

# 穿心莲超微粉有效成分在家兔体内的药动学研究

马玉芳, 刘洪娜, 俞道进, 李健, 郑林列, 黄一帆\*

(福建农林大学动物科学学院/动物保健研究所, 福州 350002)

**摘要:** 将穿心莲细粉和超微粉根据体质量以  $2 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$  的剂量分别灌服家兔, HPLC 法测定家兔体内穿心莲内酯和脱水穿心莲内酯的血药浓度, 数据经 PKS (Pharmaceutical Kinetics Software) 药代动力学分析软件处理, 比较穿心莲细粉和超微粉中 2 种成分的药代动力学参数。结果如下: 穿心莲细粉和超微粉中的穿心莲内酯和脱水穿心莲内酯在体内的代谢过程均符合一级吸收二室模型。与细粉相比, 家兔灌服超微粉后, 穿心莲内酯的药时曲线下面积 (AUC) 提高 59.86%, 达峰时间 ( $T_{\text{peak}}$ ) 提前 7.14 min, 达峰浓度 ( $C_{\text{max}}$ ) 增大 0.60%; 脱水穿心莲内酯的 AUC 提高 124.64%,  $T_{\text{peak}}$  提前 1.433 min,  $C_{\text{max}}$  增大 88.34%。上述结果表明, 穿心莲经超微粉碎后, 可显著提高其有效成分穿心莲内酯和脱水穿心莲内酯的生物利用度。

**关键词:** 穿心莲; 超微粉; 穿心莲内酯; 脱水穿心莲内酯; 药代动力学; 生物利用度

中图分类号: S859.7; S853.7

文献标识码: A

文章编号: 0366-6964(2009)06-0904-06

## Pharmacokinetic Study of the Components in Ultramicro-powder of *Andrographis paniculata* on Rabbits

MA Yu-fang, LIU Hong-na, YU Dao-jin, LI Jian, ZHENG Lin-lie, HUANG Yi-fan\*

(College of Animal Science, Institute of Animal Health, Fujian Agriculture and Forestry University, Fuzhou 350002, China)

**Abstract:** The concentration of andrographalide and dehydroandrographolide in plasma were determined by HPLC in two groups of rabbits after intragastric administration with ultramicro-pulverised powder or ordinary powder of *Andrographis paniculata* at a single dose ( $2 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$  BW) respectively. The plasma concentration-time data of the two components above was analyzed by using Pharmaceutical Kinetics Software (PKS). Pharmacokinetic characteristics of the two groups were compared. The results showed that both the concentration-time curves of andrographalide and dehydroandrographolide were confirmed to a two compartment model, compared with the ordinary powder. The area under concentration-time (AUC) was raised by 59.86%, time reaching the maximum consistency ( $T_{\text{peak}}$ ) was decreased by 7.14 minutes, and the maximum consistency ( $C_{\text{max}}$ ) was enlarged by 0.60% after the rabbits were administrated with ultramicro-pulverised powder. Dehydrographolide's AUC was raised by 124.64%,  $T_{\text{peak}}$  was curtailed by 1.433 minutes and  $C_{\text{max}}$  was enlarged by 88.34%. The results indicated that the ultramicro-pulverization method significantly increased the bioavailability of andrographalide and dehydroandrographolide of *Andrographis paniculata*.

**Key words:** *Andrographis paniculata*; ultramicro-pulverised powder; andrographalide; dehydroandrographolide; pharmacokinetic; bioavailability

收稿日期: 2008-07-04

基金项目: 福建省科技厅重点项目(2004N031); 福建省科技重大项目(2006NZ0003-1); 福建省自然科学基金项目(BB0710002)

