

DOI:10.16781/j.0258-879x.2017.09.1178

· 论 著 ·

石菖蒲、安息香和苏合香挥发油促进罗丹明 123 的肠吸收作用及其机制

王世祥, 马翠翠, 王 洁, 杨 洋, 贾 璞, 郑晓晖*

西北大学生命科学学院中药学系, 西安 710069

[摘要] 目的 研究石菖蒲、安息香和苏合香挥发油促进罗丹明-123(Rho-123)的肠吸收作用及其机制。

方法 制作大鼠肠外翻模型, 向肠囊内注入 1.0 mL K-R 营养液, 将肠囊悬浮于 45.0 mL 37 ℃ 的 K-R 溶液中。向肠囊外溶液中分别加入浓度均为 60 $\mu\text{g/mL}$ 的石菖蒲、安息香和苏合香挥发油, 孵育 30 min 后加入 Rho-123, 用高效液相色谱-荧光检测法测定肠囊内 Rho-123 的含量。培养人结肠癌细胞 Caco-2, 分别加入浓度均为 80 $\mu\text{g/mL}$ 的石菖蒲、安息香和苏合香挥发油作用 48 h, 应用流式细胞术检测 P 糖蛋白(P-gp)的表达; 采用 qPCR 检测 P-gp 基因 *MDR1* mRNA 的表达。**结果** 石菖蒲、安息香和苏合香挥发油均可增加大鼠空肠和回肠 Rho-123 的吸收速率常数和表观通透系数 ($P < 0.01$), 降低 P-gp 及其基因 *MDR1* mRNA 的表达(3 者作用的降低率分别为 53.15%、55.10%、61.86% 及 55.41%、16.24%、38.46%; $P < 0.01$)。**结论** 抑制 P-gp 及其基因的表达可能是石菖蒲、安息香和苏合香挥发油促进 Rho-123 肠吸收的主要机制之一。

[关键词] 石菖蒲; 安息香; 苏合香; 挥发油; P 糖蛋白

[中图分类号] R 285.5 [文献标志码] A [文章编号] 0258-879X(2017)09-1178-05

Promoting effect of volatile oils of *Shichangpu*, benzoin or storax on intestinal absorption of Rhodamine-123 and its mechanisms

WANG Shi-xiang, MA Cui-cui, WANG Jie, YANG Yang, JIA Pu, ZHENG Xiao-hui*

Department of Traditional Chinese Medicine, College of Life Sciences, Northwest University, Xi'an 710069, Shaanxi, China

[Abstract] **Objective** To explore the intestinal absorption-promoting effect of volatile oils of *Shichangpu*, benzoin and storax on Rhodamine-123 (Rho-123) and its mechanisms. **Methods** Rat *in vitro* everted gut sac (EGS) model was made. The EGS was filled with 1.0 mL K-R solution, and suspended in 45.0 mL 37 ℃ K-R solution with or without 60 $\mu\text{g/mL}$ volatile oils of *Shichangpu*, benzoin or storax. After incubation for 30 min, Rho-123 was added in the experimental solution outside the EGS. Rho-123 content in the EGS was determined by high-performance liquid chromatography-fluorescence detector. The human colon carcinoma cell lines Caco-2 were cultured in DMEM and incubated with 80 $\mu\text{g/mL}$ volatile oils of *Shichangpu*, benzoin or storax for 48 h. P-glycoprotein (P-gp) expression in Caco-2 cells was assessed using flow cytometry, and P-gp gene *MDR1* mRNA expression was determined by qPCR. **Results** The volatile oils of *Shichangpu*, benzoin and storax each significantly increased the absorption rate constant and apparent permeability coefficient of Rho-123 in rat jejunum and ileum ($P < 0.01$), reduced P-gp expression and *MDR1* mRNA level in Caco-2 cells (the decreased rates of P-gp expression were 53.15%, 55.10% and 61.86%, and of *MDR1* mRNA levels were 55.41%, 16.24% and 38.46%, $P < 0.01$). **Conclusion** Inhibiting the protein and *MDR1* mRNA expressions of P-gp may be one of the main mechanisms of volatile oils of *Shichangpu*, benzoin and storax in promoting Rho-123 intestinal absorption.

