

丹参酮 II_A 在 Beagle 犬体内的血药浓度测定及其药动学研究^Δ

缪明星^{1*}, 黄莉莉², 王欣^{2#} (1. 中国药科大学药学院, 南京 210098; 2. 南京大学医学院附属鼓楼医院药剂科, 南京 210008)

中图分类号 R285.5; R972 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)19-2632-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.19.12

摘要 目的: 建立丹参酮 II_A 血药浓度测定方法, 并用于丹参酮 II_A 在 Beagle 犬体内的药动学研究。方法: 采用高效液相色谱 (HPLC) 法。色谱柱为 Phenomenex Luna C₁₈, 流动相为水 (5 mmol/L 醋酸铵+0.05% H₃PO₄)-乙腈, 流速为 1.0 ml/min, 检测波长为 270 nm, 柱温为 40 °C, 进样量为 20 μl。9 只 Beagle 犬随机分为丹参酮 II_A 低、中、高剂量 (2、4、8 mg/kg) 组, 分别于 iv 给药前及给药后 2、5、10、15、20、30、45、60、75、90、120 min, 从前肢静脉取血测定血药浓度, 采用 DAS 2.0 软件计算药动学参数。结果: 丹参酮 II_A 检测质量浓度线性范围为 0.097 5~12.50 μg/ml ($r=0.999\ 8$), 精密性、稳定性试验的 RSD 均小于 10%, 方法回收率为 100.4%~107.2%, 提取回收率为 90.2%~92.3%。丹参酮 II_A 低、中、高剂量组 $t_{1/2\alpha}$ 分别为 (1.01 ± 0.27)、(1.03 ± 0.46)、(1.51 ± 0.65) min, $t_{1/2\beta}$ 分别为 (16.25 ± 4.78)、(22.42 ± 9.32)、(24.45 ± 12.02) min, AUC_{0-120 min} 分别为 (150.88 ± 45.25)、(305.44 ± 92.55)、(643.67 ± 178.27) μg·min/ml, CL 分别为 (12.01 ± 4.36)、(12.78 ± 5.06)、(12.17 ± 5.41) ml/(min·kg)。结论: 本方法精密性、稳定性和准确度均符合生物样品测定要求, 丹参酮 II_A 在 Beagle 犬体内 AUC_{0-120 min} 与剂量呈现良好的线性关系。

关键词 丹参酮 II_A; 高效液相色谱法; 药动学; Beagle 犬; 血药浓度

Study on the Plasma Concentration Determination and Pharmacokinetics of Tanshinone II_A in Beagle Dogs

MIAO Ming-xing¹, HUANG Li-li², WANG Xin² (1. School of Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing 210098, China; 2. Dept. of Pharmacy, the Affiliated Drum Tower Hospital of Nanjing University Medical School, Nanjing 210008, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To establish a method for determining plasma concentrations of tanshinone II_A and use it for pharmacokinetics study of tanshinone II_A in Beagle dogs. METHODS: HPLC was performed on the column of Phenomenex Luna C₁₈, with the mobile phase of water (5 mmol/L of ammonium acetate+0.05% H₃PO₄)-acetonitrile at flow rate of 1.0 ml/min; the detection wavelength was 270 nm, column temperature was 40 °C and the volume was 20 μl. 9 Beagle dogs were randomly divided into tanshinone II_A low, medium and high dose groups (2, 4 and 8 mg/kg), blood was respectively taken from forelimb venous blood to determine the plasma concentration before and after 2, 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60, 75, 90 and 120 min of iv administration. DAS 2.0 software was used to calculate the pharmacokinetic parameters. RESULTS: The linear range of tanshinone II_A was 0.097 5-12.50 μg/ml ($r=0.999\ 8$); the RSDs of precision and stability tests were all less than 10%; the method recovery was 100.4%-107.2%, and extraction recovery was 90.2%-92.3%. The $t_{1/2\alpha}$ in tanshinone II_A low, medium and high dose groups were respectively (1.01 ± 0.27), (1.03 ± 0.46) and (1.51 ± 0.65) min; $t_{1/2\beta}$ were respectively (16.25 ± 4.78), (22.42 ± 9.32) and (24.45 ± 12.02) min; AUC_{0-120 min} were respectively (150.88 ± 45.25), (305.44 ± 92.55) and (643.67 ± 178.27) μg·min/ml; and CL were respectively (12.01 ± 4.36), (12.78 ± 5.06) and (12.17 ± 5.41) ml/(min·kg). CONCLUSIONS: The precision, stability and recovery of the method are all in line with the determination requirements of biological samples, and tanshinone II_A showed a good linear relationship with dose in Beagle dogs in AUC_{0-120 min}.

