

制吴茱萸提取物在肠外翻中的吸收研究及与 P-gp 的关系*

□董 宇 张英丰 杨 庆 李玉洁
鲍天冬 翁小刚 潘国凤 朱晓新** (中国中医科学院中药研究所 北京 100700)

摘 要:目的:用肠外翻模型研究制吴茱萸提取物不同剂量在大鼠不同肠段的体外肠吸收特征及其与 P-gp 的关系。方法:采用大鼠肠外翻模型,以吴茱萸碱(evodiamine, Evo)和吴茱萸次碱(rutae-carpine, Rut)为制吴茱萸提取物中代表成分,用 HPLC 对其进行检测,计算 Evo 和 Rut 的吸收参数来分析其在肠道的吸收特征。结果:不同剂量时制吴茱萸提取物中 Evo 和 Rut 在各肠段经时吸收均为线性,符合零级吸收;Evo 和 Rut 在空肠和回肠中的吸收速率常数(K_a)比较没有差异,符合主动转运;结肠中 Evo 低剂量 K_a 较低,但在中、高剂量时达到平衡,说明其为主动转运;Rut 在结肠中的 K_a 随剂量增加而增加,符合被动转运。在给药剂量为 4mg/mL 时, Evo 和 Rut 在各肠段的吸收没有明显差异,加入 P-gp 抑制剂维拉帕米(verapamil, Ver, 100 μ M),对 Evo 和 Rut 的吸收没有明显影响。结论:制吴茱萸提取物中 Evo 和 Rut 为零级吸收, Evo 在各肠段均为主动转运, Rut 在空肠和回肠中为主动转运, 在结肠中为被动转运。Evo 和 Rut 的转运不受 P-gp 影响。

关键词:肠外翻 吴茱萸碱 吴茱萸次碱 吸收速率常数 P-糖蛋白

药物胃肠道吸收动力学(gastrointestinal absorption kinetics)是药物代谢动力学(pharmacokinetic, PK)研究中的重要组成部分,口服药物的胃肠道吸收是影响药物生物利用度和变异性的的重要因素。了解药物的胃肠道吸收机制和吸收部位,对于确定药物的剂型,指导临床用药和联合用药具有重要意义。研究药物吸收的方法包括整体实验方法,体内实验方法和体外实验方法^[1]。体外生物模型由于减少了药物

吸收的影响因素,实验条件可控,获得的肠道吸收动力学参数更容易分析药物在肠道的吸收特征,是比较理想的研究药物吸收的实验方法。肠外翻模型是由 Wilson 和 Wiseman 于 1954 年创建,最早用于研究葡萄糖和氨基酸在肠道的代谢、转运^[2],后经不断改进,成为目前最常用的体外肠道吸收生物模型。

吴茱萸为芸香科植物吴茱萸(*Evodia rutaecarpa* (Juss.) Benth.)、石虎(*Evodia rutaecarpa* (Juss.) Benth. var. *officinalis* (Dode) Huang)或疏毛吴茱萸(*Evodia rutaecarpa* (Juss.) Benth. var. *bodinieri* (Dode) Huang)的干

收稿日期:2008-03-06

修回日期:2008-03-25

* 国家自然科学基金重大研究计划(90709017):基于戊己丸配伍机理的肠易激综合征/肝郁脾虚证的方病/证相关性研究,负责人:朱晓新;国家自然科学基金面上项目(30371722):戊己丸治疗肠易激综合征的药效物质基础及作用机制研究,负责人:朱晓新;国家科技支撑计划(十一五)项目(2006BAI08B04-4):中药复方作用和配伍评价研究-戊己丸示范性研究,负责人:朱晓新。

** 联系人:朱晓新,本刊编委,研究员,博士生导师,主要研究方向:心血管中药管理, Tel:010-64056154, E-mail:zhuxx59@yahoo.com.cn。

[World Science and Technology/Modernization of Traditional Chinese Medicine and Materia Medica] 63

