

平衡透析法、超滤法结合液质联用技术比较测定注射用
复方荭草中黄酮类成分的血浆蛋白结合率

黄勇,牟景丽,陈慧,郑林,何峰,张治蓉,王永林*
(贵阳医学院药学院,贵阳 550004)

[摘要] 目的:测定注射用复方荭草中黄酮类成分的人血浆蛋白结合率,为临床安全用药及血浆蛋白测试方法研究提供依据。方法:以超高效液相色谱-质谱联用为检测手段,采用平衡透析法、超滤法考察荭草素、牡荆素、木犀草苷、槲皮苷等黄酮类成分与血浆蛋白的结合情况,并比较二者的差异。结果:注射用复方荭草在人血浆中质量浓度为 5~100 mg·L⁻¹时,荭草素、牡荆素、木犀草苷、槲皮苷等黄酮的结合率较强且无浓度依赖性,两种测定方法牡荆素和木犀草苷存在统计学差异($P < 0.01$)。结论:建立的平衡透析法、超滤法均能够满足血浆蛋白结合率测定的要求,两种方法所测定的部分指标存在差异。

[关键词] 黄酮;血浆蛋白结合率;超滤法;平衡透析法;液质联用

[中图分类号] R283.6 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9903(2012)20-0091-06

Equilibrium Dialysis, Ultrafiltration Combined with UPLC-ESI-MS/MS to
Determine the Plasma Protein Binding Rate of Flavonoids
in Compound Hongcao Freeze-Dried Powder for Injection

HUANG Yong, MU Jing-li, CHEN Hui, ZHENG Lin, HE Feng, ZHANG Zhi-rong, WANG Yong-lin*
(School of pharmacy, Guiyang Medical College, Guiyang 550004, China)

[Abstract] **Objective:** Determining the plasma protein binding rate of flavonoids in Compound Hongcao freeze-dried powder for injection to provide a reference for clinical safe medication and the method for the plasma protein binding. **Method:** The ultra-high performance liquid chromatography-mass spectrometry (UPLC-ESI-MS/MS) as a detection tool, using equilibrium dialysis method and ultrafiltration to study the plasma protein binding rate of orientin, vitexin, cynaroside and quercitrin, and compare the differences between the results. **Result:** When the drug-plasma concentrations were from 5-100 mg·L⁻¹, the results showed high plasma binding ability of these compounds with two method and the binding rates were independent of the investigated concentrations. However, two method determination of vitexin and cynaroside showed statistical difference ($P < 0.01$). **Conclusion:** The established methods as equilibrium dialysis and ultrafiltration both meet the require of determination the plasma protein binding and the two method had showed difference in some compounds.

[Key words] flavonoids; plasma protein binding rate; equilibrium dialysis ultrafiltration; UPLC-ESI-MS/MS

注射用复方荭草为贵州民族用药基础上研制的
中药新药,目前已完成临床研究,本品以荭草为君
药,由黔产荭草和灯盏细辛两味中药经现代制剂工
艺研制而成,临床用于冠心病、心绞痛、心血瘀阻证

[收稿日期] 20111214(003)
[基金项目] 国家科技重大专项(2008ZX09101-021);国家自然科学基金项目(308603);贵州省科技计划重大专项(黔科合重大专项字[2007]6010号)
[第一作者] 黄勇,副教授,硕士,从事天然药物活性物质基础及药代动力学研究,Tel:13885075603, E-mail:mailofhy@126.com
[通讯作者] *王永林,教授,博士生导师,从事中药活性成分研究及新药开发研究,Tel:0851-6908899, E-mail:gywyl@gmc.edu.cn

等^[1]。化学成分研究结果表明主要含黄酮类及酚酸类化合物,经药效学实验证实该类化合物为其主要活性成分^[1-3]。荳蔻素具有清热解毒、抗凝血、抗菌等作用^[4];牡荆素具有明显的降压、抗感染和抗痉挛的活性^[5];木犀草苷具有很强的抗呼吸道合胞体病毒及抗副流感 3 型病毒的活性^[6];槲皮苷具有治疗心肌缺血缺氧的生理活性^[7]。而上述成分正是该药物中所含黄酮类的代表。

