

桔梗石油醚提取物对酒石酸泰乐菌素在小鼠体内的药代动力学及组织分布的影响

陈雯, 李英伦*, 叶刚, 施飞

(四川农业大学动物医学院, 四川雅安 625014)

摘要: 以酒石酸泰乐菌素为靶标药物, 探究药物中加入桔梗石油醚提取物对小鼠血浆中的药代动力学特征及组织分布的影响。采用高效液相色谱法测定不同时间点小鼠血浆及心脏、肝、肺、肾中酒石酸泰乐菌素的浓度, 运用PKsolver程序及SPSS19.0统计软件处理数据, 用非房室模型分析药代动力学参数。结果表明: 酒石酸泰乐菌素的血-药时曲线呈现多峰; 与对照组(药物未加桔梗石油醚提取物)相比, 桔梗石油醚提取物组(桔梗组)消除半衰期和达峰时间均变短, 达峰浓度降低; 药时曲线下面积减少, 而表观分布容积增加; 平均滞留时间缩短, 而药物清除率增大; 组织分布图显示, 与对照组相比, 桔梗石油醚组小鼠心脏中的药物浓度明显比肺、肝、肾中药物浓度高, 说明桔梗石油醚提取物改变了酒石酸泰乐菌素在小鼠体内的组织分布。综合分析, 桔梗石油醚提取物对酒石酸泰乐菌素在小鼠体内的药代动力学特征有较大影响, 表现为加快了药物的吸收速度, 但减轻了吸收程度; 使药物在体内分布更广泛, 却加快了其在体内的消除速度。

关键词: 小鼠; 桔梗石油醚提取物; 酒石酸泰乐菌素; 高效液相色谱; 药代动力学; 组织分布

中图分类号: S859.79

文献标志码: A

文章编号: 1007-1032(2015)02-0177-07

Effect of petroleum ether extract from *Platycodon grandiflorum* roots on pharmacokinetics and tissue distribution of tylosin tartrate in mice after oral administration

Chen Wen, Li Yinglun*, Ye Gang, Shi Fei

(College of Veterinary Medicine, Sichuan Agricultural University, Yaan, Sichuan 625014, China)

Abstract: Tylosin tartrate was used as a target drug in this study to investigate the influence of petroleum ether extract from *Platycodon grandiflorum* roots on the pharmacokinetics and its distribution character in tissue of mice by oral administration. The concentrations of tylosin tartrate in mice plasma and tissue at different time were determined using high performance liquid chromatography. The pharmacokinetic data was calculated by Pkslover program and analyzed by SPSS19.0 software and non compartment model. The result showed that the curve of time-concentration from tylosin tartrate in blood exhibited multiple peaks, compared with control group, half-life time($t_{1/2}$)became shorter, peak concentration and peak time decreased, area under the curve(AUC)and mean residence time(T_{MR})decreased as well, however, numerical value of apparent volume of distribution (V_z) and clearance (Cl) increased; It was showed that the concentration of the drug in heart was in the highest among tissues. In general, petroleum ether extract from *Platycodon grandiflorum* roots could significantly influence on the pharmacokinetic parameters of tylosin tartrate in healthy mice, including on speeding up drug absorption, relieving the degree of absorption, diffusing drug in bodies, and accelerating its rate of clearance.

Keywords: mice; petroleum ether extract from *Platycodon grandiflorum* roots; tylosin tartrate; high performance liquid chromatography (HPLC); pharmacokinetics; tissue distribution

