

【药动力学研究】

生脉注射液中人参皂苷 Rc 在心绞痛患者体内的 PK-PD 相关性

高小明, 杨 瑞*, 夏素霞, 唐 思, 张世良, 董晓茜, 李国信*

辽宁省中医药研究院, 辽宁 沈阳 110034

摘要: 目的 评价生脉注射液中人参皂苷 Rc 在心绞痛患者体内的药代动力学-药效动力学 (PK-PD) 相关性。方法 10 名稳定性心绞痛受试者连续静脉滴注生脉注射液 14 d, 分别于给药后不同时间点采集血浆样品, 采用液相色谱-串联质谱 (LC-MS) 法测定血浆中人参皂苷 Rc 的血药浓度, 绘制药-时曲线, 进行非房室模型拟合并计算 PK 参数; 以受试者的收缩压 (SBP)、舒张压 (DBP) 及心率 (HR) 作为药效指标, 进行 PK-PD 结合模型的拟合, 计算 PK-PD 参数。结果 人参皂苷 Rc 在心绞痛受试者体内的 PK 符合二室模型, 其降压及加快 HR 的效应滞后于血药浓度, 不与血药浓度直接相关; 效应室浓度与药效之间具有良好的相关性, 血压和 HR 的效应模型分别符合 Inhibitory Effect Sigmoid $I_{\max}$ 和 Sigmoid $E_{\max}$ 模型。结论 成功建立了生脉注射液中人参皂苷 Rc 在心绞痛患者体内的 PK-PD 结合模型, 可有效地用于预测其血药浓度和效应, 评价药效物质基础。

关键词: 生脉注射液; 人参皂苷 Rc; 心绞痛; 液相色谱-串联质谱; 药代动力学; 药代动力学-药效动力学

中图分类号: R962.2 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2018) 07- 1241 - 05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2018.07.014

PK-PD correlation of ginsenoside Rc from Shengmai Injection in patients with angina pectoris

GAO xiaoming, YANG Rui, XIA Suxia, TANG Si, ZHANG Shiliang, DONG Xiaolian, LI Guoxin

Academe of Traditional Chinese Medicine of Liaoning Province, Shenyang 110034, China

Abstract: Objective To evaluate the correlation of pharmacokinetics-pharmacodynamics (PK-PD) of ginsenoside Rc following the intravenous administration of Shengmai Injection in subjects with stable angina pectoris. **Methods** A total of 10 subjects with stable angina pectoris were selected with the intravenous administration of Shengmai Injection for 14 days. The plasma samples were collected at different time points, and the plasma concentration of ginsenoside Rc was determined by liquid chromatograph-mass spectrometry (LC/MS). The concentration-time curves were drawn, and then the non-compartmental model were assessed to obtain the pharmacokinetic parameters. The systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP), and the heart rate (HR) of the subjects were monitored, and the combined PK-PD model was established to calculate the PK-PD parameters. **Results** The pharmacokinetics of ginsenoside Rc conformed to a two-compartment model. The effects of lowering blood pressure and accelerating HR of Shengmai Injection lagged behind the concentrations of ginsenoside Rc in plasma, and indirectly related to plasma concentrations. The effects exhibited good correlation with ginsenoside Rc concentration in effect compartment. The relationship between effects and plasma concentrations fits Inhibitory Effect $I_{\max}$ model and Sigmoid $E_{\max}$ model, respectively. **Conclusions** This study successfully established the combined PK-PD model of ginsenoside Rc in subjects with angina pectoris, which can efficiently predict plasma concentration and effect, and evaluate the effective substance of Shengmai Injection.

