

热毒宁注射液人体药动学试验研究

倪天庆¹, 胡思源^{1*}, 司端运², 魏广力², 夏媛媛²

1. 天津中医药大学第一附属医院 国家药物临床试验机构, 天津 300193
2. 天津药物研究院 释药技术与药代动力学国家重点实验室, 天津 300301

摘要: **目的** 建立高效液相色谱/质谱联用法(LC-MS/MS)同时测定健康受试者静脉滴注热毒宁注射液后血浆中金银花中成分绿原酸、新绿原酸、隐绿原酸, 栀子中成分栀子苷、山栀苷、京尼平龙胆双糖苷的质量浓度, 研究热毒宁注射液在健康人体内的药动学。**方法** 16名健康受试者静脉输注热毒宁注射液2支, 共20 mL(以5%葡萄糖注射液稀释至250 mL), 静脉输注时间定为90 min, 分别于输注前及输注过程中、输注后不同时间点取静脉血, 测定6种成分的血药浓度, 计算其药动学参数。测定绿原酸、新绿原酸、隐绿原酸的LC-MS/MS条件: Inertsil ODS-2 色谱柱(150 mm×2.1 mm, 5 μm), 流动相为乙腈-0.1%甲酸, 卷帘气137.9 kPa(20 psi); 碰撞气56.16 kPa(8 psi); 喷雾电压-4 500 V。测定栀子苷、山栀苷和京尼平龙胆双糖苷的LC-MS/MS条件: Ecosil C₁₈ 色谱柱(150 mm×4.6 mm, 5 μm), 流动相为甲醇-20 mmol/L 甲酸铵(含0.1%甲酸、10%甲醇), 卷帘气96.53 kPa(14 psi); 碰撞气56.16 kPa(8 psi); 喷雾电压4 500 V。**结果** 新绿原酸、绿原酸、隐绿原酸的 t_{max} 分别为1.31、1.38、1.44 h; C_{max} 分别为1 241、3 294、2 121 ng/mL; AUC_{0-t} 分别为1 972、5 351、3 596 ng·h/mL; MRT_{0-t} 分别为0.708、0.790、0.899 h; CL分别为10.3、3.85、5.73 L/h; Vd分别为16.7、7.66、10.7 L; $t_{1/2}$ 分别为1.13、1.36、1.27 h。栀子苷、山栀苷、京尼平龙胆双糖苷的 t_{max} 分别为1.41、1.47、1.47 h; C_{max} 分别为4.49、0.288、0.541 μg/mL; AUC_{0-t} 分别为7.41、0.671、1.22 μg·h/mL; MRT_{0-t} 分别为0.856、1.59、1.52 h; CL分别为2.74、30.0、16.6 L/h; Vd分别为5.63、60.9、35.2 L; $t_{1/2}$ 分别为1.42、1.42、1.47 h。**结论** 本试验建立的定量测定方法简便、准确, 可用于热毒宁注射液人体内药动学研究。

关键词: 热毒宁注射液; 绿原酸; 新绿原酸; 隐绿原酸; 栀子苷; 山栀苷; 京尼平龙胆双糖苷; 人体; 药动学
中图分类号: R285.61 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2015)15-2270-05

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2015.15.016

Experimental study on pharmacokinetics of Reduning Injection in human body

NI Tian-qing¹, HU Si-yuan¹, SI Duan-yun², WEI Guang-li², XIA Yuan-yuan²

1. National Drug Clinical Research Institution, The First Affiliated Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China
2. State Key Laboratory of Drug Delivery Technology and Pharmacokinetics, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300301, China

