

增加和作用时间的延长,细胞凋亡比例逐渐增加,同时还可使各期细胞的比例下降,最终诱发各期细胞发生凋亡,结果完全与显微镜下观察、凋亡小体及DNA 梯形条带的形成相一致。

综上所述,本实验在肯定吉九里香碱能抑制K562 细胞增殖的同时,用多种方法证实吉九里香碱作用后的K562 细胞有典型的凋亡发生,说明吉九里香碱通过诱导K562 细胞凋亡来发挥其抑制K562 细胞增殖的作用,这一研究结果为进一步研究吉九里香碱抑制其他肿瘤细胞的增殖提供了一定的实验依据。

References:

- [1] Wang S L, Cai B, Cui C B, et al. Apoptosis induced by *Caesalpinia sappan* L. extract in leukemia cell line K562 [J]. *Chin J Cancer (癌症)*, 2001, 20(12): 1376-1379.
- [2] Wang S L, Cai B, Cui C B, et al. Apoptosis of human chronic myeloid leukemia K562 cell induced by Prosapogenin B of Dioscin (P. B) *in vitro* [J]. *Chin J Cancer (癌症)*, 2003, 22(8): 795-800.
- [3] Kerr J F, Wyllie A H, Currie A R. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics [J]. *Br J Cancer*, 1972, 26(4): 239-257.
- [4] Cai B, Zhang H F, Cui C B, et al. A new method for identifying cell apoptosis [J]. *Chin J Cancer (癌症)*, 2002, 21(8): 923-926.
- [5] Martin S J, Bradley J G, Cotter T G. HL-60 cells induced to differentiate towards neutrophils subsequently die via apoptosis [J]. *Clin Exp Immunol*, 1990, 79(3): 448-453.
- [6] Nicoletti I, Migliorati G, Pagliacci M C, et al. A rapid and simple method for measuring thymocyte apoptosis by propidium iodide staining and flow cytometry [J]. *J Immunol Methods*, 1991, 139(2): 271-279.
- [7] Kerr J F, Winterford C M, Harmon B V. Apoptosis. Its significance in cancer and cancer therapy [J]. *Cancer*, 1994, 73: 2013-2016.

黄连解毒汤对尼莫地平在大鼠脑内处置动力学的影响

张冬梅^{1,2}, 何振伟², 李 杨¹, 刘晓东^{1*}

(1. 中国药科大学 药物代谢重点实验室, 江苏 南京 210009; 2. 南通市第一人民医院 药剂科, 江苏 南通 226001)

摘要:目的 在整体和离体水平上研究黄连解毒汤对尼莫地平脑内处置动力学的影响。方法 测定大鼠单独给予尼莫地平以及尼莫地平与黄连解毒汤合用的血浆、脑组织中的尼莫地平经时过程,并在离体水平上采用原代培养的大鼠脑微血管内皮细胞(rBMEC)模型考察ig 黄连解毒汤后的大鼠血清、黄连解毒汤中的指标成分黄芩苷和小檗碱对尼莫地平在血脑屏障上转运的影响。结果 整体实验中,合用黄连解毒汤组,尼莫地平在血浆和脑组织中的 C_{max} 和AUC均显著高于单独给予尼莫地平组;离体实验中,ig 黄连解毒汤后的大鼠血清,黄芩苷(5 μ g/mL)、小檗碱(>10 ng/mL)促进rBMEC对尼莫地平的摄取,小檗碱(10 ng/mL)对尼莫地平的摄取没有影响。结论 在合用黄连解毒汤时,尼莫地平在大鼠血浆和脑组织中的药动学行为均发生改变,合用组尼莫地平在大鼠脑组织中分布增加,可能部分源于黄连解毒汤中黄芩苷的作用。

关键词: 黄连解毒汤; 尼莫地平; 黄芩苷; 脑微血管内皮细胞(rBMEC)

