

冰片对丹参脂溶性药效成分促吸收作用研究*

周陆怡, 鲁澄宇[△]

(广东医科大学药学院, 广东 东莞 523808)

摘要:目的 探讨冰片对丹参脂溶性药效成分二氢丹参酮 I、隐丹参酮、丹参酮 I 和丹参酮 II_A 的促吸收作用, 以及 4 种药效成分在大鼠血浆、脑和心脏组织中分布的影响。方法 取 SD 大鼠 20 只, 随机分为冰片组和未加冰片组, 各 10 只, 两组灌胃丹参醇提物后, 冰片组立即灌胃冰片, 测定给药 30 min 后 4 种药效成分的血药浓度, 以及脑和心脏组织中的药物浓度。色谱柱采用 Waters Symmetry C₁₈ 柱 (250 mm × 4.6 mm, 5 μm), 丙酸睾酮为内标, 流动相为水-甲醇 (22:78), 检测波长二氢丹参酮 I、丹参酮 I 和丙酸睾酮为 244 nm, 隐丹参酮和丹参酮 II_A 为 266 nm。结果 冰片组血浆样品可明显检测到隐丹参酮, 而未加冰片组血浆样品中没有检测到隐丹参酮; 冰片组心脏组织样品中隐丹参酮的峰高明显高于未加冰片组。两组的脑组织样品中均未检测到隐丹参酮, 所有生物样品里均未检测到二氢丹参酮 I、丹参酮 I 和丹参酮 II_A。结论 丹参脂溶性药效成分的口服生物利用度很低, 冰片能促进大鼠对隐丹参酮的吸收, 能提高隐丹参酮在大鼠血液和心脏组织中的药物浓度。

关键词: 高效液相色谱法; 冰片; 脂溶性成分; 丹参醇提物; 组织分布; 促吸收; 大鼠

中图分类号: R932; R285.5; R286

文献标识码: A

文章编号: 1006-4931(2019)01-0014-05

Absorption - Promoting Effect of Borneol on Fat - Soluble Medicinal Ingredients of *Salvia Miltiorrhiza*

ZHOU Luyi, LU Chengyu

(Department of Pharmacy, Guangdong Medical University, Dongguan, Guangdong, China 523808)

Abstract: Objective To investigate the absorption - promoting effect of borneol on the fat - soluble medicinal ingredients (such as dihydrotanshinone I, cryptotanshinone, tanshinone I and tanshinone II_A) of *Salvia miltiorrhiza*, and to investigate the distribution of four medicinal ingredients in plasma, brain and heart of rats. **Methods** Totally 20 rats were randomly divided into borneol group and non - borneol group, and all the rats were given intragastric administration of ethanol extract of *Salvia miltiorrhiza*, then the rats in borneol group were given borneol immediately. After 30 min of administration, the concentration of four medicinal ingredients in blood, brain and heart tissues were detected, and the difference of drug concentration between the two groups was analyzed. Waters Symmetry C₁₈ column (250 mm × 4.6 mm, 5 μm) was used as the chromatographic column, testosterone propionate was used as the internal standard, the mobile phase was water - methanol (22:78), the detection wavelength of dihydrotanshinone I, tanshinone I and testosterone propionate was 244 nm, the detection wavelength of cryptotanshinone and tanshinone II_A was 266 nm. **Results** Cryptotanshinone was detected in plasma samples of borneol group, but not in plasma samples of non - borneol group. The peak of cryptotanshinone in heart tissue samples of borneol group was higher than that of non - borneol group. Cryptotanshinone was not detected in brain tissue samples of the two groups, and dihydrotanshinone I, tanshinone I and tanshinone II_A were not detected in all biological samples. **Conclusion** The oral bioavailability of fat - soluble medicinal ingredients of *Salvia miltiorrhiza* is very low. Borneol can promote the absorption of cryptotanshinone in rats and increase the concentration of cryptotanshinone in blood and heart tissues of rats.

