

REFERENCES

- [1] ZHANG W J, FU L G. Flora of China(中国植物志) [M]. Vol 7(第七卷). Beijing: Science Press, 1978: 167.
- [2] DALLIMORE W, JACKSON A B, HARRISON S G. A Handbook of Coniferae and Ginkgoaceae [M]. London: Edward Arnold, 196: 137.
- [3] ZHANG J M, SHI X F, FAN B, et al. Progress of researches on chemical constituents and pharmacological actions of *Cedrus deodara* [J]. Chin Tradit Pat Med(中成药), 2009, 31(6): 928-933.
- [4] ZHANG J M, SHI X F, WANG D D, et al. Chemical constituents from pine needles of *Cedrus deodara* [J]. Chem Nat Compd, 2011, 47(2): 272-274.
- [5] LIU D Y, SHI X F, WANG D D, et al. A new flavonoid in pine of *Cedrus deodara* [J]. Chin Herb Med, 2011, 3(1): 5-6.
- [6] LIU D Y, SHI X F, WANG D D, et al. Two new myricetin glycosides from pine needles of *Cedrus deodara* [J]. Chem Nat Compd, 2011, 47(5): 704-707.
- [7] LIU D Y, SHI X F, LI C, et al. Chemical constituents of ethyl acetate fraction from pine needles of *Cedrus deodara* [J]. Chin Tradit Herb Drugs(中草药), 2011, 42(10): 1921-1924.
- [8] BAI C H, SHI X F, LIU D Y, et al. Progress of researches on chemical constituents and pharmacological actions from pine needles of *Cedrus deodara* [J]. Chin Pharm(中国药师), 2012, 15(12): 1791-1793.
- [9] BAI C H, SHI X F, LIU D Y, et al. Study on the chemical constituents from the dichloromethane extract of the pine needles of *Cedrus deodara* [J]. J Chin Med Mater(中药材), 2013, 36(4): 567-569.
- [10] SHI X F, LIU D Y, BAI C H, et al. Simultaneous determination of myricetin, quercetin and kaempferol in pine needles of *Cedrus deodara* by RP-HPLC [J]. Chin J Pharm Anal(药物分析杂志), 2012, 32(9): 1550-1553.
- [11] FAN X M, SHEN X L, YAN L L, et al. Simultaneous determination of quercetin, kaempferol and isorhamnetin in *Hippophae rhamnoides* L. fruit by HPLC [J]. Chin J Hosp Pharm(中国医院药学杂志), 2012, 32(17): 1343-1346.
- [12] YOU L Q, WU Z, ZHAO Y F. Simultaneous determination of myricetin, quercetin and kaempferol in *Loropetalum chinense* (R. Brown) Oliv. by high performance liquid chromatography [J]. Acta Chim Sin(化学通报), 2009, 72(10): 896-899.
- [13] YU Y, XU J, XIU L L, et al. Determination of three kinds of flavonoids in *Scutellaria baicalensis* purified by macroporous absorption resin [J]. Chin J Mod App Pharm(中国现代应用药学), 2013, 30(10): 1107-1110.

收稿日期: 2014-05-05

HPLC 测定大鼠微透析液和血浆中苦参碱的浓度

何治芬^{1,2}, 张岩^{1,2}, 汤湛², 尹丽娜², 王胜浩², 王俏^{2*} (1.浙江工业大学药学院, 杭州 310014; 2.浙江省医学科学院药物研究所, 杭州 310013)

摘要: 目的 建立大鼠微透析液和血浆中苦参碱的反相高效液相检测方法。方法 色谱柱为 Diamonsil C₁₈ 柱 (4.6 mm×150 mm, 5 μm); 流动相为乙腈-0.1%磷酸(用三乙胺调 pH 至 7.6~7.7)(微透析液测定: 35:65; 血浆测定: 30:70); 流速 1.0 mL·min⁻¹; 检测波长 220 nm; 柱温 35 °C; 进样量 20 μL。结果 本方法测定苦参碱线性范围微透析液为 0.10~25.00 μg·mL⁻¹, 血浆为 0.32~81.80 μg·mL⁻¹, 相关系数均为 1。微透析液的日内、日间精密度 RSD≤6.95%, 血浆 RSD≤10.75%。微透析液的平均回收率为 94.7~105.9%, 血浆为 98.6~107.9%, 稳定性良好。结论 本方法准确、简单、专属性强, 适用于苦参碱大鼠体内药动学研究中微透析液和血浆中药物浓度的测定。

