

# 白头翁皂苷 B4 在正常大鼠和溃疡性结肠炎大鼠体内组织分布情况的比较

杨连荣<sup>1</sup>, 张丽杰<sup>1</sup>, 姚姣姣<sup>1</sup>, 张凌<sup>2</sup>, 刘亚丽<sup>2</sup>, 范卓文<sup>1\*</sup>

(1. 黑龙江中医药大学, 哈尔滨 150040; 2. 江西中医药大学, 南昌 330004)

**[摘要]** **目的:**建立大鼠体内白头翁皂苷 B4 的 UPLC-ESI-MS/MS, 比较白头翁皂苷 B4 在正常大鼠和溃疡性结肠炎大鼠肝、脾、肾、心、肺组织中的分布情况, 为研究白头翁汤治疗溃疡性结肠炎的作用过程和机制提供参考。**方法:**雄性 SD 大鼠等分为正常组和模型组, 均按  $5 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$  灌胃给药白头翁汤冻干粉, 分别于 15, 45, 120, 360 min 用 5% 水合氯醛麻醉正常大鼠和模型大鼠, 取肝、脾、肾、心、肺组织, 采用 UPLC-ESI-MS/MS 分析, 以 0.1% 甲酸水溶液和 0.1% 甲酸乙腈溶液为流动相进行梯度洗脱, ACQUITY BEH C<sub>18</sub> 色谱柱 (2.1 mm × 50 mm, 1.7 μm), 柱温 35 °C, 流速 0.4 mL·min<sup>-1</sup>。**结果:**白头翁皂苷 B4 在大鼠体内存在广泛分布与代谢。在正常大鼠的肝、脾、肾、心、肺组织中, 白头翁皂苷 B4 均在 120 min 时达到最大质量浓度。与正常组比较, 在模型组大鼠肝、心组织中白头翁皂苷 B4 质量浓度各时间点均明显升高 ( $P < 0.05$ ); 在脾和肾组织中, 分别于 45 min 和 120 min 时明显升高 ( $P < 0.05$ ); 在肺组织中, 于 120 min 时显著增加 ( $P < 0.05$ )。**结论:**溃疡性结肠炎大鼠对白头翁皂苷 B4 的吸收和生物利用度均优于正常组, 溃疡性结肠炎的病理状态可导致白头翁汤中白头翁皂苷 B4 的吸收增强。

**[关键词]** 白头翁皂苷 B4; 川楝素; 组织分布; 冻干粉; 灌胃给药; 溃疡性结肠炎

**[中图分类号]** R969.1; R945; R284; R574.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2017)21-0093-05

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.2017210093

**[网络出版地址]** <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20170809.1012.006.html>

**[网络出版时间]** 2017-08-09 10:12

## Comparison of Tissue Distribution Profiles of Anemoside B4 After Intragastric Administration of Effective Part of Baitouweng Tang in Normal and Ulcerative Colitis Rats

YANG Lian-rong<sup>1</sup>, ZHANG Li-jie<sup>1</sup>, YAO Jiao-jiao<sup>1</sup>, ZHANG Ling<sup>2</sup>, LIU Ya-li<sup>2</sup>, FAN Zhuo-wen<sup>1\*</sup>

(1. Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China; 2. Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330004, China)

**[Abstract]** **Objective:** To establish a UPLC-ESI-MS/MS for determining anemoside B4 in rats, through comparing the distribution of anemoside B4 in liver, spleen, kidney, heart and lung of normal rats and rats with ulcerative colitis, in order to further study on the process and mechanism of Baitouweng Tang in treating ulcerative colitis. **Method:** Male SD rats were divided into normal group and model group, after intragastric administration of Baitouweng Tang lyophilized powder with dose of  $5 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ , normal and model rats were anesthetized with 5% chloral hydrate at 15, 45, 120, 360 min, then to take liver, spleen, kidney, heart and lung tissue. UPLC-ESI-MS/MS was adopted with mobile phase of 0.1% formic acid aqueous solution and 0.1% formic acid acetonitrile solution for gradient elution, column temperature of 35 °C and flow rate of 0.4 mL·min<sup>-1</sup>. **Result:** Anemoside B4 was widely distributed and metabolized in rats. The concentration of anemoside B4 in liver, spleen, kidney, heart and lung of normal rats reached the maximum at 120 min. Compared with the normal group, the

