

荆芥内酯大鼠在体胃肠吸收动力学研究

耿 婷¹, 朱 慧¹, 张 丽¹, 单鸣秋¹, 丁安伟^{1,2*}

1. 南京中医药大学, 江苏 南京 210046

2. 江苏省方剂研究重点实验室, 江苏 南京 210046

摘要: **目的** 研究荆芥内酯在大鼠胃肠道的吸收。**方法** 应用大鼠在体胃肠吸收模型, 采用酚红标记法校正肠循环液的体积, HPLC法测定不同时间点胃肠循环液中荆芥内酯的质量浓度。**结果** 不同质量浓度(1.84、3.68、7.36 $\mu\text{g/mL}$)的荆芥内酯在大鼠胃部每小时吸收率分别为 $(19.47 \pm 0.69)\%$ 、 $(21.66 \pm 1.92)\%$ 、 $(26.51 \pm 1.25)\%$; 在大鼠肠道的吸收速率常数(K_a)分别为 (0.203 ± 0.007) 、 (0.159 ± 0.011) 、 $(0.134 \pm 0.012) \text{ h}^{-1}$, 各组之间差异均显著($P < 0.05$)。**结论** 荆芥内酯在大鼠胃部的吸收可能为被动转运, 在肠道的吸收可能为主动转运。

关键词: 荆芥内酯; 在体胃肠吸收; 吸收动力学; 被动转运; 主动转运

中图分类号: R285.61 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2011)07-1384-05

In vivo gastrointestinal absorption kinetics of schizonepetin in rats

GENG Ting¹, ZHU Hui¹, ZHANG Li¹, SHAN Ming-qiu¹, DING An-wei^{1,2}

1. Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210046, China

2. Jiangsu Key Laboratory for Traditional Chinese Medicine Formulae Research, Nanjing 210046, China

Abstract: **Objective** To study the gastrointestinal absorption kinetics of schizonepetin in rats. **Methods** The drug concentration by *in situ* perfusion in rats was determined by HPLC and the volume of perfusion fluid was adjusted by Phenol red labeling. **Results** The hourly absorption percentages of three different drug concentrations (1.84, 3.68, and 7.36 $\mu\text{g/mL}$) in stomachs were $(19.47 \pm 0.69)\%$, $(21.66 \pm 1.92)\%$, and $(26.51 \pm 1.25)\%$, respectively. The absorption rate constants (K_a) of three different concentrations in intestine were (0.203 ± 0.007) , (0.159 ± 0.011) , and $(0.134 \pm 0.012) \text{ h}^{-1}$, respectively, which had significant differences among them ($P < 0.05$). **Conclusion** Schizonepetin might be absorbed in stomachs via passive transport mechanism and in intestine via active transport mechanism.

Key words: schizonepetin; *in situ* perfusion; absorption kinetics; passive transport; active transport

荆芥为唇形科一年生草本植物荆芥 *Schizonepeta tenuifolia* Briq.的干燥地上部分。其味辛, 微温, 归肺、肝经, 具有解表散风, 透疹、消疮之功效^[1]。荆芥内酯(schizonepetin, 结构式见图1)是从荆芥中分离得到的一种具有明显生物活性的单体化合物。药效学研究结果表明, 荆芥内酯具有良好的抗病毒活性以及明显的解热、镇痛、抗炎、抗过敏等作用^[2-3]。药动学研究表明, 荆芥内酯在大鼠体内吸收迅速、消除较快, 无明显的蓄积作用, 口服生物利用度为69%, 说明荆芥内酯在大鼠体内吸收较好, 有利于口服剂型的开发^[4]。然而有关荆芥内酯在胃肠道的吸收情况至今尚未见报道。探明

该成分在胃肠道的吸收部位和吸收动力学特征, 为提高荆芥内酯的口服生物利用度和剂型设计提供生物药剂学依据。本实验采用大鼠在体胃肠吸收模型, 对荆芥内酯在胃肠道中的吸收特征进行探讨。