关键词: 微透析; 肝; 血; 血浆; 苦参碱; 高效液相色谱

中图分类号: R917.101

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2014)12-1514-06

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2014.12.023

Determination of Martrine in Rat Microdialysate and Plasma by HPLC

HE Zhifen^{1,2}, ZHANG Yan^{1,2}, TANG Zhan², YIN Lina², WANG Shenghao², WANG Qiao^{2*} (1.College of Pharmacy, Zhejiang University of Technology, Hangzhou 310014, China; 2.Institute of Materia Medica, Zhejiang Academy of Medical Sciences, Hangzhou 310013, China)

基金项目: 浙江省医学重点学科群项目(XKQ-010-001); 浙江省科技计划项目(2012F10005); 浙江省卫生高层次创新人才培养工程项目(XKQ010012008); 浙江省“新世纪 151 人才工程”第二层次

作者简介: 何治芬, 女, 硕士生 Tel: (0571)88215623 E-mail: 314771348@qq.com *通信作者: 王俏, 女, 博士, 研究员, 硕士 Tel: (0571)88215623 E-mail: wangqiao-1@163.com

ABSTRACT: OBJECTIVE To develop a sensitive and specific reverse-phase high-performance liquid chromatography (RP-HPLC) method to determine matrine in rat microdialysate and plasma. **METHODS** The samples were analyzed on a Diamonsil C₁₈ column(4.6 mm×150 mm, 5 μm) with a mobile phase consisting of acetonitrile-0.1% phosphoric acid(adjusted pH to 7.6–7.7 with triethylamine) (35 : 65 in microdialysate and 30 : 70 in plasma). Flow rate was 1.0 ml·min⁻¹. The detection wavelength was 220 nm. The column temperature was 35 °C. The injection volume was 20 μL. **RESULTS** The assay showed good linear correlation over the range of 0.10–25.00 μg·mL⁻¹ in microdialysate and 0.32–81.80 μg·mL⁻¹ in plasma(*r*=1, *n*=5) , respectively. The intra- and inter-day precision over these ranges were not more than 6.95% in microdialysate and 10.75% in plasma, respectively. The average accuracy was in the range of 94.7%–105.9% in microdialysate and 98.6%–107.9% in plasma, respectively. The sample solution was stable. **CONCLUSION** The method is accurate, simple, sensitive and specific for determination of matrine in rat microdialysate and plasma.

KEY WORDS: microdialysis; liver; blood; plasma; matrine; HPLC

苦参碱(matrine)是中草药苦参、苦豆子及山豆根中的活性成分,是苦参碱类生物碱的代表。据报道,苦参碱具有多种生物活性及广泛的药理作用,如抗炎^[1-2],抗心律失常^[3],抗纤维化^[4],抗病毒^[5]等,临床上多用于治疗病毒性肝炎^[6-7]。微透析是用来监控组织细胞外液药物和内源性物质浓度的一门技术^[8],用微透析技术研究苦参碱在大鼠血液和肝的浓度变化,并与血浆浓度相比较,能对其体内药动学进行更深入的了解,为开发新药提供依据。本研究建立测定大鼠血、肝微透析液和血浆中苦参碱浓度的反相高效液相色谱方法,为苦参碱的药动学研究提供一个简单、准确、灵敏度高的检测手段。

1 仪器和试剂

LC-20AT 高效液相色谱仪、SPD-20A 紫外检测器(日本岛津公司);浙大 N2000 色谱工作站(浙江大学智能工程研究所);PHS-3TC 精密酸度计(上海虹益仪器表有限公司);ZH-2 型自动漩涡混合器(天津药典标准仪器厂);TGL-16C 台式离心机(上海安亭科学仪器厂);S21-1 恒温磁力搅拌器(上海司乐仪器厂)。

微透析仪(美国 BAS 公司,MD-1001 微量注射器,MD-1001 驱动器,FHC-40908C 加热控制器,FHC-4095502 热传感器,FHC-40902 热垫);CMA 20 Elite 血管同心圆微透析探针(瑞典 CMA 公司,膜长 10 mm);CMA 30 肝线性微透析探针(瑞典 CMA 公司,膜长 10 mm)。

