

白芷提取物与延胡索总碱配伍对延胡索乙素在大鼠体内药代动力学的影响

梁新丽, 廖正根*, 王光发, 赵国巍, 戴春兰, 张晓辉

(江西中医学院现代中药制剂教育部重点实验室, 江西 南昌 330004)

摘要: 建立一种快速灵敏的大鼠体内延胡索乙素 (tetrahydropalmatine, TET) 血药浓度的 HPLC-FLD 检测方法; 并研究白芷香豆素 (coumarin, Cou) 和挥发油 (volatile oil, VO) 两种提取物与延胡索总碱 (TA) 配伍对 TET 在大鼠体内药代动力学的影响。血浆经正己烷-异丙醇 (95:5) 沉淀蛋白, HPLC-FLD 检测, 结果血浆中 TET 的线性范围为 2.096~167.68 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$; 定量限 2.096 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$; 方法准确度 94.0%~100.0%, 提取回收率 72.0%~81.5%, 日内日间精密度的均小于 7.0%; 大鼠灌胃 TA、TA-VO、TA-Cou、TA-VO-Cou 后, TET 在大鼠体内药代动力学行为均为二室开放模型, 与 TA 组相比, 配伍 VO 或 (和) Cou 后 TET 的 AUC_{0-t} 、 $\text{AUC}_{0-\infty}$ 、 MRT_{0-t} 、 $\text{MRT}_{0-\infty}$ 等药代动力学参数有显著差异。建立的大鼠血浆中 TET 的测定方法具有灵敏、准确、专属性强等特点; Cou、VO 与 TA 配伍, 能显著延长 TET 在大鼠体内滞留时间, 减缓体内的消除, 提高其生物利用度。

关键词: 延胡索总碱; 白芷总香豆素; 白芷挥发油; 延胡索乙素; 药代动力学; 荧光检测

中图分类号: R969

文献标识码: A

文章编号: 0513-4870 (2009) 06-0645-06

Influence of combination of extractum Angelicae Dahuricae Siccum and total alkaloids of Rhizoma Corydalis on pharmacokinetics of tetrahydropalmatine in rats

LIANG Xin-li, LIAO Zheng-gen*, WANG Guang-fa, ZHAO Guo-wei, DAI Chun-lan, ZHANG Xiao-hui

(Key Laboratory of Modern Preparation of Traditional Chinese Medicine of Ministry of Education, Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330004, China)

Abstract: This paper is aimed to develop a rapid and sensitive HPLC-fluorescence detection (FLD) method for the determination of tetrahydropalmatine (TET) in rats' plasma. The influence of combinations of Extractum Angelicae Dahuricae Siccum (coumarin and volatile oil) and total alkaloids (TA) from Rhizoma Corydalis (TA) on pharmacokinetics of TET in rats was studied. Plasma samples were treated with hexane-isopropanol (95:5) to precipitate the protein, and were determined by HPLC-fluorescence detection. The calibration curve was linear in the range of 2.096-167.68 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$. The limit of quantification was 2.096 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$. The method recovery of TET was 94.0%-100.0%. The extract recovery was 72.0%-81.5%. RSDs of intra- and inter-day precisions were all less than 7.0%. Pharmacokinetics of TET in rats was fitted to two compartments open model after oral administration of TA, TA-volatile oil (VO), TA-coumarin (Cou) and TA-VO-Cou. Compared with TA, AUC_{0-t} , $\text{AUC}_{0-\infty}$, MRT_{0-t} and $\text{MRT}_{0-\infty}$ of TET had significant deviation when combined with VO and/or Cou. The determination method is sensitive, specific, accurate, and appropriate for determination of TET *in vivo*. Coumarin and/or VO combined with TA can prolong the resistance time of TET significantly, delay elimination and

收稿日期: 2008-12-05.

基金项目: 江西省自然科学基金资助项目 (2007GZY0932).

*通讯作者 Tel: 86-791-7119011, Fax: 86-791-7118658, E-mail: lyzlyg@163.com

enhance bioavailability of tetrahydropalmatine.

