

· 综述 ·

## 胡椒碱的药代动力学研究进展

刘军辉, 吴霞\*

(首都医科大学中医药学院, 北京 100069)

**[摘要]** 对近年来胡椒科植物中的主要有效成分胡椒碱的药代动力学研究方法和内容进行整理和介绍。使用 SciFinder Scholar 数据库, 以 piperine 和 pharmacokinetics 为主题词, 截止 2010 年 12 月 21 日共检索 85 篇文献。引用其中相关性较强的 27 篇文献进行整理分析。从生物样品预处理、检测方法、胡椒碱的体内吸收、分布、代谢及排泄以及对其他药物生物利用度的影响等方面, 总结了近年来胡椒碱的药代动力学研究成果。胡椒碱的药代动力学研究方法及其提高其他药物体内吸收的机制的研究较多, 而胡椒碱体内代谢与代谢产物研究有待探索。

**[关键词]** 胡椒碱; 胡椒科; 药代动力学

**[中图分类号]** R285 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2012)10-0304-04

## Progress in Pharmacokinetics Study of Piperine

LIU Jun-hui, WU Xia\*

(School of Traditional Chinese Medicine, Capital Medical University, Beijing 100069, China)

**[Abstract]** To summarize and introduce the advances on the analytical methods and pharmacokinetics of piperine, which is the major active constituent of the plants from the family Piperaceae. 85 references were found that containing the keywords of both piperine and pharmacokinetics in SciFinder Scholar Database till Tue Dec 21, 2010. In this paper, the pharmacokinetic of piperine was summarized, including biological specimen pretreatment, sample identification and absorption, distribution, metabolism, excretion of piperine *in vivo*, and its enhancing the bioavailability of drugs. More studies on the pharmacokinetic and mechanism of how piperine enhance the bioavailability of drugs have been reported. The research of metabolic process and metabolin of piperine should be developed.

**[Key words]** piperine; Piperaceae; pharmacokinetic

胡椒碱 piperine 为胡椒 *Piper nigrum* L.、萆薢 *Piper longum* L. 等植物中的主要有效成分, 具有中枢抑制、解热、镇痛、抗炎等作用<sup>[1]</sup>, 亦有抗氧化、抗血小板凝集、保肝、抑制甲状腺活性、抗菌等生物活性<sup>[2]</sup>。胡椒碱的药代动力学研究不断深入, 特别是胡椒碱在人体内的药代动力学研究, 对胡椒碱的临床合理用药具有重要意义。现将近年来关于胡椒碱的药代动力学研究进行梳理。

### 1 生物样品预处理

**1.1 液-液萃取法** 液-液萃取法 (liquid-liquid extraction, LLE) 是传统的分离、纯化方法<sup>[3]</sup>。一般情况下在处理含胡椒碱的生物样品时, 可加入乙腈<sup>[4]</sup>、叔丁基甲醚<sup>[5]</sup>、乙酸乙酯-甲醇<sup>[6]</sup>、乙酸乙酯<sup>[7]</sup>或氯仿-甲醇<sup>[7]</sup>等常见的蛋白沉淀试剂涡旋沉淀蛋白, 高速离心后取上清液, 可直接进样<sup>[4]</sup>, 操作较为简便, 但多数情况下需将上清液挥干复溶后进样<sup>[5-7]</sup>, 在去除杂质同时富集了药物浓度。王秀梅等<sup>[5]</sup>在研究胡椒碱在健康人体内的药物动力学时, 血浆样品采用叔丁基甲醚萃取两次, N<sub>2</sub> 吹干, 残渣使用流动相复溶, 然后进样检测, 胡椒碱的平均萃取回收率均在 87.36% 以上。Kakarala 等<sup>[6]</sup>对于给药后的人体血浆样品使用乙酸乙酯-甲醇(95:5)作为萃取剂, 胡椒碱的萃取回收率 > 88%。Suresh 等<sup>[7]</sup>研究胡椒碱在大鼠体内组织分布时, 血清与尿液样品使用乙酸乙酯萃取, 组织与粪便样品使用氯仿-甲醇(2:1)萃取。液-液萃取

