

## 基于 HPLC-Q/TOF-MS 的六经头痛片血中移行成分研究

王月红<sup>1</sup>, 王磊<sup>2#</sup>, 张洪兵<sup>3</sup>, 许浚<sup>3</sup>, 袁雪海<sup>2</sup>, 韩彦琪<sup>3</sup>, 龚苏晓<sup>3</sup>, 张铁军<sup>3\*</sup>

1. 天津医科大学, 天津 300070

2. 天津中新药业集团股份有限公司隆顺榕制药厂, 天津 300457

3. 天津药物研究院, 天津 300193

**摘要:** 目的 对中药复方制剂六经头痛片进行血清药物化学研究, 为确定六经头痛片药效物质成分奠定基础。方法 采用 HPLC-Q/TOF-MS 技术, 对 ig 给予六经头痛片后的大鼠血浆进行分析。结果 综合分析六经头痛片体外样品、给药组血浆、空白组血浆的总离子流图、提取离子流图及质谱图等信息, 鉴定了含药血浆中出现的 46 个移行成分, 包括葛根素等 24 个吸收原型成分及 22 个代谢产物。结论 血浆中检测到的吸收原型成分和代谢产物, 可能是六经头痛片的真正活性成分, 为明确六经头痛片药效物质基础提供了科学依据。

**关键词:** 六经头痛片; 血清药物化学; HPLC-Q/TOF-MS; 移行成分; 原型成分; 代谢产物; 葛根素

中图分类号: R284.1 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2017)20-4151-06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2017.20.004

## Identification of absorbed components and their metabolites in rat plasma after oral administration of Liu Jing Toutong Tablets by HPLC-Q/TOF-MS

WANG Yue-hong<sup>1</sup>, WANG Lei<sup>2</sup>, ZHANG Hong-bing<sup>3</sup>, XU Jun<sup>3</sup>, YUAN Xue-hai<sup>2</sup>, HAN Yan-qi<sup>3</sup>,  
GONG Su-xiao<sup>3</sup>, ZHANG Tie-jun<sup>3</sup>

1. Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China

2. Tianjin Zhongxin Pharmaceutical Group Co., Ltd., Longshunrong Pharmaceutical Factory, Tianjin 300457, China

3. Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China

**Abstract: Objective** To study the serum pharmacochimistry of Liu Jing Toutong Tablets (LTT). This study could be helpful to elucidate the bioactive constituents of LTT. **Methods** HPLC-Q/TOF-MS was used to analyze the ingredients in rats blood plasma with LTT (ig). **Results** By comparing the information on the total ion chromatogram, extraction chromatogram and the mass spectrogram of LTT, rat serum with drug and blank serum sample was used to confirm the constituents of LTT *in vivo*. As a result, a total of 46 compounds were detected in rat plasma, including 24 absorbed prototype constituents, such as puerarin, and 22 of the metabolites. **Conclusion** The compounds are absorbed into the blood might function as real bioactive constituents and this study can provide a scientific fundament for bioactive substances of LTT.

**Key words:** Liu Jing Toutong Tablets; serum pharmacochimistry; HPLC-Q/TOF-MS; constituents absorbed into plasma; prototype constituents; metabolites; puerarin

六经头痛片由《太平惠民和剂局方》中川芎茶调散加减而成, 全方由川芎、白芷、葛根、藁本、细辛、辛夷、女贞子、菴蔚子、荆芥穗油组成, 常用于全头痛、偏头痛及局部头痛治疗。六经头痛片是用于治疗头痛的纯中药复方制剂, 不仅效果显著, 而且临床实践结果表明长期服用无不良反应<sup>[1]</sup>, 因

此在临床上得到广泛应用。该品种现载于《卫生部药品标准》第 20 册, 为国家中药保护品种。目前, 有关六经头痛片各药味的化学成分及药理作用研究较多<sup>[2-7]</sup>, 但多以体外分析为主<sup>[8]</sup>, 而未见对六经头痛片的体内作用成分及代谢过程的研究报道, 其药效物质基础尚不明确, 在一定程度上制约了六经头

