

菟丝子-枸杞子药对在早发性卵巢功能不全大鼠肠道中的吸收特征研究

胡 扬^{1,2,3}, 宗 政^{1#}, 辛国松^{2,3}, 徐蓓蕾^{1,3}, 陈鹰翔², 刘 斌², 王 昊¹, 杨智慧¹, 杨 波^{1,2,3}, 丁振铎^{4*}, 李文兰^{1,2,3*}

1. 哈尔滨商业大学药学院, 黑龙江 哈尔滨 150076

2. 哈尔滨商业大学 药物工程技术研究中心, 黑龙江 哈尔滨 150076

3. 国家教育部抗肿瘤天然药物工程研究中心, 黑龙江 哈尔滨 150076

4. 哈尔滨商业大学职业技术学院, 黑龙江 哈尔滨 150076

摘要: 目的 对菟丝子-枸杞子药对中 8 种活性成分在早发性卵巢功能不全 (premature ovarian insufficiency, POI) 大鼠体内吸收特征进行分析, 为菟丝子-枸杞子药对体内吸收机制的深入研究奠定基础。方法 基于 UPLC-MS 技术, 采用在体单向肠灌注法对菟丝子-枸杞子药对中活性成分在 POI 大鼠体内不同肠段的吸收特征进行分析, 分别考察不同药物质量浓度、肠壁吸附作用、P-糖蛋白 (P-glycoprotein, P-gp) 抑制剂、能量抑制剂对吸收的影响。结果 菟丝子-枸杞子药对灌流液质量浓度为 0.1~0.4 g/mL 时, 金丝桃苷、异槲皮苷、阿魏酸、紫云英苷、槲皮素、山柰酚、异鼠李素 7 种成分在大鼠全肠段的吸收速率常数 (K_a) 和表观吸收系数 (P_{eff}) 无显著差异, 表明这 7 种成分的吸收不存在自身质量浓度抑制, 它们可能以被动扩散方式进入体循环, 甜菜碱低质量浓度组 K_a 和 P_{eff} 与中、高质量浓度组存在显著差异 ($P<0.01$), 中质量浓度组 K_a 和 P_{eff} 与高质量浓度组无显著差异, 表明甜菜碱的吸收存在自身质量浓度抑制, 其可能以主动转运方式进入体循环; 肠壁对这些成分均无明显物理吸附作用; 甜菜碱、金丝桃苷、异槲皮苷、阿魏酸、山柰酚吸收部位主要在十二指肠和空肠, 紫云英苷、异鼠李素的吸收部位主要在十二指肠和回肠, 槲皮素的吸收部位主要在回肠和空肠。P-gp 抑制剂 (维拉帕米) 对甜菜碱、阿魏酸、槲皮素、山柰酚、异鼠李素 5 种成分的 K_a 和 P_{eff} 值有显著性影响 ($P<0.05$), 可能为 P-gp 底物。能量抑制剂 (2,4 二硝基酚) 对甜菜碱的 K_a 和 P_{eff} 值有显著性影响 ($P<0.05$), 除此以外, 对其他成分的 K_a 和 P_{eff} 值无显著性影响。结论 上述成分除甜菜碱外, 其余成分在肠道中均吸收较差, 推测可能与肠道菌群参与的化学成分代谢和中药引起的菌群内源性代谢有关。

关键词: 菟丝子-枸杞子药对; 早发性卵巢功能不全; UPLC-MS; 在体单向肠灌注法; 吸收特征; 金丝桃苷; 紫云英苷; 异鼠李素; 异槲皮苷; 槲皮素; 山柰酚; 阿魏酸; 甜菜碱

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2025)10-3558-10

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2025.10.014

Absorption characteristics of *Cuscutae Semen-Lycii Fructus* herb pair in intestinal tract of premature ovarian insufficiency rats

HU Yang^{1,2,3}, ZONG Zheng¹, XIN Guosong^{2,3}, XU Beilei^{1,3}, CHEN Yingxiang², LIU Bin², WANG Hao¹, YANG Zhihui¹, YANG Bo^{1,2,3}, DING Zhenduo⁴, LI Wenlan^{1,2,3}

1. College of Pharmacy, Harbin University of Commerce, Harbin 150076, China

2. Engineering Research Center for Medicine, Harbin University of Commerce, Harbin 150076, China

3. National Ministry of Education Anti-tumor Natural Drug Engineering Research Center, Harbin 150076, China

4. College of Vocational and Technical Education, Harbin University of Commerce, Harbin 150076, China

Abstract: Objective To analyze the *in vivo* absorption characteristics of eight active components of Tusizi (*Cuscutae Semen*)-Gouqizi (*Lycii Fructus*) herb pair in rats with premature ovarian insufficiency (POI), which laid the foundation for further study on the

收稿日期: 2025-01-16

基金项目: 黑龙江省重点研发计划项目 (2022ZX02C08); 龙江科技英才春雁支持计划项目 (CYCX24009); 黑龙江省双一流学科协同创新成果项目 (LJGXCG2023-023)

作者简介: 胡 扬, 女, 博士, 高级工程师, 研究方向为中药药效物质基础。E-mail: huy0506@126.com

#共同第一作者: 宗 政, 男, 硕士, 研究方向为中药药效物质基础及质量标准。E-mail: zongzheng0823@163.com

*通信作者: 丁振铎, 男, 硕士, 教授, 硕士生导师, 研究方向为中药学。E-mail: dzdwl@126.com

李文兰, 女, 博士, 教授, 博士生导师, 研究方向为中药药效物质基础及质量标准。E-mail: lwldzd@163.com

absorption mechanism of *Cuscutae Semen-Lycii Fructus* herb pair. **Methods** Based on UPLC-MS technology, the absorption characteristics of components of *Cuscutae Semen-Lycii Fructus* herb pair in different intestinal segments of POI rats were analyzed using unidirectional intestinal perfusion, and the effects of different *Cuscutae Semen-Lycii Fructus* herb pair concentrations, intestinal wall physisorption, P-glycoprotein (P-gp) inhibitor and energy inhibitor on absorption were investigated respectively. **Results** No significant differences in K_a and P_{eff} of the seven components (hyperoside, isoquercitrin, ferulic acid, astragaloside, quercetin, kaempferol, and isorhamnetin) at concentrations of *Cuscutae Semen-Lycii Fructus* herb pair perfusion solution ranging from 0.1 to 0.4 g/mL in the whole intestinal segments of the rats. This suggests that the absorption of these seven components is not inhibited by their own mass concentration and that they may enter the body circulation by passive diffusion. A significant difference was observed between K_a and P_{eff} in the low concentration group of betaine compared to the medium and high concentration groups ($P < 0.01$), with no significant difference between K_a and P_{eff} in the medium concentration group and those in the high concentration group. This indicated that uptake of betaine may be inhibited by its own mass concentration and that it may enter the systemic circulation in the form of active transport. There was no significant physisorption of any of these components by the intestinal wall. The absorption sites for betaine, hyperoside, isoquercitrin, ferulic acid and kaempferol were primarily in the duodenum and jejunum, while the absorption sites of astragaloside and isorhamnetin were mainly in the duodenum and ileum, and quercetin was mainly absorbed in the ileum and jejunum. The P-gp inhibitor (verapamil) significantly affected K_a and P_{eff} values for betaine, ferulic acid, quercetin, kaempferol and isorhamnetin ($P < 0.05$), suggesting that these components may be P-gp substrates. The energy inhibitor (2,4-dinitrophenol) significantly affected the K_a and P_{eff} values of betaine ($P < 0.05$), but did not have a significant effect on the K_a and P_{eff} values of the other components. **Conclusion** All ingredients, except betaine, were poorly absorbed in the intestine. This may be related to the metabolism of these chemical components in the gut microbiota and the endogenous metabolism of the flora induced by traditional Chinese medicine.