中图分类号: R286.62 **文献标识码:** A **文章编号:** 0253-2670(2007)11-1681-04

Dynamic effect of Huanglian Jiedu Tang on Nimodipine disposition in rat brain

ZHANG Dong-mei^{1,2}, HE Zhen-wei², LI Yang¹, LIU Xiao-dong¹

(1. Key Laboratory of Drug Metabolism, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China;

2. Department of Pharmacy, First People's Hospital of Nantong, Nantong 226001, China)

Abstract: **Objective** To evaluate the dynamic effect of Huanglian Jiedu Tang (HLJDT) on Nimodipine disposition in rat brain. **Methods** *In vivo*, Nimodipine in plasma and brain tissue was measured in rats treated with Nimodipine alone or Nimodipine co-administered with HLJDT. *In vitro*, primary cultured brain microvessel endothelial cells (rBMEC) model was used to study the effect of serum obtained from HLJDT-treated rats, baicalin and berberine on the transport of Nimodipine across blood-brain barrier. **Results** *In vivo*, C_{max} and AUC of Nimodipine were much higher than those in Nimodipine alone group when concomitantly ig administered HLJDT and the concentration of Nimodipine in brain

收稿日期: 2007-03-05

基金项目: 国家“863”资助项目(2003AA2Z347A); 国家中医药管理局资助项目(02-032P32)

作者简介: 张冬梅(1982—), 女, 江苏南通人, 药师, 硕士, 研究方向为中西药相互作用。

Tel: (0513) 85129041 E-mail: shanshuim@tom.com

* 通讯作者 刘晓东 Tel: (025) 83271006 E-mail: xdlou@cpcu.edu.cn

tissue also increased in HLJDT-treated rats. *In vitro*, the serum of HLJDT-treated rats increased the uptake of Nimodipine in rBMEC, so did baicalin (5 $\mu\text{g/mL}$) and berberine (>10 ng/mL). But berberine (10 ng/mL) showed no effect on the uptake of Nimodipine. **Conclusion** The experimental findings indicate that HLJDT pretreatment might alter the pharmacokinetic behavior of Nimodipine both in plasma and brain tissue. The change of pharmacokinetic behavior of Nimodipine in brain tissue might partly result from the effect of baicalin in HLJDT.

Key words: Huanglian Jiedu Tang (HLJDT); Nimodipine; baicalin; brain microvessel endothelial cells (rBMEC)

尼莫地平 (Nimodipine) 是钙通道阻断药中对脑血管作用最强的药物, 目前主要用于蛛网膜下腔出血、缺血性脑血管病以及老年痴呆等中枢性疾病。黄连解毒汤为经典清热解毒方剂, 始载于《外台秘要》崔氏方, 全方由黄连、黄芩、黄柏、栀子组成。药理学研究证实, 本方作用广泛, 具有良好的抗菌消炎等功效。近年, 该方其他方面的药理作用, 尤其是中枢系统的作用, 受到广泛关注。研究表明, 黄连解毒汤对小鼠短暂脑缺血所致认知和记忆障碍, 对脑缺血所致神经元死亡及其他脑损伤有保护作用, 该方已被用于一些与脑卒中有关的临床症状并显示出良好的治疗效果^[1~3]。

考虑到尼莫地平和黄连解毒汤对于缺血性脑血管病均具有良好治疗效果, 二者有可能被联合使用。近年来, 关于化学药和中草药在联合使用时, 发生相互作用, 导致治疗失败或是不良反应增加的报道不断增多^[4]。因此, 有必要研究黄连解毒汤和尼莫地平联合使用时是否会发生相互作用, 从而给临床合理用药提供理论指导。本研究侧重于二者在药动学环节的相互作用。测定大鼠单独给予尼莫地平以及尼莫地平与黄连解毒汤合用后的血浆、脑组织中的尼莫地平经时过程, 并在离体水平采用原代培养的大鼠脑微血管内皮细胞 (rBMEC) 模型考察 ig 黄连解毒汤后的大鼠血清、黄连解毒汤中的指标成分黄芩苷和小檗碱对尼莫地平在血脑屏障上转运的影响。

