

· 中药现代化论坛 ·

# 从肠吸收屏障网络进行中药基础研究的思路及探索

谭晓斌<sup>1,2</sup>, 贾晓斌<sup>1,2\*</sup>, 陈彦<sup>1,2</sup>, 刘中秋<sup>3</sup>, Hu Ming<sup>4</sup>

- (1. 江苏省中医药研究院 中药新型给药系统重点实验室, 江苏 南京 210028; 2. 国家中医药管理局中药口服制剂释药系统重点研究室, 江苏 南京 210028; 3. 南方医科大学药学院, 广东 广州 510515;
- 4. 休斯顿大学药学院, 休斯顿 77030, 美国)

**摘要:**口服是中药的主要用药方式,需要克服肠道吸收屏障网络作用,发挥其药效。综述了肠吸收屏障网络研究的技术方法体系,对完善这一体系并使之适宜于中药复杂体系的研究提出新的思路,建立适合于中药特点的肠吸收屏障网络研究技术平台。从肠吸收屏障网络角度,探讨中药炮制机制、中药复方配伍机制、中药与化学药联合用药对药物吸收的促进作用及其对生物利用度的影响,为研究中药组分胃肠渗透性,设计现代中药剂型提供依据。从肠吸收屏障网络研究中药,具有广阔的前景,必将推动中药现代化的进程。

**关键词:**肠吸收屏障网络;中药;在体肠灌流模型;Caco-2 细胞模型;微粒体模型

**中图分类号:**R283;R285. 61 **文献标识码:**A **文章编号:**0253-2670(2009)10-1520-05

## Thought and probe on basic research for Chinese materia medica based on intestinal absorption barrier

TAN Xiao-bin<sup>1,2</sup>, JIA Xiao-bin<sup>1,2\*</sup>, CHEN Yan<sup>1,2</sup>, LIU Zhong-qiu<sup>3</sup>, HU Ming<sup>4</sup>

- (1. Key Laboratory of New Drug Delivery System of Chinese Materia Medica, Jiangsu Provincial Academy of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210028, China; 2. Key Laboratory of Scientific Preparation for Clinical Effective Prescription of State Administration of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210028, China; 3. School of Pharmaceutical Sciences, Southern Medical University, Guangzhou, 510515, China;
- 4. University of Houston, Houston 77030, US)

**Abstract:** Peroral administration is the main dosage form of Chinese materia medica (CMM), it must overcome the affect of intestinal absorption barrier, and educe it's contribution of healing. In this paper, the system of techniques in studying intestinal absorption barrier was reviewed and a series investigations on CMM in our laboratory were introduced. It will be benefit of understanding sciencific expound to study absorption of some effective constituents and composition in CMM, and will further promote the modernization of CMM as well.

**Key words:** intestinal absorption barrier; Chinese materia medica (CMM); single-pass perfusion model; Caco-2 cell monolayer model; microsome model

肠吸收屏障网络是机体的重要保护系统,可阻止毒物及抗原的吸收,但也是限制药物吸收的主要因素,导致许多药物的口服生物利用度低<sup>[1]</sup>,影响药物的疗效,甚至导致许多具有较好生物活性的候选化合物不能进入后续开发研究。口服用药是中医药治疗的主要手段,中药活性成分在胃肠转运过程中吸收与代谢是中药产生生物效应的重要环节<sup>[2]</sup>。而

中药往往需要克服肠道吸收屏障网络,才能被吸收,发挥其治疗作用。目前,开展肠吸收屏障网络对中药成分/组分影响的研究还很有限。创建适合于中药多成分复杂体系研究的肠吸收屏障网络技术平台,从整体动物、细胞和亚细胞水平获得合理客观的数据,从肠吸收屏障网络的角度,在中药领域开展示范性的研究意义重大。

\* 收稿日期:2009-04-17

基金项目:国家自然科学基金资助项目(30572372);国家中医药管理局中医药科学技术研究专项(06-07ZP17);江苏省中医药领军人才项目(2006);江苏省国际合作项目(BZ2006059);中国博士后科学基金项目(20060400796)

