

固相萃取-高效液相色谱法测定大鼠血浆中大黄素甲醚及其药动学研究

冯素香^{1,2,3}, 张蕾¹, 郝蕊¹, 周悌强¹, 李先贺¹, 王哲¹, 李蒙蒙¹

(1. 河南中医药大学药学院药物分析教研室; 2. 呼吸疾病诊疗与新药研发河南省高校协同创新中心;

3. 河南省中医药防治呼吸重点实验室, 河南 郑州 450046)

[摘要] 目的: 建立血浆中大黄素甲醚的血药浓度测定方法, 研究大黄素甲醚在大鼠体内的药代动力学. 方法: 大鼠分高(105.6 mg/kg)、中(52.8 mg/kg)、低(26.4 mg/kg) 3个质量分数灌胃给予大黄素甲醚后, 于0.083~24.000 h内12个不同时间点采集大鼠血浆, 采用固相萃取法处理血浆样品, 高效液相色谱-荧光检测法(HPLC-FLD)内标法测定血药浓度. 采用Venusil XBP C18(L) (4.6 mm×250 mm, 5 μ m) 色谱柱, 流动相为 $V_{\text{甲醇}}:V_{0.1\% \text{磷酸水}}=70:30$, 柱温30 $^{\circ}\text{C}$, 激发波长435 nm, 发射波长515 nm, 以DAS2.0软件拟合计算药动力学参数. 结果: 大黄素甲醚的血药质量浓度在0.024 2~5.920 0 $\mu\text{g/mL}$ 范围内线性关系良好($r=0.992\ 7$), 检测限为0.008 1 $\mu\text{g/mL}$, 定量限为0.024 2 $\mu\text{g/mL}$, 提取回收率均大于90%, 日内、日间精密度RSD均小于6%, 高(105.6 mg/kg)、中(52.8 mg/kg)、低(26.4 mg/kg) 3个质量分数大黄素甲醚药代动力学参数 $t_{1/2}$ 分别为(10.97 \pm 6.6)、(14.23 \pm 11)、(13.25 \pm 5.6) min; ρ_{max} 质量浓度分别为(0.49 \pm 0.17)、(0.41 \pm 0.15)、(0.29 \pm 0.12) $\mu\text{g/mL}$, $\text{AUC}_{0-\infty}$ 每小时质量浓度分别为(3.28 \pm 1.3)、(1.98 \pm 1.4)、(1.91 \pm 1.5) $\mu\text{g/mL}$. 结论: 本实验所建立的SPE-HPLC适用于大黄素甲醚在大鼠体内的血药浓度测定及其药代动力学研究, 操作简便、快速、灵敏.

[关键词] 大黄素甲醚; 药代动力学; 高效液相色谱-荧光检测法; 固相萃取

[中图分类号] R914.4 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1000-9965(2017)02-0109-06

doi:10.11778/j.jdx.2017.02.003

Determination of physcion in plasma by SPE-HPLC and its pharmacokinetic study in rats

FENG Suxiang^{1,2}, ZHANG Lei¹, HAO Rui¹, ZHOU Tiqiang¹,
LI Xianhe¹, WANG Zhe¹, LI Mengmeng¹

(1. Department of Drug Analysis, Pharmacy College, Henan University of Traditional Chinese Medicine,

2. Collaborative Innovation Center for Respiratory Disease Diagnosis and Treatment & Chinese

Medicine Development of Henan Province, 3. Henan Key Laboratory of

Chinese Medicine for Respiratory Disease, Zhengzhou 450046, China)

[Abstract] **Aim:** To establish a method for determination of physcion in rats plasma by solid phase extraction-high performance liquid chromatography, and study the pharmacokinetic. **Methods:** Rats were i. g administered with physcion at doses of 105.6、52.8 and 26.4 mg/kg, blood samples were collected at time intervals. The plasma concentrations of sample in rats were assayed by SPE. The plasma

[收稿日期] 2016-08-06

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81274179), 河南省教育厅科学技术研究重点项目(14B360004)

