

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.28.004

LC-MS/MS 法测定大鼠血浆中的野黄芩苷含量*

黎 奔¹ 麦葭沂¹ 钟 玲¹ 廖康生¹ 刘 博² 郭建文¹

(1 广州中医药大学第二临床医学院 广东 广州 510120; 2 广东省中医药科学院 广东 广州 510006)

摘要 目的:建立 LC-MS/MS 的分析方法测定大鼠血浆中的野黄芩苷,研究灯盏生脉胶囊中野黄芩苷在大鼠体内的药动学行为。**方法:**以噻氯匹定为内标,血浆样品经 1%甲酸乙腈沉淀蛋白处理后,用 LC-MS/MS 法测定血浆中的野黄芩苷浓度。**结果:**野黄芩苷线性范围为 1.31~670.00 ng·mL⁻¹($r>0.999$),最低定量浓度为 1.31 ng·mL⁻¹,回收率、日内、日间考察均符合生物样品分析要求。实验结果显示,野黄芩苷在大鼠体内出现多峰现象。**结论:**建立的 LC-MS/MS 定量分析方法灵敏、准确,可用于大鼠血浆中野黄芩苷的测定及其药代动力学研究。

关键词:LC-MS/MS; 灯盏生脉胶囊; 野黄芩苷; 药代动力学

中图分类号:Q95-3; R285.2 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2014)28-5414-05

Determination of Scutellarin in Rat Plasma by LC-MS/MS*

LI Ben¹, MAI Jia-yi¹, ZHONG Ling¹, LIAO Kang-sheng¹, LIU Bo², GUO Jian-wen¹

(1 The Second Clinical Medical College of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou, Guangdong, 510120, China;

2 Guangdong Science Academy of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou, Guangdong, 510006, China)

ABSTRACT Objective: To develop a new LC-MS/MS method for determination of scutellarin of Dengzhanshengmai capsule in rat plasma. That method was applied to the pharmacokinetic study of scutellarin in rat. **Methods:** Ticlopidine was used as internal standard, plasma samples were determined by LC-MS/MS with acetonitrile protein precipitation. **Results:** The calibration curves were linear in the concentration range of 1.31~670.00 ng·mL⁻¹ and the correlation coefficient was better than 0.999. The lower limit of quantitation was 1.31 ng·mL⁻¹. The recovery rate, within-day and between-day variances met the requirement of biological sample analysis. The experiment results showed that the drug concentration-time curve presented multi-peak phenomenon in rats. **Conclusion:** A sensitive and accurate method was successfully applied to the pharmacokinetic study of scutellarin in rat plasma.

Key words: LC-MS/MS; Dengzhanshengmai capsule; Scutellarin; Pharmacokinetics

Chinese Library Classification: Q95-3; R285.2 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2014)28-5414-05

前言

灯盏生脉胶囊是由灯盏细辛、人参、麦冬、五味子组成,具有益气养阴、活血健脑之功效,用于气阴两虚、瘀阻脑络引起的胸痹心痛,中风后遗症,冠心病心绞痛,高脂血症等^[1]。灯盏细辛是灯盏生脉胶囊的主药,灯盏花素是灯盏细辛中的一类黄酮苷类成分。野黄芩苷是灯盏花素的主要有效成分,为结合一葡萄糖醛酸的黄酮苷类化合物,约占灯盏花素的 95%以上^[2],具有抗凝血、抗血栓形成、改善血液流变性、微循环、抗心肌缺血和增加脑血流量等作用。因此野黄芩苷常作为灯盏花制剂,如灯盏生脉胶囊、灯盏花素片、灯盏细辛注射液等多种制剂的主要活性成分和质量控制指标^[3]。以野黄芩苷为指标成分来研究中药单方及有效成分制剂的药动学文献^[4-8]较多,研究中药复方的较少^[9-12]。如今随着中药现代化技术的发展,中药复方及其有效成分的药动学研究也日益受到重视^[13]。本实验运用了 LC-MS/MS 技术,对大鼠灌胃灯盏生脉胶囊后野黄芩苷药代动力学行为进行了初步研究,为中药复方制剂的药动学研究奠定实验基础。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 **药品与试剂** 灯盏生脉胶囊(云南生物谷灯盏花药业有限公司,规格:每粒 0.18 g,批号:20130405);野黄芩苷(中国药品生物制品检定所,批号:110842-200605);盐酸噻氯匹定(内标,中国药品生物制品检定所,批号:110542-200301);甲醇(色谱纯, Fisher);乙腈(色谱纯, Oceanpak);甲酸(色谱纯, 富宇精细化工有限公司)。

