

柚皮苷在大鼠在体单向肠灌注模型上的吸收特征研究^Δ

陈润芝*,尚雅云,李绮杏,黎醒,赵洁[#](南方医科大学药学院,广州 510515)

中图分类号 R945 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)09-1194-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.09.10

摘要 目的:研究柚皮苷在大鼠在体单向肠灌注模型上的吸收特征。方法:建立检测大鼠肠道灌注样品中柚皮苷、柚皮素含量的超高效液相色谱法,采用大鼠在体单向肠灌注模型,考察柚皮苷(10 μmol/L)的肠道(十二指肠、空肠、回肠、结肠)吸收及代谢特征[表观渗透系数(P_{eff})、吸收率、代谢率]。结果:柚皮苷、柚皮素在1.25~40、1.25~40 μmol/L浓度范围内线性关系良好($R^2=0.999 4$ 、 $0.996 6$),检测限分别为0.5、0.4 μmol/L,定量限均为1.25 μmol/L,日内、日间精密度和回收率及在HBSS液及其小肠、结肠灌注液中的稳定性均符合相关要求。柚皮苷在大鼠十二指肠、空肠、回肠、结肠中的 P_{eff} 分别为(0.28±0.19)、(0.71±0.17)、(0.30±0.02)、(0.59±0.19)($n=6$),差异无统计学意义($P>0.05$);吸收率分别为(2.90±2.14)%、(6.38±3.61)%、(3.69±0.56)%、(6.64±2.12)%($n=6$);柚皮苷在大鼠4个肠段均可被代谢为柚皮素,代谢率分别为(2.98±1.51)%、(2.53±1.31)%、(2.24±1.33)%、(0.70±0.20)%($n=6$)。柚皮苷在十二指肠中的吸收率最低,代谢率最高,与结肠比较差异均有统计学意义($P<0.05$)。结论:柚皮苷在大鼠肠道渗透性差、吸收不佳;柚皮苷在大鼠肠道无特定吸收部位,在小肠和结肠中均可被代谢为柚皮素,但小肠的代谢率明显高于结肠。

关键词 柚皮苷;大鼠;在体单向肠灌注模型;吸收;代谢

Study on the Absorption Characteristics of Naringin *in situ* Single-pass Intestinal Perfusion Model of Rats

CHEN Runzhi, SHANG Yayun, LI Qixing, LI Xing, ZHAO Jie (College of Pharmacy, South Medical University, Guangzhou 510515, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To study absorption characteristics of naringin *in situ* single-pass intestinal perfusion model of rats. METHODS: UPLC method was established for the content determination of naringin and naringenin in intestinal perfusion samples of rats. The *in situ* single-pass intestinal perfusion model of rats was adopted to investigate intestinal (duodenum, jejunum, ileum and colon) absorption and metabolic characteristics [apparent permeability coefficient (P_{eff}), absorptivity, metabolic rate] of naringin (10 μmol/L). RESULTS: The linear range of naringin and naringenin were 1.25-40, 1.25-40 μmol/L ($R^2=0.999 4$, $0.996 6$). The detection limit were 0.5, 0.4 μmol/L, and limit of quantitation were all 1.25 μmol/L. Precision of inter-day and intra-day, recovery and stability in HBSS solution, perfusion fluid of small intestine and colon were all in line with the standard. P_{eff} of naringin in duodenum, jejunum, ileum and colon of rats were (0.28±0.19), (0.71±0.17), (0.30±0.02), (0.59±0.19) ($n=6$), without statistical significance ($P>0.05$). Absorptivities were (2.90±2.14)%, (6.38±3.61)%, (3.69±0.56)%, (6.64±2.12)% ($n=6$). Naringin could be metabolized to naringenin in 4 intestinal segments of rats, with metabolic rate of (2.98±1.51)%, (2.53±1.31)%, (2.24±1.33)%, (0.70±0.20)% ($n=6$). The lowest absorptivity and the highest metabolic rate of naringin were occurred in the duodenum, there were statistical significance compared with colon ($P<0.05$). CONCLUSIONS: Naringin shows poor permeability and poor absorption in the intestinal tract of rats. There was no specific absorption site in the rat's intestines for naringenin; naringin could be metabolized to naringenin in small intestine and colon, but metabolic rate of naringin in small intestine is higher than in colon.

