

· 药物代谢 ·

基于 UPLC-MS 分析大鼠口服线叶菊有效部位后血浆中 3 种有效成分的药代动力学

吕邵娃, 许丹, 郭玉岩, 王秋红, 孙爽, 匡海学*

(黑龙江中医药大学 北药基础与应用研究教育部重点实验室, 黑龙江省中药及天然药物药效物质基础研究重点实验室, 哈尔滨 150040)

[摘要] 目的:建立高效液相色谱-质谱法(UPLC-MS)测定大鼠口服线叶菊有效部位后血浆中异荛草素、异鼠李素-3-*O*- β -D-葡萄糖苷和东莨菪苷的含量,研究这3个指标性成分在大鼠体内的药代动力学行为。方法:采用 ACQUITY UPLC HSS T3 色谱柱(2.1 mm \times 100 mm, 1.7 μ m),流动相 0.1% 甲酸水溶液(A)-0.1% 甲酸乙腈溶液(B)梯度洗脱(0~2 min, 98% A; 2~6 min, 98%~30% A; 6.0~7.6 min, 30%~40% A; 7.6~8.0 min, 40%~2% A; 8~10 min, 2% A; 10~12 min, 2%~98% A),流速 0.4 mL \cdot min⁻¹,柱温 40 $^{\circ}$ C;电喷雾离子源(ESI),多反应监测(MRM)模式。采用单次给药法,大鼠按 1.0 g \cdot kg⁻¹灌胃给予线叶菊有效部位,通过负离子模式测定血浆中异荛草素、异鼠李素-3-*O*- β -D-葡萄糖苷和东莨菪苷的含量。结果:各成分的线性关系良好($R^2 > 0.997$),各成分的提取回收率在 80.87%~93.75%;日内、日间精密度 RSD 均 < 15%。3种成分的达峰时间(t_{max})分别为(32.40 \pm 4.16), (30.00 \pm 4.80), (20.10 \pm 5.10) min,药峰浓度(C_{max})分别为(31.80 \pm 5.46), (28.00 \pm 2.54), (20.33 \pm 1.17) μ g \cdot L⁻¹,药时曲线下面积(AUC_{0-t})分别为(37.80 \pm 3.94), (48.83 \pm 3.05), (32.40 \pm 2.64) μ g \cdot min \cdot L⁻¹,消除半衰期($t_{1/2\beta}$)分别为(114.06 \pm 22.19), (126.12 \pm 19.38), (148.14 \pm 24.10) min。结论:建立的 UPLC-MS 精密、准确,能够同时测定生物样品中异荛草素等3种成分的血药浓度。这3种成分进入体内及吸收的速度较快,但吸收情况并不理想。

[关键词] 线叶菊; 药代动力学; 异荛草素; 异鼠李素-3-*O*- β -D-葡萄糖苷; 东莨菪苷

[中图分类号] R969.1; R945; R285.5; R284 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2017)23-0066-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfx.2017230066

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20170912.1149.010.html>

[网络出版时间] 2017-09-12 11:49

Pharmacokinetics of Three Active Components in Rat Plasma After Oral Administration of Effective Part of *Filifolium sibiricum* by UPLC-MS

LYU Shao-wa, XU Dan, GUO Yu-yan, WANG Qiu-hong, SUN Shuang, KUANG Hai-xue*

(Key Laboratory of Basics and Application of Northern Medicines, Ministry of Education, Heilongjiang Key Laboratory of Pharmacodynamic Material Bases of Traditional Chinese Medicine and Natural Medicine, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China)

[Abstract] **Objective:** An UPLC-MS method was developed for the simultaneous determination of isoorientin, isorhamnetin-3-*O*- β -D-glucoside and scopolin in plasma of rats after oral administration of effective part of *Filifolium sibiricum* and the pharmacokinetic parameters of three components were calculated as well. **Method:** Concentrations of the three analytes in plasma were separated on a ACQUITY UPLC HSS T3 column (2.1 mm \times

[收稿日期] 20170531(014)

[基金项目] 国家“重大新药创制”科技重大专项(2009x09103-358);黑龙江中医药大学创新人才基金项目(2012)

