

中药挥发性成分口服吸收促进作用及其机制研究进展

胡婧文^{1,2,3}, 恽菲^{1,2,3}, 狄留庆^{1,2,3*}, 赵晓莉^{1,2,3}, 毕肖林^{1,2,3}, 单进军^{1,2,3}, 康安^{1,2,3}

1. 南京中医药大学药学院, 江苏 南京 210046

2. 南京市中药微丸产业化工程技术研究中心, 江苏 南京 210046

3. 江苏省中药高效给药系统工程技术研究中心, 江苏 南京 210046

摘要: 挥发性成分广泛存在于多科属植物中, 具有芳香走窍、引药上行的特点和确切的疗效。分析研究国内外文献, 探讨中药挥发性成分对其配伍药物口服吸收的促进作用及可能机制, 对进一步研究挥发性成分对中药复方制剂生物药剂学的影响具有参考意义。

关键词: 中药; 挥发性成分; 口服吸收; 促吸收机制; 生物药剂学

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2012)12-2520-05

Advances in studies on promoting oral absorption of volatile components in Chinese materia medica and its mechanism

HU Jing-wen^{1,2,3}, YUN Fei^{1,2,3}, DI Liu-qing^{1,2,3}, ZHAO Xiao-li^{1,2,3}, BI Xiao-lin^{1,2,3}, SHAN Jin-jun^{1,2,3}, KANG An^{1,2,3}

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

2. Nanjing Engineering Research Center for Industrialization of Chinese Medicine Pellets, Nanjing 210046, China

3. Jiangsu Provincial Traditional Chinese Medicine High Efficient Drug Delivery System Engineering Technology Research Center, Nanjing 210046, China

Key words: Chinese materia medica; volatile components; oral absorption; absorption promoting mechanism; biopharmaceutics

中药挥发性成分广泛存在于菊科、芸香科、伞形科、姜科等科属植物中^[1], 具有抗菌、抗炎、抗癌、抗病毒等生物活性, 主要应用于心脑血管系统、中枢神经系统、呼吸系统、胃肠道系统等疾病治疗^[2]。含有挥发性成分的中药大多具有芳香开窍、引药上行的功效。研究表明, 中药挥发性成分对相伍成分的吸收及生物利用度存在不同程度的影响^[3]。本文通过分析研究国内外相关文献, 探讨中药挥发性成分对其配伍药物口服吸收的促进作用及可能机制, 对进一步研究挥发性成分对中药复方制剂生物药剂学的影响具有参考意义。

1 中药挥发性成分对相伍药物口服吸收及其生物利用度的影响

目前关于中药挥发性成分对配伍药物口服吸收及其生物利用度的影响研究多见于白芷挥发油、薄

荷油、藿香油、桂皮油、冰片、薄荷醇等。

1.1 白芷、薄荷、丁香、石菖蒲等挥发油对配伍药物口服吸收及其生物利用度的影响

廖正根^[4-8]课题组对“白芷-黄芩”、“白芷-延胡索”等药对的生物药剂学配伍机制进行了较为深入的研究, 结果表明, 白芷中有效成分香豆素和挥发油对其配伍药物的口服吸收具有明显的促进作用。祝婧云等^[9]采用外翻肠囊模型研究白芷提取物(香豆素和挥发油)对黄芩苷口服吸收的影响, 结果表明, 加入白芷提取物后, 黄芩苷在大鼠十二指肠和空肠段吸收明显增加, 渗透系数 P_{app} 分别提高 2.81 倍和 1.78 倍 ($P < 0.01$), 同时采用在体大鼠单向肠灌流试验再次验证了白芷提取物对黄芩苷的促吸收作用。梁新丽等^[4-5]研究白芷挥发油和白芷总香豆素对延胡索乙素在大鼠体内生物利用度的影响,

收稿日期: 2012-03-20

基金项目: 国家自然科学基金项目(81073071); 江苏省“青蓝工程”科技创新团队支持计划[苏教师(2008)30号]; 江苏省优势学科建设工程资助项目(ysxk-2010)