[Key words] *Acorus tatarinowii*; benzoin; storax; volatile oil; P-glycoprotein

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2017, 38(9): 1178-1182]

[收稿日期] 2017-03-14 [接受日期] 2017-05-23

[基金项目] 教育部长江学者和创新团队发展计划(IRT_15R55), 陕西省重点实验室科研计划项目(15JS108). Supported by Program for Changjiang Scholars and Innovative Research Team of Ministry of Education of China (IRT_15R55) and Scientific Research Plan of Shaanxi Key Laboratory (15JS108).

[作者简介] 王世祥, 博士, 高级工程师. E-mail: wangshx@nwwu.edu.cn

* 通信作者 (Corresponding author). Tel: 029-88302686, E-mail: zhengxh@nwwu.edu.cn

石菖蒲、安息香和苏合香为中药方剂中常用的芳香开窍药物,对脑缺血再灌注损伤大鼠的血脑屏障均具有明显的保护作用^[1-2]。安息香、苏合香可提高小鼠大脑皮质和下丘脑中伊文思蓝含量,苏合香能增加海马和纹状体中罗丹明123(Rho-123)的分布,且两者不影响血脑屏障的超微结构^[3]。石菖蒲能松弛大鼠血脑屏障的紧密连接,增加脑内伊文思蓝和苯妥英钠的含量^[4]。本研究组也发现,石菖蒲、安息香和苏合香可促进Caco-2细胞对Rho-123的摄取^[5],石菖蒲能增加远志成分3,4,5-三甲氧基肉桂酸在兔体内的吸收^[6],促进白芷成分花椒毒酚、水合氧化前胡素和白当归素在大鼠空肠和回肠的吸收以及在Caco-2细胞单层模型中的转运^[7],但石菖蒲、安息香和苏合香促进药物吸收的机制仍不清晰。本研究采用大鼠肠外翻模型和Caco-2细胞,探讨石菖蒲、安息香和苏合香挥发油对Rho-123肠转运的作用及其机制,为这3种药物与P糖蛋白(P-glycoprotein, P-gp)介导的药物配伍提供实验依据。

1 材料和方法

1.1 动物与细胞 SD雄性大鼠,SPF级,体质量(280±20)g,由西安交通大学医学院实验动物中心提供,动物生产许可证号:SCXK(陕)2012-003。人结肠癌细胞株Caco-2购于中国科学院上海细胞库。

1.2 试剂 石菖蒲、安息香和苏合香购于西安市药材市场,由西北大学生命科学学院房敏峰教授鉴定,分别为石菖蒲 *Acorus tatarinowii* Schott. 的干燥根茎、安息香科植物白花树 *Styrax tonkinensis* (Pierre) Craib ex Hart 的干燥树脂和苏合香树 *Liquidambar orientalis* Mill. 树干分泌的香树脂。DMEM高糖培养液、胎牛血清、乙二胺四乙酸二钠(EDTA-2Na)和胰蛋白酶(美国Gibco公司);二甲亚砜(DMSO)和Rho-123(美国Sigma-Aldrich公司);盐酸维拉帕米注射液(Ver;上海禾丰制药有限公司,生产批号:140127)。PE-UIC₂荧光抗体、PE-IgG_{2a}荧光同型对照抗体(美国eBioscience公司);SYBR® Premix Ex Taq™ II试剂盒、PrimeScript® RT reagent试剂盒和RNAiso Plus试剂(大连TaKaRa公司);琼脂糖(法国Biowest公司);DL2000 DNA Marker(北京鼎国昌盛生物公司)。

