

中药肠吸收动力学的研究进展

朱容慧^{1,2}, 赵军宁^{1*}, 毕岳琦¹, 吴懿^{1,2}, 杨霞^{1,2}

1 四川省中医药科学院, 四川 成都 610041;

2 成都中医药大学, 四川 成都 610075

摘要 肠吸收动力学是决定口服药物生物利用度的重要因素之一, 在中药口服制剂的开发及评价方面有着重要作用。评价药物肠吸收动力学的方法大致可分为3类: ①体外试验法; ②在体试验法; ③体内试验法。目前中药肠吸收研究常用的实验方法为大鼠原位肠灌注模型、Caco-2 细胞模型和血药浓度法; 研究热点主要集中在黄酮类、皂苷类及生物碱等单一活性成分, 而中药整体或复方的研究甚少。现介绍中药肠吸收动力学的主要研究方法, 以及中药肠吸收研究现状, 并对存在问题及其原因进行了讨论。

关键词 Caco-2 细胞; 中药; 肠吸收动力学; 大鼠原位灌注模型

中图分类号: R969.1 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2010) 01-0025-05

Advances in studies on intestinal absorption kinetics of Chinese materia medica

ZHU Rong-hui^{1,2}, ZHAO Jun-ning^{1*}, BI Yue-qi¹, WU Yi^{1,2}, YANG Xia^{1,2}

1 Sichuan Academy of Traditional Chinese Medicine Sciences, Chengdu 610041, China;

2 Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610075, China

Abstract Intestinal absorption kinetics is one of the critical influencing factors of the bioavailability of oral drugs and plays an important role in exploration and evaluation of oral preparation of Chinese materia medica (CMM). In principle, the methods of evaluating the intestinal absorption kinetics can be divided into three types. And now the common research methods in intestinal absorption of CMM are *in situ* perfusion model of rat, Caco-2 cells model, and drug plasma concentration test. Study hotspot primarily focus on single active ingredients, for example flavonoids, saponins, alkaloids and so on. However, studies on CMM as whole or compound medicines are rarely. The main methods and the research situation of intestinal absorption kinetics in CMM are reviewed, meanwhile some problems existed, reasons, and suggestions are discussed in this paper.

Key words Caco-2 cells; Chinese materia medica (CMM); intestinal absorption kinetics; *in situ* perfusion model of rat

口服是中药及其制剂最常见的临床给药途径之一, 口服制剂欲发挥疗效, 吸收是关键。很多药物在临床阶段被否决的最常见原因之一就是药动学性质不理想尤其是口服后肠吸收差^[1-4]。药物吸收涉及药物通过胃肠道上皮细胞膜的转运进入血液循环, 是决定口服药物生物利用度的重要因素。影响药物吸收的原因很多: 药物的溶解性, 渗透性, 化学结构及胃肠道生理因素等^[1-5]。

小肠是口服制剂的主要吸收部位, 肠内上皮细

胞屏障及肠道酶菌系统是吸收的主要屏障; 药物肠吸收在某一程度上能反映药物口服后整体的吸收情况。科学地研究中药肠吸收动力学可以了解肠内酶及其细胞的屏障作用对药物吸收的影响, 获得药物在肠道的吸收动力学信息, 为中药制剂设计提供生物学依据^[6]。本文就中药肠吸收动力学的研究进展进行综述。

1 中药肠吸收动力学的研究方法

评价肠吸收动力学的方法大致可分为3类:

收稿日期: 2009-09-10

基金项目: 国家自然科学基金项目 (30672651); 四川省社会发展重大招标项目 (03SG011-010); 成都市重点科技攻关项目 (06GG2D992SF-039)

作者简介: 朱容慧 (1984—), 女, 硕士研究生。

* 通讯作者 赵军宁, 男, 研究员, 从事中药药理与毒理研究, Tel: (028) 85226120, 13308200380 E-mail: zarmy@189.cn

①体外试验法；②在体试验法；③体内试验法^[4, 5]。体外试验法有外翻肠囊法、Wiseman 循环法、离体循环灌注法和 Caco-2 细胞模型法等。在体试验法有在体回流法、在体灌注法和在体肠段结扎法。体内试验法有血药浓度法、药理效应法、毒理效应法和微生物测定法等。而目前中药肠吸收常用的实验方法主要为大鼠原位肠灌注模型、Caco-2 细胞模型和血药浓度法。

