

HPLC-MS/MS 测定人血浆中青藤碱浓度及芪麝丸在人体内的药代动力学分析

李雪¹, 李翠¹, 崔学军², 王拥军², 施杞², 王菊勇^{1*}

(1. 上海中医药大学附属龙华医院, 上海 200032; 2. 上海中医药大学脊柱病研究所, 上海 200032)

[摘要] **目的:**建立简便、灵敏的检测人血浆中青藤碱浓度的高效液相色谱-三重四极杆质谱联用技术(HPLC-MS/MS),研究健康受试者口服芪麝丸后青藤碱的体内药代动力学特征。**方法:**血浆样品中加入内标(普萘洛尔),加甲醇沉淀蛋白后分离上清液进行检测,流动相甲醇-水(含 0.1% 甲酸+5 mmol·L⁻¹ 甲酸铵)进行梯度洗脱。质谱采用电喷雾电离源(ESI),选择反应离子监测模式,用于定量分析的青藤碱和普萘洛尔离子对的 *m/z* 分别为(330.2~152.2 和 260.2~183.1)。利用 WinNonlin 6.3 软件计算人口服芪麝丸后青藤碱的药动力学参数。**结果:**人血浆中青藤碱线性范围 5~1 000 μg·L⁻¹,定量下限 5.0 μg·L⁻¹,批内和批间准确度偏差均在 ±10.0% 以内,RSD 均 <15.0%,青藤碱的回收率 103.3%,无明显基质效应,稳定性良好。人口服芪麝丸后血浆中青藤碱的主要药动力学参数达峰时间(*T*_{max}),药峰浓度(*C*_{max}),药时曲线下面积(AUC_{0-48 h}),半衰期(*t*_{1/2})分别为(2.5±0.8) h,(477.9±60.1) μg·L⁻¹,(4 808.8±791.7) h·μg·L⁻¹,(7.5±1.3) h。**结论:**建立的方法简便、快速、灵敏、可靠,可用于研究人口服芪麝丸后青藤碱的药代动力学特征,为该制剂的致敏机制和药代-药效研究提供一定的方法学基础和数据。

[关键词] 青藤碱; 芪麝丸; 药代动力学; 普萘洛尔; 颈椎病; 胃肠道; 不良反应

[中图分类号] R969.1;R284.1;R945;R944.9 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2017)09-0085-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2017090085

[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20170208.1406.014.html>

[网络出版时间] 2017-02-08 14:06

Determination of Sinomenine in Human Plasma by HPLC-MS/MS and Pharmacokinetic Analysis of Qishe Pills in Human

LI Xue¹, LI Cui¹, CUI Xue-jun², WANG Yong-jun², SHI Qi², WANG Ju-yong^{1*}

(1. Longhua Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine (TCM), Shanghai 200032, China;
2. Institute of Spinal Disease, Shanghai University of TCM, Shanghai 200032, China)

[Abstract] **Objective:** To develop a simple, rapid and accurate HPLC-MS/MS for the determination of sinomenine in human plasma and study on pharmacokinetics of sinomenine after oral administration of Qishe pills. **Method:** Human plasma samples were prepared by protein precipitation method with methanol as solvent. The separation of sinomenine and propranolol (the internal standard, IS) was performed on a ZORBAX SB-C₁₈ column with mobile phase of methanol-water (containing 0.1% formic acid and 5 mmol·L⁻¹ ammonium formate) for gradient elution. Electrospray ionization (ESI) mass spectrometry was operated in the positive ion mode with selected reaction monitoring (SRM) of the transitions at *m/z* 330.2-152.2 for sinomenine and *m/z* 260.2-183.1 for IS. Pharmacokinetic parameters were calculated by WinNonlin 6.3 software. **Result:** The linear range of

[收稿日期] 20161207(022)

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(81373622);国家自然科学基金青年基金项目(81503597);上海市三年行动计划中医药传承创新平台建设项目(ZY3-CCCX-2-1002);上海市三年行动计划中医药创新内涵建设项目(ZY3-CCCX-3-2005)