Key words: total alkaloids of *Rhizoma Corydalis*; coumarin of *Angelica*; volatile oil of *Angelica*; tetrahydropalmatine; pharmacokinetics; fluorescence detection

中药延胡索为罂粟科紫堇属植物延胡索 (*Corydalis yanhusuo* W.T.Wang) 的干燥块茎, 具有活血、利气、止痛的功效, 尤以止痛作用显著。现代药理研究表明延胡索的有效成分为具有镇痛的延胡索甲素、延胡索乙素 (TET)、延胡索丑素等生物碱, 其中延胡索乙素的镇痛作用最强^[1]。临床上常与其他药物配伍治疗各种疼痛, 如配伍白芷治疗胃痛、头痛、痛经等。延胡索中有效组分为延胡索总生物碱, 而白芷中有效组分主要为总香豆素和白芷挥发油^[2]。目前有关 TET 的药代动力学研究较少见报道^[3-5], 且多以延胡索药材为研究对象, 所采用的 TET 检测方法主要有高效液相色谱法、液质联用法等^[6,7]。然而对于采用反相高效液相色谱-荧光检测法 (HPLC-FLD) 测定 TET 的血浆药物浓度, 并且研究延胡索有效组分 (TA) 及 TA 配伍白芷有效组分中 TET 在大鼠体内的药代动力学行为国内外未见报道。给予大鼠单次灌胃 TA、配伍 VO 或 (和) Cou 的 TET 药代动力学进行比较, 以期揭示白芷各有效组分与延胡索生物碱配伍后对 TET 在大鼠体内的变化规律的影响, 为延胡索、白芷配伍提供现代科学依据。

材料与方法

仪器与试剂 Agilent 1200 高效液相色谱仪 (包括 G1322A 脱气器、G1310A 四元泵、G1316A 柱温箱、G1321A FLD 检测器 (Agilent-Chemistry 工作站, 安捷伦科技有限公司); 高速冷冻离心机 (德国 SIGMA 公司); BT-2000 氮气吹干仪 (北京八方世纪科技有限公司); XW-80A 微型涡旋混合仪 (上海沪西分析仪器厂)。延胡索生物碱 (自制, 以延胡索乙素计总生物碱含量 80.0%, 含延胡索乙素 1.82%); 白芷挥发油 (自制, 提取率 2.0%, α -蒎烯含量为 6.71%、甲基-环癸烷 7.4%、1-十四烷醇 3.80%); 白芷香豆素 (自制, 以欧前胡素计总香豆素含量 50.1%, 含欧前胡素 3.2%); 延胡索乙素对照品, 购自中国药品生物制品研究所, 批号: 110726-200409, 经 HPLC 检测鉴定为单一色谱峰。

动物 健康 SD 大鼠, 雌雄不限, 体重为 180~200 g, 江西中医学院实验动物中心提供。

色谱条件 色谱柱: XTerra RP₁₈ 柱 (3.9 mm×150 mm, 5 μ m, Waters); 流动相为乙腈-0.1%磷酸水 (三

乙胺调至 pH 6.0) (40 : 60); 激发波长: 232 nm, 发射波长: 323 nm; 体积流量: 1.0 mL·min⁻¹; 柱温: 25 °C; 进样量 20 μ L。

溶液配制 精密称定 TET 5 mg, 置于 50 mL 量瓶中, 加甲醇溶解, 即得质量浓度为 $1 \times 10^5 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 储备液。

称取 CMC-Na 5 g, 溶于沸水 1 L 中, 配成 0.5% 的溶液。分别精密称取下述各组药物适量, 加入上述配制 0.5% CMC-Na 溶液, 涡旋混匀, 制成 TA 质量浓度均为 $1.7 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的混悬液, 大鼠灌胃剂量 $17 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 。

TA 组: 称取总生物碱 0.17 g, 以 0.5% CMC-Na 为溶剂配制成 100 mL; TA-Cou 配伍组: 取总生物碱 0.17 g、香豆素 0.40 g, 以 0.5% CMC-Na 为溶剂配制成 100 mL; TA-VO 配伍组: 取总生物碱 0.17 g、挥发油 0.25 mL, 以 0.5% CMC-Na 为溶剂配制成 100 mL; TA-Cou-VO 配伍组: 取总生物碱 0.17 g、香豆素 0.40 g、挥发油 0.25 mL, 以 0.5% CMC-Na 为溶剂配制成 100 mL。

