

在体单向肠灌流模型研究小檗碱磷脂固体分散体的大鼠肠吸收特性

马永贵, 袁 龙, 王文清, 方建国, 施春阳*

华中科技大学同济医学院附属同济医院 药学部, 湖北 武汉 430030

摘要: 目的 比较盐酸小檗碱(BBH)及其磷脂固体分散体(BBH-PSD)的肠吸收特点, 探讨磷脂固体分散体技术提高小檗碱生物利用度的作用机制。方法 采用大鼠单向灌流模型, HPLC法测定在体灌流液中小檗碱的质量浓度变化, 分别考察不同部位、不同灌流体积流量、不同质量浓度对BBH和BBH-PSD肠吸收特性的影响, 以吸收速率常数(K_a)和表观吸收系数(P_{app})为指标。结果 BBH和BBH-PSD在空肠吸收最快, BBH-PSD在空肠的 K_a 和 P_{app} 显著高于BBH($P < 0.05$); BBH-PSD在体积流量为0.2、0.4、0.8 mL/min下的 K_a 和 P_{app} 均显著高于BBH($P < 0.05$); 质量浓度的增加对BBH肠吸收的影响不显著($P > 0.05$), 而随着BBH-PSD质量浓度的增加可显著增加BBH的肠吸收($P < 0.05$)。结论 磷脂固体分散体技术可促进小檗碱在各个肠段的吸收, 尤其是空肠, 其促进吸收机制与提高小檗碱渗透性、增强单纯扩散有关。

关键词: 盐酸小檗碱; 磷脂固体分散体; 单向肠灌流; 肠吸收; 吸收速率常数; 表观吸收系数

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2017)09-1820-05

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2017.09.018

Study on intestinal absorption features of berberine hydrochloride phospholipid solid dispersions by rat single-pass perfusion model

MA Yong-gui, YUAN Long, WANG Wen-qing, FANG Jian-guo, SHI Chun-yang

Department of Pharmacy, Tongji Hospital, Tongji Medical College of Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China

Abstract: Objective To compare intestinal absorption features of berberine hydrochloride phospholipid solid dispersions (BBH-PSD) by rat single-pass perfusion model, and to explore the mechanism of berberine bioavailability increasing mechanism by phospholipid solid dispersion technology. **Methods** The single-pass perfusion model was established in rats, the concentration of berberine in intestinal perfusion was determined by HPLC, and phospholipid solid dispersion technology promoting intestinal absorption of berberine was investigated. **Results** Compared with berberine, BBH-PSD could promote much more absorption of berberine in various intestinal segments, especially in jejunum, and the mechanism was related to improving permeability and strengthen simple diffusion of berberine. The K_a and P_{app} values of BBH and BBH-PSD in jejunum were obviously higher than BBH ($P < 0.05$); When the volumetric flow rate of BBH-PSD was 0.2, 0.4, and 0.8 mL/min, K_a and P_{app} were both higher than BBH ($P < 0.05$); The increasing mass concentration was not obvious to intestinal absorption of BBH, while the increasing mass concentration of BBH-PSD obviously increased the intestinal absorption of BBH ($P < 0.05$). **Conclusion** Intestinal absorption characteristics of berberine phospholipid solid dispersion is beneficial to improve berberine oral bioavailability, and it can provide a scientific basis for the development of new dosage forms of berberine hydrochloride.

Key words: berberine hydrochloride; phospholipid solid dispersions; single-pass intestinal perfusion; intestinal absorption; absorption rate constant; apparent absorption coefficient

盐酸小檗碱(berberine hydrochloride, BBH)又名黄连素, 是从黄连、黄柏、三颗针等中药材中提取的异喹啉类生物碱, 具有抗菌、抗炎、抗心律失常、抗高血压、抗心力衰竭、抗血栓、抗动脉粥样硬化、

抗肿瘤、降血糖和调血脂等多种生物学活性^[1-4]。但BBH脂溶性差, 口服难以吸收, 临床用于降血糖治疗时只有增加BBH服用量, 长期使用易出现便秘等不良反应, 如何提高BBH的口服生物利用度成

收稿日期: 2016-10-11

作者简介: 马永贵, 男, 主管药师, 研究方向为新药、新剂型的研究与开发。

*通信作者 施春阳, 男, 副主任药师, 硕士研究生导师, 研究方向为新药新剂型的研究与开发。Tel: (027)83624090 E-mail: 379802819@qq.com