[第一作者] 吕邵娃,博士,教授,从事中药药效物质基础及新药开发, Tel:0451-87266916, E-mail:lswa5599@hotmail.com

[通讯作者] *匡海学,教授,博士生导师,从事中药及天然药物药效物质基础及中药药性理论研究工作, Tel:0451-82110803, E-mail:hxkuang56@163.com

100 mm, 1.7 μm) with mobile phase of 0.1% formic acid aqueous solution-acetonitrile (containing 0.1% formic acid) for gradient elution. Mass spectrometric detection was carried out by multiple reaction monitoring (MRM) with electrospray ionization source under negative ion mode. Single dose method was adopted, rats were oral treated with 1.0 $\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ of effective part of *F. sibiricum*. **Result:** All calibration curves showed good linearity ($R^2 > 0.997$) over a wide concentration range for all analytes. The mean extraction recoveries of analytes were in the range of 80.87% -93.75%, and the intra-day and inter-day RSD were $< 15\%$. The peak times (t_{max}) of isoorientin, isorhamnetin-3-*O*- β -*D*-glucoside and scopolin were (32.40 ± 4.16), (30.00 ± 4.80), (20.10 ± 5.10) min; the areas under the curve (AUC_{0-t}) of them were (37.80 ± 3.94), (48.83 ± 3.05), (32.40 ± 2.64) $\mu\text{g}\cdot\text{min}\cdot\text{L}^{-1}$; the peak concentrations (C_{max}) of them were (31.80 ± 5.46), (28.00 ± 2.54), (20.33 ± 1.17) $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$; the elimination half-life ($t_{1/2\beta}$) of them were (114.06 ± 22.19), (126.12 ± 19.38), (148.14 ± 24.10) min, respectively. **Conclusion:** This UPLC-MS is proved to be precise and accurate, and it is suitable for the simultaneous determination of blood concentration of isoorientin and other two components in biological samples. Rates of these three components into the body and the absorption are fast, but the absorption is not ideal.

[Key words] *Filifolium sibiricum*; pharmacokinetics; isoorientin; isorhamnetin-3-*O*- β -*D*-glucoside; scopolin

抗感染药物的研究正面临前所未有的挑战,主要问题是日益增长的细菌耐药性^[1],而以中药为原料制备的天然抗感染药物则不易产生细菌耐药性。线叶菊多生长于黑龙江省,具有清热解毒、抗菌消炎、安神镇惊等功效,临床用于治疗传染病高热、神经衰弱、月经不调、外科化脓性感染等^[2-3]。课题组前期研究发现,线叶菊有效部位对金黄色和白色葡萄球菌有高度抑菌和杀菌作用,且对耐药金黄色葡萄球菌、耐药大肠埃希氏菌、耐药绿脓杆菌、耐药肺炎克雷伯氏菌均有较好的抑杀作用,对伤寒杆菌、变形杆菌、痢疾杆菌、绿脓杆菌均有一定的抑菌和杀菌作用^[4-6];从线叶菊有效部位中分离得到了系列黄酮类和香豆素类化合物,如兔毛蒿素、异荛草素和东莨菪苷等 30 多种化合物^[7-8]。然而,关于线叶菊的体内药物行为研究尚未开展,亦未见相关报道。因此,本实验在前期研究工作基础上^[9-11],以典型香豆素类化合物东莨菪苷和黄酮类化合物异荛草素、异鼠李素-3-*O*- β -*D*-葡萄糖苷为指标,开展线叶菊有效部位的药代动力学研究,获得药物经时过程及动力学参数,为线叶菊及其制剂的深入开发提供体内动态过程的数据支撑,并为指导其临床合理用药提供参考。

1 材料

4000 QTRAP 型三重四级杆-线性离子阱串联质谱仪(美国 AB Sciex 公司),H-Class 型超高效液相色谱仪(美国 Waters 公司),AL204 型和 AB265-S 型电子分析天平(瑞士梅特勒-托利多公司),HGC-12A 型氮吹仪(天津恒奥科技发展有限公司),Vortex 3000 型涡旋震荡仪(德国 Wiggins 公司),Mikro

