

基于质量标志物的元胡止痛方配伍大鼠脑组织分布研究

武 欣^{1,3}, 张洪兵^{2,3#}, 许 浚^{2,3}, 侯小涛⁴, 郝二伟⁴, 龚苏晓^{2,3}, 韩彦琪^{2,3}, 张铁军^{2,3*}, 刘昌孝^{2,3*}

1. 天津中医药大学, 天津 300193

2. 天津药物研究院 天津市中药质量控制技术工程实验室, 天津 300193

3. 天津药物研究院 释药技术与药物代谢动力学国家重点实验室, 天津 300193

4. 广西中药药效研究重点实验室, 广西 南宁 530021

摘要: 目的 考察延胡索和白芷配伍对延胡索甲素、延胡索乙素、原阿片碱、欧前胡素及异欧前胡素在大鼠脑组织内分布动力学的影响, 为元胡止痛方中质量标志物(Q-marker)的确定提供进一步的实验依据。方法 分别 ig 给予大鼠延胡索、白芷及元胡止痛方提取物, 采用 UPLC-MS/MS 测定不同时间点大鼠脑组织样品中各成分的质量浓度, 拟合动力学参数评价组方配伍对各成分在大鼠脑组织中分布的影响。结果 与延胡索、白芷组相比, 元胡止痛方组大鼠脑组织中延胡索甲素、延胡索乙素和原阿片碱的达峰浓度(C_{max})和药时曲线下面积(AUC)均显著增加, 欧前胡素、异欧前胡素平均驻留时间(MRT)延长。结论 延胡索与白芷配伍具有协同作用, 能促进延胡索甲素、延胡索乙素、原阿片碱、欧前胡素及异欧前胡素在大鼠脑组织中的分布, 以上化合物可作为元胡止痛方的 Q-marker。

关键词: 元胡止痛方; 延胡索; 白芷; 质量标志物; 配伍; 延胡索甲素; 延胡索乙素; 原阿片碱; 欧前胡素; 异欧前胡素; 脑组织分布

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2018)01-0045-05

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2018.01.005

Study on brain tissue distribution of compatibility of Yuanhu Zhitong Prescription in rat based on Q-marker

WU Xin^{1,3}, ZHANG Hong-bing^{2,3}, XU Jun^{2,3}, HOU Xiao-tao⁴, HAO Er-wei⁴, GONG Su-xiao^{2,3}, HAN Yan-qing^{2,3}, ZHANG Tie-jun^{2,3}, LIU Chang-xiao^{2,3}

1. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

2. Tianjin Engineering Laboratory of Quality Control Technology of Traditional Chinese Medicine, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China

3. State Key Laboratory of Drug Delivery Technology and Pharmacokinetics, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China

4. Guangxi Key Laboratory of Efficacy Study on Chinese Materia Medica, Nanning 530021, China

Abstract: Objective To investigate the effect of compatibility on brain tissue distribution in rat of corydaline, tetrahydropalmatine, protopine, imperatorin and isoimperatorin in *Corydalis Rhizoma* and *Angelicae Dahuricae Radix*, and to provide further experimental evidence for confirming the Q-marker of Yuanhu Zhitong Prescription. **Methods** After oral administration of *Corydalis Rhizoma*, *Angelicae Dahuricae Radix*, and Yuanhu Zhitong Prescription extracts respectively, the concentration of five compounds in brain tissue samples at different time points was determined by UPLC-MS/MS, and the effect of compatibility on brain tissue distribution was further evaluated by kinetic parameters. **Results** Compared with single-herb group, AUC and C_{max} of corydaline, tetrahydropalmatine and protopine in Yuanhu Zhitong Prescription group were increased significantly, and MRT of imperatorin and isoimperatorin were prolonged at the same time. **Conclusion** *Corydalis Rhizoma* and *Angelicae Dahuricae Radix* exist synergistic effect, the compatibility of these two herbs promote brain tissue distribution of corydaline, tetrahydropalmatine, protopine, imperatorin and isoimperatorin, which can be used as Q-marker of Yuanhu Zhitong Prescription.