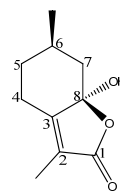


图1 荆芥内酯的结构

Fig. 1 Structure of schizonepetin

收稿日期: 2010-10-19

基金项目: 国家科技重大专项课题: 创新药物研究开发——候选药物研究(2009ZX09103-339)

作者简介: 耿 婷(1984—), 江苏省徐州市人, 在读博士, 研究方向为中药炮制与复方研究。Tel: 18994018107 E-mail: yilinger110@126.com

*通讯作者 丁安伟 Tel: (025)85811523 E-mail: awding105@163.com

1 材料

1.1 仪器

LC—10A 高效液相色谱仪、2401 型紫外分光光度计(日本岛津公司), 752 型紫外光栅分光光度计(上海光谱仪器有限公司), 1515 型兰格蠕动泵(保定兰格恒流泵有限公司), SZ—1 型快速混匀器(江苏金坛市全城国胜实验仪器厂), AS20500A 超声波清洗器(天津奥特赛恩斯仪器有限公司), AnkeTGL—16C 台式离心机(上海安亭科学仪器厂), Libror Ael—40SM 十万分之一电子分析天平(日本岛津公司)。

1.2 药品与试剂

荆芥内酯对照品(本实验室自制^[2-3], 质量分数为 99.76%, 批号 20091021), 酚红(上海三爱思试剂有限公司), 甲醇为色谱纯, 水为重蒸水, 其他试剂均为分析纯。

1.3 实验动物

健康 SD 大鼠, 雌雄各半, 体质量(250±20) g, 购自浙江省实验动物中心, 许可证号 SCXK(浙) 2008-0033。

2 方法与结果

2.1 溶液的配制

2.1.1 人工胃液的配制 按《中国药典》2005 版二部附录 XA 项下配制不含胃蛋白酶的人工胃液。

2.1.2 Hank's 平衡盐溶液(HBSS)的配制 准确称取 $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ 0.247 g、KCl 0.402 g、NaCl 9.170 g、 KH_2PO_4 0.062 g、 $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ 0.125 g、 NaHCO_3 0.373 g、 CaCl_2 0.142 g、D-葡萄糖 4.505 g、HEPES 5.964 g, 依次溶解于超纯水中, 定容至 1 L, 用 1 mol/L HCl、1 mol/L NaOH 调节 pH 值为 7.4。

2.1.3 荆芥内酯储备液的配制 精密称取荆芥内酯对照品适量, 置于 10 mL 量瓶中, 用无水乙醇溶解并定容至刻度, 摇匀, 配制成质量浓度为 1.84 mg/mL 的荆芥内酯储备液。

2.1.4 酚红储备液的配制 精密称取酚红适量, 置 50 mL 量瓶中, 用空白 HBSS 溶液溶解并定容至刻度, 摇匀, 配制成质量浓度为 1.03 mg/mL 的酚红储备液。

2.1.5 胃灌注液的配制 分别精密吸取荆芥内酯储备液适量, 用人工胃液稀释成荆芥内酯质量浓度分别为 1.84、3.68、7.36 $\mu\text{g/mL}$ 的胃灌注液。

2.1.6 肠循环液的配制 分别精密吸取荆芥内酯储备液适量, 用 37 °C 含有酚红(20 $\mu\text{g/mL}$) 的 HBSS

溶液稀释成荆芥内酯质量浓度分别为 1.84、3.68、7.36 $\mu\text{g/mL}$ 的肠循环液。

2.2 肠循环液中酚红的测定

2.2.1 检测波长的确定 精密称取一定量的酚红, 用空白 HBSS 溶解, 配成一定浓度的酚红溶液。以 HBSS 溶液为空白, 于波长 200~800 nm 进行全波长扫描, 可知酚红于 558 nm 处有最大吸收, 因此选择 558 nm 作为酚红的吸收波长。

