

· 论著 ·

基于 UPLC-Q-TOF-MS 技术鉴定防风在大鼠体内的入血成分及代谢产物

李悦悦, 章斌, 原永芳 (上海交通大学医学院附属第九人民医院药剂科, 上海 200011)

[摘要] **目的** 研究防风 *Saposhnikovia divaricata* (Turcz.) Schischk. 水煎液在大鼠体内的入血成分及代谢产物。**方法** 应用超高效液相色谱串联飞行时间质谱(UPLC-Q-TOF-MS)技术鉴定防风入血成分及代谢产物。采用 Eclipse Plus C₁₈ 色谱柱(150mm×2.1mm, 1.8μm), 流动相为 0.1%甲酸水溶液(A)-0.1%甲酸乙腈(B), 梯度洗脱, 流速 0.3 ml/min, 进样量 3 μl。**结果** 建立了大鼠给药后血浆样品的分析测定方法, 并且与空白血浆、防风水煎液和对照品的保留时间及质谱碎片离子信息对比, 共鉴定了大鼠血浆中 21 个来源于防风的化合物, 包括 10 个入血原型成分和 11 个代谢产物。**结论** 防风主要成分在大鼠体内的代谢途径主要包括羟化、去甲基化、葡萄糖醛酸化等。所建立的方法简单可靠, 为揭示防风的药效物质基础提供研究依据。

[关键词] 防风; 超高效液相色谱; 串联飞行时间质谱; 入血成分; 代谢产物; 升麻素

[中图分类号] R927 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2019)06-0512-06

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2019.06.008

Identification of components and metabolites of *Saposhnikoviae Radix* decoction in rats' plasma by UPLC-Q-TOF-MS

LI Yueyue, ZHANG Bin, YUAN Yongfang (Department of Pharmacy, Shanghai Ninth People's Hospital; School of Medicine, Shanghai JiaoTong University, Shanghai 200011, China)

[Abstract] **Objective** To study the prototype components and metabolites of *Saposhnikoviae Radix* in rats' plasma. **Methods** UPLC-Q-TOF-MS method was used to identify the components and metabolites of rat plasma. The Eclipse Plus C₁₈ column(150 mm×2.1 mm, 1.8 μm, Agilent) was used. The mobile phase was 0.1% acetic acid solution (A)-0.1% acetic acidacetonitrile (B). The gradient elution was used. The flowing rate was 0.3 ml/min. The injection volume was 3 μl. **Results** An analytical method for the determination of metabolites of *Saposhnikoviae Radix* in plasma samples after oral administration. A total of 21 compounds, including 10 prototype components and 11 metabolites, were identified by comparison of their retention time, ion fragmentation information with that of the control plasma, herb extract, and reference compounds. **Conclusion** The metabolic pathway of the main components of *Saposhnikoviae Radix* in rats mainly include hydroxylation, demethylation and glucuronidation, etc. This established method is simple and reliable and provide research basis for revealing the bioactive components of *Saposhnikoviae Radix*.

[Key words] *Saposhnikoviae Radix*; UPLC-Q-TOF-MS; ingredients in plasma; metabolites; cimifugin

防风为伞形科植物防风 *Saposhnikovia divaricata* (Turcz.) Schischk. 的未抽花茎植株的干燥根。味辛甘, 性温, 能解表祛风、胜湿、止痉。用于感冒头痛、风湿痹痛、风疹瘙痒和破伤风。药理实验研究表明, 其具有解热、镇痛、镇静、抗炎、抗过敏、抗惊厥等作用^[1-4]。其主要成分包括挥发油、色原酮类、有机酸、香豆素类、聚炔类、多糖类等化合物^[5-8], 但其药效物质基础尚不明确, 本课题组前期研究^[9]运用 HPLC-TOF-MS 技术研究了防风入血原型成分,

但未寻找血液中防风代谢产物, 且仅对化合物进行了初步推断。本实验首次采用超高效液相色谱串联飞行时间质谱(UPLC-Q-TOF-MS)技术鉴定大鼠血浆中防风的入血成分及代谢产物, 共鉴定了大鼠血浆中 21 个来源于防风的化合物, 包括 10 个入血原型成分和 11 个代谢产物, 并推测其入血成分的代谢途径, 为进一步研究防风的药效物质基础及作用机制提供依据。

