

基于 UPLC-Q-TOF-MS 分析通络清脑注射剂在大鼠体内的代谢产物

陈腾飞, 刘建勋*, 孙明谦, 林力, 张鹏

(中国中医科学院 西苑医院 基础医学研究所, 中药药理北京市重点实验室, 北京 100091)

[摘要] **目的:**研究大鼠尾静脉注射通络清脑注射剂后尿液中的代谢产物,为该制剂的作用机制分析提供参考。**方法:**大鼠尾静脉注射通络清脑注射剂,收集 0~12 h 尿液,采用超高效液相色谱-四级杆-飞行时间串联质谱(UPLC-Q-TOF-MS)分析尿液样品,流动相 0.1% 甲酸水溶液-乙腈梯度洗脱,流速 0.3 mL·min⁻¹,电喷雾离子源,正离子模式,扫描范围 m/z 100~1 400。**结果:**检测并鉴定到 7 个原型成分(黄芩苷,栀子苷,三七皂苷 R₁,人参皂苷 Rg₁,Rb₁,Rd 和 Re)及 10 个可能的代谢产物(其中 4 个来源于黄芩苷,6 个来源于栀子苷)。10 个可能的代谢产物分别为葡萄糖基化代谢物(B-M1,G-M2 和 G-M4),葡萄糖醛酸化代谢物(B-M2),甲基化代谢物(B-M3),水解代谢物(B-M4),去甲基化代谢物(G-M1),脱氢代谢物(G-M3)和羟基化代谢物(G-M5 和 G-M6),而人参皂苷类成分则暂时未能在尿液中检测到代谢产物。**结论:**尾静脉注射通络清脑注射剂后,大鼠尿液中能检测到黄芩苷和栀子苷的原型及不同途径的 10 个代谢产物,而三七总皂苷各成分则只检测到药物原型,暂时未能检测到代谢产物。

[关键词] 通络清脑注射剂; 代谢产物; 黄芩苷; 栀子苷; 三七总皂苷; 葡萄糖醛酸化; 葡萄糖基化

[中图分类号] R969.1;R945;R284.1;O657.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2017)17-0098-06

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2017170098

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20170609.1508.010.html>

[网络出版时间] 2017-06-09 15:08

Analysis on *in Vivo* Metabolites of Tongluo Qingnao Injection in Rats by UPLC-Q-TOF-MS

CHEN Teng-fei, LIU Jian-xun*, SUN Ming-qian, LIN Li, ZHANG Peng

(Beijing Key Laboratory of Pharmacology of Chinese Materia Medica, Institute of Basic Medical Sciences, Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100091, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the metabolites of Tongluo Qingnao injection in urine of rats after tail vein administration. **Method:** An UPLC-Q-TOF-MS method was used to analysis the metabolites of 12 h urine samples of rats after tail vein administration of Tongluo Qingnao injection. **Result:** Seven prototype components (baicalin, geniposide, notoginsenoside R₁, ginsenoside Rg₁, Rb₁, Rd, Re) and 10 metabolites (4 from baicalin and 6 from geniposide) were detected and identified in rat urine, including glycosylated metabolites (B-M1, G-M2 and G-M4), glucuronide metabolite (B-M2), methylated metabolite (B-M3), hydrolytic metabolite (B-M4), demethylation metabolite (G-M1), dehydrogenation metabolite (G-M3) and hydroxylated metabolites (G-M5 and G-M6), while the ginsenosides were temporarily unable to detect metabolites in the urine. **Conclusion:** Prototype components and metabolites of multiple metabolic pathways of baicalin and geniposide are

[收稿日期] 20170327(008)

[基金项目] 国家重点基础研究发展计划(973 计划)项目(2015-CB554405);中国中医科学院科技创新团队项目(YS1303);国家自然科学基金面上项目(81673587)

[第一作者] 陈腾飞,博士后,从事药代动力学研究,Tel:010-62835618,E-mail:flychen04@126.com

[通讯作者] *刘建勋,博士,研究员,博士生导师,从事中药药理学研究,Tel:010-62875601,E-mail:jianxun_liu@163.com

detected in rat urine after tail vein administration of Tongluo Qingnao injection, but notoginseng total saponins are only detected in the prototype and temporarily failed to detect metabolites.

