

# 芪苈强心胶囊中芥子碱硫氰酸盐、槲皮素和山柰酚在大鼠体内的药动学研究<sup>Δ</sup>

张 瑜<sup>1\*</sup>, 张富赓<sup>2</sup>, 张少强<sup>3</sup>, 朱明丹<sup>3</sup>, 肖学风<sup>4</sup>, 杜武勋<sup>3#</sup>(1.天津中医药大学研究生院, 天津 301617; 2.天津市环湖医院药剂科, 天津 300350; 3.天津中医药大学第二附属医院心血管内科, 天津 300150; 4.天津中医药大学中药学院, 天津 301617)

中图分类号 R965 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2019)15-2042-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2019.15.06

**摘 要** 目的:建立测定大鼠血浆中芥子碱硫氰酸盐、槲皮素和山柰酚含量的方法,并研究大鼠体内芪苈强心胶囊的药动学。方法:采用高效液相色谱-串联质谱(HPLC-MS/MS)法。色谱柱为ZOBRA XDB-C<sub>18</sub>,流动相为0.1%甲酸水溶液-含0.1%甲酸的乙腈溶液(梯度洗脱),流速为0.45 mL/min,进样量为10 μL,定量离子为芥子碱硫氰酸盐质荷比(*m/z*)310.2→251.2,槲皮素 *m/z* 301.1→150.7,山柰酚 *m/z* 286.2→242.0,内标氯霉素 *m/z* 320.9→151.9。6只大鼠灌胃给予芪苈强心胶囊1.3 g/kg后0.083、0.167、0.333、0.667、1、1.5、2、3、4、6、8、12、24 h经目内眦静脉丛取血,并测定芥子碱硫氰酸盐、槲皮素和山柰酚的血药浓度。采用DAS 3.0软件拟合计算各药动学参数。结果:芥子碱硫氰酸盐、槲皮素和山柰酚的检测质量浓度线性范围分别为0.05~100、0.1~200、0.1~200 ng/mL(*r*=0.999 4、0.999 7、0.999 9),精密性试验及基质效应RSD均≤11.55%(*n*=6),稳定性试验RE≤14.69%(*n*=3)。芥子碱硫氰酸盐、槲皮素和山柰酚在大鼠体内的 $c_{\max}$ 分别为(1.35±0.62)、(3.23±1.26)、(5.27±1.66) ng/mL, $t_{\max}$ 分别为(1.50±0.00)、(0.67±0.00)、(0.67±0.00) h, $t_{1/2}$ 分别为(3.98±0.99)、(3.33±0.41)、(4.54±0.85) h,CL分别为(3 683.82±987.96)、(2 852.33±695.88)和(1 611.85±129.59) mL/(h·kg),AUC<sub>0-24h</sub>分别为(3.98±1.21)、(10.96±3.42)和(13.59±5.35) h·ng/mL。结论:该检测方法灵敏度高、专属性强、重复性好,适用于芪苈强心胶囊中芥子碱硫氰酸盐、槲皮素和山柰酚在大鼠体内的药动学研究。**关键词** 芪苈强心胶囊;芥子碱硫氰酸盐;槲皮素;山柰酚;药动学;高效液相色谱-串联质谱法;大鼠

## Study on Pharmacokinetics of Sinapine Thiocyanate, Quercetin and Kaempferol from Qili Qiangxin Capsule in Rats *in vivo*

