

DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20230111

• 短篇论著 •

液相色谱串联质谱法测定小鼠血浆中人参皂苷 Rh2 浓度

席 鑫¹, 丁新月¹, 法菁菁¹, 黄新苗², 刘宗军^{1*}

1. 上海中医药大学附属普陀医院心血管内科, 上海 200062

2. 海军军医大学(第二军医大学)第一附属医院心血管内科, 上海 200433

[摘要] **目的** 建立液相色谱串联质谱法(LC-MS/MS)测定小鼠血浆中人参皂苷 Rh2 (GRh2) 血药浓度, 为 GRh2 的药代动力学研究及应用提供临床前数据支持。**方法** C57BL/6 小鼠灌胃 7.5 mg/kg GRh2, 于给药后 5 min、10 min、15 min、30 min、1 h、2 h、4 h、8 h 收集全血 0.03 mL, 全血离心分离血清后用 0.1% 甲酸乙腈处理, 经氮气(40 ℃)吹干后用 50.0 μL 含 100 ng/mL 双氯芬酸钠的 50% 甲醇溶液复溶, 室温条件下涡旋混匀 5 min 后放入自动进样器中进行分析。色谱柱为 Waters BEHC₁₈ (2.1 mm×50.0 mm, 1.7 μm), 流动相为 0.1% 甲酸水溶液和含 0.1% 甲酸的乙腈溶液, 流速为 0.60 mL/min, 柱温 40 ℃, 进样体积 1.00 μL。采用电喷雾离子源, 正离子模式, 多反应监测。建立标准曲线, 计算血药浓度并建立血药浓度-时间曲线, 计算主要药代动力学参数。**结果** 含药血浆标准曲线线性范围为 100~40 000 ng/mL, 相关系数(*r*)为 0.996 0。内标归一化后 GRh2 基质效应因子分别为 1.09、1.06、1.00 (在 0.8~1.2 之间), 表明无明显的基质效应。精密度和准确度结果显示 GRh2 每一浓度水平样品的平均实测浓度为 103、333、23 800、35 000 ng/mL, 平均批间标准差在 6.47~1 120 ng/mL, 批间 RSD 在 1.5%~8.3%, 平均批间准确度偏差在 93.3%~111.1%。GRh2 的长期稳定性、短期稳定性、反复冻融性、提取回收率均良好。药代动力学实验结果显示 GRh2 灌胃给药小鼠体内的药代动力学参数 $T_{\max}$ 、 $C_{\max}$ 分别为 (1.42±1.01) h、(1 251±495) ng/mL, 表明 GRh2 的体内吸收利用率较高, 具有良好的成药性。**结论** 所建立的 LC-MS/MS 准确、可靠, 可用于小鼠血浆中 GRh2 的浓度测定及其药代动力学研究。

[关键词] 人参皂苷 Rh2; 液相色谱串联质谱法; 药代动力学; 血药浓度

[引用本文] 席鑫, 丁新月, 法菁菁, 等. 液相色谱串联质谱法测定小鼠血浆中人参皂苷 Rh2 浓度[J]. 海军军医大学学报, 2025, 46(2): 268-272. DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20230111.

Determination of ginsenoside Rh2 in plasma of mice by liquid chromatography-tandem mass spectrometry

XI Xin¹, DING Xinyue¹, FA Jingjing¹, HUANG Xinmiao², LIU Zongjun^{1*}

1. Department of Cardiovasology, Putuo Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200062, China

2. Department of Cardiovasology, The First Affiliated Hospital of Naval Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200433, China

[Abstract] **Objective** To establish a liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) method for the determination of ginsenoside Rh2 (GRh2) in plasma of mice, so as to provide preclinical data support for the pharmacokinetic study and application of GRh2. **Methods** C57BL/6 mice were given 7.5 mg/kg GRh2 by gavage. After administration, 0.03 mL of whole blood was collected at 5 min, 10 min, 15 min, 30 min, 1 h, 2 h, 4 h, and 8 h. Then, the whole blood was centrifuged and the serum was treated with 0.1% formic acid acetonitrile, dried by nitrogen (40 ℃), and redissolved with 50.0 μL 50% methanol solution containing 100 ng/mL diclofenac sodium. After vortex mixing for 5 min at room temperature, it was put into the automatic sampler for sampling analysis. The chromatographic column was Waters BEHC₁₈ (2.1 mm×50.0 mm, 1.7 μm), the mobile phase was aqueous solution containing 0.1% formic acid and acetonitrile solution containing 0.1% formic acid at a flow rate of 0.60 mL/min, the column temperature was 40 ℃, and the injection volume was 1.00 μL. The electric spray ion source, positive ion mode and multiple reaction monitoring mode were performed. A standard curve was established to calculate blood drug concentration. The blood drug concentration-time curve was established according to the blood drug concentration, and the main pharmacokinetic parameters were calculated. **Results** The linear range of the standard curve of drug containing plasma was 100-40 000 ng/mL, and the correlation coefficient (*r*) was 0.996 0. After internal standard

