

黄连解毒汤中小檗碱在脑缺血模型大鼠体内药动学与药效学相关性研究

朱华旭, 张新龙, 曾明飞, 郭立玮, 潘林梅*

南京中医药大学药学院 制药工程系 中药复方分离工程重点实验室, 江苏 南京 210029

摘要: **目的** 研究黄连解毒汤中小檗碱在脑缺血损伤模型大鼠体内的药动学过程及其与黄连解毒汤抗脑缺血作用的相关性。**方法** 实验分为假手术组和模型组, 模型组以电凝法制备局灶性脑缺血模型。两组大鼠均 ig 给予黄连解毒汤 (10.0 g/kg), 分别于给药后 0.083、0.25、0.5、1、2、3、4、6、8、12、24 h 眼眶取血, HPLC 法测定小檗碱在大鼠血浆中的变化, 绘制药-时曲线; 测定模型组和假手术组大鼠给药后不同时间点血浆中超氧化物歧化酶 (SOD)、丙二醛 (MDA) 水平, 结合小檗碱的药-时曲线和时-效曲线, 比较相同剂量的黄连解毒汤给药后小檗碱在假手术组及模型组大鼠体内的药动学参数的差异以及模型组给药后的药效学指标变化, 评价小檗碱在黄连解毒汤治疗脑缺血疾病中的作用。**结果** 小檗碱在模型组大鼠体内吸收迅速、代谢快、维持时间长, 表现出其体内较强的循环性特点。与假手术组相比, 局灶性脑缺血大鼠给予黄连解毒汤后, 对小檗碱吸收充分, 血中 MDA 水平显著降低, 时-效曲线呈现双峰现象。造模后大鼠血清 SOD 活性降低, 黄连解毒汤能提高 SOD 至正常水平, 模型组大鼠的时-效曲线也出现双峰现象。**结论** 黄连解毒汤抗缺血性脑损伤作用可能与小檗碱在体内的水平有关, 黄连解毒汤抗缺血性脑损伤作用与其升高 SOD 水平、降低 MDA 水平有关。

关键词: 黄连解毒汤; 小檗碱; 药动学; 抗缺血性脑损伤; 抗氧化

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2012)03-0546-06

Correlation between *in vivo* pharmacodynamics and pharmacokinetics of berberine in Huanglian Jiedu Decoction used for rats with cerebral ischemia

ZHU Hua-xu, ZHANG Xin-long, ZENG Ming-fei, GUO Li-wei, PAN Lin-mei

Key Laboratory of Separation Engineering of Chinese Materia Medica Compound, Department of Pharmaceutical Engineering, College of Pharmacy, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210029, China

Key words: Huanglian Jiedu Decoction (HJD); berberine; pharmacodynamics; anti-ischemic brain injury; anti-oxidant

脑缺血损伤与多种脑血管疾病的发生、发展有关, 其作用机制与氧自由基增加 NO 释放、钙超载等密切相关。中医认为脑血管疾病是脑中风的一种。黄连解毒汤由黄连、黄柏、黄芩、栀子 4 味中药组成, 始载于《外台秘要》, 具有清热、泻火、解毒的功效^[1]。应用黄连解毒汤治疗脑中风的史可以追溯至唐朝, 因其显著的清热解毒功能, 直到现代仍作为清热解毒的良方应用于临床治疗脑血管疾病。现代药理学研究表明, 黄连解毒汤有抗脑缺血、抗氧化作用^[2-3], 本实验旨在通过测定小檗碱的药动学变化及黄连解毒汤对脑缺血损伤大鼠的抗氧化作用, 评价小檗碱与黄连解毒汤抗氧化作用的相关性, 探讨黄连解毒汤抗脑缺血损伤可能的作用机制。

