

·综述·

DOI: 10.11656/j.issn.1673-9043.2014.01.19

中药川乌多成分同时检测及药动学评价研究进展*

程丽丽,许妍妍,张艳军

(天津中医药大学,天津 300193)

关键词:川乌;多成分;质量控制;药动学

中图分类号:R284

文献标识码:A

文章编号:1673-9043(2014)01-0056-05

川乌为毛茛科植物乌头(*Aconitum carmichaelii* Debx.)的干燥母根,有大毒,具有祛风除湿、温经止痛之功效,常用于风寒湿痹、关节疼痛、心腹冷痛等疾病的治疗^[1]。川乌化学成分复杂,主要含有生物碱类成分,其中,二萜生物碱是川乌的特征有效成分,具有抗炎、镇痛、镇静、心血管及中枢神经等方面的作用^[2-7]。近年来,对二萜生物碱的国内外研究报道较多,现主要从多种二萜生物碱成分的同时检测、药动学研究进展等方面对其作一综述。

1 二萜生物碱类化学成分

川乌中二萜生物碱具有显著的生理活性。根据母核化学结构的不同,二萜生物碱可以分为C₁₈-、C₁₉-、C₂₀-以及双二萜型^[8]。目前,对于其化学成分的研究主要集中在C₁₉-型生物碱,根据C₁₉-型生物碱C₈-、C₁₄-位取代基的不同,可以分为双酯型生物碱(DDAs)、单酯型生物碱(MDAs)以及醇胺型生物碱(ADAs)等^[9],川乌中几种主要C₁₉-二萜生物碱如表1所示^[10-15]。具体见图1、表1。

2 含量测定

目前,高效液相色谱法(HPLC)、液相色谱-质谱联用法(LC-MS)等^[16-19]现代分析技术在中药质量控制中得到越来越广泛的应用。中药饮片及其复方制剂中化学成分的复杂性决定了其多成分、多指标同时检测的必要性。《中华人民共和国药典》(2010年版)^[1]采用HPLC法,通过控制双酯型生物碱乌头