[作者简介] 冯素香(1971-), 女, 教授, 博士, 研究方向: 中药质量分析与新药研究, E-mail: fengsx221@163.com

concentrations of physcion were determined by HPLC-FLD method and internal standard method. Physcion was eluted on a Venusil XBP C18(L) (4.6 mm × 250 mm, 5 μm) column, The mobile phase was composed of 0.1% phosphoric acid water and methanol with gradient elution. The flow rate was 1.0 mL/min and the column temperature was 30 °C; The excitation wavelength and emission wavelength for fluorescence detector were 435 nm and 515 nm. The pharmacokinetic parameters were calculated by the software of DAS 2.0. **Results:** In rat plasma, physcion was linear in the range of 0.024 2 ~ 5.920 μg/mL ($r=0.992\ 7$). Detection limit (LOD) and quantification limit (LOQ) were 0.008 1 and 0.024 2 μg/mL respectively. The extraction recoveries were higher than 90%, and RSDs of intra-day and inter-day were both lower than 6%. The main pharmacokinetic parameters of three test groups were as follows: $t_{1/2}$ were (10.97 ± 6.6) 、(14.23 ± 11) and (13.25 ± 5.6) min, respectively; ρ_{\max} were (0.49 ± 0.17) 、(0.41 ± 0.15) and (0.29 ± 0.12) μg/mL, respectively; AUC_{0-1} were (3.28 ± 1.3) 、(1.98 ± 1.4) and (1.91 ± 1.5) μg/mL per hour, respectively. **Conclusion:** The established method is accurate, precise and specific, and can be applied to determine the pharmacokinetic of physcion.

[**Key words**] physcion; pharmacokinetics; HPLC-FLD; solid-phase extraction

大黄素甲醚(physcion)是从中草药蓼科植物大黄、虎杖、何首乌以及豆科植物决明子等提取得到的一种植物源药物^[1],属蒽醌类化合物,分子式为 $C_{16}H_{12}O_5$,化学名称为1,8-二羟基-3-甲氧基-6-甲基蒽醌^[2].现代研究表明大黄素甲醚具有广泛的药理作用,国内外对大黄素甲醚的研究主要集中在缺血、缺氧脑损伤或缺血-再灌注脑损伤的神经保护作用^[3].研究表明,大黄素甲醚能减轻缺氧所致神经元损伤,对神经元起保护作用^[4],对体外新生大鼠皮质神经元具有营养作用^[5],大黄素甲醚还可透过血脑屏障,具有抗菌活性^[6],同时也是抗氧化成分^[7].也有文献报道大黄素甲醚能够抑制促分裂原激活蛋白激酶(mitogen-activated protein kinases, MAPKs)和核因子(nuclear factor-kappa B, NF-KB)激活内毒素细胞,从而发挥抗炎的作用^[8].因此,大黄素甲醚有很大的临床应用价值,研究大黄素甲醚在动物体内的药代动力学有很重要的意义.

在有关生物样品的实验研究中,生物样品的预处理是药物分析最为关键的一步,生物样品的成分复杂,基质干扰严重,共存干扰物可能与目标分析物产生相互作用^[9],因此生物样品的测定需要对样品进行萃取纯化、富集等处理.基于液-固色谱理论基础上的固相萃取法以其高效、高选择性、高自动化、处理得到的样品含内源性杂质较少的优势被广泛应用于各种中药生物样品的分离和纯化^[10-11].本实验采用甲醇沉淀蛋白,再过C18固相萃取柱后,回收率在90%以上,能达到生物样品定量的要求且测定无干扰,故选择甲醇作为溶剂并通过固相萃取柱净

化的方法处理血浆样品.

本研究采用高效液相色谱仪-荧光检测器,建立测定血浆中大黄素甲醚的血药浓度方法,用大黄素甲醚单组分高(105.6 mg/kg)、中(52.8 mg/kg)、低(26.4 mg/kg)3个不同质量分数给大鼠灌胃给药后,对大鼠体内的药代动力学行为进行研究,为大黄素甲醚的临床合理用药提供实验依据.