Abstract: Objective To establish a high performance liquid chromatography/mass spectrometry (HPLC-MS/MS) for the simultaneous determination of the concentration in plasma of chlorogenic acid, new chlorogenic acid, cryptochlorogenic acid, gardenia component geniposide, shanzhiside, and genipin gentian diglycoside from *Lonicerae Flos* in Reduning Injection iv dripped in healthy human body. **Methods** Sixteen healthy subjects were iv infused of Reduning Injection with 2 ampoules, a total of 20 mL diluted with 5% glucose injection to 250 mL, iv injection time was set for 90 min, venous blood was measured at the different time points before, during, and after infusion, respectively. The conditions of determination for chlorogenic acid and other ingredients were as follows: Inertsil ODS-2 chromatographic column (150 mm × 2.1 mm, 5 μm), mobile phase (acetonitrile, 0.1% formic acid), rolling gas 137.9 kPa (20 psi), collision gas 56.16 kPa (8 psi), spray voltage -4 500 V. The LC-MS/MS conditions for determination of shanzhiside, geniposide and genipin gentian diglycoside were as follows: Ecosil C₁₈ (150 mm × 4.6 mm, 5 μm), the mobile phase (methanol, 20 mmol/L ammonium formate, 0.1% formic acid, and 10% methanol), rolling gas 96.53 kPa (14 psi), collision gas 56.16 kPa (8 psi), spray voltage 4 500 V. **Results** The t_{max} of neochlorogenic acid, chlorogenic acid, and cryptochlorogenic acid were 1.31,

收稿日期: 2014-12-04

基金项目: “十二五”重大新药创制项目“儿科中药新药临床评价研究技术平台规范化建设”课题(2011ZX09302-006-03)

作者简介: 倪天庆(1978—), 男, 研究方向为中药新药的研究与评价。Tel: (022)27432718 E-mail: ntq009@163.com

*通信作者 胡思源, 主任医师, 博士生导师, 研究方向为儿科中药新药的评价研究。E-mail: HSY008@163.com

1.38, and 144 h; C_{\max} were 1 241, 329 4, and 2 121 ng/mL; AUC_{0-t} were 1 972, 5 351, and 3 596 ng·h/mL; MRT_{0-t} were 0.708, 0.790, and 0.899 h; CL were 10.3, 385, and 5.73 L/h; Vd were 16.7, 766, and 10.7 L; $t_{1/2}$ were 1.13, 1.36, and 1.27 h, respectively. The t_{\max} of geniposide, shanzhiside, and genipin gentian diglucoside were 1.41, 1.47, and 1.47 h; C_{\max} were 4.49, 0.288, and 0.541 $\mu\text{g/mL}$; AUC_{0-t} were 7.41, 0.671, and 1.22 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$; MRT_{0-t} were 0.856, 1.59, and 152 h; CL were 2.74, 30.0, and 16.6 L/h; Vd were 5.63, 60.9, and 35.2 L; $t_{1/2}$ were 1.42, 1.42, and 1.47 h. **Conclusion** The method is simple, accurate, and can be used for *in vivo* pharmacokinetic study on Reduning Injection.

Key words: Reduning Injection; chlorogenic acid; new chlorogenic acid; cryptochlorogenic acid; geniposide, shanzhiside, genipin gentian diglucoside; human body; pharmacokinetics

热毒宁注射液是由江苏康缘药业股份有限公司生产的已上市药品(国药准字 Z20050217)。热毒宁注射液组方包括青蒿、金银花、栀子,辅料为聚山梨酯 80,每支 10 mL。其具有清热、疏风、解毒之功能,用于外感风热所致感冒、咳嗽。药理实验研究表明热毒宁注射液具有显著抗病毒活性^[1-3],现已被广泛用于临床。热毒宁注射液中的成分包括有机酸类、环烯醚萜类、黄酮类、香豆素类和倍半萜内酯类等^[4]。在同一色谱条件下,采用不同的检测波长,分别对 10 批次热毒宁注射液进行指纹图谱的测定、多指标成分(栀子苷、绿原酸、咖啡酸、异绿原酸等 9 个成分)的定量测定,指纹图谱平均相似度为 0.95 以上,表明 10 批次热毒宁注射液中 9 种成分的量均一、稳定^[5]。热毒宁注射液生产厂家以栀子苷与绿原酸作为质量检测指标,且文献研究证实栀子苷具有镇痛、抗炎等药理作用,绿原酸具有抗菌、抗炎、抗病毒、保肝利胆等方面的药理作用,故本研究选取绿原酸和栀子苷类活性成分作为体内代谢的监测对象,观察了热毒宁注射液中栀子成分(栀子苷、山栀苷、京尼平龙胆双糖苷)和金银花成分(新绿原酸、绿原酸和隐绿原酸)的血药浓度经时过程,计算相应的药动学参数,考察热毒宁注射液在人体内的代谢特征及规律。