[第一作者] 李雪,博士,实习研究员,从事药物代谢动力学研究,Tel:021-64289981,E-mail:lixuedrusilla@163.com

[通讯作者] *王菊勇,博士,研究员,从事肿瘤学和 I 期临床研究,Tel:021-64289981,E-mail:wangjuyong1@126.com

sinomenine in human plasma was $5-1\ 000\ \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ with the lower limit of quantitation (LLOQ) of $5.0\ \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$, the relative standard deviations of intra-batch and inter-batch precision were below 15.0%, while the deviations of assay accuracy were within $\pm 10.0\%$. The extraction recovery of sinomenine was 103.3% and no obvious matrix effect was observed. The main pharmacokinetic parameters of sinomenine (T_{\max} , C_{\max} , $\text{AUC}_{0-48\text{h}}$ and $t_{1/2}$) after oral administration of Qishe pills were $(2.5 \pm 0.8)\text{h}$, $(477.9 \pm 60.1)\ \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$, $(4\ 808.8 \pm 791.7)\ \text{h}\cdot\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ and $(7.5 \pm 1.3)\text{h}$, respectively. **Conclusion:** The validated method is successfully applied to pharmacokinetics of sinomenine in human after oral administration of Qishe pills, which can provide a methodological basis and data for the future clinical studies of this preparation.

[**Key words**] sinomenine; Qishe pills; pharmacokinetics; propranolol; cervical spondylosis; gastrointestinal tract; adverse reaction

青藤碱是从防己科植物青风藤的根茎中提取到的一种单体生物碱,其质量分数达到根茎总生物碱的80.0%,结构与吗啡类似,是青风藤的主要活性成分^[1-2]。研究表明青藤碱具有明显抗炎、抗风湿、镇痛镇静、降血压、抗心律失常等药理作用,临床上主要用于治疗类风湿性关节炎、神经痛及心率失常等疾病^[3]。国内目前含有青藤碱的制剂主要有盐酸青藤碱片/注射液、正清风痛宁片、毛青藤总碱片、芪麝丸等^[4]。

芪麝丸是由施杞教授根据“以气为主、以血为先、痰瘀兼顾”的理论长期实验研究与临床实践总结而成的一种复方制剂,全方由黄芪、川芎、青风藤、防己等6味中药经现代工艺提取而成^[5-6]。芪麝丸主要用于治疗轻、中度神经根型颈椎病,已于2009年获得新药证书(国药证字Z20090067)。其有效成分复杂,目前市场上的成品制剂以黄芪甲苷和青藤碱作为质量标准控制指标。临床应用发现部分患者服用芪麝丸后会出现轻度至中度的胃痛、胃胀、腹部不适和腹泻等胃肠道不适反应,停药后症状自行缓解。前期报道表明青藤碱是组胺强释放剂,可引起皮疹、胃肠道反应等多种过敏反应^[4],且临床已有多个青藤碱制剂胃肠道不良反应的报道^[7-8]。青藤碱是青风藤的主要活性成分,在芪麝丸中含量较高,又具有致敏作用,可能是患者口服芪麝丸后出现胃肠道不良反应的重要诱因之一,但目前尚无体内外试验证明芪麝丸口服后一定剂量水平的青藤碱可以通过人体胃肠道吸收进入体循环而发挥其药理活性或致敏作用。

尽管青藤碱制剂在临床应用已有多数,但有关这类制剂的体内药物浓度测定及药代动力学研究大多仅限于动物实验^[3,9-10],人体内的方法学研究和数据报道极少。虽然闫小华等^[11]于1997年通过HPLC测定过人口服青藤碱片后血清和尿中青藤碱

浓度,但方法所需生物样品量大、样品前处理过程相对复杂,不利于目前临床研究的大量开展。本实验拟建立相对快速、灵敏的HPLC-MS/MS测定人血浆中青藤碱浓度的方法。并在6名健康志愿者中进行了芪麝丸口服后青藤碱的药代动力学研究,为临床提供了芪麝丸口服后青藤碱的血药浓度数据,还为该制剂的致敏机制和后期药代-药效研究提供一定的理论支持。