1 材料

1.1 药品与试剂

黄连解毒汤药液由本实验室自制。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 chinense* Schneid. 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, 药材均购自安徽省亳州市药材公司, 经南京中医药大学吴启南教授鉴定, 符合《中国药典》2010 年版一部规定。以上 4 味中药按黄连解毒汤古方比例 3:2:2:3 组方, 加 10 倍量水煎煮 1 h, 取煎液, 再加 8 倍量水煎煮 1 h, 合并两次煎液, 浓缩, 制得

收稿日期: 2011-06-13

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (30873450); 江苏省教育厅青蓝工程资助项目

作者简介: 朱华旭 (1972—), 女, 江苏人, 博士, 副研究员, 硕士生导师, 主要从事中药复方复杂体系物质基础与生物药剂学研究。

Tel: (025)86798393 E-mail: Huaxu72@yahoo.com.cn

*通讯作者 潘林梅 E-mail: linmeip@yahoo.com.cn

含生药 1.4 g/mL 药液, 经 HPLC 法测定含小檗碱 25.8 mg/g。

磷酸二氢钾(上海久亿化学试剂有限公司), 小檗碱对照品(中国药品生物制品检定所, 批号 110749-200613), 补骨脂素对照品(中国药品生物制品检定所, 批号 110736-200629), 超氧化物歧化酶(SOD)试剂盒、丙二醛(MOD)试剂盒(南京建成生物工程研究所), 肝素钠(Sigma 公司), 甲醇、乙腈均为色谱纯(Merck 公司)。

1.2 仪器

Waters 1525/2487 高效液相色谱仪(Empower 工作站, 美国 Waters 公司), 754 型紫外-可见分光光度计(上海光谱仪器有限公司), TGL—16C 台式高速离心机(上海安亭科学仪器有限公司), 氮气浓缩仪(天津奥特赛恩斯仪器有限公司), WH-2 微型涡旋混合仪(上海沪西分析仪器厂有限公司), HH—6 数显恒温水浴箱, 常州国华电器有限公司。

1.3 动物

雄性 SD 大鼠, 清洁级, 体质量 250~280 g, 由南京中医药大学实验动物中心提供, 合格证号: SCXK(沪)2007-0005。给药前禁食 12 h, 自由饮水。

2 方法

2.1 脑缺血模型制备

SD 大鼠按体质量分成 2 组, 分别为模型组和假手术组。模型组大鼠以 10%水合氯醛(350 mg/kg) ip 麻醉, 侧卧位固定于手术台上, 沿右外耳道与右眼外眦连线的中点, 垂直连线切开皮肤约 2 cm, 沿颞肌中线依次切断颞肌和咬肌, 暴露出颞弓, 用咬骨钳除去颞弓, 并沿露骨剪开筋膜, 暴露出颞前窝, 在颞骨和鳞状骨前联合的前下方约 2 mm 处开一颅窗, 暴露大脑中动脉(MCA)。分离 MCA, 使之游离, 用电刀电凝烧灼嗅束内 1 mm 至大脑下静脉之间的一段大脑中动脉, 阻断大脑中动脉后用小块肌肉组织轻敷于颅窗上, 然后逐层缝合伤口, 术后回笼饲养^[4-5]。于术后 4 h 测大鼠体温, 按 Bederson 等^[6]的方法, 对大鼠进行神经症状评分。将体温升高 ≥ 0.8 °C 和行为学评分 ≥ 2 分的大鼠, 视为热证脑缺血模型复制成功, 最终每组取 6 只大鼠进行统计学分析。假手术组除不电凝外, 其余操作同模型组。

2.2 给药与血样采集

假手术组及模型组大鼠术后 24 h 于眼眶静脉丛采集空白血浆 0.5 mL, 假手术组与模型组 1 h 后 ig 给予黄连解毒汤提取物 10.0 g/kg (相当于给予小檗

碱 258 mg/kg)。分别于给药后 0.083、0.25、0.5、1、2、3、4、6、12、24 h 眼眶取血 0.5 mL, 所有血样置于肝素化试管中, 5 000 r/min 离心 5 min, 取上清液, 备用。

