

• 药理与临床 •

丹红注射液中主要有效成分在脑缺血大鼠体内药动学研究

艾进超¹, 何 昱¹, 杨荣兵¹, 周惠芬¹, 虞 立¹, 张宇燕¹, 杨洁红¹, 赵 涛², 万海同^{1*}

1. 浙江中医药大学 心脑血管病研究所, 浙江 杭州 310053

2. 山东步长制药股份有限公司, 山东 菏泽 274000

摘要: **目的** 建立同时测定给予丹红注射液主要组分后脑缺血再灌注损伤大鼠血浆中丹参素、原儿茶酸、香草酸、丹酚酸 B 和羟基红花黄色素 A (HYSA) 质量浓度的 HPLC-DAD 方法, 为其药动学研究提供准确可靠的方法。**方法** 制备大鼠大脑中动脉栓塞 (MCAO) 模型, iv 丹红注射液主要有效成分丹参素、原儿茶酸、丹酚酸 B 和 HYSA 后, 收集血样, 采用 Eclipse XDB-C₁₈ (150 mm×4.6 mm, 5 μm) 色谱柱, 以乙腈-0.4%磷酸水溶液为流动相进行梯度洗脱, 检测波长 280 nm 用于检测丹参素、原儿茶酸、香草酸和丹酚酸 B, 403 nm 用于检测 HYSA, 柱温为 30 ℃, 内标法定量。**结果** 原儿茶酸在 MCAO 大鼠体内迅速被代谢, 3 min 即可检测到其代谢产物原儿茶酸和香草酸。丹参素、原儿茶酸、香草酸、丹酚酸 B 和 HYSA 的进样浓度分别在 0.35~140 mg/L ($R^2=0.999\ 8$)、0.15~60 mg/L ($R^2=0.999\ 0$)、0.05~20 mg/L ($R^2=0.998\ 8$)、0.25~100 mg/L ($R^2=0.999\ 6$)、0.075~30 mg/L ($R^2=0.998\ 5$) 呈良好线性关系, 平均回收率均在 80%~120%, 日内、日间 RSD 均小于 10%, 稳定性符合体内药物分析要求。大鼠 iv 给予丹红注射液主要有效成分后丹参素、原儿茶酸、香草酸、丹酚酸 B 和 HYSA 的主要药动学参数: AUC_{0-∞} 分别为 (1143.862±230.840)、(427.024±59.293)、(135.785±47.631)、(418.631±66.242)、(288.788±87.809) mg·min/L, $t_{1/2}$ 分别为 (71.496±29.067)、(82.379±26.279)、(40.331±6.006)、(125.164±59.709)、(177.577±112.836) min。**结论** 所建立的 HPLC-DAD 分析方法专属性强, 各成分分离度好, 分析时长适宜, 操作简单快速, 可用于 MCAO 大鼠体内丹参素、原儿茶酸、香草酸、丹酚酸 B、HYSA 的同时测定及复方丹红注射液的药动学研究。

关键词: HPLC-DAD; 脑缺血; 丹红注射液; 丹参素; 原儿茶酸; 丹酚酸 B; 羟基红花黄色素 A; 香草酸; 原儿茶酸

中图分类号: R285.51 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2015)20-3039-06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2015.20.013

In vivo pharmacokinetic study on active constituents in Danhong Injection against cerebral ischemia of rats

AI Jin-chao¹, HE-Yu¹, YANG Rong-bing¹, ZHOU Hui-fen¹, YU Li¹, ZHANG Yu-yan¹, YANG Jie-hong¹, ZHAO Tao², WAN Hai-tong¹