KEYWORDS Tanshinone II_A; HPLC; Pharmacokinetics; Beagle dog; Plasma concentration

丹参为唇形科植物丹参 (*Salvia miltiorrhiza* Bge.) 的干燥根及根茎, 其化学成分可分为脂溶性和水溶性两类, 丹参酮 II_A 是丹参脂溶性成分的代表。相关药理学研究报道, 丹参酮 II_A 具有广泛的生理活性, 包括抗炎抑菌、抗氧化、保肝及改善肝功能、保护脊髓背角神经、保护肾小管的正常结构和延缓肾间质纤维化、抗癌、改善血液循环等药理作用^[1-2]。其对心脑血管

作用的研究在医药领域、尤其在中药领域受到国内外学者的高度重视^[3-4]。目前, 已有文献报道关于液相色谱-质谱联用 (LC-MS/MS) 法测定 Beagle 犬血浆中丹参酮 II_A 血药浓度及口服丹参酮 II_A 后的药动学研究^[5], 但尚未见 iv 给予丹参酮 II_A 后 Beagle 犬体内药动学研究的文献报道。笔者建立了高效液相色谱 (HPLC) 法测定 Beagle 犬血浆中丹参酮 II_A 血药浓度, 并用于 iv 给予丹参酮 II_A 后 Beagle 犬体内的药动学研究, 以期今后全面评价丹参酮 II_A 体内药动学提供参考。

1 材料

1.1 仪器

Shimadzu 高效液相色谱系统, 包括 LC-20AD 型送液泵 (2

^Δ 基金项目: 中华医学会医学教育研究课题资助项目 (No.2012-SY-44)

* 讲师, 硕士。研究方向: 药理学、药动学。电话: 025-83271414。E-mail: mmx0224@cpu.edu.cn

通信作者: 主管药师。研究方向: 药剂学、药房管理。电话: 025-83304616。E-mail: 20031269@qq.com

个)、DGU-20A3型在线脱气机、SIL-20A型自动进样器、CTO-20A柱温箱、SPD-20A型紫外检测器、CBM-20A型系统控制器和Shimadzu Labsolutions色谱工作站(日本岛津公司);Milli-Q Gradient A10型超纯水器(美国密里博公司);SPD2010-230型台式真空浓缩仪、Sorvall Stratos台式高速冷冻离心机(美国热电公司);Vortex-2型旋涡混合器(美国科学工业公司)。

1.2 药品与试剂

丹参酮Ⅱ_A对照品(批号:Y0001560,纯度:≥99%)、黄芩苷(内标,批号:94121,纯度:≥99%)均购自西格玛奥德里奇(上海)贸易有限公司;乙腈(色谱级)购自德国默克公司;其余试剂均为市售分析纯。

1.3 动物

Beagle犬9只,体质量(10.0±1.0) kg,♀♂兼用,购自扬州四方实验动物科技有限公司[实验动物使用合格证号:SCXK(苏)2008-0006]。

2 方法与结果

2.1 溶液的制备

2.1.1 对照品溶液的制备 精密称取丹参酮Ⅱ_A对照品5.00 mg,置于10 ml量瓶中,用甲醇溶解并定容至刻度,制备成质量浓度为500 μg/ml的贮备液。临用前,用超纯水稀释成质量浓度为0.097 5、0.195、0.39、0.78、1.56、3.12、6.25、12.50 μg/ml的丹参酮Ⅱ_A对照品系列溶液。

