

基于 LC-MS/MS 研究异夏佛塔昔在大鼠体内 药代动力学及其绝对生物利用度

梁枫^{1,2*}, 李多², 汪荣斌¹, 舒畅², 丁黎^{2**}

(¹安徽中医药高等专科学校基础教学部, 芜湖 241000; ²中国药科大学药学院药物分析系, 南京 210009)

摘要 建立 LC-MS/MS 法测定大鼠血浆中异夏佛塔昔的浓度, 研究异夏佛塔昔在大鼠体内的药代动力学特性及其绝对生物利用度。分别灌胃给药 1.5、3.0、6.0 mg/kg 和静脉注射异夏佛塔昔 0.5 mg/kg 后, 建立 LC-MS/MS 分析方法测定大鼠血浆中异夏佛塔昔的含量, 运用 DAS 3.0 软件计算药代动力学参数。异夏佛塔昔在 1.0~500.0 ng/mL 内线性良好 ($r = 0.9976$), 专属性、精密度和准确度、基质效应和提取回收率以及稳定性均符合生物样本分析要求。药代动力学参数显示: 灌胃给药低、中、高 3 个剂量组, c_{\max} 分别为 (109.34 ± 22.87)、(259.84 ± 95.35)、(499.26 ± 288.09) ng/mL, AUC_{0-t} 分别为 (310.57 ± 46.18)、(552.67 ± 207.14)、(1075.03 ± 371.19) h·ng/mL, $t_{1/2}$ 分别为 (2.36 ± 0.22)、(2.91 ± 0.19)、(3.04 ± 0.86) h, t_{\max} 分别为 (1.03 ± 0.25)、(1.18 ± 0.17)、(1.5 ± 0.43) h, MRT_{0-t} 分别为 (11.33 ± 1.53)、(11.27 ± 1.09)、(8.29 ± 0.76) h; 静脉注射后, AUC_{0-t} 为 (1536 ± 421.3) h·ng/mL, $t_{1/2}$ 为 (2.57 ± 0.46) h, MRT_{0-t} 为 (9.55 ± 2.37) h, 绝对生物利用度分别为 6.73%、5.99%、5.80%。结果表明, 本研究所建立的 LC-MS/MS 分析方法可应用于异夏佛塔昔在大鼠体内的药代动力学特性研究。

关键词 异夏佛塔昔; LC-MS/MS; 药代动力学; 绝对生物利用度

中图分类号 R969.1 **文献标志码** A **文章编号** 1000-5048(2019)01-0075-06

doi:10.11665/j.issn.1000-5048.20190110

引用本文 梁枫, 李多, 汪荣斌, 等. 基于 LC-MS/MS 研究异夏佛塔昔在大鼠体内药代动力学及其绝对生物利用度[J]. 中国药科大学报, 2019, 50(1): 75–80.
Cite this article as: LIANG Feng, LI Duo, WANG Rongbin, et al. Pharmacokinetics and absolute bioavailability of isoschaftoside in rat by LC-MS/MS[J]. J China Pharm Univ, 2019, 50(1): 75–80.

Pharmacokinetics and absolute bioavailability of isoschaftoside in rat by LC-MS/MS

LIANG Feng^{1,2*}, LI Duo², WANG Rongbin¹, SHU Chang², DING Li^{2**}

¹Department of Fundamental Education, Anhui College of Traditional Chinese Medicine, Wuhu 241000;

²Department of Pharmaceutical Analysis, School of Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China

Abstract The aim of this study was to develop a highly sensitive and specific LC-MS/MS method to explore the pharmacokinetic properties and absolute bioavailability of isoschaftoside in rats. Blood sampling was performed at different time points after intragastric administration of isoschaftoside (1.5, 3.0, 6.0 mg/kg) and 0.5 mg/kg by intravenous injection. Isoschaftoside was analyzed by a validated LC-MS/MS method in plasma; the pharmacokinetic parameters and absolute bioavailability were evaluated by software DAS 3.0. The results showed that the linear concentration ranges of isoschaftoside was 1.0–500.0 ng/mL ($r = 0.9976$). The precision, accuracy, matrix effect, sensitivity, dilution reliability and stability met the requirements of biological sample analysis. For ig