2.2.2 标准曲线的绘制 精密称取一定量的酚红, 用空白 HBSS 溶液配成质量浓度分别为 5、10、20、30、40 $\mu\text{g/mL}$ 的系列标准溶液, 分别吸取 0.5 mL 于 10 mL 试管中, 加入 1 mol/L 的 NaOH 溶液 5.0 mL, 混匀, 以同浓度的 NaOH 溶液为空白, 在 558 nm 处测定其吸光度(A)值, 以 A 值为纵坐标(Y), 质量浓度为横坐标(X)进行线性回归, 得其标准曲线方程: $Y=0.0147X+0.0139$, $r=0.9999$, 表明酚红在 5~40 $\mu\text{g/mL}$ 线性关系良好。

2.2.3 酚红质量浓度的测定 取肠循环液 0.5 mL, 加入 1 mol/L NaOH 溶液 5.0 mL, 混匀, 以同浓度的 NaOH 溶液为空白, 在 558 nm 处测定 A 值, 根据标准曲线方程, 计算肠循环液中酚红的质量浓度。

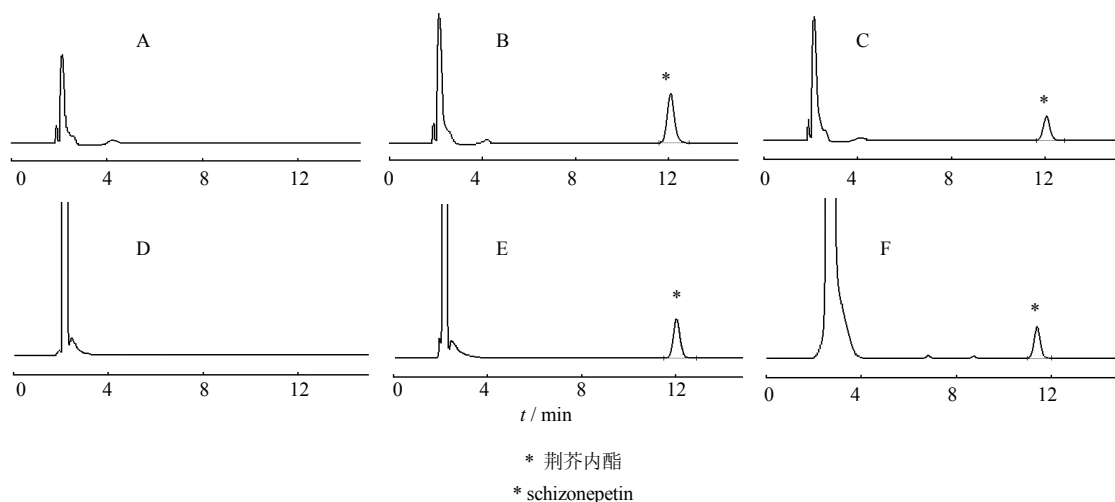
2.3 荆芥内酯的测定

2.3.1 色谱条件 色谱柱为 Hanbon Kromasil C_{18} 柱(200 mm×4.6 mm, 5 μm), 流动相为甲醇-水(47.5:52.5), 体积流量 0.8 mL/min, 检测波长 216 nm, 柱温 40 °C, 进样量 20 μL 。

2.3.2 样品的预处理 胃内容物中荆芥内酯的测定: 取实验完成后的胃, 将内容物完全转移至 10 mL 量瓶中, 用人工胃液少量多次洗涤胃内部, 洗涤液一并转入量瓶中, 最后用人工胃液定容, 摇匀, 高速离心(15 000 r/min, 10 min), 取上清液 0.4 mL, 加入 0.8 mL 甲醇, 涡旋 10 s, 混合均匀, 再次离心(15 000 r/min, 10 min), 取上清液, 进样 20 μL 。

肠循环液中荆芥内酯的测定: 分别于不同时间点取大鼠在体肠循环液样品 0.5 mL, 加入 0.5 mL 甲醇, 涡旋 10 s, 混合均匀, 高速离心(15 000 r/min, 10 min), 取上清液, 再次离心(15 000 r/min, 10 min), 进样 20 μL 。

2.3.3 专属性考察 分别取空白人工胃液、空白肠循环液、含荆芥内酯的人工胃液、含荆芥内酯的肠循环液、循环后的样品溶液, 在上述色谱条件下测定, 得相应的色谱图, 见图 2。结果表明, 荆芥内



