

· 综述 ·

中药代谢动力学研究概述

罗芬,池玉梅*,吴皓
(南京中医药大学,南京 210046)

[摘要] 介绍近年来中药代谢动力学的研究方法及其检测分析方法。查阅了国内外有关的 30 多篇文献,进行归纳整理并分类汇总。文献报道中药代谢动力学的研究方法以血药浓度法为主,还有证治药动学,中药血清药理学,中药胃肠动力学,PK-PD 模型等新方法。检测分析方法以液相法为主,而色谱联用技术的应用更为中药代谢动力学研究开创了新的思路。我国中药代谢动力学的研究已初具规模,对单味中药的单体成分的代谢研究较多,今后的研究应对中药复方的代谢过程及作用机制进行探索,以寻求更好的复方代谢研究途径。

[关键词] 中药代谢动力学;生物样品处理;仪器分析
[中图分类号] R283 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9903(2011)14-0284-05

Overview about Pharmacokinetics of Traditional Chinese Medicine Study

LUO Fen,CHI Yu-mei*,WU Hao
(Nanjing University of Chinese Medicine,Nanjing 210046,China)

[Abstract] To review the research methods of pharmacokinetics of traditional Chinese medicine(TCM) and detect analysis methods in recent years. Papers reported in journals were consulted and classified, according to the domestic and overseas literatures over 30 papers. The blood medicine density is the main study method of pharmacokinetics of TCM, still including syndrome and treatment pharmacokinetics, serum pharmacology of TCM, gastrointestinal dynamics of TCM, modeling of pharmacokinetic-pharmacodynamic (PK-PD) and so on. The Liquid Chromatography(LC) is the substantial methods of detect analysis and hyphenated techniques chromatography (HTC) has founded new thoughts to studying the pharmacokinetics of TCM. The pharmacokinetics of TCM has already begun to take scale, but it is concentrate on study of single compounds of TCM. Future researches should focus on explore the metabolism process and function mechanism of traditional chinese prescription to seek better research approaches.

[Key words] pharmacokinetics of traditional Chinese medicine; biological sample treatment; instrumental analysis

中药代谢动力学是指在中医药理论指导下,利用动力学的原理与数学处理方法,定量描述中药有效成分、有效部位以及单味中药和中药复方进入机体后的吸收、分布、代谢、排泄等过程的动态变化规律,即研究给药后体内中药的位置、数量、疗效与时间的关系,并提出解释这些关系所需要的数学关系式的科学^[1]。

许多中药药效成分是在体内产生的,或是代谢得来,或是在肠道菌群激活下产生的,中药代谢物动力学研究对中药现代化研究及中药质量的控制研究等均具有重要的意义。作者就中药代谢动力学研究进展以及目前应用于中药代谢动力学研究的主要方法进行介绍。

1 中药代谢动力学研究进展

国内中药代谢动力学研究起步较晚,始于 1963 年陈琼

[收稿日期] 20101118(005)
[基金项目] 国家“十一五”支撑计划项目(2006BAI09806-10);国家自然科学基金项目(30973939)
[第一作者] 罗芬,硕士,E-mail:luofen0227@163.com
[通讯作者] *池玉梅,教授,Tel:025-85811053,E-mail:ymchii@njutcm.edu.cn

华教授对大黄的研究^[2],进入1980年代中药代谢及其药代动力学研究取得了很大的进步,逐步形成了具有自己特色的理论和实践。其发展大致经历了3个阶段^[3]:第1阶段(1949~1970年),主要进行活性成分的体内过程研究,并未应用现代药理学理论对实验数据作动力学分析;第2阶段(1970~1990年),中药的药代学得到了迅速发展,高灵敏的现代分析仪器和测定方法的应用,在许多有效成分的药理学研究中动力学模型理论普遍应用;第3阶段(1990年以来),一门新的中药药理学正在形成。