**[收稿日期]** 20170316(011)

**[基金项目]** 国家自然科学基金项目(81603377)

**[第一作者]** 杨连荣, 博士, 副教授, 从事中药及其复方药效物质基础研究, Tel: 15603651757, E-mail: lianrong\_790717@sina.com

**[通讯作者]** \* 范卓文, 硕士生导师, 教授, 从事药物成分分析、药物结构研究, Tel: 13101589157, E-mail: Fanzw89@163.com

content of anemoside B4 in liver and heart of model group rats was significantly increased ( $P < 0.05$ ) at each time point; in spleen and kidney, it increased significantly ( $P < 0.05$ ) at 45 min and 120 min; in the lung, it increased significantly ( $P < 0.05$ ) at 120 min. **Conclusion:** Absorption and bioavailability of anemoside B4 in ulcerative colitis rats are better than those of the normal group, and the pathological state of ulcerative colitis can cause absorption enhancement of anemoside B4 in Baitouweng Tang.

[ **Key words** ] anemoside B4; toosendanin; tissue distribution; lyophilized powder; intragastric administration; ulcerative colitis

溃疡性结肠炎是一种常见的慢性肠道疾病,近年来发病率呈上升趋势。其病因和发病机制可能与免疫因素、遗传因素和环境因素等有关<sup>[1]</sup>。治疗药物主要有激素、磺胺类和免疫制剂等<sup>[2]</sup>。近年来,白头翁汤被用于治疗溃疡性结肠炎,经多年临床观察,疗效确切<sup>[3-5]</sup>。白头翁汤源于《伤寒论》,白头翁为君药,黄连、黄柏皆为臣药,秦皮为佐使药,四药配伍以发挥清热解毒、凉血止痢的功效<sup>[6]</sup>。研究表明白头翁汤的主要化学成分为皂苷类、生物碱类、柠檬苦素类和香豆素类,其中皂苷类成分主要来源于君药白头翁<sup>[7]</sup>,具有抗肿瘤、抗炎、抑菌、舒张血管、免疫调节等药理作用<sup>[8]</sup>。刘亚丽等<sup>[9-10]</sup>采用 RRLC-ESI-MS/MS 等方式对白头翁皂苷 B3, BD, B7, B10, B11 进行了组织分布情况研究,但关于白头翁皂苷类中的主要成分白头翁皂苷 B4 尚未见报道。为了研究白头翁皂苷 B4 在体内过程中的动态变化,并了解其作用部位和作用机制,本实验拟采用 UPLC-ESI-MS/MS 考察正常大鼠和溃疡性结肠炎大鼠口服白头翁汤后,白头翁皂苷 B4 在组织中的分布情况,为研究白头翁汤治疗溃疡性结肠炎的作用过程和机制提供参考。

## 1 材料

Q-TRAP 4500 型 UPLC 液相色谱-质谱联用仪(美国应用生物系统公司),CT15RE 型离心机(日本日立公司),FA25 型匀浆器(上海洽姆仪器科技有限公司),XH-C 型旋涡混合器(江苏省金坛市荣华仪器制造有限公司),YY-DCY-12S 型氮吹仪(上海允延仪器有限公司),Research plus 型移液枪(艾本德中国有限公司),FA2004 型电子分析天平(上海良平仪器仪表有限公司),Milli-Q 型超纯水机(美国密理博公司)。

白头翁、黄柏、黄连、秦皮药材均购自北京同仁堂药店,经黑龙江中医药大学药学院王振月教授鉴定,均符合 2015 年版《中国药典》的相关规定;白头翁皂苷 B4 和川楝素(内标)对照品(中国食品药品检定研究院,批号分别为 111766-200601 和 111842-

201503,纯度依次为 99.8% 和 96.8%),水为去离子水,甲醇、乙腈、甲酸为色谱纯,其他试剂均为分析纯。

SPF 级雄性无菌 SD 大鼠,体重 180 ~ 220 g,购于黑龙江中医药大学药物安全评价中心,合格证号 SCXK(黑)2013-0004。根据 Morris 等<sup>[11]</sup>报道进行溃疡性结肠炎大鼠造模实验。大鼠禁食 24 h 后用乙醚轻度麻醉,将 2,4,6-三硝基苯磺酸(TNBS) 20 mg 溶于 0.8 mL 的 50% 乙醇中,将混合溶液缓慢注入降结肠近端 7 ~ 8 cm,大鼠保持在垂直位置 60 s。本研究所涉及的动物实验均遵循国家科学技术委员会实验动物管理条例。

