

• 综述 •

阿魏酸药动学研究进展

邹全飞¹, 马 坤², 陆 榕^{3*}

1. 天津大学化工学院制药工程系 系统生物工程教育部重点实验室, 天津 300072

2. 国家食品药品监督管理局 药品审评中心, 北京 100038

3. 天津药物研究院 释药技术与药代动力学国家重点实验室, 天津 300193

摘 要: 阿魏酸是广泛存在于植物中的一种功能性酚酸, 也是当归、升麻、川芎等常用中药的主要活性成分。它具有很强的抗氧化和抗炎活性, 能有效提高血流量、抑制血小板聚集、降低血脂水平、抑制血栓形成, 可用于心血管疾病的治疗。通过查阅整理文献, 对阿魏酸药动学研究进行综述, 包括阿魏酸作为咖啡酸代谢物的药动学研究、阿魏酸的吸收动力学研究、阿魏酸的代谢和排泄研究、以及阿魏酸临床用药安全性研究, 为临床合理应用及给药方案的确定提供科学依据。

关键词: 阿魏酸; 药动学; 吸收; 代谢; 排泄; 安全性评价

中图分类号: R282.710.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2013)04-0297-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2013.04.015

Research progress in pharmacokinetic study on ferulic acid

ZOU Quan-fei¹, MA Kun², LU Rong³

1. Key Laboratory of Systems Bioengineering, School of Chemical Engineering and Technology, Tianjin University, Tianjin 300072, China

2. Centre for Drug Evaluation, China Food and Drug Administration, Beijing 100038, China

3. State Key Laboratory of Drug Delivery Technology and Pharmacokinetics, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China

Abstract: Ferulic acid is a functional phenolic acid widely found in plants and also the major active component in *Angelicae Sinensis Radix*, *Cimicifugae Rhizoma*, and *Chuanxiong Rhizoma*. Ferulic acid presents the strong anti-oxidant activity and anti-inflammatory activity can significantly improve the blood fluidity and reduce the serum lipids, inhibit the platelet aggregation, and thrombus formation, and is effective for the treatment of cardiovascular diseases. In this paper, large number of literatures were consulted and the pharmacokinetic study on ferulic acid was reviewed to provide the scientific support for the clinical medication of ferulic acid. This paper was processed in four main parts, including the pharmacokinetic study on ferulic acid as the metabolite of caffeic acid, the absorption research on ferulic acid, the metabolism and excretion of ferulic acid, and safety study on ferulic acid in clinic.

Key words: ferulic acid; pharmacokinetics; absorption; metabolism; excretion; safety evaluation

阿魏酸(ferulic acid)是普遍存在于植物中的一种功能性酚酸类成分, 与多糖和木质素交联构成植物细胞壁的一部分, 是洋葱、茄子、玉米等食物中含量最多的酚酸之一, 也是当归、升麻、川芎等常用中药的有效成分之一^[1-2]。阿魏酸在化学结构上是咖啡酸3位的酚羟基甲氧基化产物, 具有很强的抗氧化活性, 能够清除体内多种自由基, 包括过氧化氢、超氧自由基、羟自由基、过氧化亚硝基等^[3]。

其对心血管系统、神经系统、肾脏等都有很强的保护作用, 临床上可用于治疗呼吸系统、心血管以及泌尿系统等疾病^[4]。从药理作用机制的研究发现, 阿魏酸可以明显抑制肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 和白细胞介素 1 β (IL-1 β) 等炎症因子的升高, 从而保护缺血区域神经元的基本结构和功能^[5]。阿魏酸还可以降低高胆固醇导致的动脉粥样硬化面积, 使缺血及再灌注状态下心脏顺应性及射血功能得到良

收稿日期: 2013-04-25

基金项目: 天津市科委应用基础研究计划一般项目(11JCYBJC15000)