收稿日期: 2017-04-21

作者简介: 王月红, 女, 硕士研究生, 主要从事中药复方制剂研究。Tel: (022)23006843 E-mail: wangyuehong1208@163.com

\*通信作者 张铁军 Tel: (022)23006848 E-mail: zhangtj@tjipr.com

#并列第一作者 王磊

痛片的应用和发展。

中药血清药物化学是以药物化学的研究手段和方法为基础,多种现代技术综合应用,分析鉴定中药口服后血清中移行成分,研究其药效相关性,确定药效物质基础并研究其体内过程的应用学科<sup>[9]</sup>。本研究采用血清药物化学的研究方法,通过 HPLC-Q/TOF-MS 技术分析了 ig 给予六经头痛片后大鼠血浆中的移行成分,鉴定了含药血浆中出现的 46 个移行成分,包括 24 个吸收原型成分和 22 个代谢产物。这项研究有助于筛选六经头痛片中效应成分,并为其药理学和分子水平作用机制的进一步研究奠定基础。

## 1 仪器与材料

Agilent 1260 高效液相色谱仪(美国 Agilent 公司);Q-TOF 质谱仪(美国 Bruker 公司);Diamonsil C<sub>18</sub> 色谱柱(美国 Dikma 公司);AB204-N 电子天平(德国 Mettler 公司);AS3120 超声仪(奥特宝恩斯仪器有限公司);VORTEX-5 旋涡混合器(海门市其林贝尔仪器制造公司);TG20-WS 台式高速离心机(长沙维尔康湘鹰离心机有限公司)。

对照品葛根素(批号 110752-200511,质量分数≥98%)、大豆苷(批号 11138-201302,质量分数≥98%)、特女贞苷(批号 111926-201404,质量分数≥98%)、异欧前胡素(批号 110853-201404,质量分数≥98%)均购自中国食品药品检定研究院;佛手苷内酯(批号 MUST-13020604,质量分数≥98%)购自成都曼思特生物科技有限公司;六经头痛片(批号 DK12444,天津中新药业集团股份有限公司);色谱纯乙腈、甲酸(美国 Fisher 公司);纯净水(屈臣氏)。

健康雄性 SD 大鼠,清洁级,体质量(200±20)g,由北京华阜康生物科技股份有限公司提供,动物许可证号 SCXK(京)409-6004。

## 2 方法与结果

### 2.1 色谱和质谱条件

色谱条件:Diamonsil C<sub>18</sub> 色谱柱(250 mm×4.6 mm, 5 μm);流动相为 0.1%甲酸水溶液(A)-乙腈(B),线性梯度洗脱:0~15 min, 2%~11% B;15~30 min, 11% B;30~45 min, 11%~14% B;45~80 min, 14%~35% B;80~100 min, 35%~100% B;柱温为 30 ℃;体积流量为 1 mL/min;检测波长为 250 nm。

质谱条件:电喷雾离子源(ESI);采用正、负

两种离子化模式检测;毛细管电压正模式 3.0 kV,负模式 2.5 kV;锥孔电压 30 V;离子源温度 110 ℃;脱溶剂气温度 350 ℃;脱溶剂氮气流量 600 L/h;锥孔气流量 50 L/h;检测器电压正模式 1 900 V,负模式 2 000 V;采样频率 0.1 s,间隔 0.02 s;质量数检测范围 50~1 500;柱后分流,分流比 1:5;内参校准液采用甲酸。

### 2.2 六经头痛片体外样品溶液的制备

取六经头痛片粉末约 1.0 g,精密称定,置具塞锥形瓶中,精密加入 60%甲醇 10 mL,称定质量,超声处理 30 min,放冷,用 60%甲醇水补足缺失的质量,摇匀,用 0.45 μm 微孔滤膜滤过,取续滤液,即得六经头痛片体外供试品溶液。

