· 药理与临床 ·

白芷中呋喃香豆素类成分对葛根素、芍药苷、长春新碱肠道转运的影响

梁新丽, 朱梦良, 赵国巍, 罗云, 张婧, 李哲, 廖正根*

江西中医药大学 现代中药制剂教育部重点实验室, 江西 南昌 330004

摘要: **目的** 考察白芷中呋喃香豆素类成分对难吸收药物葛根素、芍药苷、长春新碱吸收的影响, 探讨白芷中呋喃香豆素类成分对不同结构药物吸收的影响规律。**方法** 采用 Caco-2 细胞模型, 以各药物透过 Caco-2 细胞单层的表观渗透系数(P_{app})为指标, 分别考察白芷中呋喃香豆素类成分(欧前胡素、异欧前胡素、佛手柑内酯、氧化前胡素)对葛根素、芍药苷、长春新碱透过 Caco-2 细胞单层的影响。**结果** 4个呋喃香豆素类成分对3种单体成分转运的影响不同, 欧前胡素、异欧前胡素、氧化前胡素能显著促进葛根素透过 Caco-2 细胞单层转运($P < 0.05, 0.01$), 佛手柑内酯对葛根素透过 Caco-2 细胞单层转运无明显影响; 欧前胡素、佛手柑内酯对芍药苷透过 Caco-2 细胞单层转运无明显影响, 但异欧前胡素、氧化前胡素显著抑制芍药苷透过 Caco-2 细胞单层转运($P < 0.05, 0.01$); 欧前胡素、异欧前胡素、氧化前胡素能显著促进长春新碱透过 Caco-2 细胞单层转运($P < 0.05, 0.01$), 佛手柑内酯能显著抑制长春新碱透过 Caco-2 细胞单层转运($P < 0.05$)。**结论** 不同呋喃香豆素对同一药物的肠道转运的影响不同, 虽然同为呋喃香豆素, 对药物的转运可表现为完全相反的作用。同一呋喃香豆素与不同药物联合使用, 其对联合用药物肠道转运的影响也不相同。

关键词: 白芷; 呋喃香豆素; Caco-2 细胞; 葛根素; 芍药苷; 长春新碱; 欧前胡素; 异欧前胡素; 佛手柑内酯; 氧化前胡素
中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2015)07-1007-05

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2015.07.013

Effect of furan coumarins from *Angelica Dahuricae Radix* on intestinal transport absorption of puerarin, paeoniflorin, and vincristine

LIANG Xin-Li, ZHU Meng-liang, ZHAO Guo-wei, LUO Yun, ZHANG Jing, LI Zhe, LIAO Zheng-gen

Key Laboratory of Modern Preparation of TCM, Ministry of Education, Jiangxi University of TCM, Nanchang 330004, China

Abstract: Objective To investigate the influence of furan coumarins from *Angelicae Dahuricae Radix* on intestinal absorption of puerarin, paeoniflorin, and vincristine, and to explore the influence law of furan coumarins on the intestinal absorption of the drugs with different structures. **Methods** The apparent permeability coefficient (P_{app}) of drugs across the Caco-2 cell monolayers as evaluated index and Caco-2 cell model was used to study the absorption effects of furan coumarins (imperatorin, isoimperatorin, bergapten, and oxypeucedanin) on the transport of puerarin, paeoniflorin, and vincristine across Caco-2 cell monolayers. **Results** There are different effects of the four coumarins on puerarin, paeoniflorin, and vincristine. For imperatorin, isoimperatorin, and oxypeucedanin could improve the transport of puerarin on Caco-2 cell significantly ($P < 0.05, 0.01$), while bergapten has no effect on the transport of puerarin across Caco-2 cell monolayers. For imperatorin and bergapten have no effect on the transport of paeoniflorin: However isoimperatorin and oxypeucedanin could significantly inhibit the transport of paeoniflorin across Caco-2 cell monolayers ($P < 0.05, 0.01$). Imperatorin, isoimperatorin, and oxypeucedanin could improve the transport of vincristine across Caco-2 cell monolayers significantly ($P < 0.05, 0.01$), but bergapten could significantly restrain the transport of vincristine across Caco-2 cell monolayers ($P < 0.05$). **Conclusion** Different furan coumarins have different effects on the intestinal transport of the same medicine. Although the structures all are the furan type, the influence shows the opposite effect on drug transport. The same furan coumarin combined with different drugs have the different influences on the intestinal transport of compatibility drugs.