1 材料与方法

1.1 药品与试剂: 黄连、黄芩、黄柏、栀子购自南京药业股份有限公司药材公司, 经中国药科大学学生药学院陈立娜博士鉴定, 黄连为毛茛科植物黄连 *Coptis chinensis* Franch. 的干燥根茎; 黄芩为唇形科植物黄芩 *Scutellaria baicalensis* Georgi 的干燥根; 黄柏为芸香科植物黄柏 *Phellodendron amurense* Rupr. 除去栓皮的干燥树皮; 栀子为茜草科植物栀子 *Gardenia jasminoides* Ellis 的干燥成熟果实。尼莫地平 (批号 040801) 和非洛地平 (批号 040301) 购自山东新华制药厂; 黄芩苷和小檗碱对

照品购自中国药品生物制品检定所。甲醇为色谱纯, 其他试剂为市售分析纯。

1.2 黄连解毒汤提取物粉末的制备: 黄连、黄芩、黄柏、栀子按古方比例 (3:2:2:3) 组方, 加 10 倍量水浸泡 1 h, 加热煮沸, 文火煎煮 1 h, 趁热滤过; 再按同法煎煮两次, 合并 3 次滤液, 真空干燥得粉末 (提取物含生药 3.75 g/g)。经检测, 提取物含黄芩苷和汉黄芩苷分别为 442、108 mg/g , 含小檗碱为 560 mg/g 。

1.3 实验动物: 清洁级 SD 大鼠 60 只, 雄性, 体重 (230 $\pm$ 20) g, 上海西普尔-必凯实验动物中心提供, 合格证号: SCXK (沪) 2003-0002。SD 大鼠乳鼠 (7~10 d) 由中国药科大学实验动物中心提供。

1.4 整体水平上药动学研究: 60 只大鼠随机分成两组, 禁食不禁水 12 h 后, 实验组在 ig 黄连解毒汤 (4.38 g/kg) 8 h 后 iv 尼莫地平 (2 mg/kg), 对照组在 ig 溶媒 0.5% CMC-Na 8 h 后 iv 尼莫地平 (2 mg/kg)。在给予尼莫地平 5、10、20、40、60、90 min 后于乙醚麻醉状态下股动脉放血于肝素化处理的采血管中, 处死大鼠, 立即断头, 取出大脑皮层组织。每个时间点 5 只大鼠。血浆样品和脑组织样品均置 -20 $^{\circ}\text{C}$ 冰箱保存待分析。

1.5 rBMEC 的分离与培养: 根据本实验室建立的 rBMEC 分离与培养模型^[5]进行本部分研究。于超净台内, 将 7~10 d 的 SD 大鼠乳鼠脑组织取出, 去除蛋白质, 保留灰质, 通过酶消化和离心的方法获得 rBMEC。

1.6 rBMEC 对尼莫地平的摄取实验: 将 rBMEC 接种于 24 孔塑料培养板中, 待细胞长至相互融合成单层膜时, 可进行摄取实验。将成膜细胞用 37 $^{\circ}\text{C}$ 空白 Hanks' 液 (0.137 mol/L NaCl, 5.37 mmol/L KCl, 1.26 mmol/L CaCl_2 , 0.81 mmol/L $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, 0.37 mmol/L $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$, 0.44 mmol/L KH_2PO_4 , 4.17 mmol/L NaHCO_3 , 2.92 mmol/L D-葡萄糖) 浸泡 30 min 后, 吸去 Hanks' 液, 以除去细胞表面杂质。每孔中加入含尼莫地平 (10 mg/L)

