

枳实总黄酮提取物中柚皮苷和新橙皮苷的大鼠药代动力学

马雪琴, 李 辰, 袁林华, 王世俊, 柳晓泉*

(中国药科大学药物代谢动力学研究中心, 南京 210009)

摘 要 研究大鼠灌胃给予含相同剂量枳实总黄酮提取物、柚皮苷、新橙皮苷和柚皮苷-新橙皮苷后柚皮苷与新橙皮苷在大鼠体内的药代动力学。将SD大鼠随机分为4组, 分别灌胃给予枳实总黄酮提取物(80 mg/kg)、柚皮苷(32 mg/kg)、新橙皮苷(27.2 mg/kg)、柚皮苷-新橙皮苷(柚皮苷 32 mg/kg 和新橙皮苷 27.2 mg/kg), 利用葡萄糖醛酸酶对血样进行预处理, 采用LC-MS/MS法测定血浆中总苷元柚皮素及橙皮素, 间接比较4组中柚皮苷和新橙皮苷的药代动力学。结果表明, 枳实总黄酮提取物组中柚皮素和橙皮素的 AUC_{0-t} 、 c_{max} 显著性高于柚皮苷单体组、新橙皮苷单体组, 与柚皮苷-新橙皮苷组的主要药代动力学参数无显著性差异; 柚皮苷-新橙皮苷组中柚皮素和橙皮素的 AUC_{0-t} 、 c_{max} 较柚皮苷单体组、新橙皮苷单体组均有所增加, 但增加程度低于枳实总黄酮提取物组。大鼠灌胃给药后, 枳实总黄酮提取物中柚皮苷与新橙皮苷存在相互促进吸收的作用, 而枳实总黄酮提取物中其他成分协同促进两者的吸收。

关键词 总黄酮; 枳实提取物; 柚皮苷; 新橙皮苷; 柚皮素; 橙皮素; 药代动力学

中图分类号 R969.1 **文献标志码** A **文章编号** 1000-5048(2013)02-0161-06

Pharmacokinetics of naringin and neohesperidin in the total flavanones of *Zhishi* extract in rats

MA Xueqin, LI Chen, YUAN Linhua, WANG Shijun, LIU Xiaoquan*

Center of Drug Metabolism and Pharmacokinetics, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China

Abstract The purpose of the study was to investigate the pharmacokinetic behaviour of naringin and neohesperidin in rats after oral administration of different groups of flavanones, including the total flavanones of *Zhishi* extract (ZS), naringin (NA), neohesperidin (NHE), and naringin-neohesperidin (NA-NHE). Twenty-four Sprague-Dawley rats divided into four groups were treated with ZS (80 mg/kg), NA (32 mg/kg), NHE (27.2 mg/kg), and NA-NHE (NA 32 mg/kg and NHE 27.2 mg/kg), respectively. By using β -glucuronidase, free naringenin and hesperetin were obtained from the naringenin-glucronaide and hesperetin-glucronaide in plasma, and the aglycons in plasma were determined by LC-MS/MS. The pharmacokinetic parameters of naringenin and hesperetin in these groups were evaluated to indicate the pharmacokinetics of naringin and neohesperidin in these groups. Comparing the pharmacokinetic parameters of naringenin and hesperetin in the ZS group with the monomeric group, the AUC_{0-t} and c_{max} of naringenin and hesperetin increased significantly, while less difference with the NA-NHE group; the AUC_{0-t} and c_{max} of naringenin and hesperetin in the NA-NHE group also increased more than the monomeric group with the enhance extension less than those of ZS group. The result showed that naringin and neohesperidin accelerated their absorption degrees with each other in accord with other components in the total flavanones of *Zhishi* extraction.

