

网络出版时间:2017-03-31 16:08

DOI:10.13207/j.cnki.jnwafu.2017.05.004

网络出版地址:http://kns.cnki.net/kcms/detail/61.1390.S.20170331.1608.008.html

氟苯尼考与其磷脂复合物在大鼠小肠的吸收差异

凡国庆,刘梦娇,符华林,刘梦喜,李锐,尹戴平

(四川农业大学 动物医学院 药理学系,兽药创新制剂工程技术研究中心,四川 成都 611130)

[摘要] **【目的】**比较氟苯尼考及其磷脂复合物在大鼠小肠中的吸收情况。**【方法】**采用平衡法测定氟苯尼考及其磷脂复合物的溶解度和脂水分分配系数,采用离体外翻肠囊法研究氟苯尼考及其磷脂复合物在大鼠不同肠段的吸收情况,同时采用单向在体肠灌注法重点考察氟苯尼考及其磷脂复合物在大鼠十二指肠的吸收差异。**【结果】**氟苯尼考磷脂复合物较氟苯尼考原药的溶解度提高了36.14%,脂水分分配系数降低了47.62%,且在大鼠小肠各段的促进吸收率大小表现为十二指肠>回肠>空肠。氟苯尼考磷脂复合物在十二指肠的表现吸收系数(P_{app})、有效渗透系数(P_{eff})和吸收速率常数(K_a)较氟苯尼考原药分别增加了121.93%、109.48%和90.83%。**【结论】**氟苯尼考磷脂复合物可以促进氟苯尼考在大鼠小肠中的吸收。

[关键词] 氟苯尼考;磷脂复合物;离体外翻肠囊法;在体肠灌注法

[中图分类号] S859.5+3

[文献标志码] A

[文章编号] 1671-9387(2017)05-0021-05

Absorption differences between florfenicol and its phospholipid complex in small intestinal of rats

FAN Guoqing, LIU Mengjiao, FU Hualin, LIU Mengxi, LI Rui, YIN Daiping

(Innovative Engineering Research Center of Veterinary Pharmaceuticals, Department of Pharmacy, College of Veterinary Medicine, Sichuan Agricultural University, Chengdu, Sichuan 611130, China)

Abstract: **【Objective】** This study compared the absorption of florfenicol and its phospholipid complex in small intestine of rats. **【Method】** The solubility and lipid water partition coefficient of florfenicol and its phospholipid complex were measured using the balance method. The everted gut sac method was adopted to investigate the absorption of florfenicol and its phospholipid in different intestines of rats. One-way intestinal perfusion model was also applied to investigate the absorption differences between florfenicol and its phospholipid complex in duodenum. **【Result】** Compared with florfenicol, the solubility of florfenicol phospholipid complex was increased by 36.14% and its lipid water partition coefficient was reduced by 47.62%. The promote absorption rates in rat small intestine were in the order of duodenum > ileum > jejunum. The apparent absorption coefficient (P_{app}), effective permeability coefficient (P_{eff}) and absorption rate constant (K_a) in duodenum of florfenicol phospholipid complex were increased by 121.93%, 109.48%, and 90.83%, respectively. **【Conclusion】** Florfenicol phospholipid complex promoted the florfenicol absorption in small intestine of rats.

Key words: florfenicol; phospholipid complex; everted gut sac; one-way intestinal perfusion model

[收稿日期] 2016-01-28

[基金项目] 四川农业大学优秀硕士论文培育基金项目(YS2014005)

[作者简介] 凡国庆(1991—),男,河南周口人,在读硕士,主要从事药物新剂型研究。E-mail: guoqingvan@163.com

[通信作者] 符华林(1972—),男,四川华蓥人,教授,博士生导师,主要从事药物新剂型与新技术在兽药中的应用研究。E-mail: fuhl2005@sohu.com

在家畜、家禽集约化养殖的今天,口服给药已逐步成为主要的给药方式。然而,口服给药药物的生物利用度取决于其在机体内的吸收速度和吸收量,这两者与药物的溶解度和脂水分配系数密切相关^[1]。氟苯尼考(Florfenicol)是一种氯霉素类广谱抗生素^[2],具有有效抑菌浓度低、抑菌效果良好等优点,是兽医临床最常用的抗菌药物之一^[3]。但由于其水溶性和脂溶性都不是很好,口服生物利用度很低^[4],临床使用时常需要大剂量用药才能达到治病的目的,造成了原料药的浪费以及耐药风险增加。