A-空白人工胃液 B-荆芥内酯+空白人工胃液 C-胃灌注后样品溶液 D-空白肠循环液 E-荆芥内酯+空白肠循环液 F-肠循环后样品溶液
A-blank stomachal perfusion solution B-schizonepetin in blank stomachal perfusion solution C-sample of schizonepetin in stomachal perfusion solution
D-blank intestinal circulation solution E-schizonepetin in blank intestinal circulation solution F-sample of schizonepetin in intestinal circulation solution

图2 荆芥内酯的HPLC图
Fig. 2 HPLC chromatogram of schizonepetin

酯的保留时间为12.1 min, 空白溶液在此条件下对荆芥内酯的测定无干扰。

2.3.4 标准曲线的绘制 胃灌注液: 分别精密吸取一定量的荆芥内酯储备液, 用人工胃液配成质量浓度分别为0.46、0.92、1.84、3.68、7.36、14.72 $\mu\text{g/mL}$ 的系列标准溶液, 分别精密吸取标准溶液0.4 mL, 加入甲醇0.8 mL, 涡旋10 s, 高速离心(15 000 r/min, 10 min), 取上清液, 在上述色谱条件下, 各进样20 μL , 记录峰面积, 以荆芥内酯峰面积(Y)为纵坐标, 质量浓度(X)为横坐标, 得其标准曲线方程: $Y=27\,003\,X-3\,346.9$, $r=0.999\,9$, 线性范围为0.46~14.72 $\mu\text{g/mL}$ 。

肠循环液: 分别精密吸取一定量的荆芥内酯储备液, 用空白HBSS溶液配成质量浓度分别为0.23、0.46、0.92、1.84、3.68、7.36 $\mu\text{g/mL}$ 的系列标准溶液, 在上述色谱条件下, 各进样20 μL , 记录峰面积, 以荆芥内酯峰面积(Y)为纵坐标, 质量浓度(X)为横坐标, 得其标准曲线方程: $Y=79\,002\,X+315.33$, $r=0.999\,9$, 线性范围为0.23~7.36 $\mu\text{g/mL}$ 。

2.3.5 检测限及定量限 分别取“2.3.4”项下标准溶液, 用相应溶剂逐级稀释, 进样20 μL , 记录峰面积, 在信噪比 $S/N=3$ 时测得最低检测限为0.023 $\mu\text{g/mL}$, 在信噪比 $S/N=10$ 时测得最低定量限为0.077 $\mu\text{g/mL}$ 。

2.3.6 回收率和精密度试验 分别取荆芥内酯质量

浓度为0.92、3.68、14.72 $\mu\text{g/mL}$ 的胃灌注液和荆芥内酯质量浓度为0.46、1.84、7.36 $\mu\text{g/mL}$ 的肠循环液, 各进样20 μL 。每一质量浓度进行5样本分析。以同1 d内测得同一样品5次的结果计算回收率和日内精密密度, 以连续5 d测定同一样品的结果计算日间精密密度。结果表明, 胃灌注液中1.84、3.68、7.36 $\mu\text{g/mL}$ 荆芥内酯的回收率分别为(96.80 $\pm$ 0.99)%、(98.54 $\pm$ 0.96)%、(99.90 $\pm$ 1.26)%, 日内精密密度的RSD分别为1.90%、0.80%、1.15%, 日间精密密度的RSD分别为1.16%、1.71%、1.87%。肠循环液中1.84、3.68、7.36 $\mu\text{g/mL}$ 荆芥内酯回收率分别为(99.66 $\pm$ 1.25)%、(99.76 $\pm$ 0.29)%、(100.05 $\pm$ 0.66)%, 日内精密密度的RSD分别为1.33%、0.51%、0.98%, 日间精密密度的RSD分别为1.39%、0.97%、1.27%。

