

· 综述 ·

栀子及其相关复方的质控方法及药代动力学研究进展

戴业佳^{1,2}, 王云², 张雪², 李晓庆³, 麻印莲², 于定荣², 宋熾⁴, 张玉莲⁴,
吕婷婷⁴, 张村^{1,2*}

(1. 安徽中医药大学 药学院, 合肥 230000; 2. 中国中医科学院 中药研究所, 北京 100700;
3. 河南中医药大学 药学院, 郑州 450008; 4. 上海上药华宇药业有限公司, 上海 200002)

[摘要] 在栀子及其复方质量控制研究的基础之上,分析栀子及其相关复方中主要成分环烯醚萜苷类、二萜色素类代表性化学成分的药代动力学,归纳、总结单体给药、药对配伍给药、复方给药等对栀子中有效成分药代动力学的影响。研究表明栀子及其复方的质量控制主要是针对单一或多指标成分的含量测定和指纹图谱,对质量控制的研究尚有欠缺。药代动力学研究目前涉及到栀子中个别单体成分,无法全面反映栀子的药代动力学特征。建议后续有必要将质量控制与中药化学-药理效应学-药代动力学相结合,采用多成分整合方法研究栀子的体内药代动力学行为,以期为该药材的临床使用提供有益参考。

[关键词] 栀子; 中药复方; 质量控制; 环烯醚萜苷类; 药代动力学; 药对; 栀子苷

[中图分类号] G353.11; R283.6; R289; R945; R285.5 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9903(2017)24-0208-09

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2017240208

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20170926.1145.078.html>

[网络出版时间] 2017-09-26 11:45

Research Progress of Quality Control Methods and Pharmacokinetics of Gardeniae Fructus and Its Related Compounds

DAI Ye-jia^{1,2}, WANG Yun², ZHANG Xue², LI Xiao-qing³, MA Yin-lian², YU Ding-rong²,
SONG Yan⁴, ZHANG Yu-lian⁴, LYU Ting-ting⁴, ZHANG Cun^{1,2*}

(1. College of Pharmacy, Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230000, China;
2. Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China;
3. College of Pharmacy, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450008, China;
4. SPH Huayu Chinese Herbs Co. Ltd., Shanghai 200002, China)

[Abstract] On the basis of quality control of Gardeniae Fructus and its compound, pharmacokinetics of the representative chemical constituents in Gardeniae Fructus and its related compounds were analyzed, such as iridoid glycosides and diterpene pigments. This study summarizes the effects of the monomer administration, compatibility administration, compound administration on pharmacokinetics of active ingredients in Gardeniae Fructus. The results show that the quality control of Gardeniae Fructus and its compound is mainly aimed at the determination and fingerprint of single or multiple index components, but there is still a lack of research on quality control. Pharmacokinetic studies are concerned with the single components in Gardeniae Fructus, which can not

[收稿日期] 20170714(011)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81473356,81173553);国家“重大新药创制”科技重大专项(2014ZX09304307001);国家发展和改革委员会、国家中医药管理局中药标准化项目(ZYBZH-Y-SH-38)

[第一作者] 戴业佳,在读硕士,从事中药炮制机制研究,Tel:010-64087690,E-mail:450711365@qq.com

[通讯作者] *张村,研究员,博士生导师,从事中药炮制、中药化学研究,Tel:010-64087690,E-mail:zhc95@163.com

reflect the pharmacokinetic characteristics of Gardeniae Fructus. Therefore, in order to provide a useful reference for the clinical use of Gardeniae Fructus, the author thinks that it is necessary to combine the quality control with Chinese medicine chemistry-pharmacological effects-pharmacokinetics and study its pharmacokinetics with multicomponent integration method.

[**Key words**] Gardeniae Fructus; traditional Chinese medicine compound; quality control; iridoid glycosides; pharmacokinetics; couplet medicines; geniposide

中药及其复方质量控制的核心是对所含化学成分进行含量测定,而质量控制是保证中药用药安全、有效的重要基础。中药的药效是依靠其所含的多种成分多靶点、多途径发挥作用。中药药代动力学研究是利用动力学原理,研究中药活性成分、组分、中药单方和复方体内吸收、分布、代谢和排泄的动态变化规律及其体内时量、时效关系,并用数学函数加以定量描述的科学。其不仅可从体内代谢的角度阐明中药炮制机制和中药药效物质机制,也可为新药的研发、给药方案的设计优化和质量控制提供依据。如顾雪竹等^[1]比较了延胡索生品、水炮制品、醋炮制品中延胡索乙素在大鼠血浆及脏器分布的差别,阐明延胡索乙素在大鼠体内的动态变化规律,为延胡索醋制增效理论的阐释提供实验依据。高慧等^[2]考察了知母、盐知母中芒果苷在大鼠体内的药代动力学,结果发现盐知母中芒果苷的吸收增加,这可能是其盐炙后滋阴降火功效增强的原因之一。

梔子为临床常用中药,是茜草科植物梔子 *Gardenia jasminoides* 的干燥成熟果实,临床上多用于治疗黄疸型肝炎、扭挫伤、高血压、糖尿病等。梔子临床常用的炮制品有生梔子、炒梔子、焦梔子、梔子炭、姜梔子等^[3]。现代研究表明梔子中含有以京尼平苷为代表的环烯醚萜苷、以藏红花素为代表的二萜色素、以绿原酸为代表的有机酸以及黄酮类、鞣质等成分。目前关于梔子的药理作用研究开展较为广泛,但涉及到梔子及其复方的质量控制主要是针对单一或多个指标成分的含量测定和指纹图谱研究,关于这方面的研究尚有欠缺;梔子及含梔子复方的药代动力学也仅涉及到单个成分,无法为临床用药提供全面的理论依据。因此,本文以梔子及其相关复方的质控方法及药代动力学为检索标准,逐类进行了文献综述,以期为梔子的质量控制和临床应用提供依据。

1 梔子及其复方的质量控制方法

梔子果实中主要含有环烯醚萜苷类和二萜色素类等^[4]生物活性成分。环烯醚萜苷类成分主要包含梔子苷 (geniposide),京尼平-1- β -D-龙胆双糖苷

(genipin-1- β -D-gentiobioside),去乙酰车叶草苷酸甲酯 (methyl deacetyl asperulosidate),去乙酰基车叶草苷酸 (deacetyl asperulosidic acid),京尼平苷酸 (geniposidic acid),山梔苷 (shanzhiside) 等化合物;二萜色素类成分主要包含藏红花素和藏红花酸等化合物。其中梔子苷和藏红花素是含量最多的 2 种成分,也是药理活性研究较为深入的物质。目前有关梔子的质量控制研究,2015 年版《中国药典》(一部)在含量项下只规定了以梔子苷作为其定量测定指标,对其他环烯醚萜苷类和二萜色素类成分未做要求。鉴于中药复方的疗效是多成分、多靶点整体协同作用的结果,因此在单指标质控方法的研究基础上,文献也探讨了梔子及其复方多指标的质控方法。

