

苦参有效成分的定量分析和药代动力学研究进展

徐今宁*, 赵秀华

(河北北方学院附属第一医院, 河北 张家口 075000)

[摘要] 目的: 综述近年来有关苦参有效成分的定量分析方法和药代动力学的研究进展。方法: 介绍并评价苦参有效成分的定量分析方法及药代动力学研究技术。结果: 滴定法、薄层扫描法及酸性染料比色法用于苦参有效成分的分析均具有一定的局限性。高效液相色谱法及高效毛细管电泳法具有灵敏、准确、重现性好、适用性强等特点。结论: 目前苦参的研究有一定基础, 液-质联用技术广泛应用于苦参有效成分分析研究。

[关键词] 苦参; 生物碱; 黄酮类化合物; 药代动力学

[中图分类号] R284.1; R285.5 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9903(2007)09-0069-04

Advances of Studies on Quantitative Analysis and Pharmacokinetics for Effective Constituents of *Sophora flavescens* Ait.

XU Jin-ning*, ZHAO Xiu-hua

(The First Hospital Affiliated to Hebei Northern College, Zhangjiakou 075000, China)

[Abstract] **Objective:** Advance of studies on method of quantitative analysis and pharmacokinetics for effective constituents of *Sophora flavescens* Ait was reviewed. **Methods:** Methods of quantitative analysis for effective constituent of *Sophora flavescens* Ait and technology of the pharmacokinetical are introduced and commented. **Results:** Methods of titration, TLC-scanning and acid dye colorimetry used to analyse of effective constituents has definite limitation. HPLC and HPCE have characteristics of sensitivity, accuracy, reproduction and applicability. **Conclusions:** The research for *Sophora flavescens* Ait has a certain foundation. LC-MS has been widely used in the study of effective constituent analysis.

[Key words] *Sophora flavescens* Ait.; matrine; flavonids; pharmacokinetics

苦参系豆科槐属植物苦参(*Sophora flavescens* Ait.)的干燥根, 素有清热利湿, 祛风杀虫之功。其主要有效成分为生物碱和黄酮类化合物, 其次还含有二烷基色原酮、醌类和三萜皂苷等, 是近年来药学领域研究开发的热门课题之一。现就苦参主要有效化学成分的定量方法和在药代动力学领域的研究进行综述及展望。

1 苦参有效成分的定量分析

1.1 生物碱含量测定方法 苦参生物碱主要为喹诺西啉类生物碱, 其中主要有苦参碱(matrine)、槐果碱(sophocarpine)、氧化苦参碱(oxymatrine)、槐定碱(sophoridine)等, 具有广泛的生理活性。目前苦参类生物碱的含量测定有许多方法, 下面

就主要的几种方法分别予以介绍。

1.1.1 滴定法 苦参类生物碱均具有较强的碱性, 因而可以采用酸碱滴定法测定其含量。周慧等^[1]采用该法对苦参碱胶囊的初步稳定性进行了研究。具体方法: 精密量取混合均匀的苦参碱胶囊内容物 200 mg, 置于三角烧瓶中, 精密加入 0.05 mol·L⁻¹硫酸溶液 20 mL, 用 0.1 mol·L⁻¹氢氧化钠溶液滴定至橙黄色即可(每 1 mL 0.05 mol·L⁻¹硫酸溶液相当于 24.84 mg 的苦参碱)。苦参碱作为有机碱类药物与阴离子表面活性剂滴定液形成离子对配位化合物。酸性条件下, 在水和有机溶剂所组成的二相溶剂中, 用磺酸钠基丁二酸二辛酯溶液为滴定液, 当滴定至等当点时, 滴定液与生物碱完全反应, 生成的配位化合物溶解于有机溶剂中, 加入微过量的滴定液即与水溶液中的指示剂结合, 生成可溶于有机相的有色配位化合物, 转入有机相, 使有机相变色而指示终点。陈依群^[2]采用阴离子表面活性剂双相滴定法测定苦参碱葡萄糖

