

灯盏细辛药代动力学研究概况*

□ 颜冬梅 康立源** 胡利民

(天津中医药大学中医药研究院省部共建教育部方剂学重点实验室 天津 300193)

摘要: 本文从分析成分、测定方法、体内过程、药代动力学特点等 4 个方面概述了近年对灯盏细辛的药代动力学研究并进行了分析和探讨。

关键词: 灯盏细辛 药代动力学 灯盏乙素 咖啡酸酯

灯盏细辛始载于《滇南本草》^[1], 又名灯盏花、东菊, 为菊科植物短葶飞蓬 *Erigeron breviscapus* (vant.) Hand-Mazz 的干燥全草, 主要分布于我国西南地区。本品辛、微苦, 温, 归心、肝经。具祛风散寒, 活血通络止痛之功效, 用于风寒湿痹痛, 中风瘫痪, 胸痹心痛, 牙痛, 感冒^[2]。《云南省药品标准》1974、1996 年版^[3-4], 《中国药典》1977 年版一部曾予以收载^[5], 2005 版又重新收载。民间应用其草本治疗半身不遂、关节活动不利、风湿等症。

至今已从灯盏细辛中分离、鉴定出黄酮类化合物、咖啡酸酯类化合物、酚酸类化合物以及其它类化合物^[6]。现代药理研究表明: 灯盏细辛具有抗血栓、抗缺血, 脑缺血再灌注神经损伤保护作用, 防止急性心肌梗死再灌注损伤, 保护微血管内皮细胞, 改善血液流变学及高眼压的影响, 抗肝纤维化和保护肝细胞, 抗颊囊癌作用等广泛的药理作用^[7-10]。

20 世纪 60 年代末, 以灯盏细辛制成肌内注射液用于临床治疗脑卒中后遗症、风湿性关节炎疗效较

显著, 90 年代成功开发了静脉注射剂、片剂、颗粒剂等, 其作为治疗和预防心血管等疾病具有特殊疗效的植物药材, 市场前景广阔, 经济价值很高。而药动学研究作为制剂研究的理论基础和评价手段也日益引起药学工作者的重视。本文从以下几个方面就近年灯盏细辛的药物动力学研究进展作一综述。

一、分析成分

目前市场上灯盏细辛的制剂主要有注射用灯盏细辛酚、灯盏细辛注射液、灯盏细辛胶囊及灯盏花素的相关制剂, 杨文字等^[11]通过对上述制剂类型进行分析, 结果表明, 其中注射用灯盏细辛酚、灯盏细辛注射液主要含酚酸类物质, 而灯盏细辛胶囊及灯盏花素的相关制剂则含黄酮类成分。对灯盏细辛的临床及临床前药代动力学研究主要集中在以灯盏乙素为代表的黄酮类化合物上, 对其所含的另一类重要化合物咖啡酰奎宁酸类较少涉及, 只见李文军等^[12]对其进行过研究。而药理研究表明, 咖啡酸酯类化合物也是其发挥心脑血管活性的药效物质^[13], 这提示对灯盏细辛的研究应该包括咖啡酸酯类化合物, 具体见表 1。