**[收稿日期]** 20111203(002)

**[基金项目]** 国家自然科学基金项目(81073016);北京市教委科技计划面上项目(KM201010025013);北京市教委人才强教计划(PHR201008402, PHR200907113)

**[通讯作者]** \* 吴霞, Tel: 010-83911671, E-mail: wuxia6710@163.com

法以其简单、方便、有较好的选择性等优点一直以来作为生物样品分析常用的预处理方法,但处理过程中会出现乳化的现象,造成药物的损失,从而导致回收率较低。

**1.2 固相萃取法** 固相萃取(solid-phase extraction, SPE)技术近年来得到较快的发展,它大大缩短了样品的制备时间,所需样品量少,避免了乳化现象,可显著降低生物样品中内源性杂质的干扰,提高检测方法的灵敏度<sup>[8-9]</sup>,SPE方法集萃取、浓缩、解吸于一体,具有高效、高选择性、便于自动化操作等优点<sup>[10]</sup>,在生物样品的预处理中具有广泛应用前景。Sachin等<sup>[11]</sup>使用SPE技术对血浆样品进行处理,对体积3 mL柱床为100 mg的C<sub>18</sub>SPE柱依次用1.0 mL甲醇和1.0 mL水平衡,将1.0 mL血浆样品上样,然后用2 mL水冲洗SPE小柱,再用2 mL甲醇洗脱,精确收集甲醇洗脱液2.0 mL进样检测。胡椒碱的类似物4-ethyl 5-(3,4-methylenedioxyphenyl)-2E,4E-pentadienoic acid piperidide (PA-1)和依托泊苷(etoposide)的回收率分别为97.21%,95.84%。

## 2 检测方法

**2.1 薄层色谱扫描法** Bhat等<sup>[12]</sup>建立HPTLC-UV方法对大鼠组织样品中胡椒碱进行定量分析,选用0.33 mm的硅胶G色谱板,以石油醚-丙酮(65:35)分离胡椒碱,并通过R<sub>f</sub>值与紫外吸光值确认并定量胡椒碱。此方法较HPLC-UV法的灵敏度低,标准曲线范围有限,要求胡椒碱点样量在1~4 μg,该方法仅应用于胡椒碱体内药代动力学的早期研究。

## 2.2 高效液相色谱法

**2.2.1 HPLC-UV法** Bajad等<sup>[13]</sup>最早建立HPLC-UV方法检测大鼠体内胡椒碱的含量,采用岛津HPLC(LC-10A,SPD-M10A二极管阵列检测器),吸收波长为340 nm,使用Waters(4.6 mm×250 mm,5 μm)C<sub>18</sub>柱,流动相乙腈-25 mmol·L<sup>-1</sup>的KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>水(65:35),流速1 mL·min<sup>-1</sup>。该方法最低检测限和最低定量限分别为1,3 ng,日内与日间差异<7.5%,适用于大鼠体内的胡椒碱的药代动力学研究。在此基础上Bajad等<sup>[14]</sup>建立HPLC-UV法在不同紫外条件下同时检测大鼠血浆和肝细胞培养液中酮康唑和胡椒碱的含量,该方法适用于研究胡椒碱与酮康唑之间的药代动力学影响的研究。Kakarala等<sup>[6]</sup>建立了UFLC-UV方法检测人体血液中胡椒碱的含量,检测器为岛津LC-2010(紫外检测器),波长同样选择340 nm,并采用LC-MS-MS(LTQ线性离子阱检测器)方法对目标化合物胡椒碱进行确认,该方法与HPLC-UV方法比较,流速仅为0.3 mL·min<sup>-1</sup>,每个样品的运行时间在20 min内,灵敏度接近LC-MS-MS,但成本更为经济。

**2.2.2 HPLC-MS法** 目前,对于胡椒碱的体内药代动力学研究多采用三重四级杆质量分析器(QQQ)或四级杆-飞行时间分析器(q-TOF)质谱与液相色谱联用。王秀梅等<sup>[5]</sup>建立了HPLC-MS-MS方法检测人血浆中胡椒碱的含量,选用Waters Acquity高效液相色谱系统(美国Waters公司),Waters Micromass(Quattro Premier XE)串联质谱检测器,Masslynx 4.0工作软件。该方法的线性范围可达1~1 000 μg·L<sup>-1</sup>,无明显基质效应影响,被应用于健康受试者单次和多次

口服胡椒碱胶囊的人体内药代动力学研究。Liu等<sup>[15]</sup>建立了UFLC-ESI-MS-MS方法同时检测大鼠血浆的胡椒碱和茛菪明宁碱的含量,并使用该方法对茛菪总生物碱进行了大鼠体内药代动力学的研究。Sachin等<sup>[11]</sup>建立了UPLC-qTOF-MS-MS方法可同时检测小鼠血浆中的依托泊苷和胡椒碱的类似物PA-1含量及其之间的药代动力学相互影响的研究。

