

芎藭汤超临界提取部位中藁本内酯、洋川芎内酯 A、正丁基苯酞在大鼠体内的药动学研究

孙国明¹, 郭小藤^{1,2}, 赵睁睁^{1,3}, 容蓉^{1*}, 杨勇¹, 蒋海强¹, 巩丽丽¹

1. 山东中医药大学, 山东 济南 250355

2. 山东明仁福瑞达制药股份有限公司, 山东 济南 250104

3. 寿光市中医医院, 山东 寿光 262700

摘要: 目的 考察大鼠 ig 芎藭汤超临界提取部位后, 其有效成分藁本内酯、洋川芎内酯 A、正丁基苯酞在大鼠体内的药动学规律。方法 将芎藭汤超临界提取部位 SD 大鼠 ig 给药后, 采集不同时间点的大鼠血浆样品, 采用高效液相色谱法测定其中藁本内酯、洋川芎内酯 A、正丁基苯酞的血药浓度, 并采用 PKSolver 2.0 药动学软件计算其药动学参数, 建立其药物代谢曲线。结果 藁本内酯、洋川芎内酯 A、正丁基苯酞分别在 0.416~16.640、0.40~16.05、0.52~31.50 $\mu\text{g/mL}$ 线性关系良好, 回收率均大于 84%, 日内、日间精密性 RSD 均小于 5%。藁本内酯主要药动学参数: $t_{1/2}$ 为 $(2.082 \pm 0.637 \text{ h})$ 、 C_{max} 为 $(3.272 \pm 0.955 \text{ } \mu\text{g/mL})$ 、 AUC_{0-t} 为 $(15.400 \pm 1.812) \text{ } \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$; 洋川芎内酯 A 和正丁基苯酞的药动学参数与藁本内酯基本相似。结论 建立的芎藭汤 3 种有效成分在大鼠血浆中的 HPLC 测定方法专属性强、灵敏度高, 可用于大鼠血浆中藁本内酯、洋川芎内酯 A、正丁基苯酞血药浓度的测定及药动学研究。

关键词: 芎藭汤; 藁本内酯; 洋川芎内酯 A; 正丁基苯酞; 药动学

中图分类号: R285.61 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2014)22-3302-06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2014.22.016

Pharmacokinetic study of ligustilide, senkyunolide A, and butylphthalide in supercritical extraction fraction from Xiongqiong Decoction in rats

SUN Guo-ming¹, GUO Xiao-teng^{1,2}, ZHAO Zheng-zheng^{1,3}, RONG Rong¹, YANG Yong¹, JIANG Hai-qiang¹, GONG Li-li¹

1. Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China

2. Shandong Mingren Freda Pharmaceutical Co., Ltd., Jinan 250104, China

3. Shouguang Hospital of Traditional Chinese Medicine, Jinan 262700, China

Abstract: Objective To investigate the pharmacokinetics of ligustilide, senkyunolide A, and butylphthalide in supercritical CO₂ extraction (SFE) fraction of Xiongqiong Decoction after ig administration in rats. **Methods** Plasma samples were collected according to different time periods after ig administration, and the concentration of ligustilide, senkyunolide A, and butylphthalide in plasma samples was determined by HPLC so as to calculate the pharmacokinetic parameters and establish the metabolism curves by PKSolver 2.0 pharmacokinetic software. **Results** Excellent liner relationship of ligustilide, senkyunolide A, and butylphthalide was obtained in the range of 0.416—16.640 $\mu\text{g/mL}$, 0.40—16.05 $\mu\text{g/mL}$, and 0.52—31.50 $\mu\text{g/mL}$, respectively. The recovery of the method was more than 84%, and the intra- and inter-day RSD values were less than 5%. The pharmacokinetics parameters of ligustilide were as follows: $t_{1/2}$ $(2.082 \pm 0.637 \text{ h})$, C_{max} $(3.272 \pm 0.955 \text{ } \mu\text{g/mL})$, AUC_{0-t} $(15.400 \pm 1.812) \text{ } \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$, and the pharmacokinetics parameters of senkyunolide A and butylphthalide were similar to those of ligustilide. **Conclusion** The method for the determination of three effective components from Xiongqiong Decoction in plasma samples is precise, specific, and suitable for the pharmacokinetic study and determination of the three effective components simultaneously.