Key words: Shengmai Injection; ginsenoside Rc; angina pectoris; liquid chromatograph-mass spectrometry (LC/MS); pharmacokinetics; pharmacokinetics-pharmacodynamics (PK-PD)

收稿日期: 2017-11-21

基金项目: 国家“十二五”重大新药创制项目 (2012ZX09303-017); 国家临床重点专科建设项目经费资助 (2013 年); 国家中医药管理局临床中药学重点学科 (2009 年); 辽宁中医药大学杏林学者青蓝工程 (2013 年)

第一作者: 高小明, 硕士, 主治医师, 从事中西医结合临床研究, Tel: (024)86803043 E-mail: gao7957286@163.com

*通信作者: 杨 瑞, 副研究员, 从事中药药代动力学及代谢组学研究, Tel: (024)86803043 E-mail: yang_rui1983@163.com

李国信, 主任医师, 从事中西医结合临床研究, Tel: (024)86803316 E-mail: syyljdlx024@126.com

药代动力学-药效动力学 (pharmacokinetic-pharmacodynamic, PK-PD) 是将药物的药效学特征与药动学行为进行比较与联系, 采用数学方法描述浓度 (或剂量)、时间和效应三者之间的关系。进行 PK-PD 模型研究, 有助于阐明药物作用机制, 确认作用靶标, 评价药物相互作用, 预测药物毒性反应, 优化给药方案, 指导个体化治疗等, 为药物临床前和临床研究提供有效的研究方法和理论工具^[1-2]。

生脉注射液源于中药方剂“生脉散”, 收载于部颁标准第十五册, 是由红参、麦冬和五味子三味药经提取后制成的灭菌水溶液, 具有益气养阴, 复脉固脱之功效^[3]。相比较于生脉散, 生脉注射液起效快、药效显著。人参皂苷是红参的主要活性成分, 在心血管疾病治疗方面具有显著的疗效, 主要通过抑制心肌细胞肥大^[4]、保护心肌缺血再灌注^[5]、治疗心肌梗死^[6]、抗心肌细胞凋亡^[7]、抗心律失常^[8]、降脂^[9]等途径发挥功效。人参皂苷 Rc 为原人参二醇型皂苷, 本文以其作为指标性成分, 研究生脉注射液干预下人参皂苷 Rc 在心绞痛患者体内的 PK-PD, 拟合 PK-PD 结合模型, 初步探讨生脉注射液的药效物质基础。

1 材料

1.1 主要仪器

Agilent 1200 LC - 6410 QQQ 三重四级杆串联质谱仪、ESI 离子源、Quantitative Analysis version B.01.04 数据处理系统 (安捷伦科技有限公司); XW-80A 微型旋涡混合仪 (上海沪西分析仪器厂); Sigma 3-18K 型低温冷冻高速离心机 (德国 Sigma 公司); XS105 型电子天平 (梅特勒-托利多仪器有限公司); DW-86L386 型超低温保存箱 (青岛海尔公司); MTN-2800W 型氮吹浓缩装置 (天津奥特赛恩斯仪器有限公司); Milli-Q Reference 型超纯水系统 (德国默克公司)。

1.2 主要试剂

生脉注射液 (1 mL 生脉注射液含红参 0.1 g、麦冬 0.312 g、五味子 0.156 g, 规格 20 mL/支, 批号 14090222, 四川省宜宾五粮液集团宜宾制药有限责任公司); 葡萄糖注射液 (规格 100 mL: 5 g, 批号 040000147300, 华仁药业股份有限公司); 人参皂苷 Rc (批号 140529, 质量分数 99.0%, 上海融禾医药科技有限公司); 地西洋 (批号 171225-200302, 中国药品生物制品检定所); 甲醇、乙腈 (色谱级, 德国默克公司); 超纯水 (自制, 经

Milli-Q Reference 超纯水系统过滤)。

2 方法

2.1 受试者选择

根据中药新药临床研究指导原则 2002 版、国际心脏病学会及世界卫生组织临床命名标准化联合专题组报告《缺血性心脏病的命名及诊断标准》, 筛选气阴两虚的证慢性、稳定性、劳累性心绞痛患者 10 名, 年龄 45~70 周岁, 男女不限, 身高 (165±7) cm, 体质量 (68±9) kg。

