizhou Zunyi 563000, China; 2. Beijing Zhendong Guangming Pharmaceutical Research Institute Co., Ltd., Beijing 100085, China; 3. Key Lab of Basic Pharmacology of Ministry of Education & Joint International Research Laboratory of Ethnomedicine of Ministry of Education, Zunyi Medical University, Guizhou Zunyi 563000, China)

ABSTRACT　OBJECTIVE To explore the intestinal absorption characteristics of saikosaponins. **METHODS** Based on everted intestinal sac model, using accumulative absorption amount (Q) and absorption rate constant (K_a) as indexes, UHPLC-MS/MS technique as a method, the absorption of saikosaponin A, B_2, C, D and F from total saponins of *Bupleurum chinense* (8 g/mL, by crude drug) in the duodenum, jejunum and ileum was detected. **RESULTS** The correlation coefficients (r) of the regression equations for the absorption of saikosaponins A, B_2, C and F in the duodenum, jejunum and ileum were all higher than 0.95, while the r of saikosaponin D in the above intestinal segments was lower than 0.95; compared with the absorption of the same composition in the duodenum, the Q and K_a of saikosaponin A and C circulating in jejunum and ileum for 120 min, as well as the Q and K_a of saikosaponin F circulating in the ileum for 120 min were significantly decreased ($P<0.05$). **CONCLUSIONS** Saikosaponin A and the other 4 saikosaponins are all absorbed in the duodenum, jejunum and ileum; among them, saikosaponin A, B_2, C and F are linearly absorbed, which conforms to the zero-order absorption characteristics, but saikosaponin D shows non-linear absorption.

KEYWORDS　*Bupleurum chinense*; saikosaponins; everted intestinal sac experiment; accumulative absorption amount; absorption rate constant; UHPLC-MS/MS

柴胡为传统中药，为伞形科植物柴胡（北柴胡）*Bupleurum chinense* DC.或狭叶柴胡（南柴胡）*Bupleurum scorzonerifolium* willd.的干燥根，具有疏散退热、疏肝解郁、升举阳气等功效[1]。现代药理学研究发现，柴胡及柴胡皂苷类成分具有解热、抗炎、抗肿瘤、保肝、调节免疫等生物活性[2-3]。调查显示，柴胡已被广泛应用于临床，现有药品标准中含柴胡的成方制剂共549个，如小柴胡颗粒、柴胡舒肝丸、小柴胡泡腾片等[4]，主要用于治疗乙型肝炎、咳嗽变异性哮喘、胆汁反流性胃炎、2型糖尿病等[5-6]。这些成方制剂的主要给药方式为口服，故探索其体内吸收特性，对于揭示柴胡及其皂苷类成分的药效物质基础很有必要。

肠道是口服药物的主要吸收部位，目前药物肠吸收研究的体外模型主要有离体外翻肠囊模型、细胞培养模型、离体循环灌注模型等[7-8]。其中，离体外翻肠囊模型

Δ**基金项目**　国家自然科学基金资助项目（No.82060754）；遵义市优秀青年科技创新人才培养项目（No.遵优青科〔2021〕3号）

＊**第一作者**　硕士。研究方向：中药质量评价与系统生物学。E-mail：2499254895@qq.com

＃**通信作者**　讲师，硕士。研究方向：中药系统生物学。E-mail：duancancan2008@126.com

是常用的体外肠吸收生物模型之一，其可在体外模拟生理状态下不同肠道对药物的吸收过程，具有操作简单、实验周期短、可操控性好、重现性好、药液用量少等优点[9]。根据前期质量评价研究得知，柴胡皂苷A、B_2、C、D、F是北柴胡药材的主要成分群[10]。基于此，本研究拟采用离体外翻肠囊模型，对柴胡总皂苷提取液中上述5种指标成分在大鼠十二指肠、空肠、回肠内的吸收特性进行研究，以期为柴胡皂苷类成分药代动力学特征及药效物质基础的进一步研究提供参考依据。

1 材料

1.1 主要仪器

本研究所用主要仪器包括Eksigent ekspert ultra LC100型超高效液相色谱仪、4000 QTRAP型质谱仪（美国AB SCIEX公司），ALC-M型离体肠灌流装置（上海奥尔科特生物科技有限公司），AS 60/220.R2型电子天平（波兰RADWAG公司）等。

