

DOI:10.3724/SP.J.1008.2015.00755

丹红注射液在正常和寒凝血瘀大鼠中的药代动力学

陈勇勇¹, 贾璞¹, 董娟妮², 杨璐萌¹, 马晓毅¹, 王世祥¹, 肖超妮¹, 王晓雯³, 张鹏³, 郑晓晖^{1*}

1. 西北大学生命科学学院, 西安 710069
2. 西安医学院第一附属医院药剂科, 西安 710077
3. 陕西省人民医院药剂科, 西安 710068

[摘要] **目的** 建立同时测定血浆中丹参素(DSS)、原儿茶酸(PA)及羟基红花黄色素 A(HSYA)的 HPLC 分析方法, 研究丹红注射液主要酚酸类成分 DSS、PA 以及 HSYA 在正常和寒凝血瘀大鼠中药代动力学行为。**方法** 正常及寒凝血瘀模型大鼠各 6 只, 尾静脉注射丹红注射液。采用 HPLC 法检测给药后 2、5、10、15、20、25、30、40、50、60、90 min 时血浆中 DSS、PA 以及 HSYA 的浓度, 流动相为 0.2% 甲酸水(A)-甲醇(B), 梯度洗脱, 梯度波长检测: 280 nm(0~40 min), 402 nm(40~60 min)。DAS 3.0 软件计算药代动力学参数。**结果** DSS 和 PA 呈现二室开放模型, HSYA 呈现三室模型。与正常组相比, 模型大鼠体内 DSS、PA 和 HSYA 的达峰浓度 C_{max} 、DSS 的分布半衰期 $t_{1/2\alpha}$ 、PA 和 HSYA 的消除半衰期 $t_{1/2\alpha}$ ($t_{1/2\gamma}$) 和药时曲线下面积 AUC 以及总表观分布容积 V 均增大 ($P < 0.05$); PA 和 HSYA 的分布半衰期 $t_{1/2\alpha}$ 和 DSS 药时曲线下面积 AUC 均降低 ($P < 0.05$)。**结论** 在寒凝血瘀病理模型下, DSS 在体内分布减慢, 生物利用度降低; PA 和 HSYA 的分布加快, 消除减慢, 表观分布容积增大, 生物利用度增加, 更能发挥好疗效。

[关键词] 丹红注射液; 高压液相色谱法; 药代动力学; 寒凝血瘀

[中图分类号] R 286.3 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2015)07-0755-06

Pharmacokinetics of *Danhong* Injection in normal and cold-coagulation and blood-stasis rats

CHEN Yong-yong¹, JIA Pu¹, DONG Juan-ni², YANG Lu-meng¹, MA Xiao-yi¹, WANG Shi-xiang¹, XIAO Chao-ni¹, WANG Xiao-wen³, ZHANG Peng³, ZHENG Xiao-hui^{1*}

1. College of Life Sciences, Northwest University, Xi'an 710069, Shaanxi, China
2. Department of Pharmacy, The First Affiliated Hospital of Xi'an Medical University, Xi'an 710077, Shaanxi, China
3. Department of Pharmacy, The People's Hospital of Shaanxi Province, Xi'an 710068, Shaanxi, China

[Abstract] **Objective** To establish an HPLC method for simultaneous analysis of *danshensu* (DSS), protocatechuic acid (PA) and hydroxysafflor yellow A (HSYA) in plasma samples, and to study the pharmacokinetics of DSS, PA and HSYA in *Danhong* Injection in normal and cold-coagulation and blood-stasis model rats. **Methods** The cold-coagulation and blood-stasis rat models ($n=6$) were made by continuous stimulation with ice water for 20 days; another 6 normal rats served as controls. The concentrations of DSS, PA and HSYA in the plasma were determined by RP-HPLC (0.2% formic acid water[A]-methanol[B], gradient elution, wavelength detection; 280 nm [0-40 min] and 402 nm [40-60 min]) at 2, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 40, 50, 60, and 90 min after administration of *Danhong* Injection via the tail vein. The pharmacokinetic parameters were calculated with DAS 3.0 software. **Results** DSS and PA had an open two compartment model and HSYA had an open three compartment model. Compared with the normal groups, the model group had significantly increased maximum plasma concentration (C_{max}) of DSS, PA and HSYA, the distribution half-life time ($t_{1/2\alpha}$) of DSS, and elimination half-life time ($t_{1/2\alpha}$, $t_{1/2\gamma}$), area under curve (AUC), and apparent volume (V) of PA and HSYA ($P < 0.05$); it also had significantly reduced distribution half-life time ($t_{1/2\alpha}$) of PA and HSYA and area under curve (AUC) of DSS ($P < 0.05$). **Conclusion** DSS has a lower distribution and

