

黄连阿胶汤对阴虚火旺证模型大鼠尿儿茶酚胺排泄量的影响

孙锦秀^{1*}, 虞平添², 陈晨², 杨欢^{3#}, 孙小祥⁴(1.如皋市人民医院药剂科, 江苏如皋 226500; 2.江苏大学京江学院, 江苏镇江 212013; 3.江苏大学药学院, 江苏镇江 212013; 4.镇江市中医院, 江苏镇江 212003)

中图分类号 R285 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)47-4437-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.47.07

摘要 目的:研究黄连阿胶汤对阴虚火旺证模型大鼠尿儿茶酚胺(CAs)排泄量的影响。方法:给予大鼠腹腔注射促皮质素(ACTH, 16 u/kg), 每天1次, 连续4 d, 以复制大鼠阴虚火旺证模型; 42只SD雄性大鼠随机均分为正常对照(等容蒸馏水)组、模型(等容蒸馏水)组、天王补心丸(1 g/100 g)组、首乌代鸡子黄(0.992 g/100 g)组和黄连阿胶汤高、中、低剂量(2.856、1.428、0.714 g/100 g)组, 灌胃给药, 每天1次, 连续15 d。在给药第5、10、15天时称定大鼠体质量, 收集24 h大鼠尿液并计量体积, 采用高效液相色谱-荧光分析(HPLC-FD)法测定尿液中CAs含量。结果:与模型组和天王补心丸组比较, 给药第5天, 黄连阿胶汤高、中、低剂量组大鼠尿液中去甲肾上腺素(NE)、重酒石酸肾上腺素(E)、多巴胺(DA)含量减少, 尿液体积(V)减少, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); 给药第10天, 黄连阿胶汤高、中、低剂量组大鼠尿液中NE、E含量减少, 高、中剂量组尿液V减少, 高、低剂量组大鼠尿液中DA含量减少, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); 给药第15天, 与天王补心丸组比较, 黄连阿胶汤高、中、低剂量组大鼠尿液V和NE、E、DA含量减少, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论:阴虚火旺证模型大鼠对腹腔注射ACTH造成的尿液增多、尿CAs排泄量增高等病理改变具有一定的自愈能力; 天王补心丸一定程度上抑制了模型大鼠的自愈; 黄连阿胶汤能有效恢复阴虚火旺证模型大鼠的尿液V增多和尿CAs排泄量增高等病理改变, 并且显示了良好的剂量依赖效应。

关键词 黄连阿胶汤; 儿茶酚胺; 阴虚火旺证; 模型; 高效液相色谱法

Effects of Huanglian E' jiao Decoction on Urinary Catecholamines Excretion of Hyperactivity of Yin Deficiency and Huo Exuberance Model Rats

SUN Jin-xiu¹, YU Ping-tian², CHEN Chen², YANG Huan³, SUN Xiao-xiang⁴(1.Dept. of Pharmacy, Rugao Municipal People's Hospital, Jiangsu Rugao 226500, China; 2.Jingjiang College, Jiangsu University, Jiangsu Zhenjiang 212013, China; 3.School of Pharmacy, Jiangsu University, Jiangsu Zhenjiang 212013, China; 4.Zhenjiang Hospital of TCM, Jiangsu Zhenjiang 212003, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To study the influence of Huanglian e' jiao decoction on urinary catecholamines (CAs) excretion in model rats with hyperactivity of Yin deficiency and Huo exuberance. METHODS: Model rats with hyperactivity of Yin deficiency and Huo exuberance were induced by intraperitoneal injection of adrenocorticotrophin (ACTH, 16 u/kg) once a day for consecutive 4 d. 42 SD male rats were randomly divided into normal control group (constant volume of distilled water), model group (constant volume of distilled water), Tianwang buxin pills group (1 g/100 g), alternative medicine group (0.992 g/100 g), Huanglian e' jiao decoction low-dose, middle-dose and high-dose groups (2.856, 1.428, 0.714 g/100 g). They were given medicines intragastrically once a day for consecutive 15 d. Body weights of rats were detected 5, 10 and 15 days after medication; urine sample of rats were collected within 24 h, and the volume was calculated; the content of CAs in urine was determined by HPLC-FD. RESULTS: Compared with model group and Tianwang buxin pills group, the contents of noradrenalin (NE), epinephrine bitartrate (E) and dopamine (DA) were all decreased in Huanglian e' jiao decoction low-dose, middle-dose, high-dose groups and the volume (V) on 5th day. The contents of NE and E were decreased in Huanglian e' jiao decoction low-dose, middle-dose and high-dose groups on 10th day; V of urine were decreased in Huanglian e' jiao decoction middle-dose and high-dose groups; The contents of DA were decreased in Huanglian e' jiao decoction high-dose and low-dose groups. Compared with Tianwang buxin pills group, the contents of V, NE, E and DA were all decreased in Huanglian e' jiao decoction low-dose, middle-dose and high-dose groups on 15th day. There was statistical significance ($P < 0.05$). CONCLUSIONS: To some pathological changes as the increase of urine and CAs excretion resulted from intraperitoneal injection of ACTH, model rats with hyperactivity of Yin deficiency and Huo exuberance have showed self-cure ability, Tianwang buxin pills could inhibit that ability to a certain extent, and Huanglian e' jiao decoction has showed the well curative effect to those pathological changes in dose-dependent manner.