1.1.2 **仪器与动物** TSQ Quantum Ultra 三重四极杆质谱仪(美国 Thermo 公司), ACCELA 1250 Pump 超高效液相系统(美国 Thermo 公司), EZ-2 型溶剂蒸发工作站(英国 Genevac 公司), BT-125D 型电子天平(北京赛多利斯科学仪器有限公司), 5430R 型高速台式冷冻离心机(德国 Eppendorf 公司), VG-3 型漩涡混合器(德国 Ika 公司)。健康 SD 大鼠 6 只,雄性, SPF 级, 体重 280-300 g (广东省医学实验动物中心提供, 合格证号: 44007200003362)。

* 基金项目:广东省科技计划项目(2012B031800310)

作者简介:黎奔,主任药师,硕士研究生导师, E-mail: lcylb@126.com

(收稿日期:2014-03-27 接受日期:2014-04-25)

1.2 实验方法

1.2.1 色谱条件 色谱柱:YMC-Triart C18(100 mm×2.0 mm, 1.9 μm);流动相:甲醇-水(含0.1%甲酸),梯度为0~10 min:15%~100%,12~12.1 min:100~15%,14 min:15%,流速为220 μL·min⁻¹,柱温45℃,进样量:8 μL。

1.2.2 质谱条件 Ion Source: ESI, Capillary Temperature: 350℃, Vaporizer Temperature: 250℃, Sheath Gas Pressure: 206.85 KPa, Aux Gas Pressure: 4.5 L·min⁻¹, Spray Voltage: 3.5 kV, Positive Polarity, 监测模式: 选择反应监测(SRM), 监测离子: m/z 463.000→m/z 286.944 (野黄芩苷), m/z 264.009→m/z 154.019 (噻氯匹定), 碰撞能: 27 eV (野黄芩苷), 15 eV (噻氯匹定)。

1.2.3 标准溶液的配制 精密称取野黄芩苷对照品适量,置于1 mL的容量瓶中,用甲醇定容至刻度,得到浓度为1.00 mg·mL⁻¹的野黄芩苷储备液。精密量取储备液适量,用初始流动相稀释,配制成浓度为13.09、26.17、52.34、104.69、209.38、418.75、837.50、1675.00、3350.00、6700.00 ng·mL⁻¹的标准系列溶液。精密称取盐酸噻氯匹定对照品适量,置于1 mL的容量瓶中,用甲醇定容至刻度,得到浓度为1.00 mg·mL⁻¹的噻氯匹定储备液。精密量取储备液适量,用初始流动相稀释浓度为0.1 μg·mL⁻¹的内标溶液。标准溶液置于4℃下保存。

1.2.4 血浆样品处理 取血浆样品100 μL,加入内标溶液(0.1 μg·mL⁻¹)10 μL,涡旋30 s,加入1%甲酸乙腈300 μL,涡旋1 min,4℃下15000 r·min⁻¹离心25 min,取上清液300 μL转移至另一离心管,于40℃下真空挥干。残渣用100 μL流动相复溶,涡旋1 min,4℃下15000 r·min⁻¹离心20 min,吸取上清液转移至进样瓶进行分析。

1.2.5 动物实验 健康SD雄性大鼠6只灌胃给药灯盏生脉胶囊113 mg·kg⁻¹,给药体积为10 mL·kg⁻¹,给药前禁食12 h,可自由饮水。在给药前及给药后0.25、0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、12、24 h从大鼠眼眶取血约500 μL,分离血浆,于-80℃保存待测。

1.3 分析方法的确证

1.3.1 专属性 取空白血浆100 μL,不加内标溶液,其余按"1.2.4项"方法制备空白血浆,进样分析得空白血浆色谱图。取空白血浆100 μL,按"1.2.4项"方法制备质控样品,进样分析得

质控样品色谱图。取血浆样品100 μL,按"1.2.4项"方法制备血浆样品,进样分析得用血浆样品的色谱图。

1.3.2 标准曲线与最低定量下限 各取10 μL野黄芩苷标准系列溶液,分别加进100 μL空白血浆中,按"1.2.4项"方法制备血浆样品,进样分析。以待测物野黄芩苷的血药浓度为横坐标(X),其峰面积与内标噻氯匹定的峰面积之比为纵坐标(Y),然后进行加权线性回归运算,权重因子为W=1/X²,得回归方程及相关系数。按"1.2.4项"方法制备野黄芩苷终浓度为1.31 ng·mL⁻¹的血浆样品,平行5个样本进样分析测得最低定量下限。

1.3.3 精密度与准确度 按"1.2.4项"方法制备浓度分别为2.62、31.41、536.00 ng·mL⁻¹的野黄芩苷质控样品,每浓度的质控样品平行5个样本,连测3天,由当天的随行标准曲线计算精密度和准确度。