收稿日期: 2008-10-13

修回日期: 2009-02-18

* 国家科技部重点基础研究发展计划(2005CB523404): 中药组分配伍作用模式的基础研究, 负责人: 张伯礼。

** 联系人: 康立源, 博士, 主要研究方向: 中药抗心脑血管疾病, E-mail: klyzm@163.com。

表 1 灯盏细辛中分析成份

	动物	给药方法及剂量	药动学参数	参考文献
一室	大鼠	28.1mg·kg ⁻¹ 静注, 脂质体	脑组织 $T_{1/2}$: 23.12 ± 7.71min; K_e : 0.03379 ± 0.0142min ⁻¹ ; C_0 : 510.32 ± 92.21ng·mL ⁻¹ ; AUC_{0-36} : (22755.43±5501.8)ng·min·mL ⁻¹	15
	大鼠	28.1mg·kg ⁻¹ 静注, 市售注射液	脑组织 $T_{1/2}$: 6.27 ± 1.84min; K_e : 0.1186 ± 0.0348min ⁻¹ ; C_0 : 322.19 ± 105.67ng·mL ⁻¹ ; AUC_{0-36} : (5131.98±781.23)ng·min·mL ⁻¹	15
二室	大鼠	1.34mg·kg ⁻¹ 静注	$T_{1/2\alpha}$: 1.875 ± 0.856min; $T_{1/2\beta}$: 626.12 ± 225.64min; AUC : 2.894 × 10 ³ ± 892.1μgoml ⁻¹ ·min; V_c : 21.558±2.124mL·kg ⁻¹ ; CL_s : 0.116±0.024mL·kg ⁻¹ ·min ⁻¹	12
	家犬	10.0mg·kg ⁻¹ 静注	$T_{1/2\alpha}$: 2.98±1.42min; $T_{1/2\beta}$: 27.14±14.35min; CL : 39.41±20.44mL·min ⁻¹ ; AUC : 3074±1055mg·min·L ⁻¹	13
	家兔	10.0mg·kg ⁻¹ 静注	$T_{1/2\alpha}$: 4.82 ± 1.65min; $T_{1/2\beta}$: 42.66 ± 18.77min; CL : 337.05 ± 156.48mL·min ⁻¹ ; AUC : 356±114mg·min·L ⁻¹	13
	Beagle 犬	28mg/只, 静注, 脂质体	$T_{1/2\alpha}$: (4.4±0.7)min; $T_{1/2\beta}$: (55±27)min; V_c : (1580±265)mL; Cl : (88±10)mL·min ⁻¹ ; AUC_{0-720} : (363±42)μg·min·mL ⁻¹	14
	Beagle 犬	28mg/只, 静注, 市售注射液	$T_{1/2\alpha}$: (1.8 ± 1.3)min; $T_{1/2\beta}$: (28 ± 23)min; V_c : (2460 ± 2200)mL; Cl : (324±69)mL·min ⁻¹ ; AUC_{0-720} : (102±19)μg·min·mL ⁻¹	14
	大鼠	28.1mg·kg ⁻¹ 静注, 脂质体	V_c : (25.47±2.1)mL; AUC : (1946±208)μg·min·mL ⁻¹ ; CL_s : (0.995 ± 0.13)mL·min ⁻¹	15
	大鼠	28.1mg·kg ⁻¹ 静注, 市售注射液	V_c : (28.2±3.1)mL; AUC : (633±35)μg·min·mL ⁻¹ ; CL_s : (1.76±0.16)mL·min ⁻¹	15
	大鼠	50mg·kg ⁻¹ , 灌胃	$t_{1/2\alpha}$: 1.526h, $t_{1/2\beta}$: 9.089h, CL : 0.001543mL·h ⁻¹ , T_{max} : 5.53h, C_{max} : 689.589ng·mL ⁻¹	19
	大鼠	7.5mg·kg ⁻¹ , 静注	C_{max} : 16.90μg/mL, $t_{1/2\alpha}$: 0.081h, $t_{1/2\beta}$: 1.621h, CL : 1.105L·h ⁻¹ ·kg ⁻¹ , $AUC_{0-720min}$: 5.077mg·h·L ⁻¹ , $AUC_{0-\infty}$: 5.077mg·h·L ⁻¹	31