### 2.3 六经头痛片给药样品溶液的制备

取六经头痛片成品研磨成粉末,称取 14.0 g 粉末加入 20 mL 0.2% CMC-Na 溶液中,超声制成混悬液,即得相当于质量浓度为 0.43 g/mL 的六经头痛片大鼠 ig 给药溶液。

### 2.4 血浆样品的采集与制备

大鼠购入后置室温 25 ℃、湿度 50%,12 h 昼夜交替环境中,自由饮食、饮水饲养适应 1 周。实验前禁食(不禁水)12 h,随机分为 2 组,并称定体质量,对照组按 10 mL/kg ig 给予 0.2% CMC-Na 溶液,六经头痛片给药组按 43 g/kg 的剂量 ig 给药。

各组大鼠给药 1 h 后以 10%水合氯醛麻醉,肝门静脉取血,置肝素化试管中,5 000 r/min 离心 10 min 分离血浆,取上层血浆,置-20 ℃冰箱中保存备用。

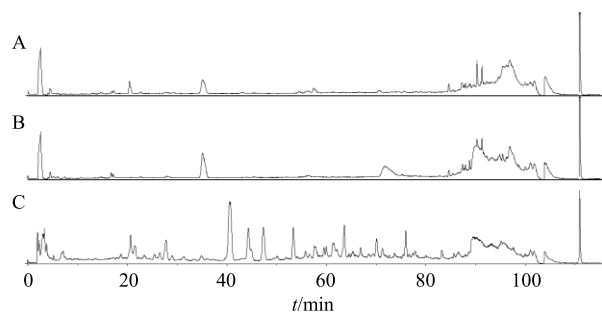
### 2.5 血浆样品的处理

取含药血浆和空白血浆各 350 μL,加入三倍量乙腈,涡旋混匀 1 min 后,18 000 r/min 离心 10 min 沉淀蛋白,吸取上清液浓缩至 300 μL,所得样品供 HPLC-Q/TOF-MS 检测分析。

### 2.6 六经头痛片大鼠血中移行成分的鉴定

采用“2.1”项下经优化后所得的 LC/MS 条件,对六经头痛片体外样品及大鼠血浆样品进行检测分析。六经头痛片体外样品化学成分在此条件下得到了较好的分离。六经头痛片体外样品、大鼠血浆样品的负、正离子模式下典型总离子流色谱图如图 1 和 2 所示。

通过分析比较六经头痛片体外样品、给药组血浆、空白组血浆的总离子流图、提取离子流图、质谱图及相关文献数据<sup>[10-12]</sup>等信息,从给予六经头痛



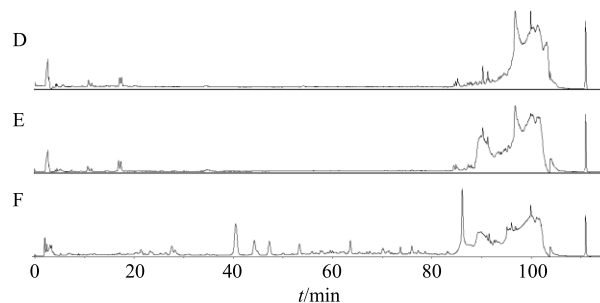
A-给药血浆 B-空白血浆 C-六经头痛片体外样品

A-plasma after administration of LTT B-blank plasma C-LTT

图 1 负离子模式总离子流图

Fig. 1 Total ion chromatograms under negative pattern

片的大鼠血浆中共鉴定了 46 个移行成分,其中包括 24 个吸收原型成分和 22 个代谢产物。六经头痛片吸收原型成分的 LC-MS 数据及相关代谢物的 LC-MS 数据见表 1 和 2。在大鼠血浆中的 24 个六经头痛片原型成分中包括 10 个异黄酮类成分、9 个苯丙素类成分(6 个香豆素类成分、2 个木脂素类成分、1 个苯丙酸类成分)、2 个苯酚类成分、1 个环烯醚萜苷类成分、1 个苯乙醇苷类成分和 1 个其他类成分。已鉴定的 22 个代谢产物中, M1、M3、M6 来源于葛根素(图 3), M2、M4、M10、M17