作者简介: 马玉芳(1970-), 女, 宁夏中宁人, 硕士, 副教授, 主要从事临床兽医学研究, E-mail: myfau850@sohu.com

\* 通讯作者: 黄一帆(1954-), Tel: 0591-83789305, E-mail: zjhyfang@163.com

超微粉碎是近年来迅速发展起来的一项高新技术。植物细胞经破壁后,胞内有效成分可充分暴露出来,从而提高药物的释放速度和释放量,增加药物吸收率,提高其生物利用度,因此该技术在中药生产中已显示出特有的优势<sup>[1-2]</sup>。穿心莲为爵床科穿心莲属植物穿心莲的干燥地上部分,是我国传统中药之一,不仅具有良好的疗效,而且资源丰富,在动物体内吸收快,药效持久,无明显毒副作用,被誉为“中药抗菌素”,在兽医临床上具有广阔的发展前景。

穿心莲的主要成分为内酯和黄酮类,有效成分主要为内酯。内酯主要存在于穿心莲叶中,全草内酯含量在 2%~5%;穿心莲含数种内酯,其中穿心莲内酯和脱水穿心莲内酯含量较高,内酯类成分通过调整和修复机体功能发挥抗菌抗病毒作用,并具有较好的解热抗炎作用<sup>[3-5]</sup>。穿心莲有效成分药动学的研究已有报道,如洪馨等<sup>[6]</sup>对穿心莲胶囊与穿心莲丸的生物利用度进行了比较研究;张志勇等<sup>[7]</sup>研究了脱水穿心莲内酯琥珀酸半酯单钾盐在家兔体内的药动学;汪宝琪等<sup>[8]</sup>研究了穿心莲内酯在兔体内脏的分布;蔡文涛等<sup>[9]</sup>研究了小鼠灌胃穿心莲片后血浆中脱水穿心莲内酯药动学。关于穿心莲超微粉的研究目前仅在岭南黄鸡上有报道<sup>[10]</sup>。作者分别给家兔灌服穿心莲超微粉和细粉后,采用 HPLC 测定穿心莲内酯和脱水穿心莲内酯的血药浓度,比较穿心莲超微粉和细粉中上述二种成分在家兔体内的药代动力学参数,以期揭示穿心莲经超微粉碎后有效成分在体内的变化规律及其生物利用度,为穿心莲超微粉的临床应用提供借鉴和科学依据。

## 1 材料和方法

### 1.1 药材

穿心莲,购自福州京都老药工医药商店。穿心莲细粉由植物试样粉碎机粉碎,过 65 目筛备用;穿心莲超微粉由超微粉碎机粉碎,过 300 目筛备用。试验前 40 °C 干燥至质量恒定,给药前用蒸馏水配成悬浮液。

### 1.2 试剂

穿心莲内酯标准品,批号 110797;脱水穿心莲内酯标准品,批号 110854,均购自中国药品生物制品检定所;乙腈、甲醇均为色谱纯。

### 1.3 仪器

SQW-6BL 三清植物超微粉碎机(山东三清不锈钢设备有限公司);XSB-70B 型  $\Phi$ 200 标准筛振筛

机(柳州探矿机械厂);Agilent-1100 高效液相色谱仪(美国);AL104 型电子天平(德国);TGL-16B 高速台式离心机(上海安亭科学仪器厂);DHG-9140A 型电热恒温鼓风干燥箱(上海一恒科技仪器有限公司);HSC-24A 型氮气吹干仪(北京八方世纪科技有限公司)

### 1.4 实验动物

健康家兔 14 只,体质量 2.0~2.5 kg,雌雄兼用,由福建医科大学实验动物中心提供。

### 1.5 色谱条件

色谱柱采用 Hanbon C<sub>18</sub> (4.6 mm×250 mm, 5  $\mu$ m)。流动相为乙腈-水(40:60),检测波长 225 nm,流速为 1.0 mL·min<sup>-1</sup>,柱温为 25 °C。

### 1.6 血样采集与处理

健康家兔 14 只随机分成 2 组,每组 7 只,给药前禁食不禁水 12 h,分别一次性灌服 2 g·kg<sup>-1</sup> 体质量的穿心莲细粉和超微粉,在给药后第 10、20、30、40、50、60、80、100 分钟和第 2、3、5、8、10、24 小时颈静脉采血 2~3 mL。加肝素钠抗凝,3 000 r·min<sup>-1</sup> 离心 15 min,分离血浆,-18 °C 保存。