为了提高氟苯尼考的生物利用度,目前对氟苯尼考的研究多集中在增加溶解度方面,比如氟苯尼考专用助溶剂的研制^[5]、固体分散体的研究^[6]以及水溶性氟苯尼考^[4]的研发等,但这些研究对于氟苯尼考口服生物利用度的改善并不十分显著。药物的吸收不仅与其溶解性能有关,还与其对肠黏膜的渗透能力密切相关,为此,本试验制备了氟苯尼考磷脂复合物,并对其溶解度和脂水分配系数进行了测定,同时以离体外翻肠囊法结合在体肠灌注法对比研究氟苯尼考及其磷脂复合物的吸收差异,以期对氟苯尼考磷脂复合物的临床应用提供参考。

1 材料与方法

1.1 材 料

1.1.1 药品与试剂 氟苯尼考,由湖北中牧宏达药业有限公司生产(批号:20110805,含量 99.8%),氟苯尼考磷脂复合物由本实验室制备^[7],苯酚红由成都市科龙化工试剂厂生产(AR,批号:20120501),速眠新Ⅱ为吉林省敦化市圣达动物药品有限公司产品(批号:20130601),乙腈为天津市科密欧化学试剂有限公司产品(色谱纯,批号:20130610),甲醇为天津市科密欧化学试剂有限公司产品(色谱纯,批号:20131010)。其余试剂均为分析纯级试剂。

1.1.2 主要仪器 岛津 LC-2010CHT 高效液相色谱系统(岛津国际贸易上海有限公司),离心机(TGL-16GB),紫外分光光度计(UV-2102PC 型,尤尼柯上海仪器有限公司),电子天平(沈阳龙腾电子有限公司),超声波清洗机(PS-G60,深圳恒波超声波有限公司),旋转蒸发仪(RE-2000,上海亚荣生化仪器厂),HL-2 恒流泵(上海沪西分析仪器厂有限公司)。

1.1.3 试验动物 清洁级 Wistar 大鼠,体质量(250±10) g/只。

1.2 方 法

1.2.1 氟苯尼考及其磷脂复合物溶解度测定 采

用平衡法,取过量氟苯尼考及其磷脂复合物,分别加入盛有适量蒸馏水的锥形瓶中,37℃下 100 r/min 振摇,分别于振摇 1,3,4,5,6,9,10,24,30 h 时取样,为了消除辅料磷脂的干扰,采用双波长紫外分光光度法,在 266 和 279 nm 处测定吸光度 A_{266} 和 A_{279} ,求得 $\Delta A = A_{266} - A_{279}$,然后根据标准曲线方程 $\Delta A = 2.0293C + 0.0001$ (C 为氟苯尼考含量)求得样品中氟苯尼考的质量浓度,直到相邻两次样品的分析结果相对误差在 2% 以内,即认为系统达到了溶解平衡,此时测得的氟苯尼考质量浓度即为氟苯尼考及其磷脂复合物的溶解度。

1.2.2 氟苯尼考及其磷脂复合物脂水分配系数的测定 采用平衡法,量取蒸馏水 20 mL 倒入锥形瓶中,分别加入过量的氟苯尼考与其磷脂复合物,37℃下 100 r/min 振摇 24 h 至溶解平衡,静置取上清液 10 mL 于锥形瓶中,分别加入正辛醇 10 mL,37℃下 100 r/min 振摇至溶解平衡,静置。分别取水相和正辛醇相,按 1.2.1 节的双波长紫外分光光度法测定两相溶液中氟苯尼考的质量浓度。

