

doi:10.11751/ISSN.1002-1280.2020.07.08

牛蒡子粉中牛蒡苷元在仔猪体内的药物动力学研究

冉志平, 吴利军, 杨文海, 陈洁, 陈夏冰, 邵志勇, 金尔光,

周华, 童伟文, 李杰, 何斌*

(武汉市农业科学院畜牧兽医研究所, 武汉 430208)

[收稿日期] 2020-01-02 [文献标识码] A [文章编号] 1002-1280 (2020) 07-0048-07 [中图分类号] S853.74

[摘要] 为研究牛蒡子粉中牛蒡苷元在仔猪体内的药物动力学特征, 了解其在仔猪体内的吸收、分布、转化和排泄规律, 为新兽药的研发和临床用药提供理论参考依据。选取健康仔猪 8 头 (30.0 ± 5.0 kg), 以 1.0 g/kg · bw 的牛蒡子粉灌胃给药, 不同时间点前腔静脉采血, 采用 HPLC 法对猪血浆中牛蒡苷元的浓度进行分析。牛蒡子粉灌胃给药后, 符合有吸收二室模型, 主要药物动力学参数为: 吸收半衰期 ($t_{1/2\text{ka}}$) 为 0.274 ± 0.102 h, 分布半衰期 ($t_{1/2\alpha}$) 1.435 ± 0.725 h; 消除半衰期 ($t_{1/2\beta}$) 63.467 ± 29.115 h; 表观分布容积 (V_d) 1.680 ± 0.402 L/kg; 清除率 (CL_b) 0.076 ± 0.028 L/(h · kg); 达峰时间 (t_{max}) 为 0.853 ± 0.211 h, 峰浓度 (c_{max}) 为 0.430 ± 0.035 μg/mL, 药时曲线下面积 (AUC) 14.672 ± 4.813 μg · h/mL。试验表明: 牛蒡子粉口服后牛蒡苷元在仔猪体内吸收迅速、分布广泛、代谢消除缓慢, 能够较长时间发挥药理作用。

[关键词] 牛蒡子粉; 牛蒡苷元; 仔猪; 药物动力学

Pharmacokinetics of Arctigenin in *Fructus arctii* Powder in Piglets

RAN Zhi-Ping, WU Li-Jun, YANG Wen-Hai, CHEN Jie, CHEN Xia-Bing, SHAO Zhi-Yong,

JING Rr-Guang, ZHOU Hua, TONG Wei-Wen, LI Jie, HE Bin*

(Institute of Animal Husbandry and Veterinary, Wuhan Academy of Agricultural Sciences, Wuhan 430208, China)

Corresponding author: HE Bin, E-mail: hebin8802@163.com

Abstract: In order to study the pharmacokinetic characteristics of Arctigenin in *Fructus arctii* powder in piglets, understand its absorption, distribution, transformation and excretion in piglets, and provide theoretical reference for the development and clinical use of new veterinary drugs. Eight healthy piglets (30.0 ± 5.0 kg) were selected and gavaged with arctium lappa powder of 1.0 g/kg · bw. Blood samples were collected from vena cava before different time points. The concentration of arctium lappa glycoside in pig plasma was analyzed by HPLC. The main pharmacokinetic parameters were: absorption half-life ($t_{1/2\text{ka}}$) was 0.274 ± 0.102 h, distribution half-life ($t_{1/2\text{basal}}$) was 1.435 ± 0.725 h. Eliminate half-life ($t_{1/2\text{steps}}$) 63.467 ± 29.115 h; Apparent distribution volume

作者简介: 冉志平, 高级畜牧师, 从事畜禽健康养殖技术研发。

通讯作者: 何斌, E-mail: hebin8802@163.com

(V_d) 1.680 ± 0.402 L/kg; Clearance rate (CL_b): 0.076 ± 0.028 L/(h · kg); The peak time (t_{max}) was 0.853 ± 0.211 h, the peak concentration (c_{max}) was 0.430 ± 0.035 g/mL, and the area under the curve (AUC) was 14.672 ± 4.813 $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$. The results showed that the absorption of burdock seed powder after oral irrigation in piglets was rapid, widely distributed, slow in metabolism elimination, and could play pharmacological effects for a long time.

