

丁香酚和氮酮均为油状液体而致。结果表明 3 种单品促透剂对其外观影响均较大, 不符合膜剂外观质量检查标准, 且在体外透皮吸收实验 4 h 时检测儿茶素透过量低。故单独使用 3 种促透剂时不能达到该制剂的质量要求。

### 3.2 联合促透剂应用实验结果与分析 正交设计法联合应用促透剂试验结果如下:

(1) 各组复方儿茶止泻膜外观检查表面光滑, 柔韧度较强, 色泽均匀, 无明显气泡, 均符合要求。

(2) 高效液相色谱法测定透皮试验 3 h 时儿茶素累积透过量, 结果分析见表 4, 表 5。

表 4 正交设计法联合促透剂应用试验结果

Tab 4 Results of the test the combined transdermal enhancers designed by the orthogonal design

试验号	A	B	C	体外透皮实验 3 h 儿茶素累积透过量/ $\mu\text{g}$
1	1	1	1	41 624
2	1	2	2	38 906
3	1	3	3	28 051
4	2	1	2	31 801
5	2	2	3	40 665
6	2	3	1	44 200
7	3	1	3	49 430
8	3	2	1	51 425
9	3	3	2	31 670
$K_1$	108 581	122 855	137 249	
$K_2$	116 666	130 996	102 377	$\Sigma y = 357 772$
$K_3$	132 525	103 921	118 146	
$k_1$	36 193. 67	40 951. 67	45 749. 67	39 752. 44
$k_2$	38 888. 67	43 665. 33	34 125. 67	
$k_3$	44 175. 00	34 640. 33	39 382. 00	
R	7 981. 33	9 025	11 624	

故 A、B、C 3 个因素对实验指标均有显著影响。

根据表 4 极差 R 值可以初步得出: 氮酮的促透效果最明显, 其次为丁香酚, 最小的为薄荷醇。根据

$K_1$ 、 $K_2$ 、 $K_3$  值的大小, 当选择联合促透剂组合为  $A_3 B_2 C_1$  时, 即: 薄荷醇、丁香酚和氮酮联合应用配比为 4%: 2%: 1%, 外观质量检查其柔软度、光滑度、均匀性均符合要求, 且无明显气泡, 体外透皮促透效果最明显。

表 5 联合促透剂应用的方差分析表

Tab 5 The variance analysis of the application of the combined transdermal enhancers

因素	偏差平方和 S	自由度 f	均方	F 比	P 值
总	520 211 510. 22	26			
A	98 910 121. 79	2	49 455 060. 89	11. 07	< 0. 01
B	128 647 508. 24	2	64 323 754. 12	14. 40	< 0. 01
C	203 293 434. 96	2	101 646 717. 5	22. 75	< 0. 01
误差	89 360 445. 23	20	4 468 022. 261		

注:  $F_{0.05(2, 26)} = 3. 37$ ,  $F_{0.01(2, 26)} = 5. 53$ ,  $F_A = 11. 07$ ,  $F_B = 14. 40$ ,  $F_C = 22. 75$  均大于  $F_{0.01(2, 26)} = 5. 53$

## 4 结论

应用联合促透剂, 薄荷醇、丁香酚和氮酮在 4%: 2%: 1% 的比例下制备复方儿茶止泻膜剂时, 膜剂的外观质量佳, 对儿茶素的促透作用最明显。

### 参考文献:

- [1] 王翔, 蔡溱, 卞艳芳, 等. 透皮促渗方法研究的新进展[J]. 药学服务与研究, 2009, 9(6): 400.
- [2] 张兆旺. 中药药剂学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2007: 462-463.
- [3] CF Jeff Wu, Michael Hamada. Experiments: Planning, Analysis, and Parameter Design Optimization[M]. John Wiley & Sons, 2003: 265-307.
- [4] 茆诗松, 周纪芴, 陈颖. 试验设计[M]. 中国统计出版社, 2004: 117-198.
- [5] 张瑞涛, 王晖, 陈丽. 均匀设计法筛选盐酸川芎嗪促透剂组方的最佳配比[J]. 中草药, 2007, 38(1): 51.

