

## 基于 UPLC-MS/MS 的芍药苷及其代谢产物在大鼠体内药动力学研究

霍晓光<sup>1,2,3</sup>, 王 琨<sup>1,2,3</sup>, 冯心池<sup>1,3</sup>, 丁丽琴<sup>2,3\*</sup>, 邱 峰<sup>1,3\*</sup>

1. 天津中医药大学中药学院, 天津 300193

2. 天津中医药大学中医药研究院, 天津 300193

3. 天津市现代中药重点实验室, 天津 300193

**摘要:** 目的 建立快速、灵敏、简便的超高效液相色谱-串联质谱 (UPLC-MS/MS) 法同时测定大鼠血浆中芍药苷及其代谢产物芍药内酯苷的暴露量, 并研究单次 ig 给予大鼠低、中、高剂量 (20、60、120 mg/kg) 的芍药苷水溶液后, 芍药苷、芍药内酯苷在大鼠体内的药动力学特征。方法 以梔子苷为内标, 血浆样品经甲醇 (含 0.1% 甲酸) 沉淀蛋白后, 通过 ACQUITY UPLC BEH-C<sub>18</sub> 柱 (50 mm×2.1 mm, 1.7 μm), 以 0.1% 甲酸水溶液-乙腈为流动相梯度洗脱, 色谱运行时间为 4.5 min。采用电喷雾离子源 (ESI), 负离子扫描模式, 以多反应监测方式 (MRM) 进行定量测定。结果 芍药苷、芍药内酯苷的标准曲线的线性范围均为 2.00~400 ng/mL, 定量下限均为 2.00 ng/mL, 2 者日内和日间精密密度 RSD 均小于 9.10%。芍药苷在低、中、高 3 个剂量给药组中的  $t_{max}$  分别为 (1.56±0.62)、(1.13±0.35)、(1.28±1.92) h,  $C_{max}$  分别为 (85.45±47.49)、(390.75±139.26)、(1 223.5±420.15) μg/L; 其中芍药苷水溶液低、中剂量组未检测到代谢产物芍药内酯苷, 芍药苷水溶液高剂量组芍药内酯苷的  $t_{max}$  为 (1.81±0.53) h,  $C_{max}$  为 (19.81±8.98) μg/L。结论 本方法简便、准确、专属性强, 适用于芍药苷和芍药内酯苷在大鼠体内的药动力学研究。

**关键词:** 芍药苷; 芍药内酯苷; 超高效液相色谱-串联质谱; 药动力学; 代谢产物

中图分类号: R285.61 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2017)17-3582-05

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2017.17.020

## Determination of paeoniflorin and its metabolite in plasma of rats by liquid chromatography-tandem mass spectrometry

HUO Xiao-guang<sup>1,2,3</sup>, WANG Kun<sup>1,2,3</sup>, FENG Xin-chi<sup>1,3</sup>, DING Li-qin<sup>2,3</sup>, QIU Feng<sup>1,3</sup>

1. School of Chinese Materia Medica, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

2. Institute of Traditional Chinese Medicine, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

3. Tianjin State Key Laboratory of Modern Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

**Abstract: Objective** A fast, sensitive and reliable method using UPLC-MS/MS system was established for simultaneous determination of paeoniflorin and its metabolite albiflorin in rat plasma. Paeoniflorin aqueous solution was orally given to rats at doses of 20, 60, and 120 mg/kg, respectively. The pharmacokinetic behaviors of paeoniflorin and albiflorin in rats were investigated. **Methods** Geniposide was used as internal standard, the plasma samples were pretreated using methanol to separate precipitated proteins. Aqueous solution (containing 0.1% formic acid)-acetonitrile was used as mobile phase, then Acquity UPLC BEH-C<sub>18</sub> (50 mm × 2.1 mm, 1.7 μm) column was used with gradient elution in 4.5 min. Electrospray ionization in negative ion mode and multi-reaction monitoring (MRM) was used to determine the content. **Results** The linear range of paeoniflorin and albiflorin was 2.00—400 ng/mL, the lower limit of quantification was 2.00 ng/mL, and the intra- and inter-day precisions (RSD) were less than 9.10%. The parameters of paeoniflorin after single oral administration of three doses were as follows:  $t_{max}$  were (1.56 ± 0.62), (1.13 ± 0.35), and (1.28 ± 1.92) h;  $C_{max}$  were (85.45 ± 47.49), (390.75 ± 139.26), and (1 223.5 ± 420.15) μg/L. The parameters of albiflorin after single oral administration of the dose of 120 mg/kg were as follows:  $t_{max}$  was (1.81 ± 0.53) h;  $C_{max}$  was (19.81 ± 8.98) μg/L.