1.3 仪器 1100系列高效液相色谱仪(美国

Agilent公司);C150 CO₂培养箱(德国Binder公司);FACSCalibur型流式细胞仪(美国BD公司);TE2000-U型倒置显微镜(日本Nikon公司);5804-R型高速冷冻离心机(德国Eppendorf公司);JY300C电泳仪(北京君意东方电泳设备有限公司);WD-9413型凝胶成像分析仪(北京市六一仪器厂);iCycle荧光定量分析仪(美国Bio-Rad公司)。

1.4 石菖蒲、安息香和苏合香挥发油供试品溶液的制备 称取石菖蒲、安息香和苏合香干燥至恒质量的粉末(24~65目)200.0g,分别置于2000mL圆底烧瓶中,按照《中华人民共和国药典》挥发油测定法^[8],收集石菖蒲(β -细辛醚70.8%, α -细辛醚5.4%)、安息香(安息香醛4.5%,香草醛0.56%、樟脑0.34%)和苏合香(安息香酸苄酯30.4%,安息香醛1.8%)挥发油。精密称取各挥发油适量,加入DMSO溶解,制备石菖蒲、安息香和苏合香挥发油10% DMSO供试品溶液,4℃冷藏备用。实验时,用相应的溶剂稀释成一定浓度。

1.5 肠外翻实验 按文献[9-10]方法,大鼠麻醉后,腹正中线切口2.0~3.0cm,快速取出大鼠小肠,置于K-R营养液中,用冰凉的K-R液冲洗干净。分别量取空肠及回肠段10cm,用光滑的玻璃棒翻转肠部,冲洗干净黏液,一端用丝线扎紧,另一端插入塑料套管(4.0mm,外径)后用丝线结扎,向肠囊内注入1.0mL K-R营养液。将外翻肠囊悬浮于45.0mL 37℃的K-R溶液中,并通入95% O₂+5% CO₂。分别向肠囊外的K-R溶液中加入石菖蒲、安息香和苏合香挥发油(终浓度均为60 μg/mL),阳性对照组加入100 μg/mL Ver,正常对照组加入等容积的DMSO K-R溶液(DMSO终浓度均为0.05%)。孵育30min后,向肠囊外K-R溶液中加入Rho-123(终浓度为1.9 μg/mL),分别于15、30、45、60、75、90min时从塑料套管端取样0.2mL,取样后向浆膜的腔室补充K-R营养液保持固定体积。K-R溶液中Rho-123的浓度采用高效液相色谱-荧光检测(HPLC-FLD)方法^[5]进行测定。Rho-123吸收量(Q)、吸收速率常数(K_a)和表观通透系数(P_{app})按下列公式^[10-11]计算:

$$Q_n = C_n V + \sum_{i=1}^{n-1} C_i V_i \quad (1)$$

Q_n 为第 n 个取样点 Rho-123 的吸收量; n 为取

样次数; V 为肠囊的容积; V_i 为取样量; C_n 为第 n 个取样点 Rho-123 的浓度。

$$K_a=\frac{K}{A}$$

(2)

K 为 Rho-123 的吸收量 Q 对取样时间 t 所得直线回归方程的斜率; A 为肠囊转运药物的有效面积。

$$P_{app}=\frac{dQ}{dt}\times\frac{1}{AC_0}$$

(3)

dQ/dt 为单位时间 Rho-123 的吸收量; A 为肠囊转运药物的有效面积; C_0 为肠囊外 Rho-123 的初始浓度。

1.6 MTT 实验 将 Caco-2 细胞接种于含 DMEM 培养液的细胞培养瓶中,培养液中含 10% 胎牛血清、1% 非必需氨基酸和 1% L -谷氨酰胺。置于 5% CO_2 、37 ℃ 的培养箱中培养。隔天更换培养液,当细胞生长至 80%~90% 融合时,用 EDTA 和胰酶消化并传代。