酒石酸泰乐菌素即泰乐菌素酒石酸盐,其在肠道吸收好,体内分布快,血药浓度高,对 G^+ 和一些 G^- 有效,其中对支原体作用最强,临床上常用于防治鸡慢性呼吸道疾病、猪支原体肺炎^[1]。酒石酸泰乐菌素为大环内酯类抗生素,是由链霉菌发酵产生的混合物。泰乐菌素 A(TA)是其主要的物质,在发酵的过程中会形成相关的组分,即泰乐菌素 B(TB)、泰乐菌素 C(TC)、泰乐菌素 D(TD)^[2]。桔梗(*Platycodon grandiflorum*)始载于《神农本草经》,味苦、辛,性平,归肺经。《药鉴》称其“诚诸药之舟楫,肺经之引药也”;《景岳全书》曰“用此者,用其载药上升,故有舟楫之号”。在现今运用现代医学的方法研究传统中医药已成为趋势,学者对桔梗“载药上行”的现代化研究已有了一定成果。四川农业大学药理学实验室在前期的研究中,利用化学药物结构明晰,便于检测的特点,将桔梗(肺经药物)与化学药物混合使用,发现桔梗能改变罗红霉素在兔体内的组织分布状况,其在肺中的分布时间提前,并提高了药物在肺中的浓度^[3]。同时,通过研究桔梗水煎液对鸡药代动力学特征的影响等,发现桔梗有明显的“引经”作用,能使左氧氟沙星在体内的药代动力学特征更加明显^[4]。本试验中利用酒石酸泰乐菌素结构清晰、便于定量检测的特点,将石油醚萃取的桔梗醇提取物与酒石酸泰乐菌素混合使用,探讨桔梗提取物对酒石酸泰乐菌素在小鼠体内的吸收、分布、代谢、排泄的影响,旨在为进一步探索桔梗发挥作用的物质基础提供依据。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 供试动物

SPF 级昆明小鼠,雌雄兼用,体质量为 18~22 g,由简阳达硕动物科技有限公司提供,编号为 SCXK(川)2013-24。

1.1.2 主要仪器与设备

Agilent 高效液相色谱仪(安捷伦科技有限公

司); HC-3017 高速离心机(科大创新股份有限公司中佳公司); 涡旋振荡仪(海门市其林贝尔仪器制造有限公司); KQ5200DE 型数控超声波清洗器(昆山市超声仪器有限公司); GZX-9076MBE 数显鼓风干燥箱(上海博讯实业有限公司医疗设备厂); SY-5000 旋转蒸发器(上海亚荣生化仪器厂); 雷磁 PHS-3C pH 计(上海精密科学仪器有限公司); HANGPING YP502N 电子天平(福州华志科学仪器有限公司)。

1.1.3 主要药品与试剂

川桔梗(*Platycodon grandiflorum*(Jacq.)A.DC)的干燥根部,经四川农业大学动物医学院范巧佳先生鉴定为正品,购自雅安康盛中药材有限公司; 酒石酸泰乐菌素购自浙江普洛康裕制药有限公司,批号为 1208013; 酒石酸泰乐菌素对照品由四川省兽药监察所提供; 高氯酸钠、乙腈、甲醇为色谱级,石油醚为 AR 级。

1.2 方法

1.2.1 桔梗石油醚醇提取物的制备

称取川桔梗粉末 100 g 于 3 000 mL 圆底烧杯中,按 1 : 8(m : V)加入 95%乙醇,回流提取 2 次,每次 2 h。合并 2 次提取液,浓缩挥干乙醇,用水定容至 100 mL,得到 1 g/mL 的桔梗醇提取物。取 10 mL 醇提取液,用石油醚按 1 : 1 萃取,重复萃取 3 次,合并石油醚萃取液并浓缩挥干石油醚,备用。

1.2.2 供试液的配制

精密称取酒石酸泰乐菌素药品 3 g,置于 100 mL 容量瓶中,加入桔梗石油醚醇提取物(约 0.15 g),加入 0.5%吐温-80,用水溶解并定容至 100 mL,得到桔梗试验组供试液,备用。精密称取酒石酸泰乐菌素药品 3 g,置于 100 mL 容量瓶中,加入 0.5%吐温-80,用水定容至 100 mL,得到空白组供试液,备用。

1.2.3 给药及采样方法

小鼠禁食过夜,随机分组,使每个时间点有 4

只小鼠,按 0.2 mL/10 g 体质量灌服供试液,分别于服药后 10、20、30、40、50、60、80、100、120、180、240、360 min 采血,置于抗凝管中,离心(3 000 r/min)10 min,取血浆,置于-20 ℃冰箱冻存,待测;采血后剖解小鼠,分离各组织(心、肝、肺、肾),并用生理盐水清洗干净,置于-20 ℃冰箱冻存,待测。根据标准曲线计算血浆及组织中的药物浓度。