1 材料与方法

1.1 材料

(1)实验动物 SPF级健康雄性 Sprague-Dawley(SD)大鼠,体质量为(250 ± 20 g),购自河北省实验动物中心,合格证号:SCXK 2012-1-003;饲养于河南中医学院 SPF级实验动物中心,许可证号:SYXK(豫)2010-0001.实验前禁食12 h,自由饮水.

(2)药品和试剂 1,8-二羟基蒽醌购自中国食品药品检定研究院,批号:110829-9702;大黄素甲醚对照品购自中国食品药品检定研究院(批号110758-200805);大黄素甲醚原料购自西安信瑞生物科技有限公司,纯度≥98%;色谱甲醇购自北京Dikma公司;磷酸、氯仿等试剂均为分析纯;水为超纯水.

(3)仪器与设备 高效液相色谱仪为美国沃特世公司产品,配waters2695色谱泵,waters2475荧光检测器,Empower 2色谱工作站;Thermo Fisher Multifuge X1R高速台式低温离心机为赛默飞世尔科技有限公司产品;Milli-Q超纯水系统为法国 Millipore 公司

产品;KQ-500DE 型超声波清洗器为昆山市超声仪器有限公司产品;MS105Du 十万分之一天平为梅特勒-托利多上海仪器有限公司产品;超低温冰箱与 Reacti-Therm 干浴氮吹仪均为赛默飞世尔科技有限公司产品;XH-C 旋涡混合器为金坛市国旺实验仪器厂产品;3 mL 固相萃取柱为安捷伦科技有限公司产品。

1.2 方法

(1) 色谱条件 采用 Venusil XBP C₁₈ (L) (4.6 mm × 250 mm, 5 μm) 色谱柱为天津博纳艾杰尔科技有限公司产品,以 $V_{\text{甲醇}}:V_{0.1\% \text{磷酸水}} = 70:30$ 为流动相,柱温 30 ℃,流速 1 mL/min,激发波长 435 nm,发射波长 515 nm,进样量 20 μL。

(2) 溶液的配制 精密称取大黄素甲醚对照品 7.41 mg,用甲醇配制质量浓度为 14.82 μg/mL 的对照品储备液,4 ℃ 冷藏备用,临用前用甲醇稀释为不同质量浓度的对照品溶液。精密称取 1,8-二羟基蒽醌对照品 4.00 mg,用甲醇溶解并定容成质量浓度为 0.8 μg/mL 的内标储备液,4 ℃ 冷藏备用。

(3) 标准含药血浆与质控样品的制备 取大鼠空白血浆 200 μL,分别精密加入系列浓度的大黄素甲醚对照品溶液和内标溶液,配制成大黄素甲醚质量浓度为 5.920、2.368、0.947 2、0.378 9、0.151 6、0.060 6、0.024 2 μg/mL 的标准含药血浆;同法制备大黄素甲醚质量浓度为高 (2.368 μg/mL)、中 (0.378 9 μg/mL)、低 (0.024 2 μg/mL) 的质控样品 (quality control, QC),每份样品中 1,8-二羟基蒽醌的质量浓度均为 0.1 μg/mL。

(4) 给药方案 取健康雄性 SD 大鼠 18 只,体质量为 (250 ± 20 g)。随机分组,每组 6 只。给药前禁食 12 h,自由饮水。以质量分数分别为 26.4、52.8、105.6 mg/kg 灌胃给予大黄素甲醚即体积分数为 0.5% 的羧甲基纤维素钠水溶液混悬。于给药前和给药后 0.08、0.17、0.33、0.50、0.75、1、2、4、6、8、12、24 h 尾静脉取血 0.5 mL,置肝素钠离心管中离心,取血浆,于 -80 ℃ 冰箱中冷藏保存。