D-给药血浆 E-空白血浆 F-六经头痛片体外样品

D-plasma after administration of LTT E-blank plasma F-LTT

图 2 正离子模式总离子流图

Fig. 2 Total ion chromatograms under positive pattern

来源于阿魏酸(图 4), M5、M8、M11、M13、M19、M21 是由大豆苷元代谢而成(图 5), M7、M9 来源于 3'-甲氧基葛根素(图 6), M12、M14、M15、M18、M20 是染料木素的代谢产物(图 7), M16、M22 是芒柄花素的代谢产物(图 8)。葛根素、大豆苷元、3'-甲氧基葛根素、染料木素、芒柄花素均为异黄酮类化合物,其体内代谢途径主要为与内源性分子结合;阿魏酸是苯丙酸类化合物,其体内主要代谢途径为甲基化或与内源性分子结合。22 个代谢产物的主要代谢途径见图 3~8。

表 1 六经头痛片吸收原型成分的 LC-MS 数据

Table 1 LC-MS data of absorbed prototype compounds of LTT

| 编号             | $t_R$ /min | $[M-H]^-$ | $[M+H]^+$ | $[M+Na]^+$ | 分子式                  | $MS^2$ (负/正)                     | 鉴定成分                                                        |
|----------------|------------|-----------|-----------|------------|----------------------|----------------------------------|-------------------------------------------------------------|
| 1              | 20.25      | 299.122 0 |           | 323.120 4  | $C_{14}H_{20}O_7$    | 214, 160, 118, 48                | 红景天苷                                                        |
| 2              | 21.38      | 577.419 0 |           |            | $C_{27}H_{30}O_{14}$ | 457, 429, 337, 294, 266          | 葛根素-4'-O- $\beta$ -D-葡萄糖苷                                   |
| 3 <sup>a</sup> | 40.52      | 415.102 8 | 417.130 0 | 439.108 6  | $C_{21}H_{20}O_9$    | 295, 267                         | 葛根素                                                         |
| 4              | 44.47      | 445.132 2 | 447.139 6 |            | $C_{22}H_{22}O_{10}$ | 310, 282/327, 297, 267           | 3'-甲氧基葛根素                                                   |
| 5              | 47.62      | 547.716 5 | 549.167 4 | 571.520 6  | $C_{26}H_{28}O_{13}$ | 295, 267/381, 351, 297           | 葛根素芹菜糖苷                                                     |
| 6 <sup>a</sup> | 53.43      | 415.121 4 | 417.130 0 | 439.108 6  | $C_{21}H_{20}O_9$    | 253, 222, 195, 133/255, 199, 152 | 大豆苷                                                         |
| 7              | 58.22      | 193.156 1 |           |            | $C_{10}H_{10}O_4$    | 134, 133                         | 阿魏酸                                                         |
| 8              | 59.57      | 415.118 9 |           |            | $C_{21}H_{20}O_9$    | 267, 252                         | daidzein-4'-O-glucoside                                     |
| 9 <sup>a</sup> | 63.38      | 685.629 6 |           |            | $C_{31}H_{42}O_{17}$ | 614, 421, 309, 223, 101          | 特女贞苷                                                        |
| 10             | 75.81      | 253.052 4 | 255.283 4 |            | $C_{15}H_{10}O_4$    | 225                              | 大豆苷元                                                        |
| 11             | 77.08      |           | 305.096 5 | 327.085 7  | $C_{16}H_{16}O_6$    | 203, 147                         | 水合氧化前胡素                                                     |
| 12             | 77.41      | 283.222 2 | 285.076 9 | 307.059 3  | $C_{16}H_{12}O_5$    | 267, 167, 135/213, 197, 137      | 鹰嘴豆芽素 A                                                     |
| 13             | 86.20      | 269.054 7 |           |            | $C_{15}H_{10}O_5$    | 225, 182, 159, 133, 117, 84      | 染料木素                                                        |
| 14             | 86.52      | 329.245 4 |           |            |                      | 353, 215, 151, 117, 52           | E-5-(2-methyl-2-butylalkenyl acid-4-oxy)-8-methoxy psoralen |
| 15             | 88.42      | 205.087 3 |           |            | $C_{12}H_{14}O_3$    | 150                              | 川芎酚                                                         |

