

欧前胡素在大鼠体内的药动学与组织分布研究

张笑恺*, 曹蔚, 谢艳华, 段林瑞, 王四旺[#](第四军医大学药学系药物研究所, 西安 710032)

中图分类号 R285;R969.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)03-0216-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.03.08

摘要 目的:建立欧前胡素在生物样品中的分析测定方法,并进行欧前胡素在大鼠体内药动学和组织分布研究。方法:采用液-液萃取方法进行生物样品预处理;采用高效液相色谱法测定大鼠灌胃欧前胡素后不同时间的血药浓度。色谱柱为 Hypersil BDS C₁₈(250 mm×4.6 mm, 5 μm),流动相为乙腈-水(60:40, V/V),流速为 1.0 ml/min,柱温为 25 °C,内标为异欧前胡素,检测波长为 300 nm。以 DAS 2.0 版药动学程序软件计算药动学参数,并进行组织分布研究。结果:血浆和组织样品中欧前胡素和异欧前胡素峰面积比值与欧前胡素血药浓度在一定范围内线性关系良好($r \geq 0.998 4$);样品加样回收率均在 87.69% 以上,日内、日间精密度的 RSD 为 0.58%~6.15% 和 0.53%~8.00%,稳定性的 RSD 为 0.56%~6.99%。大鼠口服欧前胡素后体内代谢符合二室模型($W=1$), $t_{max}=2.5$ h, $c_{max}=(1.45 \pm 0.49)$ mg/L, $AUC_{0-\infty}=(7.03 \pm 2.27)$ mg/(h·L);并在组织中广泛分布。结论:本方法简便、快捷、灵敏、准确,适用于欧前胡素的药动学和组织分布研究。

关键词 欧前胡素;白芷;高效液相色谱法;药动学;组织分布

Study on Pharmacokinetics and Tissue Distribution of Imperatorin in Rats

ZHANG Xiao-kai*, CAO Wei, XIE Yan-hua, DUAN Lin-rui, WANG Si-wang[#](Institute of Materia Medica, Dept. of Pharmacy, Fourth Military Medical University, Xi'an 710032, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To establish the method for the determination of imperatorin in biological samples, and to study the pharmacokinetics and tissue distribution of imperatorin in rats. METHODS: The analytes were prepared by a liquid-liquid extraction method. Rats were given imperatorin, blood concentration of tamoxifen was determined by HPLC-UV. The separation was performed on Hypersil BDS C₁₈(250 mm×4.6 mm, 5 μm) using acetonitrile-water (60:40, V/V) as mobile phase at flow rate of 1.0 ml/min. The column temperature and ultraviolet detection were performed at 25 °C and 300 nm. Isoimperatorin was used as the internal stand. The data were calculated by DAS2.0 software. The tissue distribution of imperatorin were studied. RESULTS: Good linear calibration curves for the plasma and tissues were obtained ($r \geq 0.998 4$), and the recovery was greater than 87.69% for each sample. The intra-day and inter-day RSDs were 0.58%-6.15% and 0.53%-8.00%, and RSDs of stability were 0.56%-6.99%. The concentration-time curve of imperatorin in rat plasma could be fitted to two-compartment model ($W=1$), $t_{max}=2.5$ h, $c_{max}=(1.45 \pm 0.49)$ mg/L, $AUC_{0-\infty}=(7.03 \pm 2.27)$ mg/(h·L); and imperatorin was widespread in tissues. CONCLUSION: The method is simple, rapid, sensitive and accurate, and is suitable for pharmacokinetics and tissue distribution study of imperatorin in plasma and tissues of rats.