Key words: *Angelicae Dahuricae Radix*; furan coumarins; Caco-2 cell; puerarin; paeoniflorin; vincristine; imperatorin; isoimperatorin; bergapten; oxypeucedanin

收稿日期: 2014-06-17

基金项目: 国家青年自然科学基金项目(81303237); 江西省卫生厅项目(2012A030); 江西省青年科学基金项目(20114BAB215040)

*通信作者 廖正根 Tel: (0791)87119190 Fax: (0791)87118658 E-mail: paln7@163.com

葛根素为葛根 *Puerariae Lobatae Radix* 中的主要有效成分,具有扩张冠脉、增加冠脉血流量、降低血压、减慢心率、降低心肌耗氧量等多种药理作用^[1]。临床上常用于治疗心绞痛及脑栓塞等多种疾病^[2]。葛根素难溶于水,不易吸收,口服生物利用度较低。长春新碱为夹竹桃科 (*Apocynaceae*) 植物长春花 *Catharanthi Herba* 中的有效成分,对小鼠 Ridgeway 成骨肉瘤、Mecca 淋巴肉瘤、X-5563 骨髓瘤、人肝癌细胞株 (SMMC-7721) 有明显的抗癌作用,长春新碱为天然植物抗肿瘤药,但其吸收较差,口服生物利用度低^[3]。芍药苷是毛茛科 (*Ranunculaceae*) 白芍 *Paeoniae Radix Alba* 的主要有效成分,在临床上用于治疗类风湿性关节炎、肝炎、老年性疾病等^[4]。研究表明芍药苷在体内吸收较差^[5]。白芷 *Angelicae Dahuricae Radix* 为我国大宗常用中药材品种之一,具有祛风散寒、燥湿排脓、止痛等功效^[6],本课题组前期研究结果表明白芷中香豆素类成分可以促进配伍药物中有效成分的吸收^[7-11],但具体白芷香豆素中何种单体成分具有该作用未见研究报道。本实验以葛根素、长春新碱及芍药苷为模型药物,研究白芷中呋喃香豆素类成分欧前胡素、异欧前胡素、佛手柑内酯、氧化前胡素对模型药物吸收的影响,旨在揭示白芷促进药物吸收的活性物质基础。

Caco-2 细胞单层模型广泛用于药物的吸收效率及吸收机制的研究,为目前应用最普遍的细胞模型之一。本实验通过建立 Caco-2 细胞单层模型,分别考察 4 个呋喃香豆素类成分对模型药物透过 Caco-2 细胞模型吸收的变化,探讨具体成分对不同类型的药物成分肠道转运的影响。

1 材料

1.1 药品与试剂

Caco-2 细胞购买自中国科学院细胞库;Hyclone 高糖型 DMEM 培养液、Gibco 胎牛血清 (赛默飞世尔生物化学制品有限公司);非必需氨基酸 (德国 Sigma 公司);0.25% EDTA-胰蛋白酶 (Gibco);青霉素-链霉素、HBSS Balanced Salt Mixture、二甲亚砜 (DMSO) 均购自北京索来宝有限公司。

1.2 仪器

Forma3111 二氧化碳培养箱 (Thermo 公司);TS100-F 倒置显微镜 (Nikon 公司);HHS 型电热恒温水浴锅 (上海博讯实业有限公司);TDZ4A-WS 低速台式离心机 (长沙湘仪离心机有限公司);高速冷冻离心机 (德国 Sigma 公司);QYC-Z00 恒温

摇床 (上海福玛实验设备有限公司);Agilent 1200 高效液相色谱仪 (安捷伦科技有限公司);SW-CJ-2F 双人双面超净工作台 (苏州净化设备有限公司);Millicell-ERS 电阻仪 (美国 Millipore 公司)。