燥近成熟果实^[3]。吴茱萸首载于《神农本草经》，有小毒，其功能散寒止痛、降逆止呕、助阳止泻，用于治疗厥阴头痛，寒疝腹痛，寒湿脚气，进行腹痛，脘腹胀满，呕吐吞酸，五更泄泻等症候。吴茱萸中化学成分众多，主要有生物碱类、苦味素类、挥发油类等化学成分。其中吲哚类生物碱吴茱萸碱(evodiamine)和吴茱萸次碱(rutaecarpine)是吴茱萸中重要的活性成分之一^[4]。本实验通过利用肠外翻体外生物模型研究制吴茱萸提取物中吴茱萸碱(Evo)和吴茱萸次碱(Rut)在肠道中的吸收情况，及其两者与P-糖蛋白(P-glycoprotein, P-gp)的关系，以期解释Evo和Rut在肠道中的吸收机制。

一、实验材料

1. 实验仪器

Waters 2487-2996 液相系统, Empower2 数据处理系统(美国 Waters 公司); HSS-1B 数字式超级恒温浴槽, 麦氏浴槽(成都仪器厂); Sorvall super T21 高速离心机(美国 Du Pont 公司); KQ-100 型超声波清洗器(昆山市超声仪器有限公司)。

2. 实验试剂

吴茱萸碱(evodiamine, Evo)对照品, 批号 110802-200504, 纯度 98% 以上, 购自中国药品生物制品检定所; 吴茱萸次碱(rutaecarpine, Rut)对照品, 批号 110801-200505, 纯度 98% 以上, 购自中国药品生物制品检定所; 维拉帕米(verapamil hydrochloride, Ver)批号 114K0797, 纯度 99.0%, Sigma 公司; 乙腈(HPLC 级, 美国 Fisher 公司), 甲醇(HPLC 级, 天津科密欧化学试剂有限公司), 乙酸(分析纯), 高纯水(自制), 其它试剂均为分析纯。

Tyrode 液: NaCl $8.0\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, KCl $0.2\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, CaCl₂ $0.2\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, NaHCO₃ $1\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, NaH₂PO₄ $0.05\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, MgCl₂ $0.1\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, glucose $1.0\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, pH 7.2~7.4。

3. 实验药品

制吴茱萸饮片, 产地四川, 由中国中医科学院中药研究所郝近大研究员鉴定; 制吴茱萸提取物由中日友好医院制剂室提取, 用 Tyrode 液配制成实验用浓度。药材中吴茱萸碱含量为 0.15%, 提取物中含量

0.38%; 吴茱萸次碱药材中含量 0.15%, 提取物中含量 0.48%。

4. 实验动物

Wistar 大鼠, 雄性, 体重 $250\text{g} \pm 20\text{g}$, 北京维通利华实验动物中心提供, 合格证号: SCXK(京)11-00-0006。

二、实验方法

1. 色谱条件

色谱柱: XTerra® MS C18(4.6×250 mm, 5 μm); 流动相: 乙腈-0.1%甲酸水(49:51); 流速: $1\text{mL} \cdot \text{min}^{-1}$; 柱温: 32℃; 检测波长: Evo 225 nm, Rut 345 nm。

2. 标准品溶液配制

精密称取吴茱萸碱(evodiamine, Evo)对照品 1.04 mg 于 100 mL 容量瓶中, 甲醇溶解, 超声, 最后用甲醇定容配制成浓度为 $10.4\text{ }\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 母液, 密封后冷藏备用。

精密称取吴茱萸次碱(rutaecarpine, Rut)对照品 1mg 于 100mL 容量瓶中, 甲醇溶解, 超声, 最后用甲醇定容配制成浓度为 $10\text{ }\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 母液, 密封后冷藏备用。

3. 方法学考察

(1)标准曲线的制备。配制 Evo 对照品不同浓度溶液, 分别为 0.052、0.13、0.26、0.52、1.3、2.6、5.2、10.4 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$, 用 0.22 μm 滤膜过滤, 取续滤液 10 μL 进样。配制 Rut 对照品不同浓度溶液, 分别为 0.005、0.05、0.25、0.5、1.25、2.5、5、10 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$, 用 0.22 μm 滤膜过滤, 取续滤液 10 μL 进样。记录色谱图和峰面积, 以峰面积(A)对质量浓度(ρ , $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)进行线性回归, 计算标准曲线回归方程和 R²。