苦参碱对照品(中国食品药品检定研究所,含量>99%,批号:110805-200508),苦参碱原料药(西安华萃生物技术有限责任公司,含量≥98%,批号:20130903),Ringer's 溶液(144.0 mmol·L⁻¹ Na⁺, 1.5 mmol·L⁻¹ Ca²⁺, 4.0 mmol·L⁻¹ K⁺, 2.3 mmol·L⁻¹

Mg²⁺),水为双蒸水,乙腈为色谱纯(TEDIA,美国),其他试剂均为分析纯。

清洁级 SD 大鼠,250~300 g,♂,浙江省医学科学院实验动物中心提供,许可证号:SCXK(浙)2008-0033。

2 方法学研究

2.1 色谱条件

对微透析液药物的分析条件,色谱柱:Diamonsil C₁₈柱(4.6 mm×150 mm, 5 μm);流动相:乙腈-0.1%磷酸(用三乙胺调 pH 至 7.6~7.7)(35 : 65);流速:1.0 ml·min⁻¹;检测波长:220 nm;柱温:35 °C;进样量:20 μL。对血浆药物的分析条件,流动相比比例为 30 : 70,其他分析条件同微透析液。

2.2 样品处理

微透析样品直接进样。血浆样品处理:精密吸取 40 μL 血浆样品于离心管中,加入 60 μL 乙腈混匀,涡旋震荡 1 min,9 000 r·min⁻¹ 离心 6 min,取上清液进 HPLC。

2.3 专属性试验

9 种样品(Ringer's 溶液空白样品、苦参碱微透析对照品、血、肝微透析液空白样品、给药后血、肝微透析样品、血浆空白样品、苦参碱血浆对照品、给药后血浆样品)按“2.2”项下方法操作,在“2.1”色谱条件下检测。在苦参碱出峰处应无干扰峰。

2.4 标准曲线

2.4.1 微透析液标准曲线的制备 精密称取苦参碱对照品 5 mg,置于 50 mL 量瓶中,用甲醇超声溶解,定容,得到浓度为 100 μg·mL⁻¹ 的对照品储备液。用 Ringer's 液稀释得 0.10, 0.20, 0.39, 0.78, 1.56, 3.13, 6.25, 12.50, 25.00 μg·mL⁻¹ 对照品溶

液。以“2.1”色谱条件下考察线性范围。

2.4.2 血浆标准曲线的制备 精密称取苦参碱对照品 8.18 mg, 置于 10 mL 量瓶中, 用甲醇超声溶解, 定容, 得到浓度为 $818.00 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的对照品储备液。用空白血浆稀释得 0.32, 0.64, 1.28, 2.56, 5.11, 10.23, 20.45, 40.90, $81.80 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 对照品溶液, 按“2.2”项下方法操作后, 在“2.1”色谱条件下考察线性范围。

2.5 精密度和回收率试验

制备高、中、低($25.00, 1.56, 0.20 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)3 个浓度的苦参碱微透析液; 制备高、中、低($81.80, 5.11, 0.64 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)3 个浓度的苦参碱血浆, 按“2.2”项下方法操作, 按“2.1”项下色谱条件测定。同 1 d 平行操作 5 次考察方法的日内精密度, 分别 5 d 重复操作考察方法的日间精密度, 用浓度求算相对标准偏差(RSD)。

2.6 稳定性试验

制备高($12.50 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)、低($0.20 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)2 个浓度的苦参碱微透析液样品 3 份, 以及高($40.90 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)、低($0.64 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)2 个浓度的苦参碱血浆样品 3 份, 分别在室温下放置 12 h、1 个月内反复冻融 3 次($-20 \text{ }^\circ\text{C}$ /室温), 然后按“2.2”项下操作, 按“2.1”项下色谱条件测定, 将测得的结果与 0 时测得的结果进行比较。

