

• 专 论 •

含药肠吸收液：一种新的中药体外药理实验方法

张旻昱¹，龚慕辛^{1*}，杨洪军^{2*}

1. 首都医科大学中医药学院 中医络病研究北京市重点实验室，北京 100069

2. 中国中医科学院中药研究所，北京 100700

摘 要：中药化学成分复杂，在体外药理实验中如何进行中药质量控制，揭示中药的作用机制，辨析其药效物质基础是值得关注的问题。近年来，含药肠吸收液作为一种新的中药体外药理活性评价方法开始运用于科研实验。阐述了含药肠吸收液运用于中药体外实验的方法流程，总结了目前其在中药体外药理实验中的应用情况，比较分析其应用优势。含药肠吸收液对于中药及中药复方质量评价、作用机制的解析以及药效物质基础的辨识具有重要的促进作用，同时具有操作方法简便、应用成本较低等优势，为含药肠吸收液在中药体外实验的应用和推广提供了依据，也为中药药理体外研究提供参考方法。

关键词：含药肠吸收液；中药；体外实验；质量控制；作用机制；有效成分辨析

中图分类号：R285 **文献标志码：**A **文章编号：**0253-2670(2018)15-3457-06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2018.15.001

Drug-containing intestinal absorption solution: A new *in vitro* pharmacological method of Chinese materia medica

ZHANG Min-yu¹, GONG Mu-xin¹, YANG Hong-jun²

1. Beijing Key Laboratory of TCM Collateral Disease Theory Research, School of Traditional Chinese Medicine, Capital Medical University, Beijing 100069, China

2. Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China

Abstract: The chemical composition of Chinese materia medica (CMM) is complex. It is crucial to carry out quality control in pharmacological experiment *in vitro* of CMM, understand its mechanism, and identify its pharmacodynamic material basis. In recent years, drug-containing intestinal absorption solution (DCIAS), as a new method for evaluating *in vitro* pharmacological activity, has been used in research of CMM. This article detailed the methodology and development of applying DCIAS to *in vitro* experiments of CMM with a comparison to other methods. The results showed that DCIAS played an important role in quality evaluation, mechanism analysis and material basis identification of CMM and Chinese herbal compound prescriptions. Meanwhile, DCIAS has the advantages of being simple to operate and cheap to apply. This study provides a basis for the application of DCIAS and a reference for *in vitro* pharmacological study of CMM.

Key words: drug-containing intestinal absorption solution; Chinese materia medica; *in vitro* experiments; quality control; functional mechanism; active components identification

中药复方是中医临床用药的主要形式，中药药理研究对阐释其作用机制起至关重要的作用。其中体外药理学研究因具有快捷、敏感、易控等特点，在中药的活性筛选、安全性评价与深入的机制探讨

中广泛应用。但由于中药复方物质基础复杂，口服为主的给药方式需要考虑吸收等体内过程，使体外药理研究结果存在较大不确定性。因此，不少学者指出应将其方法学研究作为中药复方药理研究的重

收稿日期：2018-06-10

基金项目：国家科技支撑计划课题（2011BAI07B08）；国家重大新药创制重大科技专项课题（2014ZX09201021-009）；国家自然科学基金青年基金项目（81703840）

作者简介：张旻昱，讲师，主要从事中药心脑血管药理分子机制研究。E-mail: zhangminyu@ccmu.edu.cn

*通信作者 龚慕辛，教授，主要从事中药复方物质基础研究。E-mail: gongmuxin@126.com

杨洪军，研究员，主要从事基于整合药理学策略的中药新药设计与大品种培育。E-mail: hongjun0420@vip.sina.com

点^[1],亟需构建适合中药特点的体外药理实验方法。含药肠吸收液作为一种新的中药体外药理活性评价方法逐渐运用于科研实验中。本文对含药肠吸收液运用于中药体外实验的方法流程进行阐述,总结了目前其在中药体外药理实验中的应用情况,并比较分析其应用优势,为含药肠吸收液在中药体外实验的应用和推广提供依据,也为中药药理体外研究提供参考方法。