给药方案与血样采集 大鼠禁食 12 h, 眼眶静脉取血 0.5 mL 作为零时间点。灌胃给予各组药物的 CMC-Na 混悬液, 并于给药后 5、15、30、60、90、120、180、240、360 和 420 min 眼眶静脉取血 0.5 mL ($n = 6$), 分别置于涂有肝素的 doff 管中, 以 $4000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心 10 min, 取上清液, $-20 \text{ }^\circ\text{C}$ 储存。

血浆样品的处理与测定^[3] 取 $-20 \text{ }^\circ\text{C}$ 储存的血浆样品, 水冲淋使其快速解冻, 精密吸取 200 μ L, 置于尖头离心管中, 加入 $1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 的氢氧化钠 50 μ L, 旋涡混合 2 min, 加入正己烷-异丙醇 (95 : 5) 2.5 mL, 旋涡混合 2 min, $4000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心 10 min。精密吸取上清液 2 mL, 于 $45 \text{ }^\circ\text{C}$ 水浴用氮气吹干, 用流动相 0.1 mL 复溶, $18000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心 10 min, 取 20 μ L, 按上述色谱条件进行 HPLC 测定。

TET 色谱峰确证 取灌胃后 1 h 的血浆样品 200 μ L, 按“血浆样品的处理与测定”项下, 同法操作, 进样测定, 进一步确证给药后的血浆中 TET 色谱。

质谱法鉴定 色谱条件: Luna C₁₈ 色谱柱 (150 mm×3.0 mm ID, 5 μ m, 迪马公司); 流动相: 乙腈-水溶液 (30 : 70) 等度洗脱; 流速: $0.4 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$; 检测

波长: 280 nm; 进样量 10 μL 。

质谱条件 扫描方式为正离子扫描 (ESI, m/z 200~700), 离子源温度 100 $^{\circ}\text{C}$, 脱溶剂气温度 350 $^{\circ}\text{C}$, 气体流速 11 $\text{L}\cdot\text{min}^{-1}$, 毛细管电压 4 kV, 喷雾气压力 310.5 kPa。

数据处理 应用 DAS2.0 药代动力学软件, 对药时曲线进行房室模型拟合, 求出药代动力学参数。采用 SPSS 统计软件对各组 TET 的药代动力学参数数据进行统计分析。

结果

1 方法的专属性

按“血浆样品的处理”项下操作, 在建立的色谱条件下, TET 与血浆中的内源性杂质有较好的分离度, 空白血浆中的内源性杂质及其他杂质不干扰样品峰, 基线噪音小, TET 的保留时间约为 5.8 min。血浆色谱图见图 1, 说明该方法专属性较高。

2 血浆中 TET 线性范围和检测灵敏度

取空白血浆 (肝素抗凝) 200 μL , 加入不同量的 TET 对照品甲醇溶液, 使血浆中药物质量浓度分别为 2.096、10.48、20.96、41.92、83.84 和 167.68 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$, 按血浆样品预处理方法操作。以 TET 的峰面积 (Y) 对其血药浓度 (C) 作图。结果 TET 在 2.096~167.68 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 内线性关系良好, 其回归方程为 $Y=2.1076C-1.8054$, $r=0.9993$ 。按“血浆样品的处理与测定”项下的方法操作, 配制血浆样品, 采用逐步稀释法, 测得定量下限为 2.096 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ (信噪比为 10); 检测限为

0.7 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ (信噪比为 3)。

3 准确度与精密度

用空白血浆配制低、中、高 (10.48、20.96 和 83.84 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$) 3 个浓度的质量控制样品各 5 份, 按“血浆样品预处理方法与测定”项下操作。测得 TET 峰面积, 代入随行标准曲线计算相应的药物浓度, 与理论值相比, 计算方法的准确度; 同一质量浓度每隔 1 h 测 1 次, 测定 3 次, 进行日内精密度计算; 每隔 1 d 测定 1 次, 测定 3 次, 进行日间精密度计算。结果见表 1, 结果表明日内和日间 RSD 值均小于 7%, 准确度在 94.0%~100.0%。