[收稿日期] 2007-01-08

[通讯作者] * 徐今宁, Tel: (0313) 8043567; E-mail: xujn563@163.com

注射液含量。以三氯甲烷为溶剂, 磺酸钠基丁二酸二辛酯溶液为滴定液, 用二甲黄-亚甲蓝混合指示液, 在酸性条件下进行滴定, 测定苦参碱含量。结果苦参碱含量回收率为 99.3%, 重复性试验 RSD 为 0.43%。该方法与 HPLC 方法比较结果基本一致, 可适用于苦参碱葡萄糖注射液大生产中间体苦参碱的含量测定。

1.1.2 酸性染料比色法 某些酸性染料在一定 pH 条件下, 可与生物碱定量结合显色。根据这一原理可以利用比色法测定生物碱的含量。杨毅恒等^[3]用酸性染料比色法测定鞣苦胶囊中苦参总生物碱的含量, 将溴麝香草酚蓝溶于 pH7.6 的磷酸二氢钾缓冲液中, 配成 2×10^{-4} mol/L 的酸性染料。苦参碱与溴麝香草酚蓝络合成可被氯仿萃取的有色离子对, 在 417 nm 处有最大吸收, 测定其吸收值。该方法专属性强, 测定结果准确。仵文英等^[4]采用酸性染料比色法测定苦参碱脂质体中苦参碱的含量。将苦参碱脂质体上 Sephadex G-50 柱, 以蒸馏水洗脱, 接收液加入 pH 值为 7.6 的 0.0125% 溴代麝香草酚蓝缓冲液, 加入氯仿剧烈振荡提取。苦参碱与溴代麝香草酚蓝络和显色, 测定氯仿层吸收度。苦参碱与溴代麝香草酚蓝形成的复合物在 413 nm 波长处有最大吸收峰, 故选定 413 为测定波长。结果表明, 苦参碱检测浓度在 (0.04~0.20) mg/mL 范围内, 浓度与吸收度线性关系良好。酸性染料比色法操作简便, 准确度高, 克服了酸碱滴定法取样量大、操作繁琐、氯仿用量大、滴定终点不易掌握等缺点。

1.1.3 双波长薄层扫描法 薄层扫描法具有样品不需要净化、操作简便等优点, 因而被广泛应用于苦参类生物碱的含量测定中。张跃军等^[5]应用双波长薄层扫描法测定苦参碱的含量, 用硅胶 G-CMC-Na 层析板, 以苯-丙酮-乙酸乙酯-浓氨水 (2:3:4:0.2) 为展开剂, 充分饱和 60 min, 上行展开 12 cm, 碘化铯钾试液喷雾显色, 再喷以少量的 $0.05 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 亚硝酸钠乙醇液至斑点显色清晰, 放置 2 h 后扫描。将显色后的薄层板在 390~600 nm 波长范围内双波长反射锯齿式扫描, $\lambda_{\text{a}} = 500 \text{ nm}$, $\lambda_{\text{r}} = 630 \text{ nm}$, 散射参数 $S_x = 3$, 狭缝 $1.0 \text{ mm} \times 1.0 \text{ mm}$ 。实验结果: 样品含量在 2.14~10.70 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 范围内呈良好线性关系。直线不通过原点, 用外标两点法计算含量。平均回收率为 99.58%, RSD 为 1.01%。斑点颜色均匀, 清晰, 稳定性高。

