

在体单向肠灌注模型考察灯盏乙素乙酯的肠吸收特性

徐雪林^{1,2}, 易红², 赵洁^{2,3}, 谢小珂², 王智民², 张启伟², 刘晓谦^{2,4*}, 高慧敏^{2*}
(1. 陕西中医学院, 西安 712046; 2. 中国中医科学院 中药研究所 中药质量控制
技术国家工程实验室, 北京 100700; 3. 天津中医药大学, 天津 300193;
4. 江苏康缘药业股份有限公司, 江苏 连云港 222001)

[摘要] 目的:分析灯盏乙素乙酯(scutellarin ethyl ester,DZY-02)在大鼠小肠各肠段的吸收机制。方法:采用大鼠在体单向肠灌注模型,运用 HPLC 测定肠灌注液中 DZY-02 含量,考察 3 个剂量组 DZY-02 在大鼠十二指肠、空肠、回肠的吸收情况,分析 P-糖蛋白(P-glycoprotein,P-gp)和乳腺癌耐药蛋白(breast cancer resistance protein,BCRP)抑制剂对 DZY-02 吸收的影响。结果:DZY-02 在低、中、高质量浓度下,各小肠段的吸收速率常数和有效渗透系数(P_{eff})均无显著性差异, P_{eff} 均 $>0.2 \times 10^{-4} \text{ cm} \cdot \text{s}^{-1}$ 。在相同质量浓度下,DZY-02 在不同肠段的吸收速率常数均无显著性差异;P-gp 和 BCRP 抑制剂均对 DZY-02 吸收无影响。结论:DZY-02 在大鼠肠道内为高渗透性药物,在小肠内均有吸收,且无特定的吸收窗。在一定质量浓度范围内,DZY-02 在大鼠肠道内吸收无高浓度饱和和抑制现象,推断 DZY-02 在大鼠肠道内的吸收机制可能为被动扩散。DZY-02 不是 P-gp 和 BCRP 蛋白的底物。

[关键词] 灯盏乙素乙酯;单向肠灌注;重量法;被动扩散

[中图分类号] R283.6;R945;R284.1;R969.1 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9903(2015)11-0011-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2015110011

Intestinal Absorption Investigation of Scutellarin Ethyl Ester by *in situ* Single Pass Intestinal Perfusion Model XU Xue-lin^{1,2}, YI Hong², ZHAO Jie^{2,3}, XIE Xiao-ke², WANG Zhi-min², ZHANG Qi-wei², LIU Xiao-qian^{2,4*}, GAO Hui-min^{2*}
(1. Shaanxi University of Chinese Medicine, Xi'an 712046, China; 2. National Engineering Laboratory for Quality Control Technology of Chinese Herbal Medicines, Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China; 3. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China; 4. Jiangsu Kanion Pharmaceutical Co. Ltd., Lianyungang 222001, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate absorption mechanism of scutellarin ethyl ester (DZY-02). **Method:** *In situ* single pass intestinal perfusion model was established, HPLC was adopted to study absorptions of three dose groups of DZY-02 in different segments, effects of different protein inhibitors on absorption parameters of DZY-02 in different intestinal segments were investigated. **Result:** Absorption rate constant and effective permeability coefficient (P_{eff}) were no significantly differences in different segments of rat intestine or concentration of DZY-02, P_{eff} was more than $0.2 \times 10^{-4} \text{ cm} \cdot \text{s}^{-1}$. Protein inhibitors had no obvious effects on intestinal absorption of DZY-02. **Conclusion:** DZY-02 is a high-permeability candidate drug and can be absorbed in whole intestinal segments, transport mechanism of DZY-02 *in vivo* is similar to passive diffusion. DZY-02 may be not a substrate of P-glycoprotein and breast cancer resistance protein.