作者简介: 胡婧文(1987—), 女, 南京中医药大学2010年级药剂学硕士研究生。

*通讯作者 狄留庆 Tel: 025-85811071 E-mail: diliuqing@hotmail.com

结果表明,白芷挥发油+延胡索总碱(TA-VO)、白芷总香豆素+延胡索总碱(TA-Cou)、白芷挥发油+白芷总香豆素+延胡索总碱组(TA-VO-Cou)中的延胡索乙素的小肠吸收有所提高,与对照组比较,药动学参数除 TA-Cou 组 $C_{\max}$ 值有所下降,其他均提高。

外翻肠囊法研究延胡索乙素在肠内单位面积吸收量也显示同样的结果,白芷挥发油和白芷总香豆素能够显著促进延胡索总生物碱中延胡索乙素的吸收,回肠的单位面积吸收量($\mu\text{g}/\text{cm}$)由延胡索总碱组的 0.46 ± 0.24 ,分别增加到总碱-香豆素(1:0.5)组的 1.67 ± 0.18 ,总碱-香豆素(1:1)组的 1.81 ± 0.09 ,总碱-挥发油(1:0.5)组的 1.74 ± 0.31 ,总碱-挥发油(1:1)组的 1.58 ± 0.56 ,总碱-香豆素-挥发油(1:0.5:0.5)组的 1.88 ± 0.54 ,总碱-香豆素-挥发油(1:1:1)组的 1.54 ± 0.25 。各组延胡索乙素的 $\text{AUC}_{0-\infty}$ 均具有显著差异($P < 0.05$),而 $C_{\max}/\text{AUC}$ 无显著差异,说明白芷有效组分对延胡索总生物碱中延胡索乙素的吸收程度有显著影响,而对其吸收速率影响很小^[5]。赖琚等^[6-7]研究发现,壳聚糖、冰片、白芷挥发油及其复合应用均可促进葛根素的吸收,其中葛根素-白芷挥发油(1:104)能够使葛根素在十二指肠的吸收渗透系数 P_{app} 提高 1.6 倍,这种促吸收作用和壳聚糖、冰片和白芷挥发油的用量有一定关系,但是促吸收机制尚不清楚。另外,复合吸收促进剂能够显著提高葛根素片中葛根素的 $\text{AUC}_{0-\infty}$ ($P < 0.05$),而 $C_{\max}/\text{AUC}_{0-t}$ 无显著差异,说明复合吸收促进剂能够增加葛根素的吸收程度,但对其吸收速度影响很小。配伍前后的葛根素的体内主要药动学参数 $\text{AUC}_{0-\infty}$ ($\text{mg} \cdot \text{h}/\text{L}$) 由 3.001 ± 1.382 增加至 5.035 ± 2.190 , MRT_{0-t} (h) 由 6.912 ± 1.929 增加至 8.000 ± 1.683 , $t_{1/2}$ (h) 由 1.987 ± 0.386 延长至 6.679 ± 2.552 ^[8]。

关于白芷挥发油对配伍药物口服吸收的影响也见有相反研究报道。蒋且英等^[10]研究白芷挥发油、白芷香豆素对延胡索总生物碱中延胡索乙素大鼠体内药动学及组织分布的影响,结果表明,白芷挥发油能够降低延胡索乙素在各组织中的量,且白芷香豆素、白芷挥发油分别与延胡索总生物碱配伍给药后,延胡索乙素在个别组织中量的增加倍数有所下降,分别给予延胡索总碱与延胡索总碱配伍白芷挥发油 0.5 h 后,延胡索乙素在心、肝、脾、肺、脑中的分布浓度均有所降低,延胡索乙素质量浓度