Key words: HPLC; borneol; fat - soluble ingredients; alcohol extract of *Salvia miltiorrhiza*; tissue distribution; promote absorption; rats

丹参 *Salvia miltiorrhiza* Beg. 为唇形科植物丹参的干燥根, 具有扩张冠脉、增加冠脉血流量、防止心肌缺血和心肌梗死、改善微循环、保护心脏等作用^[1]。二氢丹参酮 I、隐丹参酮、丹参酮 I 和丹参酮 II_A 是丹参脂溶性的主要活性成分^[2-3]。冰片为常用的中药促吸收剂, 可促进药物吸收和促进血脑屏障开放^[4], 提高其他药物的生物利用度^[2]。丹参总酮难溶于水^[5]、口服难吸收^[6]、生物

利用度低^[7-8]、不易透过血脑屏障^[9-10]的特点, 极大地限制了丹参酮类药物制剂的临床应用。目前, 国内外针对冰片促进血脑屏障开放的作用进行了研究^[11], 但鲜有冰片同时对多种丹参脂溶性药效成分在体内组织分布的影响研究。本研究中探讨了冰片同时对多种丹参脂溶性药效成分促吸收和组织分布的影响, 从药物代谢动力学的角度阐明使药冰片对君药丹参的协同增效作用,

*基金项目: 2017 年度广东医科大学科研基金项目 [32]。

第一作者: 周陆怡, 女, 硕士研究生, 实验师, 研究方向为药理学, (电话) 0769-22896560 (电子信箱) zly820601@163.com。

[△]通信作者: 鲁澄宇, 男, 博士研究生, 教授, 研究方向为药理学, (电话) 0769-22896560 (电子信箱) drlu@gdmc.edu.cn。

为指导开发易吸收、生物利用度高的口服型丹参制剂提供参考。

1 仪器、试剂及动物

仪器:Agilent1200型高效液相色谱仪(美国安捷伦公司);可调式微量移液器(德国 eppendorf 公司);eppendorf5417r型高速冷冻离心机(德国 eppendorf 公司);auy120型电子天平(日本 shimadzu 公司);真空采血管肝素抗凝管(君威医疗设备有限公司)。

试剂:丹参醇提物(西安鸿生生物技术有限公司,批号为20121107);冰片(分析纯,湖南株洲林化厂,批号为201208)。甲醇(色谱纯,天津市科密欧化学试剂有限公司);乙酸乙酯(分析纯,广东光华科技股份有限公司);生理盐水(湖北兴华制药有限公司);二氢丹参酮I(批号为A0060)、隐丹参酮(批号为110852-200806)、丹参酮I(批号为110867-200406)和丹参酮II_A(批号为110766-200619)对照品,丙酸睾酮(内标,批号不100008-201206)均购自中国食品药品检定研究院。

动物:SPF级SD大鼠,雄性,体质量(220±10)g,20只,由广东省实验动物中心提供,动物合格证号为scxk(粤)2015-0007,健康状况良好。实验方法和目的符合人类道德伦理标准,实验过程中对动物的处置符合2006年科学技术部发布的关于善待实验动物的指导性意见。

2 方法与结果

2.1 给药方法与样品采集

SD大鼠随机分成2组,每组10只,实验前12h禁食,自由饮水。冰片组灌胃丹参醇提物混悬液100mg/kg,然后立即灌胃冰片100mg/kg;未加冰片组灌胃丹参醇提物混悬液100mg/kg,然后立即灌胃乙醇1mL/kg。灌胃30min后处死大鼠,取血液、脑和心脏,待处理。

2.2 生物样品处理

取血液,以3000r/min离心10min分层,取淡黄色上清液即血浆0.5mL,加入50μL甲醇,加入内标溶液5mg/L的丙酸睾酮内标溶液50μL,涡旋混合器混旋1min,3000r/min离心5min,将上清液转移离心试管中,加入2.5mL(5倍体积比)乙酸乙酯,涡旋1min,3000r/min离心5min分层,吸取上层有机相,30℃水浴下氮气吹干。残渣用100μL流动相溶解,涡旋1min,13200r/min高速离心10min,0.45μm微孔滤膜过滤后进样20μL。

