

吴茱萸对黄连生物碱在大鼠肠道吸收中的影响研究

邹丽娟¹, 陈颖², 杨庆², 李玉洁², 王怡薇², 翁小刚², 董宇³, 门薇¹, 朱晓新^{1,2*}

(1. 首都医科大学中医药学院, 北京 100069; 2. 中国中医科学院中药研究所, 北京 100700; 3. 中国中医科学院广安门医院, 北京 100053)

[摘要] 目的: 研究吴茱萸对黄连中小檗碱和巴马汀在大鼠肠道吸收中的影响及其机制。方法: 采用大鼠单向肠灌注模型, 考察维拉帕米和吴茱萸提取物对小檗碱和巴马汀在各肠段吸收的影响, 利用 HPLC 分别测定小檗碱和巴马汀的量, 计算两种生物碱的肠吸收速率常数(K_a)和表观吸收系数(P_{app})。结果: 黄连提取物和吴茱萸提取物配比为 6:12 时小檗碱和巴马汀的 K_a 和 P_{app} 显著增加。黄连生物碱单体化合物小檗碱、巴马汀与吴茱萸提取物 6:12 配伍时, 能明显促进小檗碱和巴马汀的吸收; 6:1 配伍时, 减弱小檗碱的吸收, 促进巴马汀的吸收。P-糖蛋白(P-gp)抑制剂维拉帕米的存在均能促进小檗碱和巴马汀的吸收。结论: 黄连配伍吴茱萸可促进黄连中小檗碱和巴马汀的肠吸收, 其机制可能与抑制 P-gp 的活性有关。

[关键词] 黄连; 吴茱萸; 在体单向肠灌注; 肠吸收

[中图分类号] R284.1, 285 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2012)08-0147-05

[DOI] CNKI:11-3495/R.20120216.1430.006 **[网络出版时间]** 2012-02-16 14:30

[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20120216.1430.006.html>

Effect of Compatibility on Intestinal Absorption of Alkaloids in Fructus Evodiae and Rhizoma Coptidis in Rats

ZOU Li-juan¹, CHEN Ying², YANG Qing², LI Yu-jie², WANG Yi-wei²,
WENG Xiao-gang², DONG Yu³, MEN Wei¹, ZHU Xiao-xin^{1,2*}

(1. Capital Medical University School of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100069, China;
2. Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China;
3. Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100053, China)

[Abstract] **Objective:** To study the effect of compatibility with Fructus Evodiae on intestinal absorption of alkaloids in Rhizoma Coptidis and its mechanism in rats. **Method:** In situ single-pass perfused rat intestinal model was used and the concentrations of berberine and palmatine were determined by HPLC. The drug absorption rate constant (K_a) and apparent absorption coefficient (P_{app}) were tested to evaluate the effect of compatibility with verapamil or Fructus Evodiae on their absorption. **Result:** Rhizoma Coptidis extractive and Fructus Evodiae extractive (6:12) can significantly enhance K_a and P_{app} of berberine and palmatine. Two alkaloids in Rhizoma Coptidis and Fructus Evodiae extractive (6:12) promoted their intestine absorption. When the compatible proportion was 6:1, the absorption of berberine decreased, and the absorption of palmatine increased. Verapamil had a promoting effect on the absorption of berberine and palmatine. **Conclusion:** Fructus Evodiae extractive can promote the intestine absorption of berberine and palmatine, and the mechanism may be related to its inhibition of P-glycoprotein activity.

[Key words] Rhizoma Coptidis; Fructus Evodiae; *in situ* single pass perfusion model; intestine absorption

[收稿日期] 20111027(008)

[基金项目] 国家自然科学基金重点项目(30930114); 国家科技重大专项(2009ZX09301-005-09); 中国中医科学院基本科研业务费自主选题项目(ZZZ20090101); 国家国际科技合作专项(2011DFA30870)

[通讯作者] * 朱晓新, 研究员, 博士生导师, 研究领域为中药药代动力学和中药药理学, Tel: 010-64056154, E-mail: zhuxx59@yahoo.com.cn

黄连生物碱是一类具有较好生物活性的天然产物,主要为异喹啉类生物碱,其中小檗碱含量最高,巴马汀次之,现代药理研究证实此类生物碱具有镇痛、抗炎、解毒、解热等生物活性^[1-2]。黄连历代多以药对形式入药,其构成的基础方剂有戊己丸、左金丸、反左金等^[3-5] 10 余首,其药量、主治、功效均各不相同^[6]。在本课题组对治疗肠易激综合症的戊己丸的研究中发现:在戊己丸不同配伍中,黄连生物碱的吸收程度与配伍中吴茱萸的比例密切相关^[7-8]。