($\mu\text{g}/\text{g}$) 在心脏中由 0.014 ± 0.003 降低到 0.010 ± 0.003 ,在肝脏中由 0.252 ± 0.050 降低到 0.146 ± 0.012 ,在脾脏中由 0.061 ± 0.009 降低到 0.028 ± 0.113 ,在肺中由 0.038 ± 0.022 降低到 0.025 ± 0.015 ,在脑中由 0.039 ± 0.012 降低到 0.017 ± 0.002 。分别给予延胡索总碱与延胡索总碱配伍白芷挥发油 1 h 后,延胡索乙素在心脏、脑中分布的质量分数($\mu\text{g}/\text{g}$)均有所减少,延胡索乙素在心脏中由 0.254 ± 0.041 降低到 0.191 ± 0.024 ,在脑中由 0.343 ± 0.063 降低到 0.323 ± 0.033 。而在给药 2 h 后,白芷挥发油对延胡索乙素在心、肝、脾、肺、肾、脑中的分布浓度都有提高作用。延胡索总碱、白芷香豆素、白芷挥发油三者配伍后,只有在 0.5 h 后肝脏和肺的分布浓度小于相同时间单独给予延胡索总碱的分布浓度,随着给药时间的延长这种降低作用逐渐减弱,此现象需进一步研究证实。

林晓等^[11]采用 Caco-2 细胞模型研究发现配伍薄荷油和丁香油后的麦冬多糖渗透系数 P_{app} 由 1.28 ± 0.12 分别增加到 3.10 ± 0.25 和 2.18 ± 0.24 ($P < 0.05$),表明薄荷油、丁香油可促进麦冬多糖口服吸收,但是与细胞毒性有高度相关性。王凌^[12]将常用的芳香开窍中药(冰片、薄荷、藿香油、桂皮油)与丹参酮提取物合用,发现对丹参酮 II_A 的吸收均有一定程度的促进作用。王伟等^[13]研究石菖蒲挥发油对大鼠体内人参皂苷 Rg_1 、 Re 、 Rb_1 吸收的影响,结果表明,含石菖蒲挥发油复方中的人参皂苷 Rg_1 、 Re 、 Rb_1 的 AUC 均显著高于人参总皂苷组和不含石菖蒲挥发油的复方组,表明石菖蒲挥发油能促进人参皂苷 Rg_1 、 Re 、 Rb_1 在大鼠体内的吸收和生物利用度。吴雪等^[14]考察芳香开窍药冰片及石菖蒲对羟基红花黄色素 A(HSYA)血脑屏障通透性的影响。结果表明,HSYA 配伍冰片及石菖蒲后,AUC 脑/AUC 血均显著升高($P < 0.05$),且石菖蒲可影响 HSYA 在大鼠体内的分布。HSYA、HSYA+冰片、HSYA+石菖蒲组 HSYA 在大鼠血浆及脑匀浆中的 AUC_{0-8} ($\text{ng} \cdot \text{min}/\text{mL}$) 分别为 $77\,228.76 \pm 2\,873.19$ 、 $81\,949.04 \pm 2\,283.11$ 、 $28\,479.63 \pm 2\,431.71$, $55\,925.0 \pm 2\,434.28$ 、 $82\,768.53 \pm 3\,277.00$ 、 $70\,914.29 \pm 2\,900.71$,各组 AUC 脑/AUC 血分别为 0.72、1.01、2.49。

