

• 综述 •

# 丹参及其化学成分药代动力学研究的进展

周立运, 朱晓新

(中国中医研究院中药研究所, 北京 100700)

**摘要:**总结了近 10 余年来有关丹参及其化学成分的药代动力学研究的资料, 从吸收、分布、代谢、排泄及房室模型五个方面进行了归纳分析, 并提出了存在问题和一些看法。

**关键词:**丹参; 丹参酮; 丹酚酸; 丹参素; 原儿茶醛; 药代动力学

中图分类号: R285 文献标识码: A 文章编号: 1005-9903(2005)03-0066-04

## Progresses in Studies of the Pharmacokinetics of Danshen and Its Chemical Components

ZHOU Li-yun, ZHU Xiao-xin

(Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of TCM, Beijing 100700, China)

**Abstract:** The article summarizes the studies on the pharmacokinetics of Danshen and its chemical components, and focuses on the following aspects: absorption, distribution, metabolization, excretion and compartment modelling. Problems and viewpoints about the pharmacokinetic of traditional Chinese Medicine are put forward. It may give assistance to the related researches.

**Key words:** Danshen; Tanshinone; Salvianolic acid; Salvianic acid; Protocatechuic aldehyde; Pharmacokinetics

丹参为唇形科植物丹参 *Salvia miltiorrhiza* Bge. 的干燥根及根茎。丹参性苦, 微寒; 归心、肝经。具有祛瘀止痛, 活血通经, 清心除烦的功效。临床上常用于治疗月经不调, 经闭痛经, 癥瘕积聚, 肝脾肿大, 心绞痛等疾病。现代药理实验证实<sup>[1]</sup>, 丹参具有扩张冠脉, 增加冠脉流量, 改善微循环, 保护心脏的作用, 能抑制和解除血小板聚集, 提高机体耐缺氧能力, 抗炎、抗脂质过氧化和清除自由基, 以及保护肝细胞、抗肺纤维化等。

丹参的药理活性成分主要分为两大类, 即脂溶性成分及水溶性成分。脂溶性成分: 丹参酮 I (Tanshinone I)、丹参酮 II<sub>A</sub> (Tanshinone II<sub>A</sub>)、丹参酮 II<sub>B</sub> (Tanshinone II<sub>B</sub>)、隐丹参酮 (Cryptotanshinone) 等。水溶性成分: 丹酚酸 A, B, C (Salvianolic acid A, B, C)、丹参素 (danshensu, Salvianic acid) 及原儿茶醛 (Protocatechuic aldehyde) 等。

自 20 世纪 70 年代以来, 人们对丹参单味药、化学成分及其复方的药理作用机理进行了大量的研究工作, 取得了可喜的成绩, 但对其体内过程研究的文献却很少。直到 90 年代, 人们才对其在动物及人体内的吸收、分布、代谢和排泄等药代动力学过程进行了许多深入的研究, 本文拟就丹参及其化学成分药代动力学研究的进展情况作一综述。

## 1 研究方法

**1.1 生物效应法** 以生物效应为观察指标的研究文献仅检

索到 3 篇。高玉桂等<sup>[2]</sup>以是否有抑菌环及抑菌环大小来判断总丹参酮在大鼠及小鼠组织中的分布情况。倪健等<sup>[3]</sup>以止痛(热板法)效应为指标, 进行了丹参、白芍、元胡等中药组成的痛经口服液的药动学研究。王娟等<sup>[4]</sup>以小鼠急性死亡率为指标, 于不同时间先后两次给予丹参素, 测定首次给药后不同时间药物的体存量, 进行房室模型拟合并计算药动学参数。

**1.2 体液浓度法** 体液浓度法即测定给药后一定时间血、尿或其它体液、组织中原形药及其代谢物的浓度, 建立药动学模型, 计算药动学参数。本方法主要以血药浓度法为主, 检测手段包括高效液相色谱法(HPLC)、紫外可见分光光度计法、液相色谱-质谱联用法(LC-MS)<sup>[5]</sup>、胶囊荧光法、薄层扫描法(TLC)、荧光光谱法<sup>[6]</sup>及同位素标记示踪法等。

