

大黄酸在刺参体内的药代动力学研究

张元发¹ 王勇强^{2*} 董双林¹ 盖春蕾²

(¹中国海洋大学水产学院, 青岛 266003)

(²山东省海水养殖研究所 海水养殖病害防治重点实验室, 青岛 266002)

摘要 利用高效液相色谱(HPLC),对刺参 *Apostichopus japonicus* 体腔注射大黄酸(Rhein)后的药代动力学进行了研究。以 5.33 mg/kg 的剂量给刺参体腔注射大黄酸,测定大黄酸在其体腔液、呼吸树、肌肉、体壁中的药物浓度-时间变化。结果表明,大黄酸在上述 4 种组织中的达峰时间(T_{max})分别为 0.26、0.67、0.54、0.88 h;消除半衰期($T_{1/2\beta}$)分别为 6.24、26.1、71.48、8.93 h;药时曲线下总面积(AUC)分别为 69.29、105.6、132.38、20.99 mg/L·h。除体壁中的大黄酸代谢规律符合一级吸收一室模型外,大黄酸在其他 3 种组织中均符合一级吸收二室模型。以上研究表明,体腔注射大黄酸后,药物在刺参体内吸收快,在各组织中能迅速达到峰值,消除半衰期长,代谢慢,主要经呼吸树排出体外。

关键词 大黄酸 刺参 药代动力学 高效液相色谱

中图分类号 S948 **文献识别码** A **文章编号** 1000-7075(2010)06-0076-06

Studies on the pharmacokinetics of rhein in *Apostichopus japonicus*

ZHANG Yuan-fa¹ WANG Yong-qiang^{2*} DONG Shuang-lin¹ GAI Chun-lei²

(¹Fishery College, Ocean University of China, Qingdao 266003)

(²Key Laboratory of Mariculture Disease Treatment, Shangdong Provincial Mariculture Institute, Qingdao 266002)

ABSTRACT Studies were conducted on the pharmacokinetics of rhein in *Apostichopus japonicus*. Coelomic fluid, respiratory trees, muscle, and body wall were sampled after coelomic injecting with a single dose of rhein (5.33 mg/kg). The contents of rhein were determined by high performance liquid chromatography (HPLC). The results showed that the peak time (T_{max}), the elimination half-time ($T_{1/2\beta}$), and the area under the concentration-time curve (AUC) in coelomic fluid, respiratory trees, muscle, and body wall were as follows: T_{max} : 0.26, 0.67, 0.54 and 0.88 h; $T_{1/2\beta}$: 6.24, 26.1, 71.48, and 8.93 h; AUC: 69.29, 105.6, 132.38, and 20.99 mg/L·h. The concentration-time course of rhein in coelomic fluid, respiratory trees, and muscle could be described by a two-compartment model, except for the course in body wall being described by a one-compartment model. These findings indicated that rhein can reach the peak time with a high speed absorption in *A. japonicus* after injection, while it is slowly metab-

“十一五”国家科技支撑计划项目(2006BAD09A01)和海洋公益性行业科研专项经费项目(2009418020)共同资助

* 通讯作者。E-mail: yqwang003@163.com, Tel: (0532)82675169

收稿日期: 2010-03-21; 接受日期: 2010-05-25

作者简介: 张元发(1987-), 男, 硕士研究生, 主要从事水产生态养殖及病害防治研究。E-mail: zyf1012@hotmail.com, Tel: 13658687161

olized with a long elimination half-time. Rhein is mainly excreted from respiratory trees.

