

基于微透析技术结合液质联用的丹酚酸 B 正常和高脂血症大鼠药动学比较研究

朱黎霞¹, 张英丰^{2*}

1. 南方医科大学珠江医院 中医科, 广东 广州 510282

2. 广州中医药大学中药学院, 广东 广州 510006

摘要: **目的** 探讨丹酚酸 B 单体在正常大鼠和高脂血症大鼠体内的药动学特征。**方法** 复制大鼠高脂血症动物模型, 建立丹酚酸 B 微透析样品的液质联用检测方法, 研究丹酚酸 B 低、中、高剂量 (25、50、100 mg/kg) ig 给药的正常和高脂血症大鼠的药动学特征。采用微透析技术定时采样, 微透析样品经体内回收率校正后液质联用检测, 以采样时间中点对血药浓度建立药-时曲线, 采用非房室模型拟合获得药动学参数。**结果** 正常大鼠丹酚酸 B 低、中、高剂量 (25、50、100 mg/kg) 主要药动学参数, 达峰浓度 ($C_{\max}$) 分别为 (38.551 ± 6.692) 、 (95.550 ± 12.544) 、 (204.251 ± 20.342) ng/mL, 达峰时间 ($t_{\max}$) 分别为 (1.125 ± 0.000) 、 (1.375 ± 0.125) 、 (1.125 ± 0.125) h, 药-时曲线下面积 (AUC_{0-t}) 分别为 (65.995 ± 12.367) 、 (178.806 ± 33.592) 、 (422.836 ± 72.344) h·ng/mL, 平均滞留时间 (MRT) 分别为 (2.002 ± 0.061) 、 (1.911 ± 0.042) 、 (1.955 ± 0.053) h; 高脂血症大鼠丹酚酸 B 低、中、高剂量 (25、50、100 mg/kg) 主要药动学参数, $C_{\max}$ 分别为 (49.265 ± 7.317) 、 (113.986 ± 15.294) 、 (246.454 ± 30.476) ng/mL, $t_{\max}$ 分别为 (1.125 ± 0.000) 、 (1.125 ± 0.125) 、 (1.375 ± 0.125) h, AUC_{0-t} 分别为 (96.013 ± 15.384) 、 (207.192 ± 32.676) 、 (486.843 ± 89.276) h·ng/mL, MRT 分别为 (2.161 ± 0.049) 、 (2.089 ± 0.033) 、 (2.097 ± 0.035) h。**结论** 结果表明液质联用检测方法灵敏度高、专属性强, 能够满足分析要求。高脂血症各剂量组丹酚酸 B $C_{\max}$ 、 AUC_{0-t} 均高于正常组, 平均滞留时间长于正常组, 有利于体内长时间滞留来发挥疗效, 但差异无统计学意义。

关键词: 丹酚酸 B; 血液微透析; 液质联用; 高脂血症; 药动学

中图分类号: R285.61

文献标志码: A

文章编号: 0253-2670(2015)01-0090-06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2015.01.018

Pharmacokinetic comparative study on salvianolic acid B in normal and hyperlipidemic rats based on microdialysis technique combined with liquid chromatography-mass spectrometry

ZHU Li-xia¹, ZHANG Ying-feng²

1. Department of Traditional Chinese Medicine, Zhujiang Hospital, South Medical University, Guangzhou 510282, China

2. College of Chinese Materia Medica, Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou 510006, China

Abstract: Objective To study the pharmacokinetics of salvianolic acid B (Sal B) monomer in normal and hyperlipidemic rats.

