[10] 陈束叶，李铜铃，张 洁，等. 盐酸帕罗西汀大鼠在体肠吸收动力学研究[J]. 中国药学杂志，2007，42(8)：617-620.
[11] 刘太明，蒋学华. 黄芩苷和黄芩素大鼠在体胃、肠的吸收动力学研究[J]. 中国中药杂志，2006，31(12)：999-1001.
[12] 翟永松，杜守颖，徐 冰，等. 三七总皂苷油水分分配系数及大鼠在体肠吸收动力学研究[J]. 中国中药杂志，2010，35(8)：984-988.
[13] 李文兰，南莉莉，季宇彬，等. 人参中人参皂苷 Rg，Rb 在体肠吸收影响因素的研究[J]. 中国中药杂志，2009，34(20)：2627-2632.
[14] 薛彩福，郭建明，钱大玮，等. 黄葵醇提物中黄酮类成分在体肠吸收研究[J]. 药学学报，2011，46(4)：454-459.
[15] 聂淑芳，潘卫三，杨星钢，等. 对大鼠在体肠单向灌流技术中重量法的评价[J]. 中国新药杂志，2005，14(10)：1177-1179.

独一味胶囊中 2 种成分的同时测定及在大鼠血浆中的药动学特征

雷旭伟[1]， 王双虎[2]， 周云芳[2*]
(1. 丽水市第二人民医院药剂科，浙江 丽水 323000；2. 丽水市人民医院临床药学实验室，浙江 丽水 323000)

摘要：目的 建立超高效液相串联质谱（UPLC-MS/MS）法同时测定独一味胶囊（独一味）中胡麻属苷和类叶升麻苷，并研究其在大鼠血浆中的药代动力学特征。**方法** 蛋白沉淀法处理血浆后，采用 Acquity UPLC BEH C_{18} 色谱柱（50 mm×2.1 mm，1.7 μm）分析；流动相为乙腈-0.1% 甲酸水，梯度洗脱；体积流量为 0.4 mL/min。**结果** 类叶升麻苷的线性范围为 1～250 ng/mL（r=0.998 9），最低定量限为 0.2 ng/mL；胡麻属苷的线性范围为 0.5～100 ng/mL（r=0.998 6），最低定量限为 0.1 ng/mL；低、中、高质量浓度的日内、日间精密度 RSD 均 <8.84%，类叶升麻苷的相对回收率分别为（105.33±8.64）%、（101.55±1.22）% 和（96.89±5.42）%，而胡麻属苷分别为（103.89±9.18）%、（99.34±6.63）% 和（95.88±3.69）%。大鼠静脉注射胡麻属苷和类叶升麻苷后，两者的 $t_{1/2}$ 分别为（1.45±0.28）h 和（0.7±0.25）h，$AUC_{(0-t)}$ 分别为（128.79±30.52）ng/(h·mL) 和（98.39±16.52）ng/(h·mL)。**结论** 该方法简便、快捷，灵敏，适用于这两种成分的药代动力学研究。

关键词： 独一味胶囊；胡麻属苷；类叶升麻苷；药代动力学；UPLC-MS/MS
中图分类号： R969.1 **文献标志码：** A **文章编号：** 1001-1528(2016)04-0776-05
doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2016.04.012

Simultaneous determination of two constituents in Duyiwei Capsules and their pharmacokinetic characters in rat plasma

LEI Xu-wei[1]， WANG Shuang-hu[2]， ZHOU Yun-fang[2*]
(*1. Department of Pharmacy, The Second People's Hospital of Lishui City, Lishui 323000, China; 2. The Laboratory of Clinical Pharmacy, People's Hospital of Lishui City, Lishui 323000, China*)

ABSTRACT: AIM To develop an ultra performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry (UPLC-MS/MS) method for the simultaneous determination of sesamoside and verbascoside in Duyiwei Capsules (*Lamiophlomis rotata*) and to study their pharmacokinetic characters in rat plasma. **METHODS** After the plasma was treated with protein precipitation method, the analysis was performed on an Acquity UPLC BEH C_{18} column (50 mm×2.1 mm, 1.7 μm), mobile phase was acetonitrile-0.1% formic acid aqueous solution with gradient elution, and flow rate was 0.4 mL/min. **RESULTS** The linear range of verbascoside was 1－250 ng/mL (r=