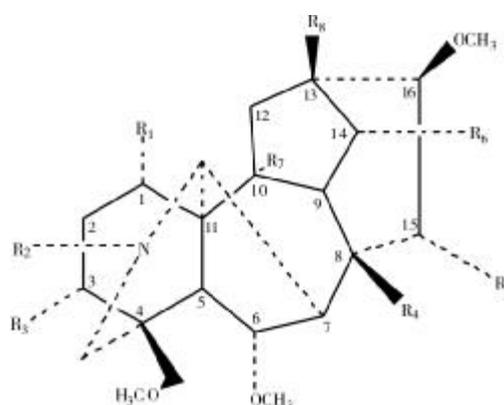


图1 川乌中C₁₉-二萜生物碱基本结构

表1 川乌中主要C₁₉-二萜生物碱成分

化合物名称	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇	R ₈	类型
乌头碱	-OCH ₃	-CH ₂ CH ₃	-OH	-OAc	-OH	-OBz	-H	-OH	DDAs
次乌头碱	-OCH ₃	-CH ₃	-H	-OAc	-OH	-OBz	-H	-OH	DDAs
新乌头碱	-OCH ₃	-CH ₃	-OH	-OAc	-OH	-OBz	-H	-OH	DDAs
全乙酰乌头碱	-OCH ₃	-CH ₂ CH ₃	-OAc	-OAc	-OH	-OBz	-H	-OAc	DDAs
全乙酰新乌头碱	-OCH ₃	-CH ₃	-OAc	-OAc	-OH	-OBz	-H	-OAc	DDAs
10-OH-乌头碱	-OCH ₃	-CH ₂ CH ₃	-OH	-OAc	-OH	-OBz	-OH	-OH	DDAs
10-OH-新乌头碱	-OCH ₃	-CH ₃	-OH	-OAc	-OH	-OBz	-OH	-OH	DDAs
去氧乌头碱	-OCH ₃	-CH ₂ CH ₃	-H	-OAc	-OH	-OBz	-H	-OH	DDAs
苯甲酰乌头原碱	-OCH ₃	-CH ₂ CH ₃	-OH	-OH	-OH	-OBz	-H	-OH	MDAs
苯甲酰次乌头原碱	-OCH ₃	-CH ₃	-H	-OH	-OH	-OBz	-H	-OH	MDAs
苯甲酰新乌头原碱	-OCH ₃	-CH ₃	-OH	-OH	-OH	-OBz	-H	-OH	MDAs
苯甲酰去氧乌头原碱	-OCH ₃	-CH ₂ CH ₃	-H	-OH	-OH	-OBz	-H	-OH	MDAs
乌头原碱	-OCH ₃	-CH ₂ CH ₃	-OH	-OH	-OH	-OH	-H	-OH	ADAs
次乌头原碱	-OCH ₃	-CH ₃	-H	-OH	-OH	-OH	-H	-OH	ADAs
新乌头原碱	-OCH ₃	-CH ₃	-OH	-OH	-OH	-OH	-H	-OH	ADAs
附子灵	-OH	-CH ₂ CH ₃	-H	-OH	-OH	-OH	-H	-H	ADAs
尼奥灵	-OH	-CH ₂ CH ₃	-H	-OH	-H	-OH	-H	-H	ADAs
塔拉地萨敏	-OCH ₃	-CH ₂ CH ₃	-H	-OH	-H	-OH	-H	-H	ADAs

*基金项目:国家重点基础研究发展计划(973计划)资助项目(2011CB505300,2011CB505302)。

作者简介:程丽丽(1987-),女,硕士研究生,主要从事中药分析及药代动力学研究。

通讯作者:张艳军,E-mail:zyjsunye@163.com。

碱、次乌头碱、新乌头碱的总量限度来保证川乌药材的质量,而制川乌则通过控制双酯型生物碱乌头碱、次乌头碱、新乌头碱及单酯型生物碱苯甲酰乌头原碱、苯甲酰次乌头原碱、苯甲酰新乌头原碱的总量限度来保证制川乌的安全性、有效性。

有研究报道^[20-22],利用 HPLC 法建立了川乌、制川乌以及乌头汤中 3 种双酯型生物碱乌头碱、次乌头碱、新乌头碱的定量分析方法,但采用了易破坏色谱柱固定相的强碱性流动相二乙胺、三乙胺,而且只实现了双酯型生物碱的定量分析。张聿梅等^[23]以 A 相[乙腈-四氢呋喃(25:15)]-B 相[0.1 mol/L 醋酸铵]为流动相进行梯度洗脱,建立了乌头碱、次乌头碱、新乌头碱、苯甲酰次乌头原碱和苯甲酰新乌头原碱 5 种乌头类生物碱的定量分析方法,避免了二乙胺、三乙胺等强碱性流动相对色谱柱的损坏,并实现了双酯型生物碱、单酯型生物碱的同时测定,为乌头类药材的质量控制奠定了基础。程显隆等^[24]采用超高液相色谱-质谱联用法(RRLC-MS/MS 法),建立了制川乌、制草乌、白附片、黑顺片等乌头类制品中微量双酯型生物碱测定方法,该法灵敏度高,可满足痕量生物碱的检测需求。

定量检测方法的建立为川乌饮片及其复方制剂的质量控制奠定了基础。近年来,对川乌的研究结果显示,不同产地、不同批次、不同炮制工艺的饮片中,乌头碱、次乌头碱、新乌头碱、苯甲酰乌头原碱、苯甲酰次乌头原碱、苯甲酰新乌头原碱的含量差异较大,药材质量参差不齐,因此,对川乌饮片及其复方制剂进行内在质量控制非常必要。中药指纹图谱是一种建立在中药化学成分系统研究的基础上,主要用于评价中药材以及中药制剂等质量的真实性、优良性、稳定性的综合性、量化的鉴定手段,现已成为建立现代中药质量标准的核心和基石之一。