1 仪器与材料

1.1 仪器

Agilent 1290 Infinity 液相色谱系统、Agilent6530 Accurate-Mass Q-TOF-MS 串联四极杆-飞行时间质谱仪, 配有电喷雾离子源(美国安捷伦公

[作者简介] 李悦悦, 硕士, 研究方向: 药物分析, Email: liyue429@163.com

[通讯作者] 原永芳, 博士生导师, 研究方向: 药物分析, Email: nmxyyf@126.com

司);Masshunter Qualitative Analysis 质谱分析软件,高速低温离心机(美国 Thermo 公司)。

1.2 材料

防风药材产自内蒙古,购自上海德康大药房,并由第二军医大学药学院生药学教研室孙连娜副教授鉴定为伞形科植物防风 *Saposhnikovia divaricate* (Turcz.) Schischk. 的干燥根。分析用水均使用超纯水,甲醇、乙腈、甲酸均为色谱纯,其余试剂为分析纯。所有的溶剂和样品在进入高效液相色谱之前均经过 0.22 μm 纤维滤膜滤过。

雄性 Wistar 大鼠,体质量(180 \pm 20)g,购自上海斯莱克实验动物有限责任公司,合格证号 SCXK(沪)2007-0005。采用代谢笼法(每笼 1 只)饲养于第二军医大学药学院动物房,室温 22 $^{\circ}\text{C}$,湿度 72%,12 h 昼夜交替,自由采食、饮水。实验前禁食 12 h。

2 方法

2.1 防风水煎液的制备

称取防风饮片 500g,粉粹后于 5 L 水(10 倍水量)中浸泡 1 h,煮沸后煎煮 1 h,趁热滤过,药渣再加水煎煮 1 h 后滤过,合并 2 次滤液,浓缩至 1.4g/ml,为灌胃给药用防风水煎液。将其稀释 200 倍,0.22 μm 微孔滤膜滤过,按“2.4”项下色谱条件测定。

2.2 动物给药与血浆样品采集

4 只雄性 Wistar 大鼠,给药前禁食 12 h,自由饮水。实验前先经眼眶静脉取血 0.2 ml(空白对照),然后以 21g/kg 剂量防风水煎液给大鼠灌胃,参照防风色原酮类成分的药动学特征^[10]分别于给药后 10、30、60、120、240 min,从大鼠眼眶取血 0.2 ml,2800 \times g 离心 10 min 后,分离血浆,置 -80 $^{\circ}\text{C}$ 冰箱保存。

2.3 血浆样品处理

加 300 μl 乙腈至 100 μl 血样中,涡旋 3 min,于 10400 \times g 高速离心 5 min,取上清,等量混合不同时间点血样上清,氮气吹干(35 $^{\circ}\text{C}$),然后复溶于 100 μl 甲醇,10400 \times g 高速离心 3 min,取上清 3 μl 进样分析。

2.4 色谱条件

色谱柱: Eclipse Plus C₁₈ 色谱柱(150 mm \times 2.1 mm, 1.8 μm , Agilent); 柱温 25 $^{\circ}\text{C}$, 流速 0.3 ml/min, 流动相为 0.1% 甲酸水溶液(A) - 0.1% 甲酸乙腈(B), 梯度洗脱程序: 0~5 min, 5%~30% B; 5~10 min, 30%~40% B; 10~16 min, 40%~95% B; 16~18 min, 95% B; 进样量 3 μl 。

质谱条件:采用正、负离子模式进行检测,检测参数:毛细管电压正、负离子模式下分别为 4 000 V 和 3 500 V、干燥气流速 11 L/min、干燥气温度 350 $^{\circ}\text{C}$ 、喷雾气压 45 psig、碎裂电压 120 V、Skimmer 电压 60 V、数据采集范围 m/z 100~1100,选取 m/z 121.0509 和 m/z 922.0098 的内标离子作实时质量数校正。进一步对防风入血成分和代谢产物离子进行 MS/MS 分析,碰撞能量根据分子量调节。

3 结果与分析

运用 UPLC-Q-TOF-MS 技术,通过比较防风水煎液、空白血浆和大鼠灌胃防风水煎液后的血浆图谱,获得入血原型成分及代谢物。对于有对照品的化合物,通过与对照品比对保留时间、特征碎片离子来确定其结构及分子式,对于无对照品的化合物,根据文献及碎片离子信息来确定其结构及分子式。最终在大鼠血浆样品中分析鉴定出 10 个入血原型成分和 11 个代谢产物,具体见表 1 所示;正离子模式下总离子流图(TIC)见图 1 所示。