的 Hanks' 液或尼莫地平 (10 mg/L) 和黄芩苷 (2、5 $\mu\text{g/mL}$)、小檗碱 (10、100、1 000 ng/mL) 的 Hanks' 液 1 mL, 37 $^{\circ}\text{C}$ 孵育 90 min (本实验室已有的研究表明, 尼莫地平的摄取在 90 min 达到稳态^[5], 故选择 90 min 为摄取实验的终止时间)。吸去药液, 用 4 $^{\circ}\text{C}$ 空白 Hanks' 液反复清洗细胞 3 遍, 每孔加入 0.3 mL 4 $^{\circ}\text{C}$ 超纯水反复冻融 3 遍以破碎细胞。取出 0.15 mL 细胞碎片混悬液用以测定细胞中尼莫地平质量浓度, 取 0.03 mL 细胞碎片混悬液以考马斯亮蓝法测定细胞蛋白量, 摄取量以单位蛋白内的尼莫地平质量浓度表示, 以单用尼莫地平处理细胞的摄取量为 100%, 计算相对摄取量。

大鼠 ig 黄连解毒汤 (4.38 g/kg) 8 h 后取血清, 以 3 倍量的丙酮沉淀蛋白后, 挥干丙酮, 以和血清等体积的 Hanks' 液复溶, 加入尼莫地平, 使其质量浓度为 10 mg/L, 同上进行摄取实验。大鼠 ig 溶媒 0.5% CMC-Na 8 h 后的血清, 同法操作, 设为对照组。

1.7 尼莫地平的测定方法: 根据文献采用 HPLC 法^[6]测定血浆样品、脑组织样品、细胞样品中的尼莫地平质量浓度。色谱条件: 色谱柱为 VP-ODS 柱 (4.6 mm $\times$ 150 mm, 5 μm , Shimadzu); 流动相为甲醇-水 (70:30); 检测波长为 254 nm。

血浆样品和脑组织样品处理: 血浆或脑组织匀浆 1 mL, 加入 2 mol/L NaOH 0.2 mL 碱化, 加入内标非洛地平 (10 $\mu\text{g/mL}$), 振荡混匀, 加入乙醚-环己烷 (1:1) 5 mL, 涡旋 3 min, 3 500 r/min 离心 5 min, 取上层 3 mL 于干净玻璃管中, 56 $^{\circ}\text{C}$ 水浴中 N_2 挥干, 以流动相 0.12 mL 复溶, 15 000 r/min 离心 10 min, 取上层 20 μL 进样分析。

细胞样品处理: 0.15 mL 细胞悬液加入 0.15 mL 甲醇, 涡旋 10 min, 两次离心 (15 000 r/min, 10 min), 取上层 20 μL 进样分析。

1.8 统计处理: 数据以 $\bar{x}\pm s$ 表示, 组间数据以 t 检验进行统计。药动学参数以 BAPP 软件 (中国药科大学杨劲提供) 计算。

2 结果与讨论

2.1 单独 iv 给药及 ig 黄连解毒汤 (4.38 g/kg) 8 h 后 iv 给药尼莫地平的体内血药浓度、脑组织中药物浓度经时过程: 本实验室在早期的工作中, 研究了尼莫地平在大鼠 rBMEC 上的转运特性^[5]及黄连解毒汤在大鼠体内的药动学^[7,8], 本课题的研究是前二者的延续, 因此本实验中所用的尼莫地平与黄连解毒汤的给药质量浓度以及选择 8 h 的给药时间间隔, 均是参考本实验室已有的研究成果。

