

硫磺熏蒸对浙贝母中贝母素甲和贝母素乙在大鼠体内药动学的影响

孔凤利^{1,3}, 张浩^{2,3}, 杜伟锋^{3*}, 岳显可³, 李小宁³, 葛卫红³

1. 温岭市第一人民医院, 浙江 温岭 317500

2. 台州市中医院, 浙江 台州 318000

3. 浙江中医药大学 中药炮制技术研究中心, 浙江 杭州 311401

摘要: 目的 采用液相-质谱联用(LC-MS/MS)分析硫磺熏蒸(硫熏)对浙贝母中贝母素甲、贝母素乙在大鼠体内药动学的影响。方法 SD大鼠分别ig给予硫熏、鲜切浙贝母提取物(生药剂量15 g/kg),采用LC-MS/MS技术检测贝母素甲和贝母素乙的血药浓度,并用3P97软件计算药动学参数。结果 硫熏浙贝母中贝母素甲和贝母素乙的主要药动学参数:达峰浓度($C_{\max}$)分别为(66.40 ± 4.65)、(146.72 ± 10.88) ng/mL,药时曲线下面积(AUC_{0-t})分别为(181.79 ± 7.85)、(457.38 ± 58.81) ng·h/mL;鲜切浙贝母中贝母素甲和贝母素乙的主要药动学参数: $C_{\max}$ 分别为(186.37 ± 18.80)、(227.65 ± 7.01) ng/mL, AUC_{0-t} 分别为(197.70 ± 18.69)、(566.16 ± 41.55) ng·h/mL。硫熏浙贝母组大鼠体内贝母素甲、贝母素乙的 $C_{\max}$ 、 AUC_{0-t} 明显低于鲜切浙贝母组。结论 硫熏降低浙贝母中贝母素甲、贝母素乙的血药浓度,影响浙贝母中主要生物碱贝母甲素和贝母乙素的药动学行为。

关键词: 浙贝母; 硫磺熏蒸; 液相-质谱联用; 贝母素甲; 贝母素乙; 药动学

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2017)13-2691-06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2017.13.016

Influence of sulfur-fumigation on pharmacokinetic of peimine and peiminine of *Fritillaria thunbergii* in rat

KONG Feng-li^{1,3}, ZHANG Hao^{2,3}, DU Wei-feng³, YUE Xian-ke³, LI Xiao-ning³, GE Wei-hong³

1. The First People's Hospital of Wenling, Wenling 317500, China

2. Taizhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Taizhou 318000, China

3. Research Center of TCM Processing Technology, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 311401, China

Abstract: **Objective** To study the influence of sulfur-fumigation on pharmacokinetic of peimine and peiminine of *Fritillaria thunbergii* in rat plasma by LC-MS/MS. **Methods** After random grouping, 18 SD rats were given the solution of fresh-cut and sulfur-fumigated *F. thunbergii* by ig administration. The blood drug concentration of peimine and peiminine in rat plasma was determined by HPLC-MS/MS, and the pharmacokinetic parameters were calculated with 3P97 software. **Results** The pharmacokinetic parameters of peimine and peiminine of sulfur-fumigated *F. thunbergii* in rat plasma were (66.40 ± 4.65), (146.72 ± 10.88) ng/mL for $C_{\max}$, and (181.79 ± 7.85), (457.38 ± 58.81) ng·h/mL for AUC, respectively. Those of fresh-cut sample in rat plasma were (186.37 ± 18.8), (227.65 ± 7.01) ng/mL for $C_{\max}$, and (197.70 ± 18.69), (566.16 ± 41.55) ng·h/mL for AUC, respectively. The pharmacokinetic parameters of perimine and peiminine of sulfur-fumigated sample in rat plasma were less than those of fresh-cut sample. **Conclusion** The results showed that sulfur-fumigation decreased the bioavailability of peimine and peiminine. This study could provide a basis for further clarifying the influence of sulfur-fumigation on efficacy material base of *F. thunbergii*.

