

中图分类号: R932; R285 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2023)06-0066-05
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2023.06.016



龙胆健肝胶囊在大鼠体内的药物代谢动力学研究*

杨 啸¹, 杨 琳², 刘爱霞³, 于 静², 郝玉佩², 杨继章⁴, 王玲娇^{2Δ}

(1. 西安交通大学医学部, 陕西 西安 710061; 2. 河北医科大学第一医院临床药学部, 河北 石家庄 050031;
3. 河北省邯郸市第四医院药剂科, 河北 邯郸 056200; 4. 清华大学附属北京清华长庚医院·清华大学临床医学院临床药物试验中心, 北京 100084)

摘要:目的 研究龙胆健肝胶囊在大鼠体内的药物代谢动力学。方法 采用超高效液相色谱串联质谱(UPLC-MS/MS)法测定大鼠血浆中龙胆健肝胶囊8个成分的含量。色谱条件, 色谱柱为Polaris C₁₈-A柱(100 mm×2.1 mm, 1.8 μm), 流动相为甲醇-0.1%甲酸水溶液(梯度洗脱), 流速为0.3 mL/min, 柱温为30℃, 进样量为10 μL; 质谱条件, 电喷雾离子源(ESI), 多反应监测(MRM)模式, 毛细管电压3 000 V, 鞘气(GS1)压力35 Arb, 辅助气(GS2)压力7 Arb, 毛细管温度300℃, 挥发气温度300℃。取SD大鼠6只, 分别灌胃龙胆健肝胶囊0.80 g/kg, 测定血药浓度, 并用DAS 2.0软件计算药物代谢动力学参数。结果 龙胆苦苷、绿原酸、虎杖苷、金丝桃苷、橙皮苷、大黄酸、大黄素甲醚、川陈皮素质量浓度分别在31.52~2 017.03 ng/mL、4.03~257.96 ng/mL、3.29~216.75 ng/mL、18.51~1 184.64 ng/mL、9.03~577.92 ng/mL、14.24~911.36 ng/mL、30.24~1 935.36 ng/mL、1.31~83.84 ng/mL范围内与各成分内标峰面积的比值线性关系良好。日间及日内精密度、提取回收率及稳定性均达到测定要求。8种成分的峰浓度(C_{max})分别为(587.38±39.53)ng/mL、(26.57±4.00)ng/mL、(34.83±2.64)ng/mL、(51.29±4.97)ng/mL、(58.96±2.22)ng/mL、(114.26±7.71)ng/mL、(825.19±86.03)ng/mL、(1.83±0.03)ng/mL。结论 所建立的UPLC-MS/MS法快速简便、稳定可靠, 适用于龙胆健肝胶囊的药物代谢动力学研究。

关键词: 龙胆健肝胶囊; 超高效液相色谱串联质谱法; 血药浓度; 药物代谢动力学

In Vivo Pharmacokinetics Study on Longdan Jiangnan Capsules in Rats

YANG Xiao¹, YANG Lin², LIU Aixia³, YU Jing², HAO Yupei², YANG Jizhang⁴, WANG Lingjiao²

(1. Xi'an Jiaotong University Health Science Center, Xi'an, Shaanxi, China 710061; 2. Department of Clinical Pharmacy, The First Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang, Hebei, China 050031; 3. Department of Pharmacy, The Fourth Hospital of Handan, Handan, Hebei, China 056200;
4. Beijing Tsinghua Changgung Hospital Affiliated to Tsinghua University · Clinical Drug Testing Center, School of Clinical Medicine, Tsinghua University, Beijing, China 100084)

Abstract: Objective To study the *in vivo* pharmacokinetics of Longdan Jiangnan Capsules in rats. **Methods** The content of eight components of Longdan Jiangnan Capsules in rat plasma was determined by the ultra-high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry (UPLC-MS/MS). The chromatographic conditions were as follows: the column was Polaris C₁₈-A column (100 mm×2.1 mm, 1.8 μm), the mobile phase was methanol-0.1% formic acid aqueous solution (gradient elution), the flow rate was 0.3 mL/min, the column temperature was 30℃, and the injection volume was 10 μL. The mass spectrometry conditions were as follows; multi-reaction monitoring (MRM) mode was adopted with the electric spray ion source (ESI), the capillary voltage was 3 000 V, the sheath gas (GS1) pressure was 35 Arb, the auxiliary gas (GS2) pressure was 7 Arb, the temperature of capillary was 300℃, the temperature of volatile gas was 300℃. Six SD rats were selected and treated with 0.80 g/kg