(2)专属性实验。比较空白 Tyrode 液、Evo 和 Rut 混合对照品、制吴茱萸提取物 Tyrode 溶液色谱行为, 比较确定在 Evo 和 Rut 色谱峰处杂质不干扰测定。

(3)精密度实验。在标准曲线范围内, 分别配制高、中、低 3 个质量浓度的 Evo 和 Rut 标准品溶液, 过滤后在一天内分别测定 5 份样品, 计算日间精密度; 每天取一份样品, 连续测定 5 天, 计算日间精密度。

4. 大鼠肠外翻吸收实验

(1)肠外翻操作。实验前 12h 禁食, 自由饮水。实

验操作参考文献^[5],并加以改进。20%乌拉坦腹腔麻醉($0.5\text{ mL}\cdot 100\text{g}^{-1}$),腹主动脉取血后,小心将大鼠肠管同肠系膜剥离,分别取空肠、回肠10 cm,结肠7 cm,放入 $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ Tyrode液中,冲洗,直到没有内容物流出,小心玻璃肠段表面的肠系膜和脂肪。将肠管一端结扎于自制塑料套管,小心将肠管翻转,用Tyrode液冲洗后将另一端结扎,使之形成囊状肠管。向肠囊内注入2 mL空白Tyrode液,将其放入已有Tyrode液的麦氏浴槽中,实验过程中保持 $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ 恒温,并向浴槽中通入95% O_2 / 5% CO_2 。平衡5 min后,将麦氏浴槽中的Tyrode液倒出,向其注入配制好的含有或不含有Ver ($100\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)的不同浓度制吴茱萸提取物Tyrode溶液8 mL($2\text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ 、 $4\text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ 、 $12\text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$),分别在给药后15、30、45、60、90、120、150、180 min从肠囊内取样200 μL ,同时补足相同体积的空白Tyrode液。

(2) 样品处理。将样品 $15000\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$,离心30 min,取上清10 μL 进样检测Evo和Rut含量,代入标准曲线计算浓度。

三、实验结果

1. 方法学考察结果

(1) 标准曲线。Evo标准曲线方程为 $Y_{\text{吴茱萸碱}}=110634X-842.06$, $r=0.9988$ ($n=8$),得到的标准曲线在 $0.052\text{--}10.4\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的范围内线性关系良好。Rut标准曲线方程为 $Y_{\text{吴茱萸次碱}}=135674X-409$, $R^2=0.9994$ ($n=8$),得到的标准曲线在 $0.005\text{--}10\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的范围内线性关系良好。

(2) 专属性结果。在建立的HPLC色谱条件下,可以看出在Evo和Rut色谱峰处Ty-

rode液中物质和制吴茱萸提取物中其他成分对其没有干扰,表明此方法建立的专属性较好。结果见图1。

(3) 精密度的实验结果。实验结果可见日间精密度和日内精密度的测定符合要求。结果见表1。

2. 肠外翻实验结果

(1) 制吴茱萸提取物中Evo和Rut由粘膜侧向浆膜侧转运。计算Evo和Rut各时间点累积吸收量,再根据吸收量对时间做图,结果见图2,图3。由图中可以看出药物的吸收量随时间的增加而增加。以经时吸收累积量对时间做线性回归,其相关系数均大于0.9(见表2,表3),说明Evo和Rut均符合零级吸收。