Key words: *Fritillaria thunbergii* Miq.; sulfur-fumigation; LC-MS/MS; peimine; peiminine; pharmacokinetic

浙贝母为百合科植物浙贝母 *Fritillaria thunbergii* Miq. 的干燥鳞茎^[1],在我国历史用药悠久,可用于治疗风热犯肺、痰火咳嗽、肺癰、乳癰、疮疡肿毒

等^[2]。现代药理研究表明,生物碱为浙贝母活性的主要有效成分,而贝母素甲和贝母素乙为其中的主要活性生物碱^[3]。目前浙贝母的产地加工方式主

收稿日期: 2017-01-14

基金项目: 国家中药标准化项目(ZYBZH-Y-ZY-45); 国家中医药行业专项(201507002); 浙江省公益性技术应用研究计划(2015C33152); 浙江省中医药科学研究基金计划(2012ZB032, 2013ZA027); 浙江中医药大学重中之重一级学科——中药学学科开放基金

作者简介: 孔凤利,女,副主任药师。Tel: (0576)86206290 E-mail: www.kongfl@163.com

*通信作者 杜伟锋,男,副研究员,从事中药炮制及饮片质量控制研究。Tel: (0571)87195915 E-mail: duweifeng_200158@sohu.com

要有硫熏和鲜切，虽然国家明令禁止采用硫熏法，然而因其使药材外观增色，具有一定的防护作用，不良商贩依然采用此法加工^[4-7]。现代研究发现浙贝母经硫熏后化学成分发生了变化，重金属残留量升高，对身体造成一定的危害^[8-12]。

本课题组前期研究表明硫熏浙贝母总生物碱的量低于鲜切浙贝母，且硫熏浙贝母镇咳、祛痰、抗炎的药理作用较鲜切浙贝母有所减弱，而药物在体内的代谢过程在一定程度上对药效有影响^[13-16]。为了进一步阐明硫熏对浙贝母药效的物质基础的影响，本实验采用具有高灵敏度的 LC-MS/MS 方法，以卡马西平为内标，对硫熏浙贝母和鲜切浙贝母中生物碱类主要成分贝母素甲、贝母素乙的体内药动学特征进行比较研究，为其生产中最佳加工方法的确定提供依据。

1 材料

1.1 仪器

Agilent 1200 高效液相色谱-6410B 三重四极杆质谱联用仪（美国 Agilent 仪器公司），配有电喷雾离子源（ESI）；KQ-250B 超声波清洗器（昆山市超声仪器有限公司）；TGL-16C 高速台式离心机（上海安亭科学仪器厂）；AL204 电子天平、XS105 分析天平（梅特勒-托利多仪器上海有限公司）；水浴氮吹仪（上海极恒实业有限公司）；XW-80A 旋涡混合器（上海医大仪器有限公司）。

1.2 试药

贝母素甲（批号 110750-201110）、贝母素乙（批号 1110750-201110）、卡马西平（批号 100142-201105），均购于中国食品药品检定研究院，质量分数均 $\geq 98\%$ ；乙腈（色谱纯）、甲醇（色谱纯），

TEDIA 公司；甲酸铵（天津市科密欧化学试剂开发中心）；纯净水（杭州娃哈哈集团有限责任公司）。

浙贝母鲜切、硫熏饮片，均购于浙江金华磐安县新渥浙贝母专业合作社，批号 20140602，经浙江中医药大学来平凡教授鉴定为百合科植物浙贝母 *Fritillaria thunbergii* Miq. 的干燥鳞茎的不同加工品。鲜切饮片为新鲜浙贝母洗净后，趁鲜切片，干燥即得；硫熏饮片为新鲜浙贝母经硫磺熏蒸后再切片，干燥即得。鲜切和硫熏饮片均是由同一批浙贝母加工制成。

1.3 实验动物

健康 SPF 级 SD 雄性大鼠 18 只，体质量（200 $\pm$ 20）g，由浙江中医药大学动物实验中心提供，许可证号 SCXK（浙）2014-2001。

2 方法

2.1 色谱条件

色谱柱为 Agilent ZORBAX SB-C₁₈ 柱（50 mm $\times$ 2.1 mm，3.5 μ m）；流动相为乙腈-10 mmol/L 甲酸铵水溶液（20:80）；体积流量 0.6 mL/min；柱温 30 $^{\circ}$ C；进样体积 5 μ L。