刘敏^[25]将 HPLC 含量测定和中药指纹图谱相结合,建立了双酯型生物碱乌头碱、次乌头碱、新乌头碱、全乙酰乌头碱、全乙酰新乌头碱的定量测定方法,并将中药指纹图谱技术应用于炮制后饮片的质量控制。有研究报道^[26-27],通过建立不同产地川乌的 HPLC 指纹图谱,对乌头碱、次乌头碱、新乌头碱、苯甲酰乌头原碱、苯甲酰次乌头原碱、苯甲酰新乌头原碱进行了归属性鉴别,结果表明,中药指纹图谱能够客观反映川乌药材及饮片的质量,对于川乌质量控制提供了科学依据。

3 二萜生物碱药动学评价研究

3.1 生物样品的前处理 生物样品的前处理是采集、制备样品后至关重要的样品处理步骤,适宜的前处理方法是保证待测成分能够完全提取的前提。生物样品的前处理主要包括待测组分的纯化和浓缩,从而使待测成分既与内源性物质、干扰性物质尽可能分离,提高待测成分的灵敏度、专属性,也能够减少杂质对仪器的污染、损耗。近年来,对于含有乌头类二萜生物碱的生物样品(包括血液、尿液、粪便、胆汁等)的前处理主要有以下几种方法。

3.1.1 沉淀蛋白法 沉淀蛋白法用于除去生物样品中的非必要成分,减少杂质对待测成分的干扰以及对色谱柱的堵塞等。通常沉淀蛋白法主要包括盐析法、有机溶剂沉淀法、等电点沉淀法、非离子多聚体沉淀法、生成盐复合物沉淀法以及热变性、酸碱变性沉淀法等。

可用于沉淀蛋白的溶剂有乙腈、甲醇、丙酮等^[28-30],含二萜生物碱生物样品常用乙腈(含 1%三氯乙酸)、乙腈、甲醇、丙酮等溶剂沉淀蛋白,该方法操作简单,检测用量少,使用溶剂少,降低了成本,减少了溶剂的危害,快速准确,灵敏可靠。

3.1.2 液液萃取法 乌头类二萜生物碱为脂溶性生物碱,在适当的溶剂中的溶解度大于水相中的溶解度,而血样、尿样等生物样品中含有的大多数内源性杂质为强极性的水溶性杂质,因而用适当的有机溶剂萃取可除去大部分杂质。该方法在乌头类二萜生物碱的生物样品测定中得到了广泛的应用,常采用乙醚、氯仿、乙酸乙酯等^[31-33]有机试剂对样品进行萃取,具有操作简单、费用低廉等优点,但有可能产生乳化现象,引起药物的损失,从而使回收率降低。

3.1.3 固相萃取法 固相萃取法是近十几年来在生物样品纯化中被广泛采用的方法,即将具有吸附、分配及离子交换性质的、表面积大的担体作为萃取剂填入小柱,以溶剂淋洗后,将生物样品通过,使药物或杂质保留在担体上,用适当溶剂洗去杂质,再用适当溶剂将药物洗脱下来。采用固相萃取法^[34-37]对含有乌头类二萜生物碱的血样、尿样进行前处理,结果表明该方法速度快,无乳化现象,能够对中药多成分同时提取,提取率较高,但也有小柱价格相对昂贵等缺点,增加了检测的成本。

3.2 二萜生物碱在体内的药动学行为特征 中药饮片及复方制剂中含有多种有效成分,因此,多成分药动学研究对于提高中药研究水平及指导临床

合理用药等具有重要意义^[38]。目前,对于川乌二萜生物碱的药动学研究主要集中在双酯型生物碱乌头碱、次乌头碱、新乌头碱上。

通过研究次乌头碱在正常大鼠、虚热大鼠以及虚寒大鼠体内的药动学研究发现,次乌头碱在虚热大鼠体内的达峰速度快于正常大鼠和虚寒大鼠,且在虚寒大鼠和虚热大鼠体内的最大血药浓度高于正常大鼠,表明次乌头碱在不同状态大鼠体内的药代动力学有差异,次乌头碱对于虚寒状态是对症治疗,对于虚热状态是反证,对于正常状态作用强烈表现毒性,为“辨证论治,对症下药”、“毒药之于常人为有毒,对病患则治病”等传统中医药理论提供了有力佐证^[31]。