药物的血浆蛋白结合率是药动力学的重要参数,是药物临床评价不可缺少的指标^[8]。药物吸收入血后只有游离型的药物能从血液进入作用部位发挥药理作用,而结合型的药物则无药理活性,游离型药物的浓度与药物的药效学、毒理学过程密切相关^[9],故测定药物的血浆蛋白结合率对药物尤其是中药注射剂的药动、药效学、临床药理学研究具有重要意义^[10]。本实验采用超滤法、平衡透析法测定注射用复方荳蔻中荳蔻素、牡荆素、木犀草苷、槲皮苷等活性成分在人血浆中的蛋白结合率,并将两者进行比较,为临床用药及测试方法的研究提供一定的理论依据。

1 材料

1.1 仪器 超高效液相色谱 ACQUITY UPLC 系统,包括二元超高压溶剂系统、柱温箱、电喷雾三重四级质谱仪、Masslynx 4.1 质谱工作站(Waters 公司), Allegra 64R 型冷冻高速离心机(美国 Beckman 公司), MTN-2800D 型氮吹仪(天津奥特塞恩斯仪器有限公司), EL204 型电子天平(上海梅特勒-托利多仪器有限公司), YM-10 型超滤离心管(截留相对分子量 10 K, 美国 Millipore 公司), MD34 (8 000 ~ 10 000) 型透析袋(塞兰博生物制品有限公司)。

1.2 药品与试剂 葛根素对照品(中国药品生物制品检定所,批号 0752-9605,纯度 > 99%);荳蔻素、牡荆素、木犀草苷、槲皮苷对照品(纯度 ≥ 98%,经 NMR, MS 鉴定),注射用复方荳蔻(规格 100 mg/支,批号 1001053),人血浆(由贵州省血液中心提供,许可证号 07001),甲酸(色谱纯,纯度 ≥ 98%),甲醇、乙腈(均为色谱纯,天津市科密欧化学试剂有限公司),实验用水为超纯水,其他试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 色谱条件 Waters BEH C₁₈ 色谱柱(2.1 mm × 50 mm, 1.7 μm), Waters Van Guard BEH C₁₈ 保护柱(2.1 mm × 5 mm, 1.7 μm), 流动相 0.1% 甲酸乙腈(A), 0.1% 甲酸水(B), 梯度洗脱(0 ~ 0.5 min, 10% A; 0.5 ~ 2 min, 10% ~ 30% A; 2 ~ 2.5 min, 90% A;

2.5 ~ 3.5 min, 10% A), 流速 0.35 mL · min⁻¹, 柱温 45 ℃, 进样体积 1 μL。

2.2 质谱条件 采用电喷雾电离源, 毛细管电压 3 kV, 离子源温度 120 ℃; 喷雾气与反吹气氮气, 去溶剂气流速 650 L · h⁻¹, 去溶剂气温度 350 ℃, 反吹气流速为 50 L · h⁻¹; 碰撞气氩气, 碰撞气流速 0.16 mL · min⁻¹; 扫描方式为多反应离子监测(MRM), 正离子模式(ESI⁺), 用于定量的离子对为 *m/z*: 449.2 → 329.2(荳蔻素), 433.2 → 313.0(牡荆素), 449.2 → 287.1(木犀草苷), 449.2 → 303.4(槲皮苷), 417.0 → 267.0(葛根素, 内标), 锥孔电压分别为 35, 35, 35, 35, 30 V, 碰撞能量分别为 30, 30, 25, 30, 15 V。

2.3 溶液的配制

2.3.1 对照品储备液的配制 精密称取荳蔻素、牡荆素、木犀草苷、槲皮苷对照品适量, 置入 100 mL 量瓶中, 甲醇溶解并稀释至刻度, 摇匀, 配制成质量浓度分别为 1.01, 0.996, 0.982, 1.01 g · L⁻¹ 的对照品储备液, 内标葛根素配制成质量浓度为 9.0 mg · L⁻¹。将储备液置于 4 ℃ 储存备用。