为亟待解决的热点问题。笔者利用磷脂亲水亲脂的两亲特性,将其与 BBH 制成小檗碱磷脂固体分散体 (berberine hydrochloride phospholipid solid dispersion, BBH-PSD) 后, BBH 在大鼠体内的口服生物利用度得到大幅提高^[5],为揭示 BBH-PSD 促进 BBH 的肠吸收机制,本研究采用在体单向肠灌流大鼠模型研究 BBH-PSD 的肠吸收特性,以期 BBH 新剂型的研发提供科学依据。

1 材料

1.1 药品与试剂

BBH (批号 090208, 质量分数为 97.4%, 四川彭州西郊植物提取厂产品); BBH 对照品 (中国食品药品检定研究院, 批号 110713-200208); 氢化大豆卵磷脂 (湖北兴银河化工有限公司); 乌拉坦 (上海山浦化工有限公司); 醋酸铵 (天津天力化学试剂有限公司); 甲酸 (成都化学试剂厂); 氯化钾 (上海振兴试剂厂); 氯化镁 (北京市红星化工厂); 氯化钙和葡萄糖 (上海化学试剂采购供应站); 磷酸二氢钠 (上海市科密欧化学试剂开发中心); 碳酸氢钠 (天津化学试剂三厂); 羧甲基纤维素钠 (中国医药公司北京采购站); 硫化钠 (天津博迪化工股份有限公司); 氯化钠和三氯甲烷 (武汉市中天化工有限责任公司); 正辛醇 (天津市大茂化学试剂厂); 甲醇 (国药集团试剂有限公司); 所有试药或试剂均为分析纯。

1.2 仪器

LC-20AD 型高效液相色谱 (HPLC) 仪 (日本岛津), 包括 LC-20AD 泵, SIL-20A 自动进样器, SPD-M20A 型二极管阵列检测器 (190~800 nm); Labsolution 工作站。SCQ-250 型超声波提取仪 (上海申波超声公司); AUW 220D 型双量程分析天平 (日本岛津, 感量: 0.1 mg/0.01 mg)。HL-2D 定时数显恒流泵 (上海沪西分析仪器厂有限公司); TGL-16G 台式高速离心机 (上海安亭科学仪器厂); DF-101S 集热式恒温加热磁力搅拌器 (武汉科尔仪

器设备有限公司); SSY-H 不锈钢恒温水浴锅 (上海三申医疗器械有限公司); DELTA320 型 pH 计 (Mettler-Toledo)。

1.3 动物

雄性 SD 系大鼠, 体质量 (220±20) g, 由华中科技大学同济医学院实验动物中心提供, 动物许可证号 SCXK (鄂) 2010-0007。

2 方法与结果

2.1 Krebs-Ringer (K-R) 缓冲液的制备

取氯化钠 7.8 g、碳酸氢钠 1.37 g、氯化钙 0.37 g、氯化钾 0.35 g、磷酸二氢钠 0.32 g、氯化镁 0.02 g、葡萄糖 1.4 g, 加入 1 000 mL 蒸馏水使其溶解, 即得^[6], 经测定 pH=7.4。

2.2 BBH-PSD 的制备

取 4 g 氢化大豆卵磷脂溶于 90 mL 三氯甲烷中, 40 °C 水浴恒温并磁力搅拌, 另取 BBH 1 g 溶于 10 mL 甲醇并滴入三氯甲烷液中, 持续搅拌 4 h, 于 75 °C 水浴中挥干溶剂, 并于 40 °C 低温真空干燥 12 h, 得 BBH-PSD 样品^[5]。

2.3 灌流液中 BBH 的 HPLC 测定

2.3.1 色谱条件 色谱柱为岛津 VP-ODS C₁₈ 柱 (250 mm×4.6 mm, 5 μm); 流动相为乙腈-含 0.1% 甲酸的 20 mol/L 醋酸铵水溶液 (60:40); 检测波长 263 nm; 柱温 40 °C; 体积流量 1.0 mL/min; 进样量 10 μL。

2.3.2 对照品溶液的制备 精密称取 BBH 对照品 10.18 mg, 置于 100 mL 量瓶中, 加水溶解并稀释至刻度得 BBH 对照品储备液 (101.8 μg/mL)。

2.3.3 供试品制备 量取单向灌流流出液 2 mL 置 EP 管中, 15 000 r/min 离心 10 min, 取上清液, 微孔滤膜 (0.45 μm) 滤过, 取滤液 10 μL, 即得。