目前的中药代谢动力学研究多为单一成分研究,但临床应用以复方为主,单一成分的药理学参数难以完整地表达中药复方药物的体内作用规律。中药复方是一个巨大的复杂体系,其药效是多种化学成分相互作用产生的综合效果。而中药复方的“七情和合”、“君臣佐使”的配伍理论和辨证论治的原则,正是中药复方整体观思想的体现,因而整体观是中药复方药理学研究的一大特点和应遵循的指导思想。因此,如何定量的表达复方中各类有效成分的相互作用,阐明中药复方的原理及其作用机制,获取中药复方药理学参数,是中药工作者研究的重点。但是许多中药复方的药效作用并不是已知的化学成分产生的,而是这些成分在体内转运过程中发生了较大变化,这些客观存在的问题构成其药效学和药理学研究的难点,即药效物质基础不明。中药复方化学成分的复杂性和多样性,给中药复方药理学研究带来许多问题,但是现代分析技术和仪器的发展为了解中药体内过程提供了有力武器,成为中药及复方药物药理学研究的热点。

近年来中药及复方药物代谢动力学研究所涉及的有①新理论:如1994年由黄熙等^[4]人提出的“证治药理学”、1998年由日本学者田代真一^[5]提出的“中药血清药理学”、1998年由杨奎^[6]等首次提出的“中药胃肠药理学”等的出现大大丰富和活跃了中药代谢动力学研究;②新方法:早期以生物效应法为主^[7],近年来逐渐以血药浓度法为主。此外,采用药物代谢动力学与药效动力学(PK-PD)结合的研究方法也日益增多^[8]。

1.1 证治药理学 包括辨证药理学和复方效应成分药理学2个概念。前者指同一药物的不同证的药理学参数有显著差异,这种差异明显影响药物疗效和毒性,经辨证用药后,这种差异可消失或减轻。20世纪80年代,日本学者田茂中等给予不同程度实证便秘者口服三黄泻心汤,发现不同“证”者的大黄酸成分的血药浓度有差别^[9],为验证“辨证药理学”假说提供了进一步的科学依据。而复方效应成分药理学认为中药复方的君臣佐使(配伍)可明显影响药物成分在体内的药理学参数,并与药物的疗效和毒副作用密切相关。任平等^[10]研究动物注射复方川芎汤后血清中川芎嗪的药理学规律及其与药效的关系,观察到川芎嗪的血药浓度-时间曲线,呈双峰现象,且与母方的效应密切相关;而川芎注射液注射后,未出现该现象,提示配伍中其他成分影响了川芎嗪在体内的处置。该假说的提出有助于探明中药复方的作用物质

基础,阐明中药复方的作用原理,促进中药复方药理学发展,从而掌握中药复方与机体之间相互作用的规律。

1.2 中药血清药理学 中药血清药理学是指动物经口给药后一定时间采血,分离血清,用含药物的血清测定生物学活性。这是一种用含药血清代替中药及中药复方粗提物进行药理学研究的体外实验方法。大量实验表明含药血清可以较好地反映中药复方的疗效,因为该血清所含的药物成分通常是经过体内吸收、生物转化后发挥药效的有效成分,而且血清的理化性质与细胞所处的内环境相同,更具备科学的理论依据。以血清中有效成分为指标进行中药药代动力学研究,能更直接、更客观地反映中药药代动力学的特点。宋珏等^[11]以血清药理学方法研究黄连解毒汤对小鼠的药效动力学,得出抗氧化效应的时效关系与血清中的黄芩苷的时量关系成正相关。血清药理学能较客观、真实的阐述中药复方的药效及作用机制,通过有效成分与药效的相互关系,更好地反映中药复方的配伍原则和药物的量效关系,并能在一定程度上揭示中药复方在胃肠内处置过程中活性成分的转化和改变。该学说为中药复方药理学研究开辟了一条新思路,它的提出与应用为中药复方药理学-药效学(PK-PD)研究提供了可靠的基础。但在实际的血清药理学研究工作中存在着很多关键问题,难以把握,如血清应当来源于正常动物还是疾病动物、如何解决含药血清“等浓”、含药血清采集时间以及含药血清是否灭活和预处理等^[12]。