## 2 研究内容

### 2.1 丹参的吸收动力学研究

**2.1.1 丹参酮** 袁媛等<sup>[7]</sup>采用大鼠在体肠吸收模型, 研究了丹参有效成分丹参酮 II<sub>A</sub> 在大鼠体肠的吸收机理。结果: 给予不同剂量的丹参酮 II<sub>A</sub>, 其吸收速率  $K_a$  随浓度的增加而呈微小下降, 吸收半衰期  $T_{1/2}$  延长, 约为 0.6~1.0h。说明丹参酮 II<sub>A</sub> 在大鼠胃肠道的吸收存在饱和现象, 其在机体内的转运机制类似于主动转运或促进扩散。研究还发现, 丹参药材的混合提取液中的共存成分对丹参酮 II<sub>A</sub> 的吸收有促进作用。马树人等<sup>[8]</sup>做了丹参酮经皮给药制剂的复合透皮吸收促进剂的筛选研究。取胸腹部皮肤, 去除皮下组织和脂肪, 制备离体皮肤, 配制含丹参酮的透皮扩散液和凝胶, 在自制的改良 Franz 扩散池中, 进行渗透扩散实验研究, 发现使用卡

收稿日期: 2004-12-30

通讯作者: 朱晓新, Tel: (010) 64056154, E-mail: zhuxiaoxin@mail.

cintcm.ac.cn

必醇和油酸为主的复合透皮吸收促进剂,可使在溶液和亲水凝胶中丹参酮的增渗倍数分别达到 3.59 和 2.84,适用于丹参酮经皮给药制剂的研制。谢明智等<sup>[9]</sup>采用薄层层析法和双波长薄层色谱扫描仪分离及测定了隐丹参酮在动物体内的吸收情况。小鼠口服隐丹参酮后,药物经胃肠道逐渐被吸收,测得隐丹参酮在胃肠道的半量消失时间为 3.3h。

**2.1.2 丹参素与原儿茶醛** 孙孝祥等<sup>[10]</sup>应用单室扩散释药装置,采用高效液相色谱法定量测定,对丹参中两种有效成分丹参素和原儿茶醛进行了离体鼠皮透过实验研究。结果表明,丹参素与原儿茶醛均可透过鼠皮肤,随时间延长,累积透过量增加,加入透皮促进剂月桂氮卓酮对丹参素和原儿茶醛有透皮促进作用。

**2.1.3 丹酚酸 A** 张向荣等<sup>[11]</sup>采用大鼠在体小肠回流实验装置,利用 UV 双波长法测定了肠循环液中酚红和丹酚酸 A 含量,测得丹酚酸 A 在大鼠小肠的吸收率较低,平均吸收率为 20.5%。在低、中、高 3 种不同浓度下,丹酚酸 A 的吸收速率常数没有显著差异( $P > 0.05$ ),其在小肠的吸收机制为被动扩散。

## 2.2 丹参的分布动力学研究

**2.2.1 丹参酮** 为了解总丹参酮在体内是否吸收,吸收后是否仍有抗菌活性,高玉桂等<sup>[12]</sup>采用抗菌环的方法做了总丹参酮在小白鼠体内的分布实验,结果:总丹参酮经灌胃或皮下注入,很快在体内吸收分布,心、肺、脾和肾中均检测到有抗菌活性的物质的存在。邵鹤生等<sup>[12]</sup>将丹参酮 II<sub>A</sub> 磺化成磺酸钠,并以<sup>35</sup>S 标记丹参酮 II<sub>A</sub> 磺酸钠,研究了<sup>35</sup>S-丹参酮 II<sub>A</sub> 磺酸钠在大白鼠体内的分布情况。结果表明,在中枢神经系统中:脊髓、脑干、灰白质、小脑以 2h 为最高,四者相比以脊髓的分布为最高,但经方差分析,各部分之间均无显著差别( $P > 0.05$ )。在主要脏器:大白鼠静脉注射后 2h,肝脏放射性最高,肾、脾、肺、心次之。72h 后,肝脏放射性仍最高,还占 2h 放射性的 32%。在 2.6、12、24、48 和 72h 六个时相中,各脏器均以 2h 为最高,以后逐渐趋于下降。经方差分析和 *F* 检验,除肾与脾无显著差别( $P > 0.05$ )外,其余各脏器之间差异非常显著( $P < 0.01$ ):各时间组之间除 2h 与五个时间组之间差异非常显著( $P < 0.01$ ),其余各时间组之间差异都不明显( $P > 0.05$ )。在消化系统:尾静脉注射后 2h,以十二指肠为最高,其次为直肠和胃。随时间推移,十二指肠和胃的放射性逐渐下降,而直肠放射性在 6h 下降后又逐渐上升,至 24h 又出现一个高峰。经检验,直肠与胃、十二指肠与胃差异非常显著( $P < 0.01$ ),而直肠与十二指肠无明显差异( $P > 0.05$ )。田松、蔡美顺等<sup>[13,14]</sup>采用 SD 大鼠肾囊内直接注射丹参药物法,发现注射后 3h 在肾组织中即可检测到丹参酮,24h 丹参浓度达到高峰(36 ± 18mg/g),明显高于静脉内注射(14 ± 7mg/g)( $P < 0.05$ ),然后其浓度缓慢衰减,较高的药物浓度可维持长达 48h 以上。提示肾囊内注射药物是一种可行的给药方式,可以减少药物用量及增加用药间隔时间。谢明智等<sup>[9]</sup>探讨了隐丹参酮在小鼠体内的分布情况,发现口服后肝及肺含量较高,脑、心次之,脾、血浆及肾依次递减;小鼠予隐丹参酮尾静脉注射后,以脑、肺、心较高,肝、血浆、肾及脾依次递减。