1.2 主要药品与试剂

北柴胡药材由山西振东道地药材公司提供，经山西医科大学药学院高建平教授鉴定为伞形科植物柴胡（北柴胡）*B. chinense* DC.的干燥根。药材经晾干后粉碎，保存于阴凉干燥处，备用。

柴胡皂苷A对照品（批号AF20081812，纯度≥98.62%）、柴胡皂苷B_2对照品（批号AF9101203，纯度≥98.49%）、柴胡皂苷C对照品（批号AF20101310，纯度≥99.76%）、柴胡皂苷D对照品（批号AF20091003，纯度≥99.37%）、柴胡皂苷F对照品（批号AF21010203，纯度≥98.88%）均购自成都埃法生物科技有限公司；乙腈、甲醇均为色谱纯，甲酸为质谱纯，水为蒸馏水。

1.3 实验动物

SPF级雄性SD大鼠15只，体重为（230±20）g，由辽宁长生生物技术股份有限公司提供，动物生产许可证号为SCXK（辽）2020-0001。所有大鼠均自由饮食，并饲养于相对湿度45%～55%、室温21～25 ℃、12 h明暗交替的动物房内。本研究实验方案符合遵义医科大学科学研究伦理委员会的相关规定（伦理编号ZMU21-2206-007）。

2 方法与结果

2.1 溶液的制备

2.1.1 Tyrode液

称取氯化钠8.0 g、氯化钾0.2 g、氯化镁0.1 g、碳酸氢钠1.0 g、磷酸二氢钠0.05 g，加水500 mL溶解；称取氯化钙0.2 g，加水500 mL溶解；取上述2种溶液，混匀，再加入葡萄糖1.0 g，混匀，即得。

2.1.2 柴胡总皂苷提取液

参照柴胡总皂苷的提取方法[11]：称取柴胡药材粉末100 g，加8倍量的80%乙醇，浸泡1 h后回流提取2 h×3次，合并提取液，滤过，回收乙醇至无醇味；加水分散，旋转蒸发浓缩后，于60 ℃下烘干，加Tyrode液适量，超声溶解，制得质量浓度为8 g/mL（以生药量计，下同）的柴胡总皂苷提取液，备用。

2.1.3 混合对照品储备液

分别精密称取柴胡皂苷A、B_2、C、D、F对照品适量，置于10 mL容量瓶中，用甲醇溶解并定容，制得质量浓度分别为20、100、40、32、50 μg/mL的混合对照品储备液，备用。

2.1.4 空白肠液

取37 ℃的Tyrode液，按后续“2.4”项下方法进行离体外翻肠囊实验，循环60 min，即得。

2.2 样品的处理

取不同时间点各肠段内的肠吸收样品液200 μL，于4 ℃下以13 198×*g*离心20 min，取上清液，于－20 ℃下保存，待测。

2.3 肠吸收样品液中5种指标成分的定量分析

采用超高效液相色谱-串联质谱（UHPLC-MS/MS）技术测定肠吸收样品液中柴胡皂苷A、B_2、C、D、F的质量浓度。

2.3.1 色谱与质谱条件

以Phenomenex Kinetex C_{18}（2.1 mm×100 mm，2.6 μm）为色谱柱，0.1%甲酸溶液（A）-0.1%甲酸乙腈溶液（B）为流动相进行梯度洗脱（0～13 min，33%B；13～14.5 min，33%B→40%B；14.5～15.5 min，40%B→33%B；15.5～17 min，33%B→40%B；17～24 min，40%B→60%B；24～25 min，60%B→33%B）；流速为0.25 mL/min；柱温为25 ℃；进样量为5 μL；平衡时间为3 min。

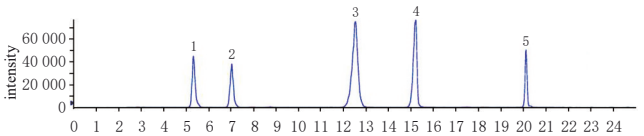
采用电喷雾离子源，以多反应监测（multiple reaction monitoring，MRM）模式进行正离子扫描；离子源温度为550 ℃；气帘气压力为40 psi；离子化电压为5 500 V；喷雾气压力为50 psi；辅助加热气压力为50 psi。5种柴胡皂苷类成分的MRM参数如表1所示。

