研究生地低聚糖在体内如何发挥药效具有一定的参考价值。

REFERENCES

[1] ZHONG X F, HUANG G D, CHEN Y, et al. Optimization of extracting stachyose from *Stachys floridana Schuttl. ex* Benth by response surface methodology [J]. J Food Sci Technol, 2013, 50(5): 942-949.

[2] DIERKING E C, BILYEU K D. Raffinose and stachyose metabolism are not required for efficient soybean seed germination [J]. J Plant Physiol, 2009, 166(12): 1329-1335.

[3] LAI P K, TO M H, LAU K M, et al. Stachyose: One of the active fibroblast-proliferating components in the root of Rehmanniae Radix [J]. J Tradit Complement Med, 2012, 2(3): 227-234.

[4] YIN J F, YANG G L, WANG S M, et al. Purification and DETERMINATION of stachyose in Chinese artichoke (S*tachys Sieboldii* Miq.) by high-performance liquid chromatography with evaporative light scattering detection [J]. Talanta, 2006, 70(1): 208-212.

[5] LIANG L X, ZHENG J X. Functional oligosaccharide–stachyose [J]. China Food Additives(中国食品添加剂), 2004, (4): 51-54.

[6] CHEN S Q, CHEN Y, JIANG D, et al. Correlative analysis between change regularity of chemical composition and organizational structure in *Rehmannia glutinosa* Libosch [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2014, 31(8): 946-953.

[7] DING L Q. Study on effective fraction and its dry powder inhalation of Radix Rehmanniae for treatment of COPD [D]. Shanghai: Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, 2009.

[8] ZHANG R X, JIA Z P, LIU J L, et al. Effects of *Rehmannia glutinosa* oligosaccharides on activity and gene expression of hepatic glycometabolic key enzymes in type 2 diabetic rats [J]. Chin Tradit Herb Drugs(中草药), 2012, 43(2): 316-320.

[9] FAN M, YANG J, BAI J, et al. Protection of *Rehmannia glutinosa* oligosaccharides and its components against oxidative stress injury of rat brain slices [J]. Pharmacol Clin Chin Mater Med(中药药理与临床), 2009, 25(5): 64-67.

[10] 唐岚. 生地黄治疗慢性阻塞性肺病药学基础研究[D]. 上海: 上海中医药大学, 2005.

[11] 刘力, 张炜, 徐德生, 等. 生地低聚糖对慢性阻塞性肺疾病大鼠外周气道病理变化的影响[J]. 中药材, 2013, 36(10): 1678-1681.

[12] ZHOU Y, LIU L, XU D S, et al. Study on preparation technology of nano spray drying for Rehmanniae Radix oligosaccharide micro-powders [J]. Chin Tradit Herb Drugs (中草药), 2016, 47(1): 65-71.

[13] HU Z F, WANG X P, GUO H L, et al. Determination of oligosaccharide contents in different processed Radix Rehmannia Praeparata by HPLC-ELSD [J]. Lishizhen Med Mater Med Res(时珍国医国药), 2013, 24(4): 877-879.

[14] 郭楠, 李稳宏, 赵鹏, 等. 不同炮制地黄中水苏糖含量研究[J]. 中成药, 2008, 30(12): 1812-1814.

[15] 苏娜. 糖类 HPLC-MS 分析方法及其质谱裂解规律的研究[D]. 湖南: 湖南师范大学, 2010.

[16] ZHOU Y, XU D S, LIU L, et al. A LC-MS/MS method for the determination of stachyose in rat plasma and its application to a pharmacokinetic study [J]. J Pharm Biomed Anal, 2016, 123: 24-30.

[17] LIU Y L, WEI S F, SONG Y G, et al. Distribution analysis of saponins in *Pulsatilla chinensis*(Bunge) Regel in rats' tissues by RRLC-ESI-MS/MS [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2016, 33(1): 6-11.

