

· 药物代谢 ·

# 银丹心脑通软胶囊中丹参酮 II<sub>A</sub> 和丹酚酸 B 在大鼠血浆中的药代动力学分析

原会俊<sup>1</sup>, 王岚<sup>2</sup>, 成龙<sup>3</sup>, 殷小杰<sup>2</sup>, 许海玉<sup>2</sup>, 贡磊磊<sup>2</sup>, 梁日欣<sup>2\*</sup>, 杨洪军<sup>2\*</sup>

(1. 首都医科大学 中医药学院, 北京 100069; 2. 中国中医科学院 中药研究所, 北京 100700;

3. 贵州百灵企业集团制药股份有限公司, 贵州 安顺 561000)

**[摘要]** **目的:**建立快速灵敏且专属性强 的体内分析方法用于研究银丹心脑通软胶囊中丹参酮 II<sub>A</sub> 和丹酚酸 B 的药代动力学研究,为该制剂的临床使用提供参考。**方法:**采用超高压液相色谱-串联质谱分析法(UPLC-MS/MS),测定大鼠按 2.4 g·kg<sup>-1</sup>灌胃银丹心脑通软胶囊后不同时间点的血药浓度。质谱采用的扫描方式为多反应离子检测模式,定量分析离子对分别为丹参酮 II<sub>A</sub> *m/z* 295.0~249.0,丹酚酸 B *m/z* 717.1~519.0 和黄芩素 *m/z* 271.1~122.8。通过 DAS 2.1.1 药动学数据处理软件计算药动学参数。**结果:**丹参酮 II<sub>A</sub> 和丹酚酸 B 与其他内源性和药源性成分达到了良好分离,线性范围分别为 1~100,5~500 μg·L<sup>-1</sup>;平均提取回收率在 72.43%~93.92%;准确度在 92.65%~106.26%,日内精密度和日间精密度的 RSD 在 2.73%~9.87%。丹参酮 II<sub>A</sub> 和丹酚酸 B 的主要药动学参数分别为达峰浓度(C<sub>max</sub>)(38.34±17.35),(32.00±15.43) μg·L<sup>-1</sup>;达峰时间(T<sub>max</sub>)分别为(0.25±0.23),(0.75±0.18) h。**结论:**UPLC-MS/MS 能够快速、灵敏、专属地分析大鼠血浆中丹参酮 II<sub>A</sub> 和丹酚酸 B 的血药浓度,该方法适用于银丹心脑通软胶囊在大鼠体内的药代动力学分析。

**[关键词]** 超高压液相色谱-二级质谱联用法;丹参酮 II<sub>A</sub>;丹酚酸 B;药物代谢动力学;银丹心脑通软胶囊

**[中图分类号]** R969.1;R945;R283.6;R944.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2016)03-0076-05

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.2016030076

**[网络出版地址]** <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20151022.1404.026.html>

**[网络出版时间]** 2015-10-22 14:04

## Pharmacokinetic Analysis of Tanshinone II<sub>A</sub> and Salvianolic Acid B from Yindan Xinnaotong Soft Capsules in Rat Plasma

YUAN Hui-jun<sup>1</sup>, WANG Lan<sup>2</sup>, CHENG Long<sup>3</sup>, YIN Xiao-jie<sup>2</sup>, XU Hai-yu<sup>2</sup>,  
GONG Lei-lei<sup>2</sup>, LIANG Ri-xin<sup>2\*</sup>, YANG Hong-jun<sup>2\*</sup>

(1. School of Traditional Chinese Medicine, Capital Medical University, Beijing 100069, China;

2. Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China;

3. Guizhou Bailing Group Pharmaceutical Co. Ltd., Anshun 561000, China)

**[Abstract]** **Objective:** To develop a rapid, reliable and sensitive method of UPLC-MS/MS with an atmospheric-pressure chemical ionization (APCI) source for determination of tanshinone II<sub>A</sub> and salvianolic acid B in rat plasma after oral administration of Yindan Xinnaotong soft capsules. **Method:** UPLC-MS/MS was employed to measure plasma concentration at different time after *ig* administration of Yindan Xinnaotong soft capsules with 2.4 g·kg<sup>-1</sup>. Analysis was detected by APCI in multiple reaction monitoring (MRM) mode. Detection of tanshinone II<sub>A</sub> and salvianolic acid B was using following transitions of *m/z* 295.0-249.0 for tanshinone II<sub>A</sub>, *m/z*