1.2.4 酒石酸泰乐菌素含量的测定

1) 标准品贮备液的配制。精密称取酒石酸泰乐菌素标准品 32.0 mg,置于 100 mL 容量瓶中,用甲醇溶解并定容至 100 mL,得质量浓度为 320 μg/mL 标准品储备液,备用。

2) 色谱条件的选定。色谱柱为 ODS C₁₈ 色谱柱(150 nm × 4.6 nm, 5 μm);流动相为乙腈-高氯酸钠(2 mol/L, pH 值为 2.5±0.1),体积比为 40:60;流速为 1.0 mL/min;柱温为 30 ℃;检测波长为 290 nm;进样量为 20 μL。

3) 血浆及组织样品的制备。血浆样品制备:取小鼠血浆 0.5 mL,加入乙腈 1.5 mL,漩涡混合 2 min,超声波振荡 10 min,12 000 r/min 离心 10 min,上清液用 0.45 μm 滤膜过滤,取 20 μL 过滤液直接进样。组织样品制备:按 1 g 组织加入 1 mL 蒸馏水的比例进行匀浆,充分匀浆后,取 0.25 mL 于 PE 管中,加入乙腈 0.75 mL,漩涡混合 2 min,超声波振荡 10 min,离心 15 min,上清液用 0.45 μm 滤膜过滤,取 20 μL 过滤液直接进样。

4) 标准曲线的绘制。分别取空白血浆 0.5 mL,依次加入酒石酸泰乐菌素标准贮备液,使质量浓度依次为 32、16、8、4、2 μg/mL。按上述血浆样品制备方法处理空白血浆并进行 HPLC 分析,记录色谱图及峰面积。以峰面积为纵坐标,药物浓度为横坐标绘制标准曲线。运用最小二乘法将峰面积对药物浓度进行回归分析,得到酒石酸泰乐菌素血浆标准曲线。分别取出组织匀浆 0.25 mL,依次加入酒石酸泰乐菌素标准贮备液,配制成含酒石酸泰乐菌素的系列浓度(64、32、16、8、4、2 μg/mL),按组织样品制备方法处理组织匀浆并进行 HPLC 分析,以峰面积 Y 对泰乐菌素浓度 C 进行线性回归,得到各组织标准曲线方程。

5) 血浆回收率和精密度试验。按上述方法配

制低、中、高 3 种浓度(分别为 2、8、32 μg/mL)的酒石酸泰乐菌素血浆样品 3 份,24 h 内按血浆处理方法及色谱分析方法平行测定 5 次,计算日内精密密度;连续测定 3 d,每天 1 次,计算日间精密密度。配制 32、8、2 μg/mL 3 个浓度的酒石酸泰乐菌素血浆样品,按血浆样品处理方法操作,以与 3 个剂量对应的相同进样量的对照品进行分析,计算绝对回收率和相对回收率。

绝对回收率=血浆样品处理后所得的峰面积/对应浓度的对照品的峰面积×100%;相对回收率=实际测得峰面积计算出的浓度/血浆样品实际加入标准品的浓度×100%。

6) 组织样品的回收率及精密度试验。取小鼠空白组织匀浆 0.25 mL,加入酒石酸泰乐菌素对照品,配制低、中、高 3 种浓度(2、8、64 μg/mL),24 h 内平行测定 5 次,计算日内精密密度;连续 3 d,计算日间精密密度。另配制低、中、高 3 种浓度(2、8、64 μg/mL)组织样品,按组织样品制备方法处理样品,计算组织样品的相对回收率、绝对回收率。

