

外翻肠囊模型结合光纤传感过程分析 蒜氨酸在家兔肠道的吸收

张宇城, 靳春丽, 张海波, 李新霞, 李琳琳*

(新疆医科大学, 乌鲁木齐 830011)

[摘要] **目的:**考察大蒜提取物蒜氨酸在家兔肠道内的吸收特性,为新药研究提供实验数据。**方法:**采用家兔,利用外翻肠囊模型与光纤传感过程分析系统结合,实时原位测定蒜氨酸在家兔肠道内的浓度变化。研究蒜氨酸在家兔十二指肠、空肠、回肠、结肠的 4 个肠段,高、中、低 3 个浓度的吸收,每个肠段的每个浓度进行 6 样本(6 只家兔,共计 18 只家兔)分析,每个肠段接触蒜氨酸的浓度根据半数致死量确定,配制蒜氨酸溶液的质量浓度分别为(700, 50, 30 mg·L⁻¹),于光纤传感过程分析仪上进行检测。**结果:**家兔不同肠段对蒜氨酸的吸收能力大小:回肠 > 空肠 > 结肠 > 十二指肠;不同浓度下各肠段的吸收数 A_n 值空肠分别为(2.59 ± 0.21, 5.40 ± 0.11, 3.81 ± 0.27);回肠分别为(5.25 ± 0.07, 3.02 ± 0.19, 4.09 ± 0.18),各浓度 A_n 值均大于 1.15,十二指肠分别为(0, 0.95 ± 0.16, 1.09 ± 0.28);结肠分别为(0.50 ± 0.13, 0.90 ± 0.22, 1.08 ± 0.24),各浓度 A_n 值均 < 1.15。各浓度在 4 个肠段的 K_e 值除十二指肠段外(0, 0.007 ± 0.02, 0.004 ± 0.09)其余肠段的 K_e 值都 < 0.01 cm·min⁻¹。**结论:**利用光纤传感系统实时测定蒜氨酸原料药在肠道的浓度变化,从而研究其在各肠段的吸收,结果表明蒜氨酸在除十二指肠段外其余肠段的渗透性很好。

[关键词] 光纤传感过程分析; 外翻肠囊; 蒜氨酸; 渗透性

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2014)13-0147-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2014130147

Optical Fiber Sensing Process Analysis Combined Study on Absorption of Alliin in Intestine of Rabbits through Optical Fiber Sensing Process Analysis Combinedwith Everted Gut Sac Model

ZHANG Zi-cheng, JIN Chun-li, ZHANG Hai-bo, LI Xin-xia, LI Lin-lin*

(Xinjiang Medical University, Urumqi 830011, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the intestinal absorption characteristics of alliin extract from garlic in the rabbit, and provide experimental data for pre-formulation study. **Method:** Using optical fiber sensing process analysis system combined with everted gut sac model and real-time and *in situ* determination of the concentration of alliin in the rabbit intestine, the absorption of different concentrations (70, 50, 30 mg·L⁻¹) was observed in different bowels ($n=6$). **Result:** The absorption capacity of alliin in different bowels was as follows: jejunum > ileum > colon > duodenum; different concentrations of intestine jejunum absorption number A_n values were (2.59 ± 0.21, 5.40 ± 0.11, 3.81 ± 0.27); ileum were (5.25 ± 0.07, 3.02 ± 0.19, 4.09 ± 0.18) were greater than the value of A_n 1.15, duodenum were (0, 0.95 ± 0.16, 1.09 ± 0.28); colon were (0.50 ± 0.13, 0.90 ± 0.22, 1.08 ± 0.24) for each concentration A_n values were less than 1.15. K_e values for each concentration except duodenum (0, 0.007 ± 0.22, 0.004 ± 0.29) others are greater than 0.01 cm·min⁻¹. **Conclusion:**

[收稿日期] 20140313(012)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81260486)

[第一作者] 张宇城, 硕士, 从事药物分析新技术应用与新药研发工作, Tel: 15199096329, E-mail: xyzc86034@163.com

[通讯作者] * 李琳琳, 博士, 教授, 从事新药研发工作, Tel: 13325539393, E-mail: yz-lll@vip.sina.com

Fiber Optic sensing system may used to determine the absorption of alliin (APIs) in the intestine in real-time, and the results show permeability of alliin in rabbit intestinal.