**[收稿日期]** 20150706(004)

**[基金项目]** 国家“重大新药创制”科技重大专项(2012ZX09201201)

**[第一作者]** 原会俊,在读硕士,从事中药学研究,Tel:010-64014411-2948,E-mail:meyhjme@163.com

**[通讯作者]** \*梁日欣,博士,研究员,从事心脑血管药理学和中药药代动力学研究,Tel:010-64014411,E-mail:liangrixin2009@sina.com;

\*杨洪军,博士,研究员,从事心脑血管药理学和中药组方优化技术研究,Tel:010-64014411,E-mail:hongjun0420@vip.sina.com

717.1-519.0 for salviolic acid B and  $m/z$  271.1-122.8 for baicalein. DAS 2.1.1 software was used to calculate pharmacokinetic parameters. **Result:** Calibration curve ranges were 1-100 and 5-500  $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$  for tanshinone II<sub>A</sub> and salviolic acid B, respectively. Mean recovery of them ranged from 72.43% to 93.92%, intra-day and inter-day precisions were in the range of 2.73%-9.87% and accuracies were between 92.65% to 106.26%.  $C_{\text{max}}$  of tanshinone II<sub>A</sub> and salviolic acid B were  $(38.34 \pm 17.35)$ ,  $(32.00 \pm 15.43)$   $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ ,  $T_{\text{max}}$  of them were  $(0.25 \pm 0.23)$ ,  $(0.75 \pm 0.18)$  h. **Conclusion:** This method developed in the present study using UPLC-MS/MS is highly sensitive, accurate, rapid and suitable for pharmacokinetic study of tanshinone II<sub>A</sub> and salviolic acid B from Yindan Xinnaotong soft capsules in rats.

**[Key words]** UPLC-MS/MS; tanshinone II<sub>A</sub>; salviolic acid B; pharmacokinetic; Yindan Xinnaotong soft capsules

银丹心脑血管软胶囊是根据苗族医学“两病两纲”理论研制的复方制剂,由银杏叶、丹参、绞股蓝、灯盏细辛、大蒜、三七、山楂、天然冰片共 8 味中药组成,具有活血化瘀、行气止痛、消食化滞等功效<sup>[1]</sup>。临床上主要用于治疗冠心病心绞痛、心律失常、心肌梗死等<sup>[2-3]</sup>。现代药理研究表明银丹心脑血管软胶囊联合运动可以显著降低血浆黏度和全血黏度,升高血浆中 6-酮前列腺素  $F_{1\alpha}$  (6-keto-PGF<sub>1 $\alpha$</sub> ),降低内皮素 (ET) 和血栓素 B<sub>2</sub> (TXB<sub>2</sub>),通过升高平滑肌 22 $\alpha$  (SM22 $\alpha$ ) 的表达,抑制血管重构中血管平滑肌细胞 (VSMCs) 的表型转化,进而抑制动脉粥样硬化的发展<sup>[4]</sup>。进一步研究发现,银丹心脑血管软胶囊抑制动脉粥样硬化的作用表现在 2 个方面:①通过增强抗氧化能力,增强抗氧化酶活性,抑制核转录因子- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) 信号通路,抑制炎症活性;②通过干预脂质调节,减少动脉内皮细胞中的脂质颗粒累积<sup>[5]</sup>。方中君药为丹参和银杏叶,前期在大鼠离体心脏停灌再灌实验中发现,银丹心脑血管软胶囊全方、银杏叶和丹参提取物、银杏叶和丹参醇提物配伍均能降低缺血再灌注期间心律失常的发生率,显示对缺血再灌注损伤引起的心率失常具有保护作用<sup>[6]</sup>,为阐明该复方的药效物质基础提供了实验依据。

