

芦丁与槲皮素不同配比对大鼠体内芦丁药动学的影响^Δ

宋 雨^{1,2*}, 胡一晨², 李 维³, 赵 钢², 邹 亮^{1,2}, 王战^{1#} (1. 成都大学医学院, 成都 610106; 2. 成都大学国家杂粮加工技术研发分中心, 成都 610106; 3. 成都大学四川抗菌素工业研究所, 成都 610106)

中图分类号 R945 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)07-0902-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.07.11

摘要 目的: 探讨芦丁与槲皮素不同配比对大鼠体内芦丁药动学的影响。方法: 将30只大鼠随机分为芦丁组(芦丁-槲皮素物质的量之比为4:0, 下同)、槲皮素组(芦丁-槲皮素=0:4)、BL₁组(芦丁-槲皮素=3:1)、BL₂组(芦丁-槲皮素=2:2)、BL₃组(芦丁-槲皮素=1:3), 每组6只, 各组大鼠ig给药10 mg/kg(以芦丁和槲皮素中槲皮素母核计)。分别于给药前及给药后0.25、0.5、0.75、1、1.5、2、3、4、6、8、10、12、16、20、24 h后尾静脉取血0.3 mL, 处理后采用高效液相色谱法测定血浆中槲皮素(芦丁代谢产物)的血药浓度, 采用DAS 2.0药动学软件计算药动学参数。结果: 芦丁、槲皮素、BL₁、BL₂、BL₃组大鼠AUC_{0-24 h}分别为(4.908±0.877)、(8.382±3.671)、(8.473±0.709)、(4.366±2.297)、(8.914±2.642) μg·h/L, MRT_{0-24 h}分别为(9.675±1.359)、(3.142±0.489)、(3.517±1.128)、(3.376±1.046)、(4.494±1.653) h, t_{max}分别为(5.726±5.645)、(1.375±0.703)、(1.125±1.438)、(1.417±2.300)、(1.292±0.954) h, C_{max}分别为(0.609±0.202)、(2.341±0.539)、(2.425±1.217)、(1.464±0.677)、(3.325±2.425) μg/L。与芦丁组比较, 槲皮素、BL₁、BL₃组大鼠AUC_{0-24 h}、C_{max}显著升高(P<0.05), t_{max}、MRT_{0-24 h}显著降低(P<0.05); BL₂组大鼠C_{max}显著升高(P<0.05), t_{max}、MRT_{0-24 h}显著降低(P<0.05)。与槲皮素组比较, 除BL₂组大鼠AUC_{0-24 h}显著降低外(P<0.05), BL₁、BL₂、BL₃组大鼠AUC_{0-24 h}、MRT_{0-24 h}、t_{max}、C_{max}差异均无统计学意义(P>0.05)。结论: 槲皮素可提高芦丁在大鼠体内的相关指标。
关键词 芦丁; 槲皮素; 配比; 生物利用度; 大鼠; 药动学

Effects of Rutin Combined with Quercetin with Different Compatibility Ratios on the Pharmacokinetics of Rutin in Rats *in vivo*

SONG Yu^{1,2}, HU Yichen², LI Wei³, ZHAO Gang², ZOU Liang^{1,2}, WANG Zhanguo¹ (1. School of Medicine, Chengdu University, Chengdu 610106, China; 2. Chinese National Coarse Cereals Processing Technology Researching Sub-center, Chengdu University, Chengdu 610106, China; 3. Sichuan Industrial Institute of Antibiotics, Chengdu University, Chengdu 610106, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To explore the effects of the different compatibility ratios of rutin with quercetin on the pharmacokinetics of rutin in rats *in vivo*. **METHODS:** 30 rats were randomly divided into rutin group (rutin-quercetin molar ratio of 4:0, the same below), quercetin group (rutin-quercetin ratio of 0:4), BL₁ group (rutin-quercetin ratio of 3:1), BL₂ group (rutin-quercetin ratio of 2:2) and BL₃ group (rutin-quercetin ratio of 1:3), 6 rats in each group, all group was administrated 10 mg/kg (calculated by quercetin core of rutin and quercetin) intragastrically. The blood sample 0.3 mL was respectively taken from tail vein after

[3] 李翠艳. 多囊卵巢综合征患者血清TNF-α、IGF-Ⅰ水平与胰岛素抵抗的相关性研究[D]. 青岛: 青岛大学, 2011.