**Conclusion** The method is simple, accurate and specific, and it is suitable for studying the pharmacokinetics of paeoniflorin and albiflorin in SD rats.

**Key words:** paeoniflorin; albiflorin; UPLC-MS/MS; pharmacokinetics; metabolite

收稿日期: 2017-04-07

基金项目: 国家自然科学基金重点资助项目 (81430095); 教育部博士点基金 (20132134110006); 天津市应用基础及前沿技术研究计划 (16JCYBJC27900)

作者简介: 霍晓光 (1990—), 男, 在读硕士, 研究方向为天然药物活性成分。E-mail: huoxg0323@163.com

\*通信作者 邱 峰 (1967—), 男, 博士生导师, 教授, 研究方向为中药及天然药物药效物质。E-mail: fengqiu20070118@163.com

丁丽琴 (1983—), 女, 助理研究员, 研究方向为中药及天然药物药效物质。E-mail: ruby70303@163.com

芍药苷来源于毛茛科 (Ranunculacea) 植物白芍 *Paeoniae Radix Alba*、赤芍 *Paeoniae Radix Rubra* 的干燥根和牡丹 *Paeonia suffruticosa* Andr 的干燥根皮<sup>[1-2]</sup>。现代药理学研究表明<sup>[3-5]</sup>，芍药苷具有抗炎、降低血液黏度、抗血小板聚集、抗肿瘤、扩张血管、改善微循环、抗氧化、抗惊厥、抗抑郁<sup>[6]</sup>等多种生物学效应。有研究表明<sup>[7-8]</sup>，芍药苷可被大鼠的肠道菌群代谢为芍药内酯苷，芍药苷与芍药内酯苷互为同分异构体，芍药内酯苷作为代谢产物的药动学特征尚未被研究。本研究采用超高效液相色谱-串联质谱技术 (UPLC-MS/MS)，对 SD 大鼠单次 ig 低、中、高剂量 (20、60、120 mg/kg) 芍药苷水溶液后，同时检测大鼠血浆中芍药苷及芍药内酯苷的量。该实验结果对阐明芍药苷及其代谢产物芍药内酯苷在体内的药动学特征以及指导临床用药具有重要意义。

## 1 仪器与材料

### 1.1 仪器

Applied BioSystem Sciex Triple Quad 5 500 液质联用系统 (含泵、进样器、柱温箱、控制器、ESI 离子源、色谱工作站)，美国应用生物系统公司；Waters UPLC 液相、Acquity UPLC BEH-C<sub>18</sub> 色谱柱 (50 mm×2.1 mm, 1.7 μm)，美国 Waters 公司；Legend Mach 1.6 R 低温离心机，美国 Thermo 公司；MX-S 涡旋混合器，美国 Scilogex 公司；Mill-Q II 型超纯水器，美国 Millipore 公司。

### 1.2 药品和试剂

对照品芍药苷 (质量分数 ≥98%，实验室自制)，芍药内酯苷 (质量分数 99.09%，批号 MUST-16051601)、栀子苷 (质量分数 99.03%，批号 MUST-16020401)，中国科学院成都生物研究所；甲醇、乙腈均为色谱纯，美国 Fisher Scientific 公司；甲酸，德国 CNW 公司；EDTA-Na<sub>2</sub> (批号 830C0610)，Solarbio 公司；纯净水购自屈臣氏公司。