丹参酮 II<sub>A</sub> 和丹酚酸 B 是丹参中主要活性成分,但这 2 种成分是否为银丹心脑血管软胶囊中丹参的入血成分,尚不得知。近年来对银丹心脑血管软胶囊全方或组成的各单味药活性成分研究仅限于采用 TLC 对银丹心脑血管复方中除大蒜外的其他药味进行了定性鉴别<sup>[7]</sup>和采用 HPLC 或 GC 对单个成分如丹参素钠等<sup>[8-10]</sup>进行了含量测定,而对于银丹心脑血管软胶囊体内的药代动力学缺乏较为系统的研究。本实验采用血药浓度法,选择具有更低检测限的 UPLC-MS/MS 同时测定血浆样品中丹参酮 II<sub>A</sub> 和丹

酚酸 B 的含量,研究大鼠口服银丹心脑血管软胶囊后的药代动力学特征,为该制剂的安全合理使用提供依据。

## 1 材料

UPLC-MS/MS 分析系统(由 1290 型超高效液相色谱仪和 6490 型三重四极杆质谱检测器组成,Mass-hunter 工作站,美国 Agilent 公司),J30i 离心机(美国 Beckman 公司),NA-5L 型氮气-空气一体机(北京中兴汇利科技有限公司),BS124S 型 1/10 万电子分析天平(德国赛多利斯科学仪器有限公司)。

银丹心脑血管软胶囊(贵州百灵企业集团制药股份有限公司,批号 20140424,经 HPLC 测定丹参酮 II<sub>A</sub> 和丹酚酸 B 质量分数分别为 0.026%, 0.16%),丹参酮 II<sub>A</sub> 和丹酚酸 B 对照品(成都瑞芬思生物科技有限公司,批号分别为 D-008-131211, D-012-131112),黄芩素对照品(成都克洛玛生物科技有限公司,批号 140729),甲醇、乙腈为色谱纯,其他试剂均为分析纯。

SPF 级 SD 大鼠,雄性,体重  $(250 \pm 20)$  g,由中国人民解放军军事医学科学院实验动物中心提供,合格证号 SCXK(军)2012-0004。

## 2 方法与结果

**2.1 对照品溶液的配制** 精密称取丹参酮 II<sub>A</sub> 和丹酚酸 B 对照品适量,加甲醇溶解,按一定比例配制成质量浓度分别为的 1,5  $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$  混合对照品储备液。该储备液加 75% 甲醇按一定比例稀释,得丹参酮 II<sub>A</sub> 为 1,5,10,20,50,100,200  $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ ,丹酚酸 B 为 5,25,50,100,250,500  $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$  的系列混合对照品溶液。取黄芩素 1 mg,加甲醇稀释成 100  $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$  内标液。

## 2.2 检测条件

**2.2.1 色谱条件** Agilent SB-Aq C<sub>18</sub> 色谱柱(4.6

mm × 150 mm, 5 μm), 流动相-0.1% 甲酸水(A)-乙腈(B)梯度洗脱(0 ~ 1 min, 75% ~ 10% A; 1 ~ 3.5 min, 10% A; 3.5 ~ 5 min, 10% ~ 75% A), 流速 0.3 mL·min<sup>-1</sup>, 柱温 30 °C。