纳入标准: 受试者知情, 自愿参加本临床试验并签署知情同意书; 参照《慢性稳定性心绞痛诊断与治疗指南》加拿大心血管学会 (CCS) 心绞痛严重程度分级, 心绞痛严重程度评级为 I 级~II 级的患者; 8 分≤心绞痛症状积分≤18 分; 每周发作 2 次或以上的冠心病心绞痛患者。

排除不稳定型心绞痛患者及其他心肺疾病患者。

2.2 给药方案设计及样品采集

本试验采用随机、开放的试验设计方法。招募符合入选标准的 10 名气阴两虚的证慢性、稳定性、劳累性心绞痛患者作为受试者, 试验经辽宁中医药大学附属第二医院伦理委员会批准, 批准号: 2015 (KT) -006-04 (ND)。导入期 2 周, 连续给药 14 d, 每天给药 1 次。第 1~13 天每日早饭后 8 点开始静滴注生脉注射液 60 mL (用 5% 葡萄糖注射液 100 mL 稀释), 匀速静脉滴注, 滴注时间 1.5 h。第 14 天滴注前禁食 10 h 以上, 空腹早晨 8 点开始静脉滴注, 滴注时间 1.5 h。给药后 2 h 统一饮水, 给药后 4、10 h 进食标准餐。

分别于 12、13 d 给药前采集稳态血样, 于第 14 天给药前 0 h、滴注开始后 0.5 和 1.0 h, 滴注结束后 0、0.083 (5 min)、0.5、1、2、4、6、8、12、24、48、96、144 h 静脉采血 4.0 mL 于肝素钠试管中, 3 500 r/min 离心 10 min, 提取上清液分离血浆, 置于 2 mL 空白离心管中, -70 °C 冰箱保存至待测。

试验期间监测受试者生命体征, 包括血压 [收缩压 (SBP)、舒张压 (DBP)、平均血压]、心率 (HR)、心电图、血常规、尿常规、生化指标及受试者主诉。试验中禁服茶、咖啡及其他含咖啡和醇类饮料, 并禁止吸烟。

2.3 血浆样品处理方法

精密量取 200 μL 血浆于 1.5 mL 空白离心管中, 加入地西洋内标溶液 (12.5 mg/L) 10 μL, 涡旋混

匀 30 s, 精密加入乙腈 400 μL , 旋涡混匀 3 min; 14 000 r/min 离心 10 min, 提取上清液, 40 $^{\circ}\text{C}$ N_2 气下吹干, 以 100 μL 流动相复溶, 涡旋混匀 1 min, 14 000 r/min 离心 10 min, 取上清液 10 μL 进样分析。

2.4 血浆中人参皂苷 Rc 分析方法

2.4.1 色谱条件 ZORBAX SB-C18 Synergi POLAR-RP 色谱柱 (30 mm $\times$ 2.16 mm, 3.5 μm), 流动相乙腈-水 (70:30), 体积流量 0.3 mL/min, 柱温 40 $^{\circ}\text{C}$, 进样量 10 μL 。

2.4.2 质谱条件 电喷雾 (ESI) 离子源, 气体流速 9 L/h, 气体温度 350 $^{\circ}\text{C}$, 雾化压力 275 790 Pa, 毛细管电压 4 000 V, 正离子模式检测, 扫描方式为选择反应监测 (SIM), 定量离子为人参皂苷 Rc, m/z : 1 101.7, Fragmentor 320; 内标地西洋, m/z : 285.0, Fragmentor 165; 扫描时间 200 ms。

2.5 PK 模型的拟合

采用液相色谱-串联质谱 (LC-MS) 法测定受试者血浆中人参皂苷 Rc 的血药浓度 (方法学验证部分另行发表), 绘制药-时曲线, 应用隔室模型理论进行 PK 模型拟合 (Pharsight Phoenix WinNonlin 6.3), 以 Akaike's 信息标准 (AIC) 值越小、残差平方和 (SSR) 越小以及拟合度 (CORR) 越大为判断标准, 综合考虑并兼顾各个指标以及模型的简单性, 筛选人参皂苷 Rc 的最佳房室模型。