肖凤霞等^[39]给予SD大鼠按1.8 g/kg尾静脉注射四逆汤制剂,结果显示,四逆汤制剂中乌头类生物碱在大鼠体内呈一级动力学消除,符合静脉注射后的开放一房室模型,半衰期为0.932 01 h。武洁等^[40]利用液质联用技术对乌头碱、次乌头碱、新乌头碱在大鼠体内的药动学进行研究,发现3种生物碱吸收迅速,且达峰时间及半衰期无明显差异,表明3种生物碱在大鼠体内的吸收和消除速率基本一致。何雷萍等^[41]经口给予大鼠单味附子汤剂后,其中乌头碱的 t_{max} 、 MRT_{0-t} 与王朝虹等^[34]进行的大鼠经口给予乌头碱单体药动学研究所得结果相近,但与不同药材配伍后, t_{max} 、 MRT_{0-t} 均发生变化,说明单一药材某化学成分的药动学与复方该化学成分的药动学存在差异,复方中配伍组药材可能对乌头碱类生物碱的吸收产生影响,临床用药多以复方为主,因此,以复方为研究对象,并考虑复方中的配伍比例等方面,方能得到更加准确的数据,从而为临床治疗提供用药指导。

3.3 二萜生物碱的代谢 目前,对川乌的体内代谢研究主要集中在对生物碱单体成分的研究上,其中血液、尿液等是代谢物鉴定的首选检材。

3.3.1 二萜生物碱在血液中的代谢产物研究 有研究报道^[35,42],从中毒死亡7 d的家兔血液发现了乌头碱及其3种代谢产物,其中,16-O-去甲基苯甲酰乌头原碱为首次在口服乌头碱动物血液中发现,可能代谢途径为乌头碱在体内降解为苯甲酰乌头原碱,苯甲酰乌头原碱则可继续降解为代谢产物乌头原碱和16-O-去甲基苯甲酰乌头原碱。

3.3.2 二萜生物碱在尿液中的代谢产物研究 通过研究乌头碱灌胃给药后0~4 h、4~8 h两个时间段

内家兔尿液中乌头碱的代谢产物,发现两个时间段内代谢产物相同,但含量上差别很大^[32]。孙莹等^[36]研究了不同性别家兔尿液中乌头碱的代谢产物,检测到乌头碱、乌头原碱、苯甲酰乌头原碱、16-O-去甲基苯甲酰乌头原碱、16-O-去甲基乌头碱,并从雄性兔尿中检测到去乙酸乌头碱,表明不同给药方式、不同性别的受试动物,乌头碱的代谢产物不同,而灌胃给药后同一受试动物在不同时段的尿液代谢产物只有含量上的区别,没有质的不同。

陈莘莘等^[37,43]研究了新乌头碱在大鼠尿液中的主要代谢产物,共发现了原形药物以及苯甲酰新乌头原碱葡萄糖醛酸结合物、10-羟基新乌头碱、1-O-去甲基新乌头碱、去氧新乌头碱、苯甲酰新乌头原碱等5个代谢产物,其中,苯甲酰新乌头原碱葡萄糖醛酸结合物(m/z 766)为首次发现的新乌头碱在大鼠体内的Ⅱ相代谢产物。分别灌胃给予大鼠乌头碱标准品和四逆汤,连续收集尿液24 h,在给予乌头碱标准品的大鼠尿液中发现了乌头碱原形药物和10个代谢产物,其中,苯甲酰乌头原碱葡萄糖醛酸结合物(m/z 780)、乌头碱硫酸结合物(m/z 726)为首次发现的乌头碱在大鼠体内的Ⅱ相代谢物;在给予四逆汤的大鼠尿液中发现了乌头碱原形药物和8个代谢产物,与乌头碱标准品直接给药相比,出现了新的次碱代谢物,表明配伍后制剂中的乌头碱与单一成分代谢途径有差异。

梁峰等^[44]通过研究不同给药方式下家兔尿液中的乌头碱代谢产物发现,与空白对照组相比,静脉给药组尿液中除原形药物外,主要有1种代谢产物16-O-去甲基乌头碱,灌胃给药组除原形药物外主要有2种代谢产物:16-O-去甲基乌头碱和乌头碱去氧去甲基产物,乌头碱去氧去甲基产物结构有待进一步确认。