作者简介: 邹全飞(1988—), 女, 硕士研究生, 研究方向为药动学。Tel: (022)84845243 E-mail: fully18@126.com

*通信作者 陆 榕, 副研究员。Tel: (022)84845370 E-mail: tjlurong1@163.com

好的保护^[5-6]。阿魏酸还可通过调节神经传递的单胺能系统、氧化/抗氧化防御系统和炎症凋亡信号通路,以改善利血平诱导的神经疼痛和类似抑郁的异常行为^[7]。作为一种广泛存在且具有强大机体保护作用的活性分子,阿魏酸的药动学研究也受到了较大的关注。本文通过对阿魏酸在体内的药动学相关研究进行综述,为临床合理应用及给药方案的确定提供科学依据。

1 作为咖啡酸代谢物的药动学研究

阿魏酸学名为 4-羟基-3-甲氧基肉桂酸,是肉桂酸的衍生物之一,它可由咖啡酸或绿原酸等酚酸类化合物衍生而来。Omar 和 Wang 等^[8-9]的研究均表明咖啡酸作用于体内后,可通过儿茶酚氧位甲基转移酶(COMT)代谢途径代谢为阿魏酸,所以有必要考察阿魏酸作为代谢产物的药动学特性。咖啡酸是 COMT 的作用底物,可以有效抑制左旋多巴(L-Dopa)与脱羧酶抑制剂联合用药治疗帕金森病(Parkinson's disease)时体内产生的多巴胺吸收的波动情况^[10]。

Wang 等^[9]研究通过单独给兔注射 5 mg/kg L-Dopa 或 1.25 mg/kg 卡比多巴、或与 3 个剂量(2.5、5、10 mg/kg)的咖啡酸联合用药,以及单独给予 5 mg/kg 咖啡酸,研究兔体内咖啡酸及其代谢产物阿魏酸的药动学行为与左旋多巴药动学特征的关系。结果表明咖啡酸及阿魏酸的药代参数不会因为 L-Dopa 的干预而改变。其中给予 2.5、5、10 mg/kg 咖啡酸后,阿魏酸的最大血药浓度($C_{\max}$)分别为(0.35 ± 0.11)、(0.68 ± 0.33)、(1.44 ± 0.47) $\mu\text{g/mL}$,血药浓度-时间曲线下面积($\text{AUC}_{0 \rightarrow T}$)分别为(18.68 ± 8.47)、(39.39 ± 12.63)、(88.72 ± 41.45) ($\mu\text{g} \cdot \text{min}$)/mL。随着咖啡酸给药剂量的增加,阿魏酸的 $C_{\max}$ 和 $\text{AUC}_{0 \rightarrow T}$ 均呈线性增加,具有一级动力学特征。

2 阿魏酸的吸收动力学

阿魏酸在谷物中大量存在,且其在人体内吸收情况良好。阿魏酸在食物中主要以结合物的形式存在,如在小麦中 95.8% 的阿魏酸与阿拉伯糖基木聚糖结合,只有 4.2% 的游离阿魏酸^[11]。有报道某些化合物的结构改变可使其生物利用度受到影响,如槲皮素单独给药与以洋葱为载体食用后相比,其生物利用度明显偏低^[12]。

Hollman 等^[12]对结合型和游离型阿魏酸的生物利用度进行了比较研究,两种形式的阿魏酸在大鼠体内均具有良好的吸收,且可以迅速入血,服用小

麦麸皮 24 h 后血浆阿魏酸浓度仍保持在 1 $\mu\text{mol/L}$,此给药条件下以阿魏酸原形经尿排泄量为 2.3%。大鼠 ig 阿魏酸 1.5 h 后,其总代谢物的尿累积排泄量达到最大值,而其中游离阿魏酸尿排泄量仅占尿总排泄量的 4.9%^[13]。因此,与仅给予大鼠游离型药物的吸收情况相比,食物中含有阿魏酸-阿拉伯糖基木聚糖结合物可延长阿魏酸在体内的作用时间,并降低阿魏酸在 24 h 内经尿排泄量,具有更高的生物利用度。张继芬等^[14]通过改变阿魏酸的给药剂型,ig 给予大鼠阿魏酸载脂质体壳聚糖微球后,阿魏酸的达峰时间($t_{\max}$)、平均滞留时间(MRT)和半衰期($t_{1/2}$)均比直接给予原料药的药要长很多,能显著延长药物在体内的作用时间,也可以进一步提高阿魏酸的生物利用度。