2.6 PK-PD 模型的拟合

以给药后受试者血浆中的人参皂苷 Rc 的血药浓度为指标建立 PK 模型, 分别以受试者的 SBP、DBP 及 HR 为药效指标, 在 PK 模型基础上建立 PK-PD 结合模型。通过考察不同的 PD 模型, 并输入 PK 参数, 拟合出最佳 PK-PD 结合模型, 描述 PD 参数和药物浓度与药效之间的定量关系。

3 结果

3.1 PK 研究

心绞痛受试者连续给予生脉注射液 14 d 后, 血浆中人参皂苷 Rc 的药-时曲线见图 1, 采用 Pharsight Phoenix WinNonlin 6.3 进行 PK 隔室模型拟合, 综合考虑 AIC 值、SSR、CORR, 确定最佳房室模型为二室模型。模型参数及 PK 参数见表 1、2。

3.2 PK-PD 研究

受试者静滴生脉注射液后, 由于滴注速度较慢, 人参皂苷 Rc 的血药浓度达峰时间为给药后 2 h, 而效应的达峰时间为 12.5 h, 浓度与效应之间存在着明显的滞后现象, 二者并不直接相关, 药-效曲线见图 2。

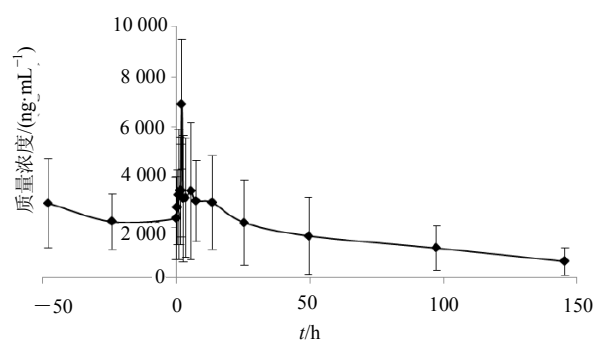


图 1 心绞痛受试者静脉滴注生脉注射液后人参皂苷 Rc 的药时曲线 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Fig. 1 Plasma concentration - timecurve of ginsenoside Rc in angina pectoris patients with intravenous infusion of Shengmai Injection ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

表 1 人参皂苷 Rc 的 PK 隔室模型判断指标 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 1 Compartmental model evaluation index for ginsenoside Rc pharmacokinetics ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

判断指标	一室	二室	三室
SSR	11 878 100	10 499 500	12 442 115
CORR	0.923	0.942 6	0.854 1
AIC	3.203 26	1.009 72	9.642 2

表 2 人参皂苷 Rc 的房室模型 PK 参数 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 2 Compartmental model pharmacokinetics parameters of ginsenoside Rc ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

参数	单位	人参皂苷 Rc
$t_{1/2} (K_{10})$	h	26.093 8 $\pm$ 5.064 8
$t_{1/2(\alpha)}$	h	4.955 8 $\pm$ 2.154 1
$t_{1/2(\beta)}$	h	69.200 7 $\pm$ 23.455 3
K_{10}	h^{-1}	0.026 6 $\pm$ 0.009 5
K_{12}	h^{-1}	0.070 6 $\pm$ 0.036 4
K_{21}	h^{-1}	0.052 7 $\pm$ 0.019 9
$\text{AUC}_{(0 \sim 144 \text{ h})}$	$\text{h} \cdot \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$	79 894.103 0 $\pm$ 15 248.211 5
CL	$\text{mL} \cdot \text{h}^{-1}$	42.135 8 $\pm$ 30.145 2
$C_{\max}$	$\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$	1 977.605 8 $\pm$ 548.330 2
V_1	mL	1 586.217 1 $\pm$ 764.774 8
V_2	mL	2 122.752 7 $\pm$ 625.154 4