Key words: Yuanhu Zhitong Prescription; *Corydalis Rhizoma*; *Angelicae Dahuricae Radix*; quality marker (Q-marker); compatibility; corydaline; tetrahydropalmatine; protopine; imperatorin; isoimperatorin; brain tissue distribution

收稿日期: 2017-07-06

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81430096); 天津市自然科学基金项目(16JCYBJC28300)

*通信作者 张铁军, 研究员。E-mail: zhangtj@tjjpr.com

刘昌孝, 中国工程院院士。E-mail: liuchangxiao@163.com

#并列第一作者 张洪兵

中药质量标志物 (Q-marker) 是中药质量研究的核心概念^[1-2], 按照中药 Q-marker 的定义要求, Q-marker 的发现和确定应遵循“有效”“传递与溯源”及“可测”等原则。基于对药物传输及体内过程的基本认识, 吸收入血直至达到靶器官的成分才可能是最终的“效应成分”, 药物的组织分布及其动力学规律研究是阐释其药效学-药动学 (PK-PD) 规律与确定 Q-marker 的重要路径。

元胡止痛方用于头痛治疗效果确切, 其镇痛作用与多巴胺受体、阿片受体、单胺类神经递质及一氧化氮的合成均有一定关系^[3]。血脑屏障作为血液和脑组织的分界面, 可以选择性阻碍体内物质由血液循环进入脑组织^[4-5], 应用于中枢系统的药物必须透过血脑屏障才能发挥其治疗作用。前期研究结果表明, 元胡止痛方中的生物碱类成分延胡索甲素、延胡索乙素、原阿片碱和香豆素类成分欧前胡素、异欧前胡素为其 Q-marker, 且大鼠 ig 给药后均能透过血脑屏障进入脑组织^[6-7]。但延胡索与白芷配伍是否会影响这些化合物在脑组织中的分布及其对中枢系统镇痛作用的强度, 是一个非常值得关注的问题。

本研究分别 ig 给予大鼠延胡索、白芷和元胡止痛方提取物, 比较分析各 Q-marker 在脑组织中药动学参数的变化, 探讨延胡索与白芷配伍对延胡索甲素、延胡索乙素、原阿片碱、欧前胡素及异欧前胡素在脑组织中分布的影响, 为元胡止痛方中 Q-Marker 的确定提供进一步的实验证据。

1 仪器与材料

1.1 仪器

XHF-1 高速匀浆器 (上海金达生化仪器厂); HAC-I 浓缩氮吹仪 (天津市恒奥科技有限公司); VORTEX-5 涡旋混合器 (海门市其林贝尔仪器制造公司); 3K15 高速冷冻离心机 (德国 Sigma 公司); 超高效液相色谱-质谱联用仪 (美国 Thermo Scientific 公司)。

1.2 试剂与试药

对照品延胡索甲素 (批号 MUST-15041817)、原阿片碱 (批号 MUST-15032410)、欧前胡素 (批号 MUST-15030910)、异欧前胡素 (批号 MUST-15040214) 购于成都曼思特生物科技有限公司; 对照品延胡索乙素 (批号 J140303) 购于上海将来试剂有限公司; 内标乙氧苯柳胺 (100680-200901) 购于中国食品药品检定研究院; 质量分数均大于 98%。延胡索和白芷药材由甘肃陇

神戎发制药有限公司提供, 经天津药物研究院张铁军研究员分别鉴定为罂粟科植物延胡索 *Corydalis yanhusuo* W. T. Wang 的干燥块茎和伞形科植物白芷 *Angelica dahurica* (Fisch. ex Hofm.) Benth. et Hook. f. 的干燥根, 均符合《中国药典》2015 年版规定; 甲醇、乙腈均为色谱纯, 水为纯化水。羧甲基纤维素钠 (CMC-Na) 购于国药集团化学试剂有限公司。

1.3 实验动物

雄性 SD 大鼠, 体质量 (200±20) g, 购自北京华阜康生物科技股份有限公司, 动物许可证号 SCXK (京) 409-6004。置于 25 ℃、相对湿度 50% 条件下饲养, 12 h 昼夜交替, 自由采食、饮水适应 1 周。