[收稿日期] 2010-11-06

# 液-质联用法同时测定大鼠血浆中的乌头碱、新乌头碱、次乌头碱及其药动学

武洁, 沈红, 朱玲英, 姚楠 (江苏省中医药研究院, 江苏 南京 210028)

[摘要] 目的: 建立 HPLC-MS 分析方法同时测定大鼠血浆中的乌头碱、新乌头碱、次乌头碱含量, 并用于研究大鼠口服附子煎液后乌头碱、新乌头碱、次乌头碱的药动学。方法: 血浆经氨水碱化后用醋酸乙酯进行液-液萃取。色谱柱为 Alltima C<sub>18</sub> 柱 (250 mm×4.6 mm, 5 $\mu\text{m}$ ), 流动相为甲醇-10 mmol·L<sup>-1</sup> 醋酸铵水溶液 (75: 25)。质谱检测方式为选择性离子监测, 选择监测的离子为  $m/z$  646. 45 (乌头碱),  $m/z$  632. 38 (新乌头碱),  $m/z$  615. 64 (次乌头碱) 和  $m/z$  336. 60 (盐酸小檗碱, 内标)。结果: 血浆中乌头碱在 0. 05~ 5  $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 、新乌头碱在 0. 5~ 50  $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 、次乌头碱在 2. 5~ 250  $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$  范围内线性关系良好, 定量限为 0. 05  $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ , 血浆中的平均提取回收率高于 90%, 批内和批间精密密度均小于 15%。结论: 本法灵敏、可靠、简便, 适用于乌头碱、新乌头碱、次乌头碱的药动学研究。

[关键词] 乌头碱; 新乌头碱; 次乌头碱; HPLC-MS 法; 药动学; 附子

[基金项目] 江苏省中医药管理局项目 (编号: LB09056) [作者简介] 武洁, 女, 硕士, 主管药师, 电话: 025-85608675, E-mail: wuji e13@hotmail.com

## Simultaneous determination of aconitine, mesaconitine and hypaconitine in rat plasma by HPLC-MS and its application to pharmacokinetic studies

WU Jie, SHEN Hong, ZHU Ling-ying, YAO Nan (Jiangsu Provincial Institute of Traditional Chinese Medicine, Jiangsu Nanjing 210028, China)

**ABSTRACT: OBJECTIVE** An HPLC-MS assay was established to determine aconitine, mesaconitine and hypaconitine simultaneously in rat plasma and used to investigate the pharmacokinetics of the three alkaloids. **METHODS** The plasma was alkalinized by ammonia water and extracted by ethyl acetate. The separation was carried out on an Alltima C<sub>18</sub> column (250 mm × 4.6 mm, 5 μm) at 35 °C. The mobile phase was methanol + 10 mmol·L<sup>-1</sup> ammonium acetate (75:25). HPLC-MS was performed in the selected ion monitoring (SIM) mode using target ions at *m/z* 646.45, *m/z* 632.38 and *m/z* 615.64 for the three alkaloids respectively and *m/z* 336.60 for the internal standard. A single dose of Radix Aconiti Lateralis Preparata was given to rats orally. Concentrations of aconitine, mesaconitine and hypaconitine in rat plasma were determined by HPLC-MS assay and main pharmacokinetic parameters were estimated. **RESULTS** The linear calibration curves were obtained in the concentration range of 0.05-5 μg·L<sup>-1</sup> for aconitine, 0.5-50 μg·L<sup>-1</sup> for mesaconitine and 2.5-250 μg·L<sup>-1</sup> for hypaconitine. The limits of quantification for the three alkaloids were all 0.05 ng·mL<sup>-1</sup>. The average extraction recoveries were more than 90% in rat plasma samples. The intra-day and inter-day precision were less than 15%. **CONCLUSION** This method is proved to be sensitive, reliable and simple, which is suitable for the study of pharmacokinetics of aconitine, mesaconitine and hypaconitine.