*基金项目: 河北中医药管理局科研计划项目[2021128]。

第一作者: 杨啸, 男, 硕士, 研究方向为药理学, (电子信箱)15831116569@163.com。

Δ通信作者: 王玲娇, 女, 硕士, 副主任药师, 研究方向为临床药学, (电子信箱)327239256@qq.com。

- quantitative analysis of chemical constituents of Gentiana veitchiorum by UHPLC-PDA-QTOF-MS[J]. Revista Brasileira de Farmacognosic, 2017, 27(2): 188-194.
- [17] 芮 雯, 冯毅凡, 刘守钾, 等. 毛茛黄酮类成分的UPLC-HILIC/Q-TOF-MS分析[J]. 亚太传统医药, 2011, 7(8): 18-21.
- [18] 武宝爱, 闫 锋, 申晨曦, 等. UPLC-MS/MS法结合化学计量学法分析酸枣仁和理枣仁中多指标成分[J]. 中草药, 2021, 52(8): 2400-2407.
- [19] 赵媛媛, 任一冉, 刘兆薇, 等. 基于UHPLC-LTQ-Orbitrap MSⁿ的苦碟子醇提取物不同洗脱部位化学成分分析[J]. 中南药学, 2022, 20(3): 482-493.
- [20] 罗 霄, 代 琪, 杨小艳, 等. 败酱草与混淆品种标准研究[J]. 中国药品标准, 2018, 19(5): 330-335.
- [21] 周宝玉, 虞文妹. 败酱草与其混淆品苏败酱及北败酱的鉴别[J]. 实用中医药杂志, 2014, 30(8): 778-779.
- (收稿日期: 2022-07-28; 修回日期: 2022-11-13)

of Longdan Jiangnan Capsules by gavage, the plasma concentration was measured, and the pharmacokinetic parameters were calculated by the DAS 2.0 software. **Results** The linear ranges of gentiopicrosin, chlorogenic acid, polydatin, hyperin, hesperidin, rhein, physcion and nobiletin were 31.52–2 017.03 ng/mL, 4.03–257.96 ng/mL, 3.29–216.75 ng/mL, 18.51–1 184.64 ng/mL, 9.03–577.92 ng/mL, 14.24–911.36 ng/mL, 30.24–1 935.36 ng/mL and 1.31–83.84 ng/mL, respectively. The intra-day and intra-day precision, recovery and stability could meet the determination requirements. The peak concentrations ($C_{\max}$) of the eight components were (587.38±39.53) ng/mL, (26.57±4.00) ng/mL, (34.83±2.64) ng/mL, (51.29±4.97) ng/mL, (58.96±2.22) ng/mL, (114.26±7.71) ng/mL, (825.19±86.03) ng/mL and (1.83±0.03) ng/mL, respectively. **Conclusion** The established UPLC-MS/MS method is fast, simple, stable and reliable, which is suitable for the pharmacokinetic study of Longdan Jiangnan Capsules.

Key words: Longdan Jiangnan Capsules; UPLC-MS/MS; plasma concentration; pharmacokinetics