### 1.3 动物

雄性 SD 大鼠，体质量 220~250 g，由中国人民解放军军事医学科学院实验动物中心提供，许可证号 SCXK (军) 2012-0004。大鼠在实验期间自由饮水进食。实验前适应性喂养 7 d。

## 2 方法

### 2.1 色谱条件

色谱柱为 Acquity UPLC BEH-C<sub>18</sub> (50 mm×2.1 mm, 1.7 μm)；流动相为 0.1% 甲酸水溶液 (A) - 乙腈 (B)；体积流量 0.3 mL/min；进样量 2 μL；洗

脱梯度：0~1.1 min, 95% A；1.1~2.2 min, 95%~55% A；2.2~2.4 min, 55% A；2.4~2.5 min, 55%~5% A；2.5~3.5 min, 5% A；3.5~3.6 min, 5%~95% A；3.6~4.5 min, 95% A。运行 4.5 min。

### 2.2 质谱条件

离子源为电喷雾离子源 (ESI)；喷雾电压 (IS) -4 500 V；毛细管加热温度 500 °C；雾化气 (GS1) 体积流量 379.23 kPa (55 psi)，辅助加热气 (GS2) 体积流量 379.23 kPa (55 psi)，气帘气 (CUR) 206.85 kPa (30 psi)，碰撞气 (CAD) 55.16 kPa (8 psi)；负离子扫描模式，多反应监测方式 (MRM)；用于定量分析监测的离子对为  $m/z$  479.2→449.3 (芍药苷 Q1→Q3, DP: -13; CE: -12; EP: -9; CXP: -21)； $m/z$  479.1→121.3 (芍药内酯苷 Q1→Q3, DP: -35; CE: -29; EP: -9; CXP: -21)； $m/z$  387.1→225.4 (内标栀子苷 Q1→Q3, DP: -58; CE: -13; EP: -9; CXP: -21)。

### 2.3 对照品溶液及内标溶液的配制

分别精密称取芍药苷、芍药内酯苷对照品适量，以 50% 甲醇水 (含 0.1% 甲酸) 溶解，配制成质量浓度为 1.00 mg/mL 的储备液。精密称取芍药苷及芍药内酯苷储备液适量，以 50% 甲醇水 (含 0.1% 甲酸) 溶液配制质量浓度为 10.0 μg/ml 的混合对照品溶液。精密称取适量栀子苷对照品，加 50% 甲醇水 (含 0.1% 甲酸) 溶解，配制成质量浓度为 1.00 mg/mL 的栀子苷储备液，精密称取栀子苷储备液适量，以 50% 甲醇水 (含 0.1% 甲酸) 溶液稀释制适宜质量浓度 (1 000 ng/ml) 内标溶液。上述溶液均现配现用。

### 2.4 血浆样品的采集

雄性 SD 大鼠 24 只，随机分为 3 组，于给药前禁食 12 h，分别 ig 给予低、中、高剂量 (20、60、120 mg/kg) 的芍药苷水溶液，于给药前和给药后 0.083、0.25、0.5、1、2、4、6、9、12、24 h 于眼眶静脉丛取血 300 μL，置于含有 EDTA-Na<sub>2</sub> 的抗凝管中，经 4 °C、8 000 r/min 离心后取血浆，置于 -20 °C 中保存，待测。

### 2.5 血浆样品预处理

将血浆样品置于室温下解冻，涡旋混合。精密吸取血浆样品 50 μL 置于 1.5 mL EP 管中，加入 10 μL 质量浓度为 1 μg/mL 的内标溶液，加 200 μL 甲醇 (含 0.1% 甲酸) 沉淀蛋白，涡旋 5 min，充分混合均匀，于 4 °C、14 000 r/min 离心 10 min，取上清溶液 150 μL 转移至含 50 μL 的超纯水的 EP 管中，