2 方法

2.1 Caco-2 细胞单层转运模型的建立

Caco-2 细胞培养在 T-75 培养瓶中,培养液为高糖型 DMEM (含有 4.5 g/L D-葡萄糖,不含丙酸钠),加入 1% 非必需氨基酸、1% L-谷氨酰胺、100 U/mL 青霉素、100 μg/mL 链霉素、10% 胎牛血清。在 37 °C、含 5% CO₂ 培养箱中培养,相对湿度为 95%。当 80% 左右的细胞铺满细胞培养瓶时,弃去细胞培养液,用 HBSS 液清洗后,用 0.05% 胰酶-EDTA 消化细胞,消化至细胞开始回缩后立即加入新鲜培养液终止消化,吹下细胞,移入离心管以 1 000 r/min 离心 3 min,弃去上清液。加入新鲜培养液,调节细胞数,并用红血球计数器进行计数,使 Caco-2 细胞密度为 8×10^4 个/mL。在 Transwell 细胞培养皿中,顶端 (AP) 侧加入 0.5 mL 细胞悬浮液,基底 (BL) 侧加入 1.5 mL 新鲜细胞培养液,完成后放入细胞培养箱中培养 21 d,在第 1 周内,隔天换液,从第 2 周开始,每天换液,在第 21 天时,即可进行相关转运实验。

2.2 白芷香豆素类成分对葛根素、芍药苷、长春新碱转运的影响

按照“2.1”项下的 Caco-2 细胞单层转运模型的建立方法,培养 21 d 后,测定 Transwell 细胞培养皿的跨膜电阻,记录下测定的电阻,取跨膜电阻值不小于 500 Ω·cm² 的细胞用于转运实验。

将 Transwell 细胞培养皿的上下两侧培养液轻轻吸去后,加入 37 °C 预热的 HBSS 液,清洗 2 遍,然后分别在 AP 侧和 BL 侧加入 0.5 mL 和 1.5 mL 的 HBSS 液,放在细胞培养箱中孵化 30 min。孵化后,弃去 AP 侧和 BL 侧的 HBSS 液,并在 AP 侧加入 0.5 mL 待考察的药物溶液,在 BL 侧加入 1.5 mL 的空白 HBSS 液,放回细胞培养箱中培养 2 h,2 h 后分别在 BL 侧取样 0.5 mL 于离心管中,样品用甲醇以 1:1 稀释样品,涡旋混匀,16 000 r/min 离心 20 min 以沉淀蛋白。HPLC 法检测待测成分的量。

2.3 待测成分检测条件

2.3.1 葛根素色谱条件^[9] 色谱柱为 Phenomenex Gemini C₁₈-110A 柱 (250 mm×4.6 mm, 5 μm),流动相为乙腈-0.1% 磷酸 (15:85),等度洗脱,波长

为 250 nm, 柱温 30 °C, 体积流量 1 mL/min, 进样量 20 μL。

2.3.2 硫酸长春新碱色谱条件^[12] 色谱柱为 Phenomenex Gemini C₁₈-110A 柱 (250 mm × 4.6 mm, 5 μm), 流动相为甲醇-10 mmol/L 乙酸铵 (90 : 10), 等度洗脱, 柱温 30 °C, 体积流量 0.5 mL/min, 进样量 10 μL。

2.3.3 硫酸长春新碱质谱条件 离子源 ESI; 离子化模式为正离子; 毛细管电压 4 000 V; 毛细管出口电压-130 V; 干燥温度 350 °C; 干燥气体积流量 10 L/min; 雾化温度 425 °C; 喷雾器压力 310.3 kPa (45.0 psi); 延迟时间 200 ms; 检测模式为多反应监测模式 (MRM); 定量离子为硫酸长春新碱 (*m/z* 847.4)。

2.3.4 芍药苷色谱条件^[13] 色谱柱为 Phenomenex Gemini C₁₈-110A 柱 (250 mm × 4.6 mm, 5 μm), 流动相为乙腈-0.05 mol/L 磷酸二氢钠 (pH 2.5) (35 : 65), 等度洗脱, 波长为 345 nm, 柱温 35 °C, 体积流量 1 mL/min, 进样量 20 μL。

2.4 数据分析

采用表观渗透系数 (P_{app}) 表示药物的吸收情况。

$$P_{app} = (dQ/dt) / (A \times C_0)$$

Q 为累积转运量, 代表化合物在接收室的总量 (μg), dQ/dt 为转运速率 (μg/s); A 为聚碳酸酯膜的表面积 (0.6 cm²), C_0 为化合物在供给室的初始质量浓度 (μg/mL)