[**Key words**] Tongluo Qingnao injection; metabolites; baicalin; geniposide; notoginseng total saponins; glucuronidation; glucosylation

通络清脑注射剂是由中国中医科学院西苑医院基础医学研究所自主研发的用于治疗缺血性脑病的组分配伍中药注射剂,由黄芩苷、栀子苷和三七总皂苷按照一定的比例配伍制成,其中黄芩苷、栀子苷是清热解毒中药黄芩、栀子的有效成分,三七总皂苷是活血化瘀中药三七的有效部位。黄芩苷具有解热、抗氧化、抗炎和免疫调节等作用,栀子苷具有镇痛、抗炎、抗氧化等作用,三七总皂苷具有抗心肌缺血、抗炎、镇痛等作用。近年来越来越多的研究聚焦在三者保护脑缺血/再灌注损伤^[1-5]、保护神经细胞^[6-10]等方面。

前期研究结果表明通络清脑注射剂可能是通过抑制肿瘤坏死因子- α (TNF- α),白细胞介素-6 (IL-6)的释放,减轻脑内炎症免疫反应,从而抑制脑组织中水通道蛋白-4 (AQP-4)的表达,降低血脑屏障的通透性,进而发挥减轻和改善脑缺血/再灌注损伤后脑水肿的作用^[11];另外,抑制氨基酸的过量释放也可能是其抗脑缺血/再灌注损伤的机制之一^[12]。通过中药复方体内代谢产物的研究,能够逆向鉴定被吸收的化学成分,加快有效成分群的确定,更加明确地阐明中药复方的物质基础、配伍原理及作用机制。为了进一步研究通络清脑注射剂的作用机制,明确其物质基础,并初步了解其体内代谢过程,本实验采用 UPLC-Q-TOF-MS 分析大鼠尾静脉注射通络清脑注射剂后尿液中的代谢产物。

1 材料

1290 Infinity 系列超高效液相色谱仪和 6250 型 Q-TOF 质谱仪(美国 Agilent 公司),AG-245 型电子分析天平(瑞士 Mettler-Toledo 公司),MS1 Minishaker 型涡流混合器(德国 IKA 公司),Integral 3 型超纯水系统(美国 Millipore 公司)。

通络清脑注射剂(自制,批号 151119-4,主要成分为黄芩苷、栀子苷和三七总皂苷,规格 375 mg/支,药物为浅黄色干粉,实验时用 0.9% 氯化钠注射液配成所需浓度),0.9% 氯化钠注射液(购自华润双鹤药业股份有限公司,批号 D201506305,规格 500 mL),水为超纯水或娃哈哈饮用纯净水,甲醇、乙腈、甲酸为色谱纯,其他试剂均为分析纯。

SPF 级雄性 SD 大鼠,体重 240 ~ 260 g,购自北

京维通利华实验动物技术有限公司,合格证号 SCXK(京)2012-0001。给药前禁食 12 h,自由饮水。本实验均符合北京实验动物福利伦理审查指南的相关要求。

2 方法与结果

2.1 检测条件

2.1.1 色谱条件 ZDRBAX RRHD Eclipse Plus C₁₈ 色谱柱(3.0 mm × 100 mm, 1.8 μ m),流动相 0.1% 甲酸水溶液(A)-乙腈(B)梯度洗脱(0 ~ 2 min, 95% A; 2 ~ 12 min, 95% ~ 90% A; 12 ~ 32 min, 90% ~ 65% A; 32 ~ 34 min, 65% ~ 30% A; 34 ~ 36 min, 30% A; 36 ~ 38 min, 30% ~ 95% A),流速 0.3 mL·min⁻¹,柱温 35 $^{\circ}$ C,进样量 10 μ L。