近年来,在药物的吸收机制研究中发现多种中药的活性成分在肠道的转运受到 P-糖蛋白(P-glycoprotein, P-gp)影响^[9-12],P-gp 能够将药物从肠浆膜侧转运出细胞而排入肠腔,从而导致药物的吸收量减少。P-gp 底物种类广泛,有报道显示小檗碱可被肠壁上的 P-gp 逆向转运回小肠^[13]。为探讨 P-gp 在黄连生物碱肠道转运中发挥的作用,以及配伍对其吸收的影响,本研究采用大鼠单向肠灌流模型,选取在前期药效研究中具有明显差异的两个配伍方(黄连和吴茱萸比例分别为 6:12 和 6:1)比较研究黄连生物碱吸收过程的变化,并用维拉帕米抑制 P-gp 的外排进行比较,从而推测吴茱萸影响黄连生物碱肠吸收的可能作用机制。

1 材料

1.1 仪器 Waters2695 高效液相色谱仪(四元泵、2489 紫外-可见波长检测器、自动进样器、在线真空脱气机、Empower 色谱工作站),BS210S 型 1/万电子分析天平(德国 Sartorius 公司),BP211D 型 1/10 万电子分析天平(德国 Sartorius 公司),BQ50-1J 型四通道蠕动泵(保定兰格恒流泵有限公司),ST21 型台式高速冷冻离心机(美国杜邦公司),磁力搅拌控制器(北京鼎昊源科技有限公司),电热三用水箱(北京市医疗设备厂)。

1.2 试药 盐酸小檗碱对照品(Ber,批号 110713-200911)、盐酸巴马汀对照品(Pal,批号 110732-200907)购自中国药品生物制品检定所;盐酸维拉帕米(Ver,批号 114K0797)购自 Sigma 公司;黄连提取物和制吴茱萸提取物由中日友好医院药剂室提取,得率分别为 23.75%、28.33%,为真空干燥制备的固体粉末。乙腈、甲醇为色谱纯,水为纯净水,氯化钠、氯化钾、磷酸二氢钠、氯化镁、碳酸氢钠、葡萄糖为国产分析纯。

1.3 动物 雄性 SD 大鼠,体重 160~200 g,购自北京大学医学部实验动物科学部,许可证号为 SCXK(京)2006-0008。

2 方法

2.1 HPLC 分析方法的建立

2.1.1 色谱条件 Waters Terra MS C₁₈ 色谱柱(4.6 mm×250 mm,5 μm),流动相 A 为乙腈,B 为 0.06 mol·L⁻¹ 磷酸二氢钾水溶液,梯度洗脱(0~10 min 10%~14% A,10~19 min,14% A,19~30 min,14%~35% A,30~40 min,35% A,40~41 min,35%~10% A,41~50 min,10% A),柱温 32℃,流速 1 mL·min⁻¹,进样量 20 μL,检测波长 345 nm。

2.1.2 样品处理 取灌流样品液 100 μL,加 900 μL 甲醇,4℃ 超声提取 20 min,离心,取上清液 20 μL 进样。

2.1.3 专一性考察 分别用空白肠灌流液、含有 Ver 的空白肠灌流液、吴茱萸提取物肠灌流液、Ber 和 Pal 对照品肠灌流液、黄连和吴茱萸混合提取物肠灌流液进样,考察在此色谱条件下是否干扰小檗碱和巴马汀的色谱行为。

2.1.4 标准曲线的建立 精密吸取 Ber 和 Pal 对照品储备液适量,置于量瓶中,用 K-R 液分别稀释成含 Ber 和 Pal(200,100,50,25,10,2.5 mg·L⁻¹)的系列混合标准溶液。取上述溶液 20 μL 进样,以质量浓度为横坐标,峰面积为纵坐标,进行线性回归。

2.2 大鼠在体单向肠灌流实验

2.2.1 灌流液的配制 空白肠灌流液 K-R 试液的配制^[14]:称取 CaCl₂ 0.37 g, MgCl₂ 0.02 g,加入少量纯净水使之溶解,再称取 NaCl 7.8 g, KCl 0.35 g, NaH₂PO₄ 0.32 g, NaHCO₃ 1.37 g,葡萄糖 1.4 g,加纯净水溶解后,与溶解的 CaCl₂ 和 MgCl₂ 混匀,纯净水定容至 1 L,即得 pH 7.4 的 K-R 试液。