ZHANG Yu<sup>1</sup>, ZHANG Fugeng<sup>2</sup>, ZHANG Shaoqiang<sup>3</sup>, ZHU Mingdan<sup>3</sup>, XIAO Xuefeng<sup>4</sup>, DU Wuxun<sup>3</sup>(1.College of Postgraduate, Tianjin University of TCM, Tianjin 301617, China; 2.Dept. of Pharmacy, Tianjin Huanhu Hospital, Tianjin 300350, China; 3.Dept. of Cardiovascular Medicine, the Second Affiliated Hospital of Tianjin University of TCM, Tianjin 300150, China; 4.College of TCM, Tianjin University of TCM, Tianjin 301617, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To establish a method for the content determination of sinapine thiocyanate, quercetin and kaempferol in rat plasma, and to study pharmacokinetics of Qili qiangxin capsule in rats *in vivo*. METHODS: HPLC-MS/MS method was adopted. The determination was performed on ZOBRA XDB-C<sub>18</sub> column with mobile phase consisted of 0.1% formic acid solution and acetonitrile containing 0.1% formic acid (gradient elution) at the flow rate of 0.45 mL/min. The sample size was 10 μL. Quantitative ions were sinapine thiocyanate with *m/z* 310.2→251.2, quercetin with *m/z* 301.1→150.7, kaempferol with *m/z* 286.2→242.0, internal standard chloramphenicol with *m/z* 320.9→151.9. 0.083, 0.167, 0.333, 0.667, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24 h after intragastric administration of Qili qiangxin capsule 1.3 g/kg, blood samples were collected via intraocular canthal venous plexus of 6 rats. The blood concentrations of sinapine thiocyanate, quercetin and kaempferol were determined. The pharmacokinetic parameters were calculated and fitted by using DAS 3.0 software. RESULTS: The linear range of sinapine thiocyanate, quercetin and kaempferol 0.05-100, 0.1-200, 0.1-200 ng/mL(*r*=0.999 4, 0.999 7, 0.999 9); RSDs of precision test and matrix effect were all less than or equal to 11.55% (*n*=6), RE of stability test is less than or equal to 14.69% (*n*=3). The pharmacokinetic parameter of sinapine thiocyanate, quercetin and kaempferol included that  $c_{\max}$  were (1.35±0.62), (3.23±1.26), (5.27±1.66) ng/mL;  $t_{\max}$  were (1.50±0.00), (0.67±0.00), (0.67±0.00) h;  $t_{1/2}$  were (3.98±0.99), (3.33±0.41), (4.54±0.85) h; CL were (3 683.82±987.96), (2 852.33±695.88), (1 611.85±129.59) mL/(h·kg); AUC<sub>0-24h</sub> were (3.98±1.21), (10.96±3.42), (13.59±5.35) h·ng/mL. CONCLUSIONS: Established method is highly sensitive, specific and reproducible, and suitable for the pharmacokinetic study of sinapine thiocyanate,

<sup>Δ</sup> 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81774227);天津市自然科学基金资助项目(No.17JCZDJC34600);天津市中医中西医结合科研课题(No.2015050)

\* 博士研究生。研究方向:中医内科心血管。电话:022-60637126。E-mail:18322075881@163.com

# 通信作者:教授,博士。研究方向:心血管疾病中医内科学。电话:022-60637126。E-mail:cdnuwux@163.com

quercetin and kaempferol in rat.

**KEYWORDS** Qili qiangxin capsule; Sinapine thiocyanate; Quercetin; Kaempferol; Pharmacokinetics; HPLC-MS/MS; Rat

芪苈强心胶囊由《金匱要略》中的葶苈大枣泻肺汤加减而成<sup>[1]</sup>,由黄芪、附子、人参、丹参、葶苈子等11味饮片组成,用以治疗轻、中度充血性心力衰竭,具有益气温阳、活血通络、利水消肿的功效<sup>[2]</sup>。对于高血压、心肌病、冠心病、肺心病等合并慢性心力衰竭患者,在标准西医治疗基础上,加用芪苈强心胶囊能够进一步缓解临床症状,减轻药物副作用<sup>[3-5]</sup>。相关研究表明,芪苈强心胶囊不仅具有强心、利尿、扩血管作用,同时还能通过抑制心肌炎症反应与抗氧化应激,改善心肌细胞能量代谢,抑制心室重构<sup>[6-7]</sup>。芪苈强心胶囊中是哪些有效成分进入体内发挥药效作用暂不明确。中药药动学是目前阐明这些问题的根本途径<sup>[8-9]</sup>。因此,本课题组根据中药君臣佐使的配伍原则,以芪苈强心胶囊中臣药葶苈子为研究对象进行药动学研究,其中葶苈子的有效成分主要以芥子碱硫氰酸盐、槲皮素和山柰酚为主<sup>[10-13]</sup>。基于此,笔者建立高效液相色谱-串联质谱(HPLC-MS/MS)法,考察芪苈强心胶囊臣药葶苈子中芥子碱硫氰酸盐、槲皮素和山柰酚在大鼠体内的药动学,为进一步明确芪苈强心胶囊的药效物质基础提供依据。