(5) 血浆样品的处理 预先用甲醇和水各 2 mL 活化固相萃取柱。精密吸取大鼠血浆 200 μL,加入内标物 1,8-二羟基蒽醌溶液 25 μL,甲醇 2 mL,涡旋振荡 10 min,12 000 r/min 离心 20 min,取上清液,加入体积分数为 0.1% 的磷酸水溶液 1 mL,涡旋振荡 5 min,加入到已活化好的固相萃取柱中,用体积分数为 5% 甲醇水溶液、甲醇溶液各 2 mL 依次洗脱,收集甲醇洗脱液,于 40 ℃ 氮气流下吹干,加入 100 μL 甲醇使残渣溶解,即为供试品溶液,取 20 μL 进

样分析,内标法计算血浆中大黄素甲醚的浓度。

1.3 数据处理

血药浓度-时间数据采用 DAS2.0 软件的非房室模型 (统计矩法) 进行拟合,计算药动学参数,并绘制平均血药时间-浓度曲线。

2 结果

2.1 方法专属性

在色谱条件下,大黄素甲醚对照品及内标、空白血浆、空白血浆加对照品及内标和给药 0.5 h 后的血浆 HPLC 色谱图 (图 1)。结果表明,大黄素甲醚和内标 1,8-二羟基蒽醌的色谱峰分离良好,且血浆中的内源性物质不干扰大黄素甲醚和内标 1,8-二羟基蒽醌的测定。

2.2 标准曲线与线性范围

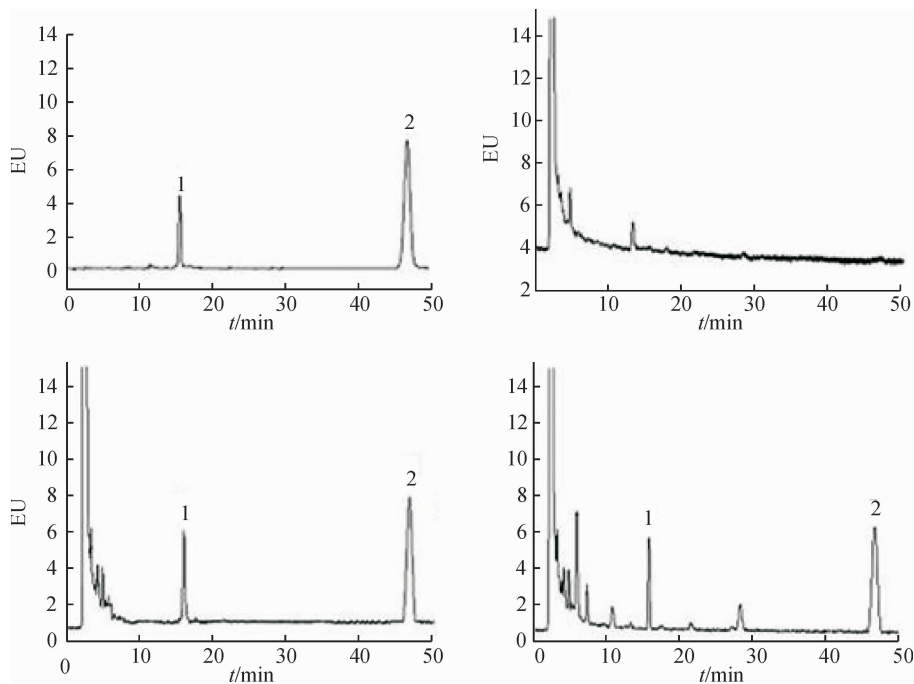
取大黄素甲醚的标准含药血浆,按“血浆样品的处理”项下进行处理,按“色谱条件”项下进样测定,记录色谱峰的峰面积,以大黄素甲醚与内标的峰面积比值 Y 为纵坐标,大黄素甲醚血浆浓度 X 为横坐标,进行线性回归计算,求得回归方程为 $Y = 0.259 7 + 0.001 6X$ ($r = 0.992 7$);表明大黄素甲醚质量浓度在 0.024 2 ~ 5.920 μg/mL 呈良好的线性关系,按信噪比 (s/N) 10:1 测得定量限质量浓度为 0.024 2 μg/mL,以信噪比 (s/N) 3:1 测得检测限质量浓度 0.008 1 μg/mL。