1.1.4 荧光猝灭法 苦参碱和氧化苦参碱均具有叔胺氮, 能使乙酸乙烯酯荧光试剂产生荧光猝灭。庞志功等^[6]用丙二酸和醋酐缩合自制乙酸乙烯酯荧光试剂, 利用苦参碱、氧化苦参碱对其有定量猝灭作用, 达到测定苦参碱、氧化苦参碱的目的。其线性范围为 $(2 \times 10^{-9} \sim 8 \times 10^{-6}) \text{ g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。苦参碱与氧化苦参碱的最低检测限分别为 $1.4 \times 10^{-11} \text{ g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 和 $4.5 \times 10^{-12} \text{ g} \cdot \text{mL}^{-1}$, 平均回收率分别为 94.9% 和 92.8%, RSD 分别为 3.3% 和 3.5%。

1.1.5 毛细管气相色谱法 毛细管气相色谱法具有柱效高、分析速度快、且较薄层扫描法重现性好等特点, 因此能简便、快速、准确地测定生药苦参及其制剂中苦参类生物碱的

含量。侯伟雄等^[7]以二十三烷为内标, DB-1 毛细管柱 (30 m \times 0.25 mm \times 0.25 μm), FID 检测器; 程序升温: 柱初始温度 80 $^{\circ}\text{C}$, 维持 3 min, 以 $10 \text{ }^{\circ}\text{C} \cdot \text{min}^{-1}$ 升至 260 $^{\circ}\text{C}$, 保留 1 min, 最后以 $5 \text{ }^{\circ}\text{C} \cdot \text{min}^{-1}$ 升至 280 $^{\circ}\text{C}$, 维持 3 min; 载气: 高纯氮气; 流速: $1 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$; 分流进样, 分流比为 25:1, 进样 4 μL , 测定妇炎平泡腾片中苦参碱的含量, 结果苦参碱进样量在 (1.6~4.8) μg 范围内, 其峰面积与内标峰面积比对其进样量呈良好线性关系, 加样回收率为 99.83%, RSD 为 0.26%。

1.1.6 高效液相色谱法 苦参碱的高效液相测定方法近年文献报道较多, 采用的流动相系统有碱性、酸性以及离子对系统, 色谱柱多为氨基柱和 C_{18} 柱。田娟^[8]建立了 HPLC 同时测定苦参药材中苦参碱和氧化苦参碱的含量测定方法。用氨基键合柱, 以乙腈-23% 磷酸溶液-无水乙醇 (80:10:10) 为流动相, 220 nm 为检测波长, 对 16 个产地的苦参中苦参碱和氧化苦参碱进行了含量测定比较研究。结果表明苦参碱在 (0.05~0.61) μg 范围内有良好的线性关系, 氧化苦参碱在 (0.372~4.464) μg 范围内有良好的线性关系。各地药材的苦参碱含量差异不大, 氧化苦参碱含量差异较大。张蕾^[9]探讨应用反相高效液相色谱法测定苦参中苦参碱的含量, 比较了 Kromasil-NH₂ 柱和 Kromasil C_{18} 柱的分离效果。以 Kromasil-NH₂ 柱为固定相, 样品不经中性氧化铝小柱固相萃取, 苦参碱出峰处杂质干扰严重, 通过改变流动相的组成难以实现基线分离。而采用 Kromasil C_{18} 柱 (250 mm \times 416 mm, 5 μm), 甲醇-水-三乙胺 (V:V:V=105:95:0.04) 为流动相, 检测波长为 225 nm, 柱温为室温。结果苦参碱在 (3.92~78.4) $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 范围内浓度与峰面积呈良好线性关系, $r = 0.9998$ 。并在此基础上对 22 个不同产地的苦参药材中苦参碱的含量进行了分析测定。结果表明: HPLC 法分离分析苦参类生物碱, 氨基键合柱可获得较为满意的分离效果, 但样品须经固相萃取净化, 实验操作繁琐。而采用 Kromasil C_{18} 柱, 系统适应性强, 样品无需萃取, 实验操作简便, 方法准确可靠, 为苦参药材质量评价提供了可靠依据。王晓红等^[10]采用 Agilent Zorbax SB-C₁₈ 色谱柱 (250 mm \times 4.6 mm, 5 μm), 流动相: $0.043 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ SDS 溶液 (含 $1/15 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1} \text{ H}_3\text{PO}_4$ - $1/15 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1} \text{ KH}_2\text{PO}_4$)-乙腈 (76:24) 流速: $1.0 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$, 检测波长: 220 nm, 建立 HPLC 测定肠参定位片中氧化苦参碱含量的方法。结果氧化苦参碱在 (0.25~2.00) $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 范围内具有良好的线性关系 ($r = 0.9999$), 平均加样回收率为 100.04%, RSD=0.60%。该方法简便, 准确, 灵敏度高, 重复性好。薛瑞等^[11]分别用 C_{18} 键合硅胶柱和氨基键合硅胶柱对苦参碱原料药的含量测定进行比较研究, 建立了不同色谱柱的高效液相色谱法测定苦参碱含量方法。结果显示 C_{18} 键合硅胶柱和氨基键合硅胶柱均可对苦参碱原料药的含量进行质量控制, 结果基本一致。