采用效应室模型, 通过效应室将血药浓度与效应相关联, 分别以 SBP、DBP 和 HR 为效应指标, 以人参皂苷 Rc 血药浓度作为 PK 指标进行模型的拟合, 以 AIC 值作为指标, 对模型进行筛选, 确定最佳 PK-PD 模型, 模型参数见表 3。人参皂苷 Rc 与 SBP、DBP 之间的药效关系符合 Inhibitory Effect

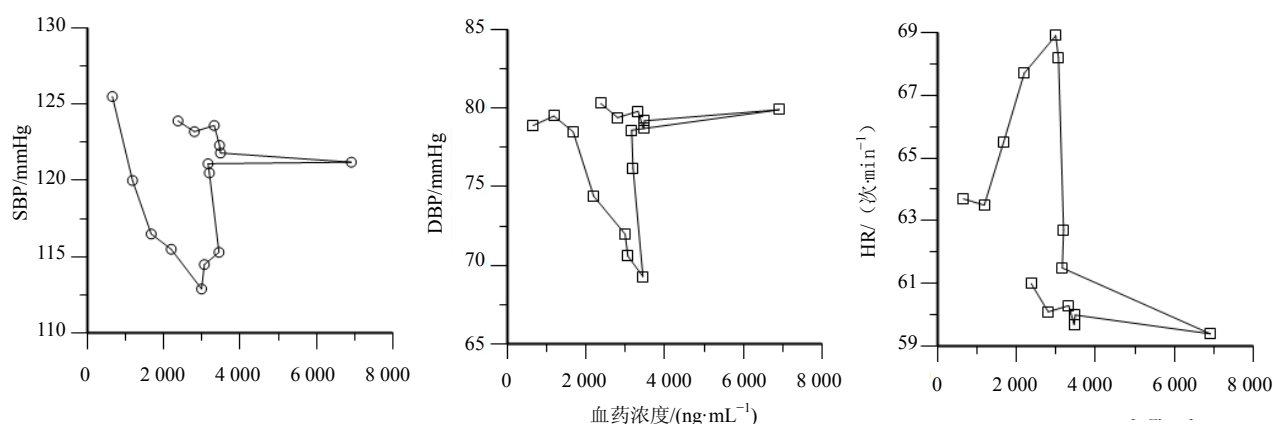
图2 心绞痛受试者体内人参皂苷 Rc 药-效曲线 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)Fig. 2 Concentration - effect curves of ginsenoside Rc in angina pectoris patients ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

表3 生脉注射液中人参皂苷 Rc 对 SBP、DBP 和 HR 变化的 PK-PD 结合模型参数

Table 3 PK-PD parameters of effects ginsenoside Rc on SBP, DBP and HR

参数	单位	SBP	DBP	HR
		Inhibitory Effect Sigmoid $I_{\max}$ 模型	Inhibitory Effect Sigmoid $I_{\max}$ 模型	Sigmoid $E_{\max}$ 模型
$I_{\max}/E_{\max}$	mmHg	85.65	97.26	147.50
IC_{50}/EC_{50}	$\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$	4 186.09	4 184.62	4 466.80
E_0	mmHg	124.52	80.06	58.44
γ		10.00	9.94	9.96
K_{e0}	h^{-1}	0.18	0.17	0.22

Sigmoid $I_{\max}$ 模型, 与 HR 之间的药效关系符合 Sigmoid $E_{\max}$ 模型, 分别表示为:

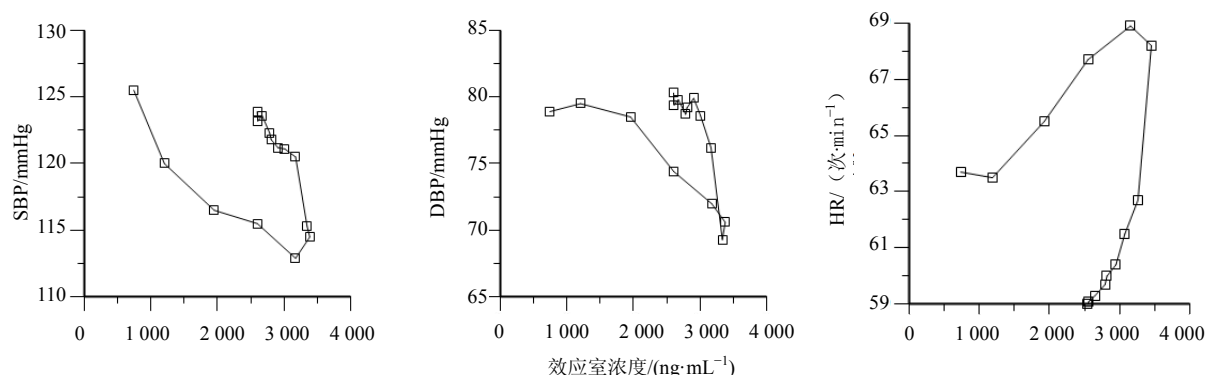
$$\text{Inhibitory Effect Sigmoid } I_{\max}: E = E_0 - \frac{I_{\max} C^\gamma}{C^\gamma + IC_{50}^\gamma}$$

$$\text{Sigmoid } E_{\max}: E = E_0 + \frac{E_{\max} C^\gamma}{C^\gamma + EC_{50}^\gamma}$$

C 为效应室人参皂苷 Rc 浓度, E_0 为给药前初始效应;
 $I_{\max}/E_{\max}$ 为药物的最大效应, 反映药物的内在活性; IC_{50}/EC_{50}

为产生 50% 最大效应时效应室的人参皂苷 Rc 浓度, 反映药物与受体的亲和力大小; γ 为陡度系数, 其大小与效应-浓度曲线的陡度有关。

根据建立的 PK-PD 模型, 计算出效应室药物浓度, 绘制效应室药物浓度-效应曲线, 见图 3。由图可看出, SBP 和 DBP 随效应室药物浓度升高而降低, 12.5 h 降到最低值, 随后 SBP 和 DBP 缓慢回升; HR 随效应室药物浓度升高而升高, 12.5 h 升到最

图3 心绞痛受试者体内人参皂苷 Rc 的效应室浓度-药效曲线 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)Fig. 3 Compartmental concentration-effect curves of ginsenoside Rc in angina pectoris patients ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

高,随后缓慢下降。表明人参皂苷 Rc 的效应室浓度与药效之间具有良好的相关性,人参皂苷 Rc 对心绞痛患者具有降血压和加快 HR 的作用。

4 讨论

随着各种先进检测技术的发展应用及建模理论和方法的完善,PK-PD 结合模型研究不断深入,描述复杂药动过程及药效机制的 PK-PD 模型研究成为重点^[10]。尤其是对于具有多靶点、多环节作用的中药及其活性成分,以及抗肿瘤药物、心血管活性药物、中枢神经系统药物来说,PK-PD 结合模型研究具有重要的理论和实际意义^[11]。建立基于作用机制的 PK-PD 结合模型是 PK-PD 研究的发展趋势^[12]。选择与作用机制相关,并且稳定的、可连续定量和可重复性的效应指标,探讨其与药物浓度的相关性是成功建立 PK-PD 结合模型的关键^[13-14]。

心绞痛的直接发病原因是心肌供血的绝对或相对不足,心绞痛发生时,基于患者的情绪变化,疼痛刺激等,可以诱发肾上腺素分泌,导致血压上升、HR 下降。研究表明,人参二醇型皂苷具有抗心肌缺血再灌注损伤的作用^[15],推测其药理作用类似人参皂苷 Rb₁^[16],可能具有阻断钙离子通道的能力,降低延迟外向钾电流,在心肌细胞内钙浓度下降的同时,使心肌不应期延长,有利于终止兴奋的折反^[17],起到降低血压、提高 HR 的效果,具体作用机制还需进一步考察研究。