1 材料

UltiMate3000型高效液相色谱仪和TSQ Quantum Access Max型电喷雾-串联四极杆质谱仪(美国Thermo公司),BT25S型电子分析天平(德国Sartorius公司),5424R型高速冷冻离心机(德国Eppendorf公司),Milli-Q Reference型超纯水仪(德国Merck Millipore公司),VORTEX-5型旋涡混合器(海门市其林贝尔仪器制造有限公司),DW-86L388A型超低温冰箱和DW-25L262型低温冰箱(青岛海尔特种电器有限公司)。芪麝丸(上海黄海制药有限公司,批号151201,青藤碱质量分数 $6.53\ \text{mg}\cdot\text{g}^{-1}$),青藤碱对照品、普萘洛尔(内标)(中国食品药品检定研究院,批号分别为110774-200507,100783-201202),水为自制超纯水,甲酸、甲酸铵为质谱级,甲醇、异丙醇为色谱纯,其他试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 HPLC-MS/MS检测条件

2.1.1 色谱条件 ZORBAX SB-C₁₈色谱柱(2.1 mm×50 mm,1.8 μm),流动相含0.1%甲酸和5 mmol·L⁻¹甲酸铵的水溶液(A)-甲醇(B)梯度洗脱(0~0.5 min,10%~90% B;0.5~2.5 min,90% B;2.5~2.51 min,90%~10% B;2.51~3.5 min,10% B),流速0.3 mL·min⁻¹,柱温30℃,自动进样器温度10℃,进样量5 μL。

2.1.2 质谱条件 选择反应离子监测 (SRM) 模式, 阳离子方式检测, 每对离子扫描时间 0.3 s, 用于定量分析的选择性反应离子 m/z (母离子, 子离子) 分别为青藤碱 (330.2, 152.2) 和普萘洛尔 (260.2, 183.1)。相应的二级离子扫描图见图 1。离子源为电喷雾离子源 (ESI), 喷雾电压 3.5 kV, 鞘气压力 241.3 kPa, 辅助气压力 137.9 kPa, 毛细管温度 350 °C, 雾化温度 250 °C, 碰撞气为氩气, 青藤碱和普萘洛尔的碰撞电压分别为 54, 18 eV。

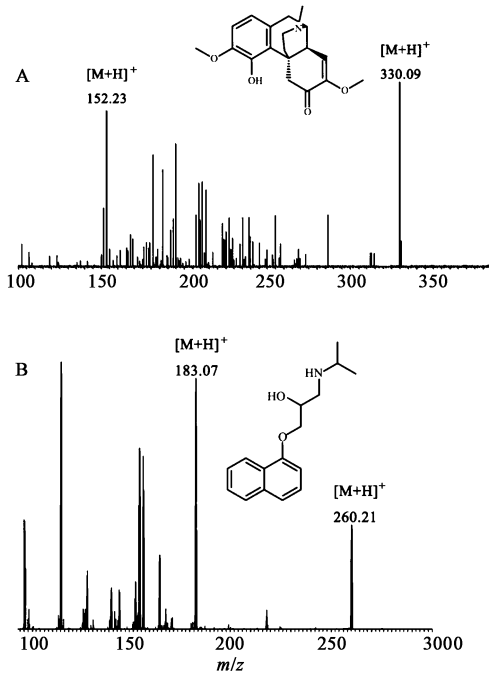


图 1 青藤碱 (A) 和内标普萘洛尔 (B) 的二级离子扫描
Fig. 1 Secondary ion scanning of sinomenine (A) and propranolol (B)

2.2 溶液的配制

2.2.1 对照品溶液 精密称取青藤碱对照品 17.01 mg, 转移至 10 mL 量瓶中, 加 50% 甲醇溶解并定容至刻度, 得 $1.701 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ 储备液; 精密吸取该储备液适量, 加 50% 甲醇依次稀释, 得质量浓度分别为 0.05, 0.1, 0.5, 1.0, 2.5, 5.0, 8.0, 10.0 $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 的青藤碱标准曲线工作液, 置于 $-20 \text{ }^\circ\text{C}$ 冰箱保存备用。精密称取青藤碱对照品 11.26 mg 至 10 mL 量瓶中, 加 50% 甲醇溶解并定容至刻度, 得质量浓度 $1.126 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ 青藤碱质控储备液; 精密吸取该储备液适量, 加 50% 甲醇依次稀释, 配制高 ($7.5 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$), 中 ($2.0 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$), 低 ($0.15 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$) 质量浓度质控和定量下限 ($50.0 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$) 工作液, 贮存于 $-20 \text{ }^\circ\text{C}$ 冰箱备用。