龙胆健肝胶囊是河北医科大学第一医院院内制剂(冀药制字Z20050004),由龙胆、虎杖、茵陈、泽泻、陈皮、山楂等9味药材组方,有清肝利胆、改善肝功能功效,临床用于治疗 and 预防脂肪肝。有文献报道,该制剂中的龙胆可清肝腑热、清泻肝胆实火、清利肝经湿热;虎杖可清热解毒、利湿散瘀;茵陈可苦泄下降,清热利湿;泽泻可利水渗湿、化浊调脂^[1-4]。龙胆健肝胶囊的有效成分为龙胆苦苷、绿原酸、虎杖苷、金丝桃苷、橙皮苷、大黄酸、大黄素甲醚、川陈皮素。有研究建立了测定制剂中龙胆苦苷、虎杖苷、滨蒿内酯、橙皮苷和大黄素含量的高效液相色谱(HPLC)法^[5],但未完全涉及上述成分的代谢动力学(简称药动学)特征^[6-7]。为此,本研究中采用超高效液相色谱串联质谱(UPLC-MS/MS)法研究龙胆健肝胶囊中8种有效成分在大鼠体内的药动学特征,从而为该药作用机制的研究提供数据支持。现报道如下。

1 仪器、试药与动物

1.1 仪器

TSQ Quantum Access MAX型超高效液相色谱串联三重四极杆质谱仪(赛默飞世尔科技<中国>有限公司);BT125D型分析天平(北京赛多利斯仪器系统有限公司);KQ-400KDB型高功率数控超声波清洗器(昆山市超声仪器有限公司);XW-80A型漩涡混合器(上海医大仪器厂);D3024型台式高速微量离心机(美国Scilogex公司)。

1.2 试药

龙胆健肝胶囊(河北医科大学第一医院制剂室,冀药制字Z20050004,批号为181112);龙胆苦苷对照品(批号为110770-200409)、大黄酸对照品(批号为0757-200206)、橙皮苷对照品(批号为100721-200512)、大黄素甲醚对照品(批号为100724-200613),均购自中国食品药品检定研究院;绿原酸对照品(批号为17081021)、虎杖苷对照品(批号为18112406)、金丝桃苷对照品(批号为18081761)、川陈皮素对照品(批号为18092451),均购自上海士锋生物

科技有限公司;小檗碱对照品(成都曼思特生物科技有限公司,批号为MUST-16111115)。

1.3 动物

清洁级SD大鼠6只,雄性,8周龄,体质量250~300 g,由河北省实验动物中心提供,实验动物生产许可证号SCXK(冀)2018-004;饲养于河北医科大学实验动物房,通风,自由进食饮水,实验动物使用许可证号SYXK(冀)2020-002。该动物实验经河北医科大学第一医院实验动物伦理委员会批准(批件号20220201)。

2 方法与结果

2.1 试验条件

2.1.1 色谱条件

色谱柱:Polaris C₁₈-A柱(100 mm×2.1 mm, 1.8 μm);流动相:甲醇(A)-0.1%甲酸水溶液(B),梯度洗脱(0~9 min时10%A→65%A,9~10.5 min时65%A→100%A,10.5~12 min时100%A→10%A);流速:0.3 mL/min;柱温:30℃;进样量:10 μL。

2.1.2 质谱条件

电喷雾离子源(ESI);多反应监测(MRM)模式;毛细管电压3 000 V;鞘气(GS1)压力35 Arb;辅助气(GS2)压力7 Arb;毛细管温度300℃;挥发气温度300℃。龙胆苦苷、绿原酸、虎杖苷、金丝桃苷、橙皮苷、大黄酸、大黄素甲醚、川陈皮素、小檗碱的母离子/子离子对质荷比(m/z)分别为356.96→177.12, 354.94→163.13, 388.69→227.04, 462.88→299.96, 608.92→300.94, 282.92→238.98, 282.98→265.27, 402.89→373.08, 609.20→300.00;碎片能量分别为95, 102, 122, 95, 81, 96, 89, 78, 111 eV;撞击能量分别为11, 15, 23, 29, 25, 18, 26, 27, 40 eV。

2.2 溶液制备与血浆样品预处理^[8]

2.2.1 对照品溶液制备

取龙胆苦苷、绿原酸、虎杖苷、金丝桃苷、橙皮苷、大黄酸、大黄素甲醚、川陈皮素对照品各适量,精密称定,置容量瓶中,分别加甲醇溶解并定容,制成单一对照品贮备液。吸取适量,制成各成分质量浓度分别为

252. 13, 32. 25, 27. 09, 148. 08, 72. 24, 113. 92, 241. 92, 10. 48 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的混合对照品溶液, $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 贮存; 使用时, 精密吸取适量, 用甲醇稀释并定容, 制成系列混合对照品溶液。