KEY WORDS Rhein *Apostichopus japonicus* Pharmacokinetics HPLC

大黄酸(Rhein)属于单萜核类1,8-二羟基蒽醌衍生物,是蓼科植物大黄、何首乌、虎杖等多种中药的主要有效成分,具有抗炎、抗肿瘤、抗菌、抗病毒、抗氧化、降糖调脂、保肝抗纤维化等多种药理作用(刘凯等 2004;郭美姿等 2002)。Lee等(2003)的研究结果指出,大黄酸是人口服大黄后唯一吸收入血的蒽醌类物质,这使得大黄酸常作为中药药动学研究中的检测成分。目前口服大黄制剂(朱伟等 2005)、桃核承气汤(马越鸣等 2005;谢华等 2005)、三黄泻心汤(辛颖等 2009)及新三黄(游浩等 2007)后大黄酸的药代动力学已有相关报道,而纯品大黄酸的药代学仅见于人(谭力等 1998)和大鼠(张锦雯等 2005)方面,在刺参方面尚未见报道。随着刺参养殖规模的扩大,刺参的病害问题日渐突出,其中刺参的化皮病、腐皮综合征是当前养殖刺参中最常见、危害最为严重的疾病,灿烂弧菌(张春云等 2006)、假交替单胞菌(王印庚等 2006)、溶藻弧菌(杨嘉龙等 2007)曾被报道为该病的病原菌。研究表明,大黄对弧菌(张明等 2005;郑天伦等 2005;毛芝娟等 2001)、嗜水气单胞菌(周群兰等 2007)有较强的抑菌作用,此外刘钊等(2005)和杨莉莉等(2008)分别报道大黄还具有抗病毒和祛腐生肌的功效。目前在刺参的养殖生产中广泛使用大黄来防治刺参病害,并取得了良好疗效。本文利用高效液相色谱法测定体腔注射大黄酸后,药物在刺参体腔液、呼吸树、肌肉、体壁4种组织中的浓度变化,研究其在刺参体内的药物代谢动力学,丰富大黄酸药动学的基础研究,揭示刺参对药物的代谢规律,为防治刺参病害提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物

健康刺参 *Apostichopus japonicus* 72头,饲养于山东省即墨市岙山卫实验基地,平均体重 44.7 ± 8.9 g。实验前于150 L的桶中适应性养殖14 d,每桶12头刺参(共6桶),水温 14 ± 1 °C, pH 7.91 ± 0.03 ,溶氧充足。受试前禁食12 h。

1.1.2 实验仪器

Hewlett Packard 1100 高效液相色谱系统(含安捷伦色谱工作站软件);TGL-16G 高速冷冻离心机;IKA® WERKE T10 basic S25 高速分散匀浆机;HSC-12A 水浴氮吹仪;海尔 BCD-206TD SA -20°C 冰箱;PS-30 超声波清洗机;富勒姆 FJY0502-UVF 型纯水机;DS-200 电子天平。

1.1.3 药品与试剂

大黄酸对照品购自中国药品生物制品检定所(批号:110757-200206)。甲醇、磷酸为色谱纯;高氯酸、乙醚、二甲基亚砜为分析纯。实验用水为超纯水,实验室自制。

1.2 方法

1.2.1 色谱条件

色谱柱:Agilent TC-C18 $5 \mu\text{m}$ (250×4.6 mm);流动相:甲醇-0.5%磷酸(体积比80:20),经 $0.2 \mu\text{m}$ 滤膜过滤后,超声波脱气20 min;流速:1 ml/min;柱温:25 °C;紫外检测波长:254 nm;进样量:20 μl 。

1.2.2 给药及样品的采集

精密称取大黄酸对照品20 mg,加入1.5 ml 二甲基亚砜助溶后,用重蒸水定容于25 ml 容量瓶。超声溶解,摇匀配制成大黄酸注射液。将配制好的大黄酸注射液按5.33 mg/kg的剂量体腔注射。分别于给药前及给药后的0.25、0.5、1、2、4、8、12、16、24、48、72 h各采样时间点取6头(各时间点每桶取1头)刺参解剖抽取体腔液,5 000 r/min离心体腔液20 min,每头刺参取1 ml上清液。每一时间点取完体腔液后,立即取其呼吸树、肌肉、体壁,置于-20°C冰箱中保存备测。

1.2.3 样品的处理

1.2.3.1 体腔液的处理

体腔液自然解冻后,取1 ml离心过的体腔液,加入3 mol/L的高氯酸0.5 ml,漩涡30 s混匀后,加入4 ml乙醚,漩涡萃取5 min,5 000 r/min离心20 min,取乙醚层水浴 40 ± 4 °C氮气吹干。残渣用1 ml甲醇复溶,过孔径0.2 μm 滤膜后取20 μl 进样测定。