[收稿日期] 2014-11-30 **[接受日期]** 2015-02-11

[基金项目] 国家科技支撑计划课题(2008BAI51B01), 教育部长江学者和创新团队发展计划(IRT1174), 陕西省重点科技创新团队计划(2013KCT-24), 陕西省中医管理局资助项目(13-JC030), 陕西省自然科学基金(2013JC2-07). Supported by National Science and Technology Supporting Plan(2008BAI51B01), Changjiang Scholars and Innovative Research Team Plan of Ministry of Education(IRT1174), Science and Technology Innovation Team Project of Shaanxi Province(2013KCT-24), Project of Traditional Chinese Medicine Bureau of Shaanxi Province(13-JC030), and Natural Science Foundation of Shannxi Province(2013JC2-07).

[作者简介] 陈勇勇, 硕士生. E-mail: chenynwu@163.com

* 通信作者 (Corresponding author). Tel: 029-88302686, E-mail: zhengxh@nww.edu.cn

bioavailability under the condition of cold-coagulation and blood-stasis, while PA and HSYA show a faster distribution, slower elimination, increased apparent volume and bioavailability, indicating a better clinical effect.

[Key words] Danhong Injection; high pressure liquid chromatography; pharmacokinetics; cold coagulation and blood stasis [Acad J Sec Mil Med Univ, 2015, 36(7): 755-760]

丹红注射液由丹参和红花组成,是拥有自主知识产权的中药复方制剂^[1-2],具有活血化瘀、通脉舒络功效,用于瘀血阻滞所致的冠心病、心绞痛、心肌梗死等疾病^[3-6]。丹参素(DSS)、原儿茶酸(PA)是丹参的主要酚酸类成分,具有保护缺血心肌、改善缺血再灌注损伤、抗炎等作用^[7-8],红花的主要有效成分羟基红花黄色素 A(HSYA)可抑制血小板激活因子诱发的血小板聚集与释放,竞争性抑制血小板激活因子与血小板受体的结合^[9-10]。它们都是丹红注射液中的主要药效成分。

由于复方制剂组成复杂、成分多样等特点,近年来关于 DSS、PA 和 HSYA 的单一成分或配伍在不同方剂中的含量测定^[11-12]以及在大鼠体内的药代动力学已有报道^[13-17],但同时对丹红注射液中这 3 种成分在寒凝血瘀证中的药代动力学研究未见报道。本研究采用 HPLC 法探讨丹红注射液中这 3 种主要成分在正常大鼠和寒凝血瘀大鼠中的药代动力学特征,为临床合理用药提供实验依据。

1 材料

1.1 仪器 Agilent 1100 series 高效液相色谱-DAD 检测器系统(安捷伦科技有限公司,美国); Agilent TC-C₁₈ 色谱柱(安捷伦科技有限公司,美国); TGL-16G 高速离心机(上海安亭科学仪器公司);

KQ5200DE 型数控超声波清洗仪(昆山市超声仪器有限公司); XS105 Dual Range 十万分之一天平(瑞士 METTLER-TOLEDO 公司)。

1.2 药品及试剂 丹红注射液(菏泽步长制药有限公司,批号:100627); 丹参素、原儿茶酸及羟基红花黄色素 A 标准品(中国食品药品检定研究院,批号分别为: 110855-200506, 101800-200205, 111637-200905); 色谱纯甲醇(美国 Fisher 公司); 肝素钠注射液(河北常山生化药业有限公司,批号:100109); 自制超纯蒸馏水; 其他试剂均为分析纯。