200R 型离心机(德国 Hettich 公司),Milli-Q 型纯水器[密理博(上海)贸易有限公司]。

线叶菊药材采自大庆市林甸县草原,经黑龙江中医药大学中药资源教研室王振月教授鉴定为菊科植物线叶菊 *Filifolium sibiricum* 的全草;异荛草素、异鼠李素-3-*O*- β -*D*-葡萄糖苷对照品(北京亿诺辉科技发展有限公司,批号分别为 5041-82-7,4261-42-1,纯度均 $> 98\%$),葛根素对照品(中国食品药品检定研究院,批号 752-8901,纯度 $> 98\%$),东莨菪苷对照品(自制,经 MS,¹H-NMR 和¹³C-NMR 鉴定结构,通过面积归一化法计算质量分数 $> 98\%$),乙腈、甲醇和甲酸为色谱级,其他试剂均为分析纯。

SPF 级 Wistar 大鼠,雌雄兼用,体重(230 ± 20) g,购自黑龙江中医药大学实验动物中心,合格证号 SCXK(黑)2013-0004。给予标准饲料和饮用水饲养 7 d,保持室温 25 $^{\circ}\text{C}$,相对湿度约 60%。实验前 12 h 禁食不禁水。动物实验经黑龙江中医药大学实验动物伦理委员会批准,批准号 2017032401。

2 方法与结果

2.1 检测条件 色谱条件为 ACQUITY UPLC HSS T3 色谱柱(2.1 mm \times 100 mm,1.7 μm),流动相 0.1% 甲酸水溶液(A)-0.1% 甲酸乙腈溶液(B)梯度洗脱(0 ~ 2 min,98% A;2 ~ 6 min,98% ~ 30% A;6.0 ~ 7.6 min,30% ~ 40% A;7.6 ~ 8.0 min,40% ~ 2% A;8 ~ 10 min,2% A;10 ~ 12 min,2% ~ 98% A),流速 0.4 $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$,柱温 40 $^{\circ}\text{C}$ 。质谱条件为电喷

雾离子源 (ESI), 负离子方式扫描, 多反应监测 (MRM) 模式, 气帘气 (N₂) 压力 68.95 kPa, 离子源 Gas1 (N₂) 压力 379.225 kPa, 加热气 Gas2 (N₂)

压力 379.225 kPa, 离子源温度 550 °C, 源喷射电压 -4.5 kV, 母离子、子离子的 *m/z*, 解簇电压 (DP) 及碰撞能量 (CE) 见表 1。

表 1 3 个指标成分和内标的 MS 参数

Table 1 MS parameters of three index components and internal standard

成分	母离子 <i>m/z</i> (Q1)	子离子 <i>m/z</i> (Q3)	DP/V	CE/eV	<i>t_R</i> /min
异荛草素	447.3	327.1	-100.16	-32.39	4.75
异鼠李素-3- <i>O</i> -β- <i>D</i> -葡萄糖苷	477.1	314.0	-124.88	-38.45	5.22
东莨菪苷	353.2	163.0	-85.05	-43.62	9.57
葛根素	415.0	266.9	-115.30	-45.78	4.67