1 材料

1.1 药品与试剂

热毒宁注射液,由江苏康缘药业股份有限公司生产,规格 10 mL/支,批号 130410。对照品新绿原酸(质量分数 98%,批号 20121244)、隐绿原酸(质量分数 98%,批号 20121243),天津一方科技有限公司;绿原酸(质量分数 99.5%,批号 110753-200413)、阿魏酸(内标,质量分数 99.6%,批号 110773-201012)、栀子苷(质量分数 99.7%,批号 110749-201115)、山栀苷(质量分数 98.36%,批号 100825)、京尼平龙胆双糖苷(质量分数 98.25%,批号 100422)、桃叶珊瑚苷(内标,质量分数 99.5%,批号 111761-200601),中国食品药品检定研究院。

甲醇、乙腈均为色谱纯,天津市康科德科技有限公司;甲酸为色谱纯,天津市光复精细化工研究所;去离子水为本实验室采用科诺纯水制备系统自制。

1.2 仪器

API 5500 型液相色谱-三级四极杆质谱联用仪,配有电喷雾离子源,Analysis 1.5.2 分析数据处理系统,美国 AB Sciex 公司;液相色谱系统,日本 Shimadzu 公司;XS-105 型分析天平,梅特勒-托利多仪器(上海)有限公司;17R 型冷冻离心机,美国 Thermo 电子公司;Turbo Vap LV 型样品浓缩仪,美国 Zymark 公司。

2 方法

2.1 受试者的选择

受试者入选标准:年龄 18~40 岁,相差不宜超过 10 岁;体质量指数[体质量指数=体质量/身高²]在 19~24 kg/m²,且男性体质量 60~70 kg、女性体质量 50~60 kg。体格检查,血常规、尿常规、便常规、肝功能(ALT、AST、TBIL、GGT、ALP)、肾功能(BUN、Cr)、血糖、乙肝表面抗原、心电图、胸部 X 光片检查等项指标均在正常范围。本试验选择 16 位健康志愿者(招募在校大学生),男女各半,符合上述标准;受试者知情,自愿签署同意书。试验经天津中医药大学第一附属医院伦理委员会审核批准。

2.2 给药方法及样本的采集

受试者于试验前 1 d 20:00 时入住 I 期病房,晚餐进清淡饮食,禁食过夜(10 h 以上),于次日 8:00 时静脉输注热毒宁注射液 2 支,共 20 mL,以 5%葡萄糖注射液稀释至 250 mL 后使用。静脉输注时间定为 90 min,使用输液泵控制(3 mL/min),确保所有志愿者的静脉输注时间一致。受试者前臂静脉采血,每次 3 mL。选择静脉输注给药前(0 h),静脉输注过程中 0.5、1.0、1.5 h(静脉输注结束),静脉输注停药后 15、30、45 min 及 1、1.25、1.5、2、3、4、6、8、12、24 h 从志愿者肘静脉处取血。

2.3 样品处理

从志愿者肘静脉取血,置肝素化并加入 50 μL 稳定剂(pH 2.0,含有 0.2 mol/L 磷酸盐缓冲液、20% VC、0.1% EDTA 水溶液)的试管中,上下倒置几次,全血立即以 3 500 r/min 离心 10 min,分离血浆至 EP 管中,每管 0.5 mL,共 4 管,其中 2 管血浆预先加入 0.5 mL 甲醇,涡旋 30 s 后 $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 冻存,用于金银花中成分的检测,另外 2 管血浆直接冻入 $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 保存,用于栀子中成分的检测。

取 100 μL 人含药血浆,加入 200 μL 甲醇,加入 100 μL 内标阿魏酸(2 $\mu\text{g}/\text{mL}$)乙腈溶液,涡旋 1 min,4 $^{\circ}\text{C}$ 、12 000 r/min 离心 10 min;取上清液 100 μL 至内插管,进样 2 μL ,进行 LC-MS/MS 定量分析,测定绿原酸、新绿原酸及隐绿原酸成分。