KEY WORDS Imperatorin; *Angelica dahurica*; HPLC; Pharmacokinetics; Tissue distribution

欧前胡素属香豆素类化合物,系《中国药典》中白芷质量控制标志物 and 主要活性成分之一,具有抗惊厥^[1]、抗炎^[2]、抑制细胞色素 P₄₅₀ 活性^[3],以及舒张血管^[4]、抗高血压^[5]等诸多药理活性。与此同时,白芷作为我国常用中药之一,系多种中药复方的组成成分。因此,探讨欧前胡素的药动学和组织分布对白芷及其复方的未来研究尤为重要。目前,高效液相色谱-紫外检测(HPLC-UV)^[6-9]、气相色谱-质谱联用(GC-MS)^[6]、液相色谱-质谱联用(LC-MS)^[10]等诸多仪器分析方法已被应用于欧前胡素的检测,其中 HPLC-UV 法以其成本低和应用普遍等特点成为欧前胡素测定的主要方法。本研究优化了欧前胡素 HPLC-UV 法测定方案,并应用于欧前胡素在大鼠体内的药动学和组织分布研究,取得了满意的结果。

1 材料

1.1 仪器

LC2010HT 型 HPLC 系统,包括 LC-10A 型四元泵、SIL-10AXL 型自动进样器、CTO-10A 型柱温箱、DGU-12A 型

脱气机、SPD-10A 型紫外检测器、LC solution2000 色谱工作站(日本岛津公司)。

1.2 药品与试剂

欧前胡素对照品(宝鸡辰光生物科技有限公司,批号:20091011,含量:>98%);欧前胡素、异欧前胡素对照品(中国食品药品检定研究院,批号:110826-200907,含量:>98%);乙腈、甲醇(色谱纯,美国 Fisher 公司);超纯水(笔者自制);乙酸乙酯、石油醚(色谱纯,天津河东区红岩试剂厂)。

1.3 动物

健康清洁级 SD 大鼠 32 只,♀♂ 兼用,体质量(350±20)g,由第四军医大学实验动物中心提供[实验动物使用许可证号:SCXK(军)2002-005]。

2 方法

2.1 标准质控样品与内标液的制备

准确称取欧前胡素对照品 5 mg,置于 5 ml 量瓶中,用甲醇溶解并定容,制备成 100 μg/ml 的母液。采用倍半稀释的原则依次以甲醇制备成 0.05、0.10、0.25、0.50、1.00、2.50、5.00、10.00、25.00、50.00 μg/ml 的系列对照品溶液,于 4 °C 冰箱贮藏,备用。

制备标准质控样品时,将系列对照品溶液取出,放至室

* 硕士研究生。研究方向:中药物效基础。电话:029-84773752。E-mail:zhangxkk@163.com

[#] 通信作者:教授。研究方向:中药物效基础。电话:029-84773752。E-mail:wangsiw@fmmu.edu.cn

温。分别吸取系列对照品溶液 20 μl , 置于 0.2 ml 血浆中, 得 0.025、0.05、0.10、0.25、0.50、1.00、2.50、5.00 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 的系列血浆标准质控样品。再分别吸取系列对照品溶液 50 μl , 置于 0.5 ml 组织样品中, 得 0.005、0.01、0.025、0.05、0.10、0.25、0.50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (对心、肝、脾、肺、肾等同于 0.075、0.15、0.375、0.75、1.50、3.75、7.5 $\mu\text{g}/\text{g}$; 对子宫、卵巢等同于 0.15、0.30、0.75、1.50、3.00、7.50、15.00 $\mu\text{g}/\text{g}$) 的系列组织标准质控样品。

准确称取 1.41 mg 异欧前胡素, 置于 5 ml 量瓶中, 用甲醇定容, 制备成 28 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 的内标液。

2.2 样品采集

2.2.1 血浆样品 取健康 SD 大鼠 8 只, 经过 1 周适应期训练, 实验前 1 天禁食(不禁水) 12 h, 第 2 天 ig 欧前胡素 (20 mg/kg, 溶于 0.3% CMC-Na), 分别在 ig 前与 ig 后 0.5、1.0、1.5、2.0、2.5、3.0、4.0、5.0、6.0、8.0、10.0 h 从眼底静脉丛采血 0.5 ml, 置于预先肝素化的离心管中, 4 000 r/min 离心 10 min, 取上层血浆 0.2 ml, $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 贮藏, 备用。