**2.2.2 丹参素** 赵福芹等<sup>[15]</sup>利用 HPLC 对含丹参中药制剂

中的丹参素在家兔体内组织分布及含量进行了研究。结果表明,静脉注射含丹参中药制剂后 5min,丹参素在家兔肺、肝、肾、心、脑、脾组织中均有分布。肺组织平均为 19.73 ± 4.00μg/g,肝组织平均为 17.69 ± 4.44μg/g,肾组织中平均为 14.15 ± 2.18μg/g,心组织平均为 12.30 ± 2.18μg/g,脑组织平均为 5.45 ± 0.60μg/g,脾组织平均为 4.66 ± 0.68μg/g。

## 2.3 丹参的代谢动力学研究

**2.3.1 丹参酮** 罗厚蔚等<sup>[16]</sup>从大鼠十二指肠给予隐丹参酮后,于胆汁中测得丹参酮 II<sub>A</sub>,且总丹参酮制剂给药组动物胆汁中丹参酮 II<sub>A</sub> 的排出量较单纯丹参酮 II<sub>A</sub> 组高 5~10 倍以上,提示隐丹参酮在肝内可经脱氢反应转化为丹参酮 II<sub>A</sub>。此外,还发现在以二氢丹参酮 I 与肝匀浆保温后,在匀浆液中形成另一产物,与浓硫酸反应呈兰紫色,其 *R<sub>f</sub>* 值与丹参酮 I 相同,但生成率较低。薛明等<sup>[17]</sup>研究了隐丹参酮在猪体内的代谢情况。采用反相 HPLC 法检测血药浓度,发现隐丹参酮在猪体内部分可迅速代谢为丹参酮 II<sub>A</sub>,在耳静脉注射隐丹参酮后 4.6min,丹参酮 II<sub>A</sub> 血浆浓度达到高峰,峰值约为 0.62μg/mL,此后浓度逐渐下降,并随着隐丹参酮的消除而消除。谢明智等<sup>[9]</sup>以薄层层析法测定了大鼠尿中和胆汁中隐丹参酮的代谢产物,得到 7 个斑点,经紫外、红外及质谱鉴定。代谢物 7 号为丹参酮 II<sub>A</sub>;代谢物 6 号为原形药隐丹参酮;5 号与 4 号考虑为丹参酮 II<sub>A</sub> 不同部位的羟化产物;1 号初步判断可能是丹参酮 II<sub>A</sub> 与谷氨酸的缩合物;3 号与隐丹参酮似,但极性较大;2 号与 1 号相近,极性比 1 号略小。其中,6 号、5 号、3 号及 2 号体外抑菌试验为阳性。

邵鹤生等<sup>[12]</sup>对胆汁中<sup>35</sup>S-丹参酮 II<sub>A</sub> 磺酸钠的代谢物进行了测定,经薄层层析,检测到代谢产物的产生,其 *R<sub>f</sub>* 值为 0.25,而原形药的 *R<sub>f</sub>* 值为 0.65。