[Key words] scutellarin ethyl ester; single pass intestinal perfusion; gravimetric method; passive diffusion

[收稿日期] 20150318(021)
[基金项目] 国家“重大新药创制”科技重大专项(2012ZX09103201-009,2012ZX09103201-027);中国中医科学院客座研究员联合创新研究项目(ZZ070837)
[第一作者] 徐雪林,在读硕士,从事中药药剂和新剂型研究,Tel:18910907093,E-mail:xuxuelin_15@126.com
[通讯作者] * 刘晓谦,博士,助理研究员,从事中药药剂和新剂型研究,Tel:010-84017310,E-mail:lianyu1127@126.com;
* 高慧敏,研究员,从事中药化学及质量评价研究,Tel:010-84014128,E-mail:huimin_gao@126.com

口服给药是最方便且最常见的给药方式,影响口服药物生物利用度的原因包括药物溶解性、胃肠道的酸碱度和排空速度、肠道菌作用、药物外排作用等^[1]。了解药物口服后体内的吸收情况对药物剂型设计具有重要意义,而肠道是口服药物吸收的主要场所,故肠道吸收特性应作为药物吸收情况的主要研究内容。目前评价药物在肠道吸收的常用方法有 4 种^[2-3],包括大鼠在体肠灌注法、外翻肠囊法、药物浓度法和 Caco-2 细胞模型法。其中在体肠灌注法由于操作简便、测得结果稳定且与人体肠道吸收最相似等优点而被广泛应用。在体肠灌注法又包括在体循环法和单向灌注法,相比在体循环法,单向灌注法采用低流速,对大鼠肠黏膜损伤小,且操作时间短^[2,4]。

灯盏乙素乙酯 (scutellarin ethyl ester, DZY-02) 为灯盏乙素的衍生物,前者改善大脑中动脉栓塞所致的大鼠神经症状行为和减少大鼠梗塞范围的强度均大于后者^[5];而且灯盏乙素口服生物利用度极低,严重影响其口服制剂的开发和患者的依从性^[6],前期研究已证实 DZY-02 较灯盏乙素能明显改善口服生物利用度^[7]。为更好地开展 DZY-02 的制剂研究和剂型选择,明确其吸收行为,本实验拟研究 DZY-02 的肠吸收情况,采用在体单向肠灌注模型分析 DZY-02 的肠道吸收特性,考察肠道外排蛋白对药物吸收的影响。

1 材料

U3000 型高效液相色谱仪包括(美国 Dionex 公司),ISM833C 型蠕动泵(瑞士 Ismatec),XS205 型 1/10 万电子天平和 320 型 pH 计(瑞士梅特勒-托利多仪器有限公司)。灯盏乙素乙酯(DZY-02)原料药(纯度 > 98%,批号 140812)及对照品(纯度 99.6%)均为自制,盐酸维拉帕米、利血平(中国食品药品检定研究院,批号分别为 200102,201213),戊巴比妥钠(北京普瑞斯生物科技有限公司),十二烷基硫酸钠(SDS,国药集团化学试剂有限公司),生理盐水(石家庄四药有限公司),水为屈臣氏蒸馏水,甲醇为色谱纯,其他试剂为分析纯。

健康雄性 SD 大鼠,体重 (250 ± 20) g,SPF 级,由中国食品药品检定研究院提供,合格证号 SCXK(京)2009-0017。

2 方法与结果

2.1 溶液的配制

2.1.1 Krebs-Ringer 试液(K-R 试液)的配制^[8]
称取 NaCl 7.8 g, KCl 0.35 g, NaHCO₃ 1.37 g,

NaHPO₄ 0.32 g, MgCl 0.02 g, 葡萄糖 1.4 g, 加水定容至 1 L, 得 pH 7.4 的 K-R 试液。用 1 mol·L⁻¹ HCl 调节 pH。