以直线斜率的绝对值除以实际测量的小肠面积,求得吸收速率常数 K_a ($1/\text{cm}^2\cdot\text{h}$),见表2,表3。结

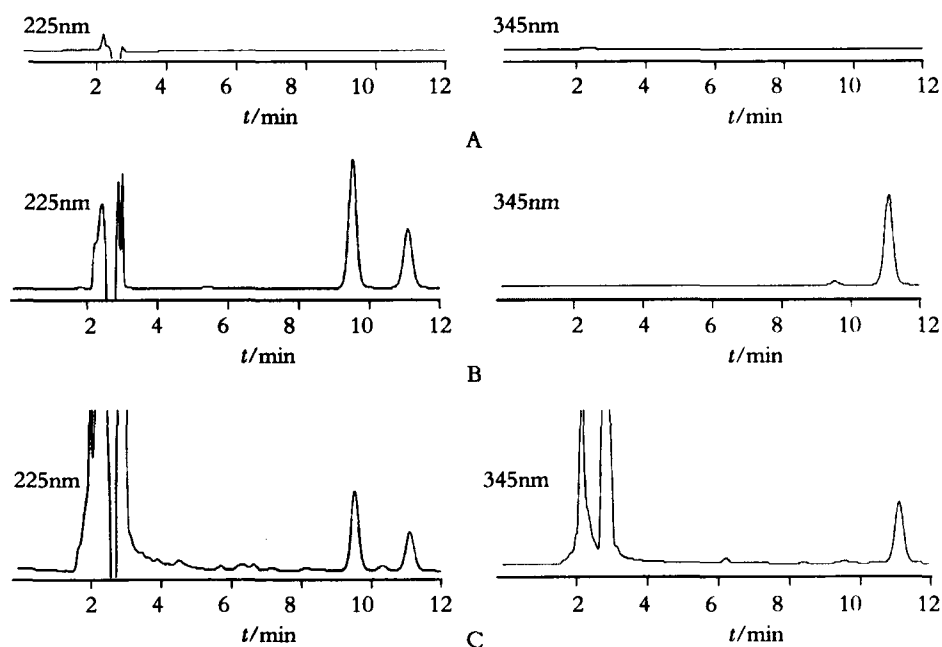


图1 Evo(1)和Rut(2)的HPLC色谱图

A. 空白Tyrode液; B. Evo、Rut混合标准品; C. 制吴茱萸提取物Tyrode溶液

表1 日内精密性与日间精密性($n=5$)

Evo			Rut		
浓度 ($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)	日内精密度 RSD%	日间精密度 RSD%	浓度 ($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)	日内精密度 RSD%	日间精密度 RSD%
0.26	1.20%	1.90%	0.25	0.86%	0.99%
1.3	0.74%	1.00%	1.25	0.69%	1.87%
5.2	1.07%	0.52%	5	1.40%	1.08%

果显示,空肠、回肠 K_a 随给药浓度的增加变化不大,提示 Evo 和 Rut 在空肠、回肠中的吸收可能存在主动转运机制;结肠中 Evo 的 K_a 在低剂量时低中、高剂量,中、高剂量时 K_a 达到平台,说明 Evo 在结肠中为主动转运;Rut 在结肠中的 K_a 随给药剂量增加而增加,提示其在结肠中可能为被动转运。

(2)制吴茱萸提取物在肠道不同部位 Evo 和 Rut 吸收比较。以制吴茱萸提取物 4mg/mL 为吸收浓度,测量 Evo 和 Rut 单位时间吸收量,比较在肠道不同部位 Evo 和 Rut 吸收情况,结果在空肠、回肠、结肠中 Evo 单位时间吸收量分别为 $0.535 \pm 0.064 \mu\text{g} \cdot \text{h}^{-1}$ 、 $0.553 \pm 0.051 \mu\text{g} \cdot \text{h}^{-1}$ 、 $0.419 \pm 0.217 \mu\text{g} \cdot \text{h}^{-1}$,Rut 单位时间吸收量分别 $0.068 \pm 0.007 \mu\text{g} \cdot \text{h}^{-1}$ 、 $0.070 \pm 0.013 \mu\text{g} \cdot \text{h}^{-1}$ 、 $0.050 \pm 0.034 \mu\text{g} \cdot \text{h}^{-1}$ 。Evo 和 Rut 在结肠的吸收较

空肠、回肠低,但统计学无显著差异。结果见图 4。

(3)维拉帕米(Ver)对制吴茱萸提取物中 Evo 和 Rut 转运的影响。在制吴茱萸提取物溶液中加入 P-gp 底物维拉帕米(verapamil, Ver, $100 \mu\text{M}$),观察 Evo 和 Rut 吸收变化,结果表明,在不同肠段中 Ver 对 Evo、Rut 吸收没有明显影响,无统计学差异。见表 4。