涡旋 20 s, 进行 UPLC-MS/MS 分析。

## 2.6 方法学考察

**2.6.1 专属性** 精密吸取空白血浆 50  $\mu\text{L}$ , 加混合对照品溶液 10  $\mu\text{L}$  (含 2.00 ng/mL 芍药苷和芍药内酯苷), 按照“2.5”项下操作, 进样分析获得加对照品的色谱图。另取一份空白血浆 50  $\mu\text{L}$ 、以等体积水代替混合对照品溶液, 其余操作同“2.5”项, 获得空白血浆样品色谱图。取受试大鼠血浆样品代替空白血浆样品, 不加对照品溶液, 其余操作相同, 获得样品色谱图。比较不同条件下各待测物的保留时间。

**2.6.2 标准曲线和定量下限** 精密吸取空白大鼠血浆 50  $\mu\text{L}$  置于 1.5 mL EP 管中, 分别依次加入系列质量浓度 (12、30、60、120、300、600、1 200、2 400 ng/mL) 混合对照品溶液 10  $\mu\text{L}$ , 制备成最终质量浓度为 2、5、10、20、50、100、200、400 ng/mL 的标准血浆样品, 按照“2.5”项下操作。以血浆中各待测物的质量浓度为横坐标 ( $X$ ), 待测物与内标的峰面积之比为纵坐标 ( $Y$ ), 用加权最小二乘法 ( $Y=1/X^2$ ) 进行回归计算, 求得的直线回归方程即为标准曲线。

**2.6.3 精密度与准确度** 精密吸取大鼠空白血浆 50  $\mu\text{L}$  置于 1.5 mL EP 管中, 配制芍药苷和芍药内酯苷最低定量限及低、中、高 (2.00、6.00、32.00、320.00 ng/mL) 4 个质量浓度样品, 按照“2.5”项下操作, 连续测定 3 d ( $n=6$ ), 随行标准曲线, 以当天的标准曲线计算各质控样品的血药浓度, 根据当天的测定值计算精密度和准确度。

**2.6.4 基质效应** 精密吸取空白大鼠血浆 50  $\mu\text{L}$  置于 1.5 mL EP 管中, 配制芍药苷和芍药内酯苷低、高质量浓度 (6.00 和 320.00 ng/mL) 各 2 个样品 ( $n=3$ ), 加 200  $\mu\text{L}$  甲醇 (含 0.1% 甲酸) 沉淀蛋白, 涡旋 5 min, 取上清液进样测定, 获得相应峰面积 (SA)。以水代替空白血浆, 其余操作同上, 进行 UPLC-MS/MS 分析, 获得相应峰面积 (SB)。按公式 (基质效应=SA/SB) 计算基质效应。

**2.6.5 提取回收率** 精密吸取空白大鼠血浆 50  $\mu\text{L}$  置于 1.5 mL EP 管中, 配制芍药苷和芍药内酯苷低、中、高 (6.00、32.00、320.00 ng/mL) 质量浓度的样品 ( $n=3$ ), 加 200  $\mu\text{L}$  甲醇 (含 0.1% 甲酸) 沉淀蛋白, 涡旋 5 min, 取上清液加入内标溶液 (栀子苷 1 000 ng/mL), 涡旋混合后进行 UPLC-MS/MS 分析, 获得相应峰面积与其内标的峰面积比值 (RC)。另精密吸取等量空白大鼠血浆加 200  $\mu\text{L}$  甲醇 (含 0.1% 甲酸) 沉淀蛋白, 涡旋 5 min, 取上清

液加入低、中、高质量浓度的芍药苷和芍药内酯苷的混合对照品和内标溶液, 涡旋混合后进行 UPLC-MS/MS 分析, 获得相应峰面积与其内标的峰面积比值 (RA), 提取回收率=RC/RA。

**2.6.6 稳定性** 分别考察了芍药苷和芍药内酯苷低、中、高 (6.00、32.00 和 320 ng/mL) 3 个质量浓度的样品 ( $n=3$ ) 在未经甲醇 (含 0.1% 甲酸) 沉淀蛋白处理的血浆样品室温 (20  $^{\circ}\text{C}$ ) 放置 4 h 的稳定性、血浆样品经历 3 次冷冻-解冻循环的稳定性, 以及经甲醇 (含 0.1% 甲酸) 沉淀蛋白处理后的血浆样品室温放置 24 h 的稳定性。