采用 SPSS 11.5 软件进行统计分析, 数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 多组间比较采用单因素方差分析。

3 结果

3.1 4 种呋喃香豆素类成分对葛根素转运的影响

欧前胡素、异欧前胡素、氧化前胡素、佛手柑内酯不同质量浓度分别与葛根素 (根据预试验各化合物对 Caco-2 细胞的毒性结果选择适当的质量浓度) 联合使用, 按“2.2”项下方法分别考察不同香豆素成分对葛根素透过 Caco-2 单层细胞的影响, 结果见表 1。结果表明欧前胡素、异欧前胡素、氧化前胡素均能显著促进葛根素透过 Caco-2 单层细胞的转运, 佛手柑内酯对葛根素透过 Caco-2 单层细胞的转运无明显影响。

表 1 欧前胡素、异欧前胡素、氧化前胡素、佛手柑内酯对葛根素透过 Caco-2 细胞转运的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

Table 1 Effects of imperatorin, isoimperatorin, bergapten, and oxypeucedanin on transport of puerarin across Caco-2 cell monolayers ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

组别	$\rho / (\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1})$	$P_{app} / (\times 10^{-6} \text{ cm} \cdot \text{s}^{-1})$	组别	$\rho / (\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1})$	$P_{app} / (\times 10^{-6} \text{ cm} \cdot \text{s}^{-1})$
葛根素	144.40	8.35 ± 0.98	葛根素 + 氧化前胡素	148.38 + 10.08	11.43 ± 1.56*
葛根素 + 欧前胡素	144.40 + 9.92	11.82 ± 1.21*		148.38 + 5.04	12.47 ± 2.68**
	144.40 + 4.96	12.23 ± 1.43*		148.38 + 2.52	12.69 ± 1.02**
	144.40 + 2.48	14.43 ± 1.51**		148.38 + 1.26	15.99 ± 2.46**
	144.40 + 1.24	14.29 ± 8.91**	葛根素 + 佛手柑内酯	144.40 + 5.100 0	10.15 ± 1.63
葛根素 + 异欧前胡素	148.38 + 5.02	11.44 ± 1.27*		144.40 + 2.550 0	10.02 ± 1.17
	148.38 + 2.51	9.99 ± 1.12		144.40 + 1.275 0	10.22 ± 0.67
	148.38 + 1.26	10.79 ± 1.08		144.40 + 0.637 5	6.90 ± 1.85
	148.38 + 0.63	10.82 ± 2.45			

与葛根素组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$

* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ vs puerarin group

3.2 4 种呋喃香豆素类成分对芍药苷转运的影响

欧前胡素、异欧前胡素、氧化前胡素、佛手柑内酯不同质量浓度分别与芍药苷配伍使用, 按“2.2”项下方法分别考察不同成分对芍药苷透过 Caco-2 单层细胞的影响, 结果见表 2 (因每个香豆素成分配伍芍药苷为一次独立的实验, 因此, 细胞的电阻或其他各方面的影响因素导致每次芍药苷对照组的 P_{app} 不尽相同)。结果表明欧前胡素、佛手柑内

酯对芍药苷透过 Caco-2 单层细胞的转运无影响, 而异欧前胡素、氧化前胡素对芍药苷透过 Caco-2 单层细胞的转运却表现为明显的抑制作用。

3.3 4 种呋喃香豆素类成分对长春新碱转运的影响

欧前胡素、异欧前胡素、氧化前胡素、佛手柑内酯不同质量浓度分别与长春新碱配伍使用, 按“2.2”项下方法分别考察不同成分对长春新碱透过 Caco-2 单层细胞的影响, 结果见表 3 (因每个香豆

表 2 欧前胡素、异欧前胡素、氧化前胡素、佛手柑内酯对芍药苷透过 Caco-2 细胞转运的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

Table 2 Effects of imperatorin, isoimperatorin, oxypeucedanin, and bergapten on transport of paeoniflorin across Caco-2 cell monolayers ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