**KEY WORDS:** aconitine; mesaconitine; hypaconitine; HPLC-MS; pharmacokinetics; Radix Aconiti Lateralis Preparata

附子是毛茛科植物乌头 *Aconitum carmichaeli* Debx 子根的加工品, 具有镇静、镇痛、强心、抗炎、抗肿瘤等药理作用。附子中含有多种双酯型二萜类生物碱, 包括乌头碱、新乌头碱、次乌头碱, 此类生物碱具有较强的生理活性, 同时也是附子的毒性成分。为更安全的使用附子药材, 有必要对这些毒性成分的药理学加以研究。由于乌头类生物碱在体内代谢迅速, 因此测定其体内浓度需要极高的灵敏度。生物样本中乌头类生物碱的测定已有多篇文献报道, 大多采用 HPLC-紫外法<sup>[1]</sup>或是 HPLC-MS<sup>[2-5]</sup>法, 上述文献所用方法无法满足大鼠药动学测定灵敏度的要求。本文建立了灵敏、简便的 HPLC-MS 法同时分析血浆中的乌头碱、新乌头碱及次乌头碱, 并用于研究大鼠口服附子煎液后这 3 种乌头类生物碱的药动学。

### 1 材料

Waters2695-Micromass Quattro micro 液相色谱-质谱联用仪; Masslynx 4.1 数据处理系统; Milli-Q 纯水器 (美国); DAS2.0 数理统计软件 (上海中医药大学药物临床研究中心); 乌头碱 (批号 110720-200410)、新乌头碱 (批号 110799-200404)、次乌头碱 (批号 110798-200404) 和盐酸小檗碱 (内标, 批号 110713-200208) 对照品 (纯度均大于 98%) 均购自中国药品生物制品检定所; 生附子 (四川江油恒源医药股份有限公司, 批号 091121) 由本院资源化学室

的钱士辉研究员鉴定为毛茛科植物乌头的子根。甲醇为色谱纯, 醋酸铵、醋酸乙酯、氨水均为分析纯, 水经 Milli-Q 纯水器净化。SD 大鼠 (中国人民解放军军事医学科学院动物实验中心, 合格证号 SCXK (军) 2007-004) 6 只, ♂, 体质量 (260 ± 22) g。

### 2 方法

**2.1 溶液的配制** 精密称取对照品适量, 甲醇溶解, 制成乌头碱、新乌头碱、次乌头碱浓度分别为 0.05, 0.5, 2.5 g·L<sup>-1</sup> 的储备液, 并用甲醇稀释成系列对照品溶液供分析用。

用甲醇溶解盐酸小檗碱对照品, 制成质量浓度为 0.48 g·L<sup>-1</sup> 的内标储备液, 并用甲醇稀释至 0.48 mg·L<sup>-1</sup> 的内标溶液。

**2.2 附子煎液的制备** 生附子用 30% 乙醇加热回流提取 30 min, 趁热过滤, 将滤液于 60 °C 减压旋转蒸发, 浓缩至药材质量浓度为 0.5 g·mL<sup>-1</sup>。用 HPLC 法测定附子煎液中乌头碱、新乌头碱、次乌头碱的质量浓度分别为 15.7, 71.0, 445.3 mg·L<sup>-1</sup>。

**2.3 分析条件** 色谱柱: Alltima C<sub>18</sub> 柱 (250 mm × 4.6 mm, 5 μm); 流动相: 甲醇-10 mmol·L<sup>-1</sup> 醋酸铵水溶液 (75:25); 流速: 1.0 mL·min<sup>-1</sup>, 柱后分流; 约 0.2 mL·min<sup>-1</sup> 进入质谱检测器; 柱温: 35 °C。

离子极性为正离子, 电喷雾离子化, 毛细管电压 3 kV, 离子源温度 120 °C, 干燥气温度 400 °C, 干燥气流速 400 L·h<sup>-1</sup>。检测方式为选择性离子监测

(SIR), 用于定量分析监测的离子为: 乌头碱  $m/z$  646. 45, 新乌头碱  $m/z$  632. 38, 次乌头碱  $m/z$  615. 64, 内标盐酸小檗碱  $m/z$  336. 60, 4 个离子相应的锥孔电压分别为 50, 50, 50, 30 V。

**2.4 血浆样品的处理** 取待测血浆 150  $\mu\text{L}$  于 1.5 mL eppendorf 管中, 加入内标盐酸小檗碱溶液 (0. 48  $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ ) 10  $\mu\text{L}$ 、氨水 20  $\mu\text{L}$ , 振荡 10 s, 加醋酸乙酯 1 mL, 振荡 2 min, 15 000  $\text{r} \cdot \text{min}^{-1}$  离心 10 min, 取上清液 900  $\mu\text{L}$  于 45  $^{\circ}\text{C}$  真空浓缩至干, 残渣加 100  $\mu\text{L}$  流动相溶解, 振荡 2 min, 15 000  $\text{r} \cdot \text{min}^{-1}$  高速离心 5 min, 上清液 20  $\mu\text{L}$  进入 LG-MS 分析。

