

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.17.009

在体单向肠灌注模型研究白芷中三种成分的吸收特性*

闫涛 王琴会 姜维 陈曦 赵美 刘新友[△]

(第四军医大学唐都医院药剂科 陕西 西安 710038)

摘要 目的:研究白芷中有效成分欧前胡素、异欧前胡素和花椒毒酚在大鼠小肠各段的吸收特征。**方法:**采用大鼠在体单向肠灌注模型结合 HPLC 法同时测定肠灌注液中欧前胡素、异欧前胡素和花椒毒酚含量的变化,考察高、中、低三组剂量下三种成分在十二指肠、空肠和回肠的吸收特性。**结果:**三种成分随着剂量的增大,吸收速率常数(K_a)和有效渗透系数(P_{eff})逐渐增大。三种成分相同剂量下各肠段间吸收均无显著性差异,其吸收大小顺序为:欧前胡素 > 异欧前胡素 > 花椒毒酚。**结论:**白芷三种主要成分在各肠段均吸收良好,吸收大小呈剂量相关性。

关键词:白芷;在体单向肠灌注;高效液相色谱;肠吸收

中图分类号:Q95-3;R285.5 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2017)17-3238-05

Intestinal Absorption of Three Components in Angelicae Dahuricae by in situ Single Pass Intestinal Perfusion Model in Rat*

YAN Tao, WANG Qin-hui, JIANG Wei, CHEN Xi, ZHAO Mei, LIU Xin-you[△]

(Department of Pharmacy, Tangdu Hospital, the Fourth Military Medical University, Xi'an, Shaanxi, 710038, China)

ABSTRACT Objective: To investigate absorption mechanism of imperatorin, isoimperatorin and methoxsalen in radix of Angelicae dahuricae. **Methods:** In situ single pass intestinal perfusion model was established, HPLC was used to determine the change of the concentration of imperatorin, isoimperatorin and xanthotoxol in different segments. The absorption parameters of these three analytes in different intestinal segments were investigated. **Results:** With the increasing of doses for these three analytes, the absorption rate constant (K_a) and effective permeability coefficient (P_{eff}) were increased. There were no significant differences in different segments of intestine in rat. The absorption order was imperatorin, isoimperatorin and xanthotoxol. **Conclusion:** Radix of Angelicae dahuricae was easily absorbed in the intestine, the degree of absorption was dose-dependent.

Key words: Angelicae dahuricae; In situ single pass perfusion model; HPLC; Intestinal absorption

Chinese Library Classification(CLC): Q95-3; R285.5 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2017)17-3238-05

前言

白芷,为伞形科植物白芷或杭白芷的干燥根。其性温,气芳香,味辛,微苦,归肺、胃、大肠经,具有解表散寒、祛风止痛、宣通鼻窍、燥湿止带、消肿排脓的功效。主治感冒头痛、眉棱骨痛、鼻塞流涕、鼻渊、牙痛、带下、疮疡肿痛^[1],常与川芎、细辛等药配伍,治疗偏头痛。现代中药学研究表明,白芷的主要有效成分欧前胡素、异欧前胡素、花椒毒酚等是其散风除湿、通窍止痛的主要功效成分^[2,3]。

目前对于白芷的研究主要集中在组分入血后的药代动力学方面^[4,5],对于肠道吸收方面的报道很少。大鼠单向肠灌注模型是 FDA 认可的用于考察药物吸收特征的实验方法^[6]。本研究采用在体单向肠灌注模型,同时考察了白芷药材中三种主要成分欧前胡素、异欧前胡素和花椒毒酚在各肠段吸收情况,较为完整的考察了白芷主要活性物质的吸收特性,为进一步开发白

芷相关方药制剂提供参考依据。

1 材料与方法

1.1 实验仪器和试剂

高效液相色谱仪 (日本岛津 LC-2040C 3D 型,LC-2040 Pump 四元泵,LC-2040 Autosampler 自动进样器,岛津 LabSolutions 工作站);蠕动泵驱动器 (保定兰格恒流泵有限公司 BT100-1F 型);旋转蒸发器 (爱信公司 RE1001 型);Sartorius BP221S 型万分之一天平 (德国 Sartorius 公司);欧前胡素对照品 (纯度 >98%,成都普瑞法科技开发有限公司,批号:5031710);异欧前胡素对照品 (纯度 >98%,成都普瑞法科技开发有限公司,批号:15052110);花椒毒酚对照品 (纯度 >98%,成都艾科达化学试剂有限公司,批号:201602181);白芷药材 (西安藻露堂药业集团,批号:160101,产地:安徽,经第四军医大学中药研究所王四旺教授鉴定为伞形科植物白芷 Angelica

