

# 复合吸收促进剂-葛根素片药物动力学与生物利用度研究

赖珺<sup>1,2</sup>, 廖正根<sup>1\*</sup>, 梁新丽<sup>1</sup>, 赵国巍<sup>1</sup>, 张萍<sup>1</sup>, 张晓辉<sup>1</sup>

(1. 江西中医学院现代中药制剂教育部重点实验室, 南昌 330004;

2. 赣州市人民医院药剂科, 江西 赣州 341000)

[摘要] 目的: 建立家犬血浆中葛根素的高效液相色谱-荧光法测定方法; 研究单剂量口服复合吸收促进剂-葛根素片在家犬体内的药物动力学和相对生物利用度。方法: 6 只健康家犬采用随机交叉自身对照试验, 分别单次口服复合吸收促进剂-葛根素片和普通葛根素片, 采用高效液相色谱-荧光法测定。结果: 复合吸收促进剂-葛根素片和普通葛根素片的  $C_{max}$  分别为  $(0.326 \pm 0.121) \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$  和  $(0.272 \pm 0.083) \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ ,  $t_{max}$  分别为  $(2.750 \pm 0.957) \text{ h}$  和  $(4.500 \pm 1.732) \text{ h}$ ,  $t_{1/2}$  分别为  $(1.157 \pm 0.748) \text{ h}$  和  $(1.223 \pm 0.311) \text{ h}$ ,  $t_{1/2}$  分别为  $(6.679 \pm 2.552) \text{ h}$  和  $(1.987 \pm 0.386) \text{ h}$ ,  $AUC_{(0-t)}$  分别为  $(2.513 \pm 1.046) \text{ mg} \cdot \text{h} \cdot \text{L}^{-1}$  和  $(1.951 \pm 0.442) \text{ mg} \cdot \text{h} \cdot \text{L}^{-1}$ ,  $AUC_{(0-\infty)}$  分别为  $(5.035 \pm 2.190) \text{ mg} \cdot \text{h} \cdot \text{L}^{-1}$  和  $(3.001 \pm 1.382) \text{ mg} \cdot \text{h} \cdot \text{L}^{-1}$ 。复合吸收促进剂-葛根素片与普通葛根素片相比较相对生物利用度为  $(128.8 \pm 31.2) \%$ 。  $C_{max}$ 、 $AUC_{(0-t)}$  及  $AUC_{(0-\infty)}$  经生物等效性检验均为不等效。结论: 试验建立的分析方法准确、灵敏、快速。复合吸收促进剂-葛根素片与普通葛根素片相比生物不等效, 复合吸收促进剂-葛根素片的生物利用度提高了 28.8%。

[关键词] 葛根素; 复合吸收促进剂; 药物动力学; 生物等效性

[中图分类号] R285.5 [文献标识码] B [文章编号] 1005-9903(2010)07-0142-05

## Study on Pharmacokinetics and Bioequivalen of Multi-Absorption Enhancer and Puerarin Tablet

LAI Jun<sup>1,2</sup>, LIAO Zheng-gen<sup>1\*</sup>, LIANG Xin-li<sup>1</sup>, ZHAO Guo-wei<sup>1</sup>, ZHANG Ping<sup>1</sup>, ZHANG Xiao-hui<sup>1</sup>

(1. Key Laboratory of Modern Preparation of TCM ( Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine ),

Ministry of Education, Nanchang, 330004, China; 2. Department of Pharmacy, The People s

Hospital of Ganzhou, Ganzhou, 341000)