Key words flavanone; *Zhishi* extract; naringin; neohesperidin; naringenin; hesperetin; pharmacokinetics

功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)是一种常见的功能性胃肠病, 临床表现为餐后饱胀不适、早饱感、上腹痛以及上腹烧灼感, 并且没有可以解释上述症状的器质性疾病的证据。奥兰替胃康

片由枳实经提取有效成分枳实总黄酮苷提取物制成, 总黄酮含量达90%~95%, 其中柚皮苷、新橙皮苷各占30%~40%。枳实性味苦、辛, 微寒, 归脾胃大肠经, 具有破气消积、化痰除痞的功效。临

床实验已证实奥兰替胃康片可用于FD的治疗。

柚皮苷是柚皮素-7-*O*-鼠李糖基葡萄糖苷(4', 5, 7-trihydroxy-flavanone-7-rhamnoglucoside), 新橙皮苷为橙皮素-7-*O*-鼠李糖基葡萄糖苷(3', 5, 7-trihydroxy-4'-methoxy flavanone-7-rhamnoglucoside) (图1), 是一种双氢黄酮类化合物。研究表明, 柚皮苷及新橙皮苷在抗病毒、镇痛、镇静、脱敏、抗过敏、活血解痉、改善局部微循环和营养供给等方面具有较强的生物活性^[1-3]。此外, 柚皮苷通过和肠内P-糖蛋白交互作用影响药物的吸收, 同时也能影响细胞色素P450的活性, 从而改变可作为此酶系反应底物的药物在体内的代谢动力学^[4]。柚皮素和橙皮素分别为柚皮苷和新橙皮苷的苷元, 两者也具有相似的生物活性, 如抗溃疡、抗氧化、抗肿瘤等^[5-7]。另外, 柚皮素也是一种有效的细胞色素P450酶系抑制剂, 能干扰参与辛伐他汀肝脏代谢的细胞色素P450异构酶^[1,8]。

实验发现柚皮苷、新橙皮苷的生物利用度很低, 只有1%~2%, 柚皮苷、新橙皮苷在肠内细菌作用下脱糖基化产生苷元被吸收进入肝脏, 而苷元会快速与葡萄糖醛酸结合再吸收入血^[9-10]。因此, 本实验测定血浆中的柚皮素与橙皮素, 间接反映柚皮苷与新橙皮苷的血药浓度, 通过比较枳实总黄酮提取物、柚皮苷-新橙皮苷、柚皮苷单体、新橙皮苷单体4组中柚皮素与橙皮素在大鼠体内的药代动力学变化规律, 研究柚皮苷与新橙皮苷潜在的相互作用, 为临床合理用药提供药代动力学依据。

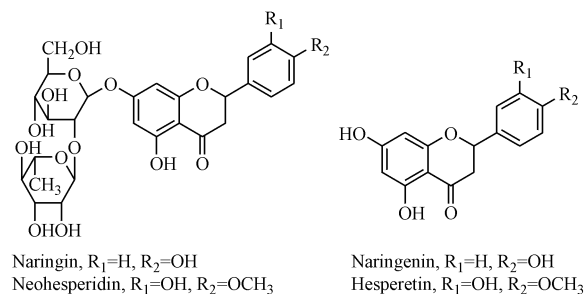


Figure 1 Chemical structures of citrus flavanone glycosides naringin and neohesperidin and their corresponding aglycones naringenin and hesperetin

1 材料

1.1 药品与试剂

柚皮苷(纯度>98%, 批号20120406)、新橙皮苷(纯度>98%, 批号20120328)、奥兰替胃康片

(枳实总黄酮提取物, 每片含枳实总黄酮以柚皮苷计为95 mg)(江西青峰药业有限公司); 柚皮素(98.1%, 批号22802)、橙皮素(98.22%, 批号20854)(上海晶纯有限公司); 替米沙坦(内标, 中国药品生物制品检定所, 批号508028); β -葡萄糖醛酸苷酶G7396(型号Type IX-A), 硫酸酯酶S9626(型号Type H-1)均购自美国Sigma-Aldrich公司。

甲醇、乙腈, 色谱纯试剂(德国Merck公司); 甲酸、乙酸乙酯, 色谱纯试剂(美国Tedia公司); 水为超纯水, 其他试剂均为市售分析纯。

1.2 仪器

TSQ Quantum Access 质谱联用仪(美国Thermo公司); 岛津CBM-20A系统控制器; LC-20AD泵; SIL-20AC自动进样器; CTO-20A柱温箱; Milli-Q Gradient A10超纯水器(美国Millipore公司); Eppendorf centrifuge 5430R高速冷冻离心机(德国Hamburg公司)。