Key words: *Cuscutae Semen-Lycii Fructus* herb pair; premature ovarian insufficiency; UPLC-MS; in situ single-pass intestinal perfusion method; absorption characteristic; hyperoside; astragaloside; isorhamnetin; isoquercitrin; quercetin; kaempferol; ferulic acid; betaine

早发性卵巢功能不全 (premature ovarian insufficiency, POI) 是指女性在 40 岁以前出现闭经、月经稀少、促性腺激素水平升高和雌激素水平下降等卵巢功能衰退的症状,其全球发病率为 1%~4%,有逐步年轻化的趋势,已经成为威胁女性健康的主要问题。POI 可提高不孕、糖尿病、骨质疏松、烦躁抑郁、心血管等疾病的发病风险^[1-2],严重影响患者的生活质量。其形成的主要诱因包括放疗、化疗、手术等医源性因素,染色体异常、基因缺陷等遗传因素,香烟、农药、VCD 等环境因素,卵巢特异性抗原等引起的免疫因素等^[3-5]。菟丝子 *Cuscutae Semen*、枸杞子 *Lycii Fructus* 始载于《神农本草经》^[6-7],均具有雌激素样作用,是我国传统的补益类中药^[8-9],其配伍的药对为卵戍丸,出自《普济方》卷八十六引《海上方》^[10],可用于治疗肝肾不足、卵巢早衰、男性不育症等疾病,是五子衍宗丸、左归丸、右归丸等经典名方中的核心药对^[11-14]。基于课题组前期关于菟丝子-枸杞子药对和菟丝子拟雌激素活性成分研究结果^[15-17],初步推测甜菜碱、金丝桃苷、异槲皮苷、阿魏酸、紫云英苷、槲皮素、山柰酚、异鼠李素 8 种成分是菟丝子-枸杞子药对发挥拟雌激素活性的物质基础。

口服是中药最广泛、最方便的给药途径,小肠是药物口服后在体内吸收的主要部位,研究中药活性成分在肠道的吸收过程和机制具有十分重要的意义,可从肠吸收的角度阐明中药配伍的科学内涵和合理性,同时对未来菟丝子-枸杞子药对的开发利用可预见性地提出合理的方案。大鼠在体单向肠灌注法是研究药物吸收时运用非常广泛的方法之一,具有操作简单、可控性强、准确性高、对肠道黏膜损伤小等优点,更能反映药物吸收的真实情况,被认为是与人体肠道相关性最强、吸收最相似的评价药物吸收的方法^[18]。本研究采用在体单向肠灌注法对菟丝子-枸杞子药对中 8 种潜在活性成分在 POI 大鼠体内不同肠段的吸收特征进行分析,分别考察不同药物浓度、肠壁吸附作用、P-糖蛋白 (P-glycoprotein, P-gp) 抑制剂、能量抑制剂对吸收的影响,可为菟丝子-枸杞子药对的二次开发及临床应用提供实验依据。

1 材料

1.1 动物

SPF 级雌性 SD 大鼠,体质量 (200±20) g,购自辽宁长生生物技术股份有限公司,许可证号 SCXK (辽) 2020-0001。饲养环境温度 (23±2) °C,相对湿度 40%~60%,保持室内通风良好。动物实

验经哈尔滨商业大学实验动物伦理委员会批准(批准号 HSDYXY-20230006)。实验所用大鼠每天进行阴道脱落细胞涂片检查,选择具有正常动情周期的大鼠进行后续实验。

1.2 药材

菟丝子(批号 201809,产地黑龙江)购自黑龙江未名制药有限公司,枸杞子(批号 201201,产地宁夏)购自哈尔滨普方药业饮片有限公司,经哈尔滨商业大学徐蓓蕾教授分别鉴定为旋花科植物菟丝子 *Cuscuta cheinesis* Lam. 的干燥成熟种子、茄科植物宁夏枸杞 *Lycium barbarum* L. 的干燥成熟果实。

1.3 药品与试剂

对照品阿魏酸、山柰酚、槲皮素(批号 20181106、A01HJ190000、Y29A10Y779806,质量分数均 $\geq 98\%$)购自上海金穗生物科技有限公司;对照品金丝桃苷、紫云英苷、异鼠李素、异槲皮苷(批号 22041804、21101302、22030404、20112404,质量分数均 $\geq 98\%$)购自成都格利普生物科技有限公司;对照品甜菜碱、芒柄花黄素(批号 DJ0615YA13、H06S9Z69494,质量分数均 $\geq 98\%$)购自上海源叶生物科技有限公司;二氧化乙烯基环己烯(vinylcyclohexene dioxide, VCD, 批号 C14604065)购自上海麦克林生化科技股份有限公司;2,4-二硝基酚标准溶液(批号 RH488658)购自上海易恩化学技术有限公司;维拉帕米(批号 C2219462)购自上海阿拉丁生化科技股份有限公司。

1.4 仪器

Xevo TQD 三重四级杆质谱仪、Acquity UPLC

I-Class 超高效液相色谱仪(美国 Waters 公司);TD4C 型台式低速离心机(上海精其仪器有限公司);XSM-20 型显微镜(宁波舜宇仪器有限公司);HL-2D 型数显恒流泵(上海沪西分析仪器厂有限公司);NBI-24A 型干式氮吹仪(上海精其仪器有限公司);DB-3B 型控温不锈钢电热板(天津市泰斯特仪器有限公司)。

2 方法与结果

2.1 POI 大鼠模型的复制

2.1.1 分组与造模 将大鼠随机分为 VCD 组、芝麻油组和生理盐水组。VCD 组大鼠每天按 $1.5 \mu\text{L/g}$ 的剂量 ip VCD 造模药液(1.5 mL VCD 和 18.5 mL 芝麻油,充分混匀),连续注射 15 d,造模停止 8 周后,连续 14 d 进行阴道脱落细胞涂片检查,观察造模后大鼠动情周期是否紊乱。芝麻油组大鼠除将造模药液改为等体积的芝麻油外,其余操作与 VCD 组大鼠相同。生理盐水组大鼠除将造模药液改为等体积的生理盐水外,其余操作与 VCD 组大鼠相同。

2.1.2 阴道脱落细胞涂片检查 取细棉签蘸取生理盐水,在大鼠阴道内轻轻转动 1 周,将取出后的棉签放在载玻片上滚动,使大鼠阴道分泌物均匀地涂在载玻片上,待干燥后在分泌物涂抹处滴加 1 滴亚甲基蓝染色液,固定 10~15 min,用纯净水将染料冲掉,晾干,盖上盖玻片,于光学显微镜下观察并拍照。正常大鼠的动情周期一般为 4~5 d。结果显示,芝麻油组和生理盐水组大鼠具有正常动情周期(图 1),而 VCD 组大鼠出现动情周期紊乱,证明 POI 模型复制成功,成模率约为 96%。