2.1.2 内标溶液的制备 精密称取黄芩苷10.00 mg,置于10 ml量瓶中,用甲醇溶解,并定容至刻度,制备成质量浓度为1 mg/ml的贮备液。临用前,用超纯水稀释成质量浓度为40 μg/ml的内标溶液。

2.2 质控样品的制备

分别取空白血浆90 μl,加入不同质量浓度的对照品溶液10 μl及内标溶液10 μl,制备成低、中、高质量浓度(0.195、1.56、10.0 μg/ml)的质控样品,-20℃贮藏,备用。

2.3 色谱条件

色谱柱:Phenomenex Luna C₁₈(150 mm×4.6 mm,5 μm);流动相:水(含5 mmol/L醋酸铵和0.05% H₃PO₄)-乙腈(70:30,V/V);流速:1.0 ml/min;检测波长:270 nm;柱温:40℃;进样量:20 μl。

2.4 血浆样品的预处理

吸取血浆样品100 μl,加内标溶液10 μl,混匀后,加入1.3 ml乙酸乙酯,振荡5 min,以离心半径为8 cm、5 000 r/min离心10 min,取上清1.2 ml,45℃氮气吹干,残留物用100 μl流动相溶解,再以离心半径为8 cm、18 000 r/min离心10 min。按“2.3”项下色谱条件进样测定,记录色谱图,以丹参酮Ⅱ_A与内标峰面积比值进行定量分析。

2.5 方法专属性考察

分别取空白血浆、对照品、给药30 min后血浆,按“2.4”项下方法处理后,按“2.3”项下色谱条件进样测定,记录色谱图。结果显示,丹参酮Ⅱ_A的保留时间约为5.9 min,内标保留时间约为4.5 min,Beagle犬血浆样品峰和内标峰有较好的分离度,血浆中内源性物质与其他药物代谢物不干扰测定,基线噪音小,表明该方法专属性较好。色谱见图1。

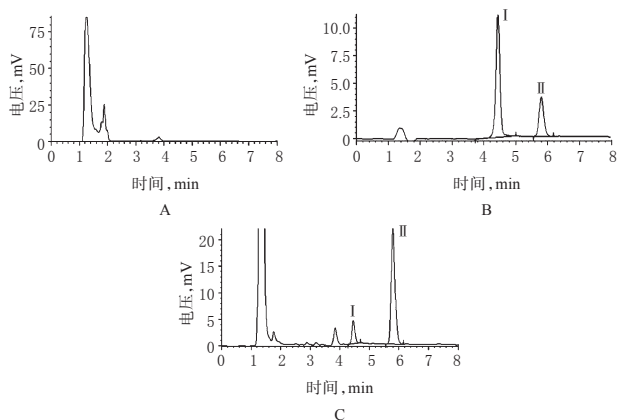


图1 高效液相色谱图

A.空白血浆;B.对照品;C.给药30 min后血浆;I.内标;II.丹参酮Ⅱ_A

Fig 1 HPLC chromatograms

A. blank plasma; B. reference; C. plasma after 30 min of administration; I. internal standard; II. tanshinone II_A

2.6 线性关系考察

取Beagle犬空白血浆90 μl于1.5 ml环氧树脂(EP)管中,精密加入10 μl不同质量浓度的丹参酮Ⅱ_A对照品溶液,旋涡混匀,制备成质量浓度分别为0.097 5、0.195、0.39、0.78、1.56、3.12、6.25和12.50 μg/ml血浆样品,按“2.4”项下方法处理后,按“2.3”项下色谱条件进样测定,记录色谱图。以参酮Ⅱ_A峰面积(A_s)和内标峰面积(A_i)的比值($f=A_s/A_i$)为纵坐标、血药浓度(c , μg/ml)为横坐标进行线性回归,得回归方程为 $f=1.006 5c-0.010 4$ ($r=0.999 8$)。结果表明,丹参酮Ⅱ_A质量浓度线性范围为0.097 5~12.50 μg/ml。按上述条件测得丹参酮Ⅱ_A在Beagle犬血浆中最低检测质量浓度为0.097 5 μg/ml。

