

· 药物代谢 ·

## 白香丹胶囊中3种主要成分人血浆蛋白结合率的测定

孙冰婷<sup>1</sup>, 戴国梁<sup>1</sup>, 臧雨馨<sup>1</sup>, 赵文珠<sup>1</sup>, 何书芬<sup>1</sup>, 宗阳<sup>1</sup>, 居文政<sup>1\*</sup>, 谈恒山<sup>2</sup>  
(1. 南京中医药大学附属医院, 南京 210029; 2. 南京军区南京总医院, 南京 210002)

**[摘要]** 目的:建立同时测定白香丹胶囊中芍药苷、丹皮酚和 $\alpha$ -香附酮在人血浆中含量的方法并测定其体外血浆蛋白结合率。方法:采用平衡透析法计算血浆蛋白结合率。样品经乙酸乙酯萃取,采用LC-MS/MS检测,Phenomenex Luna C<sub>18</sub>色谱柱(2.0 mm × 100 mm, 3  $\mu$ m),流动相甲醇-0.1%甲酸水(含2 mmol·L<sup>-1</sup>甲酸铵)(80:20),流速0.2 mL·min<sup>-1</sup>。离子化模式为正离子,定量模式多反应监测模式,毛细管电压4 kV,干燥气温度400 °C。检测对象芍药苷  $m/z$  503.2 ~ 503.2,裂解电压200 V,碰撞电压0 V;丹皮酚  $m/z$  167.1 ~ 120.9,裂解电压100 V,碰撞电压20 V; $\alpha$ -香附酮  $m/z$  218.9 ~ 111.0,裂解电压100 V,碰撞电压20 V;毛蕊异黄酮(内标)  $m/z$  285.1 ~ 213.1,裂解电压170 V,碰撞电压40 V。结果:白香丹胶囊在低、中、高(56.2, 112.5, 168.8 mg·L<sup>-1</sup>)质量浓度下,芍药苷的血浆蛋白结合率分别为(24.82 ± 3.91)%, (20.88 ± 2.69)%, (22.40 ± 3.33)%, 丹皮酚分别为(88.62 ± 1.68)%, (86.16 ± 2.36)%, (88.73 ± 0.80)%,  $\alpha$ -香附酮依次为(80.69 ± 1.12)%, (78.10 ± 2.28)%, (72.57 ± 0.30)%。结论:白香丹胶囊中主要成分芍药苷、丹皮酚及 $\alpha$ -香附酮与人血浆蛋白结合率大小排序为丹皮酚 >  $\alpha$ -香附酮 > 芍药苷。

**[关键词]** 白香丹胶囊; 芍药苷; 丹皮酚;  $\alpha$ -香附酮; 血浆蛋白结合率; 毛蕊异黄酮

**[中图分类号]** R969.1; R945; R282.1; R944.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2016)09-0068-05

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.2016090068

**[网络出版地址]** <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20160314.1550.004.html>

**[网络出版时间]** 2016-03-14 15:50

### Determination of Human Plasma Protein Binding Rates of Three Main Components in Baixiangdan Capsules

SUN Bing-ting<sup>1</sup>, DAI Guo-liang<sup>1</sup>, ZANG Yu-xin<sup>1</sup>, ZHAO Wen-zhu<sup>1</sup>,  
HE Shu-fen<sup>1</sup>, ZONG Yang<sup>1</sup>, JU Wen-zheng<sup>1\*</sup>, TAN Heng-shan<sup>2</sup>

(1. *Affiliated Hospital of Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210029, China;*  
2. *Nanjing General Hospital of Nanjing Military Command, Nanjing 210002, China*)

**[Abstract]** **Objective:** To establish a method for determining contents of three major compounds in human plasma, namely paeoniflorin, paeonol and  $\alpha$ -cyperone from Baixiangdan capsules, and to determine plasma protein binding rate. **Method:** Equilibrium dialysis method was carried to determine plasma protein binding rate. Samples were extracted by liquid-liquid extraction with ethyl acetate, LC-MS/MS was employed with a Phenomenex Luna C<sub>18</sub> column (2.0 mm × 100 mm, 3  $\mu$ m), mobile phase of methanol-0.1% formic acid solution (80:20), flow rate was 0.2 mL·min<sup>-1</sup>. Quantitation was performed on a triple quadrupole mass spectrometer employing electrospray ionization (ESI) technique, operating in multiple reaction monitoring (MRM)