收稿日期： 2015-09-25
基金项目： 2015 年浙江省医药卫生一般研究计划（2015KYB457）
作者简介： 雷旭伟（1972—），女，副主任药师，研究方向为医院药学。Tel：（0578）2780158，E-mail：leixuwei1972@163.com
*通信作者：** 周云芳，男，硕士，主任药师，研究方向为临床药理学和药代动力学。Tel：（0578）2780158，E-mail：zyf2808@126.com

0.998 9) with the lowest quantitative limit of 0.2 ng/mL, while the linear range of sesamoside was 0.5 – 100 ng/mL (r = 0.998 6) with the lowest quantitative limit of 0.1 ng/mL. The intra-day and inter-day RSDs of low, medium and high concentrations were all less than 8.84%, the average recoveries of verbascoside were (105.33 ± 8.64)%, (101.55 ± 1.22)% and (96.89 ± 5.42)%, while those of sesamoside were (103.89 ± 9.18)%, (99.34 ± 6.63)% and (95.88 ± 3.69)%, respectively. After rats were intravenously injected with sesamoside and verbascoside, their $t_{1/2}$ were (1.45 ± 0.28) h and (0.7 ± 0.25) h, and $AUC_{(0-t)}$ were (128.79 ± 30.52) ng/(h · mL) and (98.39 ± 16.52) ng/(h · mL), respectively. **CONCLUSION** This method is simple, rapid and sensitive, which is suitable for the pharmacokinetic study of these two constituents.

KEY WORDS: Duyiwei Capsules; sesamoside; verbascoside; pharmacokinetics; UPLC-MS/MS

独一味为唇形科植物独一味 *Lamiophlomis rotata* (Benth.) Kudo 的干燥地上部分，根和全草入药，是我国藏族、蒙古族和纳西族等民间常用药，具有消炎止痛，活血化瘀的作用，可用于治疗多种外科手术后的刀口疼痛、出血和外伤骨折等[1]，已被制成相关的胶囊制剂。类叶升麻苷和胡麻属苷为独一味中具有主要药理作用的成分，同时检测可进一步研究两者相互的影响，但目前相关报道较少，其中前者是药用植物肉苁蓉的活性成分，可治疗大肠癌、胃癌、乳腺癌、前列腺癌、黑色素瘤、神经胶质瘤等癌症[2-4]。《中国药典》2010 年版一部收载以黄酮、苯乙醇苷和 8-*O*-乙酰山栀苷甲酯为代表的环烯醚萜苷是独一味中主要的化学成分[5-6]，其中苯乙醇苷类化合物具有抗炎、抑菌、抗病毒等活性，以及抑制血小板凝集等作用，而且含有量较高[7-8]。有报道称，独一味环烯醚萜类成分中胡麻属苷的含有量较高，可作为该类成分的代表，具有止血作用[9]。文献报道关于胡麻属苷和类叶升麻苷含有量的检测方法有很多，主要有 HPLC 法[10-14]，但尚无关于同时检测胡麻属苷和类叶升麻苷的方法和药代动力学的研究，本实验旨在建立快速、稳定的研究大鼠体内这两种成分的药代动力学手段。

1 材料

1.1 仪器 XEVO TQD 超高效液相色谱-三重四级杆质谱联用仪（美国 Waters 公司）；Milli-Q 纯水机（美国 Millipore 公司）；5804R 低温高速离心机（德国 Eppendorf 公司）；XS105DU 电子天平（瑞士梅特勒-托利多公司）；TE4101-L 电子天平（北京赛多利斯仪器系统有限公司）；HH-S2 水浴锅（北京诺基公司）。

1.2 试药 类叶升麻苷、胡麻属苷和槲皮素（成都曼斯特生物科技公司，纯度 99%，批号分别为 MUST-14070110、MUST-15030514 和 MUST-15010707）。独一味胶囊为市售；甲醇、乙腈为色谱纯（美国 Merck Chemicals 公司）；其他为分析纯或优级纯（北京化学试剂公司）。

