

## 排脓散中桔梗对柚皮苷和芍药苷大鼠体内药动学的影响

孙 寒<sup>1</sup>, 梁 笑<sup>1</sup>, 黄宇哲<sup>1</sup>, 桂双英<sup>1,2,3\*</sup>

1. 安徽中医药大学药学院, 安徽 合肥 230012

2. 安徽省中医药科学院药物制剂研究所, 安徽 合肥 230012

3. 新安医学教育部重点实验室, 安徽 合肥 230038

**摘要:** 目的 比较排脓散中桔梗对大鼠体内柚皮苷和芍药苷的药动学影响, 研究桔梗的配伍作用。方法 12只健康雄性SD大鼠随机分为排脓散全方组和排脓散缺桔梗方组, 按16 g/kg ig给予排脓散全方提取物和排脓散缺桔梗方提取物, 于不同时间点眼眶采血, 以甘草苷为内标, 采用超高效液相-质谱联用技术(UPLC-MS/MS)同时测定大鼠血浆中柚皮苷和芍药苷的浓度。以0.1%甲酸水溶液-甲醇为流动相梯度洗脱, 体积流量0.2 μL/min, 采用电喷雾离子化(ESI)源, 负离子方式扫描, 多反应检测模式(MRM)检测2种指标成分, 采用DAS2.0软件计算药动学参数。结果 大鼠ig排脓散全方和排脓散缺桔梗方后, 柚皮苷血液药动学参数曲线下面积(AUC<sub>0-t</sub>)分别为(2 643.22±277.75)、(1 934.01±371.98) μg·h/L, 达峰浓度(C<sub>max</sub>)分别为(597.57±22.46)、(477.13±25.67) μg/L, 清除率(CL)分别为(821.96±175.64)、(542.21±100.97) L/(h·kg), 差异均具有显著性(P<0.05); 芍药苷血液药动学参数AUC<sub>0-t</sub>分别为(3 178.25±235.97)、(1 384.11±320.11) μg·h/L, C<sub>max</sub>分别为(816±28.88)、(402.67±58.22) μg/L, CL分别为(1 102.27±341.17)、(482.59±39.74) L/(h·kg), 差异均具有显著性(P<0.05)。结论 配伍桔梗后, 大鼠血浆中柚皮苷和芍药苷的药动学变化趋势大体相同, 表现为达峰时间缩短, 吸收程度和达峰浓度增加, 清除速率加快, 由此验证了桔梗在排脓散中的配伍具有科学合理性, 同时为进一步研究排脓散的配伍规律提供参考。

**关键词:** 排脓散; 桔梗; 药动学; 柚皮苷; 芍药苷

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2018)12-2897-05

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2018.12.024

## *In vivo* pharmacokinetic study on naringin and paeoniflorin of Painong Powder with or without *Platycodonis Radix* in rats

SUN Han<sup>1</sup>, LIANG Xiao<sup>1</sup>, HUANG Yu-zhe<sup>1</sup>, GUI Shuang-ying<sup>1,2,3</sup>

1. School of Pharmacy, Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230012, China

2. Institute of Pharmaceutics, Anhui Academy of Chinese Medicine, Hefei 230012, China

3. Key Laboratory of Xin'an Medicine, Ministry of Education, Hefei 230038, China

**Abstract: Objective** To compare the pharmacokinetic effect of *Platycodonis Radix* in Painong Powder on naringin and paeoniflorin in rats, and study the compatibility effects of *Platycodonis Radix*. **Methods** A total of 12 healthy male SD rats were randomly divided into the Painong Powders full formula group and Painong Powder without *Platycodonis Radix* group; The solution of Painong Powders full formula and Painong Powder without *Platycodi Radix* was ig administrated to rats at dose of 16 g/kg. The blood was collected from the retinal vein plexus of rats at predetermined time and pre-prepared with liquiritin as internal standard (IS). UPLC-MS/MS was adopted to determine the contents of naringin and paeoniflorin. The chromatography was eluted with mobile phase consisted of 0.1% formic acid and methyl alcohol at a flow rate of 0.2 μL/min. ESI sources were adopted to scan in a negative ion scanning mode. **Results** After ig administration Painong Powder and Painong Powder without *Platycodonis Radix*, the main pharmacokinetic parameters of naringin were as follow: AUC<sub>0-t</sub> = (2 643.22 ± 277.75), (1 934.01 ± 371.98) μg·h/L; C<sub>max</sub> = (597.57 ± 22.46), (477.13 ± 25.67) μg/L; CL = (821.96 ± 175.64), (542.21 ± 100.97) L/(h·kg); Paeoniflorin showed AUC<sub>0-t</sub> = (3 178.25 ± 235.97), (1 384.11 ± 320.11) μg·h/L; C<sub>max</sub> = (816 ± 28.88), (402.67 ± 58.22) μg/L; CL = (1 102.27 ± 341.17), (482.59 ± 39.74) L/(h·kg) (P<0.05). **Conclusion** Compared Painong Powders without *Platycodonis Radix*, the naringin and paeoniflorin in rat plasma showed similar pharmacokinetic changes after oral