1.3 中药胃肠药理学 是指胃肠道环境诸多因素对中药复方制剂有效成分溶出和吸收的影响,揭示其各有效成分之间协同或拮抗的规律,阐明其有效成分在胃肠内的药理学的变化。中药复方的配伍关系不仅表现为体外煎煮过程中出现的化学物理变化,还应在机体内表现出变化。中药制剂在胃肠内的动态变化是机体对药物的最初始作用并影响到以后的全过程。研究中药制剂在胃肠内的动态变化,对中药生物药剂学的发展有重要意义;同时和“中药血清药理学”研究相结合,彼此互相补充。王毅等^[13]以中药血清药理学与中药胃肠药理学相结合,以TLC,ESI-MS及HPLC等分析手段,研究了人参皂甙Rg₁在人及大鼠体内经肠内菌代谢后的变化及吸收入血代谢物的测定。

1.4 PK-PD模型 PK-PD模型是综合研究体内药物动力学过程与药效量化指标的药理学过程,是将2种不同形式过程整合为统一体,其本质是一种药量与效应之间的转换过程^[14]。在中药药理学研究中,由于化学成分非常复杂,以其中的一个或几个化学成分为检测指标,测得的药物动力学特征不一定能代表整个的体内过程。因此,在1979年Sheiner^[15]提出PK-PD模型以后,研究人员采用PK-PD模型进行中药药物动力学研究,主要有血药浓度法与药理效应法相结合的PK-PD模型、血药浓度法与毒理效应法相结合的PK-PD模型。PK-PD模型将时间、浓度和效应结合起来,更加准确地评价药物在体内的药理学过程和产生药理效应的动态变化,已逐渐成为中药药理学研究的热点方法^[16]。王

晓红等^[17]采用 PK-PD 模型对苦参碱及氧化苦参碱进行药动学研究,发现其药效不与血药浓度直接相关,但药效与效应室浓度之间符合 S 型 $E_{\max}$ 模型。师少军等^[18]应用 PK-PD 模型方法研究蝙蝠葛碱(dau-ricine, Dau)在犬体内的药物动力学和药效学之间的关系。结果表明:Dau 的药理效应滞后于血药浓度 10 ~ 15 min。药理效应与效应室浓度提示血浆与效应作用部位不同房室,Dau 在血浆与效应室即心肌组织和血管平滑肌组织之间存在一个平衡过程。

2 中药代谢动力学研究方法

2.1 生物样品前处理方法 在中药代谢动力学研究中,要对生物样品中的有效物质及其代谢产物进行定量分析。由于生物样品(包括血浆、尿、唾液等)内源性杂质多,样品浓度低,样品量受限,所以一般生物样品中的药物须经过分离、纯化和富集后再测定。目前,常用的生物样品处理方法主要有蛋白质沉淀法(protein precipitation, PPT)、液液萃取法(liquid-liquid phase extraction, LLE)、液固萃取法(solid-phase extraction, SPE)等。

2.1.1 蛋白质沉淀法 蛋白质沉淀法是经典的样品预处理方法,它的主要目的是使结合型的药物释放出来,以便测定药物的总浓度。用甲醇、乙醇、乙腈、丙酮等常见的蛋白沉淀试剂沉淀蛋白,高速离心后取上清液直接进样。王晓剑等^[19]用 HPLC 测定金丝桃苷血药浓度时,将 600 μL 甲醇加入到含内标的血浆中,旋涡混合,高速离心,取上清液 20 μL 进样分析。结果:精密度和回收率高,可满足动力学研究的一般要求。沉淀蛋白直接进样虽方法简单,但需要沉淀试剂对样品和内标有较高的溶解度。