2.3 大鼠血浆样品中小檗碱的测定

2.3.1 色谱条件 Agilent Zorbax SB-C₁₈ 柱(250 mm×4.6 mm, 5 μ m), 流动相为乙腈-水(50:50, 每 100 mL 加 0.1 g 十二烷基磺酸钠), 体积流量 1.0 mL/min, 柱温 30 °C, 检测波长 340 nm, 进样量 5 μ L, 内标法峰面积定量。

2.3.2 血浆样品处理 取血浆 100 μ L, 加入 10 μ g/mL 补骨脂素(内标物)的甲醇溶液 0.5 mL 后, 加入 500 μ L 无水甲醇沉淀蛋白, 再加入 1 mol/L 磷酸二氢钾溶液 50 μ L, 涡旋混匀 30 s, 5 000 r/min 离心 10 min, 将上清液 400 μ L 转移至另一尖底试管中, 40 °C 水浴下氮气吹干, 向残渣中定量加入流动相 100 μ L 溶解, 涡旋混匀 30 s, 5 000 r/min 离心 10 min, 取上清液作为样品液。

2.3.3 对照品溶液制备 精密称取适量小檗碱对照品, 置于 25 mL 量瓶中, 甲醇定容至刻度, 配成 0.264 mg/mL 小檗碱溶液。同法制备 0.253 mg/mL 补骨脂素对照品溶液。将小檗碱、补骨脂素分别稀释至 32、30 μ g/mL 作为标准储备液, 于 4 °C 保存。

精密量取小檗碱对照品标准储备液, 倍比稀释得到 1.6 μ g/mL 的标准工作液。

2.3.4 线性关系考察 取 6 份 100 μ L 的空白血浆, 置具塞试管中并加入不同质量浓度的小檗碱对照品溶液各 100 μ L, 配成质量浓度分别为 0.05、0.1、0.2、0.4、0.8、1.6 μ g/mL 的样品溶液, 按“2.3.2”项下方法操作, 测定, 以小檗碱与内标峰面积之比为纵坐标, 质量浓度为横坐标作图。结果小檗碱血浆中质量浓度在 0.05~1.6 μ g/mL 呈良好线性关系, 回归方程为 $Y=1.090X+0.161$, $r=0.9991$ 。当 $S/N\geq 3$ 时, 最低检测量为 0.05 μ g/mL^[6]。

2.3.5 专属性试验 在上述色谱条件下, 小檗碱和补骨脂素对照品(内标物)的保留时间分别为 11.398、7.847 min, 给药 1 h 后血浆样品中小檗碱、补骨脂素的保留时间分别为 11.403、7.839 min, 空白血浆在相同保留时间处皆无吸收峰。

比较大鼠空白血浆、小檗碱对照品、补骨脂素(内标)对照品和黄连解毒汤提取物给药后大鼠血浆样品的色谱行为, 结果表明小檗碱、补骨脂素色谱峰处内源性杂质不干扰测定, 结果见图 1。

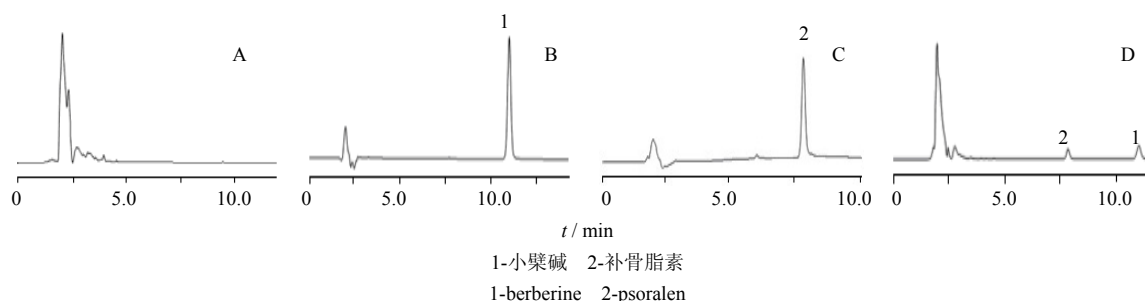


图 1 大鼠空白血浆 (A)、小檗碱对照品+空白血浆 (B)、补骨脂素对照品+空白血浆 (C) 和模型组血浆样品 (D) HPLC 图

Fig. 1 HPLC chromatograms of blank plasma (A), berberine reference substance + blank plasma (B), psoralen reference substance + blank plasma (C), and plasma samples of model rats (D)