**2.5 受试大鼠给药方案** SD 大鼠 6 只, 禁食过夜至少 10 h (不禁水), 于次日早晨以 3  $\text{mL} \cdot \text{kg}^{-1}$  灌胃附子煎液, 附子剂量为 1. 5  $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ , 分别于给药前及给药后 0. 333, 0. 667, 1, 1. 5, 2, 4, 8, 12, 24, 36, 48 h 眼底静脉丛取血 300  $\mu\text{L}$ , 分离出血浆冷冻至分析, 每次取血后给大鼠补充等量的生理盐水。

**3 结果**

**3.1 方法的专属性** 在上述色谱条件下, 乌头碱、新乌头碱、次乌头碱和内标盐酸小檗碱峰形良好, 保留时间分别为 5. 73, 5. 56, 5. 73, 4. 72 min (图 1), 血浆中的杂质不干扰样品测定。

**3.2 线性关系及检测限** 分别精密吸取系列浓度的对照品溶液 15  $\mu\text{L}$ , 加入至 150  $\mu\text{L}$  大鼠空白血浆中, 配成含乌头碱质量浓度为 0.05, 0. 1, 0. 2, 0. 5, 1, 2, 5  $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ , 新乌头碱质量浓度为 0. 5, 1, 2, 5, 10, 20, 50  $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ , 次乌头碱质量浓度为 2. 5, 5, 10, 25, 50, 100, 250  $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$  的标准血浆, 按“2. 4”项下操作, 记录峰面积。以生物碱峰面积与内标峰面积的比值 ( $f$ ) 对浓度 ( $C$ ) 作直线回归。得回归方程: 乌头碱:  $f_1 = 0. 140 4C_1 + 0. 017 8 (r_1 = 0. 999 5)$ ; 新乌头碱:  $f_2 = 0. 170 1C_2 + 0. 003 4 (r_2 = 0. 999 3)$ ; 次乌头碱:  $f_3 = 0. 084 2C_3 + 0. 156 1 (r_3 = 0. 999 7)$ 。血浆中 3 种生物碱的定量限均为 0. 05  $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$  ( $S/N > 10$ )。

**3.3 回收率试验** 配制含生物碱低、中、高浓度的血浆样品, 其中乌头碱质量浓度为 0.05, 0. 5, 5  $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ , 新乌头碱浓度为 0. 5, 5, 50  $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ , 次乌头碱质量浓度为 2. 5, 25, 250  $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ , 先不加内标, 按“2. 4”项下操作, 离心后上清液中加入内标溶液 10  $\mu\text{L}$ , 真空浓缩至干。另外, 取空白血浆 150  $\mu\text{L}$ , 不加内标, 按“2. 4”项下操作, 离心后上清液中加入相应浓度的生物碱对照品溶液和内标溶液, 真空浓缩至干。残渣用 100  $\mu\text{L}$  流动相溶解, 进样分析, 得到生物碱和内标的峰面积比值。将 2 种处理方法得到的峰面积比值进行比较, 得到生物碱的提取回收率, 结果见表 1。