## 1 材料

### 1.1 仪器

LC-20A 色谱仪(日本岛津公司);API 4000 质谱仪(美国应用生物系统公司);XS 205 电子天平(瑞士梅特勒-托利多仪器有限公司);MIKRO 220R 低温高速离心机(德国 Hettich 公司);Sorvall RC-6Plus 离心机(美国 Thermo 公司);Targin VX-02 多管蜗旋振荡器(北京踏锦科技有限公司)。

### 1.2 药品与试剂

芪苈强心胶囊(石家庄以岭药业股份有限公司,批号:140805,其中芥子碱硫氰酸盐 1.167 mg/g、槲皮素 0.019 mg/g、山柰酚 0.030 mg/g);芥子碱硫氰酸盐对照品(批号:111702-201504,纯度:99.5%)、槲皮素对照品(批号:100081-201509,纯度:98.6%)、山柰酚对照品(批号:110861-201509,纯度:99.0%)、氯霉素(内标)对照品(批号:130555-201203,纯度:99.8%)均购自中国食品药品检定研究院;乙腈为色谱纯,甲酸为分析纯,水为超纯水。

### 1.3 动物

SD 大鼠,♂,6只,体质量(220±20)g,SPF级,由解放军军事医学科学院实验动物中心提供,生产许可证号 SCXK(军)-2014-0004,动物房温度(22±2)℃,湿度(50±10)%,适应性喂养1周后进行实验。本实验经过天津中医药大学伦理委员会批准。

## 2 方法与结果

### 2.1 色谱及质谱条件

2.1.1 色谱条件 色谱柱:Agilent ZOBAX XDB-C<sub>18</sub>(50 mm×4.6 mm,3.5 μm);流动相:0.1%甲酸水溶液(A)-含0.1%甲酸的乙腈溶液(B)梯度洗脱(0.01~0.6 min,7% B;0.6~0.8 min,7% →15% B;0.8~7.8 min,15% →65% B;7.8~8.8 min,65% →100% B;8.8~9.8 min,100% B;9.8~9.81 min,100% →7% B;9.81~12 min,7% B);流速:0.45 mL/min;柱温:40℃;进样量:10 μL。

2.1.2 质谱条件 离子源:电喷雾离子源(ESI);检测模式:负离子模式;扫描方式:多反应监测(MRM);喷雾电压:-4 200 V;脱溶液温度:600℃;气帘气:20 L/min;雾化气:65 L/min;加热辅助气:55 L/min。定量离子为芥子碱硫氰酸盐质荷比(*m/z*)310.2→251.2(解簇电压:-170 V,碰撞能量:-52 V,出口电压:-13 V),槲皮素 *m/z* 301.1→150.7(解簇电压:-70 V,碰撞能量:-26 V,出口电压:-5 V),山柰酚 *m/z* 286.2→242.0(解簇电压:-75 V,碰撞能量:-46 V,出口电压:-11 V),氯霉素 *m/z* 320.9→151.9(解簇电压:-50 V,碰撞能量:-20 V,出口电压:-15 V)。

### 2.2 溶液的制备

2.2.1 混合对照品溶液的制备 精密称取芥子碱硫氰酸盐、槲皮素和山柰酚对照品适量,以二甲基亚砜(DMSO)溶解制成质量浓度为2 mg/mL的对照品贮备液。精密量取上述对照品贮备液适量,通过甲醇-水溶液(1:1, V/V)稀释得到芥子碱硫氰酸盐质量浓度为0.5、1、2.5、10、25、100、250、1 000 ng/mL、槲皮素及山柰酚质量浓度均为1、2、5、20、50、200、500、2 000 ng/mL的混合对照品溶液。以上溶液均保存于4℃冰箱。

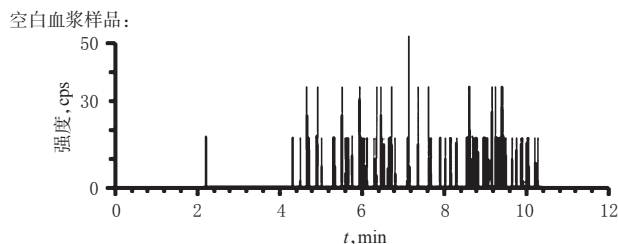
2.2.2 内标溶液的制备 精密称取氯霉素对照品适量,用甲醇-乙腈溶液(1:1, V/V)溶解并制成质量浓度为20 ng/mL的内标溶液,置于4℃贮存备用。