取脑组织或者心脏组织,加入1:5(g/mL)的质量体积比的生理盐水,加入50μL甲醇,加入内标溶液5mg/L的丙酸睾酮内标溶液50μL,匀浆,涡旋混合器

混旋1min,3000r/min离心5min,将上清液转移离心试管中,加入5倍体积质量比的乙酸乙酯,涡旋1min,3000r/min离心5min分层,吸取上层有机相,30℃水浴下氮气吹干。残渣用100μL流动相溶解,涡旋1min,13200r/min高速离心10min,0.45μm微孔滤膜过滤后进样20μL。

2.3 测定方法的建立

2.3.1 色谱条件

色谱柱:Waters Symmetry C₁₈柱(250mm×4.6mm,5μm);流动相:水-甲醇(22:78);流速:0.8mL/min;检测波长:244nm(二氢丹参酮I、丹参酮I和丙酸睾酮),266nm(隐丹参酮和丹参酮II_A);柱温:25℃。

2.3.2 溶液制备

取二氢丹参酮I对照品2.90mg,隐丹参酮对照品8.40mg,丹参酮I对照品3.30mg,丹参酮II_A对照品8.60mg,精密称定,用甲醇定容至10mL,即得对照品的混合贮备液。精密吸取混合贮备液各1mL,用甲醇定容至10mL,即得二氢丹参酮I、隐丹参酮、丹参酮I和丹参酮II_A质量浓度分别为29.0,82.9,33.0,86.0mg/L的混合标准溶液,以此混合标准溶液为起始溶液,用甲醇以1:1的比例逐级稀释得到各个系列质量浓度的标准溶液(见表1)。另精密称取5.0mg丙酸睾酮对照品,甲醇定容至10mL,即得质量浓度为0.50g/L的丙酸睾酮贮备液,用甲醇稀释100倍,即得质量浓度为5mg/L的丙酸睾酮内标液。

表1 各对照品溶液的系列质量浓度

成分	1	2	3	4	5	6	7
A	29.000 0	14.500 0	7.250 0	3.620 0	0.906 0	0.453 0	0.226 5
B	82.90	41.40	20.70	10.40	5.18	2.59	1.30
C	33.000 0	16.500 0	8.250 0	4.125 0	2.062 0	1.031 0	0.515 6
D	86.00	43.00	21.50	10.80	5.38	2.69	1.34

注:A为二氢丹参酮,B为隐丹参酮,C为丹参酮I,D为丹参酮II_A。下表同。

2.3.3 方法学考察

标准曲线制备:精密量取空白血清和皮肤样品,加入不同质量浓度2.2.2项下各标准溶液50μL,内标溶液丙酸睾酮50μL,按2.2项下方法进行处理并测定。以各对照品峰面积与内标物峰面积的比值(Y)为纵坐标、对照品质量浓度(X)为横坐标,用最小二乘法进行线性回归,分别得到血浆、脑组织和心脏组织中各丹参脂溶性成分的标准曲线。结果见表2。

准确度和精密度试验:按照精密度的测定方法,配制高中低3个质量浓度的对照品溶液,按生物样品处理

表2 血浆、大脑、心脏组织中4种药效成分的标准曲线及线性范围

组织	药效成分	线性回归方程	R^2	线性范围($\mu\text{g/L}$)
血浆	A	$Y=2.548 \times 10^{-3} X + 0.0533$	0.9999	45.30 ~ 290.0
	B	$Y=3.322 \times 10^{-3} X + 0.0531$	0.9997	130.00 ~ 8.29×10^3
	C	$Y=2.076 \times 10^{-3} X + 0.0430$	0.9998	51.60 ~ 3.30×10^3
	D	$Y=2.616 \times 10^{-3} X + 0.1426$	0.9999	134.00 ~ 8.60×10^3
大脑	A	$Y=6.779 \times 10^{-3} X - 0.0141$	0.9990	10.80 ~ 693.0
	B	$Y=10.27 \times 10^{-3} X - 0.1972$	0.9998	37.40 ~ 2.39×10^3
	C	$Y=5.763 \times 10^{-3} X - 0.0243$	0.9997	21.20 ~ 679.0
	D	$Y=9.398 \times 10^{-3} X - 0.0615$	0.9996	19.30 ~ 1.24×10^3
心脏	A	$Y=4.892 \times 10^{-3} X - 0.0669$	0.9991	21.70 ~ 1.39×10^3
	B	$Y=6.259 \times 10^{-3} X - 0.0742$	0.9999	37.40 ~ 4.78×10^3
	C	$Y=3.328 \times 10^{-3} X - 0.0339$	0.9993	21.20 ~ 679.0
	D	$Y=6.037 \times 10^{-3} X - 0.0798$	0.9999	38.60 ~ 2.47×10^3