1. Institute of Cardiovascular-Cranial Disease, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, China

2. Shandong Buchang Pharmaceutical Co., Ltd., Heze 274000, China

Abstract: **Objective** To develop an HPLC-DAD method for the simultaneous determination of danshensu, protocatechuic acid, vanillic acid, salvianolic acid B, and hydroxysafflor yellow A (HYSA) in cerebral ischemic injury of rats, in order to provide an accurate and reliable analytical method to study the pharmacokinetics. **Methods** The middle cerebral artery occlusion (MCAO) model was established, in which all the rats were iv injected with the active constituents in Danhong Injection simultaneously (danshensu, protocatechuic aldehyde, salvianolic acid B, and HYSA). The analysis of the measured components' plasma concentration was carried at 30 ℃ on the reversed-phase column of Agilent Eclipse XDB-C₁₈ (150 mm × 4.6 mm, 5 μm) and eluted with acetonitrile and water containing 0.4% phosphate acid as mobile phase in gradient mode. Detection wavelengths were 280 nm for danshensu, protocatechuic acid, vanillic acid, salvianolic acid B and 403 nm for HYSA. The propyl *p*-hydroxybenzoate was used as the internal standard (IS). **Results** Protocatechuic aldehyde rapidly metabolized in MCAO rats, but its metabolites, protocatechuic acid and vanillic acid, were easily detected. The linear

收稿日期: 2015-02-06

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81173647, 81473587, 81373898); 浙江省自然科学基金项目 (LR16H270001)

作者简介: 艾进超, 男, 主要从事中药有效成分分离及药动学、药效学研究。Tel: 18806508544 E-mail: 18806508544@163.com

*通信作者 万海同 Tel: (0571)86613711 E-mail: whtong@126.com

ranges of danshensu, protocatechuic acid, vanillic acid, salvianolic acid B, and HYSA were 0.35—140 ($R^2 = 0.999\ 8$), 0.15—60 ($R^2 = 0.999\ 0$), 0.05—20 ($R^2 = 0.998\ 8$), 0.25—100 ($R^2 = 0.999\ 6$), and 0.075—30 mg/L ($R^2 = 0.998\ 5$), respectively. The mean recoveries were between 80% and 120% and the RSD value of intra-day and inter-day was less than 10%. The results of stability meet the requirements for biopharmaceutical analysis. The main pharmacokinetic parameters of danshensu, protocatechuic acid, vanillic acid, salvianolic acid B and HYSA were as follows: $AUC_{0-\infty}$ were (1143.862 $\pm$ 230.840), (427.024 $\pm$ 59.293), (135.785 $\pm$ 47.631), (418.631 $\pm$ 66.242), (288.788 $\pm$ 87.809) mg·min/L and $t_{1/2\alpha}$ were (71.496 $\pm$ 29.067), (82.379 $\pm$ 26.279), (40.331 $\pm$ 6.006), (125.164 $\pm$ 59.709), (177.577 $\pm$ 112.836) min. **Conclusion** The method is simple, rapid, precise and stable, which can be used to the pharmacokinetic studies on the compatibilities of danshensu, protocatechuic aldehyde, salvianolic acid B, and HYSA in MCAO rats.

Key words: HPLC-DAD; cerebral ischemia; Danhong Injection; danshensu; protocatechuic aldehyde; salvianolic acid B; HYSA; vanillic acid; protocatechuic acid

丹红注射液是由丹参和红花制成的中药复方制剂,具有活血化瘀、通脉舒络等功效,临床上广泛用于治疗冠心病、脑血管疾病、肺心病等^[1-2]。丹参中丹参素、原儿茶醛和丹酚酸 B 等水溶性成分是丹参活血化瘀功效的主要有效成分^[3],具有抗血栓、抗氧化和改善血液循环等作用。红花总黄酮中羟基红花黄色素 A (HYSA) 是红花的最有效水溶性成分,具有良好的抗血小板聚集和抗炎活性^[4-5]。有关丹参素、原儿茶醛、丹酚酸 B 和 HYSA 在大鼠体内的药动学研究已有不少报道,但大多限于单体或复方在正常大鼠体内的研究^[6-9]。为进一步考察丹红注射液中主要有效成分丹参素、原儿茶醛、丹酚酸 B 和 HYSA 正交配伍后在脑缺血再灌注损伤大鼠中药动学特征,本实验利用 HPLC-DAD 技术,建立了丹红注射液中主要有效成分(丹参素、原儿茶醛、丹酚酸 B 和 HYSA)及其在脑缺血再灌注损伤大鼠体内代谢产物(原儿茶酸、香草酸)的定量分析方法,并运用此分析方法对被测组分在脑缺血再灌注损伤大鼠体内的药动学特征进行研究,为丹红注射液的临床应用提供参考。