2 方法与结果

2.1 供试品的制备

取延胡索、白芷药材, 粉碎成粗粉后分别置于圆底烧瓶中, 加入 3 倍量 60% 乙醇浸泡 24 h, 加热回流提取 3 h, 提取液滤过, 药渣加入 2 倍量 60% 乙醇加热回流 2 h, 合并提取液, 减压干燥, 得延胡索、白芷提取物。按元胡止痛方组成 (延胡索-白芷 2 : 1) 取适量提取物混匀, 以 0.5% CMC-Na 溶解稀释至相当于复方生药量 0.5 g/mL, 作为大鼠 ig 元胡止痛方供试品溶液。同法分别配制相当质量浓度的延胡索及白芷单味药供试品溶液。

2.2 脑组织匀浆制备

取已称定质量的大鼠脑组织, 按脑组织-生理盐水 1 : 5 加入 4 ℃ 冷的生理盐水, 并用高速组织分散器在冰浴中进行匀浆处理, 制备脑组织匀浆液, 置于 -20 ℃ 冰箱中保存备用。

2.3 样品前处理

取大鼠脑组织匀浆 100 μL, 依次加入乙氧苯柳胺内标溶液 10 μL, 甲醇 10 μL, 醋酸乙酯 600 μL, 涡旋混匀 2 min, 于 4 ℃、12 000 r/min 离心 5 min; 取上层有机相 500 μL, 40 ℃、N₂ 吹干, 所得残渣加入 100 μL 50% 甲醇复溶, 涡旋混匀 1 min, 于 4 ℃、12 000 r/min 离心 5 min, 取上清液 5 μL 进行 UPLC-MS/MS 定量分析。

2.4 色谱和质谱条件

色谱柱为 Waters Acquity UPLC BEH C₁₈ 柱 (50 mm×2.1 mm, 1.7 μm); 流动相为 A (0.1% 甲酸水溶液) -B (含 0.1% 甲酸的乙腈); 梯度洗脱: 0~1 min, 10% B; 1~4 min, 10%~35% B; 4~7 min, 35%~80% B; 7~8 min, 80% B; 体积流量 0.3 mL/min; 柱温 35 ℃。

质谱离子源为 ESI 源，喷雾电压 3.5 kV，正离子模式检测，扫描方式为多反应监测：延胡索甲素 (m/z 370.2→192.1)、延胡索乙素 (m/z 356.2→192.1)、原阿片碱 (m/z 354.2→188.1)、欧前胡素与异欧前胡素 (m/z 271.1→203.0)、乙氧苯柳胺 (m/z 258.1→121.0)。

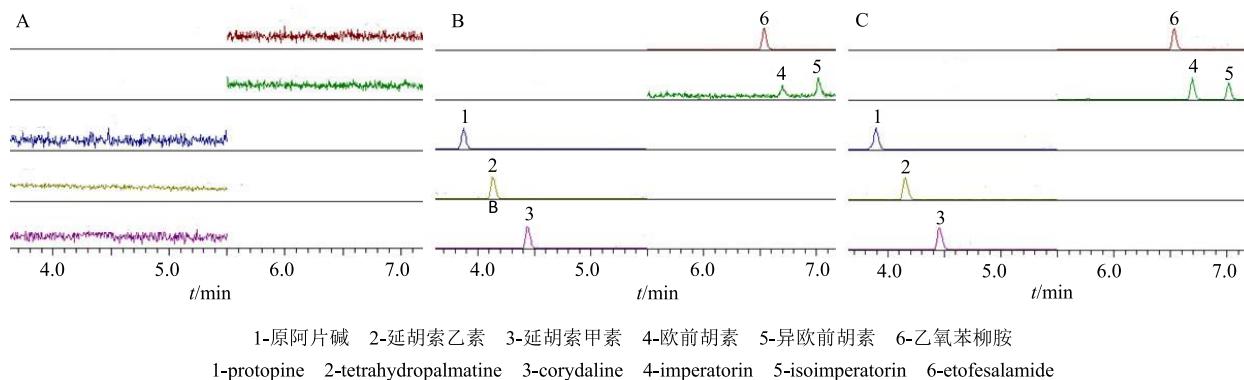


图1 空白脑组织 (A)、脑组织+混合对照品 (B)、给药后脑组织样品 (C) LC-MS 图

Fig. 1 LC-MS chromatograms of blank brain tissue (A), blank brain tissue spiked with standard substances (B), and brain tissue sample after oral administration (C)