* 基金项目:陕西省中医药管理局资助项目(13-ZY039)

作者简介:闫涛(1989-),硕士研究生,药师,主要研究方向:从事制剂工艺和质量标准研究,电话:(029)84777857,E-mail: yantaotd@163.com

[△] 通讯作者:刘新友,硕士生导师,副主任药师,主要研究方向:从事制剂工艺和质量标准研究,

电话:(029)84777648,E-mail: lxylywy@163.com

(收稿日期:2016-12-10 接受日期:2016-12-30)

dahurica 的干燥根); 乙腈 (色谱纯, Fisher 公司); 其余试剂均为分析纯。

实验动物: 雄性 SD 大鼠, 体重 200-230 g, 清洁级, 购自第四军医大学实验动物中心, 动物合格证编号 SCXK(军)字第 2007-007 号。

1.2 实验方法和步骤

1.2.1 白芷提取物的制备 白芷药材粉碎过筛制成粗粉, 取 200 g 粗粉置于圆底烧瓶中, 加入 8 倍量 80% 乙醇, 加热回流三次, 每次 1.5 h, 过滤合并提取液。减压浓缩至生药浓度为 $2.4 \text{ g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的白芷流浸膏, 至 4°C 冰箱内备用。

1.2.2 Krebs-Ringer 试液(K-R 试液)配制 称取氯化钙 0.37 g 与葡萄糖 1.4 g, 加少量蒸馏水溶解, 再分别称取氯化钠 7.8 g、氯化钾 0.35 g、碳酸氢钠 1.37 g、磷酸二氢钾 0.32 g 与氯化镁 0.02 g, 加蒸馏水溶解后再与氯化钙及葡萄糖溶液混匀, 定容至 1 L, 即得 K-R 试液, 临用前以 $1.0 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ HCl 或 $1.0 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ NaOH 调节 pH^[7]。

1.2.3 白芷肠灌流液的配制 精密吸取白芷提取物, 用 K-R 试液稀释定容至 250 mL。分别配制低、中、高三组剂量(生药浓度为 120、240、480 $\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)的白芷肠灌流液。

1.2.4 空白肠灌流液 取 K-R 试液适量, 按照 1.2.6 中所述大鼠在体单向肠灌流实验方法, 收集流出灌流液, 即得。

1.2.5 色谱条件 色谱柱: Agilent 5 TC-C18 (2)(250 mm $\times$ 2.6 mm, 5 μm)。流动相 A 为水, B 为乙腈。洗脱程序为 (0-5 min, 20% B; 5-8 min, 20%-40% B; 8-12 min, 40% B; 12-15 min, 40%-80% B; 15-23 min, 80% B; 23-26 min, 80%-20% B; 26-60 min, 20% B)。检测波长为 254 nm; 流速 $1.0 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$; 柱温: 40°C ; 进样量 10 μL 。

1.2.6 大鼠在体单向肠灌流实验 取禁食但自由饮水 12 h 的雄性 SD 大鼠, 异氟烷吸入麻醉后固定, 沿腹中线打开腹腔, 小心分离出待考察肠段, 即十二指肠、空肠和回肠, 取约 10 cm 肠段, 于两端切口插管结扎, 避免破坏肠道和肠系膜血管, 用预热至 37°C 的生理盐水冲洗肠道, 洗净内容物。实验时取提前预热至 37°C 的供试液以 $1.0 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ 的流速灌流 10 min, 再将流速调为 $0.2 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$, 预平衡 30 min。进口端用已知质量装有供试品溶液的小瓶以 $0.2 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ 流速进行灌流, 于出口端放置已知质量的小瓶, 每隔 10 min 收集一份肠灌流液, 同时记录供试液小瓶与收集到灌流液小瓶的质量。试验完成后将进行灌流的供试肠段剪下, 测量其长度和肠道内径^[8]。

1.3 数据处理

采用重量法^[7]校正灌流液进口端与出口端的体积以消除肠道吸收水分造成灌流液体积变化对结果的影响。计算药物的吸收速率参数(K_a)采用公式(1), 有效渗透系数(P_{eff})采用公式(2)计算:

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

$$P_{\text{eff}} = \frac{-Q \ln \frac{C_{\text{out}} V_{\text{out}}}{C_{\text{in}} V_{\text{in}}}}{2 \pi r l} \quad (2)$$

公式中 V_{in} 与 V_{out} 分别为灌入与收集得到的供试液体积 (假定灌流液具有相同的密度), C_{in} 和 C_{out} 分别为进口和出口药

液的浓度, l 与 r 分别为供试肠段的长度与内径, 单位为 cm, Q 为试验中的灌流速度($\text{mL} \cdot \text{s}^{-1}$)。利用统计分析软件 SPSS 13.0 处理数据, 结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 当 $P < 0.05$ 时判断其具有显著性差异。

2 结果

2.1 专属性考察

分别取对照品溶液、白芷灌流后、空白肠灌流液参照 1.2.5 项下色谱条件分别进样分析, 结果见图 1, 表明: 该方法的专属性良好, 内源性物质未对待测物的测定造成干扰。

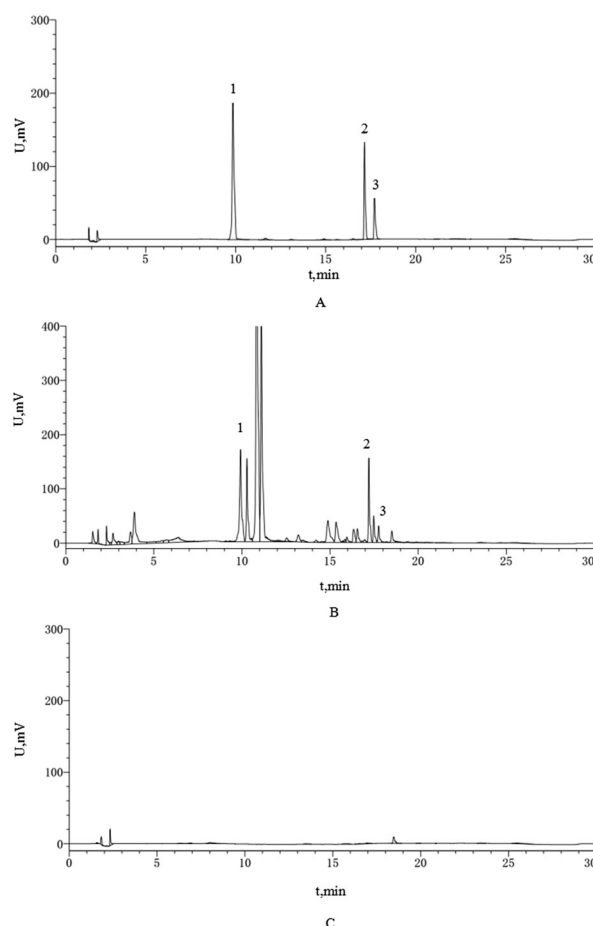


图 1 灌流液的 HPLC 色谱图

A. 对照品; B. 供试品; C. 空白对照; 1. 花椒毒酚; 2. 欧前胡素; 3. 异欧前胡素

Fig. 1 HPLC profiles of intestinal perfusate

A. substance control; B. test sample; C. blank control; 1. xanthotoxol; 2. imperatorin; 3. isoimperatorin

2.2 线性关系考察

精密称取欧前胡素、异欧前胡素、花椒毒酚对照品各 5 mg, 分别置于 25 mL 容量瓶中, 用甲醇溶解并稀释至刻度、摇匀, 得浓度为 $200 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 的储备液。分别精密吸取一定体积的储备液置于容量瓶中, 加入 K-R 试液定容至刻度、摇匀。分别制成欧前胡素、异欧前胡素浓度为 12、24、32、48、64 和 $128 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$, 花椒毒酚浓度为 3、6、12、24、48 和 $96 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 的系列标准溶液。按 1.2.5 项下的条件测定, 记录峰面积, 建立线性方程, 结果见表 1。

2.3 精密度实验结果

配制含对照品的低、中、高质量浓度的新鲜肠灌流液, 按

1.2.5 项下色谱条件分别进样 10 μL 分析。1d 内重复 6 次,求得 间偏差,结果见表 2。
日内偏差,每日测定 1 次,在 6 d 内连续进样测定 6 次,求得日