1 材料

1.1 仪器

Agilent 1200 型高效液相色谱系统(包括 G1311A 四元梯度泵、G1316A 柱温箱、G1315D 二极管阵列检测器、G1315D DAD 检测器、G1322A 在线脱气机和化学工作站);XS205DU 梅特勒精密天平(METTLER TOLEDO 公司);CascadaTM BIO MK2 超纯水仪(美国 PALL 公司);ND100-1 氮气吹扫仪(杭州瑞诚仪器有限公司);QL-861 涡旋混合仪(海门市其林贝尔仪器制造有限公司);SK5210HP 超声波清洗器(上海科导超声仪器有限公司);SHB-III A 循环水式多用真空泵(河南省太康科教器材厂);2-16PK 离心机(德国

Sigma 公司)。

1.2 试药

丹参素原料药(HPLC 检测质量分数 $\geq 98\%$,批号 110516)购自西安鸿生生物技术有限公司;原儿茶醛、丹酚酸 B 和 HYSA 原料药(HPLC 检测质量分数均 $\geq 98\%$,批号 140312)购自南京泽朗医药科技有限公司;对照品丹参素钠(质量分数 $\geq 98\%$,批号 20120911)、HYSA(质量分数 $\geq 98\%$,批号 Z01010BA13)、丹酚酸 B(质量分数 $\geq 98\%$,批号 20110822),上海源叶生物科技有限公司;原儿茶醛和原儿茶酸对照品(质量分数 $\geq 98\%$,批号 140312,南京泽朗医药科技有限公司);香草酸对照品(质量分数 $\geq 98\%$,批号 110776-200402),中国食品药品检定研究院;对羟基苯甲酸丙酯(内标,质量分数 $\geq 99\%$,天津光复化工研究所);肝素钠(北京鼎国昌盛生物技术有限公司,批号 2B010350);甲醇、乙腈均为色谱纯(Tedia 公司),水为超纯水,其他试剂均为分析纯。

1.3 动物

清洁级 SD 大鼠,雄性,体质量(280 $\pm$ 20) g,由上海西普尔-必凯实验动物有限公司提供,动物许可证号 SCXK(沪)2013-0016。

2 方法与结果

2.1 溶液配制

2.1.1 对照品溶液的配制 精密称取丹参素钠、原儿茶酸、香草酸、丹酚酸 B 和 HYSA 对照品适量,分别用甲醇溶解配成质量浓度均为 2 g/L 的储备液,4 $^{\circ}$ C 冷藏备用。临用前分别精密吸取一定量的 5 种对照品储备液,用大鼠空白血浆稀释成质量浓度分别为丹参素钠 140 mg/L、原儿茶酸 60 mg/L、香草酸 20 mg/L、丹酚酸 B 100 mg/L、HYSA 30 mg/L 的混合对照品溶液。

2.1.2 内标溶液的配制 精密称取对羟基苯甲酸

丙酯适量，用甲醇溶解配成质量浓度为 2 g/L 的内标储备液，4 ℃ 冷藏备用。临用前用空白血浆稀释成质量浓度为 100 mg/L 的内标溶液。

2.2 脑缺血再灌注大鼠模型制备

大鼠实验前禁食 12 h 以上，自由饮水。按照 Longa 等^[10]的线栓法制备大鼠大脑右侧中动脉局灶性脑缺血 (MCAO) 模型，脑缺血 1 h 后，拔出线栓进行再灌注。整个过程均在室温 (24~25 ℃) 下进行。模型成功的标志是大鼠清醒后出现右眼 Horner 征及对侧前肢为主的偏瘫。