1.1 大鼠原位肠灌注模型

大鼠原位肠灌注模型是从器官灌流水平研究药物不同肠段、不同浓度、不同 pH 条件等的吸收情况，广泛应用于中药肠吸收动力学的研究。

该方法可获得的肠吸收动力学参数包括^[4, 7]：

①吸收速率常数 (K_a)：以小肠内剩余药量的对数 ($\ln x$) 对取样时间 t 作图，得到一条直线，从直线斜率可求 K_a (h^{-1})；②膜表观渗透系数 (P_{app})： P_{app} ($cm^2 \cdot sec^{-1}$) = $K_a / (A \times 3600)$ ，其中 K_a 为吸收速率常数， A 为小肠吸收面积；③一级动力学过程吸收半衰期 $t_{1/2}$ ： $t_{1/2}$ (h) = $0.693 / K_a$ 等。

该方法可考察每种灌流浓度下，循环液中剩余药量取对数后对各取样时间作图的线性关系，如果相关系数均大于 0.91，提示药物小肠吸收属于一级动力学过程；同时比较不同灌流浓度下药物吸收速率常数，如果吸收速率常数无显著性差异，提示药物的吸收机制为被动扩散；还可根据在体灌流结果，考察药物的吸收特性（速度和程度）、吸收部位及 pH 的影响，同时与整体动物水平数据比较，发现在体灌流水平与整体动物水平数据的相关性。

大鼠原位肠灌注模型具有以下优点^[6, 8]：①操控性好，便于在实验中控制药液的流速和浓度、pH 值、灌流肠段等因素；②在体法不切断血管及神经，保证了肠道神经以及内分泌输入的完好无损，同时也保证了血液及淋巴液的供应，可提高组织存活率和增加取样点；③从肠腔侧取样测定，通过剩余药量来计算吸收参数，能排除肝首过效应以及药物在肠壁组织中的代谢等生物转化，因而此法测得的吸收参数能较真实地反映药物的透膜特性；④能避免胃内容物、消化道固有运动等的生理影响；⑤可用作药物吸收研究亦可用作稳定性研究；⑥相关性研究表明测得的吸收速率等指标与人体内的吸收具有一定的相关性；⑦方法操作简便，准确性高。

该法也有局限性，吸收研究过程中药物必须以

水溶液状态存在。同时，实验中需要考察药物成分在空白循环液中稳定性以及小肠粘膜层的吸附、生物转化和摄取作用，说明成分稳定及吸附情况，确定药物吸收量的计算方法。小肠在吸收过程中，不仅吸收药物，也吸收水分^[6]，必须测定水分的变化校正药物的浓度。测定水分的常用方法有酚红法、C14 标记法和重量法；而目前大量文献采用的是酚红法。中药为多种成分组成的共存体，含色素较多，可能会干扰紫外分光光度法测定肠循环液中酚红浓度；因此在酚红浓度测定方法选择上全面考虑。

1.2 Caco-2 细胞模型

药物透过 Caco-2 细胞单层的体外过程与药物口服后在肠中的吸收和代谢有良好的相关性^[9]。Caco-2 细胞模型作为药物吸收研究的快速筛选工具，可在细胞水平上提供药物分子透过小肠黏膜的吸收及转运等信息，已成为研究药物吸收机制和药物相互作用等的重要工具^[10]。

Caco-2 细胞模型最初是由 Borchardt 和 Workers 在 1989 年提出的；从 20 世纪 80 年代起，国外药物研究实验室和制药公司开始应用 Caco-2 细胞体外培养模型进行药物动力学的研究^[11]。在国内应用较晚，1998 年陈纪岳等研究了 5-氟尿嘧啶在 Caco-2 细胞模型中的吸收特性。经过近年的引进、消化和实践，发现该模型适用于中药复杂体系化学成分肠吸收的研究^[9, 10]。

Caco-2 细胞来源于人体结肠癌细胞，培养一定时间后可形成致密单细胞层，其结构和生化功能与人体的小肠上皮细胞相似。研究表明 Caco-2 细胞具有吸收相关的因素：刷状微绒毛、细胞间连接复合物、转运载体和酶，并保持了 P-糖蛋白的高度表达，这个特点决定了 Caco-2 细胞模型可用于药物吸收动力学的研究^[9-13]。