4 提取回收率试验

用空白血浆配制低、中、高 (10.48、20.96、83.84 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$) 3 个浓度的质量控制样品各 5 份, 按“血浆样品预处理方法与测定”项下操作。测定所得 TET 峰面积与同样量 TET 对照品溶液直接进样所得峰面积进行比较, 计算提取回收率。结果表明 TET 每种血浆浓度的平均提取回收率分别为 72.2%、81.3% 和 77.2%。

5 大鼠给药后的药代动力学

取健康雄性、雌性大鼠各 24 只, 平均分为 4 组,

Table 1 Accuracy and precision of TET in rats' plasma ($n=5$)

Concentration $/\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$	RSD/%		Accuracy/%
	Intra-day	Inter-day	
10.48	6.47	6.84	97.2
20.96	5.16	5.91	99.8
83.84	4.85	3.56	94.0

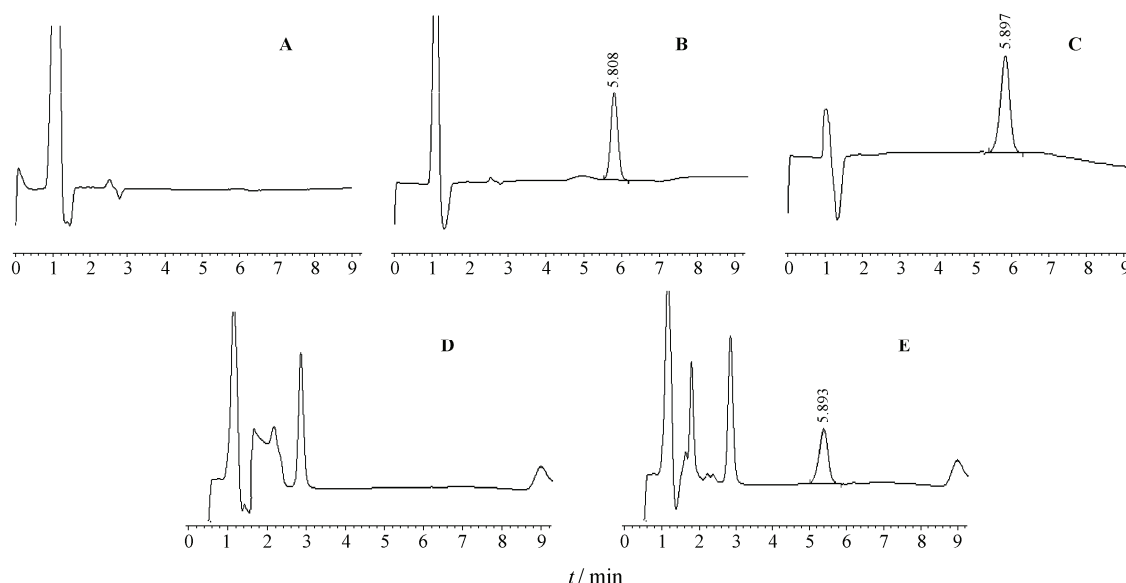


Figure 1 HPLC chromatograms of the plasma. A: Blank plasma; B: Blank plasma solution spiked with tetrahydropalmatine (TET); C: Control sample; D: Plasma sample solution after oral administration of volatile oil (VO) and coumarin (Cou) for 60 min; E: Plasma sample solution after oral administration total alkaloids (TA) for 60 min