2.3.2 磷酸缓冲液(PBS)的配制 精密称取 KH₂PO₄ 0.20 g, Na₂HPO₄ 2.88 g, KCl 0.20 g, NaCl 8.00 g, 于 1 000 mL 量瓶中, 去离子水溶解并稀释至刻度, 得 pH 7.4 磷酸缓冲液, 4 ℃ 储存备用。

2.4 样品预处理方法

2.4.1 血浆样品的处理 精密吸取血浆 200 μL, 依次加入 50 μL 3 mol · L⁻¹ 甲酸、补加 50 μL 甲醇、20 μL 葛根素内标溶液, 加入 800 μL 甲醇沉淀蛋白, 涡混 1 min, 超声 5 min, 于冷冻高速离心机 4 ℃, 20 000 r · min⁻¹, 离心 10 min, 取上清液于 48 ℃ N₂ 吹干。用 500 μL 甲醇复溶, 涡混 1 min, 超声 10 min 后, 于 4 ℃, 20 000 r · min⁻¹, 离心 10 min, 取上清液进样分析。

2.4.2 缓冲液的处理 精密吸取缓冲液 200 μL, 依次加入 50 μL 3 mol · L⁻¹ 甲酸, 补加 50 μL 甲醇, 20 μL 葛根素内标溶液, 除不加甲醇沉淀蛋白外, 其余操作步骤同上。

2.5 标准曲线的制备 在空白血浆或缓冲液中加入荳蔻素、牡荆素、木犀草苷、槲皮苷对照储备液, 配制成相应质量浓度的标准溶液, 按 2.4 项下样品处理方法操作。以样品质量浓度为横坐标(*X*), 样品与内标物峰面积比值为纵坐标(*Y*), 用加权最小二乘法加权进行回归计算, 权重系数为(1/*C*), 得线性回归方程(表 1 ~ 2)。结果表明在测定范围内, 线性关系良好。

表 1 血浆中化合物质量浓度及回归方程								
化合物	质量浓度/ $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$						回归方程	r
	1	2	3	4	5	6		
荭草素	0.330	0.990	2.969	8.907	26.72	80.160	$Y=0.472X-0.027$	0.998
牡荆素	0.108	0.323	0.969	2.906	8.717	26.150	$Y=0.651X-0.030$	0.999
木犀草苷	0.015	0.045	0.136	0.409	1.228	3.683	$Y=2.761X-0.013$	0.998
槲皮苷	0.083	0.249	0.748	2.244	6.733	20.200	$Y=0.538X-0.044$	0.997

表 2 缓冲液中化合物质量浓度及回归方程								
化合物	质量浓度/ $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$						回归方程	r
	1	2	3	4	5	6		
荭草素	0.025	0.074	0.223	0.668	2.004	6.012	$Y=2.844X-0.059$	0.998
牡荆素	0.024	0.074	0.221	0.664	1.992	5.976	$Y=3.463X-0.066$	0.998
木犀草苷	0.003	0.009	0.027	0.082	0.246	0.737	$Y=130.470X-0.025$	0.997
槲皮苷	0.010	0.031	0.094	0.281	0.842	2.525	$Y=2.670X-0.027$	0.996

2.6 方法学验证

2.6.1 测定方法的专属性 分别精密吸取空白血浆 200 μL 或空白磷酸缓冲液 1 mL,加入一定质量浓度标准溶液和内标溶液,含药人血浆或含药磷酸缓冲液,除空白样品不加内标和补加 50 μL 甲醇外,其余分别按 2.4 项下操作,获得相应色谱图。在选定的色谱及质谱条件下荭草素、牡荆素、木犀草苷、槲皮苷等 4 种黄酮及内标的相对保留时间分别为 1.75,1.91,1.98,2.16,1.4 min,各成分分离良好,未见空白血浆或缓冲液中有杂质干扰,具有较好的专属性,分析条件可行,相关色谱图见图 1。