1.3 实验动物 SPF 级雄性 SD 大鼠,购自西安交通大学实验动物中心,合格证号: 陕医动证字 2006105, 5 个月龄, 体质量 200~230 g。

2 方法和结果

2.1 标准品的配制 分别精密称取 DSS、PA、HSYA 标准品各 15.00 mg, 用甲醇在 5 mL 避光容量瓶中定容, 配成质量浓度为 3.00 mg/mL 的混合对照品母液, -20℃ 冷冻备用。

2.2 模型的建立 大鼠放入 0℃ 的冰水中刺激 5 min, 每天 2 次, 持续 20 d, 建立寒凝血瘀证模型^[18], 并检测血液流变学相关指标, 如表 1 所示, 与正常组对比各指标差异均有统计学意义, 表明模型制作成功。

表 1 寒凝血瘀大鼠血液流变学指标

Tab 1 Blood rheology indices of cold-coagulation and blood-stasis rats

Group	Blood viscosity η /(mPa · s)	Plasma viscosity η /(mPa · s)	Red blood cell specific volume
Normal group	9.15 ± 1.72	1.32 ± 0.12	0.52 ± 0.02
Model group	11.53 ± 1.98*	1.48 ± 0.14*	0.55 ± 0.03*

* $P < 0.05$ vs normal group

2.3 分组及取血方案 取正常和造模成功的 SD 大鼠各 6 只, 分别为正常组和模型组。禁食 12 h, 自由饮水, 各组均按 10 mL/kg 的剂量单次尾静脉注射丹红注射液, 给药后分别于 2、5、10、15、20、25、30、40、50、60、90 min 眼底静脉丛取血 0.3 mL, 置于肝素化离心管中, 4 568 × g 离心 10 min, 分离血浆, 于 -20℃ 冻存。每次取血后补充等量的生理盐水。

2.4 血样处理方法 取 2.3 项下血浆 100 μ L, 加入 3 倍量乙腈沉淀蛋白, 涡旋 1 min 后, 8 121 × g 离心 10 min, 取出上清液, 沉淀反复处理 3 次, 合并上清液, 氮气吹干, 残渣用 100 μ L 甲醇水(甲醇: 0.2% 甲酸水 = 20: 80) 超声溶解, 用 0.45 μ m 有机滤膜过滤, 于 24 h 内进样分析。

2.5 色谱条件 Agilent TC-C₁₈ 色谱柱(4.6 mm ×

250 mm, 5 μ m); 流动相: 0.2% 甲酸水(A)-甲醇(B)组成, 梯度洗脱(0~18 min, 8%B \rightarrow 13%B; 18~38 min, 13%B \rightarrow 22%B; 38~60 min, 22%B \rightarrow 60%B); 检测波长: 280 nm(0~40 min), 402 nm(40~60 min); 柱温: 25 $^{\circ}$ C; 流速: 0.6 mL/min; 进样量: 20 μ L。

2.6 数据处理 运用 SPSS 2.0 软件和 t 检验对实验结果进行统计分析, 所得数据均以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 药代动力学参数用 DAS 3.0 软件处理分析。