2. 2. 2 内标溶液制备

取小檗碱对照品适量, 精密称定, 加甲醇制成质量浓度为 14. 65 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的内标贮备液, 再以甲醇稀释至质量浓度为 14. 65 ng/mL 的内标溶液, $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 贮存。

2. 2. 3 血浆样品预处理

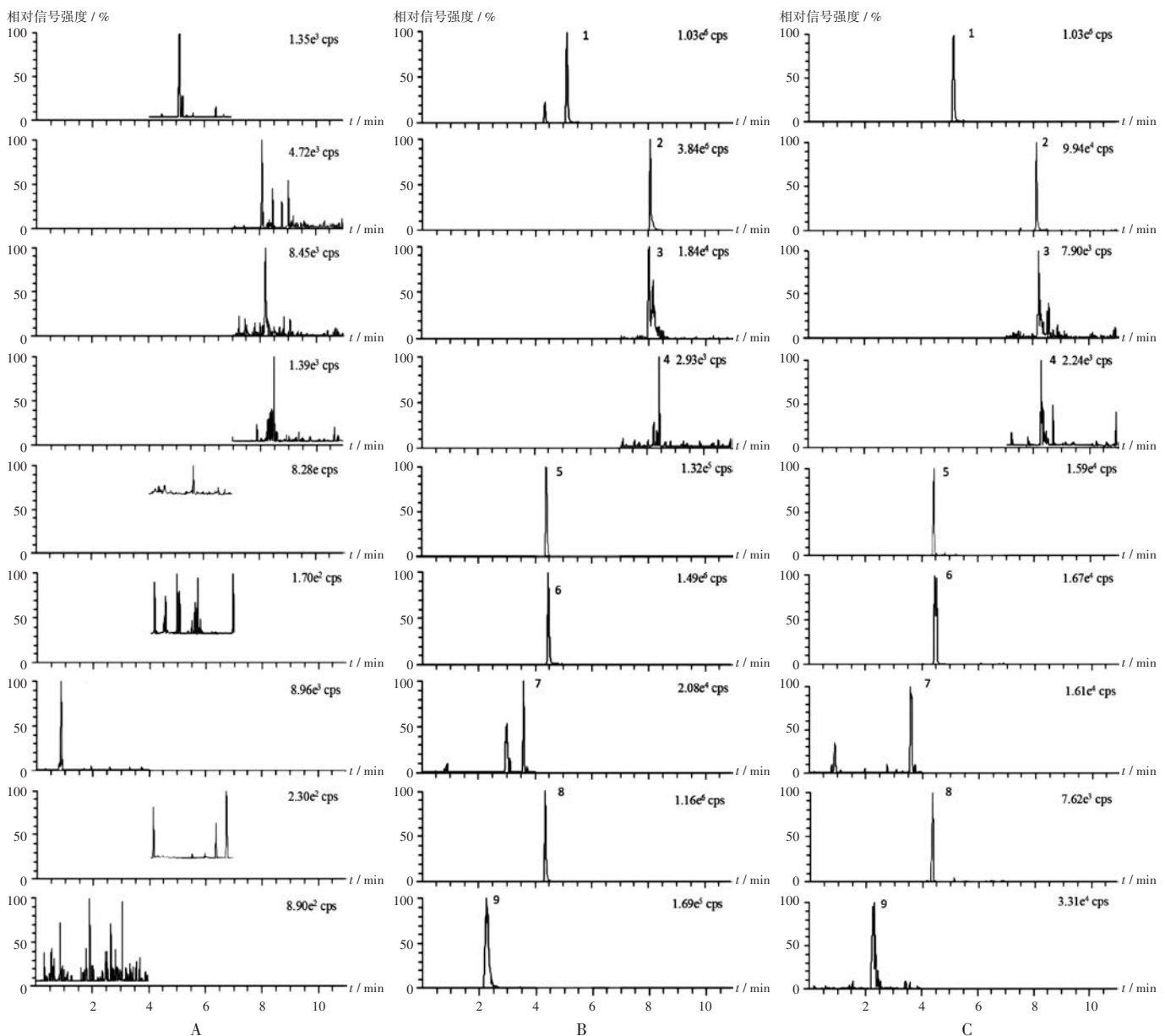
精密吸取血浆样品 100 μL , 置离心管中, 加入甲醇

300 μL , 涡旋混合 5 min, 12 000 r/min 离心 5 min, 取上清液, 即得。

2. 3 方法学验证^[9]