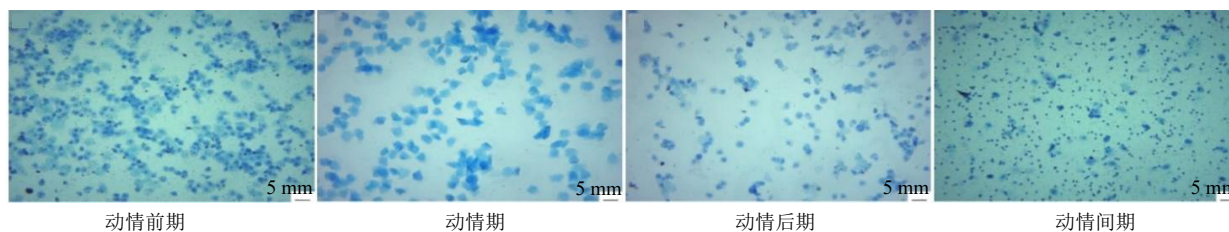


图 1 正常大鼠动情周期图 ($\times 200$)

Fig. 1 Normal rat estrous cycle diagram ($\times 200$)

2.2 药液的制备

2.2.1 Krebs-Ringer's 营养液(K 氏液)的制备 精密称取 MgCl_2 0.02 g、 KCl 0.35 g、 NaCl 7.80 g、 NaHCO_3 1.37 g、 NaH_2PO_4 0.32 g、 CaCl_2 0.37 g、葡萄糖 1.40 g,加蒸馏水定容至 1 000 mL,调节溶液 pH 为 7.39~7.41,放置 4 $^{\circ}\text{C}$ 冰箱备用。

2.2.2 对照品溶液的制备 精密称取甜菜碱、金丝桃苷、异槲皮苷、阿魏酸、紫云英苷、槲皮素、山柰酚、异鼠李素、芒柄花黄素(内标)对照品适量,分别置于 10 mL 量瓶,加入甲醇溶解制成质量浓度分别为 3.0、1.6、0.4、0.04、0.6、0.6、0.6、0.4、0.1 mg/mL 的对照品溶液,备用。

2.2.3 混合对照品肠灌流液的制备 分别取适量除内标外的 8 种对照品溶液, 置于同一 5 mL 离心管中, N₂ 吹干, 用适量 K 氏液超声溶解并定容至 100 mL 量瓶中, 即得 8 种混合对照品肠灌流液。

2.2.4 菟丝子-枸杞子肠灌流液的制备 菟丝子、枸杞子打粉, 按 1:1 的比例取适量菟丝子、枸杞子粗粉, 按料液比 1:8 加入 95%乙醇浸泡 12 h, 85 °C 回流提取 3 次, 每次 3 h, 滤过, 合并醇提液, 减压浓缩至乙醇全部挥尽。药渣干燥后按料液比 1:10 用水煎煮 2 次, 每次 1 h, 滤过, 将醇提液和水提液合并, 浓缩至浸膏(其中含金丝桃苷 3.98 mg/g、紫云英苷 1.37 mg/g、异鼠李素 0.70 mg/g、异槲皮苷 1.04 mg/g、槲皮素 1.29 mg/g、山柰酚 1.46 mg/g、阿魏酸 0.11 mg/g、甜菜碱 8.97 mg/g, 以生药量计)。所得浸膏用蒸馏水溶解制成 0.4 g/mL(以生药量计)的菟丝子-枸杞子药液。取一定量上述药液, 真空干燥, 残渣用 K 氏液超声溶解并定容至 100 mL 量瓶中, 即得菟丝子-枸杞子肠灌流液。

2.3 大鼠在体单向肠灌流实验

取造模成功的 POI 大鼠, 禁食 24 h、自由饮水, ip 3%戊巴比妥钠(45 mg/kg)麻醉后, 将其置于恒温加热板上, 固定, 保持体温 37 °C。沿腹中线剪开腹腔 3~4 cm, 选取实验肠段, 两端用剪刀各剪开 1 个小豁口, 不要剪断, 然后注入预热至 37 °C 的生理盐水缓慢冲出所取肠段的肠内容物, 冲洗 2~3 次直至流出液澄清, 注射器继续冲入空气将生理盐水排净。轻柔插入导管, 缝合后将小肠部分小心放回腹腔, 切口用生理盐水浸润的纱布覆盖, 在纱布上包裹一层塑料膜保持小肠部分湿润。大鼠实验肠段区间: ①十二指肠段(起点为自幽门 1 cm 处, 终点为往下 10 cm 处); ②空肠段(起点为自幽门 15 cm 处, 终点为往下 10 cm 处); ③回肠段(起点为离盲肠上行 20 cm 处, 终点为往下 10 cm 处); ④结肠段(起点为从盲肠后端开始, 终点为往下 10 cm

处)。实验前取预热至 37 °C 的 K 氏液, 以 0.2 mL/min 的体积流量灌流, 平衡 30 min。进口处用已知质量的装有供试液的小瓶进行灌流, 体积流量仍为 0.2 mL/min, 出口处用已知质量的小瓶每隔 15 min 分段收集流出液, 共收集 4 次流出液(同时迅速更换下一个已知质量的供试液小瓶和收集液小瓶), 每一次收集迅速精确称定供试液小瓶和收集液小瓶质量, 计算灌入和收集的药液质量。收集结束后, 剪下所灌流的肠段, 用细线附着法测量其长度和内径。考察不同吸收部位(十二指肠、空肠、回肠、结肠)对肠吸收的影响。

2.4 肠灌流液中 8 种成分含量测定方法的建立

2.4.1 空白灌流液的制备 取预热至 37 °C 的 K 氏液, 按“2.3”项下方法进行灌流, 收集流出液, 即得空白大鼠灌流液。

2.4.2 肠灌流液分析样品的制备 取 200 μ L 灌流后收集液样品, 置于 2.5 mL 离心管中, 加入芒柄花黄素(内标, 100 μ g/mL)溶液 50 μ L, 以 4 倍体积的甲醇稀释, 涡旋 2 min, 充分混匀, 13 000 r/min 离心 10 min, 取上清液, 用 0.22 μ m 尼龙针式过滤器滤过, 进行 UPLC-MS 分析。

2.4.3 色谱及质谱条件

(1) 色谱条件: Acquity UPLC BEH C₁₈ 色谱柱(50 mm $\times$ 2.1 mm, 1.7 μ m), 流动相为 0.1%甲酸水溶液(A)-乙腈(B), 梯度洗脱: 0~1 min, 15%~25% B; 1~4 min, 25%~40% B; 4~5 min, 40%~25% B; 5~6 min, 25%~15% B。体积流量 0.3 mL/min; 进样量 1 μ L; 柱温 30 °C。

(2) 质谱条件: 离子化模式为大气压电喷雾正、负离子模式, 毛细管电压为 3.0 kV, 源温度为 350 °C, 雾化气温度为 500 °C, 雾化气体积流量为 650 L/h, 锥孔气体积流量为 50 L/h, 采用多反应监测模式(multiple reaction monitoring, MRM)扫描, 待测成分的定量离子对及参数设置见表 1。