2.3 给药与样品采集

5 只模型大鼠均按照丹参素 20 mg/kg、原儿茶醛 15 mg/kg、丹酚酸 B 8 mg/kg、HYSA 2 mg/kg 的给药剂量，准确称取这 4 种药物加适量生理盐水制成药液，于大鼠再灌注同时尾 iv 给药。分别在给药后 3、10、20、30、45、60、90、120、180 min 眼眶静脉取血 0.5 mL，血样置肝素化离心管中，4 ℃ 下 5 000 r/min 离心 10 min，取上清液即得含药血浆样品。

2.4 血浆样品预处理

精密吸取大鼠血浆样品 200 μL，精密加入 15 μL 内标溶液和 10 μL 10% 磷酸水溶液，混匀后，加

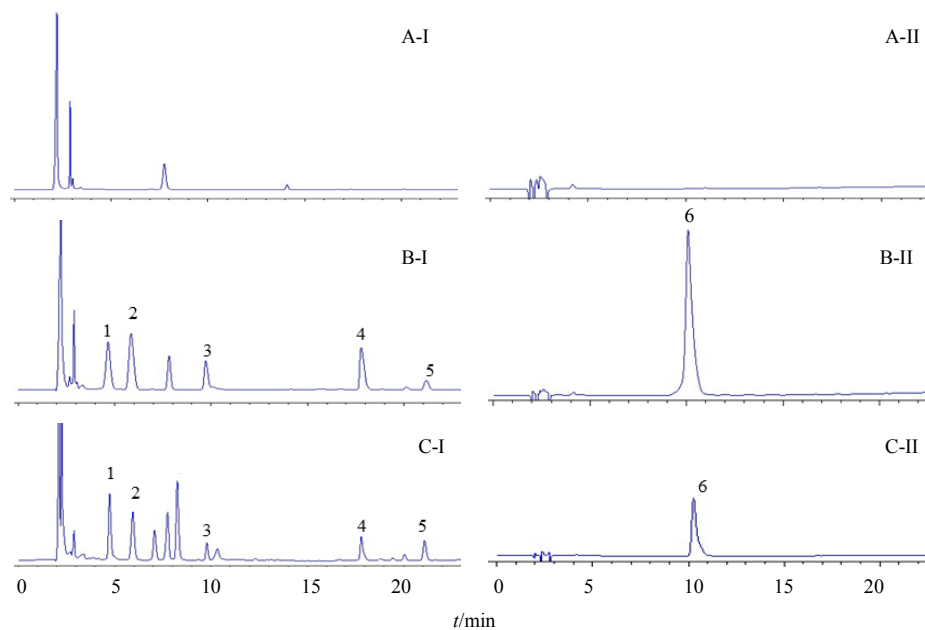
入 600 μL 甲醇，涡旋振荡 3 min 后，13 000 r/min 离心 15 min，取 720 μL 上清液常温下氮气吹干。进样前，残留物精密加入甲醇-0.4% 磷酸水溶液 (1 : 1) 100 μL 涡旋复溶，13 000 r/min 离心 15 min 后，取上清待测。

2.5 色谱条件

Eclipse XDB-C₁₈ 色谱柱 (150 mm×4.6 mm, 5 μm)，柱温为 30 ℃，自动进样，进样量 30 μL，内标法峰面积定量。流动相采用二元体系，A 为乙腈，B 为 0.4% 磷酸水溶液，梯度洗脱程序：0~15 min，9%~30% A，0.7~1 mL/min；15~25 min，30%~40% A，1 mL/min。双波长检测，280 nm 用于检测丹参素钠、原儿茶酸、香草酸和丹酚酸 B，403 nm 用于检测 HYSA。