Methods The hyperlipidemic rat model was replicated successfully by using high fat diet. The detection method for microdialysis samples was established by using LC-MS. The pharmacokinetic study on Sal B in normal and hyperlipidemic rats was carried out after ig administration with low-, medium-, and high-dose (25, 50, and 100 mg/kg) Sal B using microdialysis sampling technology. The microdialysis samples were corrected with *in vivo* recoveries and followed by LC-MS detection. The plasma drug concentration-time curves were established by the sampling time midpoint as timeline. The pharmacokinetic fitting parameters were obtained by using non-compartment model. **Results** The LC-MS detection method was sensitive, specific, and able to meet the analytical requirements. The main pharmacokinetics parameters of normal rat after ig administration with low-, medium-, and high-dose Sal B were as follows: $C_{\max}$ were (38.551 ± 6.692) , (95.550 ± 12.544) , and (204.251 ± 20.342) ng/mL, respectively, $t_{\max}$ were (1.125 ± 0.000) , (1.375 ± 0.125) , and (1.125 ± 0.125) h, respectively, AUC_{0-t} were (65.995 ± 12.367) , (178.806 ± 33.592) , and (422.836 ± 72.344) h·ng/mL,

收稿日期: 2014-05-27

基金项目: 国家自然科学基金项目 (30701097)

作者简介: 朱黎霞, 主治医师。Tel: (020)61643456 E-mail: zhulx2007@163.com

*通信作者 张英丰, 副教授, 从事生物药剂学与药物动力学研究。Tel: (020)39358043 E-mail: zyfeng-2006@163.com

respectively, MRT were (2.002 ± 0.061) , (1.911 ± 0.042) , and (1.955 ± 0.053) h, respectively; The main pharmacokinetics parameters of hyperlipidemia rats after ig administration with low-, medium- and high-dose Sal B were as follows: $C_{\max}$ were (49.265 ± 7.317) , (113.986 ± 15.294) , and (246.454 ± 30.476) ng/mL, $t_{\max}$ were (1.125 ± 0.000) , (1.125 ± 0.125) , and (1.375 ± 0.125) h, respectively, AUC_{0-7} were (96.013 ± 15.384) , (207.192 ± 32.676) , and (486.843 ± 89.276) h·ng/mL, respectively, MRT were (2.161 ± 0.049) , (2.089 ± 0.033) , and (2.097 ± 0.035) h, respectively. **Conclusion** The LC-MS method is suitable for the analysis with the high sensitivity and strong specificity. The pharmacokinetics parameters of Sal B of hyperlipidemia rats, such as $C_{\max}$, AUC_{0-7} , and MRT, are higher than those of normal rats, which is conducive to play a therapeutic role, but without statistical significance.

Key words: salvianolic acid B; blood microdialysis; HPLC-MS/MS; hyperlipidemia; pharmacokinetics

中药活性成分作用于机体后, 药物对机体的作用和机体对药物的处置与受试者机能状态密切相关, 受试对象不同机能状态可能会影响体内过程。药动学通过对药物进行吸收、分布、代谢、排泄(ADME)的研究, 通过提取达峰时间($t_{\max}$)、达峰浓度($C_{\max}$)、药-时曲线下面积(AUC)、清除率(CL)、消除速率(K_e)、半衰期($t_{1/2}$)等药动学参数, 有利于临床合理化用药、个体化用药、优化给药方案以提高疗效、降低毒副作用。需要长期用药的均为处于亚健康或病理状态的患者, 故进行病理状态下的药动学研究对临床实践更有指导意义。

近年来以丹酚酸 B (salvianolic acid B, Sal B) 为代表的丹参水溶性成分日益引起重视, 对其研究越来越深入。大量研究证实, 丹酚酸 B 对高脂血症所致的动脉壁损伤有明显的保护作用^[1], 对于高脂血症有确切疗效^[2-3]。目前国内尚无其病理状态下药动学研究的公开报道。

微透析技术是药动学研究的新方法^[4], 通过将具有“采样”、“纯化”双重作用的微透析探针植入到受试对象血液、脑组织、皮肤等特定部位, 通过药物在体液内和微透析探针灌流液间浓度差进行被动扩散, 从而被微透析探针内恒速流动的灌流液带出, 达到“活体、动态、微量、微创”采样的目的。微透析样品体积多小于 40 μ L, 样本量大, 浓度低, 检测难度大。液质联用(HPLC-MS/MS)具有灵敏度高、进样体积小、分析时间短、选择性好、可同时检测多个成分的独特优势, 非常契合微透析样品的高通量分析。