Key words: Xiongqiong Decoction; ligustilide; senkyunolide A; butylphthalide; pharmacokinetics

收稿日期: 2014-01-16

基金项目: 山东省自然科学基金项目 (ZR2009CM055)

作者简介: 孙国明 (1988—), 男, 硕士研究生, 从事药物化学专业。E-mail: guoming-san@163.com

*通信作者 容蓉, 教授, 从事中药复方活性与质量控制研究。E-mail: rosierong@163.com

芎藭汤出自《千金方》，由川芎和当归 2 味药等量配伍而成，二药配伍，互补为用，活血、养血、行气三者并举，且润燥相济，是养荣活血的经典药对，临床上常用于妇女痛经^[1]。挥发油为当归、川芎的有效部位，具有解痉、扩血管等作用，临床上可用于治疗脑血管动脉硬化和高血压等症^[2]。藁本内酯、洋川芎内酯 A、正丁基苯酞皆为当归和川芎挥发油中的有效成分，在挥发油中的量较高，具有镇痛、抗炎、抗血小板聚集和抗血栓等药理作用^[3]。本实验建立了反相高效液相色谱法测定大鼠血浆中藁本内酯、洋川芎内酯 A 和正丁基苯酞的方法，研究 ig 给予芎藭汤超临界萃取部位后，3 种成分在大鼠体内的药动学过程，为临床合理用药提供理论基础，为探讨中药复方药动学特征提供依据。

1 材料与仪器

当归（购自济南建联药店，经山东中医药大学周凤琴教授鉴定为伞形科植物当归 *Angelica sinensis* (Oliv.) Diels 的干燥根茎，批号 20100821）；川芎（购自四川彭州，经山东中医药大学周凤琴教授鉴定为伞形科藁本属植物川芎 *Ligusticum chuanxiong* Hort. 的干燥根茎，批号 20100911）；对照品藁本内酯、洋川芎内酯 A、正丁基苯酞（质量分数 > 98%，成都瑞芬思生物科技有限公司，批号分别为 110773-200912、110773-201002、110773-201010）；甲醇、乙腈（色谱纯，天津市科密欧化学试剂有限公司）；聚山梨酯 80（天津市大茂化学试剂厂）；肝素钠注射液（12 500 U；江苏常州千红生化制药有限公司）；水（娃哈哈纯净水）；其他试剂均为分析纯。

SD 大鼠，雄性，体质量 280~300 g，山东中医药大学实验动物中心提供，许可证号 SYXK（鲁）2011-0002。

Agilent 1200 高效液相色谱仪（DAD 检测器、四元低压梯度泵、柱温箱，美国安捷伦公司）；色谱数据采集与处理由 Agilent 化学工作站完成；KQ—250E 型医用超声波清洗器（群山市超声仪器有限公司）。

2 方法

2.1 色谱条件

色谱柱为 ZORBAX SB-C₁₈（250 mm×4.6 mm，5 μm）；流动相为乙腈（A）-0.085% 磷酸-水溶液（B），梯度洗脱：0~10 min，50% A；10~20 min，50%~60% A；体积流量 1.0 mL/min；检测波长藁本内酯 328 nm、洋川芎内酯 A 280 nm、正丁基苯酞 228 nm；

柱温 35 °C；进样量 20 μL。

2.2 溶液的制备

2.2.1 系列对照品溶液的配制 分别精密称定对照品藁本内酯、洋川芎内酯 A、正丁基苯酞适量，加适量 70% 甲醇溶解，配成藁本内酯、洋川芎内酯 A、正丁基苯酞对照品储备液，质量浓度分别为 104、418、84 μg/mL，分别取适量上述储备液用 70% 甲醇逐级稀释成系列质量浓度对照品溶液，置冰箱保存。