收稿日期 2018-10-12 **通信作者** * Tel:13955308219 E-mail:yf429498839@163.com

** Tel:13809047083 E-mail:dinglidl@hotmail.com

基金项目 安徽省高校自然科学研究重点资助项目 (No. KJ2015A343); 安徽省高校学科 (专业) 拔尖人才学术重点资助项目 (No. gxbjZD2016106)

administration of isoschaftoside (1.5, 3.0, 6.0 mg/kg), the pharmacokinetic parameter c_{\max} was (109.34 ± 22.87), (259.84 ± 95.35) and (499.26 ± 288.09) ng/mL; AUC_{0-t} was (310.57 ± 46.18), (552.67 ± 207.14) and (1 075.03 ± 371.19) h · ng/mL; $t_{1/2}$ was (2.36 ± 0.22), (2.91 ± 0.19) and (3.04 ± 0.86) h; t_{\max} was (1.03 ± 0.25), (1.18 ± 0.17) and (1.5 ± 0.43) h; MRT_{0-t} was (11.33 ± 1.53), (11.27 ± 1.09) and (8.29 ± 0.76) h, respectively. For iv administration of isoschaftoside (0.5 mg/kg), the pharmacokinetic parameter AUC_{0-t} was (1 536 ± 421.3) h · ng/mL; $t_{1/2}$ was (2.57 ± 0.46) h; MRT_{0-t} was (9.55 ± 2.37) h. Furthermore, the absolute bioavailability was 6.73%, 5.99%, 5.80%, respectively. The LC-MS/MS analysis method established in this study was accurate and sensitive, so it can be applied to the pharmacokinetic study of isoschaftoside.

Key words isoschaftoside; LC-MS/MS; pharmacokinetics; absolute bioavailability

This study was supported by the Key Project of Natural Science Research of Anhui Province (No. KJ2015A343) and the Key Project of Academic Support for Top-Level Talents in Anhui Provincial Colleges (No. gxbjZD2016106)

天南星 (*Arisaema. Eubescens* (wall.) Schott.) 属天南星科天南星属植物, 首载于《神农本草经》, 又以半夏精、掌叶半夏、蛇木相称^[1]。其性味苦, 辛、温、有毒, 具有燥湿化痰、祛风定惊、消肿散结之功效^[2]。可用于顽痰咳嗽、胸膈胀闷、风疾眩晕、口眼歪斜、半身不遂、癫痫、惊风及破伤风等疾病^[3]。有研究证实: 异夏佛塔苷 (isoschaftoside, 分子式: $C_{26}H_{28}O_{14}$, 结构见图 1) 作为天南星的主要成分之一, 其具有保肝护肝、抗炎、抗肿瘤、清热祛湿等药理作用, 具有临床应用的潜力^[4]。本文建立一种快速、简便、灵敏的 LC-MS/MS 的分析方法, 用于研究异夏佛塔苷在大鼠体内的药代动力学行为及其绝对生物利用度, 旨在为异夏佛塔苷临床研究提供理论基础。

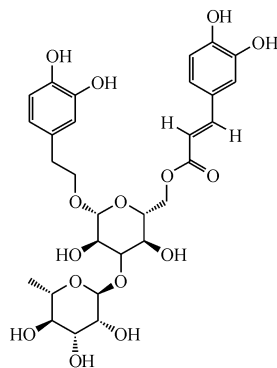


Figure 1 Chemical structure of isoschaftoside

1 材料

1.1 药品与试剂

异夏佛塔苷 (批号: 52012-29-0, 纯度 > 98%, 北京北纳创联生物技术研究院); 对乙酰氨基酚 (内标, 批号: 103-90-2, 纯度 > 99%, 中国药品生物制品