续表 1

| 编号              | $t_R/\text{min}$ | $[\text{M}-\text{H}]^-$ | $[\text{M}+\text{H}]^+$ | $[\text{M}+\text{Na}]^+$ | 分子式                                    | $\text{MS}^2$ (负/正)         | 鉴定成分    |
|-----------------|------------------|-------------------------|-------------------------|--------------------------|----------------------------------------|-----------------------------|---------|
| 16              | 89.04            | 267.076 4               | 269.269 1               |                          | $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{O}_4$ | 223, 195, 167               | 芒柄花素    |
| 17 <sup>a</sup> | 89.22            |                         | 217.050 5               | 239.031 9                | $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{O}_4$    | 239, 217, 174, 146, 118, 89 | 佛手苷内酯   |
| 18              | 89.43            |                         | 247.061 2               | 269.044 8                | $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{O}_5$ | 189                         | 异茴芹内酯   |
| 19              | 89.77            |                         | 287.093 9               | 309.073 9                | $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O}_5$ | 309, 284, 275, 247          | 栓翅芹烯醇   |
| 20              | 91.26            |                         | 417.190 0               | 439.175 9                |                                        | 439, 370, 254, 151, 108     | 木兰脂素    |
| 21              | 91.35            | 203.069 7               | 205.105 3               |                          | $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{O}_3$ | 185, 147, 119               | 洋川芎内酯 B |
| 22              | 92.53            |                         | 417.190 0               |                          | $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{O}_7$ | 439, 344, 321, 196          | 表木兰脂素 A |
| 23              | 95.08            |                         | 271.099 7               | 293.086 2                | $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O}_4$ | 147                         | 欧前胡素    |
| 24 <sup>a</sup> | 96.79            |                         | 271.099 0               | 293.085 2                | $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O}_4$ | 203, 147                    | 异欧前胡素   |

