

# 广痛消泡沫气雾剂在人体血浆中的药代动力学研究

王锐<sup>1</sup>, 朱莉<sup>1</sup>, 邓志灏<sup>1</sup>, 李鹏跃<sup>2</sup>, 彭俊付<sup>3\*</sup>

(1. 北京中医药大学东直门医院, 北京 100700; 2. 中国中医科学院中药研究所, 北京 100700;  
3. 首都医科大学附属世纪坛医院, 北京 100038)

**[摘要]** 目的: 考察广痛消泡沫气雾剂中主要成分延胡索乙素(THP)和盐酸小檗碱(Ber)在人体内的药代动力学过程。方法: 采用血药浓度法, LC-MS/MS 测定健康志愿者肛门给广痛消泡沫气雾剂后不同时间点的血药浓度, Win Nonlin 药动学数据处理软件计算药动学参数。结果: THP 和 Ber 分别在  $0.000\ 594 \sim 1.188$ ,  $0.000\ 536 \sim 1.072\ \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$  表现出良好的线性关系, 高、中、低 3 个剂量的回收率、日内和日间精密度均符合要求。THP 和 Ber 的主要药代动力学参数  $T_{\max}$  分别为  $(132.5 \pm 25.5)$ ,  $(132.5 \pm 30.1)\ \text{min}$ ,  $C_{\max}$  分别为  $(0.55 \pm 0.30)$ ,  $(0.31 \pm 0.32)\ \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 。结论: LC-MS/MS 选择性好, 灵敏度高, 适用于血浆样品成分含量的测定, 可成功用于广痛消泡沫气雾剂的健康人体血浆的动力学研究, 为进一步的复方药代动力学的研究奠定了基础。

**[关键词]** 广痛消泡沫气雾剂; 延胡索乙素; 盐酸小檗碱; 三重四极杆串联质谱联用

**[中图分类号]** R657.1+8 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)19-0182-05

**[doi]** 10.11653/syjf2013190182

## Pharmacokinetics Study of Guangtongxiao Foam Aerosols in Human Plasma

WANG Rui<sup>1</sup>, ZHU Li<sup>1</sup>, DENG Zhi-hao<sup>1</sup>, LI Peng-yue<sup>2</sup>, PENG Jun-fu<sup>3\*</sup>

**[收稿日期]** 20130708(005)

**[基金项目]** 北京中医药大学中青年教师项目(2012 JYBZZ-JS046)

**[第一作者]** 王锐, 硕士, 主治医师, 从事中医药防治肛肠疾病研究工作, Tel:010-84013737, E-mail: wr1981@126.com

**[通讯作者]** \* 彭俊付, 博士, 主任医师, 从事中医药防治肛肠疾病研究工作, Tel:010-63926207, E-mail: pengjunfu@126.com

- [9] 陈丽红, 范慧佳, 唐于平, 等. 葛根芩连配方颗粒在大鼠体内的药物代谢产物研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(24): 101.
- [10] 张华, 安靓, 徐冉驰, 等. 葛根芩连汤及不同配伍组中黄酮类成分的肠外翻吸收研究[J]. 中国中药杂志, 2011, 36(23): 3332.
- [11] 安靓, 张华, 张艺竹, 等. 采用在体单向肠灌流模型研究葛根芩连汤不同配伍组主要指标成分的肠吸收特性[J]. 药学学报, 2012, 47(12): 1696.
- [12] 张伯莎, 安靓, 张艺竹, 等. 葛根芩连汤中葛根和甘草对黄芩有效成分在大鼠肝代谢的影响[J]. 中草药, 2012, 43(11): 2227.
- [13] 柳文媛, 徐维露, 李萍, 等. LC-MS/M 法研究黄芩素及其主要代谢物在大鼠体内的组织分布与排泄[J]. 中国药科大学学报, 2009, 40(4): 348.
- [14] 陈永顺, 吴珍. 汉黄芩素白蛋白微球在大鼠体内的药代动力学及组织分布[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 14(6): 58.
- [15] Akao T, Kawabata K, Yanagisawa E, et al. Baicalin, the predominant flavone glucuronide of scutellariae Radix, is absorbed from the rat gastrointestinal tract as the aglycone and restored to its original form[J]. J Pharm Pharmacol, 2000, 52(12): 1563.
- [16] LIU T M, JIANG X H. Investigation of the absorption mechanisms of baicalin and baicalein in rats[J]. J Pharm Sci, 2006, 95(6): 1326.
- [17] XING J, CHEN X Y, ZHONG D F. Absorption and enterohepatic circulation of baicalin in rats[J]. Life Sci, 2005, 78(2): 140.
- [18] Akao T, Sakashita Y, Hanada M, et al. Enteric excretion of baicalein, a flavone of Scutellaria Radix, via glucuronidation in rat; involvement of multidrug resistance associated protein 2[J]. Pharm Res, 2004, 21(11): 2120.
- [19] 刘兆明, 马越鸣, 王天明, 等. 黄芩苷与黄芩素在离体大鼠肝、肾、小肠及膀胱中代谢的相互转化[J]. 药学学报, 2008, 43(6): 664.

