

灵芝三萜表观油水分配系数的测定及其在体肠吸收

陆慧^{1,2}, 贾晓斌^{1,2*}, 韦英杰², 陈彦², 谭晓斌²

(1. 南京中医药大学药学院, 南京 210046; 2. 江苏省中医药研究院中药新型给药系统重点实验室, 国家中医药管理局中药释药系统重点研究室, 南京 210028)

[摘要] 目的:测定灵芝三萜平衡溶解度和表观油水分配系数,推测其体内吸收情况,并通过在体肠吸收进行验证。方法:将灵芝三萜划分为酸性三萜和中性三萜,采用可见分光光度法测定两者在不同 pH 溶液中的平衡溶解度及在正辛醇-水/缓冲液中的表观油水分配系数,选取几个成分考察其在不同肠段的消除率研究三萜的肠吸收特性。结果:37 °C 时酸性三萜和中性三萜的平衡溶解度均 < 100 mg·L⁻¹, log *P* 分别为 1.83, 1.52, 两者口服肠吸收均可以,中性三萜相对较好。结论:灵芝酸性三萜和中性三萜水溶性均较差,溶出是其吸收的限速过程。

[关键词] 灵芝三萜; 表观油水分配系数; 在体肠灌注

[中图分类号] R283.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2011)21-0012-05

Determination of Apparent Oil/Water Partition Coefficient and Rat Intestinal Absorption *in situ* of Ganoderma Triterpenes

LU Hui^{1,2}, JIA Xiao-bin^{1,2*}, WEI Ying-jie², CHEN Yan², TAN Xiao-bin²

(1. School of Pharmacy, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210046, China;
2. Key Laboratory of New Drug Delivery System of Chinese Meteria Medica, Key Laboratory of Scientific Preparation for Clinical Effective Prescription of State Administration of Traditional Chinese Medicine, Jiangsu Provincial Academy of Chinese Medicine, Nanjing 210028, China)

[Abstract] **Objective:** To determine equilibrium solubility of Ganoderma triterpenes and its apparent partition coefficients for n-octanol-water/buffer solution systems, and to verify its absorption by *in situ* perfused rat intestinal model. **Method:** Ganoderma triterpenes were divided into acidic and neutral triterpenoids. Visible spectrophotometry was established and used to detect their concentration in different pH solvents, and also partition coefficients. The elimination of the percentage of several components in different intestinal segments presume intestinal absorption of triterpenes. **Result:** The equilibrium solubility of acidic and neutral triterpenoids were less than 100 mg·L⁻¹ in water at 37 °C, log *P* were 1.83 and 1.52 respectively. Their oral intestinal absorption were both well, neutral triterpenoids wererelatively better. **Conclusion:** Ganoderma acidic and neutral triterpenoids both had poor water-solubility, their dissolution was the rate-limiting process of their absorption.

[Key words] Ganoderma triterpenes; apparent oil/water partition coefficient; *in situ* intestinal perfusion

[收稿日期] 20110316(020)

[基金项目] 江苏省公益项目(BM2007701)

[第一作者] 陆慧,在读硕士, Tel: 025-85637809, E-mail: huilu1986@126.com

[通讯作者] *贾晓斌,博士,研究员,从事中药新药研发工作, Tel: 025-85637809, E-mail: jxiaobin2005@hotmail.com

灵芝中三萜类成分是灵芝的主要活性成分之一,目前从灵芝子实体、孢子及菌丝体中分离鉴定出 130 多种三萜类成分,其相对分子质量一般为 400 ~ 600,具有抗肿瘤、抗高血压、抗 HIV-1、抑制胆固醇合成、保护肝脏等广泛的药理活性,药物的小肠吸收情况对口服药物的剂型设计具有重要意义。平衡溶解度和表观油水分配系数是推测药物在生物体内吸

