

前列安颗粒中芍药苷和连翘苷在大鼠体内的药动学研究

田溪^{1*}, 梁振江², 郭安然², 杨秀岭^{1#} (1.河北医科大学第二医院药学部, 石家庄 050000; 2.河北医科大学第二医院制剂科, 石家庄 050000)

中图分类号 R285 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)10-1363-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.10.20

摘要 目的:建立大鼠血浆中芍药苷和连翘苷浓度测定的方法,并用于大鼠ig前列安颗粒后的药动学研究。方法:采取液相色谱-质谱联用(LC-MS/MS)法。色谱柱为Waters C₁₈;流动相为乙腈(A)-2 mmol/L 乙酸铵溶液(含0.05%甲酸)(B)(0~9 min:15% A→50% A;9~11 min:50% A→90% A;11~17 min:90% A;17~19 min:90% A→15% A;19~20 min:15% A);流速为0.6 ml/min;柱温为35℃;进样量为20 μl;定量离子对为芍药苷 m/z 525.2→ m/z 449.0,连翘苷 m/z 552.3→ m/z 355.3。7只雄性SD大鼠ig前列安颗粒药液1 g(生药)/kg后0.25、0.5、0.75、1、1.5、2、3、4、6、8、10、12、24 h 眼内眦取血0.5 ml测定血药浓度,采用DAS 2.1.1药动学软件计算药动学参数。结果:芍药苷、连翘苷检测质量浓度线性范围分别为5.0~2 500.0 μg/L($r=0.997\ 9$)、2.0~2 000.0 μg/L($r=0.998\ 2$);精密度的RSD均小于5.5%($n=5$);方法回收率分别为96.0%~104.0%、92.0%~107.0%,提取回收率分别为71.4%~83.5%、81.5%~92.3%;稳定性试验的RSD均小于5.0%($n=3$)。芍药苷、连翘苷在大鼠体内的 $t_{1/2}$ 分别为(2.206±0.631)、(1.355±0.317) h, c_{max} 分别为(1 504.069±620.885)、(79.043±15.568) μg/L, t_{max} 分别为(1.000±0.250)、(1.214±0.267) h, $AUC_{0-24\ h}$ 分别为(4 897.645±2 207.577)、(263.475±54.795) μg·h/L,CL分别为(5.025±2.773)、(76.253±13.986) L/(h·kg)。结论:该方法灵敏度高、专属性强、操作简便、准确可靠,可应用于芍药苷、连翘苷在大鼠体内的药动学特征研究。

关键词 液相色谱-质谱联用;前列安颗粒;连翘苷;芍药苷;药动学;大鼠

Study on Pharmacokinetics of Paeoniflorin and Phillyrin from Qianlean Granules in Rats *in vivo*

TIAN Xi¹, LIANG Zhenjiang², GUO Anran², YANG Xiuling¹ (1.Dept. of Pharmacy, the Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, China; 2.Dept. of Pharmaceutical Preparation, the Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To establish a method for determining the plasma concentration of paeoniflorin and phillyrin and pharmacokinetic study before and after intragastric administration of Qianlean granules. METHODS: LC-MS/MS method was adopted. The column was Waters C₁₈ with mobile phase consisted of acetonitrile (A)-2 mmol/L ammonium acetate (containing 0.05% formic acid)(B) (0-9 min:15% A→50% A;9-11 min:50% A→90% A;11-17 min:90% A;17-19 min:90% A→15% A;19-20 min:15% A), at the flow rate of 0.6 ml/min; column temperature was 35℃ and the volume was 20 μl; quantitative ions were paeoniflorin m/z 525.2 → m/z 449.0, phillyrin m/z 552.3 → m/z 355.3. 7 SD male rats were docked to collect blood 0.5 ml from angular vein 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 24 h after administration Qianlean granule solution 1 g (medicinal materials)/kg to determine the blood concentration of drugs. DAS 2.1.1 software was employed to calculate pharmacokinetic parameters. RESULTS: The linear range of paeoniflorin and phillyri were 5.0-2 500.0 μg/L ($r=0.997\ 9$) and 2.0-2 000.0 μg/L ($r=0.998\ 2$), respectively; RSD of precision test was less than 5.5% ($n=5$); the method recovery were 96.0%-104.0% and 92.0%-107.0%, the extration recovery were 71.4%-83.5% and 81.5%-92.3% and RSD of stability test was less than 5.0% ($n=3$). The pharmacokinetic parameters of paeoniflorin and phillyrin were as follows as $t_{1/2}$ of (2.206 ± 0.631) and (1.355 ± 0.317) h; c_{max} of (1 504.069 ± 620.885) and (79.043 ± 15.568) μg/L; t_{max} of (1.000 ± 0.250) and (1.214 ± 0.267) h; $AUC_{0-24\ h}$ of (4 897.645 ± 2 207.577) and (263.475 ± 54.795) μg·h/L; CL of (5.025 ± 2.773) and (76.253 ± 13.986) L/(h·kg). CONCLUSIONS: The method is highly sensitive, exclusive, simple, accurate and reliable, and can be applied to study the pharmacokinetic characteristics of paeoniflorin and phillyrin in rats *in vivo*.