由图 1 可看出, 实验组在 10、20、60 min 的血药

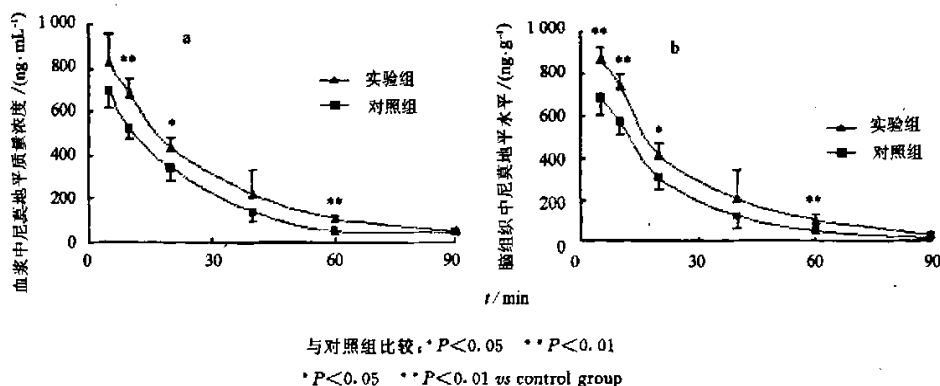


图 1 黄连解毒汤对尼莫地平血药浓度 (a)、脑组织中水平 (b) 经时过程的影响 ($\bar{x}\pm s$, $n=5$)

Fig. 1 Effect of HLJDT on Nimodipine concentration in plasma (a) or level in brain tissue (b) ($\bar{x}\pm s$, $n=5$)

浓度, 在 5、10、20、60 min 脑组织中药物质量浓度显著高于对照组。与对照组相比, 实验组血浆 AUC_{90} 、脑组织 AUC_{90} 均显著增加。对照组脑组织 AUC_{90} 的比值为 0.93, 而实验组比值为 0.98, 有轻微增加趋势。两组药动学参数见表 1。实验结果显示合用黄连解毒汤后, 尼莫地平向脑组织的分布增加, 为此进一步在离体水平上考察了黄连解毒汤是否确能增加尼莫地平向脑内的转运。

2.2 大鼠 ig 黄连解毒汤后的血清对 rBMEC 摄取尼莫地平的影响: 由于中药的组成成分复杂, 每一成分在体内的过程不尽相同等原因, 中药在体内的有效成分往往异于生药材中的成分, 所以很多以药材提取物进行的体外实验结果与体内实验结果不一致, 为此本研究采用血清药理学的方法, 以含药血清代替药材提取物, 以尽可能模拟体内情形。

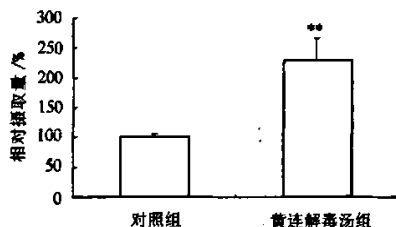
大鼠 ig 黄连解毒汤 (4.38 g/kg) 8 h 后的血清

对 rBMEC 摄取尼莫地平的影响结果见图 2, 对照组中尼莫地平的绝对摄取量为 $(5.81 \pm 0.09) \text{ ng}/\mu\text{g}$, 而合用黄连解毒汤组尼莫地平的摄取量显著提高 ($P < 0.01$)。可以看出, ig 黄连解毒汤后的大鼠血清能够增加 rBMEC 对尼莫地平的摄取, 这与体内实验的结果相一致。

表 1 黄连解毒汤对尼莫地平主要药动学参数的影响 ($n=5$)

Table 1 Effect of HLJDT on pharmacokinetic parameters of Nimodipine ($n=5$)

参数	单位	对照组	实验组
血浆 AUC ⁹⁰	$\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1} \cdot \text{min}$	17 232	23 678
脑组织 AUC ⁹⁰	$\text{ng} \cdot \text{g}^{-1} \cdot \text{min}$	16 155	23 260
脑组织 AUC ⁹⁰ /血浆 AUC ⁹⁰	$\text{mL} \cdot \text{g}^{-1}$	0.93	0.98
血浆 $t_{1/2}$	min	15.91	19.19
脑组织 $t_{1/2}$	min	14.04	16.93
血浆 $C_{\max}$	$\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$	696.44	828.93
脑组织 $C_{\max}$	$\text{ng} \cdot \text{g}^{-1}$	686.44	876.03