**2.3.2 其它** 最近有研究表明<sup>[18]</sup>,予大鼠口服丹参提取物,丹参素和原儿茶醛的血液浓度在 1h 和 4h 均出现明显的双峰现象。究其原因,可能为丹参中的酚酸类成分转化成了丹参素和原儿茶醛,但也不能排除其它因素,如肝肠循环以及在组织中的再分布等。潘桂湘等<sup>[19]</sup>给大鼠灌服复方丹参方(丹参、三七及冰片)后,以反相高效液相色谱法在血清中检测到一未知化合物,其保留时间稍前于原儿茶醛,且该峰的峰值随给药时间的不同呈不规则的变化。因代谢物的极性往往大于原形药,在用反相柱进行分析时保留时间提前,故考虑为原儿茶醛或其他酚酸类成分的代谢产物,尚须进一步实验研究。

## 2.4 丹参的排泄动力学研究

**2.4.1 丹参酮** 邵鹤生等<sup>[12]</sup>的研究表明,丹参酮在动物体内排泄速度较快。在胆汁中的排泄:注入<sup>35</sup>S-丹参酮 II<sub>A</sub> 磺酸钠后 12h,自胆汁中排出的放射性为注入量的 55.5%,其中 1h 所排出的放射性约占 12h 总排出量的 40.9%,1~4h 排泄速度较快,4h 后速度缓慢。尿、粪排泄:静脉注入药物后 2h,即有占注入量 9.33% 的放射性自尿中排出,6h 粪排除为 14.1%,至 24h 粪排除达到 70.1%。72h 尿粪总排除量为 93.3%,其中尿排为 21.2%,粪排为 72.1%,以粪排为主。罗厚蔚等<sup>[16]</sup>进行了丹参酮在胆汁中排泄的研究,大鼠十二指肠给药后一般在 1h 左右即可检测到胆汁中有微量的丹参酮排

出,其高峰在给药后 3h 左右。还发现,尾静脉注射丹参酮 I 后胆汁中的排出量与丹参酮 II<sub>A</sub> 及隐丹参酮相比,略有增加,说明不同结构的丹参酮在肝内的排出速度是不相等的。两个实验的结果基本吻合。

薛明等<sup>[17]</sup>测定了不同给药方式隐丹参酮在猪体内的排泄情况。口服给药 6、12、24h 内原形药自胆汁排出分别为给药量的 0.011%、0.0195% 及 0.238%; 代谢物丹参酮 II<sub>A</sub> 的排出量则分别为 0.0065%、0.017% 及 0.041%。静脉给药后,隐丹参酮在尿液中排出很少,24h 仅排出给药量的 0.20%, 48h 共排出 0.24%; 其代谢产物丹参酮 II<sub>A</sub> 48h 内共排出 0.095%。口服给药尿中排出更少。谢明智等<sup>[8]</sup>研究发现隐丹参酮在小鼠血浆和肾脏中含量较低,预示原形药自尿中排泄亦少。随后大鼠的实验证实,给药 24h 尿中原形药仅排出给药剂量的 0.21%, 48h 共排出 0.34%; 给药后 6、12 及 20h 内,原形药自胆汁排出量为给药量的 0.17%、0.48% 及 0.80%。以上两个实验均提示,隐丹参酮经胃肠道吸收后,大部分在体内转化。

**2.4.2 丹参素** 潘桂湘等<sup>[19]</sup>以复方丹参方灌服大鼠,测定了大鼠血清中丹参素的药代参数。血清样品先用三氯醋酸处理,然后再进行液液萃取,以对羟基苯甲酸为内标,高效液相色谱法检测。结果显示:丹参素的经时血药浓度呈现快吸收慢消除的特点:给药 15min 即达到峰值,在随后的 1~6h 缓慢消除。考虑原因可能为丹参素在大鼠体内能迅速吸收,而在组织中停留时间较长,也可能是复方中其他丹参酚酸类成分经代谢转化成丹参素所致。刘琦等<sup>[20]</sup>首次研究了丹参素在人体内的药代动力学,健康志愿者口服含丹参素的复方中药颗粒剂 A 和丹参水煎剂后,8h 内丹参素尿药累积排泄率分别为 6.2±2.8% 和 14±4%,尿药回收量分别为 1.2±0.6mg 和 2.7±0.7mg。复方中药颗粒剂 A 含有丹参、川芎等多种成分,伍用川芎等药物后,丹参素的尿药回收量及累积排泄率较单用丹参煎剂显著降低,而消除速度常数和消除半衰期无统计学差异。分析其机制可能为川芎增加了丹参在人体内的生物转化,尚不能判断这种差异的利与弊,还需药效学的实验加以验证。另有实验研究表明<sup>[21]</sup>,丹参与川芎配伍会表现出“相恶”效应:一方面,丹参与川芎合煎时,丹参会降低川芎嗪的溶出率;另一方面,川芎伍用丹参煎剂给大鼠灌胃后,川芎嗪的吸收速率减慢,并且生物利用度降低。王胜春<sup>[22]</sup>等进行了小鼠分别灌服五味子及其与丹参配伍后的药代动力学研究。研究发现,配伍组五味子醇甲和五味子乙素的代谢速率明显低于单味五味子组,消除半衰期延长,生物利用度提高。以上三个实验均说明,中药的配伍会影响活性成分在体内外的过程,在一定程度上印证了中药配伍理论的科学性和合理性。