### 2.3 血浆样品处理

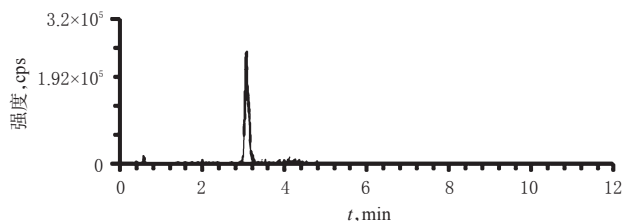
取大鼠血浆样品50 μL,加入10 μL维生素C溶液(1.4 mg/mL,抗氧化剂)和150 μL内标溶液,涡旋30 s,离心10 min(4℃,15 000 r/min),取上清液,氮气吹干,测定前用100 μL 50%甲醇水复溶,取10 μL进样分析。

### 2.4 方法学考察

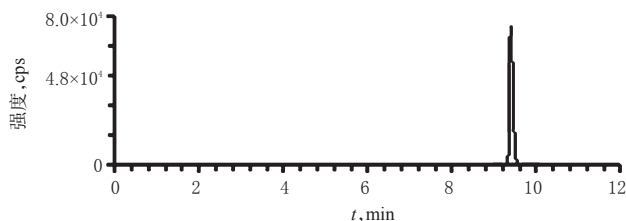
2.4.1 专属性 取空白血浆、空白血浆+混合对照品溶液、灌胃给药20 min后大鼠血浆,按“2.3”项下方法处理血浆样品,再按“2.1”项下色谱及质谱条件进样分析,记录色谱图。结果,芥子碱硫氰酸盐、槲皮素、山柰酚和氯霉素互不干扰,峰形良好,且不会受到大鼠血浆样品中杂质及内源性物质的干扰,表明方法专属性良好。典型MRM色谱图见图1。



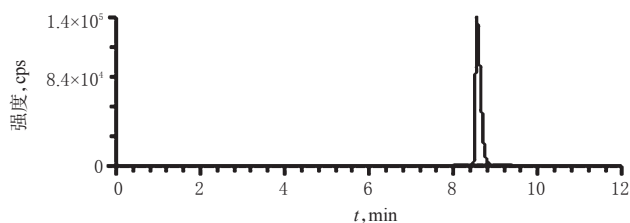
空白血浆+混合对照品溶液:



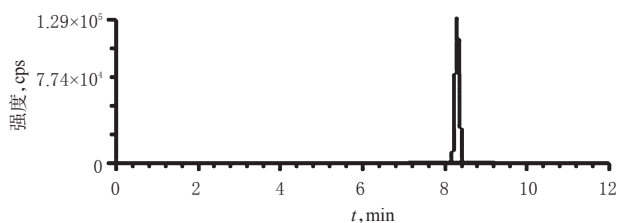
A. 芥子碱硫氰酸盐



B. 槲皮素

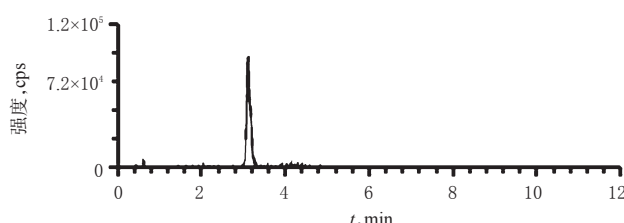


C. 山柰酚

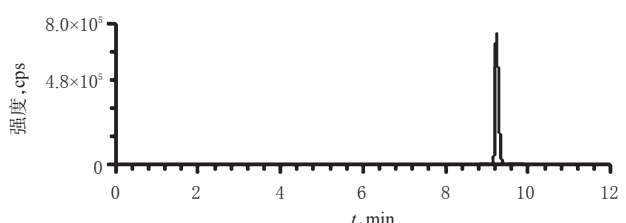


D. 氯霉素

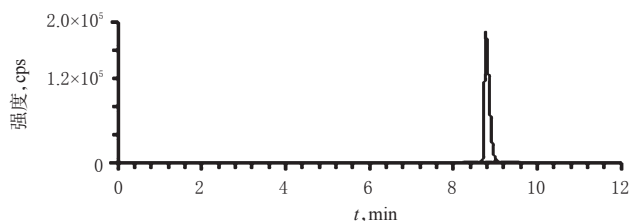
灌胃给药 20 min 后大鼠血浆样品:



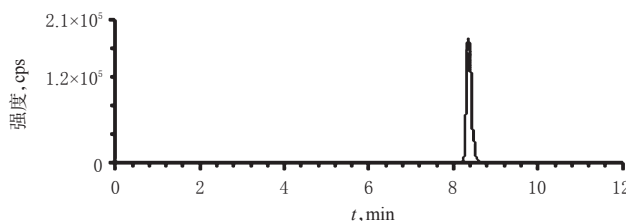
A. 芥子碱硫氰酸盐



B. 槲皮素



C. 山柰酚



D. 氯霉素

图 1 典型 MRM 色谱图

Fig 1 Representation MRM chromatograms

2.4.2 线性关系与定量下限 取空白血浆 50  $\mu$ L, 分别加入不同质量浓度的芥子碱硫氰酸盐、槲皮素和山柰酚的混合对照品溶液, 配制成芥子碱硫氰酸盐质量浓度为 0.05、0.1、0.25、1、2.5、10、25、100 ng/mL, 槲皮素和山柰酚质量浓度均为 0.1、0.2、0.5、2、5、20、50、200 ng/mL 的系列溶液。按“2.3”项下方法处理血浆样品, “2.1”项下色谱及质谱条件进样分析, 以各成分对照品质量浓度为横坐标(x), 对照品与内标峰面积比值为纵坐标(y)进行线性回归, 得到芥子碱硫氰酸盐的回归方程为  $y=2.91 \times 10^{-2}x+0.015$  ( $r=0.9994$ ), 线性范围为 0.05~100 ng/mL, 定量下限为 0.05 ng/mL; 槲皮素的回归方程为  $y=4.5 \times$

$10^{-3}x+0.0017$  ( $r=0.9997$ ), 线性范围为 0.1~200 ng/mL, 定量下限为 0.1 ng/mL; 山柰酚的回归方程为  $y=8.0 \times 10^{-4}x+0.0013$  ( $r=0.9999$ ), 线性范围为 0.1~200 ng/mL, 定量下限为 0.1 ng/mL。

2.4.3 精密度与准确度 取空白血浆, 分别加入适量混合对照品溶液, 得到芥子碱硫氰酸盐(0.1、1、80 ng/mL)、槲皮素(0.2、2、160 ng/mL)、山柰酚(0.2、2、160 ng/mL)低、中、高 3 个质量浓度的血浆质控样品(QC), 按“2.3”项下方法处理血浆样品, 按“2.1”项下色谱及质谱条件进样分析, 记录峰面积。于同日内连续进样 6 次, 计算日内精密度及准确度; 连续测定 3 d, 计算日间精密度及准确

度。结果,血浆中芥子碱硫氰酸盐、槲皮素、山柰酚日内精密度的RSD均 $\leq 9.63\%$  ( $n=6$ ),准确度在94.67%~101.21%、98.11%~102.00%、100.17%~102.71%之间;日间精密度的RSD均 $\leq 11.55\%$  ( $n=6$ ),且准确度分别在98.43%~99.20%、98.97%~102.88%、99.54%~102.85%之间,满足生物样品测定的要求。

2.4.4 基质效应 取空白血浆50  $\mu\text{L}$ ,加入芥子碱硫氰酸盐、槲皮素及山柰酚低、中、高3个质量浓度的QC样品,每个质量浓度平行制备6份,按“2.3”项下方法处理血浆样品,再按“2.1”项下色谱及质谱条件进样分析,记录各成分峰面积(A);另取甲醇水溶液代替空白血浆,测得成分峰面积(B),基质效应计算公式为 $A/B \times 100\%$ 。结果,芥子碱硫氰酸盐、槲皮素、山柰酚血浆样品低、中、高3个质量浓度的基质效应分别为101.61%~86.70% ( $RSD \leq 7.63\%$ ,  $n=6$ )、101.41%~80.94% ( $RSD \leq 9.61\%$ ,  $n=6$ )、79.92%~103.24% ( $RSD \leq 6.03\%$ ,  $n=6$ )。基质效应结果见表1。