Key words: *Fructus arctii powder*; Arctigenin; piglets; Pharmacokinetics

牛蒡子是一种常用中药,性寒,味辛、苦,归肺、胃经,具有疏散风热、宣肺透疹等功效,兽医临床上用于治疗外感风热、咳嗽气喘、咽喉肿痛等症^[1]。牛蒡子的主要有效成分为木脂素类化合物,包括牛蒡苷和牛蒡苷元等^[2],牛蒡苷在胃肠道微生物作用下转化为牛蒡苷元发挥药理作用^[3],即牛蒡苷元为牛蒡子的直接有效成分^[4]。牛蒡苷元具有抗炎^[5]、抗病毒^[6]、抗肿瘤^[7]、抗糖尿病^[8]等众多药理作用,具有良好的研发和应用前景;本文研究了静脉注射牛蒡苷元和牛蒡子粉灌胃给药后在仔猪体内的药物代谢动力学特征,为新兽药的研发和临床用药提供理论依据和参考,为中兽药现代化进行有意义的探索。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 药品 牛蒡苷元标准品(批号:160509)含量 $\geq 98.1\%$,由上海融禾医药科技有限公司生产;准确称取牛蒡苷元标准品,甲醇溶解加水定容,制备含牛蒡苷元 1.0 mg/mL 的标准贮备液。牛蒡子粉由牛蒡子经 100 目粉碎而得,牛蒡子粉中牛蒡苷元和牛蒡苷含量采用中《华人民共和国兽药典》推荐方法经实验室检测,含牛蒡苷元 0.33% 、牛蒡苷 4.33% ,购于武汉九州通医药集团股份有限公司。乙腈、甲醇色谱级,购自美国 Thermo 公司;二氯甲烷、丙二醇等分析纯,购于上海国药集团化学试剂有限公司。

1.1.2 仪器 1200 型高效液相色谱仪,自动进样器、紫外检测器,美国 Agilent 公司;D3024R 高速离心机,SCILO-GEX 公司;电子天平(± 0.0001 g),德国赛多利斯公司;N-EVAPTM111 型氮吹仪,美国路易公司。

1.1.3 动物 杜长大仔猪 8 头,雌雄各半,编号

1-8 号,体重: 30.0 ± 5.0 kg;购于武汉博牧生物科技有限公司。试验前正常饲养观察 1 周,自由饮水和采食,饲料为不含任何药物的全价日粮。

1.2 方法

1.2.1 色谱条件 色谱柱为 Agilent SB-C₁₈ 柱(250 mm × 4.6 mm, 5 μm);检测波长为 280 nm;流动相为甲醇:乙腈:水(31:20:49, V:V:V);流速为 0.8 mL/min;进样量为 30 μL ;柱温为(30 ± 0.1) $^{\circ}\text{C}$ ^[9,10,11]。

1.2.2 血浆样品处理 将血浆样品从 -20°C 冰箱中取出,室温下自然解冻,准确吸取 0.5 mL 于 5.0 mL 离心管中,加入 2.0 mL 二氯甲烷,涡旋振荡 60 s 后以 10000 r/min 离心 10.0 min 吸取二氯甲烷层,同法提取两次,合并两次二氯甲烷层,置于 15.0 mL 离心管中, 40°C 水浴氮气吹干,残渣用 200 μL 流动相溶解, 10000 r/min 离心 10.0 min,上清液经 0.22 μm 滤膜过滤后以 30 μL 进样分析,记录色谱图^[12-14]。