常用的还有酸性沉淀剂三氯醋酸、高氯酸等,无机盐类硫酸铵等。赵玉男等^[20]在研究小檗碱在正常和发热大鼠体内的药物动力学过程中即采用此法,血浆中分别加入 1.0 $\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的 KH_2PO_4 250 μL 及 0.15 mL 的甲醇和 4 mL 的乙腈沉淀蛋白,上清液进样分析,结果最低检测浓度达 0.021 $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 。大部分情况下是采取沉淀蛋白后取上清液,吹干溶剂复溶进样。

2.1.2 液液萃取法 液液萃取法是基于被测组分在不相混溶的 2 种溶剂中的分配系数不同而被提取。此方法一般是用沉淀剂(多为甲醇、乙醇和乙腈)沉淀蛋白后,用跟被测物极性相近的溶剂将被测物组分萃取出来。马燕等^[21]用 RP-HPLC 测定犬血浆中粉防己碱的血药浓度时,将血浆样品加入内标后,用二氯甲烷旋涡混合萃取 1 min,离心取有机层氮气吹干,残渣流动相复溶,取 20 μL 进样分析。结果显示在 0.1 ~ 6.4 $\text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ 线性关系良好,检测限为 20 $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 。段琼等^[22]用 RP-HPLC 测定灯盏生脉提取物中野黄芩苷的血药浓度时,在血浆样品中加入内标液再加磷酸酸化后乙酸乙酯提取,可明显改善野黄芩苷稳定性,且最低定量下限满足测定要求。结果野黄芩苷血浆中质量浓度在 0.05 ~ 5.00 $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ ($r=0.997\ 9$),定量下限为 0.05 $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$,日内、日间精密度的均小于 15%。此方法的优点是成本低,经济实用,但

是容易发生乳化现象及被测组分的丢失,而且操作麻烦,浪费时间。

2.1.3 固相萃取法 固相萃取法是近几年来迅速发展起来的一种样品预处理技术,它是以液相色谱分离机制为基础建立起来的分离和纯化方法。此方法不用除蛋白,可以直接将生物样品通过预先处理过的小柱,用适当溶剂淋洗后,洗脱液可直接进样^[23],较之 LLE 法生物样品用量少、速度快、无乳化现象,提取率一般较高,可对中药多成分同时进行提取,并有研究表明固相萃取中使用的 SPE 小柱可以重复多次使用。翁伟宇等^[24]用 SPE 法测定人血浆中的川芎嗪的含量,结果表明灵敏度高、重现性好,可满足人体口服川芎嗪后血药浓度的测定要求,且固相萃取小柱再生后可重复使用 3 ~ 5 次,在一定程度上降低了此方法的成本。居玲玲等^[25]用固相萃取 HPLC 研究六味地黄方中马钱素和莫罗苷的血药浓度及配伍变化,结果血清中内源性物质不干扰样品中马钱素和莫罗苷的测定,马钱素和莫罗苷的线性关系良好,方法回收率在 95% ~ 105%。梁永钲^[26]等测定紫杉醇在小鼠的血药浓度时,血浆样品用固相萃取法处理,结果在 50 ~ 3 200 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 内呈良好的线性关系,最低检测浓度为 12.5 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ ($S/N=3$),日内及日间 RSD 均小于 6%,符合检测要求。