a-与对照品比对确证

a-confirm by control substance

表 2 六经头痛片相关代谢产物的 LC-MS 数据

Table 2 LC-MS data of LTT-related metabolites

| 编号  | $t_R/\text{min}$ | $[\text{M}-\text{H}]^-$ | 分子式                                               | 原型化合物     | 代谢反应       |
|-----|------------------|-------------------------|---------------------------------------------------|-----------|------------|
| M1  | 28.10            | 591.134 6               | $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{O}_{15}$         | 葛根素       | 葡萄糖醛酸结合    |
| M2  | 40.26            | 369.083 1               | $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}_{10}$         | 阿魏酸       | 葡萄糖醛酸结合    |
| M3  | 46.69            | 495.062 0               | $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{O}_{10}\text{S}$ | 葛根素       | 硫酸结合       |
| M4  | 47.56            | 250.071 5               | $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_5$           | 阿魏酸       | 甘氨酸结合      |
| M5  | 54.53            | 429.081 3               | $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{O}_{10}$         | 大豆苷元      | 葡萄糖醛酸结合    |
| M6  | 55.60            | 495.058 7               | $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{O}_{10}\text{S}$ | 葛根素       | 硫酸结合       |
| M7  | 55.65            | 525.066 1               | $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{O}_{13}\text{S}$ | 3'-甲氧基葛根素 | 硫酸结合       |
| M8  | 56.39            | 509.039 4               | $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{O}_{13}\text{S}$ | 大豆苷元      | 葡萄糖醛酸、硫酸结合 |
| M9  | 57.33            | 525.069 7               | $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{O}_{13}\text{S}$ | 3'-甲氧基葛根素 | 硫酸结合       |
| M10 | 57.43            | 273.007 4               | $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{O}_7\text{S}$    | 阿魏酸       | 硫酸结合       |
| M11 | 61.31            | 429.082 4               | $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{O}_{10}$         | 大豆苷元      | 葡萄糖醛酸结合    |
| M12 | 63.44            | 445.077 9               | $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{O}_{11}$         | 染料木素      | 葡萄糖醛酸结合    |
| M13 | 63.79            | 509.040 6               | $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{O}_{13}\text{S}$ | 大豆苷元      | 葡萄糖醛酸、硫酸结合 |
| M14 | 64.95            | 445.078 3               | $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{O}_{11}$         | 染料木素      | 葡萄糖醛酸结合    |
| M15 | 66.30            | 525.035 7               | $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{O}_{14}\text{S}$ | 染料木素      | 葡萄糖醛酸、硫酸结合 |
| M16 | 73.72            | 443.097 9               | $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{O}_{10}$         | 芒柄花素      | 葡萄糖醛酸结合    |
| M17 | 75.73            | 207.065 5               | $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_4$            | 阿魏酸       | 甲基化        |
| M18 | 76.82            | 349.001 2               | $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{O}_8\text{S}$    | 染料木素      | 硫酸结合       |
| M19 | 84.69            | 333.008 2               | $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{O}_7\text{S}$    | 大豆苷元      | 硫酸结合       |
| M20 | 85.39            | 349.002 5               | $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{O}_8\text{S}$    | 染料木素      | 硫酸结合       |
| M21 | 87.15            | 333.008 4               | $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{O}_7\text{S}$    | 大豆苷元      | 硫酸结合       |
| M22 | 89.78            | 347.021 9               | $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{O}_7\text{S}$    | 芒柄花素      | 硫酸结合       |

### 3 讨论

本研究中所用的大鼠 ig 药液是临床用剂量的 10 倍, 并且血浆样品在前处理后进行了适当的浓缩。但总离子流色谱图上仍然很难观察到六经头痛

片的吸收原型成分和代谢产物, 可能是由于血浆样品中存在众多内源性成分, 而内源性成分对血中移行的其他化合物, 可能与这些化合物 ig 给予大鼠的六经头痛片剂量较低有关。本实验基于课题组前期对六