KEYWORDS LC-MS/MS; Qianlean granules; Phillyrin; Peoniflorin; Pharmacokinetics; Rats

前列安颗粒是河北医科大学第二医院制剂室研制的纯中药制剂,由黄柏、连翘、赤芍、野菊花、鱼腥草、泽泻、丹参、马鞭草、甘草等13味药材组成,具有清热燥湿、泻火解毒、祛风通痹、利水通淋、健脾之功效,临床用于慢性前列腺炎治疗效果良好^[1-4]。其中,芍药苷是赤芍的主要有效成分,体内实验表明芍

* 硕士研究生。研究方向:体内药物分析及药物相互作用。电话:0311-66002771。E-mail:864559367@qq.com

通信作者:主任药师,博士。研究方向:临床药学、体内药物分析及药物相互作用、药物基因多态性。电话:0311-66002771。E-mail:yx120031109@sina.com

药苷有降低血液黏度、抗血小板聚集、扩张血管、改善微循环、抗氧化等作用^[5-6];连翘苷是连翘中的主要有效成分之一,有明显的抗炎、解热、中和内毒素、抗氧化的作用^[7-9]。关于前列安颗粒有效成分的药动学研究尚未见报道。故本文旨在建立高效、灵敏的液相色谱-质谱联用(LC-MS/MS)方法,以大鼠为研究对象,考察前列安颗粒中芍药苷和连翘苷在大鼠体内的血药浓度及药动学参数,以阐明其有效成分的药动学特征,为前列安颗粒的临床应用提供实验依据。

1 材料

1.1 仪器

LC-20AD 岛津高效液相色谱系统、API 4000+质谱检测器、Analyst 1.6 数据处理系统(美国 AB 公司);GL-20G-II 冷冻离心机(上海安亭科学仪器厂);ABBOTT 高速离心机(美国雅培公司);CPA225D 电子分析天平(德国 Sartorius 公司)。

1.2 药品与试剂

芍药苷对照品(批号:110736-200525,纯度:>99%)、连翘苷对照品(批号:110821-201213,纯度:95.3%)购自中国食品药品检定研究院;赤芍(批号:1004001)、丹参(批号:1004001)、黄柏(批号:0908001)、连翘(批号:0908001)、土茯苓(批号:0908001)、车前草(批号:0908001)、泽泻(批号:0908001)、甘草(批号:1004001)均购自安国市昌达中药饮片有限公司;乙酸铵、甲酸、甲醇、乙腈为色谱纯,其他试剂均为分析纯,水为蒸馏水。

1.3 动物

清洁级 SD 大鼠 7 只,体质量 200~220 g,由河北省动物实验中心提供[动物许可证编号:SCXK(冀)2013-1-003]。

2 方法与结果

2.1 色谱和质谱检测条件

2.1.1 色谱条件 色谱柱:Waters C₁₈(150 mm×4.6 mm,3.5 μm);流动相:乙腈(A)-2 mmol/L 乙酸铵溶液(含 0.05% 甲酸)(B)(0~9 min:15% A→50% A;9~11 min:50% A→90% A;11~17 min:90% A;17~19 min:90% A→15% A;19~20 min:15% A);流速:0.6 ml/min;柱温:35 ℃;进样量:20 μl。

