

五环三萜皂苷类活性成分口服吸收与代谢研究进展

王娟¹, 单进军², 狄留庆^{1*}, 汪受传², 蔡宝昌¹

1. 南京中医药大学药学院, 南京市中药微丸产业化工程技术研究中心, 江苏 南京 210046

2. 南京中医药大学第一临床医学院, 江苏 南京 210046

摘要: 五环三萜皂苷类成分是自然界广泛存在的一类具有显著活性的天然植物成分, 但其口服吸收与代谢机制尚不明确, 生物利用度普遍较低, 影响了该类成分的剂型设计与临床应用。从肠道吸收、肠道菌群代谢、肝微粒体代谢等方面对五环三萜皂苷类成分的吸收和代谢特征进行综述与分析, 为进一步开展剂型设计奠定基础。

关键词: 五环三萜皂苷; 吸收; 代谢; 肠道菌群; 转运方式

中图分类号: R285.61 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2012)01-0196-05

Advances in studies on oral absorption and metabolism of pentacyclic triterpenoid saponins

WANG Juan¹, SHAN Jin-jun², DI Liu-qing¹, WANG Shou-chuan², CAI Bao-chang¹

1. Nanjing Engineering Research Center for Industrialization of Chinese Medicine Pellets, College of Pharmacy, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210046, China

2. The First Clinical College, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210046, China

Key words: pentacyclic triterpenoid saponins; absorption; metabolism; intestinal flora; transporting mode

五环三萜皂苷类成分是自然界中广泛存在的一类重要化合物, 存在于许多中药如甘草、三七、人参、柴胡、女贞子中, 大多以苷类形式存在。依据苷元结构的不同, 可分为齐墩果烷型、乌苏烷型、羽扇烷型、木栓烷型等不同类型。五环三萜皂苷具有显著的抗炎、抗肿瘤、保肝、免疫调节等生物学活性^[1], 国内外学者对其药理作用与结构, 以及生物合成途径开展了大量研究并取得了阶段性研究成果^[2-3]。但是该类成分的口服生物利用度普遍较低, 体内过程及其特征尚未阐明, 在一定程度上影响了其剂型设计与评价。因此, 开展五环三萜皂苷类成分的口服吸收和代谢特征研究显得尤为迫切。本文对五环三萜皂苷活性成分口服吸收和代谢特征进行综述, 探讨改善该类成分生物利用度的方法。

1 五环三萜皂苷类成分的吸收特征

药物跨膜转运方式取决于药物本身的性质、吸收部位的生理、病理特征^[4]。药物的转运可能采取单一转运机制吸收, 也可能兼有几种转运方式, 90%

以上的药物主要以被动扩散方式被机体吸收, 少数可能存在主动转运。肠上皮细胞中还有很多外排蛋白, 如 P-糖蛋白 (P-gp)、多药耐药相关蛋白 (MRP) 也会影响药物的吸收。

1.1 多数五环三萜皂苷类成分以被动转运方式吸收

1.1.1 跨膜转运 Liu等^[5]采用 Caco-2 单层细胞模型研究三七中三萜皂苷、皂苷元的吸收机制, 发现多数皂苷的表观渗透系数 $P_{app} < 3 \times 10^{-7}$ cm/s, 且 $P_{app} (AP \rightarrow BL)$ 与 $P_{app} (BL \rightarrow AP)$ 基本相同, 提示三七中多数皂苷的吸收属于被动扩散机制。Jeong等^[6]研究齐墩果酸在 Caco-2 单层细胞模型中的吸收特性, 发现不同浓度齐墩果酸 $P_{app} (AP \rightarrow BL)$ 与 $P_{app} (BL \rightarrow AP)$ 基本一致, 提示齐墩果酸的吸收机制可能为被动扩散。陈晓燕等^[7]采用在体肠循环灌流法考察通塞脉微丸中的甘草酸铵在大鼠不同肠段的吸收动力学, 发现其在小肠无特异性吸收部位且吸收较快, 3 个剂量吸收速率常数无显著差异, 说明甘草酸铵主要以被动转运形式被吸收。

收稿日期: 2011-08-14

基金项目: 国家自然科学基金青年基金 (81001499, 81073071); 教育部重点研究项目 (208051); 江苏省“青蓝工程”科技创新团队支持计划 (2008, 30 号); 江苏省高校自然科学基金项目 (10KKB360003); 江苏省优势学科支持计划