Zhao 等^[15]对阿魏酸在体内的处置情况进行了深入的研究。阿魏酸在体内主要以硫酸盐或葡萄糖苷的形式发挥作用^[16]。给药 25 min 内,74% 的阿魏酸从胃中消失;25 min 以后在胃内容物和胃黏膜上只能检测到游离的阿魏酸,而血浆、胆汁和尿液中均包含游离型和结合型两种形式的阿魏酸;肝门静脉处血浆中的游离阿魏酸占总阿魏酸的 49%,而腹动脉血浆、胆汁、尿液中游离阿魏酸仅占 5%~8%。说明阿魏酸在大鼠胃中的吸收程度很高,可能使被消化部分的阿魏酸在大鼠前肠段就被吸收,从而导致阿魏酸在体内作用时间相对较短^[17]。根据阿魏酸的这种药动学特征,口服胶囊剂或糖酯结合物形式的阿魏酸可以抑制其在胃内的吸收程度或控制其在胃肠道的吸收速度,从而使阿魏酸具有更加持久的药理作用和更加高效的生物利用度。

莫李立等^[18]研究了阿魏酸在大鼠体内的吸收特点,认为阿魏酸在 Caco-2 细胞具有良好的转运,在肠肝血管灌流模型中吸收速度快,主要吸收部位为小肠,阿魏酸 ig 给药后在大鼠体内达峰时间短,吸收、分布、消除较快。阿魏酸体内的主要吸收位点在结肠,因为阿魏酸可在结肠处的肉桂酰酯酶、木聚糖酶或阿魏酸酯酶的作用下从其母体或食物中释放出来^[19]。Poquet 等^[20]用人结肠癌细胞系 Caco-2 (HTB-37) 和人结肠杯状细胞 HT29-MTX 共培养系统模拟结肠上皮,考察阿魏酸在结肠上皮的吸收机制。结果表明,绝大部分阿魏酸是以游离形式通过被动扩散进行有效转运的,其吸收程度与作用时间呈正相关,且无浓度饱和现象,也存在小部分阿魏酸(<20%)通过载体介导透过细胞。另外,很少

一部分阿魏酸是以阿魏酸糖苷或硫酸盐形式通过转运体介导透过细胞,主要涉及的转运体包括多药耐药蛋白和 P-糖蛋白(P-gp)^[21]。

3 阿魏酸的代谢和排泄

阿魏酸是普遍存在于植物细胞壁中的成分之一,它易被细胞壁的果胶或半纤维素中的阿拉伯糖或半乳糖残基酯化^[22]。因此谷类食物中阿魏酸的主要存在形式异常丰富,最为常见的就是阿魏酸糖酯,包括 5-O-阿魏酸-L-阿拉伯呋喃糖(FAA)和阿魏酸-阿拉伯糖基木聚糖(FAXn),且 FAA 和 FAXn 体外抗氧化能力均明显强于游离阿魏酸^[23]。分别 ig 给予大鼠等剂量的阿魏酸、FAA 和 FAXn 后,血浆和尿液中阿魏酸的存在形式均包括游离的阿魏酸、阿魏酸葡萄糖苷、阿魏酸硫酸盐和阿魏酸磺基葡萄糖苷 4 种。ig 阿魏酸后,从大鼠粪中没有检测到游离阿魏酸或其代谢物的存在,而通过尿排泄的总阿魏酸约为 72%;ig 给予 FAA 或 FAXn 后,大鼠体内总阿魏酸的尿排泄量分别为 54%和 20%,明显较 ig 阿魏酸的排泄量低;FAA 给药后在大鼠粪样中也没有阿魏酸或其代谢物,而 FAXn 给药后,20%的阿魏酸可以代谢物的形式通过肠道排出体外。