2.7 稳定性试验

按“2.2”项下方法制备低、中、高质量浓度的质控样品,考察其在室温下放置6 h、-20℃放置2周、反复冻融3次以及处理过的待测样本在进样器放置24 h的稳定性。本研究结果表明,丹参酮Ⅱ_A在Beagle犬血浆样品中较稳定,受冻融操作影响较小,血浆样品在贮存及测定过程中RSD均小于7%,符合生物样品测定的方法学要求。

2.8 精密度与回收率试验

按“2.2”项下方法制备低、中、高质量浓度的质控样品,每一质量浓度各5份,按“2.4”项下方法处理后,按“2.3”项下色谱条件进样测定,记录色谱图,每个质量浓度测定5次。将测得 A_s 代入“2.6”项下回归方程计算方法回收率;将测得 A_s 与相同质量浓度对照品进样测得 A_s 比较,计算提取回收率。于同日内每隔3 h取样测定,连续测定5次,考察日内精密度;每日测定1次,连续测定5 d,考察日间精密度。结果表明,低、中、高质量浓度的质控样品提取回收率均大于90%,方法回收率均大于91%,日内和日间RSD均小于10%,符合生物样品测定的方法学要求,结果见表1。

2.9 重复性试验

按“2.2”项下方法制备低、中、高质量浓度的质控样品,每个质量浓度6份样品,按“2.3”项下色谱条件下进行测定,记录色谱图。结果显示,低、中、高质量浓度的质控样品峰面积的

表1 精密度的与方法回收率试验结果($\bar{x} \pm s, n=5$)

Tab 1 Results of precision and method recovery tests ($\bar{x} \pm s, n=5$)

加入值, $\mu\text{g/ml}$	精密度的RSD, %		方法回收率, %		提取回收率, %	
	日内	日间	计算值	RSD	计算值	RSD
0.195	6.9	4.8	95.45 ± 1.23	3.2	90.2 ± 4.37	4.3
1.56	4.0	3.5	92.56 ± 1.09	3.9	92.3 ± 6.03	3.6
10.0	3.6	4.1	91.56 ± 2.28	4.3	91.6 ± 5.38	4.2

RSD分别为2.58%、2.16%、1.99%，表明该方法重复性良好。

2.10 药动学研究

参照Hao H等^[6]文献报道，将9只Beagle犬随机分为丹参酮II_A低、中、高剂量(2、4、8 mg/kg)组，按照三交叉试验设计iv给予3个剂量丹参酮II_A，清洗期为1周。禁食12 h后分别于iv给药前及给药后2、5、10、15、20、30、45、60、75、90、120 min，从Beagle犬前肢静脉取血0.5 ml，置于肝素化试管中，以离心半径为8 cm、4 000 r/min离心10 min，分取血浆。按“2.4”项下方法处理后，按“2.3”项下色谱条件进样测定，记录色谱图。计算每只Beagle犬各时间点血浆中丹参酮II_A与内标的峰面积比值，并利用回归方程计算各峰面积比值对应的血药浓度，最后用DAS 2.0软件按统计矩法和二房室模型法计算主要的药动学参数。

