

# 黄连解毒散超微粉有效成分栀子苷在家兔体内的药代动力学研究

林雪玲<sup>1</sup>, 马玉芳<sup>2</sup>, 俞道进<sup>2</sup>, 姚金水<sup>2</sup>, 黄小红<sup>2</sup>, 黄一帆<sup>2</sup>

1. 福建农业职业技术学院动物科学系, 福州 350007
2. 福建农林大学动物科学学院, 福州 350002

**摘要** 探讨超微粉碎技术对黄连解毒散有效成分栀子苷的药代动力学影响。黄连解毒散分别制成超微粉和细粉, 以 4g/kg 体质量的剂量分别灌服给家兔, 采用 HPLC 测定家兔体内栀子苷的血药浓度, 血药浓度-时间数据经药代动力学分析软件 PKS 处理, 比较黄连解毒散超微粉及其细粉中栀子苷在家兔体内的药代动力学参数。结果显示, 黄连解毒散超微粉及其细粉中栀子苷的药代动力学最佳房室模型均为一级-室开放模型。其主要药代动力学参数分别为: 药物的吸收相半衰期  $T_{1/2ka}$  为 0.14, 0.36h, 药物的消除相半衰期  $T_{1/2ke}$  为 1.70, 1.41h, 达峰时间  $T_{peak}$  为 0.672, 0.957h, 达峰浓度  $C_{max}$  为 0.627, 0.419 $\mu$ g/mL, 血药浓度-时间曲线下面积 (AUC) 为 1.899, 1.356 $\mu$ g $\cdot$ h/mL, 与细粉比较, 黄连解毒散超微粉达峰时间提前 0.285h; 峰浓度提高 49.64%; 血药浓度-时间曲线下面积增加 40.04%。结果表明, 超微粉碎技术可显著提高黄连解毒散有效成分栀子苷的生物利用度。

**关键词** 黄连解毒散; 超微粉; 栀子苷; 药代动力学; 生物利用度

**中图分类号** S853.7

**文献标识码** A

**doi** 10.3981/j.issn.1000-7857.2011.05.008

## Pharmacokinetics Study on Geniposide as the Effective Ingredient of Ultramicro Pulverised Powder of Huanglian Jiedusan in Rabbits *in vitro*

LIN Xueling<sup>1</sup>, MA Yufang<sup>2</sup>, YU Daojin<sup>2</sup>, YAO Jinshui<sup>2</sup>, HUANG Xiaohong<sup>2</sup>, HUANG Yifan<sup>2</sup>

1. Department of Animal Science, Fujian Agricultural Vocation-Technical College, Fuzhou 350007, China
2. College of Animal Science, Fujian Agriculture and Forestry University, Fuzhou 350002, China

**Abstract** To study the pharmacokinetics of geniposide as the effective ingredient of ultramicro pulverized powder of Huanglian Jiedusan (HLJDS) in rabbits *in vitro*, the plasma concentration of geniposide was determined by HPLC in two groups of rabbits after they were administered with ultramicro powder and ordinary powder of HLJDS at a single dose (4g/kg bw) by gastrogavage, respectively. The plasma concentration-time data of geniposide was analyzed with Pharmaceutical Kinetics Software (PKS). Pharmacokinetics characteristics in both groups were compared. The results show that the best pharmacokinetics model of geniposide in two groups is all one-compartment open models. The main pharmacokinetic parameters of geniposide are as follows:  $T_{1/2ka}$  is 0.14h and 0.36h,  $T_{1/2ke}$  is 1.70h and 1.41h,  $T_{peak}$  is 0.672h and 0.957h,  $C_{max}$  is 0.627 $\mu$ g/mL and 0.419 $\mu$ g/mL, AUC is 1.899( $\mu$ g $\cdot$ h)/mL and 1.356( $\mu$ g $\cdot$ h)/mL, respectively.  $T_{peak}$  is elevated by 0.285h,  $C_{max}$  is enlarged by 49.64%, and AUC is raised by 40.04%. It is indicated that the bioavailability of geniposide in HLJDS could be greatly improved by the technique of ultramicro pulverization.