收稿日期：2016-03-13

沙参麦冬汤中 3 种有效成分血药浓度的 UPLC-MS/MS 测定及药动学研究

吴茵，魏欣，孙源，张黎媛，刘勇(河北省人民医院药剂科，石家庄 050051)

摘要：目的 建立大鼠血浆中甘草苷、花椒毒酚和甲基麦冬黄烷酮 A 的 UPLC-MS/MS 测定方法，并探讨大鼠灌胃沙参麦冬汤后其在大鼠体内的药动学过程。**方法** 以流动相乙腈-0.1%甲酸水溶液，梯度洗脱，流速 0.3 mL·min^{-1}；采用 ESI 源，正负离子同时检测模式扫描，多反应监测模式(MRM)检测各成分血药浓度，并用 DAS 3.0 软件计算药动学参数。**结果** 甘草苷、花椒毒酚和麦冬黄烷酮 A 分别在 4.92~315.00 ng·mL^{-1}、1.44~92.00 ng·mL^{-1} 和 0.35~22.00 ng·mL^{-1} 线性关系良好，平均回收率均>76.5%，日内、日间 RSD 均<15%。大鼠灌胃沙参麦冬汤提取物后，甘草苷、花椒毒酚和甲基麦冬黄烷酮 A 的 AUC_{0-t} 分别为(718.23±185.55)ng·h·mL^{-1}，(22.52±7.53)ng·h·mL^{-1} 和(13.55±6.03)ng·h·mL^{-1}；$t_{1/2}$ 分别为(3.61±2.01)h，(6.93±7.78)h 和(3.51±1.92) h。**结论** 本法方便、快捷，可用于甘草苷、花椒毒素和甲基麦冬黄烷酮 A 的体内定量分析。

关键词：UPLC-MS/MS；沙参麦冬汤；甘草苷；花椒毒酚；麦冬黄烷酮 A；药动学

基金项目：河北省卫生厅青年科技课题(ZL20140340)；河北省中医药管理局指导性项目(2014152)

作者简介：吴茵，女，博士，主管药师 Tel: (0311)85988807 E-mail: wuyin82@163.com

中图分类号：R917.101　　文献标志码：B　　文章编号：1007-7693(2016)11-1428-06
DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2016.11.017

Determination of Plasma Consentration of 3 Active Components in Shashen Maidong Decoction by UPLC-MS/MS and Their Pharmacokinetic Study

WU Yin, WEI Xing, SUN Yuan, ZHANG Liyuan, LIU Yong(*Department of Pharmacy, Hebei General Hospital, Shijiazhuang 050051, China*)

ABSTRACT: OBJECTIVE To establish an UPLC-MS/MS method for the determination of 3 components as liquiritin, xanthotoxin and methylophiopogonanone A of Shashen Maidong decoction in rat plasma, and to study the pharmacokinetics of them. **METHODS** The choromatography was eluted with mobile phase consisted of acetonitrile and 0.1% formic acid solution at the flow rate of 0.3 $mL\cdot min^{-1}$ by gradient elution. Multiple-reaction monitoring (MRM) scanning mode was employed for quantification with switching electrospray ion (ESI) source polarity in positive/negative mode. The pharmacokinetic parameters were calculated by using DAS 3.0 software. **RESULTS** The linear ranges of liquiritin, xanthotoxin and methylophiopogonanone A were 4.92–315.00 $ng\cdot mL^{-1}$, 1.44–92.00 $ng\cdot mL^{-1}$ and 0.35–22.00 $ng\cdot mL^{-1}$, respectively. RSDs of inta-day and inter-day were all lower than 15%, and the average recoveries were more than 76.5%. The pharmacokinetic parameters of liquiritin, xanthotoxin and methylophiopogonanone A were as follows: AUC_{0-t} were (718.23±185.55) $ng\cdot h\cdot mL^{-1}$, (22.52±7.53) $ng\cdot h\cdot mL^{-1}$, and (13.55±6.03) $ng\cdot h\cdot mL^{-1}$; $t_{1/2}$ were (3.61±2.01)h, (6.93±7.78)h and (3.51±1.92)h. **CONCLUSION** The method is convenient, sensitive and specific, and can be used for analysis of liquiritin, xanthotoxin and methylophiopogonanone A *in vivo*.