方法制备,加入不同质量浓度的二氢丹参酮 I、隐丹参酮、丹参酮 I 和丹参酮 II_A,测定。结果见表 3。

专属性试验:按拟订色谱条件,测得血浆、脑组织和心脏组织中的内源性物质均不能干扰二氢丹参酮 I、隐丹参酮、丹参酮 I、丹参酮 II_A 和内标物的测定。以血浆为例,色谱图见图 1。二氢丹参酮 I、隐丹参酮、丹参酮 I、内标丙酸睾酮和丹参酮 II_A 的保留时间 t_R 分别为 10.4, 15.6, 17.0, 24.0, 25.5 min, 各被测成分峰与杂质峰分离良好。二氢丹参酮 I、隐丹参酮、丹参酮 I、内标丙酸睾酮和丹参酮 II_A 分离度均大于 1.5。于 244 nm 检测波长下,脑匀浆液中的其他成分不影响二氢丹参酮 I、丹参酮 I 和内标丙酸睾酮的含量测定;于 266 nm 检测波长下,脑匀浆液中的其他成分不影响隐丹参酮和丹参酮 II_A 的含量测定;另外,按二氢丹参酮 I、隐丹参酮、丹参酮 I、内标丙酸睾酮和丹参酮 II_A 峰计理论板数均大于 10 000。

萃取回收试验:分别制备低、中、高 3 个质量浓度的血浆、脑组织和心脏组织的标准溶液,按样品预处理和测定方法操作,得峰面积比与相应质量浓度对照品溶液进样测得的峰面积比进行比较,计算回收率,重复测定 3 次。由表 4 可知,血浆和脑组织匀浆液中各成分的萃取回收率均大于 50%, RSD 均小于 15%;心脏组织匀浆液中各成分的萃取回收率相对较低, RSD 均小于 6%。表明萃取过程比较稳定,方法稳定性好,回收率较好。