## 2.5 房室模型及药代动力学参数

**2.5.1 丹参酮** 乔晋萍等<sup>[23]</sup>测定了丹参酮 II<sub>A</sub> 在大鼠体内的血药浓度,血浆样品经液液萃取后,加入内标 4-氯联苯,以反相高效液相色谱法分析。所得数据经 3P87 软件处理,拟合的药-时曲线符合口服给药二室模型,吸收相半衰期  $T_{1/2\alpha}$  为 0.55h,消除相半衰期  $T_{1/2\beta}$  为 3.63h,属短半衰期药物。庞志功等<sup>[24]</sup>以胶可荧光法为监测技术,分别对丹参酮 II<sub>A</sub> 在丹参

和方剂山豆根五味汤中家兔的血液浓度进行监测,所得数据经 3P87 处理,结果:处置模型均为二房室模型,单味药中的丹参酮 II<sub>A</sub> 具有吸收慢( $T_{1/2\alpha}=3.73h$ )、消除慢( $T_{1/2\beta}=22.85h$ ) 的特点,而复方中的丹参酮 II<sub>A</sub> 具有显著的吸收快( $T_{1/2\alpha}=0.49h$ )、消除慢( $T_{1/2\beta}=20.73h$ ) 的特点;单味药中由中央室到周边室的速率常数仅为周边室到中央室速率的 2 倍( $K_{12}=0.12h^{-1}$ ,  $K_{21}=0.059h^{-1}$ ),而在复方中却达到 10 倍( $K_{12}=1.26h^{-1}$ ,  $K_{21}=0.12h^{-1}$ )。以上结果说明,方剂的配伍明显改变了丹参酮 II<sub>A</sub> 在体内的代谢速率。

薛明等<sup>[17]</sup>的研究表明,隐丹参酮在猪体内分布很快,消除时间也较短, $T_{1/2\alpha}$  为 2.36min,  $T_{1/2\beta}$  为 64.78min,符合二室开放模型。

**2.5.2 丹参素及原儿茶醛** 洪馨等<sup>[25]</sup>研究发现,大鼠灌服复方丹参滴丸后丹参素在大鼠体内的药物动力学过程可用二室开放模型来描述, $T_{1/2\alpha}$  为 0.199h,  $T_{1/2\beta}$  为 3.280h,说明丹参素在胃肠道能迅速吸收和分布,而在体内消除较慢。王娟等<sup>[26]</sup>的实验与以上结果基本一致,大鼠静脉给予丹参注射液后,丹参素的经时过程符合二室开放模型,以消除相为主, $T_{1/2\alpha}$  和  $T_{1/2\beta}$  分别为  $0.29 \pm 0.23h$ 、 $1.75 \pm 0.99h$ 。高晔等<sup>[27]</sup>以健康大白兔为研究对象,注射含有丹参的中药复方制剂益脉灵,研究表明,丹参素在兔体内代谢较快,半衰期  $T_{1/2}$  为  $12.03 \pm 1.17min$ ,消除速率常数  $K$  为  $0.058 \pm 0.006min^{-1}$ ,4h 后已测不到丹参素的图谱峰,根据所得的动力学参数可知,益脉灵的合理给药方式为静脉滴注。另有人以醇提等方法制备了丹参的注射液<sup>[28]</sup>,通过 HPLC 法测定了该溶液中的丹参素成分在兔体内的分布情况,得出  $T_{1/2}$  为  $31.7 \pm 2.5h$ ,4h 后血药浓度已经低于检测限  $0.25\mu g/mL$ 。刘琦等<sup>[20]</sup>测定了丹参素在人体内的药代动力学参数,志愿者口服复方中药颗粒剂 A 和丹参水煎剂后丹参素的消除半衰期  $T_{1/2}$  分别为  $(0.92 \pm 0.16)h$  和  $(0.94 \pm 0.21)h$ ,消除速率常数  $K$  分别为  $(0.77 \pm 0.13) \cdot h^{-1}$  和  $(0.77 \pm 0.17) \cdot h^{-1}$ 。赵新锋等<sup>[29,30]</sup>采用柱切换技术高效液相色谱法对人血清中的丹参素进行定性、定量分析,得出丹参素的代谢过程为“单室模型”,半衰期为 5.54h,  $K=0.125$ ,  $T_{1/2\alpha}=0.410h$ 。以上实验结果有一定差异,其原因可能为实验对象存在着明显的种属差异,且各个实验中所给药剂不同,因此不排除方剂中其他化学成分影响丹参素的动力学参数的可能。