KEYWORDS Naringin; Rat; *In situ* single-pass intestinal perfusion model; Absorption; Metabolism

柚皮苷(Naringin)为双氢黄酮类化合物,是芸香科柑橘属植物的次生代谢产物^[1]。其广泛存在于柑橘属植物橘、橙等的果皮和果肉中,同时也是中药枳实、枳壳、化橘红和陈皮等的主要有效成分。柚皮苷不仅资源丰富、来源广泛,还具有降血脂、抗炎、抗氧化、抗真菌、抗

动脉粥样硬化以及抗纤维化等多种药理活性^[2-4]。柚皮苷是很有开发前途的黄酮类成分,但药动学研究表明,柚皮苷生物利用度较低(低于5%),这在很大程度上限制了其开发利用^[5]。吸收是影响有效成分口服生物利用度的关键因素之一,因此,本研究采用大鼠在体单向肠灌注模型考察了柚皮苷的肠道吸收特征,以期明确柚皮苷的肠道吸收特征,为解释柚皮苷的肠道吸收机制提供实验基础,也可为更好地开发柚皮苷提供理论依据。

1 材料

1.1 仪器

^Δ 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.31401499);广东省应用型科技研发专项资金项目(No.2016B020237005)

* 硕士研究生。研究方向:药物吸收与代谢。E-mail: 13159664998@163.com

[#] 通信作者:副教授,博士。研究方向:药剂学。E-mail: zhaojie_0412@163.com

Acquity 超高效液相色谱(UPLC)仪(美国 Waters 公司);PHD22/2000 精密多通道注射泵(美国哈佛仪器公司);BT25S 电子分析天平(德国赛多利斯公司);5810R 低温高速离心机(德国 Eppendorf 公司,离心半径:11.50 cm);Milli-Q Gradient A10 超纯水系统(美国 Millipore 公司);WS27-2 水浴摇床(美国 Shellab 公司);FE20 pH 计(瑞士梅特勒-托利多公司)。

1.2 药品与试剂

柚皮苷对照品(批号: MUST-16041912, 纯度: 98.28%)和柚皮素对照品(批号: MUST-16032406, 纯度: 99.18%)均由成都曼斯特生物科技有限公司提供;鞣酐对照品(批号: H1206043, 纯度: 98%)、乌拉坦对照品(批号: C1230017, 纯度: 99%)和甲酸(批号: L1609048, 纯度: $\geq 98\%$)均由上海阿拉丁生化科技股份有限公司提供;Hank's 平衡盐(批号: SLBN5152)、4-羟乙基哌嗪乙磺酸(HEPES, 批号: SLBN4578V, 纯度: $\geq 99.5\%$)、氯化钠(批号: SLBJ0082V, 纯度: $\geq 99.0\%$)、葡萄糖(批号: SLBJ9903V, 纯度: $\geq 99.5\%$)和碳酸氢钠(批号: 028K0007V, 纯度: $\geq 99.0\%$)均由美国 Sigma 公司提供;甲醇(批号: 1674607308, 纯度: $\geq 99.9\%$)和乙腈(批号: 1678130312, 纯度: $\geq 99.9\%$)均由德国 Merck 公司提供,其余试剂均为分析纯。

1.3 动物

SD 大鼠, SPF 级, δ , 体质量 260~300 g, 由南方医科大学动物实验中心提供, 动物生产许可证号为 SCXK(粤)2011-0015。大鼠自由进食、饮水, 适应性饲养 1 周后开始实验。本实验通过南方医科大学实验动物中心动物伦理委员会的批准与同意。