	大鼠	36mg·kg ⁻¹ , 静注	正常组 $T_{1/2\alpha}$: (4.5 ± 0.8)min; $T_{1/2\beta}$: (29±9)min; MRT : (11.6±0.5)min; AUC : (1113±163)mg·min·mL ⁻¹ ; 模型组 $T_{1/2\alpha}$: (1.5±0.8)min; $T_{1/2\beta}$: (12.5±2.7)min; MRT : (9.8±1.2)min; AUC : (2239±756)mg·min·mL ⁻¹	35
	家兔	26.1mg·kg ⁻¹ 静注	$T_{1/2\gamma}$: (1.1 ± 0.8)min; $T_{1/2\alpha}$: (7.0 ± 2.8)min; $T_{1/2\beta}$: (52 ± 29)min; V_c : (880±508)mL; CL : (190±54)mL·min ⁻¹ ; AUC_{0-90} : (574±134)mg·min·L ⁻¹ ; $AUC_{0-\infty}$: (599±132)mg·min·L ⁻¹	20
	犬	90mg/只, 静注	$T_{1/2\gamma}$: (1.971 ± 1.059)min; $T_{1/2\alpha}$: (11.30 ± 4.092)min; $T_{1/2\beta}$: (55.70 ± 19.09)min; V_c : (718.8±283.1)mL; CL : (139.1±39.5)mL·min ⁻¹	21
	犬	1.8g/只, 口服	T_{max} : (115.7 ± 50.3)min; C_{max} : (0.3855 ± 0.2573)μg·mL ⁻¹ ; MRT : (180.7±54.38)min; $AUC_{0-120min}$: (45.27±21.02)μg·min·L ⁻¹ ; $AUC_{0-\infty}$: (49.35±21.46)μg·min·L ⁻¹ ; 绝对生物利用度为 (0.40±0.19)%	21
三室	小鼠	50mg·kg ⁻¹ , 注射	$T_{1/2\gamma}$: (0.028±0.01)h; $T_{1/2\alpha}$: (0.17 ± 0.05)h; $T_{1/2\beta}$: (4.04 ± 1.29)h; CL_s : (4.07±1.34)L·kg ⁻¹ ·h; MRT : (0.68±0.32)h	22
	小鼠	40mg·kg ⁻¹ , 注射	$T_{1/2\gamma}$: 2.759min; $T_{1/2\alpha}$: 13.65min; $T_{1/2\beta}$: 100.2min; CL_s : 0.000728L·min ⁻¹ ; $MRT_{0-\infty}$: 10.82min	23
	家兔	10mg·kg ⁻¹ 注射	$T_{1/2\gamma}$: (0.030 ± 0.01)h; $T_{1/2\alpha}$: (0.20 ± 0.10)h; $T_{1/2\beta}$: (4.7 ± 0.7)h; CL_s : (2.5±0.7)L·kg ⁻¹ ·h ⁻¹	36
	家兔	20mg·kg ⁻¹ 注射	$T_{1/2\gamma}$: (0.020±0.01)h; $T_{1/2\alpha}$: (0.20±0.11)h 和 $T_{1/2\beta}$: (4.8±1.9)h; CL_s : (2.2 ± 0.3)L·kg ⁻¹ ·h ⁻¹	36
	家兔	40mg·kg ⁻¹ 注射	$T_{1/2\gamma}$: (0.050±0.01)h; $T_{1/2\alpha}$: (0.38±0.08)h; $T_{1/2\beta}$: (5.3±2.9)h; CL_s : (1.20±0.13)L·kg ⁻¹ ·h ⁻¹	36
	大鼠	10mg·kg ⁻¹ 注射	$T_{1/2\gamma}$: (0.004 ± 0.01)h; $T_{1/2\alpha}$: (0.16 ± 0.08)h; $T_{1/2\beta}$: (0.84 ± 0.41)h; CL_s : (0.95±0.23)L·kg ⁻¹ ·h ⁻¹	37
	大鼠	20mg·kg ⁻¹ 注射	$T_{1/2\gamma}$: (0.060 ± 0.04)h; $T_{1/2\alpha}$: (0.17 ± 0.06)h; $T_{1/2\beta}$: (0.91 ± 0.64)h; CL_s : (1.01±0.27)L·kg ⁻¹ ·h ⁻¹	37
	大鼠	40mg·kg ⁻¹ 注射	$T_{1/2\gamma}$: (0.090 ± 0.04)h; $T_{1/2\alpha}$: (0.25 ± 0.08)h; $T_{1/2\beta}$: (1.02 ± 0.72); CL_s : (0.91±0.20)L·kg ⁻¹ ·h ⁻¹	37