2.3.4 专属性 取空白肠灌流液 (K-R 液循环灌肠制得), 空白肠灌流液+BBH 对照品, 含药肠灌流液, 进样 10 μL, 记录 HPLC 图 (图 1), BBH 色谱峰的保留时间为 4.53 min, 空白肠灌流液对测定无干扰。

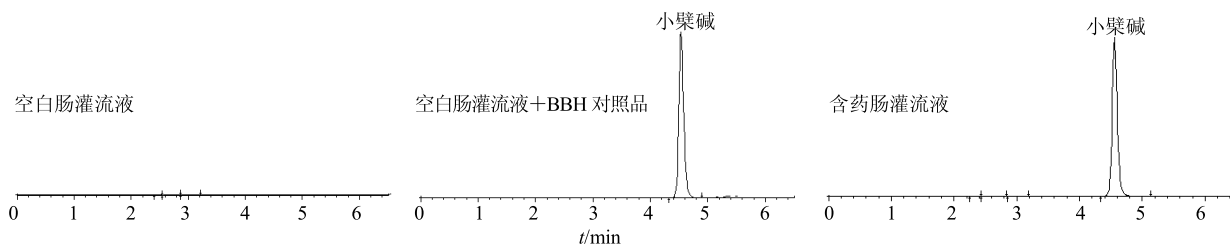


图1 专属性实验 HPLC 色谱图

Fig. 1 Specificity HPLC in intestinal perfusion

2.3.5 线性关系与定量下限 精密吸取 BBH 对照品储备液 (101.8 $\mu\text{g/mL}$) 10、20、100、1 000 μL 和 10.0 mL, 置 10 mL 量瓶中, 加水稀释至刻度, 得质量浓度分别为 0.101 8、0.203 6、1.018、10.18、101.8 $\mu\text{g/mL}$ 的系列对照品溶液, 各取 10 μL 进样, 记录 HPLC 图, 以峰面积 (A) 对质量浓度 (C , $\mu\text{g/mL}$) 进行线性回归, 得回归方程: $A=72\,097\,C-12\,277$, $R^2=0.999\,9$, 小檗碱在 0.101 8~101.8 $\mu\text{g/mL}$ 呈良好线性关系, 定量下限为 1.018 ng。

2.3.6 精密度试验 精密量取 BBH 对照品储备液 1.0 mL, 置 10 mL 量瓶中, 加入空白肠灌流液稀释至刻度, 测定日内和日间精密度, 结果 RSD 分别为 1.21% 和 1.33%, 符合要求。

2.3.7 加样回收率试验 精密移取 BBH 对照品储备液 1.0 mL, 置 10 mL 量瓶中, 用空白肠灌流液稀释配制成 10.18 $\mu\text{g/mL}$ 的供试品溶液共 9 份, 分别进样 10 μL 记录 HPLC 图, 将峰面积代入标准曲线, 以测得量与加入量比值计算空白加样回收率, 结果 9 份样品的平均加样回收率为 99.7%, RSD 为 1.35%, 符合要求。

2.3.8 BBH 在 K-R 溶液中的稳定性 取 BBH 原料 8.92 mg, 置 100 mL 具塞锥形瓶中, 加空白 K-R 液中溶解, 混匀, 置 (37.0 $\pm$ 0.5) $^{\circ}\text{C}$ 恒温水浴中保温 5 h, 分别于 0、0.5、1.0、1.5、2.0 h 取样 5 mL, 0.45 μm 滤膜滤过, 进样 10 μL , 记录 HPLC 图, 读取小檗碱的峰面积。结果小檗碱峰面积的 RSD 为 0.65%, 说明 BBH 在 K-R 液中的稳定性符合要求, 不会因为取样时间 (2 h 以内) 变化影响测定结果。

2.4 大鼠在体肠单向灌流实验

2.4.1 单向肠灌流操作 取实验前禁食 12 h 的雄性 SD 系大鼠 (自由饮水), 称体质量, ip 30% 乌拉坦溶液进行麻醉, 分别固定在与蠕动泵等高的两侧手术台板上, 红外灯下保持其体温在 37 $^{\circ}\text{C}$, 待其痛觉消失后, 沿腹中线打开腹腔, 小心分离肠段, 尽量保持肠系膜完整, 截取空肠肠段 10 cm, 两端切口, 插管后用线扎紧, 用预热至 37 $^{\circ}\text{C}$ 生理盐水排出肠内容物, 将伤口用浸有生理盐水的纱布覆盖保湿, 并盖上保鲜膜以保持体温, 实验过程中注意随时补充纱布上的生理盐水^[6-8]。