1.2.5 数据处理

采用 PKsolver 软件进行药代动力学分析;血液及组织的药物浓度采用 SPSS19.0 软件进行分析。

2 结果与分析

2.1 血浆样品的标准曲线

以酒石酸泰乐菌素峰面积(Y)对血浆药物浓度(C)进行线性回归,得回归方程: $Y=15.495C - 0.2292$, $r=0.9997$ 。

2.2 组织样品的标准曲线

以酒石酸泰乐菌素峰面积(Y)对各组织中的药物浓度(C)进行线性回归,得到各组织的标准曲线,回归方程等见表 1。各组织酒石酸泰乐菌素色谱图见图 1。

表 1 酒石酸泰乐菌素在各组织中的标准曲线方程

组织	线性范围/(μg·mL ⁻¹)	回归方程	r
肺脏	1~64	$Y=19.424C-1.8323$	0.9999
肝脏	2~64	$Y=20.404C-15.366$	0.9993
心脏	1~64	$Y=21.471C-7.3175$	0.9994
肾脏	1~64	$Y=20.517C-1.9021$	0.9999

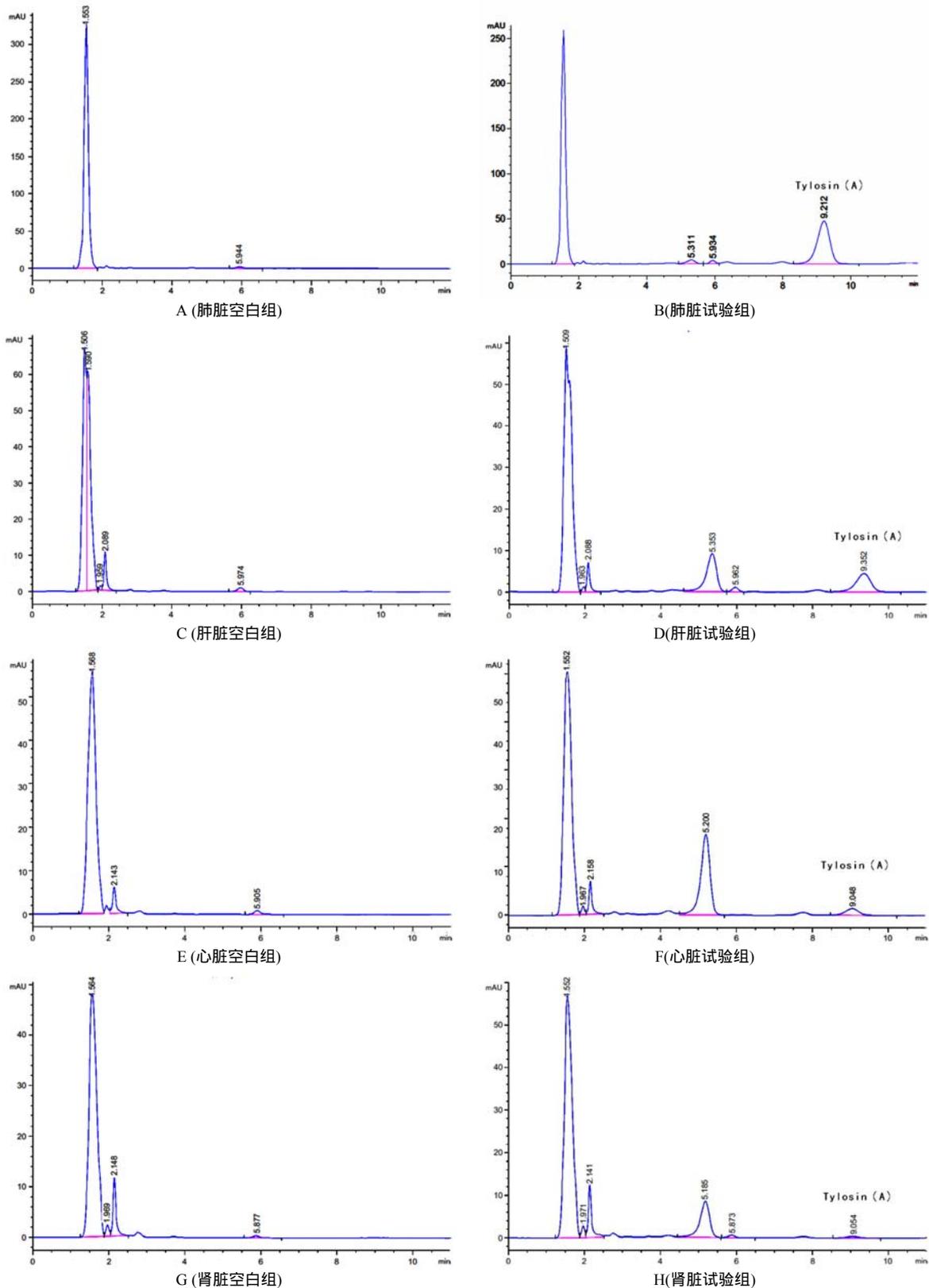


图 1 各组织空白组与桔梗试验组的标准品色谱图

Fig.1 Standard chromatograms of tylosin tartrate in control groups and treatment groups

2.3 血浆的回收率和试验的精密度

从表 2 可以看出, 血浆中 3 种质量浓度酒石酸泰乐菌素的绝对回收率均大于 75%, 药物提取率

均较高, 说明血浆样品处理方法能使酒石酸泰乐菌素较好的从血浆中分离; 血浆样品精密度的相对标准偏差值均小于 5%, 符合生物供试品分析的

要求,证明本试验所采用的测定方法和血浆样品 处理方法可靠。

表 2 酒石酸泰乐菌素标准品在血浆中的回收率、日内及日间精密度

Table 2 Standard substance recoveries and precisions of tylosin tartrate in plasma

药物质量浓度/ ($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)	日内精密度		日间精密度		相对回收率/%	绝对回收率/%
	测得质量浓度/ ($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)	RSD/%	测得质量浓度/ ($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)	RSD/%		
32	29.3±0.019	0.49	29.4±0.440 00	0.99	91.5±0.13	76.5±0.086
8	7.38±0.013	1.70	6.96±0.016 00	0.71	92.3±1.90	79.5±1.500
2	1.92±0.032	3.30	1.88±0.000 21	0.93	95.9±8.10	94.4±8.000

