

秋水仙碱大鼠在体肠吸收特性研究

王文苹^{1,2}, 冯耀龙², 宋浩亮^{2*}, 谢秀琼¹, 杨大坚², 陈士林^{2,3}

(1. 成都中医药大学药学院, 四川 成都 610075; 2. 深圳市中药药理学及分子药理学研究重点实验室暨香港理工大学现代中药研究所, 广东 深圳 518057; 3. 中国医学科学院中国协和医科大学 药用植物研究所, 北京 100094)

摘要:目的 考察秋水仙碱在大鼠肠道的吸收情况, 为新型给药系统设计和处方研究提供生物学依据。方法 以一定质量浓度的秋水仙碱溶液作为灌流液, 恒速 (0.25 mL/min) 对 Wistar 大鼠不同肠段进行单向灌流, 分段收集灌流液并用 HPLC 法测定其中的药物浓度, 以重量法校正水分吸收的影响。结果 20 $\mu\text{g/mL}$ 秋水仙碱灌流液在各肠段的吸收速率常数 (K_a) 和表观吸收系数 (P_{app}) 依次为回肠>十二指肠>空肠>结肠。不同质量浓度 (4、20、40 $\mu\text{g/mL}$) 灌流液在全肠道的吸收无显著性差异 ($P>0.05$), 而灌流液中含 1% 乳糖与不含乳糖时秋水仙碱的吸收存在显著性差异 ($P<0.05$)。结论 秋水仙碱在大鼠各肠段均有不同程度吸收, 且乳糖能够促进其吸收。

关键词:秋水仙碱; 单向灌流; 肠吸收; 重量法

中图分类号: R286.1

文献标识码: A

文章编号: 0253-2670(2008)05-0737-04

秋水仙碱是一种萜酚酮类生物碱, 最早分离自百合科植物秋水仙 *Colchicum autumnale* L. 的球茎。临床主要用于治疗痛风, 近年来研究表明秋水仙碱在家族性地中海热 (familial Mediterranean fever, FMF)、白赛氏综合征 (Behcet disease) 等疾病的治疗中也极具价值。由于秋水仙碱治疗剂量较窄 (血药浓度为 0.5~3 ng/mL)^[1], 不良反应发生率高, 其口服吸收情况与临床用药的安全性和有效性密切相关, 因此本实验采用大鼠在体单向肠灌流法, 考察秋水仙碱在各肠段的吸收情况, 探讨影响其吸收的主要因素, 为新型给药系统设计和处方研究提供生物学依据。

1 材料

1.1 仪器: Agilent 1200 高效液相色谱仪 (美国安捷伦公司); 5451D 离心机 (德国 Eppendorf 公司); HSS-1B 数字式超级恒温浴槽 (成都仪器厂); Miniplus 3 蠕动循环泵 (法国 Gilson 公司); Purelab Maxima 超纯水机 (英国 ELGA 公司); Gallenkamp 恒温振荡箱 (日本 Sanyo 公司)。

1.2 药品与试剂: 秋水仙碱 (质量分数 98.3%, 云南版纳药业有限责任公司生产, 批号 060110); 戊巴比妥钠 (上海西唐生物技术有限公司进口分装, 批号 20061018); Krebs-Ringer 缓冲液 (pH 7.4, 1 L 缓冲液中含 NaCl 7.80 g、KCl 0.35 g、CaCl₂ 0.37 g、MgCl₂ 0.02 g、NaH₂PO₄ 0.32 g、葡萄糖 1.40 g、

NaHCO₃ 1.37 g); 水为去离子水; 甲醇为色谱纯。其他试剂和试药均为分析纯。灌流液为称取一定质量药物粉末, 用 Krebs-Ringer 缓冲液溶解稀释。

1.3 实验动物: Wistar 大鼠, SPF 级, 雄性, 体质量 (250 $\pm$ 20) g, 由广州中医药大学动物中心提供, 动物合格证号: SCXK (粤) 2003-0002 粤监证字 2006A016。购入后适应环境 5 d, 实验前禁食 12 h, 自由饮水。