1.2.3 血浆标准曲线的建立 向 7 支 5.0 mL 聚丙烯离心管中各加入 500 μL 空白血浆,然后依次加入一系列已稀释好的牛蒡苷元标准工作液,得到药物浓度依次为 0.05 、 0.1 、 0.25 、 0.5 、 1.0 、 2.5 、 5.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的血浆样品。分别按照血浆样品处理方法处理,进行 HPLC 分析,记录色谱图。以测得的牛蒡苷元峰面积(x)为横坐标,浓度(y)为纵坐标,建立血浆标准曲线,拟合回归方程,求出相关系数(r)。

1.2.4 方法学验证 取空白血浆 500 μL 置于 5.0 mL 聚丙烯离心管中,然后依次加入已稀释好的牛蒡苷元标准工作液高、中、低三个浓度,充分混合均匀,配制成含牛蒡苷元浓度分别为 5.0 、 1.0 、 0.1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的血浆样品,按照血浆处理方法进行处理,进行 HPLC 检测分析,每个浓度一天内设置 5 个平行进行检测。

测,以考察日内变异系数;连续重复检测5 d,以测定日间变异系数。并计算方法的回收率、准确度、精密度以及灵敏度。

1.2.5 药物动力学试验设计 给药前 12.0 h 禁食,对每头仔猪进行称重,并采集血样作为空白对照。1-8 号仔猪以每头 1.0 g/kg. bw 的牛蒡子粉灌胃给药。牛蒡子粉灌胃给药后,每头仔猪于 0.167、0.333、0.5、0.75、1.0、1.5、2.0、3.0、4.0、5.0、6.0、8.0、12.0、24.0、48.0 h 采血 5.0 mL 左右;所采集血样置于已加肝素钠的聚丙烯离心管中,以 3000 r/min 离心 15.0 min 分离血浆,取上清液于 -20 ℃ 冷冻保存,待测定^[15]。

1.2.6 猪血浆中药物浓度的测定 将给药后不同时间点获得的血浆,按“血浆样品的处理”方法处理后进行 HPLC 分析,计算牛蒡苷元的峰面积,代入标准曲线回归方程,计算出血浆中牛蒡苷元的浓度。

1.2.7 数据分析 采用 Excel 软件分析处理方法学数据并绘制血浆标准工作曲线及药-时曲线图;药物动力学模型拟合及参数计算均采用中国药理学专业委员会编制的 3p97 药物动力学软件分析。

2 结果与分析

2.1 牛蒡苷元在血浆中的色谱行为 在本研究所建立的方法下,牛蒡苷元保留时间为 14.0 min,峰形对称性良好,基线平稳,与杂质峰分离良好,检测效率高。空白血浆色谱图如图 1,空白血浆添加牛蒡苷元(1.0 μg/mL)色谱图如图 2,样品(0.55 μg/mL)血浆色谱图如图 3。

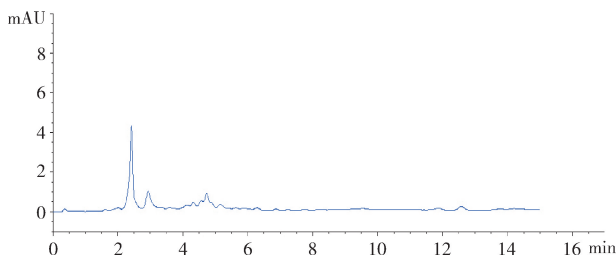


图 1 空白血浆色谱图

Fig 1 Chromatogram of blank plasma

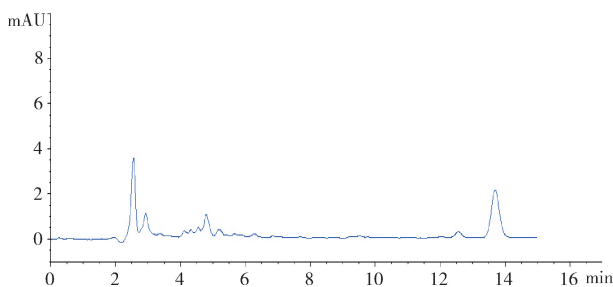


图 2 空白血浆中添加牛蒡苷元(1 μg/mL)色谱图

Fig 2 Chromatogram of plasma with Arctigenin
(1.0 μg/mL)