**2.2.3 与其他仪器联用** 高效液相色谱法对生物样品中所含化合物有较好的分离效果,与其他仪器联用,使得同步检测不同性质的成分成为可能,而且高效液相色谱与ESI/APCI-MS<sup>n</sup>,NMR及红外光谱等联用可进一步确定体内成分的结构<sup>[16]</sup>。Bajad等<sup>[17]</sup>使用LC-NMR/ESI-MS联用技术,利用<sup>1</sup>H-NMR与MS<sup>n</sup>数据,对大鼠尿中胡椒碱代谢产物结构进行鉴定,确定胡椒碱的具有独特结构的代谢产物5-(3,4-methylenedioxy phenyl)-2E,4E-pentadienoic acid-N-(3-yl propionic acid)-amide。

## 3 药代动力学

### 3.1 胡椒碱的吸收

**3.1.1 胡椒碱在动物体内的吸收** Bajad等<sup>[12]</sup>采用HPLC-UV的方法研究胡椒*P. nigrum* L.中胡椒碱在大鼠体内的药代动力学。灌胃给药15 min后可检测到胡椒碱,0.5 h胡椒碱浓度达到峰值。钟锋等<sup>[19]</sup>采用HPLC-UV方法研究给予茛菪*P. longum* L.提取物后大鼠体内胡椒碱的药代动力学,灌胃给药后60 min胡椒碱浓度达到峰值,低剂量组与高剂量组胡椒碱在大鼠体内的半衰期(*t*<sub>1/2</sub>)分别为125.871,138.775 min;平均滞留时间(MRT<sub>(0-∞)</sub>)分别为184.093,178.956 min。研究表明胡椒碱在大鼠体内的药代动力学过程符合一室吸收模型。大鼠灌胃茛菪提取物后,药物浓度下降较快,提示胡椒碱的制剂研究需要考虑缓释制剂或者多次给药方式,延长其体内滞留时间和作用时间。

**3.1.2 胡椒碱在人体内的吸收** Kakarala等<sup>[6]</sup>和王秀梅等<sup>[5]</sup>分别研究了健康人服用胡椒碱单体制剂后胡椒碱的吸收情况。前者采用UFLC-UV的方法检测人血浆中胡椒碱含量,以2名健康男性作为受试者,单次口服胡椒碱制剂50 mg,1 h后胡椒碱达峰浓度为949 μg·L<sup>-1</sup>,但该研究实验样本量较小,所获得的信息较少。后者采用LC-MS-MS方法,选用8名受试者,男女各半,分为单次给药和多次给药两种方式。实验数据符合二房室开放模型,单次口服胡椒碱20 mg后胡椒碱在人体内的达峰时间(*T*<sub>max</sub>)为(3.50 ± 1.78) h,半衰期(*t*<sub>1/2</sub>)为(13.26 ± 1.91) h,体内滞留时间(MRT)为(28.84 ± 4.64) h;多次口服胡椒碱(20 mg×7 d)后胡椒碱在人体内(4.25 ± 1.67) h后达到最高浓度,半衰期(*t*<sub>1/2</sub>)为(15.82 ± 4.95) h,稳态时浓度(*C*<sub>∞</sub>)可达(400.25 ± 93.01) μg·L<sup>-1</sup>,该研究结果对胡椒碱临床安全有效用药具有重要的参考意义。

**3.2 胡椒碱的组织分布** Bhat等<sup>[20]</sup>采用HPTLC-UV法研究胡椒碱在大鼠体内的组织分布情况,发现在药物的吸收阶段,十二指肠中胡椒碱浓度大于空肠与回肠中胡椒碱的浓度,在灌胃给药后的0.5 h胃肠道中胡椒碱的含量为29%,

给药 48 h 后胡椒碱在胃中含量为 1%，盲肠和大肠中的含量为 2%~3%。在药物的分布阶段，大鼠腹腔注射胡椒碱后，在 0.5~24 h 内肝与肾中检出胡椒碱，含量分别为 2.12%~0.4% 和 0.04%~0.2%，灌胃给予胡椒碱后肝和肾中只有 0.25%~0.12% 和 0.03%~0.17%，24 h 后均无法检测到胡椒碱。Suresh 等<sup>[7]</sup>采用 HPLC-UV 方法检测大鼠组织样品中的胡椒碱，发现灌胃给药胡椒碱 6 h 后，血清、肠、肝、肾中胡椒碱的浓度最高，这与 Bhat 等<sup>[20]</sup>结果相似。在灌胃给与胡椒碱的 1~24 h 内血清、肠、肝、肾中检测胡椒碱占给药量的 3.1%~10.8%。通过研究发现胡椒碱在给药后绝大部分被大鼠吸收，并且在肠道吸收阶段没有发生转化，推测胡椒碱的转化与代谢可能是在其他组织中完成的。