1 中药体外药理实验方法研究概况

目前采用的中药体外药理研究方法主要包括直接加药法和含药血清法。直接加药法是直接采用中药提取物或提取部位干预体外模型,以筛选和评价中药药效和安全性。该方法简单便捷,但无法避免中药提取物中杂质对离体组织及细胞活性的影响,如所含鞣质、无机盐等成分都可能干扰实验结果,导致体外实验结果与体内不一致,即以中药提取物直接干预难以反映中药对机体的真实影响。中药含药血清法 1984 年由日本学者提出^[2],是通过给动物或人服用单味中药或中药复方一定时间后进行采血、分离血清,得到含有原型药物成分及其代谢产物,以及由或不由它们刺激产生的内源性物质^[3]。该法可以减少中药本身杂质对实验的干扰,但也存在无法避免的问题^[4]。血清中自有内源性活性物质对实验的影响无法消除,多种活性物质可能会影响体外细胞、组织的生物活性,而导致假阳性或假阴性的实验结果。通过灭活处理的含药血清,虽然血清自有内源性活性物质减少,但药物有效成分及其刺激产生的内源性活性物质也可能损失,导致含药血清药效减弱^[5]。因此,含药血清法并不是一种理想的中药体外实验方法。近年来,含药肠吸收液法作为一种新的中药体外药理研究方法,已逐步在中药及其复方研发中得以应用。

2 含药肠吸收液法的基本原理

2.1 外翻肠囊法

含药肠吸收液在药动学研究中应用广泛,最常用的制备方法为外翻肠囊法。外翻肠囊法是由 Wilson 和 Wiseman 于 1954 年创建,最早用于研究葡萄糖和氨基酸在肠道的代谢、转运,后经不断改进成为目前最常用的体外肠道吸收生物模型,用于研究药物体外吸收机制、肠道代谢以及转运蛋白在肠道的运输等作用^[6]。

在中药肠吸收机制研究中,含药肠吸收液用于研究不同肠段、不同时间、药物浓度等因素对药物

吸收的影响^[7-8],或者不同配伍对单味药及复方中主要成分吸收的影响^[9-10]。在此基础上,外翻肠囊法还被用于中药复方药效物质基础的研究以及中药复方制剂的肠吸收成分辨识研究^[11-12]。有研究证明入血成分均可在肠吸收液中检出,因此其可用于筛选评价药材质量的指标^[13],并为中药复方质量控制提供参考^[14-15]。此外,外翻肠囊法还用于分析不同炮制方法(如硫熏)及制剂手段(如纳米粒)对中药肠吸收动力学的影响^[16-18]。上述研究结果为其在体外药理研究中的应用奠定了基础。

2.2 中药含药肠吸收液制备方法

将大鼠断颈处死后,迅速取出小肠,自胃幽门以下每隔 10 cm 开始向下分别量取 14 cm 为肠段 1、2、3;最后从回盲瓣以上 5 cm 开始向上取 14 cm 为肠段 4。将肠管在台氏液中冲洗后翻转,结扎成囊状。麦氏浴管中预先加经过前处理的中药供试液,通入混合气体(95% O₂ 和 5% CO₂),37 °C 恒温。在肠管中注入台氏液后放入麦氏浴管中。在不同时间点分别收集各组的肠囊内所有液体,每只动物 4 根肠段的液体各自合并为 1 个肠吸收液样品,-20 °C 保存待用^[19]。

3 含药肠吸收液在中药药理体外实验的应用进展

近年来,含药肠吸收液开始应用于中药饮片、中药复方汤剂、中成药的体外药理实验中,主要进行药理活性评价、作用机制探索、活性成分辨识等研究。中药含药肠吸收液在干预离体组织药理研究中的应用形式主要包括肠外翻-离体血管、肠外翻-离体气管联用模式;在体外细胞实验中,中药含药肠吸收液被用于干预的疾病模型细胞包括心肌细胞、血小板、人视网膜色素上皮细胞、软骨细胞以及巨噬细胞等。