作者简介:谭晓斌(1971—),男,江苏省中医药研究院助理研究员,硕士,从事中药生物药剂学。

Tel: (025) 85608672 E-mail: njt\_xb@hotmail.com

\*通讯作者 贾晓斌 Tel: (025) 85608672 Fax: (025) 85637809 E-mail: jxiaobin2005@hotmail.com

## 1 口服给药途径吸收的肠道屏障

影响药物吸收的主要肠道屏障包括化学屏障、物理屏障和生化屏障三大类。化学屏障主要由肠黏膜上皮分泌的黏液、消化液等构成,含有各种消化酶。蛋白类、多肽类和很多中药成分会被肠道化学屏障所破坏,如黄酮类化合物极易被乳糖酶根皮苷水解酶(lactase-phlorizin hydrdase, LPH)水解。物理屏障由结构、功能完整的肠黏膜上皮及覆盖于其表面的黏液构成。黏液层可有效地保护上皮细胞微绒毛免受机械、化学的损伤,同时也是药物吸收的障碍。而细胞膜和细胞间的紧密连接对药物的通透性则是限制药物吸收的主要因素。肠上皮细胞的代谢酶和药物外排泵构成生化屏障的重要部分。肠道上皮细胞内的众多代谢酶,如细胞色素酶以及葡萄糖醛酸转移酶等相代谢酶,可将已进入细胞的相应药物代谢,即体循环前代谢。P-糖蛋白(P-glycoprotein, P-gp)、多药耐药相关蛋白(multidrug resistance-associated protein, MRP)、甲氨喋呤(MTX)等外排系统能将细胞内的相应药物“泵”出细胞外,从而降低细胞内药物浓度<sup>[1]</sup>。

在肠道,药物往往因为多个屏障因素相互协同作用,造成难以吸收,口服生物利用度极低,无法发挥其治疗作用。现代医药学研究证明,口服后药物无论产生药效或表现出药动学行为都必须先经过胃肠道吸收,而吸收良好的中药(复方)制剂才能充分体现其治疗价值。因此,中药的吸收、分布、代谢和排泄,特别是肠吸收屏障网络研究是中药现代化历史进程中不可回避的一个基本的和重要的科学问题。

## 2 中药(复方)肠吸收屏障网络技术平台建设

建立适宜于中药特点的肠吸收屏障网络作用的研究模型与技术,包括大鼠在体肠灌流模型、Caco-2细胞模型、肠肝微粒体模型等,从体内和体外两方面全面阐述药物的肠吸收过程及其变化。针对中药多成分的特点,选择多个与药效相关的,能代表中药组分理化特性(结合极性、溶解性和相对分子质量等)的主成分,研究其在肠吸收屏障的相互作用;考察处于中药多成分体系中的研究对象,在肠吸收屏障网络研究模型中的相互作用;探索建立符合中药多成分特点的渗透性评价数理模型。

2.1 建立大鼠在体肠灌流模型<sup>[2,3]</sup>:大鼠在体肠灌流模型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,提高了生物活性。采用单向灌流法,根据进、出口处灌流液中的药物浓度差考察药物在该肠段的吸收,其实验条件