**3.3 胡椒碱的代谢与排泄** Bhat 等<sup>[20]</sup>研究胡椒碱代谢与排泄过程，发现其体内代谢途径为胡椒碱被酰胺酶转化成胡椒酸，胡椒酸进一步被氧化成新的化合物如胡椒醛、胡椒基酸、香草酸、胡椒醇等。在胆汁中可检测到胡椒酸(1%)，在尿液中可检测到胡椒醛(1.3%)，胡椒基酸(6.3%)，香草酸(4.3%)，胡椒醇(3.6%)，灌胃和腹腔给药 8 d 后在尿液中均无胡椒碱检出，给药方式的不同对代谢过程无明显影响。在腹腔注射胡椒碱后大鼠的粪便中有胡椒碱检出，说明胡椒碱通过胆汁代谢。由于胡椒碱代谢产物很不稳定，很难从生物样品中分离到单一化合物，因而对代谢产物的分析具有很大的挑战。直到 Bajad 等<sup>[18]</sup>运用了 LC-MS-MS 的检测方法，对尿中胡椒碱的代谢产物研究有了新的进展，确定了一个新的含量很低的代谢产物 E, E-1-[5-(3-methoxy-4-hydroxy-phenyl)-1-oxo-2, 4-pentadienyl] piperidine。并在此基础上 Bajad 等<sup>[17]</sup>使用 LC-NMR-MS 确立了胡椒碱的另一个具有独特结构的代谢产物 5-(3, 4-methylenedioxy phenyl)-2E, 4E-pentadienoic acid-N-(3-yl propionic acid)-amide。而在粪便中还未发现胡椒碱的代谢产物，说明尿液可能为胡椒碱排泄的主要途径。

#### 4 胡椒碱对其他药物生物利用度的影响

近 10 年的文献报道，胡椒碱可明显提高大鼠口服非索非那定<sup>[21]</sup>、氨苯砜<sup>[22]</sup>、阿莫西林和头孢噻吩钠<sup>[23]</sup>的生物利用度。健康人服用卡马西平<sup>[24]</sup>、奈韦拉平<sup>[25]</sup>、辅酶 Q10<sup>[26]</sup>和癫痫病人苯妥英<sup>[27]</sup>等药物时同时服用胡椒碱，可以提高上述药物的生物利用度。研究还表明与胡椒碱同时服用，可提高家兔口服甲硝唑<sup>[28]</sup>、诺氟沙星和氨苄西林<sup>[29]</sup>、来亨鸡口服土霉素<sup>[30]</sup>和小鼠口服没食子儿茶碱<sup>[31]</sup>的生物利用度。王秀梅等<sup>[32]</sup>就胡椒碱提高药物生物利用度的机制进行综述，涉及机制可能为胡椒碱可增加膜流动性并改变酶动力学、抑制药物代谢酶、特异性改变 P-糖蛋白活性、调节胃肠液分泌、增加胆汁分泌、延缓胃排空等。但也有一些药物与胡椒碱同时服用会降低药物生物利用度，如利福平<sup>[33]</sup>、异烟肼<sup>[34]</sup>、双氯芬酸钠<sup>[35]</sup>等，这些研究均在家兔中进行的，可能因为代谢酶以及消化吸收系统存在差异，机制尚需进一步的研究。