2.7 大鼠体内动力学

将探针置于 $5.0 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 苦参碱的 Ringer's 溶液中, 在恒温磁力搅拌器上维持温度为 $37 \text{ }^\circ\text{C}$, 以 $2.0 \mu\text{L}\cdot\text{min}^{-1}$ 对探针灌注空白 Ringer's 溶液, 15 min 收集 1 次样品, 连续收集 5 次, 并取苦参碱的 Ringer's 溶液为原液。以公式: $R = C_{\text{透析液}}/C_{\text{原液}} \times 100\%$, 计算探针回收率。

取♂SD 大鼠 3 只, 手术前禁食 12 h, 自由饮水, 用 20%乌拉坦麻醉(腹腔注射 $1.25 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$), 分别在大鼠的颈静脉和肝脏植入同心圆和线性探针, 用空白 Ringer's 溶液灌注, 流速 $2.0 \mu\text{L}\cdot\text{min}^{-1}$, 平衡 1 h 后, 按 $20 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 股静脉注射苦参碱生理盐水, 给药前与给药后收集透析液, 前 4 h 每 15 min 收集 1 次, 中间 2 h 每 20 min 收集 1 次, 最后 1 h 每 30 min 收集 1 次, 共收集 7 h。同时在给药前与给药后 2, 5, 10, 20, 40, 60, 80, 100, 140, 160, 180, 210, 240, 270, 300, 330, 360, 390,

420, 450, 480 min 收集尾静脉血, 共收集 8 h。微透析样品直接进样测定浓度, 然后按公式 $C_{\text{体内}} = C_{\text{透析液}}/R$ 计算体内血和肝中苦参碱的实际浓度, 血浆样品按“2.2”项下处理后进行 HPLC 测定。

由 HPLC 分析得到的数据绘制血微透析、脑部微透析和血浆 3 部位的浓度-时间曲线。以 Drug and Statistic 2.0(DAS 2.0)药动力学软件进行药动力学参数分析。

3 结果

3.1 专属性试验

空白 Ringer's 液、标准微透析样品溶液、血微透析空白样品、给药后血微透析样品、肝微透析空白样品、给药后肝微透析样品的 HPLC 图谱见图 1A~F。微透析液中苦参碱保留时间为 4.26 min, 体内空白样品图谱表明杂质不干扰苦参碱浓度测定。

空白血浆、标准血浆样品溶液、给药后的血浆样品的 HPLC 图谱见图 1G~I。血浆中苦参碱保留时间为 5.48 min, 血浆空白样品图谱表明杂质不干扰苦参碱浓度测定。

3.2 标准曲线

微透析液按“2.1”项下色谱条件测定含量, 以峰面积(Y_1)与相对应浓度(X_1)做回归曲线, 得回归方程为: $Y_1 = 232.255 + 11\ 937.165X_1$ ($r = 1.000\ 0$, $n = 5$)。苦参碱在 $0.10 \sim 25.00 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 内呈良好的线性关系, 微透析液中的苦参碱定量下限为 $(0.102 \pm 0.009) \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。

血浆按“2.1”项下色谱条件测定含量, 以峰面积(Y_2)与相对应浓度(X_2)做回归曲线, 得回归方程为 $Y_2 = 96.535 + 4\ 751.169X_2$ ($r = 1.000\ 0$, $n = 5$)。苦参碱在 $0.32 \sim 81.80 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 内呈良好的线性关系, 血浆中苦参碱定量下限为 $(0.297 \pm 0.049) \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。

3.3 精密度和回收率试验

微透析日内 $RSD \leq 6.95\%$ ($n = 5$)、日间 $RSD \leq 6.90\%$ ($n = 5$), 精密度良好, 平均回收率为 $94.7\% \sim 105.9\%$ 。血浆日内 $RSD \leq 10.75\%$ ($n = 5$)、日间 $RSD \leq 9.96\%$ ($n = 5$), 精密度良好, 平均回收率为 $98.6\% \sim 107.9\%$ 。结果见表 1。

3.4 稳定性试验

苦参碱在微透析液和血浆中的稳定性试验结果表明, 苦参碱在室温下放置 12 h、1 个月内反复冻融 3 次($-20 \text{ }^\circ\text{C}$ /室温)条件下稳定, 结果见表 2。