吸取血浆 0.5 mL 置离心管中,加 1.5 mL 乙酸乙酯,涡旋 1 min,超声 5 min,4 000 r·min<sup>-1</sup> 离心 5 min,吸取上清液。残渣加 1 mL 乙酸乙酯,涡旋 1 min,4 000 r·min<sup>-1</sup> 离心 5 min,合并上清液,50 °C 水浴下氮气流挥干,残渣加 0.3 mL 流动相溶解,涡旋 3 min,超声 10 min,0.22  $\mu$ m 滤膜过滤,取 50  $\mu$ L 进样。

### 1.7 数据处理

所得药时数据以 PKS 药代动力学软件处理,进行优度选择和房室模型拟合,计算药代动力学参数。

## 2 结果

### 2.1 色谱行为

在选定的色谱条件下,血浆中内源性物质对样品测定无干扰。家兔空白血浆色谱图和空白血浆加标准品的色谱图见图 1、图 2;家兔灌服穿心莲细粉和超微粉后血浆中穿心莲内酯和脱水穿心莲内酯色谱图见图 3、图 4。

### 2.2 线性范围

分别准确吸取 1 000  $\mu$ g·mL<sup>-1</sup> 穿心莲内酯和 780  $\mu$ g·mL<sup>-1</sup> 脱水穿心莲内酯标准储备液各 0.1 mL,稀释成 10  $\mu$ g·mL<sup>-1</sup> 的穿心莲内酯标准工作液和 7.8  $\mu$ g·mL<sup>-1</sup> 的脱水穿心莲内酯标准工作液。

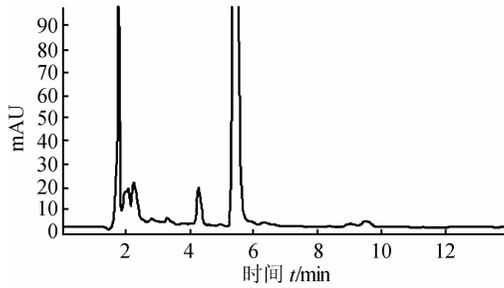


图 1 空白血浆色谱图  
Fig. 1 HPLC chromatogram of blank plasma

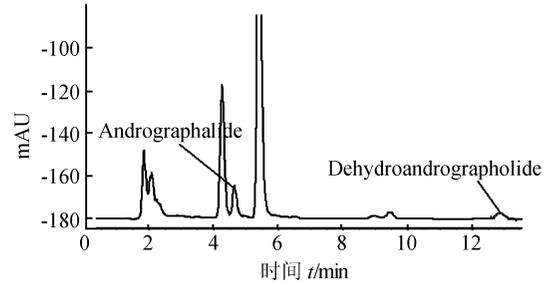


图 4 家兔灌服穿心莲超微粉血浆色谱图  
Fig. 4 Chromatogram of plasma administered with ultramicro-pulverised powder of *Andrographis paniculata* at a single dose ( $2 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ ) by gavage to the rabbits

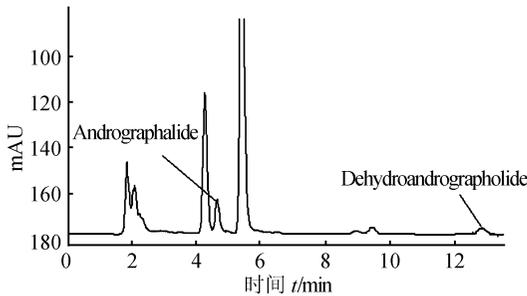


图 2 穿心莲内酯及脱水穿心莲内酯血浆标准品色谱图  
Fig. 2 HPLC chromatogram of blank plasma in rabbit with andrographalide and dehydroandrographolide standard

