

· 药物代谢 ·

热毒宁注射液与栀子苷单体在大鼠体内的药动学比较

郑卫华¹, 王艳娟^{1,2}, 梁佳佳¹, 杨丽娜¹, 张丽丽¹, 萧伟², 付小环², 李发美¹, 熊志立^{1*}

(1. 沈阳药科大学药学院, 沈阳 110016; 2. 江苏康缘药业股份有限公司, 江苏连云港 222001)

[摘要] 目的: 建立 RP-HPLC 测定大鼠血浆中栀子苷质量浓度的方法, 比较热毒宁注射液中栀子苷与栀子苷单体在大鼠体内的药动学特点。方法: 将 12 只雄性 SD 大鼠随机等分成 2 组, 分别尾静脉注射热毒宁注射液和栀子苷单体, 于不同时间点眼眶采血, 以紫丁香苷为内标, 血浆用乙腈沉淀蛋白, 流动相乙腈-水 (14: 86), 经 Agela C₁₈ 色谱柱 (4.6 mm × 150 mm, 5 μm) 分离, 检测波长 238 nm, 采用 PhoenixTM WinNonlin 6.1 软件计算药动学参数。结果: 栀子苷在 0.100 ~ 120 mg · L⁻¹ 线性关系良好 ($r = 0.9987$), 定量下限 0.100 mg · L⁻¹, 低、中、高质量浓度的血浆样品的提取回收率分别为 (85.9 ± 1.7)%, (96.6 ± 2.3)%, (97.4 ± 1.1)%。大鼠尾静脉注射给予热毒宁注射液和栀子苷单体后栀子苷在大鼠体内的药动学过程均符合二室模型, $t_{1/2}$ 分别为 (0.58 ± 0.11), (0.55 ± 0.20) h, MRT_{0-∞} 分别为 (0.41 ± 0.05), (0.33 ± 0.05) h, 二者的主要药动学参数均无显著性差异。结论: 建立的方法灵敏、快速、准确, 适用于栀子苷在大鼠体内的药动学研究。热毒宁注射液中其他成分对栀子苷在大鼠体内药动学行为无显著性影响。

[关键词] 热毒宁注射液; 栀子苷; 反相高效液相色谱; 药代动力学; 药-时曲线; 紫丁香苷

[中图分类号] R283.6; R945 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2014)03-0095-05

[doi] 10.11653/syfyj2014030095

Comparison of Pharmacokinetics between Reduning Injection and Geniposide Monomer in Rats *in vivo*

ZHENG Wei-hua¹, WANG Yan-juan^{1,2}, LIANG Jia-jia¹, YANG Li-na¹, ZHANG Li-li¹,
XIAO Wei², FU Xiao-huan², LI Fa-mei¹, XIONG Zhi-li^{1*}

(1. School of Pharmacy, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China;

2. Jiangsu Kanion Pharmaceutical Co. Ltd, Lianyungang 222001, China)

[Abstract] **Objective:** To establish a RP-HPLC method to determine plasma concentration of geniposide in rats, and compare pharmacokinetic characteristics of geniposide in Reduning injection and geniposide monomer in rats. **Method:** Twelve male SD rats were divided into two groups randomly, which were injected Reduning injection and geniposide by tail vein, respectively. Orbital blood at different time points, with syringoside as internal standard, plasma was precipitated proteins with acetonitrile and centrifuged at 13 000 r · min⁻¹ for 10 min. RP-HPLC analysis was performed on an Agela C₁₈ column (4.6 mm × 150 mm, 5 μm) with acetonitrile-water (14: 86) as mobile phase, main pharmacokinetics parameters were calculated with PhoenixTM WinNonlin 6.1 software. **Result:** Geniposide showed good linearity in 0.100-120 mg · L⁻¹ with $r = 0.9987$, the lowest limit of quantization of geniposide was 0.100 mg · L⁻¹, the mean extraction recoveries of plasma samples with low, medium and high concentration were (85.9 ± 1.7)%, (96.6 ± 2.3)% and (97.4 ± 1.1)%, respectively. Concentration-time profiles of geniposide were fitted with the two-compartment model both for Reduning injection