2. 3. 1 专属性试验

取大鼠空白血浆 100 μL , 按 2. 2. 3 项下方法预处理, 按 2. 1 项下试验条件进样测定, 记录色谱图(图 1 A); 取大鼠空白血浆 100 μL , 加入混合对照品溶液及内标溶液, 按 2. 2. 3 项下方法操作, 按 2. 1 项下试验条件进样测定, 记录色谱图(图 1 B); 取大鼠灌胃给予龙胆健肝胶囊 30 min 后的血浆样品加入内标溶液, 其余步骤



1. 橙皮苷 2. 川陈皮素 3. 大黄素甲醚 4. 小檗碱(内标) 5. 虎杖苷 6. 金丝桃苷 7. 绿原酸 8. 大黄酸 9. 龙胆苦苷

A. 空白血浆 B. 混合对照品溶液 + 内标溶液 + 空白血浆 C. 给药后的血浆样品 + 内标溶液

图 1 龙胆健肝胶囊中 8 个成分及内标的质谱图

1. Hesperidin 2. Nobiletin 3. Physcion 4. Berberine (internal standard) 5. Polydatin 6. Hyperin 7. Chlorogenic acid 8. Rhein 9. Gentiopicrosin
A. Blank plasma B. Mixed reference solution + internal standard solution + blank plasma C. Plasma sample after administration + internal standard solution

Fig. 1 Mass spectrograms of eight components in Longdan Jiangan Capsules and the internal standard

均按2.2.3项下方法操作,按2.1项下试验条件进样测定,记录色谱图(图1C)。结果在选定试验条件下,龙胆苦苷、绿原酸、虎杖苷、金丝桃苷、橙皮苷、大黄酸、大黄素甲醚、川陈皮素之间分离良好,且大鼠血浆样品中的内源性物质无干扰,表明方法专属性好。

2.3.2 线性关系考察

精密吸取大鼠空白血浆样品100 μL ,加入2.2.1项下系列混合对照品溶液10 μL ,制成系列血浆样品。按2.2.3项下方法中“加入甲醇300 μL ”起操作,按2.1项下试验条件进样测定,以各有效成分的质量浓度($X, \text{ng/mL}$)为横坐标、各有效成分与内标小檗碱峰面积的比值(Y)为纵坐标进行线性回归。结果见表1。

表1 回归方程与线性范围

Tab. 1 Regression equations and linear ranges

待测成分	回归方程	r	线性范围(ng/mL)
龙胆苦苷	$Y_1 = 0.005 X_1 - 0.152$	0.999 0	31.52~2 017.03
绿原酸	$Y_2 = 0.110 2 X_2 - 0.354 5$	0.999 5	4.03~257.96
虎杖苷	$Y_3 = 0.045 2 X_3 - 0.140 5$	0.999 3	3.29~216.75
金丝桃苷	$Y_4 = 0.366 2 X_4 - 5.850 5$	0.999 2	18.51~1 184.64
橙皮苷	$Y_5 = 0.078 7 X_5 - 0.547 3$	0.999 2	9.03~577.92
大黄酸	$Y_6 = 0.004 7 X_6 + 0.043 7$	0.999 1	14.24~911.36
大黄素甲醚	$Y_7 = 0.000 3 X_7 + 0.179 8$	0.999 1	30.24~1 935.36
川陈皮素	$Y_8 = 12.491 X_8 - 14.291$	0.999 6	1.31~83.84

2.3.3 精密度和准确度试验^[10]