## 3 结果

### 3.1 方法学考察结果

**3.1.1 专属性** 在本实验所采用的色谱条件下, 芍药苷、芍药内酯苷和内标栀子苷的保留时间分别为 2.44、2.63、2.32 min, 血浆中的内源性杂质对待测物和内标的测定没有干扰, 表明方法专属性良好。空白血浆色谱图见图 1-A, 空白血浆加各成分血浆样品色谱图见图 1-B, 大鼠 ig 给予芍药苷水溶液后血浆样品色谱图见图 1-C。

**3.1.2 标准曲线和定量下限** 芍药苷的典型回归方程为  $Y=0.000\ 771\ X+0.000\ 682$  ( $r^2=0.995\ 4$ )。芍药内酯苷的典型回归方程为  $Y=0.000\ 875\ X+0.000\ 174$  ( $r^2=0.993\ 4$ )。结果显示芍药苷及芍药内酯苷在 2.00~400 ng/mL 线性良好, 定量下限均为 2.00 ng/mL。

**3.1.3 精密度与准确度** 血浆中 2.00、6.00、32.00、320.00 ng/mL 的 4 种不同质量浓度芍药苷的日内精密度分别为 7.93%、8.87%、4.82%、3.28% ( $n=6$ ), 日间精密度分别为 7.90%、8.96%、6.72%、5.28% ( $n=6$ ); 准确度为 96.9%~113%; 芍药内酯苷的日内精密度分别为 5.93%、8.08%、3.04%、1.81% ( $n=6$ ), 日间精密度分别为 12.4%、9.10%、4.31%、5.95% ( $n=6$ ), 准确度为 93.65%~107%。结果表明, 本方法的精密度和准确度符合生物样品分析要求。

**3.1.4 基质效应** 在 6.00、320 ng/mL 2 个质量浓度下, 芍药苷的基质效应分别为 76.3%、81.2% ( $n=3$ ), RSD 分别为 3.53%、2.53%。芍药内酯苷的基质效应分别为 92.8% 和 81.7% ( $n=3$ ), RSD 分别为 4.41%、2.49%。结果表明本方法可有效地避免基质对芍药苷和芍药内酯苷测定的影响。

