

本文引用:姚思凡,陈迪路,张 艺,周小江.天名精总倍半萜内酯在大鼠体内的药代动力学研究[J].湖南中医药大学学报,2022,42(8):1255-1260.

## 天名精总倍半萜内酯在大鼠体内的药代动力学研究

姚思凡<sup>1</sup>,陈迪路<sup>1</sup>,张 艺<sup>1</sup>,周小江<sup>1,2\*</sup>

(1.湖南中医药大学,湖南 长沙 410208;湖南省中药饮片标准化及功能工程技术研究中心,湖南 长沙 410208)

**[摘要]** **目的** 建立测定大鼠血浆中3种天名精总倍半萜内酯[11(13)-二氢特勒内酯、特勒内酯、天名精内酯酮]含量的HPLC,探讨其在大鼠尾静脉给药后的药代动力学过程。**方法** 从天名精中分离制备得到3种天名精总倍半萜内酯,通过尾静脉注射至健康雄性SD大鼠,剂量为50 mg·kg<sup>-1</sup>,给药后5、10、15、20、30、45 min及1、1.5、2、3、4、6、8 h通过眼底静脉丛取血。将采集的全血高速离心后吸取上层血浆,对天名精总倍半萜内酯进行药代动力学研究,计算相关药代动力学参数。**结果** 天名精总倍半萜内酯3种成分单次尾静脉给药后,体内药代动力学过程中11(13)-二氢特勒内酯、特勒内酯符合三室模型,天名精内酯酮符合二室模型。11(13)-二氢特勒内酯、特勒内酯、天名精内酯酮血药质量浓度C<sub>max</sub>分别为3.843、9.076、2.060 μg/mL;曲线下面积AUC<sub>(0-T)</sub>分别为145.564、262.401、98.086 min/(μg·mL);药物半衰期t<sub>1/2</sub>分别为15.835、62.318、41.843 min;血浆清除率CL<sub>Z</sub>分别为0.183、0.145、0.311 L/(min·kg)。**结论** 实验结果表明建立的HPLC方法快速、准确、灵敏,精密度、回收率均符合生物样品的测定要求,适用于11(13)-二氢特勒内酯、特勒内酯、天名精内酯酮3个成分在大鼠血浆中浓度的测定,11(13)-二氢特勒内酯、特勒内酯符合三室模型、天名精内酯酮符合二室模型。

**[关键词]** 天名精;天名精总倍半萜内酯;含量测定;药代动力学;HPLC

**[中图分类号]**285.5 **[文献标志码]**A **[文章编号]**doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2022.08.005

### Pharmacokinetic study of total sesquiterpene lactone of *Carpesium abrotanoides* L in rats

YAO Sifan<sup>1</sup>, CHEN Dilu<sup>1</sup>, ZHANG Yi<sup>1</sup>, ZHOU Xiaojiang<sup>1,2\*</sup>

(1. Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China; 2. Hunan Provincial Research Center for Standardization and Functional Engineering Technology of Decoction Pieces of Traditional Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China)

**[Abstract]** **Objective** To establish an HPLC for the determination of three total sesquiterpene lactone of *Carpesium abrotanoides* L [11(13)-dihydrotelekin, telekin and carabrone] in rat plasma and to investigate their pharmacokinetic processes after tail vein administration in rats. **Methods** Three total sesquiterpene lactone of *Carpesium abrotanoides* L were isolated and prepared from *Carpesium abrotanoides* L and injected into the tail vein of healthy male SD rats at a dose of 50 mg·kg<sup>-1</sup>, and blood was collected through the fundus venous plexus at 5, 10, 15, 20, 30, 45 min and 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8 h after administration. The whole blood collected was centrifuged at high speed and the upper plasma was aspirated to perform a pharmacokinetic study on the total sesquiterpene lactone of *Carpesium abrotanoides* L and calculate the relevant pharmacokinetic parameters. **Results** The in vivo pharmacokinetics of 11 (13)-dihydrotelekin and telekin conformed to the three-compartment model, and that of carabrone conformed to the two-compartment model after a single tail vein administration of the three components of total sesquiterpene lactone of *Carpesium abrotanoides* L. The blood mass concentrations C<sub>max</sub> of 11 (13)-dihydrotelekin, telekin