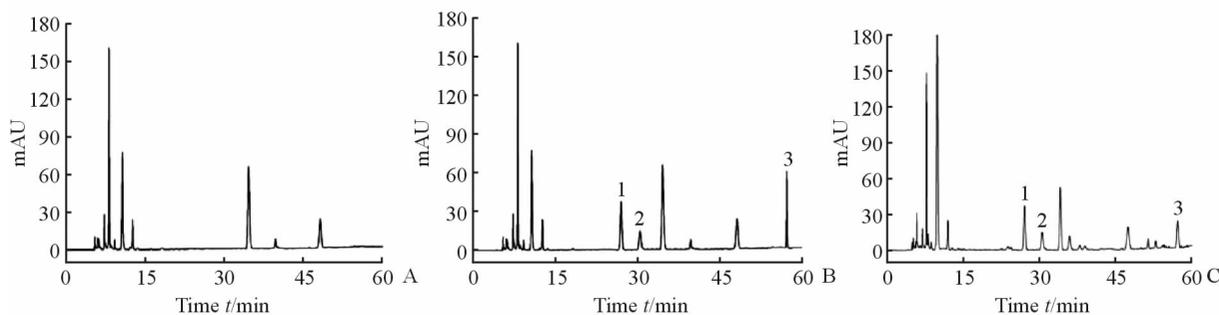


图1 血浆样品的色谱图

Fig 1 HPLC chromatograms of plasma samples

A: Blank plasma; B: Blank plasma spiked with standard; C: Plasma sample after injection of Danhong Injection. 1: Danshensu (DSS); 2: Protocatechuic acid (PA); 3: Hydroxysafflor yellow A (HSYA)

2.7.2 线性关系 用一定量的空白血浆将 DSS、PA 和 HSYA 的混合对照品溶液稀释成浓度分别为 1.00、2.00、5.00、25.00、125.00、375.00、750.00 mg/L 的系列空白血浆加对照品溶液, 在 2.5 项色谱条件下进样分析, 分别以浓度 (X , mg/L) 为横坐标, 以峰面积 (Y) 为纵坐标, 采取加权 ($W=1/X^2$) 最小二乘法计算回归曲线^[19], 得到 DSS、PA 和 HSYA 的线性方程 ($n=6$) 分别为: $Y=2.38X+20.40, r=0.9992$; $Y=17.46X+37.87, r=0.9998$; $Y=10.32X+35.91, r=0.9990$ 。这表明 3 种成分在 1.00~750.00 mg/L 范围内具有良好的线性关系。

2.7 方法学考察 分别将空白血浆、空白血浆加对照品以及给药后血浆样品进样 20 μ L, 在 2.5 项色谱条件下检测, 色谱图如图 1 所示。结果显示, 血浆中的内源性物质与 DSS、PA 和 HSYA 分离良好, 无干扰, 且基线较平稳, 噪音小。

2.7.1 检测限 DSS、PA 及 HSYA 的检测限分别为 0.07、0.35、0.10 mg/L ($S/N=3$), 定量限分别为 0.17、0.89、0.19 mg/L ($S/N=10$)。

2.7.3 回收率和精密度 在标准曲线范围内选择高、中、低 3 个浓度, 以空白血浆配制成混合对照品的相应血浆样品, 每个浓度 5 份; 同时配制相同浓度以流动相为基质的对照品溶液。标准血浆样品在经考察的样品稳定期内, 按照 2.4 项下方法处理后进样测定, 对照品溶液直接进样分析。对照品血浆测定值和对照品溶液测定值之比为提取回收率, 结果见表 2。将上述 3 个浓度的样品在 1 d 内不同时间重复测定 5 次和 5 d 内每天测定 1 次, 分别计算日内、日间精密度, 结果见表 2。

表2 DSS、PA 及 HSYA 回收率和精密度结果

Tab 2 Recoveries and precisions of DSS, PA and HSYA in plasma

Compound	Concentration ρ_B / (mg \cdot L $^{-1}$)	Recovery (% , $n=5, \bar{x} \pm s$)	Precision (RSD, %)	
			Intra-day	Inter-day
DSS	375.00	92.05 \pm 3.40	1.31	2.89
	25.00	82.85 \pm 4.21	0.97	2.19
	2.00	83.70 \pm 2.32	0.79	2.36
PA	375.00	88.99 \pm 3.65	0.32	2.01
	25.00	84.01 \pm 1.53	1.88	2.99
	2.00	77.98 \pm 1.24	0.98	2.82
HSYA	375.00	87.45 \pm 1.37	0.76	2.43
	25.00	79.50 \pm 2.70	0.34	2.16
	2.00	85.06 \pm 4.14	1.25	3.79

DSS: Danshensu; PA: Protocatechuic acid; HSYA: Hydroxysafflor yellow A

2.8 稳定性

2.8.1 短期稳定性 精密吸取 100 μL 空白血浆, 加入 DSS、PA 及 HSYA 混合标准品适量, 将样品置于室温 0、4、8、12、18、24 h 后分别进样分析, 观察温度对样品的影响。结果表明, DSS、PA 及 HSYA 的短期稳定性 RSD 分别为 1.90%、2.67% 和 2.43%, 表明在血样中这 3 种物质在 24 h 内基本稳定。