收状况的2个重要参数。灵芝三萜属于药理活性明确的一类有效组分^[1],单一成分的平衡溶解度和油水分配系数测定方法已经很成熟,甚至可以借助软件推测其油水分配系数,推测体内吸收情况。但将其运用在一类组分上预测肠吸收的较少,目前国内关于灵芝三萜油水分配系数的测定笔者未见文献报道。本实验采用经典的摇瓶法,测定了灵芝三萜的表观油水分配系数,根据人体胃肠道不同部位pH环境的不同,研究了其在不同pH条件下的两相分配系数,并通过大鼠在体肠灌注实验,对表观油水分配系数的推测进行验证,从而为灵芝三萜新剂型药物研究提供有益指导。

1 材料

UV-2802型紫外-可见分光光度计(上海尤尼克仪器有限公司),Waters高效液相色谱仪(717自动进样系统,2996检测器),AB135-S型分析天平(1/10万,METTLER TOLEDO分析仪器有限公司),Anke TGL-16G型高速离心机(上海安亭科学仪器厂),SHZ-88型恒温水浴摇床(江苏省金坛市医疗仪器厂)。

灵芝子实体为江苏盐城神农保健食品有限公司惠赠,经中国科学院微生物研究所文华安研究员鉴定为灵芝 *Ganoderma lucidum* (Leyss. ex Fr.) Krast. 的干燥子实体;熊果酸对照品(批号110742-200516,供含量测定用,中国药品生物制品检定所),甲醇、乙腈为色谱纯,水为纯净水,其他试剂均为分析纯。

SD大鼠,230~280g,雄性,购于上海斯莱克实验动物有限责任公司,合格证号SCXK(沪)2007-005。

2 方法与结果

2.1 灵芝三萜的制备 参考文献[2],采用超临界CO₂萃取灵芝子实体,称取适量灵芝子实体粗粉装入萃取釜中,萃取压力25MPa,萃取温度45℃,分离釜I压力7MPa,温度为50℃,分离釜II压力为4MPa,温度为36℃,萃取时间1.5h,夹带剂(95%乙醇)用量3mL·g⁻¹生药。将超临界CO₂萃取液,旋转蒸发,挥去溶剂,50℃真空干燥,即得灵芝总三萜提取物。称取适量总三萜用200mL乙酸乙酯溶解,然后用饱和NaHCO₃溶液萃取4次,每次用200mL,得到饱和NaHCO₃溶液层和乙酸乙酯层。将乙酸乙酯层用蒸馏水萃取2次,每次100mL,弃去水层,乙酸乙酯中加入无水Na₂SO₄10g,过滤,用乙酸乙酯

洗涤无水Na₂SO₄5次,每次10mL,洗涤液与滤液合并,回收溶剂,50℃真空干燥,即得中性三萜;将饱和NaHCO₃溶液层,用质量分数36%的盐酸调节pH2~3,用乙酸乙酯萃取4次,每次用200mL,合并乙酸乙酯层,加入无水Na₂SO₄10g,过滤,用乙酸乙酯洗涤无水Na₂SO₄5次,每次10mL,洗涤液与滤液合并,回收溶剂,50℃真空干燥,即得酸性三萜。

2.2 三萜含量测定方法的建立 采用可见分光光度法测定提取物中三萜含量。精密称取熊果酸对照品1.90mg,置于10mL量瓶中,加适量甲醇,超声溶解,放冷并定容至刻度,摇匀,得0.190g·L⁻¹储备液。分别精密吸取储备液0.2,0.3,0.4,0.5,0.6,0.7,0.8mL,置10mL具塞试管中,沸水浴中挥干溶剂,依次加入新配制的5%香草醛-冰乙酸溶液0.5mL,高氯酸0.8mL,密塞,于60℃水浴中加热15min,取出,冰水浴中冷却5min,加冰醋酸5mL,摇匀,在543nm波长下测定吸光度,以吸光度为纵坐标(Y),熊果酸对照品含量为横坐标(X),绘制标准曲线为 $Y = 0.0055X - 0.0272$ ($r = 0.9994$),结果表明熊果酸在38.0~152.0μg呈现良好的线性关系。显色在30min内稳定,RSD0.61%;平均回收率为98.32%,RSD0.87%。