2 方法

2.1 秋水仙碱的吸附性和稳定性实验: 为避免除肠吸收外的其他因素 (如药物与管路和容器的非特异性结合, 或降解) 造成灌流液中药物浓度的降低, 将灌流实验中所用的 PVC 管和注射器以及大鼠各肠段浸泡在 20 $\mu\text{g/mL}$ 秋水仙碱灌流液中, 37 $^{\circ}\text{C}$ 恒温振荡, 分别于不同时间点取样, 以 HPLC 法分析灌流液中的药物浓度, 计算剩余的药物百分率。

2.2 大鼠在体肠单向灌流实验: 大鼠禁食 12 h, 称重, 以 40 mg/kg 戊巴比妥钠溶液 (10 mg/mL) ip 麻醉, 背位固定于手术台, 保持 37 $^{\circ}\text{C}$ 体温。沿腹中线切开腹腔约 2 cm, 选择实验肠段, 上端插管, 手术线结扎, 缓缓注入 37 $^{\circ}\text{C}$ 生理盐水将肠道内容物冲净, 用空气将生理盐水排净后在肠段下端插管, 结扎。将肠段两端的插管与蠕动泵胶管连接形成回路。蠕动泵胶管进口处连接内含 37 $^{\circ}\text{C}$ 供试药液约 50 mL 的小瓶 (精密称定空瓶质量、含药瓶质量), 并以

收稿日期: 2007-10-08

基金项目: 深圳市科技计划项目 (2D200609180044B)

作者简介: 王文苹 (1977—), 女, 山东肥城人, 讲师, 在读博士研究生, 主要从事药物新剂型与新技术研究。

Tel: (0755) 26737167 E-mail: wangwenping@sina.com

* 通讯作者 宋浩亮 Tel: (0755) 26737197 E-mail: songhaoliang@sina.com

0.25 mL/min 的供试药液恒速灌流,出口处用小瓶(精密称定空瓶质量)分段收集流出液。记录出口处药液流出的时间,收集流出液并开始计时,每收集满5 mL 即迅速精确称定供试液小瓶和收集液小瓶质量,共收集8次流出液。收集结束后,用空气排空管道,收集流出液,剪下肠段测量其长度(l)和内径(r),并分析灌流液中药物浓度

2.3 灌流液中药物浓度的测定:HPLC 色谱条件:色谱柱为 ZORBAX Eclipse XDB-C18 (250 mm×4.6 mm, 5 μm, Agilent, 美国);以甲醇-0.05 mol/L (pH 5.4) KH₂PO₄(47.5:52.5)为流动相,柱温 30℃,体积流量 1 mL/min,进样量 10 μL,检测波长 245 nm。秋水仙碱的标准曲线绘制如下:精密称取秋水仙碱对照品约 100 mg,置 100 mL 量瓶中,用 Krebs-Ringer 缓冲液溶解并稀释至刻度,摇匀,制成 1.0 mg/mL 的标准储备液。分别精密吸取适量储备液置 10 mL 量瓶中,用 Krebs-Ringer 缓冲液稀释至刻度,摇匀,使质量浓度分别为 0.5、1.0、5.0、20.0、50.0、100.0 μg/mL。取上述溶液 10 μL 进样测定。

2.4 数据分析:采用重量分析法校正因肠道吸收分泌水分致灌流液体积发生的变化,按公式(1)和(2)计算药物吸收速率常数(K_a)和表现吸收系数(P_{app})^[2,3]。

$$K_a = \left(1 - \frac{C_{out}}{C_{in}} \frac{Q_{out}}{Q_{in}}\right) \frac{Q}{\pi r^2 \cdot l} \quad (1)$$

$$P_{app} = \frac{-Q \ln \left(\frac{C_{out}}{C_{in}} \frac{Q_{out}}{Q_{in}} \right)}{2\pi r l} \quad (2)$$

式中Q_{in}和Q_{out}分别为灌入和收集的供试液体积(根据测得的供试液密度和质量计算体积),Q为灌流速度;C_{in}和C_{out}分别为进口和出口处缓冲液中的药物质量浓度