**[收稿日期]** 20150801(004)

**[基金项目]** 国家自然科学基金项目(81573685);国家“重大新药创制”科技重大专项(2012ZX09303009-002);江苏高校优势学科建设工程项目(2010)

**[第一作者]** 孙冰婷, 硕士, 从事中药药代动力学研究, Tel:025-86617141-50523, E-mail:lavendersun\_sz@126.com

**[通讯作者]** \*居文政, 主任药师, 教授, 博士生导师, 从事中药药代动力学研究, Tel:025-86617141-50523, E-mail:wzhju333@163.com

and positive ion mode. **Result:** Within low, middle and high concentration (56.2, 112.5, 168.8 mg·L<sup>-1</sup>) of Baixiangdan capsules, plasma protein binding rates of paeoniflorin were (24.82 ± 3.91)%, (20.88 ± 2.69)% and (22.40 ± 3.33)%; binding rates of paeonol were (88.62 ± 1.68)%, (86.16 ± 2.36)% and (88.73 ± 0.80)%; binding rates of α-cyperone were (80.69 ± 1.12)%, (78.10 ± 2.28)% and (72.57 ± 0.30)%.

**Conclusion:** Human protein binding rates of three major compounds in Baixiangdan capsules were decreased in the order of paeonol > α-cyperone > paeoniflorin.

[**Key words**] Baixiangdan capsules; paeoniflorin; paeonol; α-cyperone; plasma protein binding rate; calycosin

白香丹胶囊是由白芍提取物、牡丹皮提取物和香附挥发油配伍而成的中药五类新药,是根据我国第 1 个针对经前期综合征 (premenstrual syndrome, PMS) 的中药复方新药经前平颗粒精简而成<sup>[1]</sup>,具有疏肝理气、除胀止痛之效,对经前心烦易怒、头痛头胀、乳房胀痛、失眠多梦、小腹胀痛、月经提前等病症有确切疗效<sup>[2-5]</sup>。芍药苷、丹皮酚和 α-香附酮为其主要成分<sup>[6]</sup>。药物血浆蛋白结合率是药物代谢动力学的重要部分,与药物药效紧密相关。药物血浆蛋白结合率的改变可引起药物游离浓度的变化,因此临床中常将药物的血浆蛋白结合率作为影响治疗的重要因素优先考虑<sup>[7-8]</sup>。目前未见丹皮酚和 α-香附酮血浆蛋白结合率的文献报道。本实验采用平衡透析法研究白香丹胶囊中芍药苷、丹皮酚和 α-香附酮与人血浆蛋白结合情况,建立这 3 种成分在人血浆中的 LC-MS/MS,为该制剂的药动力学研究提供参考。

## 1 材料

1290 系列高效液相色谱仪和 6430 型 LC-MS 三重四级杆质谱仪 (美国 Agilent 公司), CPA225D 型电子天平 (德国 Sartorius 公司), Legend Micro 17R 型冷冻离心机 (美国 Thermo 公司), Driet-Q5 型超纯水机 (美国 Millipore 公司), WH-2 微型旋涡混合仪 (上海沪西分析仪器厂), CentriVap 型离心浓缩仪 (美国 Labconco 公司)。

透析袋 (美国联合碳化物公司, 14 000 D), 病毒灭活冰冻人血浆 (江苏省中医院血库, 批号 D6641000), 白香丹胶囊 (辽宁修正生物制药有限公司, 批号 131001), 芍药苷、丹皮酚和 α-香附酮对照品 (中国食品药品检定研究院, 批号分别为 110736-201337, 110708-200506, 110748-201312), 毛蕊异黄酮 (成都瑞芬思生物科技有限公司, 批号 M-021-101215), 水为自制超纯水, 甲醇、甲酸为色谱纯, 其他试剂均为分析纯。