表 1 定量离子对和参数设置

Table 1 Quantitative ion pair and parameter setting

化合物	离子模式	<i>t</i> _R /min	母离子 (<i>m/z</i>)	子离子 (<i>m/z</i>)	去簇电压/V	碰撞能量/V
甜菜碱	[M+H] ⁺	0.45	118.09	59.00	45	20
金丝桃苷	[M-H] ⁻	1.52	463.09	300.03	60	28
异槲皮苷	[M-H] ⁻	1.54	463.09	300.03	60	27
阿魏酸	[M-H] ⁻	1.67	193.05	134.04	32	16
紫云英苷	[M-H] ⁻	1.73	447.09	284.03	58	28
槲皮素	[M-H] ⁻	3.29	301.03	151.00	45	25
山柰酚	[M-H] ⁻	5.14	285.04	151.03	55	27
异鼠李素	[M-H] ⁻	5.33	315.05	300.03	50	24
芒柄花黄素	[M-H] ⁻ /[M+H] ⁺	2.89	269.08/267.07	254.05/252.01	55	27

2.4.4 方法学考察 精密量取适量体积的混合对照品肠灌流液, N₂ 吹干, 用 K 氏液按梯度配制成实验所需质量浓度, 即得系列混合对照品溶液。按“2.4.3”项下方法进行 UPLC-MS 检测, 以质量浓度为横坐标 (X), 待测成分峰面积与内标物峰面积比值为纵坐标 (Y), 采用偏最小二乘法进行线性回归, 得 8 种对照品线性关系, 结果见表 2, 各成分在一定范围内线性关系良好 ($r > 0.999$)。

表 2 8 种化合物的线性关系

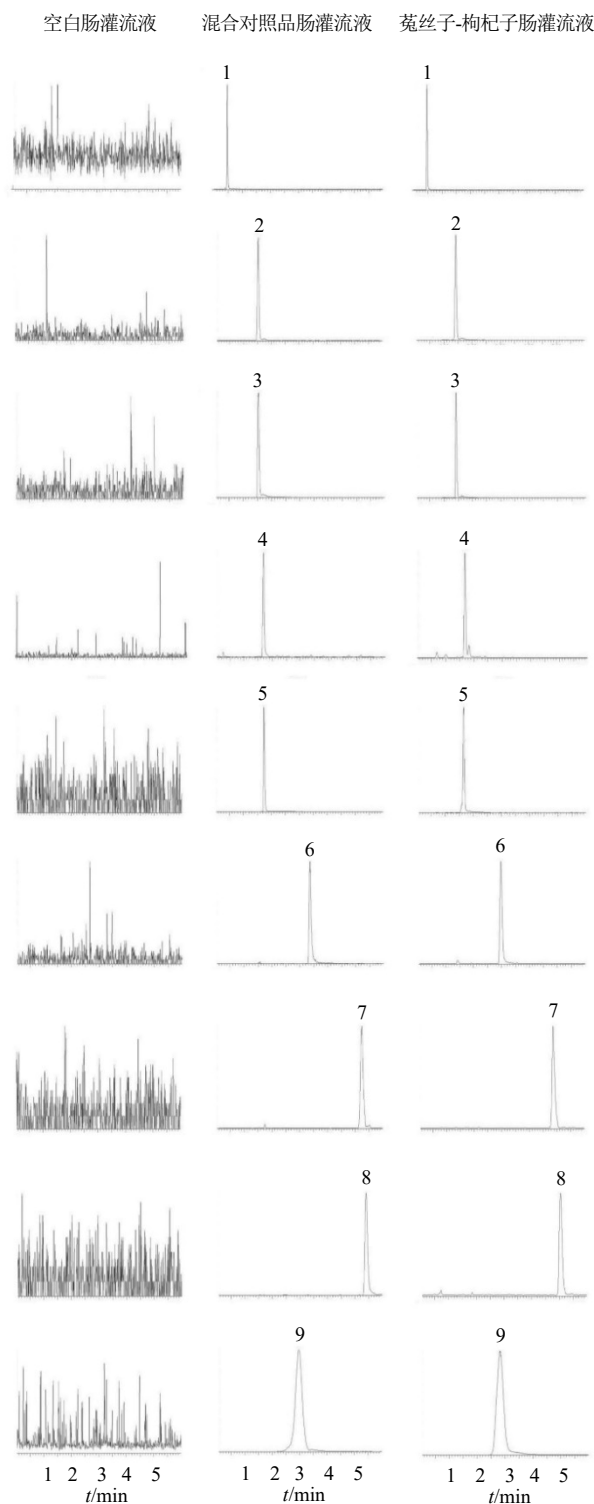
Table 2 Linear relationship of eight compounds

化合物	回归方程	<i>r</i>	线性范围/(mg·mL ⁻¹)
甜菜碱	$Y = 3.0 \times 10^6 X - 18\,707$	0.999 4	0.150~3.000
金丝桃苷	$Y = 52\,179 X + 9\,901.1$	0.999 1	0.008~1.600
异槲皮苷	$Y = 112\,230 X + 23\,895$	0.999 1	0.002~0.400
阿魏酸	$Y = 34\,370 X + 312.64$	0.999 2	0.002~0.040
紫云英苷	$Y = 60\,119 X + 250.19$	0.999 1	0.003~0.600
槲皮素	$Y = 5\,525.3 X + 4\,741.5$	0.999 8	0.003~0.600
山柰酚	$Y = 658.11 X + 252.41$	0.999 5	0.003~0.600
异鼠李素	$Y = 7\,163.3 X + 2\,272.9$	0.999 8	0.002~0.400

分别制备空白肠灌流液、混合对照品肠灌流液、菟丝子-枸杞子肠灌流液的分析样品, 按“2.4.3”项下方法进行 UPLC-MS 检测, 各成分提取离子流色谱图见图 2, 结果表明肠灌流液中的成分不影响目标成分检测, 在本研究的液相色谱梯度洗脱条件下, 各成分有较好的分离效果, 且均具有良好的响应信号。对高 (甜菜碱 2 400 μg/mL、金丝桃苷 1 500 μg/mL、异槲皮苷 400 μg/mL、阿魏酸 40 μg/mL、紫云英苷 500 μg/mL、槲皮素 500 μg/mL、山柰酚 500 μg/mL、异鼠李素 400 μg/mL), 中 (甜菜碱 600 μg/mL、金丝桃苷 150 μg/mL、异槲皮苷 40 μg/mL、阿魏酸 10 μg/mL、紫云英苷 50 μg/mL、槲皮素 50 μg/mL、山柰酚 50 μg/mL、异鼠李素 40 μg/mL), 低 (甜菜碱 150 μg/mL、金丝桃苷 15 μg/mL、异槲皮苷 4 μg/mL、阿魏酸 2 μg/mL、紫云英苷 5 μg/mL、槲皮素 5 μg/mL、山柰酚 5 μg/mL、异鼠李素 4 μg/mL) 3 个质量浓度的混合对照品溶液分别进行精密度、稳定性、回收率考察, 结果显示, 日内和日间精密度的 RSD 值小于 4.67%, 日内和日间准确度的 RE 值为-4.62%~4.78%; 各成分在 4 h 内峰面积的 RSD 值小于 4.83%; 各成分的回收率在 90.12%~103.67%, RSD 值小于 4.74%, 均符合样品分析要求。

2.5 菟丝子-枸杞子药对在 POI 大鼠肠道吸收特征研究

2.5.1 数据处理及统计分析 采用质量法对灌流液流入和流出体积进行校正, 从而消除灌流过程中



1-甜菜碱; 2-金丝桃苷; 3-异槲皮苷; 4-阿魏酸; 5-紫云英苷; 6-槲皮素; 7-山柰酚; 8-异鼠李素; 9-芒柄花黄素 (内标)。
1-betaine; 2-hyperoside; 3-isoquercitrin; 4-ferulic acid; 5-astragaloside; 6-quercetin; 7-kaempferol; 8-isorhamnetin; 9-formononetin (internal standard).