取大鼠空白血浆适量,按2.3.2项下相关方法操作,分别制得低、中、高质量浓度的混合对照品血浆质量控制(QC)样品,每个质量浓度平行5个样本,同一日内连续测定5次,连续进样5 d;另每天进样测定1次,连续测定3 d,求得方法的精密度(QC样品测定值的 RSD)。取上述QC样品,按2.2.3项下方法操作,按2.1项下试验条件进样分析,记录样品仪器响应值(A_s),及其与内标峰仪器响应值比值(A_s')。另取空白血浆100 μL ,按2.2.3项下方法操作,加入适量低、中、高质量浓度的混合对照品溶液和内标溶液,涡旋混匀后按2.1项下试验条件进样分析,记录仪器响应信号值(A_r),及其与内标峰面积比值(A_r')。提取回收率(内标归一化, $\%$)= $A_s' / A_r' \times 100\%$ 。混合对照品血浆样品的日内及日间精密度的 RSD 均小于12%,表明方法精密度良好。不同质量浓度混合血浆样品的提取回收率为69.94%~93.21%,表明方法准确度较好。

2.3.4 稳定性和基质效应考察

分别考察不同质量浓度混合对照品QC样品($n=5$)室温放置、长期冷冻及冻融的稳定性。考察血浆样品在室温放置条件下的稳定性时,将2.3.3项下不同质量浓度的QC样品在室温放置8 h后,按2.2.3项下方法操作,按2.1项下试验进样分析,计算血浆样品中8种有

效成分含量;长期冷冻、冻融条件下的稳定性,将不同质量浓度的QC样品冷冻放置20 d,或从-20 $^{\circ}\text{C}$ 环境中取出于室温待血浆样品解冻后再置-20 $^{\circ}\text{C}$ 中冰冻,如此冻融反复3次(间隔24 h),按2.1项下试验条件进样分析,计算血浆样品中8种有效成分含量。取空白血浆100 μL ,按2.2.3项下方法操作,取上清液加入相应质量浓度的单一对照品贮备液和内标溶液,得混合血浆样品;用甲醇代替空白血浆,进行上述操作,按2.1项下试验条件进样分析,计算内标归一化的基质效应。各混合对照品QC样品3种条件下的 RSD 均小于12%,表明相应条件下样品均稳定。各混合血浆样品的内标归一化的基质效应为89.31%~109.29%,表明该方法不存在明显的基质效应。

2.4 药动学特征^[11]

取SD大鼠6只,分别灌胃给予龙胆健肝胶囊0.80 g/kg(参考8倍临床等效剂量),分别于给药前及给药后0.08,0.25,0.5,0.75,1,1.5,2,4,6,8,12,24,48 h眼内眦取血0.5 mL,置肝素钠抗凝处理过的离心管中,4 $^{\circ}\text{C}$ 下3 000 r/min离心10 min,分离上层血浆,置-20 $^{\circ}\text{C}$ 贮存。测定血药浓度,采用DAS 2.0药动学软件分析数据,计算药动学参数。结果各有效成分药动学参数符合二室模型,详见表2($t_{1/2}$ 为半衰期, T_{max} 为达峰时间, C_{max} 为峰浓度, AUC 为血药浓度-时间曲线下面积)。

表2 龙胆健肝胶囊中8个成分的主要药动学参数($\bar{X} \pm s, n=6$)

Tab. 2 Main pharmacokinetic parameters of eight components in Longdan Jianggan Capsules ($\bar{X} \pm s, n=6$)