作者简介: 王娟 (1987—), 女, 江苏连云港人, 2009 年硕士研究生, 研究方向为生物药剂学。Tel: (025)86798226 E-mail: wangjuan826@yeah.net

*通讯作者 狄留庆 Tel: (025)85811071 E-mail: diliuqing@yahoo.com.cn

1.1.2 跨细胞间隙转运 Imai 等^[8]采用 Caco-2 单层细胞模型研究甘草皂苷的吸收机制,发现 0.1% 癸酸钠和 2% 甘草酸二钾可产生协同作用,促进细胞吸收。同时紧密连接功能发挥与钙离子浓度有关,癸酸钠可使细胞内钙离子数量增加,使药物更容易通过紧密连接而被细胞摄取。提示癸酸钠可能促使甘草酸二钾将细胞紧密连接打开,从而使药物吸收显著增加,甘草酸的吸收机制可能存在跨细胞间隙被动转运机制。刘史佳等^[9]采用 Caco-2 细胞模型研究柴胡皂苷 A 的吸收特性,发现加入 EDTA 后其 P_{app} 显著升高,各种外排蛋白抑制剂对其吸收没有影响,表明柴胡皂苷 A 不是 P-gp 及 MRP 外排蛋白的底物,其转运机制可能为跨细胞间隙被动转运,转运过程不受外排蛋白影响。

1.2 部分五环三萜皂苷类成分以主动转运方式吸收

Liu 等^[5]利用 Caco-2 单层细胞模型研究三七皂苷 GF_2 和 GF_1 的转运特征,二者的 P_{app} 均约为 1×10^{-6} cm/s,表观渗透率 (PDR) 分别为 10.0 和 48.7。进一步研究发现,分别加入 P-gp 抑制剂维拉帕米和 MRP2 抑制剂 MK571 后, GF_2 的 PDR 分别下降至 2.1、2.2, GF_1 的 PDR 也有所下降,说明三七皂苷 GF_2 和 GF_1 的转运机制可能为主动转运,且二者都是 P-gp 和 MRP2 的底物。Gu 等^[10]研究人参皂苷 Rh_2 在 Caco-2 单层细胞模型中的吸收特征,发现双侧 P_{app} 值均小于 1×10^{-7} cm/s,且 PDR 约为 9.83,提示人参皂苷 Rh_2 细胞膜透过性较差,吸收机制可能为主动转运。

2 五环三萜皂苷类成分的代谢特征

五环三萜皂苷类成分由于口服吸收较差以及机体代谢作用,致使其生物利用度普遍较低^[11-12]。大多数五环三萜皂苷主要经各种酶系、菌群等转化为苷元而产生生物活性^[13-14]。药物进入机体后,在各种酶、体液环境等影响下可发生一系列代谢反应,导致药物化学结构发生变化,其中主要包括肠道代谢和肝脏代谢。

2.1 肠道菌群代谢

由于物质结构及外排蛋白的影响,五环三萜皂苷类成分在肠道吸收较差,生物利用度低,故在肠道与菌群滞留时间较长,先经菌群水解成苷元后被吸收,进而发挥药理作用,只有少量原形药物被吸收。肠道内与皂苷类成分代谢有关的细菌主要有畸形菌体、真杆菌、梭状芽胞杆菌、真细菌等^[15]。五环三萜皂苷类成分的肠道代谢主要是以细菌中的 β -