2.2 研究方法 中药代谢动力学研究方法主要有血药浓度法和生物效应法,早期生物效应法应用较多,近年来逐渐以血药浓度法为主。

本法是代谢动力学研究的经典方法,主要适用于有效成分明确或者具有指标成分的中药及复方。该法与化学药物代谢动力学研究方法相同,即测定给药后一定时间时,血、尿或者其他体液、组织中的药物浓度,得到血药浓度-时间数据,然后通过房室分析或非房室分析方法或生理药理学模型,计算药动学参数,从而阐明活性成分在体内的动态变化规律。目前,有很多具有一定药理作用的中药单体化合物已经开发为产品供临床应用且疗效较好。如天麻素、苦参碱、川芎嗪等。据不完全统计,国内发表的中药代谢动力学研究论文中有 80% 以上是以中药有效成分为指标进行的药代动力学研究^[27]。许多中药复方制剂也通过此方法计算相应的药动学参数。如王雪峰等^[28]研究小柴胡汤中黄芩苷在大鼠体内药动学参数,结果证实灌胃给药后,黄芩苷在大鼠体内的代谢符合二室模型,并发现黄芩苷在心、肝中含量最高。夏东亚等^[29]用 HPLC 测定心舒口服液液中阿魏酸的血浆浓度,并对其在大鼠体内的药动学进行了研究,结果表明心舒口服液液中阿魏酸在大鼠体内的药-时曲线符合二房室模型。该方法简便、快速、准确、重现性好,适用于阿魏酸血药浓度测定及药动学研究。

中药复方由于化学成分复杂,以其中一个或几个化学成分作为监测指标,所测的有效成分未必能反映中药复方的整体效应,复方中配伍的不同对有效成分的药效和药动学参数产生显著影响。因此该法的关键是找到能代表复方药效的有效成分及测定方法,使其进入体内的浓度与药效之间存在密

切的量效关系。此外,中药复方的药效是其原型成分及其代谢产物综合作用的结果,本法可以同时同时对主要成分及其代谢物进行研究,能够获得较全面的体内动态信息。

2.3 检测分析方法

2.3.1 高效液相色谱 (high performance liquid chromatography, HPLC) 目前应用最为广泛的方法是 HPLC。HPLC 不受药物的热不稳定性 and 挥发性限制,具有样品适用范围广、预处理简单等优点,为快速、灵敏、专一的体内药物分析方法。目前常用 3 种检测器,其分离能力,检测限有所差异。①UV 检测器:检测限为 1 ng;②荧光检测器:检测限为 0.1 ng;③电化学检测器:检测限为 0.01 ng。如许颖等^[30]在测定大鼠静脉注射汉黄芩素的血药浓度研究中采用了高效液相色谱紫外检测法测定血浆中的汉黄芩素含量,结果表明:静脉注射汉黄芩素的大鼠体内药代学呈开放二室模型,分布较快,代谢较慢。肖学风等^[31]用高效液相色谱法测定盐酸小檗碱在大鼠血浆中血药浓度的变化过程,以乙腈-0.033 mol·L⁻¹磷酸二氢钾 (40:60) 为流动相,结果与乙腈-0.1% 磷酸溶液或乙腈-0.5% 冰醋酸溶液为流动相比较,盐酸小檗碱出峰相对较好,与溶剂峰能完全分离,线性关系良好,最低定量限达到 1 ng。刘恒平等^[32]建立 HPLC-荧光检测法测定小鼠血浆中 10-羟基喜树碱内酯,对羟基喜树碱注射液 2 种给药方式在小鼠体内的药代动力学研究,结果 10-羟基喜树碱内酯可与血浆中的其他成分较好地分离,在 1.25 ~ 2 500 μg·L⁻¹ 呈良好的线性关系。

2.3.2 超高效液相色谱 (ultra performance liquid chromatography, UPLC) UPLC 应用于中药代谢物分析还处于起步阶段,但是正如预想中的那样,通过与 TOF-MS, MS-MS 等检测设备的联用, UPLC 在代谢物分析方面的能力达到甚至超越了已经获得普遍认可的 HPLC。Giri 等^[33]使用 UPLC-TOF-MS 研究小鼠灌胃 (±) 1-氧化槟榔碱 (20 mg·kg⁻¹) 后 0 ~ 12 h 尿液中的代谢物,并对 13 个代谢物进行了鉴定,并绘制了较为详尽的代谢物图。居文政等^[34]也使用 UPLC-MS-MS 测定了灯盏花乙素在胃肠道的代谢物。