2.8.2 长期稳定性 给空白血浆添加适量 DSS、PA 及 HSYA 混合标准品, 置于 -20°C 冷冻保存, 分别于冻存 1、2、4、8 周后取出, 置于室温下解冻, 按 2.4 项血样制备方法处理后, 在 2.5 项色谱条件下进样分析。结果表明, DSS、PA 及 HSYA 的长期稳定性 RSD 分别为 5.39%、4.13% 和 6.01%, 表明在血样中这 3 种物质长期稳定性良好。

2.8.3 冻融稳定性 将 -20°C 条件下冷冻 24 h 的空白血浆加混合标准品取出, 于室温下解冻, 在 2.5 项色谱条件下进样分析。完全解冻后样品再次冷冻 24 h, 重复 6 次。结果表明, DSS、PA 及 HSYA 的冻融稳定性 RSD 分别为 2.19%、2.94%、3.40%, 表明在血样中这 3 种物质的冻融稳定性良好。

2.9 药代动力学结果 处理后的血浆样品在拟定色谱条件下, 进样 20 μL , 记录峰面积, 计算其中 DSS、PA 及 HSYA 的含量。药-时曲线见图 2, 药代动力学参数见表 3~表 5。

药代动力学参数显示, 与正常组相比, 在寒凝血瘀大鼠体内 DSS 的分布半衰期 $t_{1/2\alpha}$ ($P < 0.05$)、总清除率 CL ($P < 0.05$) 和达峰浓度 C_{max} ($P < 0.01$)

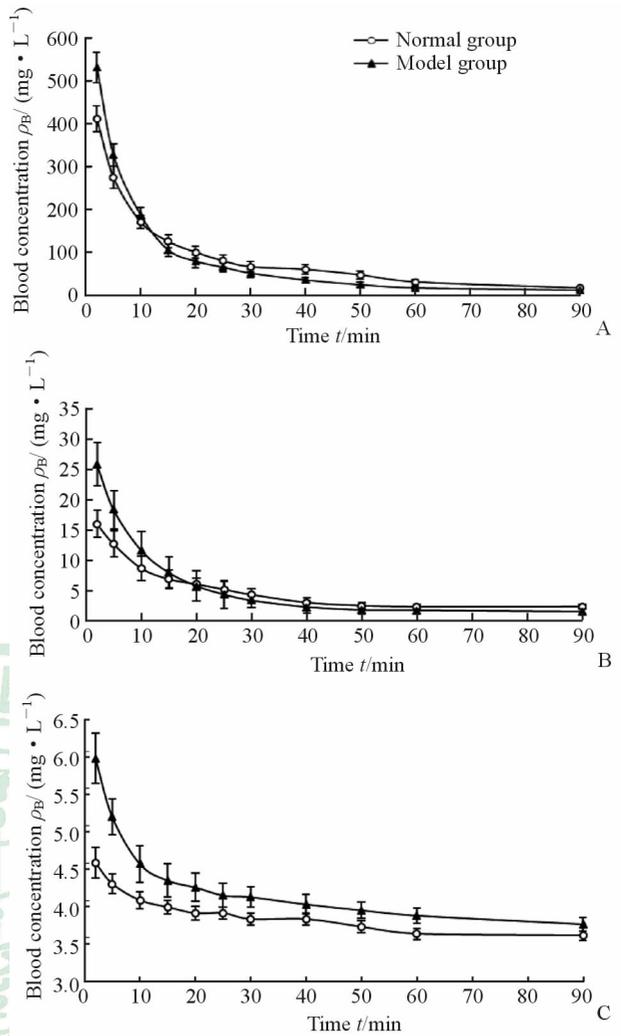


图 2 DSS、PA 和 HSYA 在正常和模型大鼠体内的药-时曲线
Fig 2 Concentration-time curves of DSS, PA, and HSYA in normal and cold-coagulation and blood-stasis model rats
A: Danshensu (DSS); B: Protocatechuic acid (PA); C: Hydroxysafflor yellow A (HSYA). $n=6, \bar{x} \pm s$