[Key words] fiber optic sensing process analysis; everted gut sac; alliin; permeability

大蒜在心脑血管疾病的预防、抗肿瘤、提高免疫力和抗衰老等方面有一定功能,并能降血糖、提高机体对葡萄糖的耐受量功能,对肝脏具有保护作用^[1-2]。大蒜中的蒜氨酸引起了学者的广泛重视^[3],研究证明,以蒜氨酸为代表的含硫氨基酸具有独特的药理活性,作为原始功效成分具有多方面的药理作用^[4]。

研究肠吸收的实验方法有很多,离体外翻肠囊模型制备简单,容易定量,研究不同肠段的吸收,还能够用于研究生物膜的转运机制,很大程度避免了动物间的个体差异^[5]。光纤传感过程分析技术已经应用于药物检测领域。采用光纤快速高通量传输数据的特性,能够提供药物在基质中含量变化实时信息^[6-8]。本研究将光纤传感过程分析系统与离体外翻肠囊模型相结合,实时对蒜氨酸整个释放过程的吸收或者转运的浓度变化进行监测。实验中的光纤传感系统包括光纤探头,恒温水浴控温系统,数据处理系统。将光纤端部插入的外翻肠囊中(图1),按照事先设定的标准曲线和相关参数,在线监测蒜氨酸在肠囊中的浓度变化,获得吸收曲线,不需在各个时间点手动取样、前处理和测定,减少人为误差,获取更多数据,实现了原位实时的药物含量变化监测,反映药物在肠道内的吸收过程。

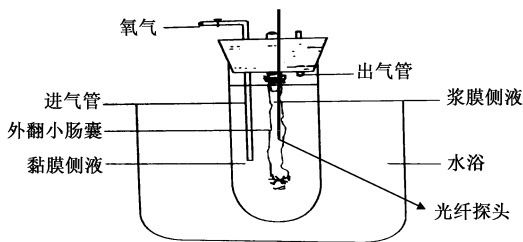


图1 外翻肠囊模型结合光纤传感技术示意

1 材料

1.1 仪器 光纤传感过程分析系统(FOIDT,新疆富科思生物技术有限公司),分析天平(METTLER AB135-S),pH计(Sartorius 普及型,PB-10),离心机(FULOR TDL-5A),恒温水浴锅(HHS,上海博迅实业有限公司医疗设备厂),超声清洗仪(C9860A,天津科贝尔光电技术有限责任公司)。

1.2 试剂、药品 磷酸(分析纯,天津市富宇精细化工有限公司,批号 20121117),氯化钾(批号

20121105),氯化镁(批号 20130108),氯化钙(批号 20121022),氯化钠(批号 20121230),碳酸氢钠(批号 20121201),磷酸二氢钠(20130228,分析纯,天津市盛奥化学试剂有限公司),蒜氨酸提取物(>90%,批号 20100201),蒜氨酸对照品(>99%,新疆埃乐欣药业有限公司,批号 20100119),氧气(含5%的二氧化碳)。

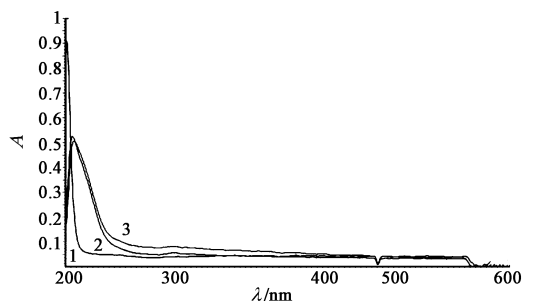
1.3 动物 普通家兔,雌雄均有,2.5~3.0kg(新疆医科大学动物实验中心提供,动物合格证 SCXK(新)2011-0004,动物使用许可证 SYXK(新)2011-0004)。

