

# 热痹清片中马钱子碱和土的宁在大鼠体内的药动学分析

刘雅敏, 陈庆, 杨艳娇, 郭丹丹, 韩德恩, 崔梦丽  
(河南中医学院, 郑州 450046)

**[摘要]** **目的:**大鼠灌胃给予热痹清片和制马钱子粉后,计算马钱子碱和土的宁的药动学参数,比较二者在血浆中的药动学特征变化。**方法:**采用 UPLC-MS/MS 测定大鼠血浆中马钱子碱和土的宁的含量。Agela Venusil ASB  $C_{18}$  色谱柱 (2.1 mm  $\times$  50 mm, 3  $\mu$ m), 流动相乙腈-0.15% 甲酸溶液 (60:40), 柱温 35  $^{\circ}$ C, 流速 0.1 mL  $\cdot$  min $^{-1}$ , 进样量 5  $\mu$ L。以盐酸克伦特罗为内标, 采用 ESI $^{+}$  模式, 多反应离子监测 (MRM), 定量分析的离子分别为马钱子碱  $m/z$  395.22 ~ 243.97, 土的宁  $m/z$  335.14 ~ 183.96, 盐酸克伦特罗  $m/z$  277.11 ~ 202.87。样品处理采用液液萃取法。利用 DAS 2.1 软件计算药动学参数。**结果:**热痹清片和制马钱子粉中马钱子碱的达峰时间 ( $t_{max}$ ) 分别为 (27  $\pm$  11), (40  $\pm$  12) min, 土的宁依次为 (30  $\pm$  9), (42  $\pm$  14) min, 马钱子碱的药峰浓度 ( $C_{max}$ ) 分别为 (5.6  $\pm$  1.2), (4.5  $\pm$  1.7)  $\mu$ g  $\cdot$  L $^{-1}$ , 土的宁依次为 (27.3  $\pm$  10.8), (15.9  $\pm$  7.0)  $\mu$ g  $\cdot$  L $^{-1}$ , 马钱子碱的药时曲线下面积 ( $AUC_{0-t}$ ) 分别为 (922  $\pm$  96), (710  $\pm$  126)  $\mu$ g  $\cdot$  min  $\cdot$  L $^{-1}$ , 土的宁依次为 (3 957  $\pm$  651), (2 031  $\pm$  256)  $\mu$ g  $\cdot$  min  $\cdot$  L $^{-1}$ , 马钱子碱的清除率/生物利用的 ( $CL/F$ ) 分别为 (4 596  $\pm$  306), (87  $\pm$  34) L  $\cdot$  min $^{-1}$   $\cdot$  kg $^{-1}$ , 土的宁依次为 (880  $\pm$  84), (49  $\pm$  10) L  $\cdot$  min $^{-1}$   $\cdot$  kg $^{-1}$ 。**结论:**马钱子碱和土的宁在大鼠体内药动学行为均符合二房室模型。与制马钱子粉比较,热痹清片能显著提高生物利用度,使其有效成分吸收、消除加快。

**[关键词]** 热痹清片; 马钱子碱; 土的宁; 盐酸克伦特罗; UPLC-MS/MS

**[中图分类号]** R969.1; R945; R283.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2016)06-0079-05

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.2016060079

**[网络出版地址]** <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20160126.1611.012.html>

**[网络出版时间]** 2016-01-26 16:11

## Pharmacokinetics Analysis of Brucine and Strychnine from Rebiqing Tablets in Rats

LIU Ya-min, CHEN Qing, YANG Yan-jiao, GUO Dan-dan, HAN De-en, CUI Meng-li  
(Henan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China)