[收稿日期] 20130627(018)

[基金项目] 中国博士后科学基金项目 (2013M541256); 辽宁省博士启动基金项目 (20131111); 国家“重大新药创制”项目 (2011ZX09304, 2013ZX09402203)

[第一作者] 郑卫华, 在读硕士, 从事中药质量控制研究, Tel: 024-23986290, E-mail: 347281160@qq.com

[通讯作者] * 熊志立, 博士, 副教授, 从事中药质量控制研究, Tel: 024-23986289, E-mail: bearry200@126.com

and geniposide monomer, $t_{1/2}$ were (0.58 ± 0.11) and (0.55 ± 0.20) h, MRT_{0-t} were (0.41 ± 0.05) and (0.33 ± 0.05) h, respectively, main pharmacokinetic parameters had no significant differences between Reduning injection and geniposide monomer. **Conclusion:** This developed method was sensitive, rapid and accurate for investigating pharmacokinetics of geniposide in rats. Experimental results showed that the other constituents in Reduning injection have no significant impact on pharmacokinetics of geniposide in rats.

[**Key words**] Reduning injection; geniposide; RP-HPLC; pharmacokinetics; drug-time curve; syringoside

热毒宁注射液是江苏康缘药业股份有限公司自主研发的中药注射剂,由栀子、青蒿、金银花 3 味药材精制而成,具有清热、疏风、解毒的功效,临床用于治疗外感风热所致的感冒、咳嗽及手足口病^[1-4]。栀子苷属于环烯醚萜类化合物,是热毒宁注射液中含量较大且发挥药效的指标性成分,具有抗炎、镇痛、利胆等作用^[5-9]。目前已有文献报道采用 HPLC-UV 分析热毒宁注射液中栀子苷在大鼠血浆中的药代动力学^[10],但方法灵敏度低(定量下限 $3.125 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$),且无栀子苷单体给药的对比研究。本实验在参阅现有文献基础上^[11-13],建立了灵敏、快速、准确的 RP-HPLC 测定大鼠血浆中栀子苷含量,该方法定量下限可达 $0.100 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$,适用于热毒宁注射液和栀子苷单体的药动学分析。

1 材料

LC-10A 岛津高效液相色谱仪(日本岛津),AL-104 型电子分析天平(德国 Mettler 公司),XW-80A 型涡旋混合器(上海精科实业公司),TGL-16C 型离心机(上海手术器械厂),LC-400 型离心机(科大创新股份有限公司),L-119 型试管恒温加热仪(北京来亨科贸公司),L-128B 型试管氮吹浓缩仪(北京来亨科贸公司),SZ-93 型自动双重纯水蒸馏器(上海亚荣生化仪器厂)。

栀子苷、紫丁香苷对照品(中国食品药品检定研究院,批号分别为 110749-200714,111574-200603),热毒宁注射液(江苏康缘药业股份有限公司,批号 120215),栀子苷单体(成都植化纯生物技术有限公司,批号 24512-63-8,纯度 $> 98.0\%$), 0.9% 氯化钠注射液(黑龙江科伦制药有限公司),乙腈、甲醇为色谱纯,水为自制重蒸馏水,其他试剂均为市售分析纯。

SPF 级雄性 SD 大鼠,体重 (230 ± 30) g,购于沈阳药科大学实验动物中心,许可证号 SCXK(辽)2010-0001,实验前至少饲养 7 d 以适应环境。

2 方法与结果

2.1 色谱条件 Agela C_{18} 色谱柱 $(4.6 \text{ mm} \times$

$150 \text{ mm}, 5 \mu\text{m})$,柱温为室温,流动相乙腈-水 $(14:86)$,流速 $1.0 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$,检测波长 238 nm 。