KEYWORDS Huanglian e' jiao decoction; Catecholamines; Hyperactivity of Yin deficiency and Huo exuberance; Model; HPLC

* 副主任药师。研究方向: 中药学。电话: 0513-87512315。E-mail: 343044630@qq.com

通信作者: 副教授, 博士。研究方向: 中药化学。电话: 0511-85038451。E-mail: yanghuan1980@ujs.edu.cn

黄连阿胶汤出自《伤寒杂病论》, 由黄连、黄芩、白芍、阿胶、鸡子黄组成, 为治疗少阴病阴虚火旺、心肾不交证之经典方, 疗效确切^[1]。多年临床观察表明^[2-3], 中医确诊为少阴病阴虚火旺证的患者, 其尿儿茶酚胺(CAs)排泄量均明显高于正常

人。笔者通过研究黄连阿胶汤对促皮质素(ACTH)引起的阴虚火旺证模型大鼠尿CAs排泄量的影响^[4],探讨黄连阿胶汤治疗少阴病阴虚火旺证的药理作用及部分作用机制。

1 材料

1.1 仪器

SHB-III型循环水式多用真空泵(郑州长城科工贸有限公司);R-200型薄膜蒸发器(德国Buchi公司);U410-86型超低温冷冻冰箱(美国New Brunswick Scientific公司);AE240型分析天平(瑞士Mettler-Toledo公司);JASCO LC-1500型高效液相色谱系统,包括FP-1520荧光检测器、PU-1580高压泵、CO-1560柱温箱、LG-1580-04四通道梯度单元、LG-1580-54四通道在线脱气器、N2000色谱工作站(日本分光工业株式会社)。

1.2 药材

黄连、黄芩、白芍、阿胶和制首乌均购自江苏省镇江市存仁堂药店,经江苏大学药学院生药学研究所欧阳臻教授鉴定为真品。

1.3 药品与试剂

注射用ACTH(上海第一生化药业有限公司,批号:030421,规格:10×25 u/盒);葡萄糖注射液(济南利民制药有限公司,批号:04025031,浓度:50%,规格:5×20 ml/盒);天王补心丸(黄山市天目药业有限公司,批号:041023,规格:36 g/瓶)。

1.4 动物

SD大鼠42只,♂,体质量180~220 g,购自南京中医药大学实验动物中心[实验动物使用合格证号:SYXK(苏)20020123]。

2 方法^[5-9]

2.1 样品溶液的制备

2.1.1 黄连阿胶汤的制备 取市售鸡蛋18枚,分出蛋黄,搅匀备用(即鸡子黄);取黄连108 g,黄芩54 g,白芍54 g,加10倍体积双蒸水煎煮2次,每次30 min,滤过,合并滤液,减压浓缩至约100 ml,加热后倒入阿胶粉81 g搅匀,50℃下加入鸡子黄,得质量浓度为1.428 g/ml的混悬液,4℃冷藏。临用前水浴加热至50℃,分别加水稀释,得质量浓度为0.714 g/ml和0.357 g/ml的黄连阿胶汤。