[ Abstract ] **Objective:** To establish an analytical method for the determination of puerarin in dog plasma with HPLC-FLD, and to evaluate the pharmacokinetics and relative-bioavailability of puerarin of tested multi-absorption enhancer and puerarin tablet after a single oral dose in healthy dogs. **Method:** Six healthy dogs took muti-absorption enhancer and puerarin tablets with a single oral dose in a randomized cross-over design in the case. The serum concentration of puerarin was determined by HPLC-FLD method. **Result:** The puerarin in test and reference formulations were  $C_{max}$   $(0.326 \pm 0.121)$  and  $(0.272 \pm 0.083) \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ ,  $t_{max}$   $(2.750 \pm 0.957)$  and  $(4.500 \pm 1.732) \text{ h}$ ,  $t_{1/2}$   $(1.157 \pm 0.748)$  and  $(1.223 \pm 0.311) \text{ h}$ ,  $t_{1/2}$   $(6.679 \pm 2.552)$  and  $(1.987 \pm 0.386) \text{ h}$ ,  $AUC_{(0-t)}$   $(2.513 \pm 1.046)$  and  $(1.951 \pm 0.442) \text{ mg} \cdot \text{h} \cdot \text{L}^{-1}$ ,  $AUC_{(0-\infty)}$   $(5.035 \pm 2.190)$  and  $(3.001 \pm 1.382) \text{ mg} \cdot \text{h} \cdot \text{L}^{-1}$ , respectively. The relative bioavailability of puerarin was  $(128.8 \pm 31.2) \%$ .  $C_{max}$ ,  $AUC_{(0-t)}$  and  $AUC_{(0-\infty)}$  were not bioequivalent through the bioequivalent tests. **Conclusion:** The method is proved to be accurate, sensitive

[收稿日期] 20100123(001)

[基金项目] 江西省自然科学基金资助项目(2007GZY0932)

[作者简介] 赖珺, 硕士, 研究方向: 药物新剂型与新技术, E-mail: laijunfriend2002@yahoo.com.cn

[通讯作者] \* 廖正根, 博士, 教授, 从事药物新剂型与新技术研究, Tel: 0791-7119381, E-mail: lyzlyg@163.com

and rapid. Puerarin in the test formulation is not bioequivalent to the reference formulation. The relative-bioavailability of puerarin of tested multi-absorption enhancer and puerarin tablet is enhanced by 28.8 percents.

**[Key words]** puerarin; multi-absorption enhancer; pharmacokinetics; bioequivalence

葛根为常用中药,性平,味甘辛,有解表退热,生津止咳等功能,其主要有效成分葛根素能明显缓解心绞痛,降低心肌耗氧量,改善心肌缺血等<sup>[1]</sup>,对心脑血管疾病,糖尿病,高血脂病具有良好的治疗作用<sup>[2]</sup>。葛根素疗效明确,临床上葛根素类制剂有注射和口服两种主要给药途径。注射剂在临床使用过程中疗效明确但存在严重的不良反应,而口服制剂因其溶解性和渗透性差导致生物利用度低下,临床应用受到限制。在前期研究中,针对其渗透性差,已筛选出对其有显著促进作用的肠吸收促进剂壳聚糖、冰片和白芷挥发油,并证实壳聚糖和白芷挥发油配伍组成复合吸收促进剂具有协同作用,且对肠黏膜无毒性<sup>[3]</sup>。本实验在前期工作基础上,制备复合吸收促进剂-葛根素片和普通葛根素片,研究它们在家犬体内的药物动力学及相对生物利用度,并做生物等效性评价。

## 1 材料

**1.1 药品与试剂** 葛根素对照品(中国药品生物制品检定所,批号 752-200108);葛根素原料药(河南省宛西制药股份有限公司,批号 20060101);壳聚糖(中国海德贝尔海洋生物技术有限公司,脱乙酰度 95%);白芷挥发油(吉水县金海天然香料油科技有限公司,其中  $\alpha$ -蒎烯含量为 6.71%、甲基环癸烷 7.4%、1-十四烷醇 3.80%,批号 20071011);甲醇(MERK),流动相用水为双蒸水(自制);其余试剂均为分析纯。

**1.2 动物及给药方式** 家犬( ),犬龄约 1 年,体重 10 kg 左右,给药方式为口服,葛根素给药剂量为  $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 。

**1.3 仪器** Agilent1100 高效液相色谱仪(美国),包括:四元梯度泵、在线脱气机、柱温箱、DE23905080. D FLD 荧光检测器;Sartorius BS124S 电子分析天平;BT-2000 氮气吹干仪(北京八方世纪科技有限公司);XW-80A 微型涡旋混合仪(上海沪西分析仪器厂);SIGMA3-18K 型高速冷冻离心机(美国 Sigma 公司)等。

## 2 方法

**2.1 色谱条件** 采用色谱柱 Kromasil 100-5 C18(5

$\mu\text{m}$ , 4.6 mm  $\times$  150 mm);流动相为甲醇-3.5 mmol  $\cdot$  L<sup>-1</sup>磷酸盐缓冲液(pH 7.8)(15:85);激发波长 265 nm;发射波长 470 nm;柱温 30  $^{\circ}\text{C}$ ;流速 1.0 mL  $\cdot$  min<sup>-1</sup>;进样量均为 20  $\mu\text{L}$ 。