待测成分	$t_{1/2}(\text{h})$	$T_{\text{max}}(\text{h})$	$C_{\text{max}}(\text{ng/mL})$	$AUC_{0-\infty}[\text{ng} \cdot (\text{mL} \cdot \text{h})]$	$AUC_{0-24}[\text{ng} \cdot (\text{mL} \cdot \text{h})]$
龙胆苦苷	22.64 $\pm$ 17.13	1.50 $\pm$ 0.00	587.38 $\pm$ 39.53	4 042.37 $\pm$ 140.73	5 036.77 $\pm$ 1 327.70
绿原酸	159.12 $\pm$ 58.54	0.50 $\pm$ 0.00	26.57 $\pm$ 4.00	340.37 $\pm$ 6.86	1 758.56 $\pm$ 548.25
虎杖苷	187.94 $\pm$ 86.82	0.75 $\pm$ 0.00	34.83 $\pm$ 2.64	908.15 $\pm$ 37.52	5 765.98 $\pm$ 2 312.19
金丝桃苷	858.64 $\pm$ 1 081.14	0.50 $\pm$ 0.00	51.29 $\pm$ 4.97	908.16 $\pm$ 5.64	23 902.22 $\pm$ 28 980.69
橙皮苷	2 148.83 $\pm$ 4 027.38	0.08 $\pm$ 0.00	58.96 $\pm$ 2.22	1 356.61 $\pm$ 37.68	91 124.87 $\pm$ 171 255.72
大黄酸	162.10 $\pm$ 218.47	0.08 $\pm$ 0.00	114.26 $\pm$ 7.71	1 340.83 $\pm$ 62.95	6 621.93 $\pm$ 7 660.00
大黄素甲醚	12.50 $\pm$ 2.29	6.00 $\pm$ 0.00	825.19 $\pm$ 86.03	15 304.41 $\pm$ 1 798.75	16 540.14 $\pm$ 1 798.01
川陈皮素	1 053.73 $\pm$ 1 244.01	0.25 $\pm$ 0.00	1.83 $\pm$ 0.03	64.32 $\pm$ 0.53	2 050.67 $\pm$ 2 373.89

3 讨论

根据前期实验结果及文献报道,本研究中选择了制剂中含量较高的8种有效成分作为待测成分,初步研究各成分在大鼠体内的药动学特征。血浆样品分别采用乙腈沉淀法、乙酸乙酯萃取法、甲醇沉淀法和正丁醇萃取法进行前处理,发现甲醇沉淀法提取率相对较高,而其余3法的提取率均较低,且内源性物质干扰少,因此采用甲醇沉淀法沉淀蛋白。流动相考察中,选择甲醇-水作为流动相时,所得峰形均较差,且拖尾严重,而加入不同比例的甲酸后拖尾和峰形均有所改善,经多次

试验后,最终选择了0.1%甲酸水溶液-甲醇溶液作为流动相。

中药复方制剂的成分复杂,各成分含量较低。龙胆健肝胶囊有效成分含量低,灌胃给药后大鼠血浆中的药物浓度更低,因此对其有效成分在大鼠体内的药动学研究十分困难。实验中发现,给药剂量较低时,川陈皮素难以在血中检测到,为研究其体内药动学过程,多次调整剂量后,最终以临床等效剂量的8倍作为大鼠给药剂量。结果显示,大鼠灌胃给药后,龙胆苦苷、绿原酸、虎杖苷、金丝桃苷、橙皮苷、大黄酸和川陈皮素的 $T_{\max}$ 在0.08~1.50 h,说明均可被快速吸收入血。灌胃6 h后8种成分血药浓度均降低,说明制剂的有效成分在大鼠体内均可被快速代谢。龙胆苦苷和大黄素甲醚在大鼠血浆中的浓度较高。本研究中龙胆苦苷、大黄酸、大黄素甲醚出现明显的第2吸收峰,可能与其存在肝肠循环有关,文献[5,12-13]报道其在体内未出现双峰现象,这可能与其他成分的相互作用有关。文献[13]报道金丝桃苷出现明显的第2吸收峰,可能与其存在肝肠循环有关,但本研究中金丝桃苷未出现双峰现象,可能与复方中其他成分的相互作用有关。绿原酸、虎杖苷、橙皮苷、川陈皮素的AUC则与文献[13-18]一致。