本实验拟结合微透析采样技术和液质联用检测方法, 通过喂饲高脂饲料法复制高脂血症大鼠模型, 对比丹酚酸 B 低、中、高剂量下 ig 给药后在正常和高脂血症大鼠体内药动学特征, 对临床合理用药提供借鉴。

1 材料

1.1 仪器

Finnigan TSQ Quantum ACCESS 型液相色谱-

三重四极杆串联质谱仪, 包括 Finnigan Surveyor LC 泵、Surveyor AS 自动进样器、电喷雾离子化电离源(ESI)、真空脱气机、温控柱温箱、温控样品室、Xcalibur 2.0 数据处理系统; BP211D 万分之一精密天平(Sartorius Company); 美国 BAS 公司微透析系统: MD0100 灌注器、MD1001 灌注器推进泵、MD1002 灌注器支架、MD1000 流速控制器、CMA/20 Elite 血液微透析探针(透析膜长度为 10 mm, 分子截留值为 2×10^4)。

1.2 药品与试剂

丹酚酸 B 对照品(批号 111562-200603, 中国食品药品检定研究院); 丹酚酸 B 单体(南京泽郎医药科技有限公司, 经 HPLC 测定, 丹酚酸 B 质量分数为 98.3%, 批号 ZL140111582); 乙腈(色谱纯, 美国 Fisher 公司); 肝素钠注射液(江苏万邦生化医药股份有限公司)。甲酸、氯化钠、氯化钾等为分析纯。

1.3 动物

同一批次的健康雄性 SD 大鼠, 清洁级, 体重 (200 ± 10) g, 广州中医药大学动物实验中心提供, 许可证号 SCXK 粤 2008-0020, 正常组给予普通饲料, 高脂组给予高脂饲料, 均喂养相同时间。

1.4 软件

OriginPro 绘图软件 V8.0724 (美国 OriginLab 公司), Kinetic4.4.1 药动学软件(美国 Thermo Electron 公司)。

2 方法与结果

2.1 色谱-质谱条件

色谱条件: Agilent zorbax SB-Aq C_{18} 色谱柱(100 mm $\times$ 2.1 mm, 3.5 μ m), 流动相为乙腈-水(40:60, 含有 0.05% 的甲酸), 体积流量 0.15 mL/min, 样品温度 4 $^{\circ}$ C, 柱温 25 $^{\circ}$ C。进样体积均为 15 μ L。

质谱条件: ESI 离子源, 喷雾电压 3 000 V, 鞘气压力 206.85 kPa, 辅助气压力 55.16 kPa, 毛细管温度 350 $^{\circ}$ C, N_2 流量 8 L/min; 离子检测方式为选择性反应监测(SRM), 丹酚酸 B 母离子-子离子离

子对为 m/z 717 $\rightarrow$ 519 (25 eV), 负离子模式, 扫描宽度 m/z 0.02, 扫描时间 0.5 min。

2.2 方法学考察

2.2.1 Ringer 液的配制 精密称取 NaCl 8.631 g、CaCl₂ 0.263 2 g、KCl 0.305 0 g 置于 1 000 mL 量瓶中, 去离子水定容至刻度, 摇匀, 用 0.2 μ m 水系微孔滤膜滤过, 即得 Ringer 液。临用时配制。

2.2.2 标准曲线的制备 以含 0.1% 甲酸的 Ringer 液为溶剂制备对照品溶液, 临用前配制。质量浓度为 2.5、5、10、20、100、200、400 ng/mL 的丹酚酸 B 对照品溶液, 均进样 15 μ L 测定。以丹酚酸 B 色谱峰面积 (A) 为纵坐标, 以样品中丹酚酸 B 质量浓度 (C) 为横坐标,

用加权 ($1/X^2$) 最小二乘法进行回归运算, 求得丹酚酸的线性回归方程为 $A=443.908 C-87.455$ ($R^2=0.999$ 1, 权重为 $1/C^2$), 质量浓度在 2.5~400 ng/mL 呈良好线性关系。定量限约为 1 ng/mL。