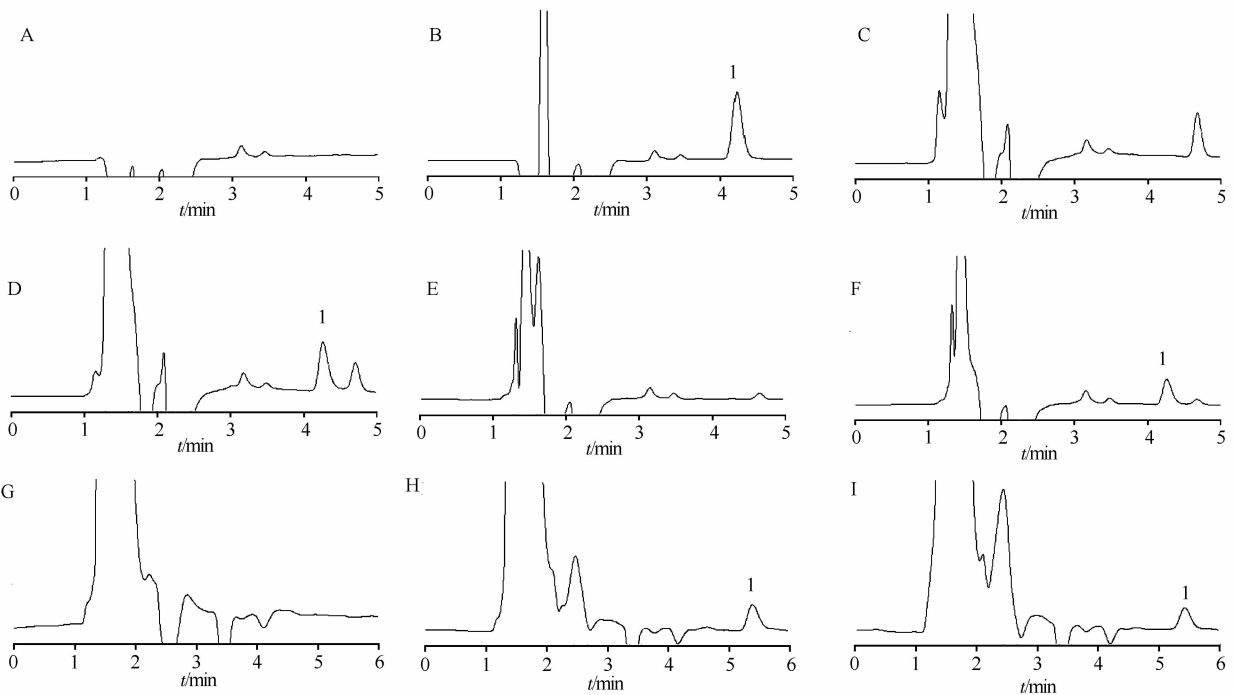


图1 高效液相色谱图

A-空白 Ringer's 溶液; B-标准微透析样品溶液($3.13 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$); C-血微透析空白溶液; D-给药后血微透析样品溶液; E-肝微透析空白溶液; F-给药后肝微透析样品溶液; G-空白血浆溶液; H-标准血浆样品溶液($5.11 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$); I-给药后血浆样品溶液; 1-苦参碱。

Fig. 1 HPLC chromatograms

A-blank Ringer's solution; B-blank Ringer's solution spiked with $3.13 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ matrine; C-blank blood microdialysate sample; D-blood microdialysate sample after iv administration of matrine; E-blank liver microdialysate sample; F-liver microdialysate sample after iv administration of matrine; G-blank blood plasma; H-blank blood plasma spiked with $5.11 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ matrine; I-plasma sample after iv administration of matrine; 1-matrine.

表1 微透析液和血浆中苦参碱的精密度和回收率($n=5, \bar{x} \pm s$)

Tab. 1 Precision and accuracy for the determination of matrine in microdialysate and plasma($n=5, \bar{x} \pm s$)

样品	浓度/ $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	日内精密度		回收率/%	日间精密度		回收率/%
		实际浓度/ $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	RSD/%		实际浓度/ $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	RSD/%	
微透析液	0.20	0.185 ± 0.012	6.95	94.7	0.207 ± 0.014	6.90	105.9
	1.56	1.596 ± 0.017	1.10	102.2	1.610 ± 0.023	1.44	103.1
	25.00	24.878 ± 0.122	0.49	99.5	24.763 ± 0.285	1.15	99.1
血浆	0.64	0.689 ± 0.074	10.75	107.9	0.633 ± 0.063	9.96	99.0
	5.11	5.087 ± 0.124	2.46	99.4	5.202 ± 0.217	4.18	101.8
	81.80	80.694 ± 0.825	1.02	98.6	81.439 ± 1.660	2.04	99.6