#### 5 展望

近年来，由于高效液相色谱与高性能质谱联用技术的运

用使胡椒碱的药代动力学研究，特别是其在体内吸收过程的研究逐渐完善，对于胡椒碱的临床前的新药研发与临床安全有效用药具有重要指导意义。多数中药特别是复方中的有效成分含量较低，再经制剂处理、服用时胃肠道的吸收等损失，最终进入血液的种类和数量都大为减少，难以检测。色谱联用技术为定量研究体内复方来源化学成分提供了可借鉴的方法<sup>[36]</sup>。胡椒科植物主要有效成分胡椒碱的体内药代动力学研究的方法经历了早期的 HP-TLC 法到近期的 HPLC-UV 法及 LC-MS-MS 法的发展过程。LC-MS-MS 集液相色谱的分离能力与质谱的高灵敏度、强专属性于一体，可对体内微量的药物进行更为准确的定量，已逐渐取代 HPLC-UV 法成为研究胡椒碱体内药代动力学研究的主要方法，但该方法与 HPLC 相比研究成本有所增加。目前胡椒碱的体内药代动力学研究的内容主要关注其体内吸收情况，而对于胡椒碱的体内分布与排泄的研究还有待完善。目前仅有胡椒碱在肠、肝和肾等组织的分布研究，对于脑、心、睾丸等重要组织分布情况未见报道。胡椒碱体内代谢产物的研究也比较少，只有 Bajad 等<sup>[17-18]</sup>用 LC-MS-MS 和 LC-NMR-MS 对大鼠尿中胡椒碱代谢产物的相关研究，有必要应用新的检测技术进一步完善胡椒碱的分布及代谢过程的研究。另外在以往的研究中多关注胡椒碱对其他药物的生物利用度的影响，但随着胡椒碱药理学研究的不断深入，胡椒碱的新药研究逐渐拓展，在关注胡椒碱单体的药代动力学的同时也应关注复方或组方中药中胡椒碱对其他成分的药代动力学的影响。

#### 【参考文献】

- [1] Parmar V S, Jain S C, Bisht K S, et al. Phytochemistry of the genus Piper[J]. *Phytochemistry*, 1997, 46 (4): 597.
- [2] Singh A, Duggal S. Piperine-review of advances in pharmacology[J]. *Int J Pharm Sci Nanotech*, 2009, 2 (3): 615.
- [3] 李好枝. 体内药物分析[M]. 北京:人民卫生出版社, 2008: 17.
- [4] Wang Yong, Xie Hui, Pan Sheng-li. Pharmacokinetics of laetispicine and its brain distribution in rats[J]. *Am J Chin Med*, 2010, 38 (5): 895.
- [5] 王秀梅, 彭文兴, 张殷智, 等. 胡椒碱胶囊在健康人体内的药动学研究[J]. *中南药学*, 2010, 8 (7): 513.
- [6] Kakarala M, Dubey S K, Tarnowski M, et al. Ultra-low flow liquid chromatography assay with ultraviolet (UV) detection for piperine quantitation in human plasma[J]. *J Agric Food Chem*, 2010, 58 (11): 6594.
- [7] Suresh D, Srinivasan K. Tissue distribution & elimination of capsaicin, piperine & curcumin following oral intake in rats[J]. *Indian J Med Res*, 2010, 131 (5): 682.
- [8] 冯素香, 谢新年, 李建生, 等. 固相萃取-高效液相色谱法测定大黄酸血药浓度及在大鼠体内的药动学规律[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2011, 17 (18): 140.
- [9] 何昱, 张茹萍. 固相萃取-高效液相色谱法测定大鼠血浆中柴胡皂苷 d 的浓度[J]. *中国实验方剂学杂*