2.2 质谱条件

Agilent 6410B 三重四极杆质谱仪，离子源为电喷雾源（ESI）；扫描范围为 m/z 100~1 000；干燥气为氮气，体积流量 10 mL/min；雾化气压力 275.8 kPa（40 psi）；干燥气温度 350 $^{\circ}$ C；毛细管电压 4 000 V；离子检测模式为多反应监测（MRM）；离子极性正离子；扫描时间 200 ms；增加电压值 400 V。2 种被测成分和内标的质谱信息见表 1。

表 1 质谱 MRM 模式条件

Table 1 Conditions of MRM mass spectrometry

成分	起始时间/min	母离子 (m/z)	子离子 (m/z)	驻留时间/ms	毛细管电压/V	碰撞电压/eV
卡马西平	0.0	237.1	194.2	200	135	20
贝母素甲	4.5	432.4	414.4	200	170	40
贝母素乙	6.7	430.4	412.4	200	165	40

2.3 对照品溶液与内标溶液的制备

精密称取贝母素甲 3.60 mg、贝母素乙 3.28 mg，置于 25 mL 量瓶中，用甲醇溶解并稀释至刻度，混匀，制成含贝母素甲 0.144 mg/mL、贝母素乙 0.131 mg/mL 的混合对照品母液。按比例稀释成含贝母素甲为 28.8、288.0、576.0、1 728.0、2 304.0、5 760.0、8 640.0 ng/mL，贝母素乙为 26.2、262.4、524.8、

1 574.4、2 099.2、5 248.0、7 872.0 ng/mL 的系列对照品溶液，经 0.22 μ m 微孔滤膜滤过，备用。

精密称取卡马西平 3.61 mg 置于 25 mL 量瓶中，用甲醇溶解并稀释至刻度，混匀，制成含卡马西平 0.144 mg/mL 的溶液，取 0.1 mL 稀释成含卡马西平为 144 ng/mL 内标溶液，经 0.22 μ m 微孔滤膜滤过，备用。

2.4 浙贝母提取物的制备

取浙贝母(硫熏或鲜切)粗粉 300 g, 用 10 倍量乙醇浸润 1 h 后加热回流提取 2 h, 药渣加 10 倍量乙醇加热回流 1.5 h, 合并提取液浓缩后, 挥发乙醇至无醇味, 加蒸馏水 300 mL 配制成质量浓度为 1 g/mL 的浙贝母提取物药液(提取物药液中含贝母素甲 0.375 mg/mL、贝母素乙 0.281 mg/mL), 置于 4 °C 冰箱保存。

2.5 血浆样品的采集

SD 健康雄性大鼠 18 只, 随机分为对照组、硫熏浙贝母组和鲜切浙贝母组, 每组 6 只。给药前禁食 12 h (不禁水), 硫熏浙贝母组和鲜切浙贝母组按照浙贝母生药量 15 g/kg (按人临床日用剂量折算) ig 给予相应的提取物, 对照组 ig 给予等量娃哈哈纯净水, 每日 2 次(早晚各 1 次), 于第 3 天给药后 0.5、1、1.5、4、8、12 h 经眼眶后静脉丛取血 0.5 mL, 于肝素钠处理离心管中, 以 3 000 r/min 离心 10 min, 取上清液得到血浆样品, 于-80 °C 冰箱保存待测。大鼠在每次取完血后 ig 补充相应量的生理盐水。

2.6 血浆样品处理

取大鼠血浆样品 100 μ L, 依次加入甲醇和内标卡马西平溶液 10 μ L, 涡旋 1 min, 加入氨水 20 μ L,

涡旋 2 min, 加入醋酸乙酯 0.8 mL, 涡旋 5 min, 4 000 r/min 离心 10 min, 取上清液于 40 °C 水浴下用氮气流吹干, 残渣用 100 μ L 甲醇复溶, 涡旋 1 min, 12 000 r/min 下离心 10 min, 进样 10 μ L, 进行 LC-MS/MS 分析。