## 2 方法与结果

**2.1 检测条件** Phenomenex Luna C<sub>18</sub> 色谱柱

(2.0 mm × 100 mm, 3 μm), 流动相甲醇-0.1% 甲酸水 (含 2 mmol·L<sup>-1</sup> 甲酸铵) (80:20), 流速 0.2 mL·min<sup>-1</sup>, 柱温 30 °C, 进样量 2 μL。离子化模式为正离子, 定量模式多反应监测模式 (MRM), 毛细管电压 4 kV, 干燥气温度 400 °C。检测对象芍药苷 *m/z* 503.2 ~ 503.2, 裂解电压 200 V, 碰撞电压 0 V; 丹皮酚 *m/z* 167.1 ~ 120.9, 裂解电压 100 V, 碰撞电压 20 V; α-香附酮 *m/z* 218.9 ~ 111.0, 裂解电压 100 V, 碰撞电压 20 V; 毛蕊异黄酮 (内标) *m/z* 285.1 ~ 213.1, 裂解电压 170 V, 碰撞电压 40 V。3 个分析物及内标离子扫描 MS 见图 1。

### 2.2 溶液的配制

**2.2.1 磷酸盐缓冲液**<sup>[9]</sup> 精密称取 K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>·3H<sub>2</sub>O 18.31 g, KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 2.70 g, KCl 11.18 g 于 1 L 量瓶中, 加水溶解并稀释至刻度, 得 pH 7.4 磷酸盐缓冲液 (PBS)。

**2.2.2 对照品溶液** 依次精密称取芍药苷、丹皮酚和 α-香附酮对照品 11.11, 10.07, 11.01 mg, 分别置于不同的 10 mL 量瓶中, 加甲醇稀释至刻度, 超声 15 min, 得质量浓度分别为 1.111, 1.007, 1.101 g·L<sup>-1</sup> 的储备液。精密称取毛蕊异黄酮对照品 5.08 mg 于 10 mL 量瓶中, 加甲醇稀释至刻度, 超声 15 min, 摇匀, 得 0.508 g·L<sup>-1</sup> 内标储备液。

**2.2.3 透析外液** 分别精密称取白香丹胶囊内容物 5.62, 11.25, 16.88 mg 于 100 mL 量瓶中, 加入 PBS 约 80 mL, 超声 30 min, 放冷后加 PBS 定容至刻度, 摇匀, 得质量浓度分别为 56.2, 112.5, 168.8 mg·L<sup>-1</sup> 的透析外液。

**2.3 样品处理** 精密吸取透析内液 100 μL, 加入 10.16 mg·L<sup>-1</sup> 毛蕊异黄酮 10 μL, 涡旋 30 s, 加入乙酸乙酯 800 μL, 涡旋 3 min, 离心 10 min (12 000 r·min<sup>-1</sup>, 下同), 取上清液, 室温 N<sub>2</sub> 吹干, 加 80% 甲醇水溶液 100 μL 复溶, 涡旋 3 min, 离心 5 min, 取上清液 2 μL 进样分析。精密吸取透析外液 100 μL, 同上述方法处理。