2.1.2 DZY-02 储备液的配制 精密称取 DZY-02 原料药约 37.5 mg, 置 25 mL 量瓶中, 用 95% 乙醇定容, 即得。

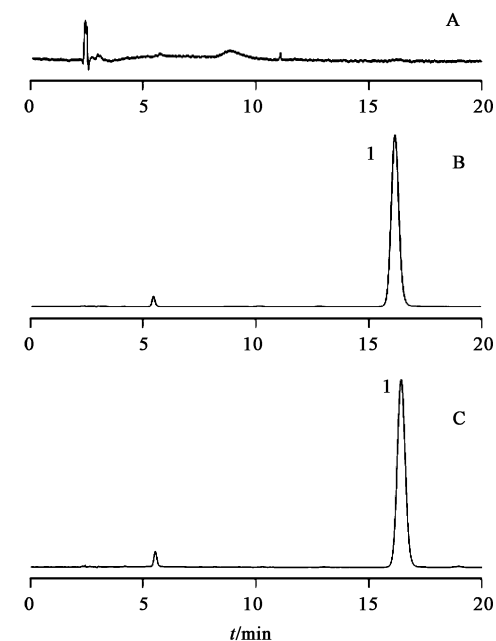
2.1.3 DZY-02 肠灌流液的配制 精密吸取 DZY-02 储备液适量, 用含 0.5% SDS 的 K-R 试液(pH 6.0)定容至 250 mL, 配制质量浓度分别为 40, 80, 120 mg·L⁻¹ 的肠灌流液。

2.1.4 空白肠内液 取含 0.5% SDS 的空白 K-R 液(pH 6.0)进行大鼠在体肠灌注试验, 收集流出液, 即得。

2.2 灌流液中 DZY-02 含量的测定

2.2.1 色谱条件 Kromasil C₁₈ 色谱柱(4.6 mm × 250 mm, 5 μm), 流动相甲醇-0.2% 磷酸水(50:50), 流速 1 mL·min⁻¹, 检测波长 335 nm, 柱温 25 °C, 进样量 5 μL。

2.2.2 专属性考察 分别取空白肠内液、含药灌流液及 DZY-02 对照品溶液适量, 按 2.2.1 项下条件进样分析, 见图 1, 结果表明该方法专属性良好, DZY-02 主峰可与内源性物质完全分离。



A. 空白肠内液; B. 对照品; C. 供试品; 1. 灯盏乙素乙酯
图 1 含灯盏乙素乙酯的灌流液 HPLC
Fig. 1 HPLC profiles of intestinal perfusate containing scutellarin ethyl ester

2.2.3 标准曲线的绘制 精密量取 DZY-02 对照品 5 mg, 置 10 mL 量瓶中, 加 95% 乙醇溶解并稀释

至刻度,摇匀,得储备液。分别精密吸取一定体积储备液置量瓶中,用含 0.5% SDS 的 K-R 试液(pH 6.0)定容至刻度,摇匀,制成 5.05, 10.1, 25.25, 50.5, 101, 151.5, 202 mg·L⁻¹ 的系列溶液。按 2.2.1 项下条件测定,以质量浓度为横坐标,峰面积为纵坐标,得标准曲线 $Y = 0.2785X - 0.5174$ ($r = 0.9996$),线性范围 5.05 ~ 202 mg·L⁻¹。

2.2.4 精密度和准确度 用新鲜肠灌流液配制含 DZY-02 对照品的低、中、高质量浓度溶液($n = 3$),按 2.2.1 项下色谱条件测定,计算准确度分别为 99.17%, 100.23%, 97.79%, 表明该方法准确可靠。取同一对照品溶液连续进样 6 次,结果 DZY-02 峰面积的 RSD 1.2%, 表明仪器精密度良好。

2.2.5 回收率试验 向不同肠段的空白肠内液中加入 DZY-02 储备液适量,配制低、中、高质量浓度(约 40, 80, 120 mg·L⁻¹)的 DZY-02 对照品溶液,按 2.2.1 项下条件测定,考察高质量浓度 DZY-02 在各肠段(十二指肠、空肠和回肠)收集的肠内液中的回收率分别为 99.60%, 99.39%, 98.58%, RSD 分别为 0.7%, 0.6%, 0.6%; 中质量浓度的回收率分别为 100.34%, 98.52%, 99.20%, RSD 依次为 0.4%, 0.5%, 0.3%; 低质量浓度的回收率分别为 100.70%, 102.51%, 103.27%, RSD 依次为 1.3%, 0.7%, 1.6%。符合生物样品测定的要求。

2.2.6 DZY-02 在不同 pH 的肠灌流液中稳定性 用 HCl 和 NaOH 将含 0.5% SDS 的 K-R 溶液调至 pH 分别为 6.0, 6.8 和 7.4, 配成 80 mg·L⁻¹ 的 DZY-02 溶液,置 37 °C 金属浴中保温放置,分别于 0, 3 h 取样测定,计算 DZY-02 在 3 h 后保留率分别为 (99.90 ± 0.82)%, (88.24 ± 1.71)%, (55.15 ± 1.38)%。结果显示随 pH 升高, DZY-02 稳定性越差,故仅考察 pH 6.0 条件下 DZY-02 的肠吸收情况。