KEY WORDS: UPLC-MS/MS; Shashen Maidong decoction; liquiritin; xanthotoxin; methylophiopogonanone A; parmacokinetic

沙参麦冬汤出自清代名医吴鞠通的温病学代表著作《温病条辨》，该方由北沙参 9 g、麦冬 9 g、玉竹 6 g、桑叶 4.5 g、扁豆 4.5 g、花粉 4.5 g、甘草 3 g 组成。其中北沙参、麦冬为君药；辅以玉竹、天花粉、白扁豆；佐用桑叶、甘草，具有清养肺胃、生津润燥的作用，是治疗肺胃阴伤的名方。现代药理学研究表明，沙参麦冬汤有抗炎[1]、抗肿瘤[2-3]、调节免疫功能的作用[4-5]，临床常用于治疗呼吸系统疾病，疗效显著。目前文献报道的单味中药中单一成分的体内药动学研究较多[5-8]，但其药动学显然不能完全等同于中药复方制剂的药动学。花椒毒酚为北沙参中抗肿瘤、抗炎抗菌主要有效成分[9]；麦冬中的甲基麦冬黄烷酮 A 有抗氧化、抗应激、心血管保护功能等作用[10]；甘草中的甘草苷有抗心肌缺血以及抑制艾滋病病毒增殖的作用[11]。这些成分既是沙参麦冬汤的物质基础，也是质量控制常用的指标物。目前尚未见同时测定沙参麦冬汤中多组分的体内药动学研究报道，本实验首次建立同时测定沙参麦冬汤中甘草苷、花椒毒酚和甲基麦冬黄烷酮 A 体内药物浓度的 UPLC-MS/MS 方法，进行单剂量药动学实验，并分别计算各自的药动学参数，为中药复方制剂活性成分的体内过程及其药效学物质基础提供参考依据。

1 材料

1.1 药品与试剂

北沙参、麦冬、玉竹、天花粉、白扁豆、桑叶、甘草等药材均购自国药乐仁堂石家庄药材有限公司，经河北省人民医院陈太平主任中药师鉴定，北沙参为伞形科珊瑚菜 *Glehnia littoralis* Fr. Schmidt ex Miq.的干燥根、麦冬为百合科麦冬 *Ophiopogon japonicus* (L.f) Ker-Gawl 的干燥块根、玉竹为百合科玉竹 *Polygonatum odoratum* (Mill.) Druce 的干燥根、天花粉为葫芦科植物栝楼 *Trichosanthes kirilowii* Maxim.的干燥根、白扁豆为豆科植物扁豆 *Dolichos lablab* L.的干燥成熟种子、桑叶为桑科植物桑的 *Morus* alba L.干燥叶子、甘草为豆科植物甘草 *Glycyrrhiza uralensis* Fisch.的干燥根和根茎。

羟基红花黄色素 A 对照品(批号：111637-201308)、甘草苷对照品(批号：111610-201005)均购自中国食品药品检定研究院，纯度均>98%；花椒毒酚对照品(批号：20140521)、甲基麦冬黄烷酮 A 对照品(批号：20140617)均购自南京春秋生物科技有限公司，纯度均>98%。甲醇、乙腈、甲酸为色谱纯，水为娃哈哈纯净水。

1.2 仪器

AB Sciex QTRAP^{TM} 5500 型串联四极杆线性

离子阱质谱仪(美国 Applied Biosystems 公司)；LC-30A 型 UPLC 仪，配有 30AD 型二元高压梯度泵、CTO30A 型柱温箱、SIL30AC 型自动进样器(日本岛津公司)；数据采集软件：Analyst 1.6.1(美国 Applied Biosystems 公司)；MS105 型电子分析天平(瑞士 Mettler Toledo 公司)；LG16-B 型高速离心机(北京雷勃尔离心机有限公司)。

1.3 动物

SD 大鼠，♂，6 只，体质量 200~250 g，由河北医科大学实验动物中心提供，许可证编号：SCXK(冀)2013-1-003，饲养温度 20~25 ℃，饲养环境湿度(45±10)%。

2 方法与结果

2.1 色谱与质谱条件

液相条件：UPLC 色谱柱，Phenomenex kinetex C_{18} 柱(50 mm×3 mm，2.6 μm)；流动相：乙腈(A)-0.1%甲酸(B)，梯度洗脱，0~7 min，8%A→75%A；7~7.5 min，75%A→8%A；流速：0.3 mL·min^{-1}，柱温为 25 ℃；进样量为 5 μL。