2.2.3 专属性考察 大鼠植入血液微透析探针后以 2.5 μ L/min 灌流空白 Ringer 液, 连续收集 100 μ L 作为空白, 对空白透析液、对照品溶液与微透析样品进行液质联用分析。在选定的色谱条件下, 空白透析液基线噪音较小, 丹酚酸 B 峰形良好, 对照品出峰位置无杂质峰干扰, 保留时间为 3.6 min, 分析方法具有良好的专属性。丹酚酸 B 母离子和子离子质谱扫描图见图 1, 微透析样品色谱图见图 2。

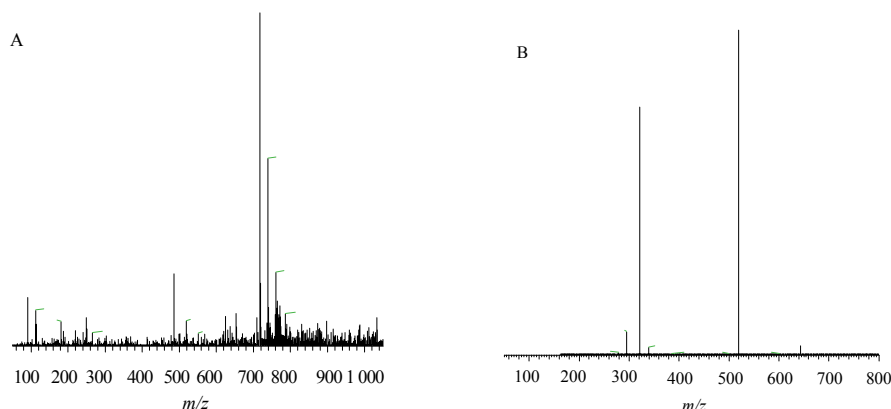


图1 丹酚酸 B 母离子 (A) 和子离子 (B) 质谱扫描图

Fig. 1 Full-scan spectra of parent ion (A) and product ion (B) of Sal B

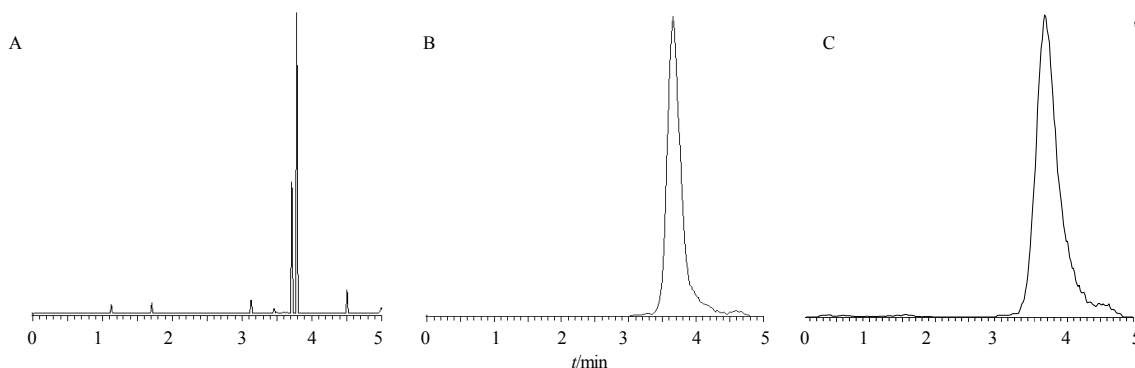


图2 空白透析液 (A)、丹酚酸 B 对照品溶液 (B) 和丹酚酸 B 微透析样品 (C) HPLC-MS/MS 色谱图

Fig. 2 HPLC-MS/MS of blank microdialysis (A), Sal B reference solution (B), and Sal B microdialysis sample (C)