[责任编辑 全燕]

- (1. Dongzhimen Hospital affiliated of Beijing university of Chinese Medicine, Beijing 100700, China;  
2. Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China;  
3. Beijing Shijitan Hospital, CMU, Beijing 100038, China)

**[ Abstract ] Objective:** To investigate pharmacokinetics process of the major components of Guangtongxiao foam aerosols tetrahydropalmatine (THP) and berberine hydrochloride (Ber) in human. **Method:** Using LC-MS/MS to measure plasma concentration at different time after rectal administration concentration of Guangtongxiao foam aerosols was determined, Win Nonlin software was used to calculate pharmacokinetic parameters. **Result:** In the range of 0.000 594-1.188, 0.000 536-1.072  $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ , THP, Ber showed good linearity, high, medium and low recovery rates of THP, and Ber, day and inter-day precision met the demands of quantification,  $T_{\text{max}}$  were (132.5  $\pm$  25.5), (132.5  $\pm$  30.1) min,  $C_{\text{max}}$  were (0.55  $\pm$  0.30), (0.31  $\pm$  0.32)  $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ . **Conclusion:** LC-MS/MS had good selectivity, high sensitivity for the determination of plasma sample, and can be used successfully in the study of the dynamics of human plasma that contain Guangtongxiao foam aerosols.

**[ Key words ]** Guangtongxiao foam aerosols; tetrahydropalmatine; berberine hydrochloride; LC-MS/MS

疼痛是痔术后最常见的并发症,一般通过缓解内括约肌的痉挛来缓解疼痛<sup>[1]</sup>。但口服硝苯地平类药物,用量较大而且容易产生严重的头痛、头晕、低血压等副作用<sup>[2-3]</sup>。广痛消泡沫气雾剂是东直门医院赵宝明教授根据肛肠疾病的发病特点及术后常见并发症研制的一种经直肠给药的中药复方制剂,该复方主要由延胡索、白芍、厚朴、当归等8味中药组成,具有良好的解痉止痛、抗炎消肿的作用<sup>[4-6]</sup>,其能有效的缓解痔术后疼痛,而且引起的副作用较小。但有关直肠局部用药的一些具体问题尚未明确,如药物的剂量、入血的成分、给药的时间等需要进一步的研究和数据积累。前期实验已经证明其含有延胡索乙素(THP)和盐酸小檗碱(Ber)等有效成分<sup>[7]</sup>,为明确此2种成分在人体内的药物代谢动力学,故采用血药浓度法,LC-MS/MS同时测定血浆样品中THP和Ber的含量,研究人直肠给广痛消泡沫气雾剂的药物代谢动力学。

## 1 材料

**1.1 药材** 主要成分为:醋制延胡索 *Rhizoma Corydalis*(产地浙江,批号 103211201)购于北京卫仁中药饮片厂;白芍 *White Paeony Root*(产地安徽,批号 11120201)、当归 *Radix Angelicae Sinensis*(产地甘肃,批号 11122201)均购于北京西单医药有限公司责任公司;姜厚朴 *Cortex Magnoliae Officinalis*(产地四川,批号 101123919)购于北京同仁堂(亳州)饮片有限公司。以上药物经东直门医院高士华药师检定为道地药材。将复方中8位中药加工提取制成广痛消泡沫气雾剂<sup>[7]</sup>。