与口服给药后药物接触的肠道环境较接近,吸收速率稳定,与人体有良好的相关性<sup>[4]</sup>。该法既可从肠腔取样,又可从血液、胆汁中取样。

本课题组还首次建立小鼠在体肠灌流模型,并已初步成功<sup>[5]</sup>。同大鼠在体肠灌流相似,小鼠在体肠灌流对水流量(每厘米灌流肠段 $<0.5\%$ )影响尽可能的小,有利于小肠保持其活性;小鼠小肠的渗透性与大鼠相似,没有显著性差异;代谢和外排与大鼠一样具有位置特异性。因此,小鼠在体肠灌流模型具有与大鼠在体肠灌流模型一样的特点。同大鼠在体肠灌流模型相比,小鼠模型还具有其独特的优势:代谢外排模式与大鼠不同,如大鼠在体肠灌流模型未检测到硫酸化芒柄花黄素,而在小鼠在体肠灌流模型中可以测出,与Caco-2模型的结果相同,小鼠肠灌流模型研究黄酮的硫酸化和葡萄糖醛酸苷化与人类相近,优于大鼠肠灌流模型;小鼠基因组人类90%同源,而大鼠与人类基因的同源性为75%左右,目前以小鼠为模式动物,对其遗传学、发育生物学、肿瘤生物学、分子心血管学、代谢疾病和生物信息学等多个方向进行研究,已经建立了小鼠乙基亚硝基脲(ENU)大规模诱变、转基因、基因剔除等功能基因组研究技术平台,培育多种转基因和基因剔除小鼠,必将推动药物的胃肠转运和吸收代谢的研究。

2.2 建立肠吸收屏障网络研究细胞模型:许多化合物虽然在体内有较好的生理活性,但是缺乏合适的吸收性能而无法进入临床,因此对药物进行体内各种生物膜和屏障的预测试验可以简化复杂的实验,用较为简单的参数进行描述。用于研究药物吸收、转运与代谢机制的细胞模型有Caco-2、HT-9、MDK、LS174等,其中采用最多的细胞模型是人体结肠癌细胞——Caco-2模型。Caco-2细胞来源于人结肠癌细胞,与小肠上皮细胞近似。在传统的细胞培养条件下生长在聚碳酸酯膜上的Caco-2细胞达到融合并自发分化为肠上皮细胞,形成连续的单层,其形态学、标志酶的功能表达及渗透特征与小肠类似。Caco-2细胞模型在国外被广泛用于新药的筛选及吸收机制的研究,2002年被国际认定为动物实验替代方法,已经被FDA批准。

2.3 建立微粒体模型<sup>[6~8]</sup>:该模型采用大鼠、小鼠、正常人微粒体以及大鼠、小鼠、人的肝癌、结肠癌微粒体等体外法,预示药物的代谢机制。微粒体法在模拟生理温度及生理环境条件进行生化反应,其酶制备技术简单,代谢过程快,结果重现性好,易大量操作,便于积累代谢样品供结构研究;同时,该方法

可用于对药酶的抑制及体外代谢清除等方面的研究。将细胞中各亚细胞组分分离和纯化,对于深入研究外源化学物的靶位点、探讨化学物毒性效应的机制均十分重要。

### 3 从肠吸收屏障网络研究中医药的思路及探索

本课题组建立了适合于中药多成分多组分特点的肠吸收屏障网络研究技术平台,并开展其在中医药领域相关基础及应用基础的示范性研究探索;重点从肠吸收屏障网络角度,研究了中药炮制机制、中药复方配伍机制、中药与化学药联合用药时对药物吸收的促进作用及其生物利用度的影响、中药组分胃肠渗透性及其为现代中药剂型设计提供科学依据等。以期为中药研究提供新的思路与方法,推动中医基础理论特别是炮制与配伍机制的发展,开拓中药研究的新模式,实现中药的继承与创新。

3.1 从肠吸收屏障网络作用的角度研究阐述中药炮制机制<sup>[9-14]</sup>:中药炮制是我国人民在数千年的医疗实践中不断总结、改进、发展形成的一套传统制药技术,与中药复方一起构成了祖医药学的两大鲜明特色。但是,目前对中药炮制机制的阐述只是停留在该过程的两端,即化学成分的变化和药理药效的变化,而对阐明炮制机制的关键环节——炮制前后中药活性成分的吸收等研究不够深入,对炮制机制阐述的过程中缺少一架沟通中药炮制前后化学成分变化与药理药效变化之间关系的桥梁——中药活性成分吸收代谢的研究。中药活性成分吸收与代谢是中药产生生物效应的重要环节,更是彻底阐述中药炮制机制的最佳切入点,为中药炮制机制的研究提供了新的思路与方法。