金高娃等^[35]采用 UPLC 成功分离了赤芍、连翘、桂枝、延胡索以及丹参提取物中的复杂成分,这给了研究者以启示:如果将 UPLC 应用于中药代谢动力学研究中,其卓越的色谱性能必将推动中药代谢动力学和多组分药代动力学的飞速发展。遗憾的是,由于这项技术尚未普及,采用 UPLC 及其联用技术研究中药有效成分的代谢动力学尚处于起步阶段。目前,仅见 1-氧化槟榔碱^[33]和灯盏花乙素^[34]体内代谢研究的报道,尚未见中药多组分药代动力学研究的相关报道。UPLC 超高的分析速度极大提高大批量样品的分析效率,而消耗时间较长的样品前处理环节将成为制约整个分析周期的瓶颈。如何缩短样品前处理将是未来关注的方向。

2.3.3 色谱联用技术 (hyphenated techniques chromatography, HTC) 近年由于质谱技术的发展,特别是串联质谱技术。一些联用技术已在体内药物分析中得到了广泛

应用,如色谱-质谱联用技术 (GC-MS, LC-MS), 质谱-质谱联用技术 (MS-MS), 固相提取与液相分离联用技术等。杨赴云等^[36]用气相-质谱联用法 (GC-MS) 测定大耳白兔中银杏内酯的血药浓度,计算其药代动力学参数,结果表明大耳白兔静脉注射银杏内酯 A、B 后代谢符合二房室模型。王朝虹等^[37]应用液相色谱-质谱联用法 (LC-MS) 对乌头碱在大鼠体内的药代动力学进行了研究,测得乌头碱在 0.84 ~ 840 μg·L⁻¹ 线性关系良好,该方法的检出限达到 20 ng·L⁻¹,方法回收率 95.24% ~ 99.67%,日内精密密度、日间精密密度 RSD < 10%,灵敏度显著提高。宋增锋等^[38]用 LC-MS-MS 测定大鼠大黄素血药浓度及脑组织含量中,用液液萃取法对样品处理,血浆中大黄素在 0.03 ~ 6 mg·L⁻¹ 呈良好的线性,脑组织大黄素在 5.0 ~ 1 000 ng·g⁻¹ 呈良好的线性,大黄素在大鼠体内药代动力学模型符合二房室模型。刘子修等^[39]建立了测定大鼠血浆中积雪草苷浓度的超高效液相色谱-电喷雾离子化-质谱 (UPLC-ESI-MS) 联用的分析方法。结果积雪草苷的血药浓度在 0.038 ~ 7.6 mg·L⁻¹ 线性关系良好,最低检测限为 38 μg·L⁻¹,提取回收率大于 95%,日间、日内 RSD 均小于 10%。

3 结语

中药是由多种成分组成,某一成分的代谢只是整味中药或复方代谢全貌的极小部分,而中药代谢的全貌又不仅仅是各成分代谢的简单叠加和综合。只有明确了单一成分、有效部位、单味药材和复方的代谢情况,并加以比较,才可能阐明各成分之间的相互作用,从而揭示中药的代谢规律。

我们对单味中药的单体成分的代谢研究较多,对中药复方的化学成分和药理活性也进行了大量研究,但中药复方药代动力学的研究还处于研究阶段,总结其主要原因如下:①中药复方是在中医药理论的指导下,以辨证论治为原则,因证论方,所以中药复方药效物质基础的研究也应在中医药理论的指导下进行,这样才能保证研究结果的可信性;②中医证型的动物模型尚未取得突破,复方药效的研究不能与中医证型相联系;③复方的有效物质基础不明大大限制了对其作用机理的深入研究。