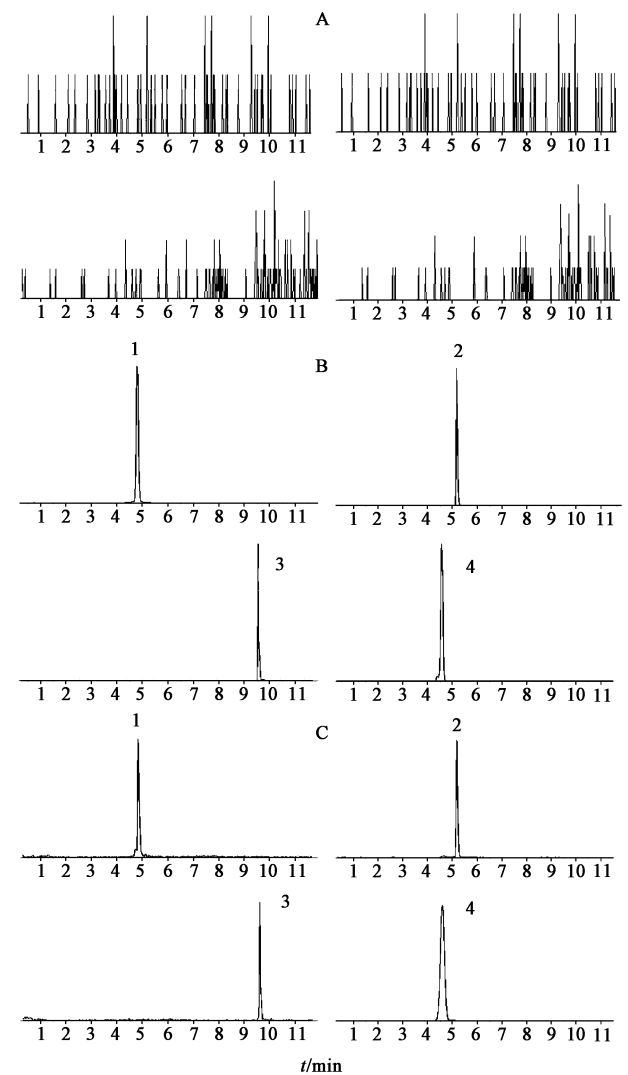
2.2 对照品溶液的配制 精密称取异荛草素、异鼠李素-3-*O*-β-*D*-葡萄糖苷、东莨菪苷对照品适量, 分别加甲醇溶解并稀释至刻度, 得质量浓度分别为 1.880, 1.560, 1.120 mg·L⁻¹ 的对照品溶液。精密称取葛根素对照品适量, 加甲醇溶解并稀释至刻度, 得 200 mg·L⁻¹ 内标母液, 精密吸取适量该母液至量瓶中, 加甲醇稀释至刻度, 得 2 mg·L⁻¹ 内标溶液, 置于 4 °C 冰箱内避光冷藏。

2.3 给药方案与血浆样品处理 采用单次给药法, 大鼠按 1.0 g·kg⁻¹ 灌胃给予线叶菊有效部位 (相当于异荛草素、异鼠李素-3-*O*-β-*D*-葡萄糖苷及东莨菪苷剂量分别为 205.2, 815.2, 7.4 μg·kg⁻¹), 给药前禁食 12 h, 自由饮水。灌胃后分别于 5, 10, 15, 30, 60, 90, 120, 150, 180, 240, 360 min 经眼底动脉丛取血 0.4 mL, 置涂有肝素的塑料离心管中, 于 4 °C, 5 000 r·min⁻¹ 离心 10 min, 取上层血浆于 -20 °C 冰箱中保存。室温下融化血浆, 涡旋混匀, 精密吸取大鼠血浆 100 μL, 分别加入内标溶液 20 μL 和 0.25 mol·L⁻¹ 盐酸 50 μL, 涡旋混合 1 min, 加入甲醇 250 μL, 涡旋 5 min, 离心 (15 000 r·min⁻¹, 10 min, 下同)。取上清液至另一干净的离心管, 40 °C 氮气流下吹干, 加 50% 甲醇 50 μL 复溶, 涡旋 1 min, 离心, 取上清液进样测定。

2.4 方法学验证

2.4.1 专属性试验 分别对大鼠空白血浆、空白血浆 + 混合对照品溶液 + 内标溶液、大鼠给药后 30 min 的血浆样品, 按 2.3 项下方法处理后进行 UPLC-MS 分析, 见图 1。结果发现 3 个检测成分及内标物峰形良好, 大鼠空白血浆中的内源性物质、代谢产物及线叶菊有效部位中其他成分对测定无干扰, 方法专属性良好。

2.4.2 线性关系考察 在空白血浆中加入不同质量浓度的异荛草素、异鼠李素-3-*O*-β-*D*-葡萄糖苷、东莨菪苷系列对照品溶液, 配成质量浓度为 1.88,



A. 空白血浆; B. 空白血浆 + 混合对照品 + 内标; C. 供试品; 1. 异荛草素; 2. 异鼠李素-3-*O*-β-*D*-葡萄糖苷; 3. 东莨菪苷; 4. 葛根素

图 1 线叶菊有效部位给药 30 min 后的血浆样品中 3 个指标成分的 MRM 色谱

Fig.1 MRM chromatograms of three analytes in plasma of rats after oral administration of effective part of *Filifolium sibiricum*