表 3 DSS 在正常和模型大鼠体内的药代动力学参数拟合结果

Tab 3 Pharmacokinetic parameters of DSS in normal and cold-coagulation and blood-stasis model rats

$n=6, \bar{x} \pm s$

Pharmacokinetic parameter	Normal group	Model group
$t_{1/2\alpha}$ t/min	2.387±0.626	3.151±0.562*
$t_{1/2\beta}$ t/min	27.653±5.815	26.052±3.201
AUC_{0-t} (mg · min · L ⁻¹)	7 965.326±25.376	6 723.233±19.975**
$AUC_{0-\infty}$ (mg · min · L ⁻¹)	8 942.673±30.732	8 326.355±24.532**
CL(L · min ⁻¹ · kg ⁻¹)	0.006±0.002	0.008±0.001*
V(L · kg ⁻¹)	0.086±0.001	0.088±0.003
V_1 (L · kg ⁻¹)	0.038±0.003	0.034±0.005
C_{max} ρ_B /(mg · L ⁻¹)	413.552±18.201	532.211±25.501**
T_{max} t/min	2.000±0.000	2.000±0.000

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ vs normal group

表4 PA在正常和模型大鼠体内的药代动力学参数拟合结果

Tab 4 Pharmacokinetic parameters of PA in normal and cold-coagulation and blood-stasis model rats

 $n=6, \bar{x} \pm s$

Pharmacokinetic parameter	Normal group	Model group
$t_{1/2\alpha}$ t/min	12.142±2.101	5.881±1.974**
$t_{1/2\beta}$ t/min	27.252±2.842	32.201±5.082*
AUC_{0-t} (mg·min·L ⁻¹)	387.019±18.501	421.661±16.162**
$AUC_{0-\infty}$ (mg·min·L ⁻¹)	466.847±21.092	501.121±20.693**
CL(L·min ⁻¹ ·kg ⁻¹)	0.002±0.001	0.002±0.001
V(L·kg ⁻¹)	0.014±0.001	0.017±0.002**
V_1 (L·kg ⁻¹)	0.005±0.002	0.010±0.003**
C_{max} ρ_B /(mg·L ⁻¹)	16.053±2.244	25.902±6.613**
T_{max} t/min	2.000±0.000	2.000±0.000

* $P<0.05$, ** $P<0.01$ vs normal group

表5 HSYA在正常和模型大鼠体内的药代动力学参数拟合结果

Tab 5 Pharmacokinetic parameters of HSYA in normal and cold-coagulation and blood-stasis model rats

 $n=6, \bar{x} \pm s$

Pharmacokinetic parameters	Normal group	Model group
$t_{1/2\alpha}$ t/min	9.602±2.543	2.292±0.211**
$t_{1/2\beta}$ t/min	76.592±5.176	58.384±4.683**
$t_{1/2\gamma}$ t/min	89.324±2.501	94.116±4.345*
AUC_{0-t} (mg·min·L ⁻¹)	362.322±15.271	389.642±11.334**
$AUC_{0-\infty}$ (mg·min·L ⁻¹)	3076.865±38.057	3896.234±29.993**
CL(L·min ⁻¹ ·kg ⁻¹)	0.002±0.001	0.002±0.001
V(L·kg ⁻¹)	0.035±0.006	0.045±0.004**
V_1 (L·kg ⁻¹)	0.009±0.003	0.013±0.003*
C_{max} ρ_B /(mg·L ⁻¹)	4.527±0.213	5.903±1.442*
T_{max} t/min	2.000±0.000	2.000±0.000

* $P<0.05$, ** $P<0.01$ vs normal group

均增大,而药时曲线下面积 AUC 降低($P<0.01$); PA的分布半衰期 $t_{1/2\alpha}$ 降低($P<0.01$),而消除半衰期 $t_{1/2\beta}$ ($P<0.05$)、总表观分布容积 V ($P<0.01$)、中央室分布容积 V_1 ($P<0.01$)、药时曲线下面积 AUC ($P<0.01$)和达峰浓度 C_{max} ($P<0.01$)均增大; HSYA的分布半衰期 $t_{1/2\alpha}$ 和 $t_{1/2\beta}$ 降低($P<0.01$),而消除半衰期 $t_{1/2\gamma}$ ($P<0.05$)、药时曲线下面积 AUC ($P<0.01$)、总表观分布容积 V ($P<0.01$)、中央室分布容积 V_1 ($P<0.05$)和达峰浓度 C_{max} ($P<0.05$)均增大,其他相关参数差异无统计学意义。