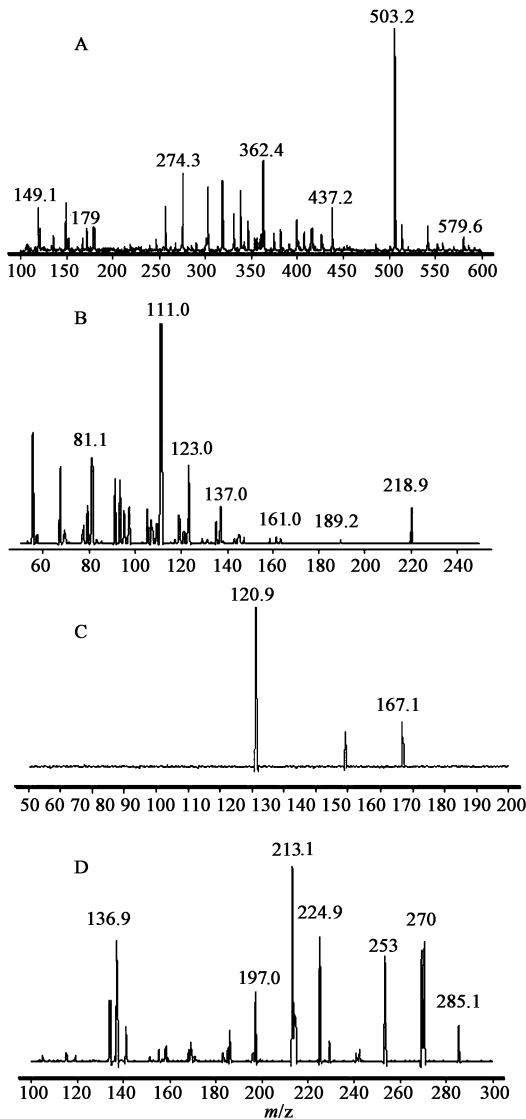


图 1 芍药苷 (A),  $\alpha$ -香附酮 (B), 丹皮酚 (C) 及毛蕊异黄酮 (D) 的 MS

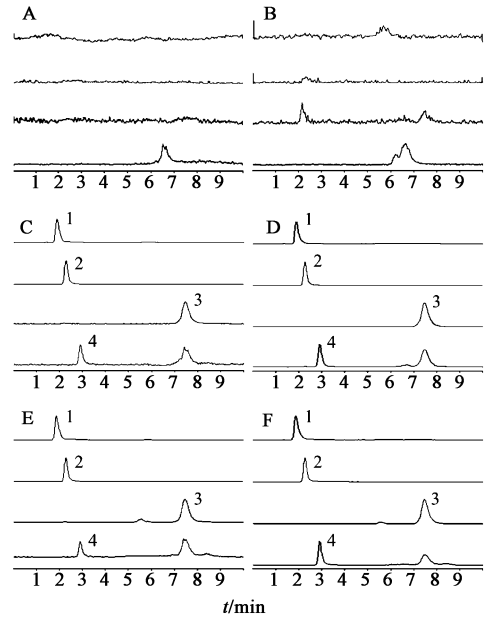
Fig. 1 MS of paeoniflorin (A),  $\alpha$ -cyperone (B), paeonol (C) and internal standard (D)

**2.4 平衡透析试验** 管状透析袋预处理后,一端折叠用棉线结扎,精密移取 1 mL 人血浆于袋内,袋内保留少量空气,将透析袋另一端扎紧,使其悬浮在盛有 30 mL 含白香丹胶囊 PBS 的广口瓶中,调节透析袋内液面高度,使其与外液保持同一水平,避免透析袋贴壁,用封口膜封住瓶口,置于 4 °C 冰箱冷藏平衡。每个浓度平行 3 份。待透析液内、外液平衡时,用 10% 高氯酸检查透析外液是否有蛋白漏出,有漏出者作废。

**2.5 LC-MS/MS 方法学考察**<sup>[10-11]</sup>

**2.5.1 专属性考察** 在 2.1 项下色谱质谱条件,芍药苷、丹皮酚和  $\alpha$ -香附酮的保留时间分别约为 1.88, 2.89, 7.44 min, 内源性物质及其他成分对测定无干

扰,见图 2。



A. 空白 PBS; B. 空白血浆; C. 空白 PBS + 对照品; D. 空白血浆 + 对照品; E. 透析外液; F. 透析内液; 1. 芍药苷; 2. 毛蕊异黄酮; 3.  $\alpha$ -香附酮; 4. 丹皮酚

图 2 芍药苷、丹皮酚、毛蕊异黄酮及  $\alpha$ -香附酮 LC-MS/MS  
Fig. 2 LC-MS/MS of paeoniflorin, paeonol,  $\alpha$ -cyperone and internal standard

**2.5.2 线性关系考察** 精密吸取各储备液适量,用甲醇依次稀释成 6 个不同质量浓度的混合对照品溶液。分别吸取混合对照品溶液 10  $\mu$ L,加入空白血浆 100  $\mu$ L,按 2.3 项下方法处理样品,取 2  $\mu$ L 进样分析。以各成分峰面积与内标峰面积比值对质量浓度进行线性回归,得标准曲线方程,见表 1。配制 6 个不同质量浓度的混合对照品溶液,分别吸取混合对照品溶液 10  $\mu$ L,加入空白 PBS 100  $\mu$ L,按 2.3 项下方法处理样品,取 2  $\mu$ L 进样分析,以各成分峰面积与内标峰面积比值对质量浓度进行线性回归,结果见表 1。