2.1.2 质谱条件 电喷雾离子源(ESI),正离子模式,毛细管电压 3 500 eV,雾化气和干燥气均为氮气,干燥气流速 10 L·min⁻¹,雾化气压 206.85 kPa,雾化温度 350 $^{\circ}$ C,碰撞气选择氮气,扫描范围 m/z 100 ~ 1 400,数据储存模式为 centroid,质谱采集数据通过 2 个已知的对照品[六(1H, 1H, 3H-全氟丙氧基)磷氮和 7H-嘌呤,对应 m/z 分别为 922.009 8 和 121.050 9]进行实时矫正;参比液通过安捷伦 Isocratic 泵以 0.01 mL·min⁻¹的速度喷入质谱,采用碰撞诱导解离(CID)的方式。

2.2 溶液的配制 精密吸取通络清脑注射剂适量,用适量生理盐水溶解并配制成 400 g·L⁻¹的通络清脑注射液。

2.3 样品收集 取禁食 12 h 的 SD 大鼠 6 只,随机分为空白组和给药组,每组 3 只。给药组大鼠分别尾静脉注射通络清脑注射剂(0.8 g·kg⁻¹),空白组大鼠分别尾静脉注射等体积生理盐水。分别收集 2 组大鼠 0 ~ 12 h 的尿液,样品置 -80 $^{\circ}$ C 冰箱保存,备用。

2.4 样品处理 吸取尿液样品 100 μ L,加入甲醇 300 μ L,12 000 r·min⁻¹离心 10 min(4 $^{\circ}$ C),取上清液 10 μ L,进样分析。

2.5 尿液的 UPLC-Q-TOF-MS 分析 按 2.1 和 2.4 项下分析条件对空白组和给药组大鼠尿液样品进行分析,比较其在 ESI 正、负离子模式下的质谱相应,结果发现通络清脑注射剂各成分均在正离子模式下响应更强,故选用正离子模式。共检测到 7 个原型

成分(黄芩苷, 栀子苷, 三七皂苷 R_1 , 人参皂苷 R_{g_1} , 人参皂苷 R_{b_1} , 人参皂苷 R_d 和人参皂苷 R_e , t_R 分别为 17.75, 6.98, 21.90, 20.33, 29.16, 32.28, 32.28 min) 及 10 个代谢产物。

2.6 通络清脑注射剂中黄芩苷的代谢产物 根据

得到的黄芩苷及其代谢产物的质谱信息并结合药物生物体内代谢规律, 推测黄芩苷代谢产物及其结构。检测到原型药物和 4 个可能的代谢产物, 各化合物信息见表 1, 其提取离子流色谱图见图 1, 二级质谱图见图 2。

表 1 通络清脑注射剂中黄芩苷在大鼠尿液中的代谢产物

Table 1 Metabolites of baicalin from Tongluo Qingnao injection in rat urine

编号	t_R /min	$[M+H]^+$	误差/ppm	主要碎片离子 m/z	裂解特征	推测代谢方式	分子式
B-M0	17.75	447.093 4	-2.71	271.061 2, 123.007 6	与对照品一致	药物原型	$C_{21}H_{18}O_{11}$
B-M1	14.54	609.146 3	-2.12	271.057 6	(B-M0) + Glu	葡萄糖基化	$C_{27}H_{28}O_{16}$
B-M2	14.56	623.126 2	-3.09	271.059 7	(B-M0) + Gla	葡萄糖醛酸化	$C_{27}H_{26}O_{17}$
B-M3	20.15	461.109 6	-3.82	285.075 7, 270.052 7	(B-M0) + CH_2	甲基化	$C_{22}H_{20}O_{11}$
B-M4	25.40	271.061 2	-4.06	123.008 9, 169.013 5	(B-M0) - Gla	水解	$C_{15}H_{10}O_5$