取 50 μL 血浆(或空白血浆),加入 50 μL 甲醇[或 50 μL 栀子苷、山栀苷、京尼平龙胆双糖苷系列混合标准工作液(QC 工作液)],加入 100 μL 内标桃叶珊瑚苷(2 $\mu\text{g}/\text{mL}$)甲醇溶液,涡旋 1 min,4 $^{\circ}\text{C}$ 、12 000 r/min 离心 10 min;取上清液 100 μL 加 50 μL 去离子水,涡旋 1 min,吸取 100 μL 至内插管,进样 10 μL ,进行 LC-MS/MS 定量分析,测定栀子苷、山栀苷、京尼平龙胆双糖苷成分。

2.4 血药浓度测定方法

2.4.1 测定绿原酸、新绿原酸及隐绿原酸的色谱与质谱条件 色谱柱为 Inertsil ODS-2(150 mm \times 2.1 mm,5 μm);流动相为乙腈(A)-0.1%甲酸(B),梯度洗脱程序:0~9 min,100% \rightarrow 80% B;9~9.1 min,80% \rightarrow 10% B;9.1~14 min,10% B;14~14.1 min,10% \rightarrow 100% B;14.1~18 min,100% B;体积流量 0.5 mL/min。各成分保留时间:新绿原酸 5.97 min,绿原酸 7.32 min,隐绿原酸 7.55 min,阿魏酸(内标) 10.0 min。

质谱条件:卷帘气 137.9 kPa(20 psi);碰撞气 56.16 kPa(8 psi);喷雾电压 $-4\ 500\ \text{V}$;Gas1 561.6 kPa(80 psi);Gas2 275.8 kPa(40 psi);入口电压 $-10\ \text{V}$;碰撞出口电压 $-10\ \text{V}$;质谱运行采集时间 12.0 min。

2.4.2 测定栀子苷、山栀苷、京尼平龙胆双糖苷的色谱与质谱条件 色谱柱为 Ecosil C₁₈(150 mm \times 4.6 mm,5 μm);流动相为甲醇(A)-20 mmol/L 甲酸铵(含 0.1%甲酸、10%甲醇,B),梯度洗脱程序:0~7 min,85% \rightarrow 60% B;7~9 min,60% \rightarrow 20% B;9~11 min,20% B;11~11.1 min,20% \rightarrow 85% B;

11.1~15 min,85% B;体积流量 0.5 mL/min。各成分的保留时间:桃叶珊瑚苷(内标) 4.53 min,山栀苷 5.44 min,京尼平龙胆二糖苷 8.01 min,栀子苷 9.68 min。

质谱条件:卷帘气 96.53 kPa(14 psi);碰撞气 56.16 kPa(8 psi);喷雾电压 4 500 V;源温度:500 $^{\circ}\text{C}$;Gas1 561.6 kPa(80 psi);Gas2 275.8 kPa(40 psi);入口电压 10 V;碰撞出口电压 10 V;质谱运行采集时间 11.0 min。

2.4.3 方法学考察

(1) 绿原酸、隐绿原酸、新绿原酸对照品溶液的制备:精密称取绿原酸、隐绿原酸、新绿原酸对照品 10.05、10.19、10.20 mg,分别用 0.2 mol/L 磷酸盐缓冲液定容于 10 mL 棕色量瓶中,得到质量浓度分别为 1.005、1.019、1.020 mg/mL 的 3 种对照品储备液。分别取 3 种储备液各 2.5、2.0、1.0 mL 用缓冲液定容于 10 mL 棕色量瓶中,制得质量浓度分别为 250、200、100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的混合对照品储备液 I;取混合对照品储备液 I 适量,逐级稀释,分别制得质量浓度为 25、10、2.5、1.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 混合对照品溶液,放于 $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 避光保存。

(2) 阿魏酸内标溶液的制备:精密称取阿魏酸对照品 4.96 mg,甲醇定容于 5 mL 棕色量瓶中,得到质量浓度为 0.992 mg/mL 的储备液,放于 4 $^{\circ}\text{C}$ 避光保存。精密吸取阿魏酸储备液 0.2 mL 置 100 mL 棕色量瓶中,乙腈定容至刻度,得到质量浓度为 1.984 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的内标溶液,放于 4 $^{\circ}\text{C}$ 避光保存。