**[收稿日期]**2021-08-24

**[基金项目]**国家自然科学基金项目(31670362);湖南省自然科学基金项目(2020JJ4067);湖南省教育厅重点项目(19A368)。

**[第一作者]**姚思凡,女,硕士研究生,研究方向:中药有效成分研究与品质评价。

**[通信作者]\***周小江,男,教授,博士研究生导师,E-mail:gale9888@163.com。

and carabrone were 3.843, 9.076 and 2.060  $\mu\text{g/mL}$ , respectively; the area under the curve  $AUC_{(0-T)}$  were 145.564, 262.401 and 98.086  $\text{min}/(\mu\text{g}\cdot\text{mL})$ , respectively; the drug half-lives  $t_{1/2}$  were 15.835, 62.318 and 41.843 min, respectively; the plasma clearance  $CL_z$  were 0.183, 0.145 and 0.311  $\text{L}/(\text{min}\cdot\text{kg})$ , respectively. **Conclusion** The experimental results show that the established HPLC method is rapid, accurate, sensitive and precision and recovery rate are conform to the requirements of the determination of biological samples, suitable for the determination of the concentration of 11 (13)-dihydrotelekin, telekin and carabron in rat plasma. 11 (13)-dihydrotelekin and telekin conformed to the three-compartment model, and that of carabrone conformed to the two-compartment.

[**Keywords**] *Carpesium abrotanoides* L; total sesquiterpene lactone of *Carpesium abrotanoides* L; determination of content; pharmacokinetics.; HPLC

天名精(*Carpesium abrotanoides* L)为菊科天名精属草本植物,又称鹤虱草、活鹿草、天门精、玉门精等。广泛生长于路边、溪边和山坡,分布于我国西南、华中、华南等地区<sup>[1]</sup>。天名精始载于《神农本草经》,被列为上品。其性辛凉,味苦,有小毒,具有驱虫的功效<sup>[2-3]</sup>,《本草纲目·草部》曾记载:“久服身轻耐老”<sup>[4]</sup>。现收录于 2009 版《湖南省中药材标准》,用于治疗咽喉肿痛,蛔虫病、蛲虫病等虫积腹痛,在苗族、土家族等少数民族被广泛应用<sup>[5]</sup>。

在前期药效学和毒理学试验中,本课题组证明了天名精总倍半萜内酯提取物具有较好的抗癌和抗流感病毒作用,同时毒副作用小<sup>[6]</sup>。研究表明,天名精总倍半萜内酯具有抗甲型 H1N1 流感病毒的药理作用,其中 11(13)-二氢特勒内酯、特勒内酯、天名精内酯酮为其主要活性成分,具有抗炎、抗菌、抗病毒等广泛的药理活性<sup>[7-10]</sup>。但是目前尚无关于天名精总倍半萜内酯相关成分的药代动力学研究的报道。本文对天名精总倍半萜内酯进行药代动力学研究,以期解释 3 种天名精总倍半萜内酯在动物体内的代谢规律,进一步为天名精总倍半萜内酯提取物抗甲型 H1N1 流感病毒药物的开发奠定基础。

## 1 仪器与材料

### 1.1 主要仪器与试剂

LC-16 型高效液相色谱仪(日本岛津公司);As3120 型超声波清洗器(天津奥特赛恩斯仪器有限公司);CP214 型分析天平(美国奥豪斯公司);Sorvall ST 8R 型高速离心机(美国赛默飞公司);HSC-24A 型氮气吹干仪(天津恒奥科技有限公司);QL-866 型涡旋振荡器(海门市其林贝尔公司)。怡宝水(华润集团,批号:60220010265);乙腈(色谱纯,批号:20145210)、甲醇(色谱纯,批号:32157560)均购自美国天地公司;乙酸乙酯(分析纯,国药集团,批号:20191013)。