检定所); 甲醇为色谱级 (德国 Merck 公司); 去离子纯净水 (自制); 其他试剂均为市售分析纯试剂。

1.2 仪器

1200 型高效液相色谱仪, 6410B 三重四极杆质谱仪 (美国 Agilent 公司); Sorvall Legend Micro 17R 台式高速冷冻离心机 (美国 Thermo Scientific 公司); ME104E 型万分之一电子天平 (瑞士梅特勒-托利多仪器有限公司); 双重纯水机 (上海亚荣生化仪器厂)。

1.3 动物

成年、健康 32 只 SD 大鼠, 雌雄各半, 体重 (200 ± 20) g。由江苏省南京市江宁区青龙山动物繁殖场提供, 合格证号: SCXK (苏) 2017-001。所有动物实验均符合动物伦理委员会标准。

2 方法

2.1 色谱与质谱条件

色谱条件: 色谱柱 Diamonsil C_{18} 柱 (150 mm × 2.1 mm, 5 μ m), 柱温 25 $^{\circ}$ C; 流速为 0.3 mL/min; 流动相 A 相: 甲醇, B 相: 0.1% 甲酸水溶液, 采用梯度洗脱 (见表 1); 进样量 10 μ L; 分析时间 11.0 min。

Table 1 Gradient elution procedure of mobile phase in HPLC analysis

t/min	Phase A/%	Phase B/%
0	15	85
1.5	15	85
2.0	90	10
5.0	90	10
5.5	15	85
11	15	85

质谱条件: 离子源: 电喷雾离子化源 (ESI); 检测方式: 正离子模式; 扫描方式: 多反应离子监测

(MRM);喷雾电压: -4 000 mV;源温度:350 ℃;卷帘气:40 psi(1 psi=6.895 kPa);碰撞气:15 psi;用于定量分析的离子反应分别为异夏佛塔昔(m/z 565.1→379.1,碰撞能为 30 eV)和对乙酰氨基酚(IS, m/z 152.1→110.2,碰撞能为 10 eV)。

2.2 溶液的制备

2.2.1 内标对乙酰氨基酚储备液和工作溶液的配制 精密称取对乙酰氨基酚 10.0 mg,置于 10 mL 量瓶中,加甲醇溶解并稀释至刻度,摇匀,即得 1.0 mg/mL 的标准贮备液。精密吸取标准内标储备液适量,用甲醇逐级稀释配成质量浓度为 100.0 ng/mL 的内标工作液。于 4 ℃ 保存,备用。

2.2.2 异夏佛塔昔储备液和工作溶液的配制 精密称取异夏佛塔昔 10.0 mg,置于 10 mL 量瓶中,加甲醇溶解并稀释至刻度,摇匀,即得 1.0 mg/mL 的标准储备液。再用甲醇依次稀释成质量浓度分别为 5 000.0、2 000.0、1 000.0、500.0、100.0、50.0 和 10.0 ng/mL 的系列标准溶液。于 4 ℃ 保存,备用。

2.2.3 异夏佛塔昔质控样品溶液的配制 精密量取异夏佛塔昔储备液用甲醇稀释制成质量浓度分别为 4 000.0、400.0、30.0 ng/mL 的质控样品工作溶液。于 4 ℃ 保存,备用。

2.2.4 异夏佛塔昔血浆校正曲线及质控样品的配制 精密吸取上述异夏佛塔昔系列工作溶液 10 μL,用空白 SD 大鼠血浆配制成含异夏佛塔昔 1.0、5.0、10.0、50.0、100.0、200.0 和 500.0 ng/mL 的异夏佛塔昔混合标准血浆样品溶液。同法制备血浆低、中、高质量浓度(3.0、40.0、400 ng/mL)质控样品。然后,按样品处理方法处理样品。

2.3 血浆样品处理

取血浆样品 100 μL,添加沉淀剂甲醇(含 0.1% 甲酸)300 μL,涡旋 3 min,12 000 r/min 离心 5 min,取上清液,氮气吹干后用 100 μL 甲醇(含 0.1% 甲酸)复溶,再加入内标 10 μL,涡旋 3 min,12 000 r/min 离心 5 min,取上清液进行 LC-MS/MS 定量分析。