**Keywords** Huanglian jiedusan; ultra-micropowder; geniposide; pharmaco-kinetics; bioavailability

超微粉碎技术是近年国际上发展迅速的新技术。中药经超微粉碎后, 一般药材破壁率达 95% 以上。中药经破壁后, 细

胞内有效成分充分暴露出来, 改善了中药在生物体内吸收率, 大大提高了中药的生物利用度和药效。不少业内专家认

收稿日期: 2010-11-03; 修回日期: 2011-01-27

基金项目: 国家自然科学基金项目(30972211)

作者简介: 林雪玲, 讲师, 研究方向为临床兽医学, 电子邮箱: linxueling0909@126.com; 黄一帆(通信作者), 教授, 研究方向为天然药物加工及应用, 电子邮箱: zjhyfang@163.com

为,超微粉碎技术在中兽药加工上的应用研究,将为中兽药带来新一轮的技术革命<sup>[1-3]</sup>。

黄连解毒汤出自王焘《外台秘要》,该方由黄连、黄柏、黄芩、栀子组成,具有清热泻火解毒之功效,主治一切实热火毒、三焦热盛之证,内服、外用均具有良好的治疗作用<sup>[4-5]</sup>。《中华人民共和国兽药典》(2000年版)中的黄连解毒散即源于该方。据研究,该方具有一定的抗菌、解毒、耐缺氧、抗自由基等作用,在兽医临床上,广泛应用于败血症、脓毒血症、痢疾等各种急性炎症<sup>[6]</sup>。

李富文<sup>[7]</sup>对黄连解毒散进行普通粉碎和超微粉碎后的粉末进行了形态学比较观察,结果表明药材经超微粉碎后,粉末颗粒细微均匀,颗粒的球形度提高,复方均质度明显改善,绝大多数细胞破壁;体外溶出度试验表明,超微粉碎可提高黄连解毒散中主要的有效成分黄芩苷<sup>[8]</sup>、小檗碱和栀子苷<sup>[9]</sup>溶出量。马玉芳等<sup>[10-11]</sup>对黄连解毒散超微粉主要有效成分黄芩苷、小檗碱进行了药代动力学研究,结果表明,黄连解毒散经超微粉碎后,主要有效成分黄芩苷、小檗碱在家兔体内生物利用度大幅度提高。栀子为黄连解毒散中的使药,具有通泻三焦,导热下行,引经调和的作用,中医学认为栀子具有护肝、利胆、降压、镇静、消肿等作用<sup>[12]</sup>。栀子苷是栀子的主要有效成分,目前国内尚未见对该方超微粉碎后有效成分栀子苷在家兔体内的药代动力学研究。本文在已有的研究工作基础上,采用 HPLC 测定家兔体内栀子苷的血药浓度,比较黄连解毒散超微粉、细粉中栀子苷在家兔体内的药代动力学参数,以期揭示黄连解毒散经超微粉碎后主要有效成分栀子苷在体内的变化规律及其生物利用度,为黄连解毒散超微粉在临床应用提供科学依据。

## 1 材料与方法

### 1.1 药材与试剂

黄连解毒散由黄连、黄柏、黄芩和栀子(购于福州市药材采购供应站)按规定比例混合而成。黄连解毒散细粉由植物试样粉碎机粉碎,过 65 目筛。黄连解毒散超微细粉由济南倍力粉技术工程有限公司采用超微粉碎技术制成,过 300 目筛。试验前 40℃减压干燥至恒重,给药前用蒸馏水配成悬浮液。栀子苷标准品(中国药品生物制品检定所,批号:110749-200410);乙睛为色谱纯(江苏汉邦科技有限公司);磷酸为分析纯(广东光华化学厂有限公司);肝素钠(上海惠兴生化试剂有限公司)。

### 1.2 主要仪器

1100 型高效液相色谱仪(美国 Agilent 公司),HSC-24A 型氮气吹干仪(北京八方世纪科技有限公司),BMF-6 型倍力超微粉碎机(济南倍力粉技术工程有限公司),FZ-102 型植物试样粉碎机(河北黄骅市家务科学仪器厂),Statorius BS210S 型电子天平(北京塞多利斯天平有限公司),AL104 型电子天平(深圳中图欣电子科技有限公司),TGL-16G 型离心机(上海安亭科学仪器厂)。