黄连提取物灌流液的配制:称取黄连提取物 600 mg 于 100 mL 量瓶中,用 K-R 试液溶解,超声 20 min,加 K-R 试液到刻度,混匀,为黄连提取物灌流液,HPLC 测定其中约含 Ber 25 mg·L⁻¹ 和 Pal 80 mg·L⁻¹。

黄连提取物(含 Ver)灌流液的配制:黄连提取物 600 mg 和 Ver 20 mg 于 100 mL 量瓶中,用 K-R 试液溶解,超声 20 min,加 K-R 试液到刻度,混匀,为黄连提取物(含 Ver)灌流液。

黄连吴茱萸提取物配伍灌流液的配制:黄连提取物 600 mg 和吴茱萸提取物 1 200 mg 于 100 mL 量瓶中,用 K-R 试液溶解,超声 20 min,加 K-R 试液到刻度,混匀,为提取物配伍组(6:12)灌流液。

Ber 和 Pal 灌流液的配制:称取 Ber 和 Pal 对照

品,用 K-R 试液配制成质量浓度分别为 25,80 mg·L⁻¹ 的 Ber 和 Pal 灌流液。

Ber 和 Pal(含 Ver)灌流液的配制:称取 Ber, Pal, Ver 对照品,用 K-R 试液配制成质量浓度分别为 25,80,200 mg·L⁻¹ 的 Ber 和 Pal(含 Ver)灌流液。

Ber 和 Pal 吴茱萸提取物配伍灌流液的配制:称取 Ber 和 Pal 对照品,加入吴茱萸提取物,用 K-R 试液配制成 Ber 和 Pal 质量浓度分别为 25,80 mg·L⁻¹ 的对照品配伍组(6:12)(吴茱萸提取物含量为 1 200 mg·L⁻¹)和对照品配伍组(6:1)(吴茱萸提取物含量为 100 mg·L⁻¹)。

2.2.2 大鼠在体单向肠灌流实验 取禁食过夜(自由饮水)的雄性 SD 大鼠,腹腔注射 200 g·L⁻¹ 乌拉坦麻醉(剂量 1.0 g·kg⁻¹),固定后沿腹中线打开腹腔,小心分离出各肠段,分别截取 8~10 cm,于两端切口,插管结扎固定,用预热至 37℃ 的生理盐水将肠内容物冲洗干净。插管时尽量避免小肠卷曲和扭结,用 37℃ 的生理盐水浸润的纱布覆盖,保证灌流肠段的温度和湿润度,还要注意进口和出口管保持在同一高度,以免重力影响下溢流。

用预热至 37℃ 的灌流液以 1 mL·min⁻¹ 流速灌流肠段 15 min 后,称量装有灌流液的供试液瓶质量。加入 Ver 实验时,肠段预先用含 Ver(200 mg·L⁻¹)的 K-R 试液平衡 30 min,再用灌流液进行实验。然后将流速降到 0.2 mL·min⁻¹,同时开始计时。出口处用另一已知质量的具塞小瓶收集,每隔 15 min 迅速更换供试小瓶和收集小瓶,称质量,计算灌入和收集的供试液质量,分别于第 15,30,45,60 min 收集灌流液。实验结束后,将大鼠处死,剪开被考察肠段,测量肠段的长度和周长,计算肠段的内半径。

各肠段区间如下^[15]:十二指肠自幽门 1 cm 处开始向下取 10 cm;空肠段自幽门 15 cm 起往下取 10 cm;回肠自盲肠上行 20 cm 开始往下取 10 cm;结肠段从盲肠后端开始往下取 10 cm。

2.2.3 数据分析 本实验采用质量法校正因肠内水分吸收引起的灌流液体积的变化,计算药物吸收速率常数(K_a)和表观吸收系数(P_{app}):

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

$$P_{app} = \frac{-v \ln\left(\frac{C_{out}}{C_{in}} \cdot \frac{V_{out}}{V_{in}}\right)}{2\pi r l}$$

式中 l 为肠段的长度; r 为肠段的内半径; v 为灌流速度; C_{in} 和 C_{out} 分别为药物进出口质量浓度; V_{in}

与 V_{out} 分别为每 15 min 灌流入肠的供试液体积和灌流出肠的供试液体积。 V_{in} 与 V_{out} 可通过以下公式计算:

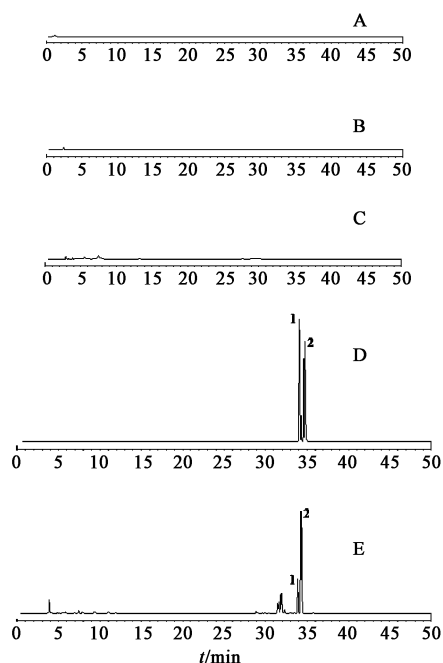
$$V_{in} = \frac{(m_{s0} - m_{s1})}{\rho_{in}}, \quad V_{out} = \frac{(m_{r1} - m_{r0})}{\rho_{out}}$$

式中 m_{s0} 和 m_{r0} 分别为供试液小瓶和接受液小瓶的空瓶质量, m_{s1} 和 m_{r1} 分别为 15 min 灌流结束后供试液小瓶和接受液小瓶的质量, ρ_{in} 为入肠液体的密度, ρ_{out} 为 15~60 min 内的总收集液混匀后的密度。

分别计算每 15 min 的 K_a 和 P_{app} , 取 4 个时间段的平均值。采用 SPSS 17.0 软件对数据进行单因素方差分析(ANOVA), 当 $P < 0.05$ 时判定具有显著性差异。结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间差异的比较采用 t 检验。

3 结果

3.1 方法学验证 按 2.1 项下操作, 经 HPLC 测定, Ber 和 Pal 的保留时间分别是 33.7, 34.5 min, 维拉帕米和灌流液中的物质均不干扰 Ber 和 Pal 的测定, 表明所建立的分析方法可行, 结果见图 1。



A. 空白肠灌流液; B. 含有 Ver (200 mg·L⁻¹) 的空白肠灌流液;
C. 含有吴茱萸提取物 (1 200 mg·L⁻¹) 的空白肠灌流液;
D. Ber 和 Pal; E. 提取物配伍组; 1. Pal; 2. Ber

图 1 肠灌流液中的 Ber 和 Pal 的 HPLC

Ber 和 Pal 在 2.5~200 mg·L⁻¹ 线性关系良好。 $Y_{Ber} = 74\ 622X - 24\ 708$ ($r = 0.999\ 7, n = 3$), $Y_{Pal} = 82\ 977X + 2\ 491.8$ ($r = 0.999\ 5, n = 3$)。

3.2 黄连提取物灌流液中 Ber 和 Pal 在大鼠不同肠段的吸收 用黄连提取物对大鼠各肠段的吸收特征进行考察,结果见表 1。表 1 中的 P_{app} 表明:黄连提取物中 Ber 和 Pal 在各肠段均有吸收,Ber 在肠道

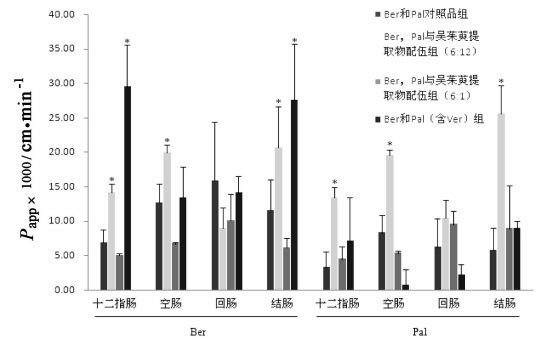
吸收情况为结肠 > 十二指肠 > 空肠 > 回肠;Pal 在肠道吸收为十二指肠 > 结肠 > 空肠 > 回肠;吴茱萸提取物($1\ 200\ \text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$)能显著促进黄连提取物中 Ber 和 Pal 的吸收;P-gp 抑制剂 Ver 也有类似作用。

表 1 黄连提取物中灌流液中 Ber 和 Pal 在大鼠不同肠段的 $P_{app} \times 1\ 000$ 值 ($\bar{x} \pm s, n = 3$) $\text{cm}\cdot\text{min}^{-1}$