1.2.3 氟苯尼考磷脂复合物在大鼠小肠的吸收情况检测 采用外翻肠囊法进行试验^[8-9]。取 12 只大鼠,随机分为氟苯尼考组和氟苯尼考磷脂复合物组,每组 6 只,试验前禁食 12 h,自由饮水。将所有大鼠用乙醚麻醉,全部处死,沿腹中线打开腹腔,分别迅速截取长约 8 cm 的十二指肠、空肠和回肠肠段各一节(十二指肠自幽门 1 cm 处开始,空肠段自距幽门 15 cm 处开始,回肠段自盲肠向前 20 cm 处开始)。各肠段取出后,小心将大鼠肠管同肠系膜剥离,放入 37℃ K-R 溶液(由 NaCl、KCl、MgCl₂、葡萄糖和 NaH₂PO₄等组成)中冲洗,剥离肠段表面肠系膜和脂肪,冲洗干净后翻转并结扎固定。然后立即向肠腔内注入空白 K-R 溶液 1 mL 并迅速将 3 节肠管分别置于盛有 150 mL 含氟苯尼考和氟苯尼考磷脂复合物的 K-R 溶液的烧杯中,37℃水浴,并保持供氧状态。每隔 10 min 取样 1 mL,然后补入空白 K-R 溶液 1 mL,连续取样 2 h。取样完成后,将肠囊取出,烧杯内剩余液体用 K-R 溶液定容至 150 mL,并取样用等量甲醇稀释,涡旋、离心除去蛋白质,按 1.2.5 节的 HPLC 法进行测定。

按下式计算氟苯尼考磷脂复合物在各肠段的促进吸收倍率(Z)。

$$\text{氟苯尼考或其磷脂复合物的吸收率}(Y) = (X_1 - X_2) / X_1 \times 100\% \quad (1)$$

氟苯尼考磷脂复合物促进吸收倍率(Z) =

$$(Y_2 - Y_1) / Y_1 \times 100\% \quad (2)$$

式中: X_1 为肠囊外原有氟苯尼考或其磷脂复合物的质量浓度, X_2 为吸收完成后肠囊外氟苯尼考或其磷脂复合物的质量浓度, Y_1 为氟苯尼考吸收率, Y_2 为氟苯尼考磷脂复合物吸收率。

1.2.4 氟苯尼考磷脂复合物在大鼠十二指肠吸收相关参数的测定 采用大鼠在体肠灌注法^[10-12]检测氟苯尼考及其磷脂复合物在十二指肠吸收的表观吸收系数(P_{app})、有效渗透系数(P_{eff})、吸收速率常数(K_a)等相关参数。

供试液配制:称取 0.1 g 氟苯尼考加入 100 mL 容量瓶中,用 K-R 溶液溶解定容作为母液 I;称取 20 mg 酚红加入 100 mL 容量瓶中,用 K-R 溶液溶解定容作为母液 II;取母液 I 和母液 II 各 10 mL 加入 100 mL 容量瓶中,用 K-R 溶液定容至 100 mL 即为待测液。同法制备氟苯尼考磷脂复合物待测液。

在体肠灌注试验用酚红法进行校正。取 12 只大鼠,随机分为氟苯尼考组和氟苯尼考磷脂复合物组,每组 6 只,试验前禁食 12 h,自由饮水。试验大鼠先用乙醚麻醉,再以 0.8 mL/kg 的剂量肌肉注射速眠新 II 麻醉大鼠,仰卧位固定并维持体温。沿腹中线打开腹腔约 3 cm,在十二指肠上端距胃幽门 1 cm 处和十二指肠下端各剪一个小口,用 37 °C 生理盐水将该段肠道冲洗干净^[13],两端分别插管结扎。将伤口用浸有生理盐水的纱布覆盖保湿,将大鼠置于红外灯下维持体温。将 37 °C 的氟苯尼考或其磷脂复合物的待测液以 0.5 mL/min 的流速灌注 8 min,再以 0.25 mL/min 的流速灌注,并在远端每 16 min 收集一次样品,共收集 6 次。试验结束后,剪下被考察肠段,测量其长度(L)和横截面半径(r)。所收集的样品置于 2 mL 离心管中以 13 000 r/min 离心 10 min,取上清液按 1.2.6 节的方法操作,用紫外分光光度法测定酚红质量浓度,另取 0.5 mL 上清液按 1.2.5 节的方法,用 HPLC 法测定氟苯尼考及其磷脂复合物的质量浓度。