3.76, 7.52, 15.04, 37.60, 94.00, 188.00 μg·L⁻¹ 的异荛草素血浆样品, 质量浓度为 1.56, 3.12, 6.24, 12.48, 31.20, 78.00, 156.00 μg·L⁻¹ 的异鼠李素-3-

O-β-D-葡萄糖苷血浆样品,质量浓度为 1.12, 2.42, 4.48, 8.96, 22.40, 56.00, 112.00 μg·L⁻¹ 的东莨菪苷血浆样品。按 2.3 项下方法操作后进样检测。以

待测物的峰面积与内标峰面积之比为纵坐标,各成分质量浓度为横坐标,得回归方程,根据信噪比 S/N = 10 计算各成分的最低定量限,见表 2。

表 2 线叶菊有效部位中 3 个指标成分在大鼠血浆中的线性关系考察

Table 2 Linear relationship of three index components in plasma of rats after oral administration of effective part of *Filifolium sibiricum*

成分	标准曲线	R ²	线性范围/μg·L ⁻¹	定量下限/μg·L ⁻¹
异荳草素	Y = 3.466 4X - 31.179	0.997 3	1.88 ~ 188.00	1.88
异鼠李素-3-O-β-D-葡萄糖苷	Y = 7.212 4X + 8.009	0.998 4	1.56 ~ 156.00	1.56
东莨菪苷	Y = 3.776 0X - 11.895	0.998 3	1.12 ~ 112.00	1.12

2.4.3 精密度和准确度 取大鼠空白血浆,配制异荳草素、异鼠李素-3-O-β-D-葡萄糖苷、东莨菪苷的高、中、低 3 个质量浓度的含药血浆,按 2.3 项下方法处理,每个质量浓度 6 个样本进样分析,连续测定 3 d,以当日标准曲线计算血浆药物浓度、精密度与准确度,准确度以 RE [RE = (测得质量浓度 - 配制质量浓度)/配制质量浓度] 表示。结果 3 个成分日内精密度的 RSD 1.8% ~ 6.1%,日间精密度的 RSD 1.7% ~ 5.4%,日内 RE 在 -2.1% ~ 4.8%,日间 RE 在 -4.6% ~ 4.8%,符合生物药品分析测试的要求。

2.4.4 提取回收率与基质效应 取大鼠空白血浆分别加入高、中、低 3 个质量浓度的质控样品,按 2.3 项下方法处理,每个质量浓度 6 个样本,记录色谱峰峰面积(A1)。另取空白血浆按 2.3 项下方法处理,离心后的上清液加入与上述相应质量浓度的对照品溶液,氮气吹干,以初始流动相溶解,记录色谱峰峰面积(A2),按 A1/A2 计算提取回收率。取大鼠空白血浆按 2.3 项下方法处理,离心后的上清液加入高、中、低 3 个质量浓度的质控样品的混合液(n=6),氮气吹干,以初始流动相溶解,记录色谱峰峰面积(B1);另取上述高、中、低 3 个质量浓度的质控样品混合液(n=6),氮气吹干,以初始流动相溶解,记录色谱峰峰面积(B2),按 B1/B2 计算基质效应。结果 3 个指标成分的提取回收率 80.87% ~ 93.75%,基质效应处于 83.14% ~ 102.43%。

2.4.5 稳定性试验 取大鼠空白血浆,操作同 2.4.3 项,每个质量浓度进行 6 个样本分析,用于考察样品经 3 个冻融循环,室温放置 4 h,室温放置 8 h 及 -20 °C 放置 14 d 的稳定性。结果表明血浆中 3 个指标成分在上述 4 个条件下稳定性均良好,RSD 均 < 15.0%。