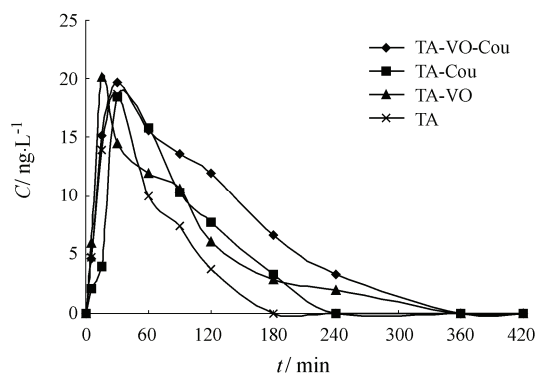


Figure 2 Mean plasma concentration-time profile of TET in rats' after oral administration of four groups of drug

即 TA 组、TA-VO 配伍组、TA-Cou 配伍组、TA-VO-Cou 配伍组, 各组大鼠给药后不同时间点取血, 测定血浆药物浓度, 绘制各时间点平均药-时曲线 (图 2)。

6 药代动力学分析

6.1 数据处理 采用 DAS2.1 药代动力学软件^[8]对药-时数据进行处理。各组药代动力学参数见表 2, 结果显示, 药时曲线符合二室开放模型, 权重系数 $W=1$ 。采用 SPSS 软件进行数据统计, 比较配伍各组与未配伍 TET 药代动力学参数的差异, 结果表明, 延胡索总生物碱与白芷有效组分配伍后 TET 的药代动力学特征有了较大的变化。

6.2 生物等效性评价 以生物碱组为参比, 其他配伍各组为受试组, 即 TA-VO、TA-Cou、TA-VO-Cou, 对以上 3 组分别与 TA 组的参数 AUC_{0-t} 、 $AUC_{0-\infty}$ 和 C_{max} 经对数转换后进行方差分析, 结果显示: 与 TA

组相比, 其他各组 $\ln AUC_{0-t}$ 、 $\ln AUC_{0-\infty}$ 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。经双单侧 t 检验及 90% 置信区间分析结果 (表 3) 表明, 延胡索总碱与白芷提取物配伍各组与延胡索总碱具有生物不等效性。

7 质谱法鉴定 TET 色谱峰

用质谱法进一步确证了给药后血浆中 TET 色谱峰, TET 相对分子质量为 355, 图 3A 为 TET 对照品的质谱图 ($M+1$), 图 3B 为给药后样品的质谱图。

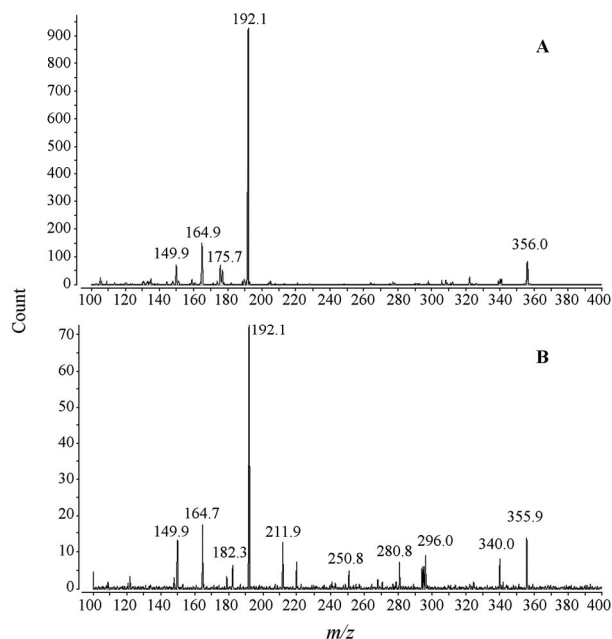


Figure 3 Mass-spectrogram of TET control sample (A) and plasma sample after oral administration TA for 60 min (B)

Table 2 Pharmacokinetic parameters of TET in plasma of rats' after administration of each group of drug ($\bar{x} \pm s$, $n = 6$)