1.3 动物

SD大鼠, 体重(250±20)g, 由上海西普尔-必凯实验动物有限公司提供, 许可证号: SCXK(沪)2008-0016。

2 方法

2.1 色谱条件

色谱柱: Shim-pack VP-ODS柱(150 mm×2.0 mm, 5.0 μ m); 柱温: 35 $^{\circ}$ C; 流速: 0.2 mL/min; 流动相: 乙腈-水(含0.01%甲酸)(48:52); 洗脱时间: 0~6 min; 进样量: 6 μ L。

2.2 质谱条件

离子化方式: 电喷雾离子化(ESI); 选择性反应监测(SRM); 毛细管温度: 350 $^{\circ}$ C; 电离电压: 4 000 V; 鞘气: N_2 , 流量: 30 L/min; 辅助气: N_2 , 流量: 10 L/min; 扫描方式: 正离子扫描。选择母离子/子离子如下: 柚皮素, m/z 273.00 \rightarrow m/z 153.10 (25 eV); 橙皮素, m/z 303.00 \rightarrow m/z 153.00 (25 eV); 替米沙坦, m/z 513.30 \rightarrow m/z 276.09 (20 eV)。

2.3 溶液的配制

2.3.1 标准溶液

柚皮素贮备液: 精密称取柚皮素10.0 mg于10 mL量瓶中, 加甲醇溶解, 定容至刻度, 配制成

含柚皮素 1 mg/mL 的贮备液,于 4 ℃ 冰箱内保存。

橙皮素贮备液:精密称取橙皮素 10.0 mg 于 10 mL 量瓶中,加甲醇溶解,定容至刻度,配制成含橙皮素 1 mg/mL 的贮备液,于 4 ℃ 冰箱内保存。

分别取储备液适量并混合,临用时用甲醇-水(50:50)稀释成含柚皮素与橙皮素的系列标准溶液备用。

2.3.2 内标溶液 精密称取替米沙坦 10.0 mg 于 10 mL 量瓶中,加甲醇溶解,定容至刻度,配制成含替米沙坦 1 mg/mL 的贮备液,于 4 ℃ 冰箱内保存。取一定量的内标储备液,用甲醇-水(50:50)稀释至 1 μg/mL 替米沙坦内标溶液。

2.4 大鼠药代动力学实验

24 只 SD 大鼠,随机等分为 4 组:枳实总黄酮提取物组(ZS),柚皮苷单体组(NA),新橙皮苷单体组(NHE),柚皮苷-新橙皮苷组(NA-NHE),实验前禁食 12~14 h,自由饮水。枳实总黄酮提取物按 80 mg/kg(枳实总黄酮提取物有效剂量)剂量灌胃给药,柚皮苷及新橙皮苷分别为 32 mg/kg、27.2 mg/kg(由枳实总黄酮提取物中两者含量换算而来,每克枳实总黄酮提取物含柚皮苷 400 mg,新橙皮苷 340 mg)剂量灌胃给药,药物混悬于 0.5% CMC-Na。分别于给药前及给药后 0.083 3,0.25,0.5,1,2,4,6,8,10,12,14,24,30 h 眼眶静脉丛取血 200 μL 于肝素化的 1.5 mL 离心管中,血样于 4 ℃ 下 4 000 r/min 离心 10 min,取上层血清,−70 ℃ 保存备用。

2.5 血浆样品的处理

取大鼠血浆 50 μL,加入 0.1 mol/L 抗坏血酸 10 μL,β-葡萄糖醛酸酶溶液(溶于磷酸盐缓冲液 pH=6.8,500 U/mL) 15 μL,硫酸酯酶溶液(溶于磷酸盐缓冲液 pH=6.8,250 U/mL) 10 μL,恒温 37 ℃ 水浴温孵 2 h,后置于冰水中 5 min 终止反应,精密加入 1 μg/mL 内标替米沙坦 20 μL,混合均匀。用乙酸乙酯 1 mL 萃取,涡旋 3 min,于 4 ℃ 下 4 000 r/min 离心 10 min 后吸取上层有机层 800 μL,于 40 ℃ 水浴中吹干,甲醇-水(50:50) 400 μL 复溶,涡旋 1 min,复溶液 18 000 r/min 离心 10 min,离心两次,取上清液 6 μL 进样。