2.2.2 内标溶液 称取盐酸普萘洛尔对照品

14.78 mg (经校正因子计算后普萘洛尔 12.96 mg), 置于 10 mL 量瓶中, 加适量水溶解, 加 50% 甲醇定容至刻度, 得 $1.296 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ 内标储备液。精密吸取该内标储备液适量, 用 50% 甲醇稀释, 配制质量浓度 $5.0 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 普萘洛尔内标工作液, 分装后贮存于 $-20 \text{ }^\circ\text{C}$ 冰箱备用。

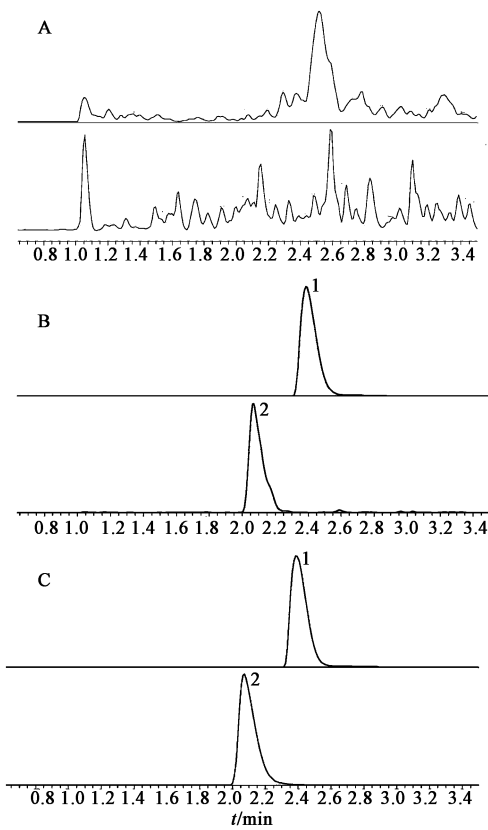
2.3 血浆样品配制及处理 精密吸取肝素抗凝后的空白血浆 $100.0 \text{ } \mu\text{L}$ 于 1.5 mL 离心管中, 加入不同质量浓度的青藤碱标准曲线工作液或质控工作液 $10 \text{ } \mu\text{L}$, 加入 $5 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 普萘洛尔内标溶液 $10 \text{ } \mu\text{L}$ 和 80% 甲醇 $480 \text{ } \mu\text{L}$, 体系终体积 $600 \text{ } \mu\text{L}$ 。涡旋震荡 1 min, 于 $12\,000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心 10 min, 精密量取上清液 $100 \text{ } \mu\text{L}$, 转移至进样小瓶中进行分析。

2.4 专属性试验 选取 6 个不同来源人空白血浆, 按 2.3 项下方法操作, 分别考察空白基质、相应空白基质加入分析物和内标后的响应值 (不加内标和/或分析物时, 用等体积的空白溶剂代替), 评价血浆基质对分析物和内标测定的影响, 见图 2。结果显示青藤碱和普萘洛尔 (内标) 的保留时间分别为 2.06, 2.38 min, 血浆基质对青藤碱和内标普萘洛尔的测定无明显干扰。

2.5 标准曲线与定量下限 按 2.3 项下方法配制标准曲线样品, 质量浓度分别为 5, 10, 50, 100, 250, 500, 800, 1 000 $\text{ } \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, 以青藤碱质量浓度为横坐标, 青藤碱和内标的峰面积比值为纵坐标, 采用加权最小二乘法进行回归, 得方程 $Y = -3.425 \times 10^{-4} + 11.945 \times 10^{-4} X$ ($r = 0.999\,3$), 结果设定线性范围 5 ~ 1 000 $\text{ } \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, 定量下限 $5 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 。