1.2.3.2 呼吸树、肌肉、体壁的处理

称取1 g组织(肌肉、呼吸树、体壁),加入3 mol/L的高氯酸0.5 ml以及3 ml乙醚,14 000 r/min匀浆10 s,再用2 ml乙醚清洗刀头,合并提取液,漩涡5 min,5 000 r/min离心20 min,取乙醚层水浴 40 ± 4 °C氮气吹干。残渣用1 ml甲醇复溶,过孔径0.2 μm 滤膜后取20 μl 进样测定。

1.2.4 标准曲线的制备

1.2.4.1 体腔液标准曲线的制备

精密称取10 mg大黄酸标准品,用甲醇定容到25 ml,得到400 mg/L的大黄酸标准品贮备液。用离心过的空白体腔液稀释大黄酸标准品贮备液,得到含大黄酸0.06、0.4、2、5、10、25、50 mg/L的系列标准溶液,按1.2.3.1方法处理取20 μl 进样测定。以峰面积为横坐标,浓度为纵坐标作体腔液的标准曲线,并得出回归方程和相关系数。

1.2.4.2 呼吸树、肌肉、体壁标准曲线的制备

称取1 g组织(肌肉、呼吸树、体壁),加入0.06、0.4、2、5、10、25、50 mg/L的标准大黄酸溶液1 ml。按1.2.3.2方法处理取20 μl 进样测定。以峰面积为横坐标,浓度为纵坐标作组织的标准曲线,并得出回归方程和相关系数。

1.2.5 回收率的测定

将大黄酸标准溶液适量加入空白样品(体腔液、呼吸树、肌肉、体壁)使总体积为1 ml或重量为1 g,使大黄酸浓度为0.4、5、50 mg/L,按1.2.3.1或1.2.3.2方法处理、进样、测定。每个浓度做4次重复。计算各样品峰面积的平均值,再按相应标准曲线回归方程计算得到大黄酸的浓度值 C_a 。

另各取4份未加入大黄酸标准溶液的空白样品(体腔液、呼吸树、肌肉、体壁)1 ml或1 g,按1.2.3.1或1.2.3.2方法处理至氮气吹干后,加入1 ml含0.4、5、50 mg/L的大黄酸标准溶液,过孔径0.2 μm 滤膜后取20 μl 进样测定。计算各样品峰面积的平均值,再按相应标准曲线回归方程计算得到大黄酸的浓度值 C_b 。用 C_a 与 C_b 相比即可计算出萃取回收率。测得的结果见表1。

表1 大黄酸在刺参4种空白样品中的回收率($n=4$)
Table 1 Recovery of rhein in four tissues of *A. japonicus*

浓度 Concentration (mg/L)	大黄酸的回收率 Recovery of rhein (%)			
	体腔液 Coelomic fluid	呼吸树 Respiratory tree	肌肉 Muscle	体壁 Body wall
0.4	80.72	79.44	91.47	85.26
5	80.51	87.43	81.56	106.26
50	89.84	116.99	75.78	117.95

$$\text{萃取回收率} = \frac{\text{先加入标准溶液得到的浓度 } C_a}{\text{后加入标准溶液得到的浓度 } C_b} \times 100\%$$

1.2.6 精密度的测定

各配制4份含大黄酸0.4、5、50 mg/L系列体腔液,按1.2.3.1方法处理、测定。于1 d内测定5次,计算得到日内精密度,分别为2.86%、2.11%、1.51%;于7 d内测定5次,计算得到日间精密度,分别为4.77%、3.41%、1.36%。

1.2.7 稳定性的测定

1.2.7.1 含大黄酸的体腔液在室温中的稳定性

配制9份含大黄酸5 mg/L的体腔液。每3份一组,第1组、第2组、第3组分别在室温下放置0、1、3 h后按1.2.3.1方法处理、进样、测定。计算各样品峰面积的平均值,再按相应标准曲线回归方程计算得到大黄酸