2.6.2 回收率 取空白血浆及空白 PBS 缓冲液 1 mL,除不加内标外,其余按 2.4 项下操作,配制成高、中、低 3 个质量浓度的 QC 样品各 5 份,进样并记录各物质峰面积($A_{\text{提取}}$)及其与内标峰面积的比值(R);另用甲醇配制相应高、中、低浓度的混合对照品溶液,加入内标不经提取直接进样,记录各物质峰面积(A)。以提取后的峰面积值与未经提取直接进样获得的峰面积值之比($A_{\text{提取}}/A$),得各物质的提取回收率;将 R 分别代入各自标准曲线,计算各标准物质质量浓度 $C_{\text{实测}}$ 。将实测质量浓度与已知加入质量浓度(C)相比($C_{\text{实测}}/C$)得方法学回收率。结果见表 3~4。表明待测化合物的回收率良好,方法学研究结果符合要求。

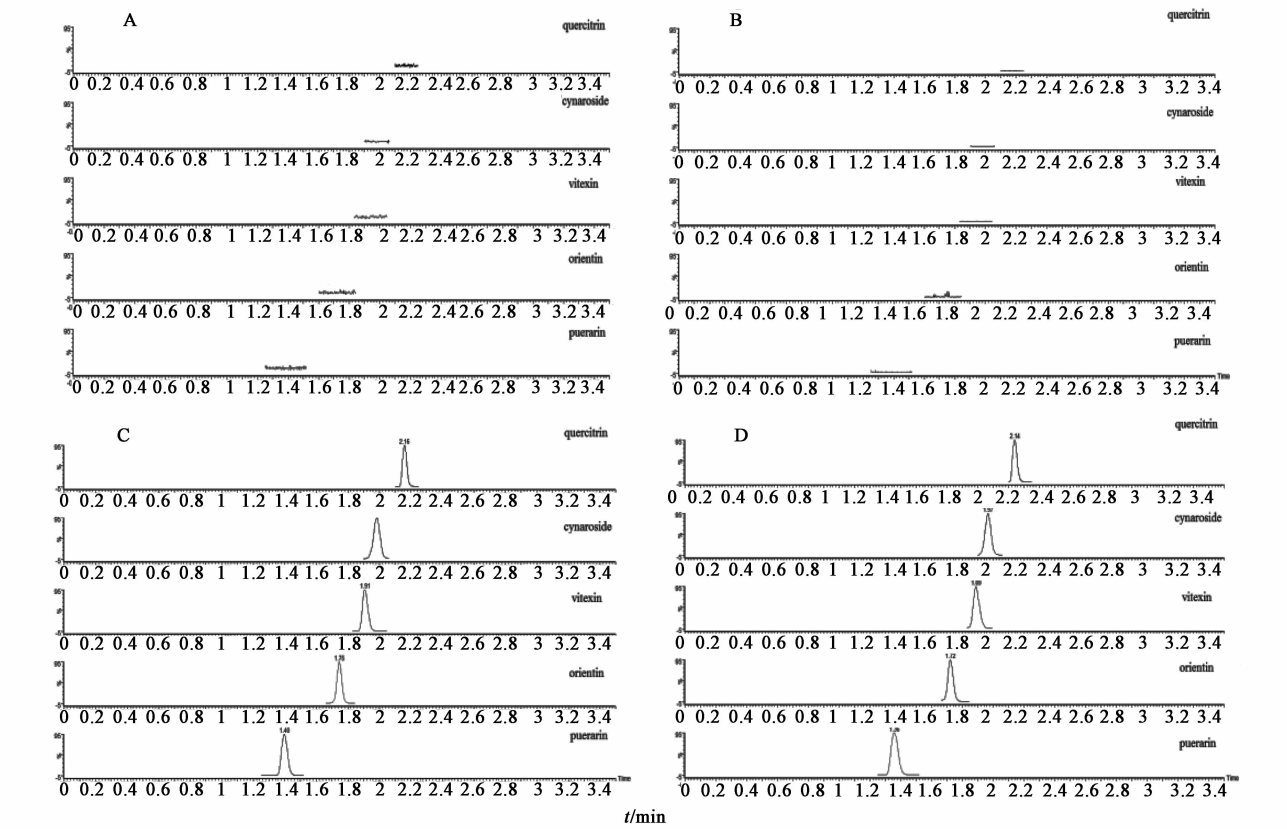
2.6.3 精密度 同上法配制高、中、低 3 个质量浓度的质控血浆及缓冲液样品,按 2.4 项下平行操作,每个系列质量浓度做 5 份,1 d 内重复测定 5 次,计