[4] 韩洁, 雷玲, 张丹英, 等. 补肾活血化痰组方治疗多囊卵巢综合征的临床疗效[J]. 吉林中医药, 2011, 31(2): 141-143.

[5] 赵晓丹, 郑晓红, 张运玲, 等. 补肾活血祛痰方结合妈富隆治疗多囊卵巢综合征疗效观察[J]. 陕西中医, 2014, 35(11): 1455-1456.

[6] 邓阿黎, 周忠明, 向楠, 等. Poresky法诱导多囊卵巢综合征大鼠模型预试验研究[J]. 湖北中医学院学报, 2009, 11(3): 21-23.

[7] 蔡平平, 张玉珍. 活血化瘀方药对Poresky大鼠模型内皮细胞的影响[J]. 浙江中医药大学学报, 2009, 33(4): 483-485.

[8] Laven JS, Mulders AG, Visser JA, *et al.* Anti-müllerian hormone serum concentrations in normoovulatory and anovulatory women of reproductive age[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, 89(1): 318-323.

[9] 闫朋宣, 杜宝俊, 郑媛璟, 等. 中医多囊卵巢综合征病因病机探析[J]. 世界中医药, 2013, 8(10): 1152-1153, 1156.

[10] 马晓玲. 补肾化痰调周法治疗高原地区多囊卵巢综合征120例疗效观察[J]. 中国药房, 2010, 21(3): 260-261.

[11] 黄晓桃. 补肾活血化痰法联合西药治疗多囊卵巢综合征临床观察[J]. 世界中医药, 2014, 9(3): 318-320.

Δ 基金项目: 四川省科技厅应用基础计划项目(No. 2015JY0259)
* 硕士。研究方向: 生物药剂学。E-mail: mrsong87@163.com
通信作者: 副教授, 博士。研究方向: 基于代谢组学的重大慢性疾病诊断及药物筛选。电话: 028-84617082。E-mail: wangzhang-guo@scu.edu.cn

(收稿日期: 2016-06-07 修回日期: 2016-12-09)
(编辑: 林 静)

0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20, 24 h of administration, the plasma concentration of quercetin (rutin metabolite) was determined by HPLC. DAS 2.0 software was used to calculate the pharmacokinetic parameters. RESULTS: The $AUC_{0-24\text{ h}}$ in rutin group, quercetin group, BL₁ group, BL₂ group and BL₃ group were (4.908 ± 0.877) , (8.382 ± 3.671) , (8.473 ± 0.709) , (4.366 ± 2.297) , (8.914 ± 2.642) $\mu\text{g} \cdot \text{h/L}$; $MRT_{0-24\text{ h}}$ were (9.675 ± 1.359) , (3.142 ± 0.489) , (3.517 ± 1.128) , (3.376 ± 1.046) , (4.494 ± 1.653) h; t_{max} were (5.726 ± 5.645) , (1.375 ± 0.703) , (1.125 ± 1.438) , (1.417 ± 2.300) , (1.292 ± 0.954) h; and c_{max} were (0.609 ± 0.202) , (2.341 ± 0.539) , (2.425 ± 1.217) , (1.464 ± 0.677) , (3.325 ± 2.425) $\mu\text{g/L}$. Compared with rutin group, $AUC_{0-24\text{ h}}$ and c_{max} in quercetin group, BL₁ group and BL₃ group were significantly increased ($P < 0.05$), t_{max} and $MRT_{0-24\text{ h}}$ were significantly decreased ($P < 0.05$); c_{max} in BL₂ group was significantly increased ($P < 0.05$), t_{max} and $MRT_{0-24\text{ h}}$ were significantly decreased ($P < 0.05$). Compared with quercetin group, except $AUC_{0-24\text{ h}}$ was significantly decreased in BL₂ group ($P < 0.05$), there were no significant differences in $AUC_{0-24\text{ h}}$, $MRT_{0-24\text{ h}}$, t_{max} or c_{max} in BL₁ group, BL₂ group and BL₃ group ($P > 0.05$). CONCLUSIONS: Quercetin can enhance the related indexes of rutin in rats *in vivo*.