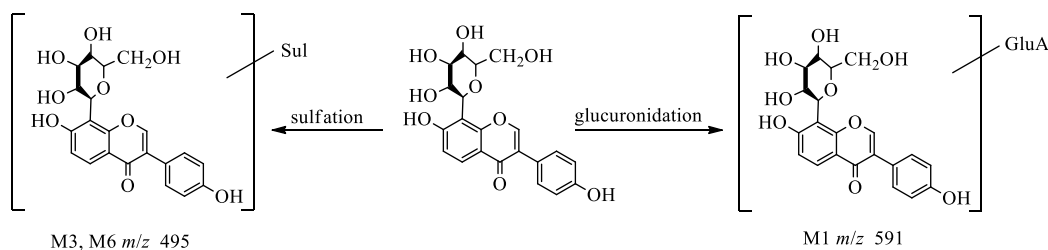


图 3 M1、M3 和 M6 的主要代谢途径

Fig. 3 Major metabolic pathways of M1, M3, and M6

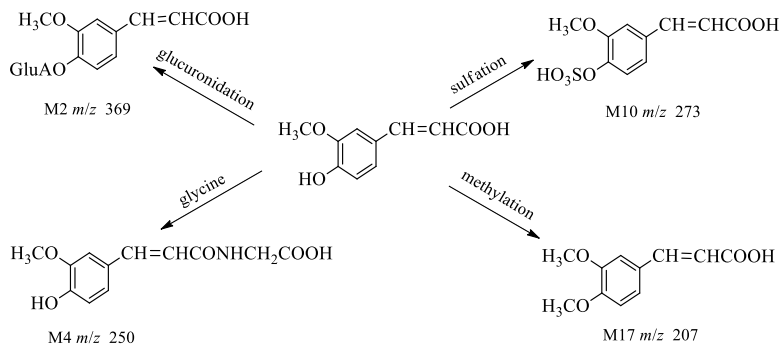


图 4 M2、M4、M10 和 M17 的主要代谢途径

Fig. 4 Major metabolic pathways of M2, M4, M10, and M17

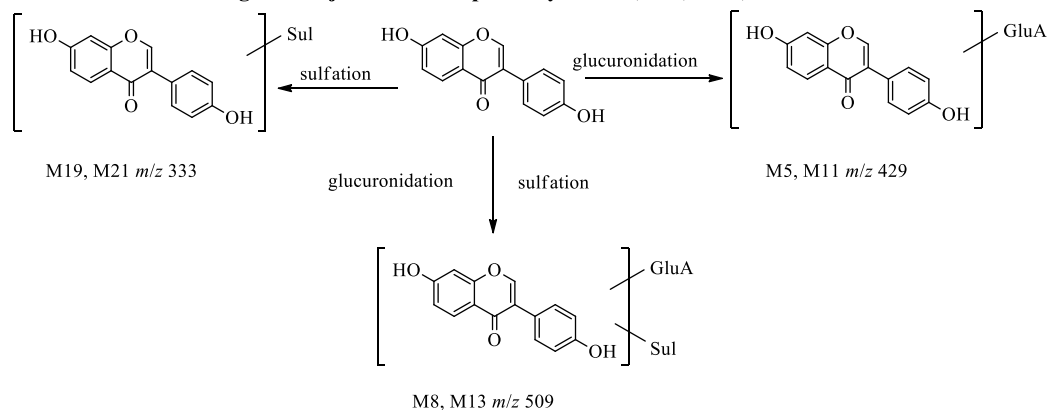


图 5 M5、M8、M11、M13、M19 和 M21 的主要代谢途径

Fig. 5 Major metabolic pathways of M5, M8, M11, M13, M19, and M21

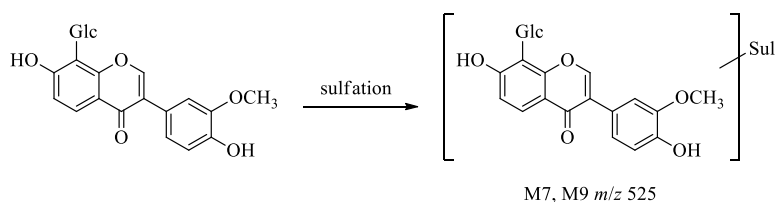


图 6 M7 和 M9 的主要代谢途径

Fig. 6 Major metabolic pathways of M7 and M9

经头痛片体外物质基础的研究成果，分别从空白血浆、给药血浆和六经头痛片中获得相应化合物的提取离子色谱图，再进行入血成分对比分析，从而提高了分析的灵敏度和选择性。

HPLC-Q/TOF-MS 技术以液相色谱作为分离系统、质谱为检测系统，色谱与质谱的联用集高效分离、多组分同时定性为一体，是分析混合物最为有效的工具。本研究中，运用 HPLC-Q/TOF-MS 技术