其他数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示,各组间的比较采用统计软件 SPSS 10.0 中单因素方差分析方法。

3 结果

3.1 HPLC 方法学研究:以灌流液中药物质量浓度(C)对峰面积(A)作线性回归,得回归方程 C=0.033 5 A+0.044 5 (r²=0.999 8, n=3),即秋水仙碱在 0.5~100.0 μg/mL 与峰面积线性关系良好。在上述色谱条件下,测定回收率与精密度,结果见表1,表明空白肠灌流液对药物测定无干扰。

3.2 药物的吸附性和稳定性考察:考察4 h内秋水仙碱与所用的管路和注射器等器材以及大鼠各肠段的吸收结合或降解现象,结果见表2,4 h内秋水仙碱稳定性良好,所用材料适宜、试验过程中各肠段对药物的影响很小。

3.3 灌流与收集液的药物质量浓度比随时间的变

表1 HPLC 测定大鼠灌流液中秋水仙碱的回收率与精密度 ($\bar{x} \pm s$, n=5)

Table 1 Recovery rate and precision for colchicine in intestinal perfusate of rats determined by HPLC ($\bar{x} \pm s$, n=5)

p/(μg·mL ⁻¹)	回收率/%	日内精密度/%	日间精密度/%
1.01	104.57±2.32	2.14	2.22
20.20	99.93±1.55	1.94	1.55
50.50	96.44±0.57	0.53	0.59

表2 实验材料对秋水仙碱的影响 ($\bar{x} \pm s$, n=3)

Table 2 Effect of materials on colchicine ($\bar{x} \pm s$, n=3)

实验材料	剩余药物百分率/%			
	0.5 h	1 h	2 h	4 h
管路和注射器	99.93±3.58	99.68±2.78	99.27±1.55	99.69±3.91
十二指肠	94.34±2.57	96.01±1.70	96.87±1.93	97.53±2.96
空肠	99.33±4.80	87.09±1.78	96.11±2.62	85.91±2.29
回肠	99.32±0.87	97.88±3.40	97.23±2.33	94.72±1.56
结肠	96.63±1.74	94.70±1.29	93.86±3.20	93.12±2.47

化情况考察:0.5、1、1.5、2、2.5、3、3.5、4 h 所得的(C_{in}/C_{out})'值(根据吸水情况进行校正)分别为1.21±4.75、1.02±5.75、1.00±3.81、1.02±2.05、1.01±4.35、1.00±1.87、1.01±3.59、0.98±4.53 (n=5),结果表明1 h后该值已经基本达到稳态。因此在计算吸收系数时,仅采用稳态时期所得的实验数据。

3.4 不同质量浓度秋水仙碱的肠吸收考察以及乳糖的影响:分别采用含或不含1%乳糖的4、20、40 μg/mL 秋水仙碱灌流液进行全肠道灌流,考察不同质量浓度和乳糖对秋水仙碱吸收的影响,结果见表3。随着秋水仙碱质量浓度的增大,K_a和P_{app}略有下降趋势,但各质量浓度的吸收情况均无统计学差异(P>0.05)。因此灌流液中药物的质量浓度对吸收影响不大。

表3 不同质量浓度秋水仙碱的肠吸收特性及乳糖的影响 ($\bar{x} \pm s$, n=5)

Table 3 Intestinal absorption of colchicine at different concentration with/without lactose ($\bar{x} \pm s$, n=5)

p/(μg·mL ⁻¹)	K _a /×10 ⁻⁴ min ⁻¹		P _{app} /(×10 ⁻³ cm·min ⁻¹)	
	无乳糖	有乳糖	无乳糖	有乳糖
4	5.57±0.77	12.25±0.44*	5.29±0.88	11.41±0.35*
20	5.13±1.21	7.25±1.94	5.30±0.77	6.83±1.77
40	4.46±1.26	8.32±1.78*	4.45±1.22	7.81±1.38*