3 讨论

本研究对DSS、PA及HSYA的色谱条件进行了优化。考察了等度和梯度洗脱两种方式以及不同配比乙腈-水、甲醇-水、乙腈-0.2%甲酸水、甲醇-0.2%甲酸水等系统,由于DSS和PA的结构相似,

且极性相近,等度洗脱很难将两者分开且无法排除内源性物质的干扰,故最终采用甲醇-0.2%甲酸水作为梯度洗脱系统。又因经全波长扫描后发现DSS和PA与HSYA的最大紫外吸收差别很大,最终DSS和PA选择最大吸收波长280 nm,HSYA选择402 nm,保证了检测灵敏度。在此条件下,该3种成分与血浆中的内源性物质和代谢产物实现良好的分离,基线平稳,目标色谱峰对称性良好。

药理学结果显示,DSS和PA在大鼠体内药动学过程均符合二室开放模型,这与文献报道结果一致^[15]。而HSYA呈三室模型,与文献^[20]报道的二室模型不一致,这可能是由于丹红注射液中其他成分的影响所致。DSS具有抗血栓形成、抗血小板聚集、降低血液黏稠度等活血化瘀作用^[21]。寒凝血瘀模型大鼠DSS的 $t_{1/2\alpha}$ 、 C_{max} 和CL均增大,而 AUC 降低。这说明在寒凝血瘀病理模型下DSS在大鼠体

内分布减慢,生物利用度降低,可能是由于在该血瘀模型下血液黏度增加,DSS主要作用于血液,影响了向其他组织的分布;又因清除速度加快,因而降低了生物利用度。PA具有降低心肌耗氧量、提高心肌耐氧能力、减慢心率等药理作用^[22]。HSYA作为丹红注射液中主要指标性成分,具有活血化瘀作用,在寒凝血瘀模型大鼠中,PA和HSYA的分布半衰期 $t_{1/2\alpha}(t_{1/2\alpha}, t_{1/2\beta})$ 降低,而 $t_{1/2\beta}(t_{1/2\gamma})$ 、 V_1 和AUC均增大,提示可能由于寒凝血瘀病理环境的影响,使这2种成分在体内分布加快,消除减慢,表观分布容积增加,药物在体内分布广泛,所以生物利用度增加,能更有效地发挥药理作用。

与正常组相比,模型组血液中3种酚酸成分的达峰浓度 C_{max} 都增加,说明在寒凝血瘀病理模型下,由于血液流动变慢,在静脉给药后首个取血点时药物进入其他组织的浓度降低。此外,发现不管在正常还是模型大鼠中,DSS的清除率都大于PA和HSYA,说明DSS的排出速率大于PA和HSYA,这可能与DSS的化学性质有关。

[参考文献]