质谱条件：离子源 ESI 源；离子化方式：负离子模式(甘草苷、羟基红花黄色素 A、甲基麦冬黄烷酮 A)，正离子模式(花椒毒酚)，源喷射电压分别为 5 500 V、–4500 V，雾化气(gas 1)和加热气(gas 2)分别为 4.14×10^5 Pa 和 4.48×10^5 Pa，帘气为 1.72×10^5 Pa，离子源温度为 650 ℃；采用多反应监测模式(MRM)扫描，正负离子切换监测。0~3.4 min 为负离子检测，3.4~5.4 min 切换为正离子检测，5.4~7.5 min 切换为负离子检测。测定的 3 种化合物及内标羟基红花黄的质谱参数见表 1。

表 1 3 种化学成分及内标的保留时间(t_R)与主要质谱参数

Tab. 1 Retention time (t_R) and main mass parameters of the three analytes and internal standard

待测成分	*t*/min	监测离子对/*m/z*	DP/*V*	CE/*eV*
甘草苷	2.62	417.0→255.0	–100	–28
花椒毒素	4.31	217.1→202.0	130	27
甲基麦冬二氢高异黄酮 A	6.58	341.1→206.0	–90	–40
羟基红花黄色素 A	1.89	611.1→491.1	–100	–37

2.2 沙参麦冬汤提取物的制备

按处方比例称取 4 倍量处方药材，加 10 倍量水浸泡 1 h，煎煮 3 次，每次 30 min，合并煎液，过滤，滤液用旋转蒸发器浓缩至 50 mL(生药量为 0.8 g·mL^{-1})得复方水提液，用外标法测得该提取物中的含量甘草苷、花椒毒素和甲基麦冬黄烷酮 A 的含量分别为 140.8，34.2，14.6 μg·mL^{-1}。

2.3 溶液的配制

2.3.1 对照品溶液的配制　分别精密称取甘草苷、花椒毒素和甲基麦冬黄烷酮 A 适量，分别加甲醇溶解配制成含有甘草苷 31.5 μg·mL^{-1}、花椒毒素 9.2 μg·mL^{-1}、甲基麦冬黄烷酮 A 2.2 μg·mL^{-1} 的单标对照品储备液。分别取储备液适量并混合，以甲醇稀释成甘草苷、花椒毒素和甲基麦冬黄烷酮 A 的混合对照品系列溶液备用。

2.3.2 内标溶液的配制　精密称取羟基红花黄色素 A 适量，用甲醇配制成 19 ng·mL^{-1} 的内标溶液备用。

2.4 给药方法及样品采集

6 只 SD 大鼠，♂，分别按 12 mL·kg^{-1} 的剂量(约为正常剂量的 10 倍)灌胃给予北沙参灌胃液。分别于给药后 0.03，0.08，0.17，0.33，0.66，1，1.5，2，3，4，6，8，10，12 和 24 h 眼内眦取血，置于肝素化塑料离心管中，以 4 500 r·min^{-1} 离心 5 min，取上层大鼠血浆储存于–20 ℃环境中，待分析。

2.5 样品处理

取 200 μL 血浆样品，加入内标溶液 20 μL (19 ng·mL^{-1})，加入乙腈 400 μL，涡旋混合 2 min，12 000 r·min^{-1} 离心 10 min，取上清液于 35 ℃氮气吹干，加 100 μL 10%的乙腈-水溶液复溶，涡旋混合 1 min，12 000 r·min^{-1} 离心 5 min，取上清液进样测定。

3 方法学考察结果

3.1 专属性

分别取大鼠空白血浆、加入 3 种对照品及内标的加药血浆、灌胃沙参麦冬汤提取物后 20 min 的大鼠血浆各 200 μL，按“2.5”项下方法处理，进样，记录色谱图。结果表明在各物质的保留时间内没有内源性物质或代谢物干扰，结果见图 1。

3.2 线性关系的考察

取大鼠空白血浆 7 份，每份 200 μL，加入混合对照品系列溶液，制得各被分析物的血药浓度分别为甘草苷 4.92，9.84，19.68，39.36，78.72，157.44，315.00 ng·mL^{-1}；花椒毒素为 1.44，2.88，5.75，11.50，23.00，46.00，92.00 ng·mL^{-1}；甲基麦冬黄烷酮 A 为 0.35，0.69，1.38，2.75，5.50，11.00，22.00 ng·mL^{-1} 的标准曲线系列含药血浆。按“2.5”项下方法操作处理，进样分析。以血浆