2.6 标准曲线及质控样品的制备

精密量取柚皮素橙皮素标准贮备液,用甲醇-水(50:50)溶液稀释成 20,50,100,500,2 500,7 500,15 000 ng/mL 的标准溶液。分别吸取上述系列质量浓度的标准溶液 10 μL 于空白血浆 40 μL 中,配制质量浓度为 4,10,20,100,500,1 500,3 000 ng/mL 系列血浆样品。同法配制 10,100,1 500 ng/mL 的血浆样品,作为低、中、高浓度质控样品。

2.7 大鼠体内药代动力学参数计算与统计分析

将血浆样品按“2.5”项下方法处理,进样,记录色谱图,按内标法计算各时间点血浆药物浓度,采用软件 WinNonlin 对大鼠体内的药时曲线进行非房室模型拟合,算出相应的药代动力学参数,并采用 SPSS 11.5 软件 One-way ANOVA 对组之间的药代动力学参数进行比较。

3 结果

3.1 方法专属性

分别取大鼠空白血浆,加入柚皮素与橙皮素及内标替米沙坦的加药血浆,灌胃给药后大鼠血浆各 50 μL,按“2.5”项下方法处理,进样,记录色谱图(图 2)。由图 2 可见,柚皮素和橙皮素的保留时间分别为 3.64 和 3.93 min,内标替米沙坦的保留时间为 3.07 min。血浆中的内源性杂质不干扰柚皮素、橙皮素及内标替米沙坦的测定。

3.2 方法学结果

柚皮素和橙皮素的线性范围为 4~3 000 ng/mL,最低检测浓度为 4 ng/mL(RSD=10.36%),柚皮素和橙皮素低、中、高 3 个浓度批内及批间变异范围为 1.96%~11.84%;两者生物样品在储存及测定过程中稳定性变异均在 85%~115% 范围内,柚皮素在低、中、高 3 个质量浓度下的提取回收率分别为(88.22±11.39)%, (79.90±3.82)% 和(83.16±1.83)%;橙皮素在各质量浓度下的提取回收率分别为(91.00±11.98)%, (94.66±2.93)% 和(86.04±1.75)%,测定结果的 RSD 均符合要求。综上,柚皮素、橙皮素含药血浆样品在储存及测定过程中稳定性良好,不受基质的影响,符合生物样本测定的要求,能够保证检测结果的准确性和重复性。