将 Caco-2 细胞(1×10^4 /mL)接种于 96 孔培养板,培养 24 h 后,分别加入含有 0.01%、0.1%、0.3%、0.8% 和 1.0% 的 Ver 或石菖蒲、安息香和苏合香挥发油培养液 2 μ L,并设阴性对照孔和空白调零孔(各孔含 DMSO 的终浓度均为 0.1%)。继续培养 48 h,吸弃各孔的培养液,加 5.0 mg/mL MTT 溶液 20 μ L,继续培养 4 h,弃去上清液后,用 150 μ L DMSO 振荡 10 min 溶解结晶,酶标仪(490 nm)测定光密度(D)值。细胞存活率(%)=(给药孔 D 值/阴性对照孔 D 值) $\times 100\%$ 。

1.7 流式细胞术测定 Caco-2 细胞 P-gp 蛋白的表达 取浓度均为 80 μ g/mL 的石菖蒲、安息香和苏合香挥发油及 10 μ g/mL Ver 分别与 Caco-2 细胞作用 48 h 后,消化并吹打制成单细胞悬液。4 ℃ 300 $\times$ g 离心 10 min,用 4 ℃ 冷藏的 PBS 洗涤 2 次。将细胞

稀释至 1×10^7 /mL,加药组各取 100 μ L 细胞。未加药细胞取 2 份,一份设为同型对照组,加入 PE-IgG_{2a} 同型对照抗体 5 μ L;另一份设为阴性细胞组,与加药物组一起各加入 PE-UIC₂ 荧光抗体 5 μ L,4 ℃ 孵育 30 min,冰冷的 PBS 洗涤 2 次,300 $\times$ g 离心 10 min,用 0.5 mL PBS 重悬,流式细胞仪测定荧光强度。

1.8 qPCR 测定 Caco-2 细胞 P-gp 基因 *MDR1* mRNA 的表达 用 TRIzol 法提取总 RNA,cDNA 合成按照 PrimeScript[®] RT reagent 试剂盒说明书操作;37 ℃ 15 min $\times$ 3 反转录,85 ℃ 5 s 失活。qPCR 按照 SYBR[®] Premix *Ex Taq*[™] II 试剂盒说明书进行操作。*MDR1* 上游引物序列:5'-TCA GAC AGG ATG TGA GTT G-3',下游引物序列:5'-AAT TAC AGC AAG CCT GGA ACC-3'。内参 *GAPDH* 上游引物序列:5'-GAA GGT GAA GGT CGG AGT C-3',下游引物序列:5'-GAA GAT GGT GAT GGG ATT TC-3'。反应条件:95 ℃ 预变性 30 s;95 ℃ 3 s,60 ℃ 30 s,40 个循环。采用相对量分析法计算药物组 *MDR1* mRNA 表达。

1.9 统计学处理 应用 SPSS 16.0 软件处理数据,两组间差异比较采用独立样本 t 检验,检验水准(α)为 0.05。

2 结果

2.1 各挥发油对大鼠肠外翻模型肠囊 Rho-123 K_a 和 P_{app} 的影响 实验结果(表 1)表明,石菖蒲、安息香和苏合香挥发油均可增加 Rho-123 的 K_a 和 P_{app} (P 均 <0.01);空肠和回肠的 K_a 分别为正常对照组的 1.41、1.16 和 1.17 倍及 1.36、1.73 和 1.65 倍, P_{app} 分别为正常对照组的 1.47、1.21 和 1.22 倍及 1.28、1.73 和 1.68 倍。

表 1 石菖蒲、安息香和苏合香挥发油对大鼠外翻肠囊 Rho-123 K_a 和 P_{app} 的影响

Tab 1 Effects of volatile oils (VOs) of *Shichangpu*, benzoin and storax on absorption rate constant (K_a) and apparent permeability coefficient (P_{app}) of Rhodamine (Rho)-123 in rat everted gut sac