## 2 方法与结果

**2.1 白头翁汤的制备** 精密称取白头翁 100 g,黄柏 150 g,黄连 150 g,秦皮 150 g,加 10 倍量水加热回流提取 2 次,每次 1.5 h,过滤,合并滤液,将制备的白头翁汤药液真空冷冻干燥成干粉,使用前用 0.5% 羧甲基纤维素钠水溶液复溶,用于大鼠灌胃给药。

**2.2 内标溶液和对照品溶液的制备** 分别精密称定内标物质川楝素适量,加甲醇溶解并定容,制成川楝素质量浓度为  $0.11 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$  的储备液。该储备液于  $4 \text{ }^{\circ}\text{C}$  保存,使用前,将其稀释成质量浓度为  $110 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$  的内标溶液。

**2.3 对照品溶液的制备** 精密称定白头翁皂苷 B4 对照品适量,溶解于甲醇中,制成  $2.1 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$  白头翁皂苷 B4 储备液。临用前用甲醇按比例稀释为一定质量浓度的工作溶液。

**2.4 样品处理** 冰浴上融化冻存肝、脾、肾、心、肺等组织,精密称取各组织 0.2 g,加入生理盐水 1 mL,冰浴上匀浆,于  $12\ 000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$  离心 15 min,取上清液 100  $\mu\text{L}$ ,加入内标物质 10  $\mu\text{L}$  和甲醇 100  $\mu\text{L}$ , $\text{N}_2$  吹干,加甲醇 100  $\mu\text{L}$  复溶,涡旋 5 min,于  $12\ 000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$  离心 10 min,取上清液 4  $\mu\text{L}$  进样分析。

**2.5 分析方法的建立**

**2.5.1 UPLC-ESI-MS/MS 条件** 采用 ACQUITY

BEH C<sub>18</sub> 色谱柱 (2.1 mm × 50 mm, 1.7 μm), 柱温 35 °C, 进样量 4 μL, 流动相 0.1% 甲酸水溶液 (A) 和 0.1% 甲酸乙腈溶液 (B) 梯度洗脱 (0 ~ 1.0 min, 2% ~ 15% B; 1.0 ~ 2.5 min, 15% ~ 20% B; 2.5 ~ 3.3 min, 20% ~ 30% B; 3.3 ~ 4.0 min, 30% ~ 98% B; 4.0 ~ 4.5 min, 98% ~ 2% B; 4.5 ~ 5.0 min, 2% B), 流速 0.4 mL · min<sup>-1</sup>。电喷雾 (ESI) 电离源, 碰撞气 (N<sub>2</sub>) 流量 10 L · min<sup>-1</sup>, 干燥气体温度 350 °C, 喷雾器压力 3.4 × 10<sup>5</sup> Pa, 毛细管电压 4 kV。各待测成分的质谱多反应监测 (MRM) 通道参数为白头翁皂苷 B4 的 *m/z* 1 221.1 ~ 750.7, 川楝素 *m/z* 573.4 ~ 531.4, 见图 1。

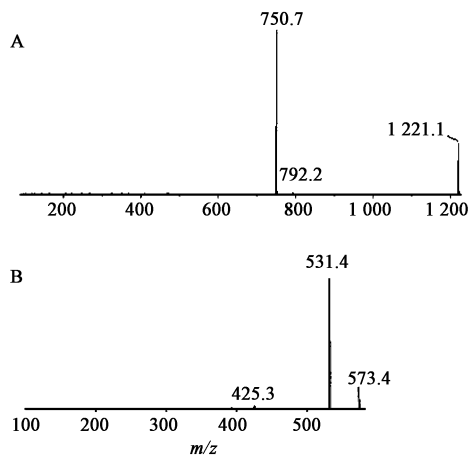
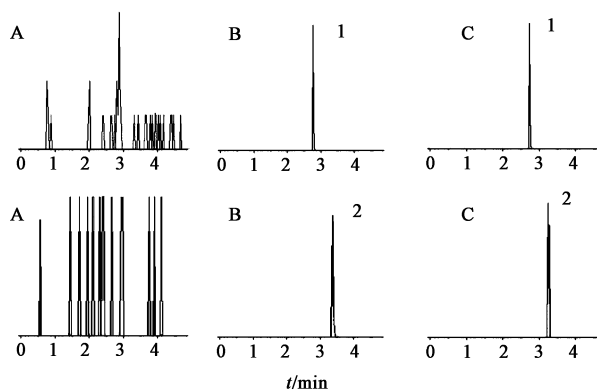