(3) LC-MS/MS 法测定人血浆中绿原酸、隐绿原酸以及新绿原酸的量^[6]:按照“2.4.1”项条件测得人血浆中 3 种绿原酸类成分定量分析的线性范围为 20~5 000 ng/mL,定量下限(LLOQ)为 20 ng/mL,在 50、500、4 000 ng/mL 3 个质量浓度水平下批内精密度 RSD 小于 9.29%,批间精密度 RSD 小于 14.9%,准确度(RE)为 $-0.400\%\sim 2.60\%$,基质效应 118%~126%,回收率 75.4%~88.7%(RSD $< 4.6\%$)。

(4) 栀子苷、山栀苷、京尼平龙胆二糖苷对照品溶液的制备:精密称取栀子苷对照品 5.00 mg 于 5 mL 的量瓶中,甲醇定容至刻度,即得栀子苷质量浓度为 1 mg/mL 的标准储备液 I;精密称取山栀苷对照品 4.99 mg 于 5 mL 的量瓶中,甲醇定容至刻度,即得山栀苷质量浓度为 0.998 mg/mL 的标准储备液 I;精密称取京尼平龙胆二糖苷对照 5.00 mg 于 5 mL

的量瓶中，甲醇定容至刻度，即得京尼平龙胆二糖苷质量浓度为 1 mg/mL 的标准储备液 I。分别取栀子苷标准储备液 I 2.0 mL、山栀苷标准储备液 I 1.0 mL、京尼平龙胆二糖苷标准储备液 I 1.0 mL，加入至 10 mL 量瓶中。用甲醇定容至刻度，即得含栀子苷 200 μg/mL、含山栀苷 100 μg/mL、含京尼平龙胆二糖苷 100 μg/mL 的混合对照品溶液。随后用甲醇梯度稀释成质量浓度为 0.01/0.005（栀子苷质量浓度为 0.01 μg/mL，山栀苷、京尼平龙胆二糖苷质量浓度均为 0.005 μg/mL，下同此）、0.02/0.01、0.1/0.05、0.5/0.25、2/1、10/5、25/12.5 μg/mL 的栀子 3 种成分混合系列工作液。

(5) 桃叶珊瑚苷内标溶液的制备：精密称取桃叶珊瑚苷对照品 4.46 mg 于 10 mL 的量瓶中，甲醇定容至刻度，即得桃叶珊瑚苷质量浓度为 446 μg/mL 的标准储备液；并进一步用甲醇稀释为 2 μg/mL 的内标溶液。所有溶液置于 4 °C 冰箱保存备用。

(6) LC-MS/MS 法测定人血浆中栀子苷、山栀苷以及京尼平龙胆双糖苷的量^[7]：按照“2.4.2”项条件测得人血浆中栀子苷、山栀苷、京尼平龙胆双糖苷定量分析的线性范围分别为 0.01~25、0.005~12.5、0.005~12.5 μg/mL，LLOQ 分别为 0.01、0.005、0.01 μg/mL，在低、中、高 3 个质量浓度（栀子苷为 0.25、2.5、20 μg/mL，山栀苷和京尼平龙胆双糖苷为 0.125、1.25、10 μg/mL）水平下的批内精密密度 RSD 均 < 5.38%，批间精密密度 RSD 均 < 8.30%，RE 均为 0.500%~7.40%，基质效应均为 96.5%~104.0%，回收率均为 94.7%~98.8%（RSD < 3.7%）。

2.5 数据处理

根据试验中测得的各受试者的血药浓度-时间数据绘制各受试者的药-时曲线及平均药-时曲线，进行药动学参数的估算，求得药物的主要药动学参数，包括半衰期 ($t_{1/2}$)、达峰时间 (t_{max})、峰浓度 (C_{max})、血药浓度-时间曲线下的面积 (AUC_{0-t})、表观分布容积 (Vd)、清除率 (CL)、平均驻留时间 (MRT_{0-t})，采用 WinNonlin 软件进行分析。