1.1 梔子药材的质控方法 鉴于梔子药材中梔子苷的含量最高,历版《中国药典》中以梔子苷为指标成分评价梔子的质量,前期关于梔子质量评价的文献也主要集中在梔子苷这单一成分,如黄青萍^[5]以梔子苷为指标成分,采用高效液相色谱法 (HPLC) 评价不同产地梔子药材的质量,结果表明梔子苷的含量均达到了 2015 年版《中国药典》(一部)的要求,但梔子药材的品质差异明显,可见仅以梔子苷为指标成分不能全面反映药材的品质。随着现代科学仪器的发展,梔子药材的评价方式也由单一成分定量逐步过渡到多成分指标定量。如王永香等^[6]采用 HPLC 考察梔子药材中京尼平苷酸、去乙酰基车叶草苷酸、京尼平龙胆双糖苷、梔子苷的含量,发现江西泰和和江西樟树的梔子药材质量较好。李兆星等^[7]利用超高效液相色谱法 (UPLC) 建立了同时测定梔子药材中 4 个主要有效成分 (京尼平苷酸、梔子苷、西红花苷-I 和西红花苷-II) 的含量检测方法,所建立的方法可为梔子药材的质量评价和控制提供参考。

由于梔子药材中环烯醚萜苷类和二萜色素类成分结构相似,对照品较难分离制备,因此一测多评法逐渐被应用到梔子药材的质量评价研究。如苗琦等^[8]以梔子苷为对照品,采用一测多评法建立了西

红花苷-I, 西红花苷-II, 绿原酸, 京尼平-1- β -D-龙胆双糖苷, 京尼平苷酸和栀子苷的含量测定方法, 评价不同批次栀子药材中这 6 种化学成分的含量, 为栀子药材中多成分、多指标的质量控制提供新模式。林绍霞等^[9]也以栀子苷为参照物, 采用一测多评法建立了藏红花素 I, 藏红花素 II, 藏红花素 III 和栀子苷的含量测定方法, 该方法可用来评价栀子不同批次药材的质量情况。

栀子药材的质控方法除了测定栀子药材中单个或多个成分的含量外, 还有文献利用指纹图谱结合化学计量学方法去评价栀子药材的质量。刘聪等^[10]采用 UPLC 同时测定了栀子药材中栀子苷、西红花苷-I, 西红花苷-II 的含量, 并建立了栀子的 UPLC 指纹图谱, 指认了 16 个色谱峰, 多成分含量测定结合指纹图谱研究表明, 江西、湖南和河南的栀子质量相近, 与湖北、浙江相比有较大差异, 而四川栀子药材整体变化较大, 且质量存在较大差异。苗琦等^[11]采用相似度评价、聚类分析及主成分分析研究 67 批栀子药材指纹图谱, 发现各批次药材的化学成分种类及含量均存在差异。龚雨虹等^[12]基于不同产地栀子药材中京尼平-1- β -D-龙胆双糖苷, 西红花苷-I, 西红花苷-II, 绿原酸, 京尼平苷酸和栀子苷的含量测定结果, 采用灰色关联度法构建了栀子药材质量评价模型, 评价结果与目前栀子商品规格划分标准相一致, 该研究可为栀子药材商品的综合质量评价提供一种新的方法。吴亚超等^[13]采用 UPLC 同时测定了栀子药材中 7 种有效成分的含量, 并结合主成分分析, 发现江西野生栀子质量较佳, 内陆省份栀子优于沿海省份, 且江西省栀子水平较均衡。

1.2 栀子饮片的质控方法 药材经炮制后得到的饮片可直接用于临床配方, 其质量优劣直接关系到疗效的好坏。因此, 深入研究并制定饮片质量标准与评价方法显得尤为重要^[14]。关于栀子饮片的质控研究, 2015 年版《中国药典》(一部) 规定了 HPLC 测定的栀子苷含量不得少于 1.5%。张学兰等^[15]采用 HPLC 测定 10 批不同市售生栀子饮片中栀子苷的含量, 发现江西抚州、湖南衡阳、湖南株洲、浙江金华等 10 个产地的栀子饮片中栀子苷的含量均符合 2015 年版《中国药典》的规定。随着现代仪器分析技术的发展, 栀子饮片的质量评价也由单一成分质控过渡到多指标成分质控。如张村等^[16]以不同炮制品中栀子苷、京尼平龙胆双糖苷为定量指标, 经 HPLC 测定, 发现随着炒制程度加重, 栀子不同炮制

饮片中栀子苷、京尼平龙胆双糖苷的含量均有不同程度的下降。姚蓝等^[17]在此基础上增加了以 6"-对香豆酰基京尼平龙胆双糖苷为指标的 HPLC 测定, 研究栀子炒炭前后栀子苷、京尼平龙胆双糖苷及 6"-对香豆酰基京尼平龙胆双糖苷成分含量的变化规律, 发现炒炭后环烯醚萜类成分约有 30% 被破坏, 各饮片厂生产的栀子炭质量存在较大的差异, 其中江西栀子炒炭后, 环烯醚萜苷类成分的平均相对含量变化最大。王伟影等^[18]采用 RP-HPLC 波长切换法同时测定市售栀子饮片中栀子苷、西红花苷-I, 西红花苷-II 的含量, 发现 50 批不同厂家栀子饮片中这 3 种成分的质量分数分别为 3.6% ~ 8.6%, 0.31% ~ 1.35%, 0.04% ~ 0.63%, 大部分栀子饮片的质量符合 2015 年版《中国药典》的标准。此外, 栀子果实中除了以栀子苷为代表的环烯醚萜苷类成分的含量较高之外, 色素类成分的含量也占有一定的比重。如陈红等^[19]以藏红花素为指标成分, 采用 HPLC 测定 3 种不同炮制品中藏红花素的含量, 发现其在生品、炒黄品、炒焦品中的平均质量分数分别为 0.8%, 0.6% 和 0.22%。用藏红花素的含量监控栀子饮片的质量具有一定的科学意义。张村等^[20]采用 HPLC 测定了栀子不同炮制饮片中藏红花素 I, 藏红花素 II, 藏红花素 III 和藏红花酸的含量, 并比较了江西金溪、江西泰和、福建福鼎和江西水栀子地方栀子饮片中二萜色素类成分的含量变化, 结果表明江西泰和和江西水栀子的二萜色素类成分含量最高, 江西金溪次之, 福建福鼎总量最低。张学兰等^[21]采用 HPLC 研究栀子炮制饮片中西红花苷-I, 西红花苷-II 和西红花酸的含量变化, 发现栀子炒黄、炒焦后, 西红花苷-I, 西红花苷-II 分解生成西红花酸, 含量降低, 而生品中则未检测到西红花酸。由于西红花酸是栀子炒制后产生的, 且栀子炒焦后西红花酸的含量明显增加, 因此, 建议以西红花酸为指标成分来控制焦栀子饮片的质量。