**1.2 试剂与药品** 甲醇为色谱纯(Fisher Scientific,批号 110939);乙腈为色谱纯(Fisher Scientific,批号 100606);甲酸为分析纯(Sigma 批号 100890113);超纯水为分析室自制;分析用水为娃哈哈纯净水(杭州娃哈哈集团有限公司);延胡索乙素(中国食品药品检定研究所,纯度 99.8%,批号 110726-201213),盐酸小檗碱(中国食品药品检定研究所,纯度 86.7%,批号 110713-201212),消旋山莨菪碱(中国食品药品检定研究所,纯度 99.4%,批号 100249-200902)。

**1.3 受试者** 体格检查排除心血管系统、呼吸系统、消化系统、内分泌系统、泌尿系统、中枢神经系统等疾病。排除近期腹泻、便秘病史,药物与食物过敏史,受试前1周饮酒及服用过其他药物,试验前2个月内参加过其他药物的临床试验或有献血史者。

**1.4 仪器** Agilent 6410 QQQ LC-MS 型分析系统,由美国 Agilent RRLC 液相色谱仪及 Agilent 6410 QQQ 三重四极杆质谱检测器组成,Masshunter 工作站(美国 Agilent 公司);Sartorius 型分析天平(赛多利斯科学仪器有限公司);QL-901 型涡旋混合器(江苏海门市麒麟医用仪器厂);HGC-24A 型氮吹仪(北京中兴汇利科技发展有限公司);TGL-16M 型高速离心机(上海卢湘仪)。

## 2 方法

**2.1 对照品溶液的制备** 分别精密称取 THP 2.97 mg、Ber 2.68 mg,用乙腈定容于 100 mL 的量瓶中;精密称取内标消旋山莨菪碱 5.38 mg 用乙腈定容于 50 mL 量瓶中,作为混合对照品储备液和内标储备液。置于 4  $^{\circ}\text{C}$  冰箱保存。

## 2.2 色谱-质谱条件

**2.2.1 色谱条件** Agilent Eclipse Plus C<sub>18</sub> 色谱柱 (2.1 mm × 100 mm, 3.5 μm), 流动相 A: 0.1% 甲酸水, B: 乙腈, 0 ~ 1 min (B 15%, 0.2 mL·min<sup>-1</sup>); 1 ~ 2 min (B 15% ~ 40%, 0.3 mL·min<sup>-1</sup>); 2 ~ 7 min (B 40% ~ 80%, 0.3 mL·min<sup>-1</sup>); 7 ~ 8 min (B 80% ~ 15%, 0.3 mL·min<sup>-1</sup>); 8 ~ 10 min (B 15%, 0.3 mL·min<sup>-1</sup>), 10 ~ 11 min (B 15%, 0.2 mL·min<sup>-1</sup>), 12 min (B 15%, 0.2 mL·min<sup>-1</sup>); 自动进样盘温度 15 °C, 柱温 30 °C, 进样量 10 μL。

**2.2.2 质谱条件** 采用 ESI 离子源, 正离子模式, 具体参数如下: 毛细管电压 4 000 V, 雾化气及去溶剂气为氮气, 雾化压力为 25 Psi, 温度 300 °C, 流速 10 L·min<sup>-1</sup>, 碰撞气为高纯氮气, 压力为 0.1 MPa, 质谱的半峰宽均为 0.7 amu。采用多反应监测 (MRM) 模式对药物离子浓度进行测定, THP 和 Ber 的检测离子对分别为 356.2/192.2, 336.1/320.2。

**2.3 血浆处理方法** 取人血浆 200 μL, 置于 1.5 mL 具塞离心管中, 加入 50 μL 内标溶液 (消旋山莨菪碱 7.04 μg·L<sup>-1</sup>) 涡旋 30 s, 再加丙酮 600 μL, 混合涡旋振荡 2 min, 15 000 r·min<sup>-1</sup> 离心 10 min, 分离上清 600 μL, 40 °C 氮气吹干, 残留物用 80% 乙腈 100 μL 溶解, 涡流 1 min, 15 000 r·min<sup>-1</sup> 离心 10 min, 取上清待测。