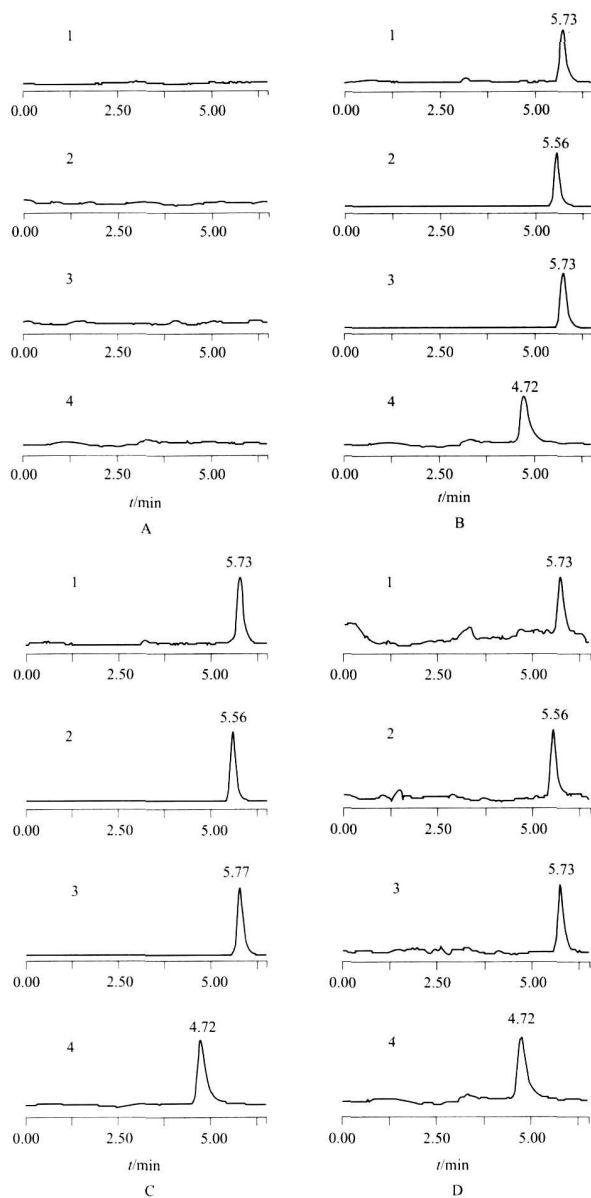


图 1 乌头碱、新乌头碱、次乌头碱及盐酸小檗碱色谱图  
A. 空白血浆; B. 空白血浆中加入乌头碱、新乌头碱、次乌头碱及内标盐酸小檗碱对照品; C. 大鼠给药后 2 h 的血浆; D. 乌头碱、新乌头碱、次乌头碱血浆定量限 (0. 05  $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ ); 1-乌头碱; 2-新乌头碱; 3-次乌头碱; 4-盐酸小檗碱  
Fig 1 Chromatograms of aconitine, mesaconitine, hyaconitine and berberine hydrochloride  
A. blank plasma; B. blank plasma spiked with aconitine, mesaconitine, hyaconitine and IS; C. rat plasma of administering Radix Aconiti Lateralis Preparata 2 h later; D. LOQ of aconitine, mesaconitine and hyaconitine (0. 05  $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ ); 1- aconitine; 2- mesaconitine; 3- hyaconitine; 4- berberine hydrochloride

另外配制含 3 种生物碱低、中、高浓度的血浆样品, 按“2. 4”项下操作, 记录峰面积。以生物碱与内标的峰面积比值带入当日随行标准曲线, 计算所得浓度除以加入浓度, 即得相对回收率, 结果见表 1。

**3.4 精密度试验** 配制含乌头碱质量浓度为 0. 05,

0.5, 5  $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ , 相对应新乌头碱质量浓度为 0.5, 5, 50  $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ , 次乌头碱质量浓度为 2.5, 25, 250  $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$  的血浆样品, 按“2.4”项下操作, 每种浓度各做 15 份样品, 每一浓度在 1 d 内测定 5 次考察批内精密性, 连续 3 d 测定考察批间精密性。将峰面积比值代入当天标准曲线计算浓度, 并求得批内和批间精密性。结果见表 2。

表 1 生物碱在血浆中的回收率( $\bar{x}\pm s$ )

Tab 1 Recovery of the alkaloids from plasma( $\bar{x}\pm s$ )

药物名称	添加质量浓度/ $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$	提取回收率/%	相对回收率/%
乌头碱	0.05	94.8 $\pm$ 4.5	109.0 $\pm$ 5.4
	0.5	95.9 $\pm$ 4.0	97.7 $\pm$ 2.6
	5	93.2 $\pm$ 4.8	96.7 $\pm$ 4.4
新乌头碱	0.5	98.2 $\pm$ 4.9	91.5 $\pm$ 5.8
	5	90.3 $\pm$ 4.7	103.7 $\pm$ 1.9
	50	96.1 $\pm$ 4.0	98.1 $\pm$ 2.6
次乌头碱	2.5	97.5 $\pm$ 8.3	101.0 $\pm$ 4.3
	25	96.8 $\pm$ 5.7	100.5 $\pm$ 6.0
	250	95.2 $\pm$ 3.5	102.5 $\pm$ 6.0