此外由于栀子中化学成分复杂, 较难获得所含化学成分的对照品, 传统的单成分测定法有一定的局限性。因而陈建红^[22]依据一测多评法, 以栀子苷为对照品, 同时测定栀子不同炮制饮片中栀子新苷、山栀子苷、栀子苷酸、去乙酰车叶草苷酸甲酯、羟异栀子苷、龙船花苷、鸡屎藤次苷甲酯、京尼平-1- β -D-龙胆双糖苷、绿原酸和栀子苷 10 种化学成分的含量变化, 结果显示随着炮制程度的加深, 栀子饮片中这 10 种化学成分总量呈现降低趋势。

中药指纹图谱既能对化学成分定性, 又能对其

进行定量,能从整体上评价中药的质量优劣。如李木子等^[23]利用高效液相色谱串联电喷雾高分辨质谱(HPLC-ESI-MS/MS)测定栀子生品、炒栀子、焦栀子中京尼平龙胆双糖苷和栀子苷的含量变化,并建立了栀子饮片 HPLC 指纹图谱。指认了山栀子苷,羟异栀子苷,京尼平龙胆双糖苷,栀子苷,西红花苷-I,西红花苷-II,西红花苷-III 及西红花酸的色谱峰。经含量测定发现栀子经炮制后,京尼平龙胆双糖苷、栀子苷的含量减少。另有陈红等^[24]对市场上不同批次的栀子炮制品进行 HPLC 指纹图谱研究,发现炒栀子与栀子相比其指纹图谱的色谱峰变化不明显,但焦栀子的指纹图谱色谱峰变化明显。

1.3 栀子饮片配伍的质控研究现状 配伍是中药的一大特色,研究中药配伍后有效成分含量的变化可用于配伍方剂的质量评价、物质基础研究及机制探讨。质量控制方法可用于监测有效成分的含量变化,为质量的控制提供有效的、可靠的保障,因此栀子饮片配伍的质量控制方法就显得尤为重要。研究表明目前多采用 HPLC 研究栀子与其他药物配伍后指标成分的含量变化,评价配伍用药的质量安全。毕志明等^[25]采用 HPLC 研究栀子与黄芩以 1:1,3:1,2:1,1:2,1:3 配伍后栀子苷和西红花苷-I 的含量变化,发现各比例配伍后栀子苷的含量略有增加,西红花苷-I 的含量增加较明显。李俊行等^[26]以栀子苷、盐酸小檗碱、盐酸巴马汀、黄芩苷为检测指标,采用 RP-HPLC 测定黄连-黄芩-黄柏-栀子(3:2:2:3)配伍后这 4 种成分的含量变化,发现配伍中来自栀子的有效成分栀子苷的含量低于单用栀子苷的含量,原因可能是配伍中生物碱类成分与环烯醚萜苷类成分共沉淀。孟祥乐等^[27]建立了同时测定栀子-连翘(1:1)配伍后主要有效成分栀子苷和连翘苷含量的 HPLC,考察后发现栀子中主要有效成分栀子苷在配伍和单味药提取液中含量变化不明显。尧爱珉等^[28]对栀子、大黄、枳实、豆豉配伍后栀子中有效成分栀子苷进行 RP-HPLC 检测,发现这 4 种药物配伍后能显著增加栀子苷的含量。

此外,孟祥乐等^[29]建立了栀子和栀子-连翘配伍后的 HPLC 指纹图谱方法,研究栀子中主要成分栀子苷在单体和配伍中的变化情况,结果发现配伍后的指纹图谱和单药的指纹图谱相比无明显变化。刘慧^[30]采用多波长 HPLC 构建了生黄芩-生栀子、生黄芩-焦栀子、酒黄芩-生栀子、酒黄芩-焦栀子以 2:1 配伍后的指纹图谱方法,结果显示不同炮制品

种的栀子与黄芩配伍后的 HPLC 指纹图谱差异较大,不同炮制品种的黄芩与栀子配伍的 HPLC 指纹图谱差异较小。

1.4 含栀子相关复方制剂的质控方法 市面上常见的以栀子为君药或主药的成方制剂主要有清火栀麦片、栀子金花丸、清肺抑火丸和越鞠保和丸,根据 2015 年版《中国药典》收录的质量标准情况和近几年的相关文献报道可知,研究者常采用 HPLC, UPLC, 双波长 HPLC, 高效液相色谱-蒸发光散射检测器(HPLC-ELSD), 毛细管电泳法和一测多评法等分析手段评价栀子复方的质量控制。关于栀子复方的质控研究,2015 年版《中国药典》在含量测定项下仅以栀子苷为指标成分,对方中其他药味的成分未做要求。杨宇峰等^[31]采用 HPLC 建立复方安神胶囊中栀子苷的质量控制方法,该法重复性好、专属性强,可用于该制剂中栀子苷的质量控制。程晓英等^[32]采用 HPLC 测定 3 批宝心宁片中栀子苷的含量,每片的最高量达 2.84 mg,最低量 2.01 mg,确定了栀子苷的限量不得低于 1.81 mg/片。唐德智^[33]建立 HPLC 波长切换法测定不同厂家清肺抑火片中栀子苷的含量,结果表明同一厂家不同批号的样品中栀子苷的含量相差较小,不同厂家样品中栀子苷的含量相差较大。由于中药复方的疗效是多成分、多靶点协同作用,仅以单成分为评价指标不能有效地评价中药复方的质量,选择多成分为指标可以更全面有效地评价中药复方的质量。如肖娅等^[34]采用 HPLC 同时测定不同厂家栀子金花丸中栀子苷、黄芩苷、盐酸小檗碱的含量,并结合聚类分析比较,发现不同厂家栀子金花丸的含量差别较大。杨静等^[35]构建了清火栀麦片的 HPLC 指纹图谱方法,测定了 3 个不同厂家样品中栀子苷、穿心莲内酯、脱水穿心莲内酯的含量,指认了 14 个共有峰,发现 3 个厂家指标性成分的含量差异较大。