该方法可获得的药理学参数包括^[7]：(1) 表观渗透系数 $P_{app} = \Delta Q / (\Delta t \cdot A \cdot C_0)$ ；其中， C_0 是供试液初始浓度， ΔQ 是在接受端成分浓度， A 是 Transwell 多聚碳酸酯膜的表面积。 P_{app} 值愈大，通透率愈高。根据文献数据，药物的 P_{app} 与其生物利用度具有良好的相关性。体内吸收完全的药物的 P_{app} 值较高，一般大于 1×10^{-6} cm/s；而体内吸收程度在 1%~100% 药物其相应的 P_{app} 值一般在 $(0.1 \sim 1.0) \times 10^{-6}$ cm/s；体内吸收小于 1% 的药物其 P_{app} 值小于 1×10^{-7} cm/s。(2) K_a ：以给

接受端成分浓度的对数 ($\ln X$) 对取样时间 t 作图, 得到一条直线, 从直线斜率可求 K_a (h^{-1})。

Caco-2 细胞模型的主要优点^[10-13]: Caco-2 细胞来源于人体结肠癌细胞, 与人体同源性好; 细胞易于培养且生命力强, 可以大规模的培养应用于实验, 而不存在动物伦理的问题; 细胞均质性好, 实验结果重现高; 与动物实验相比, 操作简单、省时和重复性好且需要的药物量较少; 可同时测定药物的细胞摄取及跨膜转运; Caco-2 细胞内有药物代谢酶, 可在有代谢状况下测定药物的跨膜转运等。

Caco-2 细胞模型仍然存在某些缺陷^[11-13]: 形成完全分化并具有紧密连接的单层细胞膜所需要的培养时间较长 (21 d 左右); 缺少肠壁的黏液层, 小肠的吸收与粘液层存在密切相关; 缺少细胞异质性 (单一细胞构成); 缺少部分代谢酶; 屏障特性与结肠上皮细胞类似, 而与小肠上皮细胞有一定差别。

1.3 血药浓度法

血药浓度法是通过在给药后不同时间取血测定活性成分的血药浓度, 用动力学软件分析血药浓度-时间数据, 然后通过房室分析或非房室分析方法或生理药动学模型, 计算药动学参数, 从而阐明活性成分在体内的动态变化规律。它属于整体动物实验研究, 动力学参数不仅反映药物的吸收特征, 也是药物在体内的 ADME 过程的综合反应^[5]。此法适用于活性成分明确的中药单体药动学研究。具体方法及要求与通常的化学药物相同。该法对于新药开发、中药作用机制的阐明及临床合理用药具有重要的意义。在中药肠道吸收方面, 血药浓度法常用于进一步验证体外法和在体法结论的准确性。

2 中药肠吸收动力学的研究现状

中药肠吸收动力学的研究热点目前主要集中在黄酮类、皂苷类及生物碱, 对挥发油、多糖及其他化合物的研究也有报道^[6, 8, 11, 13]。研究黄酮类成分的报道有: 葛根黄酮及葛根素^[14, 15]、橙皮苷^[16]、陈皮素^[17]、红花黄色素^[18]、水飞蓟素^[19]、槲皮素和芦丁^[20]、山柰酚^[21]、染料木素^[22]、山楂叶总黄酮及牡荆素鼠李糖苷^[23]、黄芩苷和黄芩素^[24]、淫羊藿黄酮^[25]、灯盏花素^[26]等。研究生物碱类成分的报道有: 多索茶碱^[27]、小檗碱^[28]、苦参素^[29]、川芎嗪^[30]、秋水仙碱^[31]、罂粟碱和 *N*-甲基四氢罂粟碱^[32]、汉防己甲素^[33]、石杉碱甲^[34]等。研究皂苷类成分的报道有: 黄芪甲苷^[35]、续断总皂苷及川续断皂苷 VI^[36]、人参皂苷^[37]、

刺五加苷 B^[38]、积雪草苷^[39]、甘草甜素和甘草次酸^[40]等。其他的还包括厚朴酚及和厚朴酚^[41]、阿魏酸酯^[42]、白藜芦醇^[43]、瑞香素^[44]、独活有效成分^[45] (二氢欧山芹醇乙酸酯、二氢欧山芹醇当归酸酯和蛇床子素)、莪术油^[46]、芍药苷^[47]等。