配制含药 K-R 液, 预热至 37 $^{\circ}\text{C}$, 以 1 mL/min 灌流肠段 10 min, 然后将体积流量降至 0.2 mL/min, 并维持 30 min 以使吸收达到稳定状态, 进口处用已知质量的供试液的锥形瓶 (带封口膜) 灌流, 出口

处用已知质量的量瓶接收, 每隔 15 min 迅速更换供药瓶和收集瓶, 称其质量, 计算供药瓶质量减少值和收集瓶质量增加值, 于计时后 120 min 停止收集灌流液, 处死大鼠, 剪下灌流的肠段, 测量其长度和内径。

2.4.2 数据处理 采用质量法, 按公式计算吸收速率常数 (K_a) 和表观吸收系数 (P_{app})^[8]。

$$K_a = [1 - C_{out} \cdot Q_{out} / (C_{in} \cdot Q_{in})] \cdot (Q/V)$$

$$P_{app} = -Q \cdot \ln [C_{out} \cdot Q_{out} / (C_{in} \cdot Q_{in})] / (2\pi r l)$$

Q_{in} 和 Q_{out} 分别为灌入液和收集液的体积 (mL, 根据测得质量按密度为 1 折算成体积); C_{in} 和 C_{out} 分别为肠道进口和出口灌流液中小檗碱的质量浓度 ($\mu\text{g/mL}$); l 为灌流肠段的长度; r 为灌流肠段的内径半径; Q 为灌流体积流量 (mL/min); V 为灌流肠段的体积

采用 SPSS 13.0 软件对数据进行分析, 各组间数据比较采用单因素方差分析, 数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示。

2.4.3 不同肠段对 BBH 的吸收特性 取大鼠 18 只, 随机分为 BBH 空肠、回肠、结肠 3 组和 BBH-PSD 空肠、回肠、结肠 3 组, 每组 3 只, 配制含小檗碱 30 $\mu\text{g/mL}$ 的 BBH 和 BBH-PSD 灌流液, 按“2.4.1”项方法取相应肠段进行实验, 每 15 分钟取样 1 次, 共取 5 次。样品经处理后进行 HPLC 测定, 计算 5 次取样的 K_a 和 P_{app} 值, 并取平均值。结果见表 1。由结果可知, BBH 和 BBH-PSD 在空肠吸收最快, 其次为回肠, 最后为结肠, 表明空肠是小檗碱的最佳吸收部位; BBH-PSD 在空肠的 K_a 和 P_{app} 与 BBH 比较差异显著 ($P < 0.05$), 而在回肠和结肠差异不显著, 但数值有差异, 说明 BBH-PSD 能提高 BBH 全肠段的吸收, 但主要促进部位是空肠。

2.4.4 不同灌流体积流量对 BBH 吸收的影响 以吸收最好的空肠段为灌流部位, 配制含小檗碱为 30 $\mu\text{g/mL}$ 的 BBH 和 BBH-PSD 灌流液, 分别在 0.2、0.4、0.8 mL/min 体积流量下进行实验, 每 15 分钟取样 1 次, 共取 5 次。样品经处理后进行 HPLC 测定, 计算 5 次取样的 K_a 和 P_{app} 值, 并取平均值。结果见表 2。灌流体积流量一定程度反映了肠道的生理蠕动状态, 从表 2 结果可知 BBH-PSD 在各体积流量下的 K_a 和 P_{app} 与 BBH 比较差异均显著 ($P < 0.05$), 说明磷脂固体分散技术促 BBH 肠吸收作用可发生在不同肠蠕动状态, 为后续验证该技术能够促进 BBH 在人体小肠吸收带来乐观预期。

表 1 BBH 和 BBH-PSD 在不同肠段吸收情况 ($\bar{x} \pm s, n = 5$)Table 1 Absorption of BBH and BBH-PSD in various intestinal segments ($\bar{x} \pm s, n = 5$)

吸收部位	动物数	BBH		BBH-PSD	
		K_a/min^{-1}	$P_{\text{app}}/(\times 10^{-3} \text{ cm} \cdot \text{min}^{-1})$	K_a/min^{-1}	$P_{\text{app}}/(\times 10^{-3} \text{ cm} \cdot \text{min}^{-1})$
空肠	3	0.063 3 $\pm$ 0.024 5 [*]	6.99 $\pm$ 2.08 ^{*△}	0.113 7 $\pm$ 0.043 6 ^{*△}	12.54 $\pm$ 3.76 ^{*△#}
回肠	3	0.048 5 $\pm$ 0.023 2	5.17 $\pm$ 1.61	0.069 8 $\pm$ 0.032 1 [△]	7.32 $\pm$ 2.25 [△]
结肠	3	0.025 2 $\pm$ 0.008 5	3.01 $\pm$ 1.47	0.035 9 $\pm$ 0.023 3	4.31 $\pm$ 1.97