2.2.2 组织样品 取健康 SD 大鼠 24 只, 随机分成 3 组(空白、欧前胡素+内标、大鼠 ig 给药后), 每组 8 只。经过 1 周适应期训练, 实验前 1 天禁食(不禁水) 12 h, 第 2 天 ig 欧前胡素 (20 mg/kg, 溶于 0.3% CMC-Na)。3 组分别在 ig 给药后 0.5、2.5、6.0 h 迅速处死大鼠, 取出心、肝、脾、肺、肾、子宫、卵巢组织, 用生理盐水洗净表面浮血, 滤纸吸干后 $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 贮藏, 备用。

2.3 样品处理

2.3.1 血浆样品 取血浆样品 0.2 ml, 置于 10 ml 玻璃离心管中, 加入 10 μl 内标液涡旋混匀后, 再加入 1.2 ml 乙酸乙酯-石油醚 (50:50, V/V) 涡旋混合 5 min, 4 000 r/min 离心 10 min, 取乙酸乙酯-石油醚层于 10 ml 玻璃离心管中, $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下氮气吹干, 残渣加入 100 μl 流动相涡旋振荡 1 min 溶解, 12 000 r/min 离心 10 min, 取上清液 20 μl 进样。

2.3.2 组织样品 取大鼠组织, 称质量后, 心、肝、脾、肺、肾以 1 g:15 ml, 子宫、卵巢以 1 g:30 ml 的质量体积比加入生理盐水, 于组织匀浆器上制成组织匀浆(冰浴), 12 000 r/min 离心 10 min 后取上清液 0.5 ml, 置于 10 ml 玻璃离心管中, 加入 20 μl 内标液涡旋混匀后, 加入 2.4 ml 乙酸乙酯-石油醚 (50:50, V/V), 余下步骤按“2.3.1”项下方法操作。

2.4 色谱条件

色谱柱: Hypersil BDS C_{18} (250 mm \times 4.6 mm, 5 μm); 流动相: 乙腈-水 (60:40, V/V); 柱温: $25\text{ }^{\circ}\text{C}$; 流速: 1.0 ml/min; 检测波长: 300 nm; 内标: 异欧前胡素; 进样量: 20 μl 。

2.5 方法学考察

2.5.1 方法专属性 分别取 0.2 ml 空白血浆、0.2 ml 空白血浆+欧前胡素+内标、0.2 ml 给药后大鼠血浆, 按“2.3.1”项下方法处理样品后, 按“2.4”项下色谱条件进样测定。结果表明, 血浆中内源性物质不干扰欧前胡素和内标的测定, 且二者峰形良好。欧前胡素和内标的保留时间分别为 7.2、9.4 min。色谱见图 1。

2.5.2 标准曲线的制备 按“2.1”项下方法得系列标准质控样品, 再按“2.3”项下方法处理, 按“2.4”项下色谱条件进样测定。以欧前胡素血药浓度(X)为横坐标, 欧前胡素和内标峰面积比(Y)为纵坐标, 进行线性回归。按加权最小二乘法($W=1/C^2$)得血浆和组织样品标准曲线。结果表明, 各生物样品中欧前胡素在所测范围内线性关系良好($r\geq 0.9984$)。血浆最低

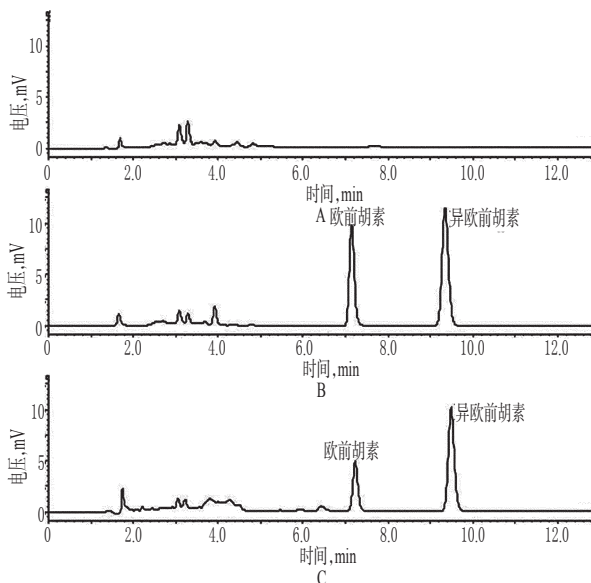


图 1 高效液相色谱图

A. 空白血浆; B. 空白血浆+欧前胡素+内标异欧前胡素; C. 大鼠灌胃后血浆样品

Fig 1 HPLC chromatograms

A. blank plasma; B. blank plasma+imperatorin+ internal standard isoimperatorin; C. plasma sample of rat after i.g. administration with imperatorin