2 方法

2.1 溶液的配制 Krebs-Ringer 溶液的配制(K-R液)每1L含NaCl 7.80g,KCl 0.35g,NaHCO₃1.37g,NaH₂PO₄·2H₂O 0.32g,MgCl₂ 0.02g,CaCl₂ 0.37g,葡萄糖1.40g(临用前添加),用1mol·L⁻¹磷酸调pH 6.8。

蒜氨酸储备液的配制:分别精密称取蒜氨酸对照品及蒜氨酸样品适量,至100mL量瓶中,用K-R液溶解,可分别得到质量浓度为2.0g·L⁻¹的蒜氨酸对照品储备液及蒜氨酸样品储备液。

2.2 检测波长的确定 取3mL K-R液于测量管中为空白,将测量管置于37℃恒温水浴中预热,光纤浸入测量管中于光纤传感过程分析仪上扫描空白。之后,吸取0.5mL蒜氨酸对照品储备液至10mL量瓶中,K-R液定容至刻度,取3mL于测量管中扫描供试品溶液的紫外吸收光谱图,同法对蒜氨酸样品进行操作(图2),为扣除K-R液对蒜氨酸的影响,故确定检测波长为220nm。见图2。



1. K-R液的紫外吸收; 2. 蒜氨酸对照品的紫外吸收; 3. 蒜氨酸样品的紫外吸收

图2 蒜氨酸对照品、样品及K-R液的紫外吸收

2.3 方法专属性 方法同 2.2,考察 K-R 液与蒜氨酸之间的紫外吸收是否有干扰。从扫描的光谱图(图 2)中可以发现 K-R 液在 220 nm 处 A 为恒定的 0.05,蒜氨酸对照品(含量 >99%) 在 214 nm 有最大吸收峰,蒜氨酸样品(含量 >90%) 在 214 nm 有最大吸收峰,因样品中含有蒜氨酸以外的其他杂质,峰形有少许偏移。为充分扣除 K-R 液对蒜氨酸的影响,设定检测波长为 220 nm,蒜氨酸样品与 K-R 液采用光纤检测时,仪器软件系统采用双波长法动态实时消除背景干扰。

2.4 线性与范围 精密吸取蒜氨酸储备液,用 K-R 液稀释成质量浓度为 1, 5, 20, 40, 80, 120 $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 的系列标准溶液。分别取系列浓度的蒜氨酸标准溶液 3.0 mL 于测量管中,37 $^{\circ}\text{C}$ 水浴预热后,于光纤传感系统设置检测波长 220 nm,参比波长 530 nm,依次进行测定,记录系列标准溶液的 A 。

以 A 为横坐标,浓度(C)为纵坐标,进行线性回归,标准曲线方程 $Y = 0.012 1X + 0.085 5, r = 0.999 4$ 。结果表明,在 1.0 ~ 120.0 $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 蒜氨酸在 K-R 溶液中的吸光度与质量浓度之间线性关系良好。

2.5 精密度 分别取(1, 20, 80 $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$)3 个质量浓度的标准溶液,1 d 内连续测定 6 次,连续测定 6 d,低、中、高浓度的日内精密度(RSD)分别为 2.67%, 1.17%, 1.26%; 日间 RSD 分别为 5.74%, 1.79%, 1.35%。

2.6 准确度 以 K-R 液配制质量浓度为 20 $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 的蒜氨酸样品溶液为本底,分别配制不同的蒜氨酸对照品溶液使理论质量浓度(1, 20, 80 $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$) 的低、中、高 3 组,每个浓度平行配制 3 份,测定蒜氨酸样品的本底值,并把本底加入配制好的蒜氨酸对照品中,计算加样回收率。结果表明低、中、高 3 个质量浓度的平均回收率分别为 80.99%, 105.09%, 98.85%。