此外,更多的色谱分析方法被用于栀子相关复方中有效成分的含量测定。陈晓虎等^[36]利用 UPLC 测定栀子金花丸中来自栀子、黄芩、大黄、黄连的 11 种成分的含量,该方法简单、准确,能有效地控制该复方制剂中多种成分的含量。李玲云等^[37]采用超高效液相色谱串联四级杆飞行时间高分辨率质谱技术(UPLC-Q-TOF-MS/MS)对栀子金花丸中化学成分进行快速分析,为质控研究提供基础。朱强等^[38]采用高效液相色谱-光电二极管阵列检测器串联质谱技术(HPLC-PDA-MS/MS)研究热毒宁注射液生产过程中栀子化学成分的变化,发现京尼

平酸,京尼平龙胆双糖苷,栀子苷,绿原酸,新绿原酸,隐绿原酸,异绿原酸 A,异绿原酸 B 及异绿原酸 C 等成分在热毒宁注射液生产过程中的转移情况各异。

2 栀子及其复方的药代动力学

2.1 栀子中化学成分单体的药代动力学

2.1.1 环烯醚萜苷类成分 栀子果实中环烯醚萜苷类成分主要有栀子苷、京尼平-1- β -D-龙胆双糖苷、羟异栀子苷、山栀子苷等。栀子苷主要存在于栀子等植物中^[39],有利胆、镇痛、保肝、抗癌、解毒、改善学习等作用。关于栀子苷的药代动力学研究较多,本文综述了以栀子苷为代表的环烯醚萜苷类成分的药代动力学。

研究栀子苷体内吸收时发现,栀子苷在动物体内的吸收多为一室模型,少部分为二室、三室模型。常见的给药方式为口服、尾静脉注射、肌肉注射、滴鼻和肠吸收给药。栀子苷口服给药后在正常大鼠体内的吸收慢、消除慢、生物利用度低。如吴欢等^[40]、杨明等^[41]分别以剂量 60,50 mg·kg⁻¹给大鼠灌胃栀子苷,其药动学均为一室模型,栀子苷在大鼠体内的吸收慢、生物利用度低^[41],存在与肝肠循环有关的双峰现象和与栀子苷较大水溶性有关的首过效应^[40]。另外,杨明等^[41]还比较了大鼠尾静脉注射、肌肉注射和鼻腔给予栀子苷,其中尾静脉注射后,栀子苷的半衰期($t_{1/2}$)(47.63 ± 19.43) min,达峰时间(T_{max})1 min,表明尾静脉注射栀子苷的吸收快、达峰时间短,无明显蓄积现象;肌肉注射栀子苷后,栀子苷的 $t_{1/2}$ = (63.49 ± 10.2) min, T_{max} = (12.00 ± 2.45) min,生物利用度(F)72.69%,表明肌肉注射栀子苷后吸收快、生物利用度高;滴鼻给予栀子苷后, $t_{1/2}$ = (69.79 ± 16.65) min, T_{max} = (15.03 ± 2.51) min, F = 49.54%,生物利用度高于口服给药,低于肌注给药。由于栀子苷在大鼠鼻腔的吸收可能存在被动扩散,张海燕等^[42]考察发现,使用纳米粒载体能提高栀子苷绕过血脑屏障,使经鼻腔转运至脑内的栀子苷吸收量增加,吸收速率增强,治疗脑缺血损伤的疗效提高。研究栀子苷在大鼠肠吸收时发现,整个肠段中栀子苷均有吸收,表明其吸收窗广泛,适合制成缓释制剂^[43]。而栀子苷在小肠段吸收有饱和现象,可能与主动转运和异化扩散机制有关^[44]。病理模型下研究栀子苷的吸收对于指导临床合理用药有更重要的意义,于才^[45]分别给予正常和动脉血栓(MCAO)局部脑缺血模型大鼠栀子苷,发现栀子苷在 MCAO 模型大鼠脑部的吸收速率加

快,含量增多,可能与血脑屏障破坏有关。

药物在体内的分布是动态平衡的,药物在各组织器官的浓度决定了药效的作用强度及时间。吴欢等^[40]研究发现以剂量 60 mg·kg⁻¹灌胃大鼠栀子苷后,其在肾、肝、脾、脑各组织器官中均有分布,其中血中药物浓度最高。陈建^[46]研究佐剂性关节炎大鼠口服给予栀子苷后的体内分布情况,发现栀子苷大量分布在血浆中,在炎症和免疫相关组织中分布较少。对栀子苷的代谢研究发现大鼠肝匀浆液中栀子苷不能水解为苷元京尼平,推测栀子苷不在大鼠肝脏代谢^[47]。而在人肠道菌群作用下大部分栀子苷发生生物转化,生成栀子素 A,栀子素 B 和栀子宁^[48]。在动物的肠道菌群作用下栀子苷能水解为京尼平^[48-49],表明栀子苷的代谢部位可能是肠道。对栀子苷排泄的研究方面,成龙等^[50]发现灌胃栀子苷后,尿液和粪便中分别仅有 4.25%,2.82%的原型成分排出体外,给药后大部分动物尿液带蓝色,可能是代谢物京尼平与氨基酸结合,生成蓝色的栀子蓝类物质。张丽茹^[51]以剂量 50 mg·kg⁻¹灌胃大鼠,发现给药后不同的时间内,尿液和粪便中排出的原型药物量不同。

2.1.2 二萜色素类成分 二萜色素类化合物为藏红花酸的衍生物,主要包含藏红花酸、藏红花素、西红花苷等,是栀子黄色素的主要成分,为稀有的水溶性色素。西红花苷类化合物是西红花酸与不同糖基结合的一系列酯苷,西红花苷-I 是主要成分,西红花苷类化合物对心血管系统有明显的作用,具有改善学习记忆的能力,并有抗炎、抗肿瘤等药理作用。