2.4 组织样品的精密度与试验的回收率

将与 3 个酒石酸泰乐菌素质量浓度对应的相同进样量的对照品进行分析,计算组织样品的相对、绝对回收率,结果见表 3。各组织中的绝对回

收率均大于 75%,说明组织样品处理方法能使药物从各组织中很好的分离;组织样品的精密度相对标准偏差(RSD)均小于 10%,证明采用的测定方法及组织处理方法可靠。

表 3 组织匀浆中酒石酸泰乐菌素的精密度与回收率

Table 3 Recoveries and precisions of tylosin tartrate at different tissues

组织	药物质量浓度/ ($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)	日内精密度		日间精密度		相对回收率/%	绝对回收率/%
		测得质量浓度/ ($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)	RSD/%	测得质量浓度/ ($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)	RSD/%		
肺脏	64	64.30±0.130 0	0.64	64.60±0.012 00	0.18	101.0±0.33	104.0±0.36
	8	8.06±0.003 1	0.81	8.17±0.001 40	0.47	101.0±0.53	100.0±0.54
	2	2.09±0.000 9	1.70	2.15±0.000 52	1.30	104.0±2.20	104.6±2.40
肝脏	64	64.30±0.220 0	0.89	63.10±1.600	2.50	98.5±3.90	107.0±4.70
	8	8.92±0.013 0	1.20	8.29±0.230	7.00	111.0±1.30	116.0±1.40
	2	2.39±0.002 4	2.30	2.45±0.014	4.10	118.0±1.90	108.0±9.20
心脏	64	65.10±0.310 0	0.96	65.20±0.320 00	1.10	102.0±0.78	116.0±1.050 0
	8	8.12±0.012 0	1.40	8.23±0.021 00	1.90	102.0±1.70	116.0±2.200 0
	2	2.28±0.002 1	2.10	2.24±0.000 52	1.20	114.0±4.40	114.0±0.002 1
肾脏	64	64.20±0.240 0	0.86	65.40±0.081 00	0.52	100.0±0.57	110.0±0.71
	8	7.98±0.005 1	0.95	8.11±0.001 20	0.57	99.7±0.69	112.0±0.89
	2	2.03±0.004 6	3.80	1.92±0.008 30	5.60	102.0±3.30	120.0±4.60