注: Glu 为葡萄糖基(表 2 同); Gla 为葡萄糖醛酸基。

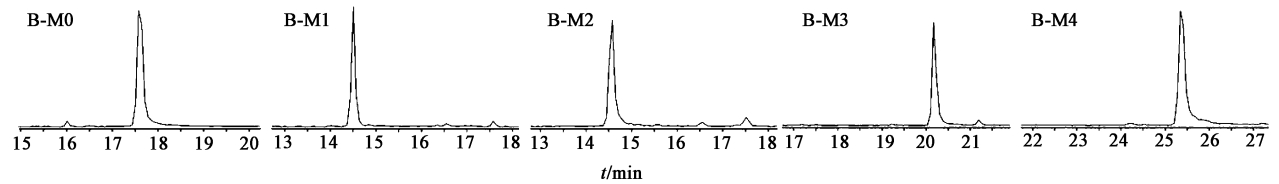


图 1 大鼠尾静脉注射通络清脑注射剂后尿液中黄芩苷原型及其代谢产物的提取离子流色谱

Fig. 1 Extracted ion chromatograms of baicalin and its metabolites in urine of rats after administration of Tongluo Qingnao injection

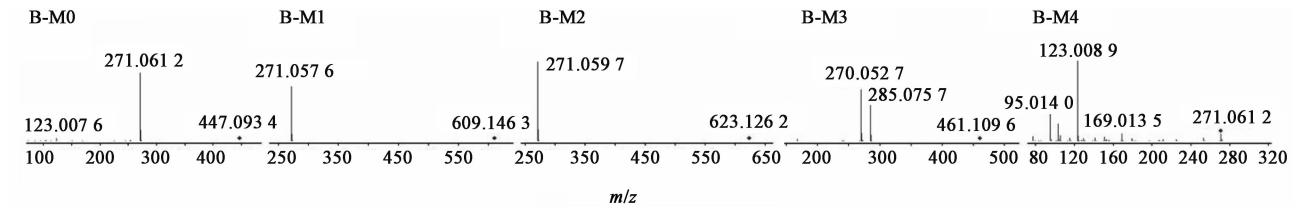


图 2 大鼠尾静脉注射通络清脑注射剂后尿液中黄芩苷原型及其代谢产物的二级质谱

Fig. 2 MS² spectra of baicalin and its metabolites in urine of rats after administration of Tongluo Qingnao injection

B-M0: 在 m/z 447.093 4 的提取离子流色谱图上检测到 t_R 为 17.75 min 的色谱峰, 其 t_R 和主要碎片离子与黄芩苷对照品一致, 因此判断其为黄芩苷原型。

B-M1: 在 m/z 609.146 3 的提取离子流色谱图上检测到 1 个色谱峰(t_R 14.54 min), 说明其比原型药物极性大; 主要碎片离子为 m/z 271.057 6, 与原型药物的苷元一致。B-M1 的准分子离子峰 m/z 609.146 3 $[M+H]^+$ 比原型成分的准分子离子峰 m/z 447.093 4 $[M+H]^+$ 增加了 162 (葡萄糖), 提示 B-M1 可能为黄芩苷 5-或者 6-位羟基的氢被与一分子的葡萄糖取代, 型成了双糖苷, 故推测 B-M1 为黄芩苷的葡萄糖基化产物。

B-M2: B-M2 的 t_R 为 14.56 min, 与 B-M1 的接

近, 可判断二者极性相近; 其主要碎片离子同样为 m/z 271.059 7, 准分子离子峰 m/z 623.126 2 $[M+H]^+$ 比原型成分的准分子离子峰 m/z 447.093 4 $[M+H]^+$ 增加 176, 比 B-M1 的准分子离子峰 m/z 609.146 3 $[M+H]^+$ 增加 14, 提示 B-M2 可能为 B-M1 双糖苷上的某个葡萄糖基 C-6 羟基被氧化成羧基形成糖醛酸, 故推测 B-M2 为黄芩苷的葡萄糖醛酸化产物。