算日内 RSD;连续测定 3 d,求算日间 RSD。以 RSD 为衡量指标,结果见表 3~4。结果表明待测化合物的精密度良好。

表 3 荭草素、牡荆素、木犀草苷、槲皮苷在血浆中的回收率及精密度($n=5$)					
化合物	加入浓度/ $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$	提取回收率/%	方法回收率/%	精密度	
				日内 RSD/%	日间 RSD/%
荭草素	0.990	99.98 $\pm$ 4.4	94.0 $\pm$ 7.0	3.5	7.6
	8.907	106.54 $\pm$ 3.4	110.0 $\pm$ 4.6	3.0	4.0
	80.160	106.69 $\pm$ 7.9	107.3 $\pm$ 1.2	5.5	2.4
牡荆素	0.323	81.79 $\pm$ 1.8	82.7 $\pm$ 10.4	2.4	8.9
	2.905	103.13 $\pm$ 1.1	96.9 $\pm$ 6.2	1.1	5.3
	26.145	103.80 $\pm$ 2.2	116.7 $\pm$ 1.1	3.6	1.5
木犀草苷	0.045	98.04 $\pm$ 1.4	91.1 $\pm$ 12.2	4.5	11.8
	0.409	103.20 $\pm$ 4.3	98.0 $\pm$ 4.0	1.9	4.7
	3.683	106.02 $\pm$ 2.9	106.5 $\pm$ 2.7	4.5	2.6
槲皮苷	0.249	106.61 $\pm$ 6.6	94.9 $\pm$ 5.3	5.4	7.1
	2.244	108.37 $\pm$ 5.4	86.1 $\pm$ 5.3	7.5	4.3
	20.200	100.78 $\pm$ 2.3	110.3 $\pm$ 2.0	8.3	2.0

2.6.4 稳定性考察 分别配制 4 种物质高、中、低 3 个质量浓度的质量控制样品(QC),样品处理后至进样瓶中,在 0,6 h 分别进样分析,以考察处理后血浆样品及缓冲液中各指标成分在室温条件下的稳定性,每一质量浓度平行 3 份。

同法配制高、中、低 3 个质量浓度血浆样品及缓



A. 空白血浆;B. 空白缓冲液;C. 血浆样品;D. 缓冲液样品

图 1 荭草素、牡荆素、木犀草苷、槲皮苷及内标在空白血浆及缓冲液中的流动色谱

表 4 荭草素、牡荆素、木犀草苷、槲皮苷在缓冲液中的回收率及精密度 ($\bar{x} \pm s, n = 5$)