[收稿日期] 2023-03-13

[接受日期] 2023-05-19

[基金项目] 上海市科学技术委员会科技创新行动计划(21Y11909600). Supported by Scientific and Technological Innovation Action Plan of Science and Technology Commission of Shanghai Municipality (21Y11909600).

[作者简介] 席 鑫, 硕士生. E-mail: xxshzydx@163.com

*通信作者(Corresponding author). Tel: 021-22233286, E-mail: lzj72@126.com

normalization, the matrix effect factors of GRh2 were 1.09, 1.06, and 1.00 (between 0.8 and 1.2), indicating no significant matrix effect. The precision and accuracy results showed that the average measured concentration of GRh2 samples at each concentration level was 103, 333, 23 800 and 35 000 ng/mL, the inter batch standard deviation was 6.47-1 120 ng/mL, the inter batch relative standard deviation was 1.5%-8.3%, and the inter batch accuracy deviation was 93.3%-111.1%. The long-term stability, short-term stability, repeated freeze-thaw property, and extraction recovery rate of GRh2 were all good. The pharmacokinetic parameters $T_{\max}$ and $C_{\max}$ of GRh2 in mice were (1.42 ± 1.01) h and $(1\ 251 \pm 495)$ ng/mL, respectively, indicating that the absorption and utilization rate of GRh2 *in vivo* was high and GRh2 had good drug performance.

Conclusion The established LC-MS/MS method is accurate and reliable, and can be used to determine the concentration of GRh2 in mouse plasma and study its pharmacokinetic.

[Key words] ginsenoside Rh2; liquid chromatography-tandem mass spectrometry; pharmacokinetics; plasma concentration

[Citation] XI X, DING X, FA J, et al. Determination of ginsenoside Rh2 in plasma of mice by liquid chromatography-tandem mass spectrometry[J]. Acad J Naval Med Univ, 2025, 46(2): 268-272. DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20230111.

人参皂苷 Rh2 (ginsenoside Rh2, GRh2) 是中药人参类植物中的一种有效成分, 具有多种生物调节功能。在肿瘤方面, GRh2 能通过调节酪氨酸蛋白激酶类基因的表达, 抑制丝氨酸/苏氨酸-蛋白激酶和 *ERK* 基因的表达, 从而抑制癌细胞的迁移、侵袭和增殖^[1-3], 并参与促进各种癌细胞凋亡的过程^[4-6]。GRh2 还能够通过抑制促炎因子的表达减轻小鼠神经/肺损伤和病理性炎症反应^[7-8]。在心血管领域, GRh2 除了抗炎作用^[9]外, 还能减少心脏纤维化、改善心功能^[10], 体外实验表明 GRh2 还具有抗氧化应激损伤等作用^[11-12]。目前, 测定人参皂苷类血药浓度的报道较多, 由于测定的种类多或实验种类的不同^[13-15], 其结果不够完整且针对性不强, 在同样使用液相色谱串联质谱法 (liquid chromatography-tandem mass spectrometry, LC-MS/MS) 测定血浆中药物浓度的实验中, 其研究方向更多集中在中成药中药物浓度的测定^[16], 而未研究单体本身的药代动力学情况。

本研究使用 LC-MS/MS 测定小鼠血浆 GRh2 浓度, 分析了 GRh2 在小鼠体内的药代动力学参数, 为 GRh2 的临床应用提供理论支持。

1 方法和结果

1.1 仪器、药品和试剂 MIX-200 多孔涡旋混匀仪 [拓赫机电科技 (上海) 有限公司], MX100-4A 微孔板振荡器 (杭州奥盛仪器有限公司), LC-30AD 液相泵、CBM-20A 控制器、DGU-20A5R(C) 脱气机、CTO-20A 柱温箱均为日本岛津公司产品。采用 SIL-30ACMP 自动进样器配合 Triple Quad 5500+ 质谱仪 (美国 Applied Biosystems 公司), 通过