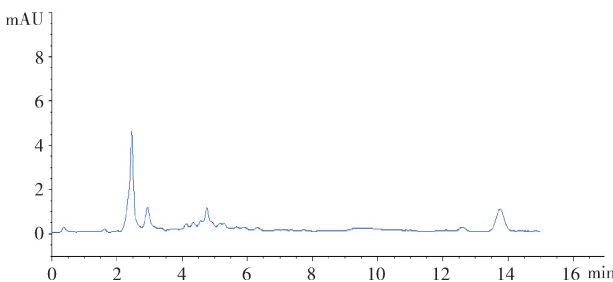


图 3 给药后血浆中牛蒡苷元(0.55 μg/mL)色谱图

Fig 3 Chromatogram of arctigenin in plasma
(0.55 μg/mL) after administration

2.2 血浆标准工作曲线 牛蒡苷元标准品在 0.05 ~ 10.0 μg/mL 范围内线性关系良好,相关系数 $r = 0.9998$,线性方程为 $y = 0.0265x - 0.0328$ (x 表示牛蒡苷元的峰面积; y 表示牛蒡苷元在血浆中的浓度)。牛蒡苷元在仔猪血浆中的标准工作曲线如图 4。

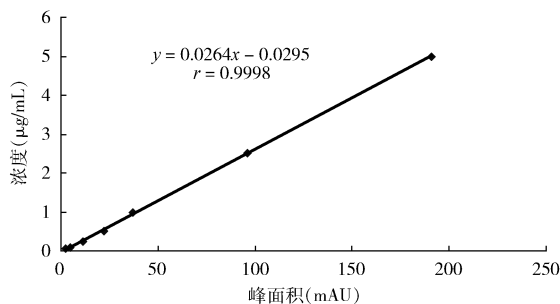


图 4 牛蒡苷元在血浆中的标准工作曲线

Fig 4 Calibration curve of Arctigenin in piglet plasma

2.3 方法学验证结果 牛蒡苷元在仔猪血浆中的最低检测限为 0.025 μg/mL,最低定量限为 0.05 μg/mL。

牛蒡苷元在 0.05 ~ 5.0 $\mu\text{g/mL}$ 范围内线性关系良好,回归方程为 $y = 0.0264x - 0.0295$,相关系数为 $r = 0.9998$ 。该方法回收率大于 83.35%,日内变异系数均在 3.51% 以内,日间变异系数均在 5.90% 以内;仔猪空白血浆中添加牛蒡苷元的回收率和变异系数如表 1 和表 2。

表 1 猪空白血浆中添加 ACT 的回收率和
日内变异系数考察结果 ($n = 5$)

Tab 1 Intra – day recovery and precision values for the determination of ACT in pig plasma ($n = 5$)		
添加药物浓度 / $(\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1})$	回收率/ $\% (\bar{x} \pm \text{S. D})$	日内变异系数/ $\%$
0.1	89.69 ± 2.79	3.11
1	91.19 ± 3.20	3.51
5	93.08 ± 1.98	2.13

表 2 猪空白血浆中添加 ACT 的回收率和
日间变异系数考察结果 ($n = 5$)

Tab 2 Inter – day recovery and precision values for the determination of ACT in pig plasma ($n = 5$)		
添加药物浓度 / $(\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1})$	回收率/ $\% (\bar{x} \pm \text{S. D})$	日间变异系数/ $\%$
0.1	83.35 ± 4.92	5.90
1	91.25 ± 4.36	4.77
5	88.99 ± 0.80	0.90