**[Abstract]** **Objective:** To calculate pharmacokinetic parameters of brucine and strychnine in rats after oral administration of Rebiqing tablets and Strychni Semen Pulveratum, and compare their pharmacokinetic characteristics in plasma. **Method:** UPLC-MS/MS was employed to determine contents of brucine and strychnine in rat plasma with Agela Venusil ASB  $C_{18}$  column (2.1 mm  $\times$  50 mm, 3  $\mu$ m), taking acetonitrile-0.15% formic acid (60:40) as mobile phase at 0.1 mL  $\cdot$  min $^{-1}$ . Column temperature was 35  $^{\circ}$ C. Internal standard was clenbuterol hydrochloride, UPLC-MS/MS was performed with electrospray ionization (ESI) and operated in positive mode in multiple reaction monitoring (MRM). Reaction selected ions were  $m/z$  395.22-243.97 for brucine,  $m/z$  335.14-183.96 for strychnine and  $m/z$  277.11-202.87 for internal standard. Samples were extracted from rat plasma by liquid-liquid extraction. Pharmacokinetic parameters were calculated by DAS 2.1 software. **Result:** Main pharmacokinetic parameters of brucine in Rebiqing tablets and Strychni Semen Pulveratum were as follows:  $t_{max}$  of (27  $\pm$  11), (40  $\pm$  12) min,  $C_{max}$  of (5.6  $\pm$  1.2), (4.5  $\pm$  1.7)  $\mu$ g  $\cdot$  L $^{-1}$ ,  $AUC_{0-t}$  of (922  $\pm$  96), (710  $\pm$  126)  $\mu$ g  $\cdot$  min  $\cdot$  L $^{-1}$ ,  $CL/F$  of (4 596  $\pm$  306), (87  $\pm$  34) L  $\cdot$  min $^{-1}$   $\cdot$  kg $^{-1}$ ; parameters of strychnine in them were (30  $\pm$  9), (42  $\pm$  14) min, (27.3  $\pm$  10.8), (15.9  $\pm$  7.0)  $\mu$ g  $\cdot$  L $^{-1}$ , (3 957  $\pm$  651),

**[收稿日期]** 20150704(006)

**[基金项目]** 河南省科技厅基础与前沿技术研究项目(112300410098)

**[第一作者]** 刘雅敏,教授,从事中药制剂技术与质量控制研究, Tel:0371-65962746, E-mail:lyamin@126.com

( $2\ 031 \pm 256$ )  $\mu\text{g} \cdot \text{min} \cdot \text{L}^{-1}$  and ( $880 \pm 84$ ), ( $49 \pm 10$ )  $\text{L} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$ , respectively. **Conclusion:** Pharmacokinetic behavior of brucine and strychnine are well fitted to two-compartment model in rats. Compared with Strychni Semen Pulveratum, Rebiqing tablets can significantly improve oral bioavailability, accelerate absorption and elimination rate of brucine and strychnine.

**[Key words]** Rebiqing tablets; brucine; strychnine; clenbuterol hydrochloride; UPLC-MS/MS

热痹清片是治疗虚热型类风湿关节炎的医院制剂,由制马钱子、忍冬藤、地黄、黄芪、丹参等共 8 味药组成。类风湿关节炎目前仍属于医学难题,尚无特效药物。热痹清片治疗虚热型类风湿关节炎疗效确切<sup>[1]</sup>,前期研究表明其能够显著改善大鼠关节滑膜细胞线粒体的病变<sup>[2]</sup>,具有诱导佐剂性关节炎大鼠滑膜细胞凋亡的作用<sup>[3]</sup>。方中制马钱子具有通络止痛、散结消肿的功效<sup>[4]</sup>,所含马钱子碱和土的宁占马钱子总生物碱的 80%<sup>[5]</sup>,既是马钱子的主要有效成分也是毒性成分<sup>[6-9]</sup>。目前关于马钱子的药动学研究多集中于灌胃或注射给予制马钱子粉<sup>[10]</sup>、马钱子总生物碱<sup>[11]</sup>及马钱子碱<sup>[12]</sup>后的体内过程。中医临床是以制马钱子粉与其他药材配伍应用,关于其在复方制剂中的药动学研究报道尚不多见<sup>[13]</sup>。本实验以制马钱子粉为对照,采用 UPLC-MS/MS 测定热痹清片和制马钱子粉中马钱子碱和土的宁在大鼠体内的经时血药浓度,分析其药动学特征和热痹清片对马钱子体内药动学的影响,为该制剂的临床安全、合理用药提供实验依据。