2.1 中药吸收渗透性和吸收转运机制的研究

冷薇等^[51]研究了莪术油及其部分活性单体在 Caco-2 体外细胞吸收模型中的吸收机制, 结果莪术油及其部分单体的转运机制为被动扩散, 莪术油中高脂溶性成分及呋喃二烯由于被单层细胞摄取而不透过细胞, 挥发油中其他成分对单体成分的透过无影响。孙捷等^[48]研究冠心苏合丸中桂皮酸在大鼠小肠的吸收情况, 发现桂皮酸在小肠内吸收较好, 吸收呈一级动力学过程, 吸收机制为被动扩散。

2.2 中药吸收过程中的相互作用

中药多复方给药, 中药配伍有增效减毒的作用。廖正根^[49]等用大鼠在体肠吸收法从吸收的角度研究中药配伍的原理, 对桂枝茯苓胶囊中有效成分的肠吸收特征进行研究, 结果显示桂枝桃仁提取物中的苦杏仁苷和白芍牡丹皮提取物中的芍药苷的吸收参数显著少于桂枝茯苓胶囊内容物中相应成分的吸收参数, 提示中药配伍可能对某些活性成分的吸收有促进作用。

药物吸收过程中受很多因素的影响, 提高药物吸收的途径之一就是与吸收促进剂同时给药。李莉^[7]等分别应用大鼠原位肠灌注模型和 Caco-2 细胞模型研究冰片对丹参脂溶性成分吸收影响, 结果表明冰片有促进丹参脂溶性成分透膜的作用。

2.3 中药在肠腔吸收的最适 pH 值和最佳吸收部位

肠腔 pH 是影响药物吸收的重要因素之一, 比较不同 pH 值下药物渗透系数的大小, 可确定药物吸收的最佳 pH 值。许英爱等^[28]考察了不同 pH 条件下灯盏花素的小肠吸收, 灯盏花素在 pH 值为 6.0、6.8、7.4 的吸收量和 K_a 均无明显差异, 说明在 pH 6.0~7.4 灯盏花素的吸收不受 pH 影响。

同时考察中药在不同肠段吸收情况, 也可判断药物吸收的最佳部位。赵艳红等^[26]研究淫羊藿苷在大鼠各肠段的吸收动力学特征, 结果淫羊藿苷在十二指肠、空肠、回肠、结肠的肠壁渗透系数有显著性差异, 说明淫羊藿苷在肠道不同部位吸收存在差异, 其中回肠和结肠肠段肠壁渗透系数显著低于十二指肠和空肠肠段。

3 结语

中药肠吸收的研究方法很多,各自有其自身的优缺点和适用性。大鼠原位肠灌注模型的样品需要同时测定水分和活性成分吸收,药物吸收量计算比较复杂。Caco-2 细胞模型对药物溶液要求高(需要通过生物膜才能上药),很多助溶剂对细胞本身有毒性,这就限制了大部分中药应用该模型。另外,试验结果与药物体内吸收的相关性还有待进一步验证。在进行中药肠吸收研究时,需要综合考虑采取适当的方法。

近年来,中药肠吸收研究主要集中在单一活性成分,而中药整体或复方的研究甚少。中药整体及复方肠吸收动力学研究局限于少数的主要原因为:①中药特别是中药复方成分复杂,选择何种成分为指标成分进行肠吸收研究是一大难点。②多数中药有效成分的量低,吸收后更少;干扰因素多,难以分离;定性定量分析较西药和纯提取物需要更灵敏的分析测试手段,而现有的分析测试条件有限,不能达到要求。③多数中药及复方为脂溶性和水溶性成分综合体,而肠吸收对药物溶液的纯度和澄清度要求很高,这给药物溶液的配制出了一大难题。中药多整体或复方给药,单一活性成分肠吸收动力不能完全代表整个中药或复方的肠吸收情况,因此有必要加强中药整体或复方肠吸收方面的研究。

随着计算机和LC/MS及LC/MS/MS等现代分析技术在中医药中的广泛应用,借鉴西药肠吸收研究的成果与经验,加强及完善中药整体及复方中活性成分吸收动力学研究在不久的将来是可行的,在某些方面是可突破的。

参考文献:

- [1] Dokoumetzidis A, Kalantzi L, Fotaki N. Prediction models for oral drug absorption: from in silico methods to integrated dynamical models[J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2007, 3(4):491-505.
- [2] Stenberg P, Bergström C A, Luthman K, et al. Theoretical prediction of drug absorption in drug discovery and development[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2002, 41(11):877-899.
- [3] Dokoumetzidis A, Valsami G, Macheras P. Modeling and simulation in drug absorption processes[J]. *Xenobiotica*, 2007, 37(10-11):1052-1065.
- [4] 李 高. 口服药物的吸收[B]//梁文权.生物药剂学与药物动力学(第3版).北京:人民卫生出版社,2006.
- [5] 梁桂贤,刘谦民.药物肠吸收研究方法近况[J].*国外医药*, 1998, 19(4):251-252.
- [6] 谭晓斌,贾晓斌,陈彦,等.在体肠灌注模型及其在中药研究中的应用[J].*中成药*, 2007, 29(11):1665-1667.
- [7] 李 莉.丹参脂溶性成分吸收机理研究[D].四川大学研究生论文,2004.
- [8] 程 锦,狄留庆.在体肠段灌注模型在中药吸收研究中的应用[J].*中国中医药信息杂志*, 2008, 15(2):98-100.
- [9] 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.
- [10] 卢智玲,冯怡,徐德生,等. Caco-2 细胞模型在中药口服吸收及机制研究中的应用[J].*中草药*, 2006, 37(4):616-619.
- [11] 王 敏,齐云. Caco-2 细胞模型及其在药物吸收研究中的应用新进展[J].*中国药学杂志*, 2007, 42(16):1201-1203.
- [12] 刘青春,赵军宁,鄢良春,等. ADME/Tox 体外模型结合 LC/MS 在中药研究中的应用[J].*中成药*, 2009, 31(3):4452-4457.
- [13] 王彦荣,何应. Caco-2 细胞模型在天然药物吸收研究中的应用[J].*中国生化药物杂志*, 2007, 28(1):66-69.
- [14] 周冬梅,赵会英,杨英禄,等.大鼠小肠对葛根素吸收的动力学研究[J].*北京化工大学学报*, 2006, 33(5):106-109.
- [15] 林文慧,朱春燕,陈卫,等.葛根黄酮在大鼠肠道的吸收动力学研究[J].*中国中药杂志*, 2008, 33(2):164-68.
- [16] 周扬星,杨中林.不同纯度和浓度橙皮苷对大鼠在体肠吸收比较研究[J].*药学与临床研究*, 2008, 16(1):16-18.
- [17] 姚 静,卢韵,周建平,等.川陈皮素自微乳的制备及其大鼠在体肠吸收动力学[J].*中国药科大学学报*, 2007, 38(1):35-38.
- [18] 宋洪涛,郭涛,张跃新,等.红花黄色素在大鼠体肠吸收动力学研究[J].*解放军药理学学报*, 2005, 21(4):245-247.
- [19] 袁 泉,李馨儒,王会娟,等.水飞蓟素微乳大鼠在体小肠吸收的动力学[J].*药科学报*, 2008, 16(1):16-18.
- [20] 王海玲,刘宁,刘志强,等.利用 Caco-2 细胞模型模拟槲皮素和芦丁在小肠的吸收[J].*吉林大学学报*, 2007, 33(1):33-36.
- [21] 田 杨,蒋学华,于佳,等.山柰酚大鼠在体肠吸收研究[J].*四川大学学报*, 2008, 39(3):503-505.
- [22] 阮丽萍,余伯阳,朱丹妮,等.染料木素的小肠吸收与体内活性相关性的研究[J].*中国天然药物*, 2006, 4(4):278-282.
- [23] 许英爱,范国荣,高申,等.山楂叶总黄酮的在体肠吸收研究[J].*中成药*, 2007, 29(12):1745-1748.