1.1.7 高效毛细管电泳法 苦参类生物碱的碱性强、极性大, 在采用 HPLC 分析时, 往往因为被色谱柱吸附太强, 造成峰形不好甚至拖尾, 而采用高效毛细管电泳法对其分离效果

更好。罗兴平等^[12]应用高效毛细管电泳法测定苦豆子总碱注射液中苦参碱、氧化苦参碱、槐定碱的含量。电泳条件:缓冲液为 $100 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 硼砂, $\text{pH} = 9.2$; 运行电压 8 kV (恒压分析); 柱温 $25 \text{ }^\circ\text{C}$; 检测波长 215 nm ; 盐酸麻黄碱为内标。结果槐定碱、苦参碱、氧化苦参碱的线性范围分别为 $(52.4 \sim 524) \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 、 $(48.8 \sim 488) \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 、 $(20.4 \sim 204) \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$, 平均回收率分别为 98.22% 、 97.73% 、 98.82% , RSD 分别为 1.38% 、 2.15% 、 1.99% 。实验表明:该方法简便、准确、重现性好。黄庆华等^[13]以融硅毛细管 ($150 \mu\text{m} \times 60 \text{ cm}$) 为分离柱, 采用毛细管电泳高频电导法测定苦参碱注射液的含量。实验显示, 需选择最佳的缓冲溶液浓度以获得较高的灵敏度和分离度。以 $20 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ Tris- $22 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 柠檬酸缓冲体系 ($\text{pH} 8.5$) 为电泳介质。在 25.0 cm 位差下进样, 10 s 为最佳进样时间; 提高电压, 18.0 kV 是最佳分离电压。同样取得良好效果, 苦参碱浓度在 $(0.10 \sim 1.20) \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ 范围内, 线性关系良好 ($r = 0.9991$), 平均回收率为 100.5% , RSD 为 1.6% 。

1.2 黄酮类化合物含量测定方法 近年来国内外对苦参黄酮类化合物的化学成分及药理活性的研究较多, 大量研究显示苦参黄酮类化合物有极高的临床应用价值, 因此对其分析方法的研究引起足够重视。苦参黄酮类化合物主要有三叶豆紫檀苷 (*trifolirhizin*)、苦参酮 (*kurarinone*)、异苦参酮 (*isokurarinone*) 等。异苦参酮是苦参中黄酮类的主要活性成分, 其含量高低对于评价苦参的质量具有重要意义, 彭远松^[14]用反相高效液相色谱法测定苦参药材中异苦参酮的含量。采用 Hypersil C_{18} 柱 ($4.6 \text{ mm} \times 200 \text{ mm}$, $5 \mu\text{m}$), 以甲醇-水 ($7:3$) 为流动相, 流速 $0.7 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$, 检测波长 287 nm , 柱温为 $35 \text{ }^\circ\text{C}$ 。结果异苦参酮平均加样回收率为 95.63% , $\text{RSD} = 1.2\%$, 异苦参酮进样量在 $0.4668 \sim 2.3340 \mu\text{g}$ 范围内线性关系良好 ($r = 0.9999$)。说明该方法用于测定苦参药材中异苦参酮的含量简单, 快速, 重复性好。三叶豆紫檀苷为苦参中具有抗真菌作用的黄酮类成分, 赵慧娟等^[15]用 SUPELCO C_{18} ($250 \text{ mm} \times 4.6 \text{ mm}$, $5 \mu\text{m}$) 色谱柱, 以甲醇-水 ($1:1$) 为流动相, 310 nm 为检测波长, 采用外标法测定苦参中三叶豆紫檀苷的含量。实验结果显示三叶豆紫檀苷进样量在 $0.41 \sim 4.10 \mu\text{g}$ 范围内与峰面积呈良好的线性关系 ($r = 0.9998$)。该方法操作简便, 结果准确可靠, 适用于苦参中三叶豆紫檀苷含量的测定。