图 1 白头翁皂苷 B4 (A) 和川楝素 (B) 的结构及二级质谱  
Fig. 1 Structure and secondary mass spectrum of anemoside B4 (A) and toosendanin (B)

**2.5.2 专属性试验** 精密吸取大鼠的空白肝、脾、肾、心、肺组织匀浆液 100 μL, 大鼠空白肝、脾、肾、心、肺组织匀浆液 + 白头翁皂苷 B4 + 川楝素适量, 大鼠灌胃给予白头翁汤后的肝、脾、肾、心、肺组织匀浆液样品适量, 按 2.4 项下方法操作后进样分析, 见图 2 (以肝脏为例)。结果显示白头翁皂苷 B4 和川楝素的保留时间分别为 2.76, 3.29 min, 表明组织中的内源性物质不干扰白头翁皂苷 B4 的测定。

**2.5.3 标准曲线的绘制** 配制白头翁皂苷 B4 质量浓度分别为 2.1, 10.5, 21.0, 105.0, 210.0, 1 050.0, 2 100.0 μg · L<sup>-1</sup> 的系列溶液。精密吸取大鼠空白肝、脾、肾、心、肺组织匀浆液 100 μL, 分别精密加入不同质量浓度的白头翁皂苷 B4 对照品溶液 100 μL, 涡旋 30 s。按 2.4 项下方法操作, 每个质量浓度样品平行处理 6 份。以肝、脾、肾、心、肺组织中白头翁皂苷 B4 的质量浓度为横坐标, 白头翁皂苷 B4 与内标物的峰面积比值为纵坐标, 绘制标准曲线。结果白头翁皂苷 B4 在脾、肝、肺、心及肾中的



A. 空白肝组织匀浆液; B. 空白肝组织匀浆液 + 白头翁皂苷 B4 + 川楝素; C. 供试品; 1. 白头翁皂苷 B4; 2. 川楝素 (内标)

图 2 灌胃给予白头翁汤 1.0 h 后的肝组织匀浆液的 UPLC-ESI-MS/MS

Fig. 2 UPLC-ESI-MS/MS chromatograms of liver tissue homogenate after intragastric administration of Baitouweng Tang for 1.0 h

回归方程分别为  $Y = 1.14e^{-3}X + 5.90e^{-3}$  ( $R^2 = 0.999$ ),  $Y = 3.86e^{-4}X + 1.50e^{-3}$  ( $R^2 = 0.999$ ),  $Y = 5.42e^{-4}X + 6.00e^{-3}$  ( $R^2 = 0.999$ ),  $Y = 5.60e^{-4}X - 1.60e^{-3}$  ( $R^2 = 0.997$ ),  $Y = 5.98e^{-4}X + 1.40e^{-3}$  ( $R^2 = 0.999$ ), 线性范围均为 2.1 ~ 2 100.0 μg · L<sup>-1</sup>, 最低检测限均为 2.1 μg · L<sup>-1</sup>。

**2.5.4 精密度和准确度试验** 取空白组织样品, 匀浆后分别加入低、中、高 3 个质量浓度 (2.1, 21.0, 210.0 μg · L<sup>-1</sup>) 的白头翁皂苷 B4 对照品溶液 100 μL, 3 个质量浓度的混合对照品溶液为质控溶液。按 2.4 项下方法处理。取上清液 4 μL 进行 UPLC-ESI-MS/MS 分析。每个质量浓度样品制备 6 份, 每个质量浓度样品连续进样 6 次, 测定日内精密密度。重复操作, 连续测定 3 d, 测定日间精密密度。结果日内精密的 RSD 2.9% ~ 14.7%, 准确度的相对误差 (RE) -9.1% ~ 13.8%, 日间精密度的 RSD 3.8% ~ 14.9%, 准确度的 RE -5.2% ~ 14.3%, 表明仪器精密密度良好。

**2.5.5 提取回收率考察** 取空白组织样品, 匀浆后加入低、中、高 3 个质量浓度 (2.1, 21.0, 210.0 μg · L<sup>-1</sup>) 的白头翁皂苷 B4 质控溶液 100 μL, 平行 6 份, 按 2.4 项下方法处理, 取上清液 4 μL 进行 UPLC-ESI-MS/MS 检测, 计算白头翁皂苷 B4 和内标物的峰面积比 ( $A_1$ )。另取大鼠空白组织匀浆各 100 μL, 加入甲醇 100 μL, 利用 N<sub>2</sub> 吹干, 加入甲醇 100 μL 复溶, 涡旋 3 min, 于 12 000 r · min<sup>-1</sup> 离心 10 min, 取上清液, 加入内标溶液 10 μL, 低、中、高质量浓度白头翁皂苷 B4 质控溶液 100 μL, 涡旋混匀,