3.1 入血原型成分的鉴定

图 1 的离子峰 1、5、7、13、14、17、18、19、20 和 21 与相应对照品及防风水煎液谱图的保留时间比较,并比对相应碎片离子信息,分别鉴定为防风的原型成分腺苷、divaricat acid、升麻苷、升麻素、5-O-甲基维斯阿米醇苷、去甲升麻素、(3S)-2,2-二甲基-3,5-二羟基-8-羟甲基-3,4-二氢-2H,6H-苯并[1,2-b:5,4-b']双吡喃-6-酮、5-O-甲基维斯阿米醇、亥茅酚苷和紫花前胡苷元;峰 7 的保留时间($t_{\text{R}}=4.998$ min)与升麻苷对照品的保留时间($t_{\text{R}}=5.024$ min)相近,其准分子离子峰为 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$ m/z 为 469.1726,其碎片离子基峰为脱去一分子糖 $[\text{M}+\text{H}-\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_5]^{+}$ 的 m/z 为 307,与升麻素 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$ 的 m/z 一致,因此峰 7 鉴定为升麻苷。峰 13 的保留时间($t_{\text{R}}=5.943$ min)与升麻素对照品的保留时间($t_{\text{R}}=5.952$ min)相近,其 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$ 的 m/z 为 307.1171,碎片离子 289、259、235、221、205 和 177 与升麻素对照品碎片离子一致,参考文献报道^[8],推测其裂解规律如图 3 所示,峰 13 鉴定为升麻素。峰 14 的保留时间($t_{\text{R}}=6.025$ min)与 5-O-甲基维斯阿米醇苷对照品的保留时间($t_{\text{R}}=6.029$ min)相近,其准分子离子峰 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$ 的 m/z 为 453.1740,其主要碎片离子为脱去一分子糖 $[\text{M}+\text{H}-\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_5]^{+}$ 后 m/z 为 291,与 5-O-甲基维斯阿米醇 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$ 的 m/z 一致,其他碎片离子 273、243、219、205、189 与 5-O-甲基维斯阿米醇一致,因此峰 14 鉴定 A. ESI⁺ 模式