2.5.2 线性关系考察 精密称取各对照品适量，以甲醇溶解定容并逐级稀释得系列混合对照品溶液。取大鼠空白脑组织，加入混合对照品溶液，配制成原阿片碱终质量浓度为 0.1、0.2、1、4、20、100、200 ng/mL，延胡索甲素、延胡索乙素、欧前胡素及异欧前胡素终质量浓度为 0.25、0.5、2.5、10、50、250、500 ng/mL 的系列脑组织样品溶液，提取后进样分析。以待测物质量浓度为横坐标，待测物与内标的峰面积比值为纵坐标，采用加权最小二乘法 ($w=1/x^2$) 计算线性回归方程，分别为原阿片碱 $Y=0.0648X+0.0009$ (0.1~200 ng/mL)、延胡索乙素 $Y=0.1196X+0.0165$ (0.25~500 ng/mL)、延胡索甲素 $Y=0.0691X+0.0052$ (0.25~500 ng/mL)、欧前胡素 $Y=0.0050X-0.0001$ (0.5~500 ng/mL)、异欧前胡素 $Y=0.0113X+0.0005$ (0.25~500 ng/mL)，各成分相关系数均大于 0.99，线性关系良好。

2.5.3 精密度与准确度试验 取高、中、低质量浓度 (原阿片碱为 0.2、4、100 ng/mL，延胡索甲素、延胡索乙素、欧前胡素及异欧前胡素为 0.5、10、250 ng/mL) 的质控样品经提取进样，每一质量浓度进行 6 样本分析，连续测定 3 d。各检测成分日内精密度 RSD 为 1.82%~9.95%，日间精密度 RSD 为 1.70%~10.19%，准确度为 -3.16%~3.45%，方法准确可靠。

2.5.4 提取回收率试验 取高、中、低质量浓度 (同

2.5 方法学考察

2.5.1 专属性试验 取大鼠空白脑组织、脑组织加混合对照品、给药后脑组织样品，提取处理后进样分析，色谱图见图 1，原阿片碱、延胡索乙素、延胡索甲素、欧前胡素、异欧前胡素及内标乙氧苯柳胺达到较好的分离，未见内源性物质的干扰。

“2.5.3”项下) 的质控样品经提取后进样分析，另取相同质量浓度但未经提取处理的对照品溶液分析，计算提取回收率。各成分的提取回收率分别为延胡索甲素 78.71%~81.25%、延胡索乙素 81.29%~84.07%、原阿片碱 77.34%~79.30%、欧前胡素 80.51%~84.36%、异欧前胡素 81.32%~86.09%，表明方法回收率较高，能达到较好的提取效果。

2.5.5 稳定性试验 取高、中、低质量浓度的质控样品 (同 “2.5.3” 项) 分别经长期冻存 (-20 °C, 30 d)、反复冻融 (3 个冻-融循环) 和室温放置 (25 °C, 6 h)，提取后进样测定。不同条件下各成分的精密度和准确度 RSD 均小于 15%，原阿片碱、延胡索甲素、延胡索乙素、欧前胡素及异欧前胡素在大鼠脑组织样品中稳定性良好。

2.6 各成分在大鼠脑组织中的分布

75 只 SD 大鼠随机分为 3 组，即延胡索组、白芷组和元胡止痛方组。每组设置 5 个采样时间点，分别为给药后 0.25、0.50、1.50、3.00、6.00 h，每个时间点 5 只大鼠，给药前禁食 12 h，实验期间自由饮水。按复方生药量 5 g/kg 剂量 (相当于延胡索甲素 2.47 mg/kg、延胡索乙素 2.24 mg/kg、原阿片碱 1.06 mg/kg、欧前胡素 3.35 mg/kg 和异欧前胡素 1.08 mg/kg) 计，分别 ig 给予大鼠 “2.1” 项下的延胡索、白芷及元胡止痛方供试品溶液。于给药后每个时

间点以10%水合氯醛麻醉后处死大鼠，取出脑组织，剥离脑膜、血管，用冰冷的生理盐水漂洗除去残留的血液，滤纸吸干表面水分并称定质量，经匀浆并提取后测定药物在大鼠脑组织中的分布量（图2）。