的浓度值。3 h 内的相对标准偏差为 1.26%。

1.2.7.2 含大黄酸的空白组织(体腔液、呼吸树、肌肉、体壁)在冷冻条件下的稳定性

将大黄酸标准溶液适量加入空白样品(体腔液、呼吸树、肌肉、体壁)使总体积为 1 ml 或重量为 1 g,使大黄酸的浓度为 5 mg/L。样品分 3 批,第 1 批当天按 1.2.3.1 或 1.2.3.2 方法处理、进样、测定,其余两批分别在冷冻条件下保存 7 d 及 10 d 后再处理、测定。每批做 3 次重复。计算各样品峰面积的平均值,再按相应标准曲线回归方程计算得到大黄酸的浓度值。大黄酸在体腔液、呼吸树、肌肉、体壁中的相对标准偏差分别为 2.72%、9.72%、3.49%、9.93%。

1.2.8 数据的处理

将得到的大黄酸在体腔液、呼吸树、肌肉、体壁 4 种组织中的药物浓度-时间数据用 3P87 软件进行药代动力学分析,拟合选择房室模型,并计算药动学参数。

2 结果

2.1 标准曲线方程

以峰面积为横坐标,浓度为纵坐标作标准曲线,得到大黄酸在体腔液、呼吸树、肌肉、体壁中的回归方程和相关系数分别为: $Y=0.0126X+0.1838 (R^2=0.9989)$, $Y=0.0116X-0.0039 (R^2=0.9936)$, $Y=0.0124X+0.2983 (R^2=0.9952)$, $Y=0.0148X-0.1653 (R^2=0.9999)$ 。本实验条件下采用紫外检测器的最低检测限为 0.02 mg/L(S/N=2)。

2.2 药物浓度

刺参单剂量体腔注射大黄酸后,不同采样时间点药物在刺参 4 种组织中的实测浓度见表 2。由表 2 可以看出,药物在各组织中的达峰时间均小于 1 h,体壁中的药物浓度明显低于其他 3 种组织。

2.3 药动学参数

将得到的实验数据经药动 3P87 软件处理后,对大黄酸在刺参 4 种组织中的浓度随时间的变化过程拟合,选择最佳的房室模型。结果表明,除体壁中的药物-时间浓度数据符合一级吸收-一室模型外,其他 3 种组织中的药代动力学均符合一级吸收-二室模型,主要的药动学参数见表 3。大黄酸在体腔液、呼吸树、肌肉、体壁中的药代学方程见表 4。

表 2 不同时间点刺参体内的大黄酸浓度

Table 2 The concentration of rhein in *A. japonicus* at different time(\pm SD, $n=6$)

采样时间点 Sampling time(h)	药物浓度(mg/L) Concentration of drugs			
	体腔液 Coelomic fluid	呼吸树 Respiratory tree	肌肉 Muscle	体壁 Body wall
0	ND	ND	ND	ND
0.25	16.96 \pm 3.2	13.16 \pm 2.02	10.11 \pm 1.9	1.08 \pm 0.32
0.5	11.99 \pm 2.6	14.11 \pm 2.79	17.22 \pm 6.06	1.54 \pm 0.57
1	9.35 \pm 1.49	15.2 \pm 4.25	11.89 \pm 1.88	1.33 \pm 0.09
2	7.54 \pm 1.39	13.89 \pm 3.46	9 \pm 2.05	1.47 \pm 0.27
4	5.42 \pm 1.33	9.3 \pm 3.3	6.53 \pm 1.41	1.25 \pm 0.17
8	2.22 \pm 0.53	2.96 \pm 0.77	3.07 \pm 0.87	0.93 \pm 0.28
12	1.83 \pm 1.05	1.91 \pm 0.94	2.32 \pm 1.19	0.88 \pm 0.66
16	1.08 \pm 0.25	2.19 \pm 0.59	1.48 \pm 0.44	0.34 \pm 0.14
24	0.42 \pm 0.06	0.45 \pm 0.2	0.6 \pm 0.11	0.08 \pm 0.08
48	ND	0.22 \pm 0.18	0.39 \pm 0.04	ND
72	ND	0.11 \pm 0.13	ND	ND