2 方法与结果

2.1 色谱条件

色谱柱: Waters BEH C₁₈ (50 mm×2.1 mm, 1.7 μ m); 流动相: 乙腈(A)-0.1% 甲酸(B), 梯度洗脱(0~1 min, 30% A; 1~1.5 min, 45% A; 1.5~2.5 min, 45% A; 2.5~3.5 min, 30% A); 流速: 0.3 mL/min; 检测波长: 280 nm; 柱温: 25 $^{\circ}$ C; 进样量: 10 μ L。

2.2 溶液的制备

2.2.1 柚皮苷贮备液 精密称取柚皮苷对照品 20 mg, 以二甲基亚砜(DMSO)-甲醇(1:4, V/V, 下同)溶液溶解, 制备成 5 mmol/L 的柚皮苷贮备液, 置于冰箱中(4 $^{\circ}$ C), 备用。

2.2.2 柚皮素贮备液 精密称取柚皮素对照品 20 mg, 以 DMSO-甲醇溶液溶解, 制备成 5 mmol/L 的柚皮素贮备液, 置于冰箱中(4 $^{\circ}$ C), 备用。

2.2.3 内标溶液 精密称取鞣酐对照品 14.42 mg, 加入 10 mL 甲醇溶液, 制备成 5 mmol/L 的内标溶液, 置于冰

箱中(4 $^{\circ}$ C), 备用。

2.2.4 HBSS 液 按 Hank's 平衡盐说明要求, 用水稀释, 并调 pH 为 6.5 制成 HBSS 液。

2.3 大鼠肠道灌流样品的处理

精密吸取大鼠肠道灌流样品 500 μ L, 加入 100 μ L 内标溶液, 1 500 r/min 涡旋 30 s, 混匀, 13 000 r/min 离心 30 min, 取上清液进样测定。

2.4 方法学考察

2.4.1 专属性 分别取大鼠空白肠道灌流液、空白肠道灌流液+10 μ mol/L 柚皮苷+10 μ mol/L 柚皮素以及大鼠灌流 10 μ mol/L 柚皮苷后 60 min 的十二指肠灌流液, 按“2.3”项下方法处理后, 再按“2.1”项下色谱条件进样测定, 记录色谱。结果, 在该色谱条件下, 柚皮苷及其代谢产物柚皮素以及内标鞣酐的保留时间分别为 0.60、1.96、2.52 min, 三者分离情况良好, 分离度均大于 1.5, 大鼠十二指肠灌流液中的内源性物质不干扰柚皮苷、柚皮素及内标鞣酐的测定, 表明本方法专属性好。色谱图见图 1。

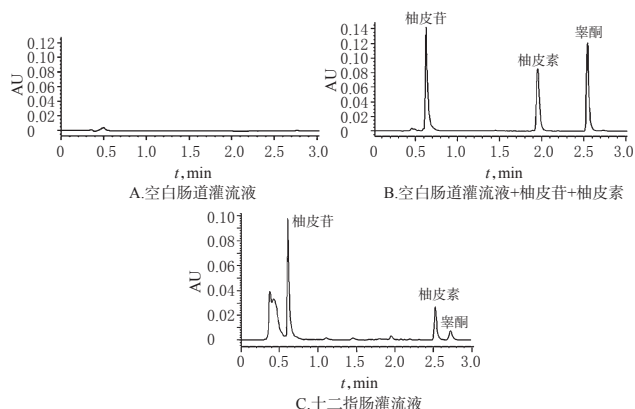


图1 超高效液相色谱图

Fig 1 UPLC chromatograms

2.4.2 线性关系、检测限与定量限 按相关方法考察, 以柚皮苷或柚皮素的峰面积与内标峰面积的比值为纵坐标(y)、柚皮苷或柚皮素的浓度为横坐标(x)进行线性回归。得到在 HBSS 液中柚皮苷、柚皮素的回归方程分别为 $y=3.611 6x-1.919 4$ ($R^2=0.999 4$)、 $y=3.644 1x-3.246 6$ ($R^2=0.996 6$), 检测浓度的线性范围为 1.25~40、1.25~40 μ mol/L, 检测限为 0.5、0.4 μ mol/L, 定量限均为 1.25 μ mol/L, 可满足大鼠肠道灌流液测定的灵敏度要求。