2.2.2 芎藭汤超临界萃取部位样品溶液的制备 称取当归、川芎粉末（过 40 目筛）各 250 g 混合均匀后投入萃取釜中，在萃取压力 20 MPa、提取温度 45 °C、CO₂ 流量 20 kg/h、夹带剂体积流量 0.03 mL/min 的条件下提取 24 h^[4]。萃取物从分离釜下方收集，称质量，4 °C 低温保存，备用。称取芎藭汤超临界萃取部位 6 g（藁本内酯、洋川芎内酯 A 和正丁基苯酞的质量分数分别为 17.66%、11.03%、0.20%），精密称定，加 1 g 聚山梨酯 80，混匀后用蒸馏水定容至 25 mL，供大鼠 ig 给药，按《人和动物体表面积折算等效剂量比值表》计算相当于人临床等效剂量的 5 倍为大鼠给药剂量，具体给药剂量为 2 170 mg/kg。

2.3 血浆样品预处理

取给药后各时间点血浆 0.5 mL，立刻置于用肝素钠处理过的离心管中，加入 100 mg 氯化钠，摇匀，静置 5 min 后，1 000 r/min 离心 10 min，分取上清液 300 μL，用醋酸乙酯萃取 3 次，每次加入醋酸乙酯 0.6 mL，振荡 3 min，于 3 000 r/min 离心 10 min，合并醋酸乙酯层，25 °C 氮气流吹干，残余物用 100 μL 甲醇复溶，经 0.45 μm 微孔滤膜滤过，备用。

2.4 芎藭汤超临界萃取部位大鼠 ig 给药的药动学

选取健康 SD 大鼠 10 只，雌雄各半，体质量（290±10）g，分别置于代谢笼中，给药前禁食 12 h，自由饮水。以 9.07 mL/kg 的体积 ig 给予芎藭汤超临界萃取部位（相当于藁本内酯、洋川芎内酯 A 和正丁基苯酞的剂量分别为 207.34、95.69、72.83 mg/kg），于给药后 0、0.5、1、2、3、4、6、8、12 h 经眼底静脉丛取血 0.5 mL 于肝素处理的离心管中。每次取血后，给动物补充等量的生理盐水，按“2.3”项下血浆样品预处理方法处理。按“2.1”项色谱条件测定血浆中 3 种成分的质量浓度，经 PKSolver 2.0 药动学软件进行曲线拟合，计算药动学参数，以理论血药浓度与实测血药浓度相关系数最大且 AIC 值最小为原则，判定其房室模型。

3 结果

3.1 方法专属性考察

取空白血浆分别添加藜本内酯、洋川芎内酯 A 和正丁基苯酞对照品溶液以及给药后大鼠含药血浆，分

别按“2.3”项下血浆样品预处理方法处理样品，在“2.1”项下色谱条件下进样，获得的色谱图见图 1。实验结果表明空白血浆的内源性物质以及含药血浆中的其他成分与待测成分分离度良好，对测定无干扰。