1.2 冰片、薄荷醇等对配伍药物口服吸收及其生物利用度的影响

冰片为龙脑香科植物龙脑香 *Dryobalanops*

aromatica Gaertn. f. 树脂的加工品或菊科植物艾纳香 *Blumea balsamifera* (L.) DC. 叶提取的结晶, 或以樟脑、松节油等为原料, 经化学方法合成的精制品^[15]。肖衍宇等^[16]采用在体肠循环研究表明, 冰片可以促进磷酸川芎嗪的肠道吸收, 其促吸收作用和冰片的用量有关; 药动学研究表明, 冰片提高了磷酸川芎嗪大鼠体内生物利用度, 大鼠 ig 给予磷酸川芎嗪、磷酸川芎嗪+冰片、磷酸川芎嗪+维拉帕米, 磷酸川芎嗪达峰时间 $t_{\max}$ (min) 分别为 10 ± 2.89 、 30 ± 2.57 、 20 ± 3.12 , 峰浓度 $C_{\max}$ ($\mu\text{g/mL}$) 分别为 1.87 ± 0.56 、 2.36 ± 0.76 、 2.15 ± 0.58 , AUC_{0-t} ($\mu\text{g}\cdot\text{min/mL}$) 分别为 172.68 ± 34.78 、 224.15 ± 32.47 、 245.13 ± 28.64 , 配伍冰片或维拉帕米后磷酸川芎嗪相关药动学参数都有一定的提高。Chen 等^[17]通过测定大鼠 ig 给予川芎嗪合并冰片前后磷酸川芎嗪的血药浓度, 计算相关药动学参数, 得到配伍前后磷酸川芎嗪的 AUC 分别为 $37\ 174$ 、 $68\ 849\ \text{mg}\cdot\text{min/mL}$ ($P \leq 0.05$), $C_{\max}$ 分别为 562 和 $931\ \text{ng/mL}$ ($P \leq 0.01$); 同时发现冰片的服用时间影响磷酸川芎嗪在体内的达峰时间。胡慧玲等^[18]采用大鼠原位肠循环灌注模型研究盐酸小檗碱与冰片配伍前后吸收动力学变化, 结果显示配伍冰片中、高剂量 (10 、 $20\ \mu\text{g/mL}$) 组能够显著提高盐酸小檗碱的吸收速率常数 K_a (h^{-1}), 分别由配伍前的 $0.024\ 9 \pm 0.004\ 1$ 提高至 $0.038\ 4 \pm 0.006\ 1$ 、 $0.035\ 0 \pm 0.003\ 1$ 。此外, He 等^[19]研究配伍冰片前后秋水仙碱的吸收动力学变化, 发现在配伍冰片后秋水仙碱 $C_{\max}$ 和 AUC_{0-8} 均有所提高, 并认为冰片可通过抑制 P-糖蛋白 (P-gp) 增加秋水仙碱的吸收。Zhou 等^[20]证实了冰片能够显著提高木通皂苷 D 在回肠的渗透性。

薄荷醇对柴胡皂苷的药动学影响研究表明, 配伍前后柴胡皂苷的吸收速率常数分别为 0.35 、 $0.90\ \text{h}^{-1}$, 吸收相半衰期缩短近 $1/3$, 表明薄荷醇可增加柴胡皂苷的吸收^[21]。

2 中药挥发性成分对相伍药物口服吸收促进作用的机制探讨

中药挥发性成分吸收促进剂的作用机制是非特异性的, 主要包括: 1) 增强细胞膜的流动性、促进细胞膜孔形成、降低黏膜层黏度、提高膜通透性; 2) 抑制水解酶作用, 增强药物药效发挥能力; 3) 暂时改变药用部位上皮细胞间的紧密连接状态, 利于药物通过; 4) 防止蛋白聚集, 增强药物的热力学运动; 5) 增大药用部位单位时间血流量, 提高细胞膜内外

药物浓度的梯度^[22-23]。

2.1 影响 P-gp 和代谢酶

在体肠循环实验和药动学研究结果表明, 维拉帕米和冰片分别与磷酸川芎嗪配伍, 通过 AUC 结果看出维拉帕米和冰片均促进了磷酸川芎嗪在大鼠体内的吸收, 其增加的程度与单独给磷酸川芎嗪相比分别是 (1.42 ± 0.14) 倍和 (1.30 ± 0.11) 倍, 认为冰片提高磷酸川芎嗪的生物利用度的可能机制之一是抑制了肠上皮细胞 CYP3A 酶的代谢和 P-gp 的外排作用^[16]。He 等^[19]研究发现冰片通过抑制 P-gp 从而增加秋水仙碱的吸收。廖正根^[9]运用外翻肠囊研究复合吸收促进剂 (1%壳聚糖、0.02%白芷挥发油、0.06%冰片) 对葛根素的促吸机制, 其中 0.01%白芷挥发油对葛根素在十二指肠 P_{app} 提高 1.6 倍, 复合吸收促进剂对葛根素在十二指肠可提高 1.8 倍。推测抑制 P-gp 外排活动可能是复合吸收促进剂促进葛根素吸收的一个重要原因, 或是通过改变生物膜的理化性质和生理结构, 如油水分分配系数等, 同时确定了复合促进吸收剂的安全剂量比例。