研究结果表明,人参皂苷 Rc 符合二房室模型,药物静滴进入体内后逐渐向周边室分布,即药物从血管向组织分布转化的过程。因此,药物的分布速率较慢,导致药效的变化滞后于血药浓度的变化。SBP 和 DBP 随效应室药物浓度升高而降低,12.5 h 降到最低值,随后 SBP 和 DBP 缓慢回升;HR 随效应室药物浓度升高而升高,12.5 h 升到最高值,随后缓慢下降。表明人参皂苷 Rc 的效应室浓度与药效之间具有良好的相关性,人参皂苷 Rc 与心绞痛患者降血压和加快 HR 作用相关,可能是生脉注射液降血压和加快 HR 作用的主要效应成分。本研究以受试者的 SBP、DBP 和 HR 为药效评价指标,成功建立了人参皂苷 Rc 在心绞痛患者体内的 PK-PD 结合模型,可有效用于预测生脉注射液中人参皂苷 Rc 的血药浓度和效应。

另外,试验中还选取了心电图、内皮素、血管紧张素等指标作为药效指标进行 PK-PD 的拟合,但是这些指标的变化趋势不明显,拟合相关性较低,

未做深入评价。

参考文献

- [1] Soto E, Keizer R J, Trocóniz I F, et al. Predictive ability of a semi-mechanistic model for neutropenia in the development of novel anti-cancer agents: two case studies [J]. Invest New Drugs, 2011, 29(5): 984-995.
- [2] Wang S, Zhou Q Y, Gallo J M. Demonstration of the equivalent pharmacokinetic/pharmacodynamics dosing strategy in a multiple-dose study of gefitinib [J]. Mol Cancer Ther, 2009, 8(6): 1438-1447.
- [3] 杨昌杰. 心内科临床中生脉注射液的应用研究 [J]. 心血管病防治知识: 学术版, 2015(10): 102-103
- [4] 孔宏亮, 黄带发, 王聿杰. 人参皂甙 Rb₁ 通过 PKC 途径抑制 ET-1 诱发的乳鼠心肌肥大 [J]. 心血管康复医学杂志, 2015, 24(1): 10-15.
- [5] 张庆勇, 陈燕萍, 刘 芬, 等. 人参皂苷 Rg₁ 对大鼠急性心肌缺血抗氧化损伤指标及超微结构的影响 [J]. 中国循环杂志, 2015, 30(2): 164-167.
- [6] 周 芹, 王 晞, 王 龙. 人参皂苷 Rh₂ 对高脂膳食大鼠心肌缺血再灌注时内皮祖细胞的影响 [J]. 实用药物与临床, 2016, 19(1): 1-6.
- [7] Pasupathy S, Homer-Vanniasinkam S. Ischaemic preconditioning protects against ischaemia/reperfusion injury: emerging concepts [J]. Eur J Endovasc Surg, 2005, 29(2): 106-115.
- [8] 孟红旭, 姚明江, 刘建勋. 人参皂苷 Re 对大鼠心室肌细胞钠、钾离子通道的影响 [J]. 世界中医药, 2013, 8(10): 1147-1149.
- [9] 贾桂燕, 张 晶, 韩立坤, 等. 人参皂苷降脂作用的研究 [J]. 天然产物研究与开发, 2005, 17(2): 160-162.
- [10] Yu J, Karcher H, Feire AL, et al. From target selection to the minimum acceptable biological effect level for human study: use of mechanism-based PK/PD modeling to design safe and efficacious biologics [J]. AAPS J, 2011, 13(2): 169-178.
- [11] Bertera F M, Mayer M A, Opezzo J A, et al. Comparison of different pharmacodynamic models for PK-PD modeling of verapamil in renovascular hypertension [J]. J Pharmacol Toxicol Methods, 2008, 57(3): 212-219.
- [12] Csajka C, Verotta D. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modelling: history and perspectives [J]. J Pharmacokinet Pharmacodyn, 2006, 33(3): 227-279.
- [13] Caruso A, Frances N, Meille C, et al. Translational PK/PD modeling for cardiovascular safety assessment of drug candidates: Methods and examples in drug development [J]. J Pharmacol Toxicol Methods, 2014, 70(1): 73-85.