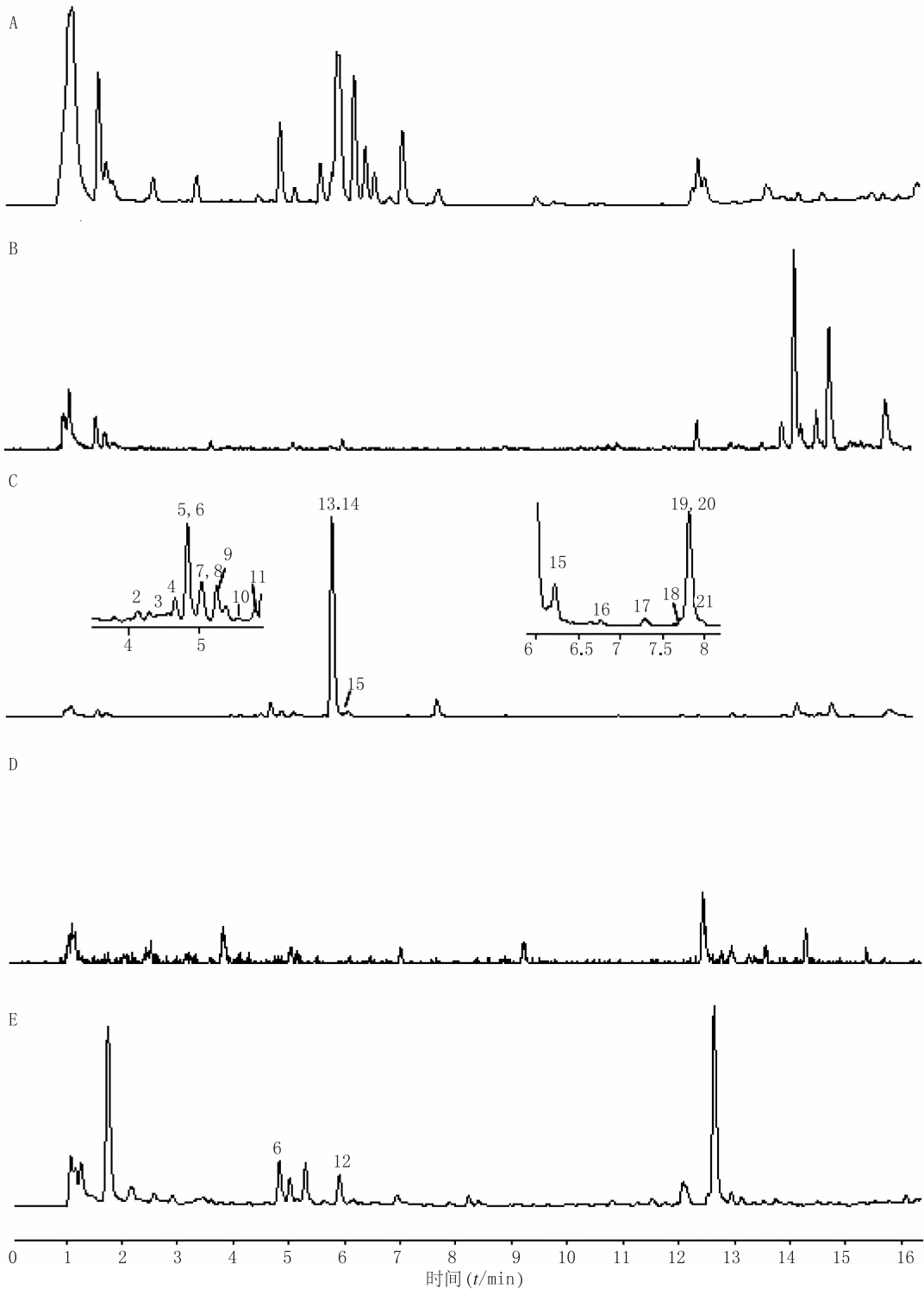


图1 防风水煎液大鼠体内成分提取离子流图

下防风水煎液; B. ESI⁺模式下空白血浆; C. ESI⁺模式下给药防风水煎液大鼠血浆;

D. ESI⁻模式下空白血浆; E. ESI⁻模式下给药防风水煎液大鼠血浆

定为5-O-甲基维斯阿米醇苷。峰17、18为同分异构体, t_R 分别为7.290和7.725 min, $[M+H]^+$ 的 m/z 为293.1025, 均具有碎片离子 $275[M+H-H_2O]^+$ 、 $221[M+H-C_4H_8O]^+$, 与防风水煎液图谱对比, 结合化合物 Clog P 值, 推断峰17和18分别为

去甲升麻素和(3S)-2,2-二甲基-3,5-二羟基-8-羟甲基-3,4-二氢-2H,6H-苯并[1,2-b:5,4-b']双吡喃-6-酮(Clog P值分别为0.9053和1.1753)。峰19的保留时间($t_R=7.817$ min)与5-O-甲基维斯阿米醇对照品的保留时间($t_R=7.822$ min)相近, 其 $[M+$

H]⁺的 *m/z* 为 291.1231, 其碎片离子 273[M+H-H₂O]⁺、243[M+H-H₂O-2CH₃]⁺、219[M+H-C₄H₈O]⁺、205[M+H-H₂O-2CH₃-C₃H₂]⁺、189[M+H-H₂O-2CH₃-C₃H₂O]⁺ 和 161[M+H-H₂O-2CH₃-C₃H₂O-CO]⁺ 与升麻素有相似的裂解规律, 说明与其具有相同的呋喃色原酮母核结构, 因此, 鉴定其为 5-O-甲基维斯阿米醇。峰 5 (*t_R* = 4.831 min) 的 [M+H]⁺ 的 *m/z* 为 321.0974, 其碎片离子 303[M+H-H₂O]⁺、273[M+H-H₂O-2CH₃]⁺、249[M+H-C₄H₈O]⁺、235[M+H-H₂O-2CH₃-C₃H₂]⁺ 亦符合