2.4 药物动力学试验数据 单剂量灌喂牛蒡子粉 (1.0 $\text{g/kg} \cdot \text{bw}$) 后,在仔猪体内的血药浓度如表 3,主要药物动力学参数如表 4,血药浓度 – 时间曲如图 5。

表 3 单剂量灌胃牛蒡子粉 (1.0 $\text{g/kg} \cdot \text{bw}$) 后牛蒡苷元在猪体内的血药浓度 ($\mu\text{g/mL}$)

Tab 3 Blood concentration ($\mu\text{g/mL}$) of ACT in pigs after a single oral dose of <i>Fructus arctii</i> powder (1.0 $\text{g/kg} \cdot \text{bw}$)									
时间 (h)	每仔头猪的血药浓度 ($\mu\text{g/mL}$)								平均血药浓度 ($\bar{x} \pm \text{S. D}$)
	8 号	1 号	2 号	3 号	4 号	5 号	6 号	7 号	
0.167	0.179	0.187	0.161	0.216	0.242	0.195	0.166	0.250	0.200 ± 0.031
0.333	0.258	0.271	0.242	0.274	0.306	0.216	0.211	0.282	0.258 ± 0.031
0.5	0.594	0.572	0.633	0.665	0.625	0.549	0.609	0.601	0.606 ± 0.034
0.75	0.279	0.250	0.295	0.240	0.285	0.322	0.290	0.256	0.277 ± 0.025
1.0	0.401	0.285	0.359	0.335	0.306	0.369	0.335	0.390	0.348 ± 0.037
1.5	0.454	0.385	0.382	0.398	0.364	0.422	0.459	0.440	0.413 ± 0.034
2.0	0.433	0.369	0.337	0.385	0.343	0.401	0.396	0.417	0.385 ± 0.032
3.0	0.213	0.242	0.258	0.205	0.242	0.279	0.301	0.237	0.247 ± 0.030
4.0	0.195	0.211	0.240	0.192	0.229	0.258	0.200	0.227	0.219 ± 0.022
5.0	0.176	0.187	0.216	0.179	0.163	0.229	0.195	0.203	0.194 ± 0.020
6.0	0.147	0.169	0.203	0.158	0.161	0.198	0.161	0.192	0.174 ± 0.020
8.0	0.145	0.139	0.126	0.134	0.108	0.187	0.158	0.153	0.144 ± 0.022
12.0	0.132	0.121	0.124	0.100	0.103	0.184	0.142	0.132	0.130 ± 0.025
24.0	0.105	0.095	0.100	0.089	0.079	0.142	0.124	0.126	0.108 ± 0.020
48.0	0.100	0.071	0.095	0.066	0.077	0.121	0.079	0.105	0.089 ± 0.018

表 4 单剂量灌胃牛蒡子粉(1.0g/kg, bw)后在猪体内的主要药动力学参数(n=8)

Tab 4 The main pharmacokinetic parameters in pigs after a single oral dose of *Fructus arctii* powder (1.0 g/kg · bw)

药动力学参数	单位	($\bar{x} \pm S. D$)
A	$\mu\text{g} / \text{mL}$	0.644 ± 0.242
α	h^{-1}	0.567 ± 0.213
B	$\mu\text{g} / \text{mL}$	0.160 ± 0.036
β	h^{-1}	0.013 ± 0.005
k_{α}	h^{-1}	3.400 ± 2.881
V_d	L/kg	1.680 ± 0.402
$t_{1/2\alpha}$	h	1.435 ± 0.725
$t_{1/2\beta}$	h	63.467 ± 29.115
$t_{1/2ka}$	h	0.274 ± 0.102
K_{21}	h^{-1}	0.155 ± 0.060
K_{10}	h^{-1}	0.047 ± 0.023
K_{12}	h^{-1}	0.378 ± 0.149
AUC	$\mu\text{g} \cdot \text{h} / \text{mL}$	14.672 ± 4.813
CL_b	$\text{L} / (\text{h} \cdot \text{kg})$	0.076 ± 0.028
$t_{\max}$	h	0.853 ± 0.211
$c_{\max}$	$\mu\text{g} / \text{mL}$	0.430 ± 0.035