表2 苦参碱的稳定性($n=3, \bar{x} \pm s$)

Tab. 2 The stability of matrine($n=3, \bar{x} \pm s$)

样品	浓度/ $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	初始浓度/%	
		室温放置 12 h	-20 °C 放置 1 个月
微透析液	0.20	99.36 ± 7.02	98.29 ± 4.65
	12.50	96.76 ± 1.01	97.31 ± 1.95
血浆	0.64	105.10 ± 7.55	100.28 ± 4.04
	40.90	101.53 ± 1.78	106.08 ± 1.62

3.5 大鼠体内的药动学研究

在 $2.0 \mu\text{L}\cdot\text{min}^{-1}$ 流速下, 血管探针和肝探针的回收率分别为 $(55.07 \pm 1.84)\%$ ($n=5$) 和 $(58.89 \pm 1.30)\%$ ($n=5$)。大鼠 $20 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 静脉注射给药后, 血浆与血、肝微透析各部位药-时曲线见图 2。建

立的 HPLC 能应用于苦参碱的体内药动学研究, 药动学参数见表 3。

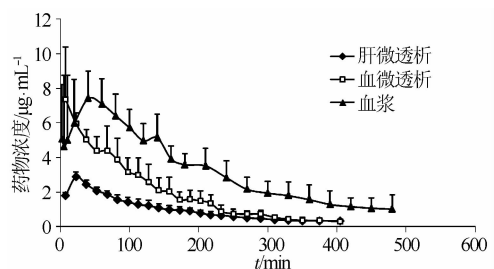


图2 大鼠静脉注射给药后血、肝微透析液和血浆中苦参碱浓度-时间曲线($n=3$)

Fig. 2 Concentration versus time profiles of matrine in blood, liver microdialysate and plasma after matrine iv administration in rats($n=3$)

表 3 大鼠静脉注射给药后血、肝微透析液和血浆中苦参碱的主要药动学参数($n=3$)

Tab. 3 Main pharmacokinetic parameters of matrine in blood, liver microdialysate and plasma after matrine iv administration in rats($n=3$)

药动学参数	血微透析	肝微透析	血浆
$AUC_{(0-\infty)}/\text{min}\cdot\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$	1 000.37±135.85	454.66±58.51	1 815.25±628.21
$C_{\text{max}}/\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$	8.14±2.76	2.70±0.28	7.77±1.95
$T_{1/2\alpha}/\text{min}$	153.72±107.31	173.52±99.02	153.41±56.90
$CL_z/\text{L}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$	0.020±0.003	0.044±0.006	0.012±0.004
$V_z/\text{L}\cdot\text{kg}^{-1}$	4.28±2.46	11.06±6.03	2.611±1.33
$T_{\text{max}}/\text{min}$	12.50±8.66	22.50±0.00	30.00±17.32
$AUC_{\text{肝微透析}}/AUC_{\text{血微透析}}/\%$		46.20±10.47	
$AUC_{\text{肝微透析}}/AUC_{\text{血浆}}/\%$		26.57±6.85	
$AUC_{\text{血微透析}}/AUC_{\text{血浆}}/\%$		58.64±17.76	

4 讨论

4.1 色谱柱的选择

查阅文献^[9-10]和中国药典^[11],氨基柱能同时分离苦参碱和氧化苦参碱,本实验试用过大连物化所、热电、岛津等 3 种氨基柱对苦参碱进行分离,但效果不佳,最终选择了 C_{18} 色谱柱,对流动相条件进行优化。