定量限为 0.025 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 心、肝、脾、肺、肾最低定量限为 0.075 $\mu\text{g}/\text{g}$, 子宫、卵巢最低定量限为 0.150 $\mu\text{g}/\text{g}$ 。标准曲线见表 1。

表 1 标准曲线 ($n=5$)

Tab 1 The standard curves ($n=5$)

样品	标准曲线	r	线性范围
血浆	$Y=0.69871X+0.00007$	0.9999	0.025~5.000 $\mu\text{g}/\text{ml}$
心	$Y=0.05722X+0.00048$	0.9990	0.075~7.500 $\mu\text{g}/\text{g}$
肝	$Y=0.06371X+0.00022$	0.9990	0.075~7.500 $\mu\text{g}/\text{g}$
脾	$Y=0.05837X-0.00166$	0.9984	0.075~7.500 $\mu\text{g}/\text{g}$
肺	$Y=0.05994X-0.00096$	0.9960	0.075~7.500 $\mu\text{g}/\text{g}$
肾	$Y=0.05874X-0.00084$	0.9994	0.075~7.500 $\mu\text{g}/\text{g}$
子宫	$Y=0.02982X-0.00093$	0.9989	0.150~15.000 $\mu\text{g}/\text{g}$
卵巢	$Y=0.03002X-0.00101$	0.9984	0.150~15.000 $\mu\text{g}/\text{g}$

2.5.3 精密度的试验 按“2.1”项下方法得高、中、低浓度标准质控样品, 再按“2.3”项下方法处理, 按“2.4”项下色谱条件测定日内精密度的(5次)和日间精密度的(5d)。结果, 3种浓度标准质控样品日内、日间精密度的RSD均 $\leq 10\%$, 表明该试验方法符合目前生物样品分析方法指导原则相关要求。精密度的试验结果见表 2。

2.5.4 稳定性试验 稳定性考察只针对血浆样品进行。按“2.1”项下方法得高、中、低浓度标准质控样品, 室温放置 2 h, 考察室温稳定性; 反复冻融 3 次, 考察冻融稳定性; $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 放置 4 周, 考察长期稳定性。然后按“2.3.1”项下方法处理, 按“2.4”项下色谱条件进样测定。结果表明, 样品在试验条件下稳定, 无明显变化。稳定性试验结果见表 3。

2.6 药动学研究

经“2.2.1”和“2.3.1”项下方法操作处理后, 按照建立的测定方法测定样品中欧前胡素血药浓度。不同时间点血药浓度经 DAS 2.0 药动学软件拟合处理, 结果大鼠 ig 欧前胡素后在体内代谢符合二室模型, 于 2.5 h 达到最高浓度, 并在 12 h 内完全

表2 精密度试验结果(n=5)

Tab 2 Results of precision tests(n=5)