3.1 含药肠吸收液体外药理活性评价研究

郭宇飞等^[20]评价常用伞形科辛味中药对体外二磷酸腺苷(adenosine diphosphate, ADP)诱导血小板聚集的影响。应用外翻肠囊法制备伞形科辛味中药提取物的含药肠吸收液,并干预 ADP 诱导的大鼠血小板聚集。研究表明,伞形科中药藁本、防风、前胡、白芷、羌活、蛇床子和当归使血小板聚集率显著降低,具有相同的抗血小板聚集的药理活性,且呈剂量依赖性。雷云等^[21]对延胡索生品及醋制品肠吸收液中的 10 种成分(别隐品碱、海罂粟碱、盐酸黄连碱、盐酸巴马汀、盐酸小檗碱、脱氢紫堇碱、延胡索乙素、紫堇碱、四氢黄连碱、脱氢海罂

粟碱)与血管舒张活性的关系进行研究,结果显示延胡索肠吸收液与血管舒张活性存在量-效关系与时-效关系,但未见该 10 种成分的量与舒张血管活性之间的直接关联,说明中药的药理作用是多成分的协同作用。

黄斌等^[19]研究元胡止痛方肠吸收液对大鼠离体胸主动脉环张力的影响,以探讨中药体外药理实验的新方法。结果提示随着吸收时间的延长,元胡止痛方肠吸收液的血管舒张活性明显增强并呈量-效关系和时-效关系。Zhang 等^[22]评价元胡止痛方及其 17 个肠吸收成分中的 7 个主要成分(原阿片碱、 α -别隐品碱、延胡索乙素、黄连碱、延胡索甲素、比克白芷素、欧前胡素)混合物肠吸收液对大鼠离体胸主动脉环张力的作用。结果显示,元胡止痛方肠吸收液可促进血管舒张,且该作用呈浓度依赖性;

而主要成分混合物肠吸收液对血管舒张活性的影响较全方肠吸收液弱,提示深入研究方中其余成分的必要性。该研究表明含药肠吸收液法有利于研究中药复方的体外活性,以及探索其有效成分。

李文宏等^[23]研究复方当归汤含药肠吸收液舒张血管平滑肌的作用。研究表明,复方当归汤含药肠吸收液对完整内皮的苯肾上腺素(phenylephrine, PE)预处理的血管有舒张作用,证明含药肠吸收液可用于中药复方离体药效学研究。贡磊磊^[24]采用外翻肠囊法-离体血管联用方法,对银丹心脑通软胶囊进行了血管活性评价。结果表明,该复方肠吸收液能浓度依赖性地拮抗由 KCl 引起的血管收缩,提示其具有剂量-效应性舒张血管的活性。含药肠吸收液应用于中药体外药理活性评价的研究进展见表 1。

表 1 含药肠吸收液应用于中药体外药理活性评价研究

Table 1 *In vitro* pharmacology activity studies of CMM-containing intestinal absorption solution

中药含药肠吸收液	干预模型	最低效应浓度	肠吸收液收集 时间点/h	累计加样量/ μ L	药理作用
藁本、防风、前胡、白芷、羌活、蛇床子、当归 ^[20]	ADP 诱导血小板聚集	$2.5 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$	—	—	抗血小板聚集
延胡索 ^[21]	大鼠离体胸主动脉环	$0.16 \text{ g} \cdot \text{mL}^{-1}$	0.25、0.5、1、2	50~800	舒张血管
元胡止痛方 ^[19,22]	大鼠离体胸主动脉环	$0.16 \text{ g} \cdot \text{mL}^{-1}$	0.25、0.5、1、2	200~600	舒张血管
		$0.04 \text{ g} \cdot \text{mL}^{-1}$	—	50~1 600	舒张血管
复方当归汤 ^[23]	大鼠离体胸主动脉环	$1 \text{ g} \cdot \text{mL}^{-1}$	—	50~400	舒张血管
银丹心脑通软胶囊 ^[24]	大鼠离体胸主动脉环	$0.02 \text{ g} \cdot \text{mL}^{-1}$	—	50~1600	舒张血管