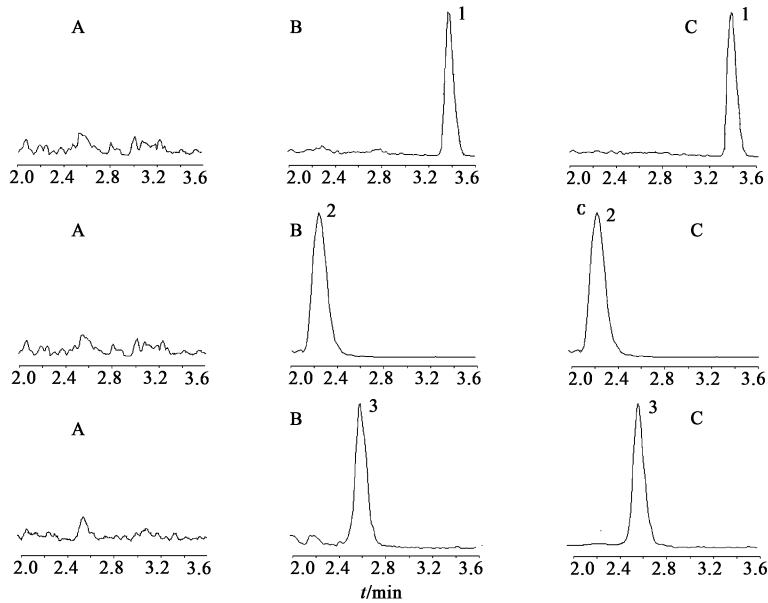
**2.2.2 质谱条件** 电喷雾离子源(ESI), 多反应监测(MRM)模式, 碎裂电压均为 350 V, 丹参酮 II<sub>A</sub> 和黄芩素采用正离子扫描模式, 定量分析离子对分别为  $m/z$  295.0 ~ 249.0 (碰撞能量 26 V),  $m/z$  271.1 ~ 122.8 (碰撞能量 17 V)。丹酚酸 B 采用负离子扫描模式, 定量分析离子对为  $m/z$  717.1 ~ 519.0 (碰撞能量 38 V)。离子源条件为干燥气温度 290 °C, 干燥气体流速 15 L·min<sup>-1</sup>, 雾化气压力 344.75 Pa; 鞘气温度 350 °C, 流速 12 L·min<sup>-1</sup>。在 0 ~ 1 min, 通过切换阀将色谱柱流出的组分切至 waste 阀, 以免污染质量分析器。

**2.3 血浆处理** 37 °C 水浴解冻后, 精密吸取血浆样品 200 μL, 加入内标液 100 μL 和甲醇 600 μL, 涡旋 30 s, 于离心(13 000 r·min<sup>-1</sup>, 10 min, 下同), 取上清液, 50 °C 氮气吹干, 加入甲醇 100 μL 使溶解, 离心, 取上清液进样分析。

**2.4 质控样品制备** 取血浆 200 μL, 加入系列质量浓度的混合对照品溶液 100 μL, 涡旋混合 30 s, 得含对照品的基质标准曲线样品和质控样品, 按 2.3 项下方法处理后进行 UPLC-MS/MS 分析。

### 2.5 方法学考察

**2.5.1 专属性考察** 比较空白血浆、对照品 + 血浆样品、给药后血浆样品的 UPLC-MS/MS, 见图 1。结果显示丹参酮 II<sub>A</sub>, 丹酚酸 B 和内标周围均无内源性杂质干扰, 表明该方法专属性良好。



A. 空白血浆; B. 空白血浆 + 混合对照品; C. 供试品; 1. 丹参酮 II<sub>A</sub>; 2. 丹酚酸 B; 3. 黄芩素

图 1 银丹心脑通软胶囊给药后血浆样品的提取离子流

Fig. 1 Extracted ion chromatograms of Yindan Xinnaotong soft capsules

**2.5.2 标准曲线和线性范围** 取系列质量浓度的基质标准曲线样品, 按 2.2 项下条件方法测定, 以样品质量浓度为横坐标, 指标成分与内标峰面积的比值为纵坐标, 得丹参酮 II<sub>A</sub> 和丹酚酸 B 的回归方程分别为  $Y = 0.3066X + 3.9204$  ( $r = 0.9992$ ),  $Y = 0.0063X + 0.0542$  ( $r = 0.9985$ ), 线性范围依次为 1 ~ 100, 5 ~ 500 μg·L<sup>-1</sup>, 定量下限分别为 1, 5 μg·L<sup>-1</sup>。

**2.5.3 准确度和精密度** 配制低、中、高 3 个质量浓度的对照品血浆样品, 按 2.3 项下方法处理, 每个质量浓度取 6 份样本, 1 d 内分别测定 6 份样品, 并

各取 1 份样品连续测定 3 d, 计算日内、日间精密度和准确度, 见表 1。

**2.5.4 提取回收率和基质效应** 取配制含混合对照品低、中、高 3 个质量浓度的质控样品, 每个质量浓度样本平行 6 份, 按 2.3 项下方法处理后进样, 得各成分峰面积 A; 取空白血浆 200 μL 按 2.3 项下方法处理后, 改用低、中、高 3 个质量浓度的混合对照品溶液复溶后进样, 每个质量浓度样本平行 6 份, 得峰面积 B; 取相同质量浓度的混合对照品溶液直接进样得各成分的峰面积 C。按 A/B 计算样品的绝