图 2 各成分提取离子流色谱图

Fig. 2 Extracted ion current chromatograms of various constituents

肠道吸收水分导致灌流液体积变化对结果的影响。精密量取灌入液 1 mL, 放入已称定质量的干净玻璃瓶中, 称取液体质量, 按公式 (1) 计算灌入液校正密度 (ρ_{in}), 从流出液样品中取 1 mL, 放入已称定质量的干净玻璃瓶中, 称取液体的质量, 按公式 (2) 计算接收液校正密度 (ρ_{out}), 按公式 (3) 和 (4) 分别计算吸收速率常数 (K_a) 和表观吸收系数 (P_{eff}) 值^[19]。

$$V_{in} = \frac{M_{in}}{\rho_{in}} \quad (1)$$

$$V_{out} = \frac{M_{out}}{\rho_{out}} \quad (2)$$

$$K_a = \frac{Q_{in} \left(1 - \frac{C_{out}}{C_{in}} \times \frac{V_{out}}{V_{in}} \right)}{\pi r^2 l} \quad (3)$$

$$P_{eff} = \frac{-Q_{in} \ln \left(\frac{C_{out}}{C_{in}} \times \frac{V_{out}}{V_{in}} \right)}{2\pi r l} \quad (4)$$

M_{in} 和 M_{out} 分别表示一定时间内进出肠道中灌流液的质量 (g); V_{in} 和 V_{out} 分别为灌入液和收集液的体积 (mL); C_{in} 和 C_{out} 分别为肠道输入端和输出端灌流液中药物的质量浓度 (mg/mL); Q_{in} 为肠道灌流液灌流体积流量 (0.2 mL/min); r 和 l 分别为待考察肠段的内径半径 (cm) 和长度 (cm)

数据处理采用 SPSS 25.0 统计学软件, 计量结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间比较采用 t 检验, 多组间比较采用单因素方差分析, 组间两两比较方差齐时用 LSD 方法分析, 方差不齐时采用非参数检验方法分析。

2.5.2 菟丝子-枸杞子药对质量浓度对吸收的影响 分别制备 0.1、0.2、0.4 g/mL (以生药量计) 的低、中、高质量浓度菟丝子-枸杞子肠灌流液, 进行全肠段 (自十二指肠上端起到结肠下端) 单向灌流实验, 8 种成分的吸收参数见表 3, 结果显示金丝桃苷、异槲皮苷、阿魏酸、紫云英苷、槲皮素、山柰酚和异鼠李素 7 种成分在大鼠全肠段的 K_a 和 P_{eff} 无显著差异, 表明不存在自身质量浓度抑制, 它们可能以被动扩散方式进入体循环; 甜菜碱低质量浓度组 K_a 和 P_{eff} 与中、高质量浓度组存在显著差异 ($P < 0.01$), 中质量浓度组 K_a 和 P_{eff} 与高质量浓度组无显著差异, 表明甜菜碱的吸收存在自身质量浓度抑制, 其可能以主动转运方式进入体循环。

2.5.3 大鼠肠壁吸附对药物吸收的影响 剪取十二指肠、空肠、回肠、结肠各 10 cm, 用 37 °C 生理盐水将翻出的黏膜层冲洗干净, 置于供试液中, 37 °C 恒温孵育 2 h, UPLC-MS 测定供试液中药物浓度。各肠段肠壁吸附结果见表 4, 8 种成分在大鼠

表 3 菟丝子-枸杞子药对质量浓度对肠吸收影响 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

Table 3 Effect of concentration of *Cuscutae Semen-Lycii* Fructus on intestinal absorption ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

化合物	剂量/ (g·mL ⁻¹)	$K_a/(\times 10^{-3} \cdot \text{min}^{-1})$	$P_{eff}/(\times 10^{-3} \text{ cm} \cdot \text{min}^{-1})$
甜菜碱	0.1	545.36 ± 10.06 ^{***}	92.32 ± 2.04 ^{***}
	0.2	311.25 ± 21.16	52.72 ± 8.09
	0.4	292.26 ± 20.07	50.13 ± 5.26
金丝桃苷	0.1	13.33 ± 1.03	2.04 ± 0.06
	0.2	13.78 ± 0.82	2.08 ± 0.14
	0.4	14.12 ± 0.98	2.21 ± 0.36
异槲皮苷	0.1	14.47 ± 0.97	2.19 ± 0.02
	0.2	14.99 ± 1.01	2.26 ± 0.05
	0.4	15.72 ± 0.82	2.45 ± 0.84
阿魏酸	0.1	35.81 ± 1.08	4.97 ± 0.81
	0.2	36.12 ± 1.01	5.01 ± 1.06
	0.4	36.29 ± 0.84	5.12 ± 0.88
紫云英苷	0.1	11.87 ± 0.26	1.93 ± 0.21
	0.2	12.01 ± 0.78	2.01 ± 0.09
	0.4	12.21 ± 1.08	2.05 ± 0.62
槲皮素	0.1	24.05 ± 0.43	3.95 ± 0.59
	0.2	24.11 ± 0.44	3.97 ± 0.55
	0.4	24.54 ± 0.41	3.98 ± 0.96
山柰酚	0.1	21.81 ± 0.71	2.96 ± 0.11
	0.2	22.05 ± 0.92	3.69 ± 0.21
	0.4	22.81 ± 0.38	3.87 ± 0.67
异鼠李素	0.1	26.10 ± 0.56	3.99 ± 0.27
	0.2	26.28 ± 0.28	4.01 ± 0.36
	0.4	27.58 ± 0.46	4.09 ± 0.09

与高质量浓度组 (0.4 g·mL⁻¹) 比较: ** $P < 0.01$; 与中质量浓度组 (0.2 g·mL⁻¹) 比较: *** $P < 0.01$ 。

** $P < 0.01$ vs high concentration (0.4 g·mL⁻¹) group; *** $P < 0.01$ vs medium concentration (0.2 g·mL⁻¹) group.

十二指肠中的吸附剩余率为 95.56%~101.78%, 在大鼠空肠中的吸附剩余率为 94.74%~101.09%, 在大鼠回肠中的吸附剩余率为 95.23%~101.32%, 在大鼠结肠中的吸附剩余率为 97.01%~101.45%, RSD 值均小于 4.8%。结果表明, 在本研究条件下 8 种成分均无明显肠壁物理吸附作用。