ND; Not determined

3 讨论

3.1 含大黄酸空白组织的稳定性

陈学宏等(2006)和辛颖等(2009)分别对草鱼和大鼠的大黄酸血浆样品稳定性进行了研究。结果显示,

大黄酸在不同组织中的稳定性存在差异。为保证实验结果的可靠性,本实验对含大黄酸的刺参体腔液在室温放置条件下的稳定性,以及含大黄酸的刺参4种空白组织在冷冻放置条件下的稳定性进行了研究,各相对标准偏差均小于10%,表明样品在本实验的处理过程和保存条件下稳定。

3.2 大黄酸在刺参体内的药代动力学特征

药时曲线下面积(AUC)是指药物从零时间至所有原型药物全部消除这一段时间的药-时曲线下总面积,反映药物进入血循环的总量。刺参体腔注射大黄酸后的实验结果显示,大黄酸在肌肉中的AUC值最大,为132.38 mg/L·h,其次为呼吸树、体腔液、体壁,分别为105.6、69.29、20.99 mg/L·h,表明大黄酸在刺参体内的主要富集部位为肌肉和呼吸树,而在体壁中的含量不高,体壁作为刺参的主要可食用部分对大黄酸蓄积较轻。本研究结果表明,大黄酸在刺参体腔液、呼吸树、肌肉、体壁中的最大药物浓度 C_{max} 分别为13.89、14.99、12.11、1.52 mg/L,在呼吸树中的 C_{max} 最大,提示呼吸树可能是刺参的主要药物代谢器官,这与刺参的呼吸树(谢忠明等 2007)兼有排泄作用的报道相符。

从刺参对大黄酸的吸收及消除速度上来看,大黄酸在刺参4种组织中的最大达峰时间均小于1 h,其中,在体腔液中达峰最快,为0.26 h;体壁中最慢,为0.88 h。一方面,体腔注射给药方式决定了药物在体腔液的达峰时间要短于体壁;另一方面,大黄酸为酸性化合物,刺参体腔液的碱性环境容易导致大黄酸的离子化,不利于其他组织对药物的吸收,其达峰时间较长。本研究结果与在大鼠体内达峰时间为 0.5 ± 0.27 h的报道(张锦雯等 2005)大体相符,但早于人口服大黄酸的2.24 h(谭力等 1998),其药物的吸收机制有待进一步研究;大黄酸在体腔液、呼吸树、肌肉、体壁中的消除半衰期分别为6.24、26.1、71.48、8.93 h,明显长于大黄酸在大鼠体内的 3.68 ± 1.42 h及在人体内的 4.07 ± 0.53 h,表明在排泄能力方面哺乳动物要远强于棘皮动物门的刺参。体腔注射大黄酸后,药物在刺参体内具有吸收迅速、代谢缓慢的特点。

对大黄酸在刺参各组织中的药物-时间数据的房室模型拟合结果显示,大黄酸除在刺参体壁中的代谢过程符合一室模型外,在其他3种组织的药代动力学均符合二室模型,这与近年来对大黄酸房室模型的拟合多为二室模型(朱伟等 2005;马越鸣等 2005;谢华等 2005;辛颖等 2009;张锦雯等 2005;朱伟等

表3 大黄酸在刺参4种组织中的药动学参数

Table 3 Pharmacokinetic parameters of rhein in four tissues of *A. japonicus*

参数 Parameter	单位 Unit	组织 Tissues			
		体腔液 Coelomic fluid	呼吸树 Respiratory tree	肌肉 Muscle	体壁 Body wall
A	mg/L	9.39	17.16	13.03	1.66
α	h^{-1}	0.65	0.21	0.18	—
B	mg/L	6.14	0.75	0.6	—
β	h^{-1}	0.11	0.03	0.01	—
K_a	h^{-1}	48.96	4.99	7.01	4.75
V	L/kg	0.35	0.31	0.4	3.27
$T_{1/2a}$	h	1.06	3.27	3.83	—
$T_{1/2b}$	h	6.24	26.1	71.48	—
$T_{1/2K_a}$	h	0.01	0.14	0.1	0.15
$T_{1/2K_e}$	h	—	—	—	8.93
K_{21}	h^{-1}	0.33	0.03	0.02	—
K_{10}	h^{-1}	0.22	0.16	0.1	0.08
K_{12}	h^{-1}	0.22	0.04	0.07	—
AUC	mg/L·h	69.29	105.6	132.38	20.99
$CL_{(s)}$	L/h/kg	0.08	0.05	0.04	0.25
T_{max}	h	0.26	0.67	0.54	0.88
C_{max}	mg/L	13.89	14.99	12.11	1.52