KEYWORDS Rutin; Quercetin; Compatibility ratio; Bioavailability; Rats; Pharmacokinetic

芦丁和槲皮素互为苷和苷元^[1],存在于许多天然产物中^[2],具有降血糖、降血脂、清除自由基等多种药理活性^[1]。在代谢酶和肠道菌群的作用下,芦丁会不同程度地生成槲皮素^[3],槲皮素发生由鸟苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶(UGT)介导的二相代谢反应^[4],以葡萄糖醛酸化和硫酸酯化的形式存在^[5]。研究表明,槲皮素对UGT酶系有抑制作用^[6],由UGT酶活性诱导或抑制引起的药物相互作用常导致血药浓度急剧升高或降低,从而产生毒性反应、降低疗效^[7]。因此,在本研究中笔者探讨芦丁与不同比例槲皮素配伍对芦丁药动学的影响,为富含芦丁和槲皮素的天然产物的临床应用提供参考;同时,鉴于两者比例关系所表现出的不同药动学特征,对富含芦丁和槲皮素的天然产物开发提供思路。

1 材料

1.1 仪器

LC-20AT 高效液相色谱(HPLC)仪,包括 LC-20AT 二元泵、SPD-20A 紫外检测器、SIL-20A 自动进样器(日本岛津公司);WH-3 涡旋混合仪(上海沪西分析仪器有限公司);TGL-16G 低温高速离心机(上海安亭科学仪器有限公司);KH-500DE 超声机(昆山禾创超声设备仪器有限公司);CPA225D 天平(德国赛多利斯公司)。

1.2 药材与试剂

芦丁对照品(批号:100080-201407,纯度:90.5%)、槲皮素对照品(批号:100080-201507,纯度:96.5%)、黄芩素对照品(批号:100080-201508,纯度:98.5%)均购自中国食品药品鉴定研究院; β -葡萄糖醛酸酶(批号:SL-BG93V,效价: $\geq 90\ 000\ \text{u/mL}$)、硫酸酯酶(批号:SLBM7635V,效价: $\geq 10\ 000\ \text{u/g}$)均购自美国 Sigma 公司;聚山梨酯 80(四川科龙化工试剂厂);甲醇、乙腈均为色谱纯,其余试剂均为分析纯。

1.3 实验动物

SPF 级 Wistar 大鼠 30 只,♂,体质量 $(200 \pm 10)\text{ g}$,由成都达硕生物科技有限公司提供[许可证号:SCXK(川)2011-20]。

2 方法与结果

2.1 色谱条件

色谱柱:Global Chromatography C₁₈ (250 mm×4.6 mm, 5 μm);流动相:0.2% 乙酸(A)-乙腈(B),梯度洗脱(0~10 min, 75% A; 10~13 min, 25% A; 13~20 min, 75% A);检测波长:275 nm;流速:1 mL/min;柱温:35 $^{\circ}\text{C}$;进样量:10 μL 。

2.2 溶液的制备

2.2.1 槲皮素对照品溶液 精密称定槲皮素对照品 8.04 mg,加入适量甲醇,超声溶解,定容至 10 mL 棕色量瓶中,得质量浓度为 804 $\mu\text{g/mL}$ 的贮备溶液。取 0.4 mL 贮备溶液,用甲醇依次稀释为质量浓度分别为 32.16、16.08、8.04、1.61、0.80、0.40、0.20 $\mu\text{g/mL}$ 的系列槲皮素对照品溶液。