3.2 含药肠吸收液体外作用机制研究

黄颖等^[25]观察独活肠吸收液对大鼠离体胸主动脉环的舒张作用及其舒张机制。研究表明,独活肠吸收液对苯肾上腺素(PE)、KCl 引起的血管收缩均具有较好的舒张作用并呈剂量依赖性,其作用机制与抑制细胞外 Ca^{2+} 内流密切相关。范芳芳等^[26]观察大花红景天肠吸收液对 H_2O_2 所致 H9c2 心肌细胞的影响,并运用网络药理学的方法,揭示了大花红景天抗氧化应激的主要药效物质为红景天苷、没食子酸乙酯、儿茶素等主要成分,其主要通过干预细胞凋亡相关过程,如细胞死亡、一氧化氮代谢过程、氧化应激应答、线粒体机制、氧化还原过程及氧化还原相关酶的活性等通路发挥抗氧化应激作用机制。许照等^[27]研究不同配比的麻黄-杏仁药对含药肠吸收液中化学成分含量-效应指标之间的关联性,观察含药肠吸收液对大鼠气管环舒张率及组织中白

细胞介素-2(IL-2)、IL-4、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)含量的影响。结果提示,麻黄-杏仁药对平喘的主要物质基础为去甲基麻黄碱、伪麻黄碱、甲基麻黄碱和苦杏仁苷;其平喘机制与各效应成分双向调节气道舒张与收缩功能、改变 IL-4、IL-2 和 TNF- α 含量等有关。

耿亚等^[28]观察益气活血方肠吸收液对 H_2O_2 诱导 H9c2 心肌细胞损伤的作用,结果显示其对心肌损伤具有浓度依赖性的保护作用,可通过提高超氧化物歧化酶(SOD)活性,减少丙二醛(MDA)释放,增强心肌细胞抗氧化能力。陈强等^[29]研究补肾养血明目方对氢醌(HQ)诱导的人视网膜色素上皮细胞 ARPE-19 氧化损伤的保护机制。采用补肾养血明目方含药肠吸收液干预 ARPE-19 细胞氧化应激损伤模型。结果显示,补肾养血明目方可减少细胞凋亡,抑制细胞内 ATP 的水平下降,减少活性氧

(ROS) 的生成, 减少细胞 8-羟化脱氧鸟苷阳性表达率, 提高抗氧化酶 (SOD 和 GSH-Px) 的含量, 提示线粒体保护是补肾养血明目方发挥抗细胞氧化损伤的重要途径。

Zhang 等^[30]研究步长脑心通胶囊对心肌损伤的保护功能及作用机制, 采用含药肠吸收液干预 H_2O_2 诱导的 H9c2 大鼠心肌细胞氧化应激模型。结果表明, 步长脑心通胶囊可通过激活细胞外信号调节激酶 1/2 (ERK1/2), 并阻断 Ca^{2+} 依赖和线粒体介导的细胞凋亡, 发挥抗心肌细胞氧化损伤的作用。李文宏等^[31]采用外翻肠囊法制备复方丹参片含药肠吸收液, 联合离体胸主动脉环灌流模型, 观察含药肠吸收液对血管环收缩及舒张反应的影响。结果表明, 复方丹