淫羊藿 *Epimedium koreanum* Nakai. 为传统补肾中药,淫羊藿黄酮在心血管系统、中枢神经系统、血液系统、免疫系统、抗炎、抗骨质疏松、抗衰老、抗肿瘤等方面的研究取得较大的进展。目前对淫羊藿的炮制研究主要有以下两个方面:(1)炮制前后黄酮类等化学成分的变化;(2)炮制前后药理、药效的变化。淫羊藿炮制品中总黄酮的量低于生品,且认为淫羊藿炮制后药效较生品有显著提高,而淫羊藿临床用药历代均以炮制品为主。单纯从淫羊藿炮制前后化学成分变化的角度并不能解释其炮制机制。

选择淫羊藿,利用 ADME/Tox 平台研究其单体活性成分朝藿定 A、朝藿定 B、朝藿定 C、淫羊藿苷、宝藿苷 的吸收、代谢机制与动力学及淫羊藿炮制品的标准提取物中这 5 个主要活性成分的吸收与代谢及其相互作用。根据研究结果,淫羊藿的炮制

机制:淫羊藿所含黄酮苷的吸收代谢存在差异,次级糖苷的吸收大于多级糖苷(宝藿苷 > 淫羊藿苷 > 朝藿定 A、B、C),加热炮制可以使淫羊藿主要活性黄酮的量发生变化,优选最佳的加热方法可以促使产生更多的易于吸收的生物活性黄酮(淫羊藿、宝藿苷),从而保证和提高了淫羊藿的疗效。

3.2 从肠吸收屏障网络作用的角度研究阐述中药复方配伍机制:现代医药学研究证明,口服后药物无论产生药效或表现出药动学行为都必须先经过胃肠道吸收。中药多为复方口服给药,因此,研究肠吸收屏障网络对中药复方有效组分的影响及复方配伍后的体内相互作用,更有利于诠释复方配伍的合理性和科学内涵。基于这些认识,提出假说:中药多成分及复方有效组分在胃肠转运过程中通过对药物转运载体、药物代谢酶作用,以及药物与药物之间的相互作用,会影响其吸收与代谢动力学,改变药动学参数,有助于有效组分生物利用度的提高,达到中药的治疗作用。据此进行以下探索,并加以验证。

应用 Caco-2 细胞模型技术对中药复方羊藿三七进行细胞层次的吸收代谢研究;选用大鼠在体肠灌流模型对药物在不同肠段的吸收代谢进行研究;选用肝、肠微粒体对大鼠肝脏代谢、肠代谢进行研究。结果表明:复方羊藿三七片中黄酮苷类成分淫羊藿苷在肠道会受到 LPH 酶的水解作用和 P-gp 转运蛋白的外排作用,吸收受到阻碍。复方中另一类主要成分——三七中的皂苷类成分的吸收也较差。因此必须设计现代剂型,减少复方羊藿三七中黄酮类成分在胃肠道的代谢,克服肠吸收屏障网络的作用,改善黄酮类成分和三七皂苷类成分的膜转运来提高临床疗效。

根据中医临床的确证,白芍药与青风藤配伍会有较好的抗炎和治疗关节炎效果,白芍中的芍药苷和青风藤中的青藤碱是各自主要的药效成分。通过实验,发现合用青藤碱可以显著改变芍药苷的药动学行为。进一步对芍药苷和青藤碱在肠道转运中的相互作用进行研究,发现 P-gp 抑制剂 verapamil 和 quinidine,可分别增加芍药苷的吸收 2.1 倍和 1.5 倍;青藤碱显著增加芍药苷的小肠吸收,进而提高芍药苷的生物利用度,其机制可能是青藤碱可以减少 P-gp 介导的芍药苷外排<sup>[15-19]</sup>。

Red Clover 提取物作为食品添加剂在许多国家均有销售,含有与大豆相同的异黄酮类物质。在 Red Clover 中的主要异黄酮为 biochanin A 和 formononetin,而异黄酮的生物利用度很低(一般小于