2.3 提取回收率

取高、中、低 3 个质量浓度的质控样品各 6 份,按“血浆样品的处理”项下进行处理,取 20 μL 进样,分析得到大黄素甲醚峰面积。另取大鼠空白血浆,按“血浆样品的处理”项下进行处理,获得的甲醇提取液中加入大黄素甲醚标准溶液和内标溶液,配制成高 (2.368 μg/mL)、中 (0.378 9 μg/mL)、低 (0.024 2 μg/mL) 3 个浓度的样品各 6 份,分析得到大黄素甲醚的峰面积。以每个质量浓度的两种处理方法得到的峰面积比值计算提取回收率。高、中、低 3 个质量浓度的提取回收率分别为 90.1%、92.0%、101.7%,RSD 值分别为 6.71%、6.80%、5.59%,结果表明固相萃取法的提取回收率良好。

2.4 精密度考察

取高、中、低 3 个质控样品各 6 份,按“血浆样品的处理”项下方法处理后进行分析,用内标法计算 QC 药物浓度。每个质量浓度日内重复测定 5 次,连续测定 5 d,每天 1 次,大黄素甲醚日内精密度 RSD 分别为 4.91%、5.03%、4.21%,日间精密度 RSD 分别为 4.99%、5.05%、4.34%。



1) 内标;2) 大黄素甲醚;A. 大黄素甲醚对照品及内标;B. 空白血浆;C. 空白血浆加对照品及内标;D. 给药 0.5 h 后血浆样品。
1) IS;2) physcion;A. Reference; B. Blank plasma; C. References in Blank plasma; D. plasma sample at collected 0.5 h in rats after oral administration of physcion.

图 1 大黄素甲醚 HPLC 色谱图

Fig. 1 HPLC Chromatograms of physcion in rat plasma

2.5 稳定性考察

取高、中、低 3 个质控样品各 6 份,按“血浆样品的处理”项下方法处理后,分别考察在自动进样器(4℃)内放置 12 h,在-80℃冻存 30 d 及从-80℃至室温反复冻融 3 个循环的稳定性.3 种条件下,高、中、低 3 个质量浓度大黄素甲醚 RSD 分别低于为 5.32%、6.11%、4.93%,表明血浆样品在上述 3 种条件下均稳定.

2.6 药代动力学结果

大鼠分高、中、低 3 个质量浓度灌胃给予大黄素甲醚后,测定各时间点的血浆药物浓度,平均血药浓度-时间曲线(图 2).采用 DAS2.0 软件的非室模型计算大鼠给药后的药物动力学参数(表 1).