参片含药肠吸收液主要通过阻断钙通道产生舒张血管平滑肌的作用。何子龙等^[32]研究疏风解毒胶囊肠吸收液对脂多糖 (LPS) 诱导巨噬细胞释放细胞因子的影响。采用肠外翻-巨噬细胞, 并运用蛋白芯片技术检测细胞因子水平。结果显示, 疏风解毒胶囊肠吸收液通过抑制 IL-1 α 、IL-1 β 、IL-2 等 13 种细胞因子的表达水平发挥抗炎作用。Zhang 等^[33]研究益心舒胶囊对 H_2O_2 诱导 H9c2 心肌细胞损伤的保护作用及机制, 采用含药肠吸收液干预心肌损伤细胞模型, 发现益心舒胶囊通过启动抗凋亡和 DNA 修复等转录因子的活性, 发挥抗心肌细胞氧化应激损伤的保护机制。含药肠吸收液应用于中药体外作用机制的研究进展见表 2。

表 2 含药肠吸收液应用于中药体外作用机制研究

Table 2 *In vitro* mechanism studies of CMM-containing intestinal absorption solution

中药含药肠吸收液	干预模型	最低效应浓度	药理作用	作用机制
独活 ^[25]	大鼠离体胸主动脉环	1.28 g·mL ⁻¹	舒张血管	抑制细胞外 Ca^{2+} 内流
大花红景天 ^[26]	H_2O_2 损伤的 H9c2 心肌细胞	5 mg·mL ⁻¹	抗氧化损伤	干预细胞凋亡相关过程 (网络药理学预测)
麻黄-杏仁药对 ^[27]	大鼠离体气管环	—	调节气道舒张与收缩功能	上调 IL-2 水平, 下调 IL-4、TNF- α 水平
益气活血方 ^[28]	H_2O_2 损伤的 H9c2 心肌细胞	15.6 μ mol·L ⁻¹	抗氧化损伤	上调 SOD 水平, 下调 MDA 水平
补肾养血明目方 ^[29]	HQ 损伤的 ARPE-19 细胞	0.144 g·mL ⁻¹	抗氧化损伤	抑制线粒体 DNA 损伤, 上调 ATP、SOD、GSH-Px 水平、 下调 ROS 水平
步长脑心通胶囊 ^[30]	H_2O_2 损伤的 H9c2 心肌细胞	7.81 μ g·mL ⁻¹	抗氧化损伤 抗凋亡	上调 T-AOC、T-SOD、CAT、ERK1/2 水平, 下调 MDA、 ROS 水平, 抑制 Ca^{2+} 过载 下调 Caspase-3、PARP 水平
复方丹参片 ^[31]	大鼠离体胸主动脉环	1 g·mL ⁻¹	增加舒张血管活性	阻断钙通道
疏风解毒胶囊 ^[32]	LPS 诱导巨噬细胞	62.5 μ g·mL ⁻¹	抗炎症	下调 IL-1 α 、IL-1 β 、IL-2、IL-4、IL-10、IL-12 (p70)、IL-13、 IL-17、G-CSF、GM-CSF、IFN- γ 、KC、TNF- α 水平
益心舒胶囊 ^[33]	H_2O_2 损伤的 H9c2 心肌细胞	15.63 μ g·mL ⁻¹	抗氧化损伤 抗凋亡	上调 T-AOC、T-SOD、CAT 水平, 下调 MDA、ROS 水平 启动抗凋亡和 DNA 修复等转录因子的活性

3.3 含药肠吸收液有效成分辨识研究

郭宇飞^[34]从复方-单味-成分 3 个不同层次研究中药复杂体系的作用, 利用肠吸收液-体外活性的模式对脑心通胶囊的抗氧化作用和抗血小板聚集作用进行解析。研究发现黄芪、赤芍和丹参是脑心通胶囊抗氧化作用的有效药材, 桂枝是其抗血小板聚集的主要有效药材, 其主要活性成分是香豆素、肉桂醇和桂皮醛。Zhang 等^[35]研究益心舒胶囊抗心肌功能障碍的活性成分及作用机制。采用益心舒胶囊肠吸收液干预内皮素-1 (ET-1) 诱导的人源多能干细胞分化的心肌细胞 (hiPS-CM) 的心肌功能障碍模型, 通过对心肌收缩功能, B 型尿钠肽 (brain