样品	含量	日内			日间		
		测定值	RSD, %	回收率, %	测定值	RSD, %	回收率, %
血浆	0.05 μg/ml	0.050 μg/ml	3.43	100.72	0.049 μg/ml	3.02	98.03
	0.50 μg/ml	0.500 μg/ml	2.45	100.04	0.489 μg/ml	3.49	97.71
	5.00 μg/ml	4.987 μg/ml	1.57	97.75	4.970 μg/ml	1.74	99.40
心	0.15 μg/g	0.166 μg/g	1.35	110.48	0.152 μg/g	8.00	101.48
	0.75 μg/g	0.753 μg/g	1.47	100.35	0.738 μg/g	3.37	98.45
	7.50 μg/g	7.258 μg/g	3.52	96.78	7.038 μg/g	2.19	93.84
肝	0.15 μg/g	0.200 μg/g	6.15	133.57	0.143 μg/g	6.54	95.42
	0.75 μg/g	0.809 μg/g	0.83	107.83	0.683 μg/g	2.14	91.08
	7.50 μg/g	6.858 μg/g	0.76	91.44	6.577 μg/g	0.66	87.69
脾	0.15 μg/g	0.161 μg/g	1.29	107.12	0.163 μg/g	5.45	108.55
	0.75 μg/g	0.776 μg/g	2.09	103.49	0.728 μg/g	2.16	97.00
	7.50 μg/g	7.075 μg/g	1.00	94.34	6.945 μg/g	2.69	92.60
肺	0.15 μg/g	0.176 μg/g	1.40	117.09	0.152 μg/g	9.91	101.05
	0.75 μg/g	0.759 μg/g	1.56	101.36	0.709 μg/g	1.27	94.53
	7.50 μg/g	7.016 μg/g	0.96	93.54	6.995 μg/g	0.53	93.27
肾	0.15 μg/g	0.156 μg/g	0.74	104.02	0.153 μg/g	3.15	101.81
	0.75 μg/g	0.772 μg/g	1.21	102.92	0.780 μg/g	0.74	104.02
	7.50 μg/g	7.145 μg/g	1.86	95.27	7.213 μg/g	2.76	96.17
子宫	0.30 μg/g	0.232 μg/g	1.27	77.20	0.313 μg/g	4.58	104.36
	1.50 μg/g	1.532 μg/g	1.20	102.12	1.440 μg/g	2.90	96.00
	15.00 μg/g	14.890 μg/g	1.16	99.27	14.203 μg/g	3.37	94.69
卵巢	0.30 μg/g	0.317 μg/g	0.58	105.77	0.316 μg/g	4.47	105.24
	1.50 μg/g	1.546 μg/g	2.06	103.04	1.401 μg/g	1.53	93.42
	15.00 μg/g	14.055 μg/g	0.82	93.70	13.714 μg/g	2.04	91.43

表3 稳定性试验结果

Tab 3 Results of stability tests

质量浓度, μg/ml	冻融3次			25℃(2h)			-80℃(4周)		
	测定值, μg/ml	RSD, %	回收率, %	测定值, μg/ml	RSD, %	回收率, %	测定值, μg/ml	RSD, %	回收率, %
0.05	0.049	5.23	98.18	0.049	4.50	98.02	0.050	6.99	99.71
0.50	0.519	0.56	103.71	0.507	1.22	101.38	0.497	2.39	99.39
5.00	5.020	1.23	100.41	4.970	1.44	99.39	5.061	1.47	101.22

代谢。药动学参数见表4;血浆浓度-时间曲线见图2。

表4 药动学参数($\bar{x} \pm s, n=8$)

Tab 4 Pharmacokinetic parameters($\bar{x} \pm s, n=8$)

参数	单位	测定值
AUC _{0-t}	mg/(h·L)	6.70±2.36
AUC _{0-∞}	mg/(h·L)	7.03±2.27
t _{1/2α}	h	1.20±0.49
t _{max}	h	2.50±0.00
CL/F	L/(h·kg)	3.11±0.97
VL/F	L/kg	3.68±5.71
c _{max}	mg/L	1.45±0.49

2.7 组织分布研究

按“2.2.2”和“2.3.2”项下方法操作后,按照建立的测定方法测定样品中欧前胡素血药浓度。结果表明,欧前胡素在各个脏器均有分布,其中在肝脏中分布最多,在生殖器官代谢相对缓慢。欧前胡素组织分布见图3。

3 讨论

欧前胡素生物样品处理方法有液-液萃取法和甲醇蛋白沉淀法。经试验发现,甲醇蛋白沉淀法内源性杂质较多,这些杂质在较短时间内与欧前胡素完全分离,因此本研究采取液-

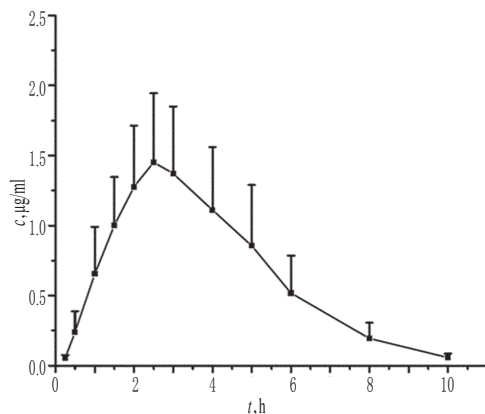


图2 血浆浓度-时间曲线(n=8)