收稿日期: 2018-05-20

作者简介: 孙 寒 (1991—), 女, 硕士研究生, 研究方向为药物新剂型与新技术。Tel: 18256092659 E-mail: shwang1213@126.com

\*通信作者 桂双英, 女, 教授, 主要从事制剂新技术与新剂型研究。E-mail: guishy0520@126.com

administration Painong Powders full formula, such as the peak time was shortened, the rate of absorption, peak concentration, and the clearance were accelerated. This study proved scientific compatibility of *Platycodonis Radix* in Painong Powder and provided a reference for further study of the prescription compatibility regularity in Painong Powders.

**Key words:** Painong Powders; *Platycodonis Radix*; pharmacokinetics; naringin; paeoniflorin

排脓散出自于《金匱要略·疮痍肠痈浸淫病脉证并治第十八》，由枳实、芍药、桔梗 3 味中药按 3:3:1 的配伍比例组成，具有排脓化毒、止痛、调理气血之功效，用于疮痍、肠痈等症的治疗<sup>[1-2]</sup>。方中枳实、芍药是临床上常用的药对，配伍后发挥散结止痛、缓解痉挛、调节血气作用<sup>[3-5]</sup>，桔梗具有“利气”功效，配伍止痢药可治疗痢疾腹痛病症<sup>[6-7]</sup>。本实验通过比较大鼠 ig 排脓散全方和缺桔梗方后，指标成分柚皮苷、芍药苷在血液中浓度，试图从血液药动学角度，探究桔梗对大鼠体内柚皮苷和芍药苷药动学的影响，阐述桔梗在排脓散中配伍的科学性。

## 1 材料

### 1.1 药品与试剂

枳实饮片（批号 1612013183）、白芍饮片（批号 1608018158）、桔梗饮片（批号 1611016176）均购自安徽省中医院，经安徽中医药大学刘守金教授鉴定均符合《中国药典》2015 年版一部规定；柚皮苷对照品（批号 110722-201613）、芍药苷对照品（批号 110736-201539）、甘草苷对照品（批号 110725-201604），质量分数均>98%，均购自中国食品药品检定研究院；甲酸（批号 20170715，国药集团化学试剂有限公司）；甲醇（色谱级，批号 Me-12760216，瑞典 Oceanpak 化学公司）。

### 1.2 仪器

Agilent 1290 Infinity 超高效液相色谱仪（美国 Agilent 公司）；AB SCIEX4500 三重四极杆串联质谱仪（美国 AB SCIEX 公司）；Bioprep-24 生物样品均质器（杭州奥盛仪器有限公司）；WB-2000 数显恒温水浴锅（郑州长城科工贸有限公司）；X1R 冷冻离心机（Thermo Scientific 公司）；LC-4016 低速离心机（中科中佳科学仪器有限公司）；CP2250 分析天平（精度 0.01 mg，奥豪斯国际贸易有限公司）。

## 1.3 实验动物

SD 大鼠，雄性，体质量（200±20）g，购自安徽医科大学实验动物中心，动物合格证号 SYXK（皖）2017-009。常规饲养 1 周，以适应新环境。饲养环境：温度 20~25℃，湿度 40%~60%。