natriuretic peptide, BNP)、辅肌动蛋白 (actinin alpha 2, ACTN2)、心肌肌钙蛋白 (cardiac muscle troponin T 2, TNNT2) 等心肌损伤相关蛋白含量的检测, 筛选出五味子甲素和五味子乙素是益心舒胶囊抗心肌功能障碍的有效成分, 并通过生物信息学方法揭示了活性成分的有效靶点和作用途径, 证明了含药肠吸收液可作为一种辨识中成药复方制剂活性成分, 并挖掘其作用机制的有效方法。含药肠吸收液应用于中药有效成分辨识的研究进展见表 3。

4 结语与展望

含药肠吸收液在中药研究中的应用主要有以下 3 个方面: (1) 中药及中药复方的质量评价。目前

表 3 含药肠吸收液应用于中药体外有效成分辨识研究

Table 3 *In vitro* effective ingredients identification of CMM-containing intestinal absorption solution

中药含药肠吸收液	干预方法/模型	最低效应浓度	药理作用	作用机制	单味中药/活性成分辨析
步长脑心通胶囊 ^[34]	DPPH 溶液	128 倍稀释	抗氧化	—	黄芪、赤芍、丹参
	ADP 诱导的血小板聚集反应	64 倍稀释	抗血小板聚集	—	香豆素、肉桂醇、桂皮醛
益心舒胶囊 ^[35]	ET-1 诱导的 hiPS-CM 的心肌功能障碍	125 μg/mL	抗收缩功能障碍	BNP ↓, ACTN2 ↓, TNNT2 ↓	五味子甲素、五味子乙素

中药饮片、复方汤剂和中成药质量评价指标的选择缺乏客观依据。采用中药含药肠吸收液进行体外药理活性实验，能评价中药可被吸收的原型成分的作用。含药肠吸收液可揭示中药在体外药理实验中发挥作用的时-效与量-效关系，模拟口服中药在体内的作用特性。随着含药肠吸收液收集时间点、药物浓度、累计加样量等因素的变化，其对于体外疾病模型作用也会动态改变，有利于客观反映药物的作用特性，以选择中药质量评价的指标，控制中药质量、疗效和安全性。（2）中药及中药复方体外药理机制研究。含药肠吸收液在中药体外药理实验中的应用，提高了中药及中药复方作用机制研究的可信度及效率，是在反映中药原型成分作用特性的基础上解析中药作用原理。含药肠吸收液与生物信息学、转录组学、基因芯片、蛋白质组学等技术及学科相结合，可以分析在中药及其有效成分的干预下，体外组织及细胞的转录因子、基因、蛋白表达水平的变化，有利于揭示中药作用信号通路以及药物靶标。（3）中药及中药复方有效成分辨识。一方面，目前中药体外药理研究中存在模糊性，如对实际发挥活性的化学成分不明确，造成对其作用机制的探讨难以深入和细致。含药肠吸收液不仅摒除了未吸收成分对药效的影响，也避免了含药血清中自有内源性物质的影响，且含药肠吸收液中成分数量较原药材中减少，成分浓度较入血成分浓度高，降低了分析难度，有利于有效成分的辨识。随着与网络药理学等学科的结合，含药肠吸收液使中药药效物质基础的研究得以清晰，有利于进一步作用机制的研究。另一方面，单味中药或中药复方的药理研究往往不涉及中药有效成分之间、有效成分与单味药整体、单味药与复方之间的交互关系，而传统的拆方研究方法多为体内实验，工作量大且耗时长，不利于快速、有效地探索中药复方的配伍原理。含药肠吸收液解决了用简便的体外药理研究模拟体内研究的难题，对于中药复方配伍依据的研究具有重要的促进作用，也为中药复杂体系的研究方法提供参考。