组别	$\rho/(\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1})$	$P_{\text{app}}/(\times 10^{-6} \text{ cm}\cdot\text{s}^{-1})$	组别	$\rho/(\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1})$	$P_{\text{app}}/(\times 10^{-6} \text{ cm}\cdot\text{s}^{-1})$
芍药苷	196.6	1.46 ± 0.10	芍药苷	196.6	1.60 ± 0.15
芍药苷+欧前胡素	196.6+10.90	1.47 ± 0.02	芍药苷+氧化前胡素	196.6+26.80	1.46 ± 0.05
	196.6+ 4.86	1.53 ± 0.05		196.6+ 5.36	1.44 ± 0.10*
	196.6+ 1.09	1.51 ± 0.10		196.6+ 1.34	1.27 ± 0.07**
芍药苷	196.6	1.62 ± 0.01	芍药苷	196.6	1.56 ± 0.01
芍药苷+异欧前胡素	196.6+12.350	1.49 ± 0.03**	芍药苷+佛手柑内酯	196.6+11.80	1.51 ± 0.03
	196.6+ 4.940	1.55 ± 0.01**		196.6+ 4.72	1.52 ± 0.05
	196.6+ 1.235	1.55 ± 0.05		196.6+ 1.18	1.53 ± 0.05

与芍药苷组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$
* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ vs paeoniflorin group

表 3 欧前胡素、异欧前胡素、氧化前胡素、佛手柑内酯对长春新碱透过 Caco-2 细胞转运的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

Table 3 Effects of imperatorin, isoimperatorin, oxypeucedanin, and bergapten on transport of vincristine across Caco-2 cell monolayers ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

组别	$\rho/(\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1})$	$P_{\text{app}}/(\times 10^{-6} \text{ cm}\cdot\text{s}^{-1})$	组别	$\rho/(\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1})$	$P_{\text{app}}/(\times 10^{-6} \text{ cm}\cdot\text{s}^{-1})$
长春新碱	244.1	1.10 ± 0.17	长春新碱	244.1	0.49 ± 0.17
长春新碱+欧前胡素	244.1+12.15	1.23 ± 0.23	长春新碱+氧化前胡素	244.1+26.80	0.59 ± 0.14
	244.1+ 4.86	1.49 ± 0.37		244.1+ 5.36	0.85 ± 0.18*
	244.1+ 1.22	2.02 ± 0.46**		244.1+ 1.34	0.69 ± 0.05
长春新碱	244.1	1.47 ± 0.21	长春新碱	244.1	1.05 ± 0.17
长春新碱+异欧前胡素	244.1+12.35	1.71 ± 0.44	长春新碱+佛手柑内酯	244.1+11.80	0.66 ± 0.13*
	244.1+ 4.94	2.34 ± 0.21*		244.1+ 4.72	0.85 ± 0.22
	244.1+ 1.24	2.45 ± 0.42*		244.1+ 1.18	1.02 ± 0.05

与长春新碱组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$
* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ vs vincristine group

素成分伍长春新碱为一次独立的实验, 因此, 细胞的电阻或其他各方面的影响因素导致每次长春新碱对照组的 P_{app} 不尽相同)。结果表明欧前胡素、异欧前胡素、氧化前胡素能显著促进长春新碱透过 Caco-2 单层细胞的转运, 而佛手柑内酯却具有显著抑制长春新碱透过 Caco-2 单层细胞转运的作用。

4 讨论

中药配伍使用为中药的主要使用方式, 药物配伍能起到增效减毒的作用。白芷-黄芩、白芷-葛根、白芷-芍药临床上为常用药对, 前期研究表明白芷香豆素对葛根素、黄芩苷等有促吸收作用, 此 2 种成分口服体内生物利用度差。本实验中 3 种模型药物均为口服生物利用度低的化合物, 旨在研究不同呋喃香豆素类成分对模型药物透过 Caco-2 单层细胞转运的影响。