大鼠单向在体肠灌注中测得出口处样品的药物质量浓度用式(3)校正,得校正质量浓度 C'_{out} ^[13]:

$$C'_{out} = C_{out} PR_{in} / PR_{out} \quad (3)$$

根据以上数据,计算氟苯尼考及其磷脂复合物的 P_{eff} 、 K_a 和 P_{app} :

$$P_{eff} = [Q \ln (C_{in} / C'_{out})] / 2\pi r L \quad (4)$$

$$K_a = (1 - C'_{out} / C_{in}) Q / \pi r^2 L \quad (5)$$

$$F_a = 1 - \frac{C_{out}}{C_{in}} \times \frac{PR_{in}}{PR_{out}} \quad (6)$$

$$P_{app} = -Q / L \times \ln (1 - F_a) \quad (7)$$

式中: C_{out} 为出口处实际测得的药物质量浓度, C_{in} 为灌流液中的药物质量浓度, PR_{in} 、 PR_{out} 分别为入口和出口处酚红的质量浓度, Q 为肠道灌流液的流速 (0.25 mL/min), F_a 为吸收分数, L 和 r 分别为被灌流肠段的长度 (cm) 和横截面半径 (cm)。

1.2.5 肠液中氟苯尼考含量的测定 采取 HPLC 法测定。色谱条件:色谱柱为 Kromasil C18 柱 (4.6 mm×250 mm, 5 μm), 流动相为乙腈-体积分数 0.1% 磷酸水溶液 ($V(\text{乙腈}) : V(\text{体积分数 } 0.1\% \text{ 磷酸水溶液}) = 35 : 65$), 检测波长 224 nm, 流速 1 mL/min, 进样量 20 μL, 柱温 25 °C。

用 K-R 溶液配制氟苯尼考质量浓度分别为 10, 20, 30, 40, 50 μg/mL 的标准溶液, 分别吸取 0.5 mL 置于 2 mL 离心管中, 加入 0.5 mL 乙腈, 13 000 r/min 离心 10 min, 取上清液过滤, 收集滤液进行 HPLC 测定。以氟苯尼考质量浓度 (Y , μg/mL) 对峰面积 (B) 进行线性回归, 得到氟苯尼考标准曲线方程为 $Y = 23\,231.352\,2\,B - 8\,932.842\,1$, $R^2 = 0.999\,2$, 说明氟苯尼考质量浓度为 10~50 μg/mL 时, Y 与 B 线性关系良好, 回收率和精密度的 RSD 值均小于 2%, 符合测定要求。测定样品的 B 值, 用回归方程求其中氟苯尼考的质量浓度。

1.2.6 酚红质量浓度的测定 用 K-R 溶液制备质量浓度为 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50 μg/mL 的酚红标准溶液, 再分别吸取 0.5 mL 置于 10 mL 带塞试管中, 加 0.2 mol/L NaOH 5 mL, 摇匀, 558 nm 波长^[14]处测定溶液的吸光度。以酚红质量浓度 (C , μg/mL) 对吸光度 (A) 进行线性回归, 得到酚红标准曲线方程为 $C = 56.625\,A - 0.343$, $R^2 = 0.999\,4$, 说明酚红质量浓度在 10~50 μg/mL 时, C 与 A 线性关系良好, 精密度和回收率的 RSD 值分别为 0.79% 和 1.28%, 符合测定要求。测定样品的 A 值, 用回归方程求其中酚红的质量浓度。

2 结果与分析

2.1 氟苯尼考及其磷脂复合物的溶解度

经测定, 氟苯尼考原药及其磷脂复合物的溶解平衡时间分别为 1 和 24.5 h, 在此平衡时间下测得氟苯尼考原药及其磷脂复合物的溶解度分别为 2.49 和 3.39 mg/mL, 氟苯尼考磷脂复合物的溶解度较原药提高了 36.14%。

2.2 氟苯尼考及其磷脂复合物的脂水分配系数

经测定, 氟苯尼考脂水分配系数为 2.31, 其磷

脂复合物脂水分配系数为 1.21,较氟苯尼考原药脂水分配系数降低了 47.62%。

2.3 氟苯尼考及其磷脂复合物在大鼠小肠的吸收

由图 1 可以看出,与原药相比,氟苯尼考磷脂复合物在大鼠小肠各段的吸收率均有明显增加,其中在十二指肠、空肠和回肠中的促进吸收倍率分别为 1 402.22%,235.28%和 328.46%,其中十二指肠的促进吸收倍率最大。