**2.5.3 准确度和精密度考察** 按 2.5.2 项下方法分别配制含有芍药苷等 3 个化合物的血浆或 PBS 低、中、高 3 个质量浓度的质控 (QC) 样品,按 2.3 项下方法操作,每个质量浓度平行 3 份。考察准确度和精密度,见表 2,结果符合生物样品分析要求。

**2.5.4 提取回收率** 按 2.5.3 项下方法配制并测定低、中、高 3 个质量浓度血浆或 PBS 的 QC 样品,每个浓度平行 3 份,取上清液 2  $\mu$ L 进样分析,记录各分析物峰面积 ( $A_1$ )。另取空白血浆或空白 PBS 100  $\mu$ L,加入乙酸乙酯 800  $\mu$ L,涡旋 3 min,离心 10 min,取上清液,室温  $N_2$  吹干,分别精密加入低、中、高 3 个质量浓度的混合对照品溶液 10  $\mu$ L,内标 10  $\mu$ L 和复溶液

表 1 芍药苷、丹皮酚和  $\alpha$ -香附酮的线性关系

Table 1 Linear relation of paeoniflorin, paeonol and  $\alpha$ -cyperone

成分	样品	线性方程	线性范围/ $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$	$R^2$
芍药苷	透析内液	$Y = 0.170\ 1X + 0.048\ 9$	1.084 ~ 34.685	0.996 7
	透析外液	$Y = 0.274\ 1X + 0.112\ 9$	0.556 ~ 26.664	0.999 5
丹皮酚	透析内液	$Y = 0.030\ 9X - 0.014\ 2$	1.965 ~ 62.876	0.999 1
	透析外液	$Y = 0.018\ 2X - 0.003\ 4$	0.252 ~ 8.056	0.998 4
$\alpha$ -香附酮	透析内液	$Y = 2.372\ 5X + 0.077\ 7$	0.218 ~ 6.982	0.998 4
	透析外液	$Y = 1.827\ 2X - 0.015\ 2$	0.022 ~ 0.716	0.994 8

表 2 芍药苷、丹皮酚和  $\alpha$ -香附酮的准确度、精密度及提取回收率 ( $n = 3$ )

Table 2 Accuracy, precision and recovery of paeoniflorin, paeonol and  $\alpha$ -cyperone ( $n = 3$ )

成分	样品	质量浓度/ $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$	日内精密度 RSD/%	准确度 ( $\bar{x} \pm s$ )/%	提取回收率 ( $\bar{x} \pm s$ )/%
芍药苷	透析内液	2.168	3.8	106.24 $\pm$ 4.01	57.05 $\pm$ 2.63
		8.671	5.2	93.12 $\pm$ 4.81	57.58 $\pm$ 1.32
		17.342	1.9	92.81 $\pm$ 1.75	53.25 $\pm$ 2.83
	透析外液	1.111	2.8	108.19 $\pm$ 3.07	62.33 $\pm$ 5.74
		4.444	6.4	106.03 $\pm$ 6.38	56.07 $\pm$ 3.22
		8.888	4.5	107.85 $\pm$ 4.83	61.61 $\pm$ 3.99
丹皮酚	透析内液	3.930	4.7	91.39 $\pm$ 4.35	76.15 $\pm$ 1.45
		15.719	3.2	95.56 $\pm$ 3.01	70.74 $\pm$ 1.23
		31.438	5.9	101.87 $\pm$ 5.97	68.19 $\pm$ 4.70
	透析外液	0.504	5.2	93.94 $\pm$ 4.89	68.88 $\pm$ 5.41
		2.014	6.8	109.14 $\pm$ 7.40	62.29 $\pm$ 1.56
		4.028	10.2	97.95 $\pm$ 9.97	65.02 $\pm$ 5.32
$\alpha$ -香附酮	透析内液	0.436	5.6	97.10 $\pm$ 5.57	78.54 $\pm$ 5.38
		1.745	2.9	95.24 $\pm$ 2.92	73.93 $\pm$ 1.17
		3.491	4.1	90.26 $\pm$ 4.15	70.19 $\pm$ 3.51
	透析外液	0.045	6.3	105.57 $\pm$ 6.64	60.24 $\pm$ 3.25
		0.179	6.8	93.35 $\pm$ 6.37	65.00 $\pm$ 2.41
		0.358	1.2	93.46 $\pm$ 1.16	59.23 $\pm$ 1.96