表1 5种柴胡皂苷类成分的MRM参数

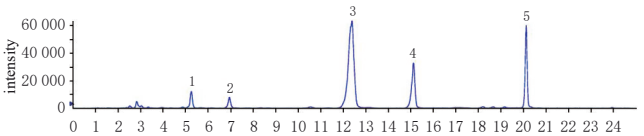
成分	母离子*m/z*	子离子*m/z*	去簇电压/V	碰撞能/eV
柴胡皂苷A	781.4	455.4	45	35
柴胡皂苷B_2	781.4	455.4	45	35
柴胡皂苷C	927.5	421.5	45	35
柴胡皂苷D	781.4	455.4	45	35
柴胡皂苷F	929.5	423.4	45	35

2.3.2 专属性考察

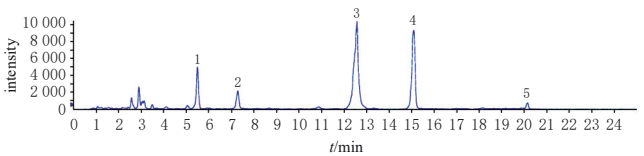
取空白肠液、空白肠液+混合对照品储备液（柴胡皂苷A、B_2、C、D、F质量浓度分别为2.50、12.50、5.00、4.00、6.25 μg/mL）、空白肠液+柴胡总皂苷提取液（8 g/mL）、90 min时柴胡总皂苷提取液的十二指肠吸收样品液各适量，按“2.2”项下方法处理后，再按“2.3.1”项下条件进样分析，记录色谱图（空白肠液图略，其余见图1）。结果显示，柴胡皂苷A等5种待测成分的分离度良好，空白肠液不干扰待测成分的定量分析，且各对照品与样品色谱峰的保留时间一致，表明方法专属性良好。



A.空白肠液+混合对照品



B.空白肠液+柴胡总皂苷提取液



C. 90 min时柴胡总皂苷提取液的十二指肠吸收样品液

1：柴胡皂苷C；2：柴胡皂苷F；3：柴胡皂苷A；4：柴胡皂苷B_2；5：柴胡皂苷D。

图1　不同样品的提取离子流图

2.3.3　标准曲线与线性范围考察

精密吸取“2.1.3”项下混合对照品储备液，用空白肠液稀释，制得柴胡皂苷A质量浓度分别为0.31、0.63、1.25、2.50、5.00、10.00 μg/mL，柴胡皂苷B_2质量浓度分别为1.56、3.13、6.25、12.50、25.00、50.00 μg/mL，柴胡皂苷C质量浓度分别为0.63、1.25、2.50、5.00、10.00、20.00 μg/mL，柴胡皂苷D质量浓度分别为0.50、1.00、2.00、4.00、8.00、16.00 μg/mL，柴胡皂苷F质量浓度分别为0.78、1.56、3.13、6.25、12.50、25.00 μg/mL的系列对照品溶液，按“2.3.1”项下条件进样分析，以各待测成分的质量浓度（x）为横坐标、峰面积（y）为纵坐标进行线性回归。结果（表2）显示，柴胡皂苷A等5种待测成分在其对应线性范围内与峰面积呈良好的线性关系[相关系数（r）均大于0.99]，定量下限（lower limit of quantification，LLOQ）分别为0.31、1.56、0.63、0.50、0.78 μg/mL。

表2　5种柴胡皂苷类成分的回归方程和线性范围

待测成分	回归方程	r	线性范围/(μg/mL)	LLOQ/(μg/mL)
柴胡皂苷A	y=69 159x−34 900	0.998 5	0.31～10.00	0.31
柴胡皂苷B_2	y=23 561x−93 488	0.994 6	1.56～50.00	1.56
柴胡皂苷C	y=12 877x−12 280	0.998 9	0.63～20.00	0.63
柴胡皂苷D	y=63 386x−69 236	0.996 5	0.50～16.00	0.50
柴胡皂苷F	y=15 041x−31 676	0.992 6	0.78～25.00	0.78

2.3.4　精密度与准确度试验

按“2.3.3”项下方法配制LLOQ和低、中、高质量浓度的质控样品[以空白肠液为溶剂，各成分具体质量浓度（下同）如表3所示]，按“2.3.1”项下条件进样分析，每个质量浓度平行6份，以同日内测定结果的相对标准偏差（RSD）考察日内精密度，以连续3 d测定结果的RSD考察日间精密度；以实测质量浓度与理论质量浓度的相对误差（RE）考察准确度。结果（表3）显示，日内精密度和日间精密度试验的RSD均小于15%；低、中、高质量浓度质控样品准确度试验的RE均在±15%内，LLOQ质控样品准确度试验的RE均在±20%内，符合2020年版《中国药典》（四部）的相关要求[12]。