5%)。在大鼠肠灌流模型中,formononetin 的代谢物向肠腔和胆汁的最大排出速率高于 biochanin A; 使用 Red Clover 标准提取物的实验结果却表明 biochanin A 的代谢产物比 formononetin 多。在代谢研究中,大鼠肠、肝微粒体 formononetin 葡萄糖醛酸反应均比 biochanin A 快,而两种异黄酮在肠微粒体中葡萄糖醛酸化反应均比在肝微粒体中快。然而,不论在大鼠肠灌流模型还是在 Caco-2 细胞模型中,并没有见到如此多的代谢产物。在 Caco-2 细胞模型中两种异黄酮都被快速吸收和排泄。结合酶和转运载体共同控制药物的代谢产物通过肠和肝排出,并决定肠循环和肠肝循环对黄酮的处置的作用大小<sup>[20]</sup>。

3.3 从肠吸收屏障网络作用的角度研究中药与化学药相互作用机制<sup>[21~23]</sup>:临床上,中药与化学药配合使用的情况非常普遍,但基础研究相对较少,特别是中药对化学药克服肠吸收屏障网络作用,提高化学药生物利用度及治疗效果有何影响,尚缺乏科学的评价。来源于中草药的许多成分如黄酮类化合物为药物代谢酶或药物转运载体的底物,可通过影响药物代谢酶或药物转运载体来改变其他药物体内过程。以中药对化学药克服肠吸收屏障网络作用及其生物利用度的影响研究为示范,为中药与药物相互作用研究提供方法和思路,以及中药与化学药联合使用的合理性提供理论依据。

雷洛昔芬作为一种选择性雌激素受体调节剂主要被用来治疗绝经后的骨质疏松症,研究发现口服雷洛昔芬后有大约 60% 很快被吸收,但是其生物利用度却低于 2%。进一步研究认为雷洛昔芬代谢的主要场所是肠,而在肝的代谢却很少。雷洛昔芬的生物利用度低主要是由于肠的相代谢的作用而不是由于细胞色素 P450 途径的作用。

研究表明,UGT1A10 基因的缺乏导致 Caco-2 细胞与大鼠和人的小肠微粒体对雷洛昔芬的代谢不同。UGT1A10 表达于人小肠和较高的总固有清除率导致雷洛昔芬在人体的生物利用度仅 2%,而在大鼠达 39%。可通过抑制转运载体对雷洛昔芬代谢产物的转运来增加原型化合物的转运。

首先选择雷洛昔芬和中药中的黄酮类成分,利用肠吸收网络屏障技术平台研究雷洛昔芬和黄酮的吸收代谢机制、黄酮对雷洛昔芬的代谢抑制作用机制,并在此基础上进一步研究黄酮和雷洛昔芬的最佳配伍。根据黄酮和雷洛昔芬相互作用机制,合理配伍两药,以促进雷洛昔芬的吸收,提高雷洛昔芬的

生物利用度,从而提高其临床疗效。

3.4 研究中药成分/组分胃肠渗透性质,设计现代中药剂型<sup>[24,25]</sup>:中药活性成分在胃肠转运过程中吸收与代谢是口服中药产生生物效应的重要环节。只有克服肠吸收屏障网络的作用,才能提高中药的生物利用度,发挥其治疗作用。而目前,开展中药与肠吸收屏障网络的相互作用的研究还很有限,中药剂型的设计存在盲目性,甚至导致中成药发挥不了应有的疗效。

多学科交叉和交流的肠吸收屏障网络技术平台,从分子和细胞水平获得合理客观的数据,从肠吸收屏障网络的角度,研究中药组分 ADME(吸收、分布、代谢、排泄)特性,为剂型设计提供科学依据,并对剂型进行适宜性评价,有助于实现中药的继承与创新。

研究葛根总黄酮多成分的胃肠渗透性质,发现葛根素主要是通过被动扩散吸收,生物利用度低的原因是因为葛根素吸收差。葛根提取物中的黄酮如金雀花异黄酮、大豆苷元、芒柄黄花素等吸收较好,但在肠道即被代谢,主要是相代谢;而黄酮苷如葛根素、大豆苷等吸收较差,并且黄酮之间存在相互作用,影响体内过程及药动学参数。