不同时间点大鼠脑组织中各成分的质量浓度数据采用DAS 2.0软件拟合主要动力学参数，*t*检验统计分析比较延胡索、白芷单味给药与元胡止痛方配伍给药后延胡索甲素、延胡索乙素、原阿片碱、欧前胡素及异欧前胡素在大鼠脑组织分布的差异（表1）。与延胡索、白芷单味给药组相比，元胡止痛方组延胡索甲素消除半衰期(*t*_{1/2})延长(*P*<0.05)，峰浓度(*C*_{max})和药时曲线下面积(*AUC*_{0-t})显著

增加(*P*<0.01)，平均驻留时间(*MRT*_{0-t})显著延长(*P*<0.01)；延胡索乙素表现出与延胡索甲素相似的药动学特征，*C*_{max}和*AUC*_{0-t}显著增加(*P*<0.01)，*MRT*_{0-t}显著延长(*P*<0.01)；原阿片碱*C*_{max}和*AUC*_{0-t}显著增加(*P*<0.01)。欧前胡素和异欧前胡素*MRT*_{0-t}延长(*P*<0.05)，其他药动学参数无显著差异。

3 讨论

“药有个性之特长，方有合群之妙用”，中药复方的根本在于药味间的相互配伍作用，药-药之间的动力学相互作用体现为对效应化学成分体内药动学行为的影响，改变药物生物利用度是复方发挥疗效的关键。元胡止痛方由醋制延胡索和白芷2味中药

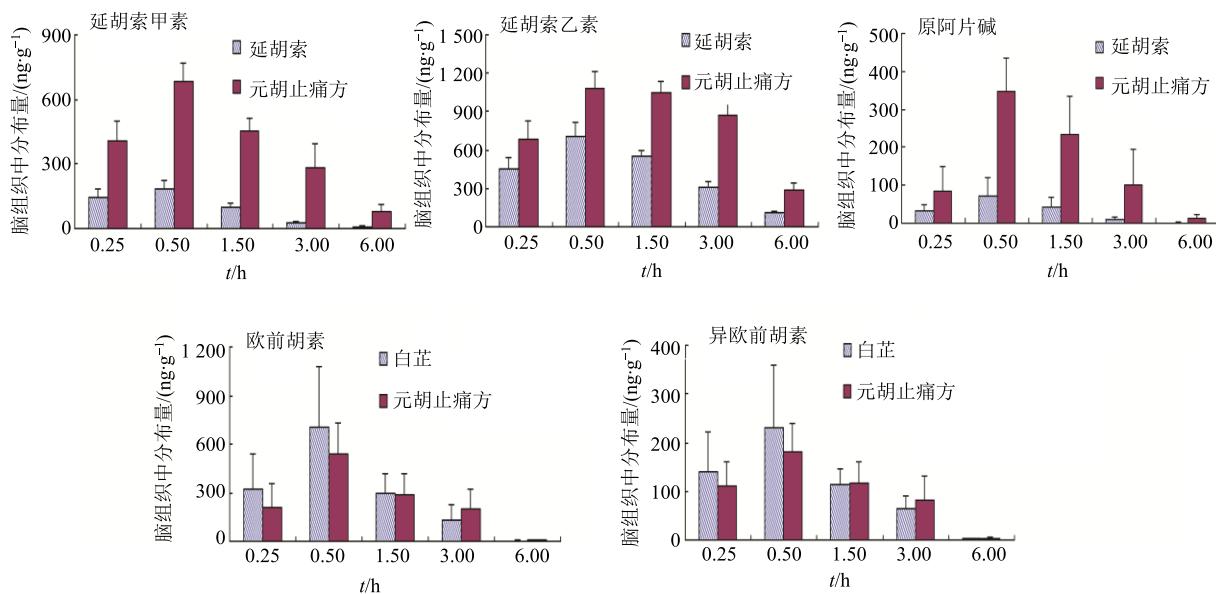


图2 不同给药组各成分在大鼠脑组织中的分布 ($\bar{x} \pm s$, n=5)

Fig. 2 Brain tissue distribution of analytes in different treatment groups ($\bar{x} \pm s$, n=5)

表1 不同给药组各成分在大鼠脑组织中的药动学参数 ($\bar{x} \pm s$, n=5)