## 2 方法

### 2.1 提取物的制备

**2.1.1 排脓散全方提取物的制备** 按排脓散组方比例称取饮片（枳实 420 g、芍药 420 g、桔梗 140 g），加 15 倍量水，浸泡 67 min 后，水提 2 次，每次 74 min，合并水提液，浓缩至生药质量浓度 1.6 g/mL 药液（经 HPLC 法测定含柚皮苷 45.23 mg/g、芍药苷 40.63 mg/g），放置 4℃冰箱冷藏备用。

**2.1.2 排脓散缺桔梗方提取物的制备** 称取枳实 420 g、芍药 420 g，加 15 倍量水，浸泡 67 min 后，水提 2 次，每次 74 min，合并水提液，浓缩至生药质量浓度 1.6 g/mL 药液（经 HPLC 法测定含柚皮苷 43.96 mg/g、芍药苷 39.12 mg/g），放置 4℃冰箱冷藏备用。

### 2.2 UPLC-MS/MS 条件

**2.2.1 色谱条件** 色谱柱为 Acquity UPLC™ BEH C<sub>18</sub>（100 mm×2.1 mm，1.7 μm），流动相为 0.1% 甲酸水溶液（A）-甲醇（B），梯度洗脱：0~2.0 min，80%~55% A；2.0~6.0 min，55%~10% A；6.0~7.5 min，10% A；7.5~7.6 min，10%~80% A；7.6~10.0 min，80% A，运行 10 min；体积流量 0.2 mL/min，进样体积 2 μL，柱温 35℃。

**2.2.2 质谱条件** 电喷雾离子源（ESI）负离子模式扫描，多反应离子监测（MRM），主要质谱参数：离子源喷雾电压-4 500 V；离子源温度 550℃，气帘气 241.325 kPa（35 psi），雾化气 379.225 kPa（55 psi），干燥气 379.225（55 psi）。内标物和待测成分的质谱参数见表 1。

表 1 内标物和指标成分的质谱检测参数

Table 1 Mass parameters of internal standard and index components

| 化合物 | 母离子 ( <i>m/z</i> )       | 子离子 ( <i>m/z</i> ) | DP/V | CE/eV | EP/V | CXP/V |
|-----|--------------------------|--------------------|------|-------|------|-------|
| 甘草苷 | 417.9 [M-H] <sup>-</sup> | 120.9              | -116 | -34   | -12  | -24   |
| 芍药苷 | 479.1 [M-H] <sup>-</sup> | 254.9              | -51  | -37   | -12  | -6    |
| 柚皮苷 | 579.1 [M-H] <sup>-</sup> | 270.6              | -172 | -42   | -14  | -13   |

### 2.3 对照品储备液和内标溶液的配制

分别精密称定柚皮苷、芍药苷各 0.025 g, 置 25 mL 量瓶中, 甲醇溶解定容至刻度, 即得质量浓度为 1.0 mg/mL 柚皮苷、芍药苷对照品储备液; 精密称定甘草苷对照品 0.025 g, 置 25 mL 量瓶中, 甲醇溶解并定容至刻度, 得质量浓度为 1.0 mg/mL 的甘草苷对照品溶液, 取适量甘草苷对照品溶液以甲醇稀释成 80 ng/mL 的内标溶液 (IS)。

### 2.4 血浆样品的采集

雄性 SD 大鼠 12 只, 随机分成排脓散全方组和排脓散缺桔梗方组, 每组 6 只, 禁食 12 h, 参照课题组前期筛选出的最优药效剂量, 大鼠一次性 ig 提取物, 排脓散全方提取物给药剂量为 16 g/kg (相当于柚皮苷 75.5 mg/kg、芍药苷 62.25 mg/kg), 排脓散缺桔梗方提取物换算成生药量与全方相同的剂量。于给药前和给药后 20、30 min 及 1、1.5、2、3、4、6、8、12、24 h 眼眶静脉丛取血 200  $\mu$ L, 置于预加肝素钠的离心管中, 静置 20 min, 离心 (3 500 r/min、10 min) 分离血浆, -20  $^{\circ}$ C 冰箱保存, 待处理。