将葛根黄酮制成微丸,发现微丸制剂技术改变了葛根黄酮的体内吸收、分布、代谢与排泄的行为。葛根黄酮微丸与《中国药典》品种愈风宁心片相比,葛根黄酮微丸在大鼠体内的葛根黄酮浓度明显高,且微丸较愈风宁心片的  $t_{max}$  提前,说明葛根黄酮在微丸中吸收利用较愈风宁心片中快。以血药浓度法研究葛根黄酮微丸相对生物利用度,与愈风宁心片相比,葛根黄酮微丸 AUC 为愈风宁心片的 3.7 倍,  $C_{max}$  为愈风宁心片的 12.0 倍,有效地提高了葛根中黄酮类物质的生物利用度( $P < 0.05$ )。以血浆提取物体外抗氧化能力研究葛根黄酮微丸相对生物利用度,结果表明:与愈风宁心片相比,葛根黄酮微丸  $C_{max}$  高于愈风宁心片 4.4 倍。进一步与文献报道的愈风宁心滴丸相比,葛根黄酮微丸  $C_{max}$  显著提高,达峰时间有所延长,相对生物利用度为愈风宁心滴丸的 150.5%。

自制葛根素微乳液和葛根素混悬液的口服生物利用度研究结果表明,葛根素体内血药浓度经时过程符合药动学二室模型,葛根素微乳口服液平均相对生物利用度为 198.95%,  $C_{max}$  是葛根素混悬液的 2.23 倍,  $t_{max}$  葛根素微乳也较混悬液提前 0.5 h 左右,并且各时间点的血药浓度均有不同程度的提高,

说明葛根素微乳与普通混悬液相比有更高的生物利用度。

#### 4 结语

口服用药是中医药治疗的主要手段,中药活性成分克服肠吸收屏障网络是中药产生生物效应的重要环节。因此,肠吸收屏障网络对中药的作用是中药现代化进程中不可回避的一个基本的和重要的科学问题。目前已经有许多体外 ADME 模型可用于研究肠吸收屏障网络对药物的作用,但是,中药及其复方是个复杂的体系,研究中药克服肠吸收屏障网络的技术体系还有待进一步完善。在中医药理论和方法学基础上,创建适合于中药多成分复杂体系的肠吸收屏障网络技术平台,开展中药基础研究和应用基础研究,可以揭示中医药的两大特色——中药炮制和复方配伍的机制,为中医药基础理论的研究提供新的思路和方法;也可以为中药与化学药物的联合应用,促进药物吸收而提高生物利用度,提供科学依据;通过研究中药成分/组分 ADME 特性,重点研究其胃肠渗透性质,为现代中药剂型设计提供科学依据。所以,从肠吸收屏障网络研究中药,为中药的研究提供新思路和新方法,具有广阔的前景,必将推动中药现代化的进程。