**3.1.5 提取回收率** 在 6.00、32.00 和 320.00 ng/mL 3 个质量浓度下, 芍药苷的血浆样品平均提取回收

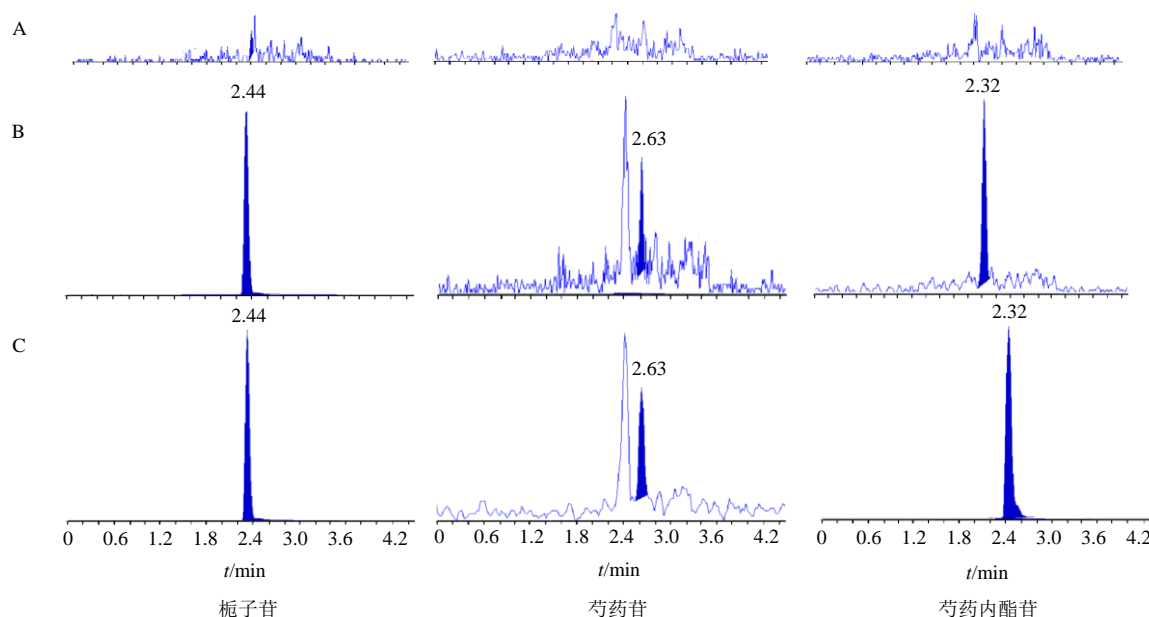


图 1 空白血浆 (A)、对照品+空白血浆(B)、大鼠 ig 给予芍药苷水溶液后的血浆样品 (C) 离子色谱图

Fig. 1 Typical MRM chromatograms of blank rat plasma (A), rat plasma with paeoniflorin, albiflorin and geniposide (B), and plasma sample after ig administration of paeoniflorin to rats (C)

率分别为 74.5%、68.4%和 63.4% ( $n=3$ ), 芍药内酯苷的血浆样品平均提取回收率分别为 57.2%、68.2%和 65.1% ( $n=3$ )。

**3.1.6 稳定性** 结果表明, 芍药苷和芍药内酯苷低、中、高 (6.00、32.00 和 320.00 ng/mL) 3 个质量浓度未处理的血浆样品室温 (20 °C) 放置 4 h 的稳定性, 血浆样品经历 3 次冷冻-解冻循环的稳定性, 处理后的血浆样品室温放置 24 h 内的稳定性, 3 种情况下得到的 2 组分的峰面积与 0 时间点的 RSD 均在 15% 以内, 提示实验条件下血浆样品稳定性良好。

### 3.2 SD 大鼠药动学研究

SD 大鼠单次 ig 不同剂量 (20、60、120 mg/kg) 芍药苷水溶液后各时间点血浆中芍药苷及芍药内酯苷的平均血药浓度-时间曲线见图 2, 芍药苷和芍药内酯苷相关药动学参数见表 1。结果显示, 在单次 ig 低、中剂量芍药苷水溶液时, 没有检测到芍药苷代谢产物, 可能由于给药剂量较低, 未能检测到芍药内酯苷。

## 4 讨论

本实验初期考察了血浆样品的处理方法, 发现采用甲醇 (含 0.1% 甲酸) 沉淀蛋白法处理血浆样品, 经低温高速离心后, 取上清液进样分析的方法, 简便快捷、稳定可靠、重现性好。继续对以甲醇和乙腈为流动相进行考察, 最后发现以乙腈为流动相时,

对于待测物芍药苷和芍药内酯苷可以得到较好的峰形, 并在流动相中加入 0.1% 甲酸, 可以提高待测物的离子化效率。考虑到芍药苷的水溶性较好, 选择了对样品处理过程进行改善, 取沉淀蛋白后的上清液加入到一定比例的水溶液后进样分析, 发现芍药苷峰形较好, 同时对其他成分的反应没有影响。由于芍药苷与芍药内酯苷互为同分异构体, 具有相同的相对分子质量, 它们共同产生的离子  $m/z$  479 [M-H], 在进行质谱条件优化时, 为减少彼此间的干扰及获得最佳的质谱响应, 芍药苷和芍药内酯苷分别采用  $m/z$  479.2→449.3 和  $m/z$  479.1→121.3 作为检测离子对, 并分别对去簇电压 (DP)、碰撞电压 (CE) 等质谱条件进行了优化, 以得到较高的离子响应。