### 1.3 试验设计

#### 1.3.1 试验动物

2.5~3.0kg 健康家兔 10 只,雌雄各半,由福建医科大学实验动物中心提供。

#### 1.3.2 给药与血样采集

10 只家兔试验前根据性别、体重随机分为 2 组,即黄连解毒散细粉组和黄连解毒散超微粉组,按 4g/kg 剂量灌胃给药,给药前禁食 12h,给药后 0.25,0.5,0.75,1.0,1.5,2.0,2.5,3.0,4.0,6h 颈静脉采血 2.5mL。

#### 1.3.3 血样处理

血样采集后,体外肝素钠抗凝。3000r/min,离心 15min,分离血浆,-20℃下保存,待测。

### 1.4 血浆中栀子苷浓度测定方法

#### 1.4.1 色谱条件

色谱柱为 Hanbon1C18254F,4.6mm×250mm;柱温为室温;流动相为乙睛:水:0.1%磷酸为 18:82:0.1;流速 1mL/min;检测波长为 238nm;进样体积为 20μL。在该色谱条件下,栀子苷峰形良好,保留时间约为 5.7min<sup>[13-15]</sup>。

#### 1.4.2 血浆样品处理

吸取各时间点的血浆 0.2mL,加 1.4mL 甲醇超声振荡 15min,旋涡振荡 1min,12000r/min,离心 15min,取上清液到另一干净的离心管,45℃水浴氮气挥干,加 0.25mL 流动相溶解,旋涡振荡 2min,超声 5min,0.45μm 滤膜过滤,进样 20μL,记录色谱图。

#### 1.4.3 栀子苷标准溶液的制备

称取栀子苷标准品,加流动相配成 2μg/mL 的标准品溶液,放 4℃冰箱备用。

#### 1.4.4 方法学考查

##### (1) 栀子苷标准品标准曲线

吸取对照品溶液适量,用流动相稀释成各种浓度,使栀子苷含量为 0.08,0.16,0.32,0.64,0.8,1.6μg/mL。20μL 进样,按第 1.4.1 节的色谱条件测定峰面积,以进样量和峰面积进行回归,以栀子苷峰面积积分为纵坐标,以栀子苷对照品浓度为横坐标,绘制标准曲线,得出回归方程为  $y=28.786x-0.03333$ , $r^2=1$ ,表明栀子苷含量在 0.08~1.6μg/mL 范围内与峰面积积分值线性关系良好,可采用外标峰面积法定量。

##### (2) 血浆栀子苷标准曲线

吸取 5,20,40,80,100,150μL 栀子苷标准品溶液(2μg/mL)于离心管中,45℃水浴氮气挥去流动相,分别加入空白血浆 0.2mL,得不同浓度的栀子苷血浆标准液(质量浓度分别为 0.05,0.2,0.4,0.8,1.0,1.5μg/mL),按第 1.4.2 节的方法处理,按第 1.4.1 节的色谱条件测定峰面积,以进样量和峰面积进行回归,以栀子苷峰面积积分为纵坐标,以血浆栀子苷标准液浓度为横坐标,绘制标准曲线,得出回归方程为  $y=19.043x-0.3965$ , $r^2=0.9993$ ,表明栀子苷质量浓度在 0.05~1.5μg/mL 范围内与峰面积积分值线性关系良好,可以采用外标峰面积法定量。

### (3) 回收率测定

用空白血浆和栀子苷标准品溶液配制 0.1, 0.4, 0.8  $\mu\text{g}/\text{mL}$  栀子苷血浆样品, 按第 1.4.2 节的方法处理进样分析, 测定其峰面积, 根据栀子苷标准品标准曲线用外标法计算其检出量, 与它的理论值进行比较, 计算回收率。测得高、中、低 3 个浓度水平血浆中栀子苷的回收率分别为 81.99%, 78.54%, 81.20%, 相应的 RSD 分别为 2.76%, 3.54%, 3.69%, 表明本方法回收率高, 稳定性好。