2.4 药代动力学研究^[5-8]

选用 32 只成年、健康 SD 大鼠,体重约 200 ~ 220 g,雌雄各半,随机分成 4 组,每组 8 只。上述 4 组 SD 大鼠均是给药前 15 h 禁食不禁水。其中,第 1 组 SD 大鼠(低剂量组)单剂量灌胃给药异夏

佛塔昔 1.5 mg/kg,第 2 组 SD 大鼠(中剂量组)单剂量灌胃给药异夏佛塔昔 3.0 mg/kg,第 3 组 SD 大鼠(高剂量组)单剂量灌胃给药异夏佛塔昔 6.0 mg/kg。于给药前及给药后 0.25、0.5、1、2、4、6、8、10、12 h 眼底静脉丛取血 0.2 mL;第 4 组尾静脉注射给药异夏佛塔昔 0.5 mg/kg,于给药前及给药后 0.083、0.167、0.5、0.75、1、1.5、2、4、6 h 眼底静脉丛取血 0.2 mL,均放于经肝素抗凝的管中,3 500 r/min 离心 10 min 后分离血浆,置于 0.5 mL Eppendorf 管中 -80 ℃ 冰箱保存待测。

2.5 数据处理

采用 DAS 3.0 数据处理软件,按照非房室模型计算药代动力学参数。以 8 只健康 SD 大鼠(雌雄各半)单剂量尾静脉注射异夏佛塔昔 0.5 mg/kg 作为参比,计算 8 只健康 SD 大鼠(雌雄各半)灌胃给药异夏佛塔昔 1.5、3.0、6.0 mg/kg 的绝对生物利用度(F_{absolute}),见公式(1):

$$F_{\text{absolute}}(\%) = \frac{\text{AUC}_{0-\infty(\text{ig})} \times \text{Dose}_{\text{iv}}}{\text{AUC}_{0-\infty(\text{iv})} \times \text{Dose}_{\text{ig}}} \times 100 \quad (1)$$

2.6 统计学方法

采用 SPSS 18.0 统计学软件对数据进行分析,计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验 $P < 0.05$ 为有统计学差异, $P < 0.01$ 为有显著统计学差异。

3 结 果

3.1 专属性考察

分别取 SD 大鼠空白血浆、空白血浆中加入异夏佛塔昔和内标对乙酰氨基酚,按“2.3”项下血浆处理办法,考察方法的专属性。结果表明(见图 2):空白血浆中内源性物质不干扰入异夏佛塔昔和内标对乙酰氨基酚的测定,表明该方法的特异性良好。

3.2 线性范围和定量下限

将异夏佛塔昔系列血浆标准溶液按“2.3”项下血浆处理办法,进行 LC-MS/MS 分析。以异夏佛塔昔浓度为横坐标(X , ng/mL),异夏佛塔昔与内标对乙酰氨基酚之比为纵坐标(Y)进行加权($1/X^2$)线性回归,得异夏佛塔昔血浆标准曲线方程为: $Y = 0.011\ 08X + 0.014\ 4$ ($r = 0.997\ 6$),结果表明:异夏佛塔昔血浆浓度在 1.0 ~ 500.0 ng/mL 范围内线性关系良好。