## 1 材料

Acquity 型超高效液相色谱仪-三重四极杆质谱联用技术(美国 Waters 公司,配 Masslynx V4.1 工作软件),800 B 型离心机(上海安亭科学仪器厂),HC-2061 型高速离心机(安徽中科中佳科学仪器有限公司),HGC-24A 型氮吹仪(天津市恒奥科技发展有限公司),XR 205 SM-DR 型电子天平(瑞士普利赛斯)。

马钱子碱、土的宁对照品和盐酸克伦特罗(内标)(中国食品药品检定研究院,批号分别为 110706-200505,110705-200306,100072-200402),热痹清片(河南省风湿病医院,批号 20130306,马钱子碱、土的宁质量分数分别为 0.21,0.73  $\text{mg} \cdot \text{g}^{-1}$ ),制马钱子粉(河南省风湿病医院,与热痹清片中制马钱子粉为同一批原料),甲基叔丁基醚(国药集团化学试剂有限公司,批号 20130401,纯度  $\geq 99\%$ ),水为超纯水,乙腈、甲醇为色谱纯,其他试剂均为分析纯。

清洁级 SD 大鼠,雌雄各半,体重( $220 \pm 20$ ) g,

由山东鲁抗医药股份有限公司提供,合格证号 SCXK(鲁)2013-0001。

## 2 方法与结果

**2.1 色谱条件** Agela Venusil ASB  $C_{18}$  色谱柱(2.1 mm  $\times$  50 mm, 3  $\mu\text{m}$ ),流动相乙腈-0.15% 甲酸溶液(60:40),柱温 35  $^{\circ}\text{C}$ ,流速 0.1  $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1}$ ,进样量 5  $\mu\text{L}$ 。

**2.2 质谱条件** 采用电喷雾电离源,毛细管电压 3.5 kV,离子源温度 110  $^{\circ}\text{C}$ ,喷雾气与反吹气为氮气,去溶剂气温度 300  $^{\circ}\text{C}$ ,去溶剂气流速 300  $\text{L} \cdot \text{H}^{-1}$ ,反吹气流 50  $\text{L} \cdot \text{H}^{-1}$ ,碰撞气氩气,碰撞气压 16 Pa;扫描方式为多反应离子监测(MRM),正离子模式(ESI<sup>+</sup>),用于定量的马钱子碱、土的宁、盐酸克伦特罗离子对  $m/z$  分别为 395.22 ~ 243.97,335.14 ~ 183.96,277.11 ~ 202.87;锥孔电压分别为 64,70,26 V,碰撞能量分别为 36,38,18 V。

### 2.3 溶液的配制

**2.3.1 对照品储备液** 精密称取马钱子碱及土的宁对照品适量,加甲醇制成质量浓度分别为 152,408  $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$  的混合对照品储备液,4  $^{\circ}\text{C}$  保存备用。

**2.3.2 内标溶液** 精密称取盐酸克伦特罗对照品适量,加甲醇制成 43.6  $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$  内标溶液,4  $^{\circ}\text{C}$  保存备用。

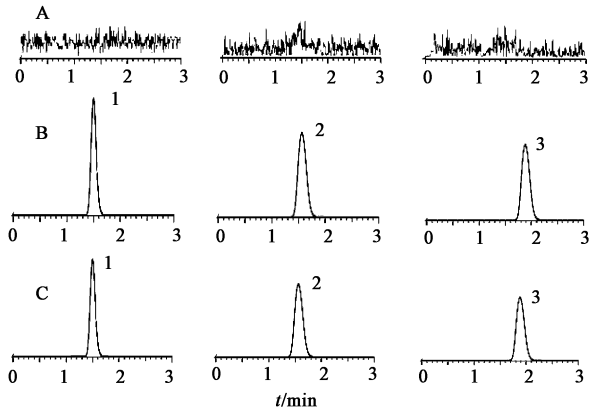
**2.4 血浆样品的处理** 精密吸取大鼠血浆 100  $\mu\text{L}$  置于 10 mL 离心管中,加入 0.1  $\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$  氢氧化钠溶液 20  $\mu\text{L}$ ,加入内标溶液 20  $\mu\text{L}$ ,涡旋混合 20 s,加入甲基叔丁醚 2 mL,涡旋混合 2 min,离心(10 000  $\text{r} \cdot \text{min}^{-1}$ ,5 min,下同),取上清液 2 mL,氮气吹干,加流动相 100  $\mu\text{L}$  溶解,涡旋混合 1 min,离心,吸取上清液 5  $\mu\text{L}$  进样。