与无乳糖比较: *P<0.05

*P<0.05 vs without lactose

当灌流液中含有乳糖时,各质量浓度下的K_a和P_{app}均产生较大变化。秋水仙碱质量浓度为4、40 μg/mL 时,有无乳糖的吸收情况有显著性差异(P<0.05)。说明乳糖的存在对秋水仙碱的肠吸收

影响较大,能够明显促进其吸收。

3.5 不同肠段 K_a 与 P_{app} 的比较:以质量浓度为 20 $\mu\text{g/mL}$ 的秋水仙碱灌流液对大鼠各肠段的吸收特性进行考察,结果见表4,表明秋水仙碱在十二指肠、空肠和回肠的吸收情况相近,仅在结肠部位吸收较慢。

表4 秋水仙碱在大鼠各肠段的吸收特性 ($\bar{x} \pm s$, $n=5$)

Table 4 Intestinal absorption of colchicine at various intestinal segments in rats ($\bar{x} \pm s$, $n=5$)

肠段	$K_a / \times 10^{-3} \text{ min}^{-1}$	$P_{app} / (\times 10^{-4} \text{ cm} \cdot \text{min}^{-1})$
十二指肠	4.101 ± 0.354	3.719 ± 0.321
空肠	4.078 ± 0.133	3.719 ± 0.321
回肠	4.227 ± 0.558	4.294 ± 0.573
结肠	2.594 ± 0.263	3.291 ± 0.344

4 讨论

4.1 质量浓度对秋水仙碱肠吸收的影响:基于秋水仙碱的临床治疗剂量较小 ($15 \sim 30 \mu\text{g/kg}$)^[1],本研究设置的质量浓度梯度仅在 $4 \sim 40 \mu\text{g/mL}$ 。研究结果显示在大鼠全肠道不同质量浓度的秋水仙碱灌流液所得 K_a 与 P_{app} 值没有显著性差异,秋水仙碱的肠吸收特性不具有浓度依赖性,由此推测其跨膜转运不属于被动扩散,而是主动转运方式。

4.2 乳糖对秋水仙碱肠吸收的影响:口服秋水仙碱制剂临床常见胃肠道副反应如恶心、呕吐、腹泻、肠道渗透性增大伴随乳糖吸收不良等,因此通常建议患者在服药期间避免进食乳糖,否则将加重其副作用^[4]。本研究结果恰能支持这一观点。乳糖的存在能够促进不同质量浓度秋水仙碱在肠道的吸收,对低质量浓度秋水仙碱灌流液的影响尤为显著。其可能的原因之一是乳糖能够升高肠道渗透压使水分增加、进而影响了灌流液浓度,导致所得渗透系数比实际值偏高。而乳糖是否对肠道内的载体蛋白等产生作用而影响秋水仙碱的吸收,则需要进一步考察。

4.3 秋水仙碱在各肠段的吸收特性:Ungell^[5]认为对于低渗透性 ($P_{app} < 1 \times 10^{-5} \text{ cm/s}$) 药物(如阿替洛尔),其肠渗透系数大小依次为空肠 > 回肠 > 结肠;而对于高渗透性 ($P_{app} > 1 \times 10^{-5} \text{ cm/s}$) 药物(如美托洛尔、普萘洛尔)则恰好相反。秋水仙碱属于低渗透性药物,本研究表明其在大鼠各肠段均有不同程度吸收,但在结肠段的透过性最低,与前述研究结论相符。

肠上皮细胞腔侧面膜所含的 P-糖蛋白 (P-GP, P-glycoprotein) 能够促使肠上皮细胞内的秋水仙碱排泄回到肠腔内,并限制其从肠腔进入血液的转运^[1]。秋水仙碱临床常用剂量小,肠内浓度很低,肠

道内 P-GP 水平对秋水仙碱的吸收有重要意义。Valenzuela^[6]、Nakayama 等^[7]均指出大鼠肠道内 P-GP 的水平自近端(近幽门)至远端(回盲管)逐渐升高,且在结肠也有明显的表达。因此推测秋水仙碱在不同肠段的 P_{app} 差异与 P-GP 的表达水平不同有关。