1.3.4 提取回收率与基质效应 用流动相配制野黄芩苷终浓度为2.62、31.41、536.00 ng·mL⁻¹的样品,进样得峰面积A₁;按"1.2.4项"方法制备浓度分别为2.62、31.41、536.00 ng·mL⁻¹的野黄芩苷质控样品,进样得峰面积A₂;取血浆样品100 μL,加入1%甲酸乙腈300 μL,涡旋1 min,4℃下15000 r·min⁻¹离心25 min,取上清液300 μL,于40℃下真空挥干,加入相应浓度的对照品与内标溶液复溶,使得终浓度为2.62、31.41、536.00 ng·mL⁻¹,进样得峰面积A₃。以A₃/A₁×100%计算基质效应, A₂/A₃×100%计算提取回收率。

1.3.5 稳定性 按"1.2.4项"方法制备浓度分别为2.62、31.41、536.00 ng·mL⁻¹的野黄芩苷质控样品,分别于室温下放置8 h,反复冻融3次,-80℃保存30 d的条件下考察野黄芩苷的稳定性。

2 结果

2.1 分析方法的确证结果

2.1.1 专属性 野黄芩苷和内标噻氯匹定在上述的检测条件下,生成基峰离子[M+H]⁺,将其作为母离子进行产物离子扫描分析,得到子离子扫描图,见图1。空白血浆、质控样品、用药后血样加内标的色谱图,分别见图2、3、4。野黄芩苷和噻氯匹定的保留时间分别为6.78 min和6.07 min,二者峰形良好,分离完全,不受血浆中内源性物质的干扰。

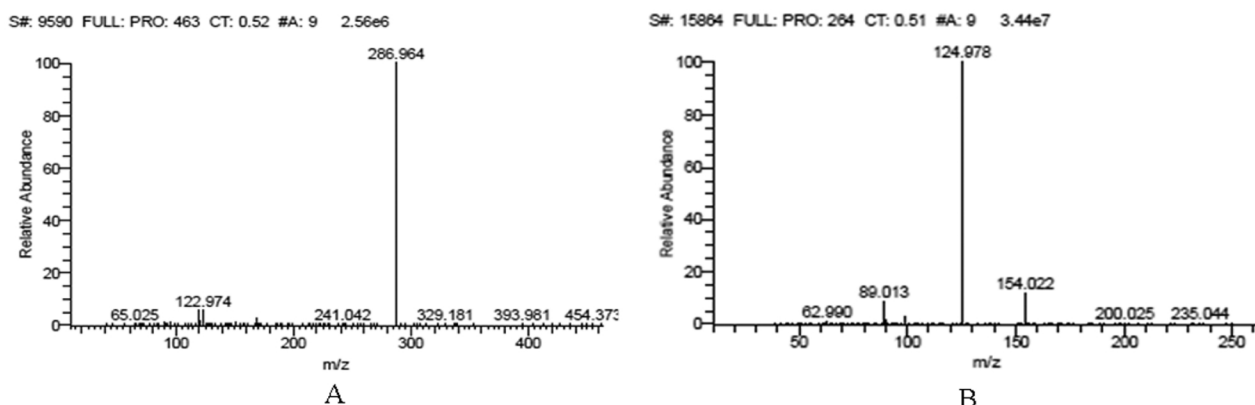


图1 野黄芩苷(A)和内标噻氯匹定(B)的子离子扫描图

Fig.1 Product ion spectra of scutellarin (A) and ticlopidine of the internal standard (B)