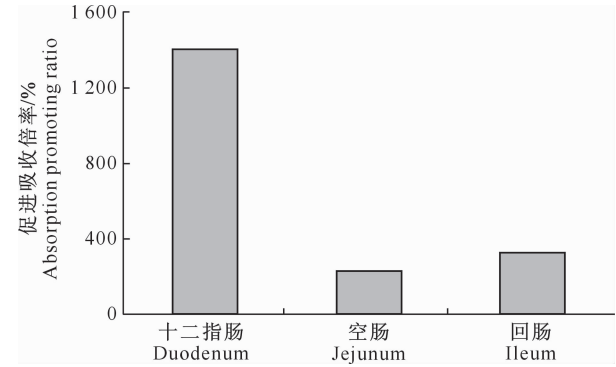


图 1 氟苯尼考磷脂复合物在大鼠小肠不同肠段中的促进吸收倍率(n=6)

Fig. 1 Absorption promotion ratio of florfenicol phospholipid complex in different small intestines of rats(n=6)

对于难溶性药物而言,肠道表面的不动水层^[15]是药物吸收的关键。采用外翻肠囊法试验时,药液处于基本不流动状态,肠道与药物有足够的接触时间,允许更多的药物通过不动水层,这在一定程度上克服了限制药物吸收的主要因素。与此同时,药物制成磷脂复合物后,水溶性增强,更易通过不动水层,这也许是氟苯尼考制成磷脂复合物在小肠各段的吸收率均有明显增加的主要原因之一。十二指肠的促进吸收倍率最大,可能是由于氟苯尼考制成磷脂复合物后脂溶性提高,可在十二指肠处通过胆汁的乳化作用提高氟苯尼考的吸收。

2.4 氟苯尼考及其磷脂复合物的 P_{app} 、 P_{eff} 和 K_a

表 1 结果显示,氟苯尼考磷脂复合物在大鼠十二指肠的 P_{app} 、 P_{eff} 、 K_a 均较原药明显增大,分别增加了 121.93%,109.48%和 90.83%,可见氟苯尼考磷脂复合物在大鼠十二指肠内的吸收要明显优于原药。分析其原因,一方面可能由于磷脂为细胞膜成分之一,与细胞膜的相容性较好,可促进氟苯尼考分子透过生物膜;另一方面,氟苯尼考制成磷脂复合物后,水溶性有所改善,使得肠道细胞表面单位面积的氟苯尼考分子数量增加,进一步提高了其透过生物膜的可能性。上述结果表明,氟苯尼考制成磷脂复合物后可提高原药的生物利用度。

表 1 氟苯尼考及其磷脂复合物在大鼠十二指肠的 P_{app} 、 P_{eff} 和 K_a (n=6)

Table 1 P_{app} , P_{eff} and K_a of florfenicol and its phospholipid complex in duodenum of rats (n=6)

药物 Medicine	$P_{app}/$ ($10^{-5} \text{ cm}^2 \cdot \text{s}^{-1}$)	$P_{eff}/$ ($10^{-5} \text{ cm}^2 \cdot \text{s}^{-1}$)	$K_a/$ ($10^{-4} \cdot \text{s}^{-1}$)
氟苯尼考 Florfenicol	3.83±0.78	3.27±0.76	3.38±0.86
磷脂复合物 Phospholipid complex	8.50±5.24	6.85±4.14	6.43±3.53

3 讨论

磷脂复合物是 20 世纪 80 年代以来发展起来的一种新的药物剂型,是将药物、磷脂(大豆磷脂或动物磷脂)与非质子性溶剂复合而成的。药物与磷脂复合后,脂溶性增强或减弱,故能改善其经胃肠和经皮的吸收,获得较高的血药浓度,且体内消除较慢,从而使药物的生物利用度得到显著提高,不良反应减少^[16]。本研究结果显示,氟苯尼考制成磷脂复合物后溶解平衡所需时间变长,这说明氟苯尼考磷脂复合物具有一定的缓释作用且溶解度提高了 36.14%。另外,氟苯尼考磷脂复合物的脂水分配系数相对于原药有所降低,这刚好在一定程度上说明了氟苯尼考制成磷脂复合物后的增溶作用。