### (4) 灵敏度的测定

按第 1.4.2 节的方法制备一系列低浓度的样品, 进行分析, 以信噪比  $S/N=3$  时的最小浓度定为最低检测浓度。本法最低检测质量浓度为 0.03  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , 灵敏度高, 符合试验要求。

### (5) 精密度测定

用空白血浆加入栀子苷标准品溶液, 分别配制成

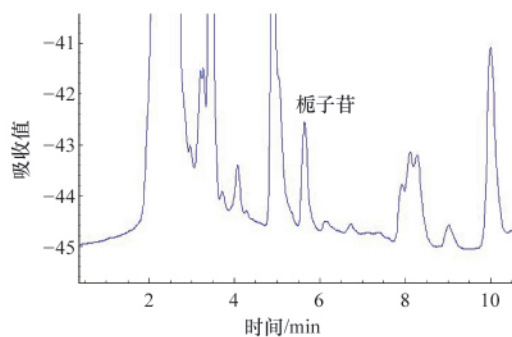


图 1 血浆加栀子苷标准品色谱

Fig. 1 Chromatogram of blank rabbit plasma sample spiked with geniposide

0.1, 0.4, 1.0  $\mu\text{g}/\text{mL}$  栀子苷血浆样品各 5 份, 按第 1.4.2 节的方法处理, 测得高、中、低 3 个浓度水平血浆中栀子苷的日内 RSD 分别为 2.75%, 2.49%, 2.41%, 日间 RSD 分别为 3.02%, 3.25%, 3.64%。表明本方法重现性良好。

### (6) 专属性测定

取空白血浆、空白血浆加栀子苷标准品, 按第 1.4.2 节的方法处理, 按第 1.4.1 节的色谱条件进样得出色谱图。结果表明, 空白血浆加标准品血浆样品栀子苷峰形良好, 专属性较强, 无血浆杂质峰干扰, 保留时间大约为 5.7min, 分离度也比较好。

## 1.5 血样中栀子苷的测定

按第 1.4.2 节的方法操作, 记录色谱图和峰面积。空白血浆加栀子苷标准品、家兔灌药血浆样品的色谱模式如图 1、图 2 所示。

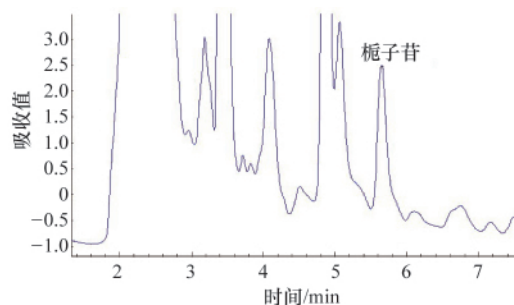


图 2 家兔灌胃 HLJDS 超微粉血浆栀子苷色谱

Fig. 2 Chromatogram of geniposide of HLJDS ultra-micro powder in rabbit plasma by oral administration

## 1.6 数据处理

所得的药时数据用药代动力学软件 (Pharmaceutical Kinetics Software, PKS) 处理, 进行房室模型拟合, 计算药代动力学参数。

## 2 结果与分析

### 2.1 家兔灌服黄连解毒散后栀子苷的血药浓度

家兔灌服黄连解毒散后栀子苷的血药浓度实测值见表 1。由表 1 可知, 超微粉和细粉分别在给药后 0.75 和 1h 栀子苷血浆浓度达到高峰。

### 2.2 家兔内服黄连解毒散的栀子苷的药代动力学参数

将两组给药后不同时间点采血测得到的血药浓度时间数据的均值, 采用药代动力学软件 PKS 处理药时数据, 分别按一室、二室模型进行模拟, 根据  $F$  检验和 AIC 最小值, 确定两组家兔最佳拟合房室模型均为一级一室开放模型。与细粉比较, 黄连解毒散超微粉的吸收速率常数  $K_a$  增大, 吸收相半衰期  $T_{1/2ka}$  缩短, 消除相半衰期  $T_{1/2ke}$  延长, 达峰时间  $T_{peak}$  缩短,