2.6 精密度与准确度 按 2.3 项下方法配制定量下限 ($5 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$) 以及低 ($15 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$), 中 ($200 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$), 高 ($750 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$) 质量浓度的质控样品, 每批每个质量浓度 6 个样品, 连续分析 3 批, 计算批内和批间精密度和准确度, 结果质控样品的批内和批间准确度偏差均在 $\pm 10.0\%$ 内, RSD 均 $< 15.0\%$, 符合测定要求。

2.7 基质效应 分别取 6 批来自不同供体的人空白血浆, 加入 5 倍量 80% 甲醇沉淀蛋白, 吸取上清液 $580 \text{ } \mu\text{L}$, 分别加入低、中、高质量浓度质控工作溶液 $10 \text{ } \mu\text{L}$ 和内标工作液 $10 \text{ } \mu\text{L}$, 混匀后进行 LC-MS/MS 分析。同时用水代替空白血浆, 同法操作后进行 LC-MS/MS 分析。将 2 种处理方式下测定的分析物和内标峰面积分别进行比较, 计算分析物和内标的基质因子。进一步通过分析物的基质因子除以内标的基质因子, 计算经内标归一化的基质因子。计



A. 空白血浆; B. 空白血浆 + 青藤碱 + 内标; C. 服药 2 h 后的血浆样品; 1. 普萘洛尔; 2. 青藤碱

图 2 人血浆中青藤碱和普萘洛尔的 HPLC-MS/MS

Fig. 2 HPLC-MS/MS chromatograms of sinomenine and propranolol in human plasma

算青藤碱、内标的基质效应分别为 $(90.8 \pm 8.0)\%$ 和 $(86.3 \pm 2.9)\%$, 经内标归一化的青藤碱基质因子 1.02 ± 0.09 。青藤碱在低、中、高质量浓度水平及整体的基质效应因子变异系数均 $< 15.0\%$, 满足实验要求。

2.8 回收率 按 2.3 项下方法配制低、中、高质量浓度的质控样品 ($n = 6$), 测定分析物和内标的峰面积, 与在相同基质条件下未经萃取的分析物和内标峰面积进行比较, 计算分析物和内标的回收率。结果表明低、中、高质量浓度青藤碱的提取回收率分别为 99.7% , 106.9% 和 103.4% ; 内标的平均提取回收率 103.4% , 各质量浓度水平回收率 RSD 均 $< 10.0\%$, 满足实验要求。

2.9 稳定性 考察低、高质量浓度青藤碱质控样品 ($15, 750 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$) 在不同处理条件下的稳定性, 室温放置 48 h, -80°C 放置 3 个月, 反复冻融 3 次, 经蛋白沉淀处理后室温放置 48 h, 经蛋白沉淀处理后在自动进样器 (10°C) 放置 48 h; 所有样品平行制备 3 份, 见表 1。结果表明青藤碱在上述处理条件下稳

定性良好, 准确度偏差 (RE) 均在 $\pm 10.0\%$ 以内, 满足实验要求。

表 1 不同处理条件下人血浆中青藤碱的稳定性

Table 1 Stability of sinomenine in human plasma under different conditions

不同处理条件	质量浓度 $/\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$	实测质量浓度 $/\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ ($\bar{x} \pm s, n = 3$)	RE $/\%$
室温放置 48 h	15.0	15.3 ± 0.5	2.2
	750.0	739.5 ± 5.0	-1.4
-80°C 放置 3 个月	15.0	14.2 ± 0.6	-5.3
	750.0	732.5 ± 8.0	-2.3
反复冻融 3 次	15.0	15.2 ± 0.4	1.6
	750.0	731.1 ± 7.7	-2.5
处理后室温放置 48 h	15.0	14.4 ± 0.5	-4.0
	750.0	734.3 ± 1.6	-2.1
自动进样器放置 48 h	15.0	15.0 ± 0.8	0.0
	750.0	739.1 ± 7.7	-1.5