表 2 分析方法的精密性( $\bar{x}\pm s$ )

Tab 2 The precision of the assay( $\bar{x}\pm s$ )

药物名称	添加质量浓度/ $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$	批内精密性		批间精密性	
		测定浓度/ $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$	RSD/%	测定浓度/ $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$	RSD/%
乌头碱	0.05	0.055 $\pm$ 0.005	8.77	0.053 $\pm$ 0.004	8.23
	0.5	0.500 $\pm$ 0.029	5.81	0.496 $\pm$ 0.018	3.64
	5	4.983 $\pm$ 0.217	4.35	4.922 $\pm$ 0.198	4.02
新乌头碱	0.5	0.526 $\pm$ 0.014	2.67	0.487 $\pm$ 0.039	7.94
	5	5.204 $\pm$ 0.408	7.84	5.043 $\pm$ 0.315	6.24
	50	49.563 $\pm$ 1.436	2.90	49.348 $\pm$ 1.373	2.78
次乌头碱	2	2.434 $\pm$ 0.177	7.26	2.523 $\pm$ 0.135	5.34
	25	26.871 $\pm$ 1.266	4.71	25.787 $\pm$ 1.387	5.38
	250	262.728 $\pm$ 6.778	2.58	258.359 $\pm$ 9.539	3.69

3.5 稳定性试验 配制含乌头碱质量浓度为 0.05, 0.5, 5  $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ , 相对应新乌头碱质量浓度为 0.5, 5, 50  $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ , 次乌头碱质量浓度为 2.5, 25, 250  $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$  的血浆样品, 按“2.4”项下操作, 分别进行血浆室温放置、提取物冰箱中保存、冷冻和冻融稳定性考察, 结果 3 种物质在血浆中测定浓度的相对误差小于 15%, 说明血浆室温放置 12 h 含量没有下降; 血浆经过提取、干燥后于 4  $^{\circ}\text{C}$  冰箱中保存 48 h 含量未发生变化; 血浆在 -20  $^{\circ}\text{C}$  冰箱中储存 5 d 和在 5 d 内反复冻融 3 次未出现降解。

3.6 药动学研究 采用 DAS 2.0 软件以统计矩方法求算大鼠单剂量口服附子煎液后乌头碱、新乌头碱、次乌头碱的药动学参数, 结果见表 3, 平均血药浓度-时间曲线见图 2。

#### 4 讨论

由于乌头类生物碱分子结构中含有酯基, 易溶于有机溶剂, 加入氨水用来碱化药物, 可以增加其在有机溶剂中的溶解度, 用醋酸乙酯为提取溶剂可获得较高的提取回收率。流动相中含有较高比例的有机相, 一方面可以使药物被较快洗脱, 节省分析时

间; 另一方面使药物在经过离子源时有较高的离子化效率, 提高检测灵敏度。本试验中, 每个样本的分析时间仅为 6.5 min, 适用于大批样品的分析测定。

表 3 乌头碱、新乌头碱、次乌头碱的主要药动学参数( $\bar{x}\pm s$ )

Tab 3 Main pharmacokinetic parameters of aconitine, mesaconitine and hypaconitine( $\bar{x}\pm s$ )

药动学参数	乌头碱	新乌头碱	次乌头碱
$C_{\text{max}}/\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$	1.25 $\pm$ 0.33	11.53 $\pm$ 7.18	106.73 $\pm$ 66.88
$T_{\text{max}}/\text{h}$	0.95 $\pm$ 0.43	1.06 $\pm$ 0.38	1.14 $\pm$ 0.52
MRT/h	13.65 $\pm$ 2.08	15.45 $\pm$ 1.86	14.34 $\pm$ 1.92
$t_{1/2}/\text{h}$	13.07 $\pm$ 2.00	16.28 $\pm$ 4.63	15.30 $\pm$ 4.72
$\text{AUC}_{0\rightarrow\tau}/\text{ng}\cdot\text{h}\cdot\text{mL}^{-1}$	12.80 $\pm$ 3.36	103.75 $\pm$ 66.95	670.92 $\pm$ 283.51
$\text{AUC}_{0\rightarrow\infty}/\text{ng}\cdot\text{h}\cdot\text{mL}^{-1}$	13.73 $\pm$ 3.67	119.82 $\pm$ 70.43	768.35 $\pm$ 297.67