**2.5 线性关系考察** 精密量取马钱子碱和土的宁对照品储备液适量,加甲醇稀释成马钱子碱质量浓度分别为 0.07,0.15,0.59,1.2,2.4,4.8,9.5,19  $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ ,土的宁质量浓度依次为 0.2,0.4,1.6,3.2,6.4,12.8,25.4,50.8  $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$  的对照品溶液。取大鼠空白血浆 100  $\mu\text{L}$ ,按 2.4 项下方法操作,以待测物与内标峰面积比值为纵坐标,待测物质量浓度为横坐标,得马钱子碱、土的宁回归方程分别为  $Y =$

$7.9X + 0.3 (R^2 = 0.991)$ ,  $Y = 15.7X - 0.25 (R^2 = 0.998)$ , 线性范围依次为  $0.07 \sim 19, 0.2 \sim 50.8 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ , 最低定量质量浓度分别为  $0.07, 0.2 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 。

## 2.6 方法学考察

**2.6.1 方法专属性** 取大鼠空白血浆、大鼠给药血浆进行 UPLC-MS/MS 测定, 结果显示马钱子碱、土的宁、盐酸克伦特罗的保留时间分别为 1.58, 1.65, 1.92 min, 且血浆中的内源性物质不干扰化合物的测定, 见图 1。



A. 空白血浆; B. 空白血浆 + 对照品 + 内标; C. 供试品; 1. 马钱子碱; 2. 土的宁; 3. 盐酸克伦特罗

图 1 大鼠灌胃热痹清片 3.0 h 后血浆样品 UPLC-MS/MS  
Fig. 1 UPLC-MS/MS chromatogram of brucine and strychnine at 3.0 h after oral administration of Rebiqing tablets

**2.6.2 精密度及准确度** 精密吸取马钱子碱和土的宁高、中、低质量浓度的质控血浆样品, 按 2.4 项下方法处理后进样分析, 1 d 内重复测定 5 次, 连续测定 3 d。考察日内、日间精密度及准确度, 结果见表 1, RSD 均  $< 10\%$ , 表明精密度及准确度较好, 符合生物样品分析方法的要求。

表 1 热痹清片中马钱子碱和土的宁日内和日间的精密度和准确度  
Table 1 Precision and accuracy of intra-day and inter-day of brucine and strychnine in Rebiqing tablets

成分	质量浓度 $/\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$	日内		日间	
		准确度 /%	精密度 RSD/%	准确度 /%	精密度 RSD/%
马钱子碱	0.15	92.6	5.6	89.2	3.1
	2.4	92.7	5.7	91.4	1.5
	9.5	89.1	5.1	90.2	1.7
土的宁	0.4	84.9	8.1	80.6	4.5
	6.4	93.0	5.2	90.8	2.4
	25.4	96.9	1.9	93.9	3.0

**2.6.3 回收率和基质效应** 将马钱子碱和土的宁

溶液分别稀释至马钱子碱 ( $0.15, 2.4, 9.5 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ ) 与土的宁 ( $0.4, 6.4, 25.4 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ ) 高、中、低质量浓度, 按 2.4 项下方法处理后进样分析 ( $n = 5$ )。另取空白血浆  $100 \mu\text{L}$ , 按 2.4 项下方法处理, 向上清液中加入相应质量浓度的对照品溶液, 计算不同质量浓度的马钱子碱回收率分别为  $(83.2 \pm 5.7)\%$ ,  $(86.0 \pm 9.3)\%$ ,  $(92.5 \pm 6.9)\%$ , 土的宁回收率分别为  $(85.5 \pm 6.4)\%$ ,  $(86.9 \pm 9.2)\%$ ,  $(90.9 \pm 10.1)\%$ , 表明该方法回收率均符合生物样品标准。空白样品基质经处理后添加已知浓度被测成分的样品与等浓度不加空白基质的被测成分溶液相比, 计算基质效应, 结果不同质量浓度的马钱子碱基质效应分别为  $(89.2 \pm 6.6)\%$ ,  $(93.5 \pm 7.3)\%$ ,  $(97.8 \pm 3.7)\%$ , 土的宁基质效应分别为  $(93.0 \pm 9.6)\%$ ,  $(95.2 \pm 2.5)\%$ ,  $(98.3 \pm 6.6)\%$ , 表明无明显血浆基质效应, 符合生物样品测定要求。