**2.4 专属性考察** 比较空白血浆、真实含药血浆、对照品空白血浆的色谱行为, 考察是否存在内源性干扰。

**2.5 标准曲线的制备** 配制 THP 与 Ber 对照品血浆混标不同质量浓度溶液, 使终质量浓度分别为 0.000 594, 0.001 188, 0.005 94, 0.011 88, 0.059 4, 0.118 8, 0.594, 1.188 μg·L<sup>-1</sup> 和 0.000 536, 0.001 072, 0.005 36, 0.010 72, 0.053 6, 0.107 2, 0.536, 1.072 μg·L<sup>-1</sup>, 按 2.3 项处理后, LC-MS/MS 检测, 以待测成分色谱峰面积与内标物峰面积比值为纵坐标, 样品浓度为横坐标进行线性回归。

**2.6 提取回收率** 取人空白血浆, 按 2.5 项下方法配制 THP 低、中、高 3 个质量浓度 (分别为 0.001 188, 0.059 4, 0.594 μg·L<sup>-1</sup>) 的质量控制样品以及 Ber 低、中、高 3 个质量浓度 (分别为 0.001 072, 0.053 6, 0.536 μg·L<sup>-1</sup>) 的质量控制样品, 按 2.3 项下操作, 同时将相同质量浓度的对照品溶液直接进样, 将经过提取所得的色谱峰面积与未经提取直接进样所得的色谱峰面积比较, 计算得样品的提取回收率, 每一质量浓度水平进行 5 份样本

分析。

**2.7 准确度实验** 取人空白血浆, 按 2.5 项下方法配制 THP 低、中、高 3 个质量浓度 (分别为 0.001 188, 0.059 4, 0.594 μg·L<sup>-1</sup>) 的质量控制样品以及 Ber 低、中、高 3 个质量浓度 (分别为 0.001 072, 0.053 6, 0.536 μg·L<sup>-1</sup>) 的质量控制样品, 按 2.3 项下操作; 由标准曲线方程求出样品质量浓度, 将其与已知添加质量浓度比较, 计算得样品的准确度, 每一质量浓度水平进行 5 份样本分析。

**2.8 精密度实验** 取人空白血浆, 按 2.5 项下方法配制 THP、低中、高 3 个质量浓度 (分别为 0.001 188, 0.059 4, 0.594 μg·L<sup>-1</sup>) 的质量控制样品以及 Ber 低、中、高 3 个质量浓度 (分别为 0.001 072, 0.053 6, 0.536 μg·L<sup>-1</sup>) 的质量控制样品, 按 2.3 项下操作; 每一浓度进行 5 份样本分析, 连续测定 3 d, 计算日内、日间精密度, 以相对标准偏差 (RSD) 表示。

**2.9 稳定性考察** 取人空白血浆, 按 2.5 项下方法配制 THP 低、中、高 3 个质量浓度 (分别为 0.001 188, 0.059 4, 0.594 μg·L<sup>-1</sup>) 的质量控制样品以及盐酸 Ber 低、中、高 3 个质量浓度 (分别为 0.001 072, 0.053 6, 0.536 μg·L<sup>-1</sup>) 的质量控制样品, 按 2.3 项下操作, 测定各成分的质量浓度。