表3　5种柴胡皂苷类成分的精密度与准确度试验结果

待测成分	理论质量浓度/(μg/mL)	精密度试验的RSD		准确度试验的RE(n=6)/%
		日内(n=6)/%	日间(n=3)/%	
柴胡皂苷A	0.31	2.0	4.7	−5.7
	0.63	2.9	4.7	8.6
	2.50	3.8	6.4	−8.4
	7.50	3.9	6.2	4.2
柴胡皂苷B_2	1.56	4.1	6.4	−16.6
	3.13	3.6	13.6	0.4
	12.50	1.2	4.5	2.9
	37.50	3.2	3.6	13.0
柴胡皂苷C	0.63	9.3	5.3	<0.1
	1.25	6.0	1.7	5.1
	5.00	4.2	1.7	−4.5
	15.00	5.1	8.8	13.3
柴胡皂苷D	0.50	7.1	3.4	6.6
	1.00	4.8	11.5	11.1
	4.00	4.4	9.1	−10.5
	12.00	1.2	14.6	13.9
柴胡皂苷F	0.78	4.8	5.5	11.4
	1.56	10.0	4.3	7.4
	6.25	3.6	4.0	−1.6
	18.75	4.4	7.3	12.6

2.3.5　基质效应试验

取“2.1.4”项下空白肠液，按“2.2”项下方法处理后，加入“2.1.3”项下混合对照品储备液，配制低、高质量浓度的质控样品，按“2.3.1”项下条件进样分析，记录峰面积（A）；另以甲醇为溶剂，配制质量浓度与前者对应的混合溶液，按“2.3.1”项下条件进样分析，记录峰面积（B）。按下式计算基质效应：基质效应=A/B×100%。每个质量浓度平行6份。结果（表4）显示，柴胡皂苷A等5种待测成分的平均基质效应均在90%～120%内，且RSD均小于5%，符合2020年版《中国药典》（四部）的相关要求[12]。

表4　5种柴胡皂苷类成分的基质效应试验结果（n=6）

待测成分	理论质量浓度/(μg/mL)	基质效应($\bar{x}\pm s$)/%	RSD/%
柴胡皂苷A	0.63	108.27±2.15	2.0
	7.50	115.57±3.74	3.2
柴胡皂苷B_2	3.13	93.20±0.71	0.8
	37.50	109.46±2.81	2.6
柴胡皂苷C	1.25	113.97±2.18	1.9
	15.00	110.32±3.92	3.6
柴胡皂苷D	1.00	95.83±1.43	1.5
	12.00	109.50±4.99	4.6
柴胡皂苷F	1.56	101.04±0.65	0.6
	18.75	109.55±2.16	2.0

2.3.6　稳定性试验

按“2.3.3”项下方法配制低、高质量浓度的质控样品，分别考察其室温下放置12 h、处理后4 ℃下放置48

h、反复冻融（－20 ℃～室温）3次、－80 ℃下放置2周的稳定性。每个质量浓度平行6份。结果显示，各样品实测质量浓度的RSD均小于15%，RE亦在±15%内，符合2020年版《中国药典》（四部）的相关要求[12]，表明各样品在上述条件下稳定。

2.4 大鼠外翻肠囊实验

大鼠实验前禁食不禁水12 h，腹腔注射20%乌拉坦麻醉，以仰卧位固定，沿腹中线和腹白线剪开皮肤与肌肉，分别取十二指肠、空肠和回肠各10 cm，放入0 ℃的Tyrode液中，以弯镊将各肠段表面附着的脂肪和肠系膜剥离，用0 ℃的Tyrode液冲洗肠管至无肠内容物流出，翻转各段肠道，使肠黏膜朝外、浆膜层向内，用37 ℃的Tyrode液冲洗肠内表面，将硅胶软管插入各肠管的一端，用线将肠段与硅胶软管扎紧，同时将肠段另一端扎紧，使各肠段形成囊状。向肠囊中加入Tyrode液2 mL，并移至盛有37 ℃恒温Tyrode液30 mL的麦氏浴管中平衡5 min，然后将肠囊中的Tyrode液换成“2.1.2”项下的柴胡总皂苷提取液2 mL进行肠外循环（循环期间向试管内持续通入含5%O_2、95%CO_2的混合气体）。分别在循环15、30、60、90、120 min时吸取肠囊内的吸收样品液200 μL，同时迅速补充同温度、等体积的Tyrode液。所有取样结束后，将肠管纵向剖开，自然摊于滤纸上，测量其长度和宽度并计算其吸收面积（S）。