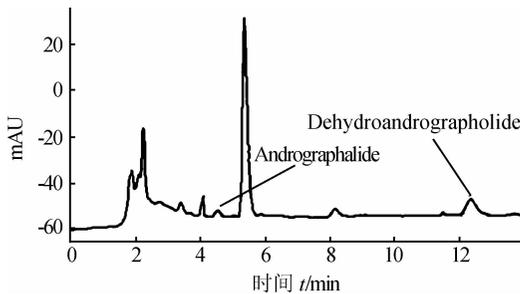


图 3 家兔灌服穿心莲细粉血浆色谱图  
Fig. 3 Chromatogram of plasma administered with ordinary powder of *Andrographis paniculata* at a single dose ( $2 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ ) by gavage to the rabbits

吸取  $10 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$  穿心莲内酯标准工作液 0.36、1.5、3、15、30、45、60  $\mu\text{L}$  及  $7.8 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$  脱水穿心莲内酯标准工作液 7.7、15.4、30.8、61.6、123.2、246.4、492.8  $\mu\text{L}$  置离心管中,  $50^\circ\text{C}$  水浴下氮气流挥干, 分别加入家兔空白血浆 0.5 mL, 混匀后按 1.6 项下方法处理, 得到含穿心莲内酯 0.012、0.05、0.1、0.5、1.0、1.5、2.0  $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$  及含脱水穿心莲

内酯 0.2、0.4、0.8、1.6、3.2、6.4、12.8  $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$  的混合溶液。按上述色谱条件测定峰面积。以浓度为横坐标(x), 峰面积为纵坐标(y)绘制标准曲线, 求出回归方程。结果表明家兔血浆中的穿心莲内酯和脱水穿心莲内酯浓度在  $0.012 \sim 2 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$  和  $0.2 \sim 12.8 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$  范围内呈现较好的线性关系, 其标准曲线分别为  $y = 36.724x - 0.4243, r = 0.999$ ;  $y = 34.069x + 2.0058, r = 0.9993$ 。

2.3 回收率测定

分别取空白血浆加入穿心莲内酯和脱水穿心莲内酯标准液, 配制成含穿心莲内酯 0.05、0.5、2.0  $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$  及含脱水穿心莲内酯 0.4、1.6、12.8  $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$  的溶液, 每种浓度设 3 个平行 ( $n=3$ ), 处理方法同 1.6, 测定相应的峰面积, 计算回收率。低、中、高 3 个不同浓度的穿心莲内酯的平均回收率分别为 70.50%、72.33%、75.56%, RSD 分别为 6.31%、5.47%、4.27%; 低、中、高 3 个不同浓度的脱水穿心莲内酯的平均回收率分别为 73.26%、75.40%、80.30%; RSD 分别为 5.02%、4.55%、4.23%。结果表明本方法重现性良好。

2.4 精密度测定

分别取空白血浆加入穿心莲内酯和脱水穿心莲内酯标准液, 配制成含穿心莲内酯 0.03、0.3、2.0  $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$  及含脱水穿心莲内酯 0.6、3.2、12.8  $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$  的溶液, 每种浓度设 5 个平行 ( $n=5$ ), 处理方法同 1.6, 测定其相应的峰面积。日内精密度: 每间隔 1 h 测定 1 次, 共测 5 次。日间精密度: 每日测定 1 次, 连续测定 4 d。含穿心莲内酯 0.03、0.3、2.0  $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$  及含脱水穿心莲内酯 0.6、3.2、12.8  $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$  的家兔血浆中, 穿心莲内

酯和脱水穿心莲内酯的日内精密性与日间精密性 结果见表 1。

表 1 精密性试验结果

Table 1 Results of precision

浓度/ $(\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1})$	穿心莲内酯 Andrographalide		浓度/ $(\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1})$	脱水穿心莲内酯 Dehydroandrographolide	
Concentration	日内 RSD	日间 RSD	Concentration	日内 RSD	日间 RSD
0.03	6.3	8.2	0.6	7.7	6.2
0.3	4.2	3.0	3.2	6.8	3.0
2.0	2.7	2.6	12.8	2.2	2.7