2.2.7 DZY-02 在空白大鼠肠内液中稳定性 取不同肠段的空白大鼠肠内液(pH 6.0)中加入适量 DZY-02 样品配制成 80 mg·L⁻¹ 的溶液,置 37 °C 金属浴中温孵,分别于 0, 2 h 取样测定,计算 DZY-02 保留率分别为 (97.85 ± 0.67)%, (100.02 ± 1.34)%, (99.72 ± 1.16)%, 表明弱酸性时肠道酶对 DZY-02 的影响较小。

2.3 大鼠在体肠吸收试验

2.3.1 操作 取实验前禁食约 16 h(可自由饮水)的 SD 大鼠,按 5 mL·kg⁻¹ 腹腔注射 1% 戊巴比妥钠,麻醉后背位固定于手术板上(注意保温)。沿腹中

线剪开腹部,开口约 3 cm,小心分离出待考察各肠段,各肠段长度约 10 cm,两端切口,插管并结扎。各肠段结扎方式为十二指肠自幽门 1 cm 处开始,空肠段自幽门 15 cm 处开始,回肠段为盲肠上行 15 cm 处开始。用预热至 37 °C 的生理盐水将肠道内容物冲洗干净,用空气将生理盐水排空,伤口处用浸有生理盐水的脱脂棉覆盖保湿。取 37 °C 的 DZY-02 肠灌流液,以 2 mL·min⁻¹ 的流速灌流 5 min,使肠道内迅速充满药液,调整灌流速度至 0.3 mL·min⁻¹,平衡 30 min,进口端用已知质量装有供试液的小瓶以相同流速灌流,同时出口端放另一已知质量的小瓶收集,分别于 30 ~ 60, 60 ~ 90, 90 ~ 120, 120 ~ 150 min 迅速更换供试液小瓶和收集液小瓶,冷却至室温,记录供试液小瓶和收集液小瓶的质量。试验结束后将所灌流的肠段剪下,测量其长度和内径。

2.3.2 数据处理 采用重量法对灌流液的流入和流出的体积进行校正,以消除体积变化对药物吸收的影响。计算药物的吸收速率常数(K_a)和有效渗透系数(P_{eff}),式中 V_{in} 和 V_{out} 分别为灌入和收集的供试液体积(假定灌流液密度 1 g·mL⁻¹), C_{in} 和 C_{out} 分别为进口和出口处缓冲液中药物的质量浓度, l 和 r 分别为被灌流肠段的长度和内径, ν 为灌流速度。

$$K_a = (1 - C_{\text{out}}V_{\text{out}}/C_{\text{in}}V_{\text{in}})\nu/\pi r^2 l$$
$$P_{\text{eff}} = -\nu \ln(C_{\text{out}}V_{\text{out}}/C_{\text{in}}V_{\text{in}})/2\pi r l$$

2.3.3 十二烷基硫酸钠对 DZY-02 肠吸收的影响 设计 SDS 质量分数分别为 0.5%, 0.6%, 0.7%, DZY-02 在不同肠段的 K_a 和 P_{eff} , 见表 1。结果显示各肠段在不同 SDS 浓度下 K_a 和 P_{eff} 无显著性差异,表明在选择用量下, DZY-02 的吸收不受 SDS 的影响。

2.3.4 DZY-02 在不同肠段中的吸收 分别配制 40, 80, 120 mg·L⁻¹ 的 DZY-02 肠灌流液,按 2.3.1 项下方法单向灌流,计算 DZY-02 在不同肠段的吸收参数,见表 2。结果表明随质量浓度的增加, DZY-02 的吸收呈上升趋势,在高质量浓度时无饱和现象,但 K_a 和 P_{eff} 无显著性差异,表明 DZY-02 可能以被动扩散的机制吸收进入体循环。另外,同一质量浓度的 DZY-02 在十二指肠、空肠和回肠的 K_a 和 P_{eff} 均无显著性差异,表明 DZY-02 在小肠段均有吸收,且无特定吸收窗。