2.3.6 稳定性试验 低、中、高 3 种质量浓度 (0.17、0.68、2.72 $\mu\text{g/mL}$) 的小檗碱在大鼠血浆内反复 3 次冻融稳定, $\text{RSD} \leq \pm 10\%$ ^[7]。取“2.3.2”项下样品溶液, 在 4 h 内, 每隔 0.5 h 进样 5 μL 测定, 发现保留时间和峰面积均稳定, 其中峰面积的 $\text{RSD} < 1.50\%$ 。该测定方法可满足测定要求。

2.3.7 精密度试验 分别配制小檗碱质量浓度为 0.17、0.68、2.72 $\mu\text{g/mL}$ 的系列空白加标准品血浆, 按“2.3.2”项方法处理血浆样品, 在相应色谱条件下进样。同一质量浓度每 1 h 测定 1 次, 测定 3 次, 计算日内精密度; 每天测定 1 次, 测定 3 d, 计算日间精密度。小檗碱低、中、高 3 个质量浓度的日内精密度分别为 2.07%、1.69%、1.42%; 日间精密度分别为 6.25%、5.44%、3.23%。

2.3.8 回收率试验 分别配制小檗碱质量浓度为 0.17、0.68、2.72 $\mu\text{g/mL}$ 的系列空白加标准品血浆, 各 5 份, 按“2.3.2”项方法处理样品, 在相应色谱条件下进样, 记录小檗碱的峰面积。另取同样质量浓度的小檗碱对照品溶液各 5 份于试管中, 不加空白血浆, 并加入补骨脂素内标液 1 mL 和 1 mol/L 磷酸二氢钾溶液 50 μL , 涡旋混匀 30 s, 5 000 r/min 离心 10 min。将上清液 400 μL 转移至另一尖底试管中, 40 $^{\circ}\text{C}$ 水浴下氮气吹干, 以 100 μL 甲醇复溶, 旋涡混匀, 离心, 取上清液在相应色谱条件下进样, 记录小檗碱峰面积, 计算以上两者峰面积比, 即得小檗碱的提取回收率。结果小檗碱低、中、高质量浓度的平均提取回收率分别为 $(87.02 \pm 2.74)\%$ 、 $(94.96 \pm 4.58)\%$ 、 $(95.43 \pm 1.74)\%$, RSD 分别为 6.75%、4.82%、1.82%。

2.4 大鼠血浆样品中 SOD 和 MDA 测定

按照试剂盒使用说明操作, 采用黄嘌呤氧化法测

定血浆样品中 SOD 活性^[8], TBA 法测定 MDA 活性^[9]。

2.5 统计学处理

小檗碱血药浓度数据采用药动力学计算程序 DAS 2.0 处理, 计算小檗碱的药动力学参数, 数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示。药效学数据以 Microsoft Excel 软件处理, 组间比较用 t 检验。

3 结果

3.1 药动力学结果

在上述色谱条件下, 含药血浆中的内源性成分不干扰小檗碱的检测, 内标物补骨脂素稳定。假手术组与模型组大鼠 ig 黄连解毒汤后, 小檗碱血药浓度随时间呈动态变化, 药-时曲线见图 2, 小檗碱药动力学参数见表 1。与假手术组相比, 模型组大鼠体内小檗碱呈现吸收增加的特征, 且在体内消除得更慢, 平均驻留时间延长, 其 $t_{1/2}$ 为 (14.177 ± 3.484) h。此外, 模型组大鼠体内小檗碱的吸收在 3 h 左右达第 2 个峰值, 且出峰时间较假手术组提前 5 h 左右, 由此可见小檗碱在脑缺血模型大鼠体内的二次吸收过程要快于假手术组。以上药动力学数据及分析