取肠吸收样品液按“2.2”项下方法处理后，再按“2.3.1”项下条件进样分析，以随行标准曲线计算样品中各皂苷类成分的质量浓度并按下式计算其累积吸收量（Q）：$Q=0.2\times c_n\times\frac{V_{平衡}}{V_{取样}}+0.2\times\sum_{i=1}^{n=1}c_i$（式中，$c_n$为第$n$个时间点肠吸收样品液的实测质量浓度；$c_i$为第$i$个时间点肠吸收样品液的实测质量浓度；$V_{平衡}$指平衡前肠内加入Tyrode液的总体积；$V_{取样}$指每次取样的体积）[13]。以$Q$对循环时间（$t$）进行线性回归，得斜率（$L$）；同时，按下式计算吸收速率常数（$K_a$）：$K_a=L/S$[13]。各样品均平行操作5次。实验数据均以$\bar{x}\pm s$表示，采用SPSS 20.0软件以单因素方差分析对同一成分在不同肠段中的Q和K_a进行比较，检验水准$\alpha=0.05$。

结果（表5、图2、表6）显示，柴胡皂苷A等5种皂苷类成分均能透过肠黏膜，其中柴胡皂苷A、B_2、C、F在十二指肠、空肠、回肠内的吸收均为线性吸收，其r均超过0.95，符合零级吸收特征；而柴胡皂苷D在十二指肠、空肠、回肠中的r均小于0.95，说明其为非线性吸收[14－15]。与同成分在十二指肠中的吸收比较，柴胡皂苷A、C在空肠、回肠中循环120 min时的Q、K_a以及柴胡皂苷F在回肠中循环120 min时的Q、K_a均显著降低（$P<0.05$）。

表5 5种柴胡皂苷类成分在不同肠段中的吸收回归方程

成分	肠段	回归方程	r
柴胡皂苷A	十二指肠	$Q=2.49t-2.97$	0.982 7
	空肠	$Q=1.07t-0.99$	0.996 5
	回肠	$Q=1.00t-0.74$	0.988 6
柴胡皂苷B_2	十二指肠	$Q=4.30t-2.27$	0.977 2
	空肠	$Q=4.02t-2.43$	0.971 6
	回肠	$Q=3.70t-1.77$	0.975 1
柴胡皂苷C	十二指肠	$Q=3.84t-4.87$	0.979 9
	空肠	$Q=2.51t-2.51$	0.991 0
	回肠	$Q=2.37t-2.69$	0.991 2
柴胡皂苷D	十二指肠	$Q=0.46t-0.03$	0.944 8
	空肠	$Q=0.47t-0.04$	0.949 7
	回肠	$Q=0.45t+0.01$	0.939 6
柴胡皂苷F	十二指肠	$Q=3.17t-2.86$	0.988 9
	空肠	$Q=2.33t-1.45$	0.987 3
	回肠	$Q=1.99t-0.95$	0.979 7