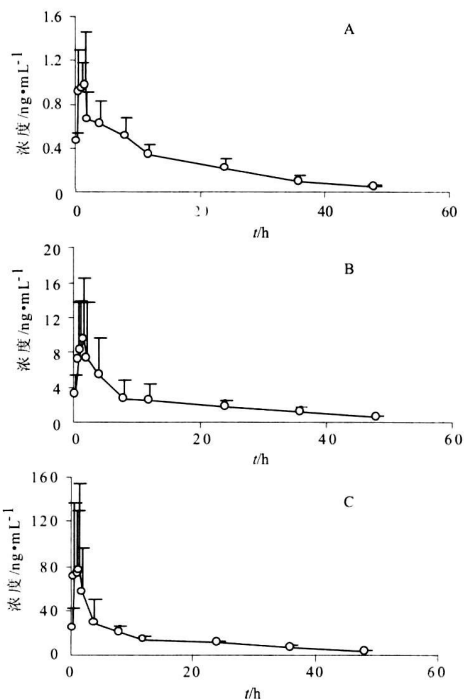


图 2 平均血药浓度-时间曲线( $n=6, 1.5\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ )

A. 马头碱; B. 新乌头碱; C. 次乌头碱

Fig 2 Mean drug plasma concentration-time curve of hypaconitine in rat after a single oral dose of Radix Aconiti Lateralis Preparata ( $n=6, 1.5\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ )

A. Radix Aconiti Lateralis Preparata; B. Radix Aconiti Lateralis Preparata; C. Radix Aconiti Lateralis Preparata

乌头碱、新乌头碱及次乌头碱在大鼠体内的浓度很低, 主要是因为附子在炮制过程中, 双酯型二萜生物碱易发生水解反应, 生成毒性更小的单酯型二萜生物碱, 从而达到减毒增效的目的<sup>[6]</sup>。大鼠服用的附子煎液中 3 种生物碱的浓度比为 1: 4.5: 28, 而三者在大鼠体内的 AUC 比为 1: 8: 52, 说明新乌头碱与次乌头碱在大鼠体内的吸收程度相同, 乌头碱的吸收程度比其他 2 种生物碱低了一倍左右, 这可能与乌头碱在体内有多种代谢产物有关<sup>[7]</sup>。3 种生物碱的达峰时间及半衰期无明显差异, 说明三者在大鼠体内的吸收和消除速率基本一致。

参考文献:

- [1] 粟贵, 廖林川, 颜有仪, 等. HPLC 同时测定生物样品中新乌头碱、乌头碱、次乌头碱的含量[J]. 中国药理学杂志, 2009, 44(12): 946-950.
- [2] 张润生, 余琛, 刘昱一, 等. 血液中乌头碱、次乌头碱、新乌头碱的 LC/MS/MS 分析[J]. 中国法医学杂志, 2004, 19(5): 265-267.
- [3] 邱葵, 吴华, 王鹤尧. LG-MS/MS 方法同时测定人血浆和尿液中乌头碱与次乌头碱的含量[J]. 中国药理学杂志, 2010, 45(8): 633-636.
- [4] Hayashida M, Hayakawa H, Wada K, *et al.* A column-switching LC/MS/ESI method for detecting tetrodotoxin and Aconitum alkaloids in serum[J]. Legal Medicine, 2003, 5 (Supplement 1): S104-S104.
- [5] Zhang F, Tang MH, Chen LJ, *et al.* Simultaneous quantitation of aconitine, mesaconitine, hypaconitine, benzoylaconine, benzoylmesaconine and benzoylhypaconine in human plasma by liquid chromatography tandem mass spectrometry and pharmacokinetics evaluation of "SHEN-FU" injectable powder[J]. J Chromatogr B, 2008, 873(2): 173-179.
- [6] 包懿, 宋凤瑞, 刘志强, 等. 乌头碱类双酯型二萜生物碱水解反应的电喷雾质谱分析[J]. 质谱学报, 2009, 30(1): 4-5.
- [7] 随志刚, 姜雅秋, 刘志强, 等. 乌头碱在家兔肠道内代谢产物的 LC/ESI-MS<sup>n</sup> 研究[J]. 化学学报, 2009, 67(21): 2439-2444.