2.2 溶液的配制

2.2.1 对照品溶液 精密称取栀子苷对照品,置于 10 mL 棕色量瓶中,用甲醇溶解并稀释至刻度,制成 $1.0 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ 的对照品储备液,依次逐级稀释,得 $0.100, 0.200, 0.500, 1.50, 5.00, 15.0, 50.0, 120 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 的系列对照品溶液和 $0.250, 4.00, 90.0 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 的质控样品溶液,于 $4 \text{ }^\circ\text{C}$ 冰箱中保存,备用。

2.2.2 内标溶液 精密称取适量紫丁香苷,用甲醇配制成 $1.00 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ 的内标储备液,精密量取该储备液 1.65 mL 置于 25 mL 量瓶中,用甲醇溶解并稀释至刻度,即得,于 $4 \text{ }^\circ\text{C}$ 冰箱中保存,备用。

2.3 给药溶液的配制

2.3.1 热毒宁注射液 精密量取热毒宁注射液 10 mL ,加入 0.9% 氯化钠注射液 10 mL ,即得(栀子苷质量浓度 $6.00 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$)。

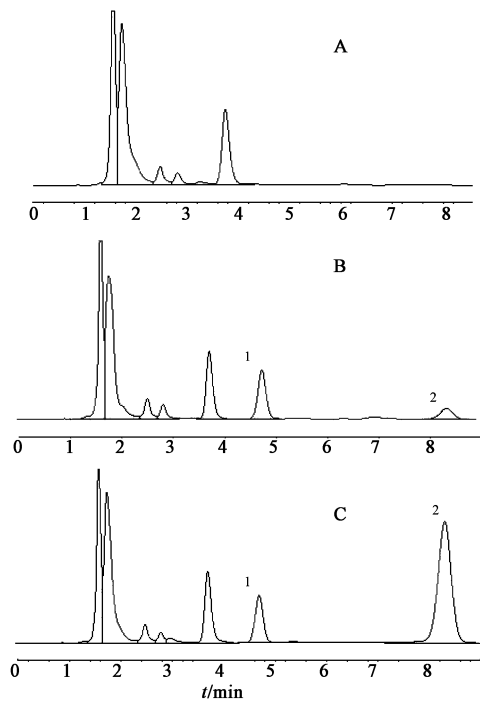
2.3.2 栀子苷单体 称取栀子苷单体 90.0 mg ,溶于 15 mL 的 0.9% 氯化钠注射液中,即得(栀子苷质量浓度 $6.00 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$)。

2.4 给药及采血方法 取 12 只大鼠,随机分成 2 组,每组 6 只,给药前禁食 12 h,自由饮水。分别按给药剂量 $10 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$ 尾静脉注射给予热毒宁注射液及栀子苷单体的给药溶液,分别于给药后 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60, 120, 180 min 眼眶取血 0.5 mL ,置于肝素化离心管中,轻轻混匀,于 $13\ 000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心 10 min,分离血浆, $-70 \text{ }^\circ\text{C}$ 保存,待测。

2.5 血浆样品的预处理 精密量取内标溶液 $20 \mu\text{L}$ 置于 1.5 mL 离心管中,空气流下吹干,精密加入血浆样品 $100 \mu\text{L}$,涡旋 30 s,加入乙腈 $400 \mu\text{L}$,涡旋 1 min,于 $13\ 000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心 10 min,取上清液置于尖底玻璃管中, $40 \text{ }^\circ\text{C}$ 空气流下吹干,加流动相 $100 \mu\text{L}$ 复溶,涡旋 30 s,将复溶液完全取出置于 1.5 mL 离心管中,离心取上清液,精密量取 $20 \mu\text{L}$ 按 2.1 项下色谱条件进样分析。