2.5 血药的质量浓度

对照组与桔梗试验组的血药质量浓度见表 4。

表 4 对照组与桔梗试验组的血药质量浓度($n=3$)

Table 4 Comparison the tylosin tartrate concentration in mice plasma at different groups($n=3$)

时间/min	对照组质量浓度 ($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)	试验组质量浓度/ ($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)
10	12.80±2.50	—
20	7.19±0.29	18.900±0.34
30	17.30±0.59	18.900±0.22
40	10.10±0.34	19.300±0.22
50	25.80±2.20	—
60	15.60±0.61	—
80	42.10±4.70	4.310±0.033
100	27.80±0.69	9.190±0.071
120	19.40±0.98	2.610±0.015
180	4.24±0.001 2	1.130±0.005 3
240	1.73±0.000 47	0.910±0.004 1
360	1.23±0.008 1	—

从表 4 中可看出,与对照组相比,桔梗试验组药物吸收入血程度减轻,血药浓度达峰时间提前,且从血浆消除代谢的时间缩短,在 4 h 后便检测不到药物。

2.6 小鼠的药代动力学特征

小鼠灌胃酒石酸泰乐菌素后,不同时间血药浓度的药时曲线见图 2。从图 2 可知,与对照组相比,桔梗试验组的达峰时间提前,证明桔梗石油醚提取物可使酒石酸泰乐菌素的吸收加快,能够更快的发挥药效。

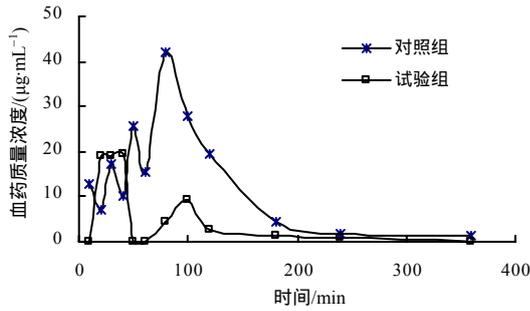


图 2 药时曲线

Fig. 2 Curves of tylosin tartrate concentration versus time in mice plasma at different treatments

表 5 药代动力学参数(n=3)

Table 5 Comparison pharmacokinetic variance of tylosin tartrate at different treatments in plasma of mice(n=3)

组别	$t_{1/2}/\text{min}$	$T_{\text{max}}/\text{min}$	$C_{\text{max}}/(\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1})$	$AUC/(\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}\cdot\text{min})$	T_{MR}/min	$V_z/(\text{L}\cdot\text{kg}^{-1})$	$Cl/(\text{L}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1})$	$F/\%$
对照组	51.94	80.00	42.12	3 626	108.90	12.09	0.160 0	
桔梗组	45.75	40.00	19.31	1 374	74.57	27.60	0.420 0	37.9

$t_{1/2}$ 为药物在体内的半衰期； T_{max} 为药物在体内达到峰浓度时的时间； C_{max} 为药物在体内的峰浓度； AUC 为血-药时曲线下面积； T_{MR} 为药物在体内的滞留时间； V_z 为药物在体内的表现分布容积； Cl 为药物在体内的清除速率。