与对照组比较, ** $P < 0.01$

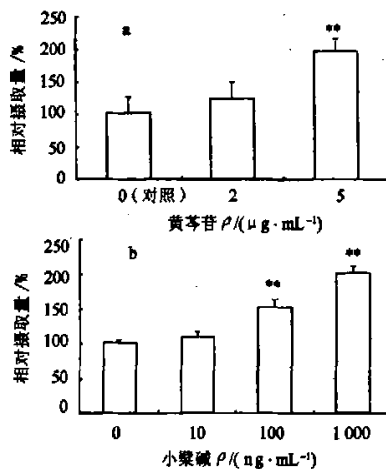
** $P < 0.01$ vs control group

图 2 大鼠 ig 4.38 g/kg 黄连解毒汤后的血清对 rBMEC 摄取尼莫地平的影响 ($\bar{x} \pm s, n=5$)

Fig. 2 Effect of serum of rats treated with ig 4.38 g/kg HLJDT on uptaking Nimodipine by rBMEC ($\bar{x} \pm s, n=5$)

为了进一步考察血清中的哪种或者哪几种成分促进了尼莫地平的摄取, 本研究考察了不同质量浓度的黄芩苷、小檗碱对尼莫地平摄取的影响。之所以选择这两个成分, 是因为黄芩苷、小檗碱分别是黄连解毒汤中药材黄芩、黄连的指标成分, 而且很多研究证实, 二者亦是方中的有效成分。

2.3 黄芩苷和小檗碱对 rBMEC 摄取尼莫地平的影响: 合用黄芩苷 $2.5 \mu\text{g}/\text{mL}$ 时, 尼莫地平的摄取量分别为单用时摄取量 $[(5.69 \pm 1.53) \text{ ng}/\mu\text{g}]$ 的 123% 和 197%; 合用小檗碱 10、100、1 000 ng/mL 时, 尼莫地平的摄取量分别为单用时摄取量 $[(5.72 \pm 0.64) \text{ ng}/\mu\text{g}]$ 的 109%、151%、202%。结果见图 3。提示黄芩苷 ($2.5 \mu\text{g}/\text{mL}$)、小檗碱 ($>10 \text{ ng}/\text{mL}$) 对尼莫地平的摄取有促进作用, 而小檗碱 10 ng/mL 对尼莫地平的摄取无显著影响。本实验室以前的研究表明, ig 黄连解毒汤 (4.38 g/kg) 后, 黄芩苷



与对照组比较, * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$

* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ vs control group

图 3 黄芩苷 (a) 及小檗碱 (b) 对 rBMEC 摄取尼莫地平的影响 ($\bar{x} \pm s, n=5$)

Fig. 3 Effect of baicalin (a) and berberine (b) on uptaking Nimodipine by rBMEC ($\bar{x} \pm s, n=5$)

在体内的 $C_{\max}$ 为 $5 \mu\text{g}/\text{mL}$ ^[7], 小檗碱的 $C_{\max}$ 为 $6 \text{ ng}/\text{mL}$ ^[8] ($<10 \text{ ng}/\text{mL}$), 所以可推测黄连解毒汤在整体实验中表现出的促进尼莫地平向脑组织分布的作用可能部分源于黄芩苷的作用。

References

- [1] Xu J, Murakami Y, Matsumoto K, et al. Protective effect of oren-gedoku-to (Huang-Lian-Jie-Du-Tang against impairment of learning and memory induced by transient cerebral ischemia in mice [J]. *J Ethnopharmacol*, 2000, 73, 405-413.
- [2] Kondo Y, Kondo F, Asanuma M, et al. Protective effect of oren-gedoku-to against induction of neuronal death by transient cerebral ischemia in the C57BL/6 mouse [J]. *Neurochem Res*, 2000, 25, 205-209.
- [3] Hwang Y, Shin C, Huh Y, et al. Hwangryun-Hae-Dok-tang (Huanglian-Jie-Du-Tang) extract and its constituents reduce ischemia-reperfusion brain injury and neutrophil infiltration in rats [J]. *Life Sci*, 2002, 71, 2105-2117.
- [4] Dhananjay P, Ashim K M. MDR- and CYP3A4-mediated drug-herbal interactions [J]. *Life Sci*, 2006, 78, 2131-2145.
- [5] Zhang L, Liu X D, Xie L, et al. P-glycoprotein restricted transport of Nimodipine across blood-brain barrier [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2003, 24, 903-906.
- [6] Liu X D, Zhang L, Xie L. Effect of P-glycoprotein inhibitors erythromycin and cyclosporine A on brain pharmacokinetics of Nimodipine in rats [J]. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*, 2003, 28, 309-313.
- [7] Lu T, Song J, Huang F, et al. Comparative pharmacokinetics of baicalin after oral administration of pure baicalin, *Radix Scutellariae* extract and Huang-Lian-Jie-Du-Tang to rats [J]. *Ethnopharmacology*, 2007, 110, 412-418.
- [8] Lu T, Liang Y, Song J, et al. Simultaneous determination of berberine and palmatine in rat plasma by HPLC-ESI-MS after oral administration of traditional Chinese medicinal preparation Huang-Lian-Jie-Du decoction and the pharmacokinetic application of the method [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2006, 40, 1218-1224.