2.3 灵芝三萜表观溶解度的测定 按《中国药典》2010年版二部附录XVD缓冲液的配制方法,配制pH分别为2.5,5.8,6.8,7.4,7.8~8.0的磷酸盐缓冲液。分别精密称取适量灵芝中性三萜和酸性三萜提取物置于50mL具塞锥形瓶中,加入10mL水、0.1mol·L⁻¹的盐酸溶液(pH1.2)及不同pH的磷酸盐缓冲溶液,制成不同pH的灵芝三萜饱和溶液。于37℃空气振荡器中振摇放置48h,待溶解平衡且为饱和状态时取出,以6000r·min⁻¹离心10min。取上清液进行可见分光光度测定,代入标准曲线计算水及不同pH磷酸盐缓冲溶液中灵芝三萜的浓度,亦即其表观溶解度。试验结果见表1。

从表1可以看出,在弱碱性溶液中,灵芝三萜的表观溶解度相对较高,但根据《中国药典》2010年版,灵芝酸性三萜和中性三萜都属于极微溶解或几乎不溶物质。

2.4 灵芝三萜油水分配系数的测定 摇瓶法是测定药物油水分配系数的经典方法,取适量灵芝三萜提取物溶解于被水饱和的正辛醇中,制成灵芝三萜正辛醇溶液,精密吸取该溶液2mL于10mL西林瓶

表 1 灵芝三萜在不同溶液中的表现溶解度 (37 °C)

pH	$(\bar{x} \pm s) \text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$	
	中性三萜	酸性三萜
70(水)	23.48 ± 0.49	57.95 ± 0.58
1.2	9.35 ± 0.65	35.71 ± 0.47
2.5	12.82 ± 0.57	44.37 ± 0.40
5.8	37.09 ± 0.69	55.04 ± 0.51
6.8	136.48 ± 0.50	240.68 ± 0.39
7.4	145.33 ± 0.26	234.13 ± 0.29
7.8 ~ 8.0	148.82 ± 0.34	238.85 ± 0.37

中,再分别加入被正辛醇饱和的水、0.1 mol·L⁻¹的盐酸溶液 (pH 1.2)、pH 分别为 2.5, 5.8, 6.8, 7.4, 7.8 ~ 8.0 的磷酸盐缓冲溶液 2 mL,放入 37 °C 空气振荡器中,振摇 24 h 直至平衡,取下层水相,以 6 000 r·min⁻¹离心 10 min,用可见分光光度法分别测定分配前正辛醇中三萜浓度 C₀ 和分配后水相中的三萜浓度 C,按照公式计算表观油水分配系数。计算公式如下:

$$P = (C_0 - C) / C$$

上式中 P 为表观油水分配系数;C₀ 为灵芝三萜在正辛醇中的初始浓度 (mg·L⁻¹);C 为三萜分配平衡时在水相中测得灵芝三萜的质量浓度 (mg·L⁻¹)。实验结果见表 2。

表 2 灵芝三萜在 37 °C 条件下正辛醇-缓冲液中的表现油水分配系数 (logP) ($\bar{x} \pm s$)

pH	酸性三萜	中性三萜
(水)	1.83 ± 0.45	2.45 ± 0.25
1.2	2.06 ± 0.40	2.62 ± 0.33
2.5	1.96 ± 0.49	2.56 ± 0.22
5.8	1.87 ± 0.50	2.38 ± 0.30
6.8	1.13 ± 0.31	1.58 ± 0.21
7.4	1.11 ± 0.20	1.57 ± 0.31
7.8 ~ 8.0	1.10 ± 0.13	1.53 ± 0.16