含药肠吸收液在实际应用中也存在一些局限性。首先，使用外翻肠囊法制备含药肠吸收液应注意中药有效成分的溶解性，如水溶性的中药成分可较大程度被肠黏膜吸收，采用含药肠吸收液法可客观反映中药体外药理作用；而挥发油类成分则因其解离度大且不溶于水，难以制备含药肠吸收液。其次，含药肠吸收液是以被肠黏膜吸收的中药原型成分为研究对象，不包括对于其代谢产物的药理作用研究。因此，研究者应根据中药的性质以及成分特点，合理地选择应用含药肠吸收液法。

参考文献

- [1] 王 夔. 化学家怎样看中药复方研究 [J]. 化学进展, 1999, 11(2): 78-79.
- [2] 田代真一. 血清药理学と血清药化学 [J]. 现代东洋医学, 1992, 13(1): 113-117.
- [3] 张灵娜, 林 兵, 宋洪涛. 中药血清药理学、血清药物化学的研究概况及展望 [J]. 中草药, 2015, 46(17): 2662-2666.
- [4] 张君涛, 王 平, 刘爱峰, 等. 中药含药血清制备方法的研究概述 [J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(11): 4006-4009.
- [5] 许炜茹, 林洪生, 陈信义, 等. 中药复方体外药理研究的思考 [J]. 中华中医药学刊, 2011, 29(1): 55-56.
- [6] Mohd A A, Fahad I A, Abdullah M A. Everted gut sac model as a tool in pharmaceutical research: Limitations and applications [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2012, 64(3): 326-336.
- [7] 黄壮壮, 李 晔, 陈衍斌, 等. 广枣提取物大鼠肠外翻的吸收研究 [J]. 西北药学杂志, 2017, 32(5): 610-613.
- [8] 吴林霖, 李 梅, 巩仔鹏, 等. 基于大鼠离体外翻肠囊模型考察杜仲提取物在正常和自发性高血压状态下的肠吸收特性差异 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(8): 1-7.
- [9] 成 龙. 基于肝药酶代谢的金铃子散复方配伍研究 [D]. 北京: 中国中医科学院, 2012.
- [10] 纪 娟. 基于肠吸收角度的复方定志小丸中“使药”石菖蒲引药上行作用机理研究 [D]. 合肥: 安徽中医药大学, 2016.
- [11] 马 艳, 张迎春, 陶 野, 等. 基于整合药理学策略的