研究动物体内西红花苷-I 的吸收时发现,西红花苷类化合物口服给药后生物利用度低,大部分在肠道降解并以代谢物西红花酸吸收入血。如张颖等^[52]分析了大鼠以剂量 1 mg·kg⁻¹口服西红花苷-1 后血中化学成分的变化情况,发现西红花苷-1 大部分以代谢物西红花酸吸收入血,并且西红花酸有多次达峰现象,其中第 1 次达峰时间(T_{max1})20 min,第 2 次达峰时间(T_{max2})6 h,平均滞留时间(MRT)(5.4 ± 0.7) h,末端消除半衰期($t_{1/2k}$)(3.0 ± 0.6) h,表明西红花苷-I 的代谢产物西红花酸在体内的吸收入血速度快、消除慢、滞留时间长。XI 等^[53]在大鼠肠灌注回流模型中也得到相同的结果。杜鹏等^[54]研究发现大鼠灌胃西红花苷-I 后,大部分在肠道降解,少部分在肠道酶或细菌酶的作用下以代谢物西红花酸吸收入血;进一步研究西红花苷-I 的肠吸收时发现,与不同肠段空白回流液中药物

的降解量相比,西红花苷-I 在各肠段的减少率基本相当,验证了西红花苷-I 未以原型吸收入血。Asai 等^[55]给小鼠灌胃西红花总苷,在血浆中检测出了高浓度的西红花酸和西红花酸葡萄糖醛酸结合物。与口服给药吸收不同的是,朱俊博等^[56]发现大鼠肌注西红花苷-I 后在体内的吸收好,符合一室模型,主要的药代动力学参数为 $t_{1/2} = (160 \pm 59.45) \text{ min}$, $T_{\max} = (87 \pm 29.83) \text{ min}$, 药峰浓度 (C_{\max}) = $(3.75 \pm 0.71) \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$, 认为有必要开发注射剂等新剂型并用于临床使用。对西红花苷-I 的体内分布研究主要有 Satoh 等^[57]依据西红花苷-I 的羧酸酯键结构,推测其在各组织器官中均有分布,其中小肠和肝脏是主要的分布场所。

此外,开展藏红花酸的药代动力学研究有助于阐述栀子饮片的炮制机制。陈红^[58]研究发现栀子饮片炒制后,藏红花酸和藏红花酸糖苷-1 的体内变化明显,初步阐明了栀子炒焦后凉血止血作用的机制,进一步研究其血浆和粪便药代动力学发现,藏红花酸在给药 2 h 后具有最大血药浓度 $(27.55 \pm 6.4079) \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$, 藏红花酸糖苷-1 给药后 1 h 有最大血药浓度 $(8.3057 \pm 0.1798) \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$, 表明这 2 种成分在大鼠体内的吸收较快。此外,Umigai 等^[59]也研究发现藏红花酸的吸收速率较快,主要的机制可能是藏红花酸由门静脉运输进入到血液循环中^[55]。

2.2 含栀子不同药对配伍的药代动力学 近年来,对含栀子不同药对配伍的药代动力学研究日益增多。研究不同药对配伍的药代动力学规律,有助于阐明不同药对配伍的作用机制。田秀峰等^[60]研究了冰片对栀子苷在小鼠体内药代动力学的影响,结果发现冰片-栀子药对中栀子苷的达峰时间明显缩短,半衰期明显延长,说明冰片可促进栀子苷的吸收,且消除减慢。孟祥乐等^[61]比较了栀子-连翘药对配伍前后灌胃给予正常大鼠和发热模型大鼠体内主要化学成分药动学参数的差异,结果表明栀子-连翘药对配伍前后对正常大鼠体内栀子苷的药动学特征影响不显著,对发热模型大鼠体内的栀子苷影响较大,可显著提高栀子苷的血药浓度,增加栀子苷的生物利用度,这可能是栀子-连翘药对配伍增效的作用机制之一。李霞等^[62]研究了黄连-栀子药对对栀子苷在家兔体内药代动力学参数的影响,结果发现配伍组栀子苷的 $T_{\max} [(80 \pm 10.253) \text{ min}]$ 小于栀子组的 $T_{\max} [(120 \pm 13.272) \text{ min}]$, 表明黄连可明显加快栀子中栀子苷的吸收速率。

2.3 含栀子复方制剂的药代动力学 研究复方中

药的药代动力学规律,对阐述其组方原理,进行新药开发、剂型改革、质量评价和指导合理用药均具有重要意义。目前中药复方药代动力学的研究主要集中在单一成分的药代动力学方面。如丁光超等^[63]研究发现大鼠灌胃栀子苷单体和黄连解毒胶囊后,栀子苷在大鼠体内过程均为二室模型,两者的药动学参数有明显差别,黄连解毒胶囊中栀子苷的 $T_{\max} [(29.23 \pm 10.36) \text{ min}]$ 小于栀子苷单体给药的 $T_{\max} [(33.20 \pm 7.71) \text{ min}]$, 药时曲线下面积 (AUC) $[(375.34 \pm 63.11) \mu\text{g} \cdot \text{min} \cdot \text{L}^{-1}]$ 高于栀子苷单体给药的 AUC $[(48.44 \pm 11.05) \mu\text{g} \cdot \text{min} \cdot \text{L}^{-1}]$, 表明复方中栀子苷的吸收快、生物利用度高,可能是栀子苷与复方中其他药效成分在药物的吸收方面产生了协同作用所致。张炜煜等^[64]研究了治郁颗粒中栀子苷在组织的分布情况,结果发现栀子苷在各组织和血液中均能被检测到,其中脑组织中栀子苷的质量分数 $1.223 \mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$, 此结果可为治郁颗粒的药理机制研究提供理论依据。

此外,越来越多的学者聚焦于研究栀子苷等环烯醚萜苷类成分在病理模型动物上的药代动力学行为。徐攀等^[65]比较了醒脑静中的栀子苷、京尼平-1- β -D-龙胆双糖苷和栀子苷酸在中风大鼠的脑动力学变化,结果发现栀子苷和京尼平-1- β -D-龙胆双糖苷存在双峰现象,可能与醒脑静中其他成分和中风发生所致的病理变化的共同影响有关。江海均^[66]、周静等^[67]研究了黄连解毒汤中栀子苷在脑缺血损伤模型大鼠的药代动力学特征,结果发现栀子苷在脑缺血损伤大鼠体内吸收迅速、代谢快、维持时间长。另外,朱鹤云等^[68]比较了正常和酒精性肝损伤大鼠药动学特征参数,发现模型组大鼠体内栀子苷和京尼平-1- β -D-龙胆双糖苷的吸收减慢,可能与肝损伤引起的胃肠系统紊乱有关;半衰期、平均滞留时间延长,药峰浓度、药时曲线下面积增大,清除率减少,推测与肝损伤影响了药物的代谢和排泄有关。结果表明酒精性肝损伤疾病状态对栀子大黄汤的体内药动学过程产生了较大影响,可为评价该制剂的临床疗效与合理用药提供参考。