2.1.2 质谱条件 离子源:ESI;离子化模式:正负离子切换模式;定量模式:多反应监测模式(MRM);离子源电压:4 500、5 500 V;离子源温度:550 ℃;芍药苷的去簇电压(DP)、碰撞能(CE):-69 V、-17 V;连翘苷的 DP、CE:65 V、18 V;定量离子对为芍药苷: m/z 525.2→ m/z 449.0,连翘苷: m/z 552.3→ m/z 355.3。

2.2 溶液的制备

2.2.1 混合对照品溶液的制备 精密称取芍药苷对照品适量、连翘苷对照品适量,甲醇溶解,制备成芍药苷、连翘苷质量浓度均为 500 mg/L 的混合贮备液,于 4 ℃ 条件下贮藏。精密吸取混合贮备液适量,用甲醇稀释成芍药苷质量浓度分别为 50、250、500、2 500、5 000、25 000 μg/L 和连翘苷质量浓度为 20、100、200、1 000、2 000、10 000 μg/L 的系列混合对照品溶液,于 4 ℃ 保存,备用。

2.2.2 前列安颗粒药液的制备 取前列安颗粒(做实验时为夏季,车间湿度影响颗粒质量,故无成品)组方的黄柏、连翘、野菊花、蒲公英、丹参、马鞭草、赤芍、茯苓、车前草、泽泻、甘草,各称取适量,剪细放入蒸馏烧瓶中,加入 10 倍液料比的 75% 乙醇溶液,电热套加热使温度保持在 100 ℃,冷水冷却回流 3 次,每次 2 h。到预定的提取时间后,用 95% 乙醇溶液按照体积比为 1:1 进行醇沉,于 4 ℃ 放置 24 h,过滤,浓缩,按文献[10]中优化方法制成颗粒。取前列安颗粒适量,80 ml 水溶解(相当于连翘和赤芍药材各 10 g),备用。

2.3 血浆样品处理

取样品血浆 200 μl 于 1.5 ml 离心管中,加入乙腈 600 μl,涡旋振荡 1 min,离心(6 525×g)5 min,取上清液于 1.5 ml 离心管中,于 40 ℃ 水浴以氮气流吹干,残渣以 100 μl 初始比例流动相复溶后,取 20 μl 进样。

2.4 专属性试验

分别取混合对照品、空白血浆、给药 1 h 后大鼠血浆,按“2.3”项下方法处理后,按“2.1”项下 LC-MS/MS 条件进样测

定,记录色谱图。结果显示,芍药苷、连翘苷的保留时间分别为 6.85、9.83 min,峰形良好,血浆中内源性物质不干扰芍药苷、连翘苷的测定。样品总离子流图见图 1。