## 2.5 家兔穿心莲内酯和脱水穿心莲内酯 C-T 曲线

家兔灌服  $2 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$  质量穿心莲细粉和超微粉后,体内穿心莲内酯和脱水穿心莲内酯的药物浓度与时间的 C-T 曲线如图 5~图 8 所示。

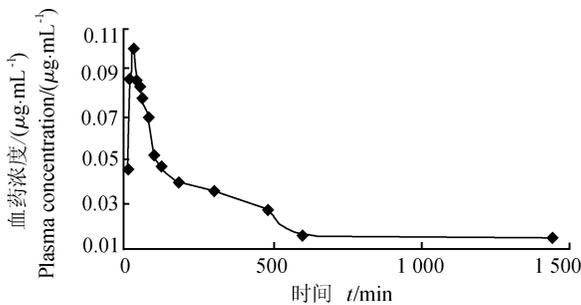


图 5 家兔灌服穿心莲细粉后血浆中穿心莲内酯的 C-T 曲线

Fig. 5 C-T curve of andrographalide from *Andrographis paniculata* ordinary powder in rabbit's plasma

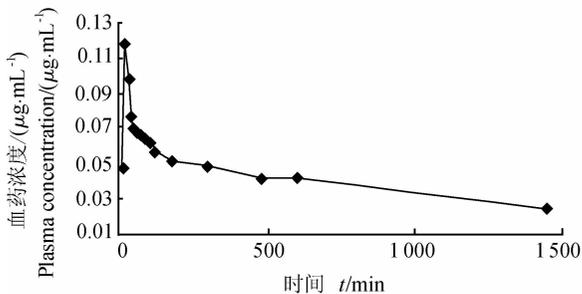


图 6 家兔灌服穿心莲超微粉后血浆中穿心莲内酯的 C-T 曲线

Fig. 6 C-T curve of andrographalide from *Andrographis paniculata* ultramicro-pulverised powder in rabbit's plasma

## 2.6 药代动力学参数

在 2 组家兔给药后不同时间点采血,测得血药

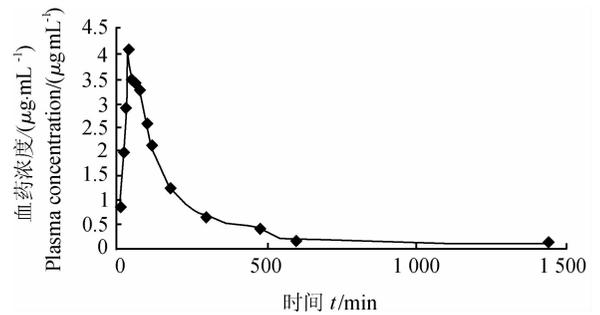


图 7 家兔灌服穿心莲细粉后血浆中脱水穿心莲内酯的 C-T 曲线

Fig. 7 C-T curve of dehydroandrographolide from *Andrographis paniculata* ordinary powder in rabbit's plasma

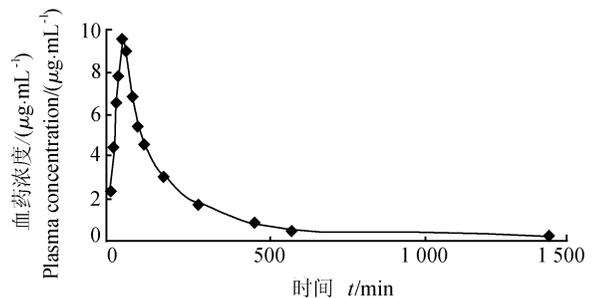


图 8 家兔灌服穿心莲超微粉后血浆中脱水穿心莲内酯的 C-T 曲线

Fig. 8 C-T curve of dehydroandrographolide from *Andrographis paniculata* ultramicro-pulverised powder in rabbit's plasma