**2.6.4 稳定性考察** 配制高、中、低质量浓度含药血浆样品, 每个质量浓度 15 份, 等分成 3 份。分别置于室温条件下放置 12 h,  $-20 \text{ }^\circ\text{C}$  冰冻条件下放置 30 d,  $-20 \text{ }^\circ\text{C}$  冰箱中放置 24 h, 室温下自动解融, 反复冻融 3 次, 按 2.4 项下方法处理后进样分析, 见表 2。结果表明在室温、冷冻、冻融条件下 RSD 均  $< 10\%$ , 表明样品在上述条件下均稳定, 符合生物样品测定要求。

表 2 热痹清片中马钱子碱和土的宁室温、冻融及冰冻稳定性 ( $\bar{x} \pm s, n = 5$ )

Table 2 Room temperature stability, freeze thaw stability and freeze stability of brucine and strychnine in Rebiqing tablets ( $\bar{x} \pm s, n = 5$ )

成分	质量浓度	室温稳定性	冰冻稳定性	冻融稳定性
马钱子碱	0.15	$0.14 \pm 0.08$	$0.13 \pm 0.05$	$0.12 \pm 0.06$
	2.4	$2.3 \pm 0.1$	$2.3 \pm 0.07$	$2.3 \pm 0.06$
	9.5	$9.6 \pm 0.8$	$9.5 \pm 1.0$	$9.4 \pm 0.7$
土的宁	0.4	$0.4 \pm 0.05$	$0.37 \pm 0.05$	$0.37 \pm 0.06$
	6.4	$6.4 \pm 0.1$	$6.2 \pm 0.2$	$6.4 \pm 0.5$
	25.4	$25.4 \pm 0.6$	$25.4 \pm 0.6$	$26.0 \pm 1.0$

**2.7 药动学研究** 取大鼠 12 只, 随机等分成 2 组, 每组 6 只, 禁食 12 h, 自由饮水。热痹清片和制马钱子粉分别用 1% 羧甲基纤维素钠制成混悬液, 根据热痹清片单次口服剂量及动物与人体间的等效剂量换算<sup>[14]</sup>, 按马钱子碱  $0.12 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  和土的宁  $0.42 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  的剂量灌胃给药。分别于灌胃前和灌胃后 5, 10, 15, 30, 45, 60, 90, 120, 180, 300, 420, 540 min

尾静脉取血约 0.2 mL,置于含肝素钠 10  $\mu$ L 的离心管中,于 4 000  $r \cdot \text{min}^{-1}$  离心 10 min,按 2.4 项下方法处理后进样分析。以采血时间为横坐标,血药浓度为纵坐标,绘制药-时曲线,结果见图 2,3。

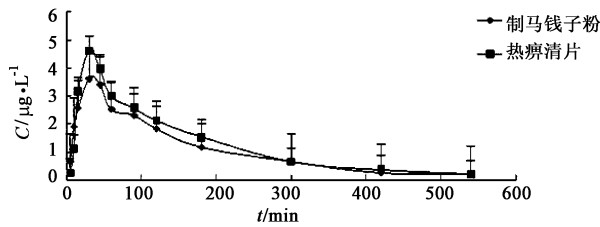


图 2 马钱子碱在大鼠体内的平均血药浓度-时间曲线 ( $\bar{x} \pm s, n = 6$ )  
Fig. 2 Mean concentration-time curves of brucine in rat plasma ( $\bar{x} \pm s, n = 6$ )

采用 DAS 2.1 软件计算马钱子碱和土的宁的药学参数,以拟合度  $R^2$  及 AIC 判断其房室模型。

表 3 马钱子碱和土的宁在大鼠体内的主要药动学参数 ( $\bar{x} \pm s, n = 6$ )