4.2 流动相的选择

文献^[12-14]报道采用离子对试剂和磷酸二氢盐,配制复杂,对仪器损伤大。另有文献报道了几种流动相,如甲醇-0.02%三乙胺^[15],但仅使用三乙胺时苦参碱峰形差,拖尾严重,且苦参碱的吸收值在 220 nm 处,使用甲醇作流动相时,基线漂移现象严重;有报道用乙腈-三乙胺(醋酸调 pH 至 9.5)^[16],但是 pH 太高对柱子损伤较大,且耐高 pH 的 C_{18} 柱不常用。文献^[17]采用乙腈-0.1%磷酸(三乙胺调 pH 至 7.5),柱温 25 °C,出峰时间 15 min,本研究在此基础上调整流动相为乙腈-0.1%磷酸(三乙胺调 pH 至 7.6~7.7),柱温 35 °C,与文献^[17]相比,本方法保留时间短,峰型好,灵敏度高,与体内杂质分离良好。微透析液中的苦参碱在流动相比例为 35:65 时,无杂质峰干扰,而血浆中的苦参碱在此比例下有干扰,最后将流动相比例调整为 30:70。本研究采用不同流动相比例测定微透析液和血浆药物,是为了更好、更快地检测药物,避免不同生物样品中杂质的干扰。

4.3 大鼠体内药动学

微透析收集样品的时间比血浆短,因微透析

的药物浓度比较低,最后时间点的药物浓度已接近测定的定量下限。苦参碱大鼠静注后,尾静脉血药浓度起始时较低,可能是由于取样部位造成的。苦参碱 $AUC_{\text{肝微透析}}$ 约为 $AUC_{\text{血微透析}}$ 的一半,而 $AUC_{\text{血微透析}}$ 又约为 $AUC_{\text{血浆}}$ 的一半。这是因为常规血浆方法获得的药物浓度实际为“全血”浓度,即游离型药物与蛋白结合药物浓度,而微透析获得的是游离型的药物浓度。游离型药物的浓度是与药理作用密切相关的药物真实浓度,所以微透析反映的药物浓度更有价值。

此方法保留时间短,简单、准确、重复性好,能满足苦参碱体内不同部位药动学研究的需要。

REFERENCES

- [1] HUANG W C, CHAN C C, WU S J, et al. Matrine attenuates allergic airway inflammation and eosinophil infiltration by suppressing eotaxin and Th2 cytokine production in asthmatic mice [J]. *J Ethnopharmacol*, 2014, 151(1): 470-477.
- [2] WANG G, DONG X Q, DU Q, et al. Effect of oxymatrine on neuronal cell apoptosis and its mechanisms after traumatic brain injury [J]. *Chin J Mod Appl Pharm*(中国现代应用药学), 2012, 29(4): 289-294.
- [3] LI X, CHU W, LIU J, et al. Antiarrhythmic properties of long-term treatment with matrine in arrhythmic rat induced by coronary ligation [J]. *Biol Pharm Bull*, 2009, 32(9): 1521-1526.
- [4] MA X, CHEN R, LIU X, et al. Effects of matrine on JAK-STAT signaling transduction pathways in bleomycin-induced pulmonary fibrosis [J]. *Afr J Tradit Complement Altern Med*, 2013, 10(3): 442-448.
- [5] YANG Y, XIU J, ZHANG X, et al. Antiviral effect of matrine against human enterovirus 71 [J]. *Molecules*(Basel, Switzerland), 2012, 17(9): 10370-10376.
- [6] WAN X Y, LUO M, LI X D, et al. Hepatoprotective and anti-hepatocarcinogenic effects of glycyrrhizin and matrine [J]. *Chem Biol Interact*, 2009, 181(1): 15-19.
- [7] HUANG T, YANG L, ZHAO L F. Study on curative effect of matrine curing thr chronicity type B hepatitis for 102 cases [J]. *Chin Rem Clin*(中国药物与临床), 2008, 8(6): 490-491.
- [8] STAHL M, BOUW R, JACKSON A, et al. Human microdialysis [J]. *Curr Pharm Biotechnol*, 2002, 3(2): 165-178.
- [9] SONG X L, XU Y Y. HPLC simultaneous determination of matrine and related substances in matrine glucose injection [J]. *Chin J Pharm Anal*(药物分析杂志), 2007, 27(10): 1604-1606.
- [10] TIAN J, WANG W H, GAO H M, et al. Determination of matrine, sophoridine and oxymatrine in compound Kushen injection by HPLC [J]. *China J Chin Mater Med*(中国中药杂志), 2007, 32(2): 222-224.
- [11] Ch.P(2010)Vol I(中国药典 2010 年版.一部) [S]. 2010: 188-189.
- [12] ZHAO L, HAN L W, OU Y, et al. Ion-pair RP-HPLC simultaneous determination of oxymatrine, sophocarpine and matrine in compound Kushen injection [J]. *Chin J Pharm Anal*(药物分析杂志), 2008, 28(6): 964-966.
- [13] ZOU D N, ZHANG D R, LIU X H. HPLC determination of entrapment efficiency of matrine-loaded albumin nanoparticles [J]. *Chin J Pharm Anal*(药物分析杂志), 2008, 28(1): 93-96.
- [14] ZHANG A H, ZHANG Y H. HPLC simultaneous separation and determination of sophoridine, matrine, oxymatrine,