Parameter	Group			
	TA	TA-VO	TA-Cou	TA-VO-Cou
$C_{max} / \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$	17.41 ± 2.99	18.63 ± 3.36	17.16 ± 3.16	18.26 ± 4.01
$AUC_{0-t} / \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{min}$	$1\ 312.34 \pm 265.32$	$1\ 674.32 \pm 142.07$	$1\ 590.36 \pm 228.25$	$2\ 416.84 \pm 400.13^{**}$
$AUC_{0-\infty} / \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{min}$	$1\ 345.10 \pm 201.41$	$1\ 821.83 \pm 166.59^*$	$1\ 872.86 \pm 262.75^*$	$2\ 709.76 \pm 458.97^{**}$
$AUMC_{0-t}$	$84\ 907.12 \pm 9\ 747.26$	$130\ 889.36 \pm 15\ 071.25^{**}$	$121\ 399.69 \pm 16\ 732.58^*$	$227\ 223.15 \pm 35\ 322.13^{**}$
$AUMC_{0-\infty}$	$94\ 817.52 \pm 10\ 088.12$	$179\ 776.05 \pm 13\ 857.82^{**}$	$195\ 543.71 \pm 14\ 084.51^{**}$	$324\ 731.68 \pm 37\ 619.12^{**}$
MRT_{0-t} / min	64.69 ± 4.08	$78.14 \pm 5.22^*$	$76.34 \pm 3.97^*$	$94.01 \pm 6.12^{**}$
$MRT_{0-\infty} / \text{min}$	70.49 ± 8.31	$98.67 \pm 11.07^*$	$104.40 \pm 10.91^*$	$119.83 \pm 12.35^{**}$
VRT_{0-t} / min^2	$2\ 243.85 \pm 329.75$	$3\ 190.71 \pm 432.98^*$	$1\ 836.44 \pm 215.27$	$3\ 577.08 \pm 302.14^{**}$
$VRT_{0-\infty} / \text{min}^2$	$3\ 628.78 \pm 588.45$	$8\ 436.688 \pm 2\ 013.20^*$	$7\ 022.12 \pm 1\ 698.50^*$	$9\ 623.81 \pm 2\ 875.43^*$
$t_{1/2z} / \text{min}$	43.35 ± 8.25	$64.34 \pm 10.78^*$	57.14 ± 9.71	$64.36 \pm 10.86^*$
T_{max} / min	30 ± 0	15 ± 0	30 ± 0	30 ± 0
$CL_z / F / \text{L} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$	0.37 ± 0.04	$0.27 \pm 0.03^*$	$0.26 \pm 0.02^*$	$0.19 \pm 0.02^{**}$
$V_z / F / \text{L} \cdot \text{kg}^{-1}$	23.26 ± 4.52	25.48 ± 6.37	22.01 ± 5.72	17.13 ± 5.87
Zeta / min^{-1}	0.016 ± 0.002	$0.011 \pm 0.003^*$	$0.012 \pm 0.002^*$	$0.011 \pm 0.002^*$
$C_z / \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$	0.52 ± 0.06	$1.58 \pm 0.08^{**}$	$3.43 \pm 0.05^{**}$	$3.15 \pm 0.06^{**}$ □

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ vs TA

Table 3 Bioequivalent consequence of TA and TA-VO, TA-Cou, TA-VO-Cou

Test	TA-VO			TA-Cou			TA-VO-Cou		
	lnAUC _{0-t}	lnAUC _{0-∞}	lnC _{max}	lnAUC _{0-t}	lnAUC _{0-∞}	lnC _{max}	lnAUC _{0-t}	lnAUC _{0-∞}	lnC _{max}
Tx1 ($t_{1-0.105} (s) = 2.015$)	6.81	6.50	7.58	5.63	6.05	2.98	6.23	8.29	4.87
Tx2 ($t_{1-0.105} (s) = 2.015$)	0.53	1.06	4.07	0.24	1.19	3.42	-2.93	-4.27	3.36
90% upper limit of confidence interval	149.9%	160.8%	115.5%	143.0%	167.9%	113.3%	242.9%	251.6%	116.2%
90% lower limit of confidence interval	112.5%	115.6%	99.0%	105.3%	115.9%	85.6%	141.5%	160.8%	93.4%