## 2.2 制剂的制备

**2.2.1 葛根素片制备** 葛根素过 100 目筛,淀粉过 80 目筛,按处方量称取葛根素和淀粉,PVP 为黏合剂,按等量递增法同时加入适量硬脂酸镁混匀,采用粉末直接压片,使压力控制在 5~6 kg,其中每片含葛根素 50 mg,总重约为 200 mg。

**2.2.2 复合吸收促进剂-葛根素片制备** 辅料和制备方法同 2.2.1,但处方混匀时同时加入复合吸收促进剂(壳聚糖和白芷挥发油),其中每片含葛根素 50 mg,壳聚糖 100 mg,白芷挥发油 0.05 mL,总重约为 200 mg。

**2.3 试验设计与血样采集** 6 只家犬随机分为 A、B 两组(每组 3 只),采用双周期自身对照、交叉实验设计。第一周期 A 组口服普通葛根素片,B 组口服复合吸收促进剂-葛根素片,间隔 7 d 清洗期后,两组交换服药品种进行第二周期试验。家犬禁食过夜后,次日早晨空腹给予复合吸收促进剂-葛根素片或葛根素片。分别于给药后 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 24 h 由股小隐静脉取全血 3 mL,置肝素钠处理过的离心管中,3 500 r  $\cdot$  min<sup>-1</sup>离心 10 min,分离血浆,保存于 -20  $^{\circ}\text{C}$  的冰箱中,待测。

**2.4 生物样品处理与测定** 取 -20  $^{\circ}\text{C}$  储存的血浆样品,水冲淋使其快速解冻,精密吸取 0.5 mL,置于尖头离心管中,加入甲醇 2 mL,旋涡混合 2 min,4 000 r  $\cdot$  min<sup>-1</sup>离心 10 min,取上清液,氮吹仪 45  $^{\circ}\text{C}$  吹干,残渣加入 0.5 mL 流动相涡旋溶解,18 000 r  $\cdot$  min<sup>-1</sup>离心 15 min,按上述色谱条件进行 HPLC 测定。

## 2.5 数据处理

采用 DAS2.0 软件对血药浓度-时间数据进行处理,得出主要的药代动力学参数。复合吸收促进剂-葛根素片(B)相对于葛根素片(A)的生物利用度  $F = \text{AUC}_{0-t}(B) / \text{AUC}_{0-t}(A)$ 。对试验所得的  $\text{AUC}_{0-t}$ ,  $\text{AUC}_{0-\infty}$  和  $C_{\text{max}}$  等以 SPSS 软件进行制剂间、

周期间和个体间三因素方差分析, 其中对  $AUC_{0-t}$ ,  $AUC_0$  和  $C_{max}$  先对数转换, 再进行上述分析, 并做双单侧  $t$  检验(显著性水平  $=0.05$ ), 最后算出  $100(1-2)\%$  可信区间, 对  $t_{max}$  采用非参数法(Wilcoxon 符号秩检验)进行统计, 并进行等效性判断。