2.1.2 阳性对照药物的制备 将36 g天王补心丸粉碎过20目筛,加双蒸水制备成质量浓度为0.5 g/ml的混悬液。

2.1.3 首乌代鸡子黄溶液的制备 称取黄连24 g,黄芩12 g,白芍12 g,制首乌48 g,阿胶18 g,参照“2.1.1”项下方法制备,得质量浓度为0.496 g/ml的首乌代鸡子黄,4℃贮藏,备用,临用前水浴加热至50℃。

2.1.4 大鼠尿样供试液的制备 采用酸性氧化铝吸附法^[5-10]。精密吸取2.0 ml大鼠尿液,加入2 mol/L Tris-HCl缓冲溶液800 μl和40 mg酸性氧化铝,涡旋15 min,吸弃上层混浊液;用0.2 mol/L Tris-HCl缓冲溶液800 μl涡旋洗涤沉淀1 min,1 600 μl双蒸水涡旋洗涤2次,滴加0.2 mol/L醋酸水溶液200 μl,涡旋5 min洗脱吸附于氧化铝上的儿茶酚胺,以离心半径为6 cm、4 000 r/min离心5 min,小心地吸出上清液,经直径为13 mm的0.22 μm滤膜滤过,得大鼠尿样供试液。

2.2 高效液相色谱-荧光分析(HPLC-FD)法测定大鼠尿样中CAs的含量

2.2.1 色谱条件 色谱柱:HiQSil C₁₈(250 mm×4.6 mm,5 μm);

流动相:0.02 mol/L磷酸二氢钾水溶液;柱温:40℃;流速:0.5 ml/min;激发波长(EX):280 nm;发射波长(EM):316 nm;进样量:20 μl。在此条件下,各成分可有效分离。色谱见图1。

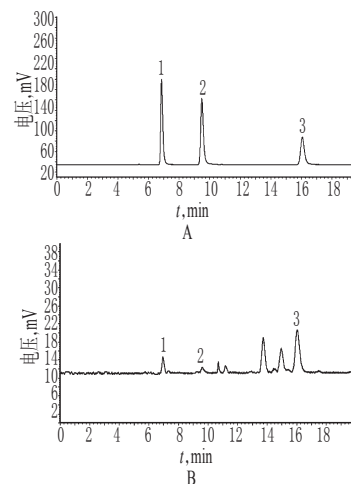


图1 混合对照品溶液和尿样的HPLC色谱图

A.对照品;B.尿样;1.NE;2.E;3.DA

Fig 1 HPLC chromatograms of mixed control and urines

A. substance control; B. urine; 1.NE; 2.E; 3.DA

2.2.2 标准曲线的制备 精密称取重酒石酸去甲肾上腺素(NE)9.88 mg,重酒石酸肾上腺素(E)9.71 mg,盐酸多巴胺(DA)5.70 mg,用0.1 mol/L盐酸分别溶解后制备成NE、E、DA浓度分别为23.43、23.30、24.05 nmol/ml的混合对照品溶液;分别吸取1、3、5、7、9、11、13、15 μl,在上述色谱条件下进样测定。以峰面积积分值(A)为纵坐标,对照品的进样量(c)为横坐标,进行线性回归。

2.3 模型的复制

2.3.1 适应期 将SD大鼠适应性饲养5 d,每天捉拿1次。从第3天起,每天称定体质量(W),并收集当日8时至次日8时期间的大鼠尿液,记录其24 h尿液总量(V),采用HPLC测定尿液中CAs各成分含量;此外,每天定时观察并记录大鼠的活动情况。

2.3.2 复制模型 适应期结束后,给予大鼠ip ACTH葡萄糖注射液(16 u/kg),连续4 d;另取6只适应期后的大鼠ip等剂量的葡萄糖注射液作为正常对照组。