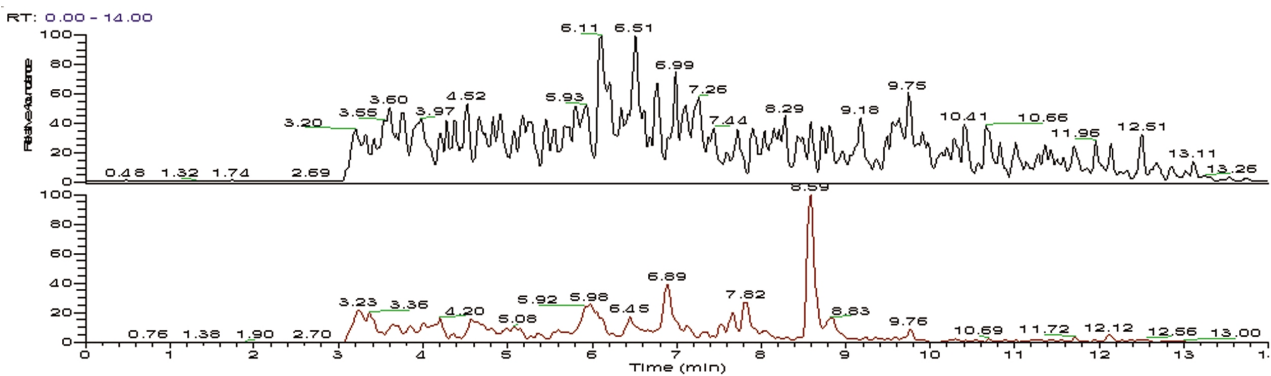


图 2 LC-MS/MS 测定空白血浆的色谱图

Fig.2 Representative LC-MS/MS chromatogram of blank rat plasma

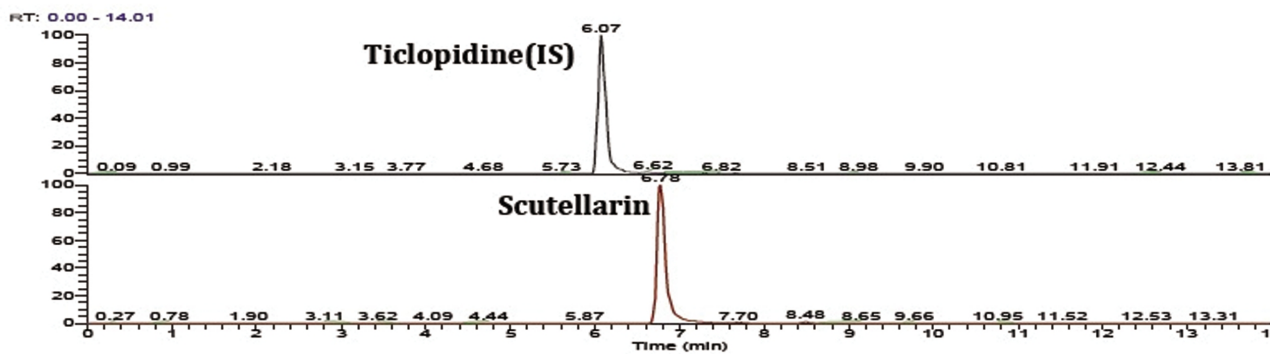


图 3 LC-MS/MS 测定野黄芩苷质控样品的色谱图

Fig.3 Representative LC-MS/MS chromatogram of QC plasma sample

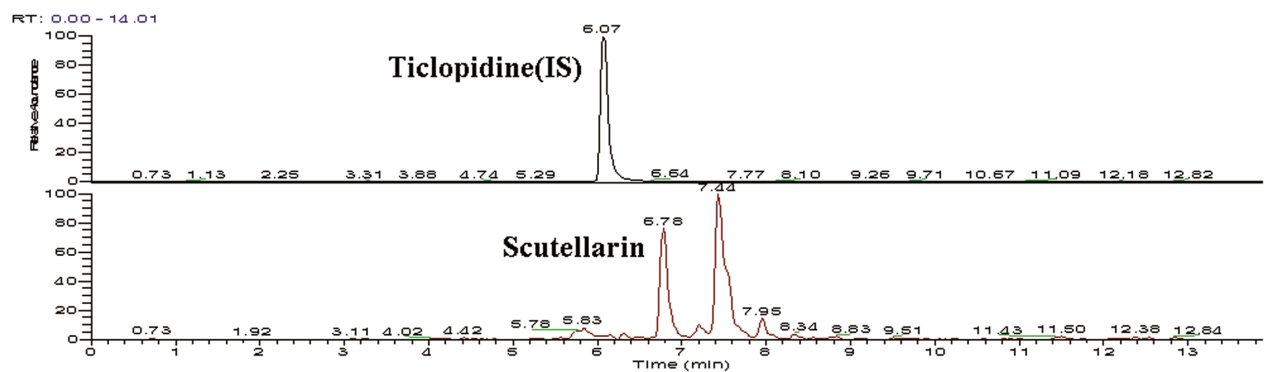


图 4 LC-MS/MS 测定血浆样品的色谱图

Fig.4 Representative LC-MS/MS chromatogram of plasma sample

2.1.2 标准曲线与最低定量下限 采用 LCquan 2.6 数据处理软件分析,以野黄芩苷的血药浓度为横坐标(X),其峰面积与内标噻氯匹定的峰面积之比为纵坐标(Y),进行加权线性回归运算($W=1/X^2$),得回归方程为 $Y=0.02603+0.0045X$ ($r>0.999$),野黄芩苷的线性范围为 $1.31\sim 670.00\text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$,最低定量下限为 $1.31\text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。

2.1.3 精密性与准确度 野黄芩苷低、中、高质控样品批内、批间精密性与准确度的结果见表 1。野黄芩苷的批内精密性 RSD 在 $1.05\sim 3.39\%$,准确度在 $-0.68\sim 3.27\%$,批间精密性在 $1.04\sim 5.13\%$,符合生物样品分析的要求。