- 志, 2010, 16 (9): 46.
- [10] 张海涛, 吕颖. 固相萃取技术在药物分析中的应用[J]. 亚太传统医药, 2011, 7 (1): 143.
- [11] Sachin B S, Najar I A, Sharma S C, et al. Simultaneous determination of etoposide and a piperine analogue (PA-1) by UPLC-qTOF-MS: Evidence that PA-1 enhances the oral bioavailability of etoposide in mice [J]. J Chromatogr B Biomed Appl, 2010, 878 (9/10): 823.
- [12] Bhat B G, Chandrasekhara N. Determination of piperine in biological tissues by thin-layer chromatography and ultraviolet absorption densitometry [J]. J Chromatogr, 1985, 338 (1): 259.
- [13] Bajad S, Singla A K, Bedi K L. Liquid chromatographic method for determination of piperine in rat plasma: application to pharmacokinetics [J]. J Chromatogr B Biomed Appl, 2002, 776 (2): 245.
- [14] Bajad S, Johri R K, Singh K, et al. Simple high-performance liquid chromatography method for the simultaneous determination of ketoconazole and piperine in rat plasma and hepatocyte culture [J]. J Chromatogr A, 2002, 949 (1/2): 43.
- [15] Liu J, Bi Y, Luo R, et al. Simultaneous UFLC-ESI-MS/MS determination of piperine and piperlonguminine in rat plasma after oral administration of alkaloids from *Piper longum* L.: application to pharmacokinetic studies in rats [J]. J Chromatogr B Biomed Appl, 2011, 879 (27): 2885.
- [16] 马春涛, 雷燕. 中药复方效应物质基础的研究进展及展望 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2003, 9 (3): 46.
- [17] Bajad S, Coumar M, Khajuria R, et al. Characterization of a new rat urinary metabolite of piperine by LC/NMR/MS studies [J]. Eur J Pharm Sci, 2003, 19 (5): 413.
- [18] Bajad S, Khajuria, Ravi K, et al. Characterisation of a new minor urinary metabolite of piperine, an omnipresent food component, by LC-MS/MS [J]. J Sep Sci, 2003, 26 (9/10): 943.
- [19] 钟锋, 顾健, 李婧, 等. 葶苈中胡椒碱在大鼠体内的药动学研究 [J]. 中药药理与临床, 2010, 26 (2): 34.
- [20] Bhat B G, Chandrasekhara N. Studies on the metabolism of piperine: absorption, tissue distribution and excretion of urinary conjugates in rats [J]. Toxicology, 1986, 40 (1): 83.
- [21] Jin M J, Han H K. Effect of piperine, a major component of black pepper, on the intestinal absorption of fexofenadine and its implication on food-drug interaction [J]. Int J Food Sci Nutr, 2010, 75 (3): H93.
- [22] Singh A, Sharma S C, Zutshi U, et al. Improved bioavailability of dapson in the presence of piperine in rats [J]. Pharm Sci, 1997, 3 (4): 189.
- [23] Hiwale A R, Dhuley J N, Naik S R. Effect of co-administration of piperine on pharmacokinetics of beta-lactam antibiotics in rats [J]. Indian J Exp Biol, 2002, 40 (3): 277.
- [24] Pattanaik S, Hota D, Prabhakar S, et al. Pharmacokinetic interaction of single dose of piperine with steady-state carbamazepine in epilepsy patients [J]. Phytother Res, 2009, 23 (9): 1281.
- [25] Kasibhatta R, Naidu M U R. Influence of piperine on the pharmacokinetics of nevirapine under fasting conditions; a randomized, crossover, placebo-controlled study [J]. Drugs in R&D, 2007, 8 (6): 383.
- [26] Badmaev V, Majeed M, Prakash L. Piperine derived from black pepper increases the plasma levels of coenzyme Q10 following oral supplementation [J]. J Nutr Biochem, 2000, 11 (2): 109.
- [27] Pattanaik S, Hota D, Prabhakar S, et al. Effect of piperine on the steady-state pharmacokinetics of phenytoin in patients with epilepsy [J]. Phytother Res, 2006, 20 (8): 683.
- [28] Singh A, Pawar V K, Jakhmola V, et al. *In-vivo* assessment of enhanced bioavailability of metronidazole with piperine in rabbits [J]. Res J Pharm, 2010, 1 (4): 273.
- [29] Janakiraman K, Manavalan R. Studies on effect of piperine on oral bioavailability of ampicillin and norfloxacin [J]. Afr J Tradit Complement Altern Med, 2008, 5 (3): 257.
- [30] Singh M, Varshneya C, Telang R S, et al. Alteration of pharmacokinetics of oxytetracycline following oral administration of Piper longum in hens [J]. J Vet Sci, 2005, 6 (3): 197.
- [31] Lambert J D, Hong J, Kim D H, et al. piperine enhances the bioavailability of the tea polyphenol (-)-epigallocatechin-3-gallate in mice [J]. J Nutr, 2004, 134 (8): 1948.
- [32] 王秀梅, 彭文兴. 胡椒碱可提高药物生物利用度的作用机制研究进展 [J]. 中国临床药理学杂志, 2010, 26 (6): 471.
- [33] Karan R S, Bhargava V K, Garg S K. Effect of trikatu, an Ayurvedic prescription, on the pharmacokinetic profile of rifampicin in rabbits [J]. J Ethnopharmacol, 1999, 64 (3): 259.
- [34] Karan R S, Bhargava V K, Garg S K. Effect of Trikatu (piperine) on the pharmacokinetic profile of isoniazid in rabbits [J]. Indian J Pharmacol, 1998, 30 (4): 254.
- [35] Lala L G, D'Mello P M, Naik S R. Pharmacokinetic and pharmacodynamic studies on interaction of 'Trikatu' with diclofenac sodium [J]. J Ethnopharmacol, 2004, 91 (2/3): 277.
- [36] 向大雄, 李煥德, 胥新元. 中药复方药代动力学研究概况 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2002, 8 (1): 61.

[责任编辑 邹晓翠]