呋喃色原酮类化合物的裂解规律, 因此, 推断其为 divaricataacid。峰 20 的保留时间 (*t_R* = 7.887 min) 与亥茅酚苷对照品的保留时间 (*t_R* = 7.892 min) 相近, [M+H]⁺ *m/z* 为 439.1606, 其碎片离子 277、259、205 与亥茅酚苷对照品一致, 因此鉴别峰 20 为亥茅酚苷。峰 21 (*t_R* = 7.961 min) 的 [M+H]⁺ *m/z* 为 247.0963, 其碎片离子 229[M+H-H₂O]⁺、187[M+H-H₂O-C₃H₆]⁺, 与文献报道的紫花前胡苷元碎片离子相同, 因而推断其为防风的香豆素类成分紫花前胡苷元。

表 1 防风在大鼠体内的入血成分及代谢产物

序号	时间 (<i>t_R</i> /min)	分子式	[M+H] ⁺ / [M-H] ⁻ (<i>m/z</i>)	误差 (ppm)	相对分子 质量(Da)	碎片离子 (<i>m/z</i>)	鉴定化合物
1	1.889	C ₁₀ H ₁₃ N ₅ O ₄	268.1041	-1.9	267.0968	(+)136	腺苷(Adenosine)
2	4.291	C ₁₆ H ₁₈ O ₇	323.1122	-2.7	322.1053	(+)235,305,259,247,221	2'-羟基-升麻素
3	4.57	C ₁₆ H ₁₈ O ₇	323.1127	-1.2	322.1053	(+)235,305,259,247,221	5'-羟基-升麻素
4	4.652	C ₁₆ H ₁₈ O ₇	323.1120	-3.3	322.1053	(+)247,275,232,203	3'-羟基-升麻素
5	4.831	C ₁₆ H ₁₆ O ₇	321.0974	0.0	320.0896	(+)249,303,273,235,191	divaricataacid
6	4.837	C ₁₅ H ₁₆ O ₅	275.0926	2.4	276.0998	(-)201,260,245,217	去甲基 5-O-甲基维斯阿米醇
7	4.998	C ₂₂ H ₂₈ O ₁₁	469.1726	3.4	468.1632	(+)307,293,237	升麻苷
8	5.034	C ₂₂ H ₂₆ O ₁₂	483.1498	-0.9	482.1424	(+)307,289,261,259,235	升麻素-O-葡萄糖醛酸苷
9	5.241	C ₁₆ H ₁₈ O ₇	323.1133	0.7	322.1053	(+)247,232	8-羟基-升麻素
10	5.547	C ₁₆ H ₁₈ O ₆	307.1183	0.4	306.1103	(+)231,271	2'-羟基-5-O-甲基维斯阿米醇
11	5.772	C ₁₆ H ₁₈ O ₆	307.1183	0.4	306.1103	(+)289,271,259,231	5'-羟基-5-O-甲基维斯阿米醇
12	5.93	C ₁₅ H ₁₄ O ₇	305.0673	3.8	306.0740	(-)261,203	Demethyldivaricataacid
13	5.943	C ₁₆ H ₁₈ O ₆	307.1171	-3.5	306.1103	(+)235,289,259,221,205,177	升麻素
14	6.025	C ₂₂ H ₂₈ O ₁₀	453.1740	-4.6	452.1682	(+)291,273,243,219,205,189	5-O-甲基维斯阿米醇苷
15	6.23	C ₁₆ H ₁₈ O ₆	307.1184	0.8	306.1103	(+)216,289,259,231	3'-羟基-5-O-甲基维斯阿米醇
16	6.745	C ₁₆ H ₁₈ O ₆	307.1165	-5.4	306.1103	(+)216,259,235,231	8-羟基-5-O-甲基维斯阿米醇
17	7.29	C ₁₅ H ₁₆ O ₆	293.1017	-2.8	292.0947	(+)221,275	去甲升麻素(Norcimifugin)
18	7.725	C ₁₅ H ₁₆ O ₆	293.1011	-4.8	292.0947	(+)221,275	(3S)-2,2-二甲基-3,5- 二羟基-8-羟甲基-3, 4-二氢-2H,6H-苯并 [1,2-b:5,4-b']双吡喃-6-酮
19	7.817	C ₁₆ H ₁₈ O ₅	291.1231	-0.5	290.1154	(+)219,273,243,205,189,161	5-O-甲基维斯阿米醇
20	7.887	C ₂₁ H ₂₆ O ₁₀	439.1606	0.4	438.1526	(+)277,259,205	亥茅酚苷
21	7.961	C ₁₄ H ₁₄ O ₄	247.0963	-3.0	246.0892	(+)229,187	紫花前胡苷元