表1 基质效应结果

Tab 1 Results of matrix effect

成分	质量浓度,ng/mL	基质效应测定值,%	RSD,%
芥子碱硫氰酸盐	0.1	101.61	7.63
	1	86.70	6.72
	80	92.32	6.90
槲皮素	0.2	80.94	3.37
	2	98.22	9.61
	160	101.41	7.47
山柰酚	0.2	103.24	6.03
	2	99.24	3.52
	160	79.92	5.90

2.4.5 稳定性试验 取空白血浆50  $\mu\text{L}$ ,加入芥子碱硫氰酸盐、槲皮素及山柰酚低、中、高3个质量浓度的QC样品,按“2.3”项下方法处理血浆样品后,分别在室温放置24 h、自动进样器中放置24 h、-20  $^{\circ}\text{C}$ 条件下反复冻融3次、-80  $^{\circ}\text{C}$ 条件下放置30 d考察样品稳定性。结果,芥子碱硫氰酸盐、槲皮素、山柰酚样品在上述条件下稳定,各成分测得浓度均值与标示浓度的RE $\leq 14.69\%$ 。

## 2.5 药动学研究

取大鼠6只,给药前禁食12 h,自由饮水。灌胃给予1.3 g/kg 芪苈强心胶囊混悬液[根据临床用量换算而得,人与大鼠的换算系数Rab为6.17<sup>[14]</sup>],于给药后0.083、0.167、0.333、0.667、1、1.5、2、3、4、6、8、12、24 h经目内眦静脉丛取血约0.5 mL,置于肝素化抗凝管中,离心10 min(4  $^{\circ}\text{C}$ , 12 000 r/min),取上层血浆,按“2.3”项下方法处理血浆样品,并按“2.1”项下色谱及质谱条件进样分析,采用DAS 3.0软件非房室模型计算药动学参数。结果,大鼠灌胃芪苈强心胶囊后血浆中芥子碱硫氰酸盐、槲皮素和山柰酚的药-时曲线见图2,主要药动学参数见表2。

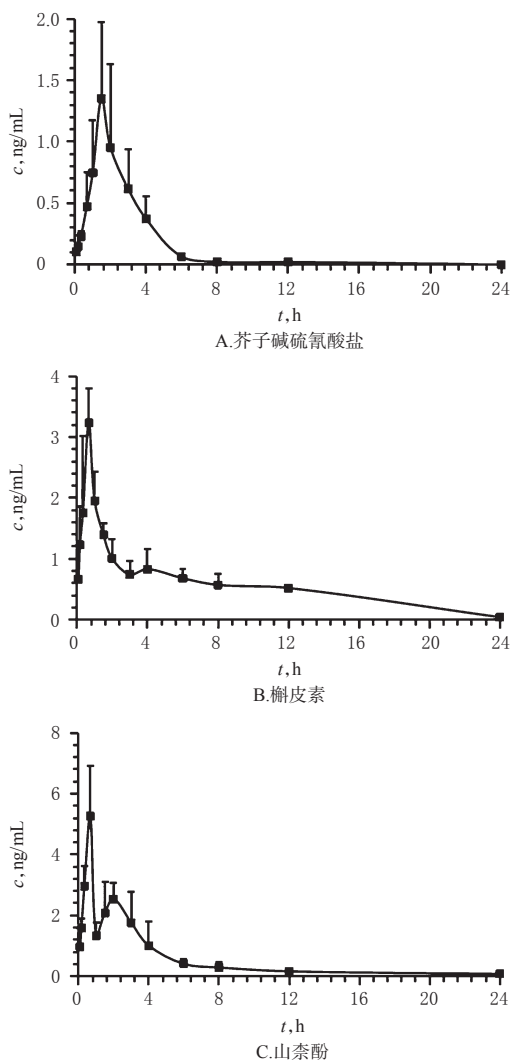


图2 大鼠体内芥子碱硫氰酸盐、槲皮素和山柰酚的药-时曲线

Fig 2 Plasma concentration-time curves for sinapine thiocyanate, quercetin and kaempferol in rats

表2 大鼠灌胃芪苈强心胶囊后芥子碱硫氰酸盐、槲皮素和山柰酚的药动学参数( $\bar{x} \pm s, n=6$ )