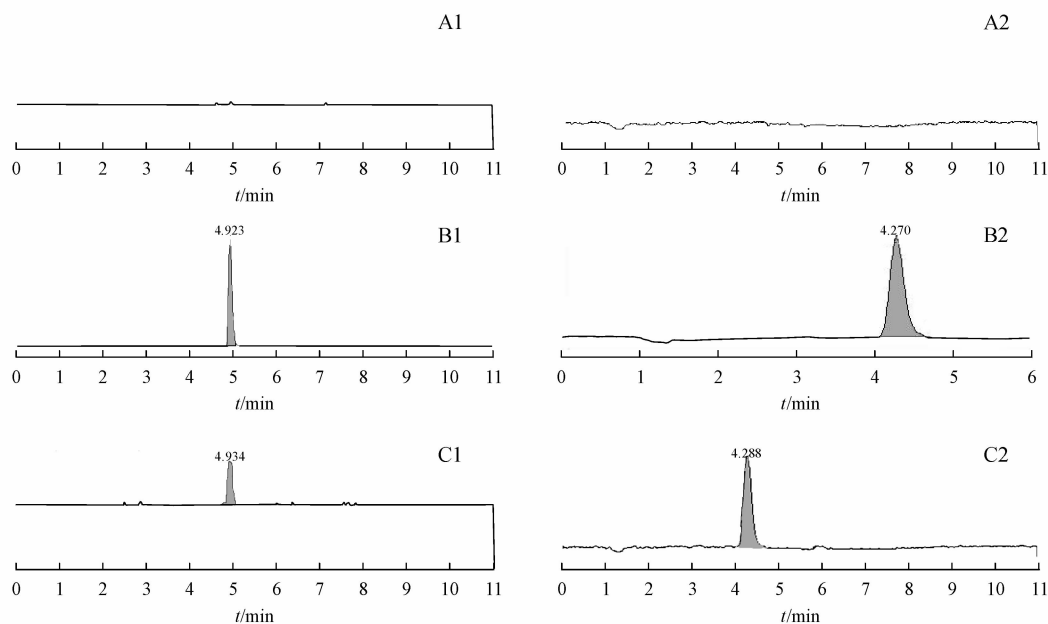


Figure 2 Chromatogram of blank rat plasma (A); blank rat plasma + isoschaftoside (50.0 ng/mL) + internal standard (100.0 ng/mL) (B); blank rat plasma + isoschaftoside (1.0 ng/mL) + internal standard (50.0 ng/mL) (C)

1: Isoschaftoside; 2: Acetaminophen

3.3 精密度与准确度

按“2.2.4”项下配制低、中、高 3 种不同异夏佛塔昔血浆质控样品,按“2.3”项下血浆处理办法,进行 LC-MS/MS 分析。每个浓度平行配制 6 份,并连续测定 3 d,分别计算日内和日间精密度,结果见表 2。结果表明:该分析方法的准确度和精密度良好,均符合样品分析要求。

Table 2 Inter-and-intra-batch precision and accuracy of isoschaftoside in rat plasma ($\bar{x} \pm s, n=6$)

c/ (ng/mL)	Accuracy/%	Intra precision (RSD, %)	Inter precision (RSD, %)
1	99.18 \pm 5.21	7.3	8.5
3	100.3 \pm 7.43	6.1	7.9
40	99.30 \pm 3.65	4.6	4.1
400	102.2 \pm 3.12	3.9	3.4

3.4 基质效应与提取回收率

按“2.2.4”项下配制低、中、高 3 种不同异夏佛塔昔血浆质控样品,按“2.3”项下血浆处理办法,

进行 LC-MS/MS 分析。记录异夏佛塔昔和对乙酰氨基酚的峰面积为 A_1 、 A_2 ;将空白血浆和相应工作溶液进样记为 B_1 和 B_2 ;与相应的工作液直接进样记为 C_1 和 C_2 。异夏佛塔昔的提取回收率为 $A_1/B_1 \times 100\%$,基质效应为 $B_1/C_1 \times 100\%$,对乙酰氨基酚的提取回收率为 $A_2/B_2 \times 100\%$,基质效应为 $B_2/C_2 \times 100\%$ 。结果见表 3。结果表明:低、中、高 3 个浓度提取回收率和基质效应良好,满足生物样品中药物的分析要求。