2.4.3 精密性与准确度 将柚皮苷贮备液精密添加至大鼠空白肠道灌流液中, 制备成低、中、高浓度(2.5、10、40 μ mol/L)的样品溶液。按“2.3”项下方法处理后, 再按“2.1”项下色谱条件进样测定, 同日内测定 6 次以考察日内精密性, 连续测定 3 d 以考察日间精密性。将所得的峰面积代入回归方程计算浓度, 以测得浓度与实际浓度的比值计算回收率。精密性与准确度试验结果见表 1。同法考察柚皮素, 结果均符合相关要求。

表1 精密度与准确度试验结果

Tab 1 Results of precision and accuracy tests

| 浓度, μmol/L | 日内精密度(n=6) | | 日间精密度(n=3) | | 准确度(n=6) | |
|---------------|-----------------|--------|-----------------|--------|---------------|--------|
| | $\bar{x} \pm s$ | RSD, % | $\bar{x} \pm s$ | RSD, % | 回收率, % | RSD, % |
| 2.5 | 2.72 ± 0.06 | 2.16 | 2.65 ± 0.06 | 2.26 | 108.74 ± 2.35 | 2.16 |
| 10 | 9.84 ± 0.16 | 1.60 | 10.05 ± 0.29 | 2.90 | 98.36 ± 1.58 | 1.60 |
| 40 | 39.53 ± 0.39 | 0.99 | 40.02 ± 1.10 | 2.74 | 98.84 ± 0.97 | 0.99 |

2.4.4 稳定性 将柚皮苷贮备液精密添加至HBSS液中,制备成低、中、高浓度(2.5、10、40 μmol/L)的样品溶液,室温下放置0、2、4、6 h后,按“2.3”项下方法处理,再按“2.1”项下色谱条件进样测定,记录峰面积,计算含量考察柚皮苷的化学稳定性。将10 μmol/L的柚皮苷溶液添加到4个空白肠道(十二指肠、空肠、回肠、结肠)灌流液以及4个肠段等体积混合的肠道灌流液中,同上检测室温6 h内的生物稳定性。结果表明,柚皮苷在HBSS、4个肠段的空白肠道灌流液以及混合肠道灌流液中含量的RSD均小于15.00%。稳定性试验结果见表2。同法考察柚皮素,结果均符合相关要求。

表2 稳定性试验结果($\bar{x} \pm s, n=3$)

Tab 2 Results of stability tests($\bar{x} \pm s, n=3$)

| 样品 | 含量, μmol/L | | | | RSD, % |
|---------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------|
| | 0 h | 2 h | 4 h | 6 h | |
| 低浓度柚皮苷+HBSS液 | 2.29 ± 0.49 | 2.07 ± 0.21 | 2.27 ± 0.57 | 2.17 ± 0.09 | 4.61 |
| 中浓度柚皮苷+HBSS液 | 8.62 ± 0.17 | 8.62 ± 0.16 | 8.62 ± 0.16 | 8.38 ± 0.71 | 1.40 |
| 高浓度柚皮苷+HBSS液 | 35.88 ± 0.98 | 31.65 ± 2.93 | 36.22 ± 1.17 | 35.20 ± 1.55 | 6.05 |
| 柚皮苷+空白十二指肠灌流液 | 9.86 ± 0.78 | 9.84 ± 2.63 | 8.44 ± 0.75 | 8.12 ± 0.36 | 10.11 |
| 柚皮苷+空白空肠灌流液 | 9.45 ± 0.10 | 11.41 ± 0.40 | 11.00 ± 1.37 | 9.47 ± 0.60 | 9.88 |
| 柚皮苷+空白回肠灌流液 | 9.41 ± 0.10 | 10.97 ± 0.31 | 10.85 ± 1.98 | 8.18 ± 0.17 | 13.43 |
| 柚皮苷+空白结肠灌流液 | 9.85 ± 0.76 | 10.19 ± 0.60 | 9.22 ± 2.15 | 8.23 ± 0.58 | 9.18 |
| 柚皮苷+混合肠道灌流液 | 9.76 ± 0.61 | 9.87 ± 1.13 | 10.85 ± 3.17 | 9.13 ± 2.81 | 7.17 |