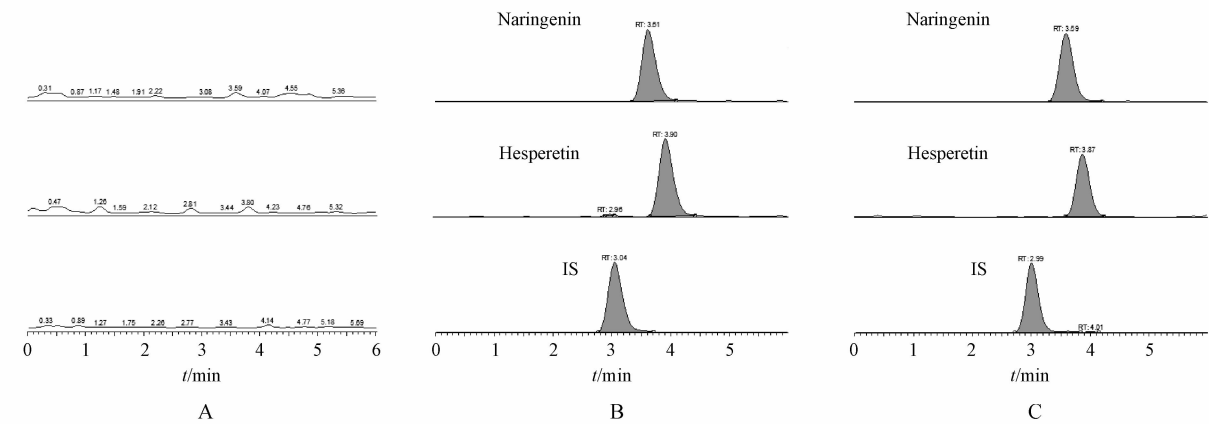


Figure 2 Representative selected reaction monitoring (SRM) chromatograms of blank plasma sample (A), blank plasma sample spiked with naringenin and hesperetin at 100 ng/mL and the internal standard (IS, 1 μ g/mL) (B), plasma sample of rat 2 h after oral administration of *Zhishi* extract (C)

3.3 大鼠灌胃给药后血浆中柚皮素与橙皮素的药代动力学

大鼠灌胃给予枳实总黄酮提取物 (ZS), 柚皮苷 (NA), 新橙皮苷 (NHE) 和柚皮苷-新橙皮苷 (NA-NHE) 后, 各组的血药浓度-时间曲线见图 3

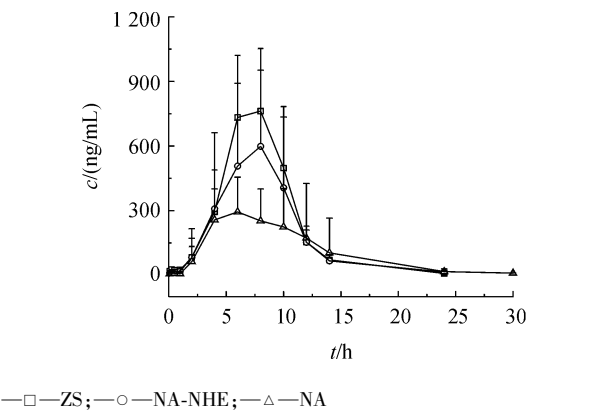


Figure 3 Mean plasma concentration-time profile of naringenin after oral administration of *Zhishi* extract (ZS), naringin (NA), and naringin-neohesperidin (NA-NHE) in rats ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

和 4。从图中可以看出 ZS 组与 NA-NHE 组的柚皮素、橙皮素的血药浓度-时间曲线相似; ZS 组与 NA 组、NHE 组的柚皮素、橙皮素的血药浓度-时间曲线有差异。采用 WinNonlin 软件计算相应的药代动力学参数见表 1 和 2。

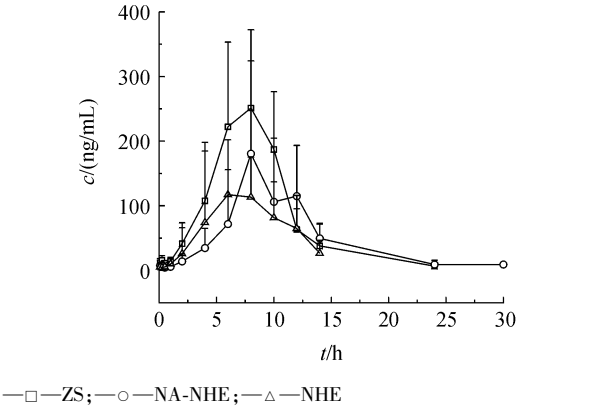


Figure 4 Mean plasma concentration-time profiles of hesperetin after oral administration of ZS, neohesperidin (NHE) and NA-NHE in rats ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