P-gp 的活性主要决定于其表达量和与 ATP 酶的偶联 2 个方面, 至于冰片影响 P-gp 的具体机制, 是影响了 P-gp 的表达, 还是与 ATP 的偶联, 有待于进一步研究^[24]。

2.2 影响细胞紧密连接

紧密连接是肠上皮细胞间的主要连接方式, 是调节肠黏膜屏障功能的关键部位。王伟、吴雪等^[13,25]证明了石菖蒲提取物 (含挥发油) 对人参皂苷 Rg_1 口服吸收有促进作用, 但是人参皂苷 Rg_1 不是 P-gp 的底物, 推测其促吸收原因可能为石菖蒲提取物使胃肠壁细胞间的紧密连接松弛。Qi 等^[26]采用 Caco-2 细胞模型研究川芎挥发油促进 HSYA 的口服吸收作用, 采用测定电阻和免疫荧光观察在紧密连接蛋白 claudin-1 的亚细胞定位的改变情况, 结果表明, 川芎挥发油可以通过打开细胞紧密连接提高生物药剂学分类系统的第 3 类药物 HSYA 的生物利用度。

2.3 影响细胞膜的理化性质和生理结构

研究表明, 芳香类药物可以调整胃肠运动、促进肠吸收, 可能是通过调节及保护肠组织的屏障功能, 从而对胃肠道进行保护。补中益气汤是通过调节胃肠运动从而促进小肠的吸收功能。通过调节细胞膜流动性来调节胃肠道运动, 保护胃肠道是其中一个原因^[27-28]。

冰片是一种常用的吸收促进剂, 其作用机制为

使细胞膜上的磷脂双分子层运动更加有序,使膜的通透性增加,从而有利于药物吸收。唐方^[29]探讨了紫苏中的挥发油与紫苏的芳香醒脾、调整胃肠运动作用的相关性,发现紫苏叶油可通过增加模型大鼠结肠平滑肌细胞膜流动性,来达到对肠道的保护作用。王凌^[12]将常用的芳香开窍的中药(冰片、薄荷、藿香油、桂皮油)与丹参酮提取物合用,采用原位肠灌注模型,发现吸收促进率常数(K_a)较丹参酮组分别提高了37.2%、29.2%、35.9%、50%,渗透系数 P_{app} 较丹参酮组分别提高了32.0%、28.1%、29.7%、43.0%,表明4种芳香开窍药对丹参酮 II_A 的吸收均有一定程度的促进作用,认为此作用与其能无选择性地影响上皮细胞膜的结构有关。

2.4 影响5-羟色胺的浓度

5-羟色胺(5-HT)是重要的神经递质和细胞内信使,主要分布于胃肠道、中枢系统和血小板中,通过与不同器官上的膜受体结合而发挥作用。存在于胃肠道的5-HT主要参与胃肠道运动与分泌的调节。存在于中枢神经系统的5-HT可调节情绪和认知,因此被认为是“脑-肠轴”的重要递质^[30-31]。

促进药物肠道吸收与5-HT量的提高有关,李晓莉^[32]研究表明5-HT可以促进胃的动力和十二指肠协调,而且刺激小肠和大肠的蠕动,加快食糜在小肠和大肠的通过,发挥全胃肠促动力作用,从而促进药物吸收。Jin等^[33]研究发现肠黏膜受到刺激诱导5-HT的释放与豚鼠结肠推进运动的调节有关。至于挥发性药物是否是因为提高5-HT水平从而影响其他药物的口服吸收还有待研究。

3 分析及展望

3.1 挥发性成分促进药物口服吸收机制的初步研究

目前关于挥发油和具有挥发性成分药物促进药物口服吸收的研究相对较少,初步研究表明,白芷挥发油和薄荷油等可以促进与其相配伍的中药有效成分吸收,但相关机制尚不清楚。部分具有挥发性的单体药物,如冰片、薄荷醇,促进药物口服吸收的机制得以初步阐明,目前在这方面研究较多的是具有芳香开窍的中药白芷、冰片、石菖蒲等。但是,大多数中药挥发油及挥发性成分对配伍药物口服吸收的影响尚需进一步研究并加以总结。含有挥发性成分的芳香开窍中药不仅自身具有良好的细胞通透性,还具有促进其他药物在某些器官组织的细胞通透性,为研究挥发性物质促进药物口服吸收提供了一些依据,有助于对其促进口服吸收的研究。