化合物	加入浓度 /mg·L ⁻¹	提取回收率 /%	方法回收率 /%	精密度	
				日内 RSD/%	日间 RSD/%
荭草素	0.074	83.7 ± 2.9	90.3 ± 5.4	4.8	9.2
	0.668	91.7 ± 3.2	94.7 ± 7.0	7.6	4.4
	6.012	99.2 ± 10.3	109.5 ± 3.0	3.6	3.3
牡荆素	0.074	82.3 ± 1.3	93.0 ± 5.9	4.5	5.8
	0.664	89.7 ± 4.0	96.6 ± 4.0	7.1	3.1
	5.976	104.1 ± 5.3	119.3 ± 2.4	3.1	2.4
木犀草苷	0.009	72.2 ± 3.3	82.2 ± 12.1	14.1	13.2
	0.082	91.7 ± 5.8	101.0 ± 8.4	7.0	5.1
	0.737	98.6 ± 7.7	113.7 ± 3.9	3.4	3.0
槲皮苷	0.031	84.9 ± 0.8	80.7 ± 7.5	5.8	8.4
	0.281	93.3 ± 2.4	85.6 ± 10.4	4.9	7.1
	2.525	84.9 ± 5.4	97.9 ± 2.9	7.2	2.4

冲液样品(QC),分3份,室温(约20℃)放置6h,4℃冷藏8h,反复冻融3次,经处理后进样测定各待测物浓度,以考察血浆及缓冲液中各指标成分在室

温,冷藏,反复冻融条件下的稳定性,每一质量浓度平行3份。结果表明,血浆或缓冲液中高、中、低质量浓度的质控样品在上述3种条件下的RSD均<10%,样品稳定性良好。

2.7 血浆蛋白结合率实验

2.7.1 超滤离心法^[11-12] 取1 mL各浓度样品溶液(5,10,25,50,100 mg·L⁻¹)置超滤离心管中,于4℃静置过夜,预饱和超滤膜。使用前将超滤离心管高速离心并用滤纸擦干以除去管中残留的溶液。取2 mL空白血浆若干份,分别加入100 μL新配制的质量浓度分别为5,10,25,50,100 mg·L⁻¹的溶液,涡混30 s后,置于37℃水浴中孵育30 min,涡混均匀后,置于超滤离心管中,于高速冷冻离心机中,4℃,5 000 r·min⁻¹,离心25 min,分别精密移取离心管中溶液200 μL(超滤残液,总浓度D_t)及超滤液1 mL(游离浓度D_f),按2.4项下处理样品,液质联用仪测定。将所得的结果带入标准曲线中分别计算药物与蛋白结合的总浓度以及游离药物浓度。根据公式(1)计算血浆蛋白结合率。

蛋白结合率 = [(D_t - D_f)/D_t] × 100% (1)

2.7.2 平衡透析法^[13] 将透析袋剪成 3 cm 左右的小段,用蒸馏水煮沸 5 min,再用 60 ℃ 蒸馏水冲洗 2 min。取出少量缓冲液冲洗后,于缓冲液中浸泡,4 ℃ 保存备用。

将上述处理后的透析袋一端折叠用线结扎,将 1 mL 空白血浆加入透析袋内,放一粒玻璃珠以保证透析袋在缓冲液中保持垂直,透析袋内留一小空气泡,将透析袋另一端扎紧,使其悬浮于盛有 15 mL 缓冲液的广口瓶中,膜外缓冲液中样品质量浓度分别为 5,10,25,50,100 mg·L⁻¹,调节透析袋内外液面,使其保持在同一水平面,并避免透析袋贴于瓶壁。将瓶口密封后,于 4 ℃ 静置 72 h 至药物扩散平衡。

透析结束后,用 10% 的高氯酸溶液检查透析外液是否有蛋白漏出,有漏出者则该样品作废。分别测定透析袋内药物浓度 D_i 和袋外药物浓度 D_f ,并根据公式(1)计算血浆蛋白结合率。

按上法对注射用复方荭草在人血浆中 4 个黄酮类成分的血浆蛋白结合率进行测定,结果见表 5。数据采用 SPSS 18.0 统计学软件 Univariate 功能进行双因素(平衡透析、超滤法)多水平(浓度)方差分析,结果显示在所设置浓度范围内,两种方法不同浓度下测定的蛋白结合率无差异,而其中牡荆素和木犀草苷超滤法所测定的血浆蛋白结合率高于平衡透析法,结果具有统计学意义($P<0.01$)。

表 5 超滤法、平衡透析法测定血浆蛋白结合率($\bar{x}\pm s,n=5$)