葡萄糖醛酸苷酶、硝基还原酶等代谢酶发挥作用^[16]。

2.1.1 肠道菌群的水解作用 Young 等^[17]采用 LC/ESI-MSⁿ 法研究桔梗皂苷 D 在人肠道菌群的代谢途径和代谢产物,推测桔梗皂苷 D 在人肠道菌群中主要发生葡萄糖、低聚糖水解反应,苷元脱羟基反应以及乙酰化反应生成 11 种代谢产物。Zhang 等^[18]筛选了 *Nocardia* sp. NRRL-5646 对 6 种五环三萜酸乌索酸、齐墩果酸、桦木酸、23-羟基白桦酸、甘草酸、远志酸的代谢作用,发现该菌对 6 种物质均有代谢作用,可以使其 28 位羧酸发生甲酯化反应。Komoto 等^[19]通过大鼠 *po* 及 *iv* 给药研究轮叶党参中三萜皂苷 lancemaside A 的药动学特性及肠道代谢产物,发现 lancemaside A 体内消除很快,在胃肠道可以检测到 4 种代谢产物,在血液中可以检测到 2 种去糖基化代谢产物,推测其在胃肠道菌群的作用下发生水解反应转化为苷元,这两种代谢产物的产生可能是 lancemaside A 产生生物效应的基础。Takeda 等^[20]研究大鼠 *iv* 甘草酸 (GL) 和 *po* 甘草次酸 (GA) 后血药浓度的变化,发现 *iv* 甘草酸后 2 h,其血药浓度很低,而甘草次酸的药浓度很高。Kim 等^[21-22]通过研究肠道菌群对甘草代谢的影响,发现 GL 的肠道菌群代谢主要有 2 个途径:大多通过畸形菌体 J-37 和真细菌 GLH 的代谢直接生成 GA;部分在肠道内厌氧菌 (*Streptococcus* LJ-22、*Eubacterium* sp. GLH) 作用下,生成 3-葡萄糖醛酸甘草次酸 (GAMG),进一步水解生成 GA。说明甘草酸药效的发挥主要是其代谢产物甘草次酸起作用的。甘草酸及其代谢产物和肠道菌群之间存在相互作用,代谢过程较复杂且尚未明晰^[23]。柴胡皂苷可在真杆菌 (*E. sp.* A-44) 的糖苷酶 SHGase 和 PHFase 作用下转化为柴胡苷元,即 SHGase 可将柴胡皂苷水解为前柴胡苷元,再经 PHFase 水解为柴胡苷元^[24]。黄花倒水莲皂苷 reinioside C 的代谢作用也是通过肠道菌群的水解作用实现的^[25]。

2.1.2 肠道菌群的羟基化作用 远志皂苷元是远志皂苷在盐酸条件下的水解产物,余伯阳等^[26]研究发现 *Nocardia* sp. 能够引入甲基将远志皂苷元代谢为远志酸甲酯。张剑等^[27]研究肠道菌群对齐墩果酸的代谢作用发现, *Nocardia* sp. NRRL-5646 通过细胞中单加氧酶的作用使 23-羟基白桦酸、熊果酸及齐墩果酸甲酯化转化为 23-羟基白桦酸甲酯、熊果酸甲酯、齐墩果酸甲酯,转化成极性较大的化合物进而排出体外。

2.1.3 肠道菌群的其他作用 余伯阳等^[28]研究发现, 菌群 *Nocardia* sp. 能使乌苏烷型熊果酸发生甲基化转移, 从而转化为齐墩果烷型五环三萜皂苷。

2.2 肝脏代谢

药物作为外源性异物, 在生物体内大都需要经一系列反应转化成水溶性高的物质后, 经尿和胆汁排泄, 只有少数以原形药物排出。特别是亲脂性药物, 不转化为水溶性物质则易在体内发生蓄积性中毒。肝脏是五环三萜皂苷类成分的主要代谢部位, 其代谢依赖于微粒体中的多种酶系。口服药物肝脏代谢包括 I 相和 II 相反应, I 相反应酶主要涉及细胞色素酶 (CYP) P450 家族, 其参与了 90% 以上药物的体内代谢, 是肝微粒体混合功能氧化酶中最重要的一族。该酶可使药物发生氧化、还原、水解等反应, 引入或脱去功能基团 (-OH、-NH₂、-SH), 使原形药生成极性增高的代谢物; II 相反应是结合反应, 涉及到葡萄糖醛转移酶、硫酸转移酶、谷胱甘肽转移酶等。