注:除说明为组织的,其余全为血液中药代动力学。

二、测定方法

1. 生物样品处理方法

含灯盏细辛药物血浆或血清样品处理方法有沉淀蛋白法、液液萃取法、固相萃取法。沉淀蛋白法常采用甲醇沉淀法^[18-27]。吕文莉, Zhong Da-fang 等^[17-28]研究灯盏细辛药动学时, 用乙酸乙酯提取血浆样品中的灯盏乙素。而 Li Ni, Shen Yu-Lan 等则用固相萃取法分析灯盏细辛中灯盏乙素的药动学^[36-37]。

2. 检测方法

在灯盏细辛的药代动力学研究中的检测手段主要运用到了紫外分光光度法(UV)^[12]、高效液相色谱法(HPLC-UV/DAD)^[14-18, 20, 23-32, 39-41]、HPLC-电化学检测法(ECD)^[19-22]或 HPLC-质谱(MS)^[21, 33-37]等方法。LC-MS 集色谱的良好分离性和质谱的高选择性于一体, 其分离度、分析速度、灵敏度、专属性和通用性, 在灯盏细辛的药代动力学研究中越来越受到青睐。

三、体内过程

1. 吸收

丁江生^[42]等采用在体肠循环方法研究了灯盏花素在大鼠小肠的吸收特性和肠壁通透性, 研究结果表明, 灯盏乙素在肠道内主要以被动扩散方式被吸收, 在 50~400 μg/mL 浓度范围内吸收量与浓度呈线性关系, pH 6.0~7.4 时吸收不受 pH 影响; 在各肠段的百分吸收率和肠壁通透系数无明显差异。吸收动力学参数为: $k_a(0.0163 \pm 0.0064) \text{ min}^{-1}$, $k_e(0.068 \pm 0.015) \text{ min}^{-1}$ 。葛庆华^[21]等的研究则发现, beagle 犬静注 90mg 或口服 1.8g 灯盏乙素, 静注给药后灯盏花素在体内消除迅速, 而口服给药的绝对生物利用度仅为(0.40±0.19)%。

以上研究提示, 灯盏花素在胃肠道较难吸收, 口服生物利用度低, 口服制剂不利于灯盏花素药效的全面发挥, 这表明市场上灯盏花素多注射剂的合理性。

2. 分布

大鼠给予灯盏乙素 80mg/kg 灌胃后, 结果表明: 在给药 4, 8, 12h 后灯盏乙素在肾脏含量最高(391.3±20.2ng/g, 287.9±79.2ng/g, 185.5±59.4ng/g), 其次为心脏、肝脏、脑。灯盏乙素注射进入血液后, 分布速度较快, 分布相半衰期很短, 家兔为 1.3min。家犬也仅为 7min^[23]。两者的表观分布容积也很接近, 约为

0.1L/kg^[23, 43]。

这两项研究表明, 灯盏乙素具有半衰期很短、体内消除快、表观分布容积小的特点, 可以通过结构改造和制剂技术改变其上述生物药剂学行为, 延长灯盏乙素在体内的药效发挥时间, 减少用药次数, 改善患者的顺应性。

3. 代谢

高慧敏等^[38]采用 HPLC-PDA 和 HPLC-MS/MS 技术对静注灯盏花素后大鼠血浆样品中的主要色谱峰进行鉴定, 除原形灯盏乙素外, 还存在脱羟基、水解和甲基化的产物, 检测并鉴定为 4, 5-二羟基黄酮-7-氧-β-D-葡萄糖醛酸甲酯苷, 7-甲氧基-4', 5-二羟基-黄酮, 7-甲氧基-4', 5, 6-三羟基-黄酮。

4. 排泄

葛素华等^[24]给 Beagle 犬静注灯盏乙素(静脉, 90mg/只), 发现其在 Beagle 犬体内消除相半衰期 $t_{1/2\alpha}$ 为(55.70±19.09)min; 口服 20 倍剂量的半衰期为(79.98±44.50)min, 平均滞留时间 MRT 为(180.7±54.38)min。蒋学华^[20]等也发现灯盏花素家犬静注给药后, 血浆中灯盏乙素浓度迅速下降。

以上信息提示灯盏花素制剂开发的剂型选择、临床给药方法或给药间隔时间的确定都应该考虑 $T_{1/2}$ 。

四、药代动力学特点

灯盏乙素药代动力学模型多为二室^[15, 18, 22, 34, 38]、三室^[20-26, 39-40]开放模型, 张海燕等^[32]的研究指出灯盏乙素药时曲线变化规律不符合典型的房室模型^[29](表 1)。李卉芳等^[20]发现灯盏花素聚乳酸纳米制剂符合一室模型, 在 10、20、40mg/kg 三种不同给药剂量下, 10~20mg/kg 范围时, 灯盏乙素在家兔体内符合线性动力学过程, 而在 40mg/kg 时则表现出非线性动力学特征。