3.3.3 二萜生物碱在肝脏及消化道中的代谢产物研究 肝脏是鉴定乌头碱中毒最好的检材之一。肝微粒体细胞色素P450酶是体内主要参与药物代谢的酶,其活性的高低直接影响到药物的药理作用,研究报道^[45],半夏、瓜蒌、贝母、白蔹、白及与川乌配伍后,大鼠体内P450酶含量发生变化,表明配伍组对川乌的体内代谢产生影响。张洪贵等^[42]研究了不同性别、不同死亡时间的家兔肝脏内乌头碱代谢产物,可检测有标记意义的代谢产物逆证乌头碱中毒,为乌头碱中毒的法医鉴定及临床检验提供参考。

随志刚等^[33]通过研究家兔肠道内的乌头碱代谢

产物发现,与空白组相比,给药后家兔小肠内容物中检测到乌头碱和16-O-去甲基-8-O-去乙酰基乌头碱、8-O-去乙酰基乌头碱、16-O-去甲基乌头碱、去氧乌头碱、印乌头碱等5个代谢产物,盲肠中检测到乌头碱和8-O-去乙酰基乌头碱、16-O-去甲基乌头碱、去氧乌头碱、印乌头碱等4个代谢产物,粪便中只检测到乌头碱和代谢产物16-O-去甲基乌头碱,并通过对比实验得出结论,认为16-O-去甲基乌头碱是乌头碱的主要代谢产物。

4 结语

中药质量控制与中药药动学研究的最终目的是保证用药的安全性和有效性。目前,不同产地或不同批次的川乌药材中化学成分含量差异较大,质量参差不齐,《中华人民共和国药典》(2010年版)采用双酯型生物碱乌头碱、次乌头碱、新乌头碱的含量来评价该类药材的质量,文献中多以乌头碱、次乌头碱、新乌头碱或乌头碱、次乌头碱、新乌头碱、苯甲酰乌头原碱、苯甲酰次乌头原碱、苯甲酰新乌头原碱含量来保证药材的安全、有效。同时,中药指纹图谱技术的应用使得川乌的质量评价研究更加全面,因此,制定川乌药材的质量标准有利于保证该药材的安全性、有效性。

川乌化学成分在体内的药动学研究比较复杂,对双酯型生物碱乌头碱、次乌头碱、新乌头碱的研究结果表明,乌头碱类生物碱在体内吸收迅速,且含川乌的复方中,配伍组药材可能对乌头碱类生物碱的吸收产生影响,因此,对于复方中川乌成分的药动学研究,应考虑配伍药材、配伍比例等对川乌化学成分的体内过程影响,从而为临床治疗提供用药指导。

参考文献:

[1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2010: 36-37.
[2] 赵保文. 附子、川乌、草乌的炮制加工及药理作用比较[J]. 首都医药, 2000, 7(4): 33-34.
[3] 张明发, 沈雅琴. 温里药温经止痛除痹的药理研究[J]. 中国中医药信息杂志, 2000, 7(1): 29-32.
[4] 陈玉春. 人参、附子与参附汤的免疫调节作用机理初探[J]. 中成药, 1994, 16(8): 30-31.
[5] 马健, 樊巧玲, 牧野充弘, 等. 阳虚模型小鼠腹腔巨噬细胞Ia抗原表达及乌头碱的作用[J]. 中国中西医结合杂志, 1995, 15(9): 544-546.
[6] 肖信生, 余启祥, 张祖暄. 乌头碱对动物高级神经活动和脑氨含量的影响[J]. 南京大学学报(自然科学版), 1974,