- [1] 王小平,刘峰,张勤,韩翠. 正交试验法优化丹参总酮提取工艺[J]. 辽宁中医药大学学报,2010,12:133-134.
- [2] 易少凌,陈伶俐. 丹红注射液治疗血管性痴呆的系统性评价[J]. 中成药,2014,36:1164-1168.
- [3] 智晓文,苏显明,封卫毅,张红梅. 丹红注射液对大鼠离体肠系膜动脉血管环作用及机制[J]. 中国中药杂志,2012,37:2607-2609.
- [4] 杨丽君. 丹红注射液对急性冠脉综合征患者血浆内皮素的影响[J]. 现代中西医结合杂志,2010,19:51-52.
- [5] He Y, Wan H, Du Y, Bie X, Zhao T, Fu W, et al. Protective effect of Danhong injection on cerebral ischemia ischemia-reperfusion injury in rats [J]. J Ethnopharmacol, 2012, 144:387-394.
- [6] 韩永鹏,安芸. 丹红注射液对大鼠脑缺血再灌注损伤的保护作用[J]. 药物评价研究,2010,33:388-390.
- [7] 李美娇,郭虹,刘青青,景浩然,王少峡,柴丽娟. 丹红注射液对脑缺血缺氧损伤的保护作用[J]. 中国实验方剂学杂志,2013,19:206-208.
- [8] 赵艳威,杨宣,董璨瑾,谢文利. 丹参素及原儿茶醛研究进展[J]. 武警医学院学报,2009,18:260-264.
- [9] 金鸣,董宁宁,吴伟,李金荣,臧宝霞,童静. 羟基红花黄色素A缓解大鼠心肌细胞凋亡作用的研究[J]. 中草药,2009,40:924-930.
- [10] Wang C, Wang C, Ma Ci, Huang Q, Sun H, Zhang X, et al. Hydroxysafflor yellow A of *Carthamus tinctorius* attenuates lung injury of aged rats exposed to gasoline engine exhaust by down-regulating platelet activation[J]. Phytomedicine, 2014, 21:199-206.
- [11] 马彬峡,陈恒冲,吴春高,赵怀清. RP-HPLC法同时测定乐脉颗粒中丹参素、原儿茶醛、芍药苷和阿魏酸的含量[J]. 药物分析杂志,2009,29:1122-1125.
- [12] 邹婕凡,周萍,鲁翠香. HPLC法测定丹红注射液中羟基红花黄色素A的含量[J]. 现代医药卫生,2013,29:658-659.
- [13] 王娟,马张庆,汪五三,洪宗元,宋建国. 丹参素钠及丹参注射液在大鼠体内的药代动力学比较[J]. 中国中药杂志,2009,34:2943-2945.
- [14] 陈向梅,王晓雯,骆晶,贾璞,王雪艳,肖超妮,等. 血必净注射液大鼠体内的药理学研究[J]. 药物分析杂志,2012,32:744-748.
- [15] 高志娟,桑柏,梁杨静,王世祥,于洁,郑晓晖. 香丹注射液中3种酚酸类成分在大鼠体内的药理学研究[J]. 中国中药杂志,2011,36:922-924.
- [16] 徐宁,董娟妮,吴一振,陈向梅,夏丽,彭莉蓉,等. 苏木对羟基红花黄色素A在寒凝血瘀大鼠体内药代动力学的影响[J]. 第二军医大学学报,2013,34:458-461. Xu N, Dong J N, Wu Y Z, Chen X M, Xia L, Peng L R, et al. Effects of *Sappan lignum* on pharmacokinetics of hydroxysafflor yellow A from *Carthami flos* in rats with cold coagulation and blood stasis[J]. Acad J Sec Mil Med Univ, 2013, 34:458-461.
- [17] 王佩瑶,陈曦,孟宪生,王勇,梁琼麟,王义明,等. 基于UPLC/TOF-MS的双龙方大鼠体内药代动力学研究[J]. 中成药,2011,33:1889-1894.
- [18] 曹振华,尹军祥,田金洲,李乐军,时晶,王文洁,等. 源于冷刺激的血液与血管病理变化研究[J]. 北京中医药,2009,28:308-311.
- [19] 高庆节,吴玲,罗涟荣,胡海勋,姚景春. SPSS在生物分析测定过程中计算加权标准曲线的应用[J]. 数理医药学杂志,2013,26:356-357.
- [20] 骆晶,王晓雯,杨凌鉴,陈向梅,王世祥,彭宁,等. 甘草对红花中羟基红花黄色素A药代动力学的影响[J]. 中国药业,2012,21:12-14.
- [21] 付婵,罗娟敏,王义明,梁琼麟,罗国安. 多波长高效液相色谱法同时测定丹红注射液中7种成分含量[J]. 中国新药杂志,2012,21:2817-2820.
- [22] 蔡文涛,柳力,陈勇,韩凤梅. 原儿茶酸在大鼠血浆中的药代动力学研究[J]. 湖北大学学报:自然科学版,2010,32:98-100.