Fig 2 Plasma concentration-curves(n=8)

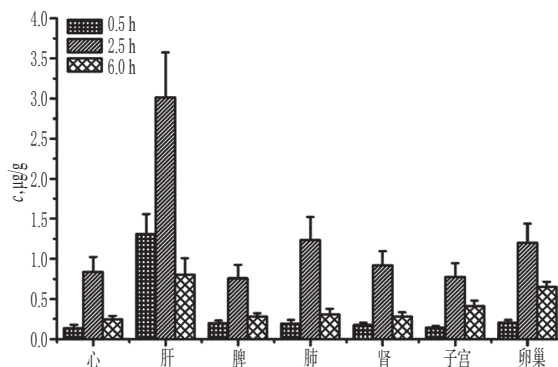


图3 欧前胡素组织分布(n=8)

Fig 3 Distribution of imperatorin in tissues(n=8)

液萃取法;并比较了乙酸乙酯、乙醚、正己烷-异丙醇(95:5, V/V)、乙酸乙酯-石油醚(50:50, V/V)等萃取剂,结果发现乙酸乙酯-石油醚(50:50, V/V)作为萃取剂时内源性杂质较少,并且加样回收率最高,欧前胡素和内标能在短时间内与内源性杂质分离,缩短了分析时间。

欧前胡素(20 mg/kg,溶于0.3% CMC-Na)ig给药后,在大鼠体内药动学过程符合二室模型,与文献报道^[10]基本一致;但 t_{max}为2.5 h, c_{max}为(1.45±0.49) μg/ml, AUC_{0-∞}为(7.03±2.27) mg/(h·L),与文献报道的0.5 h, 4.43 μg/ml, 18.51 mg/(h·L)相差较大。原因可能与采血方式不同有关:文献所用采血方式为股动脉插管采血,本研究采用眼底静脉丛采血,其他原因还有待进一步研究。

笔者首次对欧前胡素在SD大鼠各主要器官的动态分布进行了研究,结果表明欧前胡素ig给药后,能迅速分布到各个器官,其中肝脏含量最高,说明欧前胡素主要在肝中进行代谢。另外,本研究还首次发现欧前胡素在生殖器官子宫和卵巢也有较高分布,这可能为白芷治疗妇科疾病的基础研究提供部分依据。本课题组已有研究^[11]证明,欧前胡素在脑组织中也有较高分布,并在各个脑区分布不同,其中在纹状体和海马分布较高。这些研究结果可能会对含有欧前胡素相关制剂的未来研究具有重要意义。

参考文献

- [1] Luszczyk JJ, Wojda E, Andres-Mach M, et al. Anticonvulsant and acute neurotoxic effects of imperatorin, osthole and valproate in the maximal electroshock seizure and chimney tests in mice: a comparative study[J]. *Epilep-*

狗脊中鞣质类成分的纯化工艺研究[△]

王 丽*, 曹 跃, 贾天柱, 许 枏[#](辽宁中医药大学药学院, 辽宁大连 116600)

中图分类号 R283;R943 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)03-0219-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.03.09

摘 要 目的:研究狗脊中鞣质类成分的纯化工艺。方法:以大孔吸附树脂纯化狗脊中鞣质类成分。以静态吸附量、静态吸附率和静态解吸量、静态解吸率为指标,筛选大孔吸附树脂型号;以洗脱率为指标,筛选纯化工艺。结果:最佳纯化工艺为选用D101型大孔吸附树脂,上样量为6个柱体积(BV),洗脱流速为1 BV/h,3 BV水除杂,各收集4 BV的10%和20%乙醇洗脱液。该工艺下,洗脱率为92.64%,总鞣质质量分数为69.5%。结论:所选工艺合理、可行,可作为狗脊中鞣质类成分的纯化工艺。