### 1.2 试药

供试品:天名精总倍半萜内酯,自制。对照品:11 (13)-二氢特勒内酯、特勒内酯和天名精内酯酮均为自制,经 1D-和 2D-NMR 分析,同时参考文献数据<sup>[11-14]</sup>确定结构,并经 HPLC 峰面积归一化法检测,纯度均大于 97%。

### 1.3 实验动物

健康清洁级雄性 SD 大鼠( $270\pm 10$ ) g。购于湖南斯莱克景达实验动物有限公司,由湖南中医药大学实验动物中心饲养[许可证号:SYXK(湘)2013-005]。

## 2 方法与结果

### 2.1 色谱条件与系统适用性试验

色谱柱:WondaSiL  $C_{18}$ (4.6 mm $\times$ 250 mm,5  $\mu\text{m}$ );流动相:乙腈-水(29.5:70.5);流速:1.0 mL/min;检测波长:211 nm;柱温:30  $^{\circ}\text{C}$ ;进样量:20  $\mu\text{L}$ 。在该色谱条件下,11(13)-二氢特勒内酯、特勒内酯、天名精内酯酮的色谱峰理论塔板数均大于 4000,各个色谱峰与相邻色谱峰的分度均大于 1.5,符合要求。

### 2.2 母液配置

精密称取干燥至恒重的 11(13)-二氢特勒内酯、特勒内酯和天名精内酯酮适量,分别置于 25 mL 容量瓶中,加入甲醇,分别配置成浓度为 44、40、40  $\mu\text{g/mL}$  的对照品溶液。置于 4  $^{\circ}\text{C}$  冰箱中避光保存,备用。

### 2.3 血浆样品处理

精密移取血浆 100  $\mu\text{L}$ ,置于 1.5 mL EP 管中,加入 500  $\mu\text{L}$  乙酸乙酯,涡旋混匀 3 min,在 4  $^{\circ}\text{C}$ 、10 000 r/min 条件下高速离心 10 min(离心半径 6 cm),取上清液于 1.5 mL EP 管中,重复萃取 2 次,合并 2 次的乙酸乙酯萃取液,加入 4 倍量乙腈沉淀蛋白,涡旋混匀 30 s,于 40  $^{\circ}\text{C}$  水浴下氮气吹干,残渣加入 100  $\mu\text{L}$  流动相涡旋振荡溶解,在 4  $^{\circ}\text{C}$ 、10 000 r/min 条件下高速离心 10 min(离心半径 6 cm),取上清

液 20  $\mu\text{L}$  进样。

#### 2.4 方法学考察<sup>[15-17]</sup>

2.4.1 专属性实验 分别移取 100  $\mu\text{L}$  空白血浆、加入 25%羟丙基- $\beta$ -环糊精的 100  $\mu\text{L}$  阴性对照、加入天名精总倍半萜内酯提取物的 100  $\mu\text{L}$  空白血浆、100  $\mu\text{L}$  给药后大鼠血浆,按照“2.3”项下方法处理样品后,按“2.1”项下色谱条件进样测定。结果表明,血浆中内源性物质和 25%羟丙基- $\beta$ -环糊精不干扰天名精总倍半萜内酯中 3 种主成分的测定,且 3 种主成分的色谱峰峰型良好。保留时间分别为 43.3、46.5、50.8 min,详见图 1。