药物浓度 /mg·L ⁻¹	结合率/%							
	荭草素		牡荆素		木犀草苷		槲皮苷	
	平衡透析法	超滤法	平衡透析法	超滤法	平衡透析法	超滤法	平衡透析法	超滤法
100	85.69±0.9	84.27±2.7	83.37±0.8	86.43±2.5	74.2±2.7	82.13±6.0	84.80±0.9	86.40±3.0
50	85.93±0.6	85.88±1.8	84.20±0.8	86.78±1.2	75.23±1.6	82.23±1.1	86.33±1.1	85.88±2.6
25	86.39±0.6	86.45±1.3	85.34±0.8	87.24±2.0	73.87±3.7	83.71±2.5	86.85±0.9	86.88±0.8
10	86.32±0.8	86.75±2.1	84.92±0.3	87.22±1.4	75.37±3.4	83.09±4.1	86.94±1.4	87.00±2.4
5	86.43±1.9	86.89±1.8	85.03±1.8	87.36±4.4	78.60±4.4	84.04±2.3	87.10±1.3	86.75±2.8

注:两种方法不同浓度比较, $P>0.05$,牡荆素和木犀草苷超滤法与平衡透析法比较, $P<0.01$ 。

3 讨论

血浆蛋白结合率的测定方法有平衡透析法、超滤法、凝胶过滤法、超速离心法和白蛋白微球测定法等,前两种方法较为常用。平衡透析法的优点是原理简单、操作方便、可测定处于平衡状态下的游离药物的浓度。超滤法的优点是测定快速,只需几十分钟即可收集到足够供测定的血浆超滤液,若与高灵敏度的液质联用检测技术相结合,超滤法已广泛用于大规模生物样品的游离药物浓度测定^[13-14],实际测试工作通常根据实验条件加以选择。本实验同时采用平衡透析法、超滤法结合液质联用技术对药物中荭草素等黄酮类成分的血浆蛋白结合率进行测定,以期研究并比较不同方法下中药注射剂多成分的血浆蛋白结合性。研究结果表明,部分测定指标平衡透析法所得结合率较超滤法稍低,可能因平衡透析法中的稀释作用、Gibbs-Donn 效应以及体积迁移效应对蛋白结合率的影响以及非特异性的透析膜表面的药物吸附效应所致^[15]。

分别利用平衡透析法及超滤离心法模拟待药物在人体内以可能的浓度与血浆结合的过程,并以液质联用技术分别测定药物在透析袋内血浆中的浓

度、透析袋外缓冲液中的浓度及超滤离心前后药物的浓度。两种方法所测得的荭草素等黄酮与人血浆蛋白结合率均在 70% 以上,且与血浆蛋白结合能力在考察的浓度范围内无浓度依赖性。较高的结合率表明该药物中黄酮类成分可能大部分以结合状态存在,提示该药物在临床应用时易受患者状态或其他药物合用的影响,因此在药物合并使用时,应注意血浆蛋白结合竞争可能引发的不良反应^[16-17]。

[参考文献]

[1] 郑尚珍,王定勇,刘武霞,等. 荭草中的黄酮类化合物[J]. 西北师范大学学报:自然科学报,1999,35(4):4.

[2] 兰燕宇,刘丽娜,王永林,等. 注射用复方荭草(冻干粉针)指纹图谱研究[J]. 中国中药杂志,2008,30(6):440.

[3] 吴莹,王永林,兰燕宇,等. 注射用复方荭草冻干粉针中野黄芩苷的含量测定[J]. 中国药业,2005,14(7):32.

[4] 万先伦,马琳,王永林,等. HP LC 测定荭叶心通软胶囊中异荭草素、荭草素的含量[J]. 中国中药杂志,2007,32(16):1722.

[5] 樊轻亚,范华均,黄晓文,等. 微波辐射/HPLC 测定农吉利中牡荆素和异牡荆素的含量[J]. 中成药, 2010,32(2):326.