### 3 结果

#### 3.1 方法学评价

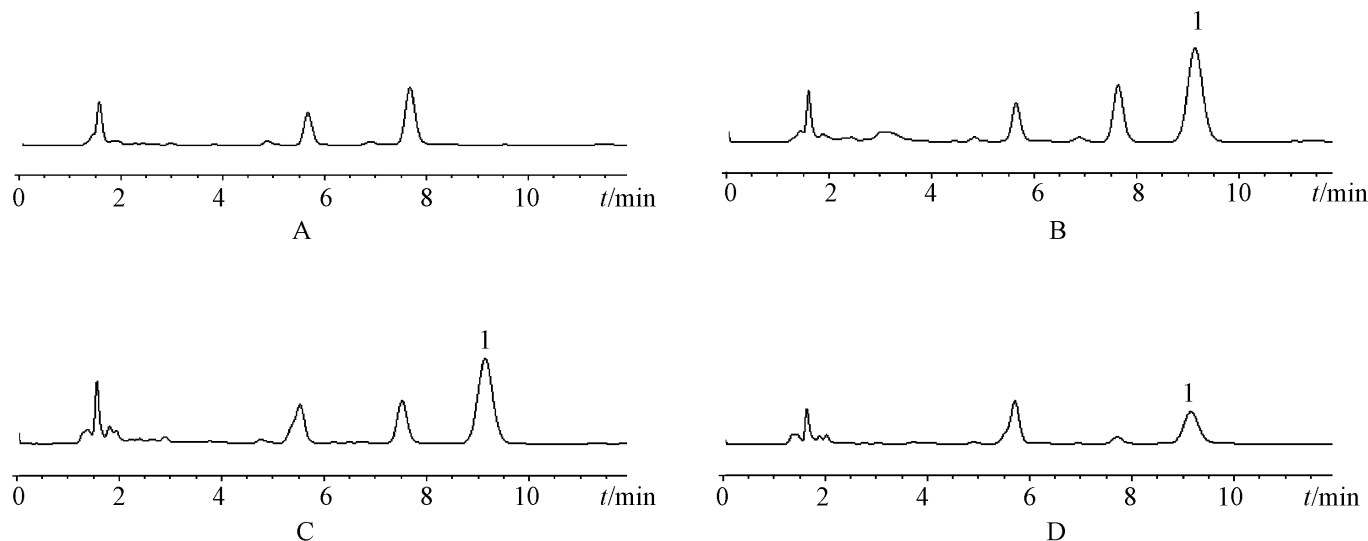


图 1 葛根素血浆样品高效液相色谱图

Fig. 1 Liquid chromatograms of puerarin in dog plasma samples

A. 空白血浆; B. 空白血浆 + 葛根素对照品; C. 家犬口服复合吸收促进剂-葛根素片 4 h 的血浆样品; D. 家犬口服葛根素片 4 h 的血浆样品;

1. 葛根素; A. blank plasma; B. blank plasma spiked with standard; C. plasma of dog at 4 h after oral administration of multi-absorption enhancer and puerarin tablets; D. plasma of dog at 4 h after administration of puerarin tablets; 1. puerarin

**3.1.2 线性关系和定量下限考察** 取空白血浆(肝素抗凝) 0.5 mL, 加入不同量的葛根素对照品甲醇溶液, 使血浆中药物质量浓度为 0.02, 0.03, 0.06, 0.1, 0.2, 0.5, 1  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ , 按 2.4 方法操作。以葛根素的峰面积 ( $Y$ ) 对其血药浓度 ( $C$ ) 作图。结果葛根素在 0.02 ~ 1  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$  线性关系良好, 其回归方程为  $Y=167.14C+6.668$  ( $r=0.9974$ )。采用逐步稀释法, 测得定量下限为 10  $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$  ( $S/N=10$ )。

**3.1.3 精密度** 用空白血浆配制低、中、高 3 个浓度(0.03, 0.1, 1  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ) 的葛根素对照品溶液, 按 2.4 方法处理并测定药物浓度, 每浓度 6 个样本; 同一质量浓度每隔 1 h 测 1 次, 测定 3 次, 进行日内精密度测定; 每隔 1 d 测定 1 次, 测定 3 次, 进行日间精密度测定。结果表明日内  $RSD(\%, n=6)$  值分别为 5.4, 5.8, 4.9, 日间  $RSD(n=6)$  值分别为 9.6%, 9.5%, 8.3%。

**3.1.4 提取回收率** 取大鼠空白血浆, 按 3.1.3 方法制备低、中、高 3 个浓度(0.03, 0.1, 1  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ) 的血浆样品, 每浓度 6 个样本, 按 2.4 方法操作。另取空白血浆, 按 2.4 方法操作, 于氮气吹干前加入葛根素系列标准溶液, 制得低、中、高 3 个浓度(0.03,

**3.1.1 方法专属性考察** 分别取家犬空白血浆、空白血浆加葛根素对照品及家犬给药(葛根素片和复合吸收促进剂-葛根素片) 后血浆样品 0.5 mL, 按 2.4 方法处理, 进样分析, 记录色谱图。葛根素与其他杂质峰能较好的分离, 空白血浆中的内源性杂质不干扰样品峰, 样品峰保留时间为 9.1 min 左右, 见图 1。说明该方法专属性较高。