电喷雾离子源进行样品的液相色谱分离与质谱检测。数据采集及数据处理软件为 Analyst 1.7.2 (美国 Applied Biosystems 公司) 和 Watson LIMS Version 7.6.1 (美国 ThermoFisher 公司)。

GRh2 (货号 G12911, 纯度 $\geq 98\%$) 购自上海吉至生化科技有限公司; 色谱级乙腈、甲醇购自霍尼韦尔上海有限公司; 色谱级甲酸购自罗恩试剂有限公司 (上海); 水为纯化水; 双氯芬酸钠购自上海吉至生化科技有限公司, 经中国食品药品鉴定研究院鉴定, 纯度为 100%。

1.2 高效液相色谱与质谱条件

1.2.1 色谱条件 色谱柱: Waters BEHC₁₈ (2.1 mm $\times$ 50.0 mm, 1.7 μ m); 流动相: 0.1% 甲酸水溶液和含 0.1% 甲酸的乙腈; 流速: 0.60 mL/min; 柱温: 40 $^{\circ}$ C; 进样体积: 1.00 μ L。

1.2.2 质谱条件 电喷雾离子源, 正离子模式, 多反应监测; 离子源喷雾电压: 5 500.00 V, 离子源温度: 500.00 $^{\circ}$ C; 气帘气: 40.00 psi (1 psi = 6 894.8 Pa); 碰撞气: 7.00 psi; 质谱采集时间: 2 min; 质谱分析 GRh2 时去簇电压、碰撞能量和监测离子对分别设定为 50.00 V、15.00 V 和 623.700/587.400, 分析双氯芬酸钠时分别设定为 100.00 V、26.00 V 和 296.200/215.000。

1.3 溶液的配制 取适量的 GRh2 标准品, 室温白光条件下完全溶解于甲醇中, 制得浓度为 1.00 mg/mL 的储备溶液。用 50% 甲醇水溶液稀释 GRh2 储备液, 制得标准曲线样品工作溶液和质控样品工作溶液, 储存于 -20 $^{\circ}$ C 透明玻璃瓶中。标准曲线样品工作溶液浓度分别为 1 000、800、200、100、40、10、4、2 μ g/mL; 质控样品工作溶液浓度分别为

750、500、6、2 $\mu\text{g/mL}$ 。

取适量的双氯芬酸钠标准品,室温白光条件下完全溶解于甲醇中,制得浓度为1.00 mg/mL 的储备溶液。用甲醇稀释双氯芬酸钠储备溶液制得内标工作溶液(100 ng/mL),储存于 $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 条件下透明玻璃瓶中。

1.4 给药与血液采集 3只雄性C57BL/6小鼠购自吾创生物科技(上海)有限公司[动物生产许可证号:SCXK(沪)2022-0004],鼠龄7~8周。给药前禁食12 h,自由饮水。称取10 mg GRh2药物,溶解于0.25 mL 的无水乙醇中使药物完全溶解,再加入9.75 mL 生理盐水配制成1 mg/mL 的药液。按7.5 mg/kg 剂量灌胃给药,分别于给药后5 min、10 min、15 min、30 min、1 h、2 h、4 h、

8 h时在小鼠眼眦后静脉丛采集血液约0.03 mL ,置于肝素处理后的离心管中,3 000 $\times g$ 离心5 min,取上清液,移至另一离心管中,冻存待测。

1.5 血浆样品前处理 取10 μL 空白血浆,加入190.0 μL 的0.1%甲酸乙腈溶液,于室温条件下涡旋混匀约5 min,4 $^{\circ}\text{C}$ 下3 000 $\times g$ 离心5 min,转移150.0 μL 上清液至96孔聚丙烯板,经氮气(40 $^{\circ}\text{C}$)吹干后用50.0 μL 的50%甲醇水溶液复溶,涡旋混匀5 min后进样分析。

1.6 质谱分析 电喷雾离子源正离子模式下,Q1、Q3全扫描质谱图获得准分子离子峰 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$ 峰,选择性对 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$ 进行产物离子全扫描质谱分析,见图1,结果均未见其他溶剂或金属加合离子。