四、讨论

1. 肠外翻生物模型的评价

肠外翻囊模型以其操作简单、快捷、廉价、重现性好等优点^[6-7]成为研究药物肠吸收的常用体外生物模型。该模型保持了良好的组织活性,吸收结果与人体吸收水平最接近,给出的数据可靠;可以用来测试吸收促进剂和不同制剂的吸收作用,找出药物在

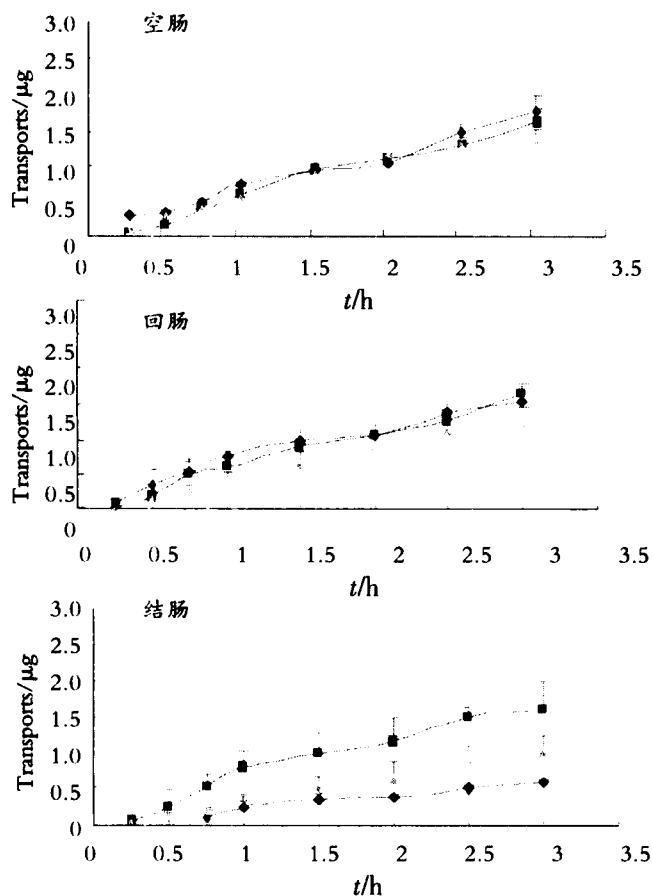


图2 吴茱萸碱经时吸收趋势

(◆为 2mg/mL, ■为 4mg/mL, ▲为 12mg/mL)

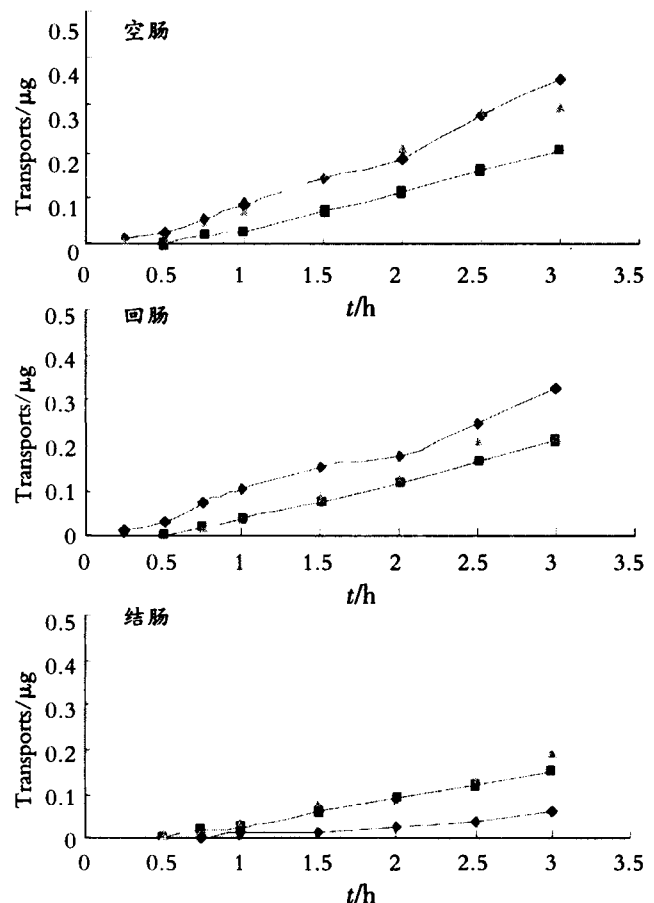


图3 吴茱萸次碱经时吸收趋势

(◆为 2mg/mL, ■为 4mg/mL, ▲为 12mg/mL)