$n=6, \bar{x}\pm s$

Group	Dose $\rho_B/(\mu g\cdot mL^{-1})$	$K_a(\mu g\cdot s^{-1}\cdot cm^{-2},\times 10^{-3})$		$P_{app}(cm\cdot s^{-1},\times 10^{-5})$	
		Jejunum	Ileum	Jejunum	Ileum
Control	0	4.07 $\pm$ 0.31	4.31 $\pm$ 0.33	1.09 $\pm$ 0.08	1.20 $\pm$ 0.09
Verapamil	100	4.88 $\pm$ 0.24**	7.84 $\pm$ 0.45**	1.36 $\pm$ 0.07**	2.19 $\pm$ 0.13**
VO of <i>Shichangpu</i>	60	5.74 $\pm$ 0.47**	5.85 $\pm$ 0.52**	1.60 $\pm$ 0.13**	1.53 $\pm$ 0.14**
VO of benzoin	60	4.71 $\pm$ 0.30**	7.44 $\pm$ 0.47**	1.32 $\pm$ 0.08**	2.08 $\pm$ 0.13**
VO of storax	60	4.77 $\pm$ 0.32**	7.12 $\pm$ 0.58**	1.33 $\pm$ 0.09**	2.01 $\pm$ 0.16**

** $P<0.01$ vs control group

2.2 各挥发油对 Caco-2 细胞存活率的影响 1.0~80.0 $\mu\text{g/mL}$ 石菖蒲、安息香和苏合香挥发油作用 48 h 后, 细胞的存活率均大于 90.0%, 说明在此剂量

范围内石菖蒲、安息香和苏合香挥发油对 Caco-2 细胞均无明显的毒性作用(表 2)。

表 2 石菖蒲、安息香和苏合香挥发油对 Caco-2 细胞存活率的影响
Tab 2 Effects of volatile oils (VOs) of *Shichangpu*, benzoin and storax on survival rate of Caco-2 cells

Drug	Concentration of drug $\rho_B/(\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1})$				
	1.0	10.0	30.0	80.0	100.0
Verapamil	98.91±11.32	95.13±8.24	86.32±9.27	83.52±10.14	78.52±7.36
VO of <i>Shichangpu</i>	99.92±9.58	99.09±10.42	92.73±12.27	90.43±9.39	88.79±10.72
VO of benzoin	102.06±12.54	98.17±9.62	95.20±13.85	92.75±12.09	88.49±10.35
VO of storax	105.06±13.53	98.57±11.29	91.25±11.37	90.52±10.62	81.90±9.35

2.3 各挥发油对 Caco-2 细胞 P-gp 蛋白表达的影响 选择 80 $\mu\text{g/mL}$ 浓度研究了石菖蒲、安息香和苏合香挥发油对 Caco-2 细胞 P-gp 蛋白表达的影响。结果表明, 石菖蒲、安息香和苏合香挥发油均可降低 P-gp 蛋白表达 ($P<0.01$), 其降低率分别为 53.15%、55.10% 和 61.86%。苏合香挥发油作用优于石菖蒲和安息香挥发油, 而石菖蒲和安息香挥发油的作用差异无统计学意义(表 3)。

在肿瘤细胞上高表达, 而且在机体的胃肠道、脑微血管内皮细胞、脑腔面膜、肾近曲小管上皮细胞、睾丸毛细血管内皮细胞、肝小管膜和合体滋养层细胞表面等部位均有表达^[14-19], 能将外源性物质排出体外, 从而影响药物的吸收和分布^[20]。

在中药方剂中, 石菖蒲、安息香和苏合香常作为使药, 可引导其他药物直达病所, 从而发挥治疗作用^[21-22]。本研究组前期证实, 苏合香、安息香和石菖蒲有效成分安息香醛、香草醛和 β -细辛醚可促进 Rho-123 在 Caco-2 细胞内的聚集, 降低细胞培养液中 Rho-123 的含量^[5]。本研究结果表明, 石菖蒲、安息香和苏合香挥发油均可促进大鼠空肠和回肠对 P-gp 底物 Rho-123 的吸收, 增加 Rho-123 的 K_a 和 P_{app} 。结果提示, 石菖蒲、安息香和苏合香挥发油促进 Rho-123 的吸收作用可能与抑制 P-gp 有关。