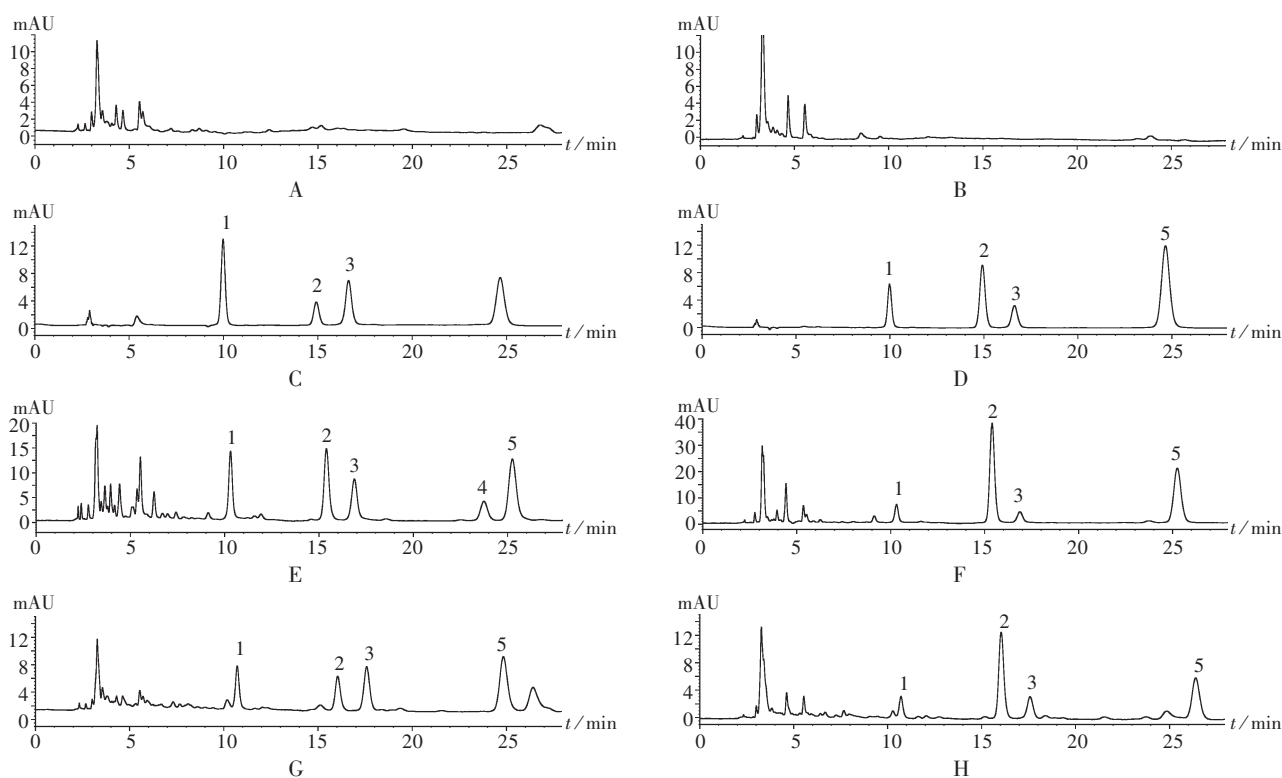
2.3 丹参各脂溶性成分血药浓度和组织浓度分析

按 2.2 项下方法操作,得到冰片组血浆样品,可明显检测到隐丹参酮,而未加冰片组血浆样品中未检测到隐丹参酮;冰片组心脏组织样品中隐丹参酮的峰高

表3 血浆、大脑、心脏组织中4种药效成分精密度的试验结果和方法回收率($n=3$)

组织	药效成分	理论质量浓度 ($\mu\text{g/L}$)	精密度		方法回收率
		实测质量浓度($\bar{X} \pm s, \mu\text{g/L}$)	$RSD(\%)$	(%)	(%)
血浆	A	45.30	41.40 ± 8.00	19.30	80.41
		362.00	356.00 ± 18.00	4.98	98.15
		2.90×10^3	$(2.68 \pm 0.21) \times 10^3$	7.85	92.32
	B	130.00	112.00 ± 14.00	12.70	86.12
		1.04×10^3	$(1.01 \pm 0.03) \times 10^3$	3.21	97.35
		8.29×10^3	$(7.49 \pm 0.75) \times 10^3$	10.00	90.43
	C	51.60	41.90 ± 6.20	14.70	81.39
		412.00	428.00 ± 16.00	3.64	103.87
		3.30×10^3	$(3.28 \pm 0.17) \times 10^3$	5.09	99.50
	D	134.00	108.00 ± 8.00	7.12	80.62
		1.08×10^3	$(1.16 \pm 0.03) \times 10^3$	2.54	108.26
		8.60×10^3	$(8.88 \pm 0.57) \times 10^3$	6.41	103.27
大脑	A	10.80	13.10 ± 0.70	5.00	119.01
		86.70	90.10 ± 9.60	10.70	104.00
		693.00	726.00 ± 23.00	3.27	104.85
	B	37.40	44.50 ± 3.60	8.06	119.13
		299.00	265.00 ± 17.00	6.53	88.68
		2.39×10^3	$(2.46 \pm 0.08) \times 10^3$	3.26	103.10
	C	21.20	21.40 ± 1.40	6.41	101.14
		170.00	176.00 ± 9.00	4.85	103.96
		339.00	344.00 ± 10.00	2.89	101.42
	D	19.30	23.10 ± 3.00	12.70	119.85
		154.00	160.00 ± 8.00	4.88	103.63
		1.24×10^3	$(1.32 \pm 0.07) \times 10^3$	4.99	106.57
心脏	A	43.30	51.40 ± 2.10	4.10	118.78
		173.00	169.00 ± 9.00	5.10	97.65
		1.39×10^3	$(1.43 \pm 0.04) \times 10^3$	2.86	103.03
	B	37.40	44.40 ± 5.62	12.70	118.76
		598.00	588.00 ± 17.00	2.86	98.47
		4.78×10^3	$(4.96 \pm 0.14) \times 10^3$	2.92	103.63
	C	21.20	19.40 ± 3.00	15.70	91.54
		84.80	82.50 ± 2.20	2.71	97.33
		679.00	716.00 ± 30.00	4.23	105.40
	D	38.60	46.30 ± 3.10	6.60	119.90
		309.00	302.00 ± 4.00	1.31	97.87
		2.47×10^3	$(2.56 \pm 0.08) \times 10^3$	3.13	103.87