ig 给予阿魏酸、FAA 和 FAXn 后,大鼠体内对阿魏酸的吸收速度依次降低,且 C_{max} 也依次减小,但体内消除速度却逐渐延长,生物利用度水平也呈递增趋势。由于游离阿魏酸在胃中可被迅速吸收,然后进入肝脏发生生物转化,因此导致给药 70 $\mu\text{mol/kg}$ 后 5 min 总阿魏酸浓度即达到最高(73.9 $\mu\text{mol/L}$)。阿魏酸在肝脏中也可能发生一系列 I 相代谢,生成其他酚酸类化合物,如香草酸和二氢阿魏酸^[24]。这样就可以说明除粪尿排泄外的其余 28%阿魏酸的去向。

ig FAA 后体内的代谢物与给予阿魏酸后完全一致,说明 FAA 进入体内后很可能先裂解为阿魏酸,然后再以阿魏酸的形式被吸收和代谢,所以阿魏酸的 t_{max} 延至 15 min。非反刍动物后肠内的菌群可使结合型的羟基肉桂酸裂解从而释放出阿魏酸,但是药物从胃到后肠段需要一段时间,在此期间有可能一部分的 FAA 被小肠吸收,在小肠黏膜细胞里的 FAA 酯酶作用下发生水解反应并进一步代谢至各组织^[25]。在 ig 给予 FAXn 后的大鼠血浆中测到的阿魏酸浓度相对较少,但 20 h 之后仍能检测到阿魏酸的存在,这可能是因为 FAXn 给药后大鼠在整个肠段中均有对阿魏酸的吸收。FAXn 实际上是由一系列的阿魏酸-阿拉伯呋喃糖基化多聚糖和阿魏酸

低聚糖组成的^[22]。当给予大鼠 FAXn 后,其中的阿魏酰二糖的代谢过程与 FAA 相同;而低聚糖和一些短链的多糖先转移至后肠并被其中的微生物菌群降解,降解后的阿魏酸才能被吸收;阿魏酸-阿拉伯糖链过长的多糖无法被肠道吸收则直接随粪便排出体外;这就是 FAXn ig 给药后大鼠肠道排泄量为 20%而 FAA 和阿魏酸给药肠道均无排泄的原因。另外,FAA、FAXn 给药后在大鼠体内分别还有 46%、60%的阿魏酸没有回收,这部分的阿魏酸很可能在体内发生生物转化形成香草酸、二氢阿魏酸等酚酸类化合物^[24]。

4 阿魏酸与其他药物的相互作用

阿魏酸是一种食用多元酚类,常被开发为功能食品,也是一种治疗心血管疾病的潜在药物,其在小肠内的吸收需要特定转运体的参与以促进其在体内的吸收^[21,26]。阿魏酸也能明显抑制人有机阴离子转运体(hOAT1)活性及由其介导的多环芳烃的体内吸收^[27]。因此,在临床用药之前需要考察同时给药的药物之间是否存在药物相互作用(drug-drug interaction, DDI),尤其当这些药物的体内吸收过程涉及到药物转运体时更需特别关注^[28]。Li 等^[29]通过阿魏酸单独给药、与红花联合给药以及与氯吡格雷联合给药 3 组实验,考察阿魏酸与红药或氯吡格雷之间的 DDI 情况。结果表明,阿魏酸与红花和氯吡格雷联合给药后,其在大鼠体内的 AUC 分别增加了 63.5%和 79.7%, t_{max} 比单独给药时分别延长了 3 倍和 3.76 倍,与氯吡格雷作用时阿魏酸的 C_{max} 比单独作用时增加了 74.3%。这些显著增加的 AUC、 C_{max} 、 t_{max} 也明显地改善了阿魏酸在大鼠体内的吸收情况,使阿魏酸在小肠内的吸收增加,并提高其在体内的生物利用度。红花和氯吡格雷与阿魏酸的这种相互作用的具体原因目前还不是很清楚,可能与红花对肝中 CYP2E1 表达的抑制效应^[30]以及氯吡格雷对 CYP3A 的作用有关^[31],也有可能是化合物之间的相互作用。