0.1, 1  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ) 的模拟血浆样品, 进样分析。以同浓度上述两种处理方法的葛根素峰面积比值计算提取回收率。结果 3 个浓度的提取回收率分别为 93.4%, 98.0%, 97.1%;  $RSD(n=6)$  分别为 14.9%, 8.6%, 4.1%。

**3.1.5 稳定性试验** 4 下, 处理后的血浆样品放置 24 h, 无明显降解。血浆样品在 -20 冰箱放置 14 d, -20 冻融 3 次, 准确度 ( $RE$ ) 在 -15% ~ 15%, 表明葛根素在血浆中稳定。

**3.2 犬体内药代动力学研究** 6 只家犬进行双周期交叉试验, 分别口服相同剂量复合吸收促进剂-葛根素片和葛根素片后, 血浆中葛根素的平均血药浓度-时间曲线如图 2 所示, 图中每一点均表明了数据的分散程度( $\bar{x}\pm s$ )。

血药浓度-时间值用 DAS2.0 软件按 AIC 最小原则, 结合相关指数等指标选择最佳房室模型。结果表明, 家犬口服葛根素片和复合吸收促进剂-葛根素片后的药-时过程均符合二室模型,  $R^2$  分别为 0.997 和 0.967, 说明拟合良好。求得药动学参数见表 1。

**3.3 生物等效性评价** 对家犬口服葛根素片和复合吸收促进剂-葛根素片的主要药动学参数

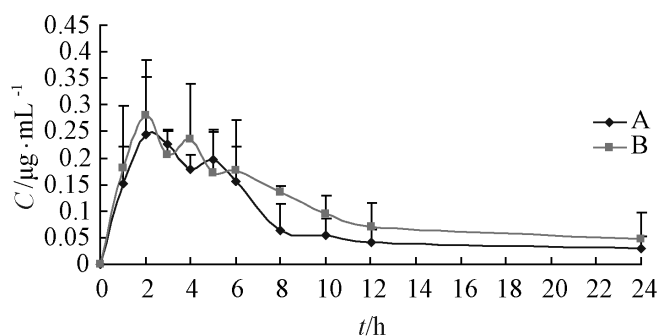


图 2 口服葛根素片与复合吸收促进剂-葛根素片的平均药-时曲线

Fig. 2 Time-mean plasma concentration curves of puerarin after oral administration of puerarin tablet, multi-absorption enhancer and puerarin tablet.

A. 为葛根素片, B. 为复合吸收促进剂-葛根素片  
A. puerarin tablet, B. multi-absorption enhancer and puerarin tablet

表 1 家犬分别口服葛根素片和复合吸收促进剂-葛根素片后的主要药动学参数( ̄±s, n = 6)

Table 1 Parameters of pharmacokinetics after oral administration of puerarin tablet and multi-absorption enhancer and puerarin tablet

药动学参数	复合吸收促进剂-葛根素片	葛根素片
$t_{1/2}$ /h	1.157 ±0.748	1.223 ±0.311
$t_{1/2}$ /h	6.679 ±2.552	1.987 ±0.386
CL/F/L/h/kg	4.280 ±1.342	5.295 ±0.543
$t_{max}$ /h	2.750 ±0.957	4.500 ±1.732
$C_{max}$ /ng·mL <sup>-1</sup>	0.326 ±0.121	0.272 ±0.083
CLz/F/L/h/kg	3.769 ±2.034	4.647 ±2.358
MRT <sub>(0-t)</sub> /h	8.000 ±1.683	6.912 ±1.929
MRT <sub>(0-∞)</sub> /h	26.34 ±23.07	20.63 ±17.80
AUC <sub>(0-t)</sub> /mg·h·L <sup>-1</sup>	2.513 ±1.046	1.951 ±0.442
AUC <sub>(0-∞)</sub> /mg·h·L <sup>-1</sup>	5.035 ±2.190	3.001 ±1.382
F/%	128.8 ±31.2	