2.6 方法学验证

2.6.1 专属性考察 取大鼠空白血浆 100 μL ,除不加内标外按 2.5 项下方法操作;将 0.250 $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 栀子苷对照品溶液加入空白血浆中,按 2.5 项下方法操作;取大鼠尾静脉注射给予热毒宁注射液 30 min 的血浆样品,按 2.5 项下方法操作;按 2.1 项下色谱条件测定,结果见图 1,表明建立的方法专属性良好,栀子苷和内标出峰处均不受内源性物质干扰。



A. 空白血浆样品; B. 低血浆质控样品;

C. 尾静脉注射热毒宁注射液 30 min 的血浆样品;

1. 紫丁香苷; 2. 栀子苷

图 1 大鼠血浆中栀子苷的 HPLC

2.6.2 线性范围及定量下限 分别精密量取栀子苷系列对照品溶液 100 μL ,分别置于 1.5 mL 离心管中,空气流下吹干,精密加入大鼠空白血浆 100 μL ,制成栀子苷血浆质量浓度分别为 0.100, 0.200, 0.500, 1.50, 5.00, 15.0, 50.0, 120 $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 的含药血浆样品,按 2.5 项下方法操作,以栀子苷质量浓度为横坐标,栀子苷与内标的峰面积比为纵坐标,采用加权最小二乘法进行回归运算,得回归方程 $Y = 77.2 \times 10^{-3} X - 8.9 \times 10^{-5}$ ($r = 0.9987$),线性范围 0.100 ~ 120 $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$,定量下限 0.100 $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 。

2.6.3 精密度与准确度 取大鼠空白血浆 100 μL ,按 2.6.2 项下方法制备栀子苷质量浓度分别为 0.100, 0.250, 4.00, 90.0 $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 的血浆样品 ($n = 5$),计算日内 RSD 1.8% ~ 7.7%,日间 RSD 7.1% ~ 10.1%,准确度 RE 在 -2.4% ~ -9.2%,说明该方法的准确度与精密度良好。

2.6.4 提取回收率 取空白血浆,按 2.6.2 项下方法制备低 (0.250 $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$)、中 (4.00 $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$)、高 (90.0 $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$) 3 个质量浓度的质控血浆样品 ($n = 5$),按 2.1 项下条件测定峰面积 (A_1);取相应质量浓度的栀子苷对照品溶液 100 μL 直接进样,得峰面积 (A_2),按 $(A_1/A_2 \times 100)\%$ 计算提取回收率分别为 $(85.9 \pm 1.7)\%$, $(96.6 \pm 2.3)\%$, $(97.4 \pm 1.1)\%$,同法操作计算内标的提取回收率 $(98.3 \pm 1.3)\%$ 。

2.6.5 稳定性考察 取空白血浆,按 2.6.2 项下方法制备低 (0.250 $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$)、高 (90.0 $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$) 质量浓度的质控血浆样品 ($n = 3$),分别在室温下放置 4 h,按 2.5 项下方法操作后进样分析,结果栀子苷峰面积的 RSD 分别为 10.6%, 6.0%,准确度 RE 分别为 -3.9%, -3.0%; 2 个质量浓度的质控血浆样品经过 3 次冻融循环后按 2.5 项下方法操作,按 2.1 项下色谱条件测定,结果栀子苷峰面积的 RSD 分别为 10.5%, 3.2%,准确度 RE 分别为 -2.7%, 0.1%,表明栀子苷在整个分析过程中保持稳定。

2.7 药代动力学分析 每组大鼠分别尾静脉注射给予相同剂量 (以栀子苷计为 60 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$) 的热毒宁注射液和栀子苷单体,利用 PhoenixTM WinNonlin 6.1 软件非房室模型统计距方法计算药动学参数,结果见表 1,采用 SPSS 19.0 统计分析软件对栀子苷在大鼠体内的 C_{max} , AUC_{0-t} 和 $\text{AUC}_{0-\infty}$ 进行对数转化,使 3 个参数均符合 t -检验的正态分布,再进行独立样本 t -检验;其他药动学参数则直接进行非参数 t -检验,显示热毒宁注射液中栀子苷和单体栀子苷的药动学参数无显著性差异。绘制平均血药浓度-时间曲线 (图 2),结果显示曲线经拟合后,热毒宁注射液中栀子苷和栀子苷单体在大鼠体内的药动学行为均符合二室模型。