Table 1 Mean pharmacokinetic parameters of naringenin after oral administration of ZS, NA and NA-NHE in rat plasma ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

| Parameter | ZS | NA-NHE | NA |
|----------------------------------|---------------------------|---------------------------|-----------------------------|
| $t_{1/2}/h$ | 2.08 ± 0.96 | 3.00 ± 1.12 | 3.21 ± 1.97 |
| $AUC_{0-4}/(h \cdot ng/mL)$ | $5\,346.06 \pm 1\,256.91$ | $4\,490.53 \pm 2\,041.51$ | $3\,194.09 \pm 1\,321.34^*$ |
| $AUC_{0-\infty}/(h \cdot ng/mL)$ | $5\,426.13 \pm 1\,260.69$ | $4\,561.96 \pm 2\,060.82$ | $3\,239.98 \pm 1\,315.63$ |
| $V_d/(L/kg)$ | 8.55 ± 4.19 | 18.00 ± 10.68 | 22.95 ± 11.68 |
| $CL/(L/(h \cdot kg))$ | 2.90 ± 0.70 | 4.00 ± 1.98 | 5.43 ± 2.52 |
| t_{max}/h | 7.67 ± 1.97 | 6.67 ± 2.07 | 8.00 ± 2.53 |
| $c_{max}/(ng/mL)$ | 882.74 ± 256.89 | 671.10 ± 380.52 | $471.83 \pm 115.60^*$ |
| MRT/h | 8.01 ± 1.08 | 8.73 ± 1.15 | 8.71 ± 2.13 |

* $P < 0.05$ for NA group vs ZS group

Table 2 Mean pharmacokinetic parameters of hesperetin after oral administration of ZS, NHE and NA-NHE in rat plasma ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

| Parameter | ZS | NA + NHE | NHE |
|-------------------------------|-------------------|-------------------|--------------------------------|
| $t_{1/2}/h$ | 2.04 ± 1.09 | 2.88 ± 1.37 | 2.11 ± 0.74 |
| AUC ₀₋₄ /(ng·h/mL) | 1 887.64 ± 609.72 | 1 353.21 ± 729.67 | 1 019.04 ± 669.53 [#] |
| AUC _{0-∞} /(ng·h/mL) | 1 929.29 ± 609.38 | 1 389.87 ± 754.43 | 1 096.69 ± 765.75 |
| Vd/(L/kg) | 19.60 ± 4.25 | 44.45 ± 17.25 | 48.48 ± 30.85 |
| CL/(L/(h·kg)) | 7.55 ± 2.11 | 12.17 ± 6.00 | 16.63 ± 8.80 |
| t_{max}/h | 8.33 ± 1.97 | 10.00 ± 3.10 | 7.67 ± 2.94 |
| $c_{max}/(ng/mL)$ | 295.35 ± 87.36 | 236.51 ± 162.69 | 160.18 ± 94.68 |
| MRT/h | 8.16 ± 1.22 | 10.64 ± 1.51 | 9.03 ± 1.98 |

[#] $P < 0.05$ for NHE group vs ZS group

与柚皮苷单体组 (NA) 和新橙皮苷单体组 (NHE) 相比, 枳实总黄酮提取物组 (ZS) 中柚皮素、橙皮素的达峰时间 t_{max} 、半衰期 $t_{1/2}$ 无显著变化, 但柚皮素、橙皮素的平均最高血药浓度 c_{max} 分别升高了 87% 和 84% ($P < 0.05$), 平均 AUC₀₋₄ 分别增加了 67% 和 85% ($P < 0.05$), 结果表明 ZS 组中柚皮素、橙皮素的吸收速度及程度均显著增加, 但消除特性并未发生显著变化, 表明枳实总黄酮提取物中某些成分促进了柚皮苷与新橙皮苷的吸收。

柚皮苷-新橙皮苷 (NA-NHE) 组与 ZS 组比较发现, 两组中的柚皮素、橙皮素的主要药代动力学参数 t_{max} 、 $t_{1/2}$ 、 c_{max} 及 AUC₀₋₄ 无显著变化, 这提示柚皮素和橙皮素之间可以相互促进吸收; NA-NHE 组与 NA 单体组、NHE 单体组比较, 两者的 c_{max} 及 AUC₀₋₄ 均高于单体组, 在血药浓度-时间曲线 6 ~ 12 h 内, NA-NHE 组中柚皮素、橙皮素的血药浓度明显高于 NA 单体组、NHE 单体组, 说明 NA-NHE 组中柚皮素、橙皮素的吸收速度及程度增加, 表明柚皮苷与新橙皮苷相互促进吸收, 但其增加的程度低于 ZS 组, 这提示枳实总黄酮提取物中其他成分对柚皮苷、新橙皮苷的吸收也有一定的促进作用。