明显比未加冰片组心脏组织样品中隐丹参酮的峰高要高。另外,两组的脑组织样品中均未检测到隐丹参酮,所有生物样品里均未检测到二氢丹参酮 I、丹参酮 I 和丹参酮 II_A。由于 10 个样本中隐丹参酮与内标物峰面积比值很小,不在线性范围以内,故无定量计算。色谱图见图 2。可见,加入冰片后隐丹参酮峰高 1.81,加入冰片后隐丹参酮峰高 2.29,加入冰片后隐丹参酮峰高 1.22。



1. 二氢丹参酮 I 2. 隐丹参酮 3. 丹参酮 I 4. 丙酸睾酮 5. 丹参酮 II_A

A. 空白血浆 ($\lambda = 244 \text{ nm}$) B. 空白血浆 ($\lambda = 266 \text{ nm}$) C. 标准溶液 ($\lambda = 244 \text{ nm}$) D. 标准溶液 ($\lambda = 266 \text{ nm}$)
E. 空白血浆 + 内标 + 标准溶液 ($\lambda = 244 \text{ nm}$) F. 空白血浆 + 内标 + 标准溶液 ($\lambda = 266 \text{ nm}$)
G. 空白血浆 + 内标 + 丹参提取液 ($\lambda = 244 \text{ nm}$) H. 空白血浆 + 内标 + 丹参提取液 ($\lambda = 266 \text{ nm}$)

图1 血浆样品中丹参各脂溶性成分分析方法的专属性试验高效液相色谱图

表4 萃取回收试验结果(%, $n = 3$)

相关组织	药效成分	回收率($\bar{X} \pm s$)	RSD	相关组织	药效成分	回收率($\bar{X} \pm s$)	RSD
血浆	A	77.24 ± 1.69	3.31	心脏	D	68.82 ± 9.68	14.96
	B	73.60 ± 2.44	4.81		内标	55.92 ± 1.29	2.16
	C	71.36 ± 2.00	5.31		A	56.03 ± 2.29	3.88
	D	73.78 ± 6.21	8.45		B	50.72 ± 0.80	1.56
	内标	67.14 ± 1.96	2.82		C	43.29 ± 0.96	2.09
大脑	A	61.22 ± 4.41	7.17	内标	D	52.81 ± 0.99	1.62
	B	56.63 ± 0.44	12.54		内标	58.88 ± 2.96	4.99
	C	68.69 ± 3.26	4.63				

3 讨论

3.1 给药方案选择

本试验采用灌胃,尝试了不同的给药方案,从最初灌胃大鼠人体等效给药剂量 0.3 g/kg 复方丹参片,到灌胃 7.5 g/kg 复方丹参片,均未检测到各被测组分;还尝试了多次给药,每 8 h 给药 1 次,连续给药 8 次,也未检测到各被测组分;考虑到各被测组分均为脂溶性成分,与油脂同服可能会增加药物的吸收,还尝试了灌胃给药复方丹参片混悬液后立即灌胃一定量的食用调和油,也未检测到各被测组分。0.5% 羧甲基纤维素钠(CMC-Na)溶解丹参醇提物灌胃给药时,依然没有检