2.3.7 稳定性考察 取荆芥内酯质量浓度为0.92、3.68、14.72 $\mu\text{g/mL}$ 的胃灌注液, 于37 $^{\circ}\text{C}$ 水浴中孵育, 分别于0、0.5、1.0、1.5、2.0 h取样, 测得荆芥内酯质量浓度的RSD分别为1.38%、1.69%、2.24%, 说明荆芥内酯在胃灌注液中2 h内较稳定。另取荆芥内酯质量浓度为0.46、1.84、7.36 $\mu\text{g/mL}$ 的肠循环液, 于37 $^{\circ}\text{C}$ 水浴中孵育, 分别于0、0.5、1.0、1.5、2.0、2.5、3.0 h取样, 测得荆芥内酯质量浓度的RSD分别为0.66%、2.01%、1.39%, 说明荆芥内酯在肠循环液中3 h内较稳定。

2.4 大鼠在体胃吸收^[5]

2.4.1 胃吸收方法 选实验前禁食 18 h(自由饮水)的 SD 大鼠(雌雄各半), ip 10%水合氯醛 3 mL/kg 麻醉, 固定。沿腹中线切开腹腔, 暴露胃, 在贲门和幽门处各切一小口, 用玻璃管插入幽门并结扎, 用人工胃液将胃洗净, 再排净残留液体, 然后结扎贲门。用注射器吸取胃灌注液 4 mL, 注射到胃内, 结扎幽门。将胃放回腹腔, 保持体温 37 ℃。2 h 后将胃剪下, 将胃内容物按“2.3.2”项下方法操作, 测定荆芥内酯的质量浓度(终质量浓度)。根据初始药量和终末药量(初始质量浓度×初始体积-终质量浓度×终体积)之差计算药物吸收量。

2.4.2 胃壁对荆芥内酯物理吸附的考察 剪取大鼠胃, 纵向剖开后用人工胃液洗净, 分别置于荆芥内酯质量浓度为 1.84、3.68、7.36 μg/mL 的胃灌注液中, 于 37 ℃水浴中孵育 2 h, 取样, 测定荆芥内酯的质量浓度。结果 2 h 后荆芥内酯质量浓度分别为原来的(100.5±1.00)%、(97.86±2.36)%、(98.38±2.51)% ($n=6$), 可知大鼠胃壁对荆芥内酯无明显的物理吸附作用。

2.4.3 荆芥内酯质量浓度对胃吸收的影响 分别将荆芥内酯质量浓度为 1.84、3.68、7.36 μg/mL 的胃灌注液进行胃吸收试验, 考察质量浓度对胃吸收的影响, 结果见表 1。可见荆芥内酯在大鼠胃部的吸收较好, 每小时吸收率随药物质量浓度的升高而增大。对荆芥内酯不同质量浓度组之间的吸收率进行方差分析, 可知低质量浓度与中质量浓度之间差异不显著($P>0.05$), 低质量浓度与高质量浓度、中质量浓度与高质量浓度之间差异均显著($P<0.01$)。将药物质量浓度与每小时吸收率进行相关性回归分析, $r=0.9997$, 显示给药质量浓度与每小时吸收率呈现良好的线性关系。提示在选择的质量浓度范围内, 荆芥内酯在大鼠胃部的吸收方式为被动转运。

表 1 荆芥内酯大鼠在体胃吸收结果 ($\bar{x} \pm s, n=4$)

Table 1 Absorption of schizonepetin at different concentrations in stomach of rats ($\bar{x} \pm s, n=4$)

$\rho/(\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1})$	每小时吸收率/%
1.84	19.47±0.69**
3.68	21.66±1.92**
7.36	26.51±1.25

与 7.36 μg·mL⁻¹ 组比较: ** $P<0.01$

** $P<0.01$ vs 7.36 μg·mL⁻¹ group

2.5 大鼠在体肠吸收^[6-8]