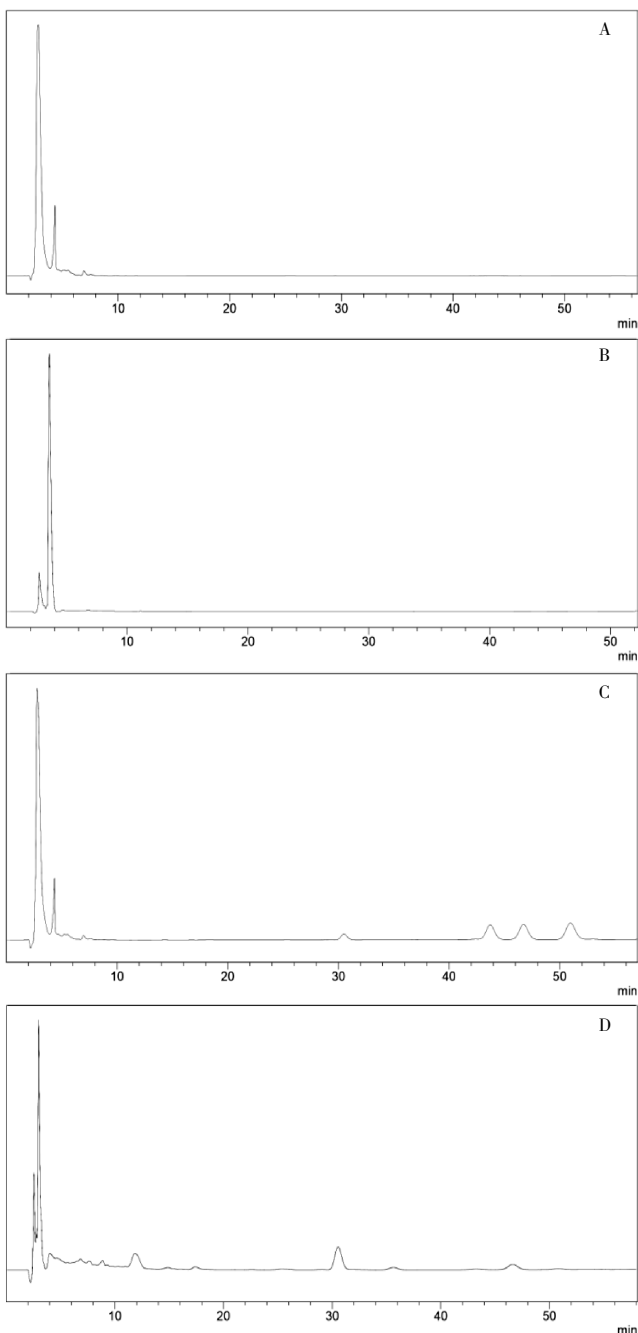


图 1 专属性色谱图

注:A.空白血浆;B.阴性样品;C.空白血浆加样品;D.含药血浆。

2.4.2 标准曲线的制备 精密量取“2.2”项下配制的 11(13)-二氢特勒内酯、特勒内酯、天名精内酯酮各 8 mL,溶于 25 mL 容量瓶中,加甲醇适量定容,得到 3 种主成分的混标母液,混匀备用。移取混标母液,配置成系列浓度的混合对照品溶液。取各浓度混合标准品溶液各 20  $\mu\text{L}$ ,加入 100  $\mu\text{L}$  空白血浆,配制成相应的系列质量浓度含药血浆样品,按照“2.3”项下方法处理样品,再以各主成分相应的峰面积为纵坐标(Y),进行线性回归,得各成分的回归方程:11(13)-二氢特勒内酯为  $Y=25\ 909X-527.53, R^2=0.993$ ;特勒内酯为  $Y=29\ 787X+493.56, R^2=0.995$ ;天名精内酯酮为  $Y=28\ 107X-2026, R^2=0.991$ 。详见图 2。

结果表明,在此色谱条件下,特勒内酯、11(13)-二氢特勒内酯在浓度为 0.031~12.8  $\mu\text{g/mL}$  范围内线性关系良好。天名精内酯酮在浓度为 0.034~14.1  $\mu\text{g/mL}$  范围内线性关系良好。