2.6 专属性考察

按“2.5”项下色谱条件对处理后的空白血浆、混合对照品溶液和血浆样品进行分析，结果见图 1。结果表明，在选定色谱条件下，丹参素钠、原儿茶酸、香草酸、丹酚酸 B、HYSA 与内标对羟基苯甲酸丙酯分离完全，峰形良好，23 min 以内出峰完全且血浆内源性杂质不干扰被测组分的测定，方法专属性良好。



1-丹参素 2-原儿茶酸 3-香草酸 4-丹酚酸 B 5-内标物 6-HYSA A-大鼠空白血浆 B-大鼠空白血浆+对照品+内标 C-大鼠给药后 5 min 的含药血浆+内标 I-280 nm II-403 nm

1-danshensu 2-protocatechuic acid 3-vanillic acid 4-salvianolic acid B 5-IS 6-HYSA A-blank plasma of rats B-blank plasma of rats spiked with mixed reference substances and IS C-plasma sample of rats with drug after 5 min of administration + IS I-280 nm II-403 nm

图 1 大鼠血浆 HPLC 图

Fig. 1 HPLC of plasma in rats

2.7 线性关系考察

取混合对照品溶液,用空白血浆进行稀释,使血浆药物质量浓度分别为丹参素钠 0.35、1.4、14、35、70、140 mg/L;原儿茶酸 0.15、0.6、6、15、30、60 mg/L;香草酸 0.05、0.2、2、5、10、20 mg/L;丹酚酸 B 0.25、1、10、25、50、100 mg/L;HYSA 0.075、0.3、3、7.5、15、30 mg/L。取上述系列混合对照品血浆溶液,按“2.4”项下方法处理,“2.5”项下色谱条件测定,记录色谱图和峰面积。以血浆中各药物的质量浓度为横坐标(X),药物与内标的峰面积比值为纵坐标(Y)进行线性回归,得标准曲线的回归方程和相关系数,结果见表 1。按色谱峰信噪比 $S/N=3$ 计,得丹参素、原儿茶酸、香草酸、丹酚酸 B、HYSA 的最低检测限分别为 0.13、0.04、0.03、0.11、0.01 mg/L。

表 1 各被测成分的线性关系

Table 1 Linear relationship of each measured component

成分	回归方程	R^2	线性范围/(mg·L ⁻¹)
丹参素钠	$Y=0.0715X+0.0048$	0.9998	0.35~140.00
原儿茶酸	$Y=0.2189X-0.0483$	0.9990	0.15~60.00
香草酸	$Y=0.2566X+0.0070$	0.9988	0.05~20.00
丹酚酸 B	$Y=0.0876X-0.0638$	0.9996	0.25~100.00
HYSA	$Y=0.2603X-0.0880$	0.9985	0.075~30.00

2.8 精密度试验

在标准曲线线性范围内选择各成分的低、中、高 3 个质量浓度,见表 2,以空白血浆配制成相应的标准血浆样品,按“2.4”项下方法进行处理,相应色谱条件下进行检测。在 1 d 内连续测定 5 次计算日内精密度,1 周内连续测定 5 d 计算日间精密度。结果见表 2,各成分日内、日间 RSD 均小于 10%,符合生物样品分析要求。

2.9 回收率试验

取空白血浆配制上述各成分低、中、高 3 个质量浓度的血浆样品,每个质量浓度平行 5 份,按相同的预处理方法和色谱条件进行处理和测定。将各测定成分的峰面积与内标峰面积之比代入回归方程计算相应浓度,并以测定值的平均值与配制的理论质量浓度比较,计算相对回收率。结果见表 2。

2.10 稳定性试验

平行制备 10 份中质量浓度的混合标准血浆样品,经处理后立即测定 1 次。5 份于 4 °C 条件下放置 24 h 后重新测定 1 次,记录色谱峰面积,以考察

表 2 各成分在大鼠血浆中的精密度和回收率 ($\bar{x} \pm s, n=5$)

Table 2 Precisions and recoveries of each reference substance in plasma of rats ($\bar{x} \pm s, n=5$)