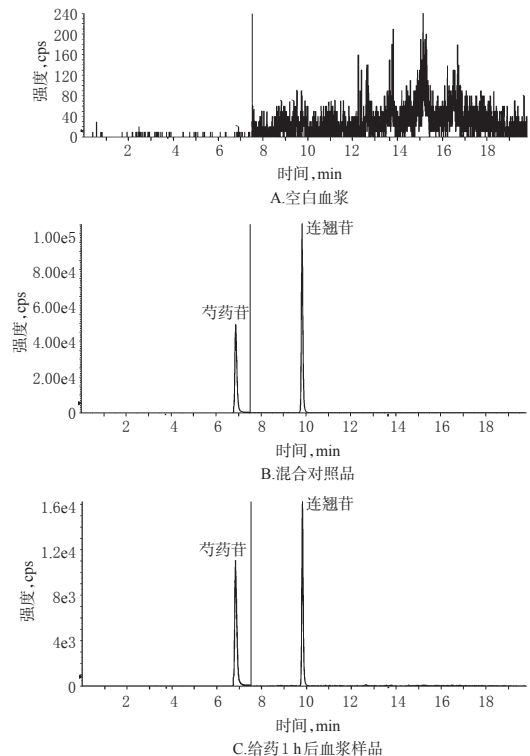


图 1 样品总离子流图

Fig 1 Total ion chromatograms of samples

2.5 标准曲线的制备

取空白血浆 180 μl,分别加入芍药苷、连翘苷混合对照品系列标准溶液 20 μl,制备成芍药苷血浆药物质量浓度分别为 5、25、50、250、500、2 500 μg/L 和连翘苷血浆药物质量浓度分别为 2、10、20、100、200、1 000 μg/L 的模拟血浆样品。按“2.3”项下处理测定后,再按“2.1”项下 LC-MS/MS 条件进样测定,记录色谱图。以各成分峰面积(y)对血浆药物浓度(x)进行线性回归,得芍药苷的回归方程为 $y=91.09x+23.53$ ($r=0.9979$),线性范围为 5.0~2 500 μg/L,定量下限为 5.0 μg/L,检测限为 1.5 μg/L;连翘苷回归方程为 $y=619.58x+444.43$ ($r=0.9982$),线性范围为 2.0~200 0 μg/L,定量下限为 2.0 μg/L,检测限为 0.5 μg/L。

2.6 精密度的试验

取空白血浆 180 μl,制备芍药苷和连翘苷低、中、高 3 种质量浓度(芍药苷质量浓度为 5、250、2 500 μg/L,连翘苷质量浓度为 2、100、1 000 μg/L)的质控(QC)样品,按“2.3”项下处理后,再按“2.1”项下 LC-MS/MS 条件进样测定,记录色谱图。每种质量浓度于同日内连续测定 5 次,考察日内精密度的 RSD;另每天测定 1 次,连续 3 d,考察日间精密度的 RSD。结果显示,芍药苷日内精密度的 RSD≤3.5%,连翘苷日内精密度的 RSD≤5.5% ($n=5$);芍药苷日间精密度的 RSD≤4.9%,连翘苷日间精密度的 RSD≤2.3% ($n=3$)。精密度的试验结果见表 1。

2.7 回收率试验

取空白血浆 180 μl,按“2.6”项下方法制备低、中、高 3 种不同质量浓度的 QC 样品,按“2.3”项下方法处理后,再按“2.1”项下 LC-MS/MS 条件进样分析,每种质量浓度平行测定 5 份,记录色谱图。以血浆中芍药苷、连翘苷的峰面积与相应质量浓

表1 精密度试验结果($\bar{x} \pm s$)

Tab 1 Results of precision test($\bar{x} \pm s$)

成分	理论值, $\mu\text{g/L}$	日内精密度($n=5$)		日间精密度($n=3$)	
		实测值, $\mu\text{g/L}$	RSD, %	实测值, $\mu\text{g/L}$	RSD, %
芍药苷	5	4.98 ± 0.13	2.6	4.94 ± 0.064	1.3
	250	246.00 ± 8.68	3.5	248.00 ± 12.12	4.9
	2 500	2 500.00 ± 67.97	2.7	2 470.00 ± 64.29	2.6
连翘苷	2	1.99 ± 0.11	5.5	1.99 ± 0.035	1.8
	100	99.70 ± 2.50	2.5	99.70 ± 2.75	2.3
	1 000	9 550.00 ± 11.63	1.2	9 730.00 ± 19.60	2.0

度对照品溶液中芍药苷、连翘苷峰面积的比值计算提取回收率;将血浆中芍药苷、连翘苷的峰面积代入标准曲线方程求出血药浓度,计算方法回收率。结果显示,芍药苷、连翘苷的绝对回收率分别为74.1%~81.3%、85.0%~90.3%(RSD分别为2.1%~2.6%、2.8%~3.3%, $n=5$);方法回收率分别为98.2%~99.9%、95.5%~99.6%(RSD分别为2.6%~3.5%、1.2%~5.7%, $n=5$)。回收率试验结果见表2。

表2 回收率试验结果($\bar{x} \pm s, n=5, \%$)

Tab 2 Results of recovery test($\bar{x} \pm s, n=5, \%$)