3.2 中药挥发性成分对药物口服吸收机制的影响研究有待深入

中药挥发性成分促进药物口服吸收的机制与细胞紧密连接和P-gp有着密切的联系,但其机制尚不明确。可以利用在体肠灌流、Caco-2等模型来研究挥发性成分是否是通过影响P-gp、细胞紧密连接等因素来影响药物口服吸收。一些挥发油可能是通过改变生物膜的理化性质和生理结构,从而促进药物的口服吸收。细胞膜中具有磷脂双分子层,细胞膜的流动性主要依赖于脂质的变化,挥发性成分的脂溶性较强,与细胞膜上的磷脂具有相似相容原则,推测中药挥发油对细胞膜有影响,表现在影响细胞膜的流动性。同时挥发性成分也可能通过改变药物油水分配系数促进其他药物的吸收。5-HT主要分布在脑部和肠道,挥发性药物在脑中通过提高5-HT水平来促进其他药物的脑部分布已经有相关报道。另外,5-HT在肠道中调节肠道的蠕动作用,通过对5-HT提高影响胃肠道运动从而促进其他药物吸收的现象及机制也有待进一步探讨。

目前,吸收促进剂的研究很多,但是因为安全等原因,实际上应用的还不是很普遍。挥发性成分作为中药中的有效成分,如果还具有促进其他有效成分的口服吸收功能,在临床用药上即可达到安全用药的目的。关于挥发性成分促进药物口服吸收的机制有待进一步研究,研究意义深远。

参考文献

- [1] 王万,原红果,陈博,等.中药挥发油研究现状探讨[J].时珍国医国药,2006,17(5):848-850.
- [2] 陈婷,宿树兰,华永庆,等.芳香类药用植物抗炎镇痛活性成分及其作用机制研究进展[J].中草药,2011,42(6):1221-1228.
- [3] 李扬,王阳,刘科攀.中药挥发油作为透皮吸收促进剂的研究进展[J].药物评价研究,2011,34(6):474-477.
- [4] 梁新丽,廖正根,王光发,等.白芷提取物与延胡索总碱配伍对延胡索乙素在大鼠体内药代动力学的影响[J].药学学报,2009,44(6):645-650.
- [5] 祝婧云,廖正根,陈绪龙,等.元胡白芷有效组分配伍对延胡索乙素小肠吸收的影响[J].江西中医学院学报,2009,21(3):56-59.
- [6] 赖珺,廖正根,梁新丽,等.吸收促进剂对葛根素肠吸收的研究[J].江西中医学院学报,2009,21(4):30-32.
- [7] 赖珺,廖正根,梁新丽,等.复合吸收促进剂-葛根素