研究结果表明, 欧前胡素、异欧前胡素、氧化前胡素均能促进葛根素、长春新碱的吸收, 而佛手柑内酯对长春新碱的吸收却具有抑制作用, 4 个呋喃香豆素对葛根素、长春新碱透过 Caco-2 细胞模型的转运影响作用相近。欧前胡素、佛手柑内酯对芍药苷透过 Caco-2 单层细胞的转运无影响, 而异欧前胡素、氧化前胡素对芍药苷透过 Caco-2 单层细胞的转运却表现为明显的抑制作用。分析其原因可能主要有以下几个方面: (1) 葛根素、长春新碱、芍药苷 3 种物质本身的吸收机制不同, 葛根素肠道转运机制的研究表明, 葛根素的吸收受外排蛋白的作用^[8]; 而有关长春新碱的转运机制^[14-15]亦表明长春新碱的转运受糖蛋白 (P-gp) 外排的影响; 而芍药苷则主要以被动吸收为主^[4], 呋喃香豆素类成分可能对外排蛋白的表达具有抑制作用, 受外排蛋白影响的药物

与这些香豆素成分配伍应用,其透过肠道转运的量会增加,而对以被动转运为主的药物的吸收则影响不大。(2)佛手柑内酯对葛根素、长春新碱的吸收具有抑制作用,可能与其化学结构有关,佛手柑内酯较其他几个药物化学结构相对小,空间位阻相对也少,因此,与其他药物配伍应用时,分子小、结构小的佛手柑内酯可能占用了细胞间转运通道,导致配伍药物转运量降低。但各成分配伍后对药物吸收的影响具体机制仍待深入研究。

参考文献

- [1] 招丽君,廖正根,梁新丽,等. Caco-2 细胞单层模型研究葛根提取物中葛根素转运机制及白芷提取物对其转运的影响 [J]. 中国药学杂志, 2012, 47(20): 1638-1642.
- [2] 张环宇,李大伟,史彩虹. 葛根素的临床应用研究进展 [J]. 现代药物与临床, 2012, 27(1): 75-78.
- [3] 刘翎,刘宗英,孟帅,等. 作用于秋水仙碱结合位点的微管蛋白抑制剂药效团的构建 [J]. 中国新药杂志, 2012, 21(9): 1026-1031.
- [4] 宋丽,张宁,徐德生. 芍药苷在 Caco-2 细胞模型中吸收机制的研究 [J]. 中草药, 2008, 39(1): 41-44.
- [5] Chan K, Liu Z Q, Jiang Z H, et al. The effects of sinomenine on intestinal absorption of paeoniflorin by the everted rat gut sac model [J]. *J Ethnopharmacol*, 2006, 103(3): 425-432.
- [6] 中国药典 [S]. 一部. 2010.
- [7] Liang X L, Liao Z G, Zhu J Y, et al. The absorption characterization effects and mechanism of *Radix Angelica dahurica* extracts on baicalin in *Radix Scutellariae* using *in vivo* and *in vitro* absorption models [J]. *J Ethnopharmacol*, 2012, 139(1): 52-57.
- [8] Liang X L, Zhao L J, Liao Z G, et al. Transport properties of puerarin and effect of *Radix Angelicae Dahuricae* extract on the transport of puerarin in Caco-2 cell model [J]. *J Ethnopharmacol*, 2012, 144(3): 677-682.
- [9] 梁新丽,祝婧云,廖正根,等. 白芷提取物对葛根中葛根素肠吸收的影响研究 [J]. 中国中药杂志, 2012, 37(10): 1477-1482.
- [10] 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研究 [J]. 药学学报, 2011, 46(2): 232-237.
- [11] 梁新丽,赵国巍,罗云,等. 外翻肠囊法研究白芷有效组份对配伍“对药”有效成分肠吸收的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(17): 193-197.
- [12] 陈颖翀,李翔,张婧,等. 硫酸长春新碱脂质体含量测定及3种包封率测定方法的比较 [J]. 中国药房, 2014, 25(37): 2054-2057.
- [13] 董自亮,卢君蓉,高飞,等. 芍药苷微囊的制备及其体外释药研究 [J]. 中草药, 2013, 44(13): 1756-1760.
- [14] Ambudkar S V, Kimchi-Sarfaty C, Sauna Z E, et al. P-glycoprotein from genomics to mechanism [J]. *Oncogene*, 2003, 22: 7468-7485.
- [15] Borst P, Zelcer N, van de Wetering K, et al. On the putative co-transport of drugs by multidrug resistance proteins [J]. *FEBS Lett*, 2006, 580(4): 1085-1093.