综上所述,本研究中建立的UPLC-MS/MS法快速简便、稳定可靠,适用于龙胆健肝胶囊在大鼠体内的药动学研究,为进一步研究制剂有效成分的药理作用机制提供了参考。

参考文献

- [1] 尉瑞,袁艳红,陈璐璐,等.龙胆泻肝汤对分泌性中耳炎血清炎症因子、相关蛋白及免疫功能的影响[J].中国实验方剂学杂志,2019,25(8):14-19.
- [2] 刘嘉辉,周厚明,吴树铎,等.基于健脾解毒方中虎杖抗肝癌的物质基础及潜在作用机制研究[J].中华中医药学刊,2021,39(7):58-61.
- [3] 张利君,谢红东,牟微娜,等.茵陈蒿汤联合抗感染治疗对肝硬化合并感染患者肝功能及细胞因子的影响分析[J].中华医院感染学杂志,2019,29(9):1355-1358.
- [4] 江雯,叶晨,胡煜,等.基于网络药理学和分子对接探讨泽泻三萜抗肝纤维化的作用机制[J].中草药,2022,53(4):1100-1111.
- [5] 郑旭光,颜文,张振杰,等.HPLC法测定龙胆健肝胶囊中5种有效成分的含量[J].中国临床药理学杂志,2017,33(20):2073-2076.
- [6] 翟阳,高樱,赵瀚年.绿原酸药代动力学研究进展[J].中华中医药杂志,2020,35(10):5095-5099.
- [7] XIONG K, GAO T, ZHANG T, et al. Simultaneous determination of gentiopicroside and its two active metabolites in rat plasma by LC-MS/MS and its application in pharmacokinetic studies[J]. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci, 2017,1065-1066:1-7.
- [8] 朱延焱,冯炎林,梅紫薇,等.人参总皂苷对伊立替康及其代谢产物在大鼠体内药动学的影响[J].医药导报,2022,41(7):953-957.
- [9] 王亚茹,商云霞,尉小慧,等.UPLC-MS/MS法同时测定三七总皂苷中5种皂苷类成分在大鼠血浆中的含量[J].中国临床药理学杂志,2021,37(14):1878-1893.
- [10] 谢涛,杨婷,郑大勇,等.冬凌草滴丸大鼠体内药动学研究[J].医药导报,2022,41(4):429-437.
- [11] 周兰华,殷玮,胡钟芳,等.高效液相色谱串联质谱法同时测定人血浆中厄贝沙坦和氯氮地平浓度[J].中国临床药理学杂志,2021,37(18):2499-2502.
- [12] 王敏,王晶,杨娜,等.UPLC-Q/TOF-MS法测定虎杖中虎杖苷、白藜芦醇、大黄素在高脂血症鼠体内的药代动力学[J].药学与临床研究,2021,29(6):438-443.
- [13] 赵迪,刘学芳,冯素香,等.五种大黄苷元四四结合在脑缺血模型大鼠体内的药代动力学研究[J].中药药理与临床,2020,36(4):114-119.
- [14] 陈珊珊,吴德玲,张伟,等.五子衍宗丸中不同配伍对金丝桃苷在大鼠体内吸收及分布影响[J].中国中西医结合杂志,2021,41(1):79-85.
- [15] FAN YQ, ZHAO LL, HUANG XH, et al. UPLC-MS/MS Method for the Simultaneous Quantification of Eight Compounds in Rat Plasma and Its Application to a Pharmacokinetic Study after Oral Administration of Veratrum (*Veratrum nigrum* L.) Extract [J]. BioMed Research International, 2020,2020:8883277.
- [16] 谢平,余文静,陈丹,等.三叶青藤叶配方颗粒大鼠体内药代动力学生物等效性评价[J].药物分析杂志,2020,40(11):2017-2032.
- [17] 赵权,张优,戴国梁,等.枳实栀子豉汤5种成分在正常大鼠与CUMS抑郁模型大鼠体内药动学比较研究[J].中国中药杂志,2021,46(14):3687-3693.
- [18] WANG H, DONG L, QU F, et al. Effects of glycyrrhizin on the pharmacokinetics of nobiletin in rats and its potential mechanism [J]. Pharm Biol, 2020,58(1):352-356.

(收稿日期:2022-08-23;修回日期:2022-10-27)

中国科技核心期刊 中国科技论文统计源期刊

《中国药业》杂志 欢迎投稿! 欢迎订阅!

邮发代号:78-130,各地邮局均可订阅;补订、破月订可向本刊办理。电话兼传真:(023) 86592565
网上投稿:http://www.zhongguoyaoye023.com 或 中国药业在线投稿系统