2.4.5 吸附性 将柚皮苷贮备液添加至HBSS液中,制备成低、中、高浓度(2.5、10、40 μmol/L)的样品溶液,分别置于玻璃管和塑料离心管中,平行3份,放置48 h后,按“2.3”项下方法处理,再按“2.1”项下色谱条件进样测定,记录峰面积,计算含量。结果表明,玻璃管和塑料离心管对柚皮苷基本无吸附。吸附性试验结果见表3。同法考察柚皮素,结果均符合相关要求。

表3 吸附性试验结果(n=3)

Tab 3 Results of adsorption test(n=3)

| 浓度, μmol/L | 玻璃管 | | 塑料离心管 | |
|---------------|-------------------------------|--------|-------------------------------|--------|
| | 含量, μmol/L($\bar{x} \pm s$) | RSD, % | 含量, μmol/L($\bar{x} \pm s$) | RSD, % |
| 2.5 | 2.67 ± 0.03 | 1.22 | 2.29 ± 0.01 | 0.29 |
| 10 | 9.73 ± 0.10 | 1.01 | 9.00 ± 0.16 | 1.77 |
| 40 | 39.56 ± 0.47 | 1.18 | 39.27 ± 0.21 | 0.52 |

2.5 大鼠在体单向肠灌流实验

2.5.1 实验方法 取健康SD大鼠,术前禁食12~16 h,自由饮水,腹腔注射乌拉坦溶液麻醉,固定,置于电热毯上,保持正常体温。沿腹中线切口4 cm打开腹腔,分别在十二指肠、空肠、回肠和结肠两端插入聚乙烯管,无菌

手术线固定,用生理盐水冲洗肠道,并用生理盐水浸渍的纱布覆盖肠组织表面,采用恒速多通道注射泵恒速灌流肠腔,以含10 μmol/L柚皮苷的HBSS液(pH 6.5)进行灌流,流速为10 mL/h,平衡30 min后,收集灌流60、90、120、150 min的出口肠道灌流液样品。为防止肠道中的酶、蛋白、肠道微生物对药物的水解,在收集前先在收集管中加入2 mL终止液(6%甲酸-94%乙腈),记录收集到的肠道灌流液样品质量。实验结束后,剪下各肠段,测量并记录各肠段长度。

2.5.2 数据处理 采用重量法校正肠道水分变化,计算十二指肠、空肠、回肠和结肠的表现渗透系数(P_{ef})、吸收率(%)和代谢率(%)。

$$P_{ef} = (1 - c_m/c_0)/4Gz, Gz = \pi \times D \times L/2Q, Q = c_0 \times \text{间隔时间} \times \text{流速}$$

$$\text{吸收率}(\%) = (1 - c_m/c_0) \times 100\%$$

$$\text{代谢率}(\%) = c_{\text{代谢产物}}/c_0 \times 100\%$$

式中, c_0 和 c_m 分别代表肠腔入口和出口处柚皮苷的浓度; $c_{\text{代谢产物}}$ 为出口处代谢产物(柚皮素)的浓度; Gz 即Graetz系数,是与流量(Q)、肠道长度(L)和扩散系数(D)有关的转换系数。