取 4  $\mu\text{L}$  进样分析,计算白头翁皂苷 B4 和内标的峰面积比值( $A_2$ ),按  $A_1/A_2 \times 100\%$  计算提取回收率。结果白头翁皂苷 B4 的平均提取回收率 76.39% ~ 89.57%,内标物质的提取回收率( $84.02 \pm 12.12$ )%。

**2.5.6 稳定性试验** 取低、中、高 3 个质量浓度(2.1,21.0,210.0  $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ )的白头翁皂苷 B4 质控溶液适量,分别在  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  下冷冻和在室温下溶解如此冻融 3 次,在室温下放置 24 h,以及在  $-80\text{ }^\circ\text{C}$  环境中放置 1 个月。计算质控样品中分析物质在 3 次冻融后的准确度的 RE  $-7.6\% \sim 13.4\%$ ,室温静置 24 h 后的准确度的 RE  $-7.4\% \sim 14.8\%$ , $-80\text{ }^\circ\text{C}$  环境中放置 1 个月的准确度的 RE  $-6.7\% \sim 14.3\%$ 。3 种条件下样品均无明显降解,表明组织样品的稳定性良好。

**2.6 白头翁皂苷 B4 在各组织的分布情况** 取 SD 大鼠 48 只,正常组 24 只,模型组 24 只,禁食 24 h,

自由饮水,均按  $5\text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$  灌胃给予白头翁汤。分别于 15,45,120,360 min 用 5% 水合氯醛麻醉大鼠,在麻醉状态下取肝、脾、肾、心、肺组织,用生理盐水清洗干净,滤纸吸干后,迅速转移到  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  冰箱保存。检测前按 2.4 项下方法处理样品。按 2.5.1 项下条件测定不同时间点采集的正常和模型大鼠肝、脾、肾、心、肺组织中白头翁皂苷 B4 的含量,见表 1。结果发现白头翁皂苷 B4 在大鼠体内存在广泛分布与代谢。在正常大鼠肝、脾、肾、心、肺组织中,白头翁皂苷 B4 均在 120 min 时达最大质量浓度。与正常组大鼠相比,在模型组大鼠肝、心组织中白头翁皂苷 B4 质量浓度各时间点均明显升高( $P < 0.05$ );在脾和肾组织中,分别于 45 min 和 120 min 时明显升高( $P < 0.05$ );在肺组织中,于 120 min 时显著增加( $P < 0.05$ )。

表 1 正常和溃疡性结肠炎大鼠灌胃白头翁汤后各组织中白头翁皂苷 B4 在不同时间点的质量浓度( $\bar{x} \pm s, n=6$ )

Table 1 Tissue distribution profiles of anemосide B4 in normal and ulcerative colitis rats after intragastric administration of Baitouweng Tang at a dose of  $5.0\text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$  ( $\bar{x} \pm s, n=6$ )

组别	组织	15 min	45 min	120 min	360 min
正常	肝	29.26 $\pm$ 4.34	75.14 $\pm$ 15.64	105.17 $\pm$ 11.24	29.26 $\pm$ 4.34
	脾	26.22 $\pm$ 8.12	31.15 $\pm$ 4.49	67.61 $\pm$ 14.08	23.53 $\pm$ 3.96
	肾	20.94 $\pm$ 5.37	28.40 $\pm$ 3.45	45.67 $\pm$ 9.16	25.42 $\pm$ 5.41
	心	35.68 $\pm$ 6.23	75.88 $\pm$ 7.72	115.93 $\pm$ 22.15	48.90 $\pm$ 12.06
	肺	11.86 $\pm$ 5.64	23.70 $\pm$ 8.10	27.25 $\pm$ 12.58	9.98 $\pm$ 2.38
模型	肝	49.05 $\pm$ 7.95 <sup>1)</sup>	137.09 $\pm$ 12.67 <sup>1)</sup>	171.26 $\pm$ 9.10 <sup>1)</sup>	41.30 $\pm$ 2.16 <sup>1)</sup>
	脾	34.70 $\pm$ 4.51	55.93 $\pm$ 10.91 <sup>1)</sup>	81.77 $\pm$ 8.47 <sup>1)</sup>	24.88 $\pm$ 5.22
	肾	19.82 $\pm$ 5.01	41.80 $\pm$ 6.38 <sup>1)</sup>	74.60 $\pm$ 8.16 <sup>1)</sup>	25.20 $\pm$ 5.66
	心	45.22 $\pm$ 3.84 <sup>1)</sup>	102.34 $\pm$ 14.16 <sup>1)</sup>	174.58 $\pm$ 28.29 <sup>1)</sup>	68.57 $\pm$ 12.85 <sup>1)</sup>
	肺	18.68 $\pm$ 6.87	20.41 $\pm$ 7.72	36.88 $\pm$ 7.04 <sup>1)</sup>	9.53 $\pm$ 3.34