2.7 稳定性试验 选取低(1 $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$)、中(20 $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$)、高(80 $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$)3 个质量浓度的蒜氨酸标准溶液,分别在 0, 0.5, 1.0, 2.0, 6.0, 12 h 取适量溶液于测量管中,37 $^{\circ}\text{C}$ 水浴中预热,于光纤传感系统进行测定,记录各个时间下的吸光度。结果显示稳定性良好,RSD 分别是 6.08%, 1.48%, 1.60%。

2.8 模型的制作^[9] 将实验前禁食 12 h 不禁水的普通家兔称重后,用木槌敲击枕骨部将其处死,立即打开腹腔。依次剪取十二指肠、空肠、回肠、结肠,考察肠段区间均为 10 cm。将剪下的肠段分别置于水浴 37 $^{\circ}\text{C}$ 含有 K-R 液的烧杯中,小心冲洗,至无肠内

内容物。移至通有 95% 氧气和 5% 二氧化碳的混合气体的 K-R 液中,温度控制在 37 $^{\circ}\text{C}$,小心剥离肠表面的脂肪及血管,将肠段内外翻转,翻转后一端用细线结扎,操作完成后肠段仍能够在 K-R 液中蠕动,说明该肠段仍具有活性。K-R 溶液冲洗内表面,将 K-R 液注入肠道内形成囊状,肠管内注入的溶液体积约为 4 mL。保证肠段不离开 K-R 液的情况下另一端挂于光纤传感探头上,使光纤探头浸润于肠管内的 K-R 液内于肠段的中间位置,用细线将其扎紧固定于光纤细杆上,平衡 5 min,操作仪器扫描空白。将含药 K-R 液置于大试管中,控制水浴温度为 37 $^{\circ}\text{C}$,通混合氧气。启动光纤传感系统,输入标准方程,吸光度数据采集间隔为 3 s。运行时间为 60 min,进行测试。

实验结束后,上升光纤传感探头,此时仍然能够观察到肠段蠕动,说明肠段仍然有活性。清空肠管内的溶液后纵向剖开,自然摊于滤纸上测量长度和宽度并记录。

2.9 统计学处理 采用 SPSS 17.0 统计软件分析数据,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组比较用方差分析,两组比较采用独立样本 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2.9.1 累积吸收量计算 光纤传感仪器系统每间隔 3 s 记录 1 次供试品的吸光度,调出数据,根据输入的标准曲线方程转换成相应的浓度。根据各个时间点肠道吸收的药物浓度按下式计算药物的累积吸收量 $Q_n/\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ ^[10]:

$$Q_n = 0.2C_n + 0.2 \sum_{i=1}^{n-1} C_i$$

式中 C_i 为每个时间点的药物浓度, C_n 为终浓度。

2.9.2 吸收速率常数计算 根据公式可以计算出每个肠段的吸收速率常数 $K_a/\mu\text{g}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{cm}^{-2}$:

$$K_a = L/A$$

式中 L 为吸收曲线的斜率, A 为肠段的表面积。

根据吸收率公式计算各个肠段的吸收率^[11]:

$$\text{吸收率} = M/M_0 \times 100\%$$

式中 M_0 为药物初始浓度, M 为吸收完全后肠道内所吸收的药物浓度。

根据公式计算各个肠段的肠壁通透系数 K_e ^[11]:

$$K_e = (V/L \cdot t) \times \ln(M_0/(M_0 - M))$$

式中 V 为此肠段内空白肠营养液的体积, t 为肠道内吸收药物达到饱和时的时间, L 为肠段的长度。

2.9.3 根据 K_e 值可以计算吸收数 A_n ^[5],吸收数是

预测口服药物吸收的基本变量,是反映药物在胃肠道渗透性高低的函数,与药物的有效渗透率、肠道半径和药物在肠道内的滞留时间有关,计算公式:

$$A_n = \frac{K_c}{R} \times T$$

式中 R 为各个肠段的半径; T 药物在肠道内的时间。

3 结果

3.1 不同浓度蒜氨酸在家兔各个肠段内的吸收

家兔十二指肠、空肠、回肠、结肠各段,置于蒜氨酸质量浓度为 30, 50, 70 $\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 的 K-R 溶液中,进行测定。监测时间内观察溶液的吸光度随时间的变化,从而反映肠道对蒜氨酸的吸收量随时间变化的情况,如图 3~5。