3 结果

16 名健康受试者，绿原酸、隐绿原酸、新绿原酸和栀子苷、山栀苷、京尼平龙胆双糖苷的血药浓度-时间曲线见图 1 和 2，计算求得的药动学参数具体见表 1 和 2。

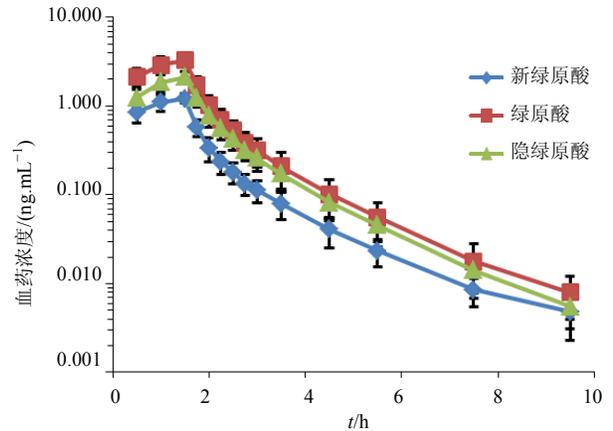


图 1 绿原酸、隐绿原酸和新绿原酸在人体内的血药浓度-时间曲线

Fig. 1 Mean plasma concentration-time curves of chlorogenic acid, cryptochlorogenic acid, and new chlorogenic acid *in vivo*

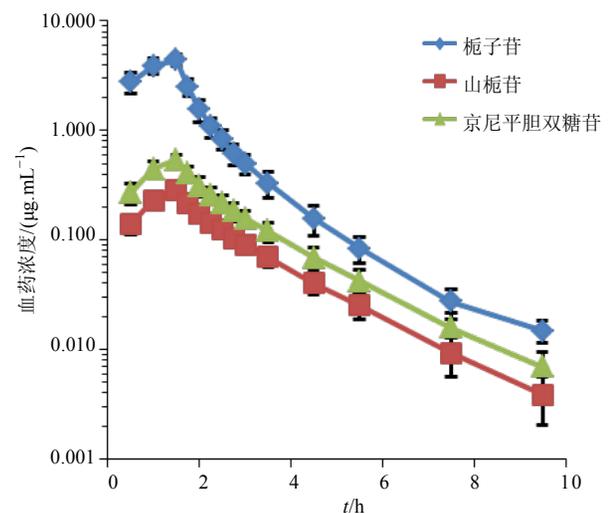


图 2 栀子苷、山栀苷、京尼平龙胆双糖苷在人体内的血药浓度-时间曲线

Fig. 2 Mean plasma concentration-time curves of geniposide, shanzhiside, and genipin gentian diglycoside *in vivo*

4 讨论

中药药动学研究，较化学药物的研究更为困难，一直是研究的热点和重点问题^[8]。由于中药所含成分的复杂性和效应成分的不确定性，多选择 1 类或 5 类中药新药进行研究。1 类中药要求其有效成分质量分数达 90% 以上，该成分的测定具有很好的代表性，其药动学研究与化学药物相一致。5 类中药由于有效部位占总量的 50% 以上^[9]，尚有未明确成分的存在，可选择具有代表性的几个有效成分作为定量测量指标。液相色谱-质谱联用，具有分析速度快、选择性好、简便、精确、灵敏度高的特点，

表1 绿原酸、隐绿原酸和新绿原酸人体药动学参数 ($\bar{x} \pm s, n = 16$)

Table 1 Pharmacokinetic parameters of chlorogenic acid, cryptochlorogenic acid, and new chlorogenic acid *in vivo* ($\bar{x} \pm s, n = 16$)

参数	单位	绿原酸	隐绿原酸	新绿原酸
$t_{1/2}$	h	1.36±0.286	1.27±0.329	1.13±0.202
t_{max}	h	1.38±0.224	1.44±0.171	1.31±0.250
C_{max}	ng·mL ⁻¹	3 294±456	2121±320	1 241±153
AUC _{0-t}	ng·h·mL ⁻¹	5 351±1 014	3 596±678	1 972±340
Vd	L	7 660±2 527	10 731±4 331	16 722±3 994
CL	L·h ⁻¹	3 851±712	5 729±1 065	10 286±1 798
MRT _{0-t}	h	0.790±0.108	0.899±0.112	0.708±0.097

表2 栀子苷、山栀苷和京尼平龙胆双糖苷人体药动学参数 ($\bar{x} \pm s, n = 16$)

Table 2 Pharmacokinetic parameters of shanzhiside, geniposide, and genipin gentian diglycoside *in vivo* ($\bar{x} \pm s, n = 16$)