2.4 分组与给药

42只SD大鼠随机均分为6组,即正常对照(等容蒸馏水)组、模型(等容蒸馏水)组、天王补心丸(1 g/100 g)组、首乌代鸡子黄(0.992 g/100 g)组与黄连阿胶汤高、中、低剂量(2.856、1.428、0.714 g/100 g)组,ig给药,每天1次,连续15 d。

2.5 统计学方法

采用SPSS 11.5软件处理分析实验数据。数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间单因素比较先用单因素分析其正态分布,后以LSD法进行统计。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 标准曲线

NE、E、DA的回归方程分别为 $A = 16\ 217c - 19\ 711$ ($r = 0.999\ 6$, $n = 8$)、 $A = 16\ 658c - 10\ 844$ ($r = 0.999\ 1$, $n = 8$)、 $A = 16\ 430c - 2\ 092$ ($r = 0.999\ 2$, $n = 8$)。结果表明,NE、E、DA的进样量分别

在 7.90~118.54、7.77~116.50、4.56~68.40 ng 范围内与各自峰面积呈良好线性关系。

3.2 给药第 5 天黄连阿胶汤对模型大鼠尿液 V 与 CAs 排泄量的影响

给药第 5 天,与模型组和天王补心丸组比较,黄连阿胶汤高、中、低剂量组大鼠尿液中 NE、E、DA 含量明显减少,差异有统计学意义($P<0.05$);黄连阿胶汤高、中剂量组大鼠尿液 V 减少,差异有统计学意义($P<0.05$);首乌代鸡子黄组的 V、NE、E、DA 含量均未见显著变化。给药第 5 天大鼠尿液 V 与 CAs 排泄量见表 1。

表 1 给药第 5 天大鼠尿液 V 与 CAs 排泄量($\bar{x}\pm s, n=6$)

Tab 1 The levels of V and CAs in urine of rats 5 days after medication ($\bar{x}\pm s, n=6$)

组别	V, ml	NE, ng/ μ l	E, ng/ μ l	DA, ng/ μ l
正常对照组	8.9 \pm 4.3	97 \pm 23.1	46 \pm 11.2	360 \pm 38.8
模型组	14 \pm 7.3 [*]	132 \pm 23.3 [*]	77 \pm 7.1 [*]	389 \pm 45.2 [*]
天王补心丸组	16 \pm 9.2	122 \pm 29.5	78 \pm 6.0	391 \pm 59.3
黄连阿胶汤低剂量组	15 \pm 6.6	106 \pm 24.6 [△]	54 \pm 17.6 [△]	379 \pm 35.6 [△]
黄连阿胶汤中剂量组	9.8 \pm 5.3 [△]	103 \pm 17.8 [△]	52 \pm 17.5 [△]	373 \pm 25.4 [△]
黄连阿胶汤高剂量组	9.1 \pm 4.5 [△]	95 \pm 27.9 [△]	45 \pm 18.7 [△]	366 \pm 49.8 [△]
首乌代鸡子黄组	14 \pm 3.8	126 \pm 21.9	52 \pm 9.3 [△]	374 \pm 59.3

与正常对照组比较: * $P<0.05$;与模型组比较: # $P<0.05$;与天王补心丸组比较: △ $P<0.05$

vs. normal control group: * $P<0.05$; vs. model group: # $P<0.05$; vs. Tianwang buxin pills group: △ $P<0.05$

3.3 给药第 10 天黄连阿胶汤对模型大鼠尿液 V 与 CAs 排泄量的影响

给药第 10 天,与模型组和天王补心丸组比较,黄连阿胶汤高、中、低剂量组大鼠尿液中 NE、E 含量明显减少,差异有统计学意义($P<0.05$);黄连阿胶汤高、中剂量组大鼠尿液 V 减少,差异有统计学意义($P<0.05$);黄连阿胶汤高、低剂量组大鼠尿液中 DA 含量减少,差异有统计学意义($P<0.05$);首乌代鸡子黄组的尿液 V 未见显著变化,但 NE 和 E 的含量减少,差异有统计学意义($P<0.05$)。给药第 10 天大鼠尿液 V 及 CAs 排泄量见表 2。