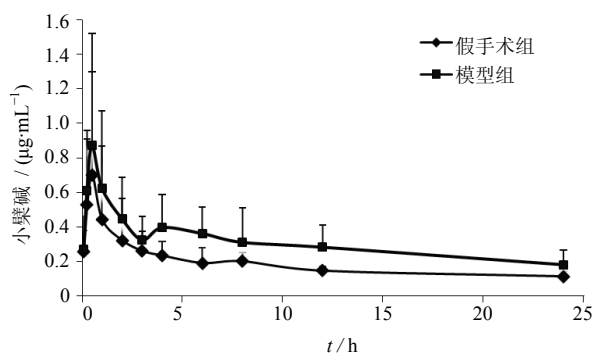


图 2 黄连解毒汤中小檗碱在大鼠体内药-时曲线

Fig. 2 *In vivo* time-concentration curves of berberine in HJD in rats

表 1 黄连解毒汤中小檗碱药动学参数比较

Table 1 Comparison on pharmacokinetic parameters of berberine in HJD

参数	单位	假手术组	模型组
AUC_{0-t}	$h \cdot mg \cdot L^{-1}$	6.581 ± 0.841	$7.355 \pm 2.577^*$
$AUC_{0-\infty}$	$h \cdot mg \cdot L^{-1}$	9.980 ± 2.130	$12.324 \pm 6.729^{**}$
MRT_{0-t}	h	9.529 ± 2.330	9.678 ± 0.785
$MRT_{0-\infty}$	h	19.830 ± 7.558	22.231 ± 3.932
$t_{1/2}$	h	14.047 ± 7.578	14.177 ± 3.484
t_{max}	h	0.542 ± 0.292	0.708 ± 0.188
C_{max}	$mg \cdot L^{-1}$	0.990 ± 0.452	$1.022 \pm 0.560^*$

与假手术组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$

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

提示小檗碱在正常和病理两种状态下的药动学有一定的差异,结合模型组与假手术组的 C_{max} 、 AUC 等数据的差异,说明小檗碱在疾病大鼠体内的生物利用度大大增加,从而有利于发挥疗效,推测其可能与脑缺血过程相关。但是小檗碱不论在模型组还是假手术组都不能长时间维持高浓度;尽管小檗碱在体内消除的速度较快,但却始终在体内能够保持一定的浓度,提示小檗碱大鼠体内的药动学具有一

定的循环性特征。值得关注的是,在不同组别中小檗碱均出现了双峰现象,关于小檗碱体内药动学双峰现象已有文献报道^[10-12],分析原因可能为药物在体内存在肝肠循环或者其他循环过程(胃-肠循环、肠-肠循环)、结合态的小檗碱分解转变为游离盐酸小檗碱后的吸收峰,或者是存在多部位吸收所致,具体机制有待于深入探讨。

3.2 药效学结果

假手术组大鼠空白血浆中 SOD 为 (183.58 ± 5.87) U/mL,MDA 为 (3.61 ± 1.85) nmol/mL。经实验研究发现,假手术组 SOD 和 MDA 值随时间变化不明显,故未做统计。与假手术组相比,模型组大鼠空白血浆 SOD 的水平 $[(161.80 \pm 7.20)$ U/mL]显著降低($P < 0.01$),而 MDA 水平 $[(8.11 \pm 1.52)$ nmol/mL]明显升高,表明脑缺血损伤模型造成大鼠体内缺氧损伤,这与文献报道一致^[13-15]。模型组大鼠给予黄连解毒汤提取物后,其血浆 SOD 水平回升,而 MDA 水平明显降低,给药后的时-效曲线也表明黄连解毒汤提取物能够改善脑缺血损伤导致的缺氧。模型组大鼠血浆中 SOD 和 MDA 水平随时间变化曲线见图 3。