注:与正常组比较<sup>1)</sup> $P < 0.05$ 。

### 3 讨论

本文建立了测定正常与溃疡性结肠炎大鼠各组织中白头翁皂苷 B4 质量浓度的 UPLC-ESI-MS/MS,对正常与模型大鼠体内白头翁皂苷 B4 的组织分布进行了对比研究。陆树文等<sup>[12]</sup>利用免疫组织化学、蛋白免疫印迹法(Western blot)等方法检测抑制蛋白 Smad7 及磷酸化的受体调控型蛋白 p-Smad3 在各组中的表达。结果表明白头翁汤高剂量组可通过激活转化生长因子- $\beta_1$ (TGF- $\beta_1$ )/Smad3 信号通路来发挥对炎症性肠病的抗炎作用。故本实验选取了大鼠高剂量给药模式。结果表明灌胃给予大鼠白头翁汤后,白头翁皂苷 B4 在大鼠体内存在广泛的分布与代谢,在大多数时间点,模型大鼠与正常大鼠相

比,白头翁皂苷 B4 在肝、肺、脾、心、肾的含量均有所增加,表明溃疡性结肠炎病理状态可使得白头翁皂苷 B4 被更好的吸收。大多数时间点时,白头翁皂苷 B4 在肝脏中的药物浓度最高,提示该药物可能主要在肝脏中代谢,也与白头翁归肝经理论相符。其次,白头翁皂苷 B4 在肾、心、脾中药物浓度较高,这些组织多数为血液流量较大的组织,循环较好。因此,推测血流量可能是影响白头翁皂苷 B4 组织分布的关键因素。

#### [参考文献]

[1] Odze R. Diagnostic problems and advances in inflammatory bowel disease [J]. Mod Pathol, 2003, 16 (4):347-358.

- [ 2 ] Sofia M A, Rubin D T. Current approaches for optimizing the benefit of biologic therapy in ulcerative colitis [J]. Therap Adv Gastroenterol, 2016, 9(4) :548-559.
- [ 3 ] 李柏林. 白头翁汤治疗溃疡性结肠炎临床效果观察 [J]. 河南医学研究, 2015, 24(8) :124-125.
- [ 4 ] 杨竞男. 加味白头翁汤治疗湿热蕴肠型溃疡性结肠炎模型大鼠的实验研究 [D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2016.
- [ 5 ] 罗明, 万恒荣, 陈海生, 等. 白头翁汤治疗溃疡性结肠炎 50 例分析 [J]. 中国中西医结合外科杂志, 2010, 16(4) :463-465.
- [ 6 ] 陈薇莉. 白头翁汤方证研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2009.
- [ 7 ] 曲龙妹. 白头翁汤质量控制方法及药动学研究 [D]. 沈阳: 沈阳药科大学, 2009.
- [ 8 ] 连姗, 江蔚新, 薛睿. 白头翁皂苷成分及药理作用研究进展 [J]. 亚太传统医药, 2016, 12(2) :35-38.
- [ 9 ] 刘亚丽, 宋永贵, 关志宇, 等. 白头翁皂苷在大鼠体内的肠吸收研究 [J]. 中国中药杂志, 2015, 40(3) :543-549.
- [ 10 ] 刘亚丽, 宋永贵, 魏韶锋, 等. UPLC-ESI-Q-TOF-MS/MS 分析白头翁皂苷 B3 在大鼠肠道菌群中的代谢产物 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(23) :72-76.
- [ 11 ] Morris G P, Beck P L, Herridge M S, et al. Hapten-induced model of chronic inflammation and ulceration in the rat colon [J]. Gastroenterology, 1989, 96(3) :795-803.
- [ 12 ] 陆树文, 刘红菊, 赵伟, 等. 白头翁汤治疗炎症性肠病的分子机制研究 [J]. 中国应用生理学杂志, 2011, 27(1) :106-109.

[责任编辑 刘德文]