[6] 樊磊磊,刘乃强,王雪芹,等. HPLC 测定双黄连注射液中木犀草苷[J]. 中国实验方剂学杂志,2011,17(20):82.

[7] 林治鑫,顾雪竹,刘珺. 高速逆流色谱结合 UNIFAC 数学模型分离纯化淡竹叶中的槲皮素-3-O-葡萄糖苷[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011,17(5):23.

[8] 荣广萍,陈晓辉,刘中博,等. 高效液相色谱法测定人血浆中艾咪朵尔与血浆蛋白的结合率[J]. 中国新药与临床杂志,2010,29(10):743.

[9] 庞秀梅,江坤,于霄,等. 川丁特罗与人血浆蛋白的结合率的测定[J]. 中国新药与临床杂志,2010,29(7):524.

[10] 景春杰,陈晓辉,刘璇,等. 丹酚酸 B 与大鼠血浆蛋白结合率的测定[J]. 药学报,2010,45(3):343.

[11] 王长虹,邹小广,孙殿甲,等. 盐酸去氢骆驼蓬碱血浆蛋白结合率测定[J]. 中国医院药学杂志,2005,25(2):99.

[12] Zhu M, Chen Y, Lir C. Pharmacokinetics and system linearity of tea catechins in rat [J]. Xenobiotica, 2001, 31(1):51.

[13] 吴阳,张英丰. 超滤法测定脱水穿心莲内酯的血浆蛋白结合率[J]. 中国实验方剂学杂志,2011,17(21):57.

[14] 梁文权. 生物药剂学与药物动力学[M].2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2003: 314.

[15] 黄晓华,蔡亚玲,熊朝梅,等. 普通针毛蕨黄酮类成分原芹菜素的血浆蛋白结合率的测定[J]. 中国医院药学杂志, 2010,30(9):725.

[16] 李艳凤,马超,马英丽,等. 香叶木苷的血浆蛋白结合率研究[J]. 哈尔滨商业大学学报自然科学版,2008,24(1):7.

[17] 叶勇,周莉玲,晏亦林,等. 超滤法测定磷酸川芎嗪的血浆蛋白结合率[J]. 中国医院药学杂志,2010,33(8):1282.

[责任编辑 顾雪竹]

欢迎订阅 2013 年《中国中医药信息杂志》

《中国中医药信息杂志》是由国家中医药管理局主管、中国中医科学院中医药信息研究所主办的中医药学术期刊。本刊立足于行业报道的前沿,关注相关的政策动态,跟踪报道中医药重大课题,及时分析报道中医药的新政策、新技术、新发明、新成果、新疗法,努力使信息的选择与表达方式能够充分体现中医药发展水平,为广大读者提供一流的信息服务。

《中国中医药信息杂志》1994 年创刊,2002 年,被中国科学技术信息研究所的“中国科技论文统计源期刊”收录,成为中国科技核心期刊。随着期刊影响力的不断提升,已被波兰《哥白尼索引》、美国《化学文摘》、美国《乌利希期刊指南》、《世界卫生组织西太平洋地区医学索引》及英国《农业与生物科学研究中心文摘》、英国《全球健康》等国际检索系统收录。

《中国中医药信息杂志》是中医药行业一本独具特色的学术期刊,其内容较全面地反映了我国中医药发展水平。主要栏目有:中医动态、中医药发展论坛、专题论坛、改革与管理、中医药信息学、研究与进展、论著、实验研究、流行病学调查、质量标准研究、制剂与工艺、中药研究与开发、临床报道、专家经验、临证心得、思路与方法、中医教育、医院药学等。

《中国中医药信息杂志》为月刊,大 16 开国际开本,112 页,国内外公开发行,每册定价 10 元,全年 120 元。国内邮发代号:82-670;国外代号:M4564。也可直接汇款至本刊编辑部订阅。地址:北京市东直门内南小街 16 号《中国中医药信息杂志》编辑部 邮编:100700 电话:010-64014411-3278 E-mail:Lxx@mail.cintcm.ac.cn