2.5.1 肠吸收方法 选实验前禁食 18 h(自由饮水)的 SD 大鼠(雌雄各半), ip 10%水合氯醛 3 mL/kg 麻醉, 固定, 在腹腔中下部, 沿腹中线切开腹部约 4 cm, 自十二指肠上部和回盲肠末端插管并结扎, 用预热至 37 ℃的生理盐水轻缓地将肠内容物冲洗干净, 用浸有生理盐水的脱脂棉覆盖保湿, 红外灯下保温, 装好回流装置。取预热至 37 ℃的空白 HBSS 缓冲液回流 15 min 平衡肠道, 然后给予含有药物的循环液 60 mL, 组成闭合回路, 先以体积流量 5 mL/min 循环 10 min 后, 调节为 2.5 mL/min, 立即自循环液中取样两份(各 0.5 mL), 分别作为测定零时刻药物和酚红质量浓度的样品, 补加不含荆芥内酯的酚红液 1 mL, 其后每隔一定时间按同法取样并补加酚红液, 循环 3 h 后, 中止实验。按“2.3.2”项下方法操作, 分别测定各时间点样品中荆芥内酯和酚红的质量浓度。

根据 Fick 方程原理, 以肠循环液中剩余药量的对数($\ln X$)对取样时间(t)作图, 得到一条直线, 从直线斜率可求吸收速率常数(K_a), 计算吸收半衰期($t_{1/2}=0.693/K_a$), 单位时间吸收率= $(C_0 \times V_0 - C_t \times V_t)/(C_0 \times V_0 \times t)$ (C_0 : 肠循环液零时刻药物质量浓度; V_0 : 肠循环液零时刻药物体积; C_t : 肠循环液 t 时刻药物质量浓度; V_t : 肠循环液 t 时刻药物体积; t : 循环液循环时间)。

2.5.2 肠壁对荆芥内酯物理吸附的考察 剪取用空白 HBSS 溶液清洗后的小肠段, 用玻璃棒将黏膜层翻出, 分别置于荆芥内酯质量浓度为 1.84、3.68、7.36 μg/mL 的 HBSS 溶液中, 于 37 ℃水浴中孵育 3 h, 取出肠段, 测定荆芥内酯的质量浓度。3 h 后, 荆芥内酯的质量浓度分别为原来的(99.21±1.03)%、(98.43±0.80)%、(99.75±1.25)% ($n=6$), 结果表明大鼠小肠壁对荆芥内酯无明显的物理吸附作用。

2.5.3 荆芥内酯质量浓度对肠吸收的影响 分别将荆芥内酯质量浓度为 1.84、3.68、7.36 μg/mL 的肠循环液进行肠吸收实验, 考察质量浓度对药物肠吸收的影响。荆芥内酯在大鼠小肠的吸收曲线见图 3, K_a 、 $t_{1/2}$ 和单位时间吸收率见表 2。对荆芥内酯不同质量浓度组之间的 K_a 进行方差分析可知, 各组之间的 K_a 值差异均显著($P<0.05$), 且随质量浓度的增加, K_a 值逐渐减小, 可认为在此质量浓度范围内荆芥内酯的转运方式可能为主动转运。

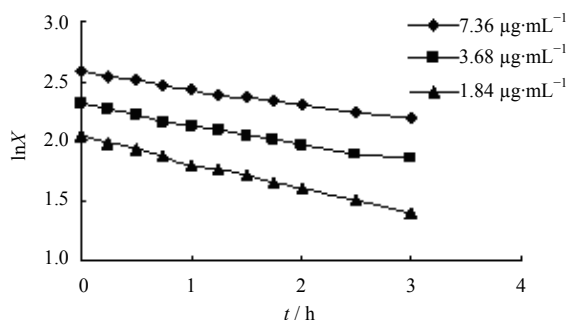


图3 不同质量浓度荆芥内酯的肠吸收曲线

Fig. 3 Intestinal absorption curves of schizonepetin at different concentrations in rats

表2 荆芥内酯大鼠肠吸收参数 ($\bar{x} \pm s, n=4$)Table 2 Intestinal absorption parameters of schizonepetin at different concentrations in rats ($\bar{x} \pm s, n=4$)