2.1.4 提取回收率与基质效应 野黄芩苷低、中、高质控样品的提取回收率分别是 $88.16\pm 4.56\%$ 、 $76.24\pm 5.06\%$ 、 $82.75\pm 3.33\%$,基质效应分别是 $97.22\pm 1.42\%$ 、 $100.67\pm 0.86\%$ 、

$97.52\pm 1.39\%$,符合生物样品分析的要求。

2.1.5 稳定性 野黄芩苷低、中、高质控样品分别于室温下放置 8 h,反复冻融 3 次, $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 保存 30 d 的条件下的稳定性结果见表 2,血药准确度均在 $\pm 15\%$ 以内,表明野黄芩苷在上述条件下稳定。

2.2 药动学研究

大鼠在灌胃灯盏生脉胶囊后,从图 5 可见野黄芩苷的药时曲线出现了多峰现象。用 DAS2.0 软件处理所测得的野黄芩苷血药浓度数据,求出各项药代动力学参数,见表 3。

3 讨论

在建立液相方法的过程中,对流动相的 pH 值及有机改性剂进行了详细考察。在流动相的水相中加入 0.1% 甲酸,将 pH

调至 2 左右,抑制野黄芩苷的电离而使其处于游离状态,使得色谱峰的拖尾减弱,对称性变好,灵敏度提高。本实验建立的 LC-MS/MS 方法灵敏、准确,血浆中的杂质峰不干扰待测峰的

测定,专属性强,最低定量下限满足检测要求,可用于野黄芩苷的药代动力学研究。

表 1 方法的精密度和准确度

Table 1 Intra- and inter-day precision and accuracy of the method

Nominal concentration (ng·mL ⁻¹)	Actual concentration (ng·mL ⁻¹)	Inter-day		Intra-day
		Precision RSD(%)	Accuracy RE(%) Precision RSD(%)	
2.62	2.63± 0.03	1.05	0.68	5.13
	2.55± 0.05	1.88	2.39	
	2.67± 0.05	1.85	2.10	
31.41	32.43± 1.07	3.31	3.27	4.21
	31.29± 0.53	1.68	-0.38	
	31.57± 1.07	3.39	0.51	
	535.35± 10.64	2.00	-6.8	
536.00	535.66± 5.63	1.05	-0.06	1.04
	537.25± 12.43	2.31	0.23	

表 2 血浆中野黄芩苷的稳定性(n=5)

Table 2 Stability results of scutellarin in rat plasma(n=5)

	Nominal concentration (ng·mL ⁻¹)	$\bar{x} \pm s$ (ng·mL ⁻¹)	Precision RSD(%)	Accuracy RE(%)
	(ng·mL ⁻¹)	(ng·mL ⁻¹)	RSD(%)	RE(%)
Short term(8 h,25 ℃)	2.62	2.58 ± 0.19	7.57	-1.57
	31.41	31.11 ± 0.28	0.91	-0.93
	536.00	545.46 ± 9.39	1.72	1.77
Freeze-thaw (3 cycles,-80 ℃)	2.62	2.90 ± 0.11	3.64	10.66
	31.41	34.32 ± 0.77	2.25	9.28
	536.00	542.88± 17.70	3.26	1.28
Long term(30 d,-80 ℃)	2.62	2.60 ± 0.10	3.89	-0.50
	31.41	31.83 ± 1.15	3.63	1.35
	536.00	568.83 ± 14.12	2.48	6.13

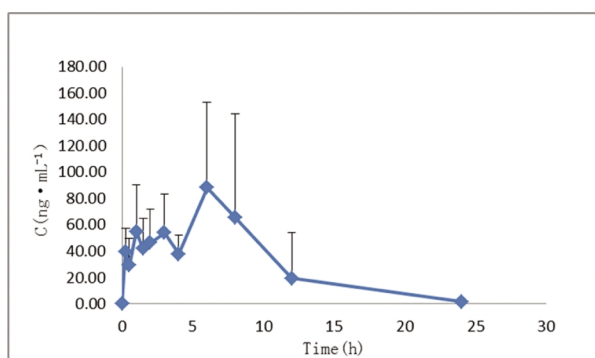


图 5 野黄芩苷平均血药浓度 - 时间曲线

Fig.5 Mean concentration-time curves of scutellarin

调至 2 左右,抑制野黄芩苷的电离而使其处于游离状态,使得色谱峰的拖尾减弱,对称性变好,灵敏度提高。本实验建立的 LC-MS/MS 方法灵敏、准确,血浆中的杂质峰不干扰待测峰的测定,专属性强,最低定量下限满足检测要求,可用于野黄芩苷的药代动力学研究。

表 3 野黄芩苷的药代动力学参数(n=6)

Table 3 Pharmacokinetic parameters of scutellarin(n=6)