Tab 2 Pharmacokinetic parameters for sinapine thiocyanate, quercetin and kaempferol in rats after intragastric administration of Qili qiangxin capsule ( $\bar{x} \pm s, n=6$ )

药动学参数	芥子碱硫氰酸盐	槲皮素	山柰酚
$c_{\text{max}}, \text{ng/mL}$	1.35 $\pm$ 0.62	3.23 $\pm$ 1.26	5.26 $\pm$ 1.66
$t_{\text{min}}, \text{h}$	1.5 $\pm$ 0.00	0.67 $\pm$ 0.00	0.67 $\pm$ 0.00
$t_{1/2}, \text{h}$	3.98 $\pm$ 0.99	3.33 $\pm$ 0.41	4.54 $\pm$ 0.85
CL, mL/(h·kg)	3 683.82 $\pm$ 987.96	2 852.33 $\pm$ 695.88	1 611.85 $\pm$ 129.59
$V_d, \text{mL} \cdot \text{h/kg}$	28 715.50 $\pm$ 7 659.82	13 998.15 $\pm$ 4 878.43	10 356.47 $\pm$ 1 402.80
$\text{AUC}_{0-24\text{h}}, \text{h} \cdot \text{ng/mL}$	3.98 $\pm$ 1.21	10.96 $\pm$ 3.42	13.59 $\pm$ 5.35
$\text{AUC}_{0-\infty}, \text{h} \cdot \text{ng/mL}$	8.76 $\pm$ 2.85	15.03 $\pm$ 5.28	18.91 $\pm$ 1.54

## 3 讨论

芪苈强心胶囊长期应用于临床,可显著降低慢性心力衰竭患者明尼苏达生活质量评分、减少复合终点事件

发生率<sup>[15-16]</sup>。其相关的药理作用报道较多,但芪苈强心胶囊方中潜在效应成分的药动学特征研究较少,而复方药动学研究对于揭示中药作用的物质基础及作用机制,促进中医药的现代化具有重要的意义<sup>[17-19]</sup>。因此,本课题组以臣药葶苈子为例,分别选择质量控制成分芥子碱硫氰酸盐和药物效应成分槲皮素、山柰酚对芪苈强心胶囊在大鼠体内的药动学特征进行考察。

药动学结果显示,大鼠灌胃芪苈强心胶囊后槲皮素、山柰酚可被快速吸收入血,0.67 h即达到峰浓度( $c_{max}$ ), $c_{max}$ 分别为(3.23 ± 1.26)、(5.26 ± 1.66) ng/mL,芥子碱硫氰酸盐达峰时间在1.5 h左右, $c_{max}$ 为(1.35 ± 0.62) ng/mL;3种成分在生物体内清除较快,半衰期( $t_{1/2}$ )相接近,在3.33 ~ 4.54 h之间,且芥子碱硫氰酸盐的血浆清除率[CL=3 683.82 mL/(h·kg)]高于槲皮素[CL=2 682.33 mL/(h·kg)]及山柰酚[CL=1 611.85 mL/(h·kg)],说明前者被代谢的速度最快,在体内停留的时间最短;表观分布容积( $V_d$ )通常与血药浓度成反比,代表药物的组织摄取程度<sup>[20]</sup>,本实验中 $V_d$ 从大到小排序依次为芥子碱硫氰酸盐>槲皮素>山柰酚,说明芥子碱硫氰酸盐的组织摄取度多,体内分布广泛;AUC反映药物进入人体循环的相对量,是衡量药物利用程度的重要参数<sup>[21]</sup>,本实验中芥子碱硫氰酸盐的AUC明显低于槲皮素、山柰酚,这可能与芥子碱硫氰酸盐在体内清除率高、分布容积大而降低了体内的暴露量有关。

本研究建立了HPLC-MS/MS法测定芪苈强心胶囊臣药葶苈子中主要成分芥子碱硫氰酸盐、槲皮素、山柰酚在大鼠体内的血药浓度,并阐释各效应成分的体内过程,可为进一步确定芪苈强心胶囊的药效物质基础提供依据。

## 参考文献

[1] 汤柏赞,马财芝,邵海峰.芪苈强心胶囊联合果糖对慢性心力衰竭血浆心肌酶谱、总抗氧化能力及心肌灌注的影响[J].中药药理与临床,2017,33(4):193-196.