2.3.5 P-糖蛋白抑制剂对 DZY-02 肠段吸收的影响 取 80 mg·L⁻¹ DZY-02 溶液(pH 6.0, 含盐酸维

表 1 十二烷基硫酸钠用量对灯盏乙素乙酯肠吸收的影响($\bar{x} \pm s, n = 3$)

Table 1 Absorption parameters of scutellarin ethyl ester at different concentrations of SDS in rats($\bar{x} \pm s, n = 3$)

SDS 质量分数 /%	十二指肠		空肠		回肠	
	$K_a \times 10^{-3} / s^{-1}$	$P_{eff} \times 10^{-4} / cm \cdot s^{-1}$	$K_a \times 10^{-3} / s^{-1}$	$P_{eff} \times 10^{-4} / cm \cdot s^{-1}$	$K_a \times 10^{-3} / s^{-1}$	$P_{eff} \times 10^{-4} / cm \cdot s^{-1}$
0.5	0.91 ± 0.06	0.78 ± 0.01	0.96 ± 0.03	0.80 ± 0.01	0.88 ± 0.04	0.78 ± 0.01
0.6	0.75 ± 0.03	0.75 ± 0.01	0.57 ± 0.03	0.60 ± 0.01	0.48 ± 0.02	0.45 ± 0.01
0.7	0.50 ± 0.01	0.47 ± 0.01	0.49 ± 0.01	0.50 ± 0.01	0.56 ± 0.02	0.47 ± 0.01

表 2 不同质量浓度灯盏乙素乙酯在不同肠段中的吸收参数($\bar{x} \pm s, n = 6$)

Table 2 Absorption parameters of scutellarin ethyl ester in different intestinal segments with different concentrations($\bar{x} \pm s, n = 6$)

质量浓度 /mg·L ⁻¹	十二指肠		空肠		回肠	
	$K_a \times 10^{-3} / s^{-1}$	$P_{eff} \times 10^{-4} / cm \cdot s^{-1}$	$K_a \times 10^{-3} / s^{-1}$	$P_{eff} \times 10^{-4} / cm \cdot s^{-1}$	$K_a \times 10^{-3} / s^{-1}$	$P_{eff} \times 10^{-4} / cm \cdot s^{-1}$
40	0.67 ± 0.01	0.63 ± 0.01	0.77 ± 0.02	0.73 ± 0.01	0.79 ± 0.01	0.68 ± 0.01
80	0.91 ± 0.06	0.78 ± 0.01	0.96 ± 0.03	0.80 ± 0.01	0.88 ± 0.04	0.78 ± 0.01
120	1.35 ± 0.04	1.30 ± 0.01	1.08 ± 0.03	1.12 ± 0.01	1.37 ± 0.03	1.30 ± 0.01

拉帕米 100 μmol·L⁻¹[9]) 为灌流液,考察 P-糖蛋白
外排作用对 DZY-02 吸收的影响,见表 3。结果表明

各肠段加入盐酸维拉帕米前后 K_a 和 P_{eff} 均无显著性
差异,说明 DZY-02 不是 P-糖蛋白的底物。

表 3 蛋白抑制剂对灯盏乙素乙酯肠吸收的影响($\bar{x} \pm s, n = 3$)

Table 3 Effects of different protein inhibitors on absorption of scutellarin ethyl ester in different intestinal segments($\bar{x} \pm s, n = 3$)

组别	十二指肠		空肠		回肠	
	$K_a \times 10^{-3}$	$P_{eff} \times 10^{-4}$	$K_a \times 10^{-3}$	$P_{eff} \times 10^{-4}$	$K_a \times 10^{-3}$	$P_{eff} \times 10^{-4}$
	/s ⁻¹	/cm·s ⁻¹	/s ⁻¹	/cm·s ⁻¹	/s ⁻¹	/cm·s ⁻¹
原料药	0.91 ± 0.06	0.78 ± 0.01	0.96 ± 0.03	0.80 ± 0.01	0.88 ± 0.04	0.78 ± 0.01
原料药 + 维拉帕米	0.77 ± 0.03	0.60 ± 0.01	0.82 ± 0.02	0.77 ± 0.01	0.68 ± 0.01	0.60 ± 0.01
原料药 + 利血平	1.21 ± 0.04	1.03 ± 0.01	1.05 ± 0.04	0.87 ± 0.01	0.96 ± 0.04	0.80 ± 0.01