测到各被测组分;乙醇-甘油-水(20:20:60)的混合溶剂溶解丹参醇提物灌胃给药时,未检测到各被测组分;最后,用 1,2-丙二醇溶解丹参醇提物灌胃给药,也只能在血浆和心脏样品中检测到极微量的隐丹参酮。结果表明,二氢丹参酮 I、丹参酮 I 和丹参酮 II_A 口服生物利用度较低,其溶解释放过程可能是影响吸收的限制因素,提示药剂工作者应从增加药物的溶解性着手,如将其制成固体分散片或 β -环糊精包合物等剂型来提高其口服生物利用度,或者直接通过开发新的给药途径来研制相应的新剂型。

3.2 脂溶性成分血药浓度和组织浓度分析

通过分析冰片组和未加冰片组生物样品色谱图中隐丹参酮的峰高或峰面积,冰片组血浆和心脏组织样品中隐丹参酮的峰高明显比未加冰片组血浆和心脏组织样品要高,证实了在血浆和心脏组织中冰片确实可促进隐丹参酮的吸收^[12]。为研究隐丹参酮发挥扩张冠脉、增加冠脉血流量、防止心肌缺血和心肌梗死、改善微循环、保护心脏的药效物质基础提供了科学的依据。

3.3 丹参各成分在肾脏组织药物浓度分析

在丹参治疗骨质疏松研究^[13-15]基础上,本研究中

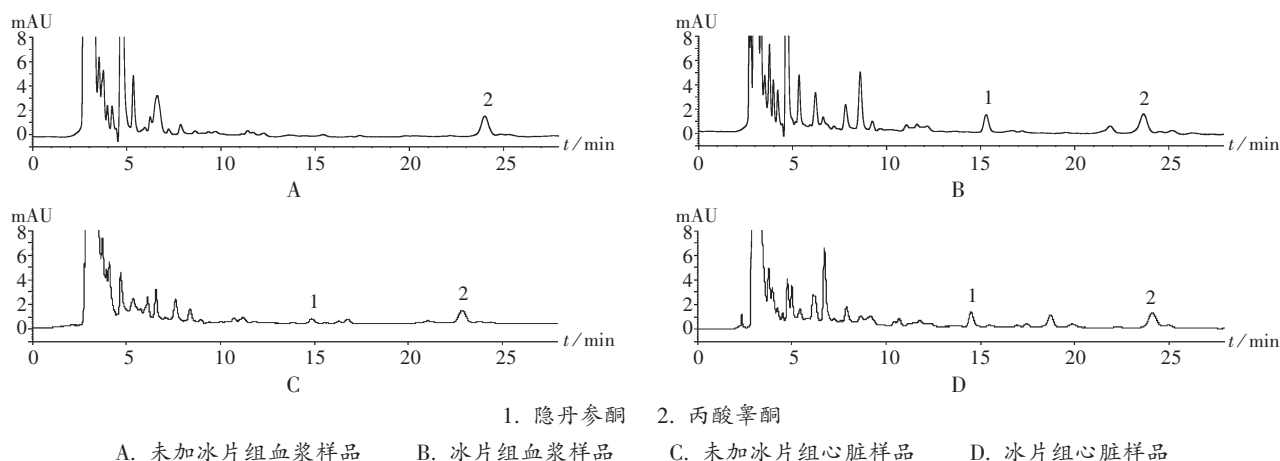


图2 体内药物分析高效液相色谱图

设计了测定肾脏组织中的药物浓度,进一步研究丹参脂溶性成分的代谢排泄情况及在治疗骨质疏松方面发挥的作用。但在建立肾脏样品中丹参各脂溶性成分含量测定的标准曲线试验过程中,发现拟采用的内标丙酸睾酮的峰面积很不稳定,所建立的标准曲线线性很差。分析原因,可能是甾体激素丙酸睾酮与肾脏组织匀浆液中的内源性成分有一定的相互作用,从而造成内标的萃取不完全。试验过程中也检测了部分肾脏样品,均未检测到被测组分,提示丹参脂溶性成分通过肾脏的排泄量会很少,丹参水溶性成分丹参素可发挥治疗骨质疏松^[13]。