研究复方中药的药代动力学可为剂型改革、给药途径改变及指导临床合理用药提供参考。如林雪玲等^[69]探讨了超微粉碎技术对黄连解毒散中栀子苷药动学特征的影响。结果与细粉相比,黄连解毒散超微粉的达峰时间短、药时曲线下面积增加,表明超微粉碎技术可提高黄连解毒散中有效成分栀子苷的生物利用度。詹宏磊等^[70]研究伤益气雾剂中栀

子苷的透皮吸收特性时,发现与单用栀子苷相比,其透皮吸收快、透皮量多,表明伤益气雾剂中其他成分有促进栀子苷透皮吸收的协同作用。田秀峰等^[71]比较了醒脑静口服和注射给药后,栀子苷在比格犬中的药代动力学特征,结果发现栀子苷口服给药不易吸收,注射给药可迅速入脑。温然等^[72]在小鼠上也得到相同的结果,表明醒脑静注射液只能在较短的时间内维持脑药浓度,临床可能需要频繁给药或者开发其他形式的剂型。此外,余丹等^[73]研究了性别对栀子苷在大鼠体内药代动力学的影响,栀子苷在雄性大鼠和雌性大鼠体内的药代动力学参数无显著性差异,表明性别对栀子苷的药代动力学无明显影响;但雌鼠中代谢产物京尼平的含量高于雄鼠,提示女性对京尼平苷可能更加敏感,大剂量使用更易产生毒性反应。

3 讨论

栀子作为常用的大宗中药材之一,近几十年来,对栀子的化学成分、药理作用等方面的研究均有了较大的进展^[74]。由于中药的质量优劣直接关乎临床用药的安全性,药材中含量较高的成分在给药后其暴露的含量不一定高,给药后在体内暴露的中药成分的代谢物不一定是该中药所含的化学成分,因此,中药质量控制和药代动力学的研究就显得尤为重要^[75]。本文综述了栀子质量控制和药代动力学的研究,发现目前研究中质量控制方法存在一定的片面性,药代动力学的研究还无法表征栀子整体的体内过程。在此基础上,笔者分别从质量控制和药代动力学研究 2 个方面提出了一些新思路和新方法。

在栀子及其复方的质控研究方面,本文分别综述了栀子药材、栀子饮片、药对配伍及中药复方的质量控制方法,主要表现在含量测定方法由之前单一成分为指标过渡到多成分为指标,并将含量测定与指纹图谱相结合。对建立全面控制中药及其复方质量的现代质量标准提供了理论基础与研究思路。随着研究的不断深入,建议将含量测定、指纹图谱与中药化学-药理效应学-药代动力学相结合,构建一个评价中药质量的立体研究体系。

在栀子及其复方的药代动力学研究方面,本文综述了单体化学成分、药对配伍及复方等几个层次,对栀子配伍药对及栀子复方的研究发现,栀子中化学成分在体内吸收的研究较多,分布、代谢及排泄的研究较少。此外,随着研究的深入,单一成分已不足以反映中药复方真实的体内过程,多成分整合的药代动力学研究将成为一种新趋势。复方中药研究难

度颇大,至今未能很好的开展。尽管如此,我国药学工作者不断探索与创新,并取得了一定成绩。如王宝莲^[76]对五味子醇提物中含量较高的 4 种有效木脂素类成分进行整体化处理,对五味子木脂素进行整体药代动力学描述,根据各成分 AUC 大小进行权重分配,将各时间点各成分浓度根据权重进行加合,计算有效木脂素类成分整体的血药浓度。李晓宇等^[77]根据自定义权重系数方法构建了三七皂苷 R₁, 人参皂苷 R_{g₁}, R_d, R_e, R_{b₁} 的权重系数,进而构建了各成分的整合药时曲线,表征了中药的整体处置规律。而本文综述的关于栀子的药代动力学研究通常以单成分来进行阐述,虽研究发现了机体对栀子中化学成分单体的处置规律,但不能表征机体对栀子整体的处置规律,即还未见到将多成分整合药代动力学方法应用到栀子研究中来。因此,建议后续加深对栀子配伍及其复方在分布、代谢、排泄上的研究,并结合多成分药代动力学方法,为栀子的临床使用提供更丰富的理论依据。

[参考文献]

- [1] 顾雪竹,游修琪,李先端,等. 醋制增效理论试验研究 II——延胡索生品醋制品中延胡索乙素在大鼠血浆及脏器中分布的比较研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(10): 36-38.
- [2] 高慧,佟连琨,贾天柱. 知母、盐知母中芒果苷在大鼠体内的吸收动力学研究[C]//中华中医药学会. 中药炮制技术、学术交流暨产业发展高峰论坛论文集: 2010 年卷. 成都: 中华中医药学会, 2010: 455-459.
- [3] 吴婷,鄢连和,朱美晓. 栀子的炮制沿革及炮制品现代研究进展[J]. 中国药师, 2015, 18(6): 1011-1014.
- [4] 崔红,张丽云,李勇. 栀子化学成分和药理作用的研究进展[J]. 医学信息, 2011, 24(4): 1679-1680.
- [5] 黄青萍. 高效液相法测定不同产地栀子中栀子甙的含量[J]. 医学信息, 2008, 21(9): 1706-1707.
- [6] 王永香,米慧娟,李森,等. 不同产地栀子药材中 8 种主要药效成分的含量测定及聚类分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(20): 44-48.
- [7] 李兆星,申洁,何春年,等. 基于 UPLC 技术测定栀子主要有效成分及特征指纹图谱研究[J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2017, 19(2): 344-350.
- [8] 苗琦,罗扬婧,方文娟,等. 利用一测多评法同时测定栀子中 6 种成分含量[J]. 江苏农业科学, 2015, 43(1): 292-295.
- [9] 林绍霞,张清海,席培宇,等. 一测多评法同时测定栀子中 6 种成分[J]. 中药材, 2015, 38(3): 531-535.
- [10] 刘聪,蔡晓洋,李敏. 基于多成分定量及指纹图谱分析评价不同产地栀子质量[J]. 亚太传统医药, 2016, 12(16): 29-33.