研究药物的肠吸收方法较多,比如离体肠吸收试验、在体单向肠灌流法^[17]、在体肠循环法^[18]、基于 Caco-2 细胞模型的药物转运机制研究^[19-20]等。离体外翻肠囊法具有操作简单、重复性好等优点,本研究利用该法探究了氟苯尼考制成磷脂复合物后在大鼠小肠的吸收情况,表明氟苯尼考磷脂复合物在十二指肠的吸收率增加最大。为了进一步考察氟苯尼考及其磷脂复合物的在体吸收差异,采用在体肠灌流法测定了氟苯尼考磷脂复合物在大鼠十二指肠的 P_{app} 、 P_{eff} 和 K_a ,结果发现与氟苯尼考原药相比,其分别增加了 121.93%,109.48%和 90.83%。本研究结果表明,磷脂复合物剂型可明显改善氟苯尼考的肠吸收,可能的原因是氟苯尼考磷脂复合物改变了氟苯尼考的脂水分配系数,通过磷脂分子的作用提高了氟苯尼考在生物膜中的溶解性,增加了肠壁通透性,从而可促进其在小肠中的吸收。

[参考文献]

[1] 刘建平,李 高.生物药剂学与药代动力学[M].4 版.北京:人民卫生出版社,2000:40.

Liu J P, Li G. Biopharmaceutics and pharmacokinetics [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2000: 40.