2.7 药物在组织中的分布

小鼠灌胃给药后，不同组织的药物浓度 - 时间变化趋势见图 3。从图 3 中可看出，与对照组相比，桔梗组小鼠心脏中药物浓度明显增大，肺、

肝、肾组织中的药物浓度却未见增加，且分布时间及峰值有明显改变。说明桔梗石油醚提取物改变了泰乐菌素在小鼠体内的组织分布，显著提高了药物在小鼠心脏中的浓度。

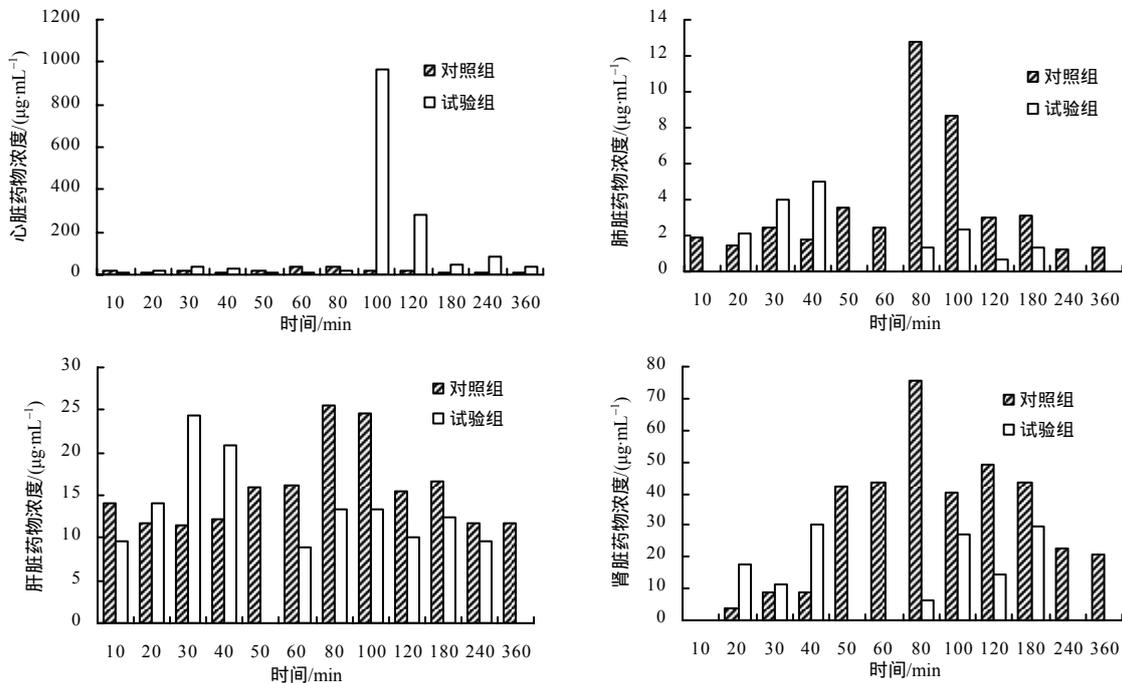


图 3 不同给药时间的各组织的药物浓度

Fig.3 Trends of tylosin tartrate concentration with time at different tissues

3 结论与讨论

本研究结果表明，酒石酸泰乐菌素的血-药时曲线呈现多峰。对于多峰现象，最常见的解释便

是肠-肝循环(EHC)和胃肠道吸收的非齐性所导致。另外，药物在体内的代谢过程和吸收部位的多少，药物对胃肠的刺激，细胞对药物的储存与释放等因素也与多峰现象有关^[5]。早在 20 世纪 90

年代,便有文献^[6-7]报道,药时曲线出现多峰现象的药物已有几十种,包括安定、速尿、阿司匹林、青霉素、卡马西平、苯妥英等等。有文献^[8-9]报道,鸡口服泰乐菌素,猪口服酒石酸泰乐菌素均会出现血-药曲线多峰的现象。由于泰乐菌素在体内经肝肠循环再吸收,故会出现内服后血药浓度再次升高的可能^[10]。大环内酯类抗生素与胃动素受体结合后依赖钙离子系统起作用,增强胃肠动力^[11],据此推测引起泰乐菌素内服吸收后出现多峰现象的原因不仅仅是肝肠循环,极有可能也与其对肠道动力的影响有关。

房室模型采用结构和动力学假设,实际上常有一个以上模型和数据吻合,在确定哪一个模型正确方面不可避免带有随意性,且模型的选定对药代动力学结果有很大的影响。在针对 EHC 引起的多峰动力学参数计算方面,有学者采用非房室模型的方法^[12]。该方法不受经典房室模型的限制,仅假设药物末端以单指数消除,适用于任何房室。综合考虑,本试验选择非房室模型分析药代动力学参数。