2.2.2 黄芩素(内标)贮备溶液 精密称定黄芩素对照品 8.00 mg,加入适量甲醇,超声溶解,定容至 10 mL 棕色量瓶中,即得质量浓度为 800 $\mu\text{g/mL}$ 的黄芩素(内标)贮备溶液。

2.2.3 灌胃液的制备 按照文献[7-8]以及大鼠与人剂量之间的换算关系确定灌胃剂量为 10 mg/kg, 1 mg/L (以芦丁和槲皮素中槲皮素母核计)。本研究固定槲皮素母核物质的量,作为不同配比芦丁和槲皮素的定量依据,芦丁和槲皮素灌胃液配比组成见表 1。操作时,精密称取表 1 中芦丁、槲皮素各配比对应量的芦丁、槲皮素对照品,置于 100 mL 棕色量瓶中,加入适量含 5% 聚山梨酯 80 的生理盐水,超声溶解,放冷、定容,即得不同组成比例的芦丁和槲皮素灌胃液。

表 1 芦丁和槲皮素灌胃液配比组成

Tab 1 The composition of the ratio of gavage fluid of rutin and quercetin

组别	芦丁,mmol	槲皮素,mmol	配比
芦丁组	0.330	0	4:0
槲皮素组	0	0.330	0:4
BL ₁ 组	0.247	0.083	3:1
BL ₂ 组	0.165	0.165	2:2
BL ₃ 组	0.083	0.247	1:3

2.3 分组、给药与取血

将30只Wistar大鼠按“2.2.3”项下方法分组,ig给药,每只大鼠均于给药前(空白)及给药后0.25、0.5、0.75、1、1.5、2、3、4、6、8、10、12、16、20、24 h尾静脉取血0.3 mL,置于肝素化离心管中,离心(离心半径为5 cm,4 000 r/min)10 min,取上清液,按照“2.4”项下方法处理,按“2.1”项下色谱条件进样测定。

2.4 大鼠血浆样品的处理

取大鼠血浆100 μ L,加入0.5 mol/L乙酸溶液(含维生素C 2 g/L)20 μ L,调节血浆pH约为5.0,加入 β -葡萄糖醛酸酶和硫酸酯酶混合溶液100 μ L(各100 U),以还原槲皮素的二相代谢产物,混匀,37 $^{\circ}$ C水浴孵化30 min;混匀后加入乙酸乙酯1 mL,2 000 r/min涡旋2 min,离心(离心半径为5 cm,5 000 r/min)5 min,吸取上清液,37 $^{\circ}$ C氮气吹干,残渣以100 μ L甲醇复溶,离心(离心半径为5 cm,12 000 r/min)5 min,吸取上清液进样测定。

2.5 方法学考察

2.5.1 专属性 分别取“2.3”项下大鼠的空白血浆和ig后血浆以及“2.2.1”“2.2.2”项下制备的槲皮素对照品溶液、黄芩素贮备液,制成空白血浆、空白血浆+槲皮素、空白血浆+黄芩素(内标)、空白血浆+黄芩素(内标)+槲皮素、ig 1.5 h后的大鼠血浆+黄芩素(内标)供试品,经“2.4”项下方法处理后,按“2.1”项下色谱条件进样测定。结果以槲皮素计理论板数不低于4 000,分离度 >1.5 ,详见图1。