4.4 秋水仙碱在人体肠吸收特性的预测:采用下列相关性公式(3)和(4)^[8],可以由大鼠单向肠灌流实验所得的数据预测人体肠表观吸收系数值 ($P_{app,h}$) 和吸收分数 ($f_{a,h}$)。式中 t_{res} 指肠道平均转运时间 (3 h), r 指人肠道半径 (1.75 cm)。将本研究所得的最低 P_{app} 值 ($4.45 \times 10^{-5} \text{ cm/min}$, 全肠道 $40 \mu\text{g/mL}$ 灌流) 代入公式计算,得 $P_{app,h}$ 为 $1.63 \times 10^{-4} \text{ cm/min}$, $f_{a,h}$ 约为 87.37%, 将最高值 ($4.294 \times 10^{-4} \text{ cm/min}$, 回肠段 $20 \mu\text{g/mL}$ 灌流) 代入得 $P_{app,h}$ 为 $1.533 \times 10^{-3} \text{ cm/min}$, $f_{a,h}$ 约为 89.63%。但由于秋水仙碱进入大循环后在肝内被代谢,且大部分药物与中性粒细胞微管蛋白的亚单位结合而在体内长时间滞留,实际上血浆蛋白结合率仅为 32%^[9],秋水仙碱单剂量口服 1 mg 的生物利用度为 37% 左右^[10]。

$$P_{app,h} = 3.6 P_{app,大鼠} + 3 \times 10^{-6} \quad (3)$$

$$f_{a,h} = 1 - e^{-(2 \times P_{app,h} \times t_{res}) / (2.8 \times r)} \quad (4)$$

4.5 重量分析法的应用:在大鼠单向肠灌流实验中,肠道本身对水分的吸收会导致灌流液体积随时间改变,可以采用非吸收性标识物(如酚红、 ^{14}C -PEG 等)法、重量法进行校正。聂淑芳^[2]、Sutton^[3]等的研究均表明标识物本身有微量吸收,而重量分析法操作简便、更为准确。因而本研究采用后者,用小口玻瓶盛装灌流液以减少水分蒸发带来的误差,分别精密称定供试液和收集液玻瓶的实验前后的质量,通过计算质量差校正收集液浓度,并进一步测定收集液密度以消除肠道分泌物对灌流液密度的影响。

秋水仙碱的肠吸收是 P-GP 转运和外排、肝肠循环等多个环节综合作用的结果,各环节对秋水仙碱吸收影响的程度尚需进一步实验予以确认。

致谢:天津药物研究院梅学仁教授为本研究提供专业技术指导以及撰文建议。

参考文献:

- [1] Niel E, Scherrmann J M. Colchicine today [J]. *Joint Bone Spine*, 2006, 73: 672-678.
- [2] 聂淑芳,潘卫三,杨星钢,等. 对大鼠在体肠单向灌流技术中重量法的评价 [J]. *中国新药杂志*, 2005, 14(10): 1176-1179.
- [3] Sutton C S, Rinaldi T S, Vukovinsky K E, et al. Comparison of the gravimetric, phenol red, and ^{14}C -PEG-3350 meth-