Liu 等^[29]采用人肝微粒体模型探讨人源性 CYP450 对 GA 的代谢, 以及 GA 对几种 CYP450 亚型酶的影响, 发现 GA 体外代谢主要是 CYP3A4 酶在起作用。同时, 一定浓度的甘草次酸可以在很大程度上抑制 CYP3A4、CYP2C9、CYP2C19 酶的活性。田莉等^[30]采用体外大鼠肝微粒体孵育系统研究 CYP450 对 GL、GA 代谢的影响, 发现 CYP450 对 GL 代谢没有影响, 而对 GA 代谢有影响, 且 CYP450 对 GA 的代谢量随 GA 浓度的增加呈剂量依赖性。高凯等^[31]采用大鼠肝微粒体体外孵育模型, 通过选用不同的 CYP 同工酶抑制剂和底物研究甘草次酸的肝脏代谢过程, 发现 CYP450 中 CYP3A1/2 和 CYP2C9/10 分别参与了 GA 的 C-22 α 和 C-24 位置的单羟化代谢。Hao 等^[32]选用多种细胞色素代谢酶亚型酶及其抑制剂研究三醇型人参皂苷 (PPT) 的体内代谢机制, 发现 CYP450 在人参皂苷代谢过程中起到重要作用, 其中参与 PPT 代谢的主要是 CYP3A4 酶, CYP3A5 对其代谢也起到一定的催化作用。Liu 等^[5]通过大鼠 iv 给药后分析其肾脏和尿液中的成分, 研究三七皂苷 Rb₁ 的代谢状况, 认为三七皂苷 Rb₁ 主要是在肝脏 CYP450 的催化下被氧化, 代谢产物通过主动转运机制被吸收。Jeong 等^[6]通过大鼠肝微粒体实验发现, 60% 齐墩果酸发生羟基化反应转化为极性较大的物质直接排出体外, 肝脏代谢对其生物利用度影响较大。

此外, 有研究发现大鼠 iv 和门静脉注射给药 GL 的体内过程相应参数无显著差异, 提示肝脏对 GL 的代谢作用可能不是影响其生物利用度的主要原因, 推测 GL 生物利用度低可能主要是其生物膜透过性较差导致胃肠道吸收不佳。

3 结语

五环三萜皂苷类成分生物利用度普遍较差, 大鼠 ig GL 后生物利用度只有 0.25%^[33], 大鼠 ig 齐墩果酸后其体内生物利用度也仅为 0.7%^[6]。口服给药后吸收较差, 多以被动扩散方式吸收, 但有学者发现五环三萜皂苷元 23-羟基白桦酸^[34]、熊果酸^[35]吸收较好, 在 Caco-2 细胞模型中 P_{app} 均大于 1×10^{-6} cm/s。Egan 等^[36]预测药物被动肠吸收特点的规则: ①氢键给体 (连在 N 和 O 上的氢原子数) 多于 5 个; ②相对分子质量大于 500; ③油水分配系数 $\log P$ 大于 5; ④氢键受体 (N 和 O 的数目) 大于 10。当药物符合任意以上 2 个条件时, 可认定其吸收较差, 说明物质结构决定其吸收特性。五环三萜皂苷结构决定了该类物质极性较大, 生物膜透过性差, 吸收较差, 这是该类物质生物利用度较低的主要原因。该类物质在体内多转化为苷元发挥药效, 其代谢也主要通过苷元发生羟基化反应, 在代谢酶作用下羟基与葡萄糖醛酸、硫酸等反应生成极性较大的产物排出体外。

采取以下措施可促进五环三萜皂苷类成分的吸收: (1) 通过相应的结构修饰, 增强五环三萜皂苷的脂溶性。(2) 加入吸收促进剂, 其中包括生物黏附性高分子、脂酸和表面活性剂等, 通过影响跨细胞通道、细胞旁路通道、紧密连接以及外排系统的作用来增加药物的渗透性, 进而提高药物的生物利用度^[37]。周亮等^[38]研究发现磷脂能增加小肠对甘草酸二铵及其代谢产物 GA 的吸收。(3) 改变药物剂型, 提高难溶性药物的溶出速度和溶解度, 从而提高药物的黏膜透过性, 提高其口服生物利用度^[39], 如自乳化释药系统 (SEDSS)^[40]或微乳制剂等。杨蕊等^[41]采用自微乳给药系统使齐墩果酸的胃肠道吸收明显增加。(4) 改变药物的给药方式, 如直肠给药或鼻腔给药^[42-43], 既可以减少胃肠道、肝脏的代谢作用, 更适宜于五环三萜皂苷类成分这种相对分子质量较大、脂溶性较差物质的吸收。(5) 加入外排蛋白抑制剂, 如部分五环三萜皂苷为 P-gp、MRP 等外排蛋白底物, 可以通过联合应用外排蛋白抑制剂增加药物的吸收, 提高其生物利用度。