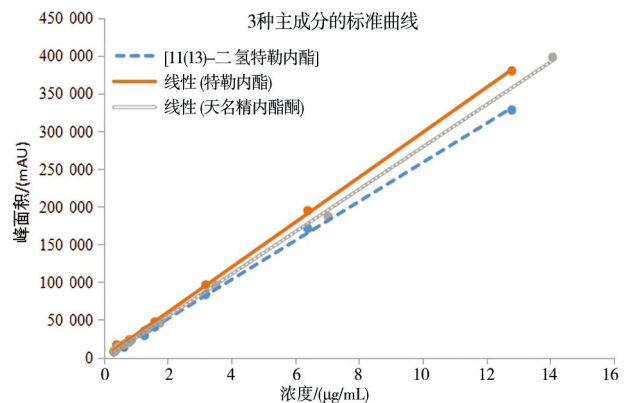


图 2 3 种天名精总倍半萜内酯的标准曲线

2.4.3 精密度实验 取混标母液及大鼠空白血浆 100  $\mu\text{L}$ ,分别配制低、中、高 3 个质量浓度的血浆对照品溶液:11(13)-二氢特勒内酯(0.64、0.64、0.70  $\mu\text{g/mL}$ )、特勒内酯(1.60、1.60、1.76  $\mu\text{g/mL}$ )、天名精内酯酮(6.40、6.40、7.04  $\mu\text{g/mL}$ ),每个浓度平行配制 5 份。将血浆按照“2.3”项下方法处理后,取上清液进行色谱分析,测定血浆中 3 种天名精总倍半萜内酯成分。按照标准曲线法计算质量浓度,计算日内精密度;连续 3 d 重复上述操作,计算日间精密度。详见表 1。

结果显示,上述方法测得的日内 RSD、日间 RSD 和相对回收率均小于 15%,符合生物分析方法指导原则的要求。

2.4.4 回收率实验 取大鼠空白血浆加入混标母

液,分别配制低、中、高3个不同质量浓度的血浆标准品溶液,每个质量浓度平行配制5份。按照“2.3”项下的方法处理血浆样品后检测,记录目标峰的峰面积为血浆标准峰面积。另取3支EP管,每组取一支加入与配制血浆对照品溶液相同的对照品溶液,40℃氮气吹干后用100 μL流动相复溶,取20 μL上清液进液相检测;记录低、中、高3种不同浓度下目标化合物的峰面积为对照品的峰面积。计算血浆中样品与标准品的峰面积比值,即为绝对回收率。详见表1。

结果显示,RSD均小于15%,符合生物样品定量分析方法指导原则的要求。

**2.4.5 样品稳定性测定** 分别配制低、中、高3个质量浓度的血浆对照品溶液,每个浓度平行配制5份。取低、中、高3个质量浓度的血浆样品按“2.3”项下方法处理,取0、12、24、48 h的样品上清液注入高效液相色谱仪中进行分析,测定血浆中目标化合物的峰面积,考察室温条件下放置48 h血浆样品的稳定

性。结果显示低、中、高3个质量浓度的血浆样品中,11(13)-二氢特勒内酯RSD分别为6.02%、3.15%、5.20%;特勒内酯RSD分别为4.05%、1.61%、5.76%;天名精内酯酮RSD分别为4.59%、3.54%、5.73%。

取低、中、高3种不同浓度的血浆质控样品,反复冻融3个循环,测定血浆样品从-80℃至室温条件下冻融3个循环的稳定性。低、中、高3个不同浓度血浆质控样品中11(13)-二氢特勒内酯的RSD分别为3.46%、4.38%、5.76%;特勒内酯的RSD分别为6.71%、5.81%、1.78%;天名精内酯酮RSD分别为8.95%、3.18%、1.79%。

取低、中、高3个不同浓度的血浆质控样品,考察样品在-80℃条件下冻存7 d的稳定性。3个质量浓度质控样品中11(13)-二氢特勒内酯的RSD分别为6.11%、2.55%、4.07%;特勒内酯的RSD分别为7.03%、7.74%、2.46%;天名精内酯酮RSD分别为7.71%、6.18%、1.43%。详见表2。