- ods to determine water absorption in rat single-pass intestinal perfusion model [J]. *AAPS Pharm Sci*, 2001, 3: 25-32.
- [4] Cerquaglia C, Diaco M, Nucera G, et al. Pharmacological and clinical basis of treatment of familial mediterranean fever (FMF) with colchicine or analogues; An Update [J]. *Curr Drug Targets-Inflamm Allergy*, 2005, 4: 117-124.
- [5] Ungell A L, Nylander S, Bergstrand S, et al. Membrane transport of drugs in different regions of the intestinal tract of the rat [J]. *J Pharm Sci*, 1998, 87: 360-366.
- [6] Valanzuela B, Cher A, Carretero P, et al. Profile of P-glycoprotein distribution in the rat and its possible influence on the salbutamol intestinal absorption process [J]. *J Pharm Sci*, 2004, 93: 1641-1648.
- [7] Nakayama A, Eguchi O, Hatakeyama M, et al. Different absorption behaviors among steroid hormones due to possible interaction with P-glycoprotein in the rat intestine [J]. *Biol Pharm Bull*, 1999, 22: 535-538.
- [8] Fagerholm U, Johansson M, Lennernas H. Comparison between permeability coefficients in rat and human jejunum [J]. *Pharm Res*, 1996, 13: 1336-1342.
- [9] Geraldine M F, Myriam R, William J, et al. Oral absorption characteristics and pharmacokinetics of coicichine in healthy volunteers after single and multiple doses [J]. *J Clin Pharmacol*, 1996, 36: 874-883.
- [10] Sabouraud A, Chappey O, Dupin T, et al. Binding of colchicine and thiocolchicoside to human serum proteins and blood cells [J]. *Intl Clin Pharmacol Ther*, 1994, 32: 429-432.

大黄素对大鼠肝移植排斥反应作用的时机选择

杨 潇, 林胜璋*, 荆 河, 徐贤纲, 童洪飞

(温州医学院附属第二医院 外科, 浙江 温州 325027)

摘要:目的 探讨大黄素对大鼠肝移植术后排斥反应作用的最佳时机。方法 以 Wistar 大鼠为供者, SD 大鼠为受者, 建立大鼠原位肝移植模型。按照给予大黄素的时间不同, 将模型动物随机分为4组, 每组12只。A组作为对照组, B、C、D 3组分别于术前8d至手术当天、术前4d至术后4d、术后1-8d以ip给予大黄素50.0 mg/(kg·d)。观察各组大鼠存活时间和移植肝组织病理变化, 并确定排斥活动指数(RAI)。结果 D组术后受者存活时间为(25.3±3.2)d, 比其他3组明显延长($P<0.05$); D组移植肝的RAI为6.12±0.55, 比其他3组明显减轻($P<0.05$)。结论 于肝移植术后1~8d给予大黄素对大鼠移植肝的排斥反应有明显抑制作用, 能显著延长移植大鼠的存活时间。

关键词: 大黄素; 肝移植; 移植排斥; 给药时机

中图分类号: R285.5

文献标识码: A

文章编号: 0253-2670(2008)05-0740-03

大黄素(emodin)属蒽醌类衍生物, 是蓼科植物提取的有效单体, 与大黄有许多相似的药理作用, 如抗肿瘤、抗炎、抑菌、抑制胰酶活性、保护肝肾功能等^[1,2]。体外实验证实, 大黄素对脂多糖刺激下单个核细胞释放细胞因子有显著抑制作用^[3], 也能抑制由内毒素诱导的肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素6 (IL-6)、IL-1及IL-8等炎症细胞因子的分泌, 并能抑制淋巴细胞活化后的克隆扩增, 从而进一步影响免疫激活的后续环节。前期研究还发现^[4], 大黄素对大鼠肝移植后的急性排斥反应(acute rejection, ACR)有抑制作用。本研究应用大鼠原位肝移植模型来探讨应用大黄素的最佳时机。

1 材料与方法

1.1 实验动物: 供体为雄性 Wistar 大鼠, 体质量180~230 g; 受体为 SD 大鼠, 体质量220~260 g, 均

由温州医学院实验动物中心提供, 饲养条件符合 SPF 标准。供体食水不限, 受体手术前12h禁食不禁水。

1.2 仪器和药品: 显微器械手术包, 微血管钳, 8-0无损伤手术缝线, 聚乙烯塑料管制成的门静脉套管和肝下下腔静脉套管, 硬膜外麻醉导管制成的肝道支架管。大黄素购自西安华萃生物技术有限公司, 批号为SH20060612, 质量分数为98%。

1.3 模型制备: 按文献介绍的改良双套管法进行肝移植^[5]。其中供体手术采用腹主动脉灌注方式, 修剪供肝, 安装好门静脉套管后, 经门静脉再次灌注。受体手术, 肝动脉不予以重建, 肝上下腔静脉连续缝合进行吻合, 门静脉和肝下下腔静脉采用套管套接, 胆道用自制支架管重建。建立稳定的 Wistar 大鼠到 SD 大鼠原位肝移植模型后进行正式实验。