小肠中的最佳吸收位置;囊内液体较少,药物累积速度较快,所需药物较少。由于外翻囊模型保留了完整的组织和粘膜的特性,可在体外模拟体内生理状态下不同肠段的对药物的吸收情况,也可用于肠道外排蛋白和代谢酶的研究。Nathalie^[8]用肠外翻囊模型通过测定 Rh123 的外排率,来研究依法伟仑对肠 P-gp 的影响,证明依法伟仑是 P-gp 的底物,可在联合用药时增加其他药物的吸收。但肠外翻模型也有不足之处,如肠管缺乏血液循环和神经控制,体外时间过长后肠粘膜功能形态容易发生变化。因此,在实验过程中需不断小量通入 95% O₂ / 5% CO₂, 以保持肠管在实验期间肠粘膜的活性。此外,肠外翻模型中囊内为药物吸收的累积量,只有吸收相而没有药物的消除相,故只能单纯分析药物的吸收机制,为其代谢动力学的深入研究提供参考。

2. HPLC 测量 Evo 和 Rut 的评价

本实验选择吴茱萸中代表成分 Evo 和 Rut, 建立同时测定 Evo 和 Rut 的 HPLC 检测方法。根据本实验室前期建立的色谱条件^[9],对 Evo 和 Rut 进行全波长扫描,确定 Evo 在 225nm 时吸收最强,Rut 在 345nm 处吸收最强,故 HPLC 选择双波长同时检测。实验证明在选定的液相条件和检测波长下,Evo 和 Rut 能够达到完全分离,且在其色谱峰处没有小肠内容物和其他成分的干扰,该条件稳定,重现性好。

3. Evo 和 Rut 的肠吸收评价

吴茱萸中 Evo 和 Rut 是其主要的活性成分之一。现代研究证明,Evo 和 Rut 可以增强心脏收缩、舒张血管、抗炎镇痛、抑制胃肠运动、抗癌等作用^[10]。Evo 可以通过不同机制诱导细胞凋亡,阻遏细胞周期,尤其对多药耐药肿瘤也有比较强的抑制作用。Liao^[11]等研究了 Evo 对多药耐药乳腺癌细胞 NCI/ADR-RES 的抗癌效果,证明 Evo 可以有效

抑制 NCI/ADR-RES 细胞的增殖,诱导程序性死亡,并呈剂量依赖性,其对多药耐药细胞的抗癌作用优于紫杉醇。对 Evo 和 Rut 在家兔体内的药代动力学研究表明,Evo 和 Rut 在体内的行为均符合一室模型;体内分布较快,组织分布多,血药浓度低;Rut 吸收有滞后期,Evo 的表观分布容积相对较大^[12]。本实验通过肠外翻模型,研究 Evo 和 Rut 的肠吸收特征。实验证明 Evo 和 Rut 在肠道中的吸收均随给药时间呈线性吸收,符合零级吸收。各浓度下 K_a 分析表明,Evo 在小肠各段吸收呈主动转运机制,Rut 在空肠、回肠中吸收为主动运转,在结肠中可能为被动转运,这可能是由于在肠道不同部位,肠上皮细胞存在的转运

表 2 制吴茱萸提取物不同浓度 Evo 吸收情况($\bar{x} \pm s, n=3$)