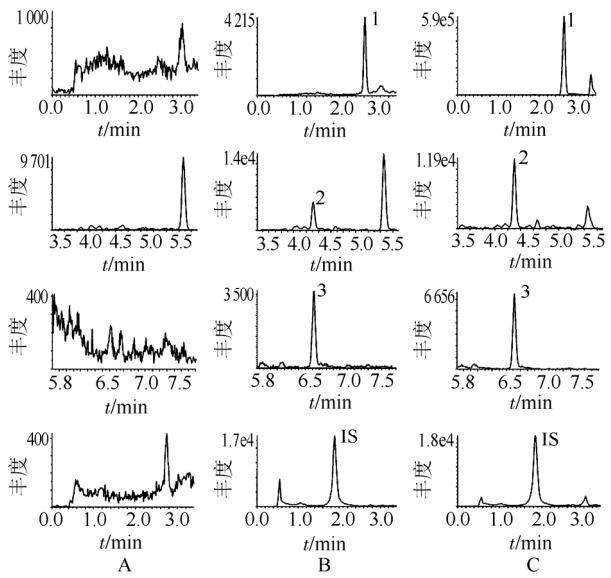

图 1 各分析物 MRM 提取离子流色谱图

A–空白血浆；B–空白血浆加入混合对照品与内标；C–大鼠灌胃沙参麦冬汤后 20 min 的血浆；1–甘草苷；2–花椒毒素；3–甲基麦冬黄烷酮 A；IS–羟基红花黄色素 A。

Fig. 1 Representative MRM chromatograms of the three analytes and IS

A–blank plasma; B–blank plasma spiked with the analytes and IS; C–sample plasma 20 min after a single oral administration of Shasheng Maidong Decoction extract; 1–liquiritin; 2–xanthotoxin; 3–methylophiopogonanone A; IS–hydroxysafflor yellow A.

中被分析物的质量浓度为横坐标，被分析物与内标峰面积的比值为纵坐标，得甘草苷、花椒毒素、甲基麦冬黄烷酮 A 线性回归方程分别为 y=0.16x+0.105(r=0.999 1)；y=0.086 5x–0.023 9(r=0.999 4)；y=0.177x–0.001 79(r=0.999 2)。甘草苷、花椒毒素和甲基麦冬黄烷酮 A 的线性范围分别是 4.92~315.00 ng·mL^{-1}，1.44~92.00 ng·mL^{-1}，0.35~22.00 ng·mL^{-1}；定量下限分别为 4.92，1.44，0.35 ng·mL^{-1}。

3.3 日内日间精密度

取大鼠空白血浆 200 μL，按照“3.2”项下方法制备甘草苷、花椒毒素和甲基麦冬黄烷酮 A 低、中、高浓度的 QC 样本，每个浓度平行 6 份。各被分析物 QC 样本浓度分别为甘草苷 9.84，39.36，252.00 ng·mL^{-1}；花椒毒素 2.88，22.51，73.60 ng·mL^{-1}；甲基麦冬黄烷酮 A 0.69，2.75，27.60 ng·mL^{-1}。按“2.1”项下条件连续测定 3 d，计算结果。结果表明，甘草苷日内、日间精密度 RSD 分别为 4.4%~6.2%，4.2%~7.6%；花椒毒素日内、日间精密度 RSD 分别为 4.3%~6.7%，6.1%~8.2%；甲基麦冬黄烷酮 A 日内、日间精密度 RSD 分别为 4.3%~7.6%，3.1%~9.2%。