2 药代动力学

随着苦参生物碱制剂的不断开发及临床广泛应用, 苦参生物碱的药代动力学研究及各种制剂的生物等效性研究也取得一定进展。研究内容主要有口服及注射给药, 苦参生物碱在人、犬、兔和大鼠体内的药代动力学, 各种制剂的生物等效性及透皮吸收。

2.1 人体药代动力学 研究表明, 口服苦参生物碱在体内的处置过程为二房室模型, 吸收速率常数 K_a 值比消除速率值大, 表明苦参碱在体内吸收快, 消除慢, 具有较大的曲线下面积, 说明口服苦参碱能够很好的吸收。栗志文等^[15]研究健

康人口服苦参素软胶囊后的药代动力学, 用高效液相色谱法测定健康志愿者口服苦参素软胶囊后氧化苦参碱经时血药浓度; 计算有关药代动力学参数, 提供了苦参素软胶囊在健康人体的药代动力学数据。口服后于 1.69 h 达血药浓度峰值; 消除半衰期为 2.48 h ; 药时曲线下面积为 $(2.41 \pm 0.71) \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 。李俊生等^[17]研究比较苦参素片剂与胶囊剂的生物等效性。健康志愿者双交叉于试验当日晨空腹一次口服苦参素片、参比制剂苦参素胶囊。高效液相色谱法测定主要成分氧化苦参碱血药浓度-时间数据, 处理计算药代动力学参数。参数经统计学分析, 两制剂间均无显著性差异, 两制剂具有生物等效性。实验测得的氧化苦参碱血浆浓度-时间曲线呈现双峰, 与氧化苦参碱在体内吸收呈双指数型及存在肝肠循环有关。