浓度-时间数据,采用药代动力学软件 PKS 进行处理。

与细粉比较,穿心莲超微粉中穿心莲内酯和脱水穿心莲内酯的吸收速率常数  $K_a$  增大,吸收相半衰期  $t_{1/2\alpha}$  缩短,达峰时间  $T_{\text{peak}}$  缩短,峰浓度  $C_{\text{max}}$  增高,药时曲线下面积 AUC 增大,说明超微粉在家兔体内吸收快。其主要药代动力学参数见表 2。

表 2 穿心莲内酯和脱水穿心莲内酯在家兔体内的药代动力学参数

Table 2 Pharmacokinetic parameters of andrographalide and dehydroandrographolide in rabbits

	参数 Parameter	单位 Unit	穿心莲细粉	穿心莲超微粉
			Ordinary powder of <i>Andrographis paniculata</i>	Ultramicro-pulverised powder of <i>Andrographis paniculata</i>
穿心莲内酯 Andrographalide	$K_a$	$h^{-1}$	0.226 4±0.281 9	0.345 9±0.197 0
	$\alpha$	$h^{-1}$	0.007 6±0.004 5	0.030 3±0.064 2
	$\beta$	$h^{-1}$	0.003 5±0.005 7	0.069 7±0.040 4
	$T_{1/2ka}$	h	0.192 5±0.216 7	0.085 7±0.117 5
	$T_{1/2\alpha}$	h	2.500 5±2.273 2	2.441 5±2.315 2
	$T_{1/2\beta}$	h	48.188 2±48.702 5	26.748 0±40.027 7
	CL	$L \cdot h^{-1}$	0.051 2±0.097 3	0.043 6±0.072 4
	$V_d$	$L \cdot kg^{-1}$	71.38±59.92	31.73±21.19
	AUC	$mg \cdot L^{-1} \cdot h$	36.52±16.85	58.38±13.66
	$T_{peak}$	min	40.00±15.28	32.86±21.38
$C_{max}$	$\mu g \cdot mL^{-1}$	0.133 3±0.039 8	0.134 1±0.060 8	
脱水穿心莲内酯 Dehydroandrographolide	$K_a$	$h^{-1}$	0.055 6±0.153 2	0.064 2±0.025 8
	$\alpha$	$h^{-1}$	0.009 1±0.005 3	0.014 6±0.011 8
	$\beta$	$h^{-1}$	0.002 8±0.002 1	0.005 6±0.008 8
	$T_{1/2ka}$	h	0.198 3±0.122 5	0.198 3±0.056 2
	$T_{1/2\alpha}$	h	1.595 2±0.673 8	1.024 3±0.345 7
	$T_{1/2\beta}$	h	9.498 8±8.510 5	5.171 8±3.449 8
	CL	$L \cdot h^{-1}$	0.003 0±0.001 4	0.002 3±0.003 0
	$V_d$	$L \cdot kg^{-1}$	2.310±2.664	0.571 9±0.484 4
	AUC	$mg \cdot L^{-1} \cdot h$	837.8±502.7	1 882±1 320
	$T_{peak}$	min	44.29±19.88	42.857±4.880
$C_{max}$	$\mu g \cdot mL^{-1}$	5.129±1.530	9.660±4.500	

### 3 讨论

本试验中所得的血药浓度-时间数据经 PKS 软件分析处理,分别按一室、二室模型进行模拟,根据  $F$  检验和 AIC 值,确定家兔灌服穿心莲细粉和超微粉后,穿心莲内酯和脱水穿心莲内酯在体内的代谢过程均符合一级吸收二室模型。说明了穿心莲超微粉和细粉的有效成分穿心莲内酯和脱水穿心莲内酯在家兔体内的代谢方式基本相似,都为一级吸收二室开放模型。上述结果表明穿心莲经超微粉碎后,基本的药物成分的功效没有改变,为经超微粉碎的中兽药药效的稳定和安全提供了基本的保证。