- [24] 刘太明, 蒋学华. 黄芩苷和黄芩素大鼠在体胃、肠的吸收动力学研究[J]. 中国中药杂志, 2006, 31(12):999-1001.
- [25] 陈彦, 贾晓斌, H V Ming. Caco-2 细胞单层研究淫羊藿黄酮类成分的吸收转运[J]. 中草药, 2009, 40(2):220-224.
- [26] 许英爱, 范国荣, 高申, 等. 灯盏花素大鼠在体肠吸收动力学研究[J]. 中草药, 2007, 38(7):1036-1040.
- [27] 冯瑞华, 李志强, 苑振亭. 西尼地平对多索茶碱在大鼠在体肠吸收的影响[J]. 中国药师, 2007, 10(11):1058-1060.
- [28] 张艳青, 杨中林, 李萍. 不同浓度和纯度盐酸小檗碱大鼠肠道吸收动力学比较研究[J]. 山东中医药大学学报, 2008, 32(6):506-509.
- [29] 徐伟, 沙玫, 张淑玲. RP-HPLC 法测定苦参素在大鼠胃肠中的吸收动力学[J]. 中国医药导报, 2008, 5(23):11-12.
- [30] 宋洪涛, 谢彤, 康鲁平, 等. 川芎嗪大鼠在体肠吸收动力学[J]. 中国医院药学杂志, 2005, 25(10):905-907.
- [31] 王文革, 冯耀龙, 宋浩亮, 等. 秋水仙碱大鼠在体肠吸收特性研究[J]. 中草药, 2008, 39(5):737-740.
- [32] 马莲, 杨秀伟. 利用人源 Caco-2 细胞单层模型研究罂粟碱、N-甲基四氢罂粟碱和头花千金藤碱在人肠道的吸收[J]. 药学学报, 2008, 43(2):202-207.
- [33] 张颖, 蒋学华. 汉防己甲素大鼠在体肠吸收机制研究[J]. 中草药, 2007, 38(2):225-229.
- [34] 白敏, 丁平田, 谢俊霞, 等. 石杉碱甲大鼠在体肠吸收动力学研究[J]. 中南药学, 2005, 3(4):211-213.
- [35] 黄怀鹏, 刘彩霞, 李艳玲, 等. 黄芪甲苷的大鼠在体肠吸收动力学的研究[J]. 中国中药杂志, 2008, 33(13):1609-1611.
- [36] 吴丰拮, 杨中林, 李萍. 不同浓度和纯度川续断皂苷 VI 小鼠在体肠吸收比较研究[J]. 药学与临床研究, 2008, 16(4):249-52.
- [37] 韩雯, 傅韶, 方晓玲. 三七皂苷中人参皂苷 Rg1 和 Rb1 口服吸收及体内药代动力学的研究和比较[J]. 药学学报, 2007, 42(7):849-853.
- [38] 谭晓斌, 贾晓斌. 刺五加苷 B 的大鼠在体肠吸收特性研究[J]. 中成药, 2008, 30(3):345-350.
- [39] 黄怀鹏, 刘彩霞. 积雪草苷大鼠在体肠吸收动力学研究[J]. 中草药, 2008, 39(7):1056-1058.
- [40] 周亮, 杨劲, 张雪莹, 等. 磷脂对甘草酸二胺小肠吸收的影响[J]. 药学学报, 2008, 43(1):71-75.
- [41] 丁婉萍, 唐星, 陶秀梅. 厚朴提取物中主要成分的小肠吸收特性[J]. 解放军药科学, 2003, 20(6):399-401.
- [42] 宋洪涛, 郭涛, 张跃新, 等. 阿魏酸大鼠在体肠吸收动力学的研究[J]. 中草药, 2005, 36(10):1514-1517.
- [43] 王新春, 侯世祥, 李文, 等. 白藜芦醇纳米脂质体体外释放药和大鼠小肠吸收特性的研究[J]. 中国中药杂志, 2007, 37(11):1084-1088.
- [44] 钱桂英, 单进军, 狄留庆, 等. 瑞香素大鼠在体肠吸收动力学研究[J]. 南京中医药大学学报, 2007, 23(3):177-178.
- [45] 吴雅娜, 栾立标. 独活有效成分大鼠在体单向灌流肠吸收[J]. 药学学报, 2008, 43(1):102-107.
- [46] 冷薇, 郑颖, 李绍平, 等. 莪术油及其部分活性单体在 Caco-2 体外细胞吸收模型中的吸收机制研究[J]. 中国药学杂志, 2007, 42(16):1228-1232.
- [47] 宋丽, 张宁, 徐德生. 芍药苷在 Caco-2 细胞模型中吸收机制的研究[J]. 中草药, 2008, 39(1):41-44.
- [48] 孙捷, 郝福, 蒋晔, 等. 冠心苏合丸中桂皮酸的大鼠小肠吸收动力学[J]. 华西药学杂志, 2008, 23(1):071-073.
- [49] 廖正根, 平其能, 萧伟, 等. 桂枝茯苓丸中有效成分中有效成分的大鼠在体肠吸收动力学研究[J]. 中国天然药物, 2005, 3(5):303-307.