2.7 标准曲线与定量限

取空白血浆 100 μ L, 加入内标溶液 10 μ L 及对照品系列混合溶液各 10 μ L, 精密量取配成相当于贝母素甲质量浓度为 2.88、28.80、57.60、172.80、230.40、576.00、864.00 ng/mL, 贝母素乙质量浓度为 2.62、26.24、52.48、157.44、209.92、524.80、787.20 ng/mL 模拟血浆样品, 按“2.6”项下操作。在本实验色谱条件下, 取各质量浓度的混合对照品溶液分别进样, 以分析物与内标峰面积比值(Y)对对照品质量浓度(X, μ g/mL)进行线性回归运算, 回归方程、线性范围、定量限见表 2。

2.8 专属性考察

取空白血浆、模拟对照品血浆和血浆样品各 100 μ L, 按“2.6”项下处理后, 按“2.1”和“2.2”项下条件进行分析, 卡马西平、贝母素甲、贝母素乙质谱图见图 1, 样品定量分析图谱见图 2。

2.9 精密度与准确度试验

取空白血浆 100 μ L, 按“2.7”项下模拟对照品

表 2 线性关系及定量限 ($n = 7$)

Table 2 Results of linearity and LOQ ($n = 7$)

成分	回归方程	r	线性范围/(ng·mL ⁻¹)	定量限/(ng·mL ⁻¹)
贝母素甲	$Y=0.041\ 0\ X+0.978\ 7$	0.999 3	2.88~864.00	2.88
贝母素乙	$Y=0.033\ 1\ X+0.549\ 6$	0.999 5	2.62~787.20	2.62

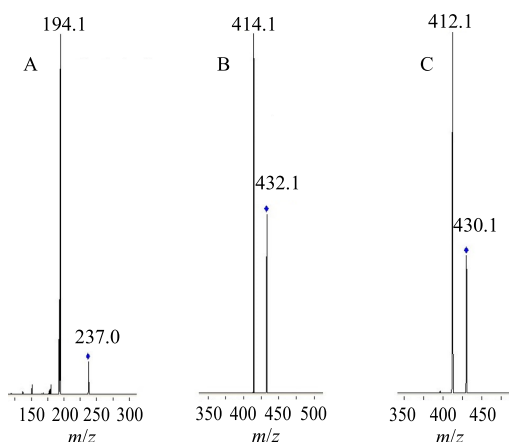


图 1 卡马西平 (A)、贝母素甲 (B) 和贝母素乙 (C) 质谱图
Fig. 1 MS spectra of carbamazepine (A), peimine (B), and peiminine (C)

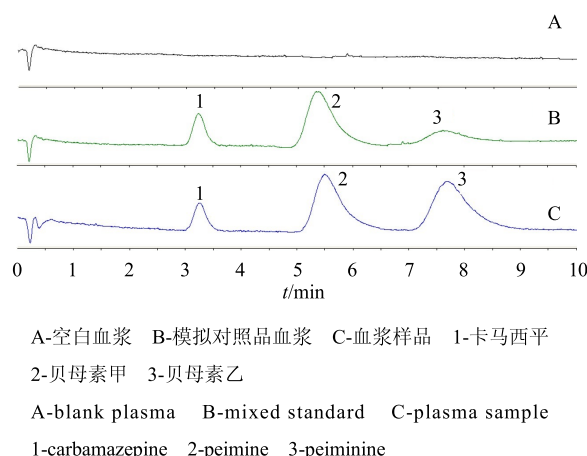


图 2 MRM 定量分析色谱图
Fig. 2 Quantitative analysis spectra of MRM

血浆样品, 制备低、中、高 3 个质量浓度 (贝母素甲 2.88、172.80、864.00 ng/mL; 贝母素乙 2.62、157.44、787.20 ng/mL) 的含药血浆质量控制样品, 每批每个质量浓度各测定 5 份样品, 连续测定 3 d, 随行标准曲线, 进行日内和日间精密度考察, 结果见表 3。表明精密度和准确度均良好。

2.10 稳定性考察

按“2.7”项下模拟对照品血浆样品, 制备含

贝母素甲、贝母素乙分别为高、中、低 3 种质量浓度 (贝母素甲 2.88、172.80、864.00 ng/mL; 贝母素乙 2.62、157.44、787.20 ng/mL) 含药血浆质控样品, 考察贝母素甲、贝母素乙成分血浆样品在反复冻融 3 次、-20 °C 下放置 3 d、室温放置 6 h 的稳定性, 结果见表 4, 结果表明贝母素甲、贝母素乙在室温放置、长期冷冻和冻融循环条件下均稳定。