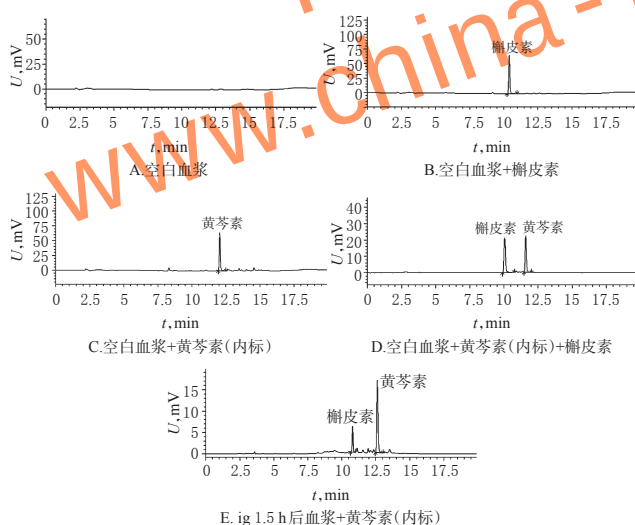


图1 高效液相色谱图

Fig 1 HPLC chromatograms

2.5.2 标准曲线与定量下限 取“2.3”项下大鼠空白血浆100 μ L,各5份,分别加入“2.2.1”项下系列槲皮素对照品溶液20 μ L、“2.2.2”项黄芩素(内标)贮备溶液20 μ L,按照“2.4”项下方法处理后,按“2.1”项下色谱条件进样测定。以槲皮素的血药浓度(x , μ g/mL)为横坐标、槲皮素和黄芩素峰面积之比(y)为纵坐标进行线性回归,得

线性方程 $y=0.013\ 3x+0.002\ 3(r=0.993\ 4)$,表明槲皮素在质量浓度为0.04~6.43 μ g/mL范围内线性关系良好,检测限为0.01 μ g/mL(信噪比为3),定量下限为0.04 μ g/mL(信噪比为10)。

2.5.3 精密度 将低、中、高3个不同浓度的槲皮素对照品溶液加入到“2.3”项下空白血浆中,制成质量浓度依次为0.32、1.61、3.22 μ g/mL的质控样品,各5份,按“2.4”项下方法处理后,按“2.1”项下色谱条件进样测定。结果,日内、日间RSD均不大于8.58%($n=5$),表明本方法的精密度良好。

2.5.4 方法回收率 取“2.5.3”项下低、中、高质量浓度质控样品,各5份,按“2.4”项下方法处理后,按“2.1”项下色谱条件进样测定。另取质量浓度相同的槲皮素对照品溶液,按“2.1”项下色谱条件进样测定,以两者峰面积的比值作为方法回收率。结果,方法回收率在97.26%~98.53%之间($RSD\leq12.09\%$, $n=5$),表明本方法准确度良好。

2.5.5 稳定性 取“2.3”项下血浆样品,分别于室温下放置0、0.5、1、2、4 h,−20 $^{\circ}$ C冰箱反复冻融3次,−20 $^{\circ}$ C冷冻存放0、3、7 d后,按“2.4”项下方法处理,按“2.1”项下色谱条件进样测定。另取处理后的血浆样品,分别于室温放置0、2、4、8、12 h,4 $^{\circ}$ C放置0、12、24 h,−20 $^{\circ}$ C冷冻存放0、24、36、48 h后,按“2.1”项下色谱条件进样测定,考察稳定性结果。结果,稳定性试验 $RSD\leq10.71\%$ ($n=5$),表明在上述条件下血浆样品与样品溶液稳定性良好。

2.5.6 提取回收率 取“2.5.3”项下低、中、高质量浓度质控样品,各5份,按照“2.4”项下方法处理后,按“2.1”项下色谱条件进样测定。另取同质量浓度槲皮素对照品溶液和黄芩素(内标)溶液,加入到按“2.5”项下方法处理后的大鼠空白血浆样品中,按“2.1”项下色谱条件进样测定,以两者峰面积的比值作为提取回收率。结果,提取回收率在88.44%~95.34%之间($RSD\leq5.25\%$, $n=5$),表明本方法提取回收率良好。

2.6 药动学实验

各组大鼠与芦丁组大鼠血药浓度比较的药-时曲线见图2(以槲皮素计)。采用DAS 2.0药动学软件拟合房室模型并计算药动学参数,采用SPSS 17.0统计软件对所得数据进行分析,采用方差分析,结果见表2。