表 1 热毒宁注射液和栀子苷单体尾静脉注射后在大鼠体内的药动学参数 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

参数	热毒宁注射液	栀子苷单体
$C_{\text{max}}/\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$	76.6 ± 3.7	87.0 ± 4.3
$t_{1/2}/\text{h}$	0.58 ± 0.11	0.55 ± 0.20
$\text{AUC}_{0-t}/\text{mg}\cdot\text{h}\cdot\text{L}^{-1}$	29.6 ± 4.5	26.1 ± 1.8
$\text{AUC}_{0-\infty}/\text{mg}\cdot\text{h}\cdot\text{L}^{-1}$	29.9 ± 4.4	26.3 ± 1.7
$\text{MRT}_{0-t}/\text{h}$	0.41 ± 0.05	0.33 ± 0.05
$\text{MRT}_{0-\infty}/\text{h}$	0.46 ± 0.07	0.35 ± 0.04

3 讨论

文献报道选择葛根素为内标物,采用多波长检

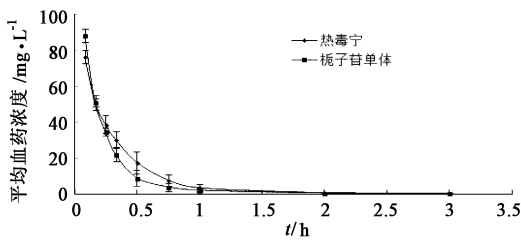


图 2 大鼠给予热毒宁注射液与栀子苷单体后栀子苷的平均血药浓度-时间曲线

测栀子苷与内标物以测定大鼠血浆中栀子苷的浓度^[10]。本实验为简化分析条件,分别考察了紫丁香苷、黄芩苷、柚皮苷、芍药苷、芦丁等作为内标,结果发现选择紫丁香苷作为内标时,内标物的提取回收率较高,保留时间在栀子苷之前,色谱峰型较好,且在相应色谱条件下血浆中内源性物质不会干扰测定。

栀子苷的化学结构中含有多个羟基,水溶性较大,用液-液萃取方法如二氯甲烷、三氯甲烷、异丙醇、乙酸乙酯等萃取时,提取回收率较低,故采用沉淀蛋白法。预试验分别考察了甲醇和乙腈 2 种沉淀试剂,结果发现乙腈作为沉淀试剂时,可除去大部分干扰物质。同时考察了沉淀试剂用量(3,4,5 倍)的提取效果,结果发现 4 倍量乙腈作为沉淀试剂时,提取回收率最好。

文献报道大鼠以尾静脉注射方式给予栀子苷时,血浆中主要药动学参数 $t_{1/2\alpha} = 12.2 \text{ min}$, $t_{1/2\beta} = 38.6 \text{ min}$,体内过程符合三室模型^[14]。小鼠灌胃给予栀子苷提取液后,血浆中药动学参数 $t_{1/2\alpha} = 13.6 \text{ min}$, $t_{1/2\beta} = 49.1 \text{ min}$,栀子苷的药动学行为符合一室模型;小鼠尾静脉注射给予栀子苷提取液后,血浆中的主要药动学参数 $t_{1/2\alpha} = 1.3 \text{ min}$, $t_{1/2\beta} = 12.3 \text{ min}$,栀子苷的药动学行为符合二室模型^[15]。鉴于文献中房室模型的差异性分析,可能是因为房室模型本身就是一种把药物体内分布与消除速率相似的部分用室来表征,将复杂的机体模型拟为室的组合,把药物体内过程描述为各室间药物量的变化过程,以处理药物动力学数据的方法,并无生理学或解剖学的意义,因而房室的选择存在一定的不确定性,同一种药物可以用不同房室模型来解释,这与试验对象、试验条件、试验方法、取血部位(静脉/动脉)、取血时间、给药方式(单次/连续)、给药剂量等密切相关^[16]。本实验采用 PhoenixTM WinNonlin^{6.1} 软件,分析大鼠尾静脉注射给予热毒宁注射液和栀子苷单体后,栀子苷血药浓度随时间的变化选择二室模型