2.10 药代动力学研究 试验方案经上海中医药大学附属龙华医院伦理委员会批准, 批准号 2013LCSY064, 6 名健康志愿者 (女性, 年龄 20 ~ 28 岁, 体重指数 19 ~ 24) 书面签署知情同意后同意书后进行。受试者在给药前 1 d 入住试验病房, 禁食不禁水过夜 (至少 10 h), 次日晨在给药前 0.5 h 进食, 30 min 内进食完毕并在前臂埋置静脉留置针。进餐开始 30 min 后口服芪麝丸 15.0 g (临床所用最大剂量, 青藤碱质量 98.0 mg), 用温水 240 mL 送服。给药后 4, 10 h 统一进食, 试验期间不得离开病房, 避免剧烈运动, 禁烟酒和咖啡因类饮料。给药前及给药后 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 24, 36, 48 h 时间点采集静脉血 5 mL, 置于肝素化采血管中。血样收集后 30 min 内于 $3000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$, 4°C 离心 10 min, 分离上层血浆置于已标记好的样品管中, 于 -80°C 冷冻保存至样品分析。样品分析时, 精密吸取血浆样品 $100.0 \mu\text{L}$ 于 1.5 mL 离心管中, 加入 $5 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 普萘洛尔溶液 $10 \mu\text{L}$ 和 80% 甲醇 $490 \mu\text{L}$, 混匀, $12000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心 10 min, 取上清液, 测定受试者口服芪麝丸后青藤碱血药浓度, 绘制平均血药浓度-时间曲线, 见图 3。数据应用 WinNonlin 6.3 软件非房室模型计算血浆药代动力学参数, 见表 2。

3 讨论

芪麝丸是目前颈椎病领域研究较为深入的中成药之一, 其药理、药效和质量标准已有较多研究报道^[5-6, 12], 但目前尚未进行过临床药代动力学研究。青藤碱不仅是芪麝丸的主要活性成分和质量标准控制指标之一, 也可能是导致芪麝丸胃肠道不良反应的重要诱因, 因此青藤碱的人体药代动力学研究可

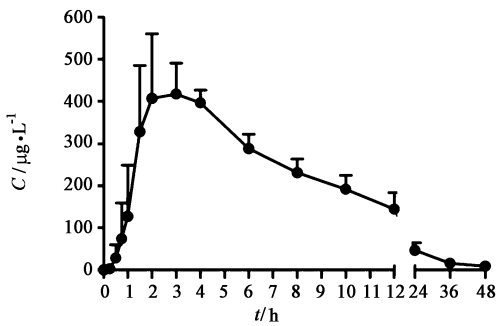


图 3 人口服芪麝丸后青藤碱平均血药浓度-时间曲线($\bar{x} \pm s, n=6$)
Fig. 3 Mean concentration-time profile of sinomenine in human plasma after oral administration of Qishe pills($\bar{x} \pm s, n=6$)

表 2 青藤碱在人体内的药代动力学参数

Table 2 Pharmacokinetic parameters of sinomenine in human

参数	单位	数值($\bar{x} \pm s, n=6$)	个体差异值范围
AUC _{0-48 h}	h·μg·L ⁻¹	4 808.8 ± 791.7	3 653.2 ~ 5 835.7
MRT _{0-48 h}	h	10.1 ± 1.7	8.2 ~ 12.2
t _{1/2}	h	7.5 ± 1.3	6.0 ~ 9.2
C _{max}	μg·L ⁻¹	477.9 ± 60.1	397.5 ~ 549.2
T _{max}	h	2.5 ± 0.8	2.0 ~ 4.0
CL/F	L·h ⁻¹	20.5 ± 3.7	16.3 ~ 26.3
V _z /F	L	217.5 ± 12.3	206.8 ~ 237.3

为芪麝丸的致敏机制和后期药代-药效研究提供一定的理论支持。在前期研究基础上,本文建立了快速测定人血浆中青藤碱浓度的分析方法,并初步探讨了健康受试者口服芪麝丸后青藤碱的药代动力学特征。

目前青藤碱的含量测定方法有 HPLC, HPLC-MS 和 HPLC-MS/MS^[3,10-11,13],但绝大多数研究仅限于动物实验,且样品前处理过程较为繁琐、分析时间较长,不利于大样本的临床药代动力学研究。本研究建立了利用蛋白沉淀法直接测定人血浆中青藤碱浓度的 HPLC-MS/MS,该方法稳定、快速、灵敏、可靠,极大地提高了工作效率。试验过程中对沉淀剂、流动相的组成及比例进行了优化,发现将血浆样品稀释 1 倍后,再用 4 倍量甲醇(即加入 5 倍量 80% 甲醇)沉淀蛋白,用含 0.1% 甲酸和 5 mmol·L⁻¹ 甲酸铵的水溶液-甲醇作为流动相梯度洗脱,可减少青藤碱和内标的残留和基质效应,提高青藤碱和内标的回收率。