表 2 给药第 10 天大鼠尿液 V 与 CAs 排泄量($\bar{x}\pm s, n=6$)

Tab 2 The levels of V and CAs in urine of rats 10 days after medication ($\bar{x}\pm s, n=6$)

组别	V, ml	NE, ng/ μ l	E, ng/ μ l	DA, ng/ μ l
正常对照组	8.8 \pm 5.2	98 \pm 20.6	45 \pm 14.4	363 \pm 45.1
模型对照组	13 \pm 10.7 [*]	124 \pm 22.4 [*]	68 \pm 10.0 [*]	383 \pm 52.1 [*]
天王补心丸组	19 \pm 8.5 [#]	110 \pm 28.4 [#]	74 \pm 5.9	385 \pm 68.7
黄连阿胶汤低剂量组	14 \pm 4.3	101 \pm 22.4 [△]	48 \pm 15.6 [△]	370 \pm 55.9 [△]
黄连阿胶汤中剂量组	9.7 \pm 5.0 [△]	99 \pm 20.7 [△]	51 \pm 14.0 [△]	365 \pm 45.9
黄连阿胶汤高剂量组	8.7 \pm 3.8 [△]	98 \pm 21.9 [△]	46 \pm 23.2 [△]	362 \pm 38.4 [△]
首乌代鸡子黄组	14 \pm 5.8	105 \pm 17.8 [△]	48 \pm 5.4 [△]	376 \pm 28.7 [△]

与正常对照组比较: * $P<0.05$;与模型组比较: # $P<0.05$;与天王补心丸组比较: △ $P<0.05$

vs. normal control group: * $P<0.05$; vs. model group: # $P<0.05$; vs. Tianwang buxin pills group: △ $P<0.05$

3.4 给药第 15 天黄连阿胶汤对模型大鼠尿液 V 与 CAs 排

量的影响

给药第 15 天,与模型组和天王补心丸组比较,黄连阿胶汤高、中、低剂量组大鼠尿液中 NE、E 含量减少,差异有统计学意义($P<0.05$);与模型组比较,黄连阿胶汤高、中剂量组大鼠尿液 V 和 DA 含量减少,差异有统计学意义($P<0.05$);与天王补心丸组比较,黄连阿胶汤高、中、低剂量组大鼠尿液 V 和 DA 含量减少,差异有统计学意义($P<0.05$);首乌代鸡子黄组的尿液 V 和 NE 含量未见显著变化,但 E 和 DA 含量明显减少,差异有统计学意义($P<0.05$)。给药第 15 天后黄连阿胶汤对模型大鼠尿液 V 与尿 CAs 排泄量的影响见表 3。

表 3 给药第 15 天大鼠尿液 V 与 CAs 排泄量($\bar{x}\pm s, n=6$)

Tab 3 The levels of V and CAs in urine of rats 15 days after medication ($\bar{x}\pm s, n=6$)

组别	V, ml	NE, ng/ μ l	E, ng/ μ l	DA, ng/ μ l
正常对照组	9.5 \pm 4.8	95 \pm 32.3	47 \pm 7.9	364 \pm 39.0
模型组	12 \pm 7.9	104 \pm 12.9 [*]	66 \pm 9.5 [*]	374 \pm 51.7 [*]
天王补心丸组	20 \pm 9.5 [#]	107 \pm 25.1	69 \pm 6.0	378 \pm 65.8
黄连阿胶汤低剂量组	14 \pm 5.1 [△]	96 \pm 19.4 [△]	48 \pm 9.5 [△]	369 \pm 46.1 [△]
黄连阿胶汤中剂量组	9.3 \pm 5.3 [△]	94 \pm 23.3 [△]	46 \pm 7.9 [△]	362 \pm 36.2 [△]
黄连阿胶汤高剂量组	9.3 \pm 4.4 [△]	98 \pm 32.3 [△]	45 \pm 9.4 [△]	363 \pm 30.6 [△]
首乌代鸡子黄组	11 \pm 4.5	107 \pm 16.2	48 \pm 7.3 [△]	365 \pm 45.6 [△]