1.3 动物 清洁级 SD 大鼠，体质量（300 ± 20）g，由温州医科大学实验动物中心提供，动物合格证号 SCXK（沪）2012-0002，实验动物使用许可证号 SYXK（浙）2010-0150。每日早晚各喂一次饲料，水随意饮用，1 周后进行给药实验。实验前未使用过其他药物，禁食 12 h。

2 方法与结果

2.1 色谱条件 Acquity UPLC BEH C_{18} 色谱柱（50 mm × 2.1 mm，1.7 μm）；流动相为乙腈-0.1% 甲酸水；体积流量为 0.4 mL/min；柱温 40 ℃；进样量 2 μL；内标为槲皮素，梯度洗脱（0 ~ 1.5 min，20% ~ 60% 乙腈；1.5 ~ 2 min，60% ~ 95% 乙腈；2 ~ 2.5 min，95% 乙腈；2.5 ~ 2.6 min，95% ~ 20% 乙腈；2.6 ~ 3 min，20% 乙腈）。

2.2 质谱条件 离子源为电喷雾 ESI 源；正负离子检测模式扫描，扫描范围 m/z 100 ~ 1 500；毛细管电压 1.0 kV；离子源温度 150 ℃；脱溶剂气温度 500 ℃；锥孔气流量 50（L/Hr）；脱溶剂气流量 1 000（L/Hr）；氩气流量 0.15 mL/min；类叶升麻苷、胡麻属苷和内标槲皮素的锥孔电压分别为 30、36 和 40 V；质荷比 m/z 623.19→161.05（负离子模式，类叶升麻苷）、443.01→281.05（正离子模式，胡麻属苷）和 301.12→151.05（槲皮素，内标），见图 1。

2.3 对照品溶液的配制 分别精密称取胡麻属苷和类叶升麻苷标准品 10.02 mg，置于 10 mL 量瓶中，加 0.5 mL 甲醇溶解，超纯水稀释至刻度，即得胡麻属苷和类叶升麻苷质量浓度为 1 mg/L 的标准品储备溶液。精密称取槲皮素对照品 10.01 mg，置于 100 mL 量瓶中，甲醇溶解并稀释至质量浓度为 100 μg/L 的内标贮存溶液。取 1 mL 置于

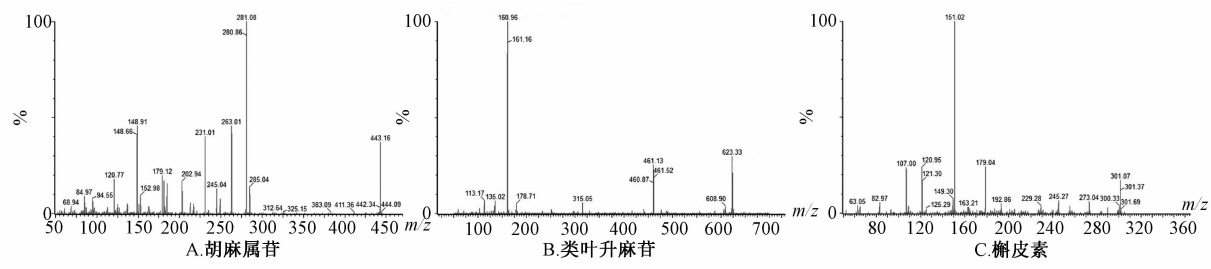


图 1 胡麻属苷、类叶升麻苷和槲皮素的质谱图

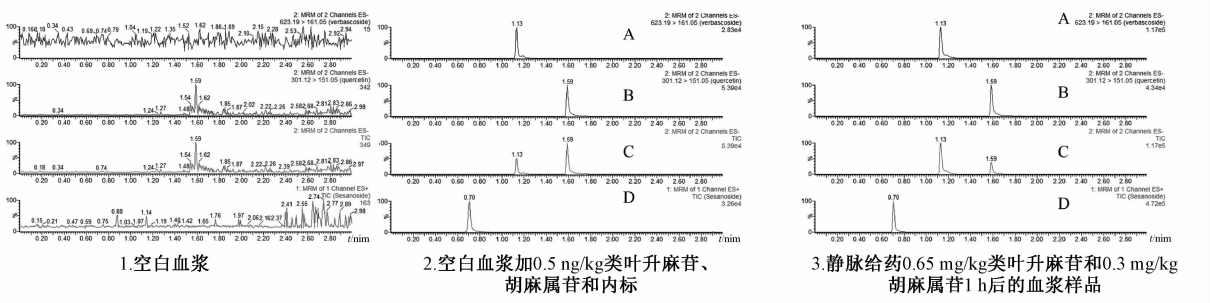
Fig. 1 Mass spectra of sesamoside, verbascoside and quercetin