(下转第 1259 页)

料配比及制剂工艺的差别。部分企业一味追求产品快速溶出,处方和工艺较原研药添加更多的辅料,导致其在3种介质中的溶出曲线均与原研药对应的曲线不相似,从而影响仿制药的内在质量。

4.3 小结

本研究采取了法定检验结合探索性研究这一新模式对国产氯雷他定片,从标准到质量的现状、质量影响因素各方面进行了较全面的分析和评价。由法定检验可知:目前国产氯雷他定片剂产品按各执行标准检验能符合现行标准要求,合格率达100%。通过探索性研究发现还存在一些问题,《中国药典》2015年版收载的氯雷他定片标准中溶出度方法采用单点溶出控制法有其不足之处,采用生物药剂学分类系统(BCS)Ⅱ类药物的两点测定法能更准确的区分药品优劣。建议生产企业改进生产工艺,提高产品质量,进一步加强对氯雷他定片剂质量的监管。

参考文献

- [1] 崔京,黄健,霍立茹,等.氯雷他定片含量及有关物质的HPLC测定[J].中国医药工业杂志,2002,

33(6): 294-295.

- [2] Reddy K V, Babu J M, Kumar Y R, et al. Impurity profile study of loratadine [J]. J Pharm Biomed Anal, 2003, 32(1): 29-39.
- [3] 唐立超,郭伟斌,郑淑凤,等. HPLC 测定氯雷他定的含量及其有关物质 [J]. 中国现代应用药学, 2014, 31(8): 994-997.
- [4] 崔宏霞,宋敏,杭太俊. 氯雷他定有关物质的液质联用鉴定 [J]. 药学与临床研究, 2013, 21(5): 505-512.
- [5] Nacs A, Berkesi O, Szabo-revesz P, et al. Achievement of pH-independence of poorly-soluble, ionizable loratadine by inclusion complex formation with dimethyl- β -cyclodextrin [J]. Incl Phenom Macrocycl Chem, 2009, 64(3): 249-254.
- [6] 郑淑凤,郭伟斌,王玉,等. 氯雷他定片溶出度测定方法的改进 [J]. 中国现代应用药学, 2015, 32(2): 178-181.
- [7] 谢沐风. 简介日本“药品品质再评价”工程(溶出度研究系列一) [J]. 中国药品标准, 2005, 6(6): 42-46.
- [8] 谢沐风. 改进溶出度评价方法,提高固体药物制剂水平-论如何提高我国口服固体制剂的内在品质(溶出度研究系列二) [J]. 中国药品标准, 2006, 7(1): 48-51.

(上接第1245页)

- [14] Balaje R M, Sidhu P K, Kaur G., et al. Mutant prevention concentration and PK-PD relationships of enrofloxacin for *Pasteurella multocida* in buffalo calves [J]. Res Vet Sci, 2013, 95(3): 1114-1124.
- [15] 赵丹,林彦,李杨,等. 人参二醇组皂甙对心肌缺血再灌注 CO、TPVR 及血清 NE 含量的影响 [J]. 白

求恩医科大学学报, 1995, 21(5): 482-484.

- [16] 夏素霞,杨瑞,唐思,等. 生脉注射液中人参皂苷 Rb1 在心绞痛患者体内的 PK-PD 结合模型研究 [J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2017, 19(5): 837-840.
- [17] 马越. 人参皂甙单体 Rb1 对心肌缺血的保护作用及其机制 [D]. 长春: 东北师范大学生命科学学院, 2000.