Table 1 Brain pharmacokinetic parameters of analytes in different treatment groups ($\bar{x} \pm s$, n=5)

参数	单位	延胡索					白芷				
		延胡索甲素		延胡索乙素		原阿片碱		欧前胡素		异欧前胡素	
AUC _{0-t}	ng·h·g ⁻¹	351.44±73.96**		2 064.46±250.84**		130.63±75.18**		1 179.62±644.09		471.47±196.79	
MRT _{0-t}	h	1.48±0.03**		2.11±0.03**		1.42±0.10		1.43±0.10**		1.63±0.09*	
<i>t</i> _{1/2}	h	1.21±0.16*		2.09±0.11		1.03±0.09		0.80±0.15		1.49±0.43	
<i>t</i> _{max}	h	0.50±0.00		0.50±0.00		0.50±0.00		0.50±0.00		0.50±0.00	
<i>C</i> _{max}	ng·g ⁻¹	184.51±41.57**		700.84±119.00**		72.46±46.85**		705.36±373.90		230.87±127.18	
参数		元胡止痛方									
参数		延胡索甲素		延胡索乙素		原阿片碱		欧前胡素		异欧前胡素	
AUC _{0-t}	ng·h·g ⁻¹	1 822.15±444.38		4 542.38±569.44		766.88±391.07		1 189.81±597.81		478.64±216.03	
MRT _{0-t}	h	1.97±0.17		2.38±0.04		1.64±0.29		1.72±0.12		1.80±0.09	
<i>t</i> _{1/2}	h	1.69±0.31		5.40±5.17		1.54±0.80		0.96±0.35		1.70±1.27	
<i>t</i> _{max}	h	0.50±0.00		0.70±0.45		0.50±0.00		0.50±0.00		0.50±0.00	
<i>C</i> _{max}	ng·g ⁻¹	681.66±86.62		1 100.91±93.98		345.89±87.82		537.50±192.40		180.36±58.65	

与元胡止痛方组比较：**P*<0.05 ***P*<0.01

P*<0.05 *P*<0.01 vs Yuanhu Zhitong Prescription group

组成，其中延胡索辛散温通，能行血中之气滞、气中血滞，专治一身上下诸痛，为活血行气止痛之良药；而白芷药性芳香走窜、上行头目，以通窍止痛见长，二药配伍后可明显增强组方的头痛治疗作用。

本实验中，延胡索、白芷经分别提取后再按处方组成配伍，消除了提取溶出过程中的相互影响，能充分反映两者配伍的药动学相互作用。大鼠 ig 给药 15 min 后即可在其脑组织中检测到延胡索甲素、延胡索乙素、原阿片碱、欧前胡素及异欧前胡素，表明这些化合物能够迅速透过血脑屏障而进入中枢系统。分别 ig 给予大鼠延胡索、白芷和元胡止痛方，比较分析组方配伍对各化合物在脑组织中分布的影响，结果表明元胡止痛方组大鼠脑组织中原阿片碱、延胡索甲素和延胡索乙素的 C_{max} 显著升高，在脑组织中的分布量增加，欧前胡素、异欧前胡素的 MRT_{0-t} 延长。中药配伍的体内药动学相互作用主要由转运蛋白和药物代谢酶介导，特别是 P-糖蛋白 (P-gp) 和细胞色素 P450 (CYP450) 酶^[8-10]。文献报道证实^[11-16]，延胡索乙素是 CYP1A2 和 CYP3A4 的底物，原阿片碱是 CYP2C19 和 CYP2D6 的底物，而欧前胡素和异欧前胡素能广泛抑制 CYP1A2、2B6、2C9、2C19、2D6 及 3A4 的活性，上述化合物均不是 P-gp 转运体的底物。因此，抑制药物代谢酶活性可能是引起元胡止痛方配伍大鼠脑组织分布改变的主要原因。

中药复方体内暴露，特别是在靶器官的分布及其动力学规律，是阐释其功效的重要基础，是阐释其最终“效应成分”及 PK-PD 规律的重要路径。按照中药 Q-marker 的概念及其“有效”“传递与溯源”的要求，药物成分在靶器官的分布及其药动学规律也是 Q-marker 确定的重要依据。元胡止痛方治疗头痛的干预机制和作用靶点与脑内受体和神经递质密切相关，课题组前期研究证实延胡索甲素、延胡索乙素、原阿片碱、欧前胡素及异欧前胡素等成分的特有性和有效性^[6]，本研究进一步阐释其脑组织分布的动力学规律以及配伍协同作用，从而为元胡止痛方 Q-marker 的确定提供了进一步的实验证据。