100 mL量瓶中，甲醇稀释至刻度，摇匀，即得 1 μg/L内标标准溶液。

2.4 血浆样本的处理 取血浆样品 50 μL，加入 20 μL 槲皮素（1 μg/mL）和 100 μL 冰乙腈沉淀，涡旋 2 min，将样品在 4 ℃下 13 000 r/min 离心 10 min，转移上清液，置于 1.5 mL 离心管中，并取 2 μL 进样检测。

2.5 方法学验证

2.5.1 系统适应性及方法专属性 在“2.1”项和“2.2”项条件下，分别取大鼠空白血浆、空白血浆加类叶升麻苷、胡麻属苷和内标的标准品，以及大鼠给药 1 h 后的血浆样品，按照“2.4”项下方法上样检测。结果，类叶升麻苷的保留时间为 1.13 min，胡麻属苷的保留时间为 0.70 min，内标槲皮素的保留时间为 1.59 min，组分之间分离度良好，并在相应离子通道中不受内源性物质干扰，见图 2。



A. 类叶升麻苷 B. 槲皮素 C. 总离子流 D. 胡麻属苷

A. verbascoside B. quercetin C. total ion current D. sesamoside

图 2 血浆中胡麻属苷和类叶升麻苷的代表性色谱图

Fig. 2 Typical chromatograms of verbascoside and sesamoside in plasma

2.5.2 标准曲线和定量下限 分别精密吸取上述对照品贮备液，置于 8 个 100 mL 量瓶中，甲醇定容配成质量浓度为 5、10、25、50、100、250、500 和 1 000 ng/mL 的胡麻属苷对照溶液和 10、25、50、100、250、500、1 000、2 500 ng/mL 的类叶升麻苷对照溶液。取空白血浆 100 μL，加入 10 μL 上述对照溶液，涡旋混匀，配成质量浓度为 0.5、1、2.5、5、10、25、50 和 100 ng/mL 的胡麻属苷血浆样品溶液和 1、2.5、5、10、25、50、100 和 250 ng/mL 的类叶升麻苷血浆样品溶液，按“2.4”项下方法处理后进行进样，记录峰面积。以胡麻属苷和类叶升麻苷的峰面积与内标峰面积的比值为纵坐标（Y），血药质量浓度为横坐标（X）进行回归；以信噪比（S/N）>10 为考察标准，计算两者的定量下限。结果，类叶升麻苷在 1 ~ 250 ng/mL 范围内线性关系良好，回归方程为 $Y = 2.985\,4 \times 10^{-5}X - 0.003\,389\,43$，$r = 0.998\,9$，最低定量限为 0.2 ng/mL；胡麻属苷在 0.5 ~ 100 ng/mL 范围内线性关系良好，回归方程为 $Y = 3.894\,67 \times 10^{-5}X - 2.806\,13 \times 10^{-5}$，$r = 0.998\,6$，最低定量限为 0.1 ng/mL。然后，对 6 个分别含 0.2 ng/mL 类叶升麻苷和 0.1 ng/mL 胡麻属苷的血浆样品处理后，进行色谱分析，得前者平均回收率为 98.22%，RSD 为 7.14%；后者平均回收率为 103.43%，RSD 为 8.45%。而且，两者最低定量下限回收率 RSD 均 <15%。