80  $\mu\text{L}$ , 涡旋 3 min, 离心 5 min, 取上清液 2  $\mu\text{L}$  进样分析。记录各分析物峰面积 ( $A_2$ ), 按  $A_1/A_2 \times 100\%$  计算各分析物的提取回收率, 结果见表 2。

**2.5.5 基质效应** 分别向 1.5 mL 离心管中精密加入低、中、高质量浓度的混合对照品溶液 10  $\mu\text{L}$ , 加入内标溶液 10  $\mu\text{L}$  和复溶液 80  $\mu\text{L}$ , 涡旋 3 min, 离心 5 min, 进行 LC-MS/MS 分析, 记录峰面积 ( $A_3$ )。除不加内标外, 另按 2.3 项下操作提取空白血浆或空白 PBS 数管, 挥干后同上操作, 记录峰面积 ( $A_4$ )。按  $A_4/A_3 \times 100\%$  计算基质效应。结果芍药苷、丹皮酚和  $\alpha$ -香附酮血浆样品低、中、高质量浓度得基质效应分别为 86.40%, 86.88%, 88.53%; 99.89%,

112.74%, 111.89%; 109.31%, 114.82%, 107.86%。芍药苷、丹皮酚和  $\alpha$ -香附酮 PBS 样品低、中、高质量浓度基质效应分别为 86.44%, 91.87%, 87.35%; 94.66%, 101.67%, 95.56%; 91.40%, 93.69%, 87.96%。

**2.5.6 稳定性** 分别考察低、中、高质量浓度血浆样品或 PBS 样品于室温放置 0, 4 h, 4  $^{\circ}\text{C}$  放置 12, 24 h, 处理后待测样品于自动进样器放置 12 h 的稳定性。以当日标准曲线计算, 结果 RSD 均 < 10.4%, 表明样品在上述条件下稳定性良好。

**2.5.7 平衡时间考察** 以空白 PBS 代替血浆, 按 2.4 项下方法进行透析试验, 分别放置 8, 12, 24,

48 h 考察平衡时间。结果各分析物在低、中、高 3 个浓度下均在 12 h 时袋内外质量浓度达到平衡,故设定平衡时间 12 h,平衡温度 4 ℃。

**2.5.8 透析袋吸附性考察** 以空白 PBS 溶液代替血浆考察透析袋吸附性,根据公式  $[C_A \times V_2 - C_E \times (V_1 + V_2)] / (C_A \times V_2) \times 100\%$  计算吸附率,式中  $C_A$  为透析外液加入的已知药物浓度,  $C_E$  为平衡后测得的透析外液药物浓度,  $V_1$  为透析袋内加入的空白 PBS 体积,  $V_2$  为透析袋外加入的含药 PBS 体积。结果表明透析袋对药物的吸附率  $< 5.11\%$ , 吸附微弱, 吸附作用与剂量无相关性, 对血浆蛋白结合率测定无明显影响。

**2.6 血浆蛋白结合率测定** 血浆蛋白结合率 =  $(C_{内} - C_{外}) / C_{内} \times 100\%$ , 式中  $C_{内}$  为透析袋内血浆药物质量浓度,  $C_{外}$  为透析袋外液药物质量浓度。计算在 56.2, 112.5, 168.8  $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$  时白香丹胶囊中芍药苷的血浆蛋白结合率分别为  $(24.82 \pm 3.91)\%$ ,  $(20.88 \pm 2.69)\%$ ,  $(22.40 \pm 3.33)\%$ , 丹皮酚分别为  $(88.62 \pm 1.68)\%$ ,  $(86.16 \pm 2.36)\%$ ,  $(88.73 \pm 0.80)\%$ ,  $\alpha$ -香附酮依次为  $(80.69 \pm 1.12)\%$ ,  $(78.10 \pm 2.28)\%$ ,  $(72.57 \pm 0.30)\%$ 。