由药动学参数可见, 大鼠 ig 不同剂量 (20、60、120 mg/kg) 芍药苷水溶液后, 芍药苷和芍药内酯苷的药时曲线趋势基本一致, 在大鼠体内均呈现吸收快、消除亦快的特点; 芍药苷和芍药内酯苷这种药动学行为的相似性可能与其结构相似有关。给予低剂量和中等剂量芍药苷溶液后, 没有检测到其代谢产物芍药内酯苷, 可能是给药剂量低, 代谢产物低于检测限。还有可能是芍药内酯苷作为中间代谢产物而存在, 芍药苷转化为芍药内酯苷后又迅速转化为其他代谢产物。芍药苷的生物利用度较低<sup>[9]</sup>, 很有可能在体内转化为代谢产物而发挥作用。芍药苷

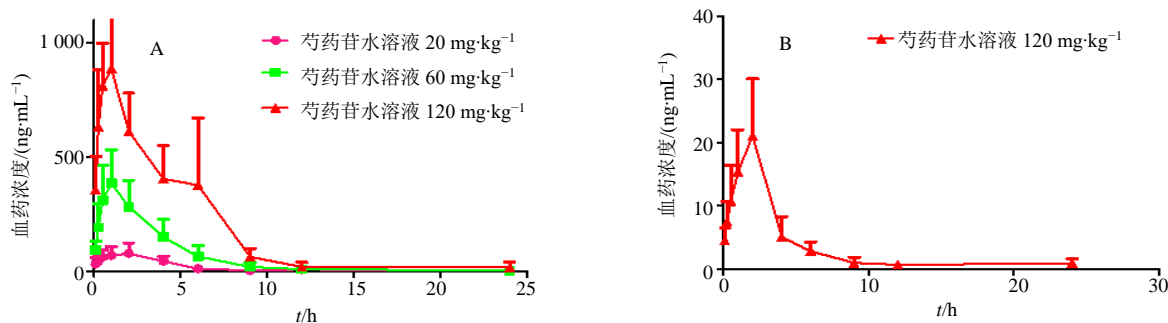


图 2 芍药苷 (A) 和芍药内酯苷 (B) 的血药浓度-时间曲线 ( $\bar{x} \pm s, n = 8$ )

Fig. 2 Mean plasma concentration-time curves of paeoniflorin (A) and albiflorin (B) ( $\bar{x} \pm s, n = 8$ )

表 1 芍药苷和芍药内酯苷药动学参数 ( $\bar{x} \pm s, n = 8$ )

Table 1 Pharmacokinetic parameters of paeoniflorin and albiflorin ( $\bar{x} \pm s, n = 8$ )

参数	单位	芍药苷			芍药内酯苷		
		20 mg·kg <sup>-1</sup>	60 mg·kg <sup>-1</sup>	120 mg·kg <sup>-1</sup>	20 mg·kg <sup>-1</sup>	60 mg·kg <sup>-1</sup>	120 mg·kg <sup>-1</sup>
AUC <sub>0-t</sub>	μg·L <sup>-1</sup> ·h	340.02 ± 158.83	1 464.85 ± 577.19	4 425.73 ± 939.52	—	—	78.98 ± 25.70
AUC <sub>0-∞</sub>	μg·L <sup>-1</sup> ·h	402.34 ± 276.95	1 827.19 ± 1 111.16	4 649.30 ± 938.11	—	—	201.32 ± 143.97
MRT	h	3.14 ± 0.72	3.33 ± 0.79	3.90 ± 0.98	—	—	5.02 ± 1.80
t <sub>1/2</sub>	h	2.89 ± 1.07	3.76 ± 1.05	4.72 ± 2.19	—	—	3.98 ± 1.04
C <sub>max</sub>	μg·L <sup>-1</sup>	85.45 ± 47.49	390.75 ± 139.26	1 223.50 ± 420.15	—	—	19.81 ± 8.98
t <sub>max</sub>	h	1.56 ± 0.62	1.13 ± 0.35	1.28 ± 1.92	—	—	1.81 ± 0.53