2.5.3 统计学方法 采用SPSS 20.0软件进行统计分析。正态计量指标以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素分析,组间两两方差齐时,两两比较采用LSD法,方差不齐时采用Durulett' T3法,显著性水平 $\alpha=0.05, P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2.5.4 结果 柚皮苷在大鼠十二指肠、空肠、回肠、结肠的渗透性均较差、吸收不佳,在4个肠段中的 P_{ef} 差异无统计学意义($P>0.05$),表明柚皮苷在大鼠肠道无特定吸收部位;另外,在上述4个肠段的肠道灌流样品中均可检测到柚皮素,表明柚皮苷在十二指肠、空肠、回肠、结肠中均可被代谢为柚皮素,但不同肠段间代谢率存在差异,其中十二指肠代谢率最高,结肠代谢率最低。柚皮苷在大鼠肠道中的吸收与代谢参数结果见表4。不同时间点柚皮苷在大鼠肠道中的吸收量与代谢量见表5。

表4 柚皮苷在大鼠肠道中吸收与代谢参数结果($\bar{x} \pm s, n=6$)

Tab 4 Absorption and metabolism parameters of naringin in intestine of rats($\bar{x} \pm s, n=6$)

| 肠段 | P_{ef} | 吸收率, % | 代谢率, % |
|------|-------------|--------------|--------------|
| 十二指肠 | 0.28 ± 0.19 | 2.90 ± 2.14* | 2.98 ± 1.51* |
| 空肠 | 0.71 ± 0.17 | 6.38 ± 3.61 | 2.53 ± 1.31* |
| 回肠 | 0.30 ± 0.02 | 3.69 ± 0.56 | 2.24 ± 1.33 |
| 结肠 | 0.59 ± 0.19 | 6.64 ± 2.12 | 0.70 ± 0.20 |

注:与结肠比较, * $P<0.05$

Note: vs. colon, * $P<0.05$

表5 不同时间点柚皮苷在大鼠肠道中的吸收量与代谢量($\bar{x} \pm s, n=6$)

Tab 5 Absorption and metabolism of naringin in intestine of rats at different time points($\bar{x} \pm s, n=6$)

| 时间, min | 吸收量, nmol | 代谢量, nmol |
|---------|--------------|-------------|
| 60 | 0.94 ± 1.62 | 0.89 ± 1.44 |
| 90 | 8.26 ± 2.88* | 2.91 ± 2.46 |
| 120 | 5.79 ± 6.17 | 2.53 ± 2.27 |
| 150 | 2.00 ± 2.83 | 2.88 ± 2.10 |

注:与60 min比较, * $P < 0.05$

Note: vs. 60 min, * $P < 0.05$

3 讨论

评价药物在肠道吸收的方法有离体法、在体法和体内法等,在体法中,大鼠单向肠灌注法能很好地模拟人体的体内环境,且结果与人体试验结果相关性良好,故被美国FDA认可作为药动学中筛选药物吸收特征的方法,广泛应用于药物吸收特征以及药物排泄、代谢研究^[6-7]。本研究采用大鼠在体单向肠灌注模型研究柚皮苷的肠道吸收特征,并应用重量法校正肠道水分变化,计算柚皮苷在十二指肠、空肠、回肠和结肠中的 P_{eff} 、吸收率以及代谢率,可有效避免由于肠道吸收水分导致的对药物吸收造成的误差。