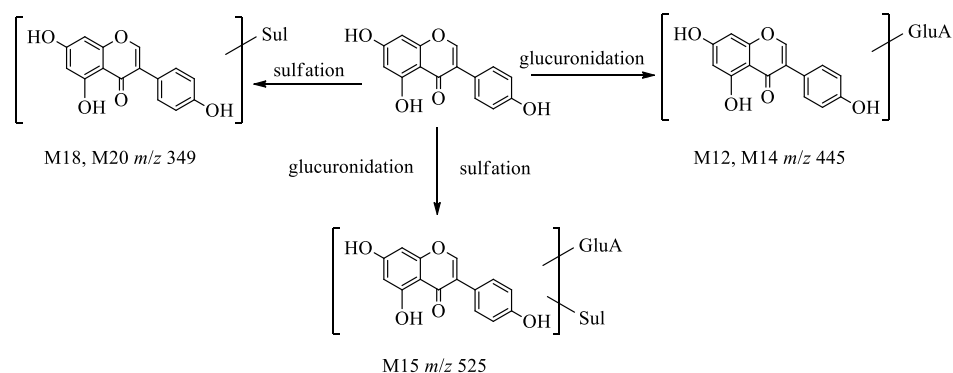


图7 M12、M14、M15、M18和M20的主要代谢途径

Fig. 7 Major metabolic pathways of M12, M14, M15, M18, and M20

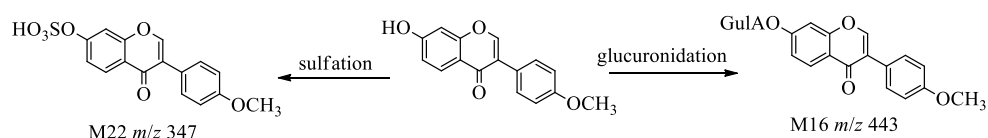


图8 M16和M22的主要代谢途径

Fig. 8 Major metabolic pathways of M16 and M22

在大鼠血浆中初步鉴定得到 46 个六经头痛片相关的外源性化合物, 包括 24 个吸收原型成分和 22 个代谢产物。血浆中检测到的吸收原型成分和代谢产物, 可能是六经头痛片的效应成分并与其药理活性直接相关。这些将为六经头痛片的药理学和分子水平作用机制的进一步研究提供有用信息。

#### 参考文献

- [1] 肖振辉. 中医内科学 [M]. 南京: 江苏科学技术出版社, 2002.
- [2] 张 博, 孙佳明, 常仁龙, 等. 辽藁本化学成分研究 [J]. 中药材, 2009, 32(5): 710-712.
- [3] 常新亮, 马云保, 张雪梅, 等. 川芎化学成分研究 [J]. 中国中药杂志, 2007, 32(15): 1533-1536.
- [4] 朱雄伟, 杨晋凯, 胡道伟. 辛夷成分及其药理应用研究 [J]. 海峡药学, 2002, 14(5): 5-7.
- [5] 熊玉兰, 荆 宇, 尚英明, 等. 细辛非挥发性提取物抗炎镇痛作用研究 [J]. 中国中药杂志, 2009, 34(17): 2252-2257.
- [6] 张 梅, 邱 丰, 谢学军, 等. 葛根血中移行成分高效液相色谱分析 [J]. 中华中医药杂志, 2008, 23(3):

215-217.

- [7] 崔秋兵, 张 艺, 兰 莎, 等. 白芷镇痛作用物质基础研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(12): 102-104.
- [8] 张晓燕, 龚苏晓, 游飞祥, 等. 基于 GC-MS 的六经头痛片挥发性化学成分研究 [J]. 中草药, 2016, 47(21): 3787-3794.
- [9] 王喜军. 中药血清药物化学的研究动态及发展趋势 [J]. 中国中药杂志, 2006, 31(10): 789-792.
- [10] Liu C F, Qiao X, Liu K D, *et al.* *In vivo* metabolites and plasma exposure of Tong Mai Ke Li analyzed by UHPLC/DAD/qTOF-MS and LC/MS/MS [J]. *J Ethnopharmacol*, 2013, 145(2): 509-516.
- [11] 丁 雯, 钱大玮, 段金彪, 等. 当归赤芍药对中阿魏酸和没食子酸在大鼠血浆和尿液中的代谢物研究 [J]. 中国中药杂志, 2012, 37(3): 366-372.
- [12] Zhou Q L, Wang Y F, Yang D H, *et al.* Identification of the absorptive constituents and their metabolites *in vivo* of *Puerariae Lobatae Radix* decoction orally administered in WZS-miniature pigs by HPLC-ESI-Q-TOFMS [J]. *Biomed Chromatogr*, 2013, 27(9): 1208-1218.