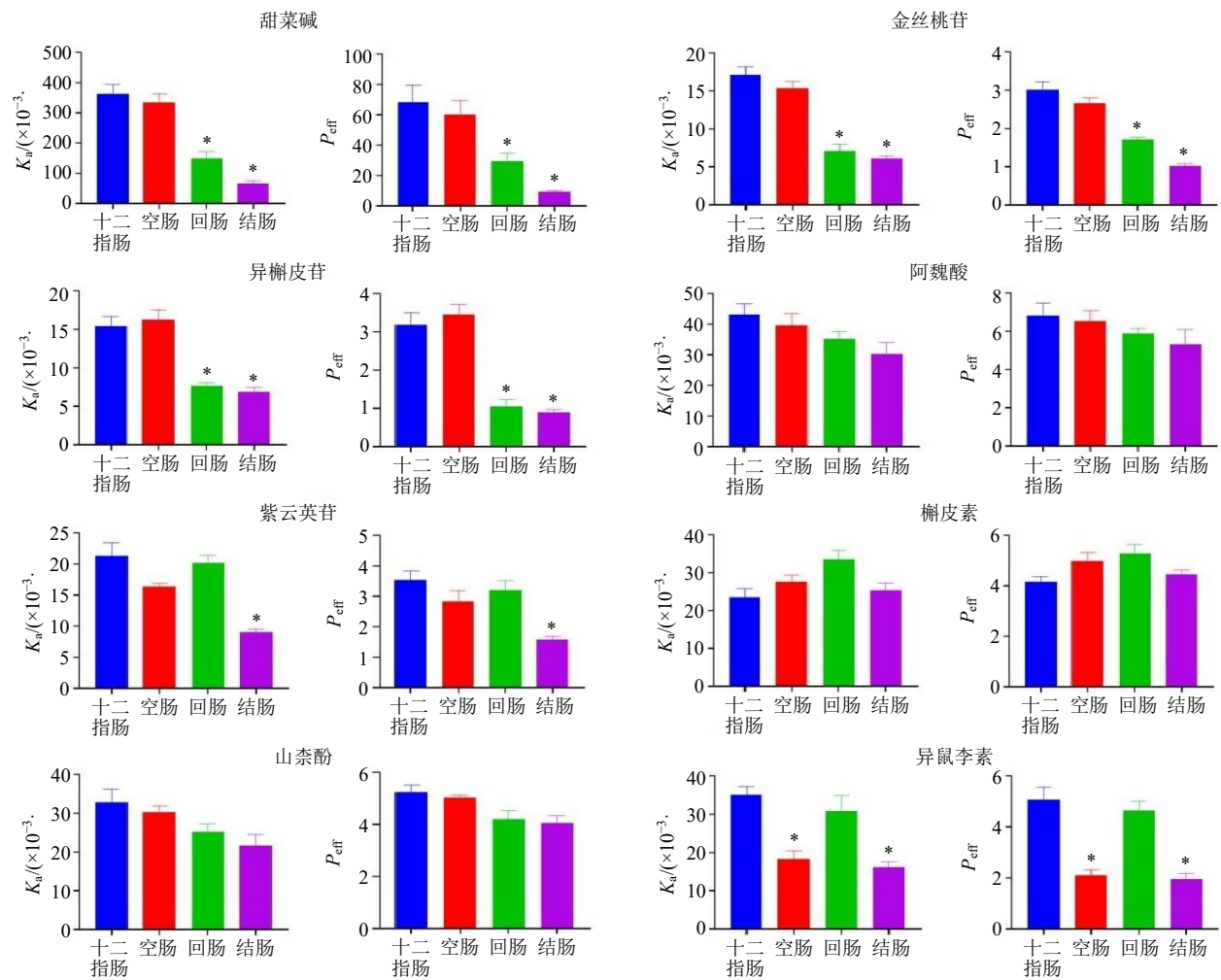
2.5.4 各成分在不同肠段的吸收比较 取 0.2 g/mL 菟丝子-枸杞子肠灌流液, 分别在十二指肠、空肠、回肠、结肠段进行在体单向肠灌流实验, 8 种成分在不同肠段的吸收比较结果见图 3。结果表明甜菜碱、金丝桃苷、异槲皮苷、阿魏酸和山柰酚的吸收部位主要在十二指肠和空肠, 紫云英苷和异鼠李素主要在十二指肠和回肠, 槲皮素最佳吸收部位主要在回肠和空肠。

2.5.5 P-gp 抑制剂对肠吸收的影响 在 0.2 g/mL 菟

表 4 大鼠肠壁对菟丝子-枸杞子药对肠吸收影响 (n = 6)

Table 4 Effect of rat intestinal wall on *Cuscutae Semen-Lycii Fructus* intestinal absorption (n = 6)

化合物	十二指肠		空肠		回肠		结肠	
	吸附剩余率/%	RSD/%	吸附剩余率/%	RSD/%	吸附剩余率/%	RSD/%	吸附剩余率/%	RSD/%
甜菜碱	98.65	2.8	95.67	4.3	101.32	3.7	99.67	1.7
金丝桃苷	96.12	3.5	99.87	3.5	97.88	4.5	99.23	2.1
异槲皮苷	95.56	2.3	98.31	3.6	95.23	3.4	100.67	2.6
阿魏酸	97.43	1.4	96.45	4.8	100.12	2.9	101.45	3.4
紫云英苷	97.34	2.7	101.09	4.1	96.01	2.6	98.45	3.2
槲皮素	97.99	4.6	94.74	2.7	97.66	3.7	97.01	3.9
山柰酚	96.21	4.2	99.96	3.2	98.89	1.3	99.23	2.8
异鼠李素	101.78	3.9	97.52	1.9	96.44	4.0	99.89	3.7



与十二指肠比较: * $P < 0.05$ 。

* $P < 0.05$ vs duodenum.

图 3 8 种成分在各肠段的吸收情况 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

Fig. 3 Absorption of eight compounds in different intestinal segments ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

丝子-枸杞子肠灌流液中加入维拉帕米, 配制成分含 100 $\mu\text{g/mL}$ 维拉帕米的灌流供试液, 进行全肠段单向灌流实验, 结果见表 5, P-gp 抑制剂 (维拉帕米) 对甜菜碱、阿魏酸、槲皮素、山柰酚、异鼠李素 5

种成分的 K_a 及 P_{eff} 值有显著性影响 ($P < 0.05$), 表明以上 5 种成分受 P-gp 的影响, 它们可能为 P-gp 底物。而对金丝桃苷、异槲皮苷、紫云英苷的 K_a 及 P_{eff} 值则无显著性影响。

表 5 P-gp 抑制剂和能量抑制剂对菟丝子-枸杞子药对肠吸收影响 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

Table 5 Effects of P-gp inhibitors and energy inhibitors on *Cuscutae Semen-Lycii Fructus* intestinal absorption ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

化合物	正常组		P-gp 抑制剂组		能量抑制剂组	
	$K_a/$ ($\times 10^{-3} \cdot \text{min}^{-1}$)	$P_{\text{eff}}/$ ($\times 10^{-3} \text{ cm} \cdot \text{min}^{-1}$)	$K_a/$ ($\times 10^{-3} \cdot \text{min}^{-1}$)	$P_{\text{eff}}/$ ($\times 10^{-3} \text{ cm} \cdot \text{min}^{-1}$)	$K_a/$ ($\times 10^{-3} \cdot \text{min}^{-1}$)	$P_{\text{eff}}/$ ($\times 10^{-3} \text{ cm} \cdot \text{min}^{-1}$)
甜菜碱	311.25 $\pm$ 21.16	59.72 $\pm$ 18.09	612.38 $\pm$ 51.54*	101.32 $\pm$ 9.06*	64.08 $\pm$ 4.02*	10.31 $\pm$ 1.09*
金丝桃苷	13.78 $\pm$ 0.82	2.08 $\pm$ 0.14	14.89 $\pm$ 0.77	2.33 $\pm$ 0.68	14.31 $\pm$ 0.65	2.22 $\pm$ 0.45
异槲皮苷	14.99 $\pm$ 1.01	2.26 $\pm$ 0.05	13.64 $\pm$ 0.78	2.38 $\pm$ 0.48	15.36 $\pm$ 0.77	2.45 $\pm$ 0.34
阿魏酸	36.12 $\pm$ 1.01	5.01 $\pm$ 1.06	61.34 $\pm$ 0.58*	9.88 $\pm$ 0.44*	38.12 $\pm$ 0.10	4.97 $\pm$ 0.13
紫云英苷	12.01 $\pm$ 0.78	2.10 $\pm$ 0.09	12.11 $\pm$ 0.58	1.99 $\pm$ 0.15	12.95 $\pm$ 0.89	2.10 $\pm$ 0.31
槲皮素	24.11 $\pm$ 0.44	3.97 $\pm$ 0.55	50.14 $\pm$ 0.92*	7.15 $\pm$ 0.08*	25.08 $\pm$ 0.08	3.68 $\pm$ 0.05
山柰酚	22.05 $\pm$ 0.92	3.69 $\pm$ 0.21	47.36 $\pm$ 0.88*	7.08 $\pm$ 0.12*	21.88 $\pm$ 0.66	3.72 $\pm$ 0.89
异鼠李素	26.28 $\pm$ 0.28	4.01 $\pm$ 0.36	49.37 $\pm$ 0.54*	7.25 $\pm$ 0.62*	25.99 $\pm$ 0.84	3.98 $\pm$ 0.41