结果显示，iv给予低、中、高剂量丹参酮II_A后的AUC_{0-120 min}分别为(150.88 ± 45.25)、(305.44 ± 92.55)、(643.67 ± 178.27) $\mu\text{g} \cdot \text{min/ml}$ 。低、中、高剂量下AUC_{0-120 min}比值为1.0:2.0:4.3，与剂量比1:2:4近似成比例，说明在研究的剂量范围内，丹参酮II_A在Beagle犬体内的消除过程是呈线性的。丹参酮II_A的血药浓度-时间曲线见图2，药动学参数见表2。

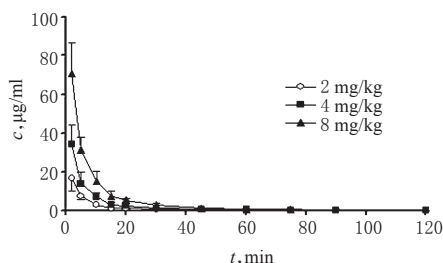


图2 3个剂量丹参酮II_A的血药浓度-时间曲线图

Fig 2 Plasma concentration-time curves of tanshinone II_A with 3 kinds of doses

3 讨论

笔者在前期试验中对色谱柱进行了筛选，比较了分别采用Phenomenex Luna C₁₈色谱柱、Waters XBridge C₁₈色谱柱和Shimadzu Inertsil ODS-SP色谱柱的分离效果。结果表明，采用Phenomenex Luna C₁₈色谱柱可以获得分离完全、峰形对称的色谱峰，故笔者选用其为本试验用色谱柱。笔者在试验中还发现，流动相采用甲醇体系的色谱图中杂质峰不能与丹参酮II_A很好地分离，柱效也没有采用乙腈体系高，所以试验采用了乙腈-醋酸铵水溶液的混合体系作为流动相；流动相中加入0.05%的H₃PO₄，可以显著改善峰形。

有文献报道采取固相萃取技术处理血浆标本可以去除更多杂质^[7]，但固相萃取小柱比较昂贵，用于常规检测成本较高。笔者在前期试验中比较了分别采用乙酸乙酯、乙醚、叔丁

表2 3种剂量丹参酮II_A在Beagle犬体内的药动学参数($\bar{x} \pm s, n=6$)

Tab 2 Pharmacokinetic parameters of tanshinone II_A with 3 kinds of doses in Beagle dogs ($\bar{x} \pm s, n=6$)

药动学参数	2 mg/kg	4 mg/kg	8 mg/kg
$t_{1/2\alpha}, \text{min}$	1.01 ± 0.27	1.03 ± 0.46	1.51 ± 0.65
$t_{1/2\beta}, \text{min}$	16.25 ± 4.78	22.42 ± 9.32	24.45 ± 12.02
$V_c, \text{ml/kg}$	61.37 ± 27.41	54.61 ± 22.92	46.43 ± 22.67
k_{10}, min^{-1}	0.199 ± 0.086	0.180 ± 0.062	0.147 ± 0.053
k_{12}, min^{-1}	0.068 ± 0.023	0.038 ± 0.013	0.011 ± 0.004
k_{21}, min^{-1}	0.051 ± 0.021	0.021 ± 0.004	0.016 ± 0.004
AUC _{0-120 min} , $\mu\text{g} \cdot \text{min/ml}$	150.88 ± 45.25	305.44 ± 92.55	643.67 ± 178.27
AUC _{0-∞} , $\mu\text{g} \cdot \text{min/ml}$	166.47 ± 47.37	313.00 ± 101.41	657.54 ± 188.38
CL, $\text{ml}/(\text{min} \cdot \text{kg})$	12.01 ± 4.36	12.78 ± 5.06	12.17 ± 5.41
MRT, min	15.77 ± 5.04	14.67 ± 3.59	13.79 ± 4.05
$V_{ss}, \text{ml/kg}$	229.78 ± 57.28	187.51 ± 64.74	167.81 ± 53.79

基乙醚、正己烷和正丁醇处理血浆样品后丹参酮II_A的回收率以及纯净度。结果发现，乙酸乙酯的提取回收率最高达到90%以上，并且提取得到的样本杂质干扰较少，故笔者在试验中选用乙酸乙酯来处理血浆样本。