$T_{peak}$ 、 $C_{max}$ 、AUC 是评价药物吸收速度与程度的重要参数,这些药代动力学参数不仅反映药物的吸收特征,也是药物在体内吸收、分布、代谢、排泄 (ADME) 过程的综合反映。药物的达峰时间和峰浓度能够反映药物吸收的速度和程度<sup>[11-12]</sup>。本试验中,与细粉相比,家兔灌服  $2 g \cdot kg^{-1}$  体质量穿心莲

超微粉后,穿心莲内酯的 AUC 提高 59.86%,  $T_{peak}$  提前 7.14 min,  $C_{max}$  增大 0.60%; 脱水穿心莲内酯的 AUC 提高 124.64%,  $T_{peak}$  提前 1.433 min,  $C_{max}$  增大 88.34%。说明,与细粉相比,家兔灌服穿心莲超微粉后,穿心莲内酯和脱水穿心莲内酯的生物利用度均有提高,其中,脱水穿心莲内酯的生物利用度有明显提高。

药物溶出速率与药物粉体的比表面积成正比,粒径越小,表面积越大,与肠胃体液的有效接触面积也就越大,也就越有利于药物的溶出和吸收<sup>[11-12]</sup>。家兔灌服穿心莲超微粉后,血浆中穿心莲内酯和脱水穿心莲内酯的吸收速率常数  $K_a$  比细粉大,说明超微粉中穿心莲内酯和脱水穿心莲内酯在体内的吸收速度比细粉快。穿心莲经超微粉碎后,有效成分充分暴露出来,口服后有效成分直接接触胃肠表面,在胃液作用下即被溶解吸收,而且,中药超微粉因其粒子吸附力的作用,使药物在消化道内的作用时间较长,提高了药物吸收率<sup>[13-15]</sup>。

药物的体内分布和药效密切相关,药物分布到达作用部位的速度越快,起效就越迅速<sup>[12]</sup>。超微粉中穿心莲内酯和脱水穿心莲内酯的分布半衰期均比细粉短,说明超微粉比细粉起效更快。表观分布容积( $V_d$ )是体内药量与血药浓度间相互关系的一个比例常数。许多研究表明,如果药物在体内均匀分布,则  $V_d$  值接近于  $0.8 \sim 1.0 \text{ L} \cdot \text{kg}^{-1}$ ,当  $V_d$  值大于  $1.0 \text{ L} \cdot \text{kg}^{-1}$  时,则药物的组织浓度高于血浆浓度,药物在体内分布广泛,或者组织蛋白对药物有高度结合<sup>[16]</sup>。一般水溶性或极性大的药物,不易进入细胞内或脂肪组织中;亲脂性药物在血液中浓度较低, $V_d$  通常较大,往往超过体液总体积<sup>[11-12]</sup>。本试验中,穿心莲细粉和超微粉中穿心莲内酯和脱水穿心莲内酯的  $V_d$  值表明,穿心莲内酯在家兔体内分布广泛,细粉中的穿心莲内酯分布更广;穿心莲细粉中的脱水穿心莲内酯在家兔体内分布广泛,而超微粉中的脱水穿心莲内酯主要分布在细胞外液。

大多数药物都通过生物转化和排泄两个途径从体内消除,但极性药物和低脂溶性的化合物主要是从排泄消除<sup>[12]</sup>。穿心莲不稳定,很容易转化为代谢产物,如脱水穿心莲内酯、脱氧穿心莲内酯等。研究表明,岭南黄鸡内服穿心莲内酯后,血液中出现一个代谢产物脱水穿心莲内酯,胆汁和肠内容物中均有 4 个代谢产物,大多数来源于穿心莲原药,小部分是代谢产物<sup>[10]</sup>。穿心莲内酯脂溶性较大,容易通过细胞膜,易被肾小管上皮细胞重吸收,因而容易滞留在体内,故消除半衰期很长;而脱水穿心莲内酯极性大,不易通过细胞膜,由肾小球过滤后不易重吸收,有利于血中的快速消除,故消除半衰期较短。消除半衰期与分布容积和清除率直接相关<sup>[10]</sup>。穿心莲细粉和超微粉中两种成分的消除半衰期的差异,可能与分布容积和清除率不同有关。