李文军等^[42]的研究表明灯盏细辛注射液总咖啡酸酯(29.74mg/kg)在大鼠体内的药代动力学符合二室模型^[39]。主要药动学参数为: $\alpha=0.1595 \pm 0.0658 \text{ min}^{-1}$, $\beta=0.0037 \pm 0.0014 \text{ min}^{-1}$, $V_c=18.0198 \pm 2.0215 (\text{mg/kg})/(\text{mg/mL})$, $T_{1/2\alpha}=4.3456 \pm 1.2854 \text{ min}$, $T_{1/2\beta}=188.6554 \pm 10.2556 \text{ min}$, $K_{21}=0.0212 \pm 0.0046 \text{ min}^{-1}$, $K_{10}=0.0275 \pm 0.0089 \text{ min}^{-1}$, $K_{12}=0.1143 \pm 0.0594 \text{ min}^{-1}$, $AUC=59.8192 \pm 4.1564 (\text{mg/mL}) \cdot \text{min}$ 。

从上实验结果可见, 不同实验方法、不同剂量、不同剂型得到灯盏乙素体内过程不同。口服对灯盏

乙素的吸收不利,生物利用度极低,而将灯盏乙素制成脂质体后有助于提高生物利用度及延长作用时间。

五、讨 论

不同研究结果表明。灯盏乙素在不同动物中体现不同的动力学行为,有一室、二室、三室,且有不符经典房室模型的,消除半衰期很短,口服生物利用度差。而现有的对咖啡酸酯的研究报道表明,灯盏细辛所含的二咖啡酰奎宁酯类物质,其消除也很快,1,5-二咖啡酰奎宁酸在犬和大鼠体内的平均生物利用度仅有 3.50% 和 0.52%,消除半衰期 2h 左右^[42]。此外,对于灯盏细辛临床药代动力学研究,尚无涉及,只见方法学的探讨。

现有针对灯盏细辛及相关制剂进行的体内药物分析,主要检测指标为灯盏乙素,比例高达 93%。而药理研究表明,咖啡酸酯类物质也为灯盏细辛发挥药效的主要成分之一。因此监测咖啡酸酯类物质的体内变化过程同样重要。

灯盏细辛各类制剂中的主要成分为黄酮抑或为咖啡酸酯类,或两者兼而有之。但现有的研究未或较少涉及两类成分在药物动力学方面的相互影响。而体内药物之间相互作用,可能改变原有的动力学参数,从而改变随之产生的药效。

研究表明,灯盏乙素、咖啡酸酯类物质的半衰期短,相关制剂口服生物利用度差,体内代谢迅速。提示有必要进行灯盏细辛新制剂的研究与开发,对灯盏乙素等成分进行结构修饰,提高其水溶性,以提高口服吸收和生物利用度,增强临床疗效。灯盏乙素与咖啡酸类物质含酚羟基,偏酸性,在生物样品处理过程中加入一定量弱酸,将有助于其提取、分离完全。

灯盏乙素结构式中含多个酚羟基,咖啡酸酯类物质中含不饱和双键和酚羟基,容易分解或被氧化。在本单位进行的研究发现,灯盏花素在培养基中极易氧化,以至难以测出,后在培养基中加入抗氧化剂,有利得提高了其稳定性。因此,在试验中尽量避免样品在室温下久置,配制的样品立即放入冰箱中保存,并尽快进行测定。灯盏乙素对光线敏感,光照下容易分解。因此,整个试验采用避光操作。生物样品因脱离原有体系,难以保持稳定,处理过程中加入一定量的抗氧化剂有利于减少微量物质的损失。

灯盏细辛为治疗脑部疾病药物,具脑神经保护

作用^[43],如能证实其中所含成分能在脑部分布,将为说明其功效提供更为确凿的科学依据。因脑部特殊的结构,一般物质难以进入,这就要求分析技术能达到极低检测限、灵敏度高。色谱质谱联用技术的运用,将为痕量物质的检测提供技术支撑。

灯盏乙素体内多呈现二、三室模型,也有不符合典型房室模型的。笔者认为,灯盏乙素在体内可能存在肝肠循环现象或吸收部位差异性的。在胃肠道,灯盏乙素代谢为苷元,被重新吸收,排泄后苷元与体内葡萄糖酸酐类内源物质结合,致使血药浓度又有一定得回升,从而出现双峰,使之难以用经典房室模型拟合。