参数	单位	栀子苷	山栀苷	京尼平龙胆双糖苷
$t_{1/2}$	h	1.42±0.269	1.42±0.172	1.47±0.148
t_{max}	h	1.41±0.202	1.47±0.125	1.47±0.125
C_{max}	μg·mL ⁻¹	4.49±0.438	0.288±0.033 2	0.541±0.065 2
AUC _{0-t}	μg·h·mL ⁻¹	7.41±1.00	0.671±0.090 2	1.22±0.190
Vd	L	5 632±1 477	60 912±8 893	35 169±7 276
CL	L·h ⁻¹	2 736±372	29 950±3 992	16 575±2 720
MRT _{0-t}	h	0.856±0.072 2	1.589±0.149	1.52±0.137

适用于多组分药动学研究。

健康受试者单次静脉滴注热毒宁注射液后, 新绿原酸、绿原酸、隐绿原酸的 t_{max} 分别为 1.31、1.38、1.44 h; C_{max} 分别为 1 241、3 294、2 121 ng/mL; AUC_{0-t} 分别为 1 972、5 351、3 596 ng·h/mL; MRT_{0-t} 分别为 0.708、0.790、0.899 h; CL 分别为 10.3、3.85、5.73 L/h; Vd 分别为 16.7、7.66、10.7 L; $t_{1/2}$ 分别为 1.13、1.36、1.27 h。栀子苷、山栀苷、京尼平龙胆双糖苷的 t_{max} 分别为 1.41、1.47、1.47 h; C_{max} 分别为 4.49、0.288、0.541 μg/mL; AUC_{0-t} 分别为 7.41、0.671、1.22 μg·h/mL; MRT_{0-t} 分别为 0.856、1.59、1.52 h; CL 分别为 2.74、30.0、16.6 L/h; Vd 分别为 5.63、60.9、35.2 L; $t_{1/2}$ 分别为 1.42、1.42、1.47 h, 与文献报道的动物实验结果有差异^[10-11]。

本试验同时建立了热毒宁注射液中金银花、栀子所含主要成分在人体中的 LC-MS/MS 分析方法, 所得药动学参数为临床血药浓度监测和安全、合理用药提供参考。

参考文献

[1] 曹泽戩, 常秀娟, 赵忠鹏, 等. 热毒宁注射液抗 A16 型柯萨奇病毒的研究 [J]. 中草药, 2014, 45(10): 1450-1455.
 [2] 王振中, 鲍琳琳, 孙 兰, 等. 热毒宁注射液抗甲型 H1N1 流感病毒作用机制研究 [J]. 中草药, 2014,

45(1): 90-93.

[3] 孙 兰, 刘艾林, 王振中, 等. 热毒宁注射液及其组分流感病毒神经氨酸酶的抑制作用研究 [J]. 现代药物与临床, 2014, 29(1): 27-31.
 [4] 张亚非, 王 雪, 毕宇安, 等. 一测多评法测定热毒宁注射液中 9 种成分 [J]. 中草药, 2013, 44(22): 3162-3169.
 [5] 毕宇安, 王振中, 宋爱华, 等. 热毒宁注射液高效液相批纹图谱研究及多成分定量分析 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2010, 12(2): 298-303.
 [6] 戴国梁, 马世堂, 刘史佳, 等. LC-MS/MS 测定大鼠血浆中咖啡酸、绿原酸及其药代动力学研究 [J]. 中国中药杂志, 2013, 37(21): 3753-3757.
 [7] 梁忠良, 江振洲, 张陆勇, 等. 栀灯注射液中栀子苷、灯盏花素的大鼠药代动力学初步研究 [J]. 中国生化药物杂志, 2009, 30(6): 371-374.
 [8] Liu C X. Difficulty and hot-points on pharmacokinetics studies of traditional Chinese medicine [J]. *Acta Pharm Sin*, 2005, 40(5): 395-401.
 [9] 国家食品药品监督管理局. 药品注册管理办法 [S]. 2007.
 [10] 居文政, 刘 芳, 吴 婷, 等. UPLC-MS/MS 法同时测定人血浆中黄芩苷和绿原酸 [J]. 药学学报, 2007, 42(10): 1074-1077.
 [11] 樊天宇, 文红梅, 过科家, 等. 通络冻干粉针中栀子苷、芍药苷 beagle 犬药代动力学研究 [J]. 中药药理与临床, 2007, 23(1): 50-53.