表 1 线性关系考察结果

Table 1 The linear correlation results

Analyte	Linear regression data	Linear range/ $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$	r
Imperatorin	$Y=13081.1X+9254.5$	12.0-128.0	0.999 7
Isoimperatorin	$Y=7641.1X-18769.0$	12.0-128.0	0.999 8
Xanthotoxol	$Y=59173.0X+21445.8$	3.0-96.0	0.999 1

表 2 精密度考察结果

Table 2 The precision results

Analyte	Concentration/ $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$	Intra-day RSD/%	Inter-day RSD/%
Imperatorin	20	1.83	1.43
	50	1.32	1.26
	120	1.08	1.12
Isoimperatorin	20	1.65	1.34
	50	1.53	1.26
	120	1.44	1.19
Xanthotoxol	5	1.32	1.38
	30	1.21	1.23
	90	1.09	1.14

2.4 回收率实验结果

向空白肠灌流液中加入标准品溶液适量,配制低、中、高质量浓度的溶液,按照 2.3.1 项下的条件测定,考察各质量浓度下肠内液的回收率。高质量浓度肠内液欧前胡素、异欧前胡素和花椒毒酚的平均回收率分别为 97.45 %、98.21 %和 99.35 %,RSD 依次为 1.8 %、0.6 %和 1.2 %;中质量浓度的三种物质平均回收率分别为 97.89 %、98.27 %和 98.14 %,RSD 依次为 1.31 %、0.89 %和 0.95 %;低质量浓度的三种物质平均回收率分别为 98.24 %、97.56 %和 98.69 %,RSD 依次为 0.76 %、1.45 %

和 1.04 %。表明该方法符合测定要求。

2.5 不同 pH 肠灌流液中稳定性考察

用 1.0 $\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ NaOH 和 1.0 $\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ HCl 溶液调节 K-R 溶液 pH,得 pH 分别为 6.0、7.0 和 8.0 的 K-R 溶液。吸取一定量的白芷提取物加入上述不同 pH 的溶液中,在 37 $^{\circ}\text{C}$ 条件下水浴放置,分别于 0 h 和 2 h 取样,测定样品中三种成分的含量,计算其残存百分率($\bar{x} \pm s$),见表 3,结果表明,各组分在不同 pH 的 K-R 溶液中稳定性具有显著性差异 ($P < 0.05$),其在 pH 为 6.0 的溶液中最稳定。

表 3 稳定性考察结果($\bar{x} \pm s, n=3$)Table 3 The stability results($\bar{x} \pm s, n=3$)

pH	Percentage of residual at 2 h /%		
	Imperatorin	Isoimperatorin	Xanthotoxol
6.0	98.34 $\pm$ 1.16	97.69 $\pm$ 2.03	95.82 $\pm$ 2.19
7.0	94.92 $\pm$ 2.28*	91.89 $\pm$ 1.85*	93.29 $\pm$ 1.79*
8.0	90.28 $\pm$ 3.12*	87.23 $\pm$ 2.78*	89.76 $\pm$ 3.19*

Note: Compared with 6.0, * $P < 0.05$.

2.6 白芷三种成分在不同肠段中的吸收

分别配置生药浓度为 120、240 和 480 $\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 的肠灌流液,按 1.2.6 项下的方法进行肠灌流试验,考察白芷中欧前胡素、异欧前胡素和花椒毒酚在不同肠段中的吸收情况,组间采用方差分析其差异性,结果见表 4。结果表明随着药材浓度的增加,白芷中三种成分的吸收参数具有显著性差异 ($P < 0.05$),随着浓度的增加其吸收均呈上升趋势,在较高浓度下,也未出现饱和现象,这提示白芷中三种物质在浓度为 120-480 $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 下,主要以被动扩散的方式吸收进入体内。同等剂量下三种成分在十二

指肠、空肠和回肠间的吸收,部分参数具有显著性差异 ($P < 0.05$),其余吸收参数均无显著性差异,提示这三种成分在不同肠段内均有吸收但不存在特定的吸收部位。

3 讨论

中药口服给药是最常见的给药方式,应用非常广泛,明确中药口服后的吸收情况对临床中合理使用中药和中药新剂型设计均具有重要意义^[9]。口服药物吸收的主要场所是肠道,因此对于研究药物在肠道的吸收特征就成为考察药物吸收情况的

重要手段。目前对于评价药物肠道吸收的常用方法主要有药物浓度法、在体肠灌流模型法、Caco-2 细胞模型法和外翻肠囊法等^[10]。其中在体肠灌流模型法由于其操作技术成熟,实验可重复性强,测得结果与人体肠道吸收最相似等特点而被广泛应用^[11]。