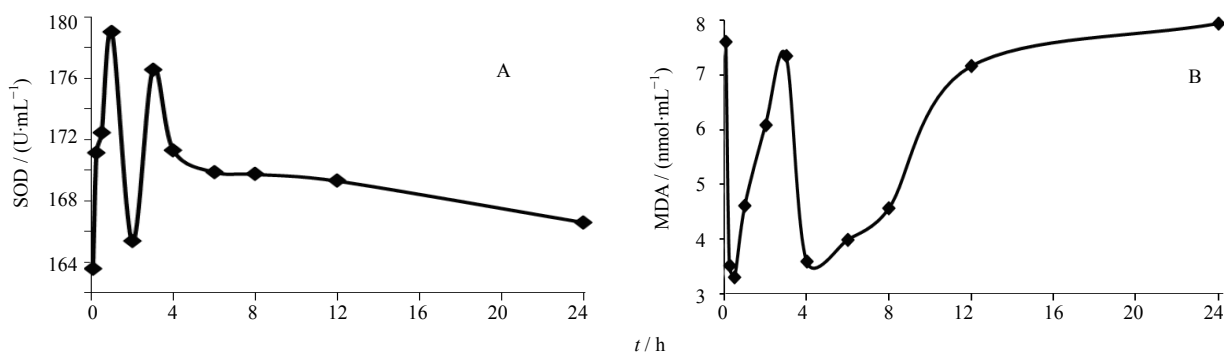


图 3 模型组大鼠给予黄连解毒汤后血浆中 SOD 活性 (A) 及 MDA 水平 (B) 随时间变化曲线

Fig. 3 Curves of SOD activity (A) and MDA level (B) in plasma changes with time after administration of HJD

3.3 药动学与药效学相关性拟合

根据上述实验结果,对模型组黄连解毒汤君药黄连的指标性成分小檗碱的药动学数据与药效学数据进行拟合,分别比较各个时间点血浆中 SOD、MDA 水平相对于模型组空白血浆的变化,结合药动学拟合时间-浓度-效应曲线,见图 4。由图 4 可见,给药后 0~0.25 h,大鼠血浆中 SOD、MDA 变化速率与小檗碱的质量浓度变化基本上呈现正比趋势;0.25~1 h 时,小檗碱的血药浓度处于较高水平而 SOD 上升速率达到了最高,MDA 的下降速率也出

现第 1 个高峰;之后 SOD、MDA 的变化呈现出多样化,在 3 h 时小檗碱的血药浓度出现第 2 个高峰,SOD 则逐渐下降并趋向正常值,而 MDA 则出现了短暂的快速下降后回升并逐渐趋向正常值。SOD 活性随黄连解毒汤剂量的升高而增强,0~1 h 内模型组血清中小檗碱的量一直维持在较高水平,最高达到 (0.973 ± 0.057) $\mu g/mL$,SOD 活性出现持续增加的趋势,达到 (179.02 ± 3.78) U/mL,同时 MDA 水平也出现了最低值 (4.61 ± 1.25) nmol/mL,推测此现象可能与黄连解毒汤中黄连的作用密切相关。