成分	质量浓度, $\mu\text{g/L}$	提取回收率		方法回收率	
		测得值	RSD	测得值	RSD
芍药苷	5	74.1 ± 1.9	2.6	99.7 ± 2.6	2.6
	250	79.7 ± 1.9	2.3	98.2 ± 3.5	3.5
	2 500	81.3 ± 1.7	2.1	99.9 ± 2.7	2.7
连翘苷	2	85.0 ± 2.8	3.3	99.6 ± 5.7	5.7
	100	88.9 ± 2.5	2.8	99.7 ± 2.5	2.5
	1 000	90.3 ± 3.2	3.6	95.5 ± 1.2	1.2

2.8 稳定性试验

取空白血浆180 μL ,按“2.6”项下方法制备低、中、高3种不同质量浓度的QC样品,按“2.3”项下操作方法处理样品,按“2.1”项下LC-MS/MS条件进样测定,记录色谱图。考察QC样品处理好后溶液在室温放置12 h、在-40 $^{\circ}\text{C}$ 反复冻融3次以及-40 $^{\circ}\text{C}$ 条件下长期冷冻5 d的稳定性,每个质量浓度平行3份。结果表明,经处理后的血浆样品室温放置12 h后芍药苷及连翘苷血药浓度的RSD均小于4.9%($n=3$),经过3个冻融周期后血药浓度的RSD均小于4.3%($n=3$),-40 $^{\circ}\text{C}$ 保存5 d血药浓度的RSD均小于5.0%($n=3$)。

2.9 基质效应考察

取离血管数只,分别精密加入低、中、高3种质量浓度的混合对照品溶液(芍药苷质量浓度为5、250、2 500 $\mu\text{g/L}$,连翘苷质量浓度为2、100、1 000 $\mu\text{g/L}$)20 μL ,再分别加入水80 μL ,旋涡1 min,离心(6 525 $\times g$)5 min,按“2.1”项下LC-MS/MS条件进行分析,记录峰面积 A_1 。另按“2.3”项下操作沉淀空白血浆数管,挥干后加入相应对照品溶液同上操作,记录峰面积 A_2 。 $A_2/A_1 \times 100\%$ 即为基质效应ME(%)。结果芍药苷及连翘苷血浆样品低、中、高3种质量浓度LC-MS/MS基质效应分别为99.3%、99.6%、99.4%和99.4%、99.2%、101.0%($n=5$)。

2.10 药动学实验

SD大鼠7只,给药前12 h禁食不禁水,分别ig按“2.2.2”项下方法制备的前列安颗粒药液1 g(生药)/kg(8 ml/kg)。于给药后0.25、0.5、0.75、1、1.5、2、3、4、6、8、10、12、24 h眼内眦取血约0.5 ml,置于肝素钠抗凝的离心管中,离心(6 525 $\times g$)5 min,取上层血浆。按“2.3”项下方法处理后,再按“2.1”项下LC-MS/MS条件进行测定,记录色谱图。利用回归方程计算各峰面积对应的血药浓度,最后用DAS 2.1.1药动学软件分析得出主要药动学参数。由结果分析可知,芍药苷和连翘苷在大鼠

体内的消除过程均属一级消除,均符合二室模型要求。大鼠单剂量ig前列安颗粒药液后芍药苷和连翘苷的血药浓度-时间曲线见图2,主要药动学参数见表3。

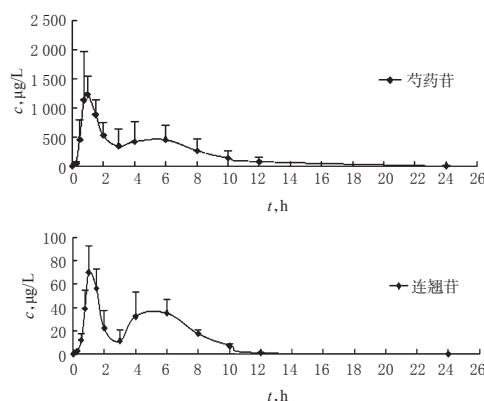


图2 大鼠体内芍药苷和连翘苷的平均血药浓度-时间曲线($n=7$)

Fig 2 Mean blood concentration-time curves of peoniflorin and phillyrin in rats($n=7$)

表3 大鼠口服前列安颗粒药液后芍药苷和连翘苷的药动学参数($\bar{x} \pm s, n=7$)