3.5 稳定性考察

按“2.2.4”项下配制低、中、高 3 种不同异夏佛塔昔血浆质控样品,考察样品室温放置 6 h, -80°C 循环冻融 3 次以及 -80°C 长期冻融 10 d 稳定性,并按“2.3”项下处理后的样品于进样器放置 12 h,考察处理后样品进样器放置的稳定性,结果见表 4。结果表明:低、中、高 3 个剂量在上述条件下稳定性良好,可用于生物样品中药物的分析要求。

Table 3 Matrix effect and recovery of isoschaftoside and IS in rat plasma ($\bar{x} \pm s, n=6$)

Group	c/(ng/mL)	Recovery/%		Matrix effect/%	
		Isoschaftoside	Acetaminophen	Isoschaftoside	Acetaminophen
LQC	3	90.12 \pm 4.88	90.33 \pm 6.76	91.24 \pm 6.71	107.5 \pm 3.75
MQC	40	92.61 \pm 5.46	93.63 \pm 4.15	93.65 \pm 4.23	100.9 \pm 5.33
HQC	400	89.18 \pm 3.85	87.07 \pm 4.87	96.83 \pm 1.83	105.8 \pm 6.23

Table 4 Stability of isoschaftoside in rat plasma ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

Group	$c/$ (ng/mL)	Room temperature (6 h)		Cycle freezing (−80 °C, 3 times)		Long term freezing (−80 °C, 10 d)		Sampler (12 h)	
		Measured	RSD/%	Measured	RSD/%	Measured	RSD/%	Measured	RSD/%
LQC	3	4.9 ± 8.12	6.7	5.0 ± 10.33	5.4	4.9 ± 7.43	8.4	4.9 ± 7.43	5.4
MQC	40	41.1 ± 5.14	7.2	39.2 ± 6.03	6.9	41.0 ± 8.11	6.8	40.0 ± 8.11	7.4
HQC	400	405.5 ± 6.18	4.1	399.0 ± 0.72	2.4	468.1 ± 5.88	7.3	512.1 ± 6.21	4.2

3.6 异夏佛塔昔在大鼠体内药代动力学

SD 大鼠单剂量灌胃给药异夏佛塔昔 1.5, 3.0, 6.0 mg/kg, 尾静脉注射异夏佛塔昔 0.5 mg/kg 后, 按“2.4”项下采集的各时间点血浆样品, 并按“2.3”项下血浆处理办法, 进行 LC-MS/MS 分析。测定异夏佛塔昔的大鼠血浆浓度。灌胃给药异夏

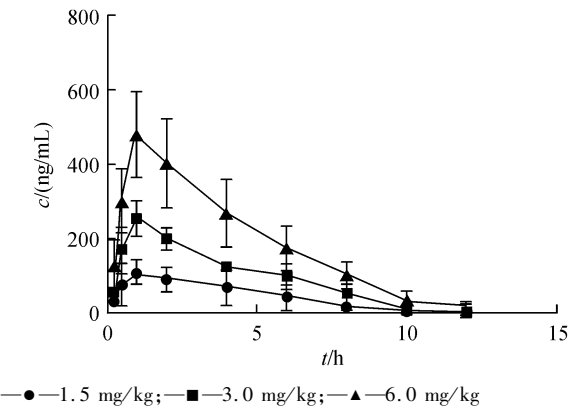


Figure 3 Mean plasma concentration-time profiles of isoschaftoside in rats after ig administration ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

Table 5 Pharmacokinetic parameters of isoschaftoside after ig or i. v administration ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

Group	$AUC_{0-t}/$ (h·μg/mL)	$AUC_{0-\infty}/$ (h·μg/mL)	t_{max}/h	$c_{max}/$ (ng/mL)	$t_{1/2}/h$	MRT/h
Group 1 (ig, 1.5 mg/kg)	310.5 ± 46.18	325.2 ± 45.15	1.03 ± 0.25	109.3 ± 22.87	2.36 ± 0.22	11.33 ± 1.53
Group 2 (ig, 3.0 mg/kg)	552.6 ± 207.1	579.9 ± 208.5	1.18 ± 0.17	259.8 ± 95.35	2.91 ± 0.19	11.27 ± 1.09
Group 3 (ig, 6.0 mg/kg)	1 075 ± 371.1	1 190 ± 398.7	1.5 ± 0.43	499.2 ± 288.1	3.04 ± 0.86	8.29 ± 0.76
Group 4 (iv, 0.5 mg/kg)	1 536 ± 421.3	1 593 ± 381.3	—	—	2.57 ± 0.46	9.55 ± 2.37