拟合较好。

大鼠给予热毒宁注射液和栀子苷单体后,栀子苷在血浆中半衰期分别为 (0.58 ± 0.11) , $(0.55 \pm 0.20) \text{ h}$,平均滞留时间分别为 (0.41 ± 0.05) , $(0.33 \pm 0.05) \text{ h}$,说明栀子苷在体内的消除较快且在体内滞留时间短。经过 SPSS 17.0 软件进行数据处理,发现大鼠尾静脉注射分别给予热毒宁注射液和栀子苷单体的主要药动学参数无显著性差异,说明热毒宁注射液中其他成分不会显著影响栀子苷在体内的药动学特征。原因可能是热毒宁注射液中主要成分除栀子苷以外的有机酸类在生物体内的主要代谢途径为 O-甲基化和谷胱甘肽结合^[17];而栀子苷主要代谢途径以 β -葡萄糖苷酶的水解为主^[18],二者在代谢过程中并不存在竞争关系,故热毒宁注射液中其他成分的代谢过程可能不会影响栀子苷在大鼠体内的药动学行为,但也可能是由于试验动物的样本数较少,致使这些差异均无统计学意义。

[参考文献]

- [1] 毕宇安,王振中,宋爱华,等.热毒宁注射液高效液相色谱指纹图谱研究及多成分定量分析[J].世界科学技术——中医药现代化,2010,12(2):298.
- [2] 孙航成,张业清,肖庆龄,等.热毒宁注射液治疗流行性感高热(热毒袭肺证)临床观察[J].辽宁中医药大学学报,2013,15(3):179.
- [3] 许麾,孙建威,许德华.热毒宁注射液的临床应用[J].海军总医院学报,2011,24(4):223.
- [4] 付志华.热毒宁注射液治疗 EV71 感染重症手足口病临床观察[J].中国医学工程,2012,20(10):29.
- [5] 张文娟,李茂星,张泉龙,等.栀子苷的快速提取分离及其镇痛抗炎作用研究[J].中国实验方剂学杂志,2012,18(21):170.
- [6] 游伟良,平其能,孙敏捷,等.栀子苷的药理学研究新进展[J].药学进展,2012,36(4):158.
- [7] 王波,杨洪军,高双荣,等.栀子对大鼠肝肾毒性的病理学观察[J].中国实验方剂学杂志,2007,13(5):45.
- [8] 国家药典委员会.中华人民共和国药典.一部[S].北京:中国医药科技出版社,2010:231.
- [9] 张慧杰,任晓亮,邱喜龙,等.热毒宁注射液中栀子苷的降解动力学研究[J].中成药,2013,35(1):41.
- [10] 毕宇安,孙晓萍,王振中,等.热毒宁注射液在大鼠体内的药代动力学研究[J].世界科学技术——中医药现代化,2010,12(6):941.
- [11] 杨明,陈晓燕,张海燕,等.栀子苷 4 种不同给药途径的药动学研究[J].中国新药杂志,2010,19(9):746.