2.2.4 精密度考察 取低、中、高 3 个质量浓度 (2.5、20、400 ng/mL) 的丹酚酸 B -70 $^{\circ}$ C 冰冻质控样品各 5 份, 连续测定 5 d, 记录峰面积, 以峰面积 RSD 值评价仪器精密度, 计算日内精密度和日间精密度。结果表明高、中、低 3 个质量浓度日内、日间精密度良好, 峰面积 RSD 均小于 4%。

2.2.5 稳定性考察 配制 2.5、20、400 ng/mL 3 个质量浓度丹酚酸 B Ringer 液, 分别考察于 4 $^{\circ}$ C 避光放置

4、8、12、24 h, 样品 -70 $^{\circ}$ C 冰冻 21 d 以及冻融稳定性。在设定的考察时间液质检测, 记录峰面积, 以峰面积 RSD 值评价其稳定性。结果表明, 高、中、低质量浓度下丹酚酸 B Ringer 液 4 $^{\circ}$ C 放置峰面积 RSD 值均 $>5\%$, 表明在未加酸抑制的情况下常温保存稳定性较差, 不利于长期保存。短期冰冻高、中、低 3 个质量浓度测定结果 RSD 分别为 1.69%、1.54% 和 1.75%, 表明样品在 -70 $^{\circ}$ C 冰冻环境下能短期稳定放

置。高、中、低3个质量浓度在反复3次冻融后的测定结果RSD分别为1.86%、1.67%和1.55%，均小于2.0%，表明样品在反复冻融3次后仍保持稳定。结果提示丹酚酸B微透析样品需要低温冷冻保存待测。

2.3 大鼠给药方法及血液微透析采样

2.3.1 高脂血症大鼠模型的复制 SD大鼠每日食用高脂饲料(配方为79%基础饲料、1%胆固醇、10%猪油、10%蛋黄粉)，连续6周，采集血液，分离血清，测定血脂5项，其胆固醇(TC)、低密度脂蛋白(LDL)、三酰甘油(TG)较正常组显著升高，高密度脂蛋白(HDL)明显降低，模型复制成功。

2.3.2 动物分组 SD大鼠正常组和高脂血症组各12只，分别ig给予高、中、低剂量(100、50、25 mg/kg)丹酚酸B，每个剂量组各4只大鼠。经单因素方差分析(SAS 9.0 system for windows 软件，美国SAS公司)，正常组和高脂血症组间血脂指标(TG、TC、HDL、LDL、极低密度脂蛋白)差异有显著性($P<0.01$)，高脂血症3个剂量组组间血脂各指标差异无显著性($P>0.05$)。

2.3.3 血液微透析探针的植入 大鼠随机分组后自由进食和饮水，适应性饲养3~5 d。大鼠ip戊巴比妥钠麻醉后仰位固定，分离右颈静脉，眼科剪做V型切口，将浸润肝素后的CMA/20探针植入右颈静脉中，浸没于充盈血液内，以2.5 $\mu\text{L}/\text{min}$ 灌流空白Ringer液平衡0.5 h。

2.3.4 血液微透析样品的收集 取丹酚酸B单体溶于适量Ringer液，大鼠按5 mL/kg给药，低、中、高剂量组给药量分别设定为25、50、100 mg/kg，临用前配制。大鼠ig给药完毕作为零时间点采集样品。空白Ringer液灌流体积流量保持2.5 $\mu\text{L}/\text{min}$ ，每15分钟收集1份微透析样品，连续灌流5 h，每份样品收集于100 μL EP管内，体积均为37.5 μL ，-70 $^{\circ}\text{C}$ 保存待测。液质联用检测透析液中丹酚酸B质量浓度($C_{\text{dialysate}}$)。

2.3.5 体内回收率的测定 血液微透析实验结束后，继续灌流2 h空白Ringer液，然后更换100 ng/mL($C_{\text{perfusate}}$)的丹酚酸B Ringer液继续灌流2 h，体积流量和收集方式同“2.3.4”，其中前3份标本弃去，后3份标本进样测定。以灌流液和透析液浓度差值与灌流液浓度比值 $[(C_{\text{perfusate}} - C_{\text{dialysate}})/C_{\text{perfusate}}]$ 为体内回收率，进行微透析样品浓度校正。正常和高脂血症大鼠体内回收率均在22%~25%。