4 讨 论

在预实验中, 分别对大鼠灌胃给予 80 mg/kg、200 mg/kg 及 800 mg/kg 不同剂量的枳实总黄酮提取物, 血浆中柚皮苷、新橙皮苷两者的最高血药浓度均低于 50 ng/mL, 且代谢较快, 故本实验利用葡萄糖醛酸酶对血样进行预处理, 测定血浆中总苷元柚皮素和橙皮素。在对健康受试者口服橙汁后血浆中柚皮苷、橙皮苷生物利用度的研究中, 发现柚皮苷与橙皮苷的生物利用度很低, 血浆中主要以苷元葡萄糖醛酸结合形式存在^[11-12]。Ishii 等^[13]报道, 健康受试者口服 500 mg 柚皮苷后, 尿液中柚皮

苷的排泄量仅有葡萄糖醛酸结合物排泄量的 0.5%。实验中大鼠灌胃给药后, 柚皮素的达峰时间 t_{max} 很长, 说明柚皮素在体内的吸收比较缓慢。在柚皮苷及其苷元在大鼠体内的生物利用度研究中, 柚皮苷在小肠中既不吸收也不去糖基化, 但可在肠道菌群作用下生成苷元, 随后在盲肠中被吸收^[14-15]。

大鼠灌胃给予含相同剂量枳实总黄酮提取物、柚皮苷-新橙皮苷、柚皮苷单体及新橙皮苷单体后, 在血药浓度-时间曲线中 6 ~ 12 h 内, 柚皮苷-新橙皮苷组中柚皮素、橙皮素的血药浓度高于柚皮苷单体组、新橙皮苷单体组, 两者的 c_{max} 及 AUC₀₋₄ 均有所增加, 说明枳实总黄酮提取物中柚皮苷与新橙皮苷在吸收环节存在相互促进的作用, 推测可能与柚皮苷、新橙皮苷在肠道的转运体有关。文献报道, 柚皮苷、新橙皮苷及其苷元均是外排转运体 P-糖蛋白的底物或抑制剂^[16-17], 与 P-糖蛋白结合而抑制 P-糖蛋白介导的转运。此外, 柚皮素还具调节 P-糖蛋白在肠上皮细胞的表达^[18]。当然, 这种推测还需进一步深入研究。关于大鼠灌胃给予柚皮苷及新橙皮苷在枳实总黄酮提取物中相互作用的研究尚未见文献报道。

综上, 大鼠灌胃给药后, 枳实总黄酮提取物中柚皮苷与新橙皮苷存在相互促进吸收的作用, 枳实总黄酮提取物中其他成分协同促进两者的吸收。

参 考 文 献

[1] Su L, Liu QD. Biological activity and pharmacokinetics of naringin[J]. *Chin J Pharm Technol Economics Manag* (中国医药技术经济与管理), 2008, 2(10): 74-80.

[2] Tong L, Zhou D, Gao J, et al. Simultaneous determination of naringin, hesperidin, neohesperidin, naringenin and hesperetin of *Fractus aurantii* extract in rat plasma by liquid chromatography tandem mass spectrometry [J]. *Pharm Biomed Anal*, 2012, 58:

58-64.