表 1 家兔栀子苷血药浓度值 ( $n=5$ )

Table 1 Plasma concentration of geniposide in rabbits ( $n=5$ )

采血时间/h	服用黄连解毒散 细粉/ $(\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1})$	服用黄连解毒散 超微粉/ $(\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1})$
0.25	0.24675 $\pm$ 0.60500	0.37338 $\pm$ 0.06850
0.5	0.32801 $\pm$ 0.04620	0.55067 $\pm$ 0.07440
0.75	0.39238 $\pm$ 0.04250	0.71688 $\pm$ 0.08690
1	0.47627 $\pm$ 0.05340	0.58233 $\pm$ 0.06950
1.5	0.36178 $\pm$ 0.04310	0.43828 $\pm$ 0.02820
2	0.32009 $\pm$ 0.02470	0.36705 $\pm$ 0.04880
2.5	0.23672 $\pm$ 0.02290	0.32801 $\pm$ 0.04240
3	0.20454 $\pm$ 0.02430	0.29107 $\pm$ 0.04500
4	0.12170 $\pm$ 0.01850	0.17657 $\pm$ 0.03210
6	0.06946 $\pm$ 0.00919	0.10142 $\pm$ 0.01890

峰浓度  $C_{max}$  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, 消除慢, 主要药代动力学参数见表 2。

表2 家兔灌服黄连解毒散(4g/kg)后血浆  
 栀子苷药代动力学参数

Table 2 Pharmacokinetic parameters of plasma geniposide after oral administration to the rabbits by a single dose (4g/kg)

参数	服用黄连解毒散细粉	服用黄连解毒散超微粉
$K_d/h^{-1}$	1.938	4.873
$T_{1/2ka}/h$	0.36	0.14
$T_{1/2ke}/h$	1.41	1.70
$CL/F/(L \cdot h^{-1} \cdot kg^{-1})$	2.951	2.106
$V_d/F/(L \cdot kg^{-1})$	5.982	5.109
$AUC/(\mu g \cdot h \cdot mL^{-1})$	1.356	1.899
$T_{peak}/h$	0.957	0.672
$C_{max}/(\mu g \cdot mL^{-1})$	0.419	0.627

注: $V_d/F$ 为表观分布容积; $CL/F$ 为药物的清除率。

Notes:  $V_d/F$ , apparent volume of distribution;  $CL/F$ , clearance rate of drugs.

### 3 讨论

#### 3.1 栀子苷检测方法

夏素霞等<sup>[13]</sup>、卢兴红等<sup>[14]</sup>、陈燕军等<sup>[15]</sup>在测定栀子苷的血药浓度时,都是把乙腈和水按一定比例混合作为流动相。本试验发现,如果仅仅把乙腈和水按一定的比例混合作为流动相,无论乙腈和水的比例如何变化,栀子苷的色谱峰都会出现拖尾,而加入0.1%磷酸后,栀子苷色谱峰的峰形就得到了明显的改善,这可能是本试验所用的色谱柱(Hanbon IC18254F)与他们所采用的色谱柱(Kromasil C18、迪马公司C18柱、ODS(Zorbax Rx-C18))不同所致。

本试验血浆样品处理采取甲醇直接沉淀蛋白,方法简便、快速,亦曾尝试了其他方法,如用乙腈沉淀蛋白,回收率只有甲醇的50%;用6%的高氯酸沉淀蛋白,虽然回收率和甲醇沉淀蛋白的回收率差不多,但6%高氯酸含水量高,氮气吹干时间长,回收率不稳定,故采用甲醇沉淀蛋白的方法,这与卢兴红等<sup>[14]</sup>、樊天宇等<sup>[16]</sup>的报道一致。

本试验在上述色谱条件和血浆样品处理方法下测得的栀子苷精密度高,回收率高,血药有效成分峰和杂质峰分离清楚,说明该方法稳定,快速准确,简便可行,可以作为本试验血药浓度的监测手段。