实验结果表明,天名精总倍半萜内酯血浆样品稳定性RSD均小于10%,说明天名精总倍半萜内酯血浆样品在以上3种情况下基本稳定。

表1 精密度和回收率考察结果

化合物	含量/(μg/mL)	日内精密度		日间精密度		绝对回收率/%	RSD/%
		测定值/(μg/mL)	RSD/%	测定值/(μg/mL)	RSD/%		
11(13)-二氢特勒内酯	6.40	6.683 6	2.367	6.725 5	2.373	101.759	2.37
	1.60	1.636 8	3.196	1.635 2	1.869	102.251	3.24
	0.64	0.628 5	3.958	0.636 6	3.432	98.830	3.94
特勒内酯	6.40	6.402 3	2.372	6.496 6	1.045	100.772	2.37
	1.60	1.506 3	4.908	1.544 3	6.890	95.331	4.85
	0.64	0.635 5	4.646	0.637 9	2.765	99.489	4.61
天名精内酯酮	7.04	6.045 1	1.845	6.248 5	2.045	87.312	1.87
	1.76	1.612 7	9.376	1.635 9	8.488	92.290	9.82
	0.70	0.699 2	3.143	0.687 5	2.492	98.482	4.22

表2 样品稳定性考察

化合物	浓度/(μg/mL)	室温		冻融3次		-80℃冻存	
		回收率/%	RSD/%	回收率/%	RSD/%	回收率/%	RSD/%
11(13)-二氢特勒内酯	0.64	0.623±0.046	6.02	0.639±0.029	3.46	0.657±0.050	6.11
	1.60	1.547±0.051	3.15	1.596±0.080	4.38	1.591±0.041	2.55
	6.40	6.212±0.333	5.20	6.531±0.433	5.76	6.530±0.325	4.07
特勒内酯	0.64	0.688±0.335	4.05	0.643±0.058	1.78	0.626±0.057	7.03
	1.60	1.561±0.299	1.61	1.598±0.108	5.81	1.609±0.171	7.74
	6.40	6.300±0.442	5.76	6.395±0.152	6.71	6.438±0.201	2.46
天名精内酯酮	0.70	0.718±0.373	4.59	0.686±0.085	8.95	0.697±0.072	7.71
	1.76	1.715±0.732	3.54	1.774±0.071	3.18	1.782±0.120	6.18
	7.04	6.910±0.450	5.73	7.084±0.159	1.79	7.046±0.128	1.43

## 2.5 大鼠体内的药代动力学实验

用 50  $\mu\text{L}$  乙醇溶解样品后,以 25% 的羟丙基- $\beta$ -环糊精为溶剂,制备质量浓度为 10  $\text{mg/mL}$  的天名精总倍半萜内酯药液,超声使其完全溶解。选取 9 只健康雄性 SD 大鼠,通过尾静脉注射给药,剂量为 50  $\text{mg/kg}$ 。给药后 5、10、15、20、30、45 min 及 1、1.5、2、3、4、6、8 h 通过眼底静脉丛取血约 0.5 mL,将采集的全血收集于肝素抗凝管中,以 4000  $\text{r/min}$  的速度离心 15 min(离心半径 6 cm),吸取上层血浆。按照“2.3”项下方法处理大鼠血浆样品,按照“2.1”项下条件进样,进行高效液相色谱分析,记录色谱峰面积并按标准曲线计算药物质量浓度。对于计算求得的血药浓度,使用软件 DAS 2.0 进行药代动力学拟合计算,获得天名精总倍半萜内酯 3 种主要成分给药后药时曲线与相关药代动力学参数。

分析主要药代动力学参数并结合药时曲线可知,天名精总倍半萜内酯 3 种成分单次尾静脉给药后,体内药代动力学过程中 11(13)-二氢特勒内酯、特勒内酯符合三室模型,天名精内酯酮符合二室模型。给药后,11(13)-二氢特勒内酯、特勒内酯、天名

精内酯酮的血药质量浓度迅速达到最大值,分别为 3.843、9.076、2.060  $\mu\text{g/mL}$ ;曲线下面积  $AUC_{(0-T)}$  分别为 145.564、262.401、98.086  $\text{min}/(\mu\text{g}\cdot\text{mL})$ ;药物半衰期  $t_{1/2}$  为 15.835、62.318、41.843 min;血浆清除率  $CL_z$  为 0.183、0.145、0.311  $\text{L}/(\text{min}\cdot\text{kg})$ ,结果见图 3 和表 3。利用 DAS 2.0 软件对测得的血药浓度数据进行房室模型拟合。