3.7 异夏佛塔昔在大鼠体内的绝对生物利用度

本试验以 SD 大鼠单剂量静注给药异夏佛塔昔 0.5 mg/kg 后体内血药浓度-时间曲线下面积 $AUC_{0-\infty}$ 为参比, 计算 SD 大鼠单剂量灌胃给药异夏佛塔昔 1.5, 3.0, 6.0 mg/kg 3 个剂量组后异夏佛塔昔入血的绝对生物利用度。考虑到 SD 大鼠动物实验个体差异的特殊性, 采用 8 只 SD 大鼠单剂量灌胃给药异夏佛塔昔 1.5, 3.0, 6.0 mg/kg 及 8 只 SD 大鼠单剂量静注给药异夏佛塔昔 0.5 mg/kg 后异夏佛塔昔入血的 $AUC_{0-\infty}$ 的平均值进行比较, 得到异夏佛塔昔在 SD 大鼠体内的绝对生物利用度 (%) 分别为 6.73、5.99、5.80。

佛塔昔 1.5, 3.0, 6.0 mg/kg 后的血药浓度-时间数据曲线见图 3, 尾静脉注射异夏佛塔昔 0.5 mg/kg 后的血药浓度-时间数据曲线见图 4。采用 DAS3.0 软件和非房室模型统计矩方法计算药代动力学参数, 药代动力学参数见表 5。

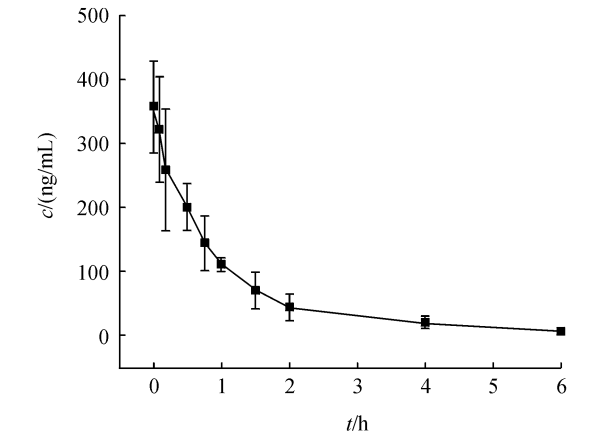


Figure 4 Mean plasma concentration-time profiles of isoschaftoside in rats after iv administration (0.5 mg/kg) ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

4 结 论

异夏佛塔昔作为一种黄酮类成分, 利用 LC-MS/MS 方法探讨异夏佛塔昔在大鼠体内的药代动力学行为及绝对生物利用度未见文献报道。因此, 本实验建立一种快速、专属性强、灵敏度高、检测下限低的 LC-MS/MS 分析方法。血浆提取办法考察了蛋白沉淀法(沉淀试剂考察甲醇、乙腈、甲醇(含 0.1% 甲酸)和乙腈(含 0.1% 甲酸)、液液萃取法(萃取试剂考察乙醚、甲基叔丁基醚和正己烷)以及沉淀吹干的样品提取方法。本实验最终采用沉淀吹干法, 沉淀试剂选用甲醇(含 0.1% 甲酸)。该

提取方法具有高回收率、低基质效应以及较好的重现性。本实验基于 LC-MS/MS 所建立的异夏佛塔苷定量范围为 1.0 ~ 500.0 ng/mL, 能充分满足本实验研究的需要。此方法的专属性、准确度、精密性、基质效应、稳定性均符合方法学要求, 适用于大鼠体内血药浓度测定及绝对生物利用度研究。