#### 3.2 栀子苷药代动力学特征

本试验给家兔灌服黄连解毒散超微粉和其细粉后,其有效成分栀子苷在家兔体内的代谢过程均符合一级吸收-一室开放模型,与有关文献<sup>[13-15]</sup>的报道一致; $T_{1/2ka}$ 为0.14,0.36h, $V_d/F$ 为5.109,5.982L/kg,表明有效成分栀子苷在家兔体内吸收、分布较快,而且组织穿透性良好,与文献报道的研究结果相似<sup>[14]</sup>; $T_{1/2ke}$ 为1.70,1.41h,说明有效成分栀子苷在家兔体内的消除也较快,根据半衰期判断,属于快速消除药物<sup>[17]</sup>; $T_{peak}$ 为0.672,0.957h, $C_{max}$ 为0.627,0.419 $\mu g/mL$ ,说明有效成分栀子苷

在家兔体内能够较快达到峰浓度。综上所述,黄连解毒散有效成分栀子苷在家兔体内具有吸收迅速、分布广泛以及消除较快的药代动力学特征。黄连解毒散复方中栀子苷与单味制剂中栀子苷<sup>[14]</sup>药代动力学相比,二者 $T_{1/2ka}$ 、 $T_{peak}$ 相似(栀子单味制剂栀子苷 $T_{1/2ka}$ 、 $T_{peak}$ 分别为34.86,13.62min),而 $T_{1/2ke}$ 延长(栀子单味制剂栀子苷 $T_{1/2ke}$ 为49.07min),这说明黄连解毒散中的其他成分可能对栀子苷的药代动力学特征产生了一定影响。

在黄连解毒散复方中栀子苷含量最低<sup>[18]</sup>(栀子苷约占0.41%,小檗碱、黄芩苷分别约占1.01%和0.61%),但本次试验却发现栀子苷的血药浓度最高(栀子苷的 $C_{max}$ 为0.419~0.627 $\mu g/mL$ ,黄芩苷<sup>[9]</sup>、小檗碱<sup>[11]</sup>的 $C_{max}$ 分别为0.215~0.311 $\mu g/mL$ 和0.0565~0.0913 $\mu g/mL$ ),这可能是与小檗碱口服吸收差有关<sup>[9]</sup>,另外,黄连解毒散中的其他成分也可能促进了栀子苷的吸收<sup>[20]</sup>,其机制有待深入研究。

#### 3.3 超微粉碎对栀子苷药代动力学参数影响

家兔灌服黄连解毒散超微粉、细粉后,其有效成分栀子苷在家兔体内的代谢过程均符合一级吸收-一室开放模型,说明黄连解毒散超微粉和细粉的有效成分栀子苷在家兔体内的代谢方式基本相似,此结果表明黄连解毒散经超微粉碎后,有效成分的功效没有改变,这为超微粉碎中兽药的稳定和安全提供了基本保证。

$T_{peak}$ 、 $C_{max}$ 、 $AUC$ 是衡量药物吸收速度与程度的重要参数。与细粉相比,黄连解毒散超微粉栀子苷 $T_{peak}$ 缩短了0.285h,说明黄连解毒散超微粉碎后,吸收更快; $C_{max}$ 提高了49.64%,说明其超微粉碎后,吸收更多、更完全; $AUC$ 反映药物的生物利用度,黄连解毒散超微粉、细粉 $AUC$ 分别是1.899和1.356 $\mu g \cdot h/mL$ ,如以细粉为参照,黄连解毒散超微粉栀子苷的相对生物利用度提高了40.04%,说明对于有效成分栀子苷,黄连解毒散超微粉碎后,吸收更好,生物利用度大幅度提高。

一般对固体药物来说,溶出是吸收的前提,药物粉体粒径越小,比表面积越大,溶出越快,吸收越好<sup>[21]</sup>。药物的生物利用度与药物成分的溶出量和溶出速率在一定程度上具有相关性。中药物经过超微粉碎后,细胞破壁率达95%以上,颗粒细、混合均匀,其有效成分充分暴露出来,在胃液作用下即被溶解,进入小肠后一开始即被同步吸收,起效迅速;同时药物有效成分由细胞内向外迁移所需时间短,吸收明显加快且吸收量增大、吸收更完全<sup>[22]</sup>。另外,中药超微粉因其超微粉粒子附着作用,使药物在消化道内的作用时间较长,提高了药物吸收率,药效迅速<sup>[23-25]</sup>。