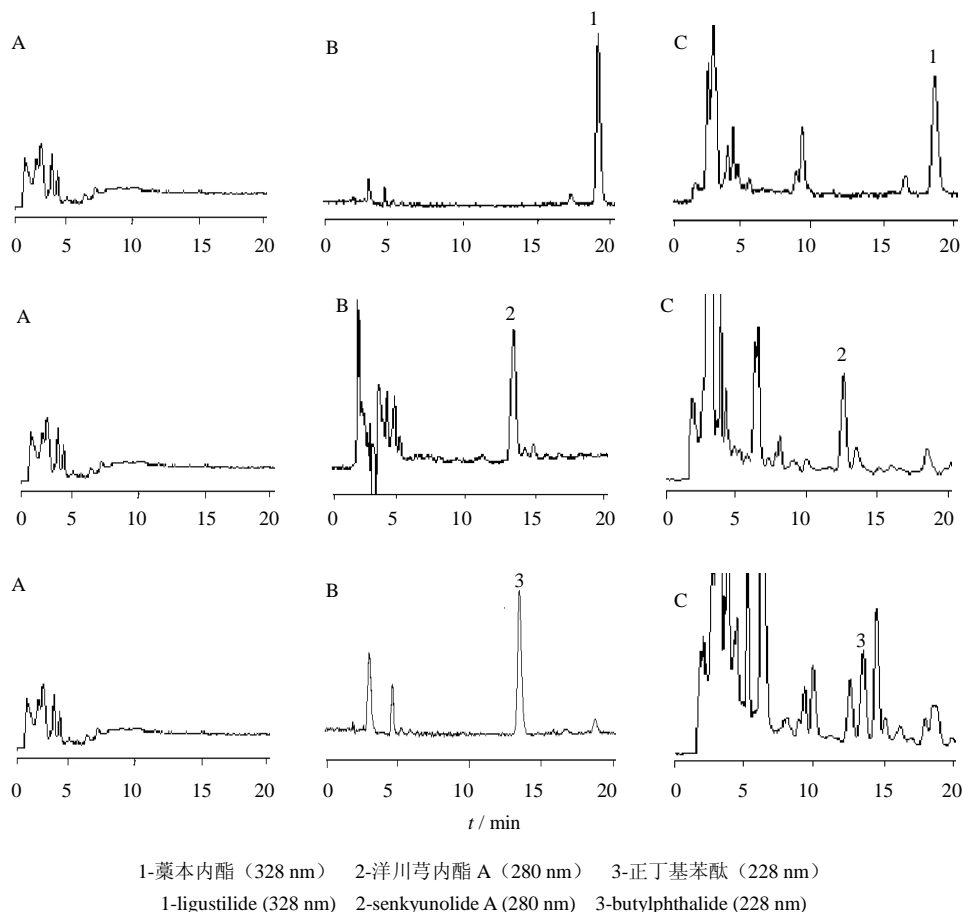


图 1 空白血浆 (A)、空白血浆+对照品 (B) 和含药血浆样品 (C) HPLC 色谱图

Fig. 1 HPLC of blank plasma (A), blank plasma + reference substance (B), and rat plasma with drug (C)

3.2 线性关系考察

在大鼠空白血浆中分别加入不同质量浓度的藜本内酯、洋川芎内酯 A、正丁基苯酞系列对照品溶液，使藜本内酯终质量浓度为 0.416、0.832、2.080、4.160、16.640 $\mu\text{g/mL}$ ，洋川芎内酯 A 终质量浓度为 0.40、1.01、2.01、4.03、8.03、16.05 $\mu\text{g/mL}$ ，正丁基苯酞终质量浓度为 0.52、1.26、6.30、12.60、25.20、31.50 $\mu\text{g/mL}$ ，按“2.3”项下处理，按“2.1”项方法测定，记录样品峰面积，以质量浓度为横坐标 (X)，以峰面积为纵坐标 (Y)，求得藜本内酯、洋川芎内酯 A 和正丁基苯酞回归方程分别为 $Y=17.86 X-0.319$ ($r=0.9995$)、 $Y=8.989 X+0.373$ ($r=0.9991$)、 $Y=32.65 X+3.957$ ($r=0.9991$)，线性范围分别为 0.416~16.640、0.40~16.05、0.52~31.50 $\mu\text{g/mL}$ ，

线性关系良好。

3.3 最低检测限/定量限

取大鼠空白血浆样品，加相应对照品溶液精密配制成一系列质量浓度的生物样品。按照“2.3”项下预处理方法处理样品并测定，以测定信号噪音比为 3:1 计，血浆样品中藜本内酯、洋川芎内酯 A、正丁基苯酞的最低检测限分别为 0.085、0.048、0.025 $\mu\text{g/mL}$ ，以测定信号噪音比为 10:1 计最低定量限分别为 0.350、0.265、0.150 $\mu\text{g/mL}$ 。

3.4 精密度试验

分别配制 3 个质量浓度的藜本内酯 (0.83、4.16、16.64 $\mu\text{g/mL}$)、洋川芎内酯 A (2.01、8.03、16.05 $\mu\text{g/mL}$) 和正丁基苯酞 (1.26、6.30、31.50 $\mu\text{g/mL}$) 空白血浆样品，照“2.3”项血浆样品处理方法操作，