Table 3 Main pharmacokinetic parameters of brucine and strychnine in rats ( $\bar{x} \pm s, n = 6$ )

参数/单位	马钱子碱		土的宁	
	制马钱子粉	热痹清片	制马钱子粉	热痹清片
$t_{\max}/\text{min}$	40 $\pm$ 12	27 $\pm$ 11 <sup>1)</sup>	42 $\pm$ 14	30 $\pm$ 9 <sup>1)</sup>
$C_{\max}/\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$	4.5 $\pm$ 1.7	5.6 $\pm$ 1.2	15.9 $\pm$ 7.0	27.3 $\pm$ 10.8 <sup>1)</sup>
$t_{1/2\alpha}/\text{min}$	75 $\pm$ 45	23 $\pm$ 10 <sup>1)</sup>	46 $\pm$ 26	59 $\pm$ 43
$t_{1/2\beta}/\text{min}$	306 $\pm$ 47	185 $\pm$ 71	154 $\pm$ 28	120 $\pm$ 89
$t_{1/2k_a}/\text{min}$	5.7 $\pm$ 2.8	13.1 $\pm$ 8.9	9.3 $\pm$ 2.8	11.9 $\pm$ 7.1
$\text{AUC}_{0-4}/\mu\text{g} \cdot \text{min} \cdot \text{L}^{-1}$	710 $\pm$ 126	922 $\pm$ 96 <sup>1)</sup>	2 031 $\pm$ 256	3 957 $\pm$ 651 <sup>1)</sup>
$\text{AUC}_{0-\infty}/\mu\text{g} \cdot \text{min} \cdot \text{L}^{-1}$	759 $\pm$ 153	1 003 $\pm$ 99 <sup>1)</sup>	2 135 $\pm$ 313	4 166 $\pm$ 632 <sup>1)</sup>
$\text{CL}/F/\text{L} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$	87 $\pm$ 34	4 596 $\pm$ 306 <sup>2)</sup>	49 $\pm$ 10	880 $\pm$ 84 <sup>2)</sup>

注:与制马钱子粉组比较<sup>1)</sup> $P < 0.05$ ,<sup>2)</sup> $P < 0.01$ 。

### 3 讨论

大鼠单剂量灌胃给予热痹清片和制马钱子粉后,马钱子碱和土的宁的体内药动学行为均符合二房室模型,但二者主要的药动学特征参数有显著差异。热痹清片中马钱子碱和土的宁的  $t_{\max}$  分别是制马钱子粉的 0.7,0.7 倍,  $C_{\max}$  是制马钱子粉的 1.2,1.7 倍,  $\text{AUC}_{0-4}$  是制马钱子粉的 1.3,1.9 倍,  $\text{CL}/F$  是制马钱子粉的 52.8,18.0 倍。表明热痹清片的达峰时间提前,吸收速度加快,峰浓度和生物利用度提高,消除加快,半衰期缩短。说明热痹清片中其他配伍药味对马钱子碱和土的宁在体内的药动学过程有显著影响,还需进一步研究确认。

热痹清片中马钱子碱和土的宁在大鼠体内半衰期短、消除快的药动学特征提示临床使用该制剂时,

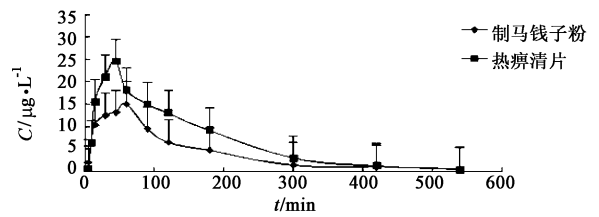


图 3 土的宁在大鼠体内的平均血药-时间曲线 ( $\bar{x} \pm s, n = 6$ )  
Fig. 3 Mean concentration-time curves of strychnine in rat plasma ( $\bar{x} \pm s, n = 6$ )

结果发现大鼠灌胃给予热痹清片和制马钱子粉后马钱子碱和土的宁的药动学行为均符合二房室模型,主要药动学参数见表 3。采用 SPSS 17.0 统计软件对药动学参数进行  $t$  检验,结果表明热痹清片和制马钱子粉中马钱子碱和土的宁的达峰时间 ( $t_{\max}$ ),药时曲线下面积 (AUC) 及清除率/生物利用的 ( $\text{CL}/F$ ) 有显著差异。