## 3 讨论

中药药代动力学是借用化学药物代谢动力学研究手段,研究中药活性成分、组分、单味中药和复方在机体内的过程及其动态变化规律,以探讨中药的药效物质基础、中药组分的相互作用、中药配伍机制和中药炮制机制等科学问题<sup>[18]</sup>。本实验建立了 HPLC 测定大鼠尾静脉注射天名精总倍半萜内酯后的多指标成分的药代动力学实验方法。通过方法学验证,此方法可快速、灵敏、准确地同时测定 11(13)-二氢特勒内酯、特勒内酯、天名精内酯酮 3 种成分,测定结果均符合现行生物分析方法的相关规定<sup>[19-20]</sup>。

在给药前选择溶解天名精总倍半萜内酯方法

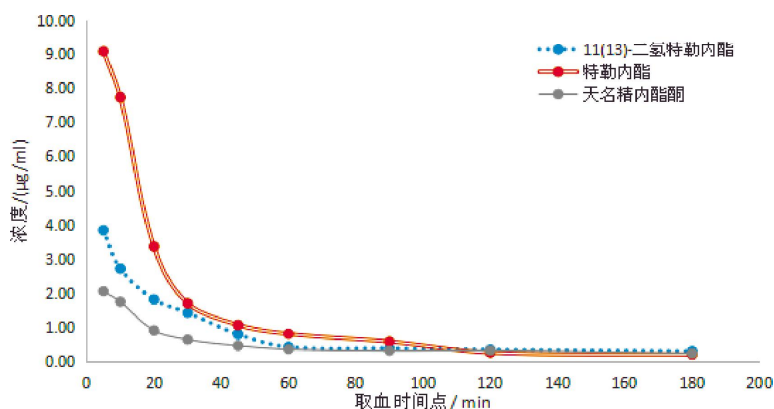


图 3 天名精总倍半萜内酯的药时曲线

表 3 天名精总倍半萜内酯的药代动力学参数

药代动力学参数	单位	11(13)-二氢特勒内酯	特勒内酯	天名精内酯酮
K10	min	0.359	0.042	0.018
K12	min	0.445	0.038	0.046
K21	min	0.084	0.018	0.019
$t_{1/2}$	min	15.835	62.318	41.843
$AUC_{(0-t)}$	$\text{min}/(\mu\text{g}\cdot\text{mL})$	145.564	262.401	98.086
$AUC_{(0-\infty)}$	$\text{min}/(\mu\text{g}\cdot\text{mL})$	246.102	344.413	160.532
$C_{\text{max}}$	$\mu\text{g/mL}$	3.843	9.076	2.060
V1	L/kg	0.509	3.495	17.157
$CL_z$	$\text{L}/(\text{min}\cdot\text{kg})$	0.183	0.145	0.311

时,因其溶解度不佳,先后对比了 DMSO、乙醇、 $\beta$ -环糊精、吐温 80、羧甲基纤维素钠、聚乙二醇等表面活性剂,在查阅文献及实验后选择了用乙醇溶解样品,加入 25%羟丙基- $\beta$ -环糊精作为表面活性剂,增加了天名精总倍半萜内酯的溶解度,可用于下一步的尾静脉注射给药<sup>[21]</sup>。在选择血浆样品预处理方法时,本实验先后对比了蛋白沉淀法和液液萃取法,液液萃取法所选择的溶剂为乙酸乙酯、三氯甲烷、丙酮等试剂,蛋白沉淀法所选择的溶剂为甲醇和乙腈。通过计算提取回收率,发现先用乙酸乙酯萃取后用乙腈沉淀蛋白为天名精总倍半萜内酯血浆药代动力学中最佳的样品处理方法。

综上所述,本研究建立了 HPLC 测定大鼠尾静脉注射天名精总倍半萜内酯后的多指标成分的药代动力学实验方法,首次研究了天名精总倍半萜内酯静脉给药后在大鼠体内的代谢规律,为天名精总倍半萜内酯临床用药提供了相关药代动力学数据支持,完善了湘产中药材天名精的研究,为天名精总倍半萜内酯的抗甲型 H1N1 流感病毒的中药新药研发提供了相关数据支持,为天名精总倍半萜内酯的临床应用奠定基础,对进一步开发利用湘产中药材天名精具有重大意义。