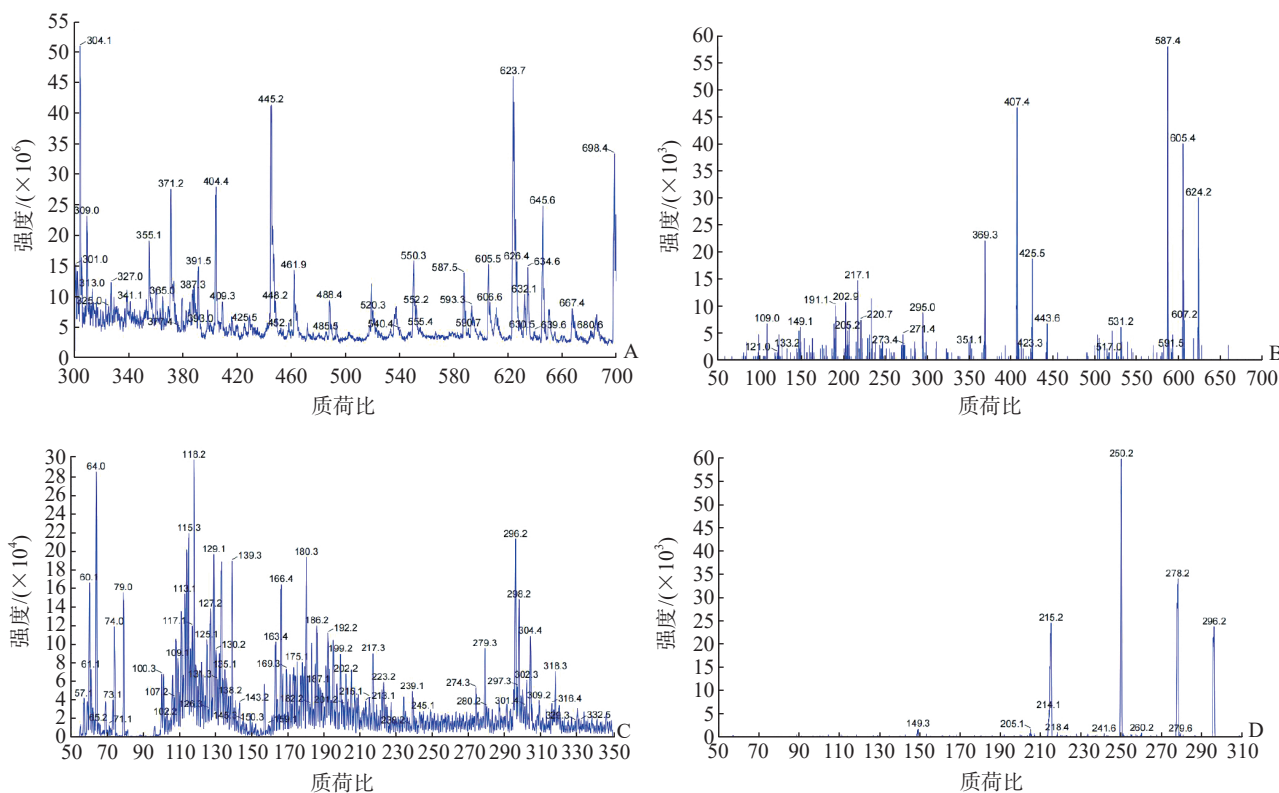


图1 GRh2和双氯芬酸钠的质谱图

A:GRh2的母离子质谱图;B:GRh2的产物离子质谱图;C:双氯芬酸钠的母离子质谱图;D:双氯芬酸钠的产物离子质谱图. GRh2:人参皂苷Rh2.

1.7 方法学考察

1.7.1 标准曲线 取空白小鼠血浆若干份,分别加入GRh2标准溶液,使其浓度分别为100、200、500、2 000、5 000、10 000、40 000 ng/mL ,按1.5节方法操作处理后作LC-MS/MS分析。以GRh2与内标峰面积比值为 Y 、药物浓度为 X (ng/mL)作线性回归,拟合标准曲线(权重因子为 $1/X^2$),得标准曲线方程为 $Y=3.28\times 10^{-5}X-6.69\times 10^{-4}$

($r=0.996\ 0$),结果表明GRh2血浆质量检测浓度在100~40 000 ng/mL 范围内与峰面积线性关系良好,定量下限为100 ng/mL (信噪比=10)。