19(2): 68-74.
[7] 王培德, 张慧灵, 杨玉梅, 等. 两种二萜类生物碱对乌头碱诱发大鼠心律失常的作用比较[J]. 包头医学院学报, 1997, 13(2): 4-6.
[8] 肖培根, 王峰鹏, 高峰, 等. 中国乌头属植物药用亲缘学研究[J]. 植物分类学报, 2006, 44(1): 1-46.
[9] Hu R, Zhao J, Qi LW, et al. Structural characterization and identification of C19- and C20-diterpenoid alkaloids in roots of *Aconitum carmichaeli* by rapid-resolution liquid chromatography coupled with time-of-flight mass spectrometry[J]. Rapid Communications in Mass Spectrometry, 2009, 23: 1619-1635.
[10] Tan GG, Lou ZY, Jing J, et al. Screening and analysis of aconitum alkaloids and their metabolites in rat urine after oral administration of aconite roots extract using LC-TOF MS-based metabolomics[J]. Biomedical Chromatography, 2011, 25(12): 1343-1351.
[11] 柳占彪, 乌力吉特古斯, 王怀松, 等. 草乌叶抗炎作用的研究[J]. 天津中医药, 2009, 26(1): 75-77.
[12] Zhu HB, Wang CY, Qi Y, et al. Fingerprint analysis of *Radix Aconiti* using ultra-performance liquid chromatography-electrospray ionization/tandem mass spectrometry (UPLC-ESI/MSⁿ) combined with stoichiometry[J]. Talanta, 2013, 103: 56-65.
[13] Zhang J, Huang ZH, Qiu XH, et al. Neutral fragment filtering for rapid identification of new diester-diterpenoid alkaloids in roots of *Aconitum carmichaeli* by ultra-high-pressure liquid chromatography coupled with linear ion trap-orbitrap mass spectrometry[J]. Plos One, 2012, 12(7): 1-12.
[14] Sun H, Wang M, Zhang AH, et al. UPLC-Q-TOF-HDMS analysis of constituents in the root of two kinds of *Aconitum* using a metabolomics approach[J]. Phytochemical Analysis, 2013, 24(3): 263-276.
[15] Wu J, Hong B, Wang J, et al. The comparative research on constituents of *Radix Aconiti* and its processing by HPLC quadrupole TOF-MS[J]. Biomedical Chromatography, 2012, 26(11): 1301-1307.
[16] 孙玉刚, 秦续文, 张玲, 等. 高效液相色谱法同时测定青蒿绿原酸、隐绿原酸、东莨菪内酯含量[J]. 天津中医药, 2012, 29(5): 484-486.
[17] 李诒光, 吕毅斌, 罗跃华, 等. 高效液相色谱法同时测定复方草珊瑚含片中3种酚酸的含量[J]. 天津中医药, 2010, 27(2): 158-159.
[18] 佟杰, 李进, 陈涛, 等. HPLC法测定银屑灵涂膜剂中5种蒽醌类成分的含量[J]. 天津中医药, 2007, 24(5): 419-421.
[19] 李越, 杜嵘, 张艳军. 高效液相色谱法测定人参皂苷