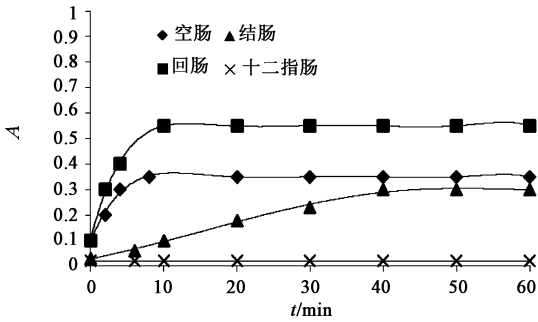


图 3 家兔不同肠段在蒜氨酸 $30 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 溶液中的吸光度变化情况

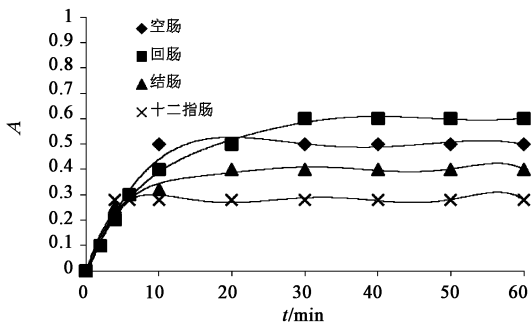


图 4 家兔不同肠段在蒜氨酸 $50 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 溶液中的吸光度变化情况

上述图 3~5 中横坐标为时间 (min), 纵坐标为蒜氨酸样品的吸光度 (A), 光纤探头位于家兔肠段内, 肠段置于不同质量浓度蒜氨酸溶液的大试管中, 肠段全部浸入蒜氨酸溶液中, 由于肠段内灌有 K-R 液, 水浴温度均控制 $37 \text{ }^\circ\text{C}$, 肠段存在生理活性。随着时间的延长肠段会吸收溶液中的蒜氨酸并且进入肠段内, 可被光纤探头检测到, 一段时间内吸光度值会随时间的延长而增加, 吸光度值根据标准曲线可换算成蒜氨酸的浓度, 进而形成一条肠段对蒜氨酸

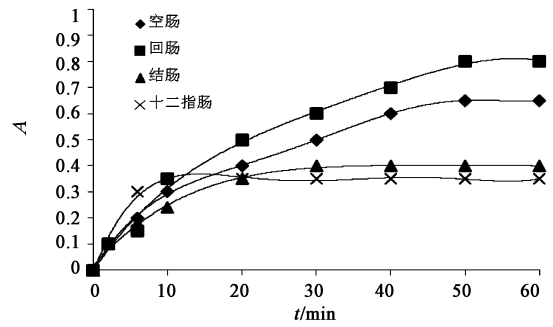


图 5 家兔不同肠段在蒜氨酸 $70 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 溶液中的吸光度变化情况

的吸收行为曲线, 可以实时在线的监测蒜氨酸的吸收情况。

3.2 累积吸收量、吸收速率常数 不同肠段对 3 个浓度蒜氨酸溶液的累计吸收量见表 1。不同肠段对 3 个浓度蒜氨酸溶液的吸收速率常数列入表 2。

表 1 蒜氨酸在家兔不同肠道内的
累积吸收量 (Q_n) ($\bar{x} \pm s, n=6$)