制吴茱萸 提取物浓度 (mg/ml)	空肠		回肠		结肠	
	K _a ($\times 10^{-3}$)	R ²	K _a ($\times 10^{-3}$)	R ²	K _a ($\times 10^{-3}$)	R ²
2	33.68 $\pm$ 2.90	0.973 $\pm$ 0.003	33.19 $\pm$ 2.43	0.947 $\pm$ 0.008	23.32 $\pm$ 6.03	0.941 $\pm$ 0.030
4	37.43 $\pm$ 1.18	0.958 $\pm$ 0.049	35.38 $\pm$ 1.88	0.967 $\pm$ 0.035	44.92 $\pm$ 12.37	0.952 $\pm$ 0.022
12	33.03 $\pm$ 2.94	0.945 $\pm$ 0.045	31.91 $\pm$ 3.73	0.969 $\pm$ 0.014	40.78 $\pm$ 7.62	0.948 $\pm$ 0.062

表 3 制吴茱萸提取物不同浓度 Rut 吸收情况($\bar{x} \pm s, n=3$)

制吴茱萸 提取物浓度 (mg/ml)	空肠		回肠		结肠	
	K _a ($\times 10^{-3}$)	R ²	K _a ($\times 10^{-3}$)	R ²	K _a ($\times 10^{-3}$)	R ²
2	7.93 $\pm$ 1.43	0.985 $\pm$ 0.079	7.43 $\pm$ 0.81	0.970 $\pm$ 0.016	2.72 $\pm$ 0.27	0.963 $\pm$ 0.015
4	5.55 $\pm$ 0.66	0.987 $\pm$ 0.007	5.53 $\pm$ 0.52	0.988 $\pm$ 0.005	6.47 $\pm$ 3.91	0.935 $\pm$ 0.095
12	7.96 $\pm$ 1.80	0.973 $\pm$ 0.020	6.74 $\pm$ 0.72	0.979 $\pm$ 0.018	8.40 $\pm$ 1.00	0.935 $\pm$ 0.054

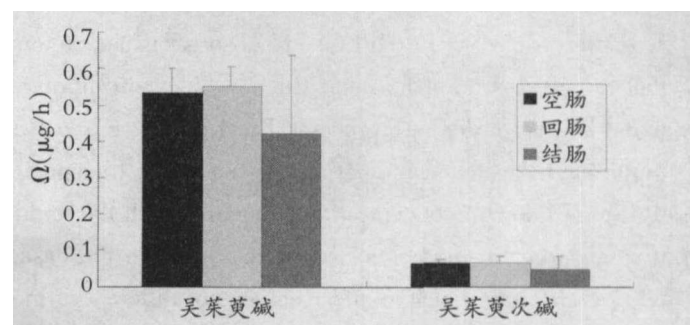


图 4 制吴茱萸提取物中 Evo 和 Rut 在不同肠段中的吸收

表 4 P-gp 底物 Ver 对 Evo、Rut 吸收影响($\bar{x} \pm s, n=3$)

	吴茱萸碱	吴茱萸碱+Ver	吴茱萸次碱	吴茱萸次碱+Ver
空肠	0.535 $\pm$ 0.064	0.484 $\pm$ 0.020	0.068 $\pm$ 0.007	0.074 $\pm$ 0.014
回肠	0.553 $\pm$ 0.051	0.582 $\pm$ 0.062	0.076 $\pm$ 0.007	0.102 $\pm$ 0.013
结肠	0.419 $\pm$ 0.217	0.418 $\pm$ 0.110	0.050 $\pm$ 0.034	0.072 $\pm$ 0.009

蛋白不同有关。对肠道不同部位吸收比较, Evo 和 Rut 在肠道各段吸收没有明显差异。加入 P-gp 底物后, Evo 和 Rut 的吸收没有变化, 说明 Evo 和 Rut 的吸收不受 P-gp 影响, 这和文献所述相符。由于 P-gp 与多药耐药有密切关系, 我们认为, 吴茱萸不但可以根据其药理作用用以治疗相关疾病, 对于存在多药耐药现象的某些疾病, 如肿瘤等, 亦可考虑应用。