B-M3: B-M3 比黄芩苷的 t_R 长, 说明其极性低于黄芩苷, 准分子离子峰 m/z 461.109 6 $[M+H]^+$ 较黄芩苷的增加了 14, 其碎片离子为主要碎片离子为 m/z 285.075 7, 也比黄芩苷增加 14, 提示 B-M3 可能是黄芩苷的甲基化产物。B-M4: B-M4 的准分子离子峰 m/z 271.061 2 $[M+H]^+$, 与黄芩苷的主要碎

片离子 m/z 271.061 2 一致, t_R 为 25.40 min, 结合其二级碎片离子, 可以推断 B-M4 为黄芩苷的糖苷键水解后形成的苷元黄芩素。

2.7 通络清脑注射剂中栀子苷的代谢产物

根据得到的栀子苷及其代谢产物的质谱信息, 并结合药物生物体内代谢规律, 推测栀子苷代谢产物及其结构。检测到原型药物和 6 个可能的代谢产物, 见表 2, 其提取离子流色谱图见图 3, 二级质谱图见图 4。

表 2 通络清脑注射剂中栀子苷在大鼠尿液中的代谢产物

Table 2 Metabolites of geniposide from Tongluo Qingnao injection in rat urine

编号	t_R /min	$[M + Na]^+$	误差/ppm	主要碎片离子 m/z	裂解特征	推测代谢方式	分子式
G-M0	6.98	411.128 1	-4.70	249.048 9, 231.042 8, 217.027 1	与对照品一致	药物原型	$C_{17}H_{24}O_{10}$
G-M1	2.20	397.113 0	-6.25	235.061 8, 217.042 1, 185.052 8	(G-M0) - CH_2	去甲基化	$C_{16}H_{22}O_{10}$
G-M2	4.47	573.177 9	1.90	365.092 3, 305.067 5, 217.029 8	(G-M0) + Glu	葡萄糖基化	$C_{23}H_{34}O_{15}$
G-M3	5.82	795.238 2	-8.03	409.107 3, 247.054 2	(G-M0) - 2H	脱氢	$C_{34}H_{44}O_{20}$
G-M4	5.06	735.233 6	-2.43	573.170 1, 509.149 1, 411.116 9	(G-M0) + 2Glu	葡萄糖基化	$C_{29}H_{44}O_{20}$
G-M5	3.09	427.123 7	-6.13	265.072 7, 233.037 7	(G-M0) + OH	羟基化	$C_{17}H_{24}O_{11}$
G-M6	3.92	427.123 7	-6.13	247.068 9, 233.026 5, 265.035 8	(G-M0) + OH	羟基化	$C_{17}H_{24}O_{11}$

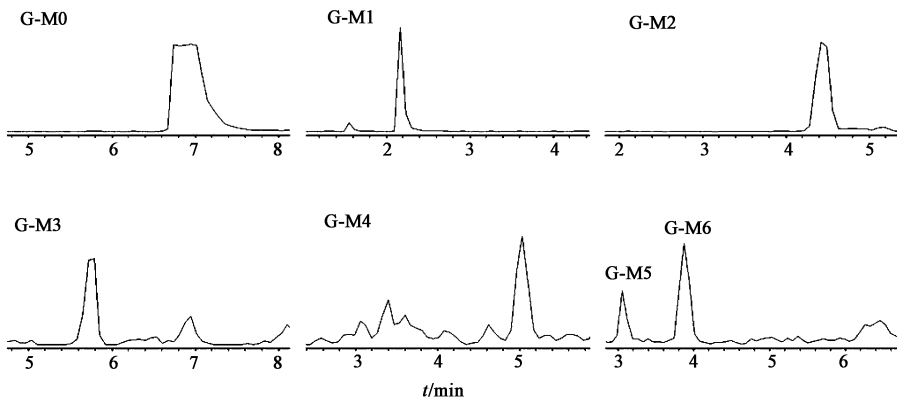


图 3 大鼠尾静脉注射通络清脑注射剂后尿液中栀子苷原型及其代谢产物的提取离子流色谱

Fig. 3 Extracted ion chromatograms of geniposide and its metabolites in urine of rats after administration of Tongluo Qingnao injection