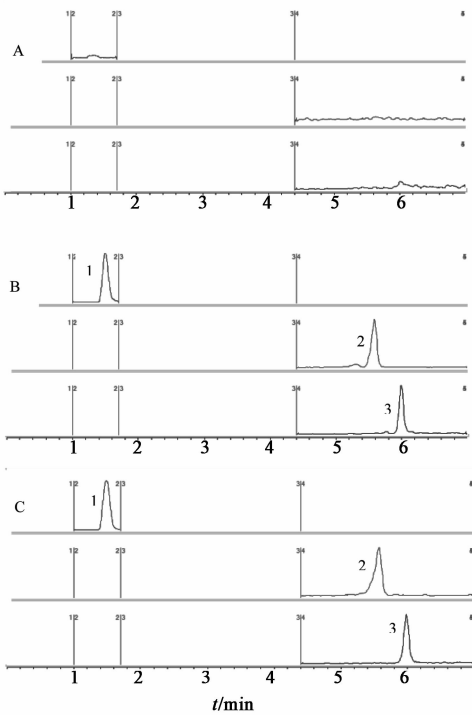
**2.10 给药方案** 健康志愿者于给药前 12 h 给予 110 mL 甘油灌肠剂 (保定步长天浩制药有限公司) 灌肠, 给药前肘静脉置管, 用多卡因凝胶涂抹给药导管, 左侧卧位肛门喷射给药, 给药剂量为 (0.165 ± 0.05) g·kg<sup>-1</sup> 分别于给药后 5, 20, 35, 50, 75, 100, 120, 150, 180, 240, 300 min 从肘静脉置管取血 3 mL, 放置于含有肝素钠的试管中, 含血试管置于冰盒中, 血采集完毕后, 3 000 r·min<sup>-1</sup> 离心 10 min, 分离血浆, -20 °C 冰箱保存, 备用, 整个试验期间不能饮用冷饮、醇类、咖啡及其他易引起便意的食物。

**2.11 数据处理** 实验数据用 Winnonlin 药动力学软件, 采用非房室模型法分析 (统计矩法) 进行药代动力学参数计算。

## 3 结果

**3.1 专属性考察** 以上色谱条件下, 可以看出 THP 和 Ber 在色谱峰出无内源性干扰, 见图 1, 表明专属性良好。

**3.2 标准曲线** 在上述色谱条件下分析, 以样品浓度对色谱峰面积比值进行线性回归, 得回归方程:  $Y_{\text{THP}} = 1.7137X + 0.2161$ ,  $R^2 = 0.998$ ,  $Y_{\text{Ber}} = 0.1482X + 0.0288$ ,  $R^2 = 0.9978$ 。结果表明, THP



A. 空白血浆;B. 空白血浆加对照品;C. 人实测血浆

1. 消旋山莨菪碱 2. THP;3. Ber

图1 样品的 LC-MS/MS 离子流

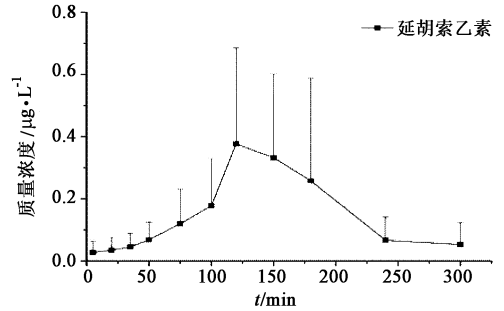
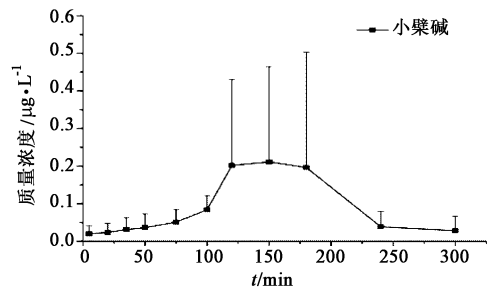
在  $0.000\ 594 \sim 1.188\ \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 、Ber 在  $0.000\ 536 \sim 1.072\ \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$  呈良好的线性关系。

**3.3 提取回收率** THP 和 Ber 低、中、高 3 个质量浓度的质量控制样品的提取回收率及 RSD 分别为  $(85.7 \pm 7.54)\%$ 、 $(89.45 \pm 6.7)\%$ 、 $(92.5 \pm 6.54)\%$  和  $(88.45 \pm 8.35)\%$ 、 $(90.23 \pm 7.45)\%$ 、 $(93.34 \pm 5.77)\%$ 。

**3.4 准确度** THP 和 Ber 低、中、高 3 个质量浓度的质量控制样品的准确度及 RSD 分别为  $(86.5 \pm 6.35)\%$ 、 $(88.75 \pm 3.5)\%$ 、 $(90.5 \pm 3.11)\%$  和  $(87.25 \pm 2.63)\%$ 、 $(87.95 \pm 2.25)\%$ 、 $(90.25 \pm 1.68)\%$ 。