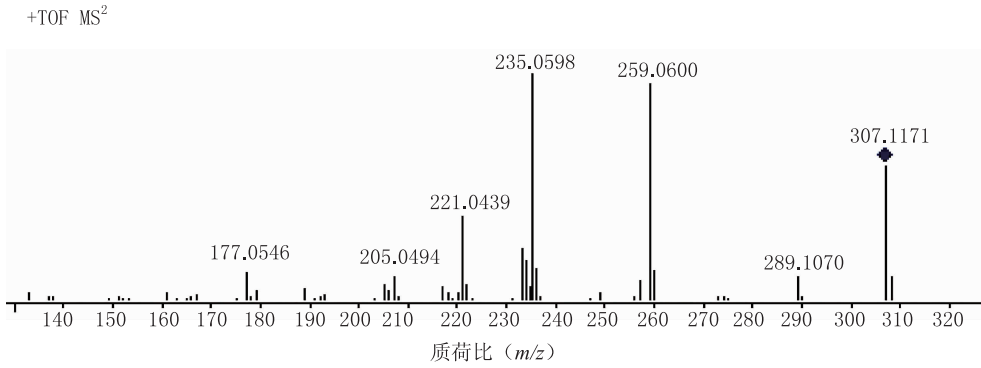


图2 正离子模式下升麻素质谱碎片信息

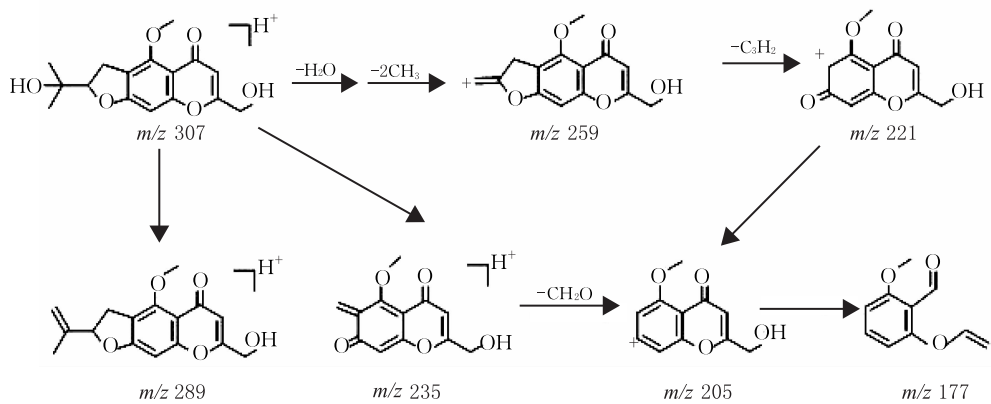
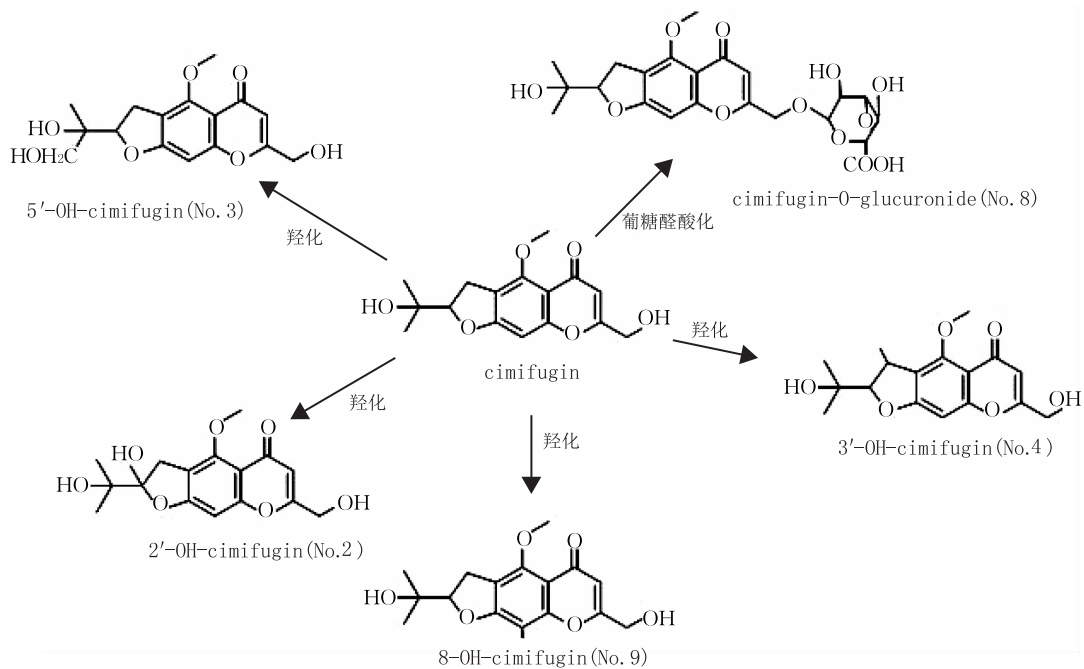
图3 升麻素可能的质谱裂解途径($\neg H^+$ 表示 $[M+H]^+$)