2.5 药代动力学研究 采用 DAS 2.0 软件对血药浓度-时间数据进行处理,计算异荳草素、异鼠李素-3-O-β-D-葡萄糖苷和东莨菪苷在大鼠体内的各项药

动力学参数,药-时曲线见图 2,药动力学参数见表 3。

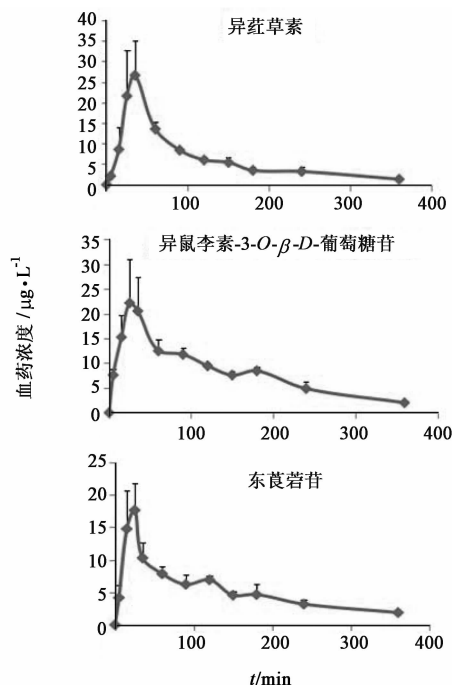


图 2 大鼠灌胃线叶菊有效部位后 3 个指标成分的药-时曲线 ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

Fig.2 Mean concentration-time profiles of three index components in plasma of rats after oral administration of effective part of *Filifolium sibiricum* ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

3 讨论

由于中药成分复杂,各有效成分含量较低,所以临床通常采取多次给药形式。本研究采用单次给药并选择高出日常用量的给药剂量,经过摸索发现当给药剂量为 1.0 g·kg⁻¹ 时,可在体内检测到各指标性成分;当给药量再继续增加时,药物过于黏稠且有部分不溶性颗粒存在,很难保证准确的给药剂量,故确定 1.0 g·kg⁻¹ 为线叶菊有效部位药动力学研究的给药剂量。研究中发现给药 6.0 h 以后,血浆中异荳草素、异鼠李素-3-O-β-D-葡萄糖苷和东莨菪苷的质量浓度均低于定量限,故确定最大取样时间为 6.0 h。

由图 2 可知,2 种黄酮类化合物的吸收特性相

表 3 大鼠灌胃线叶菊有效部位后 3 个指标成分的主要药动学参数 ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

Table 3 Main pharmacokinetic parameters of three index components in plasma of rats after oral administration of effective part of *Filifolium sibiricum* ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

参数	单位	异荛草素	异鼠李素-3-O-β-D-葡萄糖苷	东莨菪苷
AUC _{0-t}	μg·min·L ⁻¹	37.80 ± 3.94	48.83 ± 3.05	32.40 ± 2.64
AUC _{0-∞}	μg·min·L ⁻¹	41.38 ± 3.66	53.86 ± 4.04	38.47 ± 3.30
C _{max}	μg·L ⁻¹	31.80 ± 5.46	28.00 ± 2.54	20.33 ± 1.17
t _{1/2β}	min	114.06 ± 22.19	126.12 ± 19.38	148.14 ± 24.10
t _{max}	min	32.40 ± 4.16	30.00 ± 4.80	20.10 ± 5.10

似。3 种成分的达峰时间 (t_{max}) 均在 20 ~ 33 min, 这一现象说明 3 种成分进入体内及吸收的速度较快, 这与文献报道一致^[12-14]。线叶菊有效部位药动学给药量为 1.0 g·kg⁻¹, 分别相当于异荛草素、异鼠李素-3-O-β-D-葡萄糖苷和东莨菪苷的剂量为 205.2, 815.2, 7.4 μg·kg⁻¹, 由 3 种成分的药时曲线下面积 AUC_{0-t} 和 AUC_{0-∞} 可知, 三者的吸收情况并不理想, 异荛草素和异鼠李素-3-O-β-D-葡萄糖苷虽然含量较高, 但药峰浓度 (C_{max}) 很低。其原因主要是由于其连接糖基, 亲水性较强, 不易以原型形式被吸收^[15]; 而东莨菪苷的吸收速度最快, 体内消除半衰期约 3 h, 这与香豆素类化合物的代谢和排泄特点有关^[16]。异荛草素属于碳苷黄酮, 但经检索发现, 国内外对于碳苷黄酮的药代动力学研究非常少, 亦未见关于异荛草素口服给药的研究报道。后续可从代谢和排泄方面进行深入研究, 探讨这 3 种成分及其他化合物是否在体内发生了化学结构改变。