成分	ρ /(mg·L ⁻¹)	精密度 RSD/%		相对回收率/%
		日内	日间	
丹参素钠	1.40	4.37	4.96	102.82 ± 6.98
	14.00	2.43	5.78	105.42 ± 8.91
	70.00	1.56	7.82	96.58 ± 7.23
原儿茶酸	0.60	6.43	5.21	110.21 ± 10.32
	6.00	0.95	1.37	103.51 ± 5.46
	30.00	1.58	3.02	96.83 ± 5.83
香草酸	0.20	1.53	6.26	104.87 ± 13.33
	2.00	1.02	4.17	103.79 ± 3.68
	10.00	1.60	4.13	97.28 ± 6.29
丹酚酸 B	1.00	4.92	3.29	108.51 ± 3.04
	10.00	0.62	8.77	97.07 ± 10.43
	50.00	1.36	7.75	91.13 ± 9.41
HYSA	0.30	3.89	4.72	99.93 ± 2.93
	3.00	2.29	1.89	103.71 ± 6.65
	15.00	1.60	2.19	95.66 ± 7.40

各成分在血浆样品测定过程中的稳定性;5 份于 -80 °C 冰冻条件下贮存 1 周,室温解冻后处理测定,记录色谱峰面积,以考察样品的长期稳定性。结果表明,血浆样品在 4 °C 下放置 24 h 后丹参素钠、原儿茶酸、香草酸、丹酚酸 B、HYSA 和对羟基苯甲酸丙酯的 RSD 分别为 3.60%、0.51%、0.94%、4.38%、0.81% 和 1.00%;血浆样品在 -80 °C 下冷冻储存 1 周后丹参素钠、原儿茶酸、香草酸、丹酚酸 B、HYSA 和对羟基苯甲酸丙酯的 RSD 分别为 4.48%、2.85%、2.48%、7.22%、5.25% 和 2.00%。各成分 RSD 均小于 10%,表明血浆样品稳定性良好。

2.11 药动学研究

所取血样按“2.4”项下方法处理,在“2.5”项色谱条件下测定,记录各检测成分和内标的峰面积,代入回归方程,计算脑缺血再灌注大鼠给药不同时相丹参素、原儿茶酸、香草酸、丹酚酸 B 和 HYSA 的血药浓度。所得血药浓度数据以 DAS 3.2.6 药动学程序软件进行非房室模型拟合,采用统计矩法计算药动学参数。各被测成分平均血药浓度-时间曲线见图 2,主要药动学参数见表 3。

3 讨论

本实验目的是为了后期进行丹红注射液主要有效成分丹参素、原儿茶醛、丹酚酸 B 和 HYSA

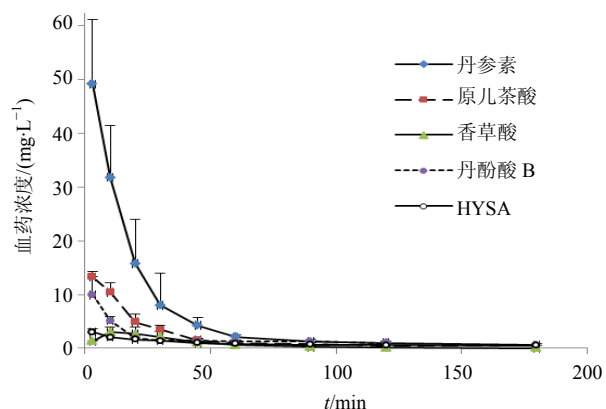


图 2 各被测成分在 MCAO 大鼠体内的药-时曲线 ($\bar{x} \pm s, n = 5$)

Fig. 2 Drug-time curves of each measured component in MCAO rats *in vivo* ($\bar{x} \pm s, n = 5$)

表 3 各被测成分在 MCAO 大鼠体内的主要药动学参数 ($\bar{x} \pm s, n = 5$)