在体单向肠灌流模型法采用低流速灌流,对大鼠肠粘膜损伤小,且操作时间短,可以保证实验过程中动物具有完整的肠道神经支配和血液供应,完整地模拟人体口服给药后肠道的吸收过程^[12,13]。

表 4 不同质量浓度组分在不同肠段中的吸收参数($\bar{x} \pm s, n=6$)Table 4 Absorption parameters in different intestinal segments with different concentrations($\bar{x} \pm s, n=6$)

Concentration/mg·L ⁻¹	Analyte	Duodenum		Jejunum		Ileum	
		$K_a \times 10^{-3}/s^{-1}$	$P_{eff} \times 10^{-4}/cm \cdot s^{-1}$	$K_a \times 10^{-3}/s^{-1}$	$P_{eff} \times 10^{-4}/cm \cdot s^{-1}$	$K_a \times 10^{-3}/s^{-1}$	$P_{eff} \times 10^{-4}/cm \cdot s^{-1}$
120	Imperatorin	1.24± 0.89	8.03± 1.82	1.02± 0.71	7.69± 0.91	1.78± 0.91	9.61± 0.61
	Isoimperatorin	0.79± 0.68	2.42± 1.32	0.83± 1.21	2.19± 0.73	0.89± 1.63	7.43± 0.76 [#]
	Xanthotoxol	0.38± 1.52	0.73± 0.69	0.28± 1.25 [#]	0.52± 1.21 [#]	0.57± 0.81	0.72± 1.73
240	Imperatorin	2.80± 1.02*	9.12± 1.34*	2.94± 0.83*	8.31± 1.12*	3.31± 0.95*	11.13± 0.79*
	Isoimperatorin	2.19± 0.89*	3.87± 0.62*	2.09± 1.32*	4.27± 0.91*	2.57± 1.35*	5.43± 0.86**
	Xanthotoxol	1.31± 1.26*	1.67± 1.39*	1.07± 0.74*	1.02± 0.81*	1.49± 0.96*	1.38± 1.62*
480	Imperatorin	5.32± 1.28*	14.21± 1.93*	5.79± 0.56*	15.13± 0.78*	6.14± 0.84*	15.32± 0.89*
	Isoimperatorin	4.23± 1.29*	6.49± 1.79*	5.12± 1.89**	7.43± 0.96*	7.15± 1.58**	8.63± 0.92*
	Xanthotoxol	2.86± 1.87*	3.79± 1.84*	1.97± 0.93*	4.02± 1.81*	2.59± 0.89*	5.33± 1.59**

Note: Compared with 120 mg·L⁻¹, *P<0.05; Compared with Duodenum, [#]P<0.05.

为了确保在体肠灌流实验准确性,对于实验模型中相关参数的选择就显得尤为重要。肠道内环境的 pH 值是影响药物吸收的重要因素之一,而有报道称大鼠在禁食状态下十二指肠到回肠的 pH 值范围大约在 5.0-7.5 之间^[14],人体肠道 pH 范围通常在 6.0-8.0 之间。这就需要考察白芷待测组分在不同肠段 pH 环境下的稳定性,本研究结果显示,白芷中三种有效成分在 pH 为 6.0、7.0 和 8.0 的 K-R 溶液中稳定性均良好。在体肠灌流试验过程中,肠道不仅吸收药物,同时也会吸收或分泌水分,造成收集到肠灌流液质量浓度的改变,故在计算吸收参数时,需对出口液的体积进行校正。目前,对于水分的校正方法通常有酚红法和重量法。因酚红为大分子络合物结构,难以被肠道吸收,常被用作校正灌流液体积的标记物使用,但近来有研究发现,酚红在肠道也存在不同程度的吸收,可能会导致实验数据出现偏差^[15]。在预实验中还发现,酚红存在一定的紫外吸收,会对待测物成分的测定造成干扰,故本实验选择重量法进行校正。