1.4 分组与处理: 将成模 SD 大鼠随机分为4组,

收稿日期: 2007-09-21

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(30572395)

作者简介: 杨 潇(1982—), 男, 湖北荆州人, 医师, 硕士研究生, 主要研究方向为肝胆胰外科基础与临床。

* 通讯作者 林胜璋 E-mail: wzf21sz@163.com

秋水仙碱大鼠在体肠吸收特性研究

作者：[王文革](#)，[冯耀龙](#)，[宋浩亮](#)，[谢秀琼](#)，[杨大坚](#)，[陈士林](#)
作者单位：[王文革](#)(成都中医药大学药学院, 四川, 成都, 610075; 深圳市中药药理学及分子药理学研究重点实验室暨香港理工大学现代中药研究所, 广东, 深圳, 518057)，[冯耀龙](#), [宋浩亮](#), [杨大坚](#)(深圳市中药药理学及分子药理学研究重点实验室暨香港理工大学现代中药研究所, 广东, 深圳, 518057)，[谢秀琼](#)(成都中医药大学药学院, 四川, 成都, 610075)，[陈士林](#)(深圳市中药药理学及分子药理学研究重点实验室暨香港理工大学现代中药研究所, 广东, 深圳, 518057; 中国医学科学院中国协和医科大学药用植物研究所, 北京, 100094)
刊名：[中草药](#) **ISTIC** **PKU**
英文刊名：[CHINESE TRADITIONAL AND HERBAL DRUGS](#)
年，卷(期)：2008, 39(5)
被引用次数：4次

参考文献(10条)

1. [Niel E. Scherrmann J M](#) [Colchicine today](#)[外文期刊] 2006(6)
2. [聂淑芳](#), [潘卫三](#), [杨星钢](#) [对大鼠在体肠单向灌流技术中重量法的评价](#)[期刊论文]-[中国新药杂志](#) 2005(10)
3. [Sutton C S](#), [Rinaldi T S](#), [Vukovinsky K E](#) [Comparison of the gravimetric, phenol red, and 14C-PEG-3350 methods to determine water absorption in rat single-pass intestinal perfusion model](#) 2001
4. [Cerquaglia C](#), [Diacio M](#), [Nucera G](#) [Pharmacological and clinical basis of treatment of familial mediterranean fever \(FMF\) with colchicine or analogues: An Update](#)[外文期刊] 2005
5. [Ungell A L](#), [Nylander S](#), [Bergstrand S](#) [Membrane transport of drugs in different regions of the intestinal tract of the rat](#)[外文期刊] 1998(3)
6. [Valanzuela B](#), [Cher A](#), [Carretero P](#) [Profile of P-glycoprotein distribution in the rat and its possible influence on the salbutamol intestinal absorption process](#)[外文期刊] 2004(6)
7. [Nakayama A](#), [Eguchi O](#), [Hatakeyama M](#) [Different absorption behaviors among steroid hormones due to possible interaction with P-glycoprotein in the rat intestine](#) 1999
8. [Fagerholm U](#), [Johansson M](#), [Lennernas H](#) [Comparison between permeability coefficients in rat and human jejunum](#)[外文期刊] 1996
9. [Geraldine M F](#), [Myriam R](#), [William J](#) [Oral absorption characteristics and pharmacokinetics of colchicine in healthy volunteers after single and multiple doses](#) 1996
10. [Sabouraud A](#), [Chappey O](#), [Dupin T](#) [Binding of colchicine and thiocolchicoside to human serum proteins and blood cells](#) 1994

本文读者也读过(10条)