图4 升麻素的代谢途径

3.2 代谢物的鉴定

防风的主要入血成分为色原酮类化合物,其代谢途径主要包括氧化、还原、水解、葡萄糖醛酸化等。以升麻素和5-O-甲基维斯阿米醇为例,说明其主要代谢物的鉴别和体内代谢途径。

3.2.1 升麻素的体内代谢物

峰2、3、4和9的分子式均为 $C_{16}H_{18}O_7$ (相对分子质量322.1053, $[M+H]^+$ 的 m/z 分别为323.1122、323.1127、323.1120和323.1133),其 t_R 依次为4.291、4.57、4.652和5.241 min。与升麻

素($C_{16}H_{18}O_6$)相比,增加了 $16[M+O]^+$,根据精确相对分子质量及误差,可以推测峰 2、3、4 和 9 均为升麻素的羟基化代谢物。峰 2 的产物离子 305 比升麻素的碎片离子 289 多 16 质量数 $[289+O]$,而碎片离子 m/z 259、235 和 221 和升麻素的碎片离子相同,说明其羟基在 2'-或 5'位。峰 3 与峰 2 的碎片离子相同,无法根据碎片离子区分峰 3 与峰 2;通过 Chemdraw 软件计算其 Clog P 值,峰 2 与峰 3 分别为 -0.8591 和 -0.7565,由此推断峰 2 与峰 3 分别为 2'-羟基升麻素和 5'-羟基升麻素。峰 4 的产物离子 275 比升麻素的碎片离子 259 多 16 质量数 $[259+O]$,说明其羟基在 3'-或 8 位。峰 9 具有与峰 4 相同的碎片离子 $247[M-H_2O-2CH_3-CO]$ 、 $232[M-H_2O-2CH_3-CO-CH_3]$,结合 Clog P 值(3'-羟基升麻素和 8-羟基升麻素分别为 -0.3647 和 -0.0188),推断峰 4 和峰 9 分别为 3'-羟基升麻素和 8-羟基升麻素。峰 8 $[M+H]^+$ 的 m/z 为 483.1498,与升麻素相比,增加了 $176[M+C_6H_8O_6]$,且其碎片离子 307、289、259 和 235 与升麻素的分子离子峰及碎片离子相同,可以推测峰 8 为升麻素-O-葡萄糖醛酸苷。升麻素的代谢途径见图 4 所示。