前期文献报道中称,灌流速度会对实验结果造成很大影响,只有选用合适的灌流速度,才能保证实验结果的准确性^[16]。有报道表明,随着灌流速度的增加,肠道吸收速率也随之显著增加,且灌流速度越快对于肠壁的损伤也越大^[17,18],而健康人体的肠道蠕动速度大约为 2 mL·min⁻¹,肠道内径约为大鼠的 10 倍,通过大量文献综合分析,决定采用 0.2 mL·min⁻¹ 作为本次实验中的灌流速度,这既能保证肠道吸收功能的完整性,也能最接近模拟人体肠道吸收过程。在前期预实验中发现,白芷药材灌流预平衡时间的长短也会对实验结果造成一定影响,在灌流液初期通过管路后,药材组分浓度会有所降低,这可能与管路产生药物吸附作用有关^[19]。为了消除管路物理吸附作用对实验的干扰,需要先预平衡管路半小时,再开始正式灌流操作。

小肠有效渗透系数(P_{eff})是决定药物在小肠吸收速度和程度的一个重要参数,在大鼠单向肠灌流模型中,当化合物的 $P_{eff} < 0.03 \times 10^{-4} \text{ cm} \cdot \text{s}^{-1}$ 时,认为该化合物难以吸收,当化合物

$P_{eff} > 0.2 \times 10^{-4} \text{ cm} \cdot \text{s}^{-1}$ 时,认为该化合物易于吸收^[20]。结合本研究结果可以发现,白芷药材生药浓度为 120-480 g·L⁻¹ 的剂量下,白芷中欧前胡素、异欧前胡素和花椒毒酚在小肠各段均易吸收,其吸收大小顺序为:欧前胡素 > 异欧前胡素 > 花椒毒酚,未发现吸收部位的选择性差异;随着白芷中欧前胡素、异欧前胡素和花椒毒酚质量浓度的增加,吸收明显提高,呈剂量相关性,暂未出现吸收饱和现象,提示在此浓度下的肠道吸收可能以被动转运方式为主。基于该药材这种肠道的非选择性吸收结果,在白芷新剂型的开发中,提高药物在肠道的溶出,成为提高药物吸收的关键。

参考文献(References)

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典. 一部[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2015: 105-106
Chinese Pharmacopoeia Commission. Chinese Pharmacopoeia. Vol I [S]. Beijing: China Medical Science Press, 2015: 105-106
- [2] 朱艺欣, 李宝莉, 马宏胜, 等. 白芷的有效成分提取、药理作用及临床应用研究进展[J]. 中国医药导报, 2014, (31): 159-162
Zhu Yi-xin, Li Bao-li, Ma Hong-sheng, et al. Research progress of Angelica dahurica for extracting effective components, pharmacological action and clinical application [J]. China Medical Herald, 2014, (31): 159-162
- [3] 赵亮, 曹红. 白芷有效成分提取工艺的优化及其中药材质量研究[J]. 现代生物医学进展, 2011, 11(14): 2759-2766
Zhao Liang, Cao Hong. Optimization of Extraction Process of Active Ingredients from Chinese Medicine Angelica Dahurica and Its Quality Research [J]. Progress in Modern Biomedicine, 2011, 11 (14): 2759-2766
- [4] Zhao Ai-hong, Zhang You-bo, Yang Xiu-wei. Simultaneous determination and pharmacokinetics of sixteen Angelica dahurica coumarins in vivo by LC-ESI-MS/MS following oral delivery in rats [J]. Phytomedicine, 2016, (23): 1029-1036