从表 2 可以看出,灵芝中性三萜表观油水分配系数相对较大,其在肠道中吸收较酸性三萜好,但两者在肠道吸收尚可。

2.5 灵芝三萜大鼠在体肠吸收动力学研究

2.5.1 Hank's 平衡盐溶液配制 准确称取 MgSO₄·7H₂O 2.45 g, KCl 0.4 g, CaCl₂ 0.14 g, NaCl 9.164 g, KH₂PO₄ 0.06 g, Na₂HPO₄·12H₂O 0.126 g, D-glu 4.5 g, NaHCO₃ 0.37 g, HEPES 5.96 g, 依次溶解于超纯水中,定容至 1 000 mL,根据试验需要,用 1 mol·L⁻¹的 HCl, 5 mol·L⁻¹的 NaOH 调节 pH。

2.5.2 灵芝三萜供试品母液的配制 分别精密称取灵芝酸性三萜和中性三萜提取物适量,用无水乙

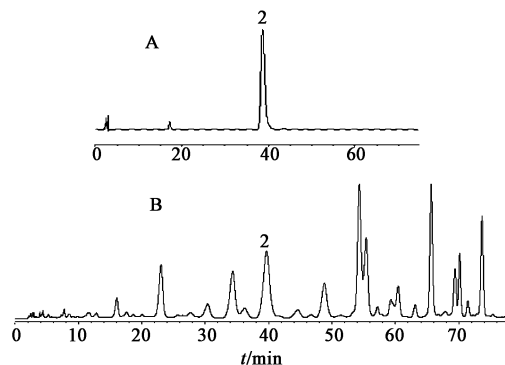
醇溶解并定容至 2 mL。分别精密量取 0.5 mL,分散到 50 mL Hank's 平衡盐溶液中,得到酸性三萜供试品母液和中性三萜供试品母液 (200 mg·L⁻¹)。

2.5.3 酸性三萜和中性三萜的 HPLC 分析

2.5.3.1 酸性三萜中灵芝酸 B 的测定 ZORBAX SB-C₁₈ 色谱柱 (4.6 mm × 250 mm, 5 μm), 流动相乙腈-0.05% 磷酸, 梯度洗脱, 洗脱程序见表 3, 检测波长 254 nm, 流速 1.0 mL·min⁻¹, 柱温 30 °C, 进样量 100 μL。灵芝酸 B 对照品和酸性三萜的 HPLC 见图 1。

表 3 酸性部位流动相梯度洗脱程序

时间/min	乙腈/%	0.05% 磷酸/%
0	27	73
40	27	73
60	35	65
80	45	55



A. 对照品; B. 样品; 2. 灵芝酸 B

图 1 酸性三萜的 HPLC

精密称取灵芝酸 B 对照品 2.5 mg, 置 10 mL 量瓶中, 加甲醇适量使溶解, 定容, 制成 250 mg·L⁻¹ 的灵芝酸 B 对照品储备液。将灵芝酸 B 储备液用 Hank's 溶液溶液分别稀释成 5, 10, 20, 50, 100 mg·L⁻¹ 的系列标准溶液, 取上述各溶液 400 μL, 与 100 μL 乙腈混匀离心后取上清液进样。以对照品浓度为横坐标, 峰面积积分值为纵坐标, 绘制标准曲线, 得灵芝酸 B 标准曲线: Y = 911.38X - 4.953 3 (r = 0.999 9), 结果表明, 灵芝酸 B 在 5 ~ 100 mg·L⁻¹ 呈良好的线性关系。高、中、低 3 种质量浓度的回收率为 (101.21 ± 1.92)%, (99.80 ± 1.43)%, (100.93 ± 1.61)% (n = 5)。日内、日间 RSD 均 < 2%。

2.5.3.2 中性三萜的 HPLC 分析 ZORBAX SB-C₁₈ 色谱柱 (4.6 mm × 250 mm, 5 μm), 流动相乙腈-0.05% 磷酸水溶液, 梯度洗脱, 见表 4, 检测波长 240

nm,流速 $1.0 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$,柱温 $30 \text{ }^\circ\text{C}$,进样量 $100 \text{ }\mu\text{L}$ 。中性三萜的 HPLC 见图 2。