本研究选取浓度为10 $\mu\text{mol/L}$ 的柚皮苷为考察对象,主要是由于肠道中存在外排转运蛋白,若底物浓度过高可能出现由于转运蛋白被饱和导致的吸收结果不准确的现象。本研究结果表明,柚皮苷在大鼠各肠段的渗透性均较差、吸收不佳;这可能是因为柚皮苷水溶性大,亲脂性较低,很难透过肠道屏障进入血液循环发挥药效^[8]。而且柚皮苷在大鼠各肠段的 P_{eff} 无显著性差异,表明柚皮苷在大鼠肠道无特定吸收部位。另外,笔者还发现,柚皮苷在不同肠段均可转化为其苷元柚皮素。研究表明,柚皮苷在代谢酶的作用下,主要转化成柚皮素,而柚皮素经过II相代谢反应生成柚皮素葡萄糖醛酸化/硫酸化结合物^[9-10]。此外,柚皮苷在肠道细菌的作用下也可代谢成为极性更低的柚皮素^[11],与柚皮苷相比,柚皮素具有脂溶性大、相对分子量小的特点,故柚皮素经胃肠道的吸收速度较柚皮苷快并能更好地被肠道吸收,发挥药理活性^[12-13]。本研究结果表明,柚皮苷在不同肠段间的代谢率存在差异,在十二指肠中代谢率最高,而在结肠中代谢率最低。故笔者推测小肠对柚皮苷的代谢能力强于结肠对柚皮苷的代谢。

本研究采用大鼠在体单向肠灌注模型初步明确了柚皮苷的肠道吸收及代谢特征,为解释柚皮苷的肠道吸

收机制提供了实验基础,也为更好地开发柚皮苷提供了理论依据。

参考文献

- [1] 刘辽,贾萍,杨云霞,等.柚皮苷对人皮肤角质细胞分泌趋化因子RANTES及其核转录因子- κ B信号通路影响的实验研究[J].中国药房,2010,21(1):40-42.
- [2] 杨颖,罗晖,吕湛.柚皮苷与柚皮素对ApoE^{-/-}小鼠主动脉粥样硬化斑块形成的作用[J].医药导报,2016,35(11):1181-1185.
- [3] 陈芬琴,王秋月.柚皮苷对糖尿病肾脏疾病的作用机制[J].国际内分泌代谢杂志,2017,37(4):239-241.
- [4] EICHENBERGER M, LEHKA BJ, FOLLY C, et al. Metabolic engineering of *Saccharomyces cerevisiae* for de novo production of dihydrochalcones with known antioxidant, antidiabetic, and sweet tasting properties[J]. *Metab Eng*, 2016. DOI: 10.1016/j.ymben.2016.10.019.
- [5] 徐智儒,肖峰,蒋春红,等.犬血浆中柚皮苷和新橙皮苷的LC-MS/MS法测定及其药动学[J].中国医药工业杂志,2016,47(2):192-197.
- [6] 聂淑芳,潘卫三,杨星钢,等.对大鼠在体肠单向灌注技术中重量法的评价[J].中国新药杂志,2005,14(10):1176-1179.
- [7] 吴雅娜,栾立标.独活有效成分大鼠在体单向灌注肠吸收[J].药学报,2008,43(1):102-107.
- [8] AMEER B, WEINTRAUB RA, JOHNSON JV, et al. Flavanone absorption after naringin, hesperidin, and citrus administration[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 1996, 60(1): 34-40.
- [9] 曾璇,苏薇薇,白杨,等.同时测定人血浆中柚皮苷、柚皮素质量浓度的HPLC-MS/MS方法学[J].中山大学学报(自然科学版),2017,56(1):125-130.
- [10] LIU M, ZOU W, YANG C, et al. Metabolism and excretion studies of oral administered naringin, a putative anti-tussive, in rats and dogs[J]. *Biopharm Drug Dispos*, 2012, 33(3):123-134.
- [11] WEI Z, LUO Y, LIU M, et al. Human intestinal microbial metabolism of naringin[J]. *Eur J Drug Metab Pharmacokin*, 2015, 40(3):363-367.
- [12] 刘静媛.中药糖苷的生物转化结构修饰[D].天津:天津中医药大学,2013.
- [13] 熊万娜,黄敏琪,梁健钦,等.离体人肠道菌群对柚皮苷的代谢动力学分析[J].中国实验方剂学杂志,2015,21(12):69-71.

(收稿日期:2017-10-12 修回日期:2017-12-04)

(编辑:邹丽娟)