因此,今后的研究应建立适合中药复方的药代学-药效学 (PK-PD) 模型,探讨浓度-效应-时间三维关系,更好地预测药物在体内的疗效;应注重采用新技术、新方法,如微透析采样技术,GC-MS-MS, MS-MS 等超微量检测手段,获得更多的化学信息;应融合药物分析、血清药物化学、血清药理学等学科,对中药复方的代谢过程及作用机制进行探索,以寻求更好的复方药代研究途径。总之,随着仪器分析技术的不断提高,对中药单味药成分药代动力学的深入研究,中药复方药代动力学的研究也将取得更大的进展。

[参考文献]

- [1] 郭立玮. 中药药代动力学方法与应用[M]. 北京:人民卫生出版社,2002.
- [2] 陈琼华. 中药大黄的综合研究Ⅳ大黄蒽醌衍生物在

- 体内的吸收、排泄和分布[J]. 药学学报, 1963, 10:525.
- [3] 刘昌孝. 中药的药代动力学研究在中药现代化中面临的任务[J]. 天津中医药, 2003, 20(6):1.
- [4] 黄熙, 臧益民, 夏天, 等. 试论“证治药理学”新假说[J]. 中药药理与临床, 1994, 10(6):43.
- [5] 贺玉琢. 日本汉方药“血清药理学”, “血清药化学”的研究概况[J]. 国外医学: 中医中药分册, 1998, 20(5):3.
- [6] 杨奎, 蒲旭峰. 论“中药胃肠药理学研究”的意义及对策[J]. 中国实验方剂学杂志, 1998, 4(1):36.
- [7] 龙绍疆, 胥林波. 关木通的表现毒代动力学参数测定[J]. 中药药理与临床, 2003, 19(1):19.
- [8] 韩凤梅, 蔡文涛, 夏启松, 等. 穿心莲片中脱水穿心莲内酯在大鼠血浆中的药代动力学[J]. 中华中医药杂志, 2005, 20(4):206.
- [9] 韩国柱. 中草药药代动力学[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 1999:9.
- [10] 任平, 黄熙, 张莉, 等. 麻醉犬心房内注射复方川芎汤后血清中川芎嗪药时曲线双峰与血流动力学效应的关系[J]. 第四军医大学学报, 2000, 21(7):S157.
- [11] 宋珏, 路通, 谢林, 等. 以血清药理学方法研究黄连解毒汤对小鼠的药效动力学[J]. 中草药, 2005, 36(5):709.
- [12] 韩笑, 刘建勋, 林成仁. 血清药理学关键问题的存疑与讨论[J]. 中药药理与临床, 2009, 25(2):122.
- [13] 王毅, 刘铁汉, 王巍, 等. 人参皂苷 Rg₁ 的肠内菌代谢及其代谢产物吸收入血的研究[J]. 药学学报, 2000, 35(4):284.
- [14] 赵刚, 田长青, 李静. 药理学-药效学结合模型的研究进展[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2005, 10(4):361.
- [15] Sheiner L B, Stanski D R, Vozeh S, et al. Simultaneous modeling of pharmacokinetics and pharmacodynamics: Application to d-tubocurarine [J]. Clin Pharmacol Ther, 1979, 25(3):358.
- [16] 吴宝剑, 吴伟. 中药药理学研究进展[J]. 中国临床药理学杂志, 2006, 15(2):128.
- [17] 王晓红, 黄圣凯. 苦参碱及氧化苦参碱的药理学与药效动力学[J]. 药学学报, 1992, 27(8):572.
- [18] 师少军, 顾世芬, 曾繁典, 等. 蝙蝠葛碱在犬体内的药代动力学和药效动力学研究[J]. 中国药理学通报, 2005, 21(4):464.
- [19] 王晓剑, 郝旭亮, 梁泰刚, 等. HPLC 测定金丝桃苷的血药浓度及其在药理学研究中的应用[J]. 中国现代应用药理学杂志, 2009, 26(3):231.