[收稿日期] 2010-08-19

## 鱼腥草注射液不良反应与甲基正壬酮含量的相关性

叶世芸<sup>1</sup>, 卢顺林<sup>2</sup>, 李云超<sup>1</sup>, 李开斌<sup>3</sup>, 马四补<sup>1</sup> (1. 贵阳中医学院, 贵州 贵阳 550002; 2. 贵阳高新瑞得科技开发有限公司, 贵州 贵阳 550008; 3. 安顺市药品检验所, 贵州 安顺 561000)

**[摘要]** 目的: 探讨鱼腥草注射液不良反应与甲基正壬酮含量的相关性。方法: 以甲基正壬酮为含量指标, 考察了贵阳三桥、安顺旧州 2 个产地鱼腥草原料药材于一个生长周期中每月含量的动态变化和 2001、2002、2003 年度各月份生产的 10、50、100 mL 3 个规格鱼腥草注射液成品的含量变化情况。通过查阅文献报道中的鱼腥草注射液不良反应事件, 对有生产批号的鱼腥草注射液的季节分布情况进行研究, 来浅析鱼腥草注射液不良反应发生的原因与甲基正壬酮含量的相关性及其与季节的关系。结果: 贵州不同产地鱼腥草原料中甲基正壬酮含量以 8 月份(夏季)为最高, 不同年度、不同季节、不同规格鱼腥草注射液中甲基正壬酮含量的最高值和较高值也集中出现在夏/秋季节, 鱼腥草注射液不良反应在春季生产的产品批次发生较多。结论: 无论药材和注射液成品, 甲基正壬酮含量均在夏/秋季较高, 鱼腥草注射液中甲基正壬酮的含量与季节有关, 而报道的不良反应成品的批号月份多发生在春季, 故甲基正壬酮含量高低与其不良反应无关。

**[关键词]** 鱼腥草注射液; 不良反应; 甲基正壬酮含量; 季节; 相关性

[中图分类号] R965 [文献标识码] A [文章编号] 1004-5213(2011)14-1166-04

## Study on the correlation between adverse reaction of Herba Houttuyniae injection and the content of 2-undecanone

YE Shi-yun<sup>1</sup>, LU Shun-lin<sup>2</sup>, LI Yun-chao<sup>1</sup>, LI Kai-bin<sup>3</sup>, MA Si-bu<sup>1</sup> (1. Guiyang College of Traditional Chinese Medicine, Guizhou Guiyang 550002, China; 2. Guiyang High Technology Development Co., Ltd. Reid, Guizhou Guiyang 550008, China; 3. Anshun Institute for Drug Control, Guizhou Anshun 561000, China)

**ABSTRACT: OBJECTIVE** To explore the correlation between adverse reaction of Herba Houttuyniae injection and the content of 2-undecanone. **METHODS** To determine the content of 2-undecanone in Herba Houttuyniae once a month in its growth cycle from the area of Sanqiao of Guiyang and Jiuzhou of Anshun, and to determine the content in Herba houttuyniae injection of 10, 50 and 100ml produced in years 2001, 2002, 2003. Consulting reference to make sure the season distribution of adverse reaction of Herba houttuyniae injection and to analyze the relation between the season of the adverse reaction the content of 2-undecanone. **RESULTS** The content of 2-undecanone of Herba Houttuyniae from all area of Guizhou was the highest in August (summer). In general, the content of 2-Undecanone of Herba Houttuyniae is the highest or was higher in season summer and autumn in all year. But the adverse reaction of Herba Houttuyniae injection appeared usually in spring. **CONCLUSION** The content of 2-undecanone is higher in summer and autumn at both medicinal materials and injection. The content of 2-undecanone in Herba Houttuyniae injection is related to the season. The adverse reaction reported mostly happened in spring. The content of 2-undecanone has done nothing to the adverse reaction.

**KEY WORDS:** Herba Houttuyniae injection; adverse reaction; the content of 2-undecanone; season; correlation

[基金项目] 贵州省中药现代化专项项目(黔科合中药专字 No. 200376); 贵州省卫生厅青年基金项目(黔卫发 No. 2002149) [作者简介] 叶世芸, 女, 副研究员, 电话: 0854-5615344, E-mail: lihaolara@sina.com

© 1994-2012 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. <http://www.cnki.net>