总之, 本研究结果表明石菖蒲、安息香和苏合香挥发油均可使 Caco-2 细胞 P-蛋白及其基因 *MDR1* mRNA 的表达降低, 提示抑制 P-gp 及其基因的表达可能为石菖蒲、安息香和苏合香促进药物吸收和分布的主要作用机制之一。同时本研究还发现, 石菖蒲、安息香和苏合香挥发油对 P-gp 蛋白的表达和对 *MDR1* mRNA 的表达的抑制作用强弱并不一致, 可能是由于石菖蒲、安息香和苏合香挥发油对 P-gp 的转录和翻译作用不同所致。

[参考文献]

[1] 肖一鑫, 章纪叶, 刘佳奕, 洪咪凯, 张江松, 周慧, 等. 石菖蒲煎剂对不同时长急性脑缺血再灌注大鼠 BBB 保护效应的研究[J]. 成都中医药大学学报, 2016, 39: 32-35.

表 3 石菖蒲、安息香和苏合香挥发油对 P-gp 蛋白及其基因 *MDR1* 表达的影响

Tab 3 Effects of volatile oils (VOs) of <i>Shichangpu</i> , benzoin and storax on protein and <i>MDR1</i> mRNA expression of P-glycoprotein (P-gp)			
$n=6, \bar{x} \pm s$			
Group	Dose $\rho_B/(\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1})$	P-gp	<i>MDR1</i> mRNA
Control	0	1.00±0.00	1.00±0.00
Verapamil	10	0.57±0.05**	0.65±0.07**
VO of <i>Shichangpu</i>	80	0.47±0.04**	0.45±0.08**
VO of benzoin	80	0.45±0.03**	0.84±0.08**
VO of storax	80	0.38±0.03**	0.62±0.07**

MDR1: Multidrug resistance 1. ** $P<0.01$ vs control group

2.4 各挥发油对 Caco-2 细胞 *MDR1* mRNA 表达的影响 80 $\mu\text{g/mL}$ 石菖蒲、安息香和苏合香挥发油作用 48 h 能降低 Caco-2 细胞 P-gp 基因 *MDR1* mRNA 的表达, 其降低率分别为 55.41%、16.24% 和 38.46%。同等浓度下, 石菖蒲挥发油作用最强, 苏合香挥发油的作用次之, 安息香挥发油作用最弱(表 3)。