日内各质量浓度重复进样 5 次, 求得日内精密度, 同时分别配制含藜本内酯、洋川芎内酯 A 和正丁基苯酞的空白血浆样品于 -20 °C 冰箱冷冻保存, 连续

测定 5 d, 并与标准曲线同时进行, 以当日标准曲线计算样品中各成分的质量浓度, 求得方法的精密度, 结果见表 1。

表 1 大鼠血浆中藜本内酯、洋川芎内酯 A 和正丁基苯酞测定方法的精密度 ($\bar{x} \pm s, n = 5$)

Table 1 Precision for determination of ligustilide, senkyunolide A, and butylphthalide in rat plasma ($\bar{x} \pm s, n = 5$)

成分	$\rho / (\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1})$	日内精密度		日间精密度	
		测得量 / ($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)	RSD / %	测得量 / ($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)	RSD / %
藜本内酯	0.83	0.83 ± 0.01	1.80	0.81 ± 0.02	2.13
	4.16	4.17 ± 0.03	0.77	4.13 ± 0.14	3.35
	16.64	16.73 ± 0.10	0.58	16.42 ± 0.24	1.49
洋川芎内酯 A	2.01	1.99 ± 0.05	2.27	2.02 ± 0.05	2.33
	8.03	7.99 ± 0.08	1.00	8.07 ± 0.17	2.17
	16.05	16.39 ± 0.34	2.11	16.05 ± 0.36	2.21
正丁基苯酞	1.26	1.25 ± 0.03	2.59	1.23 ± 0.04	3.38
	6.30	6.19 ± 0.11	1.82	6.28 ± 0.14	2.20
	31.50	31.02 ± 0.84	2.71	30.48 ± 0.87	2.88

3.5 稳定性试验

分别配制 3 个质量浓度的藜本内酯 (0.83、4.16、16.64 $\mu\text{g}/\text{mL}$)、洋川芎内酯 A (2.01、8.03、16.05 $\mu\text{g}/\text{mL}$) 和正丁基苯酞 (1.26、6.30、31.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$) 空白血浆样品, 照血浆样品处理方法操作, 于 2、4、6、8、12、24 h 将各质量浓度样品重复进样 5 次, 计算其 24 h 内稳定性。藜本内酯的 RSD 分别为 1.98%、1.01%、1.93%, 洋川芎内酯 A 的 RSD 分别为 3.36%、1.44%、0.97%, 正丁基苯酞的 RSD 分别为 1.03%、2.86%、1.19%。表明样品在 24 h 内稳定性良好。

3.6 方法回收率、提取回收率

取空白血浆, 分别制备低、中、高 3 个质量浓度的藜本内酯、洋川芎内酯 A、正丁基苯酞的空白

血浆样品, 按“2.3”项下血浆样品处理方法操作, 每个质量浓度平行测定 6 次, 记录峰面积 (S, 6 次测定的平均值), 分别代入标准曲线得到各成分的质量浓度, 以测定值与实际值之比计算方法回收率。另取空白血浆, 按“2.3”项下血浆样品处理方法操作获得的萃取液中加入相应质量浓度的对照品溶液 (各质量浓度平行操作 6 个样品), 氮气吹干后加甲醇 100 μL 复溶, 取 20 μL 进样测定, 记录峰面积 (A, 6 次测定的平均值), 以每一质量浓度两种处理方法的峰面积比值 (S/A) 计算提取回收率。结果表明, 本方法在低、中、高 3 种质量浓度水平上的回收率最低为 84%, 能满足生物样品的测定要求。结果见表 2。

表 2 大鼠血浆中藜本内酯、洋川芎内酯 A 和正丁基苯酞测定的回收率 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

Table 2 Recovery of ligustilide, senkyunolide A, and butylphthalide in rat plasma samples ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