AUC<sub>(0-t)</sub>, AUC<sub>(0-∞)</sub>, C<sub>max</sub> 经对数转换后进行方差分析, 两种制剂的 AUC 和 C<sub>max</sub> 均有显著性差异, 进一步采用双单侧 t 检验和 (1 - 2) % 置信区间法进行分析, 结果见表 2。按照生物等效性判断标准, 受试制剂 AUC 的 90% 置信区间落在参比制剂的 80% ~ 125% 之间, C<sub>max</sub> 落在 70% ~ 143% 即可认为等效, 故判定两制剂具有生物不等效性 (P < 0.05)。对 t<sub>max</sub> 进行非参数法 (Wilcoxon 符号秩和检验) 统计, 结果显示 t<sub>max</sub> 无显著性差异, 故认为两种制剂口服后葛根素的达峰时间相似, 无显著差别。

#### 4 讨论

葛根素血药浓度测定方法较多, 有 HPLC-UV

表 2 口服葛根素片和复合吸收促进剂-葛根素片后葛根素的等效检验结果

Table 2 Results of statistical analysis of puerarin after oral administration of puerarin tablet and multi-absorption enhancer and puerarin tablet

检验量	AUC <sub>(0-t)</sub>	AUC <sub>(0-∞)</sub>	C <sub>max</sub>
t <sub>1</sub>	2.321	2.210	2.074
t <sub>2</sub>	0.094	-0.605	1.152
90% 置信区间上限	168.5%	211.0%	176.4%
90% 置信区间下限	90.46%	91.74%	77.48%

法<sup>[4-6]</sup>、HPLC-FD 法<sup>[7-12]</sup> 和 LC-MS 法<sup>[13-14]</sup>。但 HPLC-UV 法灵敏度较低, 不能完全满足要求; LC-MS 法设备昂贵, 不易普及, 且需进行柱后修饰<sup>[7]</sup>, 检测过程复杂; HPLC-FD 法灵敏度和特异性均优于 HPLC-UV 法。文献<sup>[8]</sup> 中采用 HPLC-FD 法定量检测葛根素血药浓度时, 大多以大豆苷元为内标, 而大豆苷元是葛根素在体内的代谢产物之一<sup>[14-15]</sup>, 如果生物样品中本身存在大豆苷元时, 而又以后者作为内标, 计算出的生物样品中葛根素的浓度将偏低。已有文献<sup>[12]</sup> 采用外标法, 建立了葛根素血药浓度检测的 HPLC-FD 法, 本文也建立了该检测方法, 方法的线性关系、精密度、准确度均符合要求, 且葛根素与其他杂质峰能较好的分离, 空白血浆中的内源性杂质不干扰样品峰, 结果令人满意, 适用于葛根素在家犬中血药浓度的测定及药动学研究。

文中葛根素的药动学出现双峰现象, 可能是葛根素在胃和小肠均有吸收, 先后到达两个部位, 吸收速度不同, 且复合吸收促进剂-葛根素片中吸收促进剂可显著促进葛根素的肠吸收, 同样导致葛根素在胃肠道不同部位吸收, 造成药物两次入血; 或是由于给家犬灌药片时, 部分药片在家犬口中被嚼碎, 导致葛根素片和复合吸收促进剂-葛根素片在家犬体内崩解、溶出不均匀, 造成药物分两次吸收入血; 或是葛根素存在肝肠循环。有关原因和吸收促进剂对葛根素药动学行为的机制有待进一步研究。

根据文献报道<sup>[16]</sup>, AUC<sub>(0-∞)</sub>, C<sub>max</sub>/AUC<sub>(0-t)</sub> 分别作为吸收程度与吸收速度指标评价生物有效性。由两种制剂的药动学参数表明, 复合吸收促进剂-葛根素片与葛根素片相比, 葛根素的 AUC<sub>(0-∞)</sub> 具有显著差异 (P < 0.05), 而 C<sub>max</sub>/AUC<sub>(0-t)</sub> 无显著差异, 说明复合吸收促进剂对葛根素的影响只是增加其吸收程度, 对其吸收速度影响很小。本实验结果显示受试制剂复合吸收促进剂-葛根素片与参比制剂葛根

素片中葛根素生物不等效, 复合吸收促进剂和葛根素配伍后  $AUC_{(0-t)}$ ,  $AUC_{(0-\infty)}$  能显著提高, 表明配伍复合吸收促进剂后可显著提高葛根素的生物利用度;  $MRT_{(0-t)}$  为药物体内滞留时间的评价指标, 结果表明, 复合吸收促进剂和葛根素配伍后, 葛根素在体内的滞留时间有所增加;  $t_{1/2}$  为消除半衰期, 是衡量药物从体内消除快慢的指标, 复合吸收促进剂和葛根素配伍后, 葛根素从体内消除的速度减慢。因此, 分析配伍复合吸收促进剂能提高葛根素在家犬体内的生物利用度可能与此有关。同时证实了筛选出的复合吸收促进剂不仅在体外可促进葛根素的肠吸收, 在体内可提高葛根素的口服生物利用度。