- Rg1 与黄芩苷在细胞培养基中的含量变化[J]. 天津中医药, 2006, 23(2): 160-162.
- [20] 陶宗娅, 崔盛, 陈蕤, 等. 高效液相色谱法测定川产乌头中有效成分含量的研究[J]. 西南大学学报(自然科学版), 2007, 29(10): 61-66.
- [21] 罗霄, 彭善贵, 文永盛, 等. HPLC 测定制川乌中的乌头碱、次乌头碱和新乌头碱[J]. 华西药学杂志, 2010, 25(4): 472-473.
- [22] 张晓芬, 王彬辉, 章文红, 等. HPLC 测定乌头汤提取物中3种乌头类生物碱的含量[J]. 中国中医药科技, 2012, 19(6): 510-511.
- [23] 张聿梅, 鲁静, 蒋渝, 等. 川乌和制川乌中单酯及双酯型生物碱成分的含量测定[J]. 药物分析杂志, 2005, 25(7): 807-812.
- [24] 程显隆, 白宗利, 肖新月, 等. 乌头类制品中3个双酯型生物碱的 RRLC-MS/MS 法分析[J]. 药物分析杂志, 2010, 30(9): 1646-1649.
- [25] 刘敏. 乌头炮制标准的建立及其炮制工艺的初步研究[D]. 上海: 第二军医大学, 2006.
- [26] 邓广海. 川乌、草乌炮制工艺及指纹图谱的研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2011.
- [27] 黄志芳, 易进海, 陈东安, 等. 制川乌 HPLC 特征图谱研究和6种酯型生物碱的含量测定[J]. 药物分析杂志, 2011, 31(2): 217-221.
- [28] 张润生, 余琛, 刘罡一, 等. 血液中乌头碱、次乌头碱、新乌头碱的 LC/MS/MS 分析[J]. 中国法医学杂志, 2004, 19(5): 265-267.
- [29] 王丽, 周慧芳, 张艳军, 等. 高效液相色谱法测定马兜铃酸 A 在细胞培养基中含量变化[J]. 天津中医药大学学报, 2011, 30(2): 110-112.
- [30] 吕昌, 郑志杰, 唐澜, 等. UPLC/MS/MS 法测定乌头碱在大鼠体内的毒代动力学研究[C]. 第十届全国抗炎免疫药理学学术会议论文集, 2010: 114.
- [31] 周娟. 次乌头碱在大鼠体内药代动力学及心脏分布研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2010.
- [32] 随志刚, 刘志强, 刘忠英, 等. 不同时间内家兔尿液中乌头碱代谢产物的研究[J]. 辽宁中医杂志, 2009, 36(4): 644-645.
- [33] 随志刚, 姜雅秋, 刘志强, 等. 乌头碱在家兔肠道内代谢产物的 LC/ESI-MSn 研究[J]. 化学学报, 2009, 67(21): 2439-2444.
- [34] 王朝虹, 文蛟, 何毅. 液相色谱-质谱联用测定乌头碱血药浓度及其药代动力学参数的方法学研究[J]. 分析测试学报, 2004, 23(1): 51-56.
- [35] 张宏桂, 史向国, 孙莹, 等. 兔血液中乌头碱代谢产物的研究[J]. 吉林大学学报(理学版), 2006, 44(2): 284-286.
- [36] 孙莹, 张群书, 董丽丹, 等. 乌头属中药中主要生物碱在不同性别家兔尿中的代谢产物[J]. 吉林大学学报(理学版), 2007, 45(6): 1032-1034.
- [37] 陈莘莘, 赵宁, 徐秀玲, 等. 液相色谱-电喷雾串联质谱法分析新乌头碱在大鼠尿液中的代谢产物[J]. 药学学报, 2010, 45(8): 1043-1047.
- [38] 张德芹. 中药复方药物动力学研究方法的探索[J]. 天津中医药大学学报, 2003, 22(4): 10-12.
- [39] 肖凤霞, 周莉玲, 李锐, 等. 血药浓度法测定四逆汤制剂中乌头生物碱的药理学参数[J]. 广州中医药大学学报, 2001, 18(3): 243-246.
- [40] 武洁, 沈红, 朱玲英, 等. 液-质联用法同时测定大鼠血浆中的乌头碱、新乌头碱、次乌头碱及其药理学[J]. 中国医院药学杂志, 2011, 31(14): 1162-1166.
- [41] 何雷萍, 狄斌, 杜迎翔, 等. 4种附子配伍方给药后大鼠血浆中3个乌头类生物碱的药理学比较[J]. 中国药科大学学报, 2010, 41(1): 55-59.
- [42] 张洪贵. 毒性乌头生物碱代谢产物研究[D]. 长春: 吉林大学, 2006.
- [43] 陈莘莘, 叶晓莉, 诸佳珍, 等. 液相色谱-电喷雾串联质谱法分析四逆汤中乌头碱在大鼠尿液中的代谢产物[C]. 2010年中国药学会暨第十届中国药师论文集, 2010.
- [44] 梁峰, 随志刚, 闫峻, 等. 不同给药方式下家兔尿液中乌头碱代谢产物的比较[J]. 吉林大学学报(医学版), 2010, 36(3): 443-445.
- [45] 肖成荣, 陈鹏, 王宇光, 等. 半楼贝莖及配伍乌头对大鼠肝细胞色素 P450 酶含量的影响[J]. 天津中医药, 2004, 21(4): 311-314.

(收稿日期:2013-10-10)