注:A、B分别为药时曲线在横坐标和纵坐标上的截距, α 、 β 分别为药物在体内分布、消除的表观一级混合速率常数; K_a 为一级吸收速率常数; K_{12} 为药物从中央室转运到周边室的一级速率常数; K_{21} 为药物从周边室转运到中央室的一级速率常数; K_{10} 为药物由中央室消除的一级速率常数; $T_{1/2K_a}$ 为药物在中央室的吸收半衰期; $T_{1/2a}$ 、 $T_{1/2b}$ 分别为总的吸收和消除半衰期;AUC为药时曲线下总面积; $CL_{(s)}$ 为总体清除率;V为表观分布容积; C_{max} 为单剂量给药后的最高血药浓度; T_{max} 为单剂量给药后出现最高血药浓度的时间

表4 大黄酸在刺参4种组织中的药物消除曲线方程

Table 4 Elimination curve equations for *A. japonicus*

组织 Tissue	方程 Equation
体腔液 Coelomic fluid	$C = 9.394e^{-0.654t} + 6.138e^{-0.111t} - 15.532e^{-48.959t}$
呼吸树 Respiratory tree	$C = 17.155e^{-0.212t} + 0.752e^{-0.027t} - 17.9.7e^{-4.992t}$
肌肉 Muscle	$C = 13.034e^{-0.181t} + 0.694e^{-0.01t} - 13.728e^{-7.012t}$
体壁 Body wall	$C = \frac{43.746 \times 5.33}{3.269 \times (4.746 - 0.078)} (e^{-0.078t} - e^{-4.746t})$

2006;桂蜀华等 2005)的报道大体一致。然而大黄酸在水产动物草鱼体内的代谢却为一室模型(游浩等 2007;陈学宏等 2006)。这可能是由于刺参的循环系统属于开管式循环以及给药方式的不同所致。中国对虾的血液循环也属于开管式,李静云等(2006)同样采用注射给药方式研究了磺胺间甲氧嘧啶在对虾体内的药代动力学,结果表明,药物除在甲壳中的代谢过程符合一室模型外,在血淋巴、肝胰脏、鳃和肌肉组织中的代谢过程均符合二室模型,与本研究结果类似。

3.3 对刺参养殖中用药的指导

给药时间间隔和用药剂量是用药时考虑的两个重要方面。含大黄酸的中草药大黄目前已广泛应用于刺参的养殖生产中,在病害的防治方面取得了显著疗效,然而在对药物的使用方面大都凭借经验,缺乏科学用药依据。本研究首次从药代动力学角度考察了刺参对药物的代谢规律,发现刺参对药物具有代谢缓慢的特点,因此不能仅认为中草药无残留而滥用,使用时还应结合具体用药对象的代谢动力学参数,在刺参的用药过程中应适当延长给药间隔时间,防止药物残留。

本次试验仅对刺参体腔注射大黄酸纯品后的药代动力学进行了研究,可以为大黄酸在刺参体内的合理用药提供理论依据,但目前刺参生产中大黄的给药方式多为拌饵投喂及药浴,药物在其体内的生物利用度尚不明确,还不能直接制定大黄在刺参养殖中的用药剂量,对此本实验室将在本研究的基础上进一步研究刺参口服中草药大黄后的药代动力学,以便确定适宜的给药剂量,指导中草药大黄在刺参养殖中的科学使用。