## 3 结语

综上所述,丹参及其化学成分的药代动力学研究已经取得了一定的成绩,但仍存在许多需要完善和解决的问题。一是由于中药的化学成分复杂,丹参和丹参复方中真正有效成分尚不十分确定,以某一成分的药代动力学参数代表丹参或含丹参复方的体内过程的研究思路尚需商榷;二是应重视现代科学的研究手段、检测方法和技术的引入,如液质联用或多级质谱联用等的有效利用,尽可能实现多成分的同时检测和综合分析;三是要重视丹参多个活性成分的体内过程及其相互关系,及其不同配伍对丹参药代动力学影响的研究,将中药配伍研究与药代动力学相互结合进行,为中药的配伍规律及理论的研究提供科学依据;四是要建立和完善药动学-药效学结合模型,揭示药物的化学基础与药理效应的关

系,为创新药物的研发和临床合理用药提供依据;五是要进一步加强中药体内内代谢产物及其与药理效应相互关系的研究,以利于从中发现有价值的前体药物。希望通过丹参的研究,在中药药代动力学的研究思路和方法上有所突破。

#### 参考文献:

- [ 1 ] 王浴生, 邓文龙, 薛春生. 中药药理与应用[M]. 第二版. 北京: 人民卫生出版社, 1998: 190-218.
- [ 2 ] 高玉桂, 宋玉梅, 杨友义, 等. 丹参酮的药理[J]. 药学学报, 1979, 14(2): 75-81.
- [ 3 ] 倪健, 康玉玲, 任天池. 痛经口服液的止痛药物动力学研究[J]. 中成药, 1995, 17(3): 23-25.
- [ 4 ] 王娟, 桂常青, 周静, 等. 丹参注射液在小鼠体内的毒效药动力学研究[J]. 皖南医学院学报, 2003, 22(4): 248-249.
- [ 5 ] 王宁生, 宓穗卿, 洪馨, 等. 口服复方丹参滴丸血清中丹参相关成分的 LC/MS 检测[J]. 中药新药与临床药理, 2000, 11(3): 141-142.
- [ 6 ] 何怀冰. 荧光光谱法测定家兔中丹参素血浓度及其药物动力学参数[J]. 药学通报, 1983, 18(2): 48-49.
- [ 7 ] 袁媛, 蒋学华, 周静, 等. 丹参酮 II<sub>A</sub> 在大鼠体肠的吸收机理[J]. 华西药学杂志, 2002, 17(4): 246-248.
- [ 8 ] 马树人, 钟天耕, 于筛成, 等. 复合透皮吸收促进剂对丹参酮透皮作用的研究[J]. 中成药, 2000, 22(11): 749-752.
- [ 9 ] 谢明智, 申竹芳. 隐丹参酮的吸收、分布、排泄和代谢[J]. 药理学学报, 1983, 18(2): 90-96.
- [ 10 ] 孙考祥, 徐凯建, 樊宏伟, 等. 丹参浸膏中有效成分对小鼠的体外透皮实验研究[J]. 中成药, 1998, 20(3): 1-2.
- [ 11 ] 张向荣, 潘卫三. 丹参酚酸 A 在大鼠小肠的吸收动力学研究[J]. 沈阳药科大学学报, 2002, 19(1): 14-16.
- [ 12 ] 邵鹤生, 景锡南, 殷兰琴, 等. <sup>35</sup>硫-丹参酮 II<sub>A</sub> 磺酸钠在大白鼠体内的分布、排泄和代谢的研究[J]. 中成药研究, 1979, 2: 8-12.
- [ 13 ] 田松, 高沪滨, 陶放, 等. 大鼠肾囊丹参肾内转运动态的研究[J]. 中国中西医结合杂志, 1993, 13(11): 670-671.
- [ 14 ] 蔡美顺, 于仲元, 田松, 等. 肾囊药物向肾组织内转运的实验研究[J]. 中华医学杂志, 2001, 81(6): 360-363.
- [ 15 ] 赵福芹, 王爱莲. 中药制剂中丹参素的兔体内分布研究[J]. 中国药学杂志, 1997, 29(5): 291-293.
- [ 16 ] 罗厚蔚, 盛龙生, 张胜强, 等. 抗分枝杆菌活性成分——丹参酮的胆汁排泄与肝内转化[J]. 药学学报, 1983, 18(1): 1-6.
- [ 17 ] 薛明, 崔颖, 汪汉卿, 等. 隐丹参酮及其代谢物在猪体内的药代动力学研究[J]. 药理学学报, 1999, 34(2): 81-84.