在药动力学研究中,通常用血浆消除半衰期来表示药物的清除率。由于药物的分布和清除率有较大差异,因此仅靠半衰期常无法精确表示清除的全部情况。在描述药物消除中,药物的总清除率(CL)是一个比消除半衰期更有用的药物消除测量指数。CL 考虑到表观分布容积和消除半衰期两者的变化。CL 是体内各种清除过程的总和,包括通过肾、肺和肝的清除,它反映了药物在体内所有的分布和消除过程<sup>[11-12]</sup>。由细粉和超微粉中穿心莲内酯和脱水穿心莲内酯的 CL 数据可以看出,穿心莲超微粉中的穿心莲内酯和脱水穿心莲内酯在体内比细粉清除慢。

上述结果表明,家兔灌服  $2 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$  体质量穿心莲细粉和超微粉后,超微粉中有效成分穿心莲内酯和脱水穿心莲内酯比细粉吸收快、分布快、清除慢,生物利用度提高,其中,脱水穿心莲内酯的生物利用度有明显提高。

**致谢:** 在试验过程中得到了动物科学学院 2008 届毕业生林丽、倪辉辉的大力帮忙,在此,一并致以诚挚的谢意。

#### 参考文献:

- [1] 马玉芳,林雪玲,俞道进,等.黄连解毒散超微细粉中黄芩苷在家兔体内的药代动力学研究[J].畜牧兽医学报,2007,38(12):1368-1372.
- [2] 马玉芳,林雪玲,俞道进,等.黄连解毒散超微粉有效成分小檗碱在家兔体内的药代动力学研究[J].中国农业科学,2008,41(3):875-879.
- [3] 刘新建,王一飞,李贵生.穿心莲内酯及其衍生物的药理研究进展[J].中药材,2003,26(3):135-138.
- [4] 刘国利,刘永琼.穿心莲内酯的研究进展[J].医药导报,2006,25(1):48-50.
- [5] 戴桂馥,王俊峰,何帅伟,等.穿心莲内酯及其衍生物的药理活性研究进展[J].中成药,2006,28(7):1032-1035.
- [6] 洪馨,宓穗卿,叶少梅,等.穿心莲胶囊与穿心莲丸生物利用度的比较研究[J].中药新药临床药理,2000,11(1):8-10.
- [7] 张志勇,廖工铁,王炳南.脱水穿心莲内酯琥珀半酯单钾盐在家兔体内的药动力学研究[J].华西药理学杂志,1991,6(3):129-131.
- [8] 汪宝琪,庞志功,尹鸿.穿心莲内酯在家兔内脏的分布研究[J].西北药理学杂志,1995,10(2):56-57.
- [9] 蔡文涛,韩凤梅,陈勇.穿心莲片中脱水穿心莲内酯在小鼠血浆中的药理学[J].湖北大学学报,2005,27(4):398-401.
- [10] 刘开永,曾振灵,黄显会,等.岭南黄鸡内服穿心莲超微粉后血中穿心莲内酯浓度的测定[J].中国兽医科学,2006,36(11):924-927.
- [11] 梁文权.生物药剂学与药物动力学[M].第3版.北京:人民卫生出版社,2007:12-23.
- [12] 夏盖尔,吴幼玲,余炳灼.应用生物药剂学与药物动力学[M].第5版.北京:化学工业出版社,2006:35-78.
- [13] 骆苏芳,翁甲丰,洗显秀,等.浅谈超微细中药粉体[J].中药材,1999,22(4):209-211.
- [14] 何煜,郭琪,杜晓敏.中药细胞级微粉碎对体内吸收的影响[J].中成药,1999,21(11):601-602.
- [15] 舒朝晖,刘根凡,马孟骅,等.中药超微粉碎之浅析[J].中国中药杂志,2004,29(9):23-27.
- [16] 陈杖榴.兽医药理学[M].第2版.北京:中国农业出版社,2001:13-37.