2.3.6 体内回收率的稳定性实验 正常大鼠植入血

液微透析探针后不给予药物，探针内分别灌流低、中、高3个质量浓度(2.5、20、400 ng/mL)的丹酚酸B Ringer液(不含甲酸)，以2.5 $\mu\text{L}/\text{min}$ 体积流量灌流，每15分钟为间隔收集透析液，连续灌流5 h，测定透析液中丹酚酸B质量浓度。每个质量浓度4只大鼠，根据下列公式计算体内回收率，以其评价采样周期内体内回收率的稳定性和高、中、低灌流质量浓度下体内回收率的差异性。微透析探针在采样周期内其体内回收率保持相对恒定，RSD<3%，且高、中、低灌流质量浓度下体内回收率无显著性差异，说明微透析法适合丹酚酸B的药动学研究。

2.4 药动学参数

血液中游离丹酚酸B质量浓度通过体内回收率校正而得，每个有效样本均进行自身体内回收率的校正。

血液游离丹酚酸B质量浓度= $C_{\text{dialysate}}$ /体内回收率

以丹酚酸B血药浓度对采样时间的中点作图，平均血药浓度-时间曲线见图3。采用Kinetica 4.4.1药动学软件按非房室模型处理，所得药动学参数见表1。

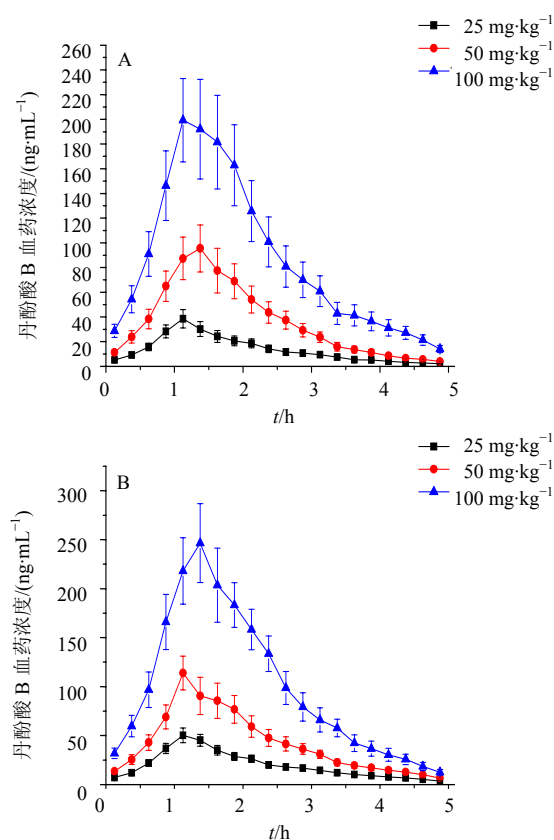


图3 丹酚酸B在正常大鼠(A)和高脂血症大鼠(B)的平均血药浓度-时间曲线

Fig. 3 Mean plasma concentration-time curves of Sal B in normal (A) and hyperlipemic (B) rats