- [11] 苗琦,罗光明,罗扬婧,等. 栀子多波长 HPLC 指纹图谱及化学模式识别研究[J]. 中草药,2014,45(21):3159-3164.
- [12] 龚雨虹,罗光明,张风波,等. 基于灰色关联度法评价栀子药材质量[J]. 中国实验方剂学杂志,2017,23(13):74-79.
- [13] 吴亚超,杨文静,张磊,等. 栀子中栀子苷等 7 个化学成分测定及质量评价[J]. 中国药学杂志,2016,51(10):841-847.
- [14] 陆兔林,李金慈,于江泳,等. 中药标准物质在中药饮片质量控制中的应用[J]. 中国中药杂志,2014,39(1):149-152.
- [15] 张学兰,徐苹. 栀子生饮片质量标准研究[C]//中华中医药学会中药炮制分会. 中华中医药学会第五届中药炮制分会学术会议论文集:2005 年卷. 普宁:中华中医药学会中药炮制分会,2005:137-141.
- [16] 张村,肖永庆,李丽,等. 栀子不同饮片环烯醚萜苷类成分比较研究[J]. 中国中药杂志,2008,33(10):1138-1140.
- [17] 姚蓝,张村,刘慧,等. 栀子炒炭前后 3 个环烯醚萜苷类成分的比较研究[J]. 中国药学杂志,2014,49(4):279-282.
- [18] 王伟影,毛菊华,余乐,等. 市售栀子饮片的质量评价研究[J]. 中国现代应用药学,2017,34(5):681-685.
- [19] 陈红,肖永庆. 炒制对栀子中藏红花素含量的影响[J]. 辽宁中医药大学学报,2009,11(6):222-223.
- [20] 张村,肖永庆,李丽,等. 不同栀子饮片二萜色素类成分比较研究[J]. 中国中药杂志,2008,33(21):2470-2473.
- [21] 张学兰,徐苹,李彬. 炮制对栀子中色素类成分含量的影响[J]. 中国现代中药,2009,11(7):38-41.
- [22] 陈建红. 栀子炒制过程血清化学动态变化规律研究[D]. 郑州:河南中医学院,2015.
- [23] 李木子,王京辉,蔡程科,等. 栀子饮片质量分析研究[J]. 药物分析杂志,2014,34(6):1025-1032.
- [24] 陈红,程再兴,肖永庆. 炮制前后栀子饮片 HPLC 指纹图谱比较研究[J]. 光明中医,2009,24(6):1044-1045.
- [25] 毕志明,郭井妹,张珊,等. 栀子黄芩配伍前后栀子中主要化学成分的含量变化规律研究[J]. 药学与临床研究,2011,19(1):29-31.
- [26] 李俊行,祖金祥,刘树民,等. 配伍前后黄连解毒汤中 4 种有效成分含量的对比研究[J]. 中国药房,2011,22(23):2153-2155.
- [27] 孟祥乐,朱金辉,韩永龙,等. 药对连翘与栀子配伍前后主要化学成分变化研究[J]. 中药新药与临床药理,2010,21(5):515-517.
- [28] 尧爱珉,黄金秋,徐大星,等. RP-HPLC 法测定栀子大黄汤中多种成分的含量及其在方剂配伍研究中的应用[J]. 中国药科大学学报,2013,44(6):531-535.
- [29] 孟祥乐,李红伟,韩永龙,等. 栀子-连翘药对配伍的指纹图谱及主要化学成分研究[J]. 中国新药杂志,2015,24(8):884-892.
- [30] 刘慧. 基于“黄芩清肺汤”的黄芩栀子饮片炮制配伍物质基础研究[D]. 北京:中国中医科学院,2015.
- [31] 杨宇峰,段秀俊,裴妙荣,等. 复方安神胶囊中栀子苷的质量控制研究[J]. 山西中医学院学报,2016,17(6):22-23.
- [32] 程晓英,王苗苗,赵明会. 高效液相色谱法测定宝心宁片中栀子苷的含量[J]. 世界最新医学信息文摘,2016,16(A4):218-219.
- [33] 唐德智. 高效液相色谱波长切换法测定清肺抑火片中栀子苷、芒果苷和黄芩苷的含量[J]. 中南药学,2016,14(11):1253-1256.
- [34] 肖娅,刘喜纲,魏翠娟. 不同厂家栀子金花丸中三种成分含量的比较和聚类分析[J]. 天津药学,2017,29(2):10-13.
- [35] 杨静,罗廷顺. 清火栀麦片 HPLC 指纹图谱的建立和 3 种成分含量测定[J]. 中国药师,2017,20(4):673-676.
- [36] 陈晓虎,苏晶,王慧,等. UPLC 法同时测定栀子金花丸中 11 种成分[J]. 中草药,2014,45(7):955-959.
- [37] 李玲云,王云,刘梦娇,等. 栀子金花丸化学成分的 UPLC-Q-TOF-MS/MS 快速鉴定与分析[J]. 中国实验方剂学杂志,2017,23(14):1-11.
- [38] 朱强,王艳娟,王振中,等. HPLC-PDA-MS/MS 法研究热毒宁注射液生产过程中栀子化学成分的变化[J]. 沈阳药科大学学报,2013,30(6):429-438.
- [39] 史卉妍,何鑫,欧阳冬生,等. 京尼平苷及其衍生物的药效学研究进展[J]. 中国药学杂志,2006,41(1):4-6.
- [40] 吴欢,吴虹,袁美燕,等. 栀子苷在正常大鼠体内的药物代谢动力学和组织分布[J]. 安徽中医药大学学报,2011,30(2):57-60.
- [41] 杨明,陈晓燕,张海燕,等. 栀子苷 4 种不同给药途径的药动学研究[J]. 中国新药杂志,2010,19(9):746-749.
- [42] 张海燕,万娜,杨明,等. 栀子苷纳米粒鼻黏膜吸收动力学研究[C]//江西省药理学学会,江西省药学会. 江西省药品研究学术交流会议论文集:2008 年卷. 南昌:江西省药理学学会,江西省药学会,2008:69-73.
- [43] 杜先华,牛欣,冯前进,等. 栀子苷大鼠在体肠吸收动力学的研究[J]. 华西药学杂志,2008,23(5):558-560.
- [44] 张倩怡,杜守颖. 栀子苷的大鼠小肠吸收动力学研究[C]//中华中医药学会中药制剂分会. 中华中医药学会第九届制剂学术研讨会论文集汇编:2008 年卷. 长春:中华中医药学会,2008:264-269.
- [45] 于才. 基于酶联免疫法研究 MCAO 对大鼠脑和血液中栀子苷药代动力学的影响[D]. 北京:北京中医药