Table 3 Main pharmacokinetic parameters of each measured components in MCAO rats *in vivo* ($\bar{x} \pm s, n = 5$)

参数	单位	丹参素	原儿茶酸	香草酸	丹酚酸 B	HYSA
AUC_{0-t}	$mg \cdot min \cdot L^{-1}$	$1\ 074.815 \pm 281.230$	376.255 ± 44.444	132.344 ± 46.400	254.366 ± 6.911	172.044 ± 36.973
$AUC_{0-\infty}$	$mg \cdot min \cdot L^{-1}$	$1\ 143.862 \pm 230.840$	427.024 ± 59.293	135.785 ± 47.631	418.631 ± 66.242	288.788 ± 87.809
MRT_{0-t}	min	26.195 ± 5.076	34.429 ± 3.944	37.473 ± 2.721	36.094 ± 8.489	64.197 ± 5.770
$MRT_{0-\infty}$	min	44.779 ± 20.055	66.671 ± 26.262	42.451 ± 4.770	142.016 ± 49.378	222.764 ± 125.784
$t_{1/2\alpha}$	min	71.496 ± 29.067	82.379 ± 26.279	40.331 ± 6.006	125.164 ± 59.709	177.577 ± 112.836
t_{max}	min	3.0 ± 0.0	3.0 ± 0.0	13.333 ± 5.774	3.0 ± 0.0	3.0 ± 0.0
V_z	$L \cdot kg^{-1}$	1.936 ± 1.016	4.177 ± 1.218	6.749 ± 1.368	3.363 ± 1.114	1.719 ± 0.688
CL_z	$L \cdot min^{-1} \cdot kg^{-1}$	0.018 ± 0.003	0.036 ± 0.005	0.120 ± 0.042	0.020 ± 0.004	0.007 ± 0.003
C_{max}	$mg \cdot L^{-1}$	49.166 ± 12.015	13.268 ± 1.046	3.090 ± 1.000	10.508 ± 4.473	3.007 ± 0.703

丹酚酸类物质和 HYSA 在酸性介质中较为稳定, 且易氧化和降解, 故样品在预处理及检测中均加入了一定量的酸性介质, 并于低温下避光保存。固相萃取具有较高的回收率^[13], 但固相萃取小柱成本较高。液液萃取操作繁琐且不宜血中 HYSA 的提取分离^[14]。在本实验中血浆样品采用甲醇沉淀蛋白法预处理后浓缩样品, 操作简便快速, 内源性物质对测定物质干扰较少, 经方法学证实, 此法能够应用于 MCAO 大鼠血浆中丹参素、原儿茶酸、香草酸、丹酚酸 B 和 HYSA 的同时测定。本实验尝试使用对羟基苯甲酸作为内标物, 但效果不理想, 原因是对羟基苯甲酸结构与原儿茶酸 (3,4-二羟基苯甲酸) 极为相似, 难以分离, 且血浆内源性杂质干扰对羟基苯甲酸的检测。改用对羟基苯甲酸丙酯作为内标后, 各被测组分分离度良好, 内标

正交配伍在脑缺血再灌注损伤大鼠体内的药动学研究。经预试验发现给药 30 min 后血浆中基本检测不到原儿茶酸原型药物, 但其代谢产物原儿茶酸和香草酸在给药 3 min 后即能检测到, 且滞留时间较长, 说明原儿茶酸在机体内被迅速代谢^[11-12]。因此, 本实验对 MCAO 大鼠血浆中丹参素、原儿茶酸、香草酸、丹酚酸 B 和 HYSA 进行了定量研究。经全波段扫描, 检测成分丹参素、原儿茶酸、香草酸、丹酚酸 B、HYSA 及内标对羟基苯甲酸丙酯的最大吸收波长分别为 280、260、290、286、403、258 nm。为方便、准确地测定各成分的量, 综合考虑, 在 HPLC-DAD 检测通道中选取 280 和 403 nm 作为检测波长。此外, 考察了甲醇-磷酸水溶液体系和乙腈-磷酸水溶液体系为流动相对色谱峰分离的影响, 结果表明在乙腈-0.4% 磷酸水溶液体系下, 色谱峰峰形和分离度均较好。