与正常组比较: * $P < 0.05$ 。

* $P < 0.05$ vs normal group.

2.5.6 能量抑制剂对肠吸收的影响 在 0.2 g/mL 菟丝子-枸杞子药对肠灌流液中加入 2,4-二硝基苯酚, 配制成含 100 $\mu\text{g/mL}$ 2,4-二硝基苯酚的灌流供试液, 进行全肠段单向灌流实验, 结果见表 5, 能量抑制剂 (2,4-二硝基苯酚) 对甜菜碱的 K_a 及 P_{eff} 值有显著性影响 ($P < 0.05$), 表明其受能量的影响, 吸收方式可能是主动转运。而对其余成分的 K_a 及 P_{eff} 值无显著性影响。

3 讨论

本研究采用在体单向肠灌流法对菟丝子-枸杞子药对中甜菜碱、金丝桃苷、异槲皮苷、阿魏酸、紫云英苷、槲皮素、山柰酚、异鼠李素 8 种活性成分在 POI 大鼠体内吸收情况进行分析, 结果表明, 在菟丝子-枸杞子药对灌流液质量浓度为 0.1~0.4 g/mL 时, 金丝桃苷、异槲皮苷、阿魏酸、紫云英苷、槲皮素、山柰酚和异鼠李素 7 种成分在大鼠全肠段的 K_a 和 P_{eff} 无显著差异, 表明上述 7 种成分的吸收不存在自身质量浓度抑制, 它们可能以被动扩散方式进入体循环; 甜菜碱低质量浓度组 K_a 和 P_{eff} 与中、高浓度组存在显著差异, 中质量浓度组 K_a 和 P_{eff} 与高浓度组无显著差异, 表明甜菜碱的吸收存在自身质量浓度抑制, 其可能以主动转运方式进入体循环; 8 种成分均无明显肠壁物理吸附作用。甜菜碱、金丝桃苷、异槲皮苷、阿魏酸和山柰酚吸收部位主要在十二指肠和空肠, 紫云英苷、异鼠李素的吸收部位主要在十二指肠和回肠, 槲皮素的吸收部位主要在回肠和空肠。甜菜碱、阿魏酸、槲皮素、山柰酚、异鼠李素 5 种成分受 P-gp 的影响, 可能为 P-gp 的底物。甜菜碱吸收受能量影响, 可能通过主动转运方式吸收, 其他成分吸收不受能量影响。

环境污染是引发 POI 的重要因素, 其对生殖系统和内分泌系统的影响已逐渐成为大众关注的热点问题之一, VCD 是环境内分泌干扰物 4-乙烯环己烯的卵巢毒性代谢物, 可导致女性窦前卵泡丢失, 破坏原始卵泡和初级小卵泡, 干扰人体正常生殖、发育和相关激素的生成代谢。人们在工作生活中很容易通过吸烟、农药、工业制造等环境接触这类物质, 严重危害女性的身体健康, 因此本研究选择 VCD 诱导 POI 大鼠模型, 该方法具有安全、有效、稳定和不可逆的优点, 是非常理想的 POI 建模方法, 可以很好地服务于药效学实验和新药开发等相关研究^[5]。

本研究结果表明, 除甜菜碱外, 其余 7 种成分 (金丝桃苷、异槲皮苷、阿魏酸、紫云英苷、槲皮素、山柰酚、异鼠李素) 的 K_a 和 P_{eff} 在 0.1~0.4 g/mL 无显著差异, 提示其吸收过程可能以被动扩散为主。被动扩散通常依赖于浓度梯度, 且不受载体蛋白或能量限制, 这一特性可能与其相对分子质量较小或脂溶性较高有关^[20]。例如槲皮素、山柰酚等黄酮类化合物虽具有一定极性, 但其苷元形式可能通过去糖基化作用提高脂溶性, 从而更易透过肠上皮细胞膜^[21]。此外, 未观察到肠壁物理吸附现象, 进一步支持这些成分主要通过跨膜转运进入循环系统, 而非与肠黏膜发生物理结合。其中甜菜碱的吸收呈现显著的浓度抑制现象, 低质量浓度组的 K_a 和 P_{eff} 显著低于中、高质量浓度组, 而中、高质量浓度组间无差异。这一非线性动力学特征提示甜菜碱的吸收可能涉及主动转运机制, 其载体蛋白在低浓度时尚未饱和, 但随着质量浓度升高逐渐达到饱和状态, 导致吸收速率趋于稳定。甜菜碱作为季铵碱类化合

物,可能通过肠道中特定的有机阳离子转运体或氨基酸转运系统介导的主动转运途径吸收^[22-23]。此外,甜菜碱的吸收受能量抑制影响的实验结果支持这一推论,提示其转运过程依赖三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)供能。这一发现与文献报道的甜菜碱在小肠吸收的载体依赖性特征一致,但具体转运蛋白类型仍需进一步验证。

各成分的吸收部位存在显著差异,这种区域性差异可能与肠道不同区段的生理特征相关,十二指肠和空肠具有较高的绒毛密度和丰富的转运蛋白表达,适合小分子及载体介导成分的吸收;而回肠的碱性环境可能更利于紫云英苷等黄酮苷类化合物的解离或酶解活化。此外,槲皮素在回肠的高吸收可能与其在肠道菌群作用下去糖基化生成苷元形式有关,这一过程在远端肠段更为显著^[24]。

P-gp 作为外排转运体,可通过将药物泵回肠腔降低其生物利用度^[25]。槲皮素已被报道可通过抑制 P-gp 活性增强其他药物的吸收,但本研究表明其自身也可能被 P-gp 外排,这种双重作用可能与其浓度或组织特异性有关^[26]。这一发现对菟丝子-枸杞子药对的制剂开发具有重要指导意义,通过联用 P-gp 抑制剂或设计纳米载药系统,可有效提高上述成分的口服生物利用度。