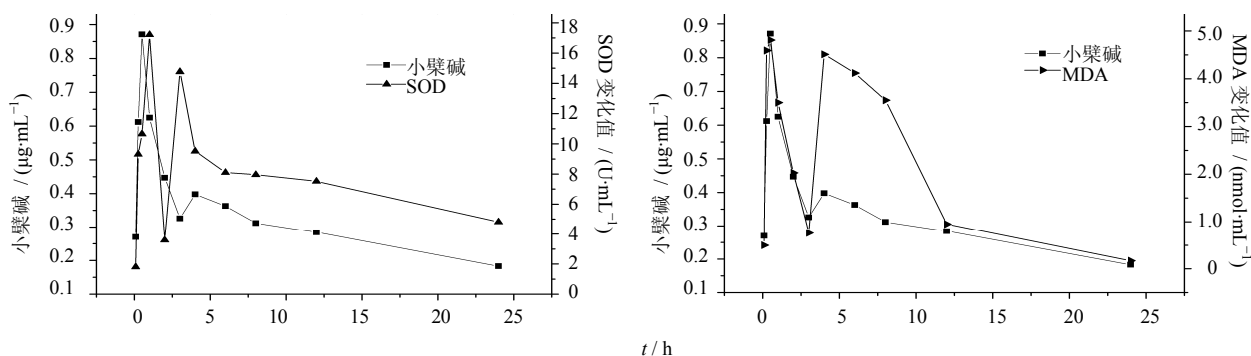


图 4 小檗碱血药浓度与 SOD 活性和 MDA 水平变化的相关性
Fig. 4 Correlation between berberine concentration with SOD activity and MDA level

4 讨论

中药复方成分的复杂性和药效作用的多样性决定了其药动学-药效学结合模型研究的复杂性。药物进入机体后,如何在中医整体观的指导下建立中药复方的药动学与药效学同步分析统一模型,真实客观地反映中药复方的体内动力学过程,是值得深入探索的课题^[16-17]。本实验通过大鼠大脑中动脉局灶性脑缺血模型,研究黄连解毒汤的体内药动学与药效学的关系。结果表明,模型组给予黄连解毒汤后 SOD 活性显著升高,MDA 水平降低,证明黄连解毒汤能够改善由于脑缺血损伤导致的缺氧状态。在脑血管疾病发生中,由于脑供血、供氧不足导致氧自由基攻击的目标(包括细胞膜脂质中的不饱和脂肪酸、膜蛋白和 DNA)失去正常的生物结构和功能,引起细胞功能障碍和能量障碍,进而引发一系列的病理现象^[13]。因此,解释小檗碱的抗缺氧能力与诠释黄连解毒汤抗脑缺血的作用机制密切相关。小檗碱能够透过血脑屏障^[14],为其治疗脑部疾病提供了保障;还可明显扩张脑缺血大鼠软脑膜微循环,加快微循环血流速度,对维持缺血时大脑血流量很有帮助。将小檗碱在体内的药动学变化与药效学变化结合起来,建立浓度-时间-效应曲线,评价小檗碱在黄连解毒汤抗脑缺血作用中的量效关系。以上研究表明,黄连解毒汤发挥抗脑缺血疗效与小檗碱的作用相关。已有文献报道小檗碱具抗脑缺血作用^[15],黄连解毒汤中的其他成分,如栀子苷、黄芩苷也有抗脑缺血作用,所以黄连解毒汤中的其他成分在该复方治疗脑缺血疾病中的具体作用以及对小檗碱是否产生协同作用还有待于进一步深入的研究确认。

参考文献

[1] 付晓春,王敏伟,彭亮. 黄连解毒胶囊防治脑缺血的

药效学 [J]. 沈阳药科大学学报, 2003, 20(1): 41-44.