表 1 丹酚酸 B 在正常大鼠和高脂血症大鼠的药动学参数

Table 1 Pharmacokinetic parameters of Sal B in normal and hyperlipemic rats

参数	单位	正常大鼠			高脂血症大鼠		
		25 mg·kg ⁻¹	50 mg·kg ⁻¹	100 mg·kg ⁻¹	25 mg·kg ⁻¹	50 mg·kg ⁻¹	100 mg·kg ⁻¹
$C_{\max}$	ng·mL ⁻¹	38.551±6.692	95.550±12.544	204.251±20.342	49.265±7.317	113.986±15.294	246.454±30.476
$t_{\max}$	h	1.125±0.000	1.375±0.125	1.125±0.125	1.125±0.000	1.125±0.125	1.375±0.125
AUC_{0-t}	h·ng·mL ⁻¹	65.995±12.367	178.806±33.592	422.836±72.344	96.013±15.384	207.192±32.676	486.843±89.276
$AUC_{0-\infty}$	h·ng·mL ⁻¹	68.861±15.285	183.126±41.674	442.366±85.346	101.566±19.893	216.454±34.272	495.663±92.643
K_e	h ⁻¹	0.743±0.016	0.938±0.048	1.428±0.052	0.641±0.022	0.717 8±0.031	0.721±0.049
$AUMC_{0-t}$	h ² ·ng·mL ⁻¹	119.922±22.182	324.397±55.673	805.515±94.531	183.802±22.645	394.069±59.767	920.079±118.642
$AUMC_{0-\infty}$	h ² ·ng·mL ⁻¹	137.748±34.921	350.034±67.593	852.269±106.795	219.495±25.973	452.137±67.832	969.256±138.647
$t_{1/2}$	h	0.932±0.112	0.738±0.089	0.960±0.064	1.081±0.024	0.965±0.018	0.985±0.047
MRT	h	2.002±0.061	1.911±0.042	1.955±0.053	2.161±0.049	2.089±0.033	2.097±0.035
CL	mL·ng ⁻¹ ·h ⁻¹	72 611.717±1 236.820	54 607.424±1 069.756	45 211.474±972.648	49 232.117±2956.784	46 199.108±2 288.692	40 350.209±867.328

3 结论与讨论

近年来丹参水溶性成分对心脑血管疾病良好的药理活性引起学界重视,对其研究日渐深入。丹酚酸 B 为水溶性成分群的代表性成分,具有水溶性好、相对分子质量较大、体内外稳定性差、跨膜渗透性差、生物利用度低、血浆蛋白结合率高等特点,口服给药的药动学研究存在一定困难^[5]。本实验采用液质联用建立了丹酚酸 B 微透析样品的专属性检测方法,灵敏度高、选择性好、高效快速。国内尚未有丹酚酸 B 微透析样品液质检测的相关报道。

研究表明丹酚酸 B 水溶液的稳定性较差,在常温下避光保存容易发生水解、氧化等反应,需要加入甲酸抑制其解离,或者在低温下冷冻保存可大大提高稳定性。

微透析技术作为新型的生物采样技术,兼有“采样”和“纯化”双重功能,尤其适合水溶性物质采样,微透析样品直接进液质分析,无需沉蛋白、液液萃取、固相萃取等繁琐步骤,大大提高了研究效率和实验结果的准确度,降低劳动强度。如 Zhang 等^[6]对丹参水提取物 ig 给药后进行血-脑的微透析采样,评价了丹酚酸 B、丹参素等脑相对分布特性。在日益重视动物福利的背景下,减少动物数、采用替代方案、优化实验方案的 3R 原则得到了国际广泛承认。本实验采用微透析法采样,大大减少了实验动物,凸显了微透析技术的独特优势。

微透析法获得的药动学参数和常规血药浓度法可能存在差异。血药浓度法根据某瞬间的微量体液和整体组成完全一致、局部可完全代表整体的特点

进行药动学研究,其浓度为实时药物浓度。微透析法样品浓度为真实浓度的一部分,需要进行体内回收率的校正,本质上为采样间隔内的平均浓度。受采样周期影响,可能会错过重要浓度节点,但采样频率更为频繁,药-时曲线更平滑。最重要的区别是微透析法获得的是游离药物浓度,血药浓度法获得的是游离、结合药物浓度之和,而药理学研究证实游离药物浓度和药效的关联性更佳,这是本课题研究意义所在。

研究结果显示,正常组和高脂血症组大鼠 ig 不同剂量丹酚酸 B 单体后,其药动学参数存在一定的差异。 $C_{\max}$ 随剂量增加线性增大,各剂量组 $t_{\max}$ 基本一致。达峰浓度与剂量的比值 ($C_{\max}/D$)、血药浓度曲线下面积和给药剂量的比值 ($AUC_{0-\infty}/D$) 随给药剂量增大,说明丹酚酸 B 在大鼠体内的吸收尚未出现饱和现象。