- [3] Wang XJ, Chen X, Chao HX, *et al.* Pharmacokinetic studies of naringenin and hesperetin in human plasma after oral administration of *Zhizhu Wan* [J]. *Chin J Exper Tradit Med Formulae* (中国实验方剂学杂志), 2007, **13**(8): 18-20.
- [4] Peng HW, Cheng FC, Huang YT, *et al.* Determination of naringenin and its glucuronide conjugate in rat plasma and brain tissue by high-performance liquid chromatography [J]. *J Chromatogr B*, 1998, **714**(2): 369-374.
- [5] Wen J, Qiao Y, Yang J, *et al.* UPLC-MS/MS determination of paeoniflorin, naringin, naringenin and glycyrrhetic acid in rat plasma and its application to a pharmacokinetic study after oral administration of Si-Ni-San decoction [J]. *Pharm Biomed Anal*, 2012, **66**: 271-277.
- [6] Li XH, Xiong ZL, Lu S, *et al.* Pharmacokinetics of naringin and its metabolite naringenin in rats after oral administration of *Rhizoma Drynariae* extract assayed by UPLC-MS/MS [J]. *China J Nat Med* (中国天然药物), 2010, **8**(1): 40-46.
- [7] Sun GL, Qian DW, Duan JA, *et al.* UPLC-Q-TOP analysis of naringin and its metabolites in rat plasma after intragastrical administration of alcohol extract of *exocarpium Citri grandis* [J]. *China J Chin Mater Med* (中国中药杂志), 2010, **35**(12): 1580-1585.
- [8] Yanez JA, Davies NM. Stereospecific high-performance liquid chromatographic analysis of naringenin in urine [J]. *Pharm Biomed Anal*, 2005, **39**(1/2): 164-169.
- [9] Fang T, Wang Y, Ma Y, *et al.* A rapid LC/MS/MS quantitation assay for naringin and its two metabolites in rats plasma [J]. *Pharm Biomed Anal*, 2006, **40**(2): 454-459.
- [10] Kanaze FI, Kokkalou E, Georgarakis M, *et al.* A validated solid-phase extraction HPLC method for the simultaneous determination of the citrus flavanone aglycones hesperetin and naringenin in urine [J]. *Pharm Biomed Anal*, 2004, **36**(1): 175-181.
- [11] Manachl C, Morand C, Lzquierdo AG, *et al.* Bioavailability in humans of the flavanones hesperidin and narirutin after the ingestion of two doses of orange juice [J]. *Eur J Clin Nutr*, 2003, **57**(2): 235-242.
- [12] Zou W, Liu MH, Yang CP, *et al.* Metabolism and excretion studies of oral administered naringin, a putative antitussive, in rats and dogs [J]. *Biopharm Drug Dispos*, 2012, **33**(3): 123-134.
- [13] Ishii K, Furuta T, Kasuya Y. Mass spectrometric identification and high-performance liquid chromatographic determination of a flavonoid glycoside naringin in human urine [J]. *J Agric Food Chem*, 2000, **48**(1): 56-59.
- [14] Felgines C, Texier O, Morand C, *et al.* Bioavailability of the flavanone naringenin and its glycosides in rats [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2000, **279**: G1148-G1154.
- [15] Kanaze FI, Bounartzi MI, Georgarakis M, *et al.* Pharmacokinetics of the citrus flavanone aglycones hesperetin and naringenin after single oral administration in human subjects [J]. *Eur J Clin Nutr*, 2007, **61**(4): 472-477.
- [16] Wang YZ, Ou XX, Zheng Y, *et al.* Advances in studies on effects of interactions between flavonoids with efflux transporter and metabolic enzymes on intestinal absorption of flavonoids [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 2009, **40**(10): 1659-1663.
- [17] Chen Y, Wang JY, Jia XB, *et al.* Advances in studies on absorption, metabolism, and drug interaction of dihydroflavones in *Aurantii Fructus Immaturus* [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 2010, **41**(9): 1564-1566.
- [18] Lohner K, Schnabel K, Daniel H, *et al.* Flavonoids alter P-gp expression in intestinal epithelial cells *in vitro* and *in vivo* [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2007, **51**(3): 293-300.

· 校园信息 ·

中国药科大学两项科研成果荣获 2012年度江苏省科学技术奖

2013年2月22日,江苏省人民政府隆重举行2012年度全省科技奖励大会。中国药科大学副校长,本刊副主编王广基教授主持的科研成果“中药药代动力学关键技术体系的创新及应用”荣获2012年度江苏省科学技术奖一等奖;顾月清教授联合南京航空航天大学、东南大学附属中大医院共同完成的科研成果“近红外微创恶性肿瘤靶向热消融术中疗效评估关键技术”荣获2012年度江苏省科学技术奖三等奖。

(本刊编辑部)