药物	灌流液	肠段			
		十二指肠	空肠	回肠	结肠
Ber	黄连提取物	3.45 ± 1.56	2.78 ± 0.46	0.85 ± 0.77	4.34 ± 2.24
	提取物配伍(6:12)	$11.41 \pm 1.63^{1)}$	$11.76 \pm 1.34^{1)}$	$12.31 \pm 2.45^{1)}$	$29.68 \pm 3.62^{1)}$
	黄连提取物 + Ver($200\ \text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$)	$7.17 \pm 1.96^{1)}$	$4.60 \pm 0.94^{1)}$	$4.51 \pm 1.23^{1)}$	0.73 ± 1.31
Pal	黄连提取物	3.11 ± 1.17	2.33 ± 0.41	0.54 ± 0.56	3.02 ± 2.10
	提取物配伍(6:12)	$9.03 \pm 1.85^{1)}$	$8.88 \pm 1.59^{1)}$	$8.65 \pm 2.24^{1)}$	$21.90 \pm 2.49^{1)}$
	黄连提取物 + Ver($200\ \text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$)	$7.15 \pm 3.13^{1)}$	$7.20 \pm 1.27^{1)}$	1.24 ± 0.97	$11.77 \pm 1.28^{1)}$

注:与黄连提取物组比较¹⁾ $P < 0.05$ 。

3.3 对照品灌流液中 Ber 和 Pal 在大鼠不同肠段的吸收 为了进一步考察黄连生物碱的吸收机制,笔者用与黄连提取物相应剂量的 Ber 和 Pal 对照品进行研究。用含有 Ber($25\ \text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$)和 Pal($80\ \text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$)的对照品对大鼠各肠段进行单向肠灌流考察,并与另加入吴茱萸提取物高剂量($1\ 200\ \text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$,相当于配伍比为 6:12)和低剂量($100\ \text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$,相当于配伍比为 6:1),以及 Ver ($200\ \text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$)的两种黄连生物碱的对照品灌流液比较,结果见图 2,3。



* 与 Ber 和 Pal 对照品组比较, $P < 0.05$ (图 3 同)

图 2 Ber 和 Pal 以对照品灌流时 K_a

图 2 中 K_a 的结果显示:吴茱萸提取物 $1\ 200\ \text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 与黄连生物碱对照品同时灌流时,能明显促进 Ber 和 Pal 的吸收($P < 0.05$);吴茱萸提取物 $100\ \text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 与黄连生物碱对照品同时灌流时,反而减弱 Ber 在各肠段的吸收,促进 Pal 在各肠段的吸收,但促进程度远低于 6:12 组;Ver 在十二指肠和结肠均显著增强 Ber 和 Pal 的吸收($P < 0.05$)。图 3 中的 P_{app} 结果也与 K_a 的类似:6:12 组在促进 Ber 和 Pal 的吸收上表现出显著的作用,Ver 能显著促进 Ber 的吸收,而对 Pal 的吸收影响不大。

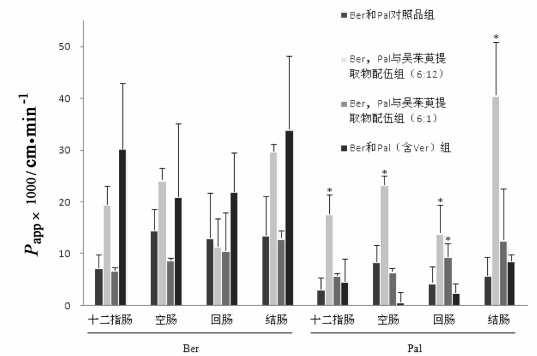


图 3 Ber 和 Pal 对照品灌流 P_{app}

4 讨论

小肠是口服药物的主要吸收部位,药物的肠吸收在一定程度上能够反映口服后的整体吸收情况。大鼠原位肠灌流模型能够反映肠道的真实环境,排除肝脏的首过效应和药物在肠壁组织中的代谢等生物转化,与人体实验相关性良好^[16-17],并且具有良好的可操控性,简便,快速,准确,在国内外药物研究中已得到广泛应用。但该法也有局限性,药物必须以水溶液状态存在。黄连中的 Ber 和 Pal 均具有水溶性,适宜用此法考察其肠吸收。