表 3 精密度和准确度试验结果 ($n = 5$)

Table 3 Results of precision test ($n = 5$)

分析物	时间	$\rho/(\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1})$		RSD/%	准确度/%
		加入值	测得值 ($\bar{x} \pm s$)		
贝母素甲	日内	2.88	2.84 $\pm$ 0.06	2.14	98.73
		172.80	178.40 $\pm$ 6.56	3.67	103.24
		864.00	861.83 $\pm$ 7.64	0.89	99.75
	日间	2.88	2.79 $\pm$ 0.08	2.74	96.76
		172.80	178.43 $\pm$ 4.35	2.44	103.26
		864.00	857.00 $\pm$ 10.67	1.24	99.19
贝母素乙	日内	2.62	2.54 $\pm$ 0.07	2.76	96.95
		157.44	161.47 $\pm$ 5.56	3.44	102.56
		787.20	793.40 $\pm$ 2.34	0.30	100.79
	日间	2.62	2.55 $\pm$ 0.09	3.38	97.46
		157.44	161.60 $\pm$ 3.99	2.47	102.64
		787.20	775.87 $\pm$ 4.21	0.54	98.56

表 4 稳定性试验结果 ($n = 3$)

Table 4 Results of stability test ($n = 3$)

分析物	加入 $\rho/(\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1})$	反复冻融 3 次		室温放置 6 h		-20 °C 下放置 3 d	
		测得 $\rho/(\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1})$	RSD/%	测得 $\rho/(\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1})$	RSD/%	测得 $\rho/(\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1})$	RSD/%
贝母素甲	2.88	2.79 $\pm$ 0.12	4.30	2.85 $\pm$ 0.08	2.84	2.84 $\pm$ 0.07	2.48
	172.80	165.02 $\pm$ 5.50	3.33	168.07 $\pm$ 3.90	2.32	170.07 $\pm$ 3.45	2.03
	864.00	853.40 $\pm$ 28.54	3.34	857.30 $\pm$ 9.37	1.09	853.83 $\pm$ 9.01	1.06
贝母素乙	2.62	2.22 $\pm$ 0.12	5.41	2.52 $\pm$ 0.06	2.21	2.54 $\pm$ 0.10	3.99
	157.44	135.60 $\pm$ 5.31	3.92	161.80 $\pm$ 4.97	3.07	159.60 $\pm$ 4.69	2.94
	787.20	761.02 $\pm$ 29.13	3.83	790.07 $\pm$ 6.67	0.84	778.20 $\pm$ 6.08	0.78

2.11 提取回收率和基质效应

按“2.7”项下模拟对照品血浆样品, 制备含贝母素甲、贝母素乙分别为高、中、低 3 种质量浓度 (贝母素甲 2.88、172.80、864.00 ng/mL; 贝母素乙 2.62、157.44、787.20 ng/mL) 含药血浆质控样品, 每个质量浓度 5 份, 考察方法的提取回收率和基质效应。将空白血浆加对照品后进行蛋白沉淀处理、测定, 得到的峰面积与配制在流动相中的对照品溶液的峰面积相比, 计算提取回收率。结果表明, 3 种质

量浓度的贝母素甲和贝母素乙在大鼠血浆中的提取回收率分别为 90.52%、91.23%、89.06%和 91.21%、95.49%、83.42%, RSD 分别为 7.20%、3.90%、6.09%和 5.08%、3.27%、5.05%。将空白血浆先进行沉淀蛋白处理, 在处理后的样品中加入对照品测定, 得到的峰面积与对照品溶液测得的峰面积相比, 计算方法的基质效应。结果表明, 3 种质量浓度的贝母素甲和贝母素乙在大鼠血浆中的基质效应分别为 94.63%、95.86%、92.56%和 95.43%、97.21%、94.98%,

RSD 分别为 5.72%、2.45%、5.32%和 6.20%、4.99%、6.76%，表示经处理后质谱测定无明显的基质干扰。

3 结果

浙贝母提取物经大鼠 ig 给药后，以时间为横

坐标，血药浓度为纵坐标绘制硫熏浙贝母中贝母素甲、乙与鲜切浙贝母中贝母素甲、乙的药时拟合曲线，见图 3，应用 3P97 药代动力学计算程序进行处理数据，药动学参数见表 5。