#### 参考文献:

- [1] 李静,王广基. 药物胃肠道吸收屏障及新型促吸收方法[J]. 药学学报, 2005, 40(7): 600.
- [2] 谭晓斌,贾晓斌,陈彦,等. 在体肠灌流模型及其在中药研究中的应用[J]. 中成药, 2007, 29(11): 1665.
- [3] 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): 346.
- [4] Chen J, Lin H, Hu M. Metabolism of flavonoids via enteric recycling: role of intestinal disposition [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2003, 304: 1228-1235.
- [5] Jeong EJ, Jia XB, Hu M. Disposition of formononetin via enteric recycling: metabolism and excretion in mouse intestinal perfusion and Caco-2 cell models [J]. *Mol Pharm*, 2005, 2(4): 319-328.
- [6] Chen J, Wang S, Jia XB, et al. Disposition of flavonoids via recycling: comparison of intestinal versus hepatic disposition [J]. *Drug Metab Dispos*, 2005, 33(12): 1777-1784.
- [7] Wang S, Wang J, Chen J, et al. Disposition of flavonoids via enteric recycling: structural effects and lack of correlations between *in vitro* and *in situ* metabolic properties [J]. *Drug Metab Dispos*, 2006, 34: 1837-1848.
- [8] Wang S, Wang J, Chen Y, et al. Biopharmaceutical basis of dietary supplement standardization: variable isoflavone contents of red clover products affect their intestinal disposition [J]. *J Altern Comp Med*, 2008, 14: 287-297.
- [9] Chen Y, Zhao YH, Jia XB, et al. Absorption mechanisms of prenylated flavonoids present in the heat-processed *Epimedium koreanum* Nakai. (Yin Yanghuo) [J]. *Pharm Res*, 2008, 25(9): 2190-2199.
- [10] 陈彦,贾晓斌, Hu M. 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.
- [11] 蔡垠,陈彦,贾晓斌,等. 淫羊藿受热温度和时间对其所含黄酮成分含量的影响 [J]. 中国中药杂志, 2007, 32(22): 2441.
- [12] 赵艳红,陈彦,贾晓斌,等. Caco-2 细胞模型及其对黄酮类成分作用机制研究进展 [J]. 中草药, 2007, 38(6): 938.
- [13] 赵艳红,贾晓斌,陈彦,等. 淫羊藿黄酮类化合物的大鼠在体肠吸收研究 [J]. 中国药理学杂志, 2008, 43(3): 188.
- [14] 王亚乐,贾晓斌,陈彦,等. 淫羊藿苷平衡溶解度和表观油水分配系数的测定 [J]. 中华中医药杂志, 2008, 23(9): 777-779.
- [15] Liu ZQ, Jiang ZH, Liu L, et al. Mechanisms responsible for poor bioavailability of paeoniflorin: role of intestinal disposition and interaction with sinomenine [J]. *Pharm Res*, 2006, 23(12): 2768-2780.
- [16] Liu ZQ, Chan K, Zhou H, et al. The pharmacokinetics and tissue distribution of sinomenine in rats and its protein binding ability *in vitro* [J]. *Life Sci*, 2005, 77(25): 3197-3209.
- [17] Liu ZQ, Zhou H, Liu L, et al. Influence of co-administrated sinomenine on pharmacokinetic fate of paeoniflorin in unrestrained conscious rats [J]. *J Ethnopharmacol*, 2005, 99(1): 61-67.
- [18] Liu ZQ, Hu M. Natural polyphenol disposition via coupled metabolic pathways [J]. *Expert Opinion Drug Metab Toxicol*, 2007, 3(3): 389-406.
- [19] Chan K, Liu ZQ, Jiang ZH, et al. The effects of sinomenine on intestinal absorption of paeoniflorin by the everted rat gut sac model [J]. *J Ethnopharmacol*, 2006, 103: 425-432.
- [20] Jia XB, Chen J, Lin HM, et al. Disposition of flavonoids via enteric recycling: enzyme-transporter coupling affects metabolism of biochanin A and formononetin and excretion of their phase conjugates [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2004, 310(3): 1103-1113.
- [21] Jeong EJ, Lin H, Hu M. Disposition mechanisms of raloxifene in the human intestinal Caco-2 model [J]. *J Pharm Exp Ther*, 2004, 310(1): 376-385.
- [22] Jeong EJ, Chen J, Lin H, et al. Species- and disposition model-dependent metabolism of raloxifene in gut and liver: role of UGT1A10 [J]. *Drug Metab Dispos*, 2005, 33(6): 785-794.
- [23] 陈建,贾晓斌,范晨怡. 传统中药与化学药物的相互作用研究进展 [J]. 中华中医药杂志, 2008, 23(9): 810-814.
- [24] 成旭东,贾晓斌,陈彦,等. HPLC 法测定家犬口服葛根黄酮微丸后血浆中的葛根素含量 [J]. 中国中药杂志, 2007, 32(4): 346.
- [25] 贾晓斌,蔡垠,陈彦,等. 抗氧化效应法研究葛根黄酮微丸的药动学 [J]. 中国中药杂志, 2007, 32(22): 2370.