Pharmacokinetic parameters	$\bar{x} \pm s$
$t_{1/2}/h$	2.96± 2.17
T_{max}/h	4.04± 3.69
$C_{max}/ng \cdot mL^{-1}$	96.20± 31.04
$AUC_{(0-t)}/ng \cdot h \cdot mL^{-1}$	520.93± 101.87
$AUC_{(0-\infty)}/ng \cdot h \cdot mL^{-1}$	525.06± 102.37

从药动学研究的结果发现,大鼠在灌胃灯盏生脉胶囊后,得到的野黄芩苷药动学参数个体差异大,与文献的研究结果相符^[14]。可能是受试群体在灌胃或口服灯盏花素制剂后,野黄芩苷被胃肠中的酶和肠道菌群水解为苷元后再吸收,与类内源性物质葡萄糖酸酐相结合而存于血浆^[15-17]。由于受试群体间在代谢水平方面存在一定的差异,影响了吸收过程,导致药动学参数出现个体差异大的情况^[14]。

本实验的平均血药浓度 - 时间曲线出现多峰现象,与已有文献报道野黄芩苷的药时曲线呈双峰现象不一致,这可能是受试动物的个体差异,采血时间不同等因素也会造成的^[18-21]。在中

药复方的药动学研究中多峰现象是很常见的,即使单体不出现多峰,在复方中也有可能出现,原因可能是结构相似的某些成分在体内相互转化,引起某一成分产生多峰现象;或是复方中成分间的相互结合,使得某一成分的结合态与非结合态因吸收时间错开而产生多峰现象;或是复方中的某些成分起效后影响了另一成分在体内的吸收、分布、代谢和排泄所致^[2]。灯盏生脉胶囊是中药复方制剂,含有野黄芩苷、咖啡酸酯、人参皂苷、高黄芹素、芹素、五味子素等多种成分^[2],实验中出现的多峰现象可能是复方中的其他成分影响了野黄芩苷在大鼠体内的药动学行为,其机制尚不明确,还有待进一步研究。

参考文献(References)