参 考 文 献

- 马越鸣,赵阳,谢华,王天明,朱世敏,吴耀平,张宁. 2005. 大鼠体内桃核承气汤蒽醌类药代动力学研究. 中国药理学通报,21(10): 1267~1270
- 毛芝娟,卓华龙. 2001. 锯缘青蟹细菌性传染病的病原菌研究. 水产科学,20(1): 8~11
- 王印庚,方波,张春云,荣小军. 2006. 养殖刺参保苗期重大疾病“腐皮综合征”病原及其感染源分析. 中国水产科学,13(4): 610~616
- 刘钊,杨占秋,肖红,文利. 2005. 中药大黄抗柯萨奇病毒作用的实验研究. 中南民族大学学报,24(4): 34~37
- 刘凯,郑海生,李应东. 2004. 大黄酸的药理作用研究述略. 中医学刊,22(9): 1732~1734
- 朱伟,阮新民,吴焕林,陈可冀. 2006. 大黄酸在寒、热证人体内药代动力学过程比较. 中华中医药杂志,21(10): 630~632
- 朱伟,阮新民,陈可冀. 2006. 性别差异对大黄酸在人体内药代动力学过程的影响. 中国临床药理学与治疗学,11(2): 223~226
- 朱伟,张莉,王学美,王保秀,李晓晔. 2005. 健康志愿者口服大黄制剂后大黄酸在人体内的药代学研究. 中国中药杂志,30(18): 1458~1461
- 张明,王建华,赵毅,王高学. 2005. 20味中药对鳃弧菌的药敏试验. 动物医学进展,26(8): 77~79
- 张春云,王印庚,荣小军. 2006. 养殖刺参腐皮综合征病原菌的分离与鉴定. 水产学报,30(1): 118~123
- 张锦雯,王广基,孙建国,王玮,许美娟,王睿,吕天. 2005. HPLC-荧光检测法测定大鼠血浆中大黄酸的浓度及其药代动力学. 中国天然药物,3(4): 238~241
- 李静云,李健,王群,战文斌. 2006. 磺胺间甲氧嘧啶在中国对虾体内的药代动力学研究. 海洋水产研究,27(4): 6~11
- 杨莉莉,郭红,李达,张艳,吴军. 2008. 大黄在皮肤病治疗中的应用. 四川中医,26(5): 32~33
- 杨嘉龙,周丽,绳秀珍,邢婧,战文斌. 2007. 养殖刺参溃疡病病原菌 RH2 的鉴定及其生物学特性分析. 水产学报,31(4): 504~511
- 辛颖,耿慧春,张嵩,刘照振,马英丽. 2009. 三黄泻心汤及大黄中大黄酸在大鼠体内的药代动力学. 中国实验方剂学杂志,15(3): 56~59
- 陈学宏,李英伦. 2006. 中药大黄在草鱼体内的药代动力学研究. 四川农业大学,1~47
- 周群兰,郑小平,刘波,谢骏,徐跑. 2007. 大黄提取物对嗜水气单胞菌的抑菌效果. 江苏农业科学,2: 64~66
- 郑天伦,王国良,金珊. 2005. 网箱养殖大黄鱼弧菌病的中草药防治. 水产科学,24(2): 24~25
- 桂蜀华,祝晨晨,梁远园,林吉,叶其馨. 2005. 不同工艺大黄提取物在大鼠体内的药代动力学研究. 中草药,36(5): 687~689
- 郭美姿,徐海荣,李孝生. 2002. 大黄酸药理作用的研究进展. 国外医学中医中药分册,24(3): 139~143
- 游浩,李英伦,陈学宏. 2007. 新三黄液在黄鱼体内的药代动力学研究. 淡水渔业,37(5): 26~31
- 谢华,马越鸣,王天明,叶福媛. 2005. 桃核承气汤及单味大黄中大黄酸在家兔体内的药代动力学. 中国药理学与临床,21(2): 1~3
- 谢忠明,隋锡林,高绪生. 2007. 海参海胆培养技术. 北京:金盾出版社,10
- 谭力,袁倚盛,杨俊伟,裴奇. 1998. 高效液相色谱法测定人血浆中大黄酸含量及药代动力学研究. 金陵医院学报,11(2): 112~115
- Lee, J. H., Kim, J. M., and Kim, C. 2003. Pharmacokinetic analysis of rhein in *Rheum undulatum* L. J. Ethnopharmacol. 84: 5~9