### 2.5 血浆样品预处理

取 100  $\mu$ L 血浆至 1.5 mL EP 管内, 加入 IS 10  $\mu$ L, 醋酸乙酯 1 mL, 涡旋 1 min, 4  $^{\circ}$ C、12 000 $\times$ g 高速离心 15 min, 取上清液, 40  $^{\circ}$ C 下氮气吹干, 后以 100  $\mu$ L 50% 甲醇复溶, 4  $^{\circ}$ C、12 000 $\times$ g 高速离心 15 min, 取上清液, 待测。

### 2.6 方法学考察

**2.6.1 专属性考察** 分别精密吸取 100  $\mu$ L 空白大鼠血浆; 加入内标和柚皮苷、芍药苷的 100  $\mu$ L 空白血浆; 给药后采集的 100  $\mu$ L 血浆样品, 按“2.5”项下方法处理, 以“2.2”项下方法进样分析, 分别记录色谱图。

**2.6.2 标准曲线和定量下限** 精密吸取空白大鼠血浆 7 份, 每份 90  $\mu$ L, 依次加入混合对照品溶液 10  $\mu$ L, 分别含柚皮苷 3.39、8.04、19.07、45.20、107.14、253.97、602.00 ng/mL, 芍药苷 5.56、13.18、31.23、74.03、175.49、415.97、986.00 ng/mL, 按“2.5”项下方法处理血样, 按“2.2”项下方法进样测定。得柚皮苷和芍药苷的线性回归方程, 其中横坐标 ( $X$ ) 为对照品质量浓度 (ng/mL), 纵坐标 ( $Y$ ) 为对照品峰面积/内标峰面积 ( $A_i/A_s$ )。

**2.6.3 精密度与准确度考察** 精密吸取空白大鼠血浆 90  $\mu$ L, 分别制备不同质量浓度的质控样品: 最

低定量下限 (LLOQ)、低 (LQC)、中 (MQC)、高 (HQC) 质量浓度, 分别含柚皮苷质量浓度为 3.39、6.78、45.20、481.50 ng/mL, 芍药苷质量浓度为 5.56、11.12、74.03、789.60 ng/mL, 按“2.5”项下方法处理血浆样品, 按“2.2”项下方法进样测定, 连续测定 3 d ( $n=6$ ), 计算精密度和准确度。

**2.6.4 提取回收率和基质效应** 精密吸取空白大鼠血浆 90  $\mu$ L, 分别加入一系列不同质量浓度的混合对照品溶液 10  $\mu$ L, 配制成“2.6.3”项下含柚皮苷、芍药苷的 LQC、MQC、HQC 标准添加 SD 大鼠的血浆样本, 每个质量浓度平行配制 6 份, 按“2.5”项下方法处理血浆样品, 按“2.2”项下方法进样测定, 记录指标成分峰面积 ( $A_1$ ); 取 90  $\mu$ L 甲醇代替空白大鼠血浆, 其他步骤同上, 记录指标成分峰面积 ( $B_1$ ); 精密吸取空白大鼠血浆 90  $\mu$ L, 按“2.5”项下方法处理后添加质控样品 LQC、MQC、HQC, 按“2.2”项下方法进样测定, 记录指标成分峰面积 ( $C_1$ )。

$$\text{基质效应} = A_1/B_1$$

$$\text{提取回收率} = A_1/C_1$$

**2.6.5 稳定性考察** 分别考察了血浆样品的短期稳定性和冻融稳定性。短期稳定性考察 2 组 LQC、HQC 样品在 0、2、4、6、8、12 h 内的稳定性, 对 2 组 LQC、HQC 样品分别进行 3 次冻融循环考察冻融稳定性。

### 2.7 数据处理与分析

血药浓度-时间数据采用 DAS2.0 软件分析, 所得药动学参数采用 SPSS 21.0 软件进行分析。

## 3 结果

### 3.1 方法学考察结果

**3.1.1 专属性考察** 指标成分峰和内标物峰形良好, 血浆和组织中内源性物质不干扰目标成分和内标物的测定, 基线平稳, 专属性良好, 结果见图 1。

**3.1.2 标准曲线和定量下限** 柚皮苷线性回归方程为  $Y=0.0026X+0.5508$ ,  $r^2=0.9983$ ; 芍药苷线性回归方程为  $Y=0.0001X+0.7397$ ,  $r^2=0.9978$ , 结果显示柚皮苷和芍药苷分别在 3.39~602.00 ng/mL、5.56~986.00 ng/mL 线性关系良好, 柚皮苷定量下限为 3.39 ng/mL, 芍药苷定量下限为 5.56 ng/mL。