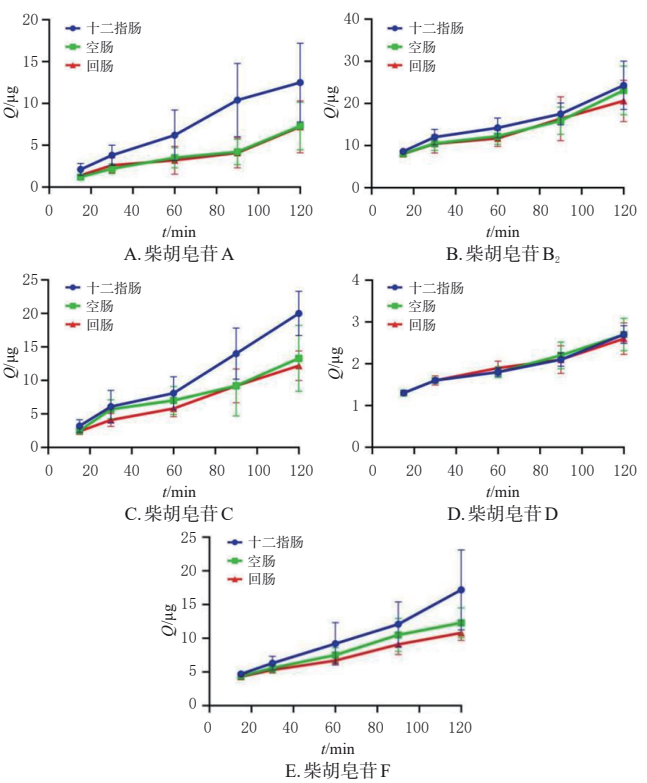


图2 5种柴胡皂苷类成分的Q-t曲线（$\bar{x}\pm s$，$n=5$）

表6 5种柴胡皂苷类成分在不同肠段中循环120 min时的Q和K_a（$\bar{x}\pm s$，$n=5$）

成分	十二指肠		空肠		回肠	
	Q_{120min}/μg	K_a/[μg/(min·cm²)]	Q_{120min}/μg	K_a/[μg/(min·cm²)]	Q_{120min}/μg	K_a/[μg/(min·cm²)]
柴胡皂苷A	12.53±4.71	0.183 4±0.074 1	7.34±2.86[a]	0.095 3±0.038 9[a]	7.23±3.11[a]	0.091 7±0.042 9[a]
柴胡皂苷B_2	24.35±5.75	0.306 6±0.072 5	23.13±5.79	0.287 2±0.078 1	20.61±4.91	0.264 0±0.078 9
柴胡皂苷C	20.04±3.32	0.274 7±0.051 5	13.37±4.91[a]	0.179 4±0.076 9[a]	12.21±2.22[a]	0.169 5±0.036 4[a]
柴胡皂苷D	2.73±0.21	0.033 1±0.003 0	2.65±0.39	0.033 1±0.005 9	2.56±0.38	0.031 6±0.005 7
柴胡皂苷F	17.21±5.94	0.226 8±0.081 9	12.27±2.22	0.166 5±0.037 6	10.80±1.10[a]	0.142 1±0.019 7[a]

a：与同成分在十二指肠中的吸收比较，$P<0.05$。

3 讨论

3.1 检测方法的选择

本课题组前期在筛选内标物时发现，所选内标物易与供试品杂质的色谱峰重叠，分离度欠佳。参考现有肠吸收研究方法[16]，本研究并未选择内标法，最终采用UHPLC-MS/MS技术以随行标准曲线同时检测了肠吸收样品液中5种柴胡皂苷类成分的质量浓度。方法学考察结果显示，所建方法所需样品量少、操作简单，且专属性、精密度、准确度、基质效应和稳定性均符合2020年版《中国药典》（四部）的相关要求。

3.2 外翻肠囊实验给药浓度和体外肠循环时间的选择

本课题组前期通过预实验对外翻肠囊实验中柴胡总皂苷提取液的质量浓度进行了考察，结果显示，当柴胡总皂苷提取液的质量浓度为10 g/mL时，柴胡皂苷A的色谱响应过强，使得其他成分的色谱峰较小；结合相关文献[11]，本课题组发现，当柴胡总皂苷提取液的质量浓度为8 g/mL时，各成分的色谱响应适当且能准确定量。因此，本研究选择8 g/mL作为柴胡总皂苷提取液的给药浓度。此外，本研究将肠循环时间控制在120 min，以确保体外肠囊的正常生理活性[13]。

3.3 外翻肠囊实验结果分析

本研究结果显示，5种柴胡皂苷类成分在十二指肠、空肠、回肠内均有吸收，但各成分的吸收情况存在差异：柴胡皂苷A、B_2、C、F在十二指肠、空肠、回肠的吸收均为线性吸收（$r>0.95$），符合零级吸收特征，即其吸收速率不受肠壁两侧浓度差的影响，吸收机制可能为被动吸收[14]。但柴胡皂苷D在十二指肠、空肠、回肠内的吸收为非线性吸收（$r<0.95$），且其120 min时的Q最小，推测可能是因为该成分的空间结构稳定性较差，极易开环转化成其他物质，从而导致其吸收速率慢且累积吸收少[17]。柴胡皂苷B_2在3个肠段内的吸收速率最快且循环120 min时的Q最大，可能与其化学结构未成环且极易吸收有关。此外，除柴胡皂苷D在3个肠段的Q和K_a基本相同以外，其余4种柴胡皂苷类成分在各肠道的吸收趋势均为十二指肠＞空肠＞回肠。同一成分不同肠段Q和K_a的比较结果显示，柴胡皂苷A、C在空肠、回肠中循环120 min时的Q、K_a以及柴胡皂苷F在回肠中循环120 min时的Q、K_a均显著低于十二指肠。上述结果初步验证了小肠对中药成分的吸收具有选择性，其吸收过程并非简单的透膜被动吸收。