C $/\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$	$Q_n / \text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$			
	十二指肠	空肠	回肠	结肠
30	- ^{1,2)}	$19.63 \pm 1.09^{1,2)}$	$32.43 \pm 3.17^{1,2)}$	$18.56 \pm 5.22^{1,2)}$
50	$0.62 \pm 0.05^3)$	$50.31 \pm 4.22^2)$	$47.44 \pm 6.28^2)$	$31.45 \pm 8.26^2)$
70	0.98 ± 0.08	76.16 ± 7.19	84.99 ± 3.11	44.29 ± 7.04

注:同一肠段内与浓度为 $50 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 相比¹⁾ $P < 0.001$; 与浓度为 $70 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 相比²⁾ $P < 0.001$ 。

表 2 蒜氨酸在家兔不同肠道内的吸收
速率常数 (K_a) ($\bar{x} \pm s, n=6$)

C $/\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$	$K_a / \mu\text{g} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{cm}^{-2}$			
	十二指肠	空肠	回肠	结肠
30	-	0.64 ± 0.07	0.36 ± 0.22	0.03 ± 0.29
50	16.25 ± 3.21	0.45 ± 0.15	0.13 ± 0.26	0.04 ± 0.25
70	22.30 ± 4.17	0.11 ± 0.21	0.09 ± 0.16	0.10 ± 0.27

3.3 吸收率及肠壁通透系数 不同肠段对 3 个浓度蒜氨酸溶液的吸收率列入表 3。不同肠段对 3 个浓度蒜氨酸溶液的肠壁通透系数列入表 4。

表 3 不同浓度的蒜氨酸在家兔不同肠道内的吸收率 ($\bar{x} \pm s, n=6$)

C $/\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$	吸收率/%			
	十二指肠	空肠	回肠	结肠
30	-	66.94 ± 0.12	93.93 ± 0.25	60.30 ± 0.16
50	38.00 ± 0.17	92.06 ± 0.15	80.16 ± 0.09	64.46 ± 0.14
70	40.32 ± 0.11	78.27 ± 0.13	93.50 ± 0.11	58.03 ± 0.16

表4 不同浓度的蒜氨酸在家兔不同肠道内的肠壁通透系数(K_p)($\bar{x} \pm s, n=6$)

C /mg·L ⁻¹	K_p /cm·min ⁻¹			
	十二指肠	空肠	回肠	结肠
30	-	0.13 ± 0.11	0.18 ± 0.12	0.02 ± 0.22
50	0.007 ± 0.02	0.17 ± 0.28	0.14 ± 0.25	0.09 ± 0.26
70	0.004 ± 0.09	0.12 ± 0.21	0.09 ± 0.26	0.07 ± 0.04

3.4 在不同肠段内的吸收数 依据各肠段不同时间点3个浓度的蒜氨酸溶液的浓度变化按照上述公式计算吸收数,见表5。

表5 不同浓度的蒜氨酸在家兔不同肠道内的吸收数($\bar{x} \pm s, n=6$)

C /mg·L ⁻¹	A_n			
	十二指肠	空肠	回肠	结肠
30	-	2.59 ± 0.21	5.25 ± 0.07	0.50 ± 0.13
50	0.95 ± 0.16	5.40 ± 0.11	3.02 ± 0.19	0.90 ± 0.22
70	1.09 ± 0.28	3.81 ± 0.27	4.09 ± 0.18	1.08 ± 0.24

4 讨论

基于本实验研究对象蒜氨酸提取物纯度和吸收光谱,可采用紫外吸收进行定量,是进行光纤传感过程分析的基础。光纤传感过程分析系统的关键元件是距离可调的探头,可适用于不同浓度的溶液。优点是不需取样稀释,实现原位分析。本仪器系统的最小取样时间间隔为3 s,即每隔3 s测定一个数据,可以提供大量实时数据,这是取样分析不可能实现的。实验中光纤探头的直径为5 mm,由于探头要插入肠段内,考虑到不同实验动物的肠道内径,故选择了家兔作为实验动物对象,选择其他实验动物时很容易对肠段造成损坏,影响实验结果。实验中低浓度蒜氨酸在家兔十二指肠段的吸收是一条直线,推测蒜氨酸在家兔十二指肠段的吸收很弱,由于光纤探头在肠段内部,存在大量蛋白及其他生物杂质,用FOIDT进行检测时可能无法检测到较低浓度的蒜氨酸。