2.5.3 精密度、准确度和回收率 取 2、25 和 250 ng/mL 类叶升麻苷以及 1、9 和 90 ng/mL 胡

麻属苷血浆样品溶液，按“2.4”项下方法处理后进样测定，并分别在 1 d 和连续 3 d 内进样，共 6 次，计算方法回收率、日内和日间精密度，得到峰面积 A1。另取空白血浆，按“2.4”项下方法处理，加入相同质量浓度的标准品和内标溶液，进样分析，得到峰面积 A2，计算提取回收率。结果，两种成分的日内和日间精密度 RSD 均 < 8.84%，见表 1。

表 1 血浆中胡麻属苷和类叶升麻苷的精密度和回收率（n = 6）

Tab. 1 Precisions and recoveries of sesamoside and verbascoside in plasma（n = 6）

成分	加入量 /(ng·mL^{-1})	日内 /(ng·mL^{-1})	精密度 /%	日间 /(ng·mL^{-1})	精密度 /%	方法回收率/%	提取回收率/%
类叶升麻苷	2	2.11 ± 0.17	8.20	2.14 ± 0.17	8.05	105.33 ± 8.64	84.27 ± 6.91
	25	25.39 ± 0.31	1.21	25.06 ± 0.60	2.38	101.55 ± 1.22	82.99 ± 4.52
	250	242.23 ± 13.55	5.59	243.90 ± 11.67	4.78	96.89 ± 5.42	83.70 ± 7.05
胡麻属苷	2	1.04 ± 0.09	8.84	1.04 ± 0.06	5.43	103.89 ± 9.18	83.20 ± 4.52
	25	8.94 ± 0.59	6.67	8.86 ± 0.39	4.37	99.34 ± 6.63	82.91 ± 4.30
	250	86.29 ± 3.32	3.84	86.47 ± 3.52	4.08	95.88 ± 3.69	82.17 ± 2.92

2.5.4 基质效应 测定空白基质中分别添加至质量浓度为 2、25 和 250 ng/mL 的类叶升麻苷和 1、9 和 90 ng/mL 的胡麻属苷血浆样品溶液，和相同质量浓度的对照品溶液，按“2.4”项下方法处理后进样测定，将空白基质中待测物的峰面积 A2 和相应对照品的峰面积 A3 比较，计算胡麻属苷的基质效应，计算公式为基质效应 =（A2/A3）× 100%。结果表明，低、中、高质量浓度类叶升麻苷的基质效应分别为（100.96 ± 5.58）%、（93.98 ± 6.78）% 和（92.15 ± 5.58）%；胡麻属苷分别为（101.69 ± 3.58）%、（95.45 ± 5.41）% 和（93.97 ± 5.31）%；内标槲皮素为（93.26 ± 6.18）%，均符合生物样品测定要求。

2.5.5 稳定性考察 考察低、中、高质量浓度（2、25 和 250 ng/mL）的类叶升麻苷以及 1、9 和 90 ng/mL 的胡麻属苷血浆样品溶液，按“2.4”项下方法处理后于 0、2、4、8、12、24 h 进样测定。同法将样品置于 -80 ℃冰箱中保存，分别于第 1、5、15、30 天解冻，测定经历 1 次、3 次反复冻融的稳定性。结果，不同质量浓度的 RSD 均小于 10.0%，表明样品中胡麻属苷和类叶升麻苷在 24 h 内稳定，在 -80 ℃条件下至少稳定 1 个月。

2.6 大鼠体内药动学考察 取 SD 大鼠 6 只，总体质量（300 ± 20）g，独一味胶囊的剂量为 0.3 g/粒，人每次口服 3 粒，即人的口服剂量约为 0.144 mg/kg，换算得大鼠的灌胃剂量为 0.9 mg/kg，但有点偏少，为了得到准确的血药浓度，将灌胃剂量提高至 3 mg/kg，并将舌下静脉给药剂量降低至灌胃给药的 1/10，即 0.3 mg/kg。精密称取 19.52 mg 类叶升麻苷和 9.01 mg 胡麻属苷，溶解在 1 mL 无水乙醇中，用水补齐至 10 mL，舌下静脉单次给药 0.65 mg/kg 的类叶升麻苷和 0.3 mg/kg的胡麻属苷。于给药前（空白）和给药后 0、0.033、0.25、0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、12 h，大鼠尾静脉取血约 200 μL，置于肝素化 1.5 mL 离心管中，13 000 r/min 离心 10 min，血浆于 -20 ℃冷冻保存。药代动力学参数采用 DAS3.0 软件计算，大鼠体内胡麻属苷和类叶升麻苷的药时曲线见图 3，药代动力学参数见表 2。