- [5] Chang Yan-xu, Zhang Qiu-Hong, Li Jin, et al. Simultaneous determination of scopoletin, psoralen, bergapten, xanthotoxin, columbianetin acetate, imperatorin, osthole and isoimperatorin in rat plasma by Angelicae Pubescentis extract [J]. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 2013, (77): 71-75
- [6] 许永崧, 韩晓凤, 龚慕辛, 等. 单向在体肠灌注在中药研究中的应用 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, (1): 211-218
Xu Yong-song, Han Xiao-feng, Gong Mu-xin, et al. Application of Single-pass Intestinal Perfusion Technique in Traditional Chinese Medicine [J]. Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae, 2016, (1): 211-218
- [7] 徐雪林, 易红, 赵洁, 等. 在体单向肠灌注模型考察灯盏乙素乙酯的肠吸收特性 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, (11): 11-15
Xu Xue-lin, Yi Hong, Zhao Jie, et al. Intestinal Absorption Investigation of Scutellarin Ethyl Ester by in situ Single Pass Intestinal Perfusion Model [J]. Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae, 2015, (11): 11-15
- [8] 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, (6): 603-607
Huang Si-hang, Long Xiao-ying, Yuan Fei, et al. Transport of puerarin in rat intestine in situ by modified gravimetry and phenol red assay [J]. Journal of Guangdong Pharmaceutical University, 2012, (6): 603-607
- [9] 姚磊, 刘乐乐, 毕小杰. 口服中药缓释制剂和控释制剂的研究进展 [J]. 内蒙古医学院学报, 2012, (5): 428-432
Yao Lei, Liu Le-le, Bi Xiao-jie. The Progression of Sustained-Release and Controlled-Release Preparations of oral Chinese Materia Medica [J]. Journal of Inner Mongolia Medical College, 2012, (5): 428-432
- [10] 李芳, 杨培民, 曹广尚. 白花蛇舌草黄酮类成分大鼠在体肠吸收研究 [J]. 中草药, 2015, (2): 240-244
Li Fang, Yang Pei-min, Cao Guang-shang. In situ intestinal absorption of flavonoids from Hedyotis diffusa in rats [J]. Chinese Traditional and Herbal Drugs, 2015, (2): 240-244
- [11] 张晓雷, 周明眉, 贾伟, 等. 在体肠灌注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
Zhang Xiao-lei, Zhou Ming-mei, Jia Wei, et al. Intestinal Perfusion Model in vivo and Its Application in Research of Traditional Chinese Medicine [J]. Acta Universitatis Traditionis Medicinalis Sinensis Pharmacologiaeque Shanghai, 2010, 24(3): 87-92
- [12] Fagerholm U, Johansson M, Lennernas H. Comparison between permeability coefficients in rat and human jejunum [J]. Pharm Res, 1996 (13): 336-442
- [13] Zakeri-Milani P, Valizadeh H, Tajerzadeh H, et al. Predicting human intestinal permeability using single-pass intestinal perfusion in rat [J]. J Pharm Pharm Sci, 2007, (10): 368-379
- [14] Chaw C S, Yazki E, Evans D F. The effect of pH change on the gastric emptying of liquids measured by electrical impedance tomography and pH-sensitive radiotelemetry capsule [J]. Int J Pharm, 2001, (227): 167-175
- [15] 聂淑芳, 潘卫三, 杨星钢, 等. 对大鼠在体肠单向灌注技术中重量法的评价 [J]. 中国新药杂志, 2005, (10): 1176-1179
Nie Shu-fang, Pan Wei-san, Yang Xing-gang, et al. Evaluation of gravimetry in the rat single-pass intestinal perfusion technique [J]. Chinese New Drugs Journal, 2005, (10): 1176-1179
- [16] 吴浩, 获留庆, 单进军, 等. 在体单向肠灌注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, (7): 130-134
Wu Hao, Di Liu-qing, Shan Jin-jun, et al. Intestinal Absorption of Salidroside by Rats Single Pass Perfusion in situ [J]. Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae, 2014, (7): 130-134
- [17] 闫文丽, 黄兆胜, 曾晓会, 等. 单向灌注法研究姜黄素的大鼠在体肠吸收 [J]. 今日药学, 2012, 22(3): 137-141
Yan Wen-li, Huang Zhao-sheng, Zeng Xiao-hui, et al. Research on Intestinal Absorption Characteristics of Curcumin in Rats [J]. Pharmacy Today, 2012, 22(3): 137-141
- [18] 杨颖, 杨庆, 邹丽娟, 等. 黄连生物碱在大鼠在体单向肠灌注模型中的转运特性研究 [J]. 中国中药杂志, 2011, 36(24): 3523-3527
Yang Ying, Yang Qing, Zou Li-juan, et al. Studies on intestinal absorption of alkaloids in Coptis chinensis by in situ single-pass perfused rat intestinal model [J]. China Journal of Chinese Materia Medica, 2011, 36(24): 3523-3527
- [19] 王进荣, 王平, 杨永茂, 等. 单向灌注法评价芦荟大黄素大鼠体内肠吸收的研究 [J]. 中国中药杂志, 2011, (17): 2393-2398
Wang Jin-rong, Wang Ping, Yang Yong-mao, et al. Intestinal absorption of aloe-emodin using single-pass intestinal perfusion method in rat [J]. China Journal of Chinese Materia Medica, 2011, (17): 2393-2398
- [20] Cook T J, Shenoy S S. Intestinal permeability of chlorpyrifos using the single-pass intestinal perfusion method in the rat [J]. Toxicology, 2003, 18(42): 125-133