本课题组前期研究结果发现线叶菊有效部位主要成分多为黄酮类和香豆素类化合物, 黄酮类化合物主要包含异牡荆苷、金丝桃苷和槲皮素等^[7-8], 而通过 HPLC 含量测定发现, 异荛草素和异鼠李素-3-O-β-D-葡萄糖苷在黄酮类成分中含量较高, 可作为黄酮类成分的代表, 东莨菪苷则为香豆素类的典型化合物。目前国内外尚无线叶菊有效成分生物利用度的相关研究报道, 本文建立线叶菊有效部位中异荛草素、异鼠李素-3-O-β-D-葡萄糖苷和东莨菪苷的液质分析方法, 并用该方法研究这 3 个成分在大鼠体内的药代动力学行为, 研究结果提示线叶菊有效部位单次给药后 3 种成分均可检出, 并呈现出较好的药时吸收曲线。线叶菊抗耐药性细菌感染的体内行为与多成分协同作用是密切相关的, 本文仅对上述 3 种成分的药动学进行研究还不够全面, 后续将进一步开展多成分的体内行为研究, 为阐明线叶菊抗耐药性细菌感染的物质基础和作用机制提供参考。

[参考文献]

[1] Burckhardt I, Zimmermann S. Using matrix-assisted laser

desorption ionization-time of flight mass spectrometry to detect carbapenem resistance within 1 to 2.5 hours[J]. J Clin Microbiol, 2011, 49(9): 3321-3324.

[2] 傅沛云. 东北植物检索表[M]. 北京: 科学出版社, 1995: 681.

[3] 《全国中草药汇编》编写组. 全国中草药汇编[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1975: 9.

[4] 王秋红, 刘玉婕, 吕邵娃, 等. 线叶菊抗菌作用研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(22): 141-145.

[5] 王秋红, 刘玉婕, 吕邵娃, 等. 线叶菊抗耐药性细菌活性部位的筛选[J]. 中药材, 2011, 34(11): 1757-1759.

[6] 杨丽敏, 马睿婷, 乔俊缠, 等. 线叶菊总黄酮抗细菌性感染实验研究[J]. 中草药, 2012, 43(12): 2471-2473.

[7] 王秋红, 刘玉婕, 苏阳, 等. 线叶菊有效部位化学成分的研究(I) [J]. 中草药, 2012, 43(1): 43-46.

[8] 刘玉婕, 王秋红, 于晓东, 等. 线叶菊有效部位化学成分的研究(II) [J]. 中医药学报, 2011, 39(4): 67-69.

[9] 匡海学, 吕邵娃, 刘玉婕, 等. 线叶菊抗感染有效部位对大鼠肾盂肾炎的疗效[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(20): 141-144.

[10] 刘玉婕, 王秋红, 肖洪彬, 等. 线叶菊总黄酮部位治疗慢性支气管炎的初步药理作用研究[J]. 中成药, 2012, 34(6): 1160-1163.

[11] 吕邵娃, 刘玉婕, 孟永海, 等. 线叶菊有效部位镇痛解热作用研究[J]. 中医药学报, 2011, 39(2): 15-17.

[12] 裴利宽, 郭宝林. 黄酮类化合物吸收和代谢研究进展[J]. 中国药理学杂志, 2006, 41(8): 568-572.

[13] 单进军, 狄留庆, 徐建亚, 等. 天然香豆素类化合物的吸收和代谢研究进展[J]. 中国中药杂志, 2011, 36(1): 81-84.

[14] 徐倩, 徐国兵. 香豆素类化合物代谢研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(3): 222-225.

[15] 张国辉, 马辰. 黄酮类化合物药动学研究进展[J]. 中草药, 2004, 35(5): 582-585.

[16] 郑玲, 赵挺, 孙立新. 香豆素类化合物的药理活性和药代动力学研究进展[J]. 时珍国医国药, 2013, 24(3): 714-717.

[责任编辑 刘德文]