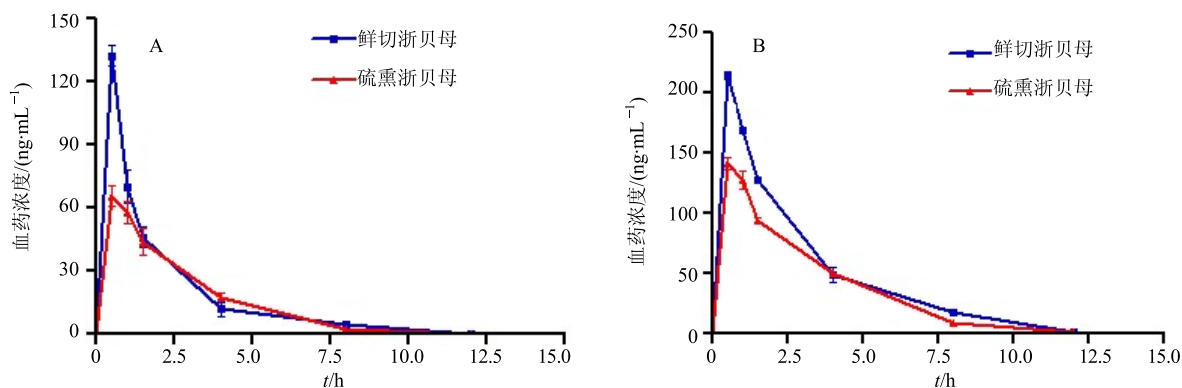


图 3 硫熏、鲜切浙贝母中贝母素甲 (A) 和贝母素乙 (B) 的血药浓度-时间曲线 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

Fig. 3 Concentration-time curves of peimine (A) and peiminine (B) in sulfur-fumigated and fresh-cut *Fritillaria thunbergii* ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

表 5 贝母素甲、贝母素乙药动学参数 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

Table 5 Main pharmacokinetic parameters of peimine and peiminine ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

参数	单位	贝母素甲		贝母素乙	
		硫熏浙贝母	鲜切浙贝母	硫熏浙贝母	鲜切浙贝母
k_e	h^{-1}	0.43 ± 0.05	1.10 ± 0.18	0.36 ± 0.06	0.46 ± 0.05
$t_{1/2}$	h	1.61 ± 0.16	0.64 ± 0.11	1.96 ± 0.28	1.53 ± 0.17
C_{max}	$ng \cdot mL^{-1}$	$66.40 \pm 4.65^{**}$	186.37 ± 18.80	$146.72 \pm 10.88^{**}$	227.65 ± 7.01
t_{max}	h	0.29 ± 0.11	0.13 ± 0.03	1.35 ± 0.53	0.26 ± 0.02
AUC_{0-t}	$ng \cdot mL^{-1} \cdot h$	181.79 ± 7.85	197.70 ± 18.69	$457.38 \pm 58.81^*$	566.16 ± 41.55

与鲜切浙贝母比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$

* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ vs fresh-cut *F. thunbergii*

4 讨论

贝母素甲、贝母素乙是浙贝母中主要的生物碱类成分，具有较强的镇咳作用^[17-18]。本研究比较了大鼠 ig 硫熏、鲜切浙贝母提取物后，主要成分贝母素甲、贝母素乙体内的药动学参数，发现硫熏浙贝母提取物中贝母素甲、贝母素乙的达峰浓度 (C_{max}) 明显低于鲜切浙贝母提取物 ($P < 0.01$)；其贝母素甲的药时曲线下面积 (AUC_{0-t}) 低于鲜切浙贝母提取物，但两者差异不显著，硫熏浙贝母中贝母素乙的 AUC_{0-t} 明显低于鲜切浙贝母 ($P < 0.05$)。结合硫熏、鲜切浙贝母提取物体外研究表明硫熏浙贝母提取物中贝母素甲、贝母素乙的量低于鲜切浙贝母。因此，硫熏、鲜切浙贝母提取物中贝母素甲、贝母素乙体内药动学参数存在差异性，其原因可能是硫