## 参考文献

- [1] 万明香,何顺志,王悦芸,等.天名精属药用植物的研究现状[J].贵阳中医学院学报,2009,31(6):76-78.
- [2] 陈建国,陈重明.天名精的本草考证[J].中国中药杂志,1991,16(2):67-69.
- [3] 陈迪路,李玄,周小江.天名精属植物的倍半萜类成分及其药理活性研究进展[J].中国中药杂志,2020,45(1):37-51.
- [4] 杨勇勋.贵州天名精中倍半萜内酯类的化学成分研究[J].中国中药杂志,2016,41(11):2105-2111.
- [5] 湖南省食品药品监督管理局.湖南省中药材标准[S].长沙:湖南科学技术出版社,2009.
- [6] 周小江,李雪晶.一种天名精总内酯提取物:中国,ZL201010113236.8 [P].2011-08-24.
- [7] 董三倩,张翟轶.天名精属植物的化学成分及药理作用研究进展[J].药物评价研究,2020,43(5):949-953.
- [8] 陈洁,王丹,张雄,等.贵州天名精化学成分及抗菌活性研究[J].天然产物研究与开发,2022,34(4):598-605.
- [9] 杨宝嘉,曾政权,宋玉,等.天名精萜类成分及其抗肿瘤活性研究[J].天然产物研究与开发,2021,33(6):951-955.
- [10] 乐翊飞,汪俊成,唐利华,等.天名精根提取物调控 TLRs 信号抑制 RAW264.7 细胞炎症的研究[J].浙江中医药大学学报,2019,43(4):360-367.
- [11] 杨超,王兴,师彦平,等.烟管头草地上部分化学成分的研究[J].兰州大学学报,2002,38(4):61-67.
- [12] 刘翠周,许婧,桂丽萍,等.北鹤虱的化学成分研究[J].药物评价研究,2010,33(3):220-221.
- [13] 哈斯特尔·木他西,张涛,司金光,等.金挖耳化学成分研究[J].国际药学研究杂志,2018,45(6):449-454.
- [14] LIU L L, WANG R, YANG J L, et al. Diversity of sesquiterpenoids from *Carpesium cernuum*[J]. Helvetica Chimica Acta, 2010, 93(3): 595-601.
- [15] ZHOU Q, YAN H, LI R, et al. A sensitive LC-MS-MS method for quantification of 1, 6-O, O-diacetylbritannilactone in rat plasma and its application in a pharmacokinetic study[J]. Journal of Chromatographic Science, 2018, 56(3): 242-247.
- [16] 王培乐,孙会婷,高梅梅,等. UPLC-MS/MS 测定特发性肺纤维患者血浆中吡非尼酮及其代谢物的含量及药动学研究[J].中国药理学杂志,2021,56(8):675-681.
- [17] 夏丽琼,徐长琼,任秋芸,等.基于 UPLC-MS/MS 技术的张氏消肿定痛膏物质基础研究[J].湖南中医药大学学报,2021,41(11):1705-1710.
- [18] 王广基.中药多组分体内过程与药效关联研究的探索[J].中国药理学与毒理学杂志,2019,33(9):1.
- [19] 刘淑洁,闻镍,王宇,等.高效液相色谱-串联质谱法定量测定大鼠血浆中 LMV-12(HE003)及其代谢产物 M4[J].中国医药生物技术,2021,16(5):426-432.
- [20] CHEN Y H, BI J H, XIE M, et al. Classification-based strategies to simplify complex traditional Chinese medicine (TCM) researches through liquid chromatography-mass spectrometry in the last decade (2011-2020): Theory, technical route and difficulty[J]. Journal of Chromatography A, 2021, 1651: 462307.
- [21] 周柏伦.土木香总倍半萜内酯的药代动力学研究[D].广州:广东药科大学,2017.

(本文编辑 周旦)