### 3 讨论

药物经吸收进入血液后,一部分与血浆中的蛋白结合,一部分呈游离的分子状态。平衡透析法基于药物结合的平衡原理,可测定游离药物浓度,是研究药物血浆蛋白结合率的经典方法。该法通常采用的平衡温度是 4 ℃ 或 37 ℃ 恒温条件,考虑血浆中蛋白质成分丰富,低温可降低染菌概率,同时考虑到各分析物的稳定性要求,本文选择在 4 ℃ 下进行。预试验考察了甲醇沉淀、乙腈沉淀、三氯乙酸沉淀、乙酸乙酯提取、二氯甲烷提取等前处理方法,结果表明使用乙酸乙酯作为提取溶剂时,各分析物提取回收率较高,内源性物质干扰较小,重复性好。

药物与血浆蛋白主要通过离子键、氢键、疏水性结合及范德华力进行结合,其中白蛋白(HSA)和  $\alpha_1$  酸性糖蛋白(AGP)是 2 种最重要的药物结合蛋白组分<sup>[12]</sup>。药物与 HSA 及 AGP 的结合位点具有一定空间结构的“活性口袋”,分子结构较小的化合物易于进入“活性口袋”从而与蛋白结合。故推测丹皮酚和  $\alpha$ -香附酮分子结构较小,易于契合蛋白结合位点,蛋白结合率较高。研究表明丹皮酚与 HSA 间的主要作用力为氢键或范德华力,结合位点为 HAS 上的吡啶位点(site II)<sup>[13]</sup>。相反,芍药苷分子结构较

大,不容易契合入结合位点而表现出较低的蛋白结合率,但确切的作用机制有待进一步研究证实。

### [参考文献]

- [1] 张海红,张惠云.白香丹胶囊治疗 PMS 肝气逆证作用机制研究进展[J].医学研究杂志,2013,42(9):21-23.
- [2] 宗绍波,朱德豪,魏盛,等.白香丹胶囊对经前期综合征肝气逆证模型大鼠学习记忆功能的影响[J].中国药理学通报,2015,31(2):284-289.
- [3] 王海苹,魏盛,宗建成,等.白香丹胶囊对经前期综合征肝气逆证模型猕猴表情行为及性激素的影响[J].中成药,2010,32(5):372-375.
- [4] 蔡洪信,许莉莉,殷慧敏,等.白香丹胶囊对焦虑情绪模型大鼠额区皮层  $\gamma$ -氨基丁酸 B 受体和腺苷酸环化酶表达的影响[J].中国实验方剂学杂志,2012,18(13):153-156.
- [5] 柳新,薛玲,高杰,等.白香丹含药血清对大鼠海马神经元中 5-羟色胺 2C 受体的表达及其下游信号通路中 IP3 的影响[J].中国药理学通报,2012,8(7):1019-1023.
- [6] 李英美,张彬,范晓惠.白香丹胶囊中芍药苷、丹皮酚及  $\alpha$ -香附酮的 HPLC 含量测定[J].中成药,2009,31(11):1690-1694.
- [7] 冯志强,韩坚,谢智勇,等.黄芩提取物中黄酮类成分血浆蛋白结合率的测定[J].中国药理学通报,2012,28(2):286-289.
- [8] 戴国梁,马世堂,刘史佳,等.异鼠李素-3-O-新橙皮糖苷与牛血清蛋白的结合及分子对接研究[J].中国实验方剂学杂志,2014,20(14):109-113.
- [9] 程小桂,居文政,戴国梁,等.平衡透析法测定人体外血浆中原花青素 B2 表儿茶素蛋白结合率[J].中国药理学通报,2013,29(10):1465-1467.
- [10] 饶小勇,尹姗,张尧,等.白头翁皂苷 D 与不同血浆蛋白的结合率测定[J].中国实验方剂学杂志,2014,20(8):114-117.
- [11] 林晓斐,林力,张颖,等.丹参提取物中 5 种酚酸类成分在大鼠血浆中的 LC-MS/MS 分析[J].中国实验方剂学杂志,2015,21(8):44-47.
- [12] 郭宾,李川.药物与血浆蛋白结合的药理学基础及其研究进展[J].中国临床药理学与治疗学,2005,10(3):241-253.
- [13] 于雪,张君才,卫引茂.高效亲和色谱法测定丹皮酚与固定化人血清白蛋白结合域[J].色谱,2010,28(7):688-692.

[责任编辑 刘德文]