1. [何元田](#), [刘文](#), [刘姹](#), [杨大坚](#), [HE Yuan-tian](#), [LIU Wen](#), [LIU Cha](#), [YANG Da-jian](#) [秋水仙碱双层片体外释放研究](#)[期刊论文]-[中南药学](#)2009, 7(3)
2. [江珍玉](#), [代宗顺](#), [顾景凯](#), [侯淑贤](#), [JIANG Zhen-yu](#), [DAI Zong-shun](#), [GU Jing-kai](#), [HOU Shu-xian](#) [秋水仙碱片在健康志愿者体内的生物等效性](#)[期刊论文]-[中国临床药理学杂志](#)2007, 23(4)
3. [赵艳红](#), [贾晓斌](#), [陈彦](#), [范晨怡](#), [MING Hu](#), [ZHAO Yan-hong](#), [JIA Xiao-bin](#), [CHEN Yan](#), [FAN Chen-yi](#), [MING Hu](#) [淫羊藿黄酮类化合物的大鼠在体肠吸收研究](#)[期刊论文]-[中国药学杂志](#)2008, 43(3)
4. [刘睿](#), [刘志东](#), [张伯礼](#), [高秀梅](#), [张欣华](#), [LIU Rui](#), [LIU Zhi-dong](#), [ZHANG Bo-li](#), [GAO Xiu-mei](#), [ZHANG Xin-hua](#) [丹酚酸B大鼠在体肠吸收研究](#)[期刊论文]-[中国新药杂志](#)2008, 17(10)
5. [古今](#), [GU Jin](#) [高效毛细管电泳测定及鉴别含秋水仙碱的制剂和药材](#)[期刊论文]-[中国药房](#)2007, 18(6)

6. [水文波](#), [贺庆](#), [葛志伟](#), [程翼宇](#), [SHUI Wen-bo](#), [HE Qing](#), [GE Zhi-wei](#), [CHENG Yi-yu](#) [高效液相色谱-质谱联用法研究芍药苷的大鼠小肠吸收](#)[期刊论文]-[中国药学杂志](#)2007, 42(14)
7. [许英爱](#), [范国荣](#), [高申](#), [洪战英](#), [XU Ying-ai](#), [FAN Guo-rong](#), [GAO Shen](#), [HONG Zhan-ying](#) [山楂叶总黄酮的在体肠吸收研究](#)[期刊论文]-[中成药](#)2007, 29(12)
8. [张蓉](#), [卢来春](#), [蒋学华](#) [格列美脲大鼠小肠吸收的研究](#)[期刊论文]-[第三军医大学学报](#)2004, 26(10)
9. [张洁](#), [张纯](#), [刘皋林](#), [高申](#), [朱艳](#), [ZHANG Jie](#), [ZHANG Chun](#), [LIU Gao-Lin](#), [GAO Shen](#), [ZHU Yan](#) [胸腺肽 \$\alpha\$ 1的大鼠在体结肠吸收](#)[期刊论文]-[中国医药工业杂志](#)2006, 37(6)
10. [李岩](#), [郭涛](#), [颜鸣](#), [LI Yan](#), [GUO Tao](#), [YAN Ming](#) [泛昔洛韦大鼠在体肠吸收动力学研究](#)[期刊论文]-[解放军药学报](#)2006, 22(5)

引证文献(4条)

1. [何元田](#), [刘文](#), [刘姝](#), [杨大坚](#), [周伟](#) [中心复合设计法优化秋水仙碱双层片处方的研究](#)[期刊论文]-[中草药](#) 2010(5)
2. [顾萍](#), [孙德助](#), [顾霄](#), [杭太俊](#), [丁黎](#), [刘文英](#) [马来酸海那替尼的大鼠在体肠吸收研究](#)[期刊论文]-[中国临床药理学与治疗学](#) 2009(7)
3. [郑宓](#) [天然生物碱类药物药代动力学研究的进展](#)[期刊论文]-[海峡药学](#) 2011(3)
4. [朱容慧](#), [赵军宁](#), [毕岳琦](#), [吴懿](#), [杨霞](#) [中药肠吸收动力学研究进展](#)[期刊论文]-[药物评价研究](#) 2010(1)

本文链接: http://d.wanfangdata.com.cn/Periodical_zcy200805033.aspx