1.7.2 基质效应 用提取后的空白基质制备相应浓度的血浆样品(300、25 000、37 500 ng/mL)、水代血浆样品,重复6份,按1.5节方法操作处理后作LC-MS/MS分析。结果显示,低、中、高浓度下的GRh2内标归一化基质效应因子分别为1.09、

1.06、1.00 (在 0.80~1.20 之间), 低、中、高浓度下 GRh2 的 RSD 分别为 7.0%、8.0%、9.4% ($n=6$, 均在 15.0% 以内), 表明在此条件下基质效应对结果的影响较小, 可忽略不计。

1.7.3 精密度和准确度 取空白血浆配制标准血样, 浓度分别为 100、300、25 000、37 500 ng/mL, 连续测定 5 批, 按 1.5 节方法操作处理后作 LC-MS/MS 分析, 计算批间精密度。取空白血浆配制标准血样, 浓度分别为 100、300、25 000、37 500 ng/mL, 按 1.5 节方法处理后作 LC-MS/MS 分析, 计算批内精密度。GRh2 每一浓度水平样品的平均实测浓度为 103、333、23 800、35 000 ng/mL, 平均批间标准偏差为 8.50、6.47、364、1 120 ng/mL, 平均批间 RSD 为 8.3%、1.9%、1.5%、3.2%, 平均批间准确度偏差为 102.9%、111.1%、95.2%、93.3%。

1.7.4 GRh2 在生物基质中的稳定性 (1) 长期稳定性。分别配制浓度为 300、37 500 ng/mL 的 GRh2 血样, 按 1.5 节方法预处理后作 LC-MS/MS 分析, 记录峰面积比值。然后将该样品放在 -80°C 冰箱中保存, 4 d 后取样测定, 记录峰面积比值。结果显示 4 d 后低、高浓度样品准确度分别为 110.0%、93.6% ($n=6$), 说明该样品在 -80°C 冰箱中 4 d 内稳定。(2) 短期稳定性。分别配制浓度为 300、37 500 ng/mL 的 GRh2 血样, 按 1.5 节方法预处理后作 LC-MS/MS 分析, 记录峰面积比值。然后将该样品放在室温环境 24 h 后取样测定, 记录峰面积比值。结果显示 24 h 后低、高浓度样品准确度分别为 95.7%、92.0% ($n=6$), 说明短期稳定性良好。

1.7.5 反复冻融性 分别配制浓度为 300、37 500 ng/mL 的 GRh2 血样, 按 1.5 节方法预处理后作 LC-MS/MS 分析, 记录峰面积比值。后将该样品在超低温冷冻冰箱 ($-90\sim-70^{\circ}\text{C}$) 冻存, 首次冻存至少 24 h, 之后室温放置至少 12 h, 反复 3 次后取样分析, 记录峰面积比值。结果显示反复冻融 3 次后, 低、高浓度样品准确度分别为 108.0%、86.4% ($n=6$), 说明该生物样品反复冻融稳定性良好。

1.7.6 提取回收率 取精密度试验项下 6 份低、中、高浓度质控样品 (300、25 000、37 500 ng/mL) 按 1.5 节方法处理, 与提取后的空白基质制备的相应浓度的血浆样品比较, 计算回收率。结果显示低、中、高浓度样品提取平均回收率分别为 95.1%、88.2% 和 86.7%, 总体回收率为 90.0%,

RSD 为 5.0%, 说明 GRh2 样品回收率良好。

1.8 药代动力学考察 血样按 1.5 节方法处理后作 LC-MS/MS 分析, 3 只小鼠的血药浓度-时间曲线见图 2。采用 PKSolver 2.0 软件分析, 利用非房室模型计算主要药代动力学参数。结果显示, GRh2 血药浓度有 2 个峰值, 2 h 时达到最高值, 8 h 时 GRh2 血药浓度较低, 未检测到。GRh2 灌胃给药小鼠体内的药代动力学参数 $T_{\max}$ 、 $C_{\max}$ 分别为 (1.42 ± 1.01) h、 $(1\ 251\pm 495)$ ng/mL。

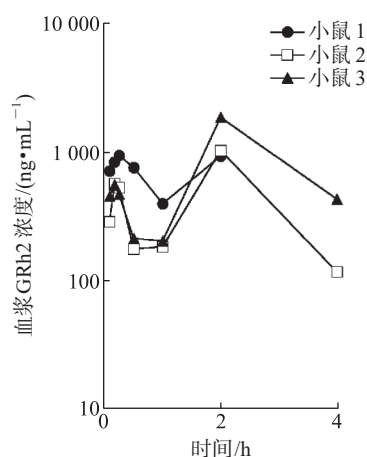


图 2 小鼠灌胃给药 7.5 mg/kg GRh2 后血药浓度-时间曲线
GRh2: 人参皂苷 Rh2.