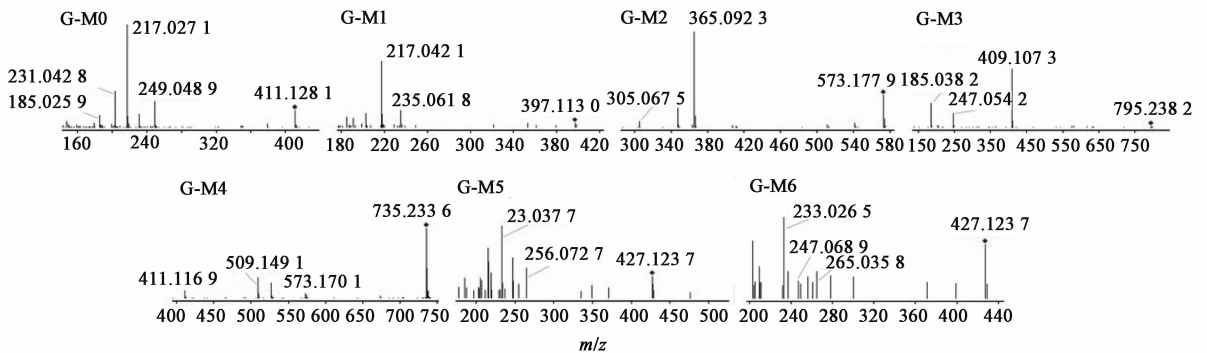


图 4 大鼠尾静脉注射通络清脑注射剂后尿液中栀子苷原型及其代谢产物的二级质谱

Fig. 4 MS^2 spectra of geniposide and its metabolites in urine of rats after administration of Tongluo Qingnao injection

G-M0: 在 m/z 411.128 1 的提取离子流色谱图上检测到 t_R 为 6.98 min 的色谱峰, 主要碎片离子为 m/z 249.048 9, m/z 231.042 8 和 m/z 217.027 1, 与栀子苷对照品一致, 因此判断其为栀子苷原型。

G-M1: G-M1 的准分子离子峰 m/z 397.113 0 $[M + Na]^+$ 较原型成分的减少 14, 其二级碎片离子

为 m/z 235.061 8 和 m/z 217.042 1, 分别比原型成分的二级碎片离子 m/z 249.048 9 和 m/z 231.042 8 减少 14。G-M1 的 t_R 为 2.20 min, 较原型成分早, 提示极性增加, 因此推测 G-M1 为栀子苷去甲基化的产物。

G-M2: G-M2 的准分子离子峰 m/z 573.177 9

$[M + Na]^+$ 比原型成分的准分子离子峰 m/z 411.128 1 $[M + Na]^+$ 增加了 162(葡萄糖),其二级碎片离子包含有 m/z 365.092 3, m/z 305.067 5 和 m/z 217.029 8,提示一分子葡萄糖可能是与原型成分上的葡萄糖苷通过脱水而形成的双糖苷,故推测 G-M2 可能为栀子苷的葡萄糖基化产物。

G-M3:G-M3 的准分子离子峰 m/z 795.238 2 $[M + Na]^+$,其二级碎片离子为 m/z 409.107 3 和 m/z 247.054 2,其中 m/z 409.107 3 比原型成分的准分子离子峰 m/z 411.128 1 $[M + Na]^+$ 减少 2,同时 m/z 247.054 2 比栀子苷原型主要碎片离子 m/z 249.048 9 减少 2,故推测其可能为栀子苷的脱氢产物,而 m/z 795.238 2 $[M + Na]^+$ 是其形成的二倍体。