与正常对照组比较: * $P<0.05$;与模型组比较: # $P<0.05$;与天王补心丸组比较: △ $P<0.05$

vs. normal control group: * $P<0.05$; vs. model group: # $P<0.05$; vs. Tianwang buxin pills group: △ $P<0.05$

4 讨论

ACTH 能直接或间接地增强肾上腺酪氨酸羟化酶(TH)、苯乙醇胺-N-甲基转移酶(PNMT)和多巴胺 β 羟化酶(DBH)的活性,从而促进 CAs 的合成^[10-12]。本研究发现,大鼠在给予 ACTH 后,NE 和 E 的排泄量明显高于 DA,提示 ACTH 通过刺激肾上腺皮质合成 GAs 而增强 PNMT 和 DBH 的活性,进而促进 NE、E 合成的作用可能强于直接作用(即直接增强 TH 活性,促进 Tyr 转化为 DA);E 的排泄量高于 NE 则提示,ACTH 对 PNMT 活性的增强作用可能强于对 DBH 活性的增强作用。

ACTH 致阴虚火旺证大鼠模型虽然仅能反映人体少阴病阴虚火旺证的部分病理变化^[13],但是该模型的复制方法具有操作简便易行、成本低廉、成功率高(本研究在复制模型期,没有出现一例死亡,全部复制模型成功)、观测指标变化明显等诸多优点。因此,本研究用 ACTH 致阴虚火旺证大鼠模型作为考察黄连阿胶汤调节 CAs 排泄的动物模型。结果显示,模型组大鼠给药期间,尿液 V 与 CAs 排泄量均有不同程度下降,表明 ACTH 致阴虚火旺证大鼠模型对 ip ACTH 造成的尿液增多、尿 CAs 排泄量增高等病理改变具有一定的自愈能力。

天王补心丸和本方在临床上皆用于治疗心烦失眠^[14],前者偏治虚火上炎,因此方中以大量的滋阴清热药与养血安神药相配,而不用泻实火之黄连,体现出了滋阴清热、滋阴制阳的治疗法则。本研究将天王补心丸作为对照组,是为了考察其治疗法则与黄连阿胶汤滋阴泻(实)火治疗法则治疗效果的异

同。结果表明,天王补心丸对模型大鼠不仅没有显示出治疗作用,还一定程度地抑制了模型大鼠的自愈,体现了该复方与黄连阿胶汤治则相反,从而反证了ACTH致阴虚火旺证大鼠模型能有效体现人体少阴病阴虚火旺证。

宋代成无己在《注解伤寒论》中认为,本方的功用在于“扶阴散热”,现已基本取得共识,即认为本方所治之证为阴虚火旺之候,故以滋阴清火、除烦安神立法,方中黄连清热泻火,阿胶补血滋阴,为方中君药;黄芩泻火除湿,白芍补血敛阴,两药并用可助君药滋阴清火、除烦安神,为方中臣药;鸡子黄补阴血,解热毒,既能泻心火之有余,又能补肾水之不足,与阿胶、白芍合用,滋阴补血,可以恢复被心火灼伤、损耗的阴津,且能防黄连、黄芩苦寒伤津,为方中佐药。本研究以同具有养血滋阴、润肠通便之补泻功效的制首乌替代鸡子黄,以现代技术考察原方的组方性能,结果显示,以制首乌替代鸡子黄后该方效能大幅降低。

本研究结果表明,大鼠ip ACTH造成的尿液V增多、CA_s排泄量增高等病理改变具有一定的自愈能力;黄连阿胶汤能恢复ACTH致阴虚火旺证模型大鼠的尿液V增多和尿E、DA排泄量增高等病理改变,显示了较好的治疗效果;天王补心丸对模型大鼠不仅没有显示出治疗作用,还一定程度地抑制了模型大鼠的自愈;以制首乌代替鸡子黄后,该方对模型大鼠的治疗作用大幅降低,这可能与制首乌具有促进肾上腺皮质功能的作用、且用量相对较大有关。