参考文献

- Hidalgo IJ. Assessing the absorption of new pharmaceuticals. *Curr Top Med Chem*, 2001; 1: 385401.
- Wilson TH, Wiseman G. The use of sacs of everted small intestine for the study of the transference of substances from the mucosal to the serosal surface. *J Physiol*, 1954; 123(1): 116~125.
- 中华人民共和国药典, 2005 版第一部: 118~119.
- 王奇志, 梁敬宇. 吴茱萸属植物化学成分和生理活性的研究近况. *中草药*, 2004; 35(8): 7~10.
- Yumoto R, Murakami T, Nakamoto Y, *et al*. Transport of rhodamine 123, a P-glycoprotein substrate, across rat intestine and Caco-2 cell monolayers in the presence of cytochrome P-450 3A-related compounds. *J Pharmacol Exp Ther*, 1999; 289(1): 149~55.
- Barthe L, Woodley J, Houin G. Gastrointestinal absorption of drugs: methods and studies. *Fundam Clin Pharmacol*, 1999; 13(2): 154~168.
- Kilic FS, Batu O, Sirmagul B, *et al*. Intestinal absorption of digoxin and interaction with nimodipine in rats. *Pol J Pharmacol*, 2004; 56: 137~141.
- Nathalie B, Stephanie S, Daniel A. Effect of efavirenz on intestinal p-glycoprotein and hepatic p450 function in rats. *J Pharm Pharmacol Sci*, 2005; 8 (2): 226~234.
- 鲍天冬, 董宇, 朱晓新等. 高校液相色谱法同时测定制吴茱萸及其提取物中吴茱萸碱、吴茱萸次碱和吴茱萸内酯含量. *中国实验方剂学杂志*, 2007; 13(6): 1~3.
- 胡长平, 李元建. 吴茱萸碱和吴茱萸次碱的药理学研究进展. *中国药理学通报*, 2003; 19(10): 1084~1087.
- Liao CH, Pan SL, Teng CM, *et al*. Antitumor mechanism of evodiamine, a constituent of Chinese herb *Evodiae fructus*, in human multiple-drug resistant breast cancer NCI/ADR-RES cells in vitro and in vivo. *Carcinogenesis*, 2005; 26(5): 968~975.
- 栾连军, 裴国丽, 程冀宇. 吴茱萸碱和吴茱萸次碱在家兔体内的药动学研究. *中国药理学杂志*, 2006; 41(1): 48~50.

Absorption of Extractive *Evodiae fructus* in Rat Everted Gut Scas and Its Relationship with P-glycoprotein

Dong Yu, Zhang Yingfeng Yang Qing, Li Yujie, Bao Tiandong, Weng Xiaogang, Pan Guofeng, Zhu Xiaoxin
(Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China)

We studied the intestinal absorption of the Extractive *evodiae fructus* in different parts of intestines and in different concentrations, using in vitro everted gut scas, in an attempt to understand its relationship with P-glycoprotein. Evodiamine(Evo) and rutaecarpine(Rut), representative compositions of the Extractive *ecodiae fructus* in rat everted gut scas, were detected by HPLC, and absorption parameters calculated, to describe the features of absorption. We found that the absorption of Evo and Rut was linear in different parts of intestine, and in different dosages, which is consistent with zero order rate process. The K_{α} of Evo and Rut are invariable along with the raised dosages in both the jejunum and the ileum, indicating it is an active transport. In the colon, Evo is an active transport, as the K_{α} in the low dosage is lower in concentration, compared with the middle and high dosages that have a balanced effect. Rut is a positive absorber in the colon. K_{α} increased when the dosage was raised. For example, when the dosage was set at 4mg/ml, the absorption of Evo and Rut saw not differences in different parts of intestines. Verapamil (100 μ M), an inhibitor of the P-glycoprotein, does not affect the absorption of Evo and Rut. Apparently, the absorption of Evo and Rut conforms to the zero order rate process. The mechanism of Evo absorption is an active transport in intestines. Rut is an active transport in both the jejunum and ileum, and is a positive transport in the colon. P-gp does not affect the intestinal absorption of Evo and Rut.

Keywords: everted gut sacs; evodiamine; rutaecarpine; HPLC; K_{α} ; P-glycoprotein

(责任编辑:王 瑀, 责任译审:邹春申)