综上所述,采取适宜的制剂技术或改变给药途径,如经呼吸道吸入或鼻黏膜吸收的气雾剂和粉雾剂、经口腔黏膜吸收的口腔黏附片等,使药物直接进入体循环,可避免五环三萜皂苷类活性成分的肠道和肝脏代谢,提高其生物利用度。

参考文献

- [1] 程晓华,熊玉卿.五环三萜皂苷的药理作用研究进展[J].中草药,2007,38(5):792-795.
- [2] Yan F L, Wang A X, Jia Z J. Pentacyclic triterpenoids from *Aster ageratoides* var. *pilosus* [J]. *Pharmaize*, 2004, 59: 882-884.
- [3] 赵云生,万德光,陈新,等.五环三萜皂苷生物合成与调控的研究进展[J].中草药,2009,40(2):327-330.
- [4] 孙进.口服药物吸收与转运[M].北京:人民卫生出版社,2006.
- [5] Liu H F, Yang J L, Du F F. Absorption and disposition of ginsenosides after oral administration of *Panax notoginseng* extract to rats [J]. *Drug Metab Dispos*, 2009, 37: 2290-2298.
- [6] Jeong D W, Kim Y H, Kim H, et al. Dose-linear pharmacokinetics of oleanolic acid after intravenous and oral administration in rats [J]. *Biopharm Drug Dispos*, 2007, 28: 51-57.
- [7] 陈晓燕,狄留庆,赵晓莉.通塞脉微丸活性成分的大鼠在体肠吸收研究[J].南京中医药大学学报,2007,23(4):231-233.
- [8] Imai T, Sakai M, Ohtake H, et al. Absorption-enhancing effect of glycyrrhizin induced in the presence of capric acid [J]. *Int J Pharm*, 2005, 294: 11-21.
- [9] 刘史佳,居文政.柴胡皂苷a的药代动力学及药物相互作用研究[D].江苏:南京中医药大学,2007.
- [10] Gu Y, Wang G J. Pharmacokinetic characterization of ginsenoside Rh2, an anticancer nutrient from ginseng, in rats and dogs [J]. *Food Chem Toxicol*, 2009, 47: 2257-2268.
- [11] Han M, Sha X, Wu Y, et al. Oral absorption of ginsenoside Rb1 using *in vitro* and *in vivo* models [J]. *Planta Med*, 2006, 72: 398-404.
- [12] Liang M J, Zhang W D, Zhang C, et al. Quantitative determination of the anticancer agent tubeimoside I in rat plasma by liquid chromatography coupled with mass spectrometry [J]. *J Chromatogr B*, 2007, 845: 84-89.
- [13] Hattori M, Sakamoto T, Kobashi K, et al. Metabolism of glycyrrhizin by human intestinal flora [J]. *Planta Med*, 1983, 48: 38-42.
- [14] Paek I B, Moon Y, Kim J, et al. Pharmacokinetics of a ginseng saponin metabolite compound K in rats [J]. *Biopharm Drug Dispos*, 2006, 27: 39-45.
- [15] 夏小燕,居文政,谈恒山.肠道菌群对中药皂苷类成分的代谢研究进展[J].中国中医药信息杂志,2008,15(2):96-97.
- [16] 孙艳,李雪骆,殷素兰.肠道内微生态环境对中草药体内代谢的影响[J].中草药,2001,32(4):375-377.
- [17] Young W H. Liquid chromatography/mass spectrometry-based structural analysis of new platycoside metabolites transformed by human intestinal bacteria [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2010, 51: 202-209.
- [18] Zhang J. Novel biotransformation of pentacyclic triterpenoid acids by *Nocardia* sp. NRRL-5646 [J]. *Tetrahedron Lett*, 2005, 46: 2337-2340.
- [19] Komoto N, Ichikawa M. Murine metabolism and absorption of lancemaside A, an active compound in the roots of *Codonopsis lanceolata* [J]. *J Nat Med*, 2010, 64: 321-329.
- [20] Takeda S, Iathara K, Wakui Y, et al. Bioavailability study of glycyrrhetic acid after oral administration of glycyrrhizin in rats: relevance to the intestinal bacterial hydrolysis [J]. *J Pharm Pharmacol*, 1996, 48: 902-905.
- [21] Kim D H, Jang L S, Lee S W. Bacteroides J-37, a human intestinal bacterium, produces alpha-glucuronidase [J]. *Biol Pharm Bull*, 1997, 20: 834-837.
- [22] Kim D H, Lee S W, Han M J. Biotransformation of glycyrrhizin to 18 beta-glycyrrhetic acid-3-O-beta-D-glucuronide by *Streptococcus* LJ-22, a human intestinal bacterium [J]. *Biol Pharm Bull*, 1999, 22(3): 320-322.
- [23] 左风,严梅桢,周钟鸣.肠道菌群对中药有效成分代谢作用的研究进展[J].中国中药杂志,2002,27(8):568-616.
- [24] 严梅桢.人肠道菌对柴胡皂苷的代谢[J].国外医学:中医中药分册,2001,23(3):156-158.
- [25] Zhang D M, Gong L M N, Ma W Y. The identification of metabolites about *Polygala aureocauda* Dunn reinoside C in rats [J]. *Chem J Chin Univ*, 2002, 23(1): 632-671.
- [26] 余伯阳,张剑.五环三萜生物转化研究概述[J].中国天然药物,2007,5(6):457-462.
- [27] 张剑,程志红,余伯阳.*Nocardia* sp NRRL-5646对三种五环三萜皂苷元代谢的研究[J].中国天然药物,2004,2(6):3762-3781.
- [28] 余伯阳,张剑.五环三萜生物转化研究概述[J].中国天然药物,2007,5(6):457-462.
- [29] Liu L, Xiao J. *In vitro* metabolism of glycyrrhetic acid by human cytochrome P450 [J]. *Acta Pharm Sin*, 2011, 46(1): 81-87.
- [30] 田莉,高晓黎.复方甘草酸苷片的研制与体外代谢研究[D].乌鲁木齐:新疆医科大学,2008.