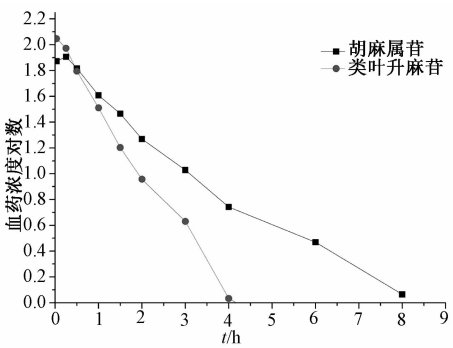


图 3 平均血药浓度-时间曲线

Fig. 3 Mean plasma concentration-time curves

表 2 胡麻属苷和类叶升麻苷的药代动力学参数（$\bar{x} \pm s$，n = 6）

Tab. 2 Pharmacokinetics parameters of sesamoside and verbascoside（$\bar{x} \pm s$，n = 6）

药代动力学参数	单位	胡麻属苷	类叶升麻苷
$t_{1/2}$	h	1.45 ± 0.28	0.70 ± 0.25
CL	L·(h·kg)$^{-1}$	2.38 ± 0.57	6.69 ± 1.15
C_{max}	ng·mL^{-1}	85.48 ± 17.82	113.01 ± 15.65
$AUC_{(0-t)}$	ng·(h·mL)$^{-1}$	128.79 ± 30.52	98.39 ± 16.52
$AUC_{(0-\infty)}$	ng·(h·mL)$^{-1}$	132.38 ± 30.93	98.69 ± 16.27
$R_AUC_{(t/\infty)}$	%	97.23 ± 1.43	99.65 ± 0.62
$MRT_{(0-t)}$	h	1.48 ± 0.38	0.83 ± 0.09
$MRT_{(0-\infty)}$	h	1.79 ± 0.27	0.85 ± 0.11
V_z	L·kg^{-1}	5.56 ± 1.60	5.30 ± 1.73

3 讨论

独一味为我国藏族、蒙古族和纳西族等民间常用草药，具有抗炎、抑菌、抗病毒等活性，以及抑制血小板凝集等作用[8]。目前关于独一味胶囊中胡麻属苷和类叶升麻苷含有量的测定文献较多，有关于后者的大鼠药代动力学和组织分布研究[10]，但尚无同时检测两种成分的药代动力学文献。本实验从大鼠血浆中胡麻属苷和类叶升麻苷含有量的检测出发，研究两者在大鼠体内的药代动力学特征，采用 UPLC-MS/MS 法，样本检测用时较少，并具有较高的灵敏度。在应用沉淀蛋白的方法时，比较了高氯酸、甲醇和乙腈，发现高氯酸酸性较强，对质谱影响较大；甲醇沉淀在质谱中容易出现溶剂峰，影响出峰时间，而乙腈不会出现上述问题[15-17]。样本处理仅需要 50 μL 血浆，大大减少大鼠采血的压力，保证每个采血时间点的准确性。比较两种成分的响应值，可知 0.1% 甲酸水溶液作为水相，具有较高的响应值和峰型，其最低定量限分别为 0.2 和 0.1 ng/mL，比文献报道更低，并具有良好的分离度[9-11]。

类叶升麻苷的离子扫描模式为负离子，需要失去一个 H^+ 才可得到母离子；胡麻属苷的离子扫描模式为正离子，需要得到一个 H^+ 才可得到母离子，Waters XEVO TQD 三重四级杆质谱仪可以完成正负离子通道同时扫描，得到相应待测物。选择槲皮素作为内标，是因为其结构与胡麻属苷和类叶升麻苷相似，都具有多个羟基，并且在样品处理过程中具有良好的回收率。检测发现，三者之间具有良好的分离度。