本研究系统阐明了菟丝子-枸杞子药对中 8 种活性成分的肠道吸收特征,为中药复方多成分协同作用的物质基础研究提供了重要理论依据。揭示了甜菜碱的主动转运特征及其浓度相关性吸收抑制现象,提示其可能依赖特定转运蛋白。此外,金丝桃苷、异槲皮苷等 7 种成分的被动扩散特性及其无浓度相关性抑制的结论,深化了对黄酮类化合物肠道吸收规律的理解,尤其揭示了槲皮素等成分在回肠的高吸收可能与肠道菌群介导的去糖基化作用相关,为中药成分的代谢-吸收协同机制研究提供了新思路。研究还明确了槲皮素等 5 种成分与 P-gp 存在的相互作用,不仅拓展了 P-gp 底物数据库,也为中药-化学药联用时外排转运体介导的相互作用风险评估提供了实验依据。通过明确菟丝子-枸杞子药对多成分的吸收规律及主要吸收部位,可指导复方制剂的精准设计,如开发肠溶靶向递送系统以提升紫云英苷、异鼠李素等在回肠的吸收效率,或通过添加 P-gp 抑制剂(如维拉帕米)提高槲皮素、山柰酚等成分的生物利用度。此外,甜菜碱的主动转运特性提示其临床用药需关注剂量饱和和效应,避免因

载体蛋白饱和导致吸收波动,从而优化给药方案、提升疗效稳定性。从中医药现代化角度,本研究通过科学解析中药复方多成分的体内吸收行为,推动了传统经验用药向“机制明确、质量可控”的现代制剂转化,增强了中药复方在国际医药领域的认可度,为中药国际化提供了关键药动学数据支撑。未来结合多组学技术进一步揭示成分间协同吸收机制,将加速中药复方在精准医疗与个性化治疗中的应用。

本研究尚未对菟丝子-枸杞子药对在正常生理状态大鼠的肠道吸收特征以及菟丝子-枸杞子药对配伍前后的吸收特征进行分析,未来还需进一步完善。此外,本研究未对肠道菌群对成分吸收的影响进行探讨,而肠道菌群在药物代谢和吸收过程中发挥着重要作用,未来的研究可以进一步深入探讨肠道菌群与菟丝子-枸杞子药对成分吸收之间的相互关系^[27]。同时还需进一步通过 Caco-2 细胞模型或基因敲除动物验证特定转运蛋白的作用,并结合体内药动学研究明确各成分的绝对生物利用度及相互作用机制。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Ishizuka B. Current understanding of the etiology, symptomatology, and treatment options in premature ovarian insufficiency (POI) [J]. *Front Endocrinol*, 2021, 12: 626924.
- [2] 熊英, 徐克惠. 早发性卵巢功能不全的早期诊断和预防 [J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2023, 39(9): 906-909.
- [3] 古丽胡马尔·艾尼瓦尔, 易金玲. 早发性卵巢功能不全病因机制研究进展 [J]. *实用妇科内分泌电子杂志*, 2022, 9(2): 43-46.
- [4] 孙璐, 郑群, 范晓东, 等. 早发性卵巢功能不全病因学及发病机制的研究进展 [J]. *吉林大学学报: 医学版*, 2023, 49(2): 534-541.
- [5] 杨智慧, 胡扬, 宗政, 等. 卵巢功能不全病因病机及动物模型构建研究进展 [J]. *中国比较医学杂志*, 2024, 34(3): 149-160.
- [6] 孙向明, 宋辉, 阎新佳, 等. 菟丝子雌激素样作用质量标志物的筛选及含量测定 [J]. *中草药*, 2020, 51(10): 2671-2679.
- [7] 卢有媛, 郭盛, 严辉, 等. 生态因子与化学成分相关联的药用和食用枸杞子适宜生产区划研究 [J]. *药学学报*, 2020, 55(10): 2466-2477.
- [8] Fan R H, Liu C G, Zhang Z, *et al*. Metabolomics analysis of *Semen Cuscutae* protection of kidney deficient model

- rats using ultra high-performance liquid chromatography-quadrupole time-of-flight mass spectrometry [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2022, 207: 114432.
- [9] Zhang X N, Wen X Y, Zhou D, *et al.* Lycibarbarspermidine L from the fruit of *Lycium barbarum* L. recovers intestinal barrier damage via regulating miR-195-3p [J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 320: 117419.
- [10] 李忠民, 叶朝兴, 王丽萍, 等. 中药配方治疗年龄相关性黄斑变性 [J]. 中国现代药物应用, 2012, 6(15): 25-26.
- [11] 张硕, 吴嘉瑞, 刘鑫旭. 基于数据挖掘中医治疗精液异常用药规律研究 [J]. 世界中医药, 2017, 12(7): 1688-1692.
- [12] 赵元, 郑红霞, 徐颖, 等. 中药植物雌激素的研究进展 [J]. 中国中药杂志, 2017, 42(18): 3474-3487.
- [13] 赵琦, 王继升, 代恒恒, 等. 基于网络药理学探讨菟丝子-枸杞子药对治疗男性不育症的作用机制 [J]. 海南医学院学报, 2021, 27(7): 525-532.
- [14] 张婷, 王文彤. 液质联用法测定七宝美髯丸中 5 种成分的含量 [J]. 中国医院药学杂志, 2018, 38(14): 1488-1491.
- [15] 宗政, 胡扬, 徐蓓蓓, 等. 基于 UPLC-Q-TOF-MS 和网络药理学探讨菟丝子-枸杞子药对治疗早发性卵巢功能不全的成分及机制 [J]. 中成药, 2025, 47(2): 649-658.
- [16] 岳霞, 宋辉, 徐媛, 等. 菟丝子总黄酮中拟雌激素作用的活性成分筛选 [J]. 中国药房, 2023, 34(5): 569-574.
- [17] 孙向明, 宋辉, 赵丽珠, 等. 菟丝子拟雌激素作用体内直接作用物质的发现 [J]. 药学学报, 2021, 56(7): 1826-1831.
- [18] 孙士淋. 葛根总黄酮自微乳制剂吸收机制的研究 [D]. 长春: 吉林大学, 2017.
- [19] 万悦, 申雨檬, 邹俊凤, 等. 理中汤提取物中 5 种主要活性成分在体肠吸收特征研究 [J]. 药学学报, 2021, 56(6): 1689-1695.
- [20] 张爱杰, 李偲, 刘羽康, 等. 甘草苷体内暴露特征及体外跨膜转运机制研究 [J]. 中草药, 2021, 52(7): 2053-2061.
- [21] 于航, 郑瑞芳, 苏文灵, 等. 基于肠道菌的黄酮类成分代谢特征及药理学思考 [J]. 药学学报, 2021, 56(7): 1757-1768.
- [22] 沈青青, 江振洲, 张陆勇, 等. 药物肠道渗透性预测模型研究进展 [J]. 药学学报, 2018, 53(5): 727-734.
- [23] 张建萍, 魏玉辉, 张帆, 等. 肠道转运体在药物吸收中的作用 [J]. 中国药学杂志, 2012, 47(24): 1970-1974.
- [24] 张宇航, 邱智东, 傅超美, 等. 刺五加化学成分药动学特性及其体内代谢过程研究进展 [J]. 食品工业科技, 2020, 41(16): 334-339.
- [25] Murakami T, Bodor E, Bodor N. Factors and dosage formulations affecting the solubility and bioavailability of P-glycoprotein substrate drugs [J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2021, 17(5): 555-580.
- [26] 杨婷玉, 刘亚妮, 师少军. 槲皮素对药物转运体调控作用的研究进展 [J]. 中国药学杂志, 2017, 52(9): 721-725.
- [27] Zhang L, Ma X G. A comprehensive review on biotransformation, interaction, and health of gut microbiota and bioactive components [J]. *Comb Chem High Throughput Screen*, 2024, 27(11): 1551-1565.

[责任编辑 李亚楠]