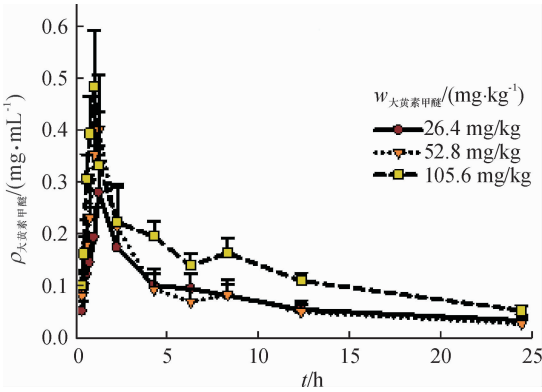


图 2 大黄素甲醚在大鼠体内的药-时曲线图
Fig. 2 Mean concentration-time curves of Physcion in rat

表 1 大黄素甲醚在大鼠体内的主要药代动力学参数
Table 1 Pharmacokinetic Parameters of physcion in rats

药动参数	n	$w/(\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1})$		
		105.6	52.8	26.40
$\rho(\text{AUC}_{0-1})/(\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1})$	6	3.28 ± 1.3	1.98 ± 1.4	1.91 ± 1.5
$C_{\text{max}}(\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1})$	6	0.49 ± 0.17	0.41 ± 0.15	0.29 ± 0.12
T_{max}/h	6	0.75 ± 0.56	1.00 ± 0.42	1.00 ± 0.76
$t_{1/2}/\text{h}$	6	10.97 ± 6.6	14.23 ± 11	13.25 ± 5.6
$\text{MRT}_{0-1}/\text{h}$	6	8.35 ± 3.2	7.16 ± 3.5	8.22 ± 4.8
$\text{CL}/(\text{L}\cdot\text{kg}^{-1})$	6	25.46 ± 12	20.35 ± 8.3	10.10 ± 5.0
$\text{Vd}/(\text{L}\cdot\text{kg}^{-1})$	6	$(4.0\pm3.0)\times10^2$	$(4.2\pm3.1)\times10^2$	$(1.9\pm1.4)\times10^2$

3 讨论

蒽醌类成分具有共轭双键,能够吸收能量并以光的形式释放能量,从而产生荧光^[12],有文献报道,高效液相色谱-荧光检测法比高效液相-紫外检测法更适合大黄药材蒽醌类成分的含量测定及其质量标准的建立,又由于荧光检测器的高灵敏度,对低浓度的样品有较好的响应强度^[13],故本实验采用高效液相色谱-荧光检测法。

本实验选用蒽醌类化合物的基本母核结构成分1,8-二羟基蒽醌作为内标化合物,实验结果显示,在所建立的条件下,被检测的化合物与1,8-二羟基蒽醌性质相近,具有相似的色谱行为和提取回收率,适用于作为高效液相色谱-荧光检测法检测的内标物。

根据药代动力学参数结果可知,高中低质量浓度的大黄素甲醚 $t_{1/2}$ 与清除率均表明大黄素甲醚在体内代谢较快,且单位时间内清除率较高;而 V_d 较大,表明大黄素甲醚在体内分布广泛;高中低3个质量浓度的 ρ_{max} 与 AUC_{0-1} 均表明大黄素甲醚在体内的血浆药物浓度较低。经分析,大黄素甲醚 AUC_{0-1} 与质量分数的相关系数为0.998 4, ρ_{max} 与质量分数的相关系数为0.997 2,表明在本试验所用剂量范围内,大黄素甲醚的药动力学呈现线性动力学的特征,为线性动力学过程。大黄素甲醚在8 h时血药浓度有所增加,这可能与大黄素甲醚在大鼠体内的药代动力学过程存在肝肠循环现象有关,也可能是游离蒽醌类化合物的性质有关。此外,随着研究的进一步深入,逐渐证实禁食状态下胃肠蠕动的周期性收缩波动特征也是产生此现象的重要原因^[14-15]。

目前关于生物样品中大黄素甲醚的药代动力学研究主要集中在中药配伍或中药复方比如大承气汤中芦荟大黄素、大黄酸、大黄素、大黄酚及大黄素甲醚等5种游离蒽醌的含量测定以及药代动力学研究,针对单独给药的药代动力学研究相关报道较少,而由于中药配伍的复杂性,药物之间的相互作用也会对各成分之间的药代动力学产生影响。因此,本研究在此基础上单独对大黄素甲醚的药代动力学进行了研究,以期为大黄素甲醚的临床合理用药提供更准确的依据,也为中药复方中有关大黄素甲醚的药代动力学研究提供参考。

[参考文献]

[1] 童妍,金钊. 大黄素甲醚的药理作用研究进展[J]. 中华中医药学刊, 2015, 33(4):938-940.
TONG Y, JIN Z. Research progress of pharmacological effect