前期研究表明青藤碱可通过促组胺释放促进胃酸及胃液分泌,兴奋肠管,加大平滑肌收缩张力,从而导致胃肠道不良反应^[1]。WANG 等^[14]通过体外试验证实 32.9 μg·L⁻¹ 青藤碱即可促使 P815 肥大细胞脱颗粒,释放过敏介质组胺和 β-氨基己糖苷酶。药代动力学数据显示人口服芪麝丸后,青藤碱

血浆浓度可达 397.5 ~ 549.2 μg·L⁻¹,体内浓度水平高于体外活性浓度,因此可能是芪麝丸胃肠道不良反应的重要诱因之一。本实验仅测定了芪麝丸中单一活性成分青藤碱的血药浓度水平,但该制剂活性成分复杂,不排除复方制剂中其他活性成分具有拮抗/协同作用,因此后期需要进一步研究芪麝丸中其他活性成分的人体药代动力学特征,绘制芪麝丸人体指纹图谱,进行深入的芪麝丸药代-药效研究,为该制剂的临床研究提供一定的研究基础和数据分析支持。

[参考文献]

[1] 李乐,张彩玲,宋必卫. 青藤碱的药理研究与临床应用[J]. 中药新药与临床药理,2006,17(4):310-313.
[2] 刘激激,朱尧,汪悦. 青藤碱生物碱的活性成分及药理作用研究进展[J]. 辽宁中医杂志,2016,43(8):1765-1769.
[3] 赵小亮,李涛,刘洋,等. 基于自动采血系统与 HPLC-QQQ-MS 的青藤碱药动学分析[J]. 中国实验方剂学杂志,2015,21(14):66-70.
[4] 朱士龙,陈迪钊,李勇,等. 青藤碱最新研究进展[J]. 吉首大学学报:自然版,2011,32(5):95-100.
[5] 杜思邈,潘一峰,张宁. HPLC 内标法同时测定芪麝丸中 9 种成分[J]. 中成药,2012,34(7):1271-1276.
[6] 杜思邈,李强,李秋芬,等. 芪麝丸中多效应组分在大鼠体内的组织分布研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2013,19(19):171-176.
[7] 葛红星,李庆,雷招宝. 正清风痛宁的不良反应与合理用药建议[J]. 中成药,2010,32(2):287-289.
[8] 韩腾飞,程亮,危红华,等. 盐酸青藤碱醇质体的制备及其性质考察[J]. 中草药,2012,43(7):1300-1305.
[9] 王华洋,李岩,魏海,等. 青藤碱的制剂与药代动力学研究进展[J]. 上海中医药杂志,2010,44(10):84-89.
[10] LONG L H, WU P F, CHEN X L, et al. HPLC and LC-MS analysis of sinomenine and its application in pharmacokinetic studies in rats[J]. Acta Pharmacol Sin, 2010,31(11):1508-1514.
[11] 闫小华,李焕德,彭文兴,等. 高效液相色谱法测定人血清和尿中盐酸青藤碱浓度及药代动力学研究[J]. 药学报,1997,32(8):61-65.
[12] 葛继荣,王和鸣,孟翠霞,等. 芪麝丸治疗神经根型颈椎病Ⅲ期临床试验[J]. 中国新药与临床杂志,2014,33(7):510-514.
[13] XIE Y, JIANG Z H, ZHOU H, et al. The pharmacokinetic study of sinomenine, paeoniflorin and paeonol in rats after oral administration of a herbal product Qingfu Guanjiessu capsule by HPLC[J]. Biomed Chromatogr, 2014,28(9):1294-1302.
[14] WANG N, LIU R, LIU Y P, et al. Sinomenine potentiates P815 cell degranulation via upregulation of Ca²⁺ mobilization through the Lyn/PLCγ/IP3R pathway[J]. Int J Immunopathol Pharmacol, 2016,29(4):676-683.

[责任编辑 刘德文]