参考文献

- [1] 刘昌孝，陈士林，肖小河，等. 中药质量标志物 (Q-Marker): 中药产品质量控制的新概念 [J]. 中草药, 2016, 47(9): 1443-1457.
- [2] Liu C X, Cheng Y Y, Guo D A, et al. A new concept on quality marker for quality assessment and process control of chinese medicines [J]. *Chin Herb Med*, 2017, 9(1): 3-13.
- [3] 陶野, 杨洪军, 林朔, 等. 元胡止痛方“病证-方药-成分-活性”关联性探析 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2012, 14(5): 2054-2060.
- [4] Vries H E, Kuiper J, Boer A G, et al. The blood-brain barrier in neuroinflammatory diseases [J]. *Pharmacol Rev*, 1997, 49(2): 143-156.
- [5] Pardridge W M. CNS drug design based on principles of blood-brain barrier transport [J]. *J Neurochem*, 1998, 70(5): 1781-1792.
- [6] 张铁军, 许浚, 申秀萍, 等. 基于中药质量标志物 (Q-Marker) 的元胡止痛滴丸的“性-效-物”三元关系和作用机制研究 [J]. 中草药, 2016, 47(13): 2199-2211.
- [7] Zhang H, Zhang T, Xu J, et al. Rapid analysis and identification of absorbed components and their metabolites of Yuanhu Zhitong Dropping Pill in rat plasma and brain tissue using UPLC-Q-TOF/MS with multivariate statistical analysis [J]. *Chin Herb Med*, 2016, 8(2): 154-163.
- [8] Levèque D, Lemachatti J, Nivoix Y, et al. Mechanisms of pharmacokinetic drug-drug interactions [J]. *Rev Med Interne*, 2010, 31(2): 170-179.
- [9] Sparreboom A, Cox M C, Acharya M R, et al. Herbal remedies in the United States: Potential adverse interactions with anticancer agents [J]. *J Clin Oncol*, 2004, 22(12): 2489-2503.
- [10] Qiu W, Liu C X, Ju Y, et al. Pharmacokinetic interaction of plant preparations with chemical drugs [J]. *Chin J Nat Med*, 2010, 8(2): 137-144.
- [11] 邢海燕, 傅珊, 赵瑾怡, 等. 延胡索主要有效成分的代谢与转运机制研究 [A] // 第十届全国药物和化学异物代谢学术会议暨第三届国际ISSX/CSSX联合学术会议论文集 [C]. 南京: 中国药科大学学报, 2012.
- [12] Gao Y, Hu S, Zhang M, et al. Simultaneous determination of four alkaloids in mice plasma and brain by LC-MS/MS for pharmacokinetic studies after administration of *Corydalis Rhizoma* and *Yuanhu Zhitong* extracts [J]. *J Pharm Biomed*, 2014, doi: 10.1016/j.jpba.2013.12.037.
- [13] Wang L L, Su Y H, Yu Q, et al. In vitro permeability analysis, pharmacokinetic and brain distribution study in mice of imperatorin, isoimperatorin and cnidilin in *Radix Angelicae Dahuricae* [J]. *Fitoterapia*, 2013, doi: 10.1016/j.fitote.2013.01.007.
- [14] 杨鑫宝, 杨秀伟, 刘建勋. 延胡索物质基础研究 [J]. 中国中药杂志, 2014, 39(1): 20-27.
- [15] 曹艳, 钟玉环, 原梅, 等. 欧前胡素和异欧前胡素对人和大鼠肝微粒体细胞色素 P450 酶活性的抑制作用 [J]. 中国中药杂志, 2013, 38(8): 1237-1241.
- [16] Yi S J, Cho J Y, Lim K S, et al. Effects of *Angelicae tenuissima radix*, *Angelicae dahuricae radix* and *Scutellariae radix* extracts on cytochrome P450 activities in healthy volunteers [J]. *Basic Clin Pharmacol*, 2009, 105(4): 249-256.