**3.1.3 精密度与准确度考察** 血浆中 3.39、6.78、45.20、481.50 ng/mL 的 4 种不同质量浓度的柚皮苷的日内精密度分别为 8.76%、7.91%、2.77%、1.44%,

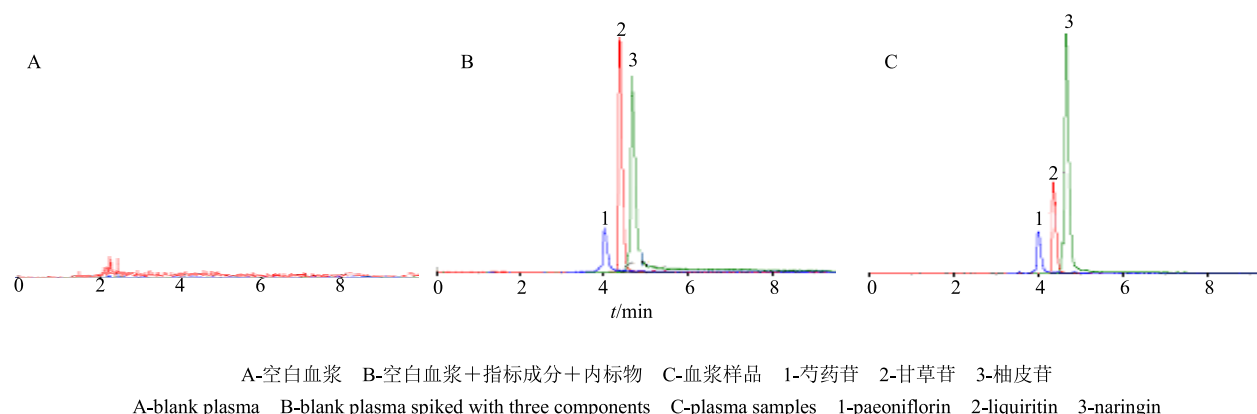


图1 大鼠血浆中指标成分的UPLC-MS/MS色谱图

Fig. 1 UPLC-MS/MS chromatograms of analytes in rat plasma

日间精密度分别为11.82%、4.62%、4.50%、1.14%，准确度为92.75%~101.72% ( $n=6$ )；质量浓度为5.56、11.12、74.03、789.60 ng/mL的芍药苷日内精密度分别为5.05%、4.26%、2.90%、0.66%，日间精密度分别为5.25%、4.12%、3.57%、0.84%，准确度为98.79%~103.93% ( $n=6$ )。结果显示柚皮苷和芍药苷的RSD均低于15%，且准确度的均值在质控样品标示值的 $\pm 15\%$ 之内，满足生物样品分析要求。

**3.1.4 提取回收率和基质效应** 在6.78、45.20、481.50 ng/mL质量浓度下，柚皮苷的提取回收率分别为85.67%、89.41%、94.22%，基质效应分别为84.98%、88.21%、95.12%。在11.12、74.03、789.60 ng/mL质量浓度下，芍药苷提取回收率分别为96.42%、95.22%、94.88%，基质效应分别为94.65%、95.21%、93.77%。结果表明本方法提取回收率满足要求，并可以有效避免基质效应对柚皮苷和芍药苷测定的干扰。

**3.1.5 稳定性考察** 结果表明，质量浓度分别为6.78、481.50 ng/mL的柚皮苷和质量浓度分别为11.12、789.60 ng/mL的芍药苷在0、2、4、6、8、12 h的稳定性和进行3次冻融循环考察的冻融稳定性，2种情况下的RSD均在5.8%以下，表明本实验中的生物样品短期稳定性和冻融稳定性良好，满足生物样品分析条件。

### 3.2 药-时曲线及药动学参数

柚皮苷和芍药苷的平均药时曲线见图2，药动学参数见表2。2种化合物根据房室模型AIC最小法和拟合曲线评价符合二室模型。由图2可知，ig排脓散全方或排脓散缺桔梗方提取物药液，柚皮苷