表 1 银丹心脑通软胶囊给药后指标成分的日内、日间精密度和准确度试验

Table 1 Precision and accuracy of index components in rat plasma after oral administration of Yindan Xinnaotong soft capsules

成分	质量浓度 / $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$	准确度 ( $\bar{x}\pm s, n=6$ )/%	精密度 RSD/%	
			日内( $n=6$ )	日间( $n=3$ )
丹参酮 II <sub>A</sub>	1	97.36 ± 6.53	6.7	3.9
	10	102.42 ± 4.73	4.6	2.7
	100	106.26 ± 10.49	9.9	8.9
丹酚酸 B	5	92.65 ± 6.78	7.3	5.0
	50	94.57 ± 4.69	5.0	6.2
	500	101.77 ± 7.82	7.7	9.4

表 2 银丹心脑通软胶囊给药后指标成分的基质效应及回收率试验( $n=6$ )

Table 2 Matrix effect and recovery test of index components in rat plasma after oral administration of Yindan Xinnaotong soft capsules ( $n=6$ )

成分	质量浓度 / $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$	基质效应		提取回收率	
		测定值( $\bar{x}\pm s$ )/%	RSD/%	测定值( $\bar{x}\pm s$ )/%	RSD/%
丹参酮 II <sub>A</sub>	1	98.63 ± 5.99	6.1	82.84 ± 4.63	5.6
	10	94.63 ± 3.91	4.1	87.72 ± 3.75	4.3
	100	93.28 ± 5.21	5.6	93.92 ± 8.18	8.7
丹酚酸 B	5	99.11 ± 12.27	12.4	72.43 ± 6.26	8.6
	50	96.92 ± 5.83	6.0	77.65 ± 5.72	7.4
	500	103.64 ± 11.20	10.8	83.97 ± 7.24	8.6

表 3 银丹心脑通软胶囊给药后指标成分在大鼠血浆中的稳定性( $n=6$ )

Table 3 Stability of index components in rat plasma after oral administration of Yindan Xinnaotong soft capsules ( $n=6$ )

成分	质量浓度 / $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$	室温放置	室温放置	-20℃	冻融
		6 h 的 RSD/%	12 h 的 RSD/%	冷藏 7 d 的 RSD/%	3 次的 RSD/%
丹参酮 II <sub>A</sub>	1	2.9	4.3	9.5	3.5
	10	3.4	5.7	7.3	3.1
	100	2.2	4.9	4.2	3.6
丹酚酸 B	5	3.7	6.5	3.2	4.3
	50	4.3	9.2	7.5	5.7
	500	8.2	6.9	6.2	7.7

-20℃冰箱中保存待测。样品按 2.3 项下方法处理,取上清进行 UPLC-MS/MS 测定。丹参酮 II<sub>A</sub> 和丹酚酸 B 在大鼠体内的平均药-时曲线见图 2。血药浓度数据采用 DAS 2.1.1 软件进行计算,以药物半衰期( $T_{1/2}$ ),达峰浓度( $C_{\max}$ ),达峰时间( $T_{\max}$ )和药-时曲线下面积(area under the time-concentration curve, AUC)等参数表征该药物的药动学特征,见表 4。结果显示丹参酮 II<sub>A</sub> 和丹酚酸 B 在大鼠各时间

对回收率, B/C 计算样品的基质效应,见表 2。

2.5.5 稳定性试验 考察配制含混合对照品低、中、高 3 个质量浓度的质控样品在室温放置 6, 12 h, -20℃下冷藏 7 d 和反复冻融 3 次等情况下样品的稳定性,结果见表 3,表明各条件下血浆样品的稳定性良好。