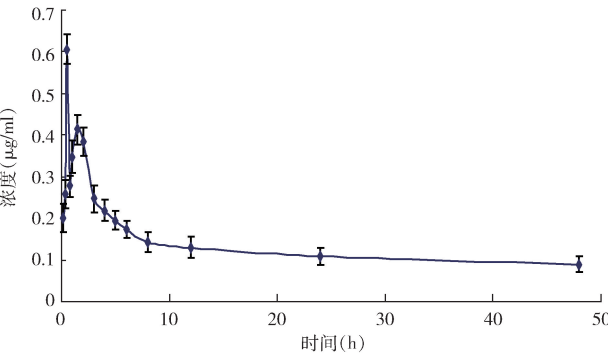


图 5 单剂量灌胃牛蒡子粉(1.0 g/kg · bw)后牛蒡苷元在猪体内的药物浓度 - 时间曲线

Fig 5 The curve of drug concentration - time in pigs of ACT after a single oral dose of *Fructus arctii* powder (1.0 g/kg · bw)

灌胃牛蒡子粉后,牛蒡苷元在仔猪体内的血药浓度 - 时间数据符合有吸收二室模型,药时曲线出现双峰,达峰时间($t_{\max}$)为 $0.853 \pm 0.211 \text{ h}$,峰浓度

($c_{\max}$)为 $0.430 \pm 0.035 \mu\text{g} / \text{mL}$,吸收半衰期($t_{1/2ka}$)为 $0.274 \pm 0.102 \text{ h}$ 、消除半衰期 $t_{1/2\beta}$ 为 $63.467 \pm 29.115 \text{ h}$,表观分布容积 V_d 为 $1.680 \pm 0.402 \text{ L/kg}$,表明牛蒡子粉在仔猪体内吸收较快,分布较为广泛,代谢消除极为缓慢。

3 讨论与结论

牛蒡子粉灌胃给药后,牛蒡苷元在仔猪体内的吸收半衰期 $t_{1/2ka}$ ($0.274 \pm 0.102 \text{ h}$)较短,达峰时间 $t_{\max}$ ($0.853 \pm 0.211 \text{ h}$)较快,表明其吸收迅速、达到最高血药浓度时间较短;消除半衰期 $t_{1/2\beta}$ ($63.467 \pm 29.115 \text{ h}$)较长,表观分布容积 V_d ($1.680 \pm 0.402 \text{ L/kg}$)较大,峰浓度 $c_{\max}$ ($0.430 \pm 0.035 \mu\text{g} / \text{mL}$)相对较低,这与 He 报道的大鼠口服牛蒡苷元后迅速分布到组织中的结论相符^[13]。表明牛蒡苷元在仔猪体内消除较为缓慢,较大程度的分布到组织中,导致其在血液中的血药浓度相对较低,可在仔猪体内较长时间发挥作用。

灌胃给药后牛蒡子粉中牛蒡苷元的血药浓度 - 时间曲线呈现明显的双峰,药物第一次达峰时间($T_{\max}$)为 0.5 h ,峰浓度($C_{\max}$)为 $0.606 \pm 0.036 \mu\text{g} / \text{mL}$,在 1.5 h 时第二次达峰,峰浓度($C_{\max}$)为 $0.413 \pm 0.036 \mu\text{g} / \text{mL}$,这与袁媛测定的牛蒡子水提物在小鼠体内的血药浓度呈现双峰现象相符,袁媛对牛蒡子水提物进行药效动力学研究,发现在延长小鼠咳嗽潜伏期与抑制咳嗽次数方面也有两个高峰,说明药物的吸收过程比较特殊,且药效与药代动力学研究存在关联,并分析双峰原因可能是由水提物中牛蒡苷转化成牛蒡苷元引起的,也有可能是肝肠循环引起^[16]。