黄连解毒汤对尼莫地平在大鼠脑内处置动力学的影响

作者：张冬梅，何振伟，李杨，刘晓东，ZHANG Dong-mei，HE Zhen-wei，LI Yang，LIU Xiao-dong

作者单位：张冬梅, ZHANG Dong-mei(中国药科大学, 药物代谢重点实验室, 江苏, 南京, 210009; 南通市第一人民医院, 药剂科, 江苏, 南通, 226001)，何振伟, HE Zhen-wei(南通市第一人民医院, 药剂科, 江苏, 南通, 226001)，李杨, 刘晓东, LI Yang, LIU Xiao-dong(中国药科大学, 药物代谢重点实验室, 江苏, 南京, 210009)

刊名：中草药 ISTIC PKU

英文刊名：CHINESE TRADITIONAL AND HERBAL DRUGS

年，卷(期)：2007, 38(11)

被引用次数：1次

参考文献(8条)

1. Xu J;Murakami Y;Matsumoto K Protective effect of oren-gedoku-to (Huang-Lian-Jie-Du-Tang against impairment of learning and memory induced by transient cerebral ischemia in mice[外文期刊] 2000(3)

2. Kondo Y;Kondo F;Asanuma M Protective effect of oren-gedoku-to against induction of neuronal death by transient cerebral ischemia in the C57BL/6 mouse[外文期刊] 2000

3. Hwang Y;ShinC;Huh Y Hwangryun-Hae-Dok-tang (Huanglian-Jie-Du-Tang) extract and its constituents reduce ischemia-reperfusion brain injury and neutrophil infiltration in rats[外文期刊] 2002

4. Dhananjay P;Ashim K M MDR-and CYP3A4-mediated drug-herbal interactions[外文期刊] 2006(18)

5. Zhang L;Liu X D;Xie L P-glycoprotein restricted transport of Nimodipine across blood-brain barrier [期刊论文]-ACTA PHARMACOLOGICA SINICA 2003

6. Liu X D;Zhang L;Xie L Effect of P-glycoprotein inhibitors erythromycin and cyclosporine A on brain pharmacokinetics of Nimodipine in rats[外文期刊] 2003

7. Lu T;Song J;Huang F Comparative pharmacokinetics of baicalin after oral administration of pure baicalin, Radix Scutellariae extract and Huang-Lian-Jie-Du-Tang to rats[外文期刊] 2007(3/4)

8. Lu T;Liang Y;Song J Simultaneous determination of berberine and palmatine in rat plasma by HPLC-ESI-MS after oral administration of traditional Chinese medicinal preparation Huang-Lian-Jie-Du decoction and the pharmacokinetic application of the method[外文期刊] 2006

引证文献(1条)

1. 宋伟. 郭伟魁. 张海燕. 杨明 中药苷类及其代谢产物的脑组织分布研究[期刊论文]-中国中药杂志 2012(2)

本文链接: http://d.wanfangdata.com.cn/Periodical_zcy200711031.aspx