综上所述，本研究借助UHPLC-MS/MS技术分析了北柴胡中5种柴胡皂苷类成分在十二指肠、空肠、回肠中的吸收特性。这5种指标成分在3个肠段中均有吸收，柴胡皂苷A、B_2、C、F的吸收趋势均为十二指肠＞空肠＞回肠，且为线性吸收，符合零级吸收特征；柴胡皂苷D在3个肠段的吸收过程相似，且为非线性吸收。

参考文献

[1] 国家药典委员会.中华人民共和国药典：一部[M]. 2020年版.北京：中国医药科技出版社，2020：345-346.

[2] LIU Y，LU D X，HUANG J，et al. Aromatic glycosides from the aerial part of *Bupleurum chinense*[J]. J Asian Nat Prod Res，2022，24(11)：1078-1085.

[3] LI Q F，LU W T，ZHANG Q，et al. Proprietary medicines containing *Bupleurum chinense* DC.（chaihu）for depression：network meta-analysis and network pharmacology prediction[J]. Front Pharmacol，2022，13：773537.

[4] 孙婷婷，骆骄阳，徐媛媛，等. 柴胡药材质量国际标准现状概述[J]. 中国中药杂志，2020，45(20)：4853-4860.

[5] SUN P，LI Y J，WEI S，et al. Pharmacological effects and chemical constituents of *Bupleurum*[J]. Mini Rev Med Chem，2019，19(1)：34-55.

[6] ZHENG Q，LI X，HUANG N N，et al. Saikosaponins ameliorate hyperlipidemia in rats by enhancing hepatic lipid and cholesterol metabolism[J]. J Ethnopharmacol，2023，305：116110.

[7] WANG D D，LIU R，ZENG J X，et al. Preliminary screening of the potential active ingredients in traditional Chinese medicines using the Ussing chamber model combined with HPLC-PDA-MS[J]. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci，2022，1189：123090.

[8] GUO R，ZHAO M F，LIU H，et al. Uncovering the pharmacological mechanisms of Xijiao dihuang decoction combined with Yinqiao powder in treating influenza viral pneumonia by an integrative pharmacology strategy[J]. Biomedecine Pharmacother，2021，141：111676.

[9] HU Q，LI X X，SHI Q S，et al. Deciphering the absorption profile and interaction of multi-components of Zhi-Zi-Da-Huang decoction based on *in vitro*-in silico-*in vivo* integrated strategy[J]. Xenobiotica，2019，49(7)：762-777.

[10] 周丽娟，孙欣光，王雅芝，等. 基于UPLC多指标成分含量测定的柴胡不同部位质量评价研究[J]. 中南药学，2021，19(6)：1170-1177.

[11] 乔亚荣. 柴胡中皂苷类成分的药代动力学及组织分布研究[D]. 太原：山西大学，2016.

[12] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典：四部[M]. 2020年版. 北京：中国医药科技出版社，2020：466-472.

[13] 陈艳，刘帆，巩仔鹏，等. 基于大鼠离体外翻肠囊模型研究不同粒径天麻粉的吸收特性[J]. 中国药房，2020，31(4)：413-422.

[14] 高佳蕊，牛立云，朱晓霞，等. 基于UPLC-MS/MS技术和外翻肠囊模型探究M10-H和M10-Na在肠吸收的特征[J]. 药物分析杂志，2021，41(4)：627-636.

[15] 周珍. 基于吸收的盐酸小檗胺、盐酸小檗碱协同机制研究[D]. 成都：成都中医药大学，2018.

[16] 李莹，陈思颖，巩仔鹏，等. 离体外翻肠囊法研究红禾麻提取物在正常与类风湿性关节炎模型大鼠中的肠吸收特性差异[J]. 中国中药杂志，2020，45(2)：405-411.

[17] ZHOU P，SHI W，HE X Y，et al. Saikosaponin D：review on the antitumour effects，toxicity and pharmacokinetics [J]. Pharm Biol，2021，59(1)：1480-1489.

（收稿日期：2022-12-16　修回日期：2023-05-17）
（编辑：张元媛）