3.2.2 5-O-甲基维斯阿米醇的体内代谢物

峰 10、11、15 和 16 的分子式均为 $C_{16}H_{18}O_6$ (相对分子质量 306.1103, $[M+H]^+$ 的 m/z 分别为 307.1183、307.1183、307.1184 和 307.1165),其 t_R 依次为 5.547、5.772、6.23 和 6.745 min。与 5-O-甲基维斯阿米醇($C_{16}H_{18}O_5$)相比,增加了 $16[M+O]^+$,根据精确相对分子质量及误差,可以推测峰 10、11、15 和 16 均为 5-O-甲基维斯阿米醇的羟基化代谢物。峰 16 具有碎片离子 $259[M-H_2O-2CH_3]$ 和 $235[M-C_4H_8O]$,比 5-O-甲基维斯阿米醇碎片离子 243、219 分别增加了 $16[M+O]^+$,另有 $231[M-H_2O-2CH_3-CO]$ 和 $216[M-H_2O-2CH_3-CO-CH_3]$,因而推断峰 16 为 8-羟基-5-O-甲基维斯阿米醇。峰 15 的产物离子包括 $259[M-H_2O-2CH_3]$ 、 $231[M-H_2O-2CH_3-CO]$ 和 $216[M-H_2O-2CH_3-CO-CH_3]$,推断其为 3'-羟基-5-O-甲基维斯阿米醇。峰 10 与峰 11 的碎片离子相似,包括 $289[M-H_2O]$ 、 $271[M-2H_2O]$ 、 $231[M-H_2O-2CH_3-CO]$,通过 Chemdraw 软件计算 5-O-甲基维斯阿米醇的 2-羟基、5-羟基、3-羟基和 8-羟基代谢物的 Clog P 值分别为 0.6779、0.7806、1.1723 和 1.5081,因而推断峰 10 和峰 11 分别为 2-羟-5-O-甲基维斯阿米醇和 5-羟基-5-O-甲基维斯阿米醇。峰 6 在负离子模式下 $[M-H]^-$ 的 m/z 为 275.0926,与 5-O-甲基维斯阿米醇($C_{16}H_{18}$

O_5)相比,减少了 $14[M-CH_2]^-$,另有碎片离子 260、245、217,推断其为脱甲基-5-O-甲基维斯阿米醇。

4 讨论

运用 UPLC-Q-TOF-MS 技术,可以从复杂的生物样品中得到无干扰的代谢产物的质谱信息。本实验采用该技术,通过与对照品、防风水煎液图谱比对,分析代谢产物的碎片离子,鉴定了大鼠血浆中防风的入血成分和代谢产物;共检测到 10 个入血原型成分和 11 个代谢产物。防风入血成分的主要代谢途径包括羟化、去甲基和葡萄糖醛酸化。本研究为首次利用 UPLC-Q-TOF-MS 技术对防风体内成分进行研究,为防风药效物质的寻找奠定了基础。

【参考文献】

- [1] OKUYAMA E, HASEGAWA T, MATSUSHITA T, et al. Analgesic components of *Saposhnikovia* root (*Saposhnikovia divaricata*) [J]. Chem Pharm Bull, 2001, 49(2): 154-160.
- [2] 薛宝云, 李文, 李丽, 等. 防风色原酮甙类成分的药理活性研究 [J]. 中国中药杂志, 2001, 25: 297-299.
- [3] 李文, 李丽, 是元艳, 等. 防风有效部位的药理作用研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2006, 12(6): 29-31.
- [4] 黎建斌, 刘丽萍, 丘振文. 生防风挥发油抗炎止血作用的药理研究 [J]. 新中医, 2007, 39(8): 105-106.
- [5] 姜艳艳, 刘斌, 石任兵, 等. 防风化学成分分离与结构鉴定 [J]. 药学报, 2007, 42(5): 505-510.
- [6] 王松柏, 秦雪梅, 刘焕蓉, 等. 防风多糖化学成分的研究 [J]. 化学研究, 2008, 19(2): 66-68.
- [7] KANG J, SUN J H, ZHOU L, et al. Characterization of compounds from the roots of *Saposhnikovia divaricata* by high-performance liquid chromatography coupled with electrospray ionization tandem mass spectrometry [J]. Rapid Commun Mass Spectrom, 2008, 22(12): 1899-1911.
- [8] CHEN L X, CHEN X Y, SU L, et al. Rapid characterisation and identification of compounds in *Saposhnikovia Radix* by high-performance liquid chromatography coupled with electrospray ionisation quadrupole time-of-flight mass spectrometry [J]. Nat Prod Res, 2018, 32(8): 898-901.
- [9] 李悦悦, 王慧, 陈俊, 等. RRLC-TOF/MS 鉴别防风血浆、尿液中成分及代谢产物 [J]. 第二军医大学学报, 2010, 31(7): 760-763.
- [10] LI YY, ZHAO L, ZHANG H, et al. Comparative pharmacokinetics of prim-O-glucosylcimifugin and cimifugin by liquid chromatography-mass spectrometry after oral administration of *Radix Saposhnikovia* extract, cimifugin monomer solution and prim-O-glucosylcimifugin monomer solution to rats [J]. Biomed Chromatogr, 2012, 26(10): 1234-1240.

【收稿日期】 2019-06-15 【修回日期】 2019-11-05

【本文编辑】 陈盛新