成分	加入量 / ($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)	方法回收率 / %	RSD / %	提取回收率 / %	RSD / %
藜本内酯	0.83	97.61 ± 0.09	1.18	87.02 ± 0.01	1.90
	4.16	96.98 ± 0.07	1.84	85.26 ± 0.10	2.71
	16.64	95.94 ± 0.07	0.47	88.18 ± 0.06	0.38
洋川芎内酯 A	2.01	96.43 ± 0.02	0.74	87.82 ± 0.01	0.72
	8.03	96.83 ± 0.06	0.75	87.50 ± 0.10	1.46
	16.05	97.22 ± 0.50	0.32	84.11 ± 0.29	2.20
正丁基苯酞	1.26	96.40 ± 0.03	2.19	86.09 ± 0.01	0.97
	6.30	96.42 ± 0.03	0.50	88.65 ± 0.03	0.63
	31.50	97.69 ± 0.49	1.60	89.59 ± 1.14	4.07

3.7 藁本内酯、洋川芎内酯 A 和正丁基苯酞体内药动学特征

藁本内酯、洋川芎内酯 A 和正丁基苯酞在大鼠体内药动学均符合二室模型。各成分平均血药浓度-时间曲线见图 2，主要药动学参数见表 3。

实验结果表明，给大鼠 ig 芎藭汤超临界提取部位后，藁本内酯、洋川芎内酯 A、正丁基苯酞在大鼠体内的药动学性质均符合开放二室模型。从药动学参数可知，藁本内酯 t_{max} 为 $(1.291 0 \pm 0.691 7) h$ ， C_{max} 为 $(3.272 5 \pm 0.955 5) \mu g/mL$ ， $t_{1/2}$ 为 $(2.082 0 \pm 0.637 6) h$ ，表观分布容积 (V/F) 为 $(2.520 0 \pm 0.491 8) L/kg$ ，血浆总清除率 (CL/F) 为 $(1.478 0 \pm 0.592 1) L/(h \cdot kg)$ ，说明在体内分布很快达到平衡，在血中清除较快。洋川芎内酯 A 和正丁基苯酞的药动学参数与藁本内酯基本相似，可能与在体内吸收分布过程相似有关。其中洋川芎内酯 A 达峰时间最快，在血浆中浓度最高，说明其吸收迅速，但其 AUC 相对较高，认为其消除较慢，体内滞留时间长。以上 3 种有效成分在大鼠体内吸收分布速率较快，吸收相半衰期都在 2 h 以内，提示临床用药芎藭汤时，给药时间不能间隔时间太长，否则不能维持有效血药浓度。

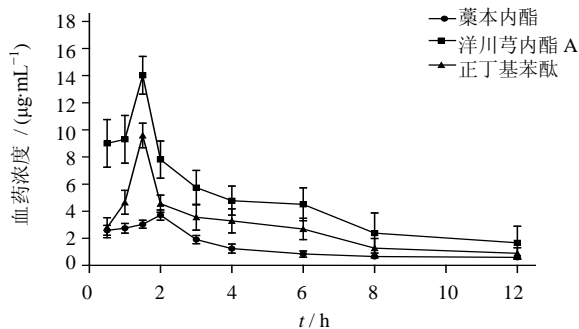


图 2 藁本内酯、洋川芎内酯 A、正丁基苯酞在大鼠体内的药-时曲线 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Fig. 2 Concentration-time curves of ligustilide, senkyunolide A, and butylphthalide in rat plasma ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

表 3 藁本内酯、洋川芎内酯 A 和正丁基苯酞在大鼠血浆中的药动学参数 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 3 Pharmacokinetic parameters of ligustilide, senkyunolide A, and butylphthalide in rat plasma ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