3.4 回收率与基质效应

取空白血浆 200 μL，分别制备低、中、高浓度的含药 QC 样品，按“2.5”项下方法操作，进样分析，记录峰面积，每一浓度平行测定 5 份，记录待测物和内标的峰面积比值为 A；另取空白血浆 200 μL，按“2.5”项下方法操作处理后，加入对应的低、中、高浓度的系列对照品溶液进样分析，记录待测物和内标的峰面积比值为 B，每一浓度平行测定 5 份；A/B×100%即得提取回收率。另用流动相将标准系列溶液配制成与上述理论浓度相同的低、中、高浓度溶液直接进样分析，每一浓度平行测定 5 份，记录待测物和内标的峰面积比值为 C，基质效应的计算方法为 B/C×100%。甘草苷、花椒毒素和甲基麦冬黄烷酮 A 低、中、高浓度的回收率和基质效应见表 2。内标的回收率和基质效应分别为 90.3%和 85.6%。结果表明所建方法能够满足生物样品的测定要求。

表 2 3 种成分的回收率和基质效应(n=5)

Tab. 2 Mean extraction recoveries and matrix effects of the three compounds(n=5)

成 分	质量浓度/ng·mL^{-1}	回收率/%		基质效应/%	
		平均值	RSD	平均值	RSD
甘草苷	9.84	76.5	6.2	94.6	4.3
	39.36	79.2	8.3	92.5	7.3
	252.00	81.3	5.6	98.6	6.9
花椒毒素	2.88	77.8	5.1	81.5	5.5
	22.51	85.6	7.3	87.6	4.7
	73.60	84.3	4.6	93.2	5.8
甲基麦冬黄烷酮 A	0.69	83.2	6.4	91.5	7.2
	2.75	84.9	6.8	96.7	8.2
	27.60	91.7	8.1	104.9	5.4

3.5 稳定性考察

按“3.3”项下方法制备含甘草苷、花椒毒素和甲基麦冬黄烷酮 A 低、中、高浓度的含药血浆 QC 品，考察上述 3 种成分血浆样品反复冻融 3 次、–20 ℃放置 15 d、室温放置 4 h 以及经“2.5”方法处理后的分析物放置 12 h 的稳定性，经实测浓度与加入浓度进行比较，浓度变化在 85%~115%，结果表明甘草苷、花椒毒素和甲基麦冬黄烷酮 A 上述条件下均稳定。

3.6 药动学试验

6 只大鼠灌胃沙参麦冬汤后按“2.4”项下方法给药和采血，按“2.5”项下方法处理血浆样品，

“2.1”项下条件进样测定，以血药浓度(C)对时间(t)作图，得到各成分药时曲线，见图 2。采用 DAS 3.0 药动学软件计算各成分主要药动学参数，结果见表 3。

表 3 沙参麦冬汤灌胃后 3 种活性成分的主要药动学参数(n=6, $\bar{x} \pm s$)

Tab. 3 Pharmacokinetics parameters of the three analytes after oral administration of Shasheng Maidong Decoction(n=6, $\bar{x} \pm s$)

成 分	C_{max}/ng·mL^{-1}	t_{max}/h	$t_{1/2}$/h	AUC$_{0-t}$/ng·h·mL^{-1}	AUC$_{0-\infty}$/ng·h·mL^{-1}
甘草苷	287.23±19.47	0.42±0.33	3.61±2.01	718.23±185.55	733.71±189.97
花椒毒素	15.72±5.96	0.59±0.38	6.93±7.78	22.52±7.53	29.08±15.68
甲基麦冬黄烷酮 A	10.07±3.25	0.83±0.03	3.51±1.92	13.55±6.03	13.77±6.22