**3.5 精密度试验** THP 和 Ber 低、中、高 3 个质量浓度的质量控制样品的日内精密度 RSD 分别为  $5.57\%$ 、 $6.32\%$ 、 $7.64\%$  和  $9.02\%$ 、 $4.35\%$ 、 $6.84\%$ ；日间精密度的 RSD 分别为  $7.25\%$ 、 $7.94\%$ 、 $9.47\%$  和  $11.09\%$ 、 $5.1\%$ 、 $8.13\%$ 。

**3.6 稳定性考察** 血浆样品在 3 次冷冻-融化循环实验中相对偏差  $RE < 12.0\%$ ，血浆样品室温放置 6 h 后处理的  $RE < 5.0\%$ ，血浆样品处理后在流动相中室温放置 24 h 的  $RE < 7.0\%$ 。

图2 THP 平均血药浓度-时间曲线 ( $\bar{x} \pm s, n=5$ )图3 Ber 平均血药浓度-时间曲线 ( $\bar{x} \pm s, n=5$ )

**3.7 药代动力学实验** THP, Ber 浓度时间曲线(图 2,3)。THP, Ber 药动学参数分析 广痛消泡沫气雾剂经肛门给药后,待测在不同时间点的血药浓度经 Winnonlin 药动学软件处理,采用非房室模型法分析(统计矩法)计算的药代动力学参数,结果见表 1。

表1 广痛消泡沫气雾剂肛门给药后 THP, Ber 的人体药代动力学参数 ( $\bar{x} \pm s, n=5$ )

参数	Ber	THB
$T_{\max}/\text{min}$	$132.5 \pm 30.1$	$132.5 \pm 25.5$
$C_{\max}/\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$	$0.31 \pm 0.32$	$0.55 \pm 0.30$
$HL_{\text{Lambda}_z}/\text{min}$	$57.06 \pm 39.74$	$69.37 \pm 72.60$
$AUC_{\text{last}}/\text{min}\cdot\text{ng}^{-1}\cdot\text{mL}^{-1}$	$28.25 \pm 28.34$	$46.29 \pm 27.85$
$AUC_{\text{INF}_{\text{obs}}}/\text{min}\cdot\text{ng}^{-1}\cdot\text{mL}^{-1}$	$30.97 \pm 30.52$	$52.77 \pm 34.63$
$AUM_{\text{last}}/\text{min}\cdot\text{ng}^{-1}\cdot\text{mL}^{-1}$	$4\ 296.42 \pm 4\ 597.47$	$6\ 861.21 \pm 4\ 968.51$
$AUM_{\text{CINF}_{\text{obs}}}/\text{min}\cdot\text{ng}^{-1}\cdot\text{mL}^{-1}$	$5\ 440.27 \pm 5\ 446.57$	$9\ 970.24 \pm 8\ 222.50$
$MRT_{\text{last}}/\text{min}$	$141.18 \pm 24.46$	$140.99 \pm 25.61$
$MRT_{\text{INF}_{\text{obs}}}/\text{min}$	$164.76 \pm 45.88$	$175.36 \pm 56.46$

#### 4 讨论

前期实验已经对广痛消水提物中 5 种有效成分进行了定量研究,对直肠给广痛消泡沫气雾剂的健康人体进行血药浓度测定时,原实验设计对延胡索乙素、盐酸小檗碱、芍药苷、厚朴酚、和厚朴酚的血药浓度同时进行测定,但发现厚朴酚、和厚朴酚在生物制品中含量极低,目前的检测方法无法对其含量进行准确定量;而芍药苷在水提物中含量较高,但在生物制品中不稳定,研究表明芍药苷易被肠道菌群代谢为苷元,经过样品前处理的过程后无法达到定量的目的<sup>[8]</sup>。故选择延胡索乙素和盐酸小檗碱作为药代动力学的考察指标。

在样品的处理方法过程中,分别考察了甲醇沉淀蛋白法、丙酮沉淀蛋白法、乙腈沉淀蛋白法以及乙酸乙酯萃取法。对其各自所得的回收率进行分析,结果最终选用使用丙酮沉淀蛋白回收率最高,因此选用此法作为本实验的样品处理方法。