2.3.6 乳腺癌耐药蛋白抑制剂对 DZY-02 肠吸收的影响 取 80 mg·L⁻¹ DZY-02 溶液(pH 6.0,含利血平 10 mg·L⁻¹[10]) 为灌流液,考察乳腺癌耐药蛋白外排作用对 DZY-02 吸收的影响,见表 3。结果表明各肠段在加入利血平前后 K_a 和 P_{eff} 均无显著性差异,说明乳腺癌耐药蛋白外排泵未参与 DZY-02 的小肠吸收过程。

3 讨论

大鼠在体肠吸收试验能反映药物在正常剂量下的吸收情况。成年人正常服用灯盏乙素的剂量 120 mg·d⁻¹,根据人与大鼠的体表面积换算^[11-12],计算大鼠的临床等效剂量 10.8 mg·kg⁻¹,DZY-02 按与灯盏乙素等摩尔量给药,根据相对分子质量,计算 DZY-02 大鼠剂量 11.44 mg·kg⁻¹。本文设计 DZY-02 的肠吸收质量浓度 40 ~ 120 mg·L⁻¹,基本可以代表药物在正常剂量下的吸收情况。

小肠吸收过程中不仅吸收药物,也会吸收和分泌水分,肠腔内的水分改变可影响药物浓度,故须对

水分的变化进行校正。目前,校正水分的常用方法有酚红法和重量法^[13]。酚红为大分子络合物,不会被肠道吸收,因而被用来标识灌流液体积的变化,但文献报道^[14]酚红在肠道也有一定吸收,尤其对于吸收不好的药物,酚红的吸收可能对实验结果带来极大的误差。重量法简单方便,在校正肠道水分体积变化方面具有可行性和精密性^[2]。故本文采用重量法对肠道水分的变化进行校正。

在进行 DZY-02 在体肠吸收实验的过程中,应注意体系的密闭性以及插管结扎时避免破坏肠壁血管而导致出血。课题组前期考察了 DZY-02 在血浆中的稳定性和回收率,发现 DZY-02 在血浆中不稳定、回收率较低^[7],故在实验操作过程中防止肠毛细血管出血尤为重要。

DZY-02 水溶性极差,溶解度约 9 mg·L⁻¹,故加入 0.5% SDS 作为助溶剂以提高 DZY-02 在 K-R 试液中的溶解度,满足了试验对灌流药物浓度的要求。但文献报道 SDS 对一些药物在肠道的吸收可能有

促进作用,为保证结果的准确,考察在 pH 6.0 的 K-R 试液中加入不同含量 SDS 对 DZY-02 肠吸收的影响^[15-16]。结果显示 SDS 对 DZY-02 肠吸收无影响。

研究表明在试验浓度下 DZY-02 在小肠段均有吸收,且无特定吸收窗,DZY-02 的吸收机制可能为被动扩散。P-糖蛋白是一种能量依赖型膜转运蛋白,在体内分布广泛,主要位于肠道黏膜、肝小管等,属于三磷酸腺苷结合式膜转运蛋白(ABC 转运蛋白)超家族,具有将药物从上皮细胞的基底膜转运到顶侧膜而泵出细胞外的作用,这种药物的外排泵机制可使药物的跨膜转运减少,进而减小药物的吸收。与 P-糖蛋白机制相似,存在于肠道上皮细胞上的乳腺癌耐药蛋白同属于 ABC 转运蛋白家族,与 P-糖蛋白的底物有许多交叉,亦通过外排泵机制减少药物的跨膜转运,影响药物的吸收,降低某些药物的口服生物利用度。本文研究表明 DZY-02 不是 P-糖蛋白和乳腺癌耐药蛋白的底物,其在小肠段的吸收不受后二者的影响。