关键词 狗脊;鞣质;大孔吸附树脂

Study on Purification Technology of Total Tannins from *Cibotium baronetz*

WANG Li, CAO Yue, JIA Tian-zhu, XU Nan (School of Pharmacy, Liaoning University of TCM, Liaoning Dalian 116600, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To study the purification technology of total tannins from *Cibotium baronetz*. METHODS: Tannins from *C. baronetz* was optimized by macroporous adsorptive resins. The types of macroporous adsorptive resins were screened with static adsorption capacity, static adsorption rate, static desorption quantity and static desorption rate as index. The purification technology was optimized with elution rate as index. RESULTS: The optimal purification technology was as follows: D101 macroporous adsorption resin, sample of 6 BV, flow rate of 1 BV/L, eluted by 3 BV water, collecting 10% and 20% ethanol eluent of 4 BV. The elution rate was 92.64% and the content of total tannins was 69.5%. CONCLUSION: The technology is reasonable and feasible, and it can be used for the purification technology of tannins from *C. baronetz*.

KEY WORDS *Cibotium baronetz*; Tannin; Macroporous adsorption resin

狗脊,是祛风湿类中药,为蚌壳科植物金毛狗脊 *Cibotium baronetz*(L.)J. Sm.的干燥根茎。狗脊的70%乙醇提取物可显

著抑制卵巢切除大鼠的骨密度降低及其所伴随的骨结合素、碱性磷酸酯酶下降、股骨钙流失^[1]。狗脊的正丁醇提取物可显

sy Res, 2009, 85(2/3):293.

[2] Hong J, Shin KH, Lim SS, et al. Lead compounds for anti-inflammatory drugs isolated from the plants of the traditional oriental medicine in Korea[J]. *Inflamm Allergy Drug Targets*, 2008, 7(3):195.

[3] Kimura Y, Ito H, Ohnishi R, et al. Inhibitory effects of polyphenols on human cytochrome P₄₅₀ 3A4 and 2C9 activity[J]. *Food Chem Toxicol*, 2010, 48(1):429.

[4] He JY, Zhang W, He LC, et al. Imperatorin induces vasodilatation possibly via inhibiting voltage dependent calcium channel and receptor-mediated Ca²⁺ influx and release[J]. *Eur J Pharmacol*, 2007, 573(1/3):170.

[5] Wang S, Chen Q, Wang L, et al. Development and validation of a gas chromatography-mass spectrometry method for the determination of imperatorin in rat plasma and

tissue: application to study its pharmacokinetics[J]. *Anal Sci*, 2009, 25(7):869.

[6] 郭丁丁, 马逾英, 吕强, 等. 不同产地白芷中欧前胡素含量及HPLC指纹图谱的对比研究[J]. *中药材*, 2010, 33(1):22

[7] 李瑾翡, 黎旻, 谭舜, 等. HPLC法测定大鼠血浆、肝脏中欧前胡素[J]. *中药新药与临床药理*, 2010, 21(2):174.

[8] 王晓燕, 张翠英, 陈士林, 等. HPLC法分析禹白芷药材的质量[J]. *药物分析杂志*, 2010, 30(1):45.

[9] 樊萍, 孙宁, 刘冰, 等. HPLC法测定白芷酊中欧前胡素的含量[J]. *中国药房*, 2010, 21(23):2178.

[10] 丁光超, 叶肖栗, 任国飞. 高效液相色谱串联质谱法测定大鼠血浆中的欧前胡素[J]. *药物分析杂志*, 2008, 28(7):1056.

[11] Zhang XK, Xie YH, Cao W, et al. Brain distribution study of imperatorin in rat after oral administration assessed by HPLC[J]. *Chromatographia*, 2011, 74(3/4):259.

△ 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.30973938)
* 硕士研究生。研究方向:中药化学成分及活性。E-mail: LiLWang2009@126.com
通信作者:副教授。研究方向:中药化学成分及活性。E-mail: xudanbs@163.com

(收稿日期:2012-02-09 修回日期:2012-06-24)