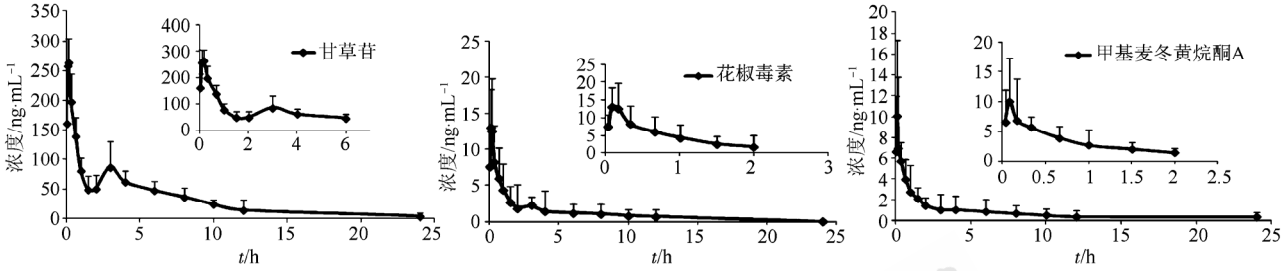

图 2 大鼠体内 3 种活性成分的药时曲线图

Fig. 2 Plasma concentration-time curves for three analytes in rat plasma

4 讨论

分别选用乙腈沉淀、甲醇沉淀和乙酸乙酯萃取的方法去除血样中的蛋白质。结果显示乙腈沉淀处理后，血样中内源性干扰物质少，回收率高，重复性好。

药动学结果显示，大鼠灌胃沙参麦冬汤后，甘草苷、花椒毒素和甲基麦冬黄烷酮 A 的达峰时间分别为 0.42，0.59，0.83 h；消除半衰期分别为 3.61，6.93，3.51 h；说明灌胃沙参麦冬汤后这些成分入血吸收迅速。大鼠灌胃沙参麦冬汤后其中 3 种被分析物的药动学行为与单味药材提取物中的不同[6-8]，这可能由于复杂中药体系中多种组分相互作用所致。其中甘草苷的药时曲线出现了双峰现象，双峰分别出现在 0.4 h 和 3 h 左右，有研究[6]亦报道了甘草苷的双峰现象，区别为双峰现象的达峰时间不同，推测复方制剂药物相互作用造成了大鼠的吸收差异。双峰的产生表明有效成分被摄取后，可能以原型药物或代谢物分泌入胆汁，再由胆总管进入肠道，经肠道菌水解，其中一部分被肠道重吸收再次入肝，形成肝肠循环。本研究仅进行了大鼠单剂量灌胃后其中 3 种成分的药动学研究，而不同剂量组这些成分的药动学特点是否存在差异，还有待进一步研究证实。

沙参麦冬汤由 7 味药材组成，含量各异、成分复杂。目前文献报道多为单味药材中甘草苷、花椒毒素和甲基麦冬黄烷酮 A 的药动学研究，且方法大多为 HPLC。尚未见 UPLC-MS/MS 测定沙参麦冬汤中多组分的药动学报道。中药复方不等于单味药化学成分的简单相加，其优势在于方中各药配伍后可起到协同或拮抗的作用从而对机体进行整体调节。中药复方药动学研究有助于揭示方剂的配伍规律和药效物质基础，对中药作用机制的研究有重要意义。

REFERENCES

[1] ZHOU Y P, QIU M Y, HU Z W. Effects of Shashen Maidong decoction on plasma IL-6, TNF-α, TGF-β1 in radioation pneumonitis rat [J]. Chin J Experi Trad Med Form(中国实验方剂学杂志), 2014, 20(16): 165-168.

[2] 李世东, 曾俞霖, 刘茂芳. 沙参麦冬汤对胃癌小鼠 K-ras 基因表达的影响[J]. 贵阳中医学院学报, 2014, 36(5): 133-135.

[3] LI X, LIU M J. Modified Shashen Maidong Tang combined with chemotherapy treatment in treating patients with locally advanced non-small cell lung cancer [J]. Chin J Experi Trad Med Form(中国实验方剂学杂志), 2014, 20(20): 195-198.

[4] ZHANG J H, JIAO X M, LI R X. The effect of Radix Ophiopogon soup on the immune function of exercises mic [J]. Chin J Reha Med(中国康复医学杂志), 2009, 24(5): 442-444.

[5] SHI L, WANG L L, HU K. The study on the effect of Radix Glehniae Ophiopogon Decoction combined with chemotherapy on the immune function of the patients with lung cance [J]. Chin Arch Trad Chin Med(中华中医药学刊), 2015, 33(6): 1363-1366.

[6] WANF J, ZHANG Z Q, YANG Y Y. HPLC determination of four constituents in plasma of rats perfused with licorice extract and its pharmacokinetic [J]. China J Tradit Chin Med Pharmacy(中华中医药杂志), 2013, 28(4): 1110-1114.