### 4 结论

与细粉比较,黄连解毒散超微粉 $T_{peak}$ 提前0.285h; $C_{max}$ 提高49.64%; $AUC$ 提高40.04%。结果表明,超微粉碎技术可以提高黄连解毒散有效成分栀子苷的生物利用度。

#### 参考文献 (References)

[1] 王玉秀,王玉壁.超微粉碎技术在中药中的应用[J].中国新医药,2004,

- 3(6): 67-68.  
Wang Yuxiu, Wang Yubi. *China New Medicine*, 2004, 3(6): 67-68.
- [2] 杜军. 超微粉碎——提高兽药生物利用度的有效方法[J]. 中国兽药杂志, 2004, 38(2): 51-53.  
Du Jun. *Chinese Journal of Veterinary Drug*, 2004, 38(2): 51-53.
- [3] 黄一帆, 李富文, 朱志雄. 超微粉碎技术在中药制剂生产上的应用研究及展望[J]. 山东中兽医, 2002(4): 41-43.  
Huang Yifan, Li Fuwen, Zhu Zhixiong. *Shandong Chinese Medicine Veterinary*, 2002(4): 41-43.
- [4] Dai Y, Miki K, Fukuoka T, et al. Suppression of neuropeptides's mRNA expression by herbal medicine in a rat model of peripheral inflammation [J]. *Life Sci*, 2000, 66(1): 19-29.
- [5] 张艺平, 韩鹏. 黄连解毒汤药理研究最新研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2000, 6(6): 61-63.  
Zhang Yiping, Han Peng. *Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae*, 2000, 6(6): 61-63.
- [6] 张泉鑫, 张克家. 黄连解毒汤——清热解毒基础方 [J]. 中兽医学杂志, 1998(3): 36-37.  
Zhang Quanxin, Zhang Kejia. *Chinese Journal of Traditional Veterinary Science*, 1998(3): 36-37.
- [7] 李富文. 黄连解毒汤超微粉的生物药剂学研究 [D]. 福州: 福建农林大学, 2003: 1-46.  
Li Fuwen. Studies on biopharmaceutics of ultra-fine powder of Huanglian Jiedutang [D]. Fuzhou: Fujian Agriculture and Forestry University, 2003: 1-46.
- [8] 黄一帆, 李富文, 马玉芳. 超微粉碎对黄连解毒汤中黄芩苷溶出的影响[J]. 福建农林大学学报: 自然科学版, 2004, 33(2): 215-218.  
Huang Yifan, Li Fuwen, Ma Yufang. *Journal of Fujian Agriculture and Forestry University: Natural Science Edition*, 2004, 33(2): 215-218.
- [9] 黄一帆, 马玉芳, 李富文, 等. 超微粉碎对黄连解毒汤中栀子苷和小檗碱的溶出的影响[J]. 福建农林大学学报, 2006, 35(4): 394-397.  
Huang Yifan, Ma Yufang, Li Fuwen, et al. *Journal of Fujian Agriculture and Forestry University: Natural Science Edition*, 2006, 35(4): 394-397.
- [10] 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.  
Ma Yufang, Lin Xueling, Yu Daojin, et al. *Acta Veterinaria et Zootechnica Sinica*, 2007, 38(12): 1368-1372.
- [11] 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.  
Ma Yufang, Lin Xueling, Yu Daojin, et al. *Scientia Agricultura Sinica*, 2008, 41(3): 875-879.
- [12] 沈爱宗, 刘圣, 汤源泉. 栀子药理作用及临床应用进展 [J]. 基层中药杂志, 1997, 11(2): 49-52.  
Shen Aizong, Liu Sheng, Tang Yuanquan. *Primary Journal of Chinese Materia Medica*, 1997, 11(2): 49-52.
- [13] 夏素霞, 张艳玲, 宏包玉, 等. 脑血宁注射液中心栀子苷血药浓度及药物动力学研究[J]. 中医药学刊, 2004, 22(6): 1088-1089.  
Xia Suxia, Zhang Yanling, Hong Baoyu, et al. *Chinese Archives of Traditional Chinese Medicine*, 2004, 22(6): 1088-1089.
- [14] 卢兴红. 栀子及制剂的含量测定和药代动力学研究[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2003: 16-49.  