表 4 中性部位流动相梯度洗脱程序

t/min	乙腈/%	0.05% 磷酸/%
0	75	25
15	90	10
17	98	2
28	98	2

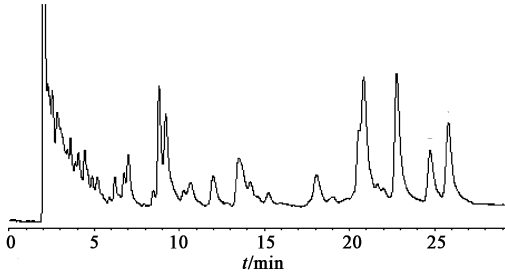


图 2 中性三萜的 HPLC

2.5.4 灵芝三萜在 Hank's 平衡盐溶液中的稳定性

分别取配制好的酸性三萜和中性三萜供试品母液各 10 mL ,用塞子密闭置于 $37 \text{ }^\circ\text{C}$ 恒温水浴中,分别于 $0, 1, 2, 4, 8, 12 \text{ h}$ 取样,取出 $400 \text{ }\mu\text{L}$,加入 $100 \text{ }\mu\text{L}$ 乙腈与之混合, $14\ 000 \text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ 离心 15 min 后,取上清液按 2.5.3 项下方法进行 HPLC 分析,按一级动力学方程求得三萜在 pH 6.8,7.4 的 Hank's 平衡盐溶液中的反应常数 k 。

2.5.4.1 酸性三萜在 Hank's 平衡盐溶液中的稳定性试验 因为研究的酸性三萜是混合物,仅知其中的 2 号峰为灵芝酸 B,能进行含量测定,所以选择灵芝酸 B 及其他谱图中出现的面积较大的峰作为考察对象,共选择 5 个化合物作为考察对象,该 5 个化合物在谱图中的位置见图 1。按一级动力学方程求得的降解反应常数 k 。结果表明,酸性三萜在 pH 6.8,7.4 的 Hank's 溶液中 12 h 内很稳定,其值为 $2 \sim 7 \times 10^{-4}$ 。

2.5.4.2 中性三萜在 Hank's 平衡盐溶液中的稳定性 中性三萜也是混合物,但没有任何对照品,只能选择 HPLC 图中出现的面积较大的峰作为考察对象,共选择 4 个化合物作为考察对象,该 4 个化合物在谱图中的位置见图 2。按一级动力学方程求得时的降解反应常数 k 。结果表明,中性三萜在 pH 6.8,7.4 的 Hank's 溶液中稳定性都较差,为 $14 \sim 26 \times 10^{-3}$ 。从降解常数可以看出,中性三萜在 pH 6.8 的 Hank's 溶液中较 pH 7.4 的稍稳定。

溶解度测定的结果显示灵芝三萜在 pH 6.8,

7.4,7.8~8.0 的磷酸盐缓冲液中溶解度较高;人体十二指肠的 pH 为 $4 \sim 6$,空肠为 $6 \sim 7$,回肠为 7 ,结肠为 8 ,药物的主要吸收在十二指肠、空肠和回肠,所以本试验只考察 pH 6.8,7.4 的 Hank's 溶液;酸性三萜在 pH 6.8,7.4 的 Hank's 溶液中均稳定,中性三萜在 pH 6.8 的 Hank's 溶液中较 pH 7.4 的稍稳定,综合考虑选择 pH 6.8 的 Hank's 溶液为分散介质。

2.5.5 药物在不同肠段吸收情况的考察

2.5.5.1 试验方法 参考文献^[3]进行大鼠肠灌流试验,考察灵芝酸性三萜和中性三萜 Hank's 平衡盐溶液在十二指肠、空肠、回肠、结肠的吸收情况。这是一种单向灌流方式,用灌注泵将含有药物的溶液同时灌入四段肠段(十二指肠、空肠、回肠末端、结肠),泵的流速为 $0.2 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$,每隔 30 min 收集出口管中灌流液。