P-gp 可利用 ATP 水解的能量将化合物从细胞中排出,广泛存在于肠道上皮细胞的细胞膜上,能将吸收进入浆膜侧的药物重新泵回黏膜侧,导致药物吸收减少,生物利用度降低。近年来发现,中药中提取的多种活性成分,如紫杉醇^[9-10]、长春碱^[10-11]、隐丹参酮^[12]等均是 P-gp 的底物,当与 P-gp 抑制剂合用时,抑制 P-gp 的药物溢出泵作用,可提高其生物利用度。本研究中发现,在以黄连提取物及其单体

化合物 Ber, Pal 进行灌流时 Ber 和 Pal 的吸收均会受到 Ver 的影响。当吴茱萸与黄连配伍时,不同的配伍比例对 Ber 和 Pal 在肠道的吸收产生了不同程度的作用。黄连与吴茱萸配比为 6:12 时,单体化合物组和提取物组都显示两种黄连生物碱的肠吸收显著增加;而当黄连与吴茱萸的配比为 6:1 时,吴茱萸未表现出明显的促进吸收作用,在某些肠段甚至表现为抑制吸收的作用,与文献报道^[2,18]的结果不相符。因此认为,吴茱萸与黄连配伍作用并不是药物作用的简单相加,吴茱萸可促进黄连中 Ber, Pal 的肠吸收,其程度与其配伍比例有关,其机制可能与其影响 P-gp 的活性,从而影响黄连生物碱的吸收。笔者推测 Ber, Pal 和吴茱萸的某些成分均为 P-gp 的底物,二者配伍可竞争性地和 P-gp 结合,进一步的机制与验证有待深入研究。

[参考文献]

[1] 王本祥. 现代中药药理与临床[M]. 天津:天津科技翻译出版公司,2004.

[2] 李娟,李晓东,杨丽霞,等. 单味中药体外抑菌活性的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志,2011,17(11):283.

[3] 张红梅,范颖. 黄连与吴茱萸对药方的应用沿革及配伍内涵探析[J]. 陕西中医学院学报,2010,33(6):107.

[4] 陈艳芬,陈蔚文,李茹柳. 左金丸与反左金的方证对应实验研究[J]. 广东药学院学报,2004,20(5):501.

[5] 张新峰,裘福荣,蒋健,等. LC-MS/MS 同时测定左金丸和香连丸中 6 种生物碱的含量[J]. 中成药,2010,32(4):597.

[6] 陈西平,张晓丹,邓中甲. 配伍对黄连临床功效发挥方向的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2011,17(4):252.

[7] 董宇,张英丰,杨庆,等. 戊己丸提取物不同配伍的肠

外翻吸收研究[J]. 中国药理学通报,2010,26(10):1377.

[8] 陈颖,杨庆,邹丽娟,等. 黄连生物碱在大鼠在体单向肠灌流模型中的转运特性研究[J]. 中国中药杂志,2011,36(24):3523.

[9] 李国锋,孙亚彬,杨凌,等. Labrasol 对 P-糖蛋白底物紫杉醇经肠黏膜透过性的影响[J]. 中国医院药学杂志,2009,29(8):617.

[10] 徐虹,魏科达,徐幸民,等. 天然药物与 P-糖蛋白相互作用研究进展[J]. 中成药,2010,32(9):1566.

[11] 冷静,邹亮,胡一冰,等. 中药引经理论与药物靶向性的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志,2011,17(13):277.

[12] 毕惠嫦,关溯,陈孝,等. 隐丹参酮在小肠吸收机制的实验研究[J]. 中国临床药理学杂志,2005,21(2):107.

[13] Maegn H J, Yoo H J, Kim I W, et al. P-glycoprotein mediated transport of berberine across Caco-2 cell monolayer [J]. Pharm Sci, 2002, 91(12): 2614.

[14] 陈新民,李俊松,李文,等. 五味子有效成分的大鼠在体单向灌流肠吸收[J]. 药科学报,2010,45(5):652.

[15] 张英丰,李玉洁,杨庆,等. 大鼠在体单向肠灌流法进行丹参素、丹酚酸 B 的肠吸收研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2010,16(11):96.

[16] Fagerholm U, Johansson M, Lennernas H. Comparison between permeability coefficients in rat and human jejunum [J]. Pharm Res, 1996, 13: 336.

[17] Zakeri-Milani P, Valizadch H, Tajerzadeh H, et al. Predicting human intestinal permeability using single-pass intestinal perfusion in rat [J]. J Pharm Pharm Sci, 2007, 10: 368.

[18] 涂瑶生,孙冬梅,曾晓会,等. 黄连吴茱萸不同配比的大鼠在体肠吸收研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2011,17(11):116.

[责任编辑 邹晓翠]