3.4 小结

丹参含有水溶性和脂溶性成分,以往研究中已证实丹参水溶性成分无法通过血脑屏障^[14]。本研究中的所有丹参脂溶性成分在脑组织中均未检测到,实测药物浓度在分析方法的定量限以外,由于口服生物利用度低的原因,应提高灌胃丹参醇提物混悬液的量,或者更换给药方式选择注射给药^[16],以此优化试验方法来研究冰片丹参脂溶性成分的促吸收研究。

参考文献:

- [1] 马建英. 复方丹参滴丸治疗高脂血症临床观察[J]. 天津中医, 1998, 15(1): 24.
- [2] ZHANG Y, AKAO T, NAKAMURA N, et al. Magnesium Lithospermate B is excreted rapidly into rat bile mostly as methylated metabolites, which are potent antioxidants[J]. Drug Metab Dispos, 2004, 32(7): 752 – 757.
- [3] 郭治昕, 贾伟, 高文远, 等. 复方丹参滴丸治疗冠心病心绞痛的临床研究[J]. 中国天然药物, 2003, 1(2): 124 – 128.
- [4] 胡利民. 冰片及配伍对血脑屏障通透性的影响和脑保护作用机制研究[D]. 天津: 天津中医学院, 2004.
- [5] YU H, SUBEDI RK, NEPAL PR, et al. Enhancement of Solubility and Dissolution Rate of Cryptotanshinone, Tanshinone I and Tan-

shinone II_A Extracted from *Salvia miltiorrhiza*[J]. Arch Pharm Res, 2012, 35(8): 1457 – 1464.

- [6] YU XY, LIN SG, ZHOU ZW, et al. Role of P – glycoprotein in the intestinal absorption of tanshinone II_A, a major active ingredient in the root of *Salvia Miltiorrhiza* Bunge[J]. Curr Drug Metab, 2007, 8(4): 325 – 340.
- [7] 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]. 药学学报, 1999, 34(2): 81 – 84.
- [8] BI HC, LAW FC, ZHONG GP, et al. Study of tanshinone II_A tissue distribution in rat by liquid chromatography – tandem mass spectrometry method[J]. Biomed Chromatogr, 2007, 21(5): 473 – 479.
- [9] CHEN X, ZHOU ZW, XUE CC, et al. Role of P – glycoprotein in restricting the brain penetration of tanshinone II_A, a major active constituent from the root of *Salvia miltiorrhiza* Bunge, across the blood brain barrier[J]. Xenobiotica, 2007, 37(6): 635 – 678.
- [10] HAO H, WANG G, CUI N, et al. Pharmacokinetics, absorption and tissue distribution of tanshinone II_A solid dispersion[J]. Planta Med, 2006, 72(14): 1311 – 1317.
- [11] YANG S, ZHANG K, LIN X, et al. Pharmacokinetic comparisons of single herb extract of Fufang Danshen preparation with different combinations of its constituent herbs in rats[J]. J Pharm Biomed Anal, 2012, 67 – 68: 77 – 85.
- [12] 魏楚蓉, 伍赶球. 冰片的药理作用及其机制研究进展[J]. 国际病理科学与临床杂志, 2010, 30(4): 447 – 451.
- [13] 周陆怡, 鲁澄宇. 丹参素在大鼠骨组织中分布动力学研究[J]. 中国骨质疏松杂志, 2010, 16(7): 483 – 486.
- [14] 周陆怡, 鲁澄宇. 丹参素在大鼠主要组织分布中的动力学特征[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2010, 14(37): 6938 – 6942.
- [15] 高晓燕, 杜晓鹏, 赵春颖. 补肾中药对成骨样细胞 UMR106 增殖的影响[J]. 承德医学院学报, 2001, 18(4): 283 – 285.
- [16] 周陆怡, 鲁澄宇. 大鼠腹腔注射复方丹参注射液后血清中丹参素的测定[J]. 中药药理与临床, 2013, 29(4): 113 – 115.

(收稿日期: 2017 – 12 – 28; 修回日期: 2018 – 05 – 13)