2.5.5.2 样品处理 精密吸取各肠段不同时间段的流出液 $400 \text{ }\mu\text{L}$,置于 1.5 mL 离心管中,加入 $100 \text{ }\mu\text{L}$ 乙腈,涡旋混匀, $14\ 000 \text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ 离心 15 min 后,取上清液 HPLC 测定。

2.5.5.3 数据处理 测定灌流液中药物的消失速率来测定灌流液中药物的摄取,用消失速率来计算肠壁的渗透系数 P_{eff} 。

$$P_{\text{eff}} = (1 - C_m / C_0) / 4G_s$$

式中 C_0 和 C_m 分别代表输入浓度和输出浓度; G_s 为水分渗透系数,对流速、小肠长度等因素进行修正。

2.5.5.4 灵芝三萜大鼠在体肠灌流实验结果 酸性三萜中灵芝酸 B 在十二指肠、空肠、回肠、结肠的 P_{eff} 依次为 $0.58 \pm 0.15, 0.74 \pm 0.12, 2.10 \pm 0.85, 1.68 \pm 0.70$ 。酸性三萜中其他 4 个成分在不同肠段的消除情况见表 5。中性三萜中 4 个成分在不同肠段的消除情况见表 6。

表 5 酸性三萜中 4 个成分在不同肠段的消除率 ($\bar{x} \pm s, n=4$) %

峰号	十二指肠	空肠	回肠	结肠
1	3.41 ± 0.17	5.05 ± 2.02	50.81 ± 3.34	14.89 ± 0.98
3	4.45 ± 0.22	6.06 ± 0.87	39.10 ± 4.07	17.10 ± 3.19
4	4.78 ± 0.11	6.73 ± 1.12	24.80 ± 3.78	17.90 ± 2.16
5	4.51 ± 0.15	11.78 ± 1.67	25.64 ± 4.39	10.11 ± 3.17

表 6 中性三萜中 4 个成分在不同肠段的消除率 ($\bar{x} \pm s, n=4$) %

峰号	十二指肠	空肠	回肠	结肠
1	84.29 ± 9.47	76.05 ± 10.45	62.39 ± 5.59	56.80 ± 7.83
2	86.97 ± 10.11	75.49 ± 9.63	62.69 ± 8.34	57.40 ± 4.33
3	74.45 ± 8.76	74.52 ± 9.65	55.00 ± 6.43	52.99 ± 9.05
4	70.65 ± 6.78	77.89 ± 7.94	64.51 ± 5.53	56.18 ± 8.04

3 讨论

本实验将灵芝三萜进一步进行划分为酸性三萜和中性三萜,分别对这 2 种三萜进行平衡溶解度和油水分配系数的测定,并通过在体肠吸收试验验证油水分配系数的推论。对总三萜进行拆分的原因是,考察三萜在不同 pH 的 Hank's 溶液中的稳定性时发现,灵芝总三萜 HPLC 图谱的后半部分稳定性很差,而这部分三萜极性偏小,萃取时分布在乙酸乙酯层中,即中性三萜;前半部分的稳定性很好,这部分三萜极性相对偏大,萃取时分布在碱水中,即酸性三萜。虽然这两部分是同一类组分,但它们之间的理化性质有一定的差异性。测定药物平衡溶解度和油水分配系数常用的方法是高效液相色谱法或紫外可见分光光度法,如染料木黄酮、黄芩苷等物化常数的测定^[4-5]。提取物的理化性质研究比单体成分复杂的多,而且它不等同于多个单体成分理化性质简单的叠加,如钱桂英等^[6]采用紫外分光光度法测定祖师麻中总香豆素的理化常数。灵芝三萜分子中功能团较多,结构比较复杂,只测定几个单体成分不能很好的表征总提取物的理化性质,因此本文采用可见分光光度法测定灵芝中总三萜的含量。