由表2可知,芦丁组表现为药时曲线下面积(AUC)小、达峰时间长、达峰浓度低、体内滞留时间长。与芦丁组比较,槲皮素组大鼠的 $AUC_{0-24\ h}$ 、 c_{max} 显著升高($P<0.05$), t_{max} 、 $MRT_{0-24\ h}$ 显著降低($P<0.05$);BL₁、BL₃组的 $AUC_{0-24\ h}$ 、 C_{max} 显著升高($P<0.05$), t_{max} 、 $MRT_{0-24\ h}$ 显著降低($P<0.05$);BL₂组大鼠的 c_{max} 显著升高($P<0.05$), t_{max} 、 $MRT_{0-24\ h}$ 显著降低($P<0.05$)。与槲皮素组比较,除BL₂组

大鼠AUC_{0-24 h}显著降低外($P<0.05$),BL₁、BL₂、BL₃组大鼠AUC_{0-24 h}、MRT_{0-24 h}、 t_{max} 、 C_{max} 差异均无统计学意义($P>0.05$)。

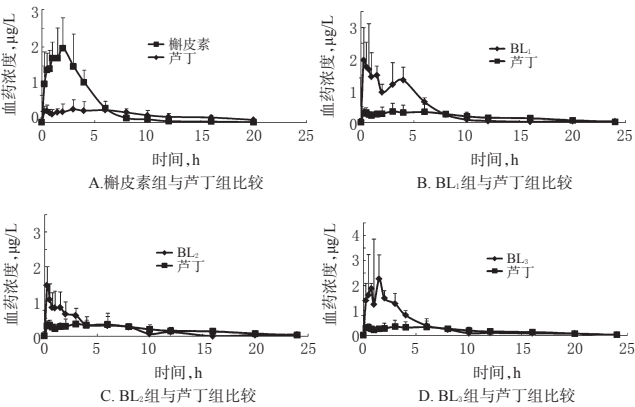


图2 各组大鼠与芦丁组大鼠血药浓度比较的药-时曲线
Fig 2 Concentration-time curves of plasma concentration comparison in other groups and rutin group

表2 药动学参数计算结果($\bar{x} \pm s, n=6$)
Fig 2 Calculating results of pharmacokinetic parameters($\bar{x} \pm s, n=6$)

参数	芦丁组	槲皮素组	BL ₁ 组	BL ₂ 组	BL ₃ 组
AUC _{0-24h} , μg·h/L	4.908±0.877	8.382±3.671*	8.473±0.709*	4.366±2.297*	8.914±2.642*
AUC _{0-∞} , μg·h/L	5.163±0.880	8.574±3.767*	9.244±1.895*	4.539±2.231	8.972±2.620*
MRT _{0-24h} , h	9.675±1.359	3.142±0.489*	3.517±1.128*	3.376±1.046*	4.494±1.653*
MRT _{0-∞} , h	11.292±1.359	3.691±0.873*	9.490±14.457	3.348±1.196*	5.111±1.443*
$t_{1/2}$, h	5.726±2.534	4.315±3.010	13.151±24.909	2.337±0.636*	2.266±1.650*
CL, L/(h·kg)	2.072±0.306	1.481±0.918	1.114±0.191	2.701±1.316	1.226±0.477
V_z , L/kg	15.122±7.685	7.315±3.339*	16.447±27.495	8.532±3.455	3.756±2.986*
t_{max} , h	5.726±5.645	1.375±0.703*	1.125±1.438	1.417±2.300*	1.292±0.954*
C_{max} , μg/L	0.609±0.202	2.341±0.539*	2.425±1.217*	1.464±0.677*	3.325±2.425*

注:与芦丁组比较,* $P<0.05$;与槲皮素组比较,* $P<0.05$
Note:vs. rutin group,* $P<0.05$;vs. pharmacokinetics group,* $P<0.05$