众所周知,一种药物的药动力学特性可能随着机体的生理状态的变化而改变。为了更好地了解阿魏酸的体内作用情况,Li 等^[32]分别进行了阿魏酸在正常大鼠和血虚证大鼠体内的药动力学研究。当归和川芎是用于治疗心血管疾病的传统中药,二者具有相同的主要活性成分阿魏酸,能够有效提高血流量、抑制血小板聚集、降低血脂水平、抑制血栓形成^[33]。通过分别 ig 给予正常大鼠和血虚证大鼠当归、川芎

及当归-川芎提取物,考察动物生理状态对阿魏酸体内处置情况的影响。结果表明,ig给予当归川芎混合提取物后,阿魏酸在正常大鼠和血虚症大鼠体内作用均符合二室模型,但其药动学情况有明显差异。在血虚症大鼠体内,阿魏酸的AUC和 $C_{\max}$ 明显高于正常组,其清除率却明显降低。也就是说阿魏酸在血虚症大鼠体内具有吸收好和消除快的特点,而且川芎提取物可以明显延长阿魏酸的分布 $t_{1/2}$,增加其在体内的表观分布容积(V),进而也提高了阿魏酸在血虚症大鼠体内的吸收度。这可能是因为血虚症大鼠体内的血液流变学参数发生改变导致血液循环迟缓^[34],从而使阿魏酸在胃和小肠中的滞留时间延长,增加了阿魏酸的吸收。与单独给予当归或川芎提取物相比,给予血虚症大鼠当归川芎混合提取物后阿魏酸在体内的 $t_{1/2}$ 、 V 、AUC都有明显的增加,这可能归因于当归和川芎提取物之间的协同作用。

He等^[35]也进行了类似的研究,他们考察了酸枣仁制剂中阿魏酸的药动学参数与大鼠生理状态的关系。对氯苯丙氨酸可以选择性抑制色氨酸羟化酶活性并降低脑内血清素的浓度,实验中用它诱导大鼠失眠症模型^[36]。结果表明,ig给予正常大鼠和失眠症大鼠酸枣仁制剂后,大鼠体内阿魏酸的 $t_{1/2}$ 、 V 、AUC均无明显差异,这可能是因为70%以上阿魏酸的吸收是在胃内以被动扩散的形式进行的,此过程受大鼠体内酶活性的影响程度相对较弱^[21]。

5 结语

阿魏酸在植物中广泛存在,是植物细胞壁的重要组成部分之一,具有广泛的生理作用,目前其在医药制品、保健品、食品、化妆品等多方面均具有非常广泛的应用。尤其是当阿魏酸作为治疗心血管疾病的候选药物时,需要对其在体内的具体处置情况进行充分准确的研究,综合考虑联合用药、机体生理病理状态、给药形式等可能影响阿魏酸药动学的因素,清晰地阐明阿魏酸在体内的具体作用机制。综述了阿魏酸在体内吸收迅速,其主要吸收部位在胃中,可通过改变药物形式或剂型延长阿魏酸在体内的作用时间;阿魏酸在体内可发生广泛的生物转化,形成多种I相和II相代谢产物;阿魏酸在体内的吸收有药物转运体的参与,在临床用药时可能与某些药物发生相互作用,如红花和氯吡格雷可以增加其在小肠的吸收并延长体内作用时间。另外作用对象的生理状态也会极大的影响阿魏酸药动学特性,因此应该加大对临床病理情况下阿魏酸药动学特性的