[7] YAN, Y, CHAI C Z, WANG D W. Simultaneous determination of puerarin, daidzin, daidzein, paeoniflorin, albiflorin, liquiritin and liquiritigenin in rat plasma andits application to a pharmacokinetic study of Ge-Gen Decoction by aliquid chromatography–electrospray ionization-tandem massspectrometry [J]. J Pharm Biomed Anal, 2014(95): 76-84.
[8] YANG W, LIU M, ZHANG J. Simultaneous and sensitive determination of xanthotoxin, psoralen, isoimpinellin and bergapten in rat plasma by liquid chromatography-electrospray ionization mass spectrometry [J]. J Chroma B, 2010(878): 575-582.
[9] KUNO T, YOKOHIRA M, MATSUDA Y, et al. Lack of modifying potential of 8-methoxypsoralen in the promotion or progression stages of lung carcinogenesis in A/J female mice [J]. Oncol Rep, 2008, 20(4): 767-782.
[10] 孙永林, 曹旸, 余海忠, 等. 襄麦冬中总黄酮超声波提取最佳工艺的研究[J]. 安徽农业科学, 2011, 39(12): 7066-7067.
[11] 张利. 甘草的药理作用及现代研究进展[J]. 中医临床研究, 6(10): 147-148.

收稿日期：2016-03-25

脂肪乳注射液中磷脂酰胆碱的稳定性测定

程伟青[1]，严拯宇[2*](1.福建生物工程职业技术学院，福州 350002；2.中国药科大学理学院药物质量安全与预警教育部重点实验室，南京 211198)

摘要：目的 采用高效液相色谱-蒸发光散射检测器法(HPLC-ELSD)测定脂肪乳注射液中溶血磷脂酰胆碱的含量变化。**方法** 以丙二醇键合硅胶柱，正己烷：异丙醇(40：60)为流动相 A，异丙醇：水(80：20)为流动相 B，梯度洗脱，ELSD 检测。**结果** 温度对本品质量影响较大，宜在 25 ℃条件下贮存。**结论** 脂肪乳注射液在加速试验和长期试验中溶血磷脂酰胆碱的限量符合相关药品标准。

关键词：溶血磷脂酰胆碱；脂肪乳注射液；高效液相色谱法；稳定性
中图分类号：R917.101 **文献标志码：**B **文章编号：**1007-7693(2016)11-1433-04
DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2016.11.018

Stability Investigation on Lysophosphatidylcholine in the Fat Emulsion Injection

CHENG Weiqing[1], YAN Zhengyu[2*] (*1.Fujian Vocational College of Bioengineering, Fuzhou 350002, China; 2.School of Science, China Pharmaceutical University, Key Laboratory of Drug Quality Control and Pharmacovigilanc, Ministry of Education, Nanjing 211198, China*)

ABSTRACT: OBJECTIVE An HPLC-ELSD method was applied to determine the content changes of lysophosphatidylcholine (LPC) in fat emulsion injections. **METHODS** A propylene glycol bonded silica gel column was used, with the mobile phase A of hexane：isopropyl alcohol (40：60) and B of isopropyl alcohol：water (80：20) by gradient elution and with the application of ELSD. **RESULTS** The fat emulsion injections were unstable at high temperatures and it should be stored at about 25 ℃. **CONCLUSION** The limited contents of LPC in fat emulsion injections could meet the related drug standard both in the accelerated test and long-term test.

KEY WORDS: lysophosphatidylcholine; fat emulsion injections; HPLC; stability

脂肪乳注射液为机体提供能量和必需脂肪酸，是由注射用大豆油经注射用卵磷脂乳化并加注射用甘油制成灭菌乳状液体[1]。乳化剂卵磷脂的主成分磷脂酰胆碱(phosphatidyl cholines，PC)，发生部分水解会产生溶血磷脂酰胆碱(lysophosphatidyl-choline，LPC)，游离的 LPC 与红细胞膜结合导致溶血，主要造成心率失常、血管内皮细胞损害等不良反应[2-3]，因此应对其限量进行严格控制，同时严格控制贮藏条件。

药品的稳定性考察作为药品安全性和临床疗效的指标，主要考察光线、湿度、温度等因素对药品质量的影响，包括影响因素试验、加速试验和长

基金项目：福建省科技平台建设(2014Y2008)
作者简介：程伟青，女，硕士生，讲师 Tel: (0591)83741930 E-mail: cwqdog@126.com *__通信作者：__严拯宇，女，博士，教授 Tel: (025)86185150 E-mail: yanzhengyujiang@hotmail.com