[2] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:一部[S].2015年版.北京:中国医药科技出版社,2015:922.

[3] 孙诗佳,苏宏,邹本宏,等.新活素序贯芪苈强心胶囊治疗肺心病心力衰竭疗效观察[J].辽宁中医药大学学报,2019,21(2):212-215.

[4] 李滔,孙中华,赵兵兵.芪苈强心胶囊治疗扩张型心肌病疗效和安全性的Meta分析[J].中国循证心血管医学杂志,2017,9(11):1305-1309.

[5] 胡运勤,李丽娜.芪苈强心胶囊联合呋达帕胺治疗高血压心力衰竭的临床研究[J].现代药物与临床,2017,32(6):1013-1026.

[6] DUAN X, YAN F, HU H, et al. Qili qiangxin protects against renal injury in rat with cardiorenal syndrome type I through regulating the inflammatory and oxidative stress

signaling[J]. *Biol Pharm Bull*, 2018, 41(8):1178-1185.

[7] WANG J, LI Z, WANG Y, et al. Qili qiangxin enhances cardiac glucose metabolism and improves diastolic function in spontaneously hypertensive rats[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2017. DOI:10.1155/2017/3197320.

[8] 丁黎,刘瑞娟.中药药代动力学研究的思与行[J].世界科学技术-中医药现代化,2017,19(7):1118-1131.

[9] 李川.中药多成分药代动力学研究:思路与方法[J].中国中药杂志,2017,42(4):607-617.

[10] 周喜丹,唐力英,周国洪,等.南北葶苈子的最新研究进展[J].中国中药杂志,2014,39(24):4699-4708.

[11] ZHANF FG, ZHANG Y, LI XF, et al. Research on Q-markers of Qili qiangxin capsule for chronic heart failure treatment based on pharmacokinetics and pharmacodynamics association[J]. *Phytomedicine*, 2018. DOI:10.1016/j.phymed.2018.03.003.

[12] 郑晓珂,杨方方,张莉,等.南葶苈子抑制氧化应激与自噬通路抗H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>诱导的H9c2细胞损伤作用研究[J].中草药,2019,50(1):157-165.

[13] 张国顺,白义萍,王小兰,等.葶苈子抗心衰有效组分筛选及其作用机制分析[J].中国实验方剂学杂志,2017,23(4):118-125.

[14] 黄继汉,黄晓晖,陈志扬,等.药理试验中动物间和动物与人体间的等效剂量换算[J].中国临床药理学与治疗学,2004,9(9):1069-1072.

[15] WANG XL, HOU YZ, MAO JY, et al. Western medication plus traditional Chinese medicine preparations in patients with chronic heart failure: a prospective, single-blind, randomized, controlled, and multicenter clinical trial [J]. *J Tradit Chin Med*, 2017, 37(6):756-766.

[16] SUN J, ZHANG K, XIONG W, et al. Clinical effects of a standardized Chinese herbal remedy, Qili Qiangxin, as an adjuvant treatment in heart failure: systematic review and meta-analysis[J]. *BMC Complement Altern Med*, 2016. DOI:10.1186/s12906-016-1174-1.

[17] 赵齐飞,李红蓉,尹玉洁,等.芪苈强心胶囊治疗慢性心力衰竭作用机制研究进展[J].天津中医药,2019,36(4):1-5.

[18] 孙浠哲,吴倩倩,马文保,等.中药药代动力学研究进展[J].河北中医药学报,2018,33(5):52-55.

[19] 时潇丽,刘力,徐德生.中药复方治疗慢性心力衰竭临床应用及药理学研究进展[J].上海中医药大学学报,2017,31(6):97-102.

[20] 陈忱,唐华丽,马月,等.大鼠血浆中枸杞多糖荧光标记物定量分析方法的建立[J].食品科学,2015,36(2):90-95.

[21] 刘玉峰,孙珊珊,朱丽君,等.赤芍芍药苷和芍药内酯苷的代谢及药动学研究进展[J].辽宁大学学报(自然科学版),2018,45(4):296-303.

(收稿日期:2019-02-27 修回日期:2019-04-22)

(编辑:唐晓莲)