- [1] 魏成,叶晓勤,谢雁鸣,等.灯盏细辛注射液与灯盏生脉胶囊治疗缺血性中风上市后临床再评价[J].中国中药杂志,2011,36(20): 2789-2792
Wei Xu, Ye Xiao-qin, Xie Yan-ming, et al. Post-marketed re-evaluation of fleabane injection and Dengzhan Shengmai capsule study on treatment in patients with ischemic stroke [J]. China Journal of Chinese MateriaMedica, 2011, 36(20): 2789-2792
- [2] 杨炳华,孔璋,徐静华,等. RP-HPLC 法测定野黄芩苷的血药浓度[J]. 沈阳药科大学学报,2005,22(3): 193-196
Yang Bing-hua, Kong Zhang, Xu Jing-hua, et al. Determination of scutellarin in dog plasma by RP-HPLC[J]. Journal of Shenyang Pharmaceutical University, 2005, 22(3): 193-196
- [3] 程雪梅,罗俊芳,李颜,等. HPLC 法测定灯盏生脉片中野黄芩苷的含量[J].上海中医药杂志,2008,42(7): 86-88
Cheng xue-mei, Luo Jun-fang, Li Yan, et al. Determination of scutellarin in "Dengzhan Shengmai Tablet" by RP- HPLC [J]. Shanghai Journal of Traditional Chinese Medicine, 2008, 42(7): 86-88
- [4] Li Ni, Huang Jian-ming, Weng Wei-yu, et al. Determination of scutellarin in rabbit plasma after oral administration by HPLC-MS with solid-phase extraction [J]. Journal of Chinese Pharmaceutical Sciences, 2005, 14(1): 38-42
- [5] 吕文莉,郭健新,平其能,等.注射用灯盏花素脂质体在 Beagle 犬体内的药代动力学[J].药科学报,2006,41(1): 24-29
Lv Wen-li, Guo Jian-xin, Ping Qi-ning, et al. Pharmacokinetics of breviscapine liposomes following intravenous injection in Beagle dogs[J]. ActaPharmaceuticaSinica, 2006, 41(1): 24-29
- [6] 姜岩,张伟,林秀艳,等.灯盏花素片在健康人体内的药代动力学研究[J].中国实验方剂学杂志,2011,17(13): 110-112
Jiang Yan, Zhang Wei, Lin Xiu-yan, et al. Pharmacokinetics of breviscapine tablets in healthy volunteers [J]. Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae, 2011, 17(13): 110-112
- [7] 杨强,杨俊毅,李思成,等.灯盏花素缓释片在 Beagle 犬体内相对生物利用度的研究[J].华西药科学杂志,2004,19(3): 175-178
Yang Qiang, Yang Jun-yi, Li Si-cheng, et al. The relative bioavailability of breviscapine sustained-release tablets in Beagle dogs [J]. West China Journal of Pharmaceutical Sciences, 2004, 19 (3): 175-178
- [8] 刘奕明,林爱华,陈汇,等.灯盏乙素在兔体内药代动力学 [J]. 药科学报,2003,38(10): 775-778
Liu Yi-ming, Lin Ai-hua, Chen Hui, et al. Study on pharmacokinetics of scutellarin in rabbits [J]. ActaPharmaceuticaSinica, 2003, 38(10): 775-778
- [9] 刘兴超,杨丽,王学娅,等.大鼠血浆中野黄芩苷的 HPLC 测定及其药动学研究[J].中国医药工业杂志,2007,38(7): 525-527
Liu Xing-chao, Yang Li, Wang Xue-ya, et al. Determination of scutellarin in rat plasma by HPLC [J]. Chinese Journal of Pharmaceuticals, 2007, 38(7): 525-527
- [10] 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): 643-647
Duan Qiong, Yan Dong-xu, Wei Xiao-liang, et al. Determination of scutellarin from Dengzhan Shengmai extracts in rat plasma by RP-HPLC [J]. Journal of Shenyang Pharmaceutical University, 2010, 27(8): 643-647
- [11] 黄勇,何峰,郑林,等. UPLC-MS/MS 同时测定大鼠血浆中异荛素,野黄芩苷和木犀草素及其药代动力学研究[J]. 中国中药杂志,2012,37(4): 529-532
Huang Yong, He Feng, Zheng Lin, et al. Simultaneous determination of isoorientin, scutellarin and cynaroside in rat plasma and pharmacokinetics by UPLC-MS/MS [J]. China Journal of Chinese MateriaMedica, 2012, 37(4): 529-532
- [12] 黄勇,何峰,郑林,等. UPLC-MS/MS 法同时测定家兔血浆中 6 个黄酮类成分及其药代动力学研究 [J]. 药物分析杂志,2012,32(1): 1-6
Huang Yong, He Feng, Zheng Lin, et al. UPLC-MS/MS simultaneous determination and pharmacokinetic of six flavonoids in rabbit plasma [J]. Chinese Journal of Pharmaceutical Analysis, 2012, 32(1): 1-6
- [13] 万丽丽,郭澄. 中药药动学研究现状和研究方向 [J]. 中国药房,2006,17(8): 627-628
Wang Li-li, Guo Cheng. The research status and direction of pharmacokinetics of TCM[J]. China Pharmacy, 2006, 17(8): 627-628
- [14] 沈腾,郝韵秋,翁伟宇,等.灯盏花素缓释片在兔体内的绝对生物利用度[J].中国临床药理学杂志.2008,17(1): 25-28
Shen Teng, Yu Yun-qiu, Weng Wei-yu, et al. Absolute bioavailability of breviscapine sustained release tablet in rabbit [J]. Chinese Journal of Clinical Pharmacy, 2008, 17(1): 25-28
- [15] 颜冬梅,康立源,胡利民.灯盏细辛药代动力学研究概况[J].世界科学技术中医药现代化,2009,11(2): 299-303
Yan Dong-mei, Kang Li-yuan, Hu Li-min. Review: Pharmacokinetic studies of erigeron breviscapus [J]. Modernization of Traditional Chinese Medicine and MateriaMedica--World Science and Technology, 2009, 11(2): 299-303
- [16] 杨丽梅,顾军,林明建,等.灯盏花素的研究进展 [J]. 天津药科学,2010,22(1): 56-60
Yang Li-mei, Gu Jun, Lin Ming-jian, et al. Advances in research of breviscapine[J]. Tianjin Pharmacy, 2010, 22(1): 56-60
- [17] 丁存刚,葛庆华.灯盏花素药物动力学研究进展[J].中国医药工业杂志,2006,37(2): 137-139
Ding Cun-gang, Ge Qing-hua. Progress of pharmacokinetics of breviscapine[J]. China Pharmaceutical Industry, 2006, 37(2): 137-139
- [18] 阮志鹏,韩冬,原梅.高效液相-电化学检测法测定大鼠血浆灯盏乙素浓度及其药代动力学 [J]. 长治医学院学报,2004,18(4): 247-249