不同剂量西瑞香素及其代谢产物在大鼠尿中的排泄

高金薇^{1,2}, 王小波¹, 王彩芬¹, 崔钰琪^{1,2}, 佟立今¹, 孙立新^{1*}

(1. 沈阳药科大学药学院, 沈阳 110016; 2. 沈阳药科大学中药学院, 沈阳 110016)

[摘要] **目的:** 研究不同剂量西瑞香素及其葡萄糖醛酸化代谢产物在大鼠尿中的排泄动力学。**方法:** 将西瑞香素制成混悬液, 按 50, 100, 200 mg·kg⁻¹ 给大鼠灌胃, 于灌胃后不同时间收集尿液, 用 β-葡萄糖醛酸苷酶溶液处理尿液。采用高效液相色谱法测定尿液中西瑞香素及其葡萄糖醛酸化代谢产物的浓度。**结果:** 50, 100, 200 mg·kg⁻¹ 3 种给药剂量时, 累积经尿液排泄的原形药物量为 (23.13 ± 2.36), (41.74 ± 2.02) 和 (80.01 ± 3.21) μg, 累积经尿液排泄的葡萄糖醛酸结合形药物为 (37.51 ± 4.51), (61.17 ± 3.90) 和 (131.25 ± 13.85) μg。**结论:** 西瑞香素在大鼠尿液中葡萄糖醛酸化代谢产物的排泄量大于原形排泄量, 原形及其葡萄糖醛酸化代谢产物的排泄呈现明显的剂量依赖性特征。

[关键词] 西瑞香素; 尿排泄; 葡萄糖醛酸; 高效液相色谱

[中图分类号] R284.1; R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2014)03-0099-05

[doi] 10.11653/syfy2014030099

Urinary Excretion of Daphnoretin and its Metabolite at Different Doses in Rats

GAO Jin-wei^{1,2}, WANG Xiao-bo¹, WANG Cai-fen¹, CUI Yu-qi^{1,2}, TONG Li-jin¹, SUN Li-xin^{1*}

(1. School of Pharmacy, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China; 2. School of Traditional Chinese Materia Medica, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China)

[Abstract] **Objective:** To study the urinary excretion of daphnoretin and glucuronidated daphnoretin in rats. **Method:** Suspended in solution, daphnoretin was orally administered to rats at the dose of 50, 100, 200 mg·kg⁻¹. At various time intervals, the urine was collected. The urine was treated with β-glucuronidase. The daphnoretin in urine was extracted by acetic ether. The organic phase was removed into the tubes and then dried in pressure blowing concentrator. The residue was dissolved in 200 μL of mobile phase. The solution of 20 μL was

[收稿日期] 20130419(018)

[基金项目] 国家“十一五”“重大新药创制”科技重大专项(2009ZX09301-012); 辽宁省高校创新团队支持计划项目(LT 2021018)

[第一作者] 高金薇, 硕士, 从事药代动力学研究, Tel: 024-23986365, E-mail: xiaowei850902@sina.com

[通讯作者] * 孙立新, 博士, 教授, 从事药物分析学研究, Tel: 024-23986365, E-mail: slx04@163.com

- [12] 向大雄, 李焕德, 胥新元. 中药复方药代动力学研究概况[J]. 中国实验方剂学杂志, 2002, 8(1): 61.
- [13] 田秀峰, 李鹏跃, 王宏洁, 等. 冰片对栀子在小鼠体内药代动力学的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(14): 135.
- [14] 王又红, 郭琳琳, 刘卫红, 等. 栀子苷在大鼠体内的药代动力学研究[J]. 中医研究, 2011, 24(6): 29.
- [15] 卢兴红, 张兰桐, 袁志芳, 等. RP-HPLC 法测定血浆中栀子苷浓度及药代动力学研究[J]. 药物分析杂志, 2004, 24(2): 140.
- [16] 胡蝶, 郭宏宝, 王银叶, 等. 单用和复方中 5-单硝酸异山梨醇酯的药理学比较研究[J]. 中国药理学杂志, 2006, 41(24): 1891.
- [17] 聂雪凌, 唐鸿志, 许平. 绿原酸的检测及代谢途径研究进展[J]. 广州化工, 2013, 41(1): 3.
- [18] 李丹, 阎姝. 栀子苷的药代动力学研究进展[J]. 天津药理学, 2012, 24(6): 51.

[责任编辑 全燕]