of physcion[J]. Chinese Archives of Traditional Chinese Medicine, 2015, 33(4):938-940.
[2] LOCATELLI M, EPIFANO F, GENOVESE S, et al. Anthraquinone profile, antioxidant and antimicrobial properties of bark extracts of *Rhamnus catharticus* and *R. orbiculatus*[J]. Nat Prod Commun, 2011, 6(9):1275-1280.
[3] 李长栋, 孙建军, 荔志云. 大黄素甲醚对神经细胞损伤保护作用的研究[J]. 中华神经外科疾病研究杂志, 2013, 12(6):571-572.
LI C D, SUN J J, LI Z Y. Neuroprotective effect of physcion on cells damage [J]. Chinese Journal of Neurosurgical Disease Research, 2013, 12(6):571-572.
[4] 张明, 荔志云, 赵红斌, 等. 大黄素甲醚对神经细胞缺氧性损伤保护作用的实验研究[J]. 西北国防医学杂志, 2012, 33(2):106-110.
ZHANG M, LI Z Y, ZHAO H B, et al. Protective effect of emodin-3-methyl ether on hypoxic-induced nerve cell injury in PC12 cells[J]. 2012, 33(2):106-110.
[5] 苏矩年, 赖永长, 皮婷. 大黄素甲醚对体外新生大鼠皮质神经元的营养作用[J]. 中成药, 2011, 33(10):1790-1793.
SU J N LAI Y C, PI T. The effect of physcion on the cortical neurons of neonatal rats[J]. Chinese Traditional Patent Medicine, 2011, 33(10):1790-1793.
[6] 张平, 苏立凯, 李会敏, 等. 大黄素甲醚对大鼠脑缺血再灌注损伤的拮抗作用[J]. 中国病理生理杂志, 2005, 21(9):1829-1833.
ZHANG P, SU L K, LI H M, et al. Protective effects of physcion against cerebral injury induced by ischemia-reperfusion in rats [J]. Chinese Journal of Pathophysiology, 2005, 21(9):1829-1833.
[7] JIAO Y, ZUO Y. Ultrasonic extraction and HPLC determination of anthraquinones, aloe-emodine, emodine, rheine, chrysophanol and physcione, in roots of *Polygoni multiflori*[J]. Phytochem Anal, 2009, 20(4):272-278.
[8] LEE G, CHOI T W, KIM C, et al. Anti-inflammatory activities of *Reynoutria elliptica* through suppression of mitogen-activated protein kinases and nuclear factor-kappa B activation pathways[J]. Immunopharmacol Immunotoxicol, 2012, 34(3):454-464.
[9] 吴建元. 样品前处理结合液质联用技术在生物样品分析中的应用[D]. 武汉:武汉大学, 2013.
WU J Y. Application of Sample Preparation Technique Combined with LC-MS to the Analysis of Biological Samples[D]. Wuhan: Wuhan University, 2013.