的达峰时间( $t_{\max}$ )约为3 h，全方下柚皮苷产生双峰，推测柚皮苷均进行了肝肠循环，进一步观察到正常大鼠体内柚皮苷第2个血药浓度峰值在7~9 h。ig排脓散全方提取物后，芍药苷约在1 h达峰，而ig排脓散缺桔梗方提取物，芍药苷达峰时间略有延迟，约在1.5 h达峰。由表2可知，大鼠ig排脓散全方后柚皮苷的AUC、 $t_{1/2}$ 、MRT、 $C_{\max}$ 均显著大于排脓散缺桔梗方( $P<0.05$ )。全方组芍药苷的AUC、 $C_{\max}$ 均显著大于缺桔梗方组( $P<0.05$ )，此外，全方组的柚皮苷和芍药苷CL均显著大于缺桔梗方组( $P<0.05$ )。以上说明桔梗改变了排脓散中柚皮苷和芍药苷在大鼠体内的药动学行为，总体趋势上桔梗增加了正常大鼠体内柚皮苷和芍药苷的吸收速率，缩短了二者在血浆中的达峰时间，增大了柚皮苷和芍药苷在血浆中的清除速率。

### 4 讨论

本实验建立了UPLC-MS/MS法测定血浆中柚皮苷和芍药苷的含量，经方法学考察确证其符合生物样品测定的要求，能满足大鼠给药后排脓散体内药动学的研究。

预试验考察了萃取法(二氯甲烷、醋酸乙酯)和蛋白沉淀法(甲醇、乙腈)处理血浆样品对指标成分提取率和基质效应的影响。结果发现萃取法和蛋白沉淀法处理血浆样品对指标成分提取回收率影响较大。甲醇沉淀蛋白后无法检测出指标成分，乙腈沉淀蛋白提取回收率低且基线漂移。萃取法较蛋白沉淀制备的样品提取回收率高，但二氯甲烷萃取时存在乳化现象，样品有所损失，并且对呼吸系统产生刺激性，最终选取醋酸乙酯处理样品，该方法下处理的血浆和组织样品基质效应小、提取回收率

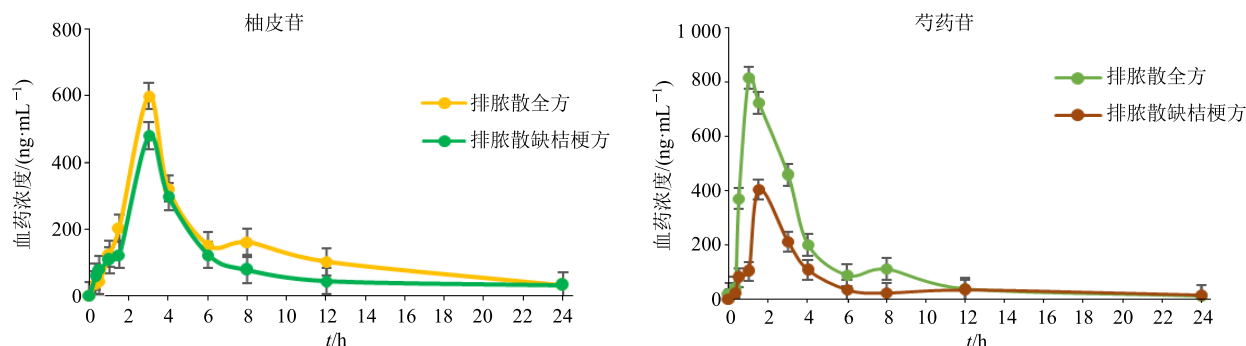


图 2 大鼠体内柚皮苷和芍药苷血药浓度-时间曲线 ( $\bar{x} \pm s, n = 6$ )

Fig. 2 Concentration curve of naringin and paeoniflorin in rats ( $\bar{x} \pm s, n = 6$ )

表 2 大鼠 ig 排脓散全方和排脓散缺桔梗方柚皮苷和芍药苷的主要药动学参数 ( $\bar{x} \pm s, n = 6$ )