2 讨论

LC-MS/MS 的应用涉及多个领域, 尤其在治疗药物的监测、药物代谢和毒理学中应用广泛^[17]。Zhang 等^[18]用 LC-MS/MS 法分析了大鼠血浆中达玛-20(22)E, 24-二烯-3 β , 6 α , 12 β -三醇的含量, 平均提取回收率为 98.5%~102.7%。而 Yang 等^[19]检测大鼠血浆人参皂苷 Rh3 浓度, 线性回归决定系数 (r^2) > 0.99, 提取回收率和基质效应分别为 74.2%~78.7% 和 96.9%~108.4%。庞焕等^[20]测定了人参皂苷 Rg3 的血药浓度, 但其取样量大且血药浓度较低。除了血药分析外, 何凡等^[21]用高效液相色谱法检测了人参皂苷 Rg3 在大鼠体内的组织分布情况, 发现人参皂苷 Rg3 和其代谢产物 GRh2 分布于大鼠各组织中, 肝脏与胃是人参皂苷 Rg3 的主要代谢器官。Wei 等^[22]用 LC-MS/MS 联合纳米喷雾解吸电喷雾电离质谱法检测了大鼠静脉给药人参皂苷 Rg1 的药物分布情况, 该方法使成像可视化, 并在数据采集上进行了优化。

综上所述, 本实验在选定的色谱质谱条件下基

质效应 RSD 均 $<15\%$, 待测组分不受内源性物质的干扰, 且精确度高, 准确性好, 可以满足对小鼠生物样品 GRh2 的测定需要。药代动力学考察结果显示, GRh2 在小鼠体内的吸收利用率较高, 具有良好的生物利用度。本实验所建立的 LC-MS/MS 准确、可靠, 可用于小鼠血浆中 GRh2 浓度的测定和药代动力学研究。