2.6 药代动力学分析 取健康 SD 大鼠 6 只,实验前 12 h 禁食不禁水。按  $2.4\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$  灌胃银丹心脑通软胶囊,分别于给药后 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60, 90, 120, 150, 180, 240, 360, 480, 720, 1 440 min 经大鼠眼球后静脉丛采血约 0.5 mL,置肝素化试管中,  $4\ 000\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$  离心 10 min,分取上清,血浆置于

点血浆中均能检测到,具有完整的体内过程。

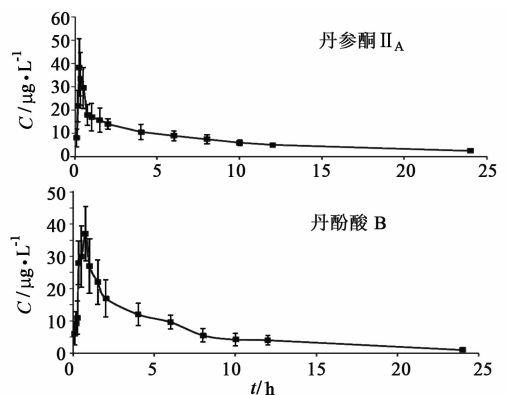


图 2 大鼠灌胃给予银丹心脑通软胶囊后丹参酮 II<sub>A</sub> 和丹酚酸 B 的药-时曲线( $\bar{x}\pm s, n=6$ )

Fig. 2 Plasma concentration-time profiles of tanshinone II<sub>A</sub> and salvianolic acid B in rats after oral administration of Yindan Xinnaotong soft capsules ( $\bar{x}\pm s, n=6$ )

### 3 讨论

中药药代动力学是借助于药代动力学的基本理论研究中草药活性成分、组分、中药单方和复方体内吸收、分布、代谢和排泄的动态变化规律及其体内时

表 4 银丹心脑血管软胶囊中丹参酮 II<sub>A</sub> 和丹酚酸 B 的药代动力学参数 ( $\bar{x} \pm s, n = 6$ )

Table 4 Pharmacokinetic parameters of tanshinone II<sub>A</sub> and salvianolic acid B in rat plasma ( $\bar{x} \pm s, n = 6$ )

参数	单位	丹参酮 II <sub>A</sub>	丹酚酸 B
$C_{max}$	$\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$	$38.34 \pm 17.35$	$32.00 \pm 15.43$
$T_{max}$	h	$0.25 \pm 0.23$	$0.75 \pm 0.18$
$AUC_{0-t}$	$\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{h}$	$167.20 \pm 69.49$	$118.17 \pm 58.46$
$AUC_{0-\infty}$	$\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{h}$	$182.83 \pm 77.41$	$135.72 \pm 64.24$
$T_{1/2}$	h	$7.04 \pm 2.18$	$12.17 \pm 3.33$
MRT	h	$9.89 \pm 1.50$	$9.46 \pm 2.37$

量-时效关系。中药药代动力学虽起步较晚,但新理论、新方法的涌现以及 HPLC, LC-MS 和 LC-NMR 等检测手段的出现,为认识中药体内过程中所产生的药物信息提供了有力技术支撑。中药药代动力学为研究中药各化学成分的体内代谢过程和各组间在体内的相互作用提供了新途径,但由于中药复方中的化学成分相对复杂且微量,如何从整体上阐明中药的药效物质基础是目前所面临的问题之一。

丹参作为君药,是银丹心脑血管软胶囊中的重要组成部分,其化学成分是丹参发挥药理作用的物质基础。丹参酮 II<sub>A</sub> 是丹参中脂溶性有效成分,具有祛瘀止痛、活血通经、清心除烦的功效,可显著增加冠脉流量,对心血管系统的作用明显;丹酚酸 B 为丹参中活性最强的水溶性成分,具有保护心肌、保护心脏、抗纤维化、抗肿瘤等多种药理活性<sup>[11]</sup>。本文拟通过分析这 2 种有效成分在体内的药代动力学过程,为阐明银丹心脑血管软胶囊的药理作用提供参考。关于丹参酮 II<sub>A</sub> 和丹酚酸 B 的血药浓度检测方法之前已有报道<sup>[12-14]</sup>,但对于银丹心脑血管软胶囊中这 2 种成分的药代动力学研究尚未见报道。本文采用 UPLC-MS/MS 及内标法对 2 种成分进行定量测定,保证了血药浓度结果的准确性。UPLC-MS/MS 检测一个样品所需时间短,且所需的血浆样本量少,非常适合药代动力学等研究中的大批量样品研究。