文献研究认为当某化合物在大鼠的 $P_{\text{eff}} > 0.2 \times 10^{-4} \text{ cm} \cdot \text{s}^{-1}$ 时,说明该化合物在人体内吸收完全;当 $P_{\text{eff}} < 0.03 \times 10^{-4} \text{ cm} \cdot \text{s}^{-1}$ 时,认为该化合物吸收较差^[17-18]。本文研究结果表明 DZY-02 在大鼠体内吸收完全,为高渗透性药物,推断 DZY-02 的吸收限速过程为溶解过程。这与黄酮类化合物的性质相吻合。黄酮类化合物无论其水溶性基团有多少,在纯度 >90% 时,其几乎完全平面的化学结构决定了在饱和情况下,极易无规则聚集而致该类化合物在各种溶剂中的溶解度均较低,是特殊的一类难溶性药物,水溶性强但溶解度低。因此,促进溶出是解决该类化合物生物利用度低的可行策略之一。

[参考文献]

[1] 谭晓斌,贾晓斌,陈彦,等. 在体肠灌流模型及其在中药研究中的应用[J]. 中草药, 2007, 29 (11): 1665-1668.

[2] 陈慧慧,姚银辉,鲁澄宇. 在体肠灌流法用于中药有效成分吸收的研究进展[J]. 中国药师, 2011, 14 (11): 1677-1679.

[3] 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 (5): 87-92.

[4] 许蕾,杨中林. 大鼠在体单向灌流法研究橙皮苷肠道吸收性质[J]. 中国中药杂志, 2009, 44 (8): 594-597.

[5] 王智民,高慧敏,李建荣,等. 灯盏乙素酯及其医疗用途: 中国, CN101423537A [P]. 2009-5-6.

[6] 葛庆华,周臻,支晓瑾,等. 灯盏乙素在犬体内的药动学和绝对生物利用度研究[J]. 中国医药工业杂志, 2003, 34 (2): 618-620, 632.

[7] 朱丽伟,刘晓谦,冯京,等. 灯盏乙素及其衍生物灯盏乙素乙酯在大鼠体内的药代动力学的比较[J]. 中国中药杂志, 2013, 38 (19): 3373-3377.

[8] 许蕾,杨中林. 大鼠在体单向灌流法研究橙皮苷肠道吸收性质[J]. 中国药理学杂志, 2009, 44 (8): 594-597.

[9] 杜秋,狄留庆,单进军,等. 在体单向肠灌流模型研究瑞香素的大鼠肠吸收特性[J]. 药学报, 2009, 44 (8): 922-926.

[10] 王婷婷,李伟,袁勇,等. 在体单向灌流模型研究田蓟苷的在体肠吸收[J]. 中国药理学杂志, 2013, 38 (7): 1079-1082.

[11] 许英爱,范国荣,高申,等. 灯盏花素大鼠在体肠吸收动力学研究[J]. 中草药, 2007, 38 (7): 1036-1039.

[12] 周庆颂,蒋学华,樊新星. 不同相对分子质量灯盏乙素-PEG 酯大鼠在体小肠吸收动力学的研究[J]. 中国药理学杂志, 2006, 41 (5): 375-378.

[13] 黄嗣航,龙晓英,袁飞,等. 酚红法和改良重量法分别研究葛根素的大鼠在体肠吸收机制[J]. 广东药学院学报, 2012, 28 (6): 603-607.

[14] 崔升森,赵春顺. 3-正丁基苯酞大鼠在体肠吸收动力学[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19 (9): 169-172.

[15] 刘建平,杜志永,朱丽. 丹参酮 II_A 固体脂质纳米粒的体外释药和大鼠肠吸收特性的研究[J]. 中国药理学通报, 2005, 21 (2): 186-190.

[16] 陈卓,蒋学华,任静. 豆腐果苷在大鼠小肠吸收动力学研究[J]. 中草药, 2008, 39 (12): 1851-1853.

[17] 吴浩,狄留庆,单进军,等. 在体单向肠灌流模型研究红景天苷的大鼠肠吸收特性[J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20 (7): 130-134.

[18] 王进荣,王平,杨永茂,等. 单向灌流法评价大黄素大鼠体内肠吸收的研究[J]. 中国中药杂志, 2011, 33 (17): 2393-2397.

[责任编辑 刘德文]