2.2 动物体内药代动力学 李晏等^[18]采用反相高效液相色谱法测定血药浓度, 对杂种犬进行单剂量及多剂量试验, 研究比较苦参碱缓释片、苦参碱普通胶囊和苦参碱注射液三种剂型的药代动力学及生物利用度。结果经药代动力学软件处理拟合, 苦参碱在动物体内药代动力学特征符合二室开放模型。缓释片的达峰时间 (t_{max}) 比普通胶囊迟, 峰浓度 (c_{max}) 较低, 药时曲线下面积 (AUC)、平均体内保留时间 (MRT) 均较普通胶囊高。杂种犬多剂量口服苦参碱缓释片达到稳态时的血药浓度约为 $9.68 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$, 稳态谷浓度约为 $5.19 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。苦参碱缓释片相对于普通胶囊的相对生物利用度为 $(153.7 \pm 9.4)\%$, 相对于注射剂的绝对生物利用度为 $73.5 \pm 14.2\%$ 。王素军等^[19]建立 Beagle 犬血浆中氧化苦参碱的 LC-MS 测定法, 测定其绝对生物利用度。随机分为 2 组, 采用单剂量双周期自身交叉设计, 分别给 6 只 Beagle 犬单剂量静脉注射或灌胃氧化苦参碱, 用 LC-MS 法测定给药后血浆中药物浓度。所建立的 LC-MS 方法流动相系统采用的是挥发性缓冲盐醋酸铵和甲醇系统, 操作简单, 最低检出限为 $0.6 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, 分离效果良好, 血浆中内源性物质无干扰, 且有较高的重现性和专属性。Beagle 犬灌胃与静注氧化苦参碱的体内过程均符合二室模型, 单剂量灌胃氧化苦参碱后, 其药代动力学特性为一级吸收双指数消除。吴永江等^[20]应用液-质联技术测定家兔血浆中槐定碱、槐果碱和苦参碱浓度的方法, 并用于生物碱的药代动力学研究。药代动力学参数计算结果表明, 槐定碱和槐果碱符合二室模型, 而苦参碱则符合三室模型。从所得的血浆浓度-时间曲线图可见静脉注射后血药浓度下降很快, 随后下降速度变慢, 表明这 3 个生物碱在体内的分布速度很快。槐果碱的代谢速度明显比槐定碱和苦参碱快, 在很短的时间内就已基本代谢完, 从计算所得药代动力学参数中也可知, 槐果碱 $T_{1/2}$ 最小, CLs 最大, 因此在兔体内的消除速度是 3 种生物碱中最快的。

2.3 经皮给药药代动力学 为降低苦参碱毒副作用, 获得更加持久稳定的血药浓度, 近年来研制了多种外用透皮吸收制剂。魏红等^[21]建立家兔血清苦参碱的反相高效液相色谱分析法, 测定苦参碱乳膏的动物药代动力学参数和绝对生物利用

度。采用 C₁₈ 柱, 流动相为甲醇-水-氨水(780: 220: 9)。血清用高氯酸沉淀蛋白后, 取上清液直接进样。结果乳膏中苦参碱以零级药动学透过皮肤, 可提供比注射剂稳定的血药浓度, 生物利用度为 80.82%。王建明^[22]应用 Wistar 大鼠研究了氧化苦参碱贴片经皮给药的药动力学研究。氧化苦参碱经皮给药后血药浓度的色谱行为表明, 氧化苦参碱透皮吸收后未发生生物转化, 而以原形存在。数据拟合后的拟合度表明一级吸收、双室模型对氧化苦参碱经皮给药血药浓度方程是适合的。同时也说明与注射给药不同, 透皮吸收具有一个吸收过程, 并具有持续给药的特点。

3 结语

滴定法操作繁琐且要求样品中干扰杂质少, 用于苦参生物碱的分析较少。比色法、薄层扫描法及毛细管气相色谱法的应用也具有一定的局限性。高效液相色谱法及高效毛细管电泳法具有灵敏、准确、重现性好, 适用性强等特点。随着含量分析测定技术的发展, 光谱和色谱联用技术应用越来越广泛, 预计在今后相当长的一段时间内仍是研究的主要手段之一。目前, 对苦参的研究有一定基础, 但在质量控制和药代动力学研究方面, 还处于较低水平, 需进一步加大研究和开发力度。为更好地开发和利用传统中药, 保证其用药的安全性和有效性, 对苦参主要有效化学成分体内、外分析方法的的研究是十分必要的, 药动力学研究必将是苦参药理学研究的重点内容之一。

[参考文献]

[1] 周慧, 祝经平, 马竹卿. 苦参碱胶囊的初步稳定性实验[J]. 中草药, 2000, 22(7): 527-528.

[2] 陈依群, 林婉红, 李开诚. 阴离子表面活性剂双相滴定法测定苦参碱葡萄糖注射液含量[J]. 现代食品与药品杂志, 2006, 16(3): 55-57.

[3] 杨毅恒, 翟所迪. 酸性染料比色法测定鞣苦胶囊中苦参总生物碱的含量[J]. 北京中医药大学学报, 2004, 27(6): 63-65.