- 元胡止痛方研究进展 [J]. 中国中药杂志, 2015, 40(6): 1048-1054.
- [12] 连赟芳, 陈丹, 廖淑彬, 等. 玳玳果黄酮降脂滴丸的肠吸收动力学特性 [J]. 中国医院药学杂志, 2016, 36(20): 1744-1749.
- [13] 刘洋, 隗丽, 李雪莲, 等. 离体法及在体法对黄连水煎液中肠吸收多成分的初步研究 [J]. 中国中药杂志, 2017, 42(8): 1551-1556.
- [14] 许永崧, 潘学强, 龚慕辛, 等. 吴茱萸汤外翻肠囊吸收成分与原药中各成分相关关系研究 [J]. 中草药, 2014, 45(17): 2490-2498.
- [15] 潘学强, 吴燕川, 龚慕辛, 等. 外翻肠囊吸收成分与药效相关研究吴茱萸汤治疗偏头痛的药效物质 [J]. 中国中药杂志, 2014, 39(1): 126-133.
- [16] 李友连, 朱晶晶, 陈两绵, 等. 硫磺熏蒸对菊花入肠吸收成分影响 [J]. 中国药理学杂志, 2017, 52(7): 553-559.
- [17] 滕爽, 邱玲, 陈红鸽, 等. 外翻肠囊法研究芍药苷脂质液晶纳米粒肠吸收特性 [J]. 中国中药杂志, 2016, 41(19): 3674-3678.
- [18] 郑利, 陈丹, 廖淑彬, 等. UPLC-MS 法研究薏苡仁油纳米粒离体肠吸收机制及特性 [J]. 药物分析杂志, 2016, 36(9): 1605-1610.
- [19] 黄斌, 陈晓萌, 张迎春, 等. 元胡止痛方肠吸收液对大鼠离体胸主动脉环张力的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(5): 117-120.
- [20] 郭宇飞, 杨洪军, 王燕平, 等. 伞形科辛味中药抗血小板聚集的作用研究 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2016, 22(12): 1629-1631.
- [21] 雷云, 李先端, 杨洪军, 等. 基于成分分析和活性评价的延胡索醋制研究 [J]. 中草药, 2013, 44(21): 2992-2996.
- [22] Zhang Y C, Xu H Y, Chen X M, *et al.* Study on the application of intestinal absorption *in vitro* coupled with bioactivity assessment in Yuanhu Zhitong preparation [J]. *J Med Plant Res*, 2012, 6(10): 1941-1947.
- [23] 李文宏, 潘琳娜, 徐国良, 等. 复方当归汤含药肠吸收液舒张血管平滑肌的研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(11): 205-208.
- [24] 贡磊磊. 银丹心脑通胶囊物质基础及生物活性研究 [D]. 北京: 中国中医科学院, 2016.
- [25] 黄颖, 吴宏伟, 王燕平. 独活肠吸收液对大鼠离体胸主动脉张力的影响 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2017, 23(2): 187-190.
- [26] 范芳芳, 郭非非, 张雯, 等. 基于网络药理学的藏药大花红景天抗氧化应激分子机制研究 [J]. 中国中药杂志, 2018, 43(9): 1-12.
- [27] 许照, 肖雄, 黄刚, 等. 基于含药肠吸收液的麻黄-杏仁药对物质基础与作用机制分析 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 24(6): 1-6.
- [28] 耿亚, 杨洪军, 马月香, 等. 基于“肠外翻-心肌细胞”联用模型的益气活血方药效学作用评价及机制探讨 [J]. 中国中药杂志, 2016, 41(20): 3821-3827.
- [29] 陈强, 安娜, 梁丽娜, 等. 补肾养血明目方对 ARPE-19 细胞氧化损伤的保护机制研究 [J]. 中国中医眼科杂志, 2017, 27(4): 218-222.
- [30] Zhang F B, Huang B, Zhao Y, *et al.* BNC Protects H9c2 cardiomyoblasts from H₂O₂-induced oxidative injury through ERK1/2 signaling pathway [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2013, 2013: 802784.
- [31] 李文宏, 徐国良, 彭彩霞, 等. 基于含药肠吸收液法的复方丹参片对大鼠离体胸主动脉环的作用及机制初步研究 [J]. 时珍国医国药, 2014, 25(3): 570-573.
- [32] 何子龙, 方文娟, 张方博, 等. 疏风解毒胶囊肠吸收液对 LPS 诱导巨噬细胞释放细胞因子的影响 [J]. 中国现代中药, 2015, 17(4): 345-348.
- [33] Zhang J J, Geng Y, Guo F F, *et al.* Screening and identification of critical transcription factors involved in the protection of cardiomyocytes against hydrogen peroxide-induced damage by Yixin-shu [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 13867.
- [34] 郭宇飞. 基于“肠吸收-体外活性”关联的脑心通胶囊作用的初步解析 [D]. 南昌: 江西中医药大学, 2014.
- [35] Zhang M Y, Wu H W, Guo F F, *et al.* Identification of active components in Yixinshu Capsule with protective effects against myocardial dysfunction on human induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes by an integrative approach [J]. *Mol Biosyst*, 2017, 13(8): 1469-1480.