$\rho/(\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1})$	K_a/h^{-1}	$t_{1/2}/\text{h}$	吸收率/%
1.84	$0.203 \pm 0.007^{**\Delta\Delta}$	3.421 ± 0.119	$27.57 \pm 0.45^{**\Delta\Delta}$
3.68	$0.159 \pm 0.011^*$	4.378 ± 0.315	24.95 ± 0.81
7.36	$0.134 \pm 0.012^\Delta$	5.194 ± 0.452	23.50 ± 1.23

与 7.36 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 组比较: * $P<0.05$ ** $P<0.01$ 与 3.68 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 组比较: $\Delta P<0.05$ $\Delta\Delta P<0.01$ * $P<0.05$ ** $P<0.01$ vs 7.36 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ group $\Delta P<0.05$ $\Delta\Delta P<0.01$ vs 3.68 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ group

3 讨论

大鼠在体吸收实验是研究药物胃肠吸收的重要方法,设备简单,操作方便^[9]。通过测定循环液中剩余药物的量计算吸收参数,能排除肝首过效应的影响,更真实地反映药物的透膜特性。但此法个体差异较大,需要对受试动物的数量和实验技能有一定要求,才能保证差异较小。另外,若不能排除小肠内细菌和酶对药物的分解,而将肠腔侧药物减少都看作是吸收的部分,结果仍会造成很大误差。因此,有研究者通过考察肠道菌群的破坏是否影响药物吸收来排除干扰^[10-11]。

伴随药物吸收的也有水分的吸收和损失,导致供试液体积发生变化,从而影响药物吸收量测定的准确性。因此,在供试品溶液中加入一定浓度的酚红作为指示剂,测定不同时间点的酚红质量浓度,根据酚红质量浓度的变化计算不同时间点供试液的

体积,并结合药物的质量浓度,准确求出不同时间点小肠中剩余的药量或被吸收的药量。

大鼠在体胃吸收实验结果表明,荆芥内酯在大鼠胃部的吸收较好,每小时吸收率随质量浓度的升高而增大,推测其吸收机制可能为被动转运。在体肠吸收实验结果显示,给予不同质量浓度的荆芥内酯,随着质量浓度增加, K_a 下降、 $t_{1/2}$ 延长、吸收率降低,说明荆芥内酯大鼠在体肠吸收存在饱和现象,提示荆芥内酯在肠道内的转运机制可能为主动转运。研究荆芥内酯在胃肠道中的吸收特征,对合理选择处方,控制药物释放部位,延长药物在吸收部位的滞留、溶出,提高其生物利用度具有指导意义。

参考文献

- [1] 中国药典 [S]. 一部. 2010.
- [2] 张丽. 荆芥药材及其饮片质量标准的规范化研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2006.
- [3] 张敏. 荆芥内酯聚乳酸乙醇酸纳米粒冻干粉体的药效学及药代动力学研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2008.
- [4] 孙熠, 耿婷, 姚卫峰, 等. 荆芥内酯在大鼠体内药动学及生物利用度研究 [J]. 中国药理学通报, 2011, 27(3): 421-424.
- [5] 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.
- [6] 王春英, 李敏, 袁志芳, 等. 二苯乙烯苷大鼠在体胃肠吸收动力学研究 [J]. 中草药, 2008, 39(8): 1215-1219.
- [7] 王宇红, 张水寒, 杨永华, 等. 心宁复方有效部位在大鼠胃肠中的吸收动力学 [J]. 中成药, 2007, 29(6): 815-819.
- [8] 沈凯, 王景田. 药物肠吸收实验研究方法进展 [J]. 中国新药杂志, 2003, 12(12): 988-991.
- [9] 朱容慧, 赵军宁, 毕岳琦, 等. 中药肠吸收动力学研究进展 [J]. 药物评价研究, 2010, 33(1): 25-29.
- [10] 邝枣园, 高智群, 张韧, 等. 盐酸林可霉素造成小鼠肠道菌群失调规律的研究 [J]. 吉林医学, 2009, 30(13): 1230-1231.
- [11] 唐灿. 中药肠吸收动力学研究—灯盏花素肠吸收动力学研究 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2004.