文献[7-8]报道中性三萜中 ganoderiol F 生物利用度为 10.5%,酸性三萜中灵芝酸 A 生物利用度为 10%,两者生物利用相近都较低,生物利用度低的原因可能是胃肠道吸收差,或者其肝脏首过在体内作用。酸性三萜入血较快^[9],口服灵芝酸 A (50 mg·kg⁻¹),达峰时间为 18.0 min,口服 ganoderic acid C₂(55.3 mg·kg⁻¹) 达峰时间为 16.79 min,口服 ganoderic acid B(258.0 mg·kg⁻¹) 达峰时间为 6.26 min,口服 ganoderic acid K(75.8 mg·kg⁻¹) 达峰时间为 32.10 min,口服 ganoderic acid H(155.0 mg·kg⁻¹) 达峰时间为 24.88 min,中性三萜在胃肠道的吸收速度比酸性三萜慢很多,口服灵芝醇 F(50 mg·kg⁻¹) 达峰时间为 109.2 min,是灵芝酸 A 的 6 倍。

药物在体内的溶解、吸收、分布、转运与药物的水溶性和脂溶性有关,即和油水分配系数有关,体外测定油水分配系数,是为了模拟生物体内药物在水相和生物相之间的分配情况。一般认为 $0 < \log P < 3$ 时可以口服给药且在肠道中较易被吸收,而当药物 $\log P < 0$ 时适合血管给药。灵芝三萜 $\log P$ 在

1.0~2.5,推测其口服胃肠道吸收较好,且中性三萜比酸性三萜吸收好。

在体肠吸收试验时,选取酸性三萜中的灵芝酸 B 考察 P_{eff} ,提示灵芝酸 B 在在回肠和结肠的吸收相对较好;另外选择了酸性三萜中 4 个未知成分的峰考察其消除率,中性三萜中成分的消除率比酸性三萜中成分的消除率高,在体肠吸收与表观油水分配系数的推断吻合,中性三萜的吸收比酸性三萜的吸收好,中性三萜和酸性三萜都属于生物药剂学分类的 II 类,溶出是吸收的限速过程。灵芝三萜剂型设计时,应重点增加三萜溶出,提高其体内的生物利用度。

[参考文献]

- [1] 施峰,贾晓斌,陈彦. 中医方药物质基础研究的名词术语标准化探讨[J]. 中国中药杂志,2009,34(9):1179.
- [2] 宋师花,贾晓斌,陈彦,等. 超临界 CO₂ 萃取灵芝子实体中麦角甾醇的实验研究[J]. 中国中药杂志,2009,34(14):1783.
- [3] 薛璟,贾晓斌,谭晓斌,等. 雷公藤甲素表观油水分配系数的测定及其对吸收预测的研究[J]. 中国药学杂志,2009,44(20):1560.
- [4] 王庆伟,梅其炳,刘雪英,等. 染料木黄酮的物化常数测定[J]. 中国医院药学杂志,2003,23(12):729.
- [5] 王弘,陈济民,张清斌. 黄芩苷在大鼠胃、离体小肠的吸收动力学研究[J]. 沈阳药科大学学报,2000,17(1):5.
- [6] 钱桂英,狄留庆,单进军,等. 祖师麻总香豆素物理化学常数的测定[J]. 中国中医药信息杂志,2006,13(10):52.
- [7] Zhang Q, Zuo F, Nakamura N, et al. Metabolism and pharmacokinetics in rats of ganoderiol F, a highly cytotoxic and antitumor triterpene from *Ganoderma lucidum* [J]. J Nat Med, 2009, 63(3): 304.
- [8] Gao J J, Min B S, Akao T, et al. Enzyme immunoassay for the quantitative determination of ganoderic acid A from *Ganoderma lucidum*[J]. J Tradit Med, 2001, 18: 154.
- [9] Wang X M, Liu R X, Sun J H, et al. HPLC method for the determination and pharmacokinetic studies of four triterpenoids in rat plasma after oral administration of *Ganoderma lucidum* extract [J]. Biomed Chromatogr, 2007, 21(4): 389.

[责任编辑 全燕]