参数	单位	藁本内酯	洋川芎内酯 A	正丁基苯酞
k_{10}	h^{-1}	$0.332 8 \pm 0.217 8$	$0.335 5 \pm 0.229 5$	$0.261 5 \pm 0.578 5$
$t_{1/2}$	h	$2.082 0 \pm 0.637 6$	$2.762 0 \pm 1.493 0$	$2.358 0 \pm 0.843 0$
V/F	$L \cdot kg^{-1}$	$2.520 0 \pm 0.491 8$	$3.720 0 \pm 0.729 4$	$4.908 0 \pm 2.547 0$
CL/F	$L \cdot kg^{-1} \cdot h^{-1}$	$1.478 0 \pm 0.592 1$	$1.248 0 \pm 0.390 2$	$1.283 0 \pm 0.796 5$
t_{max}	h	$1.291 0 \pm 0.691 7$	$1.084 0 \pm 0.308 8$	$1.492 0 \pm 0.573 3$
C_{max}	$\mu g \cdot mL^{-1}$	$3.272 5 \pm 0.955 5$	$11.120 0 \pm 5.986 0$	$6.029 0 \pm 0.966 7$
AUC _{0-t}	$\mu g \cdot mL^{-1} \cdot h$	$15.400 0 \pm 1.812 0$	$54.900 0 \pm 9.528 0$	$31.770 0 \pm 9.135 6$

0.592 1) $L/(h \cdot kg)$ ，说明在体内分布很快达到平衡，在血中清除较快。洋川芎内酯 A 和正丁基苯酞的药动学参数与藁本内酯基本相似，可能与在体内吸收分布过程相似有关。其中洋川芎内酯 A 达峰时间最快，在血浆中浓度最高，说明其吸收迅速，但其 AUC 相对较高，认为其消除较慢，体内滞留时间长。以上 3 种有效成分在大鼠体内吸收分布速率较快，吸收相半衰期都在 2 h 以内，提示临床用药芎藭汤时，给药时间不能间隔时间太长，否则不能维持有效血药浓度。

4 讨论

研究中药活性成分尤其是多个效应成分在体内吸收的动态变化规律，对阐明中药的有效性、探索中药的物质基础和作用机制等都具有重要意义^[5-6]。本课题组通过前期对芎藭汤超临界提取部位研究发现，藁本内酯、洋川芎内酯 A、正丁基苯酞为其主要成分，并通过 2 种方法对其定量测定^[7]，为此本实验考察了大鼠 ig 芎藭汤超临界提取部位后，其

有效成分藁本内酯、洋川芎内酯 A、正丁基苯酞在大鼠体内的药动学规律，揭示了中药复方芎藭汤主要有效成分大鼠体内的药动学特性，为芎藭汤临床应用提供了实验依据。

在血浆样品前处理过程中，本实验考察了乙醚、正己烷、醋酸乙酯萃取，甲醇沉淀蛋白及固相萃取法 3 种前处理方法，以 HPLC-DAD 为检测手段分别测定 3 种处理方法对指标成分的提取回收率。结果表明醋酸乙酯萃取法提取比较完全，提取回收率在 80% 以上，内源性物质干扰也明显减少，因此选用了醋酸乙酯萃取法进行样品的前处理，该法操作简单，成本低，适用于大量样品的前处理。在测定血浆中藁本内酯、洋川芎内酯 A 和正丁基苯酞的量时，在样品预处理步骤中加入 100 mg 氯化钠摇匀后提取，目的是使血细胞破裂，从而使与血细胞结合的成分释放出来，提高提取回收率。

参考文献

[1] 太平惠民和剂局方 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1985.

- [2] 张 静, 杨义芳, 吴春珍, 等. 当归-川芎药对超临界提取物配伍红花抗心肌缺血的谱效关系研究 [J]. 中草药, 2013, 44(14): 1944-1950.
- [3] 舒 冰, 周重建, 马迎辉, 等. 中药川芎中有效成分的药理作用研究进展 [J]. 中国药理学通报, 2006, 22(9): 1043-1047.
- [4] 陈明强. 佛手散活血有效部位及其指纹图谱研究 [D]. 济南: 山东中医药大学, 2008.
- [5] 叶肖栗, 宋 莉, 任国飞, 等. HPLC-MS 法测定虎杖活性成分在大鼠体内的药代动力学 [J]. 药物分析杂志, 2013, 33(5): 750-754.
- [6] 吕 莉, 孙慧君, 韩国柱. 中药药代动力学研究进展 [J]. 药学学报, 2013, 48(6): 824-830.
- [7] 郭小藤, 赵睁睁, 容 蓉, 等. 两种方法测定川芎油中藜本内酯、洋川芎内酯 A 和正丁基苯酞的含量 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(13): 95-98.