药代动力学参数显示，胡麻属苷在大鼠体内的分布和消除半衰期，以及平均滞留时间较长；类叶升麻苷在大鼠体内的分布和消除半衰期，以及平均滞留时间较短。两者在大鼠体内均呈现特征性的二室动力学和非线性药代动力学特征。

本实验采用 Acquity UPLC BEH C_{18} 色谱柱（50 mm × 2.1 mm，1.7 μm），检测一个样本仅需要 3 min，适合高通量的药动学实验。本实验从大鼠血浆中同时检测胡麻属苷和类叶升麻苷含有量，并研究两者在大鼠体内的药代动力学特征。结果表明，该方法简便、快速、灵敏，非常适于大鼠体内胡麻属苷和类叶升麻苷的药代动力学研究，为研究独一味胶囊体内作用规律和临床药动学研究提供实验数据。

参考文献：

[1] 袁 涛，王 森，顿 珠，等. 藏药独一味的研究进展[J]. 中成药，2014，36(9)：1958-1961.
[2] 林 娟，高 莉，霍仕霞，等. 类叶升麻苷对东莨菪碱致小鼠学习记忆障碍的改善作用[J]. 中国中药杂志，2012，37(19)：2956-2159.
[3] 高 莉，林 娟，张富春，等. 类叶升麻苷对 *D*-半乳糖致衰老小鼠抗氧化作用的研究[J]. 中国药理学通报，2013，29(10)：1440-1443.
[4] 高璟春，张金超，陈 瑶，等. 类叶升麻的化学成分研究[J]. 中国中药杂志，2007，32(21)：2256-2259.
[5] 高运玲，潘 正，张 涛，等. HPLC 测定独一味不同制剂中 4 种环烯醚萜苷的含量[J]. 中成药，2010，32(1)：71-74.
[6] 刘 婕，许 浚，张铁军. HPLC 法测定独一味中类叶升麻苷[J]. 现代药物与临床，2009，24(3)：166-168.
[7] 郑晓珂，刘媛媛，冯卫生，等. 天然苯乙醇苷类化合物研究进展[J]. 中国新药杂志，2011，20(3)：230-234.
[8] 颜 芳，曾光尧，谭健兵，等. 植物中苯乙醇苷类化合物研究进展[J]. 中南药学，2013，11(5)：358-362.
[9] 胡惠平，蔡 垠，陶莹莹，等. RP-HPLC 法同时测定独一味地上部分中 Sesamoside、Phlorigidoside C 的含量[J]. 药学与临床研究，2011，19(6)：515-517.
[10] 甘 萍，霍仕霞，白 鹏，等. 类叶升麻苷在大鼠体内的药代动力学及组织分布研究[J]. 中国药理学通报，2014，30(3)：417-420.
[11] 王 争，邓瑞雪，杨友亮，等. HPLC 法同时测定糙苏中 3 个苯乙醇苷类化合物含量[J]. 药物分析杂志，2011，31(4)：668-670.
[12] Di Giancamillo A，Rossi R，Pastorelli G，*et al*. The effects of dietary verbascoside on blood and liver oxidative stress status induced by a high n-6 polyunsaturated fatty acids diet in piglets[J]. *J Anim Sci*，2015，93(6)：2849-2859.
[13] 潘 正，高运玲，张 涛，等. HPLC 法测定独一味根中环烯醚萜苷和苯乙醇苷[J]. 中草药，2011，42(2)：279-281.
[14] Alipieva K，Korkina L，Orhan I E，*et al*. Verbascoside-a review of its occurrence，(bio) synthesis and pharmacological significance[J]. *Biotechnol Adv*，2014，32(6)：1065-1076.
[15] 吴春美，王双虎，胡国新，等. 超高效液相串联质谱法测定大鼠血浆中西酞普兰及其代谢产物的血药浓度[J]. 中国临床药理学杂志，2014，30(12)：64-67.
[16] 雷旭伟，王双虎，胡国新，等. 超高效液相串联质谱法快速测定 CYP2C9 酶活性[J]. 中国药师，2014，17(11)：1804-1808.
[17] 陈健苗，王双虎，周云芳，等. UPLC-MS/MS 法检测人血浆中莫西沙星浓度[J]. 中国现代应用药学，2014，31(12)：1503-1507.