参考文献

- [1] Zhang LL, Xu W, Xu YL, *et al.* Therapeutic potential of Rhizoma Alismatis; a review on ethnomedicinal application, phytochemistry, pharmacology, and toxicology [J]. *Ann NY Acad Sci*, 2017, **1401**(1): 90 - 101.
- [2] Gao X, Sun C, Yu Z, *et al.* Correlation analysis between the chemical contents and bioactivity for the quality control of Alismatis Rhizoma [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2018, **8**(2): 242 - 251.
- [3] Chu Y, Jiang H, Ju J, *et al.* A metabolomic study using HPLC-TOF/MS coupled with ingenuity pathway analysis: intervention effects of Rhizoma Alismatis on spontaneous hypertensive rats [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2016, **117**: 446 - 452.
- [4] Shan DS, Ming ZH, Chun Qi B, *et al.* Nematocidal flavone-C-glycosides against the root-knot nematode (*Meloidogyne incognita*) from *Arisaema erubescens* tubers [J]. *Molecules*, 2011, **16**(6): 5079 - 5086.
- [5] Dai Y, Tan A, Chen H, *et al.* Quantification of desoxyrhapontigenin (4-methoxyresveratrol) in rat plasma by LC-MS/MS: application to pre-clinical pharmacokinetic study [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2018, **153**: 95 - 101.
- [6] Yang M, Dong Z, Jiang X, *et al.* Determination of S-allylmercaptocysteine in rat plasma by LC-MS/MS and its application to a pharmacokinetics study [J]. *J Chromatogr Sci*, 2018. doi: 10.1093/chromsci/bmy001.
- [7] Chen JT, Guo XM, Yang P, *et al.* Quantitative analysis of the cyclic peptide GG-8-6 in rat plasma using LC-MS/MS and its application to a pharmacokinetic study [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2018, **159**: 217 - 223.
- [8] Cai J, Zhu L, Xu Y, *et al.* A UPLC-MS/MS method for determination of schaftoside in rat plasma and its application to pharmacokinetic study [J]. *Lat Am J Pharm*, 2016, **35**(3): 545 - 550.

· 征订启事 ·

欢迎订阅 2019 年《中国药科大学学报》

《中国药科大学学报》是由国家教育部主管、中国药科大学主办的药学中文核心期刊, 主要刊登合成药物化学、天然药物化学、生药学、中药学、药剂学、药物分析、药代动力学、药物生物技术、药理学、药事管理等学科的原创研究论著。

《中国药科大学学报》在药学界享有较高的学术声誉, 目前已被国际上多家著名权威数据库(CA, IPA, SCOPUS, JST, IC, EMBASE/Excerpta Medica, CAS)等所收录, 被国内权威数据库: 中国科学引文核心数据库(CSCD 核心)、《中文核心期刊要目总览》(2017 年版)、中国科技论文统计源数据库等列为药学类核心期刊, 屡获原国家新闻出版总署、教育部、科技部等各种优秀期刊奖。

2008 年, 《中国药科大学学报》被评为中国精品科技期刊, 2006、2008、2010 年连续 3 次被教育部评为中国高校精品科技期刊。据中国科学技术信息研究所最新发布的《2017 年版中国科技期刊引证报告(核心版)》, 《中国药科大学学报》2016 年度核心被引半衰期为 9.1, 在 47 种药学核心期刊中排名第一。学术影响力极高, 在高等院校、科研机构、制药企业、医院等单位拥有众多读者。

本刊为双月刊, 128 页。国际标准开本, 国内外公开发售。欢迎到当地邮局订阅, 漏订者可直接与编辑部联系。

国内刊号: CN 32-1157/R

ISSN: 1000-5048

国内邮发代号: 28-115

定价: 40 元/期, 全年 240 元

地址: 南京市童家巷 24 号

邮政编码: 210009

电话: 025-83271566

传真: 025-83271279

E-mail: xuebao@cpu.edu.cn

http://www.zgykdxxb.cn