讨论

本实验所得 TET 血药浓度-时间数据显示, 4 组实验大鼠的最佳房室数均为二室 (权重 $W=1$)。即延胡索活性成分 TET 在体内的代谢过程符合一级二室模型。根据文献^[8,9]报道, $AUC_{0-∞}$ 、 C_{max}/AUC 分别作为吸收程度与吸收速度指标评价生物有效性, 由 4 组药代动力学参数结果表明, 与延胡索总生物碱组相比, 配伍白芷有效组分, 各组 TET 的 $AUC_{0-∞}$ 具有显著差异 ($P < 0.05$), 而 C_{max}/AUC 无显著差异, 说明白芷有效组分对延胡索总生物碱中 TET 的影响只是增加其吸收程度, 对其吸收速率影响很小。延胡索总生物碱-白芷总香豆素-挥发油配伍后 AUC_{0-t} 、 $AUC_{0-∞}$ 能显著提高, 表明配伍白芷中两种有效组分后可显著提高 TET 的生物利用度。MRT_{0-t} 为药物体内滞留时间的评价指标, 结果表明, 延胡索总生物碱配伍挥发油或总香豆素后, TET 在体内的滞留时间均有所增加, 因此, 分析配伍白芷有效组分能提高 TET 在大鼠体内的生物利用度可能与此有关。延胡索总生物碱、延胡索总生物碱-白芷总香豆素、延胡索总生物碱-白芷挥发油、延胡索总生物碱-白芷总香豆素-挥发油终末半衰期 ($t_{1/2z}$, 消除 $t_{1/2}$) 分别为 (43.35 ± 8.25) min、(57.14 ± 9.71) min、(64.34 ± 10.78) min、(64.36 ± 10.86) min, 说明该药的消除较快, 与白芷中两种有效组分配伍后, 其消除时间延长, 可能与白芷中挥发油、香豆素可延缓总生物碱中 TET 的消除有关。血药浓度达峰时间分别为 30、15、30 和 30 min, 达峰时间几组无差异, 表明 TET 吸收较快, 达峰较快。

体外有关 TET 的分析方法大多为 HPLC-UV 检测^[10,11], 但测定血浆中 TET 的方法较少报道^[3-5]。本实验采用了多种检测方法进行大鼠血浆中 TET 的测定, 结果发现, 由于在血浆存在的 TET 为痕量物质, 运用 HPLC-UV 无法检出, 而结合 HPLC 与荧光检测器 (FLD) 对血浆中 TET 进行检测, 定量限可达到 $2.096 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$, 检测灵敏度提高了 60 倍。本研究建立的 TET 的 HPLC/FLD 方法, 测定方法专一性、准确

性、灵敏度较高, 操作简便快速, 分析时间短, 且所用血浆量少, 为此类药物中 TET 的血药浓度分析提供了较有参考价值的方法。

中药复方元胡止痛方中为延胡索、白芷二味药配伍而用, 元胡止痛方为治疗气滞血瘀所致的胃痛、胸痛、头痛及月经痛的经典良方。临床上常见剂型有片剂、胶囊、软胶囊等, 对该方的配伍研究仅见朱央央等^[12]元胡止痛方配伍的化学和药效学比较研究, 未见有关其他对延胡索、白芷配伍的研究。本实验从药代动力学角度进行延胡索有效组分与白芷有效组分的配伍的研究, 药代动力学结果表明, 延胡索总生物碱与白芷挥发油或/和白芷总香豆素配伍后 TET 的药-时曲线下面积 (AUC) 明显提高, TET 在大鼠体内的滞留时间 (MRT) 明显延长, 终末半衰期 $t_{1/2z}$ 有所延长。第一次从药代动力学的角度阐明了该方配伍的合理性, 并能合理解释朱央央等^[12]得到的“元胡止痛方复方的药效明显优于单味延胡索的镇痛效果”结论。