“—” 为未检测到

“—” means undetected

进入体内后, 经过肠道菌群等微生物作用转化为芍药内酯苷<sup>[7]</sup>、芍药苷代谢素 I<sup>[10]</sup>、芍药苷代谢素 II<sup>[10]</sup> 等一相代谢产物, 芍药苷代谢素 I 具有抗惊厥作用<sup>[11]</sup>, 芍药内酯苷具有抗炎<sup>[12]</sup>、神经保护<sup>[13]</sup>、抗抑郁<sup>[14]</sup> 等作用, 并且芍药内酯苷对诱导型一氧化氮合酶 (iNOS)、环氧化酶-2 (COX-2)、白细胞介素-6 (IL-6) 基因表达的抑制作用明显强于芍药苷<sup>[11]</sup>, 因此, 芍药苷在体内的转化可能有利于药效的发挥, 最终达到治疗疾病的目的。

本研究通过观察芍药苷及其代谢产物芍药内酯苷在 SD 大鼠体内的血浆药物浓度-时间变化, 从而获得原形药物和其代谢产物的药动学参数, 揭示芍药苷及其代谢产物在大鼠体内的浓度变化过程, 为临床合理用药和剂型研发提供参考依据。

参考文献

[1] 杨柳, 许舜军, 吴金雄, 等. 白芍、赤芍的比较研究概况 [J]. 中药新药与临床药理, 2011, 22(5): 577-580.  
 [2] 姜志虎. 牡丹皮的化学成分研究 [D]. 沈阳: 沈阳药科大学, 2009.  
 [3] Tabata K, Matsumoto K, Murakami Y, et al. Ameliorative effects of paeoniflorin, a major constituent of peony root, on adenosine A1 receptor mediated impairment of passive avoidance performance and long-term potentiation in the hippocampus [J]. *Biol Pharm Bull*, 2001, 24(5): 496-500.

[4] Tang L M, Liu I M, Cheng J T. Stimulatory effect of paeoniflorin on adenosine release to increase the glucose uptake into white adipocytes of Wistar rat [J]. *Planta Med*, 2003, 69(4): 332-336.  
 [5] 崔广智. 芍药苷抗抑郁作用的实验研究 [J]. 现代药物与临床, 2009, 24(4): 231-233.  
 [6] Zheng Y Q, Wei W, Zhu L, et al. Effects and mechanisms of paeoniflorin, a bioactive glucoside from peony root, on adjuvant arthritis in rats [J]. *Inflamm Res*, 2007, 56(5): 182-188.  
 [7] 刘鑫鑫. 芍药苷和芍药内酯苷的代谢研究 [D]. 石家庄: 河北医科大学, 2009.  
 [8] 刘鑫鑫, 马骏驰, 霍长虹, 等. 芍药苷和芍药内酯苷的微生物转化 [J]. 中国中药杂志, 2010, 35(7): 872-875.  
 [9] Takeda S, Isono T, Wakui Y, et al. Absorption and excretion of paeoniflorin in rats [J]. *J Pharm Pharmacol*, 1995, 47(12): 1036-1040.  
 [10] Hattori M, Shu Y Z, Shimizu M, et al. Metabolism of paeoniflorin and related compounds by human intestinal bacteria [J]. *Chem Pharm Bull*, 1985, 33(9): 3838-3846.  
 [11] 难波恒雄. 生药的资源、化学、代谢 [J]. 国外医学: 中医中药分册, 1988, 10(5): 31.  
 [12] Wang Q S, Gao T, Cui Y L, et al. Comparative studies of paeoniflorin and albiflorin from *Paeonia lactiflora* on anti-inflammatory activities [J]. *Pharm Biol*, 2014, 52(9): 1189-1195.  
 [13] 闫蓉. JD-30 主要成分芍药苷和芍药内酯苷的神经保护作用及机制研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2014.  
 [14] 张建军, 王景霞, 李伟, 等. 芍药内酯苷抗抑郁作用的实验研究 [J]. 中药与临床, 2011, 2(6): 35-37.