- [2] 李仲谨,田晓静,杨威. 氟苯尼考淀粉微球的制备及缓释性能的研究[J]. 食品工业科技,2011(2):205-207.
Li Z J, Tian X J, Yang W. Study on the preparation and drug release of florfenicol starch microsphere inclusion compound[J]. Science and Technology of Food Industry, 2011(2):205-207.
- [3] Xiao Z, Song R, Rao Z, et al. Development of a subcritical water extraction approach for trace analysis of chloramphenicol, thiamphenicol, florfenicol, and florfenicol amine in poultry tissues[J]. Journal of Chromatography A, 2015, 1418:29-35.
- [4] 魏海涛,方秋华,曾振灵,等. 氟苯尼考药剂学研究进展[J]. 中国兽药杂志,2010,44(7):44-46.
Wei H T, Fang Q H, Zeng Z L, et al. Research progress on pharmaceutics of florfenicol[J]. Chinese Journal of Veterinary Drug, 2010, 44(7):44-46.
- [5] 刘九生. 氟苯尼考的研究进展及临床应用[J]. 兽医导刊, 2008(4):31-34.
Liu J S. Research progress and clinical application of florfenicol[J]. Veterinary Orientation, 2008(4):31-34.
- [6] 刘洋,赵修华,祖元刚,等. 氟苯尼考 PEG 6000 固体分散体的无溶剂熔融法制备与分析[J]. 中国兽药杂志,2012,46(4):40-43.
Liu Y, Zhao X H, Zu Y G, et al. Preparation and analysis of florfenicol-polyethyleneglycol 6000 solid dispersion made by solvent-free hot-melt method[J]. Chinese Journal of Veterinary Drug, 2012, 46(4):40-43.
- [7] 刘梦喜,符华林,费文波,等. 氟苯尼考磷脂复合物的制备及表征[J]. 中国抗生素杂志,2015(2):103-107.
Liu M X, Fu H L, Fei W B, et al. Preparation and characterization of florfenicol phospholipid complex[J]. Chinese Journal of Antibiotics, 2015(2):103-107.
- [8] 孙秀漫,杜俊楠,刘光辉,等. 采用外翻肠囊法研究枇杷叶紫珠中毛蕊花糖苷的肠吸收特性[J]. 中成药,2013,35(9):1888-1891.
Sun X M, Du J N, Liu G H, et al. Rat intestinal absorption characteristics of verbascoside from *Callicarpa kochiana* Makino with everted sac[J]. Chinese Traditional Patent Medicine, 2013, 35(9):1888-1891.
- [9] 董莉,陈鹏程,唐丽,等. 离体外翻肠囊法研究荭草花提取物中9个成分的肠吸收特征[J]. 中国医药工业杂志,2014(9):858-862.
Dong L, Chen P C, Tang L, et al. The absorption characteristics of nine components from flowers of *Polygonum orientale* with isolated everted intestine model[J]. Chinese Journal of Pharmaceuticals, 2014(9):858-862.
- [10] 黄嗣航,龙晓英,袁飞,等. 酚红法和改良重量法分别研究葛根素的大鼠在体肠吸收机制[J]. 广东药学院学报,2012,28(6):603-607.
Huang S H, Long X Y, Yuan F, et al. Transport of puerarin in rat intestine in situ by modified gravimetry and phenol red assay[J]. Journal of Guangdong Pharmaceutical University, 2012, 28(6):603-607.
- [11] 王大为,张基,李沛,等. 在体肠灌注模型研究灵仙新苷的大鼠肠吸收特性[J]. 中国新药杂志,2012,21(7):800-803.
Wang D W, Zhang J, Li P, et al. Study on intestinal absorption of clematichinenoside AR in rats by in-situ single-pass perfusion model[J]. Chinese Journal of New Drugs, 2012, 21(7):800-803.
- [12] 黄嗣航,龙晓英,袁飞,等. 盐酸小檗碱的溶解度及油水分配系数与大鼠在体肠吸收之间的相关性研究[J]. 中国现代应用药学,2012,29(3):233-238.
Huang S H, Long X Y, Yuan F, et al. Correlativity between solubility O/W partition coefficients of berberine hydrochloride and intestinal absorption in rats in situ[J]. The Chinese Journal of Modern Applied Pharmacy, 2012, 29(3):233-238.
- [13] Rathore R, Jain J P, Srivastava A, et al. Simultaneous determination of hydrazinocurcumin and phenol red in samples from rat intestinal permeability studies: HPLC method development and validation[J]. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 2008, 46(2):374-380.
- [14] Sugano K. Fraction of a dose absorbed estimation for structurally diverse low solubility compounds[J]. International Journal of Pharmaceutics, 2011, 405(1/2):79-89.
- [15] 陈新民,李俊松,李文,等. 五味子有效成分的大鼠在体单向灌流肠吸收[J]. 药学报,2010,45(5):652-658.
Chen X M, Li J S, Li W, et al. Intestinal absorption of the effective components of *Schisandra chinensis* Baill by rats single-pass perfusion in situ[J]. Acta Pharmaceutica Sinica, 2010, 45(5):652-658.
- [16] Muir A H, Robb R, McLaren M, et al. The use of *Ginkgo biloba* in Raynaud's disease: a double-blind placebo-controlled trial[J]. Vascular Medicine, 2002, 7(4):265-267.
- [17] 张英丰,李玉洁,杨庆,等. 大鼠在体单向肠灌注法进行丹参素、丹酚酸B的肠吸收研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2010(11):96-100.
Zhang Y F, Li Y J, Yang Q, et al. Intestine absorption study on danshensu and salvianolic acid B with rat in situ single pass perfusion model[J]. Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae, 2010(11):96-100.
- [18] 陈晓艳,刘扬,张伟,等. 去甲基斑蝥素纳米粒大鼠体肠吸收动力学研究[J]. 抗感染药学,2009,6(3):149-152.
Chen X Y, Liu Y, Zhang W, et al. Studies on intestine absorption in situ of norcantharidin chitosan nanoparticles in the sprague-dawley[J]. Anti-Infection Pharmacy, 2009, 6(3):149-152.
- [19] 高秀蓉,蒋学华,杜青青. 基于Caco-2细胞模型研究蝙蝠葛碱的跨膜吸收机制[J]. 中国实验方剂学杂志,2012,18(15):139-143.
Gao X R, Jiang X H, Du Q Q. Absorption mechanism of dauricine based on caco-2 cell line[J]. Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae, 2012, 18(15):139-143.
- [20] Sangsen Y, Wiwattanawongsa K, Likhitwitayawuid K, et al. Influence of surfactants in self-microemulsifying formulations on enhancing oral bioavailability of oxyresveratrol: studies in Caco-2 cells and in vivo[J]. International Journal of Pharmaceutics, 2016, 498(1/2):294-303.