参考文献

- [1] 徐芝秀,石苏英,林章根.黄连阿胶汤加味治疗老年高血压失眠患者的临床观察[J].中国药房,2013,24(19):1 803.
- [2] Nozaki O, Kawamoto H, Moriyama H. Total free catecholamines assay by identification of its two functional groups and micro-flow injection chemiluminescence [J]. *Luminescence*, 1999, 14(6): 369..
- [3] Zhao H, Zhang Y, Yuan Z. Electrochemical determination of dopamine using a poly (2-picolinic acid) modified glassy carbon electrode [J]. *Analyst*, 2001, 126(3): 358.
- [4] Brandsteterova E, Kubalec P, Skacani I, et al. HPLC-ED determination of catecholamines and their metabolites in urine[J]. *Neoplasma*, 1994, 41(4): 205.
- [5] Eric G, Faiza L. Determination of catecholamines in plas-

ma and urine[J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2013, 27(5): 713.

- [6] Abhinav K, John P, Hart, et al. Determination of catecholamines in urine using hydrophilic interaction chromatography with electrochemical detection[J]. *J Chromatogr A*, 2011, 1 218(25): 3 854.
- [7] Xu XD, Zhang HY, Shi HM, et al. Determination of three major catecholamines in human urine by capillary zone electrophoresis with chemiluminescence detection [J]. *Anal Biochem*, 2012, 427(1): 10.
- [8] Mirko P, Daniela P, Stephan G, et al. Simultaneous liquid chromatography tandem mass spectrometric determination of urinary free metanephrines and catecholamines, with comparisons of free and deconjugated metabolites [J]. *Clinica Chim Acta*, 2013(418): 50.
- [9] Bouri M, Lerma-Garcia MJ, Salahi R, et al. Selective extraction and determination of catecholamines in urine samples by using a dopamine magnetic molecularly imprinted polymer and capillary electrophoresis [J]. *Talanta*, 2012 (99): 897.
- [10] Donatella F, Manuel C, Cinzia N, et al. Early life permethrin exposure leads to hypervitaminosis D, nitric oxide and catecholamines impairment [J]. *Pestic Biochem Physiol*, 2013, 107(1): 93.
- [11] Cristina D, Adriana VO, Daniela B, et al. Involvement of the ganglion cholinergic receptors in gonadotropin-releasing hormone, catecholamines, and progesterone release in the rat ovary[J]. *Fertil Steril*, 2013, 99(7): 2 062.
- [12] Bjorn Redfors, Anwar Ali, Shao YZ, et al. Different catecholamines induce different patterns of takotsubo-like cardiac dysfunction in an apparently afterload dependent manner[J]. *Int J Cardiol*, 2014, 174(2): 330.
- [13] 刘明杰,朱业湘.儿茶酚胺类神经递质检测技术及其研究进展[J].中国卫生检验杂志,2002,12(4):501.
- [14] 杨家福,莫晓乡.天王补心丹的研究进展[J].中国药房, 2012, 23(19): 1 819.

(收稿日期:2014-08-07 修回日期:2014-09-19)

国家卫生计生委副主任孙志刚会见马尔代夫国防部长兼代理卫生部长穆罕默德·纳兹姆一行

本刊讯 2014年11月20日,国家卫生计生委副主任孙志刚在京会见马尔代夫国防部长兼代理卫生部长穆罕默德·纳兹姆(Mohamed Nazim)一行。双方就两国卫生领域双边合作交换了意见。

孙志刚首先对纳兹姆部长的来访表示欢迎。他指出,2014年9月,习近平主席访马期间,双方签署了《中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会与马尔代夫共和国卫生部关于卫生合作的谅解备忘录》,国家卫生计生委愿在谅解备忘录框

架下,与马尔代夫卫生部共同推进两国卫生合作。

纳兹姆称,2013年中国海军医院船“和平方舟”访马,义务诊治4 000多名民众,受到各界热烈欢迎;2014年10月中国又向马卫生部捐赠2万美元现金及价值50万卢菲亚(20万元人民币)的医疗设备。马方对此表示感谢,并希望今后中方在医学人才培养、专科医疗技术支持和医疗设备援助等方面提供帮助。孙志刚表示,国家卫生计生委愿加强与马卫生合作和交流,与马方共同努力促成相关合作。