References

- [1] Liu SY, Zhu WW, et al. Modern pharmacological research on alkaloids from *Corydalis yanhusuo* [J]. Chin J Pract Chin Mod Med (中华实用中西医杂志), 2006, 19: 83-84.
- [2] Zhang FQ, Nie H, Wei Y, et al. Advancement in chemical and pharmacological research on *Angelicae Dahuricae* [J]. J Nanjing Univ Tradit Chin Med (南京中医药大学学报), 2002, 18: 190-192.
- [3] Hong ZY, Fan GR, Chai YF, et al. Stereoselective pharmacokinetics of tetrahydropalmatine in rats [J]. Acta Pharm Sin (药学报), 2005, 40: 746-749.
- [4] Pang ZG, Wang BQ, Wang CY, et al. Pharmacokinetics study of tetrahydropalmatine in rabbits [J]. Chin J Pharm Anal (药物分析杂志), 1995, 15: 13-16.
- [5] Pang ZG, Wang BQ. Tetrahydropalmatine study of luminescence analysis on absorption and metabolism [J]. J Xi'an Med Univ (西安医科大学学报), 1995, 16: 284-286.
- [6] Yuan YF, Li XL, Liu ZL, et al. Analysis of DL-tetrahydropalmatine in *Corydalis yanhusuo* W.T.WANG by supercritical fluid

- extraction and HPLC [J]. Acta Pharm Sin (药学报), 1996, 31: 282-286.
- [7] Lin L, Liu JX, Zhang Y, et al. Pharmacokinetic studies of tetrahydropalmatine and dehydrocorydaline in rat after oral administration of Yanhusuo extraction by LC-MS/MS method [J]. Acta Pharm Sin (药学报), 2008, 43: 1123-1127.
- [8] Chen ZY, Zheng QS, Shun RY, et al. Functions of the DAS software for pharmacological calculation [J]. Chin J Clin Pharmacol Ther (中国临床药理学与治疗学), 2002, 7: 562-564.
- [9] Huang SK, Han KQ. Statistical approaches for assessment of bioequivalence [J]. Chin Pharm J (中国药学杂志), 1994, 29: 312.
- [10] Zhu YY, Yu BY. Determination of *dl*-tetrahydropalmatine and imperatorin in Yuanhu Zhitong prescription by RP-HPLC [J]. Chin Tradit Pat Med (中成药), 2004, 26: 455-458.
- [11] Shi Q, Wang W, Chen LR, et al. Determination of corydaline and tetrahydropalmatine in *Corydalis humosa* Migo [J]. West China J Pharm Sci (华西药学杂志), 2007, 22: 199-201.
- [12] Zhu YY, Yu BY. Comparative studies on chemistry and pharmacodynamics of the compatibility of Yuanhu Zhitong prescription [J]. J China Pharm Univ (中国药科大学学报), 2003, 34: 461-46.

关于召开“第5届华人药师临床药学专题研讨会”征文的通知

《中国新药与临床杂志》社主办、上海市药学会协办的“第5届华人药师临床药学专题研讨会”拟定于2009年11月下旬在上海市召开。届时将邀请国内各省市及我国台湾、香港地区，欧美，新加坡等地的医学家、药学家参加此次大会，并进行精彩的学术报告和学术交流。热烈欢迎所有相关领域的专家学者和同道踊跃投稿并参加会议，现将征文相关事项通知如下：

1 会议主题 抗肿瘤药物临床药学监护实践

2 征文内容

- (1) 抗肿瘤药物静脉注射液配制要求与管理；
- (2) 抗肿瘤药品种配制的配伍及稳定性；
- (3) 抗肿瘤治疗方案的解读；
- (4) 各种新问世抗肿瘤药物的介绍；
- (5) 抗肿瘤药物治疗的新思维与进展；
- (6) 药师在姑息疗法中的作用与地位；
- (7) 抗肿瘤药物临床药学监护实践。

3 论文要求 未在国内外公开刊物上发表的论文。论文要有创新性，引证资料可靠。字数一般在5000字以内，并附400字以内的摘要。请务必附通讯地址、联系电话、手机、E-mail，以便及时联系。论文入选后，将统一编印论文集。

4 论文截止日期 2009年9月15日。

5 投稿方式 本次大会只接收网上投稿收集论文，E-mail: xyylc_tougao@126.com，来稿请注明“CCPF会议投稿”。

6 联系方式 《中国新药与临床杂志》编辑部，电话：021-61673763(办)，E-mail: xyylc_ldl@126.com。