肛门内括约肌的痉挛往往是导致肛肠疾病术后并发症的原因之一,而在通过口服药物缓解内括约肌痉挛的同时会产生一些药物的副作用;而中医药则显示出自己的特色,随着中药药理研究的不断深入,延胡索乙素及小檗碱有着良好的解痉止痛、抗炎消肿的药理作用<sup>[9-11]</sup>,而且副作用的发生率较低。通过直肠给药的方式目的性强,可避免肝脏首过效应,除发挥全身治疗作用外,更重要的是能发挥局部用药效应,延长药物作用时间,可避免消化液的酸碱度和酶对药物的影响和破坏,避免对胃肠道的刺激,有助于维持恒定的血药浓度和生理效应<sup>[12]</sup>。根据药代动力学参数,该药在给药后 5 min 即能在血中测到含量,说明该药吸收入血迅速,可快速起效,并且血药浓度能够维持一定的时间。THP, Ber 在人体的达峰时间  $T_{max}$  在 130 ~ 160 min, 8 个健康志愿者达到最高血药浓度的时间集中在给药后 2 ~ 3 h, 这种现象可能与给药剂量、给药深度及是否存在痔核静脉丛吸收有关。

研究表明<sup>[13]</sup>局部用药在局部的药物浓度要高于口服用药后经体循环到达局部的药物浓度,但局部组织的药物浓度不易测得,故本实验初步讨论局部用药后的全身药物代谢动力学,为今后用药提供依据,并为该制剂给药途径提供了科学的依据。改变给药途径是提高一些药物生物利用度的有效方

法,同时改变给药途径也可能是提高中药疗效的有效手段。

#### [参考文献]

- [1] 邓志灏,赵宝明. 痔外剥内扎术后的解痉治疗 [J]. 世界华人消化杂志, 2013, 21(19):1828.
- [2] Mustafa N A, Cengiz S, Türkyilmaz S, et al. Comparison of topical glyceryl trinitrate ointment and oral nifedipine in the treatment of chronic anal fissure [J]. Acta Chir Belg, 2006, 106(1):55.
- [3] Cook T A, Humphreys M M, McC Mortensen N J. Oral nifedipine reduces resting anal pressure and heals chronic anal fissure [J]. Br J Surg, 1999, 86:1269.
- [4] 张志谦,赵宝明,张书信,等. 广痛消泡沫气雾剂止痛促愈合的实验研究 [J]. 中国中医药信息杂志, 2012, 19(3):33.
- [5] 赵宝明,张志谦,张书信,等. 广痛消泡沫气雾剂止血抗炎作用实验研究 [J]. 中华中医药学刊, 2011, 29(10):2164.
- [6] 吴振宇,吴广均,赵宝明,等. 广痛消泡沫气雾剂的止痛解痉作用 [J]. 中国中药杂志, 2001, 26(8):559.
- [7] 朱莉,王锐,李鹏跃,等. 三重四级杆串联质谱(LC-MS/MS)法同时测定复方广痛消水提物中 5 种有效成分的含量 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(10):91.
- [8] 刘东锋,张莉,陈婷. 四逆散有效成分芍药苷药代动力学研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2005, 11(2):36.
- [9] 贺凯,高建莉,赵光树. 延胡索化学成分、药理作用及质量控制研究进展 [J]. 中草药, 2007, 38(12):1909.
- [10] 丁南南,童珊珊,丁丽霞,等. 小檗碱的分析方法及药理作用研究进展 [J]. 药物分析杂志, 2012, 32(7):1296.
- [11] 张日东,白瑞苗,魏敬. 盐酸小檗碱对大鼠肾小管上皮细胞缺血再灌注损伤的保护作用 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(4):165.
- [12] 杨莽,张彩霞,陈德敏. 羟磷灰石骨水泥/去甲万古霉素缓释系统的体内释药试验 [J]. 上海第二医科大学学报, 2005, 25(2):158.
- [13] 姜俊勇,陈志明,何文. 酮洛芬脂质体凝胶在大鼠体内的药物动力学及皮肤组织分布研究 [J]. 中国药师, 2010, 13(12):1704.

[责任编辑 邹晓翠]