- [J]. Journal of Jinan University Natural Science & Medicine Edition, 2014, 35(3): 273–278.
- [3] SHA D, LI L, YE L, et al. Icariin inhibits neurotoxicity of beta-amyloid by upregulating cocaine-regulated and amphetamine-regulated transcripts [J]. Neuroreport, 2009, 20(17): 1564–1567.
- [4] 赖新强, 黄秀艳, 曾耀英. 淫羊藿素、脱水淫羊藿素对T淋巴细胞的比较研究[J]. 暨南大学学报(自然科学与医学版), 2013, 23(3): 353–358.
LAI X Q, HUANG X Y, ZENG Y Y. Comparative study of epimedium element and dehydration epimedium element on T lymphocytes[J]. Journal of Jinan University (Natural Science & Medicine Edition), 2013, 23(3): 353–358.
- [5] DOBOS G, TAO I. The model of Western integrative medicine: the role of Chinese medicine[J]. Chin J Integr Med, 2012, 18(9): 643–651.
- [6] 高峰, 莫新民, 李劲平. 淫羊藿苷治疗去势大鼠骨质疏松症基因表达谱分析[J]. 中国中医药信息杂志, 2013, 20(2): 43–45.
GAO F, MO X M, LI J P. Osteoporosis gene expression profile analysis of castration rats with epimedium glycoside therapy [J]. Chinese journal of Chinese medicine information, 2013, 20(2): 43–45.
- [7] 张玉昆, 牛雯颖, 姜广坤, 等. 淫羊藿对雌性大鼠双侧卵巢摘除模型的影响[J]. 中医药学报, 2016, 44(3): 24–26.
ZHANG Y K, NIU W Y, JIANG G K, et al. The effect of epimedium bilateral ovaries of female on rat model[J]. J Chin Med Pharmacol, 2016, 44(3): 24–26.
- [8] 肖炜, 马云, 邓虹珠, 等. 益妇宁软胶囊对去卵巢大鼠雌激素受体及一氧化氮水平的影响[J]. 中国中药杂志, 2005, 30(20): 1598–1602.
XIAO W, MA Y, DENG H Z, et al. Yi fu ning soft capsule on to ovarian estrogen receptor in rats and the effect of nitric oxide levels [J]. Chinese journal of traditional Chinese medicine, 2005, 30(20): 1598–1602.
- [9] 阳松威, 郭建生, 王晓倩, 等. 补肾疗更浸膏对去势更年期模型大鼠神经内分泌功能失调的作用[J]. 中成药, 2016, 38(3): 651–654.
YANG S W, GUO J S, WANG X Q, et al. Extract of bushen liao geng on castration menopause neural endocrine dysfunction in rats model[J]. Chinese patent medicine, 2016, 38(3): 651–654.
- [10] 朱志芳, 白建民, 邓敏贞. 二至丸对更年期综合征模型大鼠的实验研究[J]. 中国民族民间医药, 2016, 25(6): 34–39.
ZHU Z F, BAI J M, DENG M J. Er zhi pill on climacteric syndrome rat model of experimental research[J]. Chin J Ethnomed Ethnopharm, 2016, 25(6): 34–39.
- [11] YUNG L M, WONG W T, TIAN X Y, et al. Inhibition of renin-angiotensin system reverses endothelial dysfunction and oxidative stress in estrogen deficient rats [J]. PLoS One, 2011, 6(3): e17437.

[责任编辑:刘蔚绥]

(上接第113页)

- [10] 晋齐中, 汪宁, 刘亚芳. 中药生物样品分析前处理方法研究[J]. 亚太传统医药, 2014, 10(4): 67–69.
JIN Q Z, WANG N, LIU Y F. Study on the Pretreatment of Biological Samples of Traditional Chinese Medicine [J]. Asia-Pacific Traditional Medicine, 2014, 10(4): 67–69.
- [11] 冯素香, 徐会平, 李建生, 等. 大鼠血浆中芦荟大黄素浓度的固相萃取-高效液相色谱法测定及其药代动力学研究[J]. 中国新药杂志, 2012, 21(8): 908–911.
FENG S X, XU H P, LI J S, et al. Determination of aloe-emodin in rat plasma by SPE-HPLC and the pharmacokinetic study [J]. Chinese Journal of New Drugs, 2012, 21(8): 908–911.
- [12] VARGAS F, FRAILE G, VELASQUEZ M, et al. Studies on the photostability and phototoxicity of aloe-emodin, emodin and rhein[J]. Pharmazie, 2002, 57(6): 399–404.
- [13] 冯素香, 李晓玉, 周悌强, 等. HPLC-UV 与 HPLC-FLED 对比分析大黄药材中蒽醌类成分的含量[J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(3): 70–74.
FENG S X, LI X Y, ZHOU T Q, et al. Comparison on Determination of Five Anthraquinones in Chinese Rhubarb by HPLC-UV and HPLC-FLED [J]. Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae. 2015, 21(3): 70–74.
- [14] 徐会平. 大黄苷元在大鼠体内的药代动力学研究[D]. 郑州: 郑州大学, 2011.
XU H P. The pharmacokinetics of the five anthraquinones in rats[D]. Zhengzhou: Zhengzhou University. 2011.
- [15] 王艳, 阳国平, 郭成贤, 等. 口服给药后药-时曲线双峰现象研究进展[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2014, 19(3): 341–345.
WANG Y, YANG G P, GUO C X, et al. Progress in the study of the Shuangfeng phenomenon of the drug-time curve after oral administration [J]. Chinese Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics, 2014, 19(3): 341–345.

[责任编辑:朱颖娜]