Lu Xinghong. Determination of the contents and study on pharmacokinetics of geniposide in *Gardenia jasminoides* Ellis and its preparations[D]. Shijiazhuang: Hebei Medical University, 2003: 16-49.
- [15] 陈燕军, 周爱香. 黄芩清肺散片中栀子苷的家犬药代动力学研究[J]. 中国中药杂志, 2003, 28(5): 469-470.  
Chen Yanjun, Zhou Aixiang. *China Journal of Chinese Materia Medica*, 2003, 28(5): 469-470.
- [16] 樊天宇, 文红梅, 过科家, 等. 通络冻干粉针中栀子苷、芍药苷 beagle 犬药代动力学研究[J]. 中药药理与临床, 2007, 23(1): 50-54.  
Fan Tianyu, Wen Hongmei, Guo Kejia, et al. *Pharmacology and Clinics of Chinese Meteria Medica*, 2007, 23(1): 50-54.
- [17] 郭涛. 新编药物动力学[M]. 北京: 中国科学技术出版社, 2004: 458.  
Guo Tao. New edited pharmacokinetic [M]. Beijing: China Science and Technology Press, 2004: 458.
- [18] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 2000 版[M]. 北京: 化学工业出版社, 2000: 318.  
Commission of China Pharmacopoeia. Pharmacopoeia of People's Republic of China: 2000 Edition [M]. Beijing: Chemical Industry Publishing House, 2000: 318.
- [19] 盛美萍, 孙祺, 王宏. 盐酸小檗碱在 Beagle 狗注射和口服药代动力学研究 [J]. 中国药理学通报, 1993, 9(1): 64-67.  
Sheng Meiping, Sun Qi, Wang Hong. *Chinese Pharmacological Bulletin*, 1993, 9(1): 64-67.
- [20] Lu T, Song J, Huang F, et al. Comparative pharmacokinetics of baicalin after oral administration of pure baicalin, *Radix scutellariae* extract and Huang-Lian-Jie-Du-Tang to rats[J]. *Journal of Ethnopharmacol*, 2007, 110(3): 412-418.
- [21] 梁文权. 生物药剂学与药代动力学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2001: 146-156.  
Liang Wenquan. Biopharmaceutics and pharmacokinetics [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2001: 146-156.
- [22] 赫征红. 超微细胞破壁粉碎技术在兽用中药开发中的应用[J]. 兽药与饲料添加剂, 2002(7): 41-42.  
He Zhenghong. *Veterinary Pharmaceuticals and Feed Additives*, 2002 (7): 41-42.
- [23] 骆苏芳, 翁甲丰, 冼显秀, 等. 浅谈超微细中药粉体[J]. 中药材, 1999, 22(4): 209-211.  
Luo Sufang, Weng Jiafeng, Xian Xianxiu, et al. *Journal of Chinese Medicinal Materials*, 1999, 22(4): 209-211.
- [24] 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.  
He Yu, Guo Qi, Du Xiaomin. *Chinese Traditional Patent Medicine*, 1999, 21(11): 601-602.
- [25] 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): 823-827.  
Shu Chaohui, Liu Genfan, Ma Menghua, et al. *Chinese Journal of Chinese Materia Medica*, 2004, 29(9): 823-827.

(责任编辑 吴晓丽)

## 《科技导报》“书评”栏目征稿

“书评”栏目发表图书评论文章, 被评论的图书以高级科普、学术专著及科学文化图书为主, 兼顾科学精神、科学方法、科技哲学、科学人文、科学家传记、经典科学著作、科学通俗读物、科学道德等内容的图书。欢迎投稿, 择优刊登。每篇书评以 2200 字左右为宜, 需配书影, 并含书名、作者、出版单位、出版年份、定价等信息。栏目责任编辑: 陈广仁, 投稿邮箱: chenguangren@kjdb.org。