采用HPLC法测定丹参酮II_A在丹参、新西兰大白兔血浆中浓度已有相关文献报道^[8-10]，还有文献报道ig给予丹参酮II_A后大鼠体内的药动学研究^[11-12]，但尚未见iv给予丹参酮II_A后Beagle犬体内药动学研究的文献报道。本研究发现，丹参酮II_A在Beagle犬体内AUC_{0-120 min}与剂量呈现良好的线性关系，提示其为线性动力学过程，并且主要的药动学参数如MRT、 $t_{1/2}$ 、CL和 V_c 在各剂量组中差异均无统计学意义。

参考文献

- [1] 金灿,张丹参.丹参有效成分丹参酮II_A和丹酚酸A药理学研究进展[J].神经药理学报,2012,2(4):58.
- [2] 李玉萍,顾兵,刘建涛,等.丹参酮II_A的研究进展[J].时珍国医国药,2010,21(7):1770.
- [3] 蒋晓蕊,苗琳,吴晓燕,等.丹参酮II_A对心血管系统保护作用及机制的研究进展[J].中国当代医药,2014,21(14):183.
- [4] 李国,林小茹,刘湘,等.丹参酮II_A和隐丹参酮的药物代谢动力学研究进展[J].广东医学院学报,2014,32(2):236.
- [5] 丁建刚,高允生,刘江林. HPLC-MS/MS法测定比格犬血浆中丹参酮II_A的含量[J].药物分析杂志,2009,29(5):796.
- [6] Hao H, Wang G, Cui N, et al. Pharmacokinetics, absorption and tissue distribution of tanshinone II_A solid dispersion[J]. *Planta Med*, 2006, 72(14):1311.
- [7] 王欣,缪明星,黄莉莉.高效液相色谱法测定比格犬血浆中的芍药苷浓度及其药物代谢动力学研究[J].中南药学,2014,12(11):1096.
- [8] Li X, Li XR, Wang L, et al. Simultaneous determination of danshensu, ferulic acid, cryptotanshinone and tanshinone II_A in rabbit plasma by HPLC and their pharmacokinetic application in danxiangfang[J]. *Pharm Biomed Anal*, 2007, 44(5):1106.

总丹参酮对模型大鼠疮疡的促愈合作用研究^Δ

王海岭^{1*}, 黄洪勇¹, 王传升^{1#}, 师天元² (1. 新乡医学院第二附属医院, 河南 新乡 453002; 2. 河南省生物精神病学重点实验室, 河南 新乡 453002)

中图分类号 R285; R965 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)19-2635-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.19.13

摘要 目的: 研究总丹参酮对模型大鼠疮疡的促愈合作用。方法: sc给予金黄色葡萄球菌悬液以复制大鼠疮疡模型。50只SD大鼠随机均分为正常对照[等容羧甲基纤维素钠(CMC-Na)溶液]组、模型(CMC-Na溶液)组、氨苄西林(阳性药物, 20 mg/kg)组与总丹参酮高、低剂量(200、100 mg/kg)组, ig给药, 每天1次, 连续12 d。观察大鼠一般情况; 测定给药12 d后大鼠血清中溶菌酶(LZM)和免疫球蛋白(IgG)含量, 测定给药4、8、12 d后大鼠脓性分泌物中LZM和IgG含量; 评定大鼠创面恶化积分。结果: 与正常对照组比较, 模型组大鼠各指标恶化。与模型组比较, 总丹参酮高剂量组大鼠食欲增加, 活动量增加, 皮肤无分泌物, 疮面洁净结痂; 给药12 d后, 总丹参酮高、低剂量组大鼠血清中LZM和IgG含量增加; 给药4、8、12 d后总丹参酮高、低剂量组大鼠脓性分泌物中LZM、IgG含量增加; 给药8、12 d后, 总丹参酮高剂量组大鼠创面恶化积分降低, 差异均有统计学意义($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$)。结论: 总丹参酮能促进模型大鼠疮疡的愈合, 其机制与增加血清与脓性分泌物中LZM和IgG含量有关。