3 讨论

本研究以β-葡萄糖醛酸酶和硫酸酯酶还原槲皮素的二相代谢产物,测定槲皮素的含量来表征芦丁在大鼠体内的药动学特征^[8]。从药动学实验结果可以看出,大鼠ig芦丁后,与槲皮素组比较,药-时曲线下面积小、达峰时间延长、达峰浓度降低、滞留时间延长,其原因可能在于本实验中芦丁组大鼠主要以一相代谢、二相代谢为主^[9],通过甲基化、葡萄糖醛酸化、硫酸化等反应转化成其他化合物,并未大量转化为槲皮素。与芦丁组比较,BL₁、BL₃组大鼠的AUC_{0-24 h}、 C_{max} 显著升高, t_{max} 、MRT_{0-24 h}显著降低;与槲皮素组比较,BL₁、BL₃组大鼠AUC_{0-24 h}、MRT_{0-24 h}、 t_{max} 、 C_{max} 差异均无统计学意义,说明槲皮素能促进芦丁向槲皮素的转变,其主要原因可能是槲皮素抑制了细胞色素(CYP)_{P₄₅₀}相关酶系的活性^[10],限制了芦丁一相代谢、二相代谢相关途径的转化,使得芦丁在体内主要转化为槲皮素。BL₂组大鼠AUC_{0-24 h}与芦丁组比较差

异无统计学意义,其原因可能在于槲皮素对相关酶系的抑制作用呈一定的剂量依赖性,且不具有线性关系^[10],因此BL₂组中的芦丁可能通过其他途径代谢。

本研究结果表明,芦丁配伍不同比例的槲皮素能提高芦丁的生物利用度。鉴于芦丁和槲皮素几乎同时存在于天然产物中,而在天然产物开发过程中,其比例关系也会发生变化^[11],因此,在后续天然产物开发和提纯过程中,不能一味地追求产品的纯度,应该更加注重产品的生物利用度。但是,不同配比的芦丁和槲皮素导致代谢差异的作用机制尚不明确,在研究中,笔者发现芦丁和槲皮素的首关效应和肝肠循环在不同配比情况下亦有显著差异。肝作为药物代谢的主要场所,其药物代谢酶CYP和UGT所介导的药物代谢反应将会影响药物在体内发挥药效的形态和发挥疗效的时间,提示后续研究应进一步考察芦丁和槲皮素在肝内的代谢机制和过程,这将有助于新药研究与开发及指导临床合理用药。

参考文献

[1] 王艳芳,王新华,朱宇同,等.槲皮素药理作用研究进展[J].天然产物研究与开发,2003,15(2):171-173.
[2] 骆明旭,罗丹,赵万红.槲皮素药理作用研究进展[J].中国民族民间医药杂志,2014,23(17):12-14.
[3] 周鹏飞,王建壮,庞小雄,等.离体培养人肠道菌群对芦丁代谢的研究[J].广东药学院学报,2011,27(6):582-586.
[4] 蒋学华.临床药理学[M].北京:高等教育出版社,2007:62-68.
[5] Erlund I, Kosonen T, Alfthan G, et al. Pharmacokinetics of quercetin from quercetin aglycone and rutin in healthy volunteers[J]. Eur J Clin Pharma Col, 2000, 56 (8) : 545-553.
[6] Mohamed MF, Frye RF. Inhibition of intestinal and hepatic glucuronidation of mycophenolic acid by Ginkgo biloba extract and flavonoids[J]. Drug Metab Dispos, 2010, 38(2):270-275.
[7] 张艳,郝海平,王广基.尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶介导的药物相互作用的研究进展[J].中国临床药理学与治疗学,2011,16(4):447-454.
[8] 汪慧,顾亚琴,舒燕,等. HPLC测定山楂叶提取物中槲皮素在大鼠体内的血药浓度及药动学研究[J].中华灾害救援医学,2015,3(3):147-150.
[9] Pietta PG. Flavonoids as antioxidants[J]. J Nat Prod, 2000, 63(7):1035-1042.
[10] 叶林虎,闫明珠,孔令提,等.槲皮素及其糖苷类化合物对P₄₅₀酶活性的体外抑制作用[J].中国药理学杂志,2014,49(12):1051-1055.
[11] 黄艳菲,彭镰心,丁玲,等.荞麦和商品苦荞茶中芦丁含量的测定[J].现代食品科技,2012,28(9):1219-1222.

(收稿日期:2016-08-17 修回日期:2017-01-77)
(编辑:刘明伟)