熏、鲜切浙贝母中贝母素甲、乙的量存在差异所造成的。

本实验采用 LC-MS/MS 技术对硫熏浙贝母中生物碱类主要成分贝母素甲、贝母素乙的体内药动学进行研究，为进一步阐明硫熏对浙贝母药效学的影响提供依据。贝母素甲、贝母素乙是浙贝母生物碱中主要成分，但所得结果不能代表浙贝母的整体药动学行为，浙贝母中非生物碱类成分以及各成分之间的相互作用机制还需进一步研究。

参考文献

- [1] 中国药典 [S]. 一部. 2015.
- [2] 尚志钧, 刘晓龙. 贝母药用历史及品种考察 [J]. 中华医史杂志, 1995, 25(1): 38-42.
- [3] 姜 艳, 李 萍. HPLC-ELSD 测定浙贝母中贝母素

- 甲、贝母素乙的含量 [J]. 中国药学杂志, 2005, 40(16): 1257-1259.
- [4] 应必文, 娄晓芬, 林海伦. 浅析浙贝母的硫磺熏蒸法 [J]. 中国中药杂志, 1992, 17(11): 663.
- [5] 叶茂, 王小刚. 结合现状对高等教育《中药炮制学》教材中“硫磺法”问题的扩展 [J]. 中国科技创新导刊, 2013(23): 53.
- [6] 赵彦明. 中药饮片硫磺情况及对策的分析 [J]. 中国医药指南, 2015, 13(20): 223-224.
- [7] 杨响光. 硫磺熏蒸中药是否安全 [J]. 大众健康, 2016(8): 60.
- [8] 张浩, 杜伟锋, 岳显可, 等. 硫磺、鲜切浙贝母水溶性成分的指纹图谱及聚类分析 [A] // 2014年全国中药炮制学术年会暨中药饮片创新发展论坛及协同创新联盟会议会议讲义 [C]. 南京: 全国中药炮制学术年会暨中药饮片创新发展论坛及协同创新联盟会议会务组, 2014.
- [9] 张焱新, 杨培培, 杜伟锋, 等. 浙贝母不同炮制方法质量研究 [J]. 中华中医药学刊, 2013, 31(12): 2775-2776.
- [10] 陆兔林, 宁子琬, 单鑫, 等. 硫磺熏蒸对中药材化学成分和药理作用影响的研究进展 [J]. 中国中药杂志, 2014, 39(15): 2796-2800.
- [11] 朱涛, 张云, 丛晓东, 等. 硫磺对中药饮片质量的影响及应对思考 [A] // 中华中医药学会中药炮制分会2009年学术研讨会论文集 [C]. 武汉: 中华中医药学会中药炮制分会, 2009.
- [12] 刘静静, 刘 晓, 李松林, 等. 硫磺熏蒸中药材及饮片的研究现状 [J]. 中草药, 2010, 41(8): 1403-1406.
- [13] 卓诗勤, 张 浩, 丁弋娜, 等. 硫磺和鲜切浙贝母的化学成分及其药理作用的比较研究 [J]. 中华中医药学刊, 2016, 34(3): 618-621.
- [14] 杜伟锋, 张 浩, 岳显可, 等. 高效液相色谱法同时测定浙贝母硫磺前后8个水溶性成分的含量 [J]. 中国药学杂志, 2016, 51(8): 659-662.
- [15] 杜伟锋, 贾永强, 张焱新, 等. HPLC-ELSD 法同时测定浙贝母饮片硫磺前后3种有效成分的含量 [J]. 药物分析杂志, 2015, 35(4): 675-678.
- [16] 刘昌孝. 中药药代动力学研究的难点和热点 [J]. 药学报, 2005, 40(5): 395-401.
- [17] 陈丽华, 刘丽丽, 刘红宇, 等. LC-MS/MS 法同时测定大鼠血浆中贝母素甲、贝母素乙的浓度及其在药代动力学中的应用 [J]. 药物分析与药物代谢, 2010, 10(7): 891-894.
- [18] 马琰岩, 温庆辉, 佟晓琳, 等. 浙贝母大鼠血清药物化学的质谱分析 [J]. 中国药物警戒, 2014, 11(12): 714-716.