- [31] 高 凯, 余 伟. 大鼠肝微粒体 CYP3A1/2 和 CYP2C9/10 参与甘草次酸羟化代谢 [J]. 中国临床药理学杂志, 2007, 12(11): 1255-1260.
- [32] Hao H P, Lai L, Zheng C N. Microsomal cytochrome P450 mediated metabolism of protopanaxatriol ginsenosides: metabolites profile, reaction phenotyping, and structure metabolism relationship [J]. *Drug Metab Dispos*, 2010, 38(10): 1731-1739.
- [33] Wang Z, Okamoto M, Kurosaki Y, *et al.* Pharmacokinetics of glycyrrhizin in rats with *D*-galactosamine-induced hepatic disease [J]. *Biol Pharm Bull*, 1996, 19(6): 901-904.
- [34] 杨 敏, 王广基, 徐宇平. 3-羟基白桦酸在 Caco-2 细胞模型中的吸收特性研究 [J]. 中国药理学杂志, 2008, 43(5): 349-352.
- [35] 程晓华, 熊玉卿. 熊果酸体外吸收及代谢机制研究 [D]. 南昌: 南昌大学医学院, 2005.
- [36] Egan W J, Lauric G. Prediction of intestinal permeability [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2002, 54: 273-289.
- [37] Hagwant D B, Lawrence X. Effect of common excipients on Caco-2 transport of low-permeability drugs [J]. *J Pharm Sci*, 2001, 90(11): 1776-1785.
- [38] 周 亮, 杨 劲. 磷脂对甘草酸二铵小肠吸收的影响 [J]. 药理学报, 2008, 43(1): 71-75.
- [39] 恽 菲, 狄留庆. 中药制剂口服吸收生物利用度改善方法探讨 [J]. 世界科学技术: 中医药现代化, 2009, 11(6): 772-775.
- [40] 钱一鑫, 唐景玲, 孙 进, 等. 口服自乳化释药系统及其在中药制剂中的应用 [J]. 中草药, 2006, 37(10): 1441-1446.
- [41] 杨 蕊, 苏乐群, 黄 欣. 齐墩果酸自微乳大鼠在体胃肠道吸收动力学研究 [J]. 中药材, 2008, 31(11): 1695-1698.
- [42] Rytting N T, Higuchi J H. The effect of salicylate on the rectal absorption of lidocaine, l-dopa and cefmetazole in rats [J]. *J Pharm Sci*, 1982(71): 869-872.
- [43] Hirai H A, Awarsgi S B. Nasal absorption of propranolol from different dosage forms by rats and dog [J]. *J Pharm Sci*, 1980(69): 1411-1413.