在中药药物动力学研究中,出现双峰的现象较多,机理也比较复杂,这与中药成分复杂以及相同母核的成分之间相互转化等特点相关^[17]。郭晓宇等^[18]研究大鼠口服黄芩苷与黄芩素的药物动力学研究发现二者血药浓度 - 时间曲线均为双峰,认为二者的双峰现象可能是由黄芩苷在体内肠道菌群的作用下被水解成其苷元形式的黄芩素和肠肝循环引起,Shi 等^[19]认为黄芩素的双峰现象可能与相同母核成分之间的转化有关。阳长明^[20]对保心微

丸中的肉桂酸成分在大鼠体内的药物动力学特征进行研究,发现其血药浓度-时间曲线为双峰,认为肉桂醛在体内可氧化成肉桂酸,再次被吸收后使曲线呈现双峰,也可能因为肠肝循环引起。

据此,本试验给仔猪灌胃牛蒡子粉后,药时曲线的双峰现象很有可能是由牛蒡苷转化为牛蒡苷元所致,血浆中所测得的牛蒡苷元一部分是由牛蒡子粉中所含的牛蒡苷以原型吸收而来,另一部分是牛蒡苷在胃肠道菌群的作用下转化为牛蒡苷元而来;也有可能是因为肝肠循环而导致第二峰的出现,也有可能是两方面原因共同作用的结果,有关牛蒡苷元双峰现象的具体原因有待进一步研究。

参考文献:

- [1] 中国兽药典委员会. 中华人民共和国兽药典(2015 年版二部) [S].

Commission of chinese veterinary pharmacopoeia. People's Republic of China Veterinary Pharmacopoeia (two editions of 2015) [S].

- [2] 鞠玫君. 牛蒡子中木脂素类成分的提取工艺研究 [D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2008.

JU M J. Study on Extraction Technology of lignans from *Arctium lappa* L. [D]. ShenYang: liaoning university of traditional chinese medicine, 2008.

- [3] 于宏. 牛蒡的化学成分与生物活性 [J]. 国外医药·植物药分册, 2007, 22(6): 246-247.

YU H. The chemical composition and biological activity of burdock [J]. World Phytomedicines, 2007, 22(6): 246-247.

- [4] 齐艳明. 牛蒡化学成分研究 [D]. 齐齐哈尔: 齐齐哈尔大学, 2012.

QI Y M. Study on the chemical constituents of burdock [D]. Qiqiha: Qiqihar university, 2012.

- [5] Cho M K, Jang Y P, Kim Y C, et al. Arctigenin, a phenylpropanoid dibenzylbutyrolactone lignan, inhibits MAP kinases and AP-1 activation via potent MKK inhibition; the role in TNF- α inhibition. *Int Immunopharmacol*, 2004, 4(10): 1419-1429.

- [6] 王劲. 牛蒡子抗病毒有效部位研究 [D]. 沈阳: 辽宁中医学院, 2004.

WANG J. Study on the effective part of *arctium lappal* [D]. Shenyang: Liaoning College of Traditional Chinese Medicine, 2004.

- [7] 张兴德, 张彩琴, 刘启迪, 等. 牛蒡子抗肿瘤活性成分及作用机制研究进展 [J]. 中国现代中药, 2012, 14(12): 12-15.

Zhang X D, Zhang X Q, Liu Q D, et al. Research Progress on antitumor constituents and mechanism of *Arctium lappa* L. [J]. *Modern Chinese Medicine*, 2012, 14(12): 12-15.

- [8] 卢来春. 牛蒡子苷分离、纯化及其对实验性糖尿病大鼠血管内皮细胞保护机制的初步探讨 [D]. 重庆: 第三军医大学, 2007.