### [参考文献]

- [ 1 ] 郑虎占, 董泽宏, 余靖. 中药现代研究与应用 [ M ]. 北京: 学苑出版社. 1997: 4312.
- [ 2 ] 肖培根, 李大鹏, 杨世林. 新编中药志 [ M ]. 北京: 化学工业出版社, 2002: 144.
- [ 3 ] 廖正根, 赖珺, 梁新丽, 等. 复合吸收促进剂对葛根素肠吸收及毒性的影响 [ J ]. 中草药, 2009, 40 ( 7 ) : 1099.
- [ 4 ] Bin Yan, Dongming Xing, Yi Ding, et al. HPLC method for the determination and pharmacokinetic studies on puerarin in cerebral ischemia reperfusion rat plasma after intravenous administration of puerariae radix isoflavone [ J ]. J Pharm Bio Analysis, 2005, 37 ( 2 ) : 297.
- [ 5 ] Zhongze Ma, Qingli Wu, David Y W Lee, et al. Determination of puerarin in human plasma by high performance liquid chromatography [ J ]. J Chromatography B, 2005, 823 ( 2 ) : 108.
- [ 6 ] Fuzheng Ren, Qiufang Jing, Yongjia Shen, et al. Quantitative determination of puerarin in dog plasma by HPLC and study on the relative bioavailability of sustained release tablets [ J ]. J Pharma Bio Analysis, 2006, 41 ( 2 ) : 549.
- [ 7 ] Zhai X J, Qu H B, Shao Q, et al. Simultaneous quantification of puerarin and daidzein in rat plasma by high performance liquid chromatography with post-column modification and fluorescence detection [ J ]. Chromatographia, 2007, 66 ( 1 / 2 ) : 43.
- [ 8 ] 王艳红, 陈晓辉, 毕开顺. 大鼠血浆中葛根素的 HPLC-荧光法测定及其药动学 [ J ]. 中国医药工业杂志, 2007, 38 ( 11 ) : 784.
- [ 9 ] 李桂芝, 高荆顺, 刘永明. 葛根素的荧光光谱研究及应用 [ J ]. 分析科学学报, 2002, 18 ( 5 ) : 394.
- [ 10 ] 金昔陆, 朱秀媛, 王文杰, 等. 血浆中葛根素的高效液相色谱测定法及其在狗体内的药代动力学 [ J ]. 药理学学报, 1997, 32 ( 10 ) : 782.
- [ 11 ] 相正心, 杨月玲, 张文贵, 等. 血浆中葛根素的荧光分光光度测定及其药物动力学分析 [ J ]. 中国医学科学院学报, 1981, 3 ( S1 ) : 48.
- [ 12 ] 罗承锋, 袁牧, 陈敏生, 等. 高效液相色谱-荧光光谱法测定大鼠血浆中葛根素及其药动学研究 [ J ]. 现代中西医结合杂志, 2009, 18 ( 24 ) : 2895.
- [ 13 ] Prasain J R, Peng N, Acosta E, et al. Pharmacokinetic study of puerarin in rat serum by liquid chromatography tandem mass spectrometry [ J ]. Biomedical Chromatography, 2007, 21 ( 4 ) : 410.
- [ 14 ] Tian H Z, Yang B C, Xu J, et al. Liquid chromatography-mass spectrometric analysis of puerarin and its metabolite in human urine [ J ]. J Sep Sci, 2006, 29 ( 17 ) : 2692.
- [ 15 ] Prasain J K, Jones K, Brissie N, et al. Identification of puerarin and its metabolites in rats by liquid chromatography-tandem mass spectrometry [ J ]. J Agric Food Chem, 2004, 52 ( 12 ) : 3708.
- [ 16 ] 黄圣凯, 韩可勤. 生物等效性评价的统计方法 [ J ]. 中国药理学杂志, 1994, 29 ( 5 ) : 312.

[责任编辑 聂淑琴]