从药代动力学结果可知,与对照组相比,桔梗石油醚提取物与酒石酸泰乐菌素混合灌服后,药物达峰时间变短,说明桔梗石油醚提取物加快了酒石酸泰乐菌素的吸收,但吸收程度并未增大,分析原因可能是桔梗石油醚提取物加速了血中泰乐菌素向组织中的分布速度。表观分布容积大于对照组,也证实了这一结论。药物半衰期比对照组变短,说明桔梗石油醚提取物的成分使泰乐菌素迅速向组织中进行分布,血的药物浓度下降,而组织的药物浓度升高,实测的组织药物浓度也证实了这一结果。由此推测桔梗的“引经”作用实际上是桔梗促进其他药物加快向组织中分布,使组织中药物的浓度增高,从而增强其他药物的药理作用。但是,本次测定的心脏药物浓度明显比肺、肝、肾中药物浓度高,而大量文献^[13-17]表明,桔梗具有载药上行的功效,其中多数是对肺脏的引经效果的报道,那么,桔梗的“载药上行”这个“上”是否还应该包括引药入心的内涵在其中?当然中医的“心”包含了现代解剖学里面的心和脑,下一步将探究桔梗石油醚提取物对靶标物质在小鼠

脑组织中浓度的影响,以充分验证这一结论。

参考文献:

- [1] 袁秀荣. 引经刍议[J]. 国医论坛, 2001, 16(5): 51.
- [2] Roet E, Beirinckx P, Quintens I, et al. Quantitative analysis of tylosin by column liquid chromatography[J]. J Chromatogr, 1993, 630(1/2): 159-166.
- [3] 李英伦, 卢胜明, 简沫. 桔梗“引经”对罗红霉素肺药浓度的影响[J]. 中兽医医学杂志, 2005, 24(3): 3-6.
- [4] 李英伦, 蒋智纲, 何晓俐. 桔梗的“引经”作用对左氧氟沙星在鸡体内药物分布的影响[J]. 中国兽医学报, 2006, 26(5): 541-543.
- [5] 卢海儒. 药-时曲线上的多峰现象[J]. 临床药学, 1995, 25(8): 31-32.
- [6] 周怀梧. 药物吸收多峰现象的动力学研究(综述)[J]. 现代应用药学, 1989, 6(2): 37-40.
- [7] 吴笑春, 靳桂明, 李罄. 苯妥英吸收的多峰现象[J]. 中国医学院药学杂志, 1995, 15(7): 299-300.
- [8] 徐刚. 泰乐菌素-阿莫西林联合应用在猪体内的药物动力学研究[D]. 哈尔滨: 东北农业大学, 2007.
- [9] Mathias Devereese, Ann Osselaere, Joline Goosens, et al. Interaction between tylosin and bentonite clay from a pharmacokinetic perspective[J]. The Veterinary Journal, 2012, 194: 437-439.
- [10] 佚名. 泰乐菌素 酒石酸泰乐菌素 磷酸泰乐菌素[J]. 中国兽药杂志, 2003, 37(5): 50-51.
- [11] 陈千红. 大环内酯类抗生素胃肠道反应的预防[J]. 现代医药卫生, 2010, 26(19): 2952-2953.
- [12] 尤海生, 董亚琳, 邢建峰, 等. 灯盏乙素在大鼠体内药代动力学及组织分布的研究[J]. 中国中药杂志, 2007, 32(16): 1688-1691.
- [13] 李英伦. 桔梗“引经”的现代化实验研究[D]. 雅安: 四川农业大学, 2008.
- [14] 黄颖. 桔梗引经治疗慢性阻塞性肺疾病机理研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2008.
- [15] 刘玲琳, 刘胜. 乳移平配伍肺经引经药桔梗抗乳腺癌肺转移作用及机制的实验研究[J]. 上海中医药杂志, 2010, 44(10): 61-65.
- [16] Zhang Feng, Zhan Qin, Gao Shouhong, et al. Chemical profile-and pharmacokinetics-based investigation of the synergistic property of platycodonis radix in traditional Chinese medicine formula Shengxian decoction[J]. Journal of Ethnopharmacology, 2014, 152(3): 497-507.
- [17] 林彦君, 章津铭. 新议桔梗“引经报使”理论研究思路与方法[J]. 中药与临床, 2011, 2(2): 50-52.

责任编辑: 苏爱华

英文编辑: 王 库