- sophoramin, sophocarpine [J]. Chin J Pharm Anal(药物分析杂志), 2008, 28(7): 1147-1149.
- [15] FANG Z J, XU X, WANG C Y. HPLC determination of matrine in compound Kushensu capsules [J]. Chin J Pharm Anal(药物分析杂志), 2007, 27(10): 1658-1659.
- [16] WU C D, TANG W W. HPLC determination of matrine in *Sophora flavescens* Ait [J]. Chin J Pharm Anal(药物分析杂志), 2008, 28(7): 1147-1149.
- [17] LIU W P, RUAN Z, BAI M. Determination of matrine in Fufang Shen'an granules by HPLC [J]. China J Chin Mater Med (中国中药杂志), 2010, 35(14): 1818-1819.
- 收稿日期: 2014-04-09

“天保宁杯”药品未注册用法有奖征文活动通知

“药品未注册用法(unlabeled uses, off-label uses, out-of label usage or outside of labeling)”,是指药品使用的适应症、给药方法或剂量不在药品监督管理部门批准的说明书之内的用法,其具体含义包括给药剂量、适应人群、适应症或给药途径等与药品说明书不同的用法。目前,我国尚未就“药品未注册用法”立法,关于“药品未注册用法”的文献报道极少,也很少有指南帮助区分有证据支持的超说明书用药和无证据支持的超说明书用药。但是,由于药物使用过程中不断有新的经验积累与发现,加之药物临床试验和药品说明书更新滞后,超说明书用药在医疗行为中不可避免。国外一项对普通成人用药情况进行的调查资料显示,20%的处方存在未注册用法用药情况。“药品未注册用法”具有其存在的合理性和不可替代性,全球有6个国家已经对其立法,包括美国、德国、意大利、日本、荷兰和新西兰。

为促进我国“药品未注册用法”的使用规范,推动合理的“药品未注册用法”的工作开展,进一步探索门诊和临床的合理用药,《中国现代应用药学》杂志特开设“药品未注册用法”专栏,并与浙江康恩贝医药销售有限公司联合举办“天保宁杯”药品未注册用法有奖征文活动,对2014年5月1日—2015年4月30日刊登于本刊“药品未注册用法”专栏的银杏叶相关优秀论文进行奖励。

一、征文内容

1. 关于“药品未注册用法”的调查研究;
2. 关于“药品未注册用法”具有深度的分析和思考;
3. “药品未注册用法”的具体案例分析和研究;
4. “药品未注册用法”的立法或规范研究;
5. “药品未注册用法”存在的问题剖析和应对方法;
6. 中成药如何鉴定“药品未注册用法”的探讨;
7. 中成药在“药品未注册用法”方面的特殊性和适用性研究;
8. 中成药“药品未注册用法”的具体案例分析和研究;
9. 其他有关“药品未注册用法”的研究。

二、征文要求

1. 应征论文未在国内公开发行的期刊或媒体上发表过,论文的设计和撰写符合《中国现代应用药学》杂志的征稿简则;
2. 在《中国现代应用药学》投稿网站上进行投稿,并备注为“药品未注册用法”征文;
3. 论文字数在5000字以内为宜,应附中英文摘要。

三、征文评奖办法

由《中国现代应用药学》杂志编辑部、国内著名专家组成的“药品未注册用法”专栏评审委员会,对所刊登的征文进行公开、公正的评审,奖项设置为:

- 一等奖论文1篇,每篇5000元奖金或同等价值物品;
- 二等奖论文2篇,每篇3000元奖金或同等价值物品;
- 三等奖论文5篇,每篇1000元奖金或同等价值物品。