峰无干扰。

本实验建立了脑缺血大鼠血浆中丹参素、原儿茶酸、香草酸、丹酚酸 B 和羟基红花色素 A 同时测定的 HPLC-DAD 方法, 通过专属性、线性关系、精密度、回收率、稳定性试验充分地验证了此分析方法的可靠性。并运用此方法对脑缺血大鼠血浆中的丹红注射液主要有效成分及代谢产物进行了定量分析, 获得了被测组分在 MCAO 大鼠体内的相关药动学参数。本研究对中药主要活性物质在病理状态下的药动学特征研究具有一定的参考价值。

参考文献

- [1] 鄧素会, 刘增娟, 郝 哲. 丹红注射液的临床研究概况 [J]. 现代中西医结合杂志, 2009, 18(28): 3520-3522.
- [2] 韩素环. 丹红注射液治疗脑卒中恢复期瘀血阻滞证的疗效观察 [J]. 药物评价研究, 2012, 35(35): 461-462.

- [3] 陈磊, 陆茵, 郑仕中. 丹参药理活性成分的整合效应 [J]. 中草药, 2009, 40(3): 476-479.
- [4] 周鹏, 周惠芬, 何昱, 等. 羟基红花黄色素 A 在 Caco-2 细胞单层模型的转运研究 [J]. 中草药, 2014, 45(14): 2030-2035.
- [5] Sun X, Wei X B, Qu S F, *et al.* Hydroxysafflor Yellow A suppresses thrombin generation and inflammatory responses following focal cerebral ischemia-reperfusion in rats [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2010, 20(14): 4120-4124.
- [6] 唐进法, 宋云香, 鲁静, 等. 丹红注射液中丹参素和原儿茶醛在大鼠体内的药代动力学研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(6): 118-121.
- [7] Zhang Y J, Wu L, Zhang Q L, *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.
- [8] 汤建明, 欧阳臻, 冯旭, 等. 红花及复方脑得生片中羟基红花黄色素 A 在大鼠体内的药动学研究 [J]. 中国中药杂志, 2011, 36(16): 2246-2249.
- [9] Wang S P, Liu L, Wang L L, *et al.* Simultaneous determination of six hydrophilic components in rat plasma after oral administration of Jitai tablet by liquid chromatography-electrospray ionization-tandem mass spectrometry: Application to a pharmacokinetic study [J]. *J Chromatogr B*, 2013, 912: 75-84.
- [10] Longa E Z, Weinstein P R, Carlson S, *et al.* Reversible middle cerebral artery occlusion without craniectomy in rats [J]. *Stroke*, 1989, 20(1): 84-91.
- [11] 曹婉雯, 曹媛, 张琳, 等. 急性心肌缺血对原儿茶醛在大鼠体内药动学的影响 [J]. 中国药科大学学报, 2010, 41(2): 156-159.
- [12] Xu M, Zhang Z C, Fu G, *et al.* Liquid chromatography-tandem mass spectrometry analysis of protocatechuic aldehyde and its phase I and II metabolites in rat [J]. *J Chromatogr B*, 2007, 856(1/2): 100-107.
- [13] Zhan Y, Xu J P, Liang J B, *et al.* Simultaneous LC-MS-MS analysis of danshensu, salvianolic acid b, and hydroxysafflor yellow A in Beagle dog plasma, and application of the method to a pharmacokinetic study of Danhong Lyophilized Powder for injection [J]. *Chromatographia*, 2008, 68(1): 71-79.
- [14] Chu D F, Liu W H, Huang Z, *et al.* Pharmacokinetics and excretion of hydroxysafflor yellow A, a potent neuroprotective agent from safflower, in rats and dogs [J]. *Planta Med*, 2006, 72(5): 418-423.