- [20] 赵玉男, 邢东明, 丁怡, 等. 解热药 YL2000 中小檗碱在正常和发热大鼠体内的药物动力学比较[J]. 中国药理学通报, 2003, 19(10):1170.
- [21] 马燕, 李卫中. RP-HPLC 法测定犬血浆中粉防己碱的血药浓度[J]. 中药材, 2008, 31(9):1426.
- [22] 段琼, 闫东旭, 魏晓亮, 等. RP-HPLC 法测定灯盏生脉提取物中野黄芩苷的血药浓度[J]. 沈阳药科大学学报, 2010, 27(8):643.
- [23] 张莉, 黄熙, 王骊丽. 中药药理学血样预处理方法回顾与展望[J]. 中草药, 2000, 31(3):792.
- [24] 翁伟宇, 沈腾, 徐惠南, 等. SPE-高效液相色谱法测定人血浆中的川芎嗪[J]. 色谱, 2005, 23(3):226.
- [25] 居玲玲, 文红梅, 马昕, 等. 固相萃取 HPLC 法研究六味地黄方中马钱素和莫罗昔的血药浓度及配伍变化[J]. 中国新药与临床药理, 2008, 19(3):206.
- [26] 梁永钜, 吴海鹰, 苏晓东, 等. 反相高效液相色谱测定紫杉醇在小鼠的血药浓度[J]. 中国临床药理学杂志, 2008, 24(3):249.
- [27] 刘昌孝. 中药的药代动力学研究在中药现代化中面临的任务[J]. 天津中医药, 2003, 20(6):1.
- [28] 王雪峰, 刘芳, 王永梅, 等. 小柴胡汤中黄芩苷在大鼠体内的代谢动力学研究[J]. 中药新药与临床药理, 2001, 12(2):84.
- [29] 夏东亚, 郭涛, 潘文灏, 等. HPLC 法测定心舒口服液中阿魏酸血浆浓度及其在大鼠体内的药理学研究[J]. 中草药, 2004, 35(1):36.
- [30] 许颖, 柯学, 平其能. HPLC 法测定大鼠静脉注射汉黄芩素的血药浓度及其药理学研究[J]. 药学与临床研究, 2007, 15(1):35.
- [31] 肖学风, 乔晓莉, 高岚, 等. 黄柏中盐酸小檗碱的药代动力学研究[J]. 天津中医药大学学报, 2008, 27(4):263.
- [32] 刘恒平, 张晶晶. 羟基喜树碱注射液两种给药方式在小鼠体内的药代动力学研究[J]. 黑龙江医药, 2008, 21(6):17.
- [33] S Giri, K W Krausz, J R Idle, et al. The metabolomics of (±)-arecoline 1-oxide in the mouse and its formation by human flavin-containing monooxygenases [J]. Biochem Pharmacol, 2007, 73(4):561.
- [34] 居文政, 储继红, 谭仁祥, 等. UPLC-MS/MS 联用法分析灯盏花乙素在胃肠道的代谢物[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2006, 11(3):292.
- [35] 金高娃, 章飞芳, 薛兴亚, 等. 超高效液相色谱在复杂体系中中药分离分析中的应用[J]. 世界科学技术——中医药现代化, 2006, 8(3):106.
- [36] 杨赴云, 王景田, 金有豫. 银杏内酯 A、B 在家兔体内的药代动力学研究[J]. 中国药理学杂志, 2000, 35(8):541.
- [37] 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(增刊):51.
- [38] 宋增锋, 彭娟, 马辰. LC-MS/MS 测定大鼠大黄素血药浓度及脑组织含量[J]. 药物分析杂志, 2009, 29(6):926.
- [39] 刘子修, 刘史佳, 居文政, 等. UPLC-MS 法测定大鼠血浆中积雪草苷的浓度及其药代动力学研究[J]. 中国药理学通报, 2010, 26(4):543.

[责任编辑 邹晓翠]