应适当缩短给药时间间隔,增加给药次数,使之长时间维持有效的血药浓度。但土的宁和马钱子碱有毒性,该药又能促进其迅速吸收、峰浓度提高、生物利用度增加,因此临床应注意观察病人表现,必要时进行血药浓度监测,以防止中毒等不良反应的发生。

本文建立的 UPLC-MS/MS 测定马钱子碱和土的宁血浆浓度的方法专属性强、灵敏度高。血浆样品经 0.1  $\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$  氢氧化钠溶液碱化后用甲基叔丁基醚萃取,高速离心的方式进行纯化,所得的生物样品不仅内源性物质无干扰,而且提取效率理想。由于盐酸克伦特罗与马钱子碱和土的宁的色谱行为一致,分离良好,且保留时间较接近,故选择盐酸克伦特罗为内标。内标法可使因提取过程造成的损失产生的影响降到最低,消除测定仪器测定条件与进样

量变化等的影响,保证了测定结果的准确性及重复性。UPLC-MS/MS十分适合测定样品量少、基质复杂、含量低的中药及中药复方中的有效成分,是药动学研究的理想工具。

[参考文献]

[1] 李满意,娄玉铃,贾军辉. 热痹清片治疗虚热型类风湿关节炎 138 例临床报告[J]. 风湿病与关节炎, 2012,1(2):45-46.

[2] 刘雅敏,娄高峰,娄玉铃,等. 热痹清片对 AA 大鼠的疗效及作用机理研究[J]. 中华中医药杂志,2007,22(9):639-642.

[3] 刘雅敏,娄高峰,娄玉铃,等. 热痹清片对佐剂性关节炎大鼠的疗效及作用机理研究[J]. 中华中医药杂志,2006,21(9):563-564.

[4] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典[S]. 北京:中国医药科技出版社,2010:47-48.

[5] 蔡宝昌,王天山,黑川昌彦,等. Cytotoxicities of alkaloids from processed and unprocessed seeds of *Strychnos nux-vom-ica* [J]. 中国药理学报, 1998, 19(5):425-428.

[6] Chen J, Wang X, Qu Y G, et al. Analgesic and anti-inflammatory activity and pharmacokinetics of alkaloids from seeds of *Strychnos nux-vomica* after transdermal administration; Effect of changes in alkaloid composition

[J]. J Ethnopharmacol,2012,139(1):181-188.

[7] Qin J M, Yin P H, Li Q, et al. Anti-tumor effects of brucine immuno-nanoparticles on hepatocellular carcinoma[J]. Int J Nanomed,2012,7:369-379.

[8] Saraswati S, Agarwal S S. Strychnine inhibits inflammatory angiogenesis in mice via down regulation of VEGF, TNF- $\alpha$  and TGF- $\beta$ [J]. Microvasc Res,2013,87:7-13.

[9] Naik B S, Chakrapaini M. A rare case of brucine poisoning complicated by rhabdomyolysis and acute renal failure[J]. Malaysian J Pathol,2009,31(1):67-69.

[10] 闫雪生,朱建伟,江波,等. 马钱子与肉桂配伍前后土的宁和马钱子碱的分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(6):77-78.

[11] 肖寒露,陈军,蔡宝昌,等. HPLC 同时测定大鼠血浆中马钱子碱和土的宁的浓度[J]. 中国实验方剂学杂志,2010,16(11):26-29.

[12] 陈军,胡巍,蔡宝昌,等. 马钱子碱在大鼠体内的药动学[J]. 中国药学杂志,2009,44(10):778-780.

[13] 许妍妍. 基于配伍理论的痹祺胶囊药代动力学研究[D]. 天津:天津大学,2010.

[14] 黄继汉,黄晓晖,陈志扬,等. 药理实验中动物间和动物和人体间的等效剂量换算[J]. 中国临床药理学与治疗学,2004, 9(9):1069-1072.

[责任编辑 刘德文]