关键词 总丹参酮; 溶菌酶; 疮疡; 大鼠

Study on the Healing-promoting Effect of Total Tanshinone on Sore and Ulcer of Model Rats

WANG Hai-ling¹, HUANG Hong-yong¹, WANG Chuan-sheng¹, SHI Tian-yuan² (1. The Second Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University, Henan Xinxiang 453002, China; 2. Henan Provincial Key Laboratory of Biological Psychiatry Resources, Henan Xinxiang 453002, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To investigate the healing-promoting effect of total tanshinone on sore and ulcer of model rats. **METHODS:** *Staphylococcus aureus* levitation liquid was made to reproduce model rats with sore and ulcer, sc. 50 rats were randomly divided into normal group (equal volume of CMC-Na solution), model group (equal volume of CMC-Na solution), ampicillin group (positive drug 20 mg/kg) and total tanshinone high and low dose groups (200 and 100 mg/kg), ig, once a day for continuous 12 d. The general conditions were observed. The content of lysozyme (LZM) and immunoglobulins G (IgG) in serum were tested after 12 d; the content of LZM and IgG in purulent secretion of model rats were respectively tested after dosing of 4 d, 8 d and 12 d. The integral of wound deterioration were evaluated. **RESULTS:** Compared with normal control group, the index was worse in model group. Compared with model group, the appetite and activity amount of total tanshinone in high dose group (200 and 100 mg/kg) were increased, with no secretion on the wound and a clean escharosis; content of LZM and IgG in serum of rats in total tanshinone high and low dose group were increased after 12 d; also, the content of LZM and IgG in purulent secretion of rats in total tanshinone high and low dose groups were increased after dosing of 4 d, 8 d, and 12 d; the integral of wound deterioration in total tanshinone high dose group were decreased after dosing of 8 d and 12 d, with significant difference ($P < 0.01$ or $P < 0.05$). **CONCLUSIONS:** Total tanshinone can promote the wound healing on sore and ulcer of model rats by a mechanism that is related to the content of LZM and IgG in serum and purulent secretion.

KEYWORDS Total tanshinone; Lysozyme; Sore and ulcer; Rat

[9] 李耿, 孟繁蕴, 杨洪军, 等. UPLC法同时测定丹参中11种成分的含量[J]. 中国药房, 2014, 25(19): 1766.

[10] Liu Y, Li X, Li Y, et al. Simultaneous determination of danshensu, rosmarinic acid, cryptotanshinone, tanshinone II_A, tanshinone I and dihydrotanshinone I by liquid chromatographic-mass spectrometry and the applica-

tion to pharmacokinetics in rats[J]. *Pharm Biomed Anal*, 2010, 53(3): 698.

[11] Yu XY, Lin SG, Zhou ZW, et al. Role of P-glycoprotein in the intestinal absorption of tanshinone II_A, a major active ingredient in the root of *Salvia miltiorrhiza* Bunge[J]. *Curr Drug Metab*, 2007, 8(4): 325.

[12] Guo ZJ, Zhang Y, Tang X, et al. Pharmacokinetic interaction between tanshinones and polyphenolic extracts of *salvia miltiorrhiza* Bunge after intravenous administration in rats[J]. *Biol Pharm Bull*, 2008, 31(8): 1469.

Δ 基金项目: 河南省卫生厅卫生科技创新型人才工程专项 (No.20103052)

* 主管药师。研究方向: 精神药理学与临床药理学。电话: 0373-3373971。E-mail: wanghailing123789@163.com

通信作者: 硕士生导师, 博士。研究方向: 精神药理学。E-mail: wcsoffice@126.com

(收稿日期: 2014-11-04 修回日期: 2014-12-28)

(编辑: 张静)