G-M4:G-M4 的准分子离子峰 m/z 735.233 6 $[M + Na]^+$ 比原型成分的准分子离子峰 m/z 411.128 1 $[M + Na]^+$ 增加 324(两分子葡萄糖),比 G-M2 的准分子离子峰 m/z 573.177 9 $[M + Na]^+$ 增加 162(葡萄糖), t_R 为 5.06 min,比 G-M0 短,但是比 G-M2 要长,说明 G-M4 的极性与 G-M0 相比有所增加,而与 G-M2 相比却有所减小,结合 G-M4 的二级碎片离子,推测 G-M4 可能为栀子苷的两分子葡萄糖基化产物。

G-M5 和 G-M6:这 2 个代谢产物的准分子离子峰均为 m/z 427.123 7 $[M + Na]^+$,比原型成分的准分子离子峰增加了 16,结合二级碎片离子, m/z 265.072 7 和 m/z 247.068 9 均比原型分子的二级碎片离子 m/z 249.048 9 和 m/z 231.042 8 增加 16,提示增加了 1 个氧原子,2 个代谢产物的 t_R 各不相同,且均小于原型成分,故推测 G-M5 和 G-M6 分别为栀子苷的羟基化产物,只是羟基化的位置不同。

3 讨论

UPLC-Q-TOF-MS 选择性强、灵敏度高、样品前处理简单,且能够同时获得化合物保留时间、相对分子质量及特征结构碎片等信息,可以测得化合物的精确质量(质量误差 $< 2 \times 10^{-6}$),因此能够在复杂的样品中提取出高专属性的成分并进行定性或定量分析^[13-14]。本文通过正离子和负离子 2 种扫描模式对样品进行检测,综合分析后发现在正离子模式下,以 0.1% 甲酸水溶液(A)-乙腈(B)为流动相进行梯度洗脱,通络清脑注射剂中各成分及代谢产物具有较高的灵敏度,TOF 峰形对称,准分子离子峰 $[M + Na]^+$ 和 $[M + H]^+$ 均比较明显,通过以上所获得的信息,可以对代谢产物的相对分子质量及代谢

方式进行确证。

通过对大鼠尾静脉注射通络清脑注射剂后的尿液样品进行分析,共检测到 7 个原型成分和 10 个代谢产物,其中三七总皂苷的 5 个成分,包括三七皂苷 R_1 ,人参皂苷 R_{g_1} ,人参皂苷 R_{b_1} ,人参皂苷 R_d 和人参皂苷 R_e 均检测到原型成分,而暂时未能检测到代谢产物。文献报道称分别静脉注射人参皂苷 R_{g_1} 和人参皂苷 R_d 后,大鼠尿液中能够检测到少量的代谢产物^[15-16],后续将继续开展大鼠静脉注射三七总皂苷后尿液及胆汁中代谢产物的研究。

检测到黄芩苷原型及 4 个可能的代谢产物,通过比较代谢产物和黄芩苷的保留时间、相对分子质量及二级碎片离子的异同,初步推断尾静脉注射通络清脑注射剂后,黄芩苷主要有葡萄糖基化、葡萄糖醛酸化、甲基化和水解等 4 种代谢方式,与文献报道的黄芩苷代谢途径基本一致^[17-18]。检测到栀子苷原型及 6 个可能的代谢产物,并通过综合分析其 LC-MS 信息后,推断尾静脉注射通络清脑注射剂后,栀子苷主要有去甲基化、葡萄糖基化、脱氢和羟基化 4 中代谢方式,与文献报道的栀子苷代谢途径基本一致^[19]。但是本文所检测到的黄芩苷和栀子苷代谢产物数量均没有上述文献报道的多,原因可能是因为本实验采用尾静脉注射给药,而文献中则是采用灌胃给药。虽然检测到的代谢产物数量有限,但是仍能初步揭示通络清脑注射剂的部分体内代谢过程,为进一步阐明该制剂的作用机制提供实验依据。

[参考文献]