3 讨论

P-gp 为多药耐药性基因 *MDR* 表达的产物, 是机体产生多药耐药性的主要原因^[12-13]。P-gp 不仅

- [2] 倪彩霞,曾南,许福会,苟玲,刘金伟,王建,等. 芳香开窍药对脑缺血再灌注损伤大鼠血脑屏障影响的实验研究[J]. 中国中药杂志, 2011, 36: 2562-2564.
- [3] 丁洁,张莹,巫悦,夏婷婷,李博,喻斌. 麝香、安息香和苏合香对血脑屏障脑区特异性开放作用及其机制[J]. 中国医院药学杂志, 2015, 35: 279-282.
- [4] 胡园,袁默,刘屏,穆丽华,王虹. 石菖蒲对血脑屏障超微结构及通透性的影响[J]. 中国中药杂志, 2009, 33: 349-351.
- [5] 杨洋,王世祥,房敏峰,杨凌鉴,孟雪,郑晓晖. 安息香醛、香草醛和 β -细辛醚对P-糖蛋白功能的影响[J]. 中成药, 2012, 34: 1364-1366.
- [6] 房敏峰,李云峰,张文娟,王亚洲,郑晓晖,王世祥. 石菖蒲对远志药代动力学的影响[J]. 西北大学学报(自然科学版), 2010, 40: 85-88.
- [7] 张倩. 白芷-石菖蒲配伍机制与P-糖蛋白调控机制研究[D]. 西安:西北大学, 2015.
- [8] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典[S]. 四部. 北京:中国医药科技出版社, 2015: 203.
- [9] CHULA S, HANG L, YINYING B, JIANNING S, SHI R. The effects of notoginsenoside R_1 on the intestinal absorption of geniposide by the everted rat gut sac model [J]. J Ethnopharmacol, 2012, 142: 136-143.
- [10] LI H, DONG L, LIU Y, WANG G, ZHANG L, QIAO Y. Comparison of two approaches of intestinal absorption by puerarin [J]. J Pharmacol Toxicol Methods, 2014, 70: 6-11.
- [11] 谢小珂,闫利华,朱晶晶,姚丽,易红,刘晓谦,等. 外翻肠囊法研究扶正消症方中黄连碱类在大鼠肠内的吸收[J]. 中国中药杂志, 2016, 41: 2144-2148.
- [12] JULIANO R L, LING V. A surface glycoprotein modulating drug permeability in Chinese hamster ovary cell mutants[J]. Biochim Biophys Acta, 1976, 455: 152-162.
- [13] CHEN Z, SHI T, ZHANG L, ZHU P, DENG M, HUANG C, et al. Mammalian drug efflux transporters of the ATP binding cassette (ABC) family in multidrug resistance: a review of the past decade[J]. Cancer Lett, 2016, 370: 153-164.
- [14] THIEBAUT F, TSURUO T, HAMADA H, GOTTESMAN M M, PASTAN I, WILLINGHAM M C. Cellular localization of the multidrug-resistance gene product P-glycoprotein in normal human tissues[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1987, 84: 7735-7738.
- [15] THÖRN M, FINNSTRÖM N, LUNDGREN S, RANE A, LÖÖF L. Cytochromes P450 and MDR1 mRNA expression along the human gastrointestinal tract[J]. Br J Clin Pharmacol, 2005, 60: 54-60.
- [16] LIU Z, MI J, YANG S, ZHAO M, LI Y, SHENG L. Effects of P-glycoprotein on the intestine and blood-brain barrier transport of YZG-331, a promising sedative-hypnotic compound [J]. Eur J Pharmacol, 2016, 791: 339-347.
- [17] TUCKER T G, MILNE A M, FOURNEL-GIGLEUX S, FENNER K S, COUGHTRIE M W. Absolute immunoquantification of the expression of ABC transporters P-glycoprotein, breast cancer resistance protein and multidrug resistance-associated protein 2 in human liver and duodenum[J]. Biochem Pharmacol, 2012, 83: 279-285.
- [18] VÄHÄKANGAS K, MYLLYNNEN P. Drug transporters in the human blood-placental barrier[J]. Br J Pharmacol, 2009, 158: 665-678.
- [19] KONG L L, SHEN G L, WANG Z Y, ZHUANG X M, XIAO W B, YUAN M, et al. Inhibition of P-glycoprotein and multidrug resistance-associated protein 2 regulates the hepatobiliary excretion and plasma exposure of thienorphine and its glucuronide conjugate[J/OL]. Front Pharmacol, 2016, 7: 242. doi: 10.3389/fpnar. 2016. 00242.
- [20] SILVA R, VILAS-BOAS V, CARMO H, DINIS-OLIVEIRA R J, CARVALHO F, DE LOURDES BASTOS M, et al. Modulation of P-glycoprotein efflux pump: induction and activation as atherapeutic strategy [J]. Pharmacol Ther, 2015, 149: 1-123.
- [21] 纪娟,周安,张亚中,张莉. 芳香开窍类中药促进药物体内吸收的研究进展[J]. 江西中医药大学学报, 2016, 28: 106-108.
- [22] 刘超,刘敬霞,刘抒雯,甘佳乐. 芳香开窍药调控血脑屏障机制研究及脑病治疗[J]. 长春中医药大学学报, 2016, 32: 874-877.