[4] 仵文英, 刘硕, 张抗怀, 等. 酸性染料比色法测定苦参碱脂质体中苦参碱的含量[J]. 中国药房, 2005, 16(22): 1734-1735.

[5] 张跃军, 谭永霞, 李其兰, 等. 双波长薄层扫描法测定制霉菌洗剂中苦参碱的含量[J]. 中国医院药学杂志, 2004, 24(5): 315-316.

[6] 庞志功, 汪宝琪, 王翔, 等. 用荧光猝灭法测定苦参碱和氧化苦参碱[J]. 药物分析杂志, 1998, 18(6): 378-380.

[7] 侯伟雄, 陈静君, 李思华. 气相色谱法测定妇炎平泡腾

片中苦参碱的含量[J]. 广东药学报, 2005, 21(3): 254-255.

[8] 田娟, 王智民, 王维皓. HPLC 测定苦参药材中苦参碱和氧化苦参碱的含量[J]. 中国实验方剂学杂志, 2006, 12(2): 23-24.

[9] 张蕾, 陈晓辉, 李娟, 等. RP-HPLC 法测定苦参中苦参碱的含量[J]. 沈阳药科大学学报, 2005, 22(1): 33-35.

[10] 王晓红, 伟忠民, 魏振满. HPLC 法测定肠参定位片中氧化苦参碱的含量[J]. 锦州医学院学报, 2006, 27(2): 43-45.

[11] 薛瑞, 尚博扬, 狄天云. HPLC 法不同色谱柱测定苦参碱含量的比较分析[J]. 宁夏医学杂志, 2006, 28(7): 518-520.

[12] 罗兴平, 聂凌云, 翟宗德. 高效毛细管电泳法同时测定苦豆子总碱注射液中 3 种生物碱的含量[J]. 解放军药学报, 2005, 21(6): 458-460.

[13] 黄庆华, 温金莲, 毋福海, 等. 毛细管电泳高频电导法测定苦参碱注射液的含量[J]. 中国医院药学杂志, 2005, 25(8): 696-697.

[14] 彭远松, 易晴仁. 高效液相色谱法测定苦参中异苦参酮的含量[J]. 医药导报, 2005, 24(4): 335-336.

[15] 赵慧娟, 王答其, 孙文基. HPLC 法测定苦参中三叶豆紫檀苷的含量[J]. 药物分析杂志, 2005, 25(2): 175-177.

[16] 栗志文, 马小亚, 王美纳, 等. 苦参素软胶囊的人体药代动力学研究[J]. 西北药学杂志, 2004, 19(4): 194-196.

[17] 李俊生, 鲍玉琳, 温绪东, 等. 苦参素片、苦参素胶囊人体生物等效性研究[J]. 中国药师, 2004, 7(8): 582-584.

[18] 李晏, 曹尉尉, 杨延莉, 等. 苦参碱缓释片、胶囊、注射液的药代动力学及生物利用度比较研究[J]. 第二军医大学学报, 2005, 26(6): 186-188.

[19] 王素军, 王广基, 李晓天, 等. HPLC-MS 法测定 Beagle 犬血浆中氧化苦参碱及其药代动力学[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2004, 9(7): 751-754.

[20] 吴永江, 陈建军, 程翼宇. 液-质联用研究槐定碱、槐果碱和苦参碱在兔体内的药代动力学[J]. 分析化学研究简报, 2005, 33(11): 1627-1630.

[21] 魏红, 李中文, 王倩, 等. 苦参碱乳膏剂的动物药代动力学及生物利用度研究[J]. 中国药学杂志, 2001, 36(3): 183-185.

[22] 王建明, 周永强, 程立华, 等. 氧化苦参碱经皮给药的药代动力学研究[J]. 中医药信息, 2004, 21(1): 54-56.