与回肠比较: ^{*} $P < 0.05$; 与结肠比较: [△] $P < 0.05$; 与 BBH 同部位比较: [#] $P < 0.05$ ^{*} $P < 0.05$ vs ileum; [△] $P < 0.05$ vs colon; [#] $P < 0.05$ vs BBH at same intestinal segments表 2 不同灌流体积流量对 BBH 和 BBH-PSD 吸收的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 5$)Table 2 Absorption of BBH and BBH-PSD in different perfusion speed ($\bar{x} \pm s, n = 5$)

体积流量/ ($\text{mL} \cdot \text{min}^{-1}$)	动物数	BBH		BBH-PSD	
		K_a/min^{-1}	$P_{\text{app}}/(\times 10^{-3} \text{ cm} \cdot \text{min}^{-1})$	K_a/min^{-1}	$P_{\text{app}}/(\times 10^{-3} \text{ cm} \cdot \text{min}^{-1})$
0.2	3	0.059 4 $\pm$ 0.023 9	6.11 $\pm$ 3.23	0.110 8 $\pm$ 0.048 7 [#]	12.81 $\pm$ 4.46 [#]
0.4	3	0.067 8 $\pm$ 0.033 7	7.25 $\pm$ 3.88	0.117 4 $\pm$ 0.043 7 [#]	12.52 $\pm$ 3.57 [#]
0.8	3	0.075 4 $\pm$ 0.032 5	7.89 $\pm$ 4.34	0.131 2 $\pm$ 0.053 4 [#]	14.37 $\pm$ 3.87 [#]

与 BBH 比较: [#] $P < 0.05$ [#] $P < 0.05$ vs BBH

2.4.5 小檗碱不同质量浓度的肠吸收特性 分别配制含小檗碱 60、30、15 $\mu\text{g/mL}$ 的 BBH 和 BBH-PSD 灌流液, 按“2.4.1”项方法, 以空肠为灌流部位, 以 0.2 mL/min 体积流速进行灌流, 每 15 分钟取样 1 次, 共取 5 次。样品经处理后进行 HPLC 测定, 计算 5 次取样的 K_a 和 P_{app} 值, 并取平均值。从表 3 结果可知, BBH 的肠吸收随其质量浓度增加而增加, 说明其吸收存在被动转运途径, 鉴于小檗碱的相对分子质量为 336, 可进一步确定该途径应为单纯扩散, 但质量浓度

增加对肠吸收的影响不够显著 ($P > 0.05$), 也说明在 BBH 脂溶性较差情况下, 单纯提高药物质量浓度并不能有效提高 BBH 单纯扩散能力; 而 BBH-PSD 的质量浓度增加却可显著增加 BBH 的肠吸收 ($P < 0.05$), 说明 BBH 形成 BBH-PSD 可使其脂溶性大大提高, 提高了 BBH 渗透通过细胞磷脂双分子层的能力, 强化了 BBH 的单纯扩散机制。因此, 磷脂固体分散技术促进 BBH 肠吸收的机制应与增强 BBH 的脂溶性进而加强 BBH 的单纯扩散有关。

表 3 不同质量浓度 BBH 和 BBH-PSD 的吸收情况 ($\bar{x} \pm s, n = 5$)Table 3 Absorption of BBH and BBH-PSD in different perfusion concentration ($\bar{x} \pm s, n = 5$)

$\rho/(\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1})$	动物数	BBH		BBH-PSD	
		K_a/min^{-1}	$P_{\text{app}}/(\times 10^{-3} \text{ cm} \cdot \text{min}^{-1})$	K_a/min^{-1}	$P_{\text{app}}/(\times 10^{-3} \text{ cm} \cdot \text{min}^{-1})$
60	3	0.063 3 $\pm$ 0.034 5	7.19 $\pm$ 2.08	0.202 4 $\pm$ 0.056 8 ^{▲○#}	22.54 $\pm$ 4.86 ^{▲○#}
30	3	0.063 5 $\pm$ 0.033 2	6.97 $\pm$ 3.61	0.122 6 $\pm$ 0.030 9 ^{○#}	13.65 $\pm$ 2.97 ^{○#}
15	3	0.040 2 $\pm$ 0.014 5	5.17 $\pm$ 3.47	0.079 1 $\pm$ 0.024 6	8.21 $\pm$ 3.11