研究以支持合理用药的需要。

参考文献

- [1] Barone E, Calabrese V, Mancuso C. Ferulic acid and its therapeutic potential as a hormetin for age-related diseases [J]. *Biogerontology*, 2009, 10(2): 97-108.
- [2] Russell W, Duthie G. Plant secondary metabolites and gut health: The case for phenolic acids [J]. *Proc Nutr Soc*, 2011, 70(3): 389-396.
- [3] Zhouen Z, Side Y, Weizhen L, et al. Mechanism of reaction of nitrogen dioxide radical with hydroxyl-cinnamic acid derivatives: A pulse radiolysis study [J]. *Free Radic Res*, 1998, 29(1): 13-16.
- [4] 刘会荣. 阿魏酸钠的药理作用与临床应用 [J]. *中国药业*, 2005, 14(3): 78-79.
- [5] 陈莉芬, 胡长林, 谢运兰. 复方阿魏酸对实验性大鼠脑缺血再灌注损伤的保护作用 [J]. *重庆医科大学学报*, 2003, 28(1): 49-52.
- [6] 欧阳静萍, 王保华, 刘永明, 等. 阿魏酸钠对高脂血症家兔动脉粥样硬化形成的影响及其机制的研究 [J]. *中国药理学通报*, 2002, 18(2): 207-209.
- [7] Xu Y, Zhang L, Shao T, et al. Ferulic acid increases pain threshold and ameliorates depression-like behaviors in reserpine-treated mice: Behavioral and neurobiological analyses [J]. *Metab Brain Dis*, 2013-04-14. Doi: 10.1007/s11011-013-9404-4.
- [8] Peter A, LeWitt M D. Levodopa in the treatment of Parkinson's disease [J]. *N Engl J Med*, 2008, 359: 2468-2476.
- [9] Wang L H, Hsu K Y, Uang Y S, et al. Caffeic acid improves the bioavailability of l-dopa in rabbit plasma [J]. *Phytother Res*, 2010, 24(6): 852-858.
- [10] van Laar T. Levodopa-induced response fluctuations in patients with parkinson's disease: Strategies for management [J]. *CNS Drugs*, 2003, 17(7): 475-489.
- [11] Rondini L, Peyrat-Maillard MN, Marsset-Baglieri A, et al. Bound ferulic acid from bran is more bioavailable than the free compound in rat [J]. *J Agric Food Chem*, 2004, 52(13): 4338-4343.
- [12] Hollman P C, de Vries J H, van Leeuwen S D, et al. Absorption of dietary quercetin glycosides and quercetin in healthy ileostomy volunteers [J]. *Am J Clin Nutr*, 1995, 62(6): 1276-1282.
- [13] Rondini L, Peyrat-Maillard M N, Marsset-Baglieri A, et al. Sulfated ferulic acid is the main *in vivo* metabolite found after short-term ingestion of free ferulic acid in rats [J]. *J Agric Food Chem*, 2002, 50(10): 3037-3041.
- [14] 张继芬, 原欢欢, 林 都, 等. 阿魏酸载脂质体壳