参考文献

- 1 兰茂.《滇南本草》整理组.《滇南本草》第二卷,昆明:云南人民出版社,1982:300-301.
- 2 国家药典委员会. 2005 版中国药典一部,北京:化学工业出版社,100-101.
- 3 云南省卫生厅.1974 版《云南省药品标准》,昆明:云南人民出版社,1975:116.
- 4 1996 版《云南省药品标准》,昆明:云南人民出版社,1998:279.
- 5 国家药典委员会. 1977 版中国药典一部,北京:化学工业出版社,245-246.
- 6 吕曙华,解军波,吕归宝.灯盏细辛的研究进展.天津药学,2003,15(2):46-48.
- 7 吕琳,金毅,朱宇明,等.灯盏细辛的研究进展.中草药,1996,27:238-240.
- 8 赵新杰,夏华玲.灯盏花的研究进展.时珍国医国药,2002,13(9):566-567.
- 9 刘宏,杨祥良,徐辉碧.灯盏花的研究进展.中草药,2002,33(6):566-568.
- 10 Liu Yi-ming, He Wei, Lin Ai-hua, et al. Neuroprotective effects of breviscapine against apoptosis induced by transient focal cerebral ischaemia in rats. J Pharm Pharmacol, 2008, 60(3): 349-55.
- 11 杨文宇,张艺,李玲,等.灯盏细辛注射液和灯盏花素的 HPLC-DAD 对比分析.中成药,2005,27(2):202-204.
- 12 李文军,陶长戈,彭成.灯盏细辛注射液中总咖啡酸酯在大鼠体内的药代动力学研究.中药药理与临床,2007,23(2):26-28.
- 13 国家中医药管理局,《中华本草》编委会.《中华本草》,上海:上海科学技术出版社,1999:827-830.
- 14 袁加才,张军,居文政,等.固相萃取高效液相色谱法测定人血浆中灯盏乙素及 3,5-二咖啡酰奎宁酸.中国中药杂志,2007,32(17):1813-1816.
- 15 李文军,陶长戈,彭成.灯盏细辛注射液中灯盏花乙素在大鼠体内的药物动力学.华西药学杂志,2007,22(5):520-522.
- 16 刘清飞,罗国安,王义明,等.灯盏花素在家犬与家兔体内的药代动力学研究.中药材,2005,28(10):913-916.