Tab 3 Pharmacokinetic parameters of peoniflorin and phillyrin in rats after oral administration of Qianlian solution($\bar{x} \pm s, n=7$)

参数	芍药苷	连翘苷
$t_{1/2}$, h	2.206 ± 0.631	1.355 ± 0.317
t_{max} , h	1.000 ± 0.250	1.214 ± 0.267
AUC_{0-24h} , $\mu\text{g}\cdot\text{h/L}$	4 897.645 ± 2 207.577	263.475 ± 54.795
$AUC_{0-\infty}$, $\mu\text{g}\cdot\text{h/L}$	4 909.699 ± 2 219.680	270.399 ± 51.943
CL, L/(h \cdot kg)	5.025 ± 2.773	76.253 ± 13.986
V, L/kg	14.342 ± 4.633	151.000 ± 54.935
C_{max} , $\mu\text{g/L}$	1 504.069 ± 620.885	79.043 ± 15.568

3 讨论

3.1 定量分析方法选择

本实验同时测定大鼠血浆中芍药苷和连翘苷的含量,由于质谱检测为正负离子切换方式,负离子模式检测时间较短,无合适内标,故本试验采用外标法进行定量分析。

3.2 提取方法选择

笔者在前期实验中对血浆样品中待测成分的提取方法进行了考察,分别用甲醇沉淀、乙腈沉淀、乙酸乙酯进行提取后发现,用乙腈提取时沉淀回收率高、无内源性物质干扰,故在本试验中选择乙腈为提取剂。由于连翘苷体内浓度较低,故血浆样品沉淀后取上清液吹干,用初始比例流动相复溶。

3.3 取血点的设置

连翘苷的代谢研究尚少,本研究是依据芍药苷相关代谢研究^[11-12]设计的取血点。此外,预实验发现,连翘苷和芍药苷在体内的代谢速度差异较大,为了保证药-时曲线准确可靠,就需要合理分配采血点。为此,笔者拟定了该采血方案,使连翘苷和芍药苷血药浓度-时间曲线上吸收相、分布相、排泄相的血药浓度得到有效检测,从而更为精确地阐述了连翘苷和芍药苷的体内过程。

3.4 连翘苷和芍药苷双峰现象分析

本实验芍药苷、连翘苷 t_{max} 分别为1.0、1.2 h, $t_{1/2}$ 分别为(2.206 ± 0.631)、(1.355 ± 0.317) h。连翘苷、芍药苷均出现双峰现象,在5 h左右出现第2个吸收峰值。导致双峰的原因很

恩替卡韦对肝癌HepG2细胞凋亡的诱导作用及其机制

张玉山*(南阳市中心医院感染科,河南 南阳 473000)

中图分类号 R965 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)10-1366-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.10.21

摘要 目的:研究恩替卡韦对肝癌HepG2细胞凋亡的诱导作用及其机制。方法:以0(正常对照组)和10、30、100 μmol/L(低、中、高浓度组)恩替卡韦作用于HepG2细胞48 h,采用MTT法检测细胞活力;膜联蛋白V(Annexin V)-碘化丙啶(PI)流式双染法检测细胞凋亡情况;Western blot法检测细胞中核因子-κB p65(NF-κB p65)和核因子-κB抑制因子α(IκBα)磷酸化水平,以及Bax、Bcl-2、生存素及C-myc蛋白表达。结果:与正常对照组比较,恩替卡韦低、中、高浓度组细胞活力,NF-κB p65、IκBα磷酸化水平,Bcl-2、生存素及C-myc蛋白表达均降低,细胞凋亡率、Bax蛋白表达均升高($P<0.05$ 或 $P<0.01$),且呈浓度依赖性。结论:恩替卡韦能降低HepG2肝癌细胞的活力并诱导其凋亡,其机制可能与上调Bax表达,下调Bcl-2、生存素、C-myc表达及抑制NF-κB/IκBα信号通路激活有关。

关键词 恩替卡韦;肝癌HepG2细胞;凋亡;机制

Induction Effect and Mechanism of Entecavir on the Apoptosis of Hepatocellular Carcinoma HepG2 Cells