- lature of Human Gastric Carcinomas[J]. Anticancer Res, 2009, 29: 449-454
- [9] K Welén, K Jennbacken, T Tesánn et al. Pericyte coverage decreases invasion of tumour cells into blood vessels in prostate cancer xenografts[J]. Prostate Cancer and Prostatic Diseases, 2009, 12: 41-46
- [10] Simon P. Robinson, Christian Ludwig, Janna Paulsson. The effects of tumor-derived platelet-derived growth factor on vascular morphology and function in vivo revealed by susceptibility MRI [J]. Int J Cancer, 2008, 122: 1548-1556
- [11] Bababeygy SR, Cheshier SH., Hou LC, et al. Hematopoietic Stem Cell-Derived Pericytic Cells in Brain Tumor Angio-Architecture[J]. Stem cells and development, 2008, 17: 11-18
- [12] Yvonne Reiss, Anette Knedla, Andrea O Tal, et al. Switching of vascular phenotypes within a murine breast cancer model induced by angiopoietin-2[J]. J Pathol, 2009, 217: 571-580
- [13] Xian X, Håkansson J, Ståhlberg A, et al. Pericytes limit tumor cell metastasis[J]. J. Clin. Invest, 2006, 116(3): 642-51
- [14] Guo P, Hu B, Gu W, et al. Platelet-derived growth factor-B enhances glioma angiogenesis by stimulating vascular endothelial growth factor expression in tumor endothelia and by promoting pericyte recruitment[J]. AJP, 2003, 162, (4): 1083-1093
- [15] Tomisaki S, Ohno S, Ichiyoshi Y, et al. Microvessel quantification and its possible relation with liver metastasis in colorectal cancer[J]. Cancer, 1996, 77: 1722-1728
- [16] Jackson DG, Prevo R, Clasper S, et al. LYVE-1, the lymphatic system and tumor lymphangiogenesis[J]. Trends Immunol, 2001, 22: 317-321
- [17] 周敏, 翟丽丽, 齐蕾, 等. 周细胞的原代培养[J]. 现代生物医学进展, 2012, 12(1): 36-38
- Zhou Min, Zhai Li-li, Qi Lei, et al. The Primary Culture of pericytes [J]. Progress in Modern Biomedicine, 2012, 12(1): 36-38
- [18] Cao Y, Zhang ZL, Zhou M, et al. Pericyte coverage of differentiated vessels inside tumor vasculature is an independent unfavorable prognostic factor for patients with clear cell renal cell carcinoma[J]. Cancer, 2013, 119(2): 313-324
- [19] 王医术, 李玉林, 朱桂彬, 等. 乳腺癌间质新生血管周细胞的形态学特点及其意义[J]. 中华病理学杂志, 2000, 29(3): 176-179
- Wang Yi-shu, Li Yu-lin, Zhu Gui-bin, et al. Ultrastructural and immunohistochemical characteristics of pericytes during neovascularization in breast carcinoma[J]. Chin J Pathol, 2000, 29(3): 176-179
- [20] 翟丽丽, 杨述玲, 李争艳, 等. 周细胞的研究进展[J]. 现代肿瘤医学, 2011, 19(8): 1672-1675
- Zhai Li-li, Yang Mi-ling, Li Zheng-yan, et al. The latest research progress of pericyte[J]. Modern oncology, 2011, 19(8): 1672-1675
- (上接第 5418 页)
- Ruan Zhi-peng, Han Dong, Yuan Mei. Determination of scutellarin and its pharmacokinetics study in rat by high performance liquid chromatography with electrochemical detection [J]. Journal of Changzhi Medical College, 2004, 18(4): 247-249
- [19] 杨炳华. 野黄芩苷的药物动力学及代谢研究 [D]. 沈阳药科大学, 2004: 1-141
- Yang Bing-hua. Study on pharmacokinetics and metabolism of scutellarin[D]. Shenyang Pharmaceutical University, 2004: 1-141
- [20] 葛庆华, 周臻, 支晓瑾, 等. 灯盏花素在犬体内的药动学和绝对生物利用度研究[J]. 中国医药工业杂志, 2003, 34(12): 28-30
- Ge Qing-hua, Zhou Zhen, Zhi Xiao-jin, et al. Pharmacokinetics and absolute bioavailability of breviscapine in Beagle dogs [J]. Chinese Journal of Pharmaceuticals, 2003, 34(12): 28-30
- [21] Rui Shi, Shi Qiao, De Qing-yu, et al. Simultaneous determination of five flavonoids from scutellariabarabata extract in rat plasma by LC-MS/MS and its application to pharmacokinetic study [J]. Journal of Chromatography B, 2011, 879(19): 1625-1632
- [22] 沈群, 罗佳波. 中药复方药代动力学研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2004, 21(6): 457-460
- Shen Qun, Luo Jia-bo. Progress on pharmacokinetics of compound prescriptions of TCM [J]. Chinese Journal of Modern Applied Pharmacy, 2004, 21(6): 457-460
- [23] 陈雄, 申锦林, 邹岳萍. 灯盏生脉胶囊的临床应用研究进展[J]. 中药导报, 2011, 17(9): 93-95
- Chen Qiong, Shen Jin-lin, Zou Yue-ping. The research progress on Dengzhan Shengmai Capsule [J]. Guiding Journal of Traditional Chinese Medicine and Pharmacy, 2011, 17(9): 93-95