- 17 吕文莉, 郭健新, 平其能, 等. 注射用灯盏花素脂质体在 Beagle 犬体内的药代动力学. 药学报, 2006, 41(1): 24~29.
- 18 Lv Wen-li, Guo Jian-xin, Li Jin, et al. Distribution of liposomal breviscapine in brain following intravenous injection in rats. International Journal of Pharmaceutics, 2005, 306: 99~106.
- 19 段京莉, 樊晓霞, 翟所迪. 库仑阵列电化学 HPLC 法测定人血浆中灯盏乙素的浓度. 中国药房, 2007, 18(17): 1318~1319.
- 20 李卉芳, 刘明星, 刘清飞, 等. 表面修饰的灯盏花素聚乳酸纳米粒的制备和大鼠体内药动学. 中国新药杂志, 2007, 16(8): 614~618.
- 21 居文政, 张军, 谈恒山, 等. 高效液相-质谱联用法 (HPLC-MS) 测定灯盏乙素血药浓度及其临床药代动力学研究. 中国临床药理学与治疗学, 2005, 10(3): 298~301.
- 22 阮志鹏, 韩冬, 原梅. 高效液相-电化学检测法测定大鼠血浆灯盏乙素浓度及其药代动力学. 长治医学院学报, 2004, 18(4): 247~249.
- 23 蒋学华, 李素华, 兰轲, 等. 灯盏花素在家犬体内的药代动力学. 药学报, 2003, 38(5): 371~373.
- 24 葛庆华, 周臻, 支晓瑾, 等. 灯盏花素在犬体内的药动学和绝对生物利用度研究. 中国医药工业杂志, 2003, 34(12): 618~621.
- 25 刘奕明, 林爱华, 陈汇, 等. 灯盏花素在小鼠体内药物动力学研究. 中国临床药理学与治疗学, 2005, 10(3): 310~313.
- 26 丁存刚, 葛庆华. 灯盏乙素在小鼠体内药物动力学研究. 中国医药工业杂志, 2006, 37(1): 26~31.
- 27 Xiong Fei, Wang Hao, Cheng Ji, et al. Determination of scutellarin in mouse plasma and different tissues by high-performance liquid chromatography. Journal of Chromatography B, 2006, 835: 114~118.
- 28 Zhong Da-fang, Yang Bing-hua, Chen Xiao-yan, et al. Determination of scutellarin in rat plasma by high-performance liquid chromatography with ultraviolet detection. Journal of Chromatography B, 2003, 796: 439~444.
- 29 尤海生, 董亚琳, 邢建峰, 等. 灯盏乙素在大鼠体内药代动力学及组织分布的研究. 中国中药杂志, 2007, 32(16): 1688~1692.
- 30 张春玲, 阮振寰. HPLC 测定溶液和人血浆中灯盏乙素的浓度方法学研究. 陕西中医学院学报, 2007, 30(5): 84~85.
- 31 Luan Lian-jun, Gan, Fa-Ping, Wu, Yong-Jiang. Simultaneous Determination of Three Flavonoids in Rat Plasma by RP-LC After Oral Administration of the Total Flavonoids of Scutellaria barbata. Chromatographia. 2008, 68 (9-10): 823~828.
- 32 张海燕, 平其能, 郭健新, 等. 灯盏花素及其苗-环糊精包合物在大鼠体内的药代动力学. 药学报, 2005, 40(6): 563~567.
- 33 冯芳, 沈于兰. 人血浆中痕量灯盏乙素 SPE-HPLC/MS/MS 的建立及药动学研究. 中国药理学杂志, 2006, 41(6): 457~460.
- 34 王莹, 杭太俊, 庄莹, 等. 液相色谱-串联质谱法测定大鼠血浆中的灯盏乙素. 药物分析杂志, 2006, 26(6): 737~740.
- 35 王健康, 董晓莉, 杨汉煜, 等. 用灯盏乙素定量人血浆中异灯盏乙素的 LC/MS/MS 方法探讨. 空军总医院学报, 2007, 23(2): 83~87.
- 36 Li Ni, Huang Jian-ming, Weng Wei-yu, et al. Determination of Scutellarin in Rabbit Plasma after Oral Administration by HPLC-MS with Solid-Phase Extraction. Journal of Chinese Pharmaceutical Sciences, 2005, 14(1): 38~42.
- 37 Shen Yu-lan, Feng Fang. Sensitive liquid chromatography-tandem mass spectrometry method for the determination of scutellarin in human plasma: Application to a pharmacokinetic study. Journal of Chromatography B, 2006, 830: 1~5.
- 38 高慧敏, 王智民, 田娟. 灯盏花素在正常和模型大鼠中的药代动力学及代谢物研究. 药学报, 2005, 40(11): 1024~1027.
- 39 刘奕明, 林爱华, 陈汇, 等. 灯盏乙素在兔体内药代动力学. 药学报, 2003, 38(10): 775~778.
- 40 Hao Xiu-hua, Cheng Gang, Sun Jin, et al. Validation of an HPLC method for the determination of scutellarin in rat plasma and its pharmacokinetics. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 2005, 38: 360~363.
- 41 Huang Jian-ming, Li Ni, Yu Yun-qiu, et al. Determination of aglycone conjugated metabolites of scutellarin in rat plasma by HPLC. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 2006, 40: 465~471.
- 42 丁江生, 张钧寿. 灯盏花素大鼠小肠吸收特性的研究. 中国药科大学学报, 2003, 34(1): 65~69.
- 43 李素华, 蒋雪华, 杨强, 等. 灯盏花素在家兔体内药动学研究. 生物医学工程学杂志, 2003, 20(4): 692~694.
- 44 杨波. 1,5-二咖啡酰奎宁酸的体内外代谢及药代动力学研究. 沈阳药科大学(2005, 博士论文): 96.

Review: Pharmacokinetic Studies of Erigeron breviscapus

Yan Dongmei, Kang Liyuan, Hu Limin

(Key Laboratory of Pharmacology of Traditional Chinese Medical Formulae, Ministry of Education, Institute of Traditional Chinese Medicine, Traditional Chinese Medicine of Tianjin University, Tianjin 300193, China)

Authors reviewed the following aspects in the area: detecting subjects, experimental animals, sample treatment, and kinetic mode, in an attempt to understand the progresses made in studying the pharmacokinetics of Erigeron breviscapus, and provide needed evidences for future study.

Keywords: Erigeron breviscapus, pharmacokinetics, scutellarin, caffeoylquinic acid

(责任编辑: 张志华, 责任译审: 邹春申)