本研究结果显示,蒜氨酸在家兔肠道的吸收具有浓度依赖性,各时间点累积吸收量随药物浓度的增加而增加,符合Ficks扩散原理^[12],提示其吸收方式是被动扩散。从累积吸收量(Q_n)和肠有效渗透系数(K_p)来看,空肠和回肠的吸收能力大于结肠以及十二指肠,说明蒜氨酸的最佳吸收部位在空肠段和回肠段。实验结果中除低浓度的十二指肠段外,其余不同浓度、不同肠段,蒜氨酸在肠段内的 K_p 值均>0.012 cm·min⁻¹。通常高渗透性药物有较大的吸收数 A_n 值,当药物的 $A_n=1.15$ 时,药物口服最大吸收分数约为90%^[5]。实验结果中蒜氨酸低、中浓

度十二指肠和结肠对药物的 $A_n < 1.15$,而且低浓度的十二指肠段 A_n 为0。其余浓度及肠段的 A_n 均<1.15,再次论证4个肠段中空肠和回肠对蒜氨酸的吸收能力>结肠与十二指肠。

外翻肠囊法是一种简便有效的研究肠吸收性质的离体实验方法,但由于该方法本身的局限,只能观察药物透过肠壁的浓度,且不能完全保证肠段的正常生理状态;制备外翻肠囊模型时,可能对肠壁的组织结构和肠上皮细胞的活性产生一定的损伤而影响实验。因此,需要应用在体实验模型进行考察,以获取更加详细的吸收信息。

[参考文献]

- [1] 王岩,李新霞,陈坚. 薄层扫描法测定大蒜中蒜氨酸的含量[J]. 中国药学杂志, 2003, 38 (3): 217.
- [2] 徐颖,尹宗宁. 蒜氨酸、蒜酶及其混合物的体外抗氧化活性研究[J]. 华西药学杂志, 2011, 26 (4): 368.
- [3] Igor A, Sobenin, Lyudmila V, et al. Metabolic effect of time-released garlic powder tablets in type 2 diabetes mellitus; the results of double-blinded placebo-controlled study [J]. Acta Diabetol, 2008, 45: 1.
- [4] 唐辉,陈坚. 蒜氨酸及其相关活性组分的研究进展[J]. 国际药学研究杂志, 2008, 35 (6): 441.
- [5] 刘建平. 生物药剂学与药物动力学[J]. 4版. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 45.
- [6] 陈坚,李新霞. 荧光多元猝灭光纤化学传感器、仪器系统及其在药物分析中的应用[J]. 新疆医科大学学报, 2003, 26 (6): 515.
- [7] 张奇洲,陈坚,孔彬,等. 过程分析比较不同厂家盐酸吡格列酮片的溶出度[J]. 西北药学杂志, 2008, 23 (1): 41.
- [8] 孔彬,李新霞,张奇洲,等. 过程分析考察不同厂家尼莫地平片的溶出度[J]. 中国药品标准, 2008, 9 (4): 279.
- [9] 张英丰,杨庆,李玉洁,等. 离体外翻肠囊法研究丹参水溶性提取物丹酚酸B的大鼠肠吸收特性[J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16 (15): 187.
- [10] 龚慕辛,王雅琦,宋亚芳,等. 外翻肠囊法快速发现吴茱萸汤吸收成分群的研究[J]. 中国中药杂志, 2010, 35 (17): 1399.
- [11] 李文浩,何应. 外翻肠囊法5-氟尿嘧啶微乳肠吸收性质的研究[D]. 天津:天津大学. 2007, 51.
- [12] 崔翰明,武凤兰. 双硒哇烷及其轻丙基-p-环糊精包合物在大鼠胃肠道的吸收特性[J]. 中国新药杂志, 2006, 15 (21): 1837.

[责任编辑 聂淑琴]