与 30 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 比较: [▲] $P < 0.05$; 与 15 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 比较: [○] $P < 0.05$; 与 BBH 比较: [#] $P < 0.05$ [▲] $P < 0.05$ vs 30 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$; [○] $P < 0.05$ vs 15 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$; [#] $P < 0.05$ vs BBH

3 讨论

研究药物小肠吸收的实验方法主要有体内法、在体法和离体法。根据灌流方式的不同, 在体法可分为单向灌流、循环灌流、振动灌流等类型, 其中单向灌流模型得到 FDA 的认可^[9], 该法以较低的体积流量 (0.2~0.3 mL/min) 对某一肠段进行单向灌

流, 对肠壁黏膜的损伤小, 且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^[10]。大量药物研究发现采用大鼠在体肠吸收模型所得的药物吸收数据与人体肠吸收数据有良好的相关性, 如 Zhao 等^[11]通过对 158 种药物的研究表明, 鼠小肠吸收模型与人类小肠吸

收模型相似。用大鼠肠灌流模型可以预测药物在人体内的吸收特性,本实验选择大鼠单向灌流模型比较研究 BBH 和 BBH-PSD 的肠吸特点,有助于阐明磷脂固体分散技术促进 BBH 肠吸收的机制,减少剂型设计的盲目性,为 BBH 优选合适给药载体,促进小檗碱新剂型研发提供科学依据。

本研究发现磷脂固体分散技术可促进 BBH 的全肠段吸收,主要促进部位为空肠,促进吸收机制与增强 BBH 的脂溶性进而加强 BBH 的单纯扩散有关。鉴于小檗碱是 P-糖蛋白(P-gp)的底物^[12],BBH 与磷脂形成固体分散体后是否影响到 P-gp 对小檗碱外排或涉及到促进扩散等机制有待进一步研究。

参考文献

- [1] Kumar A, Ekavali, Chopra K, *et al.* Current knowledge and pharmacological profile of berberine: An update [J]. *Eur J Pharmacol*, 2015, 761: 288-297.
- [2] 黄 兴,李艳芬,寇冠军,等.小檗碱抗动脉粥样硬化作用机制研究进展 [J]. *药物评价研究*, 2016, 39(3): 469-473.
- [3] 周军挺,王 丽,吴 婷,等.小檗碱抗人结直肠腺癌的作用及其机制 [J]. *中草药*, 2017, 48(3): 519-525.
- [4] 姜 甜,贾友宏,李一石.小檗碱调脂作用机制的研究进展 [J]. *现代药物与临床*, 2016, 31(5): 727-730.
- [5] Shi C Y, Tong Q, Fang J G, *et al.* Preparation, characterization and *in vivo* studies of amorphous solid dispersion of berberine with hydrogenated phosphatidylcholine [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2015, 74: 11-17.
- [6] Zhou J Y, Zhou S W, Zhang K B, *et al.* Chronic effects of berberine on blood, liver, glucolipid metabolism and liver PPARs expression in diabetic hyperlipidemic rats [J]. *Biol Pharm Bull*, 2008, 31(6): 1169-1176.
- [7] 刘诗雨,柏希慧,董林娟,等.基于单向灌流法的葛根素羧甲基壳聚糖微球肠吸收特性研究 [J]. *中草药*, 2016, 47(14): 2488-2491.
- [8] 王婷婷,李 伟,袁 勇,等.大鼠单向灌流模型研究田蓟苷的在体肠吸收 [J]. *中国中药杂志*, 2013, 38(7): 1079-1082.
- [9] 张晓雷,周明眉,贾 伟,等.在体肠灌流模型及其在中药研究中的应用 [J]. *上海中医药大学学报*, 2010, 24(3): 87-92.
- [10] Fagerholm U, Johansson M, Lennernas H. Comparison between permeability coefficients in rat and human jejunum [J]. *Pharm Res*, 1996, 13(9): 336-342.
- [11] Zhao Y H, Abraham M H, Le J, *et al.* Evaluation of rat intestinal absorption data and correlation with human intestinal absorption [J]. *Eur J Med Chem*, 2003, 38(11): 939-947.
- [12] 张 燕,朱华旭,郭立玮.在体单向肠灌流模型研究小檗碱及其在复方配伍环境中的大鼠肠吸收特性 [J]. *药学报*, 2012, 47(2): 233-238.