LU C L. Study on the Separation and purification way of arctiin and Study on the protective mechanism vascular endothelial cell of experimental diabetic rats with arctiin [D]. Chongqing: Army Medical University, 2007

- [9] Chul Y K, Mi-Jeong A, Jinwoong K. A preparative isolation and purification of arctigenin and matairesinol from *Forsythia ko-reana* by centrifugal partition chromatography. *J. Sep. Science*. 2006, 29, 656-659.

- [10] 吕佳. 牛蒡苷元药物动力学研究 [M]. 沈阳: 辽宁中医学院, 2002.

LV J. Study on pharmacokinetics of arctigenin [M]. Shenyang: Liaoning College of Traditional Chinese Medicine, 2002.

- [11] 葛亮, 张浩科, 田树革. 反相液相色谱法测定毛头牛蒡不同部位中牛蒡苷和牛蒡苷元的含量 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(14): 41-43.

Ge, L, Zhang H K, Tian S G. Content determination of arctiin and arctigen from different Parts of *arctium tomentosum* by RP-HPLC. *Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae*. 2010, 16(14): 41-43.

- [12] He F, Dou D Q, Sun Y, et al. Plasma Pharmacokinetics and Tissue Distribution of Arctiin and its main metabolite in rats by HPLC-UV and LC-MS. *Planta Med*, 2012, 78(8): 800-806.

- [13] He F, Dou DQ, Hou Q, et al. Pharmacokinetic study of arctigenin in rat plasma and organ tissue by RP-HPLC method. *Natural Product Research*, 2013, 27(10): 903-906.

- [14] 江云霞, 田红翠, 张靖悦, 等. 牛蒡苷元纳米乳在大鼠体内的药动学研究 [J]. 中国药学杂志, 2014, 49(8): 679-682.

Jiang Y X, Tian C H, Zhang J Y, et al. Pharmacokinetics of Arctigenin Nanoemulsion in rats. *Chinese Pharmaceutical Journal*. 2014, 49(8): 679-682.

- [15] 操继跃, 卢笑丛. 兽医药物动力学 [S]. 北京: 中国农业出版社, 2005: 176-205.

Cao J Y, LV X C. Veterinary pharmacokinetics. BeiJin: China Agricultural Press, 2005: 176-205.

- [16] 袁媛. 牛蒡子质量控制方法及其水提物药代动力学和药效动力学研究 [D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2009.

Yuan Y. Quality Control Method of Burdock and Its Pharmacoki-

- netics and Pharmacodynamics of Water Extracts [D]. Shenyang: Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, 2009.
- [17] 魏凤环,王永刚,罗佳波. 药动学多峰现象研究概况 [J]. 中国药学杂志,2005,40 (23) :1772 – 1774.
- Wei F H, Wang Y G, Luo J B. Survey of research on multi – peak phenomenon of pharmacokinetics [J]. Chinese Pharmaceutical Journa. 2005,40 (23) ;1772 – 1774.
- [18] 郭晓宇,杨琳,陈颖,等. 黄芩苷与黄芩素的大鼠体内药物动力学比较研究 [C]. 第六届中国药学会学术年会论文集, 2006;1203 – 1209.
- Guo X Y, Yang L, Chen Y, *et al.* Comparison of Pharmacokinetics of Baicalin and Baicalein in Rats [C]. Proceedings of the 6th China Pharmaceutical Association Annual Conference. 2006; 1203 – 1209.
- [19] Shi R, Zhou H, Liu Z, *et al.* Influence of coptis Chinensis on pharmacokinetics of flavonoids after oral administration of radix Scutellariae in rats. Biopharm drug dispos, 2009, 30 (7) : 398 – 410.
- [20] 阳长明,侯世祥,孙毅毅,等. 保心微丸中肉桂酸大鼠体内的药代动力学研究 [J]. 中草药,2001,32 (7) :616 – 618.
- Yang C M, Hou S X, Shun Y Y, *et al.* Pharmacokinetics of cinnamic acid in Baoxin Pill in rat [J]. Chinese traditional and herbal drugs. 2001,32 (7) :616 – 618.

(编 辑:陈 希)