参考文献

- [1] ZHANG H, YI J, KIM E, et al. 20(S)-ginsenoside Rh2 suppresses oral cancer cell growth by inhibiting the Src-Raf-ERK signaling pathway[J]. *Anticancer Res*, 2021, 41(1): 227-235. DOI: 10.21873/anticancer.14769.
- [2] PARK J E, JI H W, KIM H W, et al. Ginsenoside Rh2 regulates the CFAP20DC-AS1/microRNA-3614-3p/BBX and TNFAIP3 axis to induce apoptosis in breast cancer cells[J]. *Am J Chin Med*, 2022, 50(6): 1703-1717. DOI: 10.1142/S0192415X22500720.
- [3] ZHANG H, YI J K, HUANG H, et al. 20(S)-ginsenoside Rh2 inhibits colorectal cancer cell growth by suppressing the Axl signaling pathway *in vitro* and *in vivo*[J]. *J Ginseng Res*, 2022, 46(3): 396-407. DOI: 10.1016/j.jgr.2021.07.004.
- [4] LI H, HAN C, CHEN C, et al. (20S) ginsenoside Rh2-activated, distinct apoptosis pathways in highly and poorly differentiated human esophageal cancer cells[J]. *Molecules*, 2022, 27(17): 5602. DOI: 10.3390/molecules27175602.
- [5] PENG K, LUO T, LI J, et al. Ginsenoside Rh2 inhibits breast cancer cell growth via ER β -TNF α pathway[J]. *Acta Biochim Biophys Sin*, 2022, 54(5): 647-656. DOI: 10.3724/abbs.2022039.
- [6] BIAN S, LIU M, YANG S, et al. 20(S)-ginsenoside Rh2-induced apoptosis and protective autophagy in cervical cancer cells by inhibiting AMPK/mTOR pathway[J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2021, 86(1): 92-103. DOI: 10.1093/bbb/zbab189.
- [7] FU Y Y, CEN J K, SONG H L, et al. Ginsenoside Rh2 ameliorates neuropathic pain by inhibition of the miRNA21-TLR8-mitogen-activated protein kinase axis[J]. *Mol Pain*, 2022, 18: 17448069221126078. DOI: 10.1177/17448069221126078.
- [8] HSIEH Y H, DENG J S, CHANG Y S, et al. Ginsenoside Rh2 ameliorates lipopolysaccharide-induced acute lung injury by regulating the TLR4/PI3K/akt/mTOR, raf-1/MEK/ERK, and Keap1/Nrf2/HO-1 signaling pathways in mice[J]. *Nutrients*, 2018, 10(9): 1208. DOI: 10.3390/nu10091208.
- [9] QI Z, YAN Z, WANG Y, et al. Ginsenoside Rh2 inhibits NLRP3 inflammasome activation and improves exosomes to alleviate hypoxia-induced myocardial injury[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 883946. DOI: 10.3389/fimmu.2022.883946.
- [10] LO S H, HSU C T, NIU H S, et al. Ginsenoside Rh2 improves cardiac fibrosis via PPAR δ -STAT3 signaling in type 1-like diabetic rats[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(7): 1364. DOI: 10.3390/ijms18071364.
- [11] WU J, WANG S, ZHAO W, et al. Ginsenoside Rh2 inhibits CBP/p300-mediated FOXO3a acetylation and epilepsy-induced oxidative damage via the FOXO3a-KEAP1-NRF2 pathway[J]. *Eur J Pharmacol*, 2023, 940: 175391. DOI: 10.1016/j.ejphar.2022.175391.
- [12] WANG H, YU P, GOU H, et al. Cardioprotective effects of 20(S)-ginsenoside Rh2 against doxorubicin-induced cardiotoxicity *in vitro* and *in vivo*[J]. *Evid Based Complementary Altern Med*, 2012, 2012: 506214. DOI: 10.1155/2012/506214.
- [13] 闫彤, 石国慧, 吴韶, 等. HPLC 法测定林下山参制浆前后人参皂苷 Re、Rg1、Rb1、Rg3、Rh1、Rh2 含量的变化[J]. *中草药*, 2018, 49(17): 4148-4151. DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2018.17.028.
- [14] 陈宝婷, 冯怡, 林爱华, 等. LC-MS/MS 法测定大鼠知母皂苷 B- II 的血药浓度[J]. *中国临床药理学杂志*, 2013, 29(6): 463-465. DOI: 10.3969/j.issn.1001-6821.2013.06.019.
- [15] 李慧, 刘若轩, 李阿荣, 等. 人参皂苷 Rb1 在心肌缺血大鼠体内的药动学研究[J]. *中药新药与临床药理*, 2018, 29(2): 163-168. DOI: 10.19378/j.issn.1003-9783.2018.02.007.
- [16] 岳娇, 王振磊, 李艳玲, 等. HPLC-MS/MS 法测定人血浆中人参皂苷 Rh2 的浓度[J]. *中国新药杂志*, 2019, 28(10): 1214-1220.
- [17] SEGER C, SALZMANN L. After another decade: LC-MS/MS became routine in clinical diagnostics[J]. *Clin Biochem*, 2020, 82: 2-11. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2020.03.004.
- [18] ZHANG Z, XIE T, LIU H, et al. Determination of Dammar-20(22)E, 24-diene-3 β , 6 α , 12 β -triol in rat plasma by LC-MS/MS and its application in a pharmacokinetic study[J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2022, 1189: 123039. DOI: 10.1016/j.jchromb.2021.123039.
- [19] YANG T, XU W, WEI X, et al. Determination of ginsenoside Rh3 in rat plasma by LC-MS/MS and its application to a pharmacokinetic study[J]. *Biomed Chromatogr*, 2022, 36(2): e5268. DOI: 10.1002/bmc.5268.
- [20] 庞焕, 苏成业, 汪海林, 等. 20(R)-人参皂苷 Rg3 人体药代动力学研究[J]. *药学报*, 2001, 36(3): 170-173. DOI: 10.3321/j.issn:0513-4870.2001.03.003.
- [21] 何凡, 孙小玲, 宿亚柳, 等. 人参皂苷 Rg3 及其代谢产物在大鼠体内组织分布研究[J]. *中药药理与临床*, 2015, 31(4): 14-16. DOI: 10.13412/j.cnki.zyy.2015.04.006.
- [22] WEI W, LI Z, LI H, et al. Exploration of tissue distribution of ginsenoside Rg1 by LC-MS/MS and nanospray desorption electrospray ionization mass spectrometry[J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2021, 198: 113999. DOI: 10.1016/j.jpba.2021.113999.