- 大学,2016.
- [46] 陈建. 栀子苷在佐剂性关节炎大鼠体内生物利用度、血浆蛋白结合率及其代谢产物的研究[D]. 合肥:安徽中医药大学,2015.
- [47] 刘明杰,林琳,王钊. 肠道细菌对天然药物代谢的研究进展 I [J]. 中国现代应用药学,2001,18(2):90-91.
- [48] HOU Y C, Tsai S Y, LAI P Y, et al. Metabolism and pharmacokinetics of genipin and geniposide in rats[J]. Food Chem Toxicol,2008,46(8):2764-2769.
- [49] 杨洪军,付梅红,吴子伦,等. 栀子对大鼠肝毒性的实验研究[J]. 中国中药杂志,2006,31(13):1091-1093.
- [50] 成龙,杨洪军,梁日欣,等. 京尼平苷及京尼平的药代动力学研究 II -排泄动力学[C]//中国中西医结合学会青年工作委员会. 第六次全国中西医结合中青年学术研讨会论文集:2008 年卷. 长沙:中国中西医结合学会,2008:420-424.
- [51] 张丽茹. 栀子及其复方制剂中京尼平苷的药物动力学行为比较研究[D]. 沈阳:沈阳药科大学,2004.
- [52] 张颖,刘建勋,林力,等. 大鼠口服西红花苷-1 后吸入血成分及药动学[J]. 中国药理学杂志,2012,47(2):136-140.
- [53] XI L, QIAN Z Y, DU P, et al. Pharmacokinetic properties of crocin (crocetin digentiobiose ester) following oral administration in rats[J]. Phytomedicine,2007,14(9):633-636.
- [54] 杜鹏,钱之玉. 西红花苷-1 大鼠吸收及排泄的研究[J]. 中国新药杂志,2004,13(9):801-804.
- [55] Asai A, Nakano T, Takahashi M, et al. Orally administered crocetin and crocins are absorbed into blood plasma as crocetin and its glucuronide conjugates in mice [J]. J Agric Food Chem, 2005, 53(18):7302-7306.
- [56] 朱俊博,史彦斌,李向阳. 西红花苷-1 经大鼠肌肉注射的体内药动学研究[J]. 中成药,2014,36(9):1983-1985.
- [57] Satoh T, Hosokawa M. Structure, function and regulation of carboxylesterases [J]. Chem-Biol Interact,2006,162(3):195-211.
- [58] 陈红. 栀子炒制过程中有效成分变化规律研究[D]. 北京:中国中医科学院,2007.
- [59] Umigai N, Murakami K, Ulit M V, et al. The pharmacokinetic profile of crocetin in healthy adult human volunteers after a single oral administration[J]. Phytomedicine,2011,18(7):575-578.
- [60] 田秀峰,李鹏跃,王宏洁,等. 冰片对栀子在小鼠体内药代动力学的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2012,18(14):135-138.
- [61] 孟祥乐,李红伟,韩永龙,等. 栀子-连翘药对大鼠体内药动学变化特征研究[J]. 中国新药杂志,2015,24(17):2003-2009.
- [62] 李霞,李继,王晓红,等. 黄连对栀子中栀子苷的药物代谢动力学影响[J]. 中南药学,2015,13(4):362-364.
- [63] 丁光超,王芳芳,叶肖粟. 黄连解毒胶囊中栀子苷在大鼠体内药代动力学研究[J]. 西北药学杂志,2009,24(1):50-51.
- [64] 张炜煜,孙敬蒙,叶豆丹. 治郁颗粒活性成分大鼠体内分布的研究[J]. 长春中医药大学学报,2014,30(4):596-597.
- [65] 徐攀,杜守颖,陆洋,等. UPLC-MS/MS 测定醒脑静口服制剂中 3 种环烯醚萜在大鼠脑中含量及其脑药动力学研究[J]. 中国中药杂志,2014,39(12):2351-2355.
- [66] 江海均. 黄连解毒汤中栀子苷在脑缺血大鼠体内的 PK-PD 研究[J]. 现代中药研究与实践,2014,28(1):23-28.
- [67] 周静,邱碧菡,潘林梅,等. 黄连解毒汤抗脑缺血有效部位中栀子苷的药动/药效学研究[J]. 中国医院药学杂志,2012,32(7):487-491.
- [68] 朱鹤云,毕开顺,韩飞,等. 栀子大黄汤中活性成分在正常大鼠和酒精性肝损伤大鼠体内的药动学比较[J]. 中国实验方剂学杂志,2016,22(22):77-81.
- [69] 林雪玲,马玉芳,俞道进,等. 黄连解毒散超微粉有效成分栀子苷在家兔体内的药代动力学研究[J]. 科技导报,2011,29(5):51-55.
- [70] 詹宏磊,王玉刚,朱兆云,等. 彝族药伤益气雾剂中栀子苷透皮吸收的动力学观察[J]. 世界科学技术—中医药现代化,2010,12(3):413-417.
- [71] 田秀峰,李鹏跃,王宏洁,等. 醒脑静口服给药栀子苷在 Beagle 犬体内的药代动力学研究[J]. 中国中药杂志,2012,37(16):2461-2464.
- [72] 温然,赵雪姣,李慧云,等. 小鼠静脉注射醒脑静注射液后栀子苷的脑药浓度及药动学研究[J]. 中草药,2013,44(18):2573-2576.
- [73] 余丹,苏晓纯,何倩梅,等. 京尼平苷在大鼠体内药代动力学性别差异研究[J]. 中药药理与临床,2015,31(3):50-52.
- [74] 刘怡,张留记,屠万倩. 栀子的研究进展[C]//中国药学会中药与天然药物专业委员会. 第十届全国中药和天然药物学术研讨会论文集:2009 年卷. 洛阳:中国药学会,2009:50-54.
- [75] 李川. 中药多成分药代动力学研究:思路与方法[J]. 中国中药杂志,2017,42(4):607-617.
- [76] 王宝莲. 中药五味子成分的药代动力学及代谢研究[D]. 北京:北京协和医学院,2009.
- [77] 李晓宇,郝海平,王广基,等. 三七总皂苷多效应成分整合药代动力学研究[J]. 中国天然药物,2008,6(5):377-381.

[责任编辑 刘德文]