在丹酚酸 B 蛋白结合率保持相对固定的前提下,游离药物浓度的 AUC 亦可近似反映其生物利用度。对比正常和高脂血症大鼠参数,发现高脂血症组各剂量 $C_{\max}$ 、 AUC_{0-t} 、 $AUC_{0-\infty}$ 均高于正常组,高脂血症组 K_e 慢于正常组, $t_{1/2}$ 、平均滞留时间 (MRT) 长于正常组,有利于体内长时间滞留来发挥疗效,但差异无统计学意义。

高脂血症指血浆中 TC、TG、LDL、载脂蛋白中任意一种或多种高于正常值,伴或不伴 HDL 低于正常值,其从本质上属于脂质代谢紊乱。在此病理状态下,药物的蛋白结合率、跨膜渗透性、滞留特征等受微观环境的影响,均可能发生改变,从而

影响药物的体内过程。通过对丹酚酸 B 的研究证实了此设想。

微透析样品所测定的为游离药物浓度,受蛋白结合率和体内探针回收率的双重制约。景春杰等^[7]研究证实,丹酚酸 B 具有较高的蛋白结合率,意味着体内游离药物浓度处于低水平。丹酚酸 B 本质上属于溶解性好、渗透性低的物质,生物利用度极低^[8],本研究结果及万仁忠等^[9]的研究均证实此点,且其稳定性较差,在体内易于分解为丹参素、紫草酸、迷迭香酸等^[10],故其药动学研究存在一定困难,对样品检测提出挑战。液质联用在丹酚酸 B 微透析样品检测上具有难以替代的巨大优势,但高浓度盐的存在不仅会增加基质效应,亦会损伤仪器,故如何除去小体积微透析样品的盐分,是微透析样品液质检测的现实困难。

参考文献

- [1] 侯旭敏,沈伟,倪唤春,等.丹参多酚酸 B 对高脂血症兔内皮功能的改善作用[J].中国中西医结合杂志,2004,24(9):7-9.
- [2] 张益嘉,吴铁,戴娟秀.丹参水溶性有效部位群与丹酚酸 B 对去卵巢大鼠血脂的调节作用[J].辽宁中医药大学学报,2008,10(7):146-148.
- [3] 吕炳强,范英昌,孙连胜.丹酚酸 B、丹参酮 II_A 对动脉粥样硬化家兔血清一氧化氮及甘油三酯的影响[J].天津中医学院学报,2006,25(1):32-34.
- [4] 朱黎霞,张英丰.血液微透析法结合液质联用的丹参水煎液清醒动物多次给药药动学研究[J].中草药,2014,45(15):2206-2209.
- [5] 李自强,刘志东,顾慧,等.药物溶出/吸收仿生系统研究丹酚酸 B 缓释片释放规律[J].药物评价研究,2010,33(5):367-373.
- [6] Zhang Y J, Wu L, Yuan Y, *et al.* Pharmacokinetics of phenolic compounds of Danshen extract in rat blood and brain by microdialysis sampling[J]. *J Ethnopharmacol*, 2011, 136(1): 129-136.
- [7] 景春杰,毕开顺,果德安,等.丹酚酸 B 与大鼠血浆蛋白结合率的测定[J].药学报,2010,45(3):343-346.
- [8] Wu Y T, Chen Y T. Bioavailability of salvianolic acid B in unconscious and freely moving rats[J]. *Int J Pharm*, 2006, 326(1): 25-31.
- [9] 万仁忠,许妍妍,谷元,等.丹酚酸 B 及其活性代谢产物在大鼠体内药动学研究[J].中草药,2011,42(2):335-339.
- [10] Qi Q, Hao K, Li F Y, *et al.* The identification and pharmacokinetic studies of metabolites of salvianolic acid B after intravenous administration in rats[J]. *Chin J Natl Med*, 2013, 11(5): 560-565.