- [ 18 ] Ye G, Wang CS, Li YY, et al. Simultaneous determination and pharmacokinetic studies on (3, 4-Dihydroxyphenyl)-lactic acid and protocatechuic aldehyde in rat serum after oral administration of Radix Salviae miltiorrhizae extract[J]. J Chromatogr Sci, 2003, 41(6): 327-330.
- [ 19 ] 潘桂湘, 张伯礼, 高秀梅. 大鼠灌服复方丹参方后血清中丹参素的测定[J]. 中国中药杂志, 2003, 28(6): 562-565.
- [ 20 ] 刘琦, 晁若冰. 尿中丹参素的测定及其在人体的药代动力学[J]. 药理学学报, 2003, 38(10): 771-774.
- [ 21 ] 黄熙, 夏天, 任平, 等. 川芎伍用丹参煎剂对川芎嗪药物动力学的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 1994, 14(5): 288-291.
- [ 22 ] 王胜春, 赵惠萍, 皇甫孟军, 等. 五味子与丹参配伍对其成分五味子乙素、醇甲的药代动力学影响[J]. 中成药, 2004, 12(26): 987-991.
- [ 23 ] 乔晋萍, 侯佩玲, 李亚伟, 等. RP-HPLC 法测定大鼠血浆中丹参酮 II<sub>A</sub> 浓度及其药代动力学研究[J]. 药学学报, 2003, 38(5): 368-370.
- [ 24 ] 庞志功, 汪宝琪, 励英倩. 对丹参酮 II<sub>A</sub> 在方剂中药动学的研究[J]. 西安医科大学学报, 1999, 20(4): 457-459.
- [ 25 ] 洪馨, 宓穗卿, 王宁生. 复方丹参滴丸中丹参素的药物动力学研究[J]. 中药新药与临床药理, 2000, 11(5): 286-288.
- [ 26 ] 王娟, 马张庆, 宋建国. 丹参注射液在大鼠体内的药动学研究[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2003, 8(2): 183-185.
- [ 27 ] 高晔, 刘长义, 林阳. 益脉灵注射液在兔体内的药代动力学研究[J]. 中国中医药科技, 1995, 2(3): 28-29.
- [ 28 ] Zhao FQ, Zheng NX, Sato H, et al. Pharmacokinetics of a Chinese traditional medicine danshensu (3, 4-dihydroxyphenyllactic acid) in rabbits using high performance liquid chromatography[J]. Biol Pharm Bull, 1997, 20(3): 285-287.
- [ 29 ] 赵新锋, 祝忠民, 刘爱芳. 柱切换法在复方丹参滴丸中丹参素药代动力学研究中的应用[J]. 中成药, 2004, 26(6): 490-492.
- [ 30 ] Pei WJ, Zhao XF, Zhu ZM, et al. Study of the determination and pharmacokinetics of Compound Danshen Dripping Pills in human serum by column switching liquid chromatography electrospray ion trap mass spectrometry[J]. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci, 2004, 809(2): 237-242.