- 聚糖微球在大鼠体内的药代动力学研究[J]. 中国中药杂志, 2011, 36(13): 1751-1754.
- [15] Zhao Z, Egashira Y, Sanada H. Ferulic acid is quickly absorbed from rat stomach as the free form and then conjugated mainly in liver [J]. *J Nutr*, 2004, 134(11): 3083-3088.
- [16] Li X, Shang L, Wu Y, *et al*. Identification of the human udp-glucuronosyltransferase isoforms involved in the glucuronidation of the phytochemical ferulic acid [J]. *Drug Metab Pharmacok*, 2011, 26(4): 341-350.
- [17] Zhao Z, Egashira Y, Sanada H. Digestion and absorption of ferulic acid sugar esters in rat gastrointestinal tract [J]. *J Agric Food Chem*, 2003, 51(18): 5534-5539.
- [18] 莫李立, 王素军, 杨本坤. 阿魏酸在 Caco-2 细胞模型的通透性及其在大鼠体内吸收特性研究 [J]. 中草药, 2012, 43(5): 947-951.
- [19] Couteau D, McCartney A L, Gibson G R, *et al*. Isolation and characterization of human colonic bacteria able to hydrolyse chlorogenic acid [J]. *J Appl Microbiol*, 2001, 90(6): 873-881.
- [20] Poquet L, Clifford M N, Williamson G. Transport and metabolism of ferulic acid through the colonic epithelium [J]. *Drug Metab Dispos*, 2008, 36(1): 190-197.
- [21] Prime-Chapman H M, Fearn R A, Cooper A E, *et al*. Differential multidrug resistance-associated protein 1 through 6 isoform expression and function in human intestinal epithelial Caco-2 cells [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2004, 311(2): 476-484.
- [22] Saulnier L, Vigouroux J, Thibault J F. Isolation and partial characterization of feruloylated oligosaccharides from maize bran [J]. *Carbohydr Res*, 1995, 272(2): 241-253.
- [23] Zhao Z, Egashira Y, Sanada H. Ferulic acid sugar esters are recovered in rat plasma and urine mainly as the sulfoglucuronide of ferulic acid [J]. *J Nutr*, 2003, 133(5): 1355-1361.
- [24] Track N S, Chin B C, Chiu S S, *et al*. Dietary fiber: The need to define the different type(s) [J]. *Gastroenterology*, 1983, 85(1): 220-221.
- [25] Andreasen M F, Kroon P A, Williamson G, *et al*. Esterase activity able to hydrolyze dietary antioxidant hydroxyl-cinnamates is distributed along the intestine of mammals [J]. *J Agric Food Chem*, 2001, 49(11): 5679-5684.
- [26] Nozawa T, Sugiura S, Hashino Y, *et al*. Role of anion exchange transporter pat1 (SLC26A6) in intestinal absorption of organic anions [J]. *J Drug Target*, 2004, 12(2): 97-104.
- [27] Wang L, Sweet D H. Potential for food-drug interactions by dietary phenolic acids on human organic anion transporters 1 (SLC22A6), 3 (SLC22A8), and 4 (SLC22A11) [J]. *Biochem Pharmacol*, 2012, 84(8): 1088-1095.
- [28] Itagaki S. Intestinal absorption and secretion mechanism of carboxylate drugs [J]. *Yakugaku Zasshi*, 2009, 129(11): 1341-1349.
- [29] Li Y, Liu C, Zhang Y, *et al*. Pharmacokinetics of ferulic acid and potential interactions with honghua and clopidogrel in rats [J]. *J Ethnopharmacol*, 2011, 137(1): 562-567.
- [30] Li Y H, Zhang Y Q, Li L, *et al*. Effect of danggui and honghua on cytochrome P4501A2, 2C11, 2E1 and 3A1 mRNA expression in liver of rats [J]. *Am J Chin Med*, 2008, 36(6): 1071-1081.
- [31] Lau W C, Gurbel P A, Watkins P B, *et al*. Contribution of hepatic cytochrome p450 3a4 metabolic activity to the phenomenon of clopidogrel resistance [J]. *Circulation*, 2004, 109(2): 166-171.
- [32] Li W, Guo J, Tang Y, *et al*. Pharmacokinetic comparison of ferulic acid in normal and blood deficiency rats after oral administration of angelica sinensis, ligusticum chuanxiong and their combination [J]. *Int J Mol Sci*, 2012, 13(3): 3583-3597.
- [33] Sultana R. Ferulic acid ethyl ester as a potential therapy in neurodegenerative disorders [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2012, 1822(5): 748-752.
- [34] Tang Y, Zhu M, Yu S, *et al*. Identification and comparative quantification of bio-active phthalides in essential oils from si-wu-tang, fo-shou-san, *Radix Angelica* and *Rhizoma Chuanxiong* [J]. *Molecules*, 2010, 15(1): 341-351.
- [35] He B, Li Q, Jia Y, *et al*. A UFLC-MS/MS method for simultaneous quantitation of spinosin, mangiferin and ferulic acid in rat plasma: Application to a comparative pharmacokinetic study in normal and insomnic rats [J]. *J Mass Spectrom*, 2012, 47(10): 1333-1340.
- [36] Wang L E, Bai Y J, Shi X R, *et al*. Spinosin, a c-glycoside flavonoid from *Semen Zizhiphi Spinozae*, potentiated pentobarbital-induced sleep via the serotonergic system [J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2008, 90(3): 399-403.