Table 2 Main pharmacokinetic parameters of naringin and paeoniflorin in rats after oral administration of Painong Powders Full formula and Painong Powder without *Platycodonis Radix* ( $\bar{x} \pm s, n = 6$ )

| 参数                      | 单位                                                  | 柚皮苷                    |                             | 芍药苷                    |                             |
|-------------------------|-----------------------------------------------------|------------------------|-----------------------------|------------------------|-----------------------------|
|                         |                                                     | 排脓散全方                  | 排脓散缺桔梗方                     | 排脓散全方                  | 排脓散缺桔梗方                     |
| $t_{1/2\alpha}$         | h                                                   | $1.16 \pm 0.33$        | $0.40 \pm 0.27^{**}$        | $3.09 \pm 2.24$        | $1.99 \pm 1.27$             |
| $t_{\max}$              | h                                                   | $2.95 \pm 0.85$        | $3.04 \pm 0.45$             | $1.04 \pm 0.74$        | $1.50 \pm 0.23$             |
| $C_{\max}$              | $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$                   | $597.57 \pm 22.46$     | $477.13 \pm 25.67^{**}$     | $816 \pm 28.88$        | $402.67 \pm 58.22^{**}$     |
| $\text{AUC}_{0 \sim t}$ | $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{h}$    | $2\,643.22 \pm 277.75$ | $1\,934.01 \pm 371.98^{**}$ | $3\,178.25 \pm 235.97$ | $1\,384.11 \pm 320.11^{**}$ |
| CL                      | $\text{L} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$ | $821.96 \pm 175.64$    | $542.21 \pm 100.97^{**}$    | $1\,102.27 \pm 341.17$ | $482.59 \pm 39.74^{*}$      |
| $\text{MRT}_{0 \sim t}$ | h                                                   | $7.58 \pm 0.42$        | $6.68 \pm 0.23^{**}$        | $4.41 \pm 0.25$        | $5.90 \pm 0.41^{**}$        |

与排脓散全方组比较:  $^{*}P < 0.05$   $^{**}P < 0.01$

$^{*}P < 0.05$   $^{**}P < 0.01$  vs Painong Powders full formula group

好、溶剂消耗少。

实验中曾尝试栀子苷、黄芩苷、甘草苷作为内标物<sup>[8-10]</sup>。发现栀子苷在预设色谱条件下出峰时间与芍药苷相似,峰形重叠,分离度不佳;选择黄芩苷作为内标物时,无法在预设色谱条件分析时间内出峰;而选择甘草苷作为内标时,色谱峰形良好,保留时间介于待测物芍药苷和柚皮苷之间,测定时不受二者干扰,且离子响应好,因此选择了甘草苷为内标。

#### 参考文献

- [1] 郝福明, 李元奎. 外科托法源流考 [J]. 中华中医药杂志, 2011(10): 2208-2210.
- [2] 孙 寒, 梁 笑. Box-Behnken 响应面设计法优化排脓散水提工艺 [J]. 安徽中医药大学学报, 2018, 37(1): 82-86.
- [3] 张霄潇, 李正勇, 马玉玲, 等. 中药枳实的研究进展 [J]. 中国中药杂志, 2015, 40(2): 185-190.
- [4] 陈 稚, 陈家仪, 贾 薇, 等. 多指标综合评价法正交试验优选枳芍散提取工艺 [J]. 药物分析杂志, 2013, 33(2): 193-196.
- [5] 梁巧文. 基于 5-HT 信号系统枳芍散对肝郁脾虚型 IBS 的作用机理研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2016.
- [6] 袁晓红. 浅析桔梗在方剂中的配伍应用 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2005, 7(4): 309-310.
- [7] 王柳青. 基于古代文献的“肺与大肠相表里”理论在儿科中的应用研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2012.
- [8] 陈 稚. 枳实-白芍药对干预肝郁脾虚型 IBS 大鼠的配伍及药动学研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2014.
- [9] 霍晓光, 王 琨, 冯心池, 等. 基于 UPLC-MS/MS 的芍药苷及其代谢产物在大鼠体内药动学研究 [J]. 中草药, 2017, 48(17): 3582-3586.
- [10] 苏 玲. 柚皮苷在大鼠体内的药动学及小肠吸收研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2009.