- 片药物动力学与生物利用度研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 7(7): 142-146.
- [8] 廖正根, 赖 珺, 梁新丽, 等. 复合吸收促进剂对葛根素肠吸收及毒性影响 [J]. 中草药, 2009, 40(7): 1099-1103.
- [9] 祝婧云, 梁新丽, 王光发, 等. 白芷提取物对黄芩活性成分黄芩苷的吸收促进作用 [J]. 药学学报, 2011, 46(2): 232-237.
- [10] 蒋且英, 祝婧云, 梁新丽, 等. 元胡止痛方中白芷对延胡索中的延胡索乙素在大鼠组织分布中的影响 [J]. 中药药理与临床, 2010, 26(4): 7-10.
- [11] 林 晓, 卢智玲, 徐德生, 等. 麦冬多糖口服吸收促进剂的研究 [J]. 中国中药杂志, 2009, 34(12): 1498-1502.
- [12] 王 凌. 丹参脂溶性成分吸收机理及促吸收方法研究 [D]. 成都: 四川大学, 2006.
- [13] 王 伟, 权丽辉, 刘春雨, 等. 开心散中石菖蒲人参皂苷成分 Rg₁、Re、Rb₁ 吸收的影响 [A]. 全国中药创新与研究论坛论文集 [C]. 运城: 中国医学科学院, 2009.
- [14] 吴 雪, 欧阳丽娜, 向大位, 等. 冰片及石菖蒲促进羟基红花黄色素 A 透过血脑屏障的实验研究 [J]. 中草药, 2011, 42(4): 734-737.
- [15] 刘庆华, 刘彦辰. 实用植物本草 [M]. 天津: 天津科学技术出版社, 1998.
- [16] 肖衍宇, 陈志鹏, 平其能, 等. 冰片对川芎嗪促吸收作用的研究 [J]. 药科学报, 2009, 44(8): 915-921.
- [17] Chen T F, Lin S G, Chen L X, *et al.* Enhancement of absorption of tetramethylpyrazine by synthetic borneol [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 1990, 11: 42-44.
- [18] 胡慧玲, 王战国, 蒋学华, 等. 冰片对盐酸小檗碱在大鼠小肠吸收的影响 [J]. 中国医院药学杂志, 2009, 29(4): 281-284.
- [19] He H J, Shen Q, Li J, *et al.* Effects of borneol on the intestinal transport and absorption of two P-glycoprotein substrates in rats [J]. *Arch Pharm Res*, 2010, 34(7): 1161-1170.
- [20] Zhou Y Q, Li W Z, Chen L Y, *et al.* Enhancement of intestinal absorption of akebia saponin D by borneol and probenecid *in situ* and *in vitro* [J]. *Environ Toxicol Pharmacol*, 2010, 29(3): 229-234.
- [21] 王 晖, 许卫铭, 王宗锐. 薄荷醇对柴胡镇痛成分表观生物利用度的影响 [J]. 中成药, 1996, 18(6): 4-6.
- [22] 金朝辉, 徐马音. 口服吸收促进剂研究进展概述 [J]. 华西医学, 2008, 23(4): 940-942.
- [23] 平其能. 中药成分的胃肠转运与剂型设计 [M]. 北京: 化学工业出版社, 2010.
- [24] 陈艳明, 王宁生. 冰片对 P-糖蛋白的影响 [J]. 中药新药与临床药理, 2003, 14(2): 96-99.
- [25] 吴 雪. 芳香开窍药冰片及石菖蒲对脑得生主要活性成分透过血脑屏障影响的研究 [D]. 长沙: 中南大学, 2010.
- [26] Qi J P, Sun M J, Ping Q N. The mechanisms for enhanced oral absorption of hydroxysafflor yellow A by chuanxiong volatile oil [J]. *Depart Pharm Sci*, 2010, 76: 786-792.
- [27] 谢肄聪, 唐 方. 广藿香对肢体缺血-再灌注大鼠肠上皮细胞膜流动性的保护作用 [J]. 中国中西医结合杂志, 2009, 29(7): 639-641.
- [28] 王汝俊, 王建华, 邵庭荫. 补中益气汤“调理脾胃”药理作用研究-对胃肠道运动及小肠吸收机能的影响 [J]. 中药药理与临床, 1987, 3(2): 4.
- [29] 唐 方. 紫苏调节胃肠动力障碍大鼠运动功能的机理研究 [D]. 天津: 天津医科大学, 2007.
- [30] 徐海珍, 谢建群, 吴大正, 等. 温中健脾方对腹泻型肠易激综合征大鼠下丘脑及结肠黏膜 5-HT 表达的影响 [J]. 上海中医药大学学报, 2009, 23(3): 29-32.
- [31] 杨 宁. 5-HT 对大鼠结肠上皮离子转运的作用及其机制 [D]. 郑州: 郑州大学, 2004.
- [32] 李晓丽. 三种 5-HT₄ 受体激动剂的促肠道动力和致心律失常作用的实验研究 [D]. 太原: 山西医科大学, 2006.
- [33] Jin J G, Foxx-Orenstein A E, Grider J R. Propulsion in guinea pig colon induced by 5-hydroxytryptamine (HT) via 5-HT₄ and 5-HT₃ receptors [J]. *J Pharmacol*, 1999, 288: 93-97.