- [2] 徐静华,于庆海,李立志. 黄连解毒汤对脑缺血小鼠的抗氧化作用研究 [J]. 中药药理与临床, 2002, 18(6): 2-4.
- [3] 曾明飞,潘林梅,朱华旭,等. 黄连解毒汤中栀子苷在正常及脑缺血大鼠体内药动学研究 [J]. 中草药, 2010, 41(4): 617-620.
- [4] Yao Z B, Li X, Xu Z C, *et al.* GABAergic and asymmetrical synapses on somata of GABAergic neurons in CA1, CA3 regions of rat hippocampus, a quantitative electron microscopic analysis [J]. *Stroke*, 1996, 27(8): 1411-1416.
- [5] Nagasawa H, Kogure K. Correlation between cerebral blood flow and histologic changes in a new rat model of middle cerebral artery occlusion [J]. *Stroke*, 1995, 26(9): 1037-1041.
- [6] Bederson J B, Pitts L H, Tsuji M, *et al.* Rat middle cerebral artery occlusion: evaluation of the mode and development of a neurologic examination [J]. *Stroke*, 1986, 17(3): 472.
- [7] Pan L M, Qiu B H, Zeng M F, *et al.* *In vivo* studies on the pharmacokinetics of berberine on middle cerebral artery occlusion rat and sham-operated rat [J]. *Afr J Pharm Pharmacol*, 2011, 5(16): 1824-1831.
- [8] 季健平,吴再彬,刘歧山,等. 超氧化物歧化酶超微量快速测定法 [J]. 南京铁道医学院学报, 1991, 10(1): 27-30.
- [9] 郝宪恩,王鑫国,李楠,等. 姜黄素对大鼠脑缺血再灌注损伤的保护作用 [J]. 中药药理与临床, 2004, 20(1): 7-9.
- [10] 吴晓霞. 黄连解毒汤三种生物碱在糖尿病大鼠体内的药代动力学研究 [D]. 北京: 中国中医科学院, 2006.

- [11] 肖学风, 乔晓莉, 高 岚, 等. 黄连解毒汤中三种成分在大鼠体内的药代动力学研究 [J]. 中国医药导报, 2008, 5(3): 13-17.
- [12] Deng, Y, Liao Q, Li S, *et al*. Simultaneous determination of berberine, palmatine and jatrorrhizine by liquid chromatography-tandem mass spectrometry in rat plasma and its application in a pharmacokinetic study after oral administration of coptis-evodia herb couple [J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2008, 863(2): 195-205.
- [13] 张荣媛, 尚爱加, 段秋华, 等. 大鼠脑缺血再灌注损伤后不同时间血清 SOD 和 MDA 的变化 [J]. 军医进修学院学报, 2007, 28(6): 428-429.
- [14] Wang X, Xing D, Wang W, *et al* Pharmacokinetics of berberine in rat thalamus after intravenous administration of *Coptidis Rhizoma* extract [J]. *Am J Chin Med*, 2005, 33(6): 935-943.
- [15] 孙运娟, 王凤焰, 李 丽, 等. 脑缺血再灌注后 MDA、SOD 水平变化及尼莫通对其的影响 [J]. 山东医药, 1996, 36(2): 7-10.
- [16] 宋 珏, 路 通, 谢 林, 等. 黄连解毒汤的药动学-药效学相关性研究 [J]. 中草药, 2011, 42(10): 2042-2046.
- [17] 庄露凝, 谷 元, 刘昌孝, 等. 药动学-药效学模型在新药评价中的应用 [J]. 药物评价研究, 2011, 34(3): 161-166.

《中草药》杂志最新佳绩

《中草药》杂志 2011 年荣获**第二届中国出版政府奖**, 中国出版政府奖是国家新闻出版行业的最高奖, 第二届中国出版政府奖首次设立期刊奖, 《中草药》等 10 种科技期刊获此殊荣。2011 年 3 月 18 日于北京举行了盛大的颁奖典礼。

《中国科技期刊引证报告》2011 年 12 月 2 日发布: 《中草药》杂志 2010 年总被引频次 6 178, 名列我国科技期刊第 14 名, 中医学与中药类期刊**第 1 名**; **影响因子 0.904**, 基金论文比 0.680, 权威因子 2 269.200; 综合评价总分 76.6, 位列中医学与中药学类期刊第 1 名。连续 7 年 (2005—2011 年) 荣获“百种中国杰出学术期刊”, 再次荣获“中国精品科技期刊” (2008 年首次设立, 每 3 年一届), 荣获天津市第十届优秀期刊评选特别奖。

中国知网 (CNKI) 《中国学术期刊影响因子年报》2011 年 12 月 22 日发布: 《中草药》杂志总被引频次 16 359, 影响因子 1.453, 位列中医学与中药学期刊第 1 名, 基金论文比 0.74, WEB 下载量 39.1 万次。

2011 年注册商标“**中草药**”被评为天津市著名商标。