- [1] LI B, YU Y N, ZHANG Y Y, et al. Vertical and horizontal convergences of targeting pathways in combination therapy with baicalin and jasminoidin for cerebral ischemia[J]. CNS Neurol Disord Drug Targets, 2016, 15(6): 740-750.
- [2] ZHENG W X, CAO X L, WANG F, et al. Baicalin inhibiting cerebral ischemia/hypoxia-induced neuronal apoptosis via MRTF-A-mediated transactivity[J]. Eur J Pharmacol, 2015, doi:10.1016/j.ejphar.2015.10.027.
- [3] PAN L M, WANG W Z, SHI F Y, et al. Exploratory pharmacokinetics of geniposide in rat model of cerebral ischemia orally administered with or without baicalin and/or berberine[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2013, doi:10.1155/2013/349531.
- [4] 刘抒雯,刘敬霞,虎喜成,等.三七总皂苷治疗缺血性脑卒中研究进展[J].中国实验方剂学杂志,2015,21(15):217-220.
- [5] 王文娟,任欢欢,韩吉春,等.黄芩苷抗脑缺血再灌注

- 损伤的作用机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(1): 113-116.
- [6] 朱陵群, 李伟华, 王硕仁, 等. 黄芩苷对神经细胞缺氧缺糖-再灌注损伤的保护作用[J]. 中草药, 2007, 38(2): 238-241.
- [7] 侯金才, 张鹏, 刘建勋, 等. 栀子苷对缺氧/复氧小胶质细胞 TLR4 通路的影响[J]. 中国药理学通报, 2011, 27(6): 769-773.
- [8] 夏星, 钟振国, 冯丹霞. 三七总皂苷保护 PC12 细胞对抗过氧化氢损伤的作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(4): 216-219.
- [9] 唐婧姝, 裴清华. 三七总皂苷对大鼠脑缺血再灌注损伤的神经保护机制研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(15): 210-213.
- [10] 唐映红, 黄小平, 谭华, 等. 三七总皂苷对脑缺血再灌注后神经元凋亡及凋亡线粒体途径和 c-Jun 氨基末端激酶表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(16): 129-132.
- [11] 姚明江, 张鹏, 杨斌, 等. 通络清脑注射液对大鼠脑缺血再灌注致脑水肿的影响[J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(3): 717-721.
- [12] 姚明江, 张鹏, 宋文婷, 等. 通络清脑注射液对脑缺血再灌注损伤大鼠脑微透析液中两种氨基酸水平的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(12): 136-140.
- [13] 迟明艳, 向文英, 杨武, 等. UPLC-Q-TOF/MS 分析头花蓼提取物在大鼠尿液中的代谢产物[J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(17): 77-80.
- [14] SUN M Q, LIU J X, LIN C R, et al. Alkaloid profiling of the traditional Chinese medicine *Rhizoma Corydalis* using high performance liquid chromatography-tandem quadrupole time-of-flight mass spectrometry [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2014, 4(3): 208-216.
- [15] 冯亮, 胡昌江, 余凌英. 人参皂苷 Rg₁ 及其代谢产物的药代动力学研究[J]. 药学学报, 2010, 45(5): 636-640.
- [16] 杨柳, 许舜军, 曾星, 等. 大鼠尿中人参皂苷 Rd 及其代谢物的 LC-MS 研究[J]. 药学学报, 2006, 41(8): 742-746.
- [17] 王义. 黄芩苷在大鼠体内代谢及其代谢产物的生物活性研究[D]. 沈阳: 沈阳药科大学, 2004.
- [18] FENG N P, DI B, LIU W Y. Comparison of the metabolism of baicalin in rats orally administered with *Radix Scutellariae* extract and *Shuang-Huang-Lian* extract[J]. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*, 2005, 53(8): 978-983.
- [19] HAN H, YANG L, XU Y, et al. Identification of metabolites of geniposide in rat urine using ultra-performance liquid chromatography combined with electrospray ionization quadrupole time-of-flight tandem mass spectrometry[J]. *Rapid Commun Mass Spectrom*, 2011, 25(21): 3339-3350.

[责任编辑 刘德文]