在样品处理过程中,分别考察了甲醇沉淀蛋白法、乙腈沉淀蛋白法、乙酸乙酯萃取法,对各自所得回收率进行分析,结果显示甲醇沉淀蛋白法提取回收率最高且处理方法较为简单。根据 UPLC-MS/MS 的分析结果,发现银丹心脑血管软胶囊灌胃给药后,丹参酮 II<sub>A</sub> 和丹酚酸 B 均能迅速吸收入血发挥作用,其中丹参酮 II<sub>A</sub> 的  $T_{max}$  比丹酚酸 B 小,说明丹参酮 II<sub>A</sub> 灌胃后吸收相对更快;2 种有效成分的 AUC 和

$C_{max}$  相近,提示二者的吸收程度相近,且 2 种有效成分在体内吸收过程均符合一室模型。

[参考文献]

[1] 王建露,王岚,成龙,等. 银丹心脑血管软胶囊与运动联合应用对动脉粥样硬化大鼠的防治作用研究[J]. 中国中药杂志, 2014, 39(13): 2547-2552.

[2] 王万丹,王岚,成龙,等. 银丹心脑血管及主要成分配伍对心肌缺血再灌注损伤的保护作用[J]. 中国中药杂志, 2014, 39(9): 1690-1694.

[3] 赵新颖. 阿司匹林联合银丹心脑血管软胶囊治疗冠心病不稳定型心绞痛 30 例[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2011, 9(9): 1124.

[4] Wang J L, Wang L, Yang H J, et al. Prevention of atherosclerosis by Yindan Xinnaotong capsule combined with swimming in rats [J]. BMC Complement Altern Med, 2015, 15(1): 109-122.

[5] Cheng L, Pan G F, Zhang X D, et al. Yindanxinnaotong, a Chinese compound medicine, synergistically attenuates atherosclerosis progress [J]. Sci Rep, 2015, doi: 10.1038/srep12333.

[6] Wang W D, Wang L, Yang H J, et al. Protective effects of Yindanxinnaotong capsule in a rat model of myocardial ischemia/reperfusion injury [J]. J Tradit Chin Med, 2014, 34(6): 699-709.

[7] 第五秉政,刘彦民,刘敬欣. 银丹心脑血管软胶囊的薄层色谱研究[J]. 现代中药药杂志, 2008, 28(3): 77-79.

[8] 黄凤君. 高效液相色谱法测定银丹心脑血管软胶囊中丹参素钠的含量[J]. 安徽医药杂志, 2007, 11(10): 891-892.

[9] 杨洁,王晓青,刘萍. 气相色谱法测定银丹心脑血管软胶囊中冰片含量[J]. 中国药业杂志, 2008, 17(15): 30.

[10] 刘彩虹,何勇,吕玲. 高效液相色谱测定银丹心脑血管软胶囊中丹酚酸 B 的含量[J]. 安徽医药杂志, 2008, 12(11): 1048-1049.

[11] 刘慧. 丹参有效成分在心血管药理学研究中的应用[J]. 现代中西医结合杂志, 2008, 17(34): 5397-5398.

[12] 王小平,刘峰,杨东华,等. 丹参总酚酸在大鼠血浆中的药动学研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(12): 141-144.

[13] 刘胜敏,杨志宏,孙晓波. LC-MS/MS 测定 6 种丹参主要有效成分及其脑靶向分布研究[J]. 中国中药杂志, 2014, 39(9): 1704-1708.

[14] 王亚辉,胡斌,那丽,等. 丹酚酸 B 药动学动物实验研究[J]. 武警医学杂志, 2012, 23(8): 651-655.

[责任编辑 刘德文]