ZHANG Yushan(Dept. of Infectious Diseases, Nanyang Central Hospital, Henan Nanyang 473000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To study induction effect of entecavir on the apoptosis of hepatocellular carcinoma HepG2 cells and its mechanism. METHODS: After treated with 0 (normal control), 10, 30 and 100 μmol/L (low, medium and high concentration groups) entecavir for 48 h, MTT method was adopted to detect HepG2 cell viability. Annexin V-PI flow double staining was used to detect cell apoptosis. Western blot was used to determine the phosphorylation of nuclear factor kappa B p65 (NF-κB p65) and nuclear factor kappa B inhibitor α (IκBα), and the protein expression of Bax, Bcl-2, Survivin and C-myc. RESULTS: Compared with normal control group, the cell viability, the phosphorylation of NF-κB p65 and IκBα, and the protein expression of Survivin, C-myc and Bcl-2 of entecavir low, medium and high concentration groups all decreased; the apoptotic rate, the protein expression of Bax increased ($P<0.05$ or $P<0.01$), in concentration-dependent manner. CONCLUSIONS: Entecavir can decrease viability of HepG2 cells and induce cell apoptosis, which is related to up-regulation expression of Bax, down-regulation expression of Survivin, C-myc and Bcl-2, and blocking the activation of NF-κB/IκBα signaling pathway.

KEYWORDS Entecavir; Hepatocellular carcinoma HepG2 cells; Apoptosis; Mechanism

多,比如肝肠循环或其他循环过程(胃-肠循环、肠-肠循环等)或胃排空延迟、不同肠段吸收的差异、中药成分之间的转化等^[3]。关于连翘苷、芍药苷出现双峰的具体原因需要进一步考察。

本方法使用LC-MS/MS实现对前列安颗粒中2种指标性成分的血浆定量分析,并对其体内药动学进行研究,对于其体内物质基础的研究具有一定的参考价值。

参考文献

- [1] 郭进,刘灵改,胡玉录,等.前列安颗粒急性毒性与主要药效学研究[J].医药导报,2008,27(8):928.
- [2] 郭进,郝吉雪,刘灵改,等.前列安颗粒治疗慢性前列腺炎的实验研究[J].河北中医药学报,2008,23(1):3.
- [3] 张立怀,郭进,吴宗耀.前列安颗粒治疗慢性前列腺炎临床研究[J].中医学报,2012,27(12):1661.
- [4] 郝吉雪,郭进,陈奇斌,等.前列安颗粒治疗慢性前列腺炎的药效学研究[J].现代中西医结合杂志,2008,17(8):1152.
- [5] 陆小华,马骁,王建,等.赤芍的化学成分和药理作用研究进展[J].中草药,2015,46(4):595.

- [6] 郑世存,李晓宇,欧阳兵,等.芍药苷药理作用研究进展[J].中国药物警戒,2012,9(2):100.
- [7] 胡竟一,雷玲,余悦.连翘的抗炎解热作用研究[J].中药药理与临床,2007,23(3):51.
- [8] 冯卫生,李珂珂,郑晓珂.连翘化学成分的研究[J].中国药理学杂志,2009,44(7):490.
- [9] 梅雪,周安琴,周春阳,等.连翘叶的化学成分、药理学与毒理学研究概况[J].中国药房,2015,26(22):3143.
- [10] 郭进,郝吉雪,张卉,等.前列安颗粒喷雾干燥工艺研究[J].现代中西医结合杂志,2008,17(7):1072.
- [11] 刘斌,杨绍毅,魏伟. LC-MS/MS测定大鼠血浆中芍药苷及其药代动力学特征[J].安徽医科大学学报,2009,44(6):707.
- [12] 鲍天冬,张英丰,朱晓新,等. LC-MS研究炒白芍提取物中芍药苷在大鼠体内的药代动力学[J].中国中药杂志,2010,35(9):1193.
- [13] 陈曦,马越鸣,钟杰.药物浓度-时间曲线双峰现象研究进展[J].中国新药与临床杂志,2012,31(8):432.

* 副主任医师。